



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA  
RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la  
Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : **Biologie Animale.**

قسم : **بيولوجيا الحيوان**

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : **Sciences de la Nature et de la Vie**

Filière : **Sciences Biologiques**

Spécialité : ***Toxicologie***

Intitulé :

---

**L'IMPACT D'UN TRAITEMENT PAR UN EXTRAIT AQUEUX D'UNE  
PLANTE MEDICINALE SUR LA GLYCEMIE ET LE PROFIL  
LIPIDIQUE CHEZ DES RATS SAINS ET DES RATS RENDUS  
DIABETIQUES PAR LA STREPTOZOTOCINE**

---

Présenté et soutenu par : LAKACHE Maroua

Le : 01 /07/2017

ZEGHIB Roufeida

HOUADEG Khouloud

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury :** AMEDDAH Souad

Pr- UFM Constantine.

**Rapporteur :** BOULDADJ Redouane

MAA- UFM Constantine.

**Co-rapporteur :** BAHRI Laid

MAA- UFM Constantine.

**Examineurs :** BENREBAI Mouad  
DEKDOUK Nadia

MCA- UFM Constantine.  
MCB- UAB Batna

*Année universitaire  
2016- 2017*



## *Remerciements*

Nous remercions Allah le tout puissant de nous avoir donné le courage et la volonté de mener à terme ce présent travail.

Nous adressons nos remerciements aux personnes qui nous ont aidées dans la réalisation de ce mémoire et tous ceux qui nous ont soutenues de près comme de loin.

Nous exprimons nos plus vifs remerciements à monsieur BOULDJADJ Redouane en tant qu'encadreur de ce mémoire ; il nous a guidé dans la conduite de ce travail et nous a aidé à trouver des solutions pour avancer ; nous tenons à le remercier également pour sa patience et sa disponibilité tout au long de ce mémoire.

A monsieur BAHRI Laid, note co-encadreur pour son aide , sa disponibilité et patience.

Nous remercions les membres de jury d'avoir bien voulu accepter de juger ce travail :

Notre professeur AMEDDAH Souad ; pour son soutien , ses conseils avisés et ses remarques judicieuses durant ces années d'études ainsi pour avoir accepté de présider ce jury.

Monsieur BENREBAI Mouad maitre de conférences à l'université de Constantine pour son orientation, ainsi que madame DEKKOUK Nadia maitre de conférences à l'université El Hadj Lakhdar Batna qui ont bien voulu examiner ce travail.

Nos remerciements s'étendent également à tous nos enseignants qui ont contribué à notre formation durant les années des études. Leurs conseils riches d'enseignements et leurs encouragements ont été pour nous des apports déterminant dans la réalisation de ce travail

Vifs remerciement

## *Dédicaces*

*Avec une immense joie je dédie mon travail à :*

*Mes parents :*

*Ma mère Rachida, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.*

*Mon père Samir, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Quisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.*

*Ma grand-mère Guamra,*

*Mes tantes , cousins, cousines et mes amies qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité.*

*Mes Enseignants qui doivent voir dans ce travail la fierté d'un savoir bien acquis permettez-moi donc de vous en exprimer*

*ma reconnaissance et mes très cordiaux remerciements*

*A tous ceux qui me sont chers.*

*Maroua*

## *Dédicasses*

*Louange à Allah, seigneur de l'univers, le tout puissant et Miséricordieux,  
qui m'a inspiré et comblé de bienfaits, je lui rends grâce.*

*Avec un énorme plaisir, un cœur ouvert et une immense joie, que je dédie ce  
mémoire à mes chers parents, que nulle dédicace ne puisse exprimer mes sincères  
sentiments, pour leur patience illimitée, leur encouragement continu, leur aide, en  
témoignage de mon profond respect et amour pour leur grand sacrifice.*

*A mon seul et unique frère Mohamed Hour Essalem qu'il trouve ici toute  
ma gratitude pour son soutien tout au long de mes études.*

*A mes chères amies, mes souhaits de bonheurs, de santé et de succès*

*En fin je voudrai dédier ce mémoire à toute personne ayant participés de près  
ou de loin à la réalisation de ce travail.*

*Roufeida*

## *Dédicaces*

*Je dédie ce travail à mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour,  
leur tendresse, leur soutien tout au long de mes études,*

*A ma chère sœur Ikram pour son encouragement permanent, et son  
soutien moral.*

*À mes frères Islem et Haithem*

*A mes oncles, tantes, cousins et cousines*

*A mes amies*

*khouloud*

# SOMMAIRE

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
INTRODUCTION.....	1

## SECTION I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

### I.LE DIABETE SUCRE

1.1Généralité.....	3
Classification du diabète .....	3
I.2.1. Le diabète type1.....	3
1.2.1.1. Physiopathologie du diabète de type 1.....	4
Facteurs génétiques.....	4
Facteurs environnementaux.....	5
Agents infectieux.....	5
Facteurs diététiques.....	5
Facteurs immunitaires.....	5
I.2.2. Diabète type .....	6
I.2.2.1. Physiopathologie du diabète de type 2.....	6
Résistance à l'insuline.....	6
Dysfonctionnement des cellules $\beta$ .....	8
Production hépatique du glucose (PHG) .....	9
I.3. Les complications liées au diabète.....	9
3.1. Complications microangiopathiques .....	9
3.1.1. Rétinopathie .....	9
I.3.1.2. Néphropathie.....	10
I.3.1.3. Neuropathie .....	10
3.2. Complications macroangiopathique .....	11

3.2.1. La maladie coronaire.....	11
3.2.2. Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) .....	11
I.3.3. Autres Complications .....	11
<b>II. TRAITEMENT DU DIABETE.....</b>	<b>13</b>
II.1. Contrôle alimentaire (régime) .....	13
II.2. L'activité physique.....	14
II.3. Traitement médicamenteux.....	14
II.3.1. Agents hypoglycémiant oraux .....	14
II.3.1.1. Médicaments qui augmentent la sécrétion de l'insuline.....	15
A Les sulfonylurées ou sulfamides hypoglycémiant (SH).....	15
B Les glinides (ou les glitinides).....	15
II.3.1.2. Médicaments qui augmentent la sensibilité à l'insuline.....	16
Les biguanides.....	16
thiazolidinediones (TZD) ou glitazones.....	16
II.3.1.3. Médicaments qui modifient l'absorption intestinale du glucose.....	17
II.3.1.4. Les médicaments à effet incrétine.....	17
II.3.2. L'insulinothérapie.....	18
<b>III.PLACE DE LA PHYTOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DU DIABETE.....</b>	<b>19</b>
III.1 Histoire des plantes médicinales.....	19
III.2. Les formes de préparations et les voies d'administration des plantes .....	19
III.2.1. Les tisanes et décoctions (plante en l'état) .....	20
III.2.1.1. L'infusion.....	20
III.2.1.2. La décoction simple .....	20
III.2.2. Macération aqueuse .....	20
III.2.3. Teintures .....	20
III.2.4. Extraits (liquides et solides) .....	21
III.3. précautions d'emploi .....	21
III.4. Utilisation de la médecine traditionnelle et alternative en thérapie traditionnelle du diabète .....	21
III.5. Utilisation des plantes médicinales en médecine traditionnelle pour le traitement du diabète en Algérie .....	22
III.7. Principes actifs hypoglycémiantes des plantes médicinales .....	26

<b>III.7.1. Alcaloïdes</b> .....	27
<b>III.7.2. Polyphénols</b> .....	27
<b>III.7.3. Terpènes</b> .....	28
<b>III.7.4. Polysaccharides</b> .....	28
<b>IV MODÈLES DU DIABÈTE</b> .....	29
<b>IV.1. Modèles in vitro</b> .....	29
<b>IV.2 Modèles in vivo</b> .....	29
<b>IV.2.1. Modèles animaux du diabète de type 1</b> .....	30
<b>IV.2.1.1 Modèles animaux induits par des substances chimiques</b> .....	30
<b>IV.2.1.2. Modèles animaux induits chirurgicalement</b> .....	30
<b>IV.2.2. Modèles animaux du diabète de type 2</b> .....	31
<b>IV.2.2.1. Modèles induits par le régime alimentaire</b> .....	31
<b>IV.2.2.2. Modèles de diabète génétique</b> .....	32
<b>IV.2.2.2.1. Modèles animaux spontanés</b> .....	32
<b>IV.2.2.2.2. Modelés induits par des techniques de génie génétique</b> .....	32
<b>SECTIONII .MATERIELS ET METHODE</b>	
<b>I.1. Matériel animal (Entretien des animaux)</b> .....	33
<b>I.2. Matériel végétal (Récolte de la plante)</b> .....	33
<b>I.3. Matériel chimique et appareils</b> .....	33
<b>I.3.1. Réactifs</b> .....	33
<b>I.4- APPREILS</b> .....	34
<b>II.METHODES</b> .....	34
<b>II.1. Méthodes d'extraction</b> .....	34
<b>II.1.1. Préparation de l'extrait aqueux infusé</b> .....	34
<b>II.1.2. Préparation de l'extrait hydroalcoolique</b> .....	34
<b>II.2. Méthodes de caractérisation quantitative des polyphénols et des flavonoïdes</b> .....	37
<b>II.2.1. Dosage des polyphénols totaux</b> .....	37
<b>Principe</b> .....	37
<b>Méthode de dosage</b> .....	37
<b>II.2 2. Dosage des flavonoïdes totaux</b> .....	37
<b>Principe</b> .....	37
<b>Méthode de dosage</b> .....	38
<b>II.3. Méthodes de l'étude des effets hypoglycémians et antidiabétique de l'extrait aqueux de la plante</b> .....	38

<b>II.3.1. Etude des effets dose-réponse de l'extrait aqueux sur la glycémie de rats normoglycémiques</b> .....	38
<b>II.3.2. Etude des effets dose-réponse de l'extrait aqueux de la plante lors du test de tolérance au glucose (Mesure de la glycémie chez les rats prétraités)</b> .....	39
<b>II.3.3. Etude de l'activité antidiabétique de l'extrait aqueux de la plante chez des rats rendus diabétique par streptozotocine</b> .....	39
<b>II.3.3.1. Induction du diabète</b> .....	39
<b>II.3.3.2. Traitement des animaux</b> .....	40
<b>II.3.3.3. Prélèvement sanguin et mesure des paramètres physiologique</b> .....	40
<b>II.3.3.4. Récupération des organes</b> .....	41
<b>II.3.3.5. Méthodes de dosage des paramètres biochimiques du sang</b> .....	41
<b>A. Dosage du glucose</b> .....	41
<b>-Principe</b> .....	41
<b>B. Dosage du cholestérol total</b> .....	42
<b>-Principe</b> .....	42
<b>C. Dosage des triglycérides</b> .....	42
<b>-Principe</b> .....	42
<b>D. Dosage du cholestérol HDL</b> .....	43
<b>III. EVALUATION STATISTIQUE</b> .....	43

### SECTION III : RESULTATS ET DISCUSSION

<b>I. Caractérisation quantitative des extraits de la plantes</b> .....	44
<b>I.1.Teneur des extraits en polyphénols</b> .....	44
<b>I.2. Teneur des extraits en flavonoïdes</b> .....	46
<b>II. Méthode de l'étude des effets hypoglycemiant et anti diabétique de l'extrait aqueux de la plante</b> .....	47
<b>II.1. Etude des effets dose-réponse de l'extrait aqueux sur la glycémie de rats normoglycémiques</b> .....	47
<b>II.2. Etude des effets dose-réponse de l'extrait aqueux de la plante lors du test de tolérance au glucose (Mesure de la glycémie chez les rats prétraités)</b> .....	48
<b>II.3. Etude de l'activité antidiabétique de l'extrait aqueux de la plante chez des rats rendus diabétique par streptozotocine</b> .....	51
<b>II.3.1. Effet de l'extrait aqueux de la plante sur les paramètres physiologiques</b> .....	51
<b>II.3.2. Effet de l'extrait aqueux de la plante sur les paramètres biochimiques du sang</b> .....	56

<b>II.3.2. 1. Glycémie</b> .....	56
<b>II.3.2. 2. Profile lipidique</b> .....	58
<b>Conclusion</b> .....	61
<b>Références bibliographiques</b> .....	

# Liste des abréviations

**%** : Pourcentage

**C°** : degré celsius

**µg/ml** : Microgramme par millilitre

**4-AAP** : Le 4 Aminoantipyrine

**ADA**: L'association américaine du diabète

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**ADOs** : Agent hypoglycémiant oraux

**ADP**: Adénosine di phosphate

**ADOPT** : A Diabètes Outcome Progression Trial

**AGE**: Advanced glycation end stage product

**AlCl<sub>3</sub>** : Trichlorure d'aluminium

**ALX**: Alloxane

**ATP**: Adénosine triphosphate

**AVC** : Accidents vasculaire cérébrale

**CH<sub>2</sub>O** : Formaldéhyde

**DID** : Diabète insulino-dépendants

**DT1** : Diabète type I

**DT2** : Diabète type II

**EAG** : Equivalent de l'acide gallique

**EQU** : Equivalent en Quercétine

**EXT** : Extrait

**FCR** : Le Folin-Ciocalteu

**GLP-1**: Glycagon -like peptide 1

**GLUT** : Glucose transporter

**HDL**: High Density Level

**HIT** : Hyper Tension Artérielle

**IDDM** : Insulin-dependent diabetes mellitus

**LDL**: Low density lipoprotiene

**NAD**: Nicotinamide Adénine dinucléotide

**NADH** : Nicotinamide Adénine dinucléotide d'hydrogène

**ONAB** : Office National des animaux du Bétail d'Alger

**PPAR** : Peroxisome prolifération Activated Récepteurs

**PDP** : Pied Diabétique

**PHG** : Production Hépatique du glucose

**SCC** : Score Colique Coronaire

**SH** : Sulfamides Hypoglycémiant

**STZ** : Stréptozotocine

**TTE** : Troubles Trophique des extrémités

**TG**: Tri glycérides

**TZD**: Thiazolidinediones

**VLDL**: very low density lipoprotein

# Liste des tableaux

	<b>pages</b>
Tableau 1 (a): Plantes utilisées en Algérie possédant une activité antidiabétique .....	23
Tableau 1 (b): Plantes utilisées en Algérie possédant une activité antidiabétique .....	24
Tableau 2(a) : Quelques plantes hypoglycémiantes utilisées en Algérie et leurs mécanismes d'action .....	25
Tableau 2(b) : Quelques plantes hypoglycémiantes utilisées en Algérie et leurs mécanismes d'action .....	26
Tableau 3 : Influence de l'administration de l'extrait aqueux de la plante (400 mg/kg pendant quatre semaines) sur le taux de consommation journalière de nourriture.....	53
Tableau 4 : Influence de l'administration de l'extrait aqueux de la plante (400 mg/kg pendant quatre semaines) sur le taux de consommation journalière d'eau.....	54

# Liste des figures

	<b>page</b>
Figure 1: Les acteurs de la physiopathologie du diabète de type 2.....	7
Figure 2: Représentation schématique des phénomènes de glucotoxicité et de lipotoxicité conduisant à la défaillance progressive de la fonction cellulaire $\beta$ -pancréatique .....	8
Figure 3 :Illustration des sites et des mécanismes d'action principaux des différentes classes d'antidiabétiques oraux .....	15
Figure 4: Préparation de l'extrait aqueux de la plante .....	35
Figure 5: Préparation de l'extrait méthanolique de la plante .....	36
Figure 6 : Droite d'étalonnage de l'Acide Gallique ((Moyenne $\pm$ SD de trois essais).....	44
Figure 7 : Teneurs en polyphénols totaux dans les extraits équivalant d'acide gallique .....	45
Figure 8 : Droite d'étalonnage de quercétine (Moyenne $\pm$ SD de trois essais).....	46
Figure 9 : Teneurs en flavonoïdes totaux dans les extraits équivalant quercétin.....	47
Figure 10: Effet dose-réponse de l'extrait aqueux de la plante et de la metformine sur la concentration sérique du glucose chez les rats normglycémiques.....	48
Figure 11: Évolution en fonction du temps de la glycémie chez des rats hyperglycémiques prétraités avec traités avec l'extrait aqueux ou la metformine.....	49
Figure 12: L'influence de l'administration de l'extrait aqueux de la plante sur le poids corporel. (400 mg / kg pendant 28 jours).....	52
Figure 13: L'influence de l'administration de l'extrait aqueux de la plante (400 mg / kg pendant 28 jours) sur le volume urinaire.....	55
Figure 14: Influence de l'administration de l'extrait aqueux de la plante sur la glycémie des différents groupes de rats (400 mg/kg pendant 28 jours).....	56
Figure 15: Effet de l'extrait aqueux de la plante sur le profil lipidique.....	58

## Résumé

Le diabète peut être défini comme un état de carence relative ou absolue de la sécrétion insulinique endogène, couplé ou non à un état d'insulinorésistance. Le traitement actuel du diabète est efficace dans la baisse de la glycémie, cependant le contrôle adéquat quotidien de la glycémie est très difficile à atteindre dans la plupart des cas, ce qui conduit à long terme à l'émergence de complications très sérieuses. Au cours des dernières décennies une attention particulière a ciblé l'utilisation des plantes médicinales dans le traitement et le contrôle de cette maladie. L'objectif de cette étude était d'estimer le possible effet hypoglycémiant et hypolipidémiant d'un l'extrait aqueux d'une plante médicinale chez des rats sains et des rats rendus diabétiques par streptozotocine. Dans un premier temps, notre étude a montré que l'extrait méthanolique est plus riche en polyphénols que l'extrait aqueux ( $256,39 \pm 0,02$  mg EAG /g EXT contre  $209,53 \pm 0,006$  mg EAG /g EXT) et qu'ils ont presque le même taux en flavonoïdes ( $50,91 \pm 0,19$  contre  $49,55 \pm 0,24$  mg EQU/g EXT). Egalement, en réalisant un test de tolérance, On a constaté que l'extrait aqueux de la plante possède une activité hypoglycémiant dose-dépendante. Dans une 3<sup>ème</sup> partie de ce travail, un diabète expérimental a été induit chez des rats mâles de souche Wistar albinos par une injection intrapéritonéale de la STZ (60mg/kg). Un traitement par un extrait aqueux de la plante été donné par voie orale à une dose quotidienne de 40 mg/kg pendant 28 jours. Les résultats obtenus, montrent clairement que la streptozotocine induit chez l'animal un diabète caractérisé par une hyperglycémie, une hyperlipidémie et un dérèglement des facteurs biologiques (polyphagie, polyurie, polydipsie, perte du poids). Cependant, l'administration orale de l'extrait aqueux pendant 28 jours à une dose journalière de 400 mg/kg a provoqué une nette diminution de la concentration sérique de glucose (59.92%), du cholestérol total (17.91 %), des triglycérides (4.20 %). D'autre part, l'administration de l'extrait aqueux de la plante a permis d'améliorer les paramètres physiologiques chez ces rats, en diminuant la polyphagie, la polydipsie et la polyurie, et en protégeant ces rats contre la perte massive du poids corporel chez les rats diabétiques traités par rapport aux diabétiques témoins. En conclusion, la présente étude suggère que l'extrait aqueux de la plante a un effet bénéfique sur le contrôle de diabète par diminution de la glycémie, du profil lipidique et la régulation des facteurs biologiques. Toutefois, de nouvelles études sont nécessaires afin d'identifier les molécules biologiquement actives pour donner avec précision le/les mécanisme(s) moléculaire(s) responsable(s) de ces effets.

**Mots clés :** Diabète, Plante médicinale, Hypoglycémique, Hypolipidique, Streptozotocin.

## Abstract

Diabetes can be defined as a state of relative or absolute deficiency of endogenous insulin secretion, coupled or not with a state of insulin resistance. The current treatment of diabetes is effective in decreasing blood glucose levels, but adequate daily blood glucose control is very difficult to achieve in most cases, which in the long term leads to the emergence of very serious complications. In recent decades particular attention has focused on the use of medicinal plants in the treatment and control of this disease. The objective of this study was to estimate the possible hypoglycemic and hypolipidemic effect of an aqueous extract of a medicinal plant in healthy rats and rats rendered diabetic by streptozotocin. First, our study showed that the methanol extract is richer in polyphenols than the aqueous extract ( $256, 39 \pm 0.02$  mg EAG / g EXT against  $209.53 \pm 0.006$  mg EAG / g EXT) and They have almost the same rate in flavonoids ( $50.91 \pm 0.19$  versus  $49.55 \pm 0.24$  mg EQU / g EXT). Also, by performing a tolerance test, it has been found that the aqueous extract of the plant has an hypoglycemic dependent dose activity. In a third part of this work, an experimental diabetes was induced in male rats of Wistar albino strain by an intraperitoneal injection of STZ (60 mg / kg). Treatment with an aqueous extract of the plant was given orally at a daily dose of 40 mg / kg for 28 days. The obtained results shows clearly that streptozotocin induces diabetes in the animal characterized by hyperglycemia, hyperlipidemia and dysregulation of biological factors (polyphagia, polyuria, polydipsia, weight loss). However, oral administration of the aqueous extract for 28 days at a daily dose of 400 mg / kg resulted in a marked decrease in serum glucose (59.92%), total cholesterol (17.91%), triglycerides ( 4.20%). On the other hand, the administration of the aqueous extract of the plant made it possible to improve the physiological sittings in these rats, by decreasing polyphagia, polydipsia and polyuria and protecting these rats from the massive loss of weight In the treated diabetic rats compared to the control diabetics. In conclusion, the present study suggests that the aqueous extract of the plant has a beneficial effect on the control of diabetes by decreasing blood glucose, lipid profile and regulation of biological factors. . However, new studies are needed to identify biologically active molecules to accurately describe the molecular mechanism (s) responsible for these effects.

**Keywords:** Diabetes, Medicinal plant, Hypoglycemic, Hypolipidic, Streptozotocin.

## الملخص

يمكن تعريف داء السكري كحالة نقص نسبي أو مطلق من إفراز الأنسولين الذاتي، قد يكون مرتبطاً أو غير مرتبط بمقاومة هذا الأخير. العلاج الحالي لمرض السكري فعال في خفض نسبة السكر في الدم، ولكن من الصعب السيطرة على نسبة السكر اليومية في معظم الحالات، وهذا ما يؤدي على المدى الطويل إلى ظهور مضاعفات خطيرة للغاية. في العقود الأخيرة تم التركيز بشكل خاص على استخدام النباتات الطبية في العلاج والسيطرة على هذا المرض. والهدف من هذه الدراسة هو تقدير تأثير المستخلص المائي من إحدى النباتات الطبية على نسبة السكر في دم الجرذان السليمة وأخرى المصابة بالسكري المستحدث بـ Streptozotocine في البداية أظهرت الدراسة أن مستخلص الميثانولي غني بمادة البولي فينول أكثر من المستخلص المائي ( $256.39 \pm 0.02$  ملغ / EAG غ (EXT مقابل  $209.53 \pm 0.006$  ملغ / EAG غ (EXT) بينما لديهما تقريبا نفس المعدل من الفلافونيدات ( $50.91 \pm 0.19$  و  $49.55 \pm 0.24$  مقابل EQU ملغ / غ (EXT) وبين اختبار التحمل أن المستخلص النباتي له القدرة على خفض نسبة السكر في الدم. في الجزء الثالث من هذا العمل، تم استحداث مرض السكري التجريبي عند ذكور الجرذان البيضاء من سلالة ويستار عن طريق حقن ( $60\text{mg/kg}$ ) من STZ داخل الصفاق. وتم تجريب العلاج بالمستخلص المائي للنبات عن طريق الفم بجرعة يومية تقدر ب 400 ملغ / كغ لمدة 28 يوماً. وأظهرت النتائج التي تم الحصول عليها بشكل واضح أن مرض السكري الذي يسببه STZ يتميز بارتفاع السكر والدهون في الدم والاختلال بالعوامل البيولوجية ( نهام، بوال، عطاش، وفقدان الوزن). اعطاء جرعة 400 ملغ / كغ من المستخلص المائي لمدة 28 يوماً تسببت في انخفاض كبير في مستوى السكر في الدم (59.92%)، الكوليسترول (17.91%) والدهون الثلاثية (4.20%). من ناحية أخرى حسن المستخلص المائي للنبات المعلمات الفسيولوجية عند هذه الجرذان، وخفض النهام، العطاش والبوال، وأمن حماية ضد فقدان الوزن عند الجرذان المصابة بداء السكري مقارنة مع الجرذان السليمة. في الختام أظهرت الدراسة أن مستخلص النبتة المستخدم في الدراسة له أثر ايجابي في التحكم في داء السكري وذلك بخفضه لمستوى الجلوكوز والليبيدات في المصل وضبط العوامل الفيزيولوجية. ومن الضروري مواصلة هذا العمل بدراسات أخرى من أجل معرفة المركبات الثانوية وإعطاء بدقة الآلية أو الآليات المسؤولة عن هذه الآثار .

**كلمات البحث:** داء السكري، النباتات الطبية، نقص السكر في الدم، مخفض الدهون، Streptozotocin

# **Introduction**

## INTRODUCTION

### **Problématique :**

Le diabète, représente un groupe hétérogène de maladies métaboliques et constitue un véritable problème de santé publique dans le monde. Il touche environ 366 millions de personnes, sur tous les continents, soit environ 4% de la population mondiale (Al-Achi, 2005) et il devrait être augmenté à 435 millions d'ici 2030 (Shahidul, 2011). Il est responsable de 9% de la mortalité totale, tuant chaque année 4 millions de malades ce qui prend les proportions d'une véritable épidémie (Ravi *et al.*, 2005). En Algérie, le diabète reste cependant une réalité préoccupante puisqu'il s'agit de la deuxième maladie chronique après l'hypertension. Le nombre des diabétiques en Algérie est passé d'un million de personnes en 1993, à plus de 2500000 en 2007, soit 10% de la population en 2010 (Dali-Sahi *et al.*, 2012).

La pathologie, caractérisée par une hyperglycémie permanente résultant d'un déficit de sécrétion de l'insuline ou à l'incapacité de l'organisme à utiliser efficacement l'insuline qu'il sécrète, d'où la classification du diabète en deux types spécifiques: le diabète de type I (diabète insulino-dépendant) qui se définit comme la conséquence d'une destruction sélective des cellules  $\beta$  insulinosécrétrices (Dubois-Laforgue, 2007). Le diabète de type II (diabète non insulino-dépendant) qui résulte d'une utilisation inadéquate de l'insuline par l'organisme (Gunzet, 2012).

L'hyperglycémie chronique du diabète est associée à long terme des dommages, un dysfonctionnement et finalement l'incapacité des organes, en particulier les yeux, les reins, les nerfs et le système cardiovasculaire (Bouhouche, 2014). Environ 50 % des sujets diabétiques meurent de complications cardiovasculaires et de 10 à 20 % meurent d'insuffisance rénale (Selihi *et al.*, 2015).

La thérapeutique du diabète de type 1 repose sur l'insulinothérapie, seul moyen de combler la carence insulinique. Dans le diabète de type 2, elle repose sur des actions destinées à diminuer l'insulinorésistance : régime alimentaire, exercice physique, perte de poids, inhibition de l'absorption intestinale de glucose, produits augmentant la capture cellulaire périphérique de glucose ou rétablissant la sensibilité à l'insuline, ou produits augmentant la sécrétion endogène d'insuline. Ces produits sont donc des antidiabétiques ou antihyperglycémifiants.

Devant l'augmentation considérable du nombre de diabétiques et les effets secondaires des médicaments antidiabétiques, au cours des dernières décennies, une attention particulière a ciblé l'utilisation des plantes médicinales dans le traitement et le contrôle de cette maladie conformément aux recommandations de l'OMS.

Actuellement, plus de 400 plantes traditionnelles utilisées pour le traitement du diabète sucré ont été enregistrées, mais seulement un petit nombre d'entre elles ont subi un enregistrement scientifique et une évaluation médicale afin de confirmer leurs efficacités.

L'Algérie est considérée parmi les pays connus pour sa diversité taxonomique vu sa position biogéographique privilégiée et son étendu entre la Méditerranée et l'Afrique subsaharienne. Elle représente est une plate-forme géographique très importante qui mérite d'être explorée dans le domaine de la recherche de molécules hypoglycémiantes originaires de plantes qui ont pour longtemps servi à une grande tranche de population comme moyen incontournable de médication.

C'est pourquoi, nous nous sommes intéressés à étudier l'activité antidiabétique d'une plante utilisée en médecine traditionnelle en Algérie pour traiter le diabète.

Le présent travail vise à étudier l'effet hypoglycémiant et antidiabétique d'un extrait aqueux d'une plante médicinale sur des rats sains et des rats rendus diabétiques par streptozotocine.

