

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Constantine 1  
Faculté des Science de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie Animale



Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master  
Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie  
Filière : Biologie Animale  
Spécialité : Toxicologie et santé

Intitulé :

---

## Diabète de type 2 et phytothérapie: plantes hypoglycémiantes les plus utilisées par des sujets diabétiques

---

*Présentée et soutenu par : Boussaid Iméne*

*le: 23/06/2014*

*Bouzenir Dounia*

*Boulaiche Soumia*

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury : Zaâma Djamila**

**Pr.**

**Université Constantine 1**

**Encadreur: Kandouli Chouaib**

**MA-A.**

**Université Constantine 1**

**Examineurs: Benrebai Mouad**

**M.C.A.**

**Université Constantine 1**

**Examineurs: Benchaabane Samia**

**MA-A.**

**Université Constantine 1**

**Année universitaire  
2013/2014**

# **Remerciement**

*On tient tout d'abord à remercier et en premier lieu **DIEU, le Tout Puissant et Miséricordieux** qui nous a donné la force, la volonté et le courage pour mener à bonne fin ce travail.*

*En préambule à ce mémoire, nous voudrions exprimer nos sincères remerciements et nos gratitudes à toute personne qui nous ont apporté l'aide et l'assistance nécessaire à l'élaboration de ce travail et qui nous ont contribuées de près ou de loin à l'accomplissement de ce travail.*

*Nous avons eu la chance et le plaisir d'effectuer ce travail de recherche à la Faculté des Sciences de la nature et de la vie à l'Université de **Constantine 1**.*

*Notre remerciements s'adressent en particulier à Mr : **KANDOULI CHOUAIB** encadreur de notre mémoire de master, qu'est toujours montré à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'il a bien voulu nous consacrer et sans qui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.*

*Nous tenons à remercier les membres du jury qui ont bien voulu accepter de valoriser ce travail. Le président du jury Madame : **Zaâma Djamila** de nous avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.*

*Nous tenons aussi à remercier les autres membres de jury Mr. **Benrebai Mouad** et Mme **Benchaabane Samia** et qui nous avons fait l'honneur d'accepter d'être les examinateurs de notre travail et pour le temps qu'ils ont consacré à l'examen de ce mémoire.*

*Nous exprimons aussi nos sincères reconnaissances à tous mes enseignants de Toxicologie et Santé pour leurs efforts fournis durant toute la période d'étude ainsi qu'à tous ceux qui ont collaboré d'une façon ou d'une autre à l'élaboration de ce travail.*

*Merci à tous et à toutes.*

# ***Dedicace***

*Je dédie ce mémoire aux êtres les plus chers au monde*

*Ames très chers parents :*

*A ma mère « **Aicha** » pour m'avoir encouragé et écouté à d'innombrables reprises.*

*A mon père «**Abdel Kader** » pour tout ce qu'il m'a enseigné, pour la valeur du travail bien fait que j'ai tenté de concrétiser dans ce mémoire.*

*A mon frère : « **Mohamad Lamine** »*

*A mes sœurs «**Manal, chahra, Assma, Ikram** »*

*A mes amis: « **Ibtissame, Hillewa, Fatiha, Rachida, Hassina, Amina, Zinabe** »*

*A mes binômes **Dounia et soumia***

*A Toute Les Familles «**Boussaid, Boussila, Teniba**»*

*À toute personne ayant contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire*

*« **Iméne** »*

# ***Dedicace***

***Je dédie cette mémoire à...***

*A mes très chers parents qui ont toujours été là pour moi, et qui m'ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance.*

*A mes frères « fares, lazhar, zino et ma sœur marwa » et toute la famille Bouzenir.*

*A mes amies «Nadira, Fatima, Nadjette, Meriem, Besma, roukia, sassia ».*

*A mes binômes « Imen,Soumia ».*

*A tous ceux qui, d'une manière ou d'une autre, m'ont soutenue ou aidé durant la réalisation de ce travail.*

***« Dounia »***

# ***Dedicace***

*C'est avec un très grand honneur que je dédie ce modeste travail aux deux personnes qui se sont sacrifiées pour que je grandisse avec un savoir faire et qui m'ont appris à ne jamais baissé les bars, et qui ont fait de moi ce qui je suis aujourd'hui, sans lesquels je n'y serais jamais parvenue et qui je ne remerciais jamais assez; Mes très chers parents.*

*A mon cher mari Djamel qui m'a tant soutenu*

*A mon frère Yacine*

*A mes sœurs Nor el houda, Amal, Djihane*

*A mes binômes " Dounia et Iméne"*

*À toute personne ayant contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire*

**« Soumia »**



# *Sommaire*

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

**INTRODUCTION**..... 1

## **Chapitre I : diabète type 2 et Traitements**

<b>I- Diabète type 2</b> .....	3
<b>1- Définition</b> .....	3
<b>2- Épidémiologie</b> .....	3
<b>3- Symptômes du diabète de type 2</b> .....	3
<b>4- Diagnostique de diabète type</b> .....	4
<b>5- Physiopathologie</b> .....	4
<b>6- Facteurs de risques</b> .....	4
6-1 Les facteurs constitutionnels.....	5
6-1-1 L'âge et Le sexe.....	5
6-1-2 Les facteurs génétiques.....	5
6-2 Les facteurs de risque liés à l'environnement et au comportement...	6
6-2-1 L'obésité.....	6
6-2-2 L'alimentation.....	6
6-2-3 Inactivité physique.....	7
6-2-4 Le tabagisme.....	7
<b>7- Insulinorésistance et Insulinodéficience</b> .....	7
7-1 Insulinorésistance.....	7
7-2 Insulinodéficience.....	8
<b>8- Complications de diabète type 2</b> .....	9
8-1 la Macroangiopathie diabétique.....	9
8-2 la Microangiopathie diabétique.....	10
<b>II- Traitements</b> .....	10
<b>1- Traitements hygiéno-diététiques</b> .....	10
1-1 Le régime.....	10
1-2 L'activité physique.....	11

<b>2- Traitements pharmacologiques .....</b>	<b>12</b>
2-1 Les médicaments de l'insulinorésistances.....	12
2-1-1 Les biguanides.....	12
2-1-2 Les glitazones.....	14
2-2 Médicaments insulinosécréteurs.....	16
2-2-1 Les sulfamides hypoglycémiantes ou sulfonylurées.....	16
2-2-2 Les glitinides.....	18
2-2-3 Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidases.....	20
<b>3- Insulinothérapie .....</b>	<b>21</b>
<b>4- Les nouvelles classes d'antidiabétiques.....</b>	<b>22</b>
4-1 Les incrétines.....	22
4-2 Endocannabinoïdes.....	23
<b>5- Strategies thérapeutiques.....</b>	<b>24</b>

## **Chapitre II: phytothérapie et principes actifs des plantes**

<b>1- Historique.....</b>	<b>25</b>
<b>2- Définition de la phytothérapie.....</b>	<b>25</b>
<b>3- Différents types de la Phytothérapie.....</b>	<b>26</b>
<b>4- Les avantages de la phytothérapie.....</b>	<b>26</b>
<b>5- Importance de l'utilisation de la phytothérapie dans le monde.....</b>	<b>27</b>
<b>6- Les plantes antidiabétiques.....</b>	<b>27</b>
6-1 Dans le monde.....	27
6-2 En Algérie.....	28
<b>7- Les formes d'administrations des plantes.....</b>	<b>29</b>
7-1 Les modes de préparation.....	29
7-2 Les voies d'administrations.....	31
7-3 Précautions d'emploi.....	31
<b>8- Les plantes les plus utilisés pour soigner le diabète de type 2 et leurs Mécanismes d'action.....</b>	<b>32</b>
8-1 Les plantes médicinales utilisées pour le diabète de type 2.....	32
8-2 Mécanismes d'action.....	38
<b>9- Principes actifs des plantes médicinales.....</b>	<b>39</b>
9- 1 Polyphénoles .....	39
9-1-1 Flavonoïdes .....	40

9-1-2 Tanins .....	41
9-2 Terpènes.....	41
9-3 Alcaloïdes .....	42
9-4 Polysaccharides.....	42
9-5 Polypeptides et acides aminés.....	43