Notre travail sera présenté comme suit : une première partie est une synthèse bibliographique. Le premier chapitre est consacré à un rappel sur les différents types de diabètes et leurs complications. Nous avons ensuite abordé un deuxième chapitre sur les traitements du diabète de type I et du diabète de type II. Dans le troisième chapitre, on a abordé la place de la phytothérapie dans le traitement du diabète. Nous avons enfin, dans un dernier chapitre, fait un survol bibliographique sur les modèles de diabète utilisés dans la recherche scientifique. La deuxième partie décrit le matériel et les méthodes utilisés lors du travail expérimental. La troisième partie de ce mémoire expose l'ensemble des résultats obtenus et la discussion. Elle traite 3 parties:

- La première sert à l'étude quantitative des polyphénols par le dosage des polyphénols totaux et des flavonoïdes.
- La deuxième sert à l'évaluation des effets dose-réponse de l'extrait aqueux de la plante sur des rats normoglycémiques et des rats post-traités par le glucose (lors du test de tolérance au glucose).
- La dernière sert à l'étude du pouvoir antidiabétique de l'extrait aqueux plante, suite à un traitement de 28 jours à la dose quotidienne de 400 mg/kg, par mesure de quelques paramètres physiologiques, de la concentration sérique de glucose et de la concentration des lipides (cholestérol total, cholestérol-HDL et triglycérides) chez des rats sains et des rats rendus diabétiques par la streptozotocine.

# **Rappels bibliographiques**

## I. LE DIABETE SUCRE

### I.1. Généralité :

La glycémie représente la concentration de glucose dans le sang. Ce dernier est une molécule essentielle pour le fonctionnement cellulaire car elle est la principale source d'énergie. Fournie par l'alimentation, elle pénètre dans l'organisme au niveau de l'intestin et est distribué dans tout l'organisme grâce au sang. Une partie du glucose sanguin est transformé sous forme de glycogène, forme de réserve de glucose, stocké principalement dans le foie et mobilisable à tout moment pour compenser une glycémie trop basse.

Tous ces mécanismes complexes sont sous la régulation de plusieurs hormones dont fait notamment partie l'insuline, principale hormone ayant pour rôle une diminution de la glycémie par différents mécanismes lorsque celle-ci est trop haute. Le matin, à jeun, la glycémie est de l'ordre de 5,5 mM soit 1 g/l chez l'homme. Un repas glucidique l'accroît temporairement jusqu'à 1,2 à 1,3 g/l. après un jeûne de 24 h, elle reste aux environs de 0,6 à 0,7 g/l.

Le diabète sucré est un trouble métabolique caractérisé par la présence d'une hyperglycémie chronique attribuable à un défaut de la sécrétion d'insuline ou de l'action de l'insuline par le pancréas soit des deux à la fois (Goldenberg *et al*, 2013). L'hyperglycémie chronique se complique à la longue de lésions atteignant les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux (Caquet, 2012).

Le diagnostic de diabète peut être établi de trois façons différentes, qui, en l'absence d'une hyperglycémie évidente devront être confirmées par une deuxième mesure :

- La présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux)  $> 2$  g/l (11,1 mmol/l).
- Une glycémie  $> 1,26$  g/l (7,0 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises.
- Une glycémie (sur plasma veineux)  $> 2$  g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose.

### I.2. Classification du diabète

La classification de l'Association américaine du diabète (ADA), universellement adoptée depuis 1997, distingue les diabètes de type 1 et les diabètes de type 2.

#### I.2.1. Le diabète type 1

Il remplace le terme de diabète insulino-dépendant, et représente 5 à 10 % des cas de diabète. Il peut se manifester à tout âge, mais il est plus fréquent chez l'enfant et l'adulte jeune. Bien que certaines formes soient associées à des infections virales ou des facteurs

environnementaux encore mal définis (Little *et al.*, 2008). Le DT1 correspond à la destruction de la cellule beta aboutissant habituellement à une carence absolue en insuline (Drouin *et al.*, 1999).

Le DT1 est divisé en deux sous-types, le diabète de type 1 auto-immun et le diabète idiopathique :

- **Le diabète de type 1 auto-immun** (90 % des diabètes de type 1) : la destruction des cellules bêta est due à un processus auto-immun dont témoigne la présence dès la phase préclinique de la maladie, d'auto-anticorps dirigés contre divers constituants des îlots de Langerhans (Caquet, 2012 ). La destruction des cellules bêta peut être rapide (enfants et adolescents) ou plus lente (adultes) (Drouin *et al.*, 1999). L'interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux est à l'origine de ce processus (WHO, 1985; WHO, 1999).
- **Le diabète type 1 idiopathique** : correspond à une minorité de sujets (Drouin *et al.*, 1999). Il se développe en l'absence d'auto-anticorps décelables. Chez les Africains, il se traduit parfois par une acidocétose révélatrice après laquelle l'insulinothérapie n'est plus nécessaire (Caquet, 2012).
- La seule thérapie possible dans le diabète type 1 est la mise sous insuline puisqu'il existe une carence absolue en insuline (Brue *et al.*, 2008 ) Les antidiabétiques oraux n'ont aucune indication dans le traitement du DT1 (Brue *et al.*, 2008).

### 1.2.1.1. Physiopathologie du diabète de type 1

L'histoire naturelle du diabète de type 1 est mal connue. Elle est classiquement décrite en trois phases: une phase de latence, définie par la prédisposition génétique; une phase préclinique, caractérisée par une activation du système immunitaire contre les cellules d'îlots, au cours de laquelle des autoanticorps et des lymphocytes T autoréactifs sont détectables; une phase clinique, hyperglycémique, survenant lorsque environ 80 % des cellules B ont été détruites (Dubois-Laforgue, 2007).

Il est probable qu'il existe une susceptibilité individuelle de développer un diabète insulino-dépendant, et qu'un ou plusieurs facteurs environnementaux soient déterminants pour l'émergence clinique de ce diabète.

#### A- Facteurs génétiques

La transmission du DT1 n'obéit pas à un modèle mendélien, mais est complexe, reflétant son caractère multigénique : il est admis que la maladie résulte de l'effet combiné de plusieurs gènes, ayant individuellement un poids faible, interagissant entre eux mais également avec des facteurs non génétiques (Dubois-Laforgue, 2007).

Jusqu'à présent, seule l'approche gène-candidat a permis d'identifier des gènes de susceptibilité au DT1, qui sont tous impliqués dans l'étape de présentation antigénique. L'approche du génome entier a permis de localiser une quinzaine de régions de susceptibilité (*IDDM*), mais ces locus demandent pour la plupart confirmation et les gènes impliqués restent à caractériser (Dubois-Laforgue, 2007).

Le risque pour une mère DID d'avoir un enfant diabétique est environ 2% alors que le risque est de 4 à 5 % lorsque c'est le père qui est diabétique ID (Bouhouche, 2014).

## **B- Facteurs environnementaux**

La prédisposition génétique n'est pas seule responsable du diabète de type 1 (Rodier, 2001). Chez l'homme, le rôle de l'environnement dans la physiopathologie du DT1 a été évoqué sur des arguments indirects.

### **- Agents infectieux**

Les agents infectieux, en particulier de nombreux virus, ont depuis longtemps été incriminés dans le déclenchement ou l'amplification de la réponse auto-immune conduisant au DT1. Les observations de diabète aigu succédant à une destruction des cellules B par une infection cytopathogène restent exceptionnelles, en dehors du cas de la rubéole congénitale qui se complique d'un authentique diabète auto-immun dans 10 à 20 % des cas après un délai de 5 à 25 ans. Le lien entre infection virale et DT1 repose sur des arguments épidémiologiques et donc indirects, et concerne essentiellement les entérovirus (Dubois-Laforgue, 2007).

### **- Facteurs diététiques**

Dans les pays scandinaves, il a été noté une prévalence plus élevée de diabète de type 1 chez les nourrissons nourris au lait de vache que chez ceux qui étaient allaités par leur mère. La démonstration de la présence au diagnostic d'anticorps anti-albumine bovine a fait suspecter un rôle toxique de certaines protéines du lait de vache. En fait, une partie de la molécule d'albumine bovine présenterait des analogies de structure avec certaines protéines des cellules B et pourrait ainsi s'avérer immunogène (Rodier, 2001).

### **- Facteurs immunitaires**

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immunitaire due à la destruction des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans par des cellules T (Bouhouche, 2014).

Bien que la destruction des cellules  $\beta$  par médiation des cellules T, l'implication des anticorps ont été d'une grande importance, permettant un diagnostic précis et la prédiction des individus risquant de développer ce type de diabète (Bouhouche, 2014).

## I.2.2. Diabète type 2

Il remplace le terme de diabète non insulino-dépendant. Il est retrouvé chez 3 % de la population. Il représente 90 à 95 % des cas de diabète et résulte d'une dysfonction de l'insuline (Little *et al.*, 2008). Il débute habituellement après l'âge de 40 ans (Ganong, 2005). Cette maladie non auto-immune (Roche, 2010), multifactorielle et polygénique, est déterminée par l'interaction de plusieurs gènes, qui ne s'expriment qu'en présence de facteurs environnementaux favorisants (déséquilibre alimentaire, sédentarité, surpoids, vieillissement) (Slama, 2000).

Son mode de début est insidieux et très fréquemment la maladie n'est découverte qu'après plusieurs années d'évolution, parfois à l'occasion de complications (Blickle, 2011).

En général, les individus atteints de ce type de diabète ne sont pas dépendants de l'insuline exogène. Toutefois, ils peuvent en avoir besoin pour le contrôle de la glycémie plasmatique, si les autres ressources telles que la diète, l'activité physique ou les agents oraux hypoglycémiantes ne donnent pas les résultats escomptés (WHO, 2003).

### I.2.2.1. Physiopathologie du diabète de type 2

Pendant de nombreuses années, le diabète de type II a été considéré comme une maladie liée à l'insulino-résistance, alors que la fonction pancréatique ne devenait anormale qu'à partir du moment où la glycémie à jeun commençait à s'élever (DeFronzo, 1988 ; Benhaddou andaloussi, 2009). Aujourd'hui, il semble que les deux processus de perte de fonction pancréatique et d'aggravation de l'insulino-résistance évoluent de façon parallèle, plus au moins indépendamment l'un de l'autre. En effet, la perte précoce de la fonction pancréatique devient un acteur à part entière apparaissant très tôt dans la maladie et joue un rôle majeur dans la physiopathologie du diabète de type II (Pratley et Weyer, 2001 ; Benhaddou andaloussi, 2009).

Les principales incohérences impliquées dans étiopathie du diabète de type 2 sont : 1) Insulino-résistance ; 2) dysfonctionnement des cellules bêta ; 3) une augmentation de la production hépatique de glucose.

#### A. Résistance à l'insuline

La résistance à l'insuline est une diminution de son action inhibitrice de la production endogène et stimulatrice de l'utilisation périphérique du glucose (Rigalleau *et al.*, 2007). L'insulino-résistance concerne virtuellement tous les diabétiques de type 2. Détectable 10 à 20 ans avant le diagnostic, même en l'absence d'obésité, sa présence prédit la survenue ultérieure de la maladie chez les sujets apparentés (Rigalleau *et al.*, 2007).

Le principal site de l'insulino-résistance est le muscle, dans lequel le défaut est localisé en aval du récepteur de l'insuline, au niveau de la voie métabolique non oxydative du glucose, la

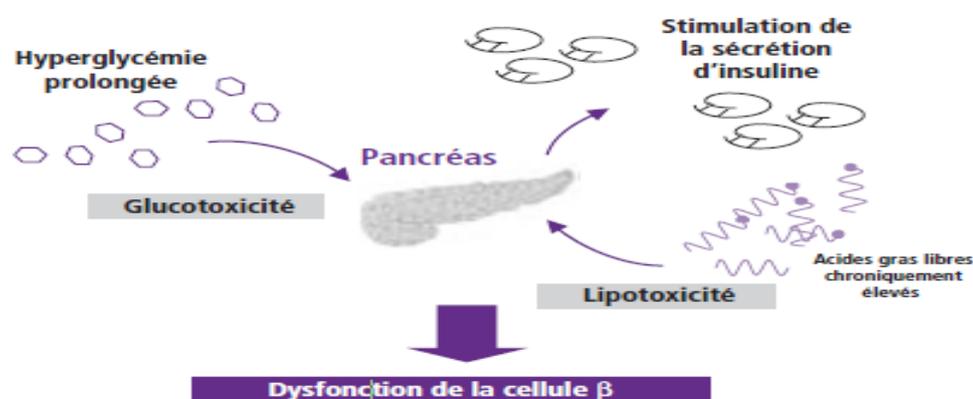


## B- Dysfonctionnement des cellules $\beta$

Les altérations de l'insulinosécrétion sont le dénominateur commun de toutes les formes de diabètes. Elles apparaissent tôt dans l'histoire du DT2, dès le stade de l'hyperglycémie modérée à jeun et de l'intolérance au glucose (Guillausseau et Laloï-Michelin, 2003).

Dans des conditions physiologiques, en dehors de toute susceptibilité au DT2, la cellule  $\beta$  augmente sa production d'insuline en fonction des besoins, et la glycémie reste normale. Il existe de fait une relation hyperbolique entre insulinosécrétion et insulinosensibilité chez des sujets non diabétiques. Un exemple en est fourni dans l'obésité, qui est caractérisée par une insulino-résistance qui a pour conséquences une augmentation de la masse de cellules  $\beta$  et de la production d'insuline pour faire face à la diminution de l'insulinosensibilité. Cet enchaînement est appelé phénomène de compensation de l'insulino-résistance par la cellule  $\beta$  (Guillausseau et Laloï-Michelin, 2003). Avec l'âge, cette capacité de régénération diminue et on observe une sensibilité accrue des cellules béta humaines aux effets néfastes du glucose (Maedler *et al.*, 2006). Si cette compensation de l'insulino-résistance est absente ou simplement insuffisante la glycémie s'élève. Il apparaît d'abord une simple hyperglycémie modérée à jeun (1,10 à 1,25 g/l) ou une intolérance au glucose, puis un diabète franc (Guillausseau et Laloï-Michelin, 2003).

Les mécanismes proposés pour expliquer la réduction progressive de l'insulinosécrétion sont nombreux. L'hypothèse la plus plausible à ce jour fait intervenir les concepts de glucotoxicité et de lipotoxicité. L'exposition chronique de la cellule  $\beta$  à l'hyperglycémie et à des concentrations élevées de triglycérides et d'acides gras libres altère de façon progressive et irréversible l'insulinosécrétion induite par le glucose. Le rôle de la glycation avancée des protéines (AGE), et notamment celle du promoteur du gène de l'insuline pourrait être aussi en cause, tout comme celui des radicaux libres et de l'agression radicalaire, ou celui des dépôts d'une substance de nature amyloïde, ou amyline, observés dans les îlots de Langerhans des DT2 (Rigalleau *et al.*, 2007).



**Figure 2 :** Représentation schématique des phénomènes de glucotoxicité et de lipotoxicité conduisant à la défaillance progressive de la fonction cellulaire  $\beta$ -pancréatique (Girard, 2005).

### **C- Production hépatique du glucose (PHG)**

Le foie est le principal organe producteur de glucose à jeun dont la production basale est augmentée chez les diabétiques de type II. De nombreuses études ont observé une corrélation positive entre la production hépatique du glucose et le degré de l'hyperglycémie à jeun. L'augmentation de la production hépatique de glucose serait principalement due à une stimulation de la gluconéogenèse (DeFronzo *et al.*, 1992 ; Benhaddou andaloussi, 2009). Chez les diabétiques, parmi les facteurs principaux responsables de la sur-activation de cette voie métabolique, nous pouvons mentionner la présence de l'hyperglucagonémie et les taux élevés des acides gras libres circulants (DeFronzo *et al.*, 1992 ; Benhaddou andaloussi, 2009).

### **I.3. Les complications liées au diabète :**

Les deux types de diabète peuvent entraîner des complications au niveau de plusieurs parties du corps et peuvent augmenter le risque général de décès prématuré. Parmi les complications éventuelles figurent l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'insuffisance rénale, l'amputation des jambes, la perte de la vision et des lésions nerveuses. Pendant la grossesse, une mauvaise maîtrise du diabète augmente le risque de mortalité fœtale et d'autres complications (WHO, 2016).

Les complications chroniques du diabète, comprennent deux composantes : la microangiopathie et la macroangiopathie.

#### **I. 3.1. Complications microangiopathiques**

Les microangiopathies sont des complications fréquentes chez les diabétiques de type 1 (DT1) et de type 2 (DT2).

Le facteur déterminant de la microangiopathie est l'hyperglycémie chronique diabétique. Mais lorsqu'elle est suffisamment avancée pour être responsable d'une protéinurie ou de lésions rétinienne visibles au fond d'œil, le parfait équilibre glycémique semble avoir peu d'effet sur son évolution (Grimaldi et Bosquet, 1985).

##### **I. 3.1.1. Rétinopathie**

Le diabète est la principale cause de cécité de l'adulte dans les pays développés. Il est responsable de 10 % des cas les plus récents de cécité et d'environ 20 % des cas de cécité entre 45 et 74 ans. L'impact de la rétinopathie est plus élevée en cas de diabète de type 1 que de diabète de type 2. Après 15 ans d'amélioration, la majorité des patients diabétiques de type 1 ont une rétinopathie (Raccah , 2004 ) . Au bout de 20 ans, 60 % ont une rétinopathie proliférante. Dans le diabète de type 2 environ 20 % des patients ont une rétinopathie et on pense qu'elle a débuté au

moins 6,5 ans avant la découverte du diabète. Après 20 ans de diabète, environ 60 % des patients diabétiques de type 2 ont une rétinopathie et 20 % une forme proliférante (Raccach, 2004).

Les mécanismes physiopathologiques qui relient l'hyperglycémie chronique à la rétinopathie diabétique n'est pas encore bien connus. On incrimine la voie des polyols, l'accumulation d'AGE (advanced glycation end-stage products), l'activation de la protéine-kinase C et la voie de la glucosamine (Wémeau, 2014).

Le dépistage de la rétinopathie diabétique repose sur l'examen du fond d'œil, ou la rétinophotographie (Bichkle, 2011). Tandis que le traitement repose sur la photocoagulation des lésions ischémiques au laser (Brue *et al.*, 2008).

### **I.3.1.2. Néphropathie**

Le diabète est la première cause d'insuffisance rénale terminale en France. La présence d'une néphropathie multiplie par dix le risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 1 et par trois à quatre chez les individus atteints par le diabète de type 2 (Pillon, 2014). En 2008, le registre des pays développés montre que chez les patients nouvellement diagnostiqués comme étant insuffisants rénaux, 26 % avait une néphropathie hypertensive et 23 % une néphropathie diabétique. Quarante pour cent des patients nouvellement dialysés ont un diabète parmi lesquels 9 % ont un diabète de type 1. En 2006, chaque année, environ 3000 personnes diabétiques débutent une dialyse et ce chiffre devrait continuer à s'accroître (Bouhanick *et al.*, 2013)

### **I.3.1.3. Neuropathie :**

La neuropathie diabétique constitue une complication plutôt tardive, au moins cliniquement. Il est rare qu'elle précède la rétinopathie. Dans le diabète de type 2, et comme la plupart des complications, elle peut cependant être découverte précocement après le diagnostic, en raison de la fréquente et longue phase silencieuse d'hyperglycémie, mais aussi de l'action de toxiques neurologiques associés, comme le tabac ou l'alcool. La prévalence de la neuropathie diabétique est très variable selon les études et croît avec la durée du diabète. Cette complication concerne 50 % des diabétiques après vingt ans d'évolution de la maladie (Pillon *et al.*, 2014). Cela suggère l'existence de facteurs indépendants de l'état d'hyperglycémie dans la physiopathologie de la neuropathie. Ces facteurs pourraient être génétiques, mais également liés à l'environnement, et notamment nutritionnels (Raccach, 2004).

La physiopathologie de l'effet neurotoxique de l'hyperglycémie chronique est complexe et fait intervenir les produits terminaux de la glycation, le stress oxydatif, l'activation de la voie des polyols, le nitrite oxyde et l'atteinte ischémique des vasa-nervorum. Les lésions touchent aussi

bien le système nerveux périphérique que le système nerveux autonome, donc, l'expression clinique est multiple (Schlienger, 2014).

Le traitement repose fondamentalement sur l'équilibre de la glycémie et la limitation des facteurs favorisants (alcool) (Brue *et al.*, 2008).

### **I. 3.2. Complications macroangiopathique**

L'atteinte vasculaire concerne également les artères musculaires de calibre supérieur à 200 microns. Elle est qualifiée de macroangiopathie et se distingue, dans le diabète, par sa précocité (athérosclérose accélérée), sa fréquence et sa sévérité (les infarctus du myocarde sont plus souvent mortels) (Pillon *et al.*, 2014).

Ces dernières sont la première cause de mortalité chez la plupart des diabétiques (50 à 60% des décès) (Khalifa, 2009).

#### **I. 3.2.1. La maladie coronaire**

La maladie coronaire constitue la première cause de mortalité des diabétiques. Son dépistage reste difficile du fait de son caractère silencieux et des limites des examens non invasifs. De nouveaux outils apparaissent, comme la détermination du score calcique coronaire (SCC) qui mesure les dépôts de calcium dans les vaisseaux. Ces dépôts sont le reflet de l'athérosclérose coronaire. La très bonne valeur prédictive négative de ce score peut apporter une aide lors du diagnostic de maladie coronaire. Le SCC possède également un intérêt pronostique et permet de préciser le niveau de risque cardiovasculaire de ces malades (Bordier *et al.*, 2009).

#### **I. 3.2.2. Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) :**

Les accidents vasculaires cérébraux représentent la première cause de handicap et la seconde cause de décès à travers le monde. Les patients diabétiques ont un risque 1,5 à 3 fois plus élevé d'accident vasculaire cérébral, et en particulier d'infarctus cérébral, que les non diabétiques.

Cet excès de risque, qui est particulièrement marqué chez les sujets jeunes et les femmes, peut être réduit par des stratégies thérapeutiques efficaces qui visent au contrôle glycémique et à la prise en charge des co-morbidités telles que l'hypertension artérielle ou encore les dyslipidémies (Béjot et Giroud 2010).

#### **I.3.3. Autres Complications :**

Ce sont essentiellement les complications infectieuses cutanées, génito urinaires (infections urinaires et gynécologiques), pulmonaires (tuberculose), dentaires (abcès et infections dentaires) (Brue *et al.*, 2008).

Le diabète est associé à un risque élevé d'infections surtout bactériennes. Ceci serait lié à l'effet néfaste de l'hyperglycémie sur l'immunité cellulaire (Belouidhine et *al.*, 2013).

Les sujets diabétiques présentent aussi plus fréquemment des troubles trophiques des extrémités (TTE), c'est le pied diabétique (PDB), qui est devenu un problème majeur de santé publique avec un taux d'amputations de membres inférieurs toujours très élevé (Wémeau, 2014 ; Van, 2014).

Toutes ces complications aggravent de façon très importante le pronostic du sujet diabétique et ne sont pas toujours régressives, surtout si l'équilibre glycémique n'est pas maîtrisé ; ce sont les causes essentielles de morbidité et de mortalité du sujet diabétique, et elles altèrent considérablement sa qualité de vie (Brue *et al.*, 2008).

## II. Traitements du diabète

Le diabète reste à ce jour une maladie incurable. Les objectifs du traitement sont de maintenir l'équilibre glycémique, de stabiliser l'évolution de la maladie, de prévenir les hypoglycémies et l'acéto-acidose, de prévenir les complications et de lutter contre les facteurs de risque cardiovasculaire associés. Le contrôle de la maladie est toujours très individualisé et la coopération du patient est essentielle.

La normalisation du glucose sanguin a des effets bénéfiques sur le développement et la progression des rétinopathies, des néphropathies et des neuropathies. La réduction des facteurs de risque cardiovasculaire doit être orientée sur les facteurs de risque bien établis (HTA, dyslipidémie, obésité, tabagisme...).

Les traitements du diabète reposent sur un contrôle alimentaire, une activité physique régulière et l'administration d'agents hypoglycémiants et/ou d'insuline.

### II.1. Contrôle alimentaire (régime)

Les mauvaises habitudes alimentaires envahissent tout le champ diététique. Au plan quantitatif, les calories sont excédentaires, au plan qualitatif, les acides gras saturés sont consommés de manière prédominante et les fibres de plus en plus limitées (Halimi *et al.*, 1999).

Le régime alimentaire est à la base de tous les traitements du diabète. Chez le patient présentant un diabète de type 1, le principal objectif du régime est d'apporter des calories pour la croissance et l'exercice et de s'assurer d'une régularité de l'apport quotidien alimentaire de façon à ce que l'insuline soit disponible en coordination avec l'apport en carbohydrate. Dans le diabète de type 2, le régime est destiné, via une restriction calorique, à permettre au patient d'atteindre son poids idéal (Littele et Rhodus, 2007), équilibrer sa glycémie, et, par conséquent, limiter les conséquences du diabète sur l'organisme. (Blickle, 2011 ; Caroline, 2013). Le calcul du régime doit être fait selon l'estimation du poids idéal que devrait faire le patient, l'apport calorique total quotidien et la répartition de cet apport.

Tout régime, qui est approprié et adapté au cas par cas, repose sur les règles suivantes :

- les aliments contenant des taux significatifs de carbohydrates raffinés (monosaccharides et disaccharides, aliments qui, en général, ont une saveur sucrée) sont interdits. Les sucres non raffinés sont autorisés ;
- l'alimentation riche en fibre est encouragée ;
- les graisses animales (saturées) doivent faire l'objet d'un usage réduit ou mieux être remplacées par des huiles végétales (mono- ou poly-insaturées).

Ce simple régime est suffisant pour obtenir un contrôle satisfaisant dans les formes légères à modérées du diabète de type 2. En cas d'échec, ou si cette approche se révèle insuffisante, des agents hypoglycémiantes oraux sont préconisés.

## **II.2. L'activité physique**

De nombreux diabétiques évitent ou cessent toute activité sportive par crainte des hypoglycémies. Cependant, l'activité physique a des effets bénéfiques bien établis (Casillas *et al.*, 2009 ; Duclos *et al.*, 2009).

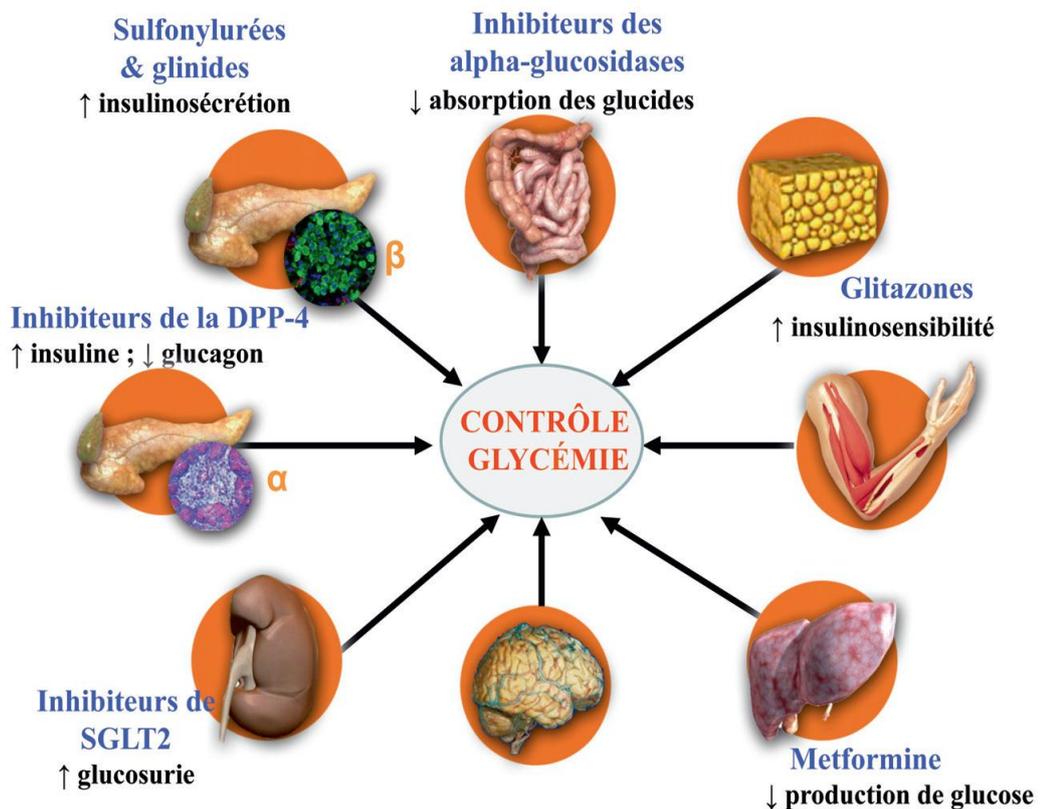
La pratique sportive entraîne une consommation supplémentaire de glucose par les muscles en travail ; dès que le glucose circulant est consommé, le foie produit une quantité équivalente de glucose pour éviter l'hypoglycémie. La production d'insuline diminue ; de plus, les muscles en travail sont plus « sensibles » à l'action de l'insuline. Ainsi, la glycémie reste quasiment constante, même pendant un exercice important. Si celui-ci dépasse 1 heure, il faut consommer des boissons ou aliments sucrés car le foie risque d'avoir épuisé ses réserves. Dans les heures qui suivent la fin de l'exercice, l'organisme reconstitue ses réserves, d'abord dans les muscles puis dans le foie, à partir du glucose sanguin (Beckers, 2016).

Les programmes d'exercices combinés ont contribué à réduire le tour de taille, l'Hb glycosylée, le cholestérol total, le cholestérol à lipoprotéines à basse densité, les triglycérides, la tension artérielle systolique et diastolique et ont contribué à augmenter la sensibilité à l'insuline, la masse maigre et le cholestérol LHD chez les personnes atteintes du diabète de type 2 (Sigal *et al.*, 2007 ; Cauza *et al.*, 2006).

## **II.3. Traitement médicamenteux**

### **II.3.1. Agents hypoglycémiantes oraux**

Les agents hypoglycémiantes (ADOs) sont destinés à réduire le niveau de glucose sérique en présence du diabète de type 2. Ils ne sont pas indiqués dans le diabète de type 1 ou dans le diabète de type 2 chez la femme enceinte ou chez le patient présentant une affection aiguë ou rénale (LITTLE et RHODUS, 2007). Ces médicaments sont classés par leur mode d'action : 1) augmenter la sécrétion d'insuline avec les sulfonylurées ou les glitinides; 2) augmenter la sensibilité à l'insuline avec un biguanide ou une thiazolidinedione (glitazone); 3) modifier l'absorption intestinale d'hydrates de carbone par un inhibiteur de l'alpha-glucosidase; 4) associer ces médicaments ou utiliser de nouveaux agents thérapeutiques tels que les analogues de la *Glucagon-like peptide-1* (GLP-1) ou les inhibiteurs de la dipeptidase de classe 4 qui dégrade normalement le (GLP-1; 5) Administrer de l'insuline exogène (LITTLE et RHODUS, 2007).



**Figure 3.** Illustration des sites et des mécanismes d'action principaux des différentes classes D'antidiabétiques oraux (Scheen, 2015).

### II.3.1.1. Médicaments qui augmentent la sécrétion de l'insuline

#### A. Les sulfonylurées ou sulfamides hypoglycémiantes (SH)

Premiers antidiabétiques oraux disponibles (Halimi *et al.*, 2008). Cette classe comprend : le gliclazide, le glibenclamide et le glimépiride (Andreelli *et al.*, 2011).

L'action princeps de ces ADOs consiste en une stimulation de l'insulinosécrétion par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas, par fermeture des canaux potassiques, indépendamment du niveau de la glycémie (Scheen, 2015). Les sulfonylurées sont donc uniquement utiles chez les patients qui ont encore une fonction résiduelle des cellules  $\beta$  (Ducobu, 2003). Ce mécanisme aveugle expose à un risque accru d'hypoglycémies, dont certaines peuvent être sévères, en particulier dans les populations fragiles (âgée, polymédiquée, avec insuffisance rénale ...etc) (Scheen, 2015).

#### B. Les glinides (ou les glitinides)

Ce sont des médicaments hypoglycémiantes, de très courte durée d'action, utilisés soit seuls, soit en combinaison. Ils sont différents structurellement des sulfonylurées, mais agissent sur le même récepteur au niveau d'un site différent. Ils se fixent avec une très grande affinité et se

détachent très rapidement de leur liaison. Ceci explique qu'ils stimulent plus vite la sécrétion d'insuline pendant un temps plus court (Ducobu, 2003).

### II.3.1.2. Médicaments qui augmentent la sensibilité à l'insuline

#### A. Les biguanides

Les biguanides, bien qu'ancienne famille de molécules, restent le traitement médicamenteux de première intention chez les diabétiques de type 2, en particulier en cas de surcharge pondérale. Le seul représentant de cette classe est la metformine, qui est actuellement le médicament le plus prescrit dans le monde (Pillon *et al.*, 2014 ; Faure, 2011 ; Rao, 2014).

La metformine est un alcaloïde isolé de *Galega officinalis* (Lilas français), une plante utilisée en médecine populaire de longue date. Son activité hypoglycémiante a été étudiée par le diabétologue français Jean Stern, qui a publié ses travaux en 1957. Elle a ensuite été développée par les laboratoires ARON, et commercialisée sous le nom de Glucophage (Scheen *et al.*, 2015).

La metformine agit par l'intermédiaire de trois mécanismes : en réduisant la production hépatique du glucose, en augmentant la sensibilité des cellules musculaires à l'insuline et en retardant l'absorption intestinale du glucose. Ainsi, la prise de ce médicament n'entraîne pas d'hypoglycémie. La metformine a également un effet favorable sur le métabolisme lipidique, en réduisant le cholestérol total, le LDL-cholestérol et le taux de triglycérides (Pillon *et al.*, 2014).

Le traitement par la metformine a démontré son efficacité dans la protection des risques cardiovasculaires chez le patient diabétique (survenue d'infarctus, d'accident vasculaire cérébral...), mais également dans la prévention des complications microvasculaires (rétinopathie, néphropathie...) (Faure, 2011).

#### B. Les thiazolidinediones (TZD) ou glitazones

Les glitazones ou thiazolidinediones représentent une nouvelle classe thérapeutique. Ces molécules se lient à des récepteurs nucléaires de type PPAR $\gamma$  (Peroxisome Proliferator Activated Receptor  $\gamma$ ) principalement exprimés dans le tissu adipeux, et expriment leurs effets métaboliques par leur intermédiaire (Girard, 2001).

Ces molécules agissent comme agonistes des récepteurs nucléaires PPAR $\gamma$  (pour *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) essentiellement présents dans les adipocytes. Ils sont considérés comme des agents insulinosensibilisateurs, et augmentent significativement les taux d'adiponectine (Scheen, 2015).

Ces médicaments provoquent une augmentation du poids en stimulant l'adipogenèse, mais ils entraînent une redistribution de la masse grasse, avec davantage de tissu sous-cutané et moins

de tissu viscéral. Dans ces conditions, la prise de poids n'impacte pas la sensibilité à l'insuline. Les glitazones diminuent la glycémie moins rapidement que la metformine et, surtout, que les SH, mais elles offrent une meilleure durabilité de l'effet anti-hyperglycémiant au long cours, comme démontré dans l'étude ADOPT. Elles ne provoquent pas d'hypoglycémie, ce qui est un autre avantage sur le plan métabolique (Scheen, 2015).

Ils améliorent la stéatose hépatique non alcoolique et protégeraient également à long terme les cellules bêta pancréatiques par le biais d'une diminution de la lipotoxicité (Charbonnel *et al.*, 2005).

### **II.3.1.3. Médicaments qui modifient l'absorption intestinale du glucose**

Les alphaglucosidases sont des enzymes présentes à la surface de la bordure en brosse des entérocytes et dont le rôle est d'hydrolyser les sucres complexes comme l'amidon, les dextrines et les saccharoses en monosaccharides assimilables. Les inhibiteurs des alphaglucosidases bloquent l'action de ces enzymes par inhibition compétitive, ralentissant ainsi la digestion et l'absorption des polysaccharides. Il existe deux produits : l'acarbose et le miglitol (Benmohammed, 2015).

### **II.3.1.4. Les médicaments à effet incrétine**

Les incrétines sont des hormones sécrétées par les cellules endocrines de l'intestin grêle à la suite de l'ingestion de nourriture (Bresee *et al.*, 2009). Il existe deux hormones intestinales, soit le GLP-1 (peptide-1 ressemblant au glucagon) et le GIP (polypeptide insulino-trope dépendant du glucose) (Bresee *et al.*, 2009). La production de cette hormone (GLP-1) en présence de glucose provoque un ralentissement de la vidange gastrique, permet de stimuler les cellules  $\beta$  du pancréas (sécrétion d'insuline) et de diminuer la réponse des cellules  $\alpha$  du pancréas (sécrétion de glucagon) (Aschner *et al.*, 2009). Il résulte de cet effet combiné une suppression de l'hyperglycémie par un captage accru du glucose dans les tissus ainsi qu'une augmentation des réserves de glucose dans le foie, et ce, sans risque d'hypoglycémie (Ekoe *et al.*, 2009).

Le GLP-1 a une courte demi-vie (une à deux minutes) en raison de sa dégradation rapide par la dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4) (Bresee *et al.*, 2009).

Il existe deux approches thérapeutiques permettant de prolonger l'action du GLP-1 chez un patient diabétique de type 2 : administrer un analogue du GLP-1 exogène plus stable, résistant à la DPP-4, tel que l'exénatide et la liraglutide, ou administrer un médicament inhibiteur de la DPP-4 afin de prolonger la courte demi-vie du GLP-1 endogène, tel que la sitagliptine, la Vildagliptine et la saxagliptine (Ekoe *et al.*, 2009).

### **II.3.2. L'insulinothérapie**

L'insuline est utilisée dans le traitement du diabète de type 1 et chez certains patients présentant un diabète de type 2. L'insuline se présente sous différentes préparations de durée d'action variable (lente, intermédiaire, courte, rapide) et d'origine diverse (humaine, bovine et porcine). Chaque variété d'insuline présente ses propres caractéristiques en termes de début, de pic et de durée d'activité.

En fait, chez le patient présentant un diabète de type 1, le traitement repose sur une insulinothérapie, associée à une éducation du patient et une prise en charge psychologique, à des règles hygiénodietétiques, une autosurveillance du patient par mesure de la glycémie capillaire, une adaptation si nécessaire du traitement et une surveillance de l'hémoglobine glyquée ainsi qu'une recherche périodique (annuelle) de complications microvasculaires.

Chez le patient présentant un diabète de type 2, après un bilan, un régime hypocalorique est institué. Une activité physique régulière qui sera poursuivie tout au long du traitement améliore la situation métabolique et, si un traitement médicamenteux apparaît bénéfique, une monothérapie (selon l'indice de masse corporelle) est débutée (metformine ou sulfamides ou inhibiteur des alphagucosidase). L'évaluation du traitement après 12 à 18 mois conduira à la poursuite du traitement initial ou une bithérapie sera engagée (sulfamide hypoglycémiant, metformine), si la monothérapie ne permet pas un contrôle adéquat de la glycémie (Littele et Rhodus, 2007).

### **III. PLACE DE LA PHYTOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DU DIABETE**

#### **III.1. Histoire des plantes médicinales**

La phytothérapie vient du grec « phyton », plantes, et « therapein », soigner. C'est donc l'usage des plantes médicinales à titre thérapeutique (Grancher, 2010). Elle repose en partie sur une pratique traditionnelle, fondée sur l'utilisation ancestrale et locale des plantes. Les plantes médicinales renferment de nombreux actifs (plus de 250) qui ont des activités thérapeutiques complémentaires ou synergiques. Ces actifs ont été étudiés et reproduits chimiquement pour être incorporés de nos jours dans de nombreux médicaments (IESVLP, 2015).

L'humanité n'a pas attendu la seconde moitié du XXe siècle pour se soigner. Depuis des millénaires, tous les peuples ont élaboré des médecines selon leur intelligence, leur génie, leur conception culturelle de la santé et de la maladie et les rapports qu'ils entretenaient avec leur environnement.

L'utilisation des plantes médicinales à des fins thérapeutiques est une pratique aussi vieille que l'histoire de l'humanité. D'après les données archéologiques et anthropologiques, cette pratique remontait à l'âge paléolithique moyen il y a quelque soixante mille ans. L'Homme, poussé par sa curiosité, fut tenté de goûter à tout ce qui lui tombait sous la main, s'exposant ainsi à de cuisantes confrontations aux immenses pouvoirs de créatures végétales apparemment inoffensives. Au fil des siècles, apprenant à distinguer le comestible du mortel, à se servir des substances toxiques aux dépens de leurs ennemis, à reconnaître les vertus curatives cachées dans leur environnement naturel, nos ancêtres nous ont légué une longue chaîne de savoirs traditionnels dont l'ensemble constitue la médecine traditionnelle actuelle (Eddouks *et al.*, 2007).

Depuis cette époque jusqu'à nos jours, les herbes, les baies, les racines et autres produits végétaux n'ont pas cessé d'être l'objet d'étude approfondies, si bien que chaque jour leurs vertus sont reconnues davantage, mieux comprises et plus utilement appliquées (Benhadou Andaloussi, 2009).

#### **III.2. Les formes de préparations et les voies d'administration des plantes :**

Les plantes médicinales ont de différentes formes de préparations qui peuvent avoir un effet sur la quantité d'ingrédient actif présent. L'âge de la plante, l'époque de l'année, et les parties de la plante à récolter peuvent également influencer son efficacité (Nogaret-Ehrhart, 2003).

Pour produire une préparation, on commence généralement par moulinier les parties de la plante qui ont des propriétés médicinales. La matière végétale ainsi moulue est appelée macérat. Selon le type de plante, le macérat peut être séché avant d'être moulu. On trempe ensuite le

macérat dans un liquide pour en extraire les ingrédients actifs. Ce liquide est appelé solvant, et il existe plusieurs méthodes pour effectuer cette opération (Bouxid, 2012).

### **III.2.1. Les tisanes et décoctions (plante en l'état)**

C'est la forme traditionnelle par excellence. La cellule végétale séchée dans les règles de l'art reste le meilleur réceptacle pour tous les principes actifs et rien ne remplace la tisane lorsqu'il faut drainer l'organisme.

#### **III.2.1.1. L'infusion**

On fait une infusion en versant de l'eau bouillante ou presque bouillante sur le macérat séché. Le thé est probablement l'une des formes d'infusion les plus connues. On peut laisser reposer l'infusion sous un couvercle de quelques minutes à plusieurs heures, selon la plante qu'on emploie et la force que l'on désire obtenir (Bouxid, 2012).

#### **III.2.1.2. La décoction simple**

Consiste à faire bouillir l'eau contenant la quantité préconisée de plantes, à maintenir l'ébullition pendant quelques minutes selon indications et laisser infuser 10 à 60 minutes. (Grancher, 2010)

#### **III.2.2. Macération aqueuse :**

On maintient la plante médicinale fragmentée dans l'eau froide, au frais, pendant 12 à 24 heures, on remue de temps en temps, on filtre, à utiliser dans les 6 heures (Bouxid, 2012) .

#### **III.2.3. Teintures :**

Le principe de la teinture consiste à capter les principes actifs de la plante en la faisant macérer, généralement dans de l'alcool. Les plantes sont donc mises dans de l'alcool à 60 degrés ou dans un mélange d'alcool et d'eau, pendant plusieurs semaines (entre deux et cinq). Le produit obtenu est ce que l'on appelle la teinture-mère. Il vaut mieux mettre des plantes sèches à macérer, car certaines plantes fraîches peuvent être toxiques (Bouxid, 2012).

Placez les plantes dans un bocal en verre, et versez l'alcool (ou le mélange alcool-eau) dessus. Fermez le bocal et conservez-le dans un endroit frais pendant quelques semaines, en secouant le pot de temps en temps. Filtrez ensuite le mélange et versez-le dans une carafe avant de mettre le liquide obtenu dans de petites bouteilles que vous étiquetterez. Si la teinture a plus de trois ans, il faut la re-filtrer (Nogaret-Ehrhart, 2003).

Les teintures présentent essentiellement deux avantages : elles peuvent se conserver pendant trois ans, et les principes actifs qu'elles contiennent sont rapidement absorbés par l'organisme (Bouxid, 2012).

**III.2.4. Extraits (liquides et solides) :**

Bien que les extraits soient semblables aux teintures, ils sont plus concentrés parce que l'alcool (ou l'autre solvant) est enlevé par distillation, une opération qui peut se faire à chaud ou à froid. Les extraits liquides ont été distillés jusqu'à ce que la plus grande partie de l'alcool ait disparu. Les extraits solides ont été distillés jusqu'à ce que tous les liquides aient disparu (Bouixid, 2012).

**III.3. précautions d'emploi :**

Certaines plantes contiennent des principes actifs qui peuvent être extrêmement puissants, d'autres sont toxiques à faible dose. Le fait que l'on n'utilise que des plantes ne signifie pas que cela est sans danger.

La pharmacologie reconnaît l'action bénéfique de certaines plantes et s'attache donc à extraire le principe actif. La consommation « brute » de la plante induit la consommation d'autres produits contenus dans la plante que le principe actif, ne permettant ainsi pas de connaître la dose exacte de principe actif ingéré entraînant un risque de sous-dosage ou de surdosage. Pour certains médecins phytothérapeutes, les autres principes vont atténuer les effets secondaires en entrant en interaction.

Il faut noter que la composition d'une plante peut varier d'un spécimen à l'autre, dépendant du terrain, des conditions de croissance, d'humidité, de température, d'ensoleillement, de même, il ne faut pas utiliser des plantes d'origine douteuse puisque les facteurs de pollution : la cueillette et les méthodes de conservation, de stockage... peuvent altérer les propriétés des plantes. Il convient aussi d'éviter les plantes sèches vendues sous sachet transparent car la lumière altère en partie leurs propriétés (Bouixid, 2012).

**III.4. Utilisation de la médecine traditionnelle et alternative en thérapie traditionnelle du diabète :**

Outre les approches thérapeutiques comprenant la diététique et l'exercice physique, l'insulinothérapie ou les hypoglycémifiants oraux, les individus souffrant de diabète ont recours, et ce depuis des temps immémoriaux, à la médecine traditionnelle pour traiter leur maladie, notamment en utilisant une variété de plantes. L'évaluation de l'effet antidiabétique de ces plantes et la recherche de principes actifs est une voie prometteuse de recherche de nouveaux produits antidiabétiques.

Plusieurs enquêtes ethnopharmacologiques ont été menées à travers le monde pour recenser les plantes antidiabétiques utilisées dans les différentes pharmacopées traditionnelles. Environ 1200 plantes, couvrant 725 genres différents et 183 familles de plantes dans le monde sont jugées

bénéfiques pour les diabétiques et utilisées à travers le monde. Bien que la majorité de ces plantes n'ont pas fait l'objet d'études détaillées, plusieurs de celles qui ont subi une analyse expérimentale ont montré une activité hypoglycémiante. Par ailleurs, certaines autres se sont avérées sans aucune action sur le métabolisme de glucides. Dans certains cas, les études ont même réussi à identifier les principes actifs responsables de l'activité hypoglycémiante.

D'ailleurs la metformine dérivée d'une approche d'usage traditionnelle de *Galéga officinalis* est un agent antidiabétique oral largement utilisé pour le contrôle du diabète type 2 en inhibant la néoglucogénèse hépatique, en réduisant la résorption intestinale du glucose et des acides aminés et en potentialisant l'effet de l'insuline ou des sulfamides hypoglycémiants.

Devant l'augmentation considérable du nombre de diabétiques, de nombreux chercheurs ont évalué l'action pharmacologique de ces plantes traditionnelles et donc leur intérêt en médecine quotidienne. Deux types de substances végétales semblent intéressantes ; celles qui agissent à la manière de l'insuline ou des autres médicaments hypoglycémiants en empêchant l'absorption du glucose au niveau intestinal, en augmentant la synthèse et la libération de l'insuline pancréatique, en diminuant celle du glucagon, en accélérant la consommation du glucose sanguin (absorption dans les cellules, synthèse du glycogène, des graisses ou des protéines). D'autres substances, principalement des tanins ; agissent sur le diabète lui-même au niveau cellulaire, en favorisant l'action de l'insuline (en diminuant la résistance à l'insuline), et sur les complications du diabète par leur pouvoir antioxydant et anti-enzymatique, neutralisant l'effet des radicaux libres et limitant la réaction inflammatoire dans les différents tissus. Certains extraits de plantes contiennent parfois ces deux types de substances ( Bouldjadj, 2009).

### **III.5. Utilisation des plantes médicinales en médecine traditionnelle pour le traitement du diabète en Algérie :**

Pendant longtemps, les remèdes naturels et surtout les plantes médicinales ont été le principal, voire l'unique recours de la médecine. En Algérie comme dans tous les pays du Maghreb et les pays en voie de développement, le recours à la médecine traditionnelle est largement répandu, et plusieurs remèdes à base de plantes utilisés individuellement ou en combinaison sont recommandés pour soigner le diabète sucré.

L'Algérie par sa position biogéographique offre une très grande diversité écologique et floristique, estimé à plus de 3000 espèces appartenant à plusieurs familles botaniques, dont 15% sont endémiques et restent très peu explorés, autant d'un point de vue phytochimique que d'un point de vue pharmacologique (Hanifi, 1991 ; Daira , 2016 ).

Des enquêtes ethnobotaniques récentes sont effectuées dans le but de répertorier les plantes médicinales antidiabétiques en Algérie. Bouzabata, 2013 a identifié 28 espèces de plantes traditionnellement utilisées pour traiter le diabète dans le nord-est de l'Algérie; Azzi *et al.*, 2012 ont identifié 60 espèces dans le sud-ouest et Allali *et al.*, 2008, 58 espèces dans la région nord-ouest. Ces résultats soulignent l'importance qu'occupe ce patrimoine végétal dans la pharmacopée traditionnelle et surtout dans le traitement du diabète.

L'effet antidiabétique de certaines plantes utilisées en Algérie est prouvé par de nombreuses études. Parmi ces plantes : *Marrubium vulgare L* (A.Boudjelal *et al.*, 2012), *Artemisia herba-alba Asso*, *Centaurium erythraea Rafn* (Hamza *et al.*, 2010), *Anabasis articulata* (Kambouche *et al.*, 2009).

Les plantes médicinales ayant un effet sur le diabète semblent agir à des niveaux différents. D'après les études pharmacologiques, plusieurs mécanismes d'action des groupements actifs ont été rapportés. Des exemples de plantes pour lesquels le mode d'action a été mis en évidence sont indiqués dans le tableau 1.

**Tableau 1 (a):** Plantes utilisées en Algérie possédant une activité antidiabétique :

Nom scientifique	Nom vernaculaire	Partie utilisée	principe actif
<i>Ficus carica L</i>	- Figue - Karmoss	- Fruits - Feuilles	- Polyphénols - Flavonoïdes
<i>Trigonella Foenum-greacum L</i>	- Fenugrec - Helba	- Graines - Feuilles	- Alcaloïdes - Flavonoïdes - saponine - Mucilages.
<i>Artemisia herba-alba Asso</i>	- Armoise blanche - Chih	- Parties aériennes	
<i>Ajuga iva L</i>	- Ivette - Chendgoura	- Plante entière	- Flavonoïdes
<i>Cinnamomum cassia</i>	- Cannelle - L-Qrfa	L'écorce du cannelier	- Polyphénols
<i>Allium sativum L</i>	- Ail - Touma	- Bulbes	- Flavonoïdes
<i>Allium cepa L</i>	- Oignon - Besla	- Bulbes Jus d'oignon	- Flavonoïdes
<i>Camellia Sinensis</i>	- Thé vert	- Feuilles	- Flavonoïdes

**Tableau 1 (b):** Plantes utilisées en Algérie possédant une activité antidiabétique :

Nom scientifique	Nom vernaculaire	Partie utilisée	principe actif
<i>Phoenix dactylifera L</i>	- Dattier - Nakhla	- Noyaux de dattes	- Composés phénoliques
<i>Olea europea L</i>	- Olive - Zitoun	- Feuilles	- Polyphénols - Oleuropeine
<i>Punica granatum L</i>	- Grenadier - Romman	- Epicarpe	- Alcaloïdes
<i>Marrubium vulgare</i>	- Marrube blanc - Maroubia	- Parties aériennes	- Flavonoïdes
<i>Centaurium erythraea Rafn</i>	- Petite centaurée - Meraet el h'nech	- Plante entière	- Flavonoïdes
<i>Anabasis articulata</i>	- Forssk	- Feuilles	- Saponines - Alcaloïdes - Flavonoïdes

### III.6. Mécanisme d'action des plantes médicinales antidiabétiques :

Les plantes possèdent plusieurs principes actifs qui leur permettent d'avoir une action sur l'organisme. Dans le cas du diabète, elles ont une action hypoglycémiante, dont le mécanisme diffère ainsi que le principe actif responsable (Boudix , 2012).

Sur le plan cellulaire et moléculaire, les plantes et animaux ne sont pas très différents dans leurs processus métaboliques .Le glucose est la source d'énergie métabolique et le plus important précurseur biosynthétique chez les plantes, ainsi le glucose peut être stocké ou mobilisé sous le contrôle hormonal chez les plantes comme chez les animaux (Boudix , 2012).

Une très grande variété de mécanismes est impliquée dans la baisse du niveau de glucose dans le sang. Ceci est dû à la grande variété de classes chimiques des constituants hypoglycémiants provenant des plantes. Certains de ces composés se révèlent véritablement hypoglycémiants et pourraient avoir un potentiel thérapeutique, alors que d'autres produisent simplement une hypoglycémie comme effet parallèle de leur toxicité, particulièrement hépatique (Ait Ouakrouch, 2015).

L'activité antidiabétique des plantes peut dépendre de plusieurs mécanismes (Ait Ouakrouch, 2015) :

- Réduction de la résistance à l'insuline.
- Stimulation de la sécrétion d'insuline à partir des cellules bêta ou/et inhibition du processus de dégradation de l'insuline.

- Apport de quelques éléments nécessaires comme le Calcium, le Zinc, le Magnésium, le Manganèse et le Cuivre pour les cellules bêta.
- Régénération ou/et réparation des cellules pancréatiques bêta.
- Effet protecteur de la destruction des cellules bêta.
- Augmentation du volume et du nombre de cellules dans les îlots de Langerhans.
- Inhibition de la réabsorption rénale du glucose.
- Inhibition de  $\beta$ -galactosidase, de  $\alpha$ -glucosidase et de  $\alpha$ -amylase
- Prévention du stress oxydatif, qui peut être impliqué dans le dysfonctionnement des cellules bêta remarqué dans le diabète.
- Stimulation de la glycolyse hépatique et de la glycolyse hépatique.
- Prévention de la conversion de l'amidon en glucose.
- Diminution des activités du cortisol.

**Tableau 2(a) : Quelques plantes hypoglycémiantes utilisées en Algérie et leurs mécanismes d'action**

Nom scientifique	Nom vernaculaire	Mécanismes d'action
<i>Phoenix dactylifera</i> <i>L</i>	- Dattier - Nakhla	Inhibition de l'activité de $\alpha$ -glucosidase et $\alpha$ -amylase (Khan <i>et al.</i> , 2016).
<i>Olea europea</i> <i>L</i>	- Olive - Zitoun	Inhibition de l'activité de $\alpha$ -glucosidase et $\alpha$ -amylase, inhibition de l'absorption du glucose (Wainstein <i>et al.</i> , 2012)
<i>Punica granatum</i> <i>L</i>	- Grenadier - Romman	Inhibition de l'absorption intestinale du glucose, augmentation de la sécrétion d'insuline, protection du pancréas, augmentation de nombre de cellules $\beta$ (Khalil, 2004).
<i>Marrubium vulgare</i>	- Marrube blanc - Maroubia	Action sur la sécrétion de l'insuline et/ou inhibition de sa dégradation (Boudjelal <i>et al.</i> , 2012).
<i>Allium cepa</i> <i>L</i>	- Oignon - Besla	Augmentation de la sécrétion d'insuline, inhibition de l' $\alpha$ -glucosidase, augmentation de l'adiponectine (Akash <i>et al.</i> , 2014).
<i>Centaurium erythraea</i> <i>Rafn</i>	- Petite centaurée - Meraet el h'nech	Inhibition de l'action de $\alpha$ -glucosidase et $\alpha$ -amylase (Tahraoui <i>et al.</i> , 2010).
<i>Anabasis articulata</i>	- Forssk	Action sur l'insulinosécrétion, effet insulino-like des saponines (Kambouche <i>et al.</i> , 2009).
<i>Camellia Sinensis</i>	- Thé vert	Action possible sur : la régénération des cellules $\beta$ , la diminution de l'absorption intestinale du glucose, l'augmentation de l'activité de l'insuline (Tas <i>et al.</i> , 2005)

**Tableau 2(b) : Quelques plantes hypoglycémiantes utilisées en Algérie et leurs mécanismes d'action**

Nom scientifique	Nom vernaculaire	Mécanismes d'action
<i>Ficus carica L</i>	- Figue - Karmoss	Augmentation de l'absorption périphérique du glucose, augmentation de la glycogénèse, action possible à travers la stimulation de la synthèse de l'insuline (EL-Shobaki <i>et al.</i> , 2010 ; Rashidi et Noureddini, 2011).
<i>Trigonella Foenum-greacum L</i>	- Fenugrec - Helba	Action sur la sécrétion d'insuline, inhibition de l'activité de l' $\alpha$ -glucosidase (Vats <i>et al.</i> , 2002) , action possible sur la régénération des cellules $\beta$ (Abdel-Barry <i>et al.</i> , 1997), Inhibition de l'absorption du glucose, augmentation de la glycogénèse hépatique (Oueslati et Ghédira, 2015).
<i>Artemisia herba-alba Asso</i>	- Armoise blanche - Chih	Réduction de l'insulinorésistance (N.Hamza <i>et al.</i> , 2010), augmentation de l'utilisation périphérique du glucose (Al-Shamaony <i>et al.</i> , 1994)
<i>Ajuga iva L</i>	- Ivette - Chendgoura	Inhibition de l'activité de l' $\alpha$ -glucosidase, inhibition de l'absorption du glucose (Hsieh <i>et al.</i> , 2014)
<i>Cinnamomum cassia</i>	- Cannelle - L-Qrfa	Inhibition de l'activité de $\alpha$ -amylase et $\alpha$ -glucosidase (Adisakwattana <i>et al.</i> , 2011)
<i>Allium sativum L</i>	- Ail - Touma	Stimulation de l'insulinosécrétion, action possible sur l'augmentation de l'utilisation du glucose et l'inhibition de son absorption intestinale (Eidi <i>et al.</i> , 2006).