### Chapitre III : plantes médicinales et diabète type 2

<b>I- Les plantes médicinales utilisées pour le diabète de type 2.....</b>	<b>44</b>
<b>1- <i>Ficus carica</i> .....</b>	<b>44</b>
1-1 Systématique de la plante.....	45
1-2 Description botanique.....	45
1-3 Noms vernaculaires de <i>Ficus carica</i> .....	46
1-4 Composition chimique.....	46
1-5 Utilisations thérapeutiques de la plante.....	46
1-6 Les effets antidiabétiques de <i>Ficus carica</i> .....	46
<b>2- <i>Citrullus colocynthis L.</i>.....</b>	<b>47</b>
2-1 Systématique de la plante.....	48
2-2 Description botanique.....	48
2-3 Noms vernaculaires de <i>Citrullus colocynthis L.</i> .....	49
2-4 Composition chimique.....	49
2-5 Utilisations thérapeutiques de la plante.....	50
2-6 Les effets antidiabétiques de <i>Citrullus colocynthis L.</i> .....	50
2-7 Toxicité.....	51
<b>3- <i>Ajuga iva L.</i>.....</b>	<b>51</b>
3-1 Systématique de la plante.....	52
3-2 Description botanique.....	52
3-3 Noms vernaculaires d' <i>Ajuga iva L.</i> .....	53
3-4 Composition chimique.....	53
3-5 Utilisations thérapeutiques de la plante.....	53
3-6 Les effets antidiabétiques d' <i>Ajuga iva L.</i> .....	53
<b>4- <i>Marrubium vulgare</i>.....</b>	<b>54</b>
4-1 Systématique de la plante.....	54
4-2 Description botanique.....	54
4-3 Noms vernaculaires de <i>Marrubium vulgare</i> .....	55

4-4	Composition chimique.....	55
4-5	Utilisations thérapeutiques de la plante.....	55
4-6	Les effets antidiabétiques de <i>Marrubium vulgare</i> .....	56
<b>5-</b>	<b><i>Centaurium erythraea</i></b> .....	<b>56</b>
5-1	Systématique de la plante.....	56
5-2	Description botanique.....	57
5-3	Noms vernaculaires de <i>Centaurium erythraea</i> .....	57
5-4	Composition chimique.....	58
5-5	Utilisations thérapeutiques de la plante.....	58
5-6	Les effets antidiabétiques de <i>Centaurium erythraea</i> .....	58
<b>6-</b>	<b><i>Cuminum cyminum</i></b> .....	<b>59</b>
6-1	Systématique de la plante.....	59
6-2	Description botanique.....	60
6-3	Noms vernaculaires de <i>Cuminum cyminum</i> .....	60
6-4	Composition chimique.....	60
6-5	Utilisations thérapeutiques de la plante.....	61
6-6	Les effets antidiabétiques de <i>Cuminum cyminum</i> .....	61
	<b>Conclusion</b> .....	<b>63</b>
	<b>Résumé</b>	
	<b>References Bibliographiques</b>	



*Liste des tableaux*

N°:	Nom du tableau	Page
Tableau: I	Les plantes médicinales utilisées pour le diabète de type 2	32
Tableau :II	Différents noms vernaculaires de <i>Ficus carica</i>	46
Tableau :III	Différents noms vernaculairesde <i>Citrullus colocynthis L</i>	49
Tableau :IV	Différents noms vernaculairesd ' <i>Ajuga iva L</i>	53
Tableau :V	Différents noms vernaculairesde <i>Marrubium vulgare</i>	55
Tableau :VI	Différents noms vernaculairesde <i>Centaurium erythraea</i>	57
Tableau :VII	Différents noms vernaculairesde <i>Cuminum cyminum</i>	60



## *Liste des figures*

N°:	Nom des figure	Page
Figure : 01	Mécanisme De L'insulinorésistance.	08
Figure : 02	Mécanisme D'action Des Biguanides.	13
Figure: 03	Mécanisme D'action Des Glitazones.	15
Figure : 04	Mécanisme D'action Des Sulfonylurées.	17
Figure: 05	Mécanisme D'action Des Glitinides.	19
Figure: 06	Mécanisme D'action Des Inhibiteurs De L'alpha-Glucosidase.	20
Figure: 07	Effet incrétine réalisé par des analogues de la GLP-1 et les inhibiteurs de la D PP-4.	23
Figure: 08	Stratégie thérapeutique selon les recommandations HAS 2013 et l'ADA	24
Figure: 09	Image présentant les fruits, feuilles et fruits séchés de <i>Ficus carica</i>	45
Figure : 10	Image présente les feuilles, et le fruit de <i>Citrullus colocynthis L</i>	49
Figure :11	Images présentant la plante et la fleur d' <i>Ajuva iva L schreb</i>	52
Figure: 12	Image présente <i>Marrubium vulgare</i>	55
Figure: 13	Images présentant les fleurs de <i>Centaurium erythraea</i>	57
Figure: 14	Image présente l'aspects morphologiques du <i>Cuminum cyminum</i>	60