### III.7. Principes actifs hypoglycémiantes des plantes médicinales :

Les plantes ont développé au cours de l'évolution des substances (principes actifs) avec des fonctions différentes, cela peut être un moyen de défense contre des parasites ou microorganismes, une technique pour empêcher la croissance d'autres plantes à proximité et donc lui assurer une bonne nutrition, un moyen de croissance ou pour le renouvellement de l'espèce. Plusieurs de ces principes actifs ont une action hypoglycémiante, dont le mécanisme diffère ainsi que le principe actif responsable.

Parmi les constituants des plantes ayant une activité hypoglycémiante, on trouve les polysaccharides, les peptides, les alcaloïdes, les glycopeptides, les triterpénoides, les acides aminés, les stéroïdes, les flavonoïdes, les phénols, les coumarines, les ions inorganiques et les guanidines (Edwin *et al.*, 2008 ; Ezziat, 2015 ).

### III.7.1. Alcaloïdes :

Ce sont des composés organiques azotés, qui doivent leur activité pharmacologique au groupe aminé qu'ils contiennent en permanence. De nombreux poisons dangereux comme l'atropine, extraite de la belladone mortellement toxique (*Atropa belladonna*) et qui peut cependant être utilisée à faibles doses dans une optique thérapeutique, font partie de la famille des alcaloïdes. (Koth, 2007).

Plusieurs alcaloïdes isolés à partir de plantes médicinales ont montré une action hypoglycémiant sur différents modèles d'animaux, la magnoflorine, alcaloïde extrait de *Tinospora cordifolia*, possède une activité hypoglycémiant *in vivo* et *in vitro*. Le mode d'action est dû à l'inhibition de l' $\alpha$ -glucosidase (Patel et Mishra, 2012).

D'autres alcaloïdes tels que : la catharanthine, la vindoline et la vindoline isolés à partir de *Catharanthus roseus* diminuent également le taux de glucose sanguin chez des rats normaux rendus diabétiques par la streptozotocine (Chattopadhyay, 1999 ; Hamza, 2011).

Il a été démontré que les composés suivants : l'harmane, le norharmane, le pinoline et les beta-carbolines sont connus pour avoir une action insulinosécrétoire par l'activation de l'imidazole I3, site de fixation au niveau des cellules  $\beta$  pancréatiques. Ces composés augmentent la sécrétion d'insuline de deux à trois fois à partir des îlots de Langerhans isolés justifiant leur activité hypoglycémiant (Hamza, 2011).

### III.7.2. Polyphénols :

Les polyphénols sont apportés par une alimentation d'origine végétale et présentent une grande diversité structurale. L'effet protecteur des polyphénols a été attribué à leurs propriétés antioxydantes, susceptibles de prévenir des dommages oxydatifs moléculaires et cellulaires induisant diverses pathologies (cancers, diabète de type 2, maladies cardiovasculaires et neurodégénératives). (Amiot, 2009)

Près de 8000 composés naturels appartiennent à cette famille; ils ont en commun un noyau benzénique portant au moins un groupement hydroxyle. Selon le nombre d'unités phénoliques présents, on les classe en composés phénoliques simples et polyphénols. Par abus, on les appelle indifféremment composés phénoliques ou polyphénols et comprennent essentiellement les phénols simples, les acides phénoliques, les stilbènes, les flavonoïdes, les tanins hydrolysables et condensés, les coumarines, les lignanes les lignines et les xanthones (Stalikas, 2007, Kone, 2008 ).

Une hypothèse explique les effets hypoglycémiant des polyphénols par une augmentation de la captation du glucose par les tissus périphériques. Cet effet est démontré par une augmentation de l'absorption du glucose par des cellules musculaires, ou des adipocytes de rats ou

de souris mises en culture en présence d'acide caféique ou d'épigallocatechine gallate (Hamza, 2011).

### **III.7.3.Terpènes :**

Les triterpènes et les glucosides stéroïdiques sont des composés bioactifs présents naturellement dans plusieurs plantes ayant une activité hypoglycémiant connue (Rao *et al.*, 1999 ; Hamza, 2011 ).

Le charantine isolé à partir de *Momordica charantia* a un effet « insuline-like » responsable de l'activité hypoglycémiant notamment dans le diabète de type 2 *in vitro* (Hamza, 2011). L'andrographolide (diterpénoïde lactone) isolé à partir d'*Andrographis paniculata* exerce *in vitro* également une activité hypoglycémiant significative (Hamza, 2011).

### **III.7.4.Polysaccharides :**

Les polysaccharides sont des polymères naturels d'aldoses et / ou de cétose liées ensemble par des liaisons glycosidiques. Ceux-ci sont appelés homoglycans quand un seul type d'unité de monosaccharide est présent et hétéroglycan lorsque plus d'un type de monosaccharide sont les unités constitutives. Les polysaccharides sont des constituants essentiels de tous les organismes vivants et sont associés à une variété de fonctions vitales qui soutiennent la vie. On les trouve le plus abondamment dans les algues, les champignons et les plantes terrestres plus élevées. Au cours des dernières années, les polysaccharides d'origine végétale sont apparus comme une classe importante de produits naturels bioactifs (Srivastava et Kulshreshtha, 1989 ).

Un effet hypoglycémiant a été observé avec le fenugrec et le tamarin, éventuellement par ralentissement de la résorption des sucres induit par les mucilages (Teuscher *et al.*, 2005). Plusieurs plantes hypoglycémiantes indiennes contiennent des polysaccharides tels que : *Aloes vera*, *Ocimum sanctum*, *Alpinia galanga*. Un polysaccharide « protein-bound » isolé à partir du potiron (*Cucurbita maxima*) possède une activité hypoglycémiant à différentes doses (500 et 1000 mg/kg de poids) chez des rats rendus diabétiques par l'alloxane. Les résultats des études indiquent que ce polysaccharide augmente l'insulinémie, en réduisant la glycémie et en améliorant la tolérance au glucose (Quanhong *et al.*, 2005).

## IV. MODÈLES DU DIABÈTE

L'induction expérimentale de diabète dans des modèles animaux est essentielle pour l'avancement de notre connaissance et la compréhension des aspects divers de sa pathogénie et en fin de compte la découverte de nouvelles thérapies et le remède. Les modèles animaux de diabète sont donc très utiles et avantageux dans des études biomédicales parce qu'ils offrent la promesse de nouveaux aperçus dans le diabète humain (Bhandary *et al.* , 2012).

Des modèles animaux utilisés dans la recherche biomédicale peuvent être classifiés dans cinq groupes : a) des modèles spontanés dans lesquels les maladies ou des conditions arrivent spontanément dans des animaux comme dans des humains, b) expérimentalement et c) des modèles génétiquement modifiés dans lesquelles maladies ou des conditions sont incités chimiquement/chirurgicalement ou par la manipulation génétique, respectivement; d) le négatif pose, y compris des animaux résistants à une condition particulière ou à une maladie et des modèles d'orphelin) y compris des modèles animaux avec la maladie inconnue aux contreparties (homologues) humaines (Chatzigeorgiou *et al.* , 2009)

### IV.1. Modèles in vitro

Plusieurs recherches fondamentales dans l'industrie pharmaceutique utilisent les modèles in-vitro de diabète pour mieux comprendre les processus cellulaires et moléculaires impliqués dans la maladie et découvrir des nouvelles cibles thérapeutiques. Les modèles in-vitro de diabète utilisé dans le développement de médicament sont généralement tirés des tissus majeurs impliqués dans le pathophysiologie de diabète: pancréas, foie, muscle et adipeux (Reed et Scribner , 1999 ).

Les lignes cellulaires les plus utilisées sont RIN, HIT, beta-TC, MIN6 et INS-1 qui sécrètent en plus de l'insuline des petites quantités de glucagon et de somatostatine. Ces cellules ont un comportement similaire à celui des cellules  $\beta$  (Hamza ,2011). D'autres modèles *in vitro* existent, il s'agit du tissu adipeux qui est la cause de la lipotoxicité dans le cas du diabète de type 2 et également de muscle. Des lignées cellulaires d'adipocytes sont utilisées pour étudier l'insulinorésistance telles que les cellules 3T3-L1 et également des cellules musculaires telles que les cellules L6 du rat pour tester l'utilisation du glucose en présence des produits naturels ou de synthèse (Hamza,2011).

### IV.2. Modèles in vivo

L'installation du diabète chez les modèles animaux se fait soit spontanément soit par induction chirurgicale, chimique, endocrine, immunologique ou par sélection ou génie génétique.

## IV.2.1. Modèles animaux du diabète de type 1

### IV.2.1.1. Modèles animaux induits par des substances chimiques

La majorité d'études publiées dans le domaine d'ethnopharmacologie entre 1996 et 2006 ont employé ce modèle. La Streptozotocine (STZ) (69 %) et l'alloxane (ALX) (31 %) sont les médicaments (drogues) les plus fréquemment utilisés et ce modèle a été utile pour l'étude des aspects multiples de la maladie. Les deux médicaments (drogues) exercent leur action diabéto-gène quand ils sont administrés parentéralement (par voie intraveineuse, intra-péritonéale ou par voie sous-cutanée). La dose de ces agents nécessaires pour induire le diabète dépend de l'espèce animale, du mode d'administration et du statut nutritionnel (Federiuk *et al.*, 2004 ; Etuk, 2010).

La STZ est synthétisée par *Streptomyces achromogenes* et est utilisée pour induire à la fois un diabète sucré insulino-dépendant et non insulino-dépendant (Etuk, 2010). Elle agit dans la cellule  $\beta$  par un transporteur de glucose (GLUT2) et cause l'alkylation de l'ADN. Les dégâts de l'ADN induisent l'activation de la poly ADP-ribosylation, un processus qui est plus important pour la diabétogénicité de la streptozotocine que les dégâts de l'ADN eux-mêmes. La poly ADP-ribosylation mène à l'épuisement du  $\text{NAD}^+$  cellulaire et de l'ATP (Szkudelski, 2001).

La déphosphorylation de l'ATP, après un traitement par la streptozotocine, fournit un substrat pour la xanthine oxydase entraînant la formation de radicaux superoxydes. Par conséquent, des peroxydes d'hydrogène et des radicaux hydroxyles sont également générés. En outre, la streptozotocine libère des quantités toxiques d'oxyde nitrique qui inhibe l'activité de l'aconitase et participe aux dommages causés par l'ADN. En raison de l'action de la streptozotocine, les cellules  $\beta$  subissent la destruction par nécrose (Szkudelski, 2001).

L'alloxane est le second produit chimique le plus couramment utilisé pour l'induction du diabète sucré. L'ALX et le produit de sa réduction, l'acide dialurique, établissent un cycle redox avec la formation de radicaux superoxydes. Ces radicaux subissent une dismutation au peroxyde d'hydrogène. Ensuite, des radicaux hydroxyles hautement réactifs sont formés par la réaction de Fenton. L'action des espèces réactives d'oxygène avec une augmentation massive simultanée de la concentration de calcium cytosolique provoque une destruction rapide des cellules  $\beta$  (Szkudelski, 2001).

### IV.2.1.2. Modèles animaux induits chirurgicalement

Une autre technique utilisée pour induire le diabète est l'élimination complète du pancréas (pancréatectomie). Peu de chercheurs ont utilisé ce modèle ces dernières années pour explorer les effets de produits naturels avec des espèces animales comme les rats, les cochons, les chiens et les primates (Etuk, 2010).

La limitation de cette technique comprend un haut niveau d'expertise technique et un environnement de salle chirurgicale adéquat, une chirurgie majeure et un risque élevé d'infection animale, une analgésie post-opératoire adéquate et une administration d'antibiotiques, des suppléments avec des enzymes pancréatiques pour prévenir la malabsorption et la perte de réponse régulatrice contre le pancréas à l'hypoglycémie. Plus récemment, une pancréatectomie partielle a été utilisée, mais une grande résection (plus de 80% chez le rat) est nécessaire pour obtenir une hyperglycémie légère à modérée. Dans ce cas, une petite résection supplémentaire peut entraîner une hypoinsulinémie significative (Etuk, 2010).

## **IV.2.2. Modèles animaux du diabète de type 2**

### **IV.2.2.1. Modèles induits par le régime alimentaire**

Ce modèle est le « high fat » peut mener à l'obésité, l'hyperinsulinémie et l'altération de l'homéostasie du glucose en raison de la compensation insuffisante des îlots (King, 2012).

La nourriture normale à base calorique d'habitude 26% de protéine 63 % d'hydrate de carbone et 11 % de graisse ) est changée pour un régime où le nombre de calories de la graisse est augmenté considérablement (King, 2012).

L'induction de l'obésité ou de l'insulino-résistance par intervention nutritionnelle permet de se rapprocher des pathologies humaines. La plupart des régimes utilisés sont hypercaloriques et enrichis en lipides, en glucides ou en lipides et glucides. Ils varient donc par la nature des nutriments apportés, mais également par le pourcentage de calories apportées par ces différents nutriments : par exemple, un régime High-Fat 50 % est un régime dont 50 % des calories sont apportées par les lipides (Henri, 2011).

L'utilisation du fructose chez le rat induit une insulino-résistance, une diminution de la tolérance au glucose et une dyslipidémie (Henri, 2011). Une alimentation riche en fructose conduit à l'apparition d'une hyperinsulinémie, d'une hypertriglycéridémie, d'une hypercholestérolémie, d'une hypertension et au développement de l'insulino-résistance chez des rats Sprague-Dawley (Henri, 2011). Contrairement au glucose, le fructose n'induit pas la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas : En effet, les transporteurs du fructose (GLUT5) ne sont pas présents dans ces cellules (Henri, 2011). L'ingestion de HFCS par rapport au sucrose réduit les concentrations circulantes en insuline et en leptine. Le fructose serait un moins bon inducteur des mécanismes de la satiété que le glucose/sucrose (Henri, 2011).

### IV.2.2.2. Modèles de diabète génétique

#### A. Modèles animaux spontanés

Les modèles d'animaux spontanés du diabète de type 2 permettent l'évaluation de l'effet d'un produit naturel dans un animal sans l'interférence des effets secondaires incités par les médicaments chimiques comme l'ALX et la STZ (Etuk, 2010).

Il peuvent être obtenus par des animaux avec une ou plusieurs mutations génétique émis d'une génération a une autre ou par le choix des animaux non diabétiques par la reproduction répétée sur plusieurs génération (Srinivasan et Ramarao, 2007).

L'exemple est le rat Goto-Kakizaki spontanément diabétique qui est un maigre génétique modèle de diabète du type 2 naissant de la reproduction sélective sur beaucoup de générations de rats *wistar* non diabétiques intolérants du glucose (Chen et Wang, 2005).

#### B. Modelés induits par des techniques de génie génétique :

Il s'agit de groupe particulier de modèles expérimentaux dont on a manipulé le code génétique pour provoquer la maladie étudiée (Hamza, 2011).

Le rat Zucker (ou encore rat fa/fa) est une souche de rat qui développe dès la 4ème semaine de vie postnatale une obésité spontanée et une hyperphagie. En plus de l'obésité, le rat Zucker présente un syndrome métabolique défini par une dyslipidémie, une résistance à l'insuline, une intolérance partielle au glucose, et une hypertension légère. (Cisse, 2013).

# **Matériels et méthodes**

## **MATERIEL**

### **I.1. Matériel animal (Entretien des animaux)**

L'étude a été réalisée sur des rats mâles de souche *Wistar albinos*, pesant entre 140 et 170 g (au début de l'expérimentation), produits au niveau de l'animalerie du département de biologie animale, faculté des sciences de la nature et de la vie, université de l'hadj lakhder de Batna.

Les rats sont logés dans des cages en matière plastique ayant un couvercle en acier inoxydable de dimensions (36cm ×25cm) où chaque cage regroupe 2 rats. Ils ont libre accès à l'eau et à la nourriture « type d'aliment standard, fournies par l'Office National des Animaux du Bétail d'Alger (ONAB) ».

Avant leur utilisation les rats ont subi une période d'adaptation de 3 semaines au niveau de l'animalerie à une température constante ( $22 \pm 2$ ) °C et soumis à un cycle de lumière/obscurité de 12/12h pour le respect de leur horloge biologique. Ils ont été traités conformément au principe et directive énoncés dans le manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation.

L'identification individuelle des rats se fait par numérotation au niveau de la queue à l'aide d'un marqueur permanent.

### **I.2. Matériel végétal (Récolte de la plante)**

La plante est récoltée dans la région de Bouhmama wilaya de Khanchla dont l'altitude est d'environ 1200 m.. La récolte est réalisée à la fin du mois de Mai 2016. L'échantillon est ensuite lavé puis séché à l'air libre et à l'ombre pendant 21 jours. Devenue sèche, la partie aérienne de la plante est moulue, stockée dans des bocaux fermés hermétiquement et placée dans un endroit à l'abri de la lumière et de la chaleur avant son utilisation.

### **I.3. Matériel chimique et appareils**

#### **I.3.1. Réactifs**

Les solvants organiques : Le méthanol, l'éther, Le Formaldéhyde (CH<sub>2</sub>O) ont été fournis par *Sigma- Aldrich CO., ST Lowis, Mo.*

La Streptozotocin (STZ), la quercitine l'Acide gallique et le glucose sont achetés de *Sigma- Aldrich Co., ST Lowis, Mo*, le Bicarbonate de sodium (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), le trichlorure d'aluminium(AlCl<sub>3</sub>), le Folin-Ciocalteu (FCR) ont été fournis par *Biochem., chemopharma, Gorgia; USA.*

L'acide citrique (C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>), Citrate de Sodium(Na<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) sont achetés de *Panreac quimica, sa ;España*

Le Kit de réactif de glucose, le Kit de réactif du cholestérol, le Kit de réactif des glycérides et le Kit de réactif des c-HDL sont achetés de.....

#### **4- APPREILS**

- Centrifugeuse *Sigma*.
- pH-mètre *Hanna*.
- Spectrophotomètre
- Autoanalyseur *BIOLAB*.
- Balance
- Agitateur avec plaque chauffante
- Glucomètre *Acut Chek*.
- Etuve

### **I. METHODES**

#### **II.1. Méthodes d'extraction**

##### **II.1.1. Préparation de l'extrait aqueux infusé**

L'extraction des substances bioactives contenues dans la partie aérienne de la plante est réalisée par infusion dans l'eau distillée bouillon. 100g de poudre de la partie aérienne de la plante est additionné à 1000 ml d'eau distillée bouillon.

Après broyage de la partie aérienne de la plante par un moulin à café et chauffage de l'eau distillée à 100°C par une plaque chauffant ; 100 g de poudre de la plante sont additionnés à 1 litre d'eau distillée bouillon puis laissé 60 minutes pour infusion avec agitation de temps en temps. L'extrait aqueux obtenu est ensuite filtrée trois fois sur du coton hydrophile, centrifugé à 1000 tours/min pendant 10 minutes pour se débarrasser des débris puis filtré sur papier Wattman N°1.

Le filtrat (720 ml  $\pm$  40) est ensuite séché à l'étuve à 40 °C. La poudre obtenue constitue l'extrait aqueux de la plante.

##### **II.1.2. Préparation de l'extrait hydroalcoolique**

L'extrait méthanolique 70 % est obtenu par macération de 200 g de cette poudre dans 2 litres de méthanol à 70 % pendant 24 heures à l'aide d'un agitateur magnétique (Guede-Guina *et al.*, 1993). La solution obtenue est filtrée trois fois sur du coton hydrophile, centrifugé à 1000 tours/min pendant 10 minutes et filtré sur papier filtre Wattman N°1, puis séchée à l'étuve à 40 °C. La poudre obtenue constitue l'extrait méthanolique 70 % de la plante.

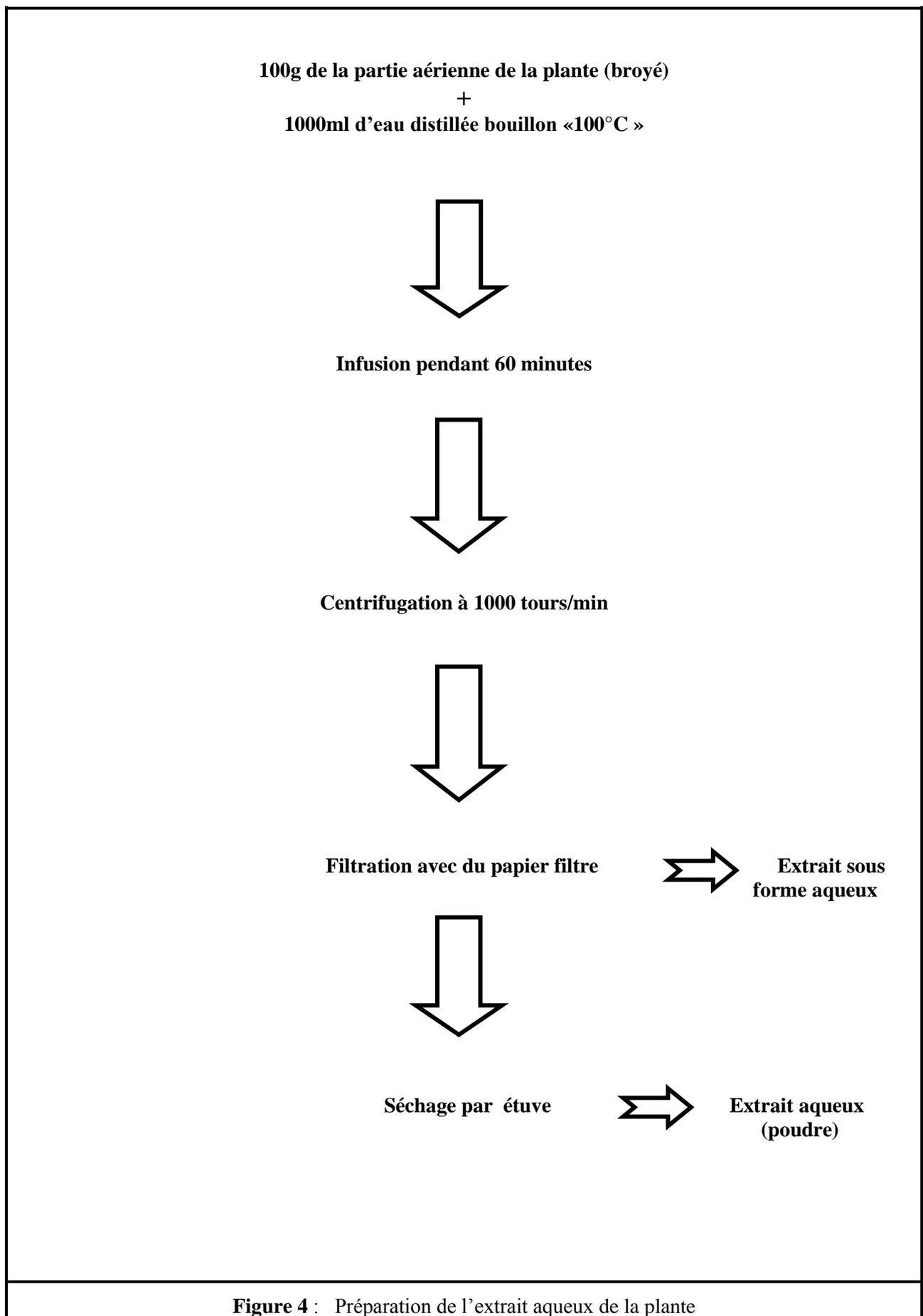


Figure 4 : Préparation de l'extrait aqueux de la plante

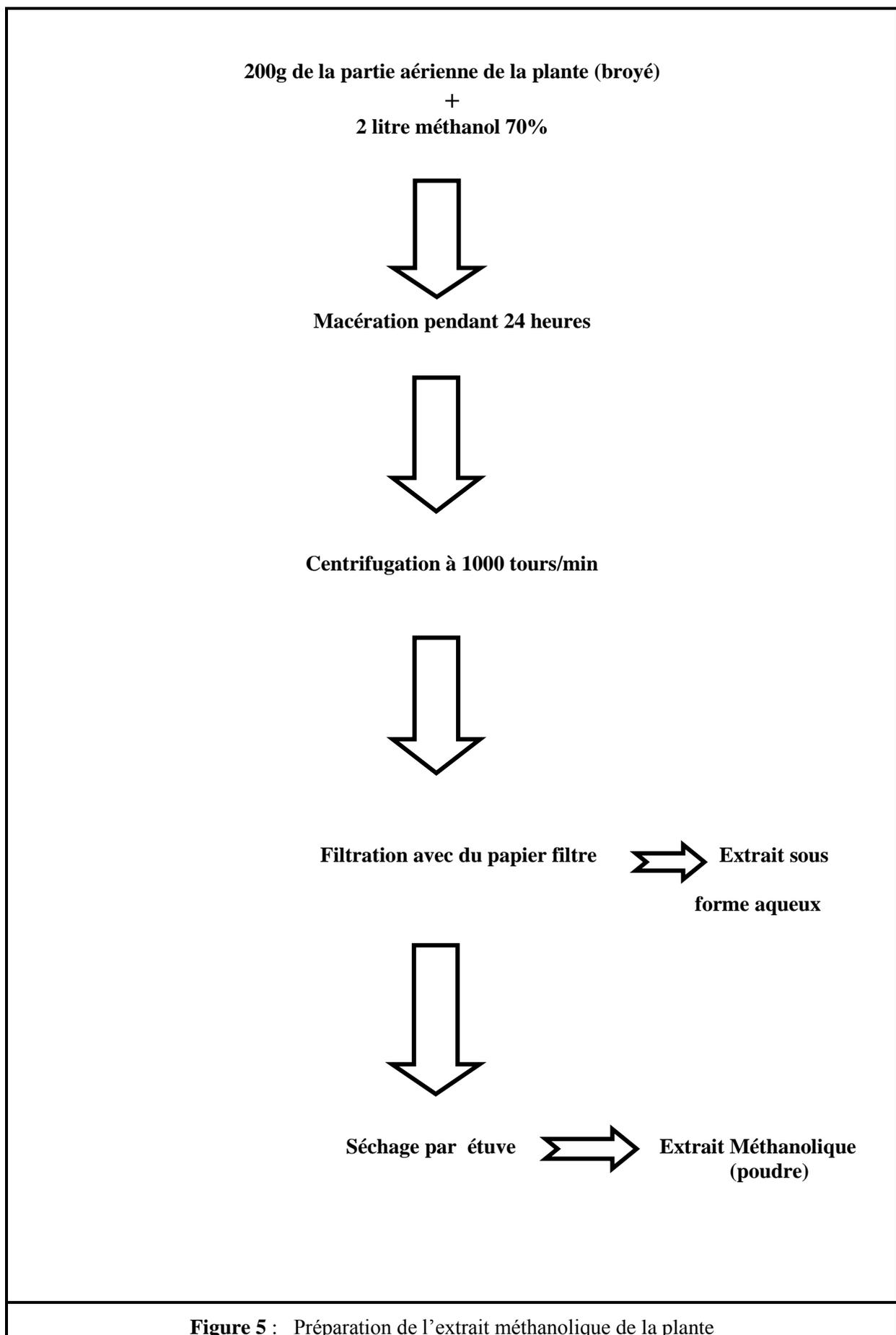


Figure 5 : Préparation de l'extrait méthanolique de la plante

## II.2. Méthodes de caractérisation quantitative des polyphénols et des flavonoïdes

La caractérisation quantitative des différentes phases de la plantes a été réalisée de la manière suivante :

### II.2.1. Dosage des polyphénols totaux

Le dosage des polyphénols totaux par la méthode utilisant le réactif de Folin-Ciocalteu a été décrite en 1965 par Singleton et Rossi. Depuis, son utilisation s'est largement répandue pour caractériser les extraits végétaux d'origines plus diverses.

#### -Principe

Le réactif de Folin Ciocalteu est un acide de couleur jaune constitué par un mélange d'acide phosphotungstique ( $H_3PW_{12}O_{40}$ ) et d'acide phosphomolybdique ( $H_3PMo_{12}O_{40}$ ). Il est réduit lors de l'oxydation des phénols, en un mélange d'oxydes bleus de tungstène et de molybdène (Ribéreau, 1968). La coloration produite, dont l'absorption maximum à environ 760-765 nm est proportionnelle à la quantité de polyphénols présents dans les extraits végétaux (Boizot et Charpentier, 2006).

#### - Méthode de dosage

Les polyphénols totaux ont été déterminés par spectrophotométrie, suivant le protocole appliqué en 2006 par Wong et ses collaborateurs.

125 µl d'extrait végétal dilué dans le méthanol est mélangé avec 500 µl d'eau distillés et 125 µL de réactif de Folin Ciocalteu (FCR). Après 5 minutes, 1250 µl de 2% bicarbonate de sodium ( $Na_2CO_3$ ) et 1000 µl d'eau distillée sont ajoutés. Après une incubation du mélange réactionnel pendant 90 minutes à température ambiante et à l'obscurité, l'absorbance est mesurée à 760 nm.

La courbe d'étalonnage est effectuée par l'acide gallique à différentes concentrations (0-500µg/ml), dans les mêmes conditions et les mêmes étapes du dosage. Les résultats sont ainsi exprimés en mg d'équivalent d'acide gallique par 1 g poids sec de l'extrait (mg EAG/1gEX). Toutes les mesures sont répétées 3 fois.

### II.2.2. Dosage des flavonoïdes totaux

#### -Principe

La détermination de la teneur en flavonoïdes des phases chloroformique, acétate d'éthyle et *n*-butnolique de la plante est effectuée par la méthode de trichlorure d'aluminium ( $AlCl_3$ ) (Quitter *et al.*,2000) . La coloration jaunâtre donnée dans cette méthode est due à la formation

d'un complexe entre le chlorure d'aluminium et les atomes d'oxygène présent sur les carbones 4 et 5 des flavonoïdes.

#### **-Méthode de dosage**

Brièvement, un millilitre d'extrait préparé dans du méthanol est ajouté à 1ml de  $AlCl_3 \cdot 6H_2O$  (Solution méthanolique de 2%). Après 1 heure de réaction, l'absorbance est lue à 415 nm.

La courbe d'étalonnage est effectuée par la quercétine à différentes concentrations (0-100µg/ml), dans les mêmes conditions et les mêmes étapes du dosage. Les résultats sont ainsi exprimés en mg d'équivalent de quercétine par 1 g poids sec de l'extrait (mg EQU/1gEXS). Toutes les mesures sont répétées 3 fois.

### **II.3. Méthodes de l'étude des effets hypoglycémiantes et antidiabétique de l'extrait aqueux de la plante**

#### **II.3.1. Etude des effets dose-réponse de l'extrait aqueux sur la glycémie de rats normoglycémiques**

Pour cette étude, 20 rats sont utilisés. Ils sont repartis en 5 groupes de 4 rats.

- **Groupe 1 (4rats):** Témoins normoglycémiques qui reçoivent par voie orale de l'eau distillée (4ml/kg).
- **Groupe 2 (4rats):** Des rats qui reçoivent par voie orale l'extrait aqueux de la plante à la dose de 200 mg/kg.
- **Groupe 3 (4rats):** Qui reçoivent par voie orale l'extrait aqueux de la plante à la dose de 400 mg/kg.
- **Groupe 4 (4rats):** Reçoivent par voie orale l'extrait aqueux de la plante à la dose de 800 mg/kg.
- **Groupe 5 (4rats):** Rats traités avec la metformine (substance de référence) à la dose de 500 mg/kg (*per os*).

La mesure de la glycémie est effectuée au niveau de la queue des rats. Après nettoyage de la queue à l'alcool, les rats sont piqués à l'aide d'une fine aiguille, une goutte de sang est récupérée puis déposée sur une bandelette pour lecture de la glycémie à l'aide d'un lecteur *Accu Chek*.

La glycémie est d'abord déterminée juste avant les traitements ; c'est la glycémie initiale (T0). Après le traitement des animaux, la glycémie est mesurée toutes les 30 minutes, pendant 2 heures, et le pourcentage de variation de la glycémie par rapport à la glycémie initiale est calculé.

### **II.3.2. Etude des effets dose-réponse de l'extrait aqueux de la plante lors du test de tolérance au glucose (Mesure de la glycémie chez les rats prétraités)**

L'hyperglycémie est provoquée par l'administration par voie orale de glucose aux rats à la dose de 4 g/kg de poids corporel. Pour cette étude, 24 rats sont repartis en 6 lots de 4 rats.

- **Groupe 1 (4rats):** Contrôles négatifs qui reçoivent par voie orale de l'eau distillée (4ml/kg) uniquement.
- **Groupe 2 (4rats):** Contrôles positifs qui reçoivent par voie orale de l'eau distillée (4ml/kg), et 30 minutes après, 4 g/kg de glucose.
- **Groupe 3 (4rats):** Ces rats reçoivent par voie orale l'extrait aqueux de la plante à la dose de 200 mg/kg, puis 4 g/kg de glucose 30 minutes après.
- **Groupe 4 (4rats):** Reçoivent par voie orale l'extrait aqueux de la plante à la dose de 400 mg/kg, puis 4 g/kg de glucose 30 minutes après.
- **Groupe 5 (4rats):** Qui reçoivent par voie orale l'extrait aqueux de la plante à la dose de 800 mg/kg, puis 4 g/kg de glucose 30 minutes après.
- **Groupe 6 (4rats):** Des rats qui reçoivent par voie orale la metformine (500mg/kg), puis 4 g/kg de glucose 30 minutes après.

La glycémie des rats de chaque groupe est mesurée juste avant l'administration des substances ou de l'eau distillée puis, après le traitement, à des intervalles de 30 minutes, pendant 2 heures et 30 minutes. Le pourcentage d'induction de l'hyperglycémie et le pourcentage de réduction de l'hyperglycémie provoquée sont ensuite calculés.

### **II.3.3. Etude de l'activité antidiabétique de l'extrait aqueux de la plante chez des rats rendus diabétique par streptozotocine**

#### **II.3.3.1. Induction du diabète**

Après une mise à jeun pendant une nuit (privation de la nourriture pendant 16 heures mais pas de l'eau), le diabète a été induit chez les rats par injection intrapéritonéale d'une solution fraîchement préparée de STZ (Sigma ST Louis, Mo) à une dose de 60 mg/kg de poids corporel soit un volume de 2 ml/kg (qui détruit les cellule  $\beta$ ). La streptozotocine est dissoute dans un tampon citrate de sodium 0,1M pH 4,5.

Les groupes de rats non diabétiques ont reçus par voie intrapéritonéale le même volume de tampon citrate de sodium 0,1M pH 4,5.

Après injection, les bouteilles d'eau ont été remplacées par des bouteilles contenant une solution de glucose 5% pendant la nuit afin de surmonter l'hypoglycémie induite par la STZ suite à

la destruction des cellules  $\beta$  pancréatiques et la libération massive d'insuline. Cette hypoglycémie peut être fatale pour les rats.

Après 48 heures de l'injection (temps de développement du diabète), le diabète a été confirmé chez les rats à STZ par mesure de la glycémie à jeun à l'aide d'un glucomètre de type *Accu Chek*. Seuls les rats ayant le taux de glucose sanguin supérieur à 2,5 g/l ont été considérés comme diabétiques et retenus pour cette expérimentation.

### II.3.3.2. Traitement des animaux

Après l'induction du diabète, l'ensemble des rats, diabétiques et non diabétiques ont été divisés en quatre groupes de six rats chacun et gardés dans des mêmes conditions. Le début du traitement par l'extrait aqueux de la plante ou par l'eau distillée pour les témoins commence une semaine après l'induction du diabète et dure 28 jours (durée du traitement).

#### *Les groupes des animaux*

- **Groupe I (6 rats) Contrôle sain ou témoin sain** : Qui reçoivent quotidiennement par gavage gastrique 4 ml/kg d'eau distillée pendant 28 jours.
- **Groupe II (6 rats) Contrôle diabétique ou diabétique témoin** : Ces rats reçoivent chaque jour par gavage gastrique 4 ml/kg d'eau distillée pendant 28 jours.
- **Groupe III (6 rats) Sain + Extrait aqueux de la plante** : Reçoivent chaque jour par gavage gastrique 400 mg/kg de l'extrait aqueux de la plante pendant 28 jours.
- **Groupe IV (6 rats) Diabétique + Extrait aqueux de la plante** : Des rats qui reçoivent quotidiennement par voie orale 400 mg/kg de l'extrait aqueux de la plante pendant 28 jours.

### II.3.3.3. Prélèvement sanguin et mesure des paramètres physiologiques

Le sang est prélevé au niveau de l'œil par ponction dans le sinus retro-orbital et mis dans des tubes contenant de l'héparine pour prévenir la coagulation. Ces prélèvements sont effectués, sur des rats à jeun (12 heures), une journée avant le début de l'expérimentation (une semaine après l'injection de la streptozotocin) puis après chaque 15 de traitement de traitement (J0, J16 et J29).

Après chaque prélèvement sanguin, le sang est mis dans des tubes héparinés, centrifugé à 6000 tours/minute pendant 15 minutes puis le sérum est récupéré et utilisé pour les dosages biochimiques de la glycémie, le cholestérol total, les TG et le HDL cholestérol.

La mesure de la glycémie de chaque semaine est effectuée au niveau de la queue des rats à l'aide d'un lecteur *Accu Chek*.

La mesure du poids est effectuée à l'aide d'une balance sur des rats à jeun, de façon régulière ; avant l'induction de diabète, avant le début du traitement puis après chaque semaine de traitement juste avant les prélèvements sanguins ou la mesure de la glycémie.

L'évaluation du taux de consommation de nourriture de l'eau et le volume urinaire sont effectuées de façon régulière le 1<sup>er</sup>, le 15<sup>ème</sup> et le 28<sup>ème</sup> jour du traitement en isolant les rats dans des cages métaboliques (après une période d'adaptation d'une journée dans des cages métaboliques).

#### II.3.3.4. Récupération des organes

Au moment du sacrifice (J 29) les organes (foies, cœur, cerveau, pancréas et reins) sont récupérés, rincés par l'eau physiologique salin 0.9 % puis pesés, aliquotés et conservés à -24°C pour des études ultérieures.

#### II.3.3.5. Méthodes de dosage des paramètres biochimiques du sang

Le dosage des paramètres biochimiques a été réalisé de la manière suivante :

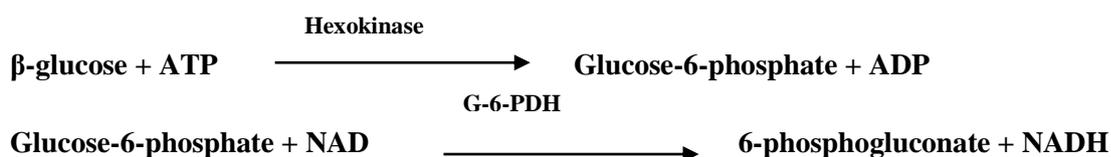
##### E. Dosage du glucose

La glycémie peut être dosée par de très nombreuses méthodes, dont les plus anciennes sont colorimétriques alors que celles pratiquées actuellement sont enzymatiques.

Dans notre étude, la glycémie a été déterminée suivant une méthode enzymatique (Hexokinase /G-6-PDH) en utilisant le Kit de réactif de glucose par un autoanalyseur de type (*Prolab*).

##### -Principe

Le glucose est phosphorylé par l'hexokinase (HK) en présence d'adénosine triphosphate (ATP) et d'ion de magnésium, produisant ainsi du glucose-6-phosphate (G-6-P) et d'adénosine diphosphate (ADP). La glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6-PDH) oxyde en particulier le G-6-P en 6-phosphogluconate avec réduction simultanée du nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) en nicotinamide adénine dinucléotide réduit (NADH).



Une micromole de NADH est produite pour chaque micromole de glucose consommée. Le NADH produit absorbe la lumière à 340 nm et cette augmentation de l'absorbance peut être détectée par spectrophotométrie.

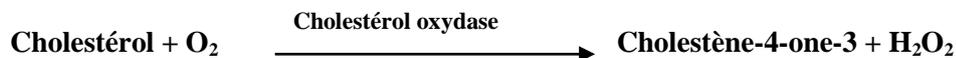
## F. Dosage du cholestérol total

Le cholestérol peut être dosé par de très nombreuses méthodes, dont les plus anciennes sont colorimétriques alors que celles pratiquées actuellement sont enzymatiques.

Dans notre étude, le cholestérol a été déterminé suivant une méthode enzymatique (réaction de Trinder) par un autoanalyseur de type (*Prolab*) en utilisant le Kit de réactif du cholestérol (Roeschlau *et al.*, 1974).

### -Principe

Les esters de cholestérol sont hydrolysés enzymatiquement par la cholestérol estérase qui les décomposent en cholestérol et en acides gras libres. Le cholestérol libre, y compris celui initialement présent, est ensuite oxydé par le cholestérol oxydase pour former du cholestène-4-one-3 et du peroxyde d'hydrogène. Le peroxyde d'hydrogène se combine avec de l'acide hydroxybenzoïque (HBA) et de la 4-aminoantipyrine pour former un chromophore (quinoneimine) quantifié à 500 nm.



L'intensité de la coloration de la quinone imine mesurée à 500 nm, est directement proportionnelle à la quantité de cholestérol présent dans l'échantillon du sérum.

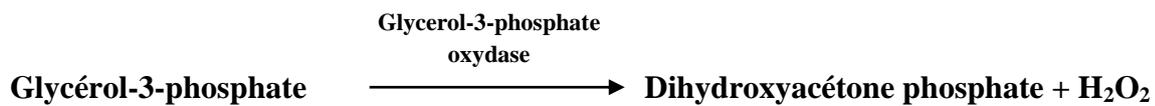
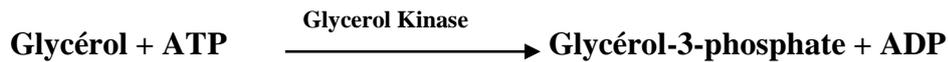
## G. Dosage des triglycérides

Le dosage des triglycérides a été effectué par le même autoanalyseur (*Probab*) suivant une méthode colorimétrique enzymatique des triglycérides (Glycérol phosphate oxydase) en utilisant le Kit de réactif des glycérides (Fossati et Prencipe, 1982; Mc Growan *et al.*, 1983).

### -Principe

Repose sur le dosage enzymatique du glycérol libre après action de la lipase. Les triglycérides sont hydrolysés enzymatiquement par la lipase afin de libérer les acides gras et le glycérol. Le glycérol est phosphorylé par l'adénosine triphosphate (ATP) et le glycérol Kinase (GK) pour produire du Glycérol-3-phosphate et de l'adénosine diphosphate (ADP). Le Glycérol-3-

phosphate est oxydé en Dihydroxyacétone phosphate (DAP) par le glycérol phosphate oxydase (GPO) en produisant du peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Lors d'une réaction colorée catalysée par la peroxydase, le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> réagit avec le 4-aminoantipyrine (4-AAP) et le 4-chlorophénol ((4-CP) pour produire un colorant rouge.



L'intensité de la coloration de la quinone imine mesuré à 500 nm est directement proportionnelle à la quantité des triglycérides dans l'échantillon du sérum.

#### **H. Dosage du cholestérol HDL**

Le dosage du HDL cholestérol s'effectue après précipitation grâce au réactif phosphotungstique associé au chlorure de magnésium qui consiste à précipiter les LDL, VLDL. Le HDL cholestérol est alors dosé dans le surnageant résultant de la centrifugation du précipité par la même technique enzymatique que le cholestérol total.

### **III. EVALUATION STATISTIQUE**

Les courbes et les histogrammes sont tracés par le Microsoft Excel 2007. Les résultats des tests effectués sont exprimés en moyenne ± écart-type.

# **Résultats et Discussion**

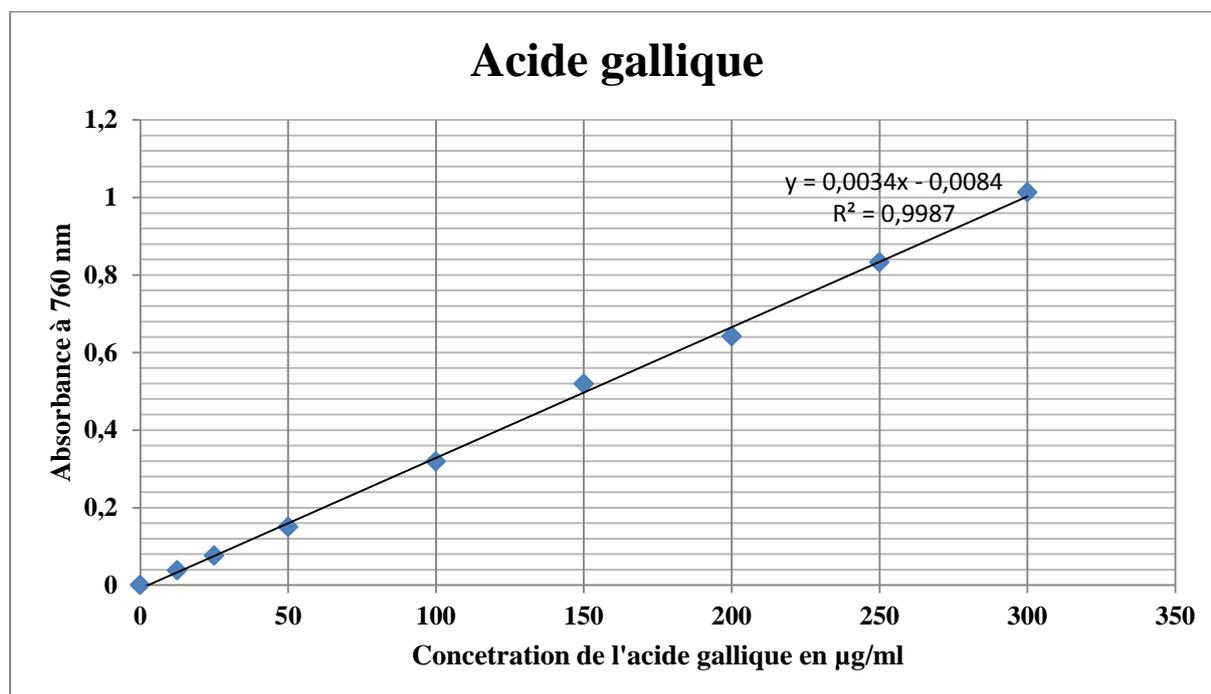
## RESULTATS ET DISSCUTION

### I. Caractérisation quantitative des extraits de la plante

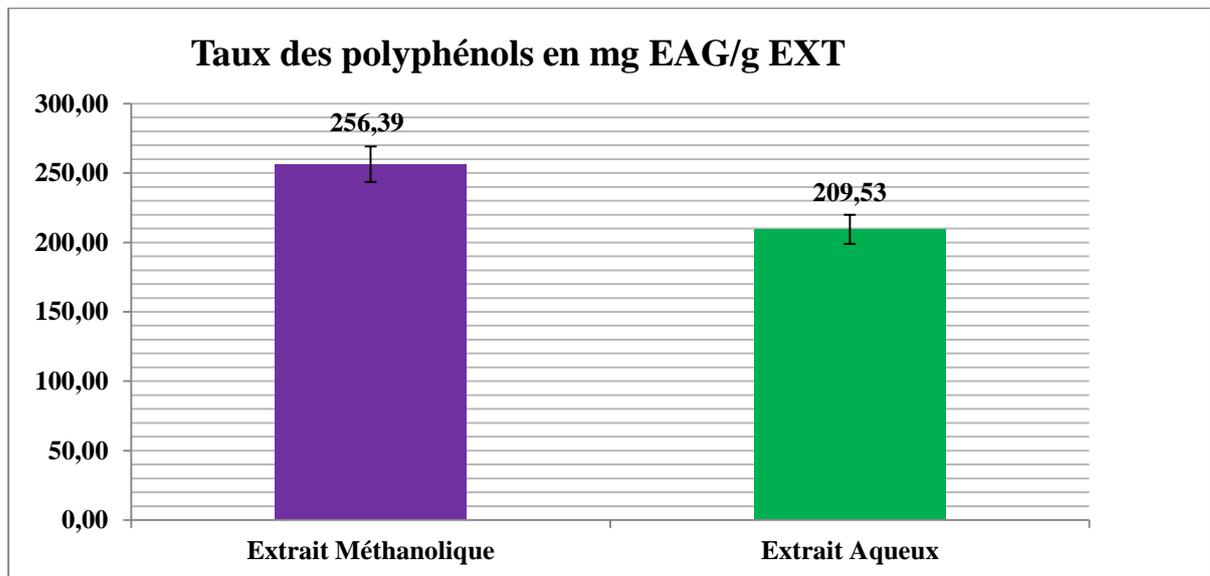
#### I.1. Teneur des extraits en polyphénols

L'extraction et la préparation de la phase aqueuse et méthanolique de la partie aérienne plante a permet d'obtenir des extraits qui sont conservés au frais dans des flacons ombrés jusqu' à leur utilisation.

La teneur en phénols totaux estimée par la méthode de Folin- Ciocalteu pour chaque extrait à partir d'une gamme étalon établie avec différentes concentrations d'acide gallique (l'équation standard de courbe :  $y = 0,0034 x - 0,008$ ;  $R^2 = 0,9987$ ) (figure 6). Les résultats obtenus sont exprimés en mg équivalent d'acide gallique par g de l'extrait sec (mg EAG/1g EXS). En plus de sa sensibilité, cette méthode de dosage représente une productibilité puisque l'absorbance et étroitement corrélée à la concentration de l'acide gallique utilisé dans la gamme étalon,  $R^2 = 0,9987$ .



**Figure 6** : Droite d'étalonnage de l'Acide Gallique ((Moyenne  $\pm$  SD de trois essais)



**Figure 7 :** Teneurs en polyphénols totaux dans les extraits équivalant d'acide gallique.

D'après les résultats, on peut constater que les deux extraits de la plante étudiés, sont riches en polyphénols mais avec des quantités différentes.

La figure 7 montre que l'extrait méthanolique possède la plus haute teneur en polyphénols ( $256,39 \pm 0,02$  mg EAG /g EXT) que l'extrait aqueux ( $209,53 \pm 0,006$  mg EAG /g EXT).

Les teneurs des polyphénols totaux déterminées ne sont pas des mesures absolues des quantités des phénols du matériel de départ, elles sont en fait, basées sur la capacité réductrice relative à une capacité réductrice équivalente à l'acide gallique (EAG). Les valeurs obtenus par la méthode colorimétrique fournies des informations directes sur la quantité des groupes phénoliques antioxydants de l'extrait qui dépend essentiellement du nombre des groupes hydroxyles de ces derniers (Balasunderam *et al.*, 2006).

Le profil polyphénolique des extraits de plantes peut varier sous l'influence de divers facteurs parmi lesquels la variété, le climat, la localisation géographique (Ryan *et al.*, 1999 ; Benlarbi, 2004), les différentes maladies qui peuvent affecter la plante, la maturité de la plante (Park et Cha, 2003) et la température (Sousa *et al.*, 2008 ; Conde *et al.*, 2009).

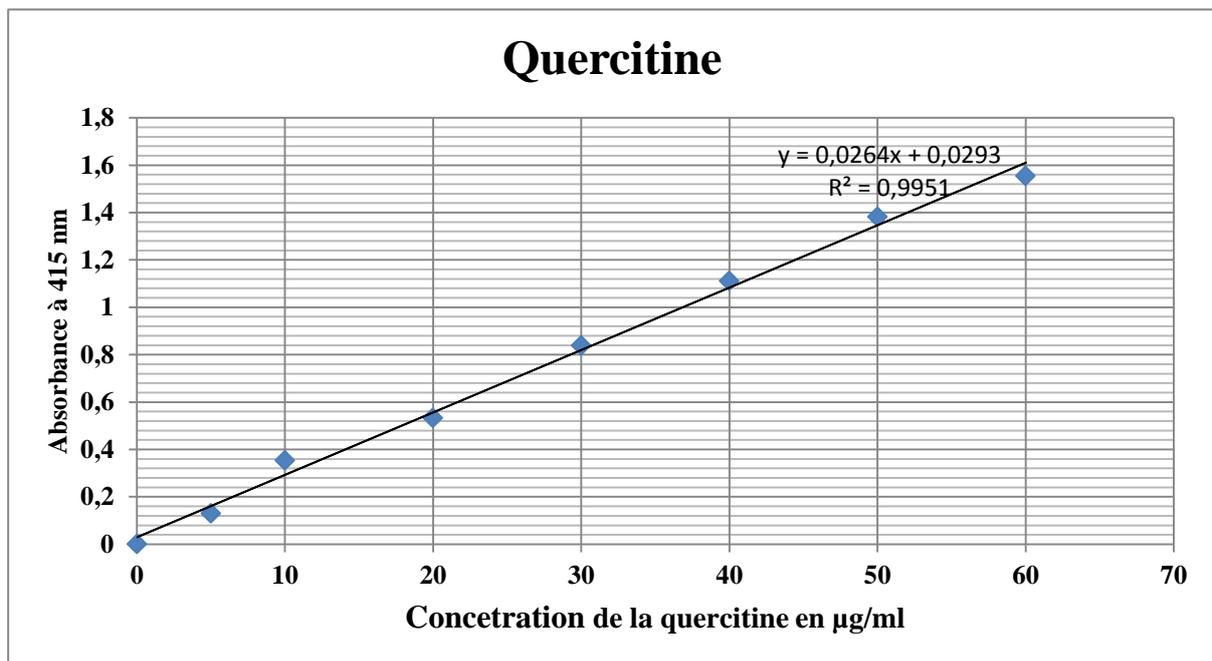
Cependant, le contenu phénolique dans les extraits de la plante dépend également du type d'extrait, c'est à dire de la polarité du solvant utilisé dans l'extraction. En effet, l'extrait hydrométhanolique 70% a présenté une teneur en phénols totaux supérieure à celle de l'extrait aqueux ; ce qui peut être expliqué par le fait que la plante contient d'autres composés phénoliques non extractibles par l'eau et qui sont passés dans le méthanol.

Egalement, l'eau distillée a la capacité d'extraire d'autres composés polaires que les polyphénols, tels que les alcaloïdes, les protéines, les sucres et d'autres composés qui sont dosables

par le réactif de Folin Cioncalteu, ce qui entraîne une augmentation des teneurs en composés phénoliques (Khacheba, 2008).

## I.2. Teneur des extraits en flavonoïdes

La méthode de trichlorure d'aluminium ( $\text{AlCl}_3$ ) cité par (Djeridane *et al.*, 2006) et (Boudiaf, 2006) est utilisée pour quantifier les flavonoïdes dans nos extraits. Le contenu des flavonoïdes a été exprimé en termes de mg équivalent de quercétine mg EQU/1g d'extrait, l'équation standard de courbe :  $y = 0,0264x + 0,0293$  ;  $R^2 = 0,9951$  (figure 8). L'évaluation quantitative des flavonoïdes (la quercétine sert de standard) montre une corrélation positive entre la variation de ce flavonoïde et l'absorbance avec un coefficient de corrélation  $R^2 = 0,9951$ .

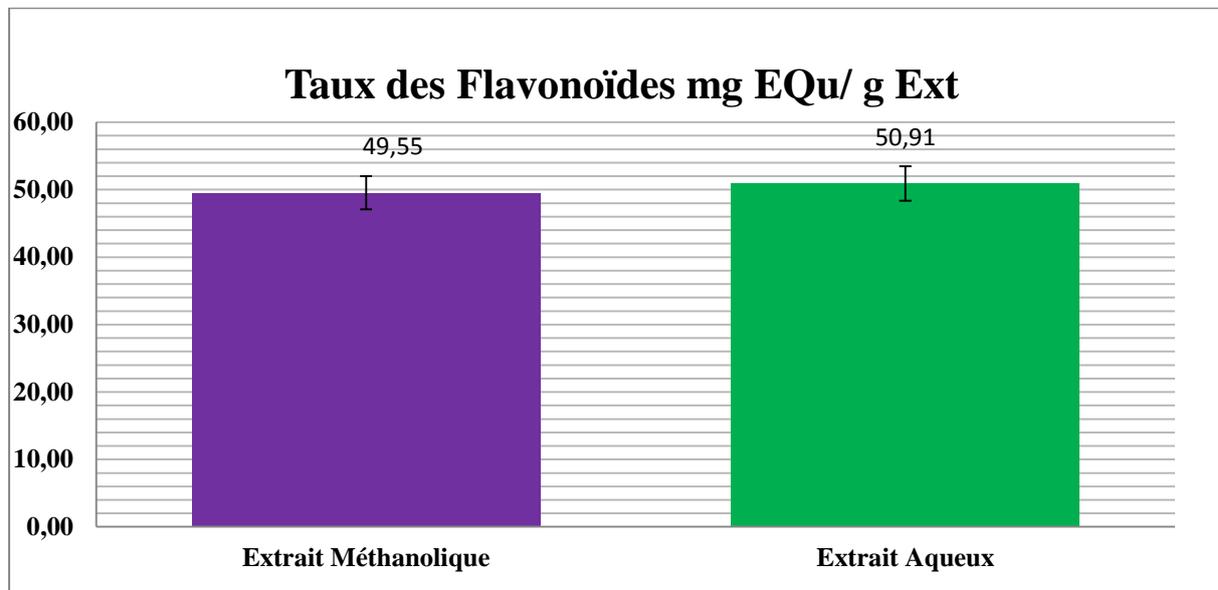


**Figure 8 : Droite d'étalonnage de quercétine (Moyenne  $\pm$  SD de trois essais)**

Les résultats obtenus (figure 9) ont montré que les deux extraits contiennent presque le même taux des flavonoïdes,  $49,55 \pm 0,24$  mg EQU/g EXT pour l'extrait méthanolique et  $50,91 \pm 0,19$  mg EQU/g EXT pour l'extrait aqueux.