## *Liste des ABREVIATION*

<b>ADA</b>	American Diabetes Association
<b>ADO</b>	Aux Antidiabétiques Oraux
<b>AGE</b>	Advanced Glycation End-Product
<b>AGL</b>	Acides gras libres
<b>ALAT</b>	Alanine amino transférase
<b>AMPK</b>	Mitogen-Activated Protein Kinase
<b>ATP</b>	Adénosine 5'-triphosphate
<b><i>C. colocynthis</i></b>	<i>Citrullus colocynthis L</i>
<b><i>C. erythraea</i></b>	<i>Centaureum erythraea</i>
<b>CB1</b>	Récepteur des cannabinoïdes
<b>CE</b>	<i>Centaureum erythraea</i>
<b>CoA</b>	Coenzyme A
<b>CYP 2C8</b>	Cytochrome 2C8
<b>DESIR</b>	Données Epidémiologiques sur le Syndrome d'Insulino Résistance
<b>DNID</b>	Diabète non insulino dépendant
<b>DPP-4</b>	Dipeptidyl peptidase-4
<b>DT2</b>	Diabète de type 2
<b>FID</b>	Fédération internationale du diabète
<b>FINDRISK</b>	Finlandais Finish Diabetes Risk Score
<b>GIP</b>	Glucose-dépendant insulino tropic polypeptide
<b>GLP-1</b>	Glucagon-like peptide

<b>GLUT</b>	Glucose transporteur
<b>GLUT</b>	Glucose transporteur Type 2
<b>h</b>	heure
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HbA1c</b>	Hémoglobine glyquée
<b>HDL</b>	High Density Lipoprotein
<b>HGPO</b>	Hyper Glycémie Provoquée par voie Orale
<b>IAG</b>	inhibiteur des glucosidases
<b>IDPP4</b>	Inhibiteur de la DPP4
<b>INSP</b>	Institut national de santé publique
<b>IS</b>	Insulinosécréteur
<b>KATP</b>	Canaux potassiques ATP-dépendants
<b>Kg</b>	Kilogramme
<b>L</b>	Litre
<b>LCAT</b>	Lécithine- Cholestérol Acyl Transférase
<b>LDH</b>	Lactate déshydrogénase
<b>LDL- cholestérol</b>	Low density lipoprotein
<b><i>M. vulgare</i></b>	<i>Marrubium vulgare</i>
<b>MET</b>	Metformine
<b>Mg</b>	Microgramme
<b>MI</b>	Millilitre
<b>mmoles</b>	Millimoles

<b>NPH</b>	Neutral Protamin Hagedorn
<b>P. C</b>	Pods corporel
<b>PAI-1</b>	Plasminogen Activator Inhibitor type-1
<b>PO</b>	Per Os
<b>PPA</b>	Amylase Pancréatique Porcine
<b>PPAR</b>	Peroxisome-Proliferator-Activated Receptor
<b>PPAR <math>\gamma</math></b>	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma
<b>P.C</b>	poids corporel
<b>ROS</b>	Reactive Oxygen Species
<b>SGLT-1</b>	Sodium-Dependent Glucose Cotransporter Type1
<b>STZ</b>	Streptozotocine
<b>SUR</b>	SulfonylURée
<b>TAHINA</b>	Transition and Health Impact in North Africa
<b>TG</b>	Triglycérides
<b>UKPDS</b>	United Kingdom Prospective Diabetes Study
<b>VLDL</b>	Very Low density lipoprotein

### **Introduction**

Le diabète sucré, principalement le diabète de type 2, est considéré depuis quelques années comme un des fléaux du troisième millénaire, partout dans le monde, dans les pays développés comme dans les pays en voie de développement. Le nombre de personnes atteintes de diabète ne cesse de croître de façon très alarmante. On comptait 366 millions de diabétiques en 2010 et 552 millions sont attendus en 2030 (1).

Le diabète est une maladie complexe tant par ses mécanismes physiopathologiques que par son déterminisme génétique ainsi que la genèse de ses complications. C'est un groupe hétérogène de maladies métaboliques dont la caractéristique principale est une hyperglycémie résultant d'un défaut de sécrétion, d'action de l'insuline ou de ces deux anomalies associées (2). En plus des complications aiguës du diabète, l'hyperglycémie chronique provoque des complications dégénératives plus ou moins graves touchant le cœur, les vaisseaux, les yeux, les reins et les nerfs (3).

L'impact de cette pathologie sur les systèmes de santé est très lourd à travers les pertes humaines, aux coûts liés aux traitements, à la prise en charge et aux complications.

Le traitement actuels du diabète de type 2 vise à soigner et non à guérir la maladie. Il repose, d'une part, sur l'amélioration de la sensibilité à l'action de l'insuline par l'activité physique régulière, les mesures diététiques et les médicaments insulinosensibilisateurs, d'autre part, sur l'amélioration de la sécrétion d'insuline par les médicaments insulinosécréteurs. De plus, le traitement peut comprendre une adjonction d'insuline (4).

La médecine traditionnelle basée sur l'utilisation des plantes médicinales pour le traitement de nombreuses maladies, dont le diabète sucré, continue à être utilisée, et au cours de ces dix dernières années sa popularité n'a fait qu'augmenter. Les pratiques de la médecine traditionnelle varient grandement d'un pays à l'autre et d'une région à l'autre.

Elles sont influencées par des facteurs connus : la culture, l'histoire et philosophies personnelles. Selon l'OMS, près de 80% des populations des pays en voie de développement de la région d'Afrique ont recours à la médecine traditionnelle (5,6).

La valorisation des ressources naturelles est une préoccupation qui devient de plus en plus importante dans de nombreux pays. Ainsi, depuis son assemblée générale, l'OMS recommande l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments à base des plantes en vue de standardiser leur usage et les intégrer dans les systèmes de soins conventionnels (7). Les informations ethnobotaniques recueillies dans plusieurs régions du monde estiment que plus

## *Introduction*

---

de 1123 espèces végétales, soit plus de 725 genres appartenant à 183 familles, sont utilisées pour leurs propriétés hypoglycémiantes et antihyperglycémiantes (8, 9,10).

Les investigations ethnopharmacologiques sont actuellement centrées sur la validation expérimentale des propriétés curatives, traditionnellement attribuées à ces remèdes (9). Certaines de ces plantes, dont l'activité pharmacologique a été confirmée sur des modèles d'animaux, ont également fait l'objet de plusieurs études cliniques (11).

Pour plusieurs plantes, les composés actifs responsables de l'activité pharmacologique ont été identifiés et isolés et les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans les effets thérapeutiques ont été partiellement ou complètement élucidés (12).

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.

Notre travail s'inscrit dans le cadre de la valorisation de la flore locale d'intérêt thérapeutique, utilisée en médecine traditionnelle pour le traitement du diabète sucré ou ses symptômes.

Parmi celles-ci nous citons : *Ficus carica*, *Citrullus colocynthis* L, *Ajuga iva* L, *Marrubium vulgare*, *Centaurium erythraea*, *Cuminum cyminum*.

### I- Diabète type 2

#### 1- Définition

Diabète de type 2 (anciennement appelé le diabète non insulino-dépendant DNID) : c'est la forme de diabète la plus répandue représentant près de 90% des cas diagnostiqués. Ce type de diabète se manifeste communément à l'âge adulte (2).

C'est une maladie chronique et évolutive dans le temps. Le diabète de type 2 est caractérisé par une altération de l'insulinosécrétion et des anomalies des effets de l'insuline sur ses tissus cibles (insulinosensibilité) (13,14).

#### 2- Epidémiologie du diabète type 2

Le diabète type 2 est de loin le plus fréquent des diabètes sucrés. Il apparaît généralement après l'âge de 40ans, cependant la maladie est en constante progression chez l'enfant(15).

Sa prévalence est très élevée, sur le plan mondial, il représente 90% des patients diabétiques, et ce chiffre doit passer de 135 à 330 millions entre 1995 et 2025 selon les estimations de la fédération internationale du diabète (IDF) et l'organisation mondiale de la santé (OMS).