Ces résultats ne sont pas en corrélation avec celles des polyphénols. On pourrait expliquer cela par la polarité des solvants qui extraient des entités différentes ayant des polarités différentes aussi, ce qui implique la présence de différentes structure dans chacun des extraits (Ghedadba, 2015).

La concentration des flavonoïdes dans les extraits de la plante dépend également type de standard utilisé (quercétine) qui peut aussi changer les résultats (Ghedadba, 2015).

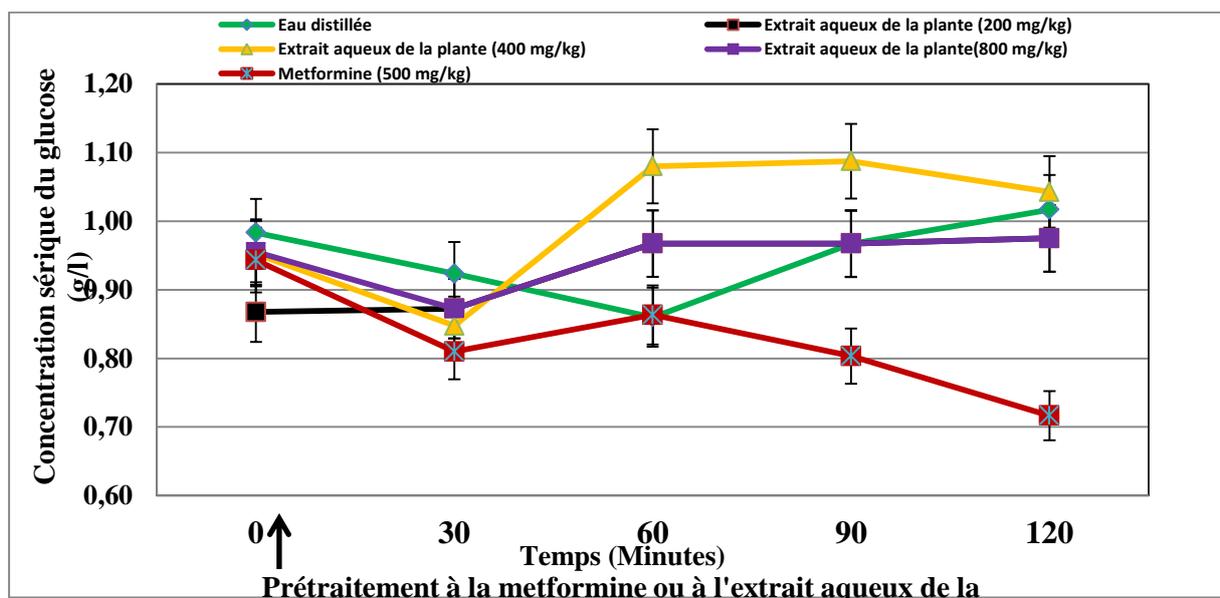


**Figure 9 :** Teneurs en flavonoïdes totaux dans les extraits équivalant quercétine

## II. METHODES DE L'ETUDE DES EFFETS HYPOGLYCEMIANTS ET ANTIDIABETIQUE DE L'EXTRAIT AQUEUX DE LA PLANTE

### II.1. Etude des effets dose-réponse de l'extrait aqueux sur la glycémie de rats normoglycémiques

La figure 10 présente les variations de la glycémie des rats suite à l'administration orale de différentes doses de l'extrait aqueux de la plante, de la metformine (lots tests) ou de l'eau distillée (lot témoin).



**Figure 10 :** Effet dose-réponse de l'extrait aqueux de la plante et de la metformine sur la concentration sérique du glucose chez les rats normoglycémiques.

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart-type, n = 4.

L'administration *per os* de l'eau physiologique à la dose de 4 ml/kg, ne modifie pas la glycémie de base des rats normoglycémiques. Le glucose sanguin reste en effet stable au bout de 2 heures d'observation ( $0,98 \pm 0,09$  contre  $1,02 \pm 0,27$  g/l) (n=4).

De façon similaire, l'administration par voie orale de l'extrait aqueux de la plante à une dose de 200mg/kg ne s'accompagne pas d'une baisse de la glycémie. Les résultats montrent une tendance vers une augmentation du glucose sanguin. En effet cette dose fait varier la glycémie de  $0,87 \pm 0,11$  à  $0,97 \pm 0,07$  g/l au bout de 60 minutes, avec une valeur qui atteint  $1,02 \pm 0,27$  g/l, 2 heures après administration de l'extrait aqueux.

Par contre, L'administration *per os*, selon le même protocole, de l'extrait aqueux de la plante aux doses de 400 mg/kg et de 800 mg/kg induit une légère diminution de la glycémie au bout de 30 minutes (respectivement  $0,85 \pm 0,12$  vs  $0,95 \pm 0,04$  g/l et  $0,87 \pm 0,07$  vs  $0,96 \pm 0,03$  g/l). Cette diminution est toutefois transitoire puisque la glycémie se stabilise autour de  $1,04 \pm 0,21$  g/l pour la dose de 400 mg/kg et de  $0,98 \pm 0,07$  g/l pour la dose de 800 mg/kg au bout de 2 heures.

La metformine (substance de référence), à la dose de 500 mg/kg, entraîne une nette diminution de la glycémie des rats traités. Cette hypoglycémie est au maximum 2 heures après l'administration de la metformine ( $0,72 \pm 0,10$  g/l contre  $0,94 \pm 0,12$  g/l au début du traitement).

L'étude des effets pharmacologiques de l'extrait aqueux de la plante, a montré que celui-ci n'induit aucune diminution dose-dépendante de la glycémie des rats normoglycémiques. Ces résultats sont similaires à ceux de Badila *et al.*,(2007) qui ont montré que l'extrait aqueux des feuilles de *Rauwolfia vomitoria*, administré par voie orale aux doses de 400, 800 et 1200 mg/kg, n'entraîne aucune baisse significative de la glycémie des rats normoglycémiques, contrairement au tolbutamide, substance hypoglycémiante de référence utilisée dans cette étude. Il est donc constatable que chez les rats normoglycémiques, la plante n'agit pas au niveau intestinal et précisément pas sur l'absorption du glucose. D'autre part, elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline, parce que si c'était le cas, il y aurait une réponse positive (Medjdoub, 2006).

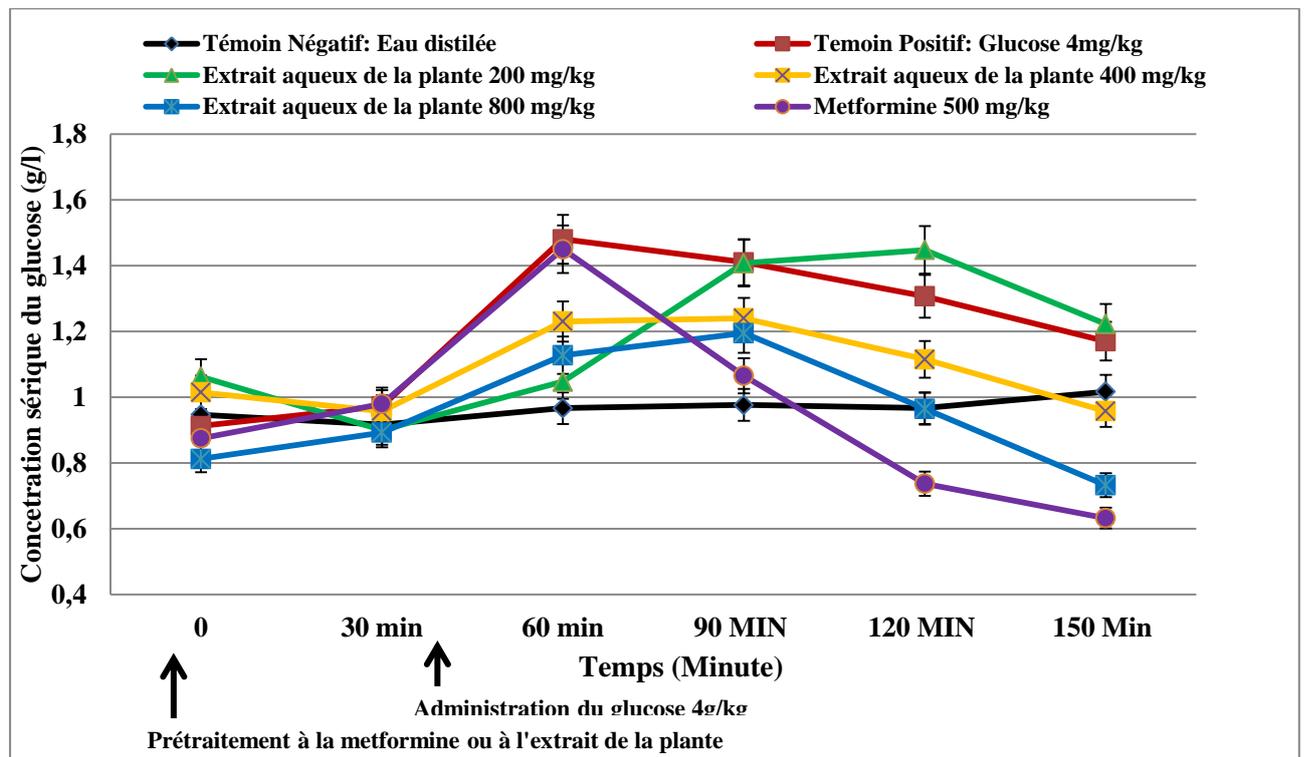
## **II.2. Etude des effets dose-réponse de l'extrait aqueux de la plante lors du test de tolérance au glucose (Mesure de la glycémie chez les rats prétraités)**

Les résultats obtenus dans l'étude de l'Effet dose-réponse de l'extrait aqueux de la plante sur la variation de la concentration sérique du glucose chez les rats normoglycémiques nous ont conduits à évaluer l'effet anti-hyperglycémiant de ce même extrait sur un test de tolérance au glucose.

Ce dernier est défini par l'épreuve d'HGPO. Ce sont des sujets qui ont une glycémie à jeun strictement inférieure à 1,26 g/L (7 mmol/l). À la 2<sup>ème</sup> heure d'une charge en glucose (75 g), la

glycémie est supérieure ou égale à 1,40 g/l mais reste strictement inférieure à 2 g/l. Chez l'adulte, l'intolérance au glucose est souvent rencontrée chez des sujets en surcharge pondérale ou obèses et chez des sujets ayant des antécédents familiaux de diabète sucré (Monnier et Colette, 2008).

La figure 11 présente les variations de la glycémie des rats dans un test de tolérance au glucose. L'hyperglycémie est provoquée par l'administration par voie orale de glucose aux rats à la dose de 4 g/kg, 30 minutes après l'administration orale des différentes doses de l'extrait aqueux de la plante, de la metformine (lots tests) ou de l'eau distillée (lot témoin). La glycémie est mesurée toutes les 30 minutes, pendant 2 heures et demie, et la variation de la glycémie par rapport à la glycémie initiale est calculée.



**Figure 11 :** Évolution en fonction du temps de la glycémie chez des rats hyperglycémiques prétraités avec l'extrait aqueux ou la metformine.

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart-type, n = 4

Chez des rats normoglycémiques (témoin positif), l'administration *per os* de glucose (4g/kg), après prétraitement à l'eau physiologique à la dose de 4 ml/kg *per os*, entraîne une hyperglycémie avec un pic qui apparaît au bout de 30 min ( $1,48 \pm 0,20$  contre  $0,97 \pm 0,14$  g/l) (n=4), correspondant à une variation de la glycémie qui est de  $0,51 \pm 0,06$  g/l. Par la suite, l'hyperglycémie est progressivement réduite et la glycémie basale est retrouvée 2 heures après l'administration du glucose.

De même, l'administration par voie orale de l'extrait aqueux de la plante à une dose de 200mg/kg n'a pas d'effets sur l'hyperglycémie induite par le glucose à 4 g/kg et entraîne une

hyperglycémie avec un pic qui apparaît au bout de 60 min ( $1,40 \pm 0,15$  contre  $1,06 \pm 0,055$  g/l) ( $n=4$ ), correspondant à une variation de la glycémie qui est de  $0,34 \pm 0,07$  g/l. Par la suite, l'hyperglycémie est progressivement réduite 2 heures après l'administration du glucose.

Par contre, les doses de l'extrait aqueux de la plante de 400 mg/kg et 800 mg/kg réduisent de façon dose dépendante l'hyperglycémie induite par une administration ultérieure de 4 g/kg de glucose. Dans ce cas, les pics d'hyperglycémie qui apparaissent 60 minutes après l'administration du glucose sont respectivement de 0,23 g/l ( $1,24 \pm 0,06$  contre  $1,01 \pm 0,12$  g/l) et 0,38 g/l ( $1,19 \pm 0,14$  contre  $0,81 \pm 0,11$  g/l). La glycémie initiale est retrouvée après respectivement 2 heures et 1 heure 30 minutes, puis apparaissent une hypoglycémie de 0,23 g/l ( $0,73 \pm 0,03$  g/l) en présence de l'extrait aqueux à une dose de 800 mg/kg.

Lorsque les rats sont prétraités avec metformine à 500 mg/kg, l'hyperglycémie induite 30 minutes après l'administration du glucose à 4 g/kg de PC est de 0,057g/l ( $1,45 \pm 0,32$  contre  $0,88 \pm 0,13$  g/l). Après cela, l'hyperglycémie est réduite progressivement en fonction du temps jusqu'à retrouver la glycémie initiale après 1 heures 30 minutes, puis une hypoglycémie de 0,14 g/l est mesurée ( $0,63 \pm 0,19$  contre  $0,88 \pm 0,13$  g/l).

Ainsi, tout comme la metformine, l'extrait aqueux de la plante induit une nette diminution de l'hyperglycémie provoquée par le glucose. Cet extrait a donc des effets hypoglycémiant et des effets anti-hyperglycémiant. Les effets similaires de l'extrait aqueux de la plante avec ceux de la metformine, ou même du glibenclamide vu dans des études similaires, sur la glycémie suggèrent que l'extrait pourrait agir par le même mécanisme que les substances anti-hyperglycémiques de références utilisées. Les flavonoïdes et les polyphénols présents dans cet extrait pourraient être l'origine de ces effets pharmacologiques. Ainsi, l'hypoglycémie et la réduction de l'hyperglycémie observées chez les rats traités avec l'extrait aqueux de la plante pourraient s'expliquer par une stimulation de la sécrétion de l'insuline par le pancréas (Jackson et Bressler, 1981) et/ou, probablement, par une augmentation de l'utilisation périphérique du glucose en présence de l'extrait (Yasodha *et al.*, 2008).

Cette étude révèle donc que l'extrait présente un bon potentiel hypoglycémiant et anti-hyperglycémiant, ce qui justifie son usage en médecine traditionnelle dans le traitement du diabète.

## II.3. Etude de l'activité antidiabétique de l'extrait aqueux de la plante chez des rats rendus diabétique par streptozotocine

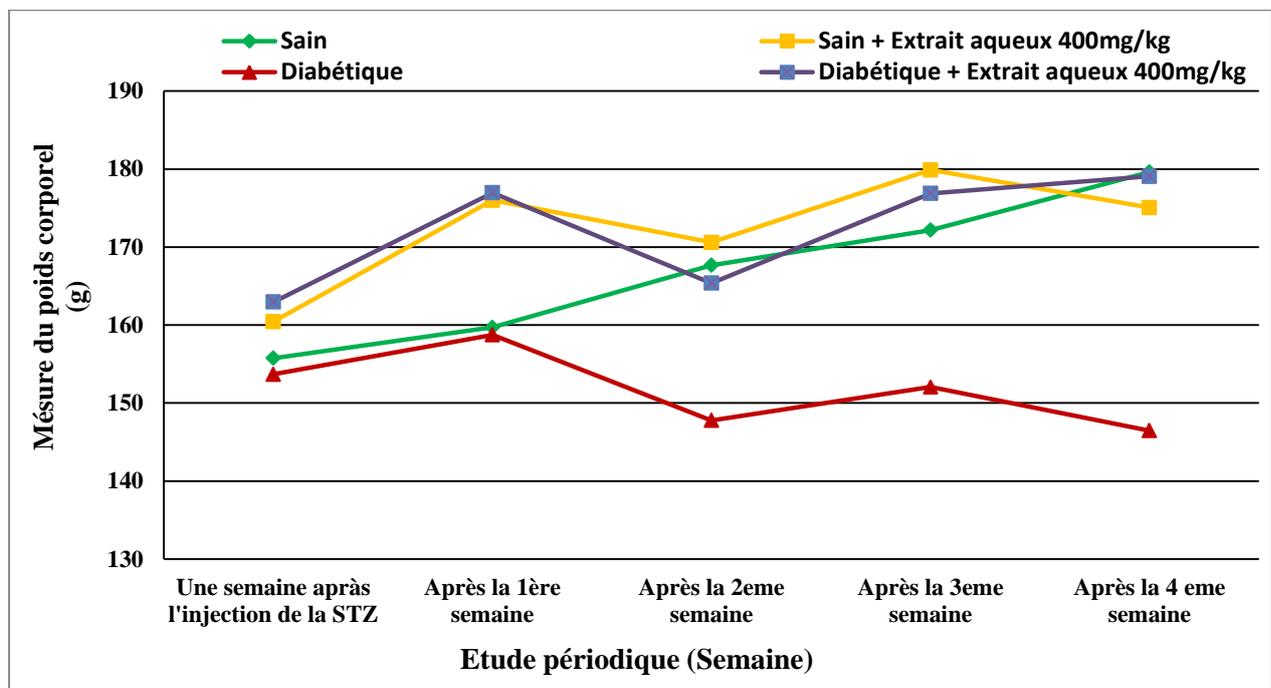
### II.3.1. Effet de l'extrait aqueux de la plante sur les paramètres physiologiques

L'induction du diabète expérimental sucré dans des modèles animaux est essentielle pour la promotion de la connaissance et la compréhension des divers aspects de la pathogénie, dont le but final est la mise au point de nouvelles thérapies.

Actuellement, la STZ est l'agent diabétogène le plus couramment utilisé dans les animaux de laboratoire pour induire un diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant chez les rats (Szkudelski, 2001). Dans notre étude on a constaté que l'injection de la STZ à une dose de 60 mg/kg peut induire chez des rats le développement d'un diabète de type 1 (Lenzen, 2008). La STZ engendre une nécrose des cellules  $\beta$  pancréatiques et une carence sévère en insuline avec une hyperglycémie diabétique établie dans les deux jours suivants (Szkudelski, 2001). Les effets toxiques de la substance semble être associés à une formation accrue des radicaux libres (Takasu *et al.*, 199 ; Bedoya *et al.*, 1996 ; Nukatsuka *et al.*, 1990), à une altération de la membrane plasmique des cellules  $\beta$  ainsi d'une fragmentation d'ADN conduisant à l'activation de poly (ADP-ribose) synthétase et une déplétion de taux de  $\text{NAD}^+$  cellulaire (Uchigata *et al.*, 1982 ; Sandler et Swenne, 1982 ; Yamamoto *et al.*, 1985 ; Wilson, 1988).

La STZ induit un diabète caractérisé par une polyphagie, une polydipsie, une polyurie et une perte sévère de poids corporel qui peut mener à plusieurs complications liées au diabète (Sarkhail *et al.*, 2007; Yang *et al.*, 2008). Ces caractéristiques sont associées au diabète sucré (Yang *et al.*, 2008). La perte de poids corporel, l'augmentation du volume urinaire, du taux de consommation journalière de la nourriture et de l'eau chez les rats rendus diabétiques par la STZ sont également observées dans notre étude.

La figure 12 représente les résultats obtenus de la variation de poids corporel des groupes des rats normaux et des rats rendus diabétiques par STZ après un traitement quotidien de 28 jours soit par un extrait aqueux a une dose de 400 mg/kg soit par l'eau distillée.



**Figure12** : L'influence de l'administration de l'extrait aqueux de la plante sur le poids corporel. (400 mg / kg pendant 28 jours).

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart-type, n = 6.

Les résultats obtenus dans notre étude ont montré que l'injection de la STZ induit un diabète caractérisé par une perte du poids corporel chez le groupe de rats diabétiques témoins. Cette diminution est à l'ordre de 4,69 % par rapport au poids corporel initial après quatre semaines de traitement par l'eau distillée. Par ailleurs, le groupe sain témoin a subi durant les mêmes périodes une augmentation régulière de 2,53 %, 7,60 %, 10,53 % et 15,33 %.

Nos résultats sont en accord avec ceux apportés par Pari et Latha, (2005) qui ont constaté que, chez des rats mâles de souche Wistar albinos, l'injection de la STZ provoquait en trois semaines une diminution significative de poids corporel ( $137 \pm 7$  contre  $181 \pm 7$ ).

Cette perte de poids des animaux est probablement due à une carence en insuline qui conduit à une diminution de l'absorption des acides aminés par les tissus avec une réduction consécutive de la synthèse des protéines (Vasudevan et Sreekumari, 2007 ; Guenzet, 2012).

Par ailleurs de nombreuses études suggèrent que la perte du poids corporel chez les rats diabétiques peut être expliquée par une augmentation du catabolisme des lipides et des protéines due au déficit en glucides (Sathishsekar et subramanianian, 2005 ; Guenzet, 2012).

Chez le groupe diabétique traité, l'administration par gavage de l'extrait aqueux à la dose quotidienne de 400 mg/kg pendant quatre semaines a permis d'améliorer le changement du poids corporel par rapport au groupe diabétique témoin. Chez ce groupe on a constaté une augmentation de 9,89 % après quatre semaines de traitement par rapport au poids initial des rats.

La capacité de l'extrait de protéger les rats diabétiques de la perte massive du poids corporel semble être due premièrement, à sa capacité de réduire le taux des lipides, deuxièmement, à son effet hypoglycémique (Chen *et al.*, 1980 ; Al-Shamaony *et al.*, 1994 ; Tastekin *et al.*, 2006) et donc à sa capacité de renverser la néoglucogenèse et de contrôler cette perte protéique (Swanston-Flat, 1990 ; Rajagopal et Sasikala, 2008 ).

Chez le groupe sain, l'administration de la même dose de l'extrait aqueux montre qu'il y a une augmentation du poids corporel de 9,09 %. Ce gain du poids corporel est lié à une croissance normale des animaux.

Le deuxième signe du diabète sucré est la polyphagie , une exagération de l'appétit et de la consommation d'aliments, la polyphagie indique que l'organisme ne peut utiliser le glucose dont il est pourtant abondamment pourvu et qu'il puise dans ses réserves de lipides et de protéines pour son métabolisme énergétique (Bouhouche, 2014).

Le tableau 3 représente l'influence d'un traitement de quatre semaines par l'extrait aqueux de la plante sur le taux de consommation journalière de nourriture chez des rats sains et des rats rendus diabétiques par STZ.

**Tableau 3 : Influence de l'administration de l'extrait aqueux de la plante (400 mg/kg pendant quatre semaines) sur le taux de consommation journalière de nourriture.**

<b>Taux de consommation journalière de nourriture</b>	
<b>(g / jour)</b>	
<b>SAIN TEMOIN</b>	<b>22,95 ± 6,00</b>
<b>SAIN + EXTRAIT AQUEUX DE LA PLANTE 400mg/kg</b>	<b>27,36 ± 5,99</b>
<b>DIABETIQUE TEMOIN</b>	<b>35,38 ± 3,22</b>
<b>DIABETIQUE + EXTRAIT AQUEUX DE LA PLANTE 400mg/kg</b>	<b>30,66 ± 6,86</b>

Les résultats obtenus dans notre travail ont montré que l'injection de la STZ induisait un diabète accompagné d'une nette augmentation du taux de consommation journalière de nourriture chez le groupe des diabétiques témoins par rapport au groupe des sains témoins (35,38 ± 3,22 contre 22,95 ± 6,00). Nos résultats sont en accord avec ceux apportés par Pari et Latha, 2005 qui ont constaté que, chez des rats mâles de souche Wistar albinos, l'injection de la STZ provoquait à la fin de l'expérience une polyphagie (59 g contre 13 g chez des rats sains).

Chez le groupe de rats diabétique, un traitement de quatre semaines par l'extrait aqueux a provoqué une réduction du taux de consommation journalière de nourriture de 13,34 % par rapport celui enregistré chez les rats diabétiques témoins ( $30,66 \pm 6,86$  contre  $35,38 \pm 3,22$ ). En effet, ce taux reste comme même supérieur à celui du groupe sain témoin ( $30,66 \pm 6,86$  contre  $22,95 \pm 6,00$ ).

Chez le groupe sain traité par la plante, on a constaté qu'il y a une légère augmentation du de consommation journalière de nourriture par rapport celui enregistré chez les rats sain ( $27,36 \pm 5,99$  contre  $22,95 \pm 6,00$ ).

Le troisième signe du diabète sucré est la polydipsie, est occasionnée par la déshydratation qui stimule les centres hypothalamique de la soif (Bouhouche, 2014).

Le tableau 4 représente l'influence d'un traitement de quatre semaines par l'extrait aqueux de la plante sur le taux de consommation journalière d'eau chez des rats sains et des rats rendus diabétiques par STZ.

**Tableau 4 :** Influence de l'administration de l'extrait aqueux de la plante (400 mg/kg pendant quatre semaines) sur le taux de consommation journalière d'eau.

<b>Taux de consommation journalière d'eau</b>	
<b>(ml / jour)</b>	
<b>SAIN TEMOIN</b>	<b><math>25,83 \pm 5,85</math></b>
<b>SAIN + EXTRAIT AQUEUX DE LA PLANTE 400mg/kg</b>	<b><math>25,83 \pm 12,81</math></b>
<b>DIABETIQUE TEMOIN</b>	<b><math>36,5 \pm 7,58</math></b>
<b>DIABETIQUE + EXTRAIT AQUEUX DE LA PLANTE 400mg/kg</b>	<b><math>30,2 \pm 7,85</math></b>

Dans notre étude, nous avons constaté que l'injection de la STZ provoque une nette augmentation du taux de consommation journalière de l'eau chez le groupe des diabétiques témoins par rapport au groupe des sains témoins ( $36,5 \pm 7,58$  contre  $25,83 \pm 5,85$ ).

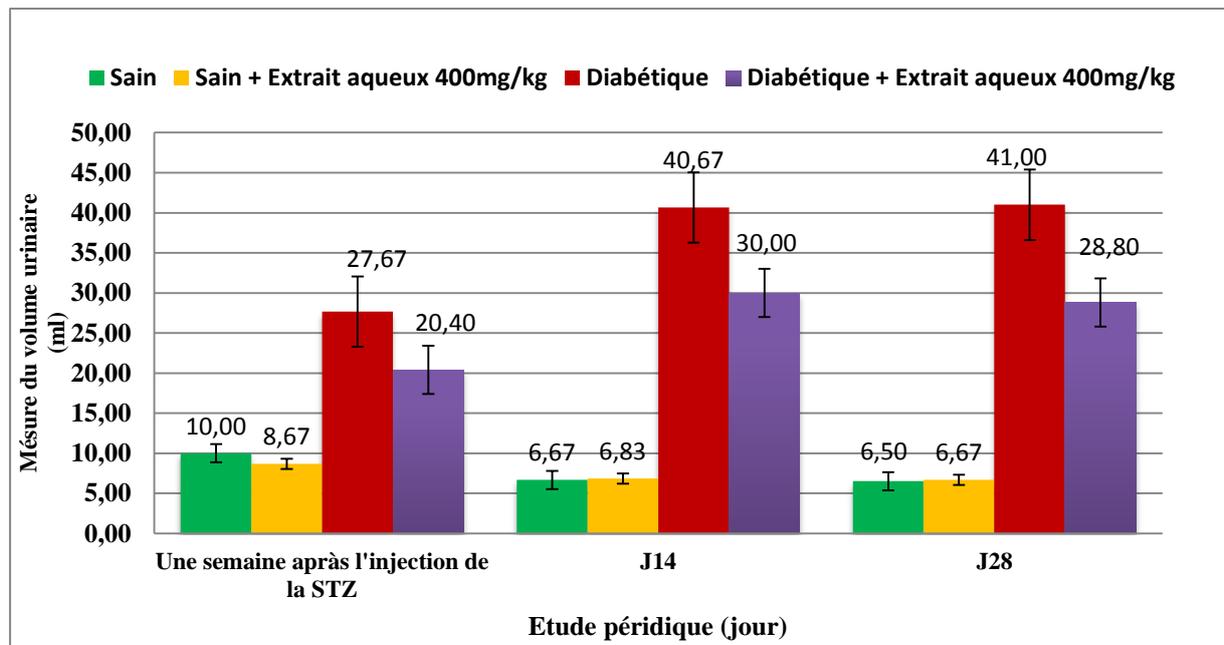
Chez le groupe de rats diabétique, un traitement de quatre semaines par l'extrait aqueux de la plante a provoqué une réduction du taux de consommation journalière de l'eau de 17,26 % par rapport celui enregistré chez les rats diabétiques témoins ( $30,2 \pm 7,85$  contre  $36,5 \pm 7,58$ ). Ce taux reste supérieur à celui du groupe sain témoins ( $30,2 \pm 7,85$  contre  $25,83 \pm 5,85$ ).

Chez le groupe sain traité par la plante, on a constaté que l'extrait aqueux n'a aucune influence sur le taux de consommation journalière de l'eau.

Enfin, le quatrième signe du diabète est la polyurie qui est due à la présence dans le filtrat rénal d'un surcroît de glucose qui a les effets d'un diurétique osmotique, c'est-à-dire qu'il inhibe la réabsorption de l'eau par les tubules rénaux (Bouhouche, 2014).

La polyurie provoque la diminution du volume sanguin et la déshydratation. Cherchant à éliminer l'excès de corps cétoniques, l'organisme excrète aussi de grandes quantités d'électrolytes (Bouhouche, 2014).

La figure13 : représente les résultats obtenus de la variation de volume urinaire des groupes des rats normaux et des rats rendus diabétiques par STZ après un traitement quotidien de 28 jours soit par un extrait aqueux de la plante à une dose de 400 mg/kg soit par l'eau distillée.



**Figure 13** : L'influence de l'administration de l'extrait aqueux de la plante (400 mg / kg pendant 28 jours) sur le volume urinaire

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart-type, n = 6.

Les résultats obtenus dans notre étude ont montré que chez le groupe diabétique témoin, le volume urinaire est resté élevé durant toute la période de l'expérience et il est arrivé à 41,00  $\pm$  4,15 ml après 28 jours de traitement par l'eau distillée contre 6,50  $\pm$  2,26 ml chez le groupe des témoins sains.

Par contre chez l'autre groupe de rats diabétiques, l'administration par voie orale de l'extrait aqueux de la plante pendant 28 jours à une dose de 400 mg/kg a provoqué une nette

diminution du volume urinaire de 26,23 % après la 2<sup>ème</sup> semaine et de 29,76% et après 4<sup>ème</sup> semaine du traitement par rapport au groupe diabétique témoin. Cependant la moyenne du volume urinaire après la 4<sup>ème</sup> semaine reste nettement supérieure à celle des témoins sains ( $28,80 \pm 8,79$  ml contre  $6.50 \pm 2.26$ ).

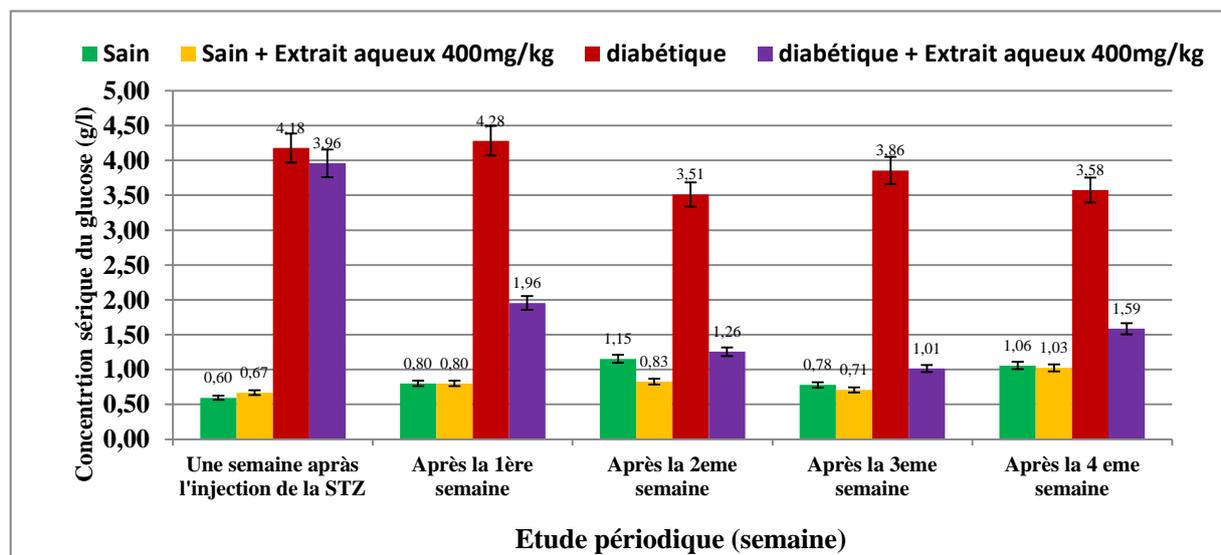
Chez le groupe sain, l'administration de la même dose de l'extrait aqueux pendant quatre semaines n'a pas altérée la variation du volume urinaire par rapport aux témoins sains.

### II.3.2. Effet de l'extrait aqueux de la plante sur les paramètres biochimiques du sang

#### II.3.2. 1. Glycémie

L'hyperglycémie est la manifestation clinique clé du diabète sucré, deux mécanismes fondamentaux qui causeraient une hyperglycémie l'ors d'un diabète, d'une part par un mécanisme de surproduction (excès de la néoglucogenèse et la glycogénolyse) d'autre part par la diminution de l'utilisation du glucose par les tissus périphériques (Bouldjadj, 2009). Il est hautement soutenu que la réduction de l'hyperglycémie diminue le risque du développement des complications liées au diabète (Zhang *et al.*, 2000).

Comme il a été décrit auparavant, l'injection intrapéritonéale de la STZ à une dose de 60 mg/kg peut provoquer un processus auto-immun et une insuffisance sévère en insuline, résultat de la destruction des cellules bêta des ilots de Langerhans (Akbarzadeh *et al.*, 2007). Cliniquement, les symptômes du diabète sont clairement observés chez les rats dans les 2 à 4 jours après l'injection.



**Figure14:** Influence de l'administration de l'extrait aqueux de la plante sur la glycémie des différents groupes de rats (400 mg/kg pendant 28 jours).

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart-type, n = 6.

Les résultats obtenus dans notre étude « figure 14 » ont montré que la STZ a provoqué après une semaine de son injection une augmentation de la glycémie chez les deux groupes de rats diabétiques (témoin et traité par l'extrait aqueux) par rapport au groupe de rats sains témoins ( $4,17 \pm 1.04$  g/l et  $3.95 \pm 1.12$  g/l contre  $0.60 \pm 0.01$  g/l).

Chez le groupe diabétique témoin, la concentration sérique de glucose est restée élevée durant toute la période de l'expérience et elle est arrivée à  $3,57 \pm 1.05$  g/l après 28 jours de traitement par l'eau distillée. Nos résultats sont en accord avec ceux apportés par de Ngueguim *et al.*, (2013), qui ont constaté que, chez des rats mâles de souche Wistar albinos, la STZ provoquait une augmentation hautement significative de la glycémie 48h après son injection ( $344,207 \pm 8,22$  mg/dl) et qui persistait durant les 4 semaines du traitement ( $367,407 \pm 12,28$  mg/dl). Szkudelski, 2001, explique cette hyperglycémie par la toxicité directe de la STZ sur les cellules  $\beta$ , aboutissant à une nécrose après 48 à 72 heures et provoque une hyperglycémie permanente.

Par contre chez l'autre groupe de rats diabétiques, l'administration par voie orale de l'extrait aqueux de la plante pendant 28 jours à une dose de 400 mg/kg a provoqué une nette diminution de la glycémie de 54,31% après la 1<sup>ère</sup> semaine, de 64,23 % après la 2<sup>ème</sup> semaine, de 73,70 % après la 3<sup>ème</sup> semaine et de 55,65% et après 4<sup>ème</sup> semaine du traitement par rapport au groupe diabétique témoin. Cependant la moyenne de la glycémie après la 4<sup>ème</sup> semaine reste supérieure à celle des témoins sains ( $1,58 \pm 0,49$ g/l contre  $1,05 \pm 0.14$  g/l).

La première idée qui peut venir à l'esprit est l'extrait aqueux de la plante a pu avoir une action antidiabétique en augmentant la sécrétion de l'insuline par les cellules  $\beta$  pancréatique restante. L'étude quantitative a démontré que l'extrait aqueux de la plante est riche en polyphénols et en flavonoïdes. Plus de 150 extraits de plantes et certains de leurs principes actifs, y compris les polyphénols et les flavonoïdes, sont connus par leurs utilisations dans le traitement du diabète (Chikhi *et al.*, 2014). Il a été rapporté que plusieurs molécules bioactives isolées de plantes tels que les polyphénols et les flavonoïdes influencent les cellules  $\beta$  pancréatique et stimulent la sécrétion de l'insuline (Chikhi *et al.*, 2014). Donc, ce possible effet peut être dû à ces molécules bioactives contenues dans l'extrait aqueux de la plante.

Entre autre, il est important de noter que les constituants inorganiques que les plantes médicinales contiennent jouent parfois un rôle primordial dans l'amélioration de leurs propriétés médicinales y compris l'activité hypoglycémisante. En effet, Bhaskar *et al.*, (2008), qui ont étudié l'effet hypoglycémique de l'extrait aqueux de *Mucuna pruriens* indiquent qu'un certain nombre de minéraux essentiels tels que Na, K, Ca, Zn, Mg, Fe, Cu et Mn peuvent être associés à un mécanisme de libération de l'insuline et de son activité (Bouldjadj, 2009). Donc, cette activité

antidiabétique de l'extrait aqueux de la plante peut être assimilée à la fois aux constituants organiques qu'aux constituants inorganiques.

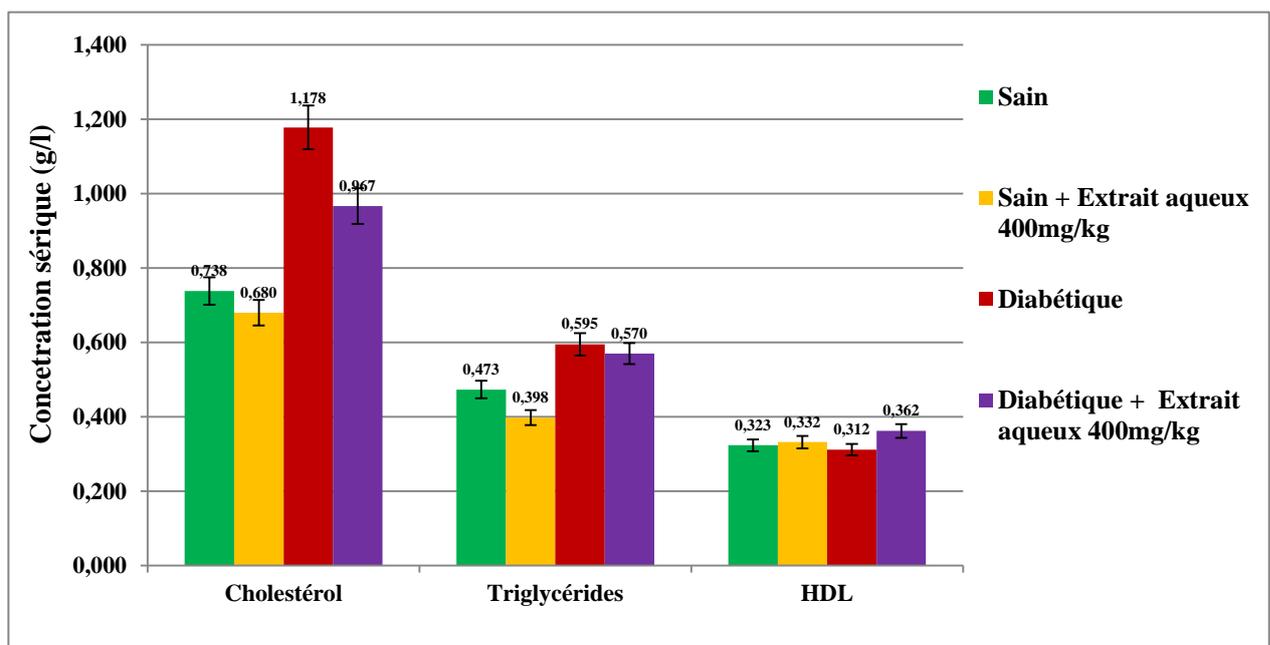
Etant donné que la STZ provoque la destruction des cellules  $\beta$  pancréatiques, l'extrait aqueux de la plante peut avoir une action extra pancréatique en influençant ainsi l'absorption de glucose et son utilisation par les différents tissus. (Valsa *et al.*, 1997 ; Saravanan *et al.*, 2005). Un autre mécanisme possible pour l'action de l'extrait aqueux de la plante qui peut l'être par le biais du foie, en influant la gluconéogenèse, la glycogénogenèse ou la glycogénolyse.

Il serait difficile de rapprocher le mode d'action de l'extrait à celui des substances hypoglycémiantes à cause du mélange de composés pouvant interférer ou avoir une action synergique dans cet extrait.

Concernent le groupe des rats sains, l'administration journalière de la même dose de l'extrait pendant trois semaines n'a pas altéré la glycémie.

### II.3.2. 2. Profil lipidique

Les lipides jouent un rôle important dans la pathogenèse du diabète sucré. L'hyperlipidémie, l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie sont observées dans la pathologie du diabète et sont des facteurs de risque d'athérosclérose et de maladies coronariennes (Rath *et al.*, 2014). Il a été indiqué que l'élévation des lipides sérique chez les rats rendus diabétiques par STZ joue un rôle important dans la pathologie du diabète (Sharma *et al.*, 2008)



**Figure 15:** Effet de l'extrait aqueux de la plante sur le profil lipidique.

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart-type, n = 6.

Dans notre étude, on a enregistré une forte augmentation de la concentration sérique du cholestérol total chez les rats rendus diabétiques par STZ par rapport au groupe de rats sains témoins ( $1,178 \pm 0,209$  g/l contre  $0,738 \pm 0,014$  g/l). De même, nous avons constaté la STZ provoque une nette augmentation des triglycérides chez les rats traités pendant 28 jours avec l'eau distillée par rapport au groupe de rats sains témoins ( $0,595 \pm 0,085$  g/l contre  $0,473 \pm 0,090$  g/l).

Nos résultats sont en accord avec plusieurs d'autres études comme celles publiées par Ngueguim *et al.*, 2013 et Rath *et al.*, 2016.

Plusieurs auteurs comme Eddouks *et al.*, (2005) et Sharma *et al.*, (2008) suggèrent que la forte concentration anormale des lipides sériques observée chez les sujets diabétiques est essentiellement due à l'augmentation de la mobilisation des acides gras à partir des tissus adipeux (Ravi *et al.*, 2005). En effet, Betteridge *et al.*, (2002) indique que la carence en insuline ou l'insulinorésistance peut être responsable d'une hyperlipidémie, car l'insuline, a une action inhibitrice sur 3-hydroxy-3-méthyle-glutaryl coenzyme A réductase (HMG-COA réductase), une enzyme clé pour la biosynthèse du cholestérol. D'autre part, le glucagon, la catécholamine ainsi que d'autres hormones augmentent la lipolyse responsable de l'hyperlipidémie marquée qui caractérise l'état diabétique (Bouldjadj, 2009). L'hyperlipidémie est donc considérée comme une conséquence de l'action de complexe d'hormones lipolytiques sur les dépôts des graisses.

Dans notre étude, nous avons constaté que chez les rats diabétiques, un traitement de quatre semaines par un extrait aqueux de plante à une dose de 400 mg/kg a provoqué une diminution de 17,96 % la concentration sérique du cholestérol total et de 4,20 % la concentration sérique des triglycérides par rapport au groupe diabétique témoin. Cependant ces valeurs restent supérieures à celles des témoins sains (respectivement  $0,967 \pm 0,214$  g/l contre  $0,738 \pm 0,141$ g/l pour le cholestérol total de  $0,570 \pm 0,052$  g/l contre  $0,473 \pm 0,090$  g/l pour les triglycérides).

D'autre part, chez les rats sains on a également constaté que l'administration de l'extrait aqueux de la plante durant la même période a provoqué une légère diminution de 7,90 % la concentration sérique du cholestérol total et une diminution de 24,14% la concentration sérique des triglycérides par rapport aux rats sains témoins .

Il est bien connu que l'hyperlipidémie provoquée par STZ est la conséquence de la non-inhibition de l'action des hormones lipolytiques sur les tissus adipeux. Étant donné que dans les tissus adipeux l'insuline a une action antilipolytique en inhibant la lipase hormonosensible, donc l'extrait aqueux de la plante peut soit imiter l'action de l'insuline, soit stimuler la synthèse de l'insuline.

Un grand nombre de travaux de recherche sur le genre *Crataegus* ont mentionné l'effet antihypercholestérolémiant de plusieurs molécules bioactives telles que les flavonoïdes, les triterpènes et les saponines (Zidi, 2010). Donc l'effet hypolipidémiant de l'extrait aqueux de la plante peut être lié à la présence de certaines de ces molécules.

Les résultats montrent que les concentrations sérique des HDL cholestérol ont été très voisines chez les quatre groupes expérimentales avec un taux un légèrement élevé chez les rats diabétique traités par l'extrait aqueux de la plante.

# **Conclusion**

## **CONCLUSION ET PERSPECTIVES**

Il est admis que la phytothérapie demeure une pratique encore largement utilisée par la population algérienne pour le traitement de nombreuses maladies dont le diabète sucré. Les plantes médicinales antidiabétiques peuvent offrir une large réponse au problème complexe du diabète sucré, et des perspectives thérapeutiques pour une meilleure prise en charge.

Sachant que le diabète constitue un véritable fléau en Algérie, le nombre d'études en matière de recherche de nouvelles molécules capable de prévenir ou même de retarder l'apparition des complications liées au diabète, reste très limité.

Dans la première partie de notre étude, l'évaluation quantitative des polyphénols totaux par la méthode de Folin ciocalteu a révélé la présence des quantités importantes en polyphénols dans les deux extraits de la plante étudiée (Méthanolique et aqueux). De même, nous avons dosé les flavonoïdes par la méthode d'AlCl<sub>3</sub> qui nous a mené à conclure que les deux extraits de cette plante sont également riches en flavonoïdes.

Dans la deuxième partie de ce travail, l'évaluation des effets dose-réponse de l'extrait aqueux de la plante sur des rats normoglycémiques et des rats post-traités par le glucose nous a montré que ce dernier présente un bon potentiel hypoglycémiant et anti-hyperglycémiant.

Les résultats obtenus dans la troisième partie de cette étude ont montré clairement que la streptozotocine induit chez l'animal un diabète qui se caractérise par une chute de poids, une polyphagie, une polyurie, une polydipsie, une hyperglycémie et une hyperlipidémie. Par contre, l'administration de l'extrait aqueux de la plante a permis d'améliorer les paramètres physiologiques chez ces rats, en diminuant la polyphagie, la polydipsie et la polyurie, et en protégeant ces rats contre la perte massive du poids corporel.

D'autre part, l'extrait aqueux de la plante a montré également une haute activité hypoglycémiante et hypolipidémiante chez des rats rendus diabétique par streptozotocine en diminuant la concentration sérique du glucose, du cholestérol total et des triglycérides.

L'ensemble de nos travaux a permis de souligner les effets bénéfiques de l'administration de l'extrait aqueux de la plante choisie dans la baisse de la glycémie et du profil lipidique au cours du diabète et soutiennent plus ou moins son utilisation, en Algérie, en médecine traditionnelle dans le traitement du diabète.

Nos résultats sont pour nous remarquables car ils ouvrent dans le future des perspectives expérimentales qui devraient nous permettre de poursuivre cette étude par des analyses phytochimique et pharmacotoxicologique, plus approfondis afin de mieux déterminer les composés actif responsables de ces activités et évaluer leur efficacité, leur innocuité et leur synergie potentiel.

# **Références bibliographiques**

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abdel-Barry J-A, Abdel-Hassan I-A, Al-Hakiem M-H (1997).** Hypoglycaemic and antihyperglycaemic effects of *Trigonella foenum-graecum* leaf in normal and alloxan induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*. Vol 58, No 3:149-155.
- Adisakwattana S, Lerdsuwankij O, Poputtachai U, Minipun A, Suparpprom C (2011).** Inhibitory Activity of Cinnamon Bark Species and their Combination Effect with Acarbose against Intestinal  $\alpha$ -glucosidase and Pancreatic $\alpha$ -amylase. *Plant Foods Hum Nutr*. Vol 66, No 2:143-148.
- Ait ouakrouchi I (2015).** Enquête ethnobotanique à propos des plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel du diabète de type II à Marrakech. Thèse doctorat, Université Marrakech.
- Akash M, Rehman K, Chen S (2014).** Spice Plant *Allium cepa*: Dietary Supplement for treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrition*. Vol 30, No 10:1128-1137.
- Akbarzadeh A, Norouziyan D, Mehrabi MR, Jamshidi Sh, Farhangi A, Verdi A-A, Mofidian S M A, Rad B-L (2007).** Induction of diabetes by streptozotocin in rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. Vol 22, No 2: 60-64.
- Al-Achi A (2005).** Herbs that affect blood glucose levels. *Women's Health in Primary Care*. Vol 8, No 7: 325-330.
- Allali H, Benmehdi H, Dib M-A, Tabti B, Ghalem S, Benabadji N (2008).** Phytotherapy of Diabetes in West Algeria. *Asian Journal of Chemistry*. Vol 20, No 4: 2701-2710.
- Al-Shamaony L, Al-Khazraji S-M, Twaij H-A (1994).** Hypoglycaemic effect of *Artemisia herbaalba* II. Effect of a valuable extract on some blood parameters in diabetic animals. *Journal of Ethnopharmacology*. Vol 43, No 3:167- 171.
- Amiot M-J, Riollot C, Landrier J-F (2009).** Polyphenols et syndrome métabolique. Elsevier Masson SAS. Vol 5, No 3: 476-482.
- Andreelli F, Jacquier D, Dierick-Gallet A, Amouyal C (2011).** Pharmacogénétique des antidiabétiques. *Médecine des maladies Métaboliques*. Vol 5, No 5 :512-519.

**Athamena S, Chalghem I, Kassah-Laouar S, Laroui S, Khebri S (2010).** Activité antioxydante et antimicrobienne d'extraits de *Cuminum cyminum l.* Science Journal. Vol 11, No 1: 69-81.

**AZZI R (2013).** Contribution à l'étude de plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel du diabète sucré dans l'Ouest algérien : enquête ethnopharmacologique ; Analyse pharmaco-toxicologique de Figuier (*Ficus carica*) et de coloquinte (*Citrullus colocynthis*) chez le rat Wistar. Thèse doctorat, Université Tlemcen.

**Badila C, Diatewa M, Ngoma Mouanda H-L, Ampa R, Abena A-A (2007).** Evaluation des propriétés hypoglycémiantes et antihyperglycémiantes de l'extrait aqueux des feuilles de *Rauvolfia vomitoria afzel* chez le rat. Annales de l'Université Marien Ngouabi. Vol 8, No 4: 88-93.

**Beckers V (2016).** Service Santé et Environnement de la Province de Liège. Département Médecine. Diabète et sport.

**Béjot Y, Giroud M (2010)** .Stroke in diabetic patients. Diabetes Metab. Vol 36, No 3: 84-87.

**Balasundaram, N, Sundram, K, Samman, S (2006).** Phenolic compounds in plants and agricultural by-product: antioxidant activity, occurrence; and potential uses. Food Chemistry. Vol 99, No 1: 191-120.

**Belouidhine M, Zouaoui C, Jaidane A, Ouertani H, Borni Z (2013).** Diabète et complications infectieuses : aspects épidémiologiques et cliniques. service d'endocrinologie hôpital militaire de Tunis, Tunisie. Diabetes Metab. Vol 39, No 1 : 106-121.

**Benhaddouandaloussi A (2009).** Étude des propriétés antidiabétiques de *Nigella sativa* : Sites d'action cellulaires et moléculaires .Thèse de doctorat, Université de Montréal.

**Benmohammed A-K (2015).** Traitement du diabète de type 2. Diabétologie. Université Constantine 3 - Faculté de médecine Module d'Endocrinologie.

**Bhaskar A, Vidhya V-G, Ramya M (2008).** Hypoglycemic effect of *Mucuna pruriens* seed extract on normal and streptozotocin-diabetic rats. *Fitoterapia*. Vol 79, No 7-8: 539 - 543.

**Blickle J.F (2011).**Diabète. *Nutrition clinique pratique*.183-200.

**Boizot N, Charpentier J.P (2006).** Activité anti-oxydante et antimicrobienne d'extraits de *Cuminum cyminum* méthode rapide d'évaluation du contenu en composés phénoliques des orgnes d'un forestier. *le cahier des techniques de l'inra*. Vol 11, No 1: 79 - 82.

**Bordier L, Dupuy O, Leberre J-P, Garcia C, Duval F, Mayaudon H, Bauduceau B (2009).** Les calcifications coronaires au cours du diabète. *Médecine des maladies métaboliques*. Vol 3, No 3. 261-266.

**Boudjelal A, Henchiri C, Siracusa L, Sari M, Ruberto G (2012).**Compositional analysis and in vivo anti-diabetic activity of wild Algerian *Marrubiumvulgare L.* infusion. *Fitoterapia*. Vol 83, No 2 :286–292.

**Boudiaf K (2006).** Etude des effets anti-xanthine oxydoréductase et anti radicalaires des extraits des graines de *Nigellasativa*. Thèse de magistère. Département de biologie. Université Ferhat abbas. (Sétif) Algérie.

**Bouhanick B, Barigou M, Kantambadouno J-B, Chamontin B (2013).**Contrôle glycémique et complications liées au diabète : que faut-il en penser ? *Épidémiologie, données des principaux essais cliniques et méta-analyses* .*Presse Med*. Vol 42, No 5: 849–854 .

**Bouhouche I (2014).** Etude comparative de l'alloxane et de la streptozocine dans le diabète expérimental chez le rat blanc. Etude histologique du pancréas endocrine et la variation des paramètres sanguins. Thèse Magister, Université Constantine 1.

**Bouldjadj R (2009)** .Etude de l'effet antidiabétique et antioxydant de l'extrait aqueux lyophilisé d'*Artemisia herba alba asso* chez des rats sains et des rats rendus diabétiques par streptozotocine. Thèse de magister, Université Mentouri Constantine 1.

**Bouxid H (2012).** Les plantes medicinales et diabete de type 2 (à propos de 199 cas). Thèse doctorat. universite sidi mohammed ben abdellahfes.

**Bouzabata A (2013).**Traditional treatment of high blood pressure and diabetes in Souk Ahras District. *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy*. Vol 5, No 1:12-20.

**Brue T, Castinetti F, Gaborit B (2008).** *Endocrinologie Diabétologie Nutrition*. Editionellipses. Paris. 175- 178, 182-217.

**Caquet R (2012).** Diabète sucré. *Analyses de laboratoire en odontostomatologie*.158 -168.

**Casillas J-M, Denis C, Philip JL, Laurent Y, Gremeaux V (2009).**Activité physique, athérome et athérombose. *Médecine des maladies métaboliques*. Vol 3: 15–9.

**Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Chattopadhyay R R (1999).**A comparative evaluation of some blood sugar lowering agents of plant origin *J Ethnopharmacol*. Vol 67, No 3:367-72.

**Charbonnel B, Scherthaner G, Brunetti P, Matthews D R, Urquhart R, Tan M H, Hanefeld M (2005).** Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. (2005). Vol 48, No 6: 1093–1104.

**Chatzigeorgiou A, Halapas A, Kalafatakis K ,Kamper E (2009).**The use of animal models in the study of diabetes Mellitus.in vivo.Department of Experimental Physiology, Medical School, University of Athens, Athens, Greece.Vol 23, No 2: 245-258.

**Chen M, Wang S, White RL, Sun S, Lett N (2005).** Dumbbell-like bifunctional Au-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles. *Nano Lett*. Vol 5, No2: 379-82.

**Chen R, Schmidmayr W, Kramer C, Chen-Schmeisser U, Henning U (1980).**Primary structure of major outer membrane protein II (ompA protein) of *Escherichia coli* K-12.*Proc.Natl.Acad.Sci.USA*. Vol 77, No 8: 4592-4596 .

**Chikhi I, AllaliH, DibM EA, MedjdoubH, BoufeldjaT( 2014).** Antidiabetic activity of aqueous leaf extract of *Atriplexhalimus L. (Chenopodiaceae)* in streptozotocin-induced diabetic rats.*AsianPac J Trop Dis*. Vol 4, No 3: 181-184.

**Cisse O (2013).**Conséquences transgénérationnelles d'une programmation foetale par dénutrition maternelle et d'un régime hyperlipidique chez le rat: focus sur le placenta. Université de Lille Nord de France.

**Colette C, Monnier L (2014).**Mesures hygiéno diététiques et états diabétiques. Diététique des états diabétiques. Vol 6: 91-114.

**Daira N H, Maazi M C, CHEFROUR1 A (2016).**Contribution à l'étude phytochimique d'une plante médicinale (*Ammoides verticillata Desf*). Briq de l'Est Algérien. Bulletin de la Société Royale des Sciences de Liège. Vol 85: 276 – 290.

**Dali-Sahi M, Benmansour D, Aouar A, Karam N L (2012).**étude de l'épidémiologie du diabète de type 2 dans des populations endogames de l'ouest algérien. Science Journal. Vol 13, No 2: 17-26.

**DeFronzo R.A (1988).**Lilly lecture 1987.The triumvirate: beta-cell, muscle, liver.A collusion responsible for NIDDM. Diabetes. Vol 37, No 6, No 6:667-87.

**DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E (1992).** Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview .Diabetes Care. Vol 15, No 3 : 318-368. In **Benhaddou-Andaloussi A (2009)** .Étude des propriétés antidiabétiques de Nigellasativa: sites d'action cellulaires et moléculaires. Thèse de doctorat, Université de Montréal.

**DjeridaneA,Yousfi M, Nadjemi B, Boutassouna D, Stocker P, Vidal N (2006).** Antioxidant activity of some algerian medicinal plants extracts containing phenolic compounds. J Food Chem. Vol 97: 654–660.

**Drouin P, Blicke J.F, Charbonnel B, EschwegE E, Guillausseau P J, Plouin P F, Daninos J M, Balarac N, Sauvanet J P (1999).**diagnostic et classification du diabete sucre les nouveaux critères. Diabetes & Metabolism (Paris). Vol 25, No 1 : 72-83.

**Dubois-Laforgue (2007).**Étiologie et physiopathologie du diabète de type1. Endocrinologie-Nutrition. 1-18.

**Duclos M, Gautier J F (2009).** Activite physique et diabete de type 2. Medecine des maladies metaboliques. Vol 3, No 1: 31–8.

**Ducobu J (2003).** Les antidiabétiques oraux en 2003. Rev Med Brux. Vol 24, No 4: 361-368.

**Eddouks M, Lemhadri A, Zeggwagh N A, Michel J-B (2005).** Potent hypoglycaemic activity of the aqueous extract of *Chamaemelum nobile* in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. Diabetes Research and Clinical Practice. Vol 67, No 3: 189–195.

**Eddouks M, Ouahidi M.L, Farid O, Moufid A, Khalidi A, Lemhadri A (2007).** L'utilisation des plantes médicinales dans le traitement du diabète au Maroc. Phytothérapie. Vol 5, No 4: 194 - 203.

**Eidi A, Eidi M, Esmaeili E (2006).** Antidiabetic effect of garlic (*Allium sativum L.*) in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. Phytomedicine. Vol 13, No (9-10) :624–629.

**EL-Shobaki F A, EL-Bahay A, Esmail R S A, Abd El Megeid A A, Esmail N S (2010).** Effect of figs fruit (*Ficus carica L*) and its leaves in hyperglycemia in Alloxan diabetic rats. World journal of Dairy & Food sciences. Vol 5, No 1: 47-57.

**Errajraji A, Ouhdouch F, El-Anssari N (2010).** Usage des plantes médicinales dans le traitement du diabète de type 2 au Maroc. Médecine des maladies Métaboliques. Vol 4 : 301-304.

**Etuk (2010).** Animals models for studying diabetes mellitus. Agriculture and biology journal of north America. Agric. Biol J N Am. Vol 1, No 2: 130-134.

**Ezziat L(2015).** Enquête ethnobotanique sur les plantes antidiabétiques auprès des herboristes de la ville de Fès. Université Mohamed Ben Abdellah.

**Farnsworth N R , Akerele O , Bingel A S, Soejarto D D, Guos Z (1986).** Place des plantes médicinales dans la thérapeutique. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé. Vol 64, No 2: 159-175.

**Fossati P, Prencipe L (1982)** .Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. Vol 28, No 10: 2077-80.

**Faure S (2011).** Biguanides. Actualités pharmaceutiques. Vol50, No 506 : 51-54.

**Ganong L, Coleman M (2005).** Measuring Intergenerational Obligations. *Journal of Marriage and Family*. Vol 67, No 4: 1003–1011.

**Gerich J E (2000).** Insulin resistance is not necessarily an essential component of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. Vol 85, No 6: 2113-5.

**Ghedadb N, Hambaba L, Ayachi A, Aberkane M.C, Bousselsela H, Oueld S. M –Mokhtar (2015).** Polyphénols totaux, activités antioxydante et antimicrobienne des extraits des feuilles de *Marrubium deserti* de Noé. Vol 13, No 1: 118–129.

**Girard J (2001).** Mécanisme d'action des Thiazolidinediones. *Diabetes Metab (Paris)* . Vol 27, No 2: 271-278.

**Girard J (2008)** .Les actions physiologiques de l'insuline. *Médecine des maladies Métaboliques* . Vol 2, No 2 : 124-129.

**Goldenberg R, Punthakee Z (2013).** Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique. *Canadien Journal of Diabetes*. Vol 37 : 369-372.

**Grancher J M Ed (2010).** Zoom sur les plantes médicinales de l'été. *Traité pratique de phytothérapie. Petit Larousse des plantes médicinales.*

**Grimaldi A, Bosquet F (1985).** Microangiopathie diabétique fonctionnelle. *Revue de Médecine interne*. Vol 6, No 2 : 127-141.

**Guenzet A (2012).** Effets des extraits aqueux lyophilisés de *Portulacaoleracea* et *Zygophyllum gaetulum* sur le profil lipidique et le statut redox, chez les rats rendus diabétiques par injection de streptozotocine. *diplôme de Magister, Université d'Oran.*

**Guillausseau P G, Michelin M L (2003).** Physiopathologie du diabète de type 2. *La Revue de Médecine Interne*. Vol 24 No 11:730-737.

**Halimi D, Debaty I, Villaret L, Muller M (2008).** Les nouveaux traitements du diabète de type 2 : quelle place pour les incrétines et le rimonabant par rapport aux précédents. *La Revue de médecine interne*. Vol 29, No 11 :881–890.

**Halimi S, Rostoker G, Altman J-J, Attali C, Beaune J, Belorgey-bismut C, Bouldouyremagnier A-M, Cordonnier D, Denis C, Duranteau L, Grimaldi A, Guillausseau P-J,**

**Koenig F, Lagrue G, Monnier L, Orgiazzi J, Raucoules-Aime M, Saltiel H, Simon D, Varroud-Vial M (1999).**Traitement medicamenteux du diabète de type 2 (Diabète non insulino-dependant). Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. 1-118

**Hamza N (2011).** Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « high fat » chez la souris C57BL/6J.thèse doctorat, Université Mentouri Constantine 1.

**Hamza N, Berke B, Cheze C, Agli A, Robinson P, Ginc H, Moore N (2010).**Prevention of type 2 diabetes induced by high fat diet in the C57BL/6J mouse by two medicinal plants used in traditional treatment of diabetes in the east of Algeria. Journal of Ethnopharmacology. Vol 128, No 2 : 513–518.

**Henri M (2011).** Obésité et insulino-résistance : étude longitudinale avec un traceur du transport du glucose, le [125I]-6-déoxy-6-iodo-Dglucose.Thèse de doctorat, université de grenoble.

**Hsieh C W, Cheng J Y, Wang T H, Wang H J, Ho W J (2014).** Hypoglycaemic effects of *Ajuga* extract in vitro and in vivo. Journal of functional foods. Vol 6: 224-230.

**Jackson J E , Bressler R (1981).** Clinical pharmacology of sulphonyl urea hypoglycaemic agents Drugs. Vol 22, No 3:211-45.

**Kambouche N, Merah B, Derdour A, Bellahouel S, Benziane M M, Younos C, Firkioui M, Bedouhene S,Soulimani R (2009).** Etude de l'effet antidiabétique des saponines extraites d'*Anabasis articulata* (Forssk) Moq, plante utilisée traditionnellement en Algérie. Phytothérapie. Vol 7, No 4: 197–201.

**Khacheba I, Benamar H (2008).** Effets des extraits de quelques plantes médicinales locales sur l'alpha-amylase. **diplôme d'Ingénieur, université Amartelidji-laghouat.**

**Khalfa S (2009).** Le diabète sucré. 3e édition. Alger : Office des publications universitaires. 115.

**Khalil E A M (2004).** Antidiabetic effect of an aqueous extract of Pomegranate (*Punicagranatum L*) peels in normal and alloxan diabetic rats. The Egyptian Journal of HospitalMedicine. Vol 16: 92-99.

**Khan S A, Al Kiyumi A, Al Sheidi M, Al Khusaibi T, Al Shehhi N, Alam T (2016).** In vitro inhibitory effects on  $\alpha$ -glucosidase and  $\alpha$ -amylase level and antioxidant potential of seeds of *Phoenix dactylifera L*. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. Vol 6, No 4: :322-329.

**King A JF (2012).** The use of animal models in diabetes research. British Journal of Pharmacology .Vol 166, No 3: 877–894.

**Kone D (2009).** Enquête ethnobotanique de six plantes médicinales maliennes - extraction, identification d'alcaloïdes -caractérisation, quantification de polyphénols: étude de leur activité antioxydante .thèse de doctorat, Université Paulverlaine de Metz (france).

**Koth H W(2007).** 1000 Plantes aromatiques et médicinales. Ed Terre. 335.

**Laure C (2015).** Le stress oxydant au cours du diabète type 2.Application à la détermination de l'excrétion urinaire de 8-isoprostane chez le patient diabétique.thèse doctorat,Université de Rouen.

**Lauzon M (2011).** Comment utilisé les agents stimulant le système des incrétines dans le traitement du diabète de type 2 ? Québec Pharmacie. Vol 58, No 1: 9-10.

**Lenzen S (2007).**The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced Diabetes. Diabetologia. Vol 51, No 2: 216–226.

**Little W J, Falace D A, Miller C S, Rhodus N L, Dental (2008).** Management of the medically compromised patient. 7th ed. Mosby. 212–35  
in13ywdpLJ9iEA93BtCwez2w8zXFPWxoDota.

**Little W J, Rhodus N L (2007).** Pharmacologic management of type 2 diabetes: a review for dentistry. Gen Dent. Vol 55: 564–71. in 13ywdpLJ9iEA93BtCwez2w8zXFPWxoDota.

**Maedler K, Schumann DM, Schulthess F, Oberholzer J, Bosco D, Berney T, Donath MY (2006).** Aging correlates with decreased beta-cell proliferative capacity and enhanced sensitivity to apoptosis: a potential role for Fas and pancreatic duodenal homeobox-1. Vol 55: 2455-62.

**Mc-Gowan M, Artiss J, Strandbergh D, Zak B (1983).** Peroxidase-coupled method for the Colorimetric determination of serum triglycerides. Vol 3, No 29: 538-42.

**N'Guessan A H O, Déliko C E D, Mamyrbékova-Békro J A, Békro Y-A (2011).** Teneurs en composés phénoliques de 10 plantes médicinales employées dans la tradithérapie de l'hypertension artérielle, une pathologie émergente en Côte d'Ivoire. Vol 6: 55-61.

**Nogaret-Ehrhart A-S (2003).** La phytothérapie Se soigner par les plantes. Groupe Eyrolles. ISBN 2-7081-3531-7.

**Pari L, Latha M (2005).** Antidiabetic Effect of *Scorparia dulcis*: Effect on Lipid Peroxidation in Streptozotocin Diabetes .Gen.Physiol. Biophys. Vol 24: 13-26.

**Patel M B, Mishra S (2012).** Isoquinoline Alkaloids from *Tinosporacordifolia* Inhibit Rat Lens Aldose Reductase phytotherapy research Phytother. 3721 Phytochemistry. Vol 28 , No 11: 2877-2883.

**Pillon F, Tan K, Jouty P, Frullani Y (2014).** Le traitement médicamenteux du diabète de type 2. Actualités pharmaceutiques. Vol 53, No 541: 23-28.

**Pratley R E, Weyer C (2001).** The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of type II diabetes mellitus. Diabetologia. Vol 44, No 8: 929-945.

**Quanhong L, Rui Y , Cai T , Lui Y (2005).** Application of response surface methodology for extraction optimization of germinant pumpkin seeds protein Article in Food Chemistry. Vol 92, No 4: 701-706 .

**Quitter, D.C., Gressier, B., Vassier, J., Dine, T., Brunet, C., Luyckx, M.C., Cayin, J.C., Bailleul, F. and Trotin, F. 2000.** Phenolic compounds and antioxidant activities of buck wheat (*Fagopyrum esculentum* Moench) hulls and flour. *J. Ethnopharmacol.* 72: 35-42.

**Racah D (2004).**Épidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. EMC-Endocrinologie. Vol 1, No 1: 29-42.

**Rachid A, Rabah D, Farid L, Sekkal F Z, Benmehdi H, Belkacem N ( 2012).** Ethnopharmacological survey of medicinal plants used in the traditional treatment of diabetes mellitus in the North Western and South Western Algeria. Journal of Medicinal Plants Research. Vol 6, No 10: 2041-2050 .

**Rajagopal K, Sasikala K (2008).** Antihyperglycaemic and antihyperlipidaemic effects of *Nymphaeastellata* in alloxan-induced diabetic rats. Singapore Med J. Vol 49, No 2: 137 - 142.

**Ravi K, Ramachandran B, Subramanian S (2005).** Effect of *Eugenia Jambolana* seed kernel on antioxidant defense system in streptozotocin-induced diabetes in rats. LifeSciences. Vol 75, No 22: 2717 – 2731.

**Rao CV (2014).** Biguanides .Encyclopedia of Toxicology. Vol 1 :452- 455.

**Rath D, Kar D M, Panigrahi S K, Maharana L (2016).** Antidiabetic effects of *Cuscuta reflexa Rox bin* streptozotocin induced diabetic rats. Journal of Ethnopharmacology : 1-16

**Rashidi A, Noureddini M (2011).** Hypoglycemic Effect of the Aromatic Water of Leaves of *Ficus Carica* In Normal and Streptozotocin Induced Diabetic Rats. Pharmacologyonline. Vol 1: 372-379.

**Reed M J, Scribner K A (1999).** In-vivo and in-vitro models of type 2 diabetes in pharmaceutical drug discovery. Diabetes. Obesity and Metabolism. Vol 1, No 2: 75-86.

**Ribéreau-Gayon P (1968).** Les composés phénoliques des végétaux. Ed Dunod. Vol 1. 254.

**Rigalleau V, Lang J, Gin H (2007).** Étiologie et physiopathologie du diabète de type 2. Endocrinologie, nutrition. Vol 10 : 366.

**Singleton V L, Rossi J A (1965).** Colorimetry of Total Phenolics with Phosphomolybdic-Phosphotungstic Acid Reagents. Am J Enol Vitic. No16: 144-158.

**Roche Y (2010).** Diabète. Risques médicaux au cabinet dentaire en pratique quotidienne. 211-231.

**Rodier M (2001).** Définition et classification du diabète. Imagerie fonctionnelle et métabolique. Médecine Nucléaire. Vol 25, No 2: 91-93.

**Roeschlau P, Bernt E, Gruber W (1974).** Enzymatic determination of total cholesterol in serum. Z Chem Klin Biochem. Vol 12, No 5: 226-226.

**Ryan, D, Robards, K, Lavee, S (1999).** Changes in phenolic content of olive during maturation. International Journal of Food Science and Technology. Vol 34, No 3 : 265–274.

**Sandler S, Swenne I (1983).** Streptozotocin, but not alloxan, induces DNA repair synthesis in mouse pancreatic islets in vitro. Diabetologia. Vol 25, No 5 : 444 - 447.

**Saravanan R, Pari L (2005).** Antihyperlipidemic and antiperoxidative effect of *Diasulin*, a polyherbal formulation in alloxan induced hyperglycemic rats. BMC Complement Altern Med. Vol 5, No 14 : 1-8.

**Scheen A J (2015).** Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2 : perspectives historique et médico-économique. Médecine des maladies métaboliques. Vol 9, No 2: 186- 197.

**Selihi Z, Berraho M, El Achhab Y, Nejjari C, Lyoussi B (2015).** Phytothérapie et complications dégénératives du diabète de type 2 : quelle relation ?. Médecine des maladies Métaboliques . Vol 9, No 8: 792-797.

**Shahidul I Md (2011).** Effects of the aqueous extract of white tea (*Camellia sinensis*) in a streptozotocin-induced diabetes model of rats. Phytomedicine. Vol 19, No 1: 25- 31.

**Singh M P, Pathak k (2015).** Animal models for biological screening of anti-diabetic drugs: An overview. Dept of Pharmacology, Rajiv Academy for Pharmacy, Mathura, U.P. India European Journal of Experimental Biology. Vol 5, No 5: 37-48.

**Srinivasan K ,Ramarao P (2007).** Animal models in type 2 diabetes research: An overview. Indian .J Med Res. Vol 125, No 3: 451-472.

**Srivastava R, Kulshreshtha D K (1989).** Bioactive polysaccharides from plants. *Phytochemistry*. Vol 28, No 11: 2877-2883.

**Stalikas CD (2007).** Extraction, separation, and detection methods for phenolic acids and flavonoids. *J Sep Sci*. Vol 30, No 18: 3268 – 3295.

**Swanston-Flatt SK, Day C, Bailey CJ, Flatt PR (1990).** Traditional plant treatments for diabetes. Studies in normal and streptozotocin diabetic mice. *Diabetologia*. Vol 33, No 8: 462-464.

**Szkudelskit (2001).** The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas. Department of Animal Physiology and Biochemistry, University of Agriculture, Poznan. Poland Received. Vol 50, No 6: 537-546.

**Tahraoui A, Israili Z H, Lyoussi B (2010).** Acute and sub-chronic toxicity of a lyophilised aqueous extract of *Centaurium erythraea* in rodents. *Journal of Ethnopharmacology*. Vol 132, No 1: 48–55.

**Tan MH, Lefèbvre P (2005).** Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective epioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events). Vol 366, No 9493: 1279-1289.

**Tastekin D, Atasever M, Adigüzel G, Keles M , Tastekin A (2006).** Hypoglycaemic effect of *Artemisia herba-alba* in experimental hyperglycaemic rats. *Bull Vet InstPulawy*. Vol 50 : 235-238.

**Tas S, Sarandol E, Ziyank S, Aslan K, Dirican M (2005).** Effects of green tea on serum paraoxonase/arylesterase activities in streptozotocin-induced diabetic rats. *Nutrition Research*. Vol 25, No 12: 1061–1074.

**Tielmans A, Laloi-Michelin M, Coupaye M, Virally M, Meas T, Guillausseau P-J (2007).** Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (première partie). Vol 36: 269–278.

**Uchigata Y, Yamamoto H, Kawamura A, Okamoto H (1982).** Protection by superoxide dismutase, catalase, and poly(ADPribose) synthetase inhibitors against alloxan- and streptozotocin induced islet DNA strand breaks and against the inhibition of proinsulin synthesis. *J BiolChem*. Vol 257, No 11: 6084 - 6088.

**Valsa AK, Sudheesh S, Vijayalakshmi NR (1997).** Effect of catechin on carbohydrate metabolism. *Indian J Biochem Biophys.* Vol 34, No 4: 406 - 408.

**Van G H (2014).** Le pied diabétique. *Revue du rhumatisme monographie.* Vol 81, No 3: 192–197.

**Vats V, Grover J K, Rathi S S (2002).** Evaluation of anti-hyperglycemic and hypoglycemic effect of *Trigonella foenum-graecum* Linn, *Ocimum sanctum* Linn and *Pterocarpus marsupium* Linn in normal and alloxanized diabetic rats. *Journal of ethnopharmacology.* Vol 79, No 1 : 95–100.

**Wainstein J, Ganz T, Boaz M, Dayan Y B, Dolev E, Kerem Z, Madar Z (2012).** Olive Leaf Extract as a Hypoglycemic Agent in Both Human Diabetic Subjects and in Rats. *J Med Food.* Vol 15, No 7: 605–610.

**Wémeau J L (2014).** Les complications chroniques du diabète. *Endocrinologie, Diabète, Métabolisme et Nutrition pour le Praticien.* 245-262.

**Wong S P , Leong L P , Koh J H W ( 2006) .** Antioxidant activities of aqueous extracts of selected plants. *Food chemistry.* Vol 99, No 4 : 775-783 .

**WHO (1985).** Diabetes mellitus. World health organization. Geneva.113.

**WHO (1999).** Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, Geneva. 59

**WHO (2003).** Screening for Type 2 Diabetes. Geneva.47.

**WHO (2016).** Rapport mondial sur le diabète. 3.

**Wilson G L, Hartig P C, Patton N J, Ledoux S P (1988).** Mechanisms of nitrosourea-induced beta-cell damage. Activation of poly(ADP-ribose) synthetase and cellular distribution. *Diabetes.* Vol 37, No 2: 213 - 216.

**Yamamoto H, Uchigata Y, Okamoto H (1981).** Streptozotocin and alloxan induce DNAstrand breaks and poly(ADP-ribose) synthetase in pancreatic islets. *Nature* Vol 294, No 5838: 284 -286.

**Yang N, Zhao M, Zhu B, Yang B, Chen C, Cui C, Jiang Y (2008).** Anti-diabetic effects of polysaccharides from *Opuntia monacantha cladode* in normal and streptozotocin induced diabetic rats. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*. Vol 9: 570 -574.

**Yardley J, Kenny G, Perkins B, Riddell M, Balaa N, Khandwala F, Malcolm J, Boulay P, Sigal J (2013).** Resistance versus aerobic exercise: acute effects on glycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. Vol 36, No 3: 537-42.

**Yasodha K, Jayaveera K, reddy R, Rupesh , Raghavendra (2008).** Anti-diabetic activity of aqueous extract of *talinumcuneifolium linn* in rats. *Pharmacologyonline*. Vol 2: 198-206.

**Yang J Q, Chen J H, Liu J (2008).** A new genus and a new species of Braconidae (Hymenoptera, Braconidae) from China. *Acta Zootaxonomica Sinica*. Vol 33, No 1: 61–64.

**YIESVLIP (2015).** Association loi 1901, enregistrée auprès de la préfecture du Puy-de-Dôme sous le n° 0632021374. Siège social : 283 La Chaussade - 63270 Vic-le-Comte -RV04 - Mars 2015 - Document réservé à l'usage des professionnels de la santé - Imprimé sur du papier issu de forêts gérées durablement.

**Zafar M, Syed Naqvi S N-U-H (2010).** Effects of STZ-Induced Diabetes on the Relative Weights of Kidney, Liver and Pancreas in Albino Rats: A Comparative Study. *Int J Morphol*. Vol 28, No 1: 135-142.

**Zhang XF, Tan BK (2000).** Antihyperglycaemic and anti-oxidant properties of *Andrographis paniculata* in normal and diabetic rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. Vol 27, No 5-6 : 358 - 363.

**Zidi S (2011).** Contribution à l'étude de l'effet antidiabétique potentiel d'un extrait aqueux de *Crataegus azarolus* Chez des rats Wistar avec un diabète induit à l'alloxane. Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Magistère, Université Badji-Mokhtar Annaba.

**Ziyyat A, Legssyer A, Mekhfi H, Dassouli A, Serhrouchni M, Benjelloun W (1997).** Phytotherapy of hypertension and diabetes in oriental Morocco. *Journal of Ethnopharmacology*. Vol 58, No 1 :45–54.

<b>NOM ET PRENOM :</b> -LAKACHE Maroua -ZEGHIB Roufeida - HOUADEC Khouloud	<b>DATE DE SOUTENANCE</b> 01 JUILLET 2017
<b>TITRE :</b> L'IMPACTE D'UN TRAITEMENT PAR UN EXTRAIT AQUEUX D'UNE PLANTE MEDICINALE SUR LA GLYCEMIE ET LE PROFIL LIPIDIQUE CHEZ DES RATS SAINS ET DES RATS RENDUS DIABETIQUES PAR LA STREPTOZOTOCINE	
<b>NATURE DE MASTER :</b> Sciences Biologiques <b>OPTION :</b> Toxicologie	
<p style="text-align: center;"><b>RESUME</b></p> <p>Le diabète peut être défini comme un état de carence relative ou absolue de la sécrétion insulinaire endogène, couplé ou non à un état d'insulinorésistance. Le traitement actuel du diabète est efficace dans la baisse de la glycémie, cependant le contrôle adéquat quotidien de la glycémie est très difficile à atteindre dans la plupart des cas, ce qui conduit à long terme à l'émergence de complications très sérieuses. Au cours des dernières décennies une attention particulière a ciblé l'utilisation des plantes médicinales dans le traitement et le contrôle de cette maladie. L'objectif de cette étude était d'estimer le possible effet hypoglycémiant et hypolipidémiant d'un l'extrait aqueux d'une plante médicinale chez des rats sains et des rats rendus diabétiques par streptozotocine. Dans un premier temps, notre étude a montré que l'extrait méthanolique est plus riche en polyphénols que l'extrait aqueux (<math>256,39 \pm 0,02</math> mg EAG /g EXT contre <math>209,53 \pm 0,006</math> mg EAG /g EXT) et qu'ils ont presque le même taux en flavonoïdes (<math>50,91 \pm 0,19</math> contre <math>49,55 \pm 0,24</math> mg EQU/g EXT). Egalement, en réalisant un test de tolérance, On a constaté que l'extrait aqueux de la plante possède une activité hypoglycémiant dose-dépendante. Dans une 3<sup>ème</sup> partie de ce travail, un diabète expérimental a été induit chez des rats mâles de souche Wistar albinos par une injection intrapéritonéale de la STZ (60mg/kg). Un traitement par un extrait aqueux de la plante été donné par voie orale à une dose quotidienne de 40 mg/kg pendant 28 jours. Les résultats obtenus, montrent clairement que la streptozotocine induit chez l'animal un diabète caractérisé par une hyperglycémie, une hyperlipidémie et un dérèglement des facteurs biologiques (polyphagie, polyurie, polydipsie, perte du poids). Cependant, l'administration orale de l'extrait aqueux pendant 28 jours à une dose journalière de 400 mg/kg a provoqué une nette diminution de la concentration sérique de glucose (59.92%), du cholestérol total (17.91 %), des triglycérides (4.20 %). D'autre part, l'administration de l'extrait aqueux de la plante a permis d'améliorer les paramètres physiologiques chez ces rats, en diminuant la polyphagie, la polydipsie et la polyurie, et en protégeant ces rats contre la perte massive du poids corporel chez les rats diabétiques traités par rapport aux diabétiques témoins. En conclusion, la présente étude suggère que l'extrait aqueux de la plante a un effet bénéfique sur le contrôle de diabète par diminution de la glycémie, du profil lipidique et la régulation des facteurs biologiques. Toutefois, de nouvelles études sont nécessaires afin d'identifier les molécules biologiquement actives pour donner avec précision le/les mécanisme(s) moléculaire(s) responsable(s) de ces effets.</p>	
<b>Mots clés:</b> Diabète, Plante médicinale, Hypoglycémique, Hypolipidique, Streptozotocin.	
<b>LABORATOIRE DE RECHERCHE:</b> - Génie Microbiologique et Applications. - Laboratoire de Biologie et d'Environnement, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie. Université Mentouri, Constantine	
<b>Président</b> : S. AMEDDAH <b>Encadreur</b> : R. BOULDJADJ <b>Co-encadreur</b> : L. BAHRI <b>Examineurs</b> : M. BENREBAI : N. DEKDOUK	Pr. Université Mentouri Constantine MAA. Université Mentouri Constantine MAA. Université Mentouri Constantine MCA. Université Mentouri Constantine MCB. Université El Hadj Lakhdar Batna