En Algérie le diabète de type 2 occupe la quatrième place parmi les maladies non transmissibles. D'après le registre national du diabète de l'année 2005, le nombre des diabétiques est passé d'un million de personnes en 1993, à plus de 2 500 000 personnes en 2007, soit 10% de la population en 2010. Avec une prévalence de 7,3% en 2007 et atteindra d'ici à 2025, 8,9% (16).

Une enquête nationale, nommée Transition and Health Impact in North Africa (TAHINA) a été menée dans le cadre global d'un Projet de recherche sur la transition épidémiologique et son impact Sur la santé en Afrique du nord. Elle a été réalisée en 2005 par l'Institut national de santé publique d'Alger (INSP) en collaboration Avec l'Union européenne dans 16 wilayas. Selon cette étude, le Diabète est le deuxième état morbide le plus fréquent (8,78 %) après l'hypertension artérielle (17,18). Il touche 12,21 % d'Algériens Le diabète est plus fréquent en milieu urbain, il est de l'ordre de 10,15 % Contre 6,40 % en milieu rural.

#### 3- Symptômes du diabète de type 2

Le diabète de type 2 est souvent asymptomatique et évolue lentement, ce qui peut expliquer pourquoi tant des personnes ignorent qu'ils en souffrent jusqu'à ce qu'ils consultent un médecin pour une complication liée au diabète, comme une maladie cardiovasculaire. Les

symptômes les plus fréquents sont les suivants : soif intense, besoin fréquent d'uriner, changement de poids, fatigue extrême, infections répétées ou tenaces, vision embrouillée et picotements ou perte de sensations dans les mains ou les pieds (19).

### 4- Diagnostic du diabète de type 2

Le diagnostic du diabète repose actuellement sur les critères établis par un comité d'experts et adoptés par l'OMS (20). D'après ces critères, il existe trois possibilités pour diagnostiquer un diabète :

- soit une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1.26 g/l (7.0 mmol/l) à deux reprises.
- soit une glycémie supérieure ou égale à 2 g/l (11.1 mmol/l) 2heurs après une charge de 75g de glucose, c'est l'Hyper Glycémie Provoquée par voie Orale (HGPO).
- soit une glycémie supérieure ou égale à 2.00 g/l (11.1 mmol/l) quelle que soit l'heure, associée à des symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement inexplicé, somnolence voir coma)

Plus récemment, lors de la réunion annuelle de l'ADA en 2009, la question de l'utilisation de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) comme critère diagnostique du diabète a été soulevée, à partir de la relation qui existe entre les différents seuils d'HbA1c et l'apparition de la rétinopathie. Et en janvier 2010, de nouvelles recommandations ont été publiées par l'ADA (21).

### 5- Physiopathologie

L'insuline est l'hormone principale de l'homéostasie de glucose. Trois principales anomalies métaboliques conduisent à l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 : insulinopénie relative, résistance périphérique à l'action de l'insuline et augmentation de la production hépatique de glucose. Chacune de ces altérations est actuellement bien caractérisée. Leur part relative est éminemment variable selon les patients ce qui souligne l'extrême hétérogénéité physiopathologique de diabète de type 2 (22,23).

### 6- Facteurs de risque du diabète de type 2

De nombreuses études se sont intéressées aux facteurs de risque du diabète dans le but de freiner la progression de cette pathologie et de rendre plus précoce le diagnostic du diabète. Plusieurs scores ont été établis parmi lesquels nous trouvons le score Finlandais Finish

Diabetes Risk Score (FINDRISK), et le score Français établi selon les données de l'étude « Données Epidémiologiques sur le Syndrome d'Insulino Résistance (DESIR) » (24,25).

Ces facteurs peuvent être divisés en deux grands groupes : facteurs constitutionnels et facteurs environnementaux.

### **6 -1 Facteurs constitutionnels**

#### **6-1-1 Age et sexe**

Le vieillissement des populations constitue un facteur de risque supplémentaire du diabète de type 2 (26) du fait à la fois d'une augmentation de la résistance à l'insuline et d'une réduction de la sécrétion d'insuline (27).

Dans les pays en développement, le plus grand nombre de personnes atteintes de diabète sont dans la tranche d'âge 45 à 64 ans, tandis que dans les pays développés le plus grand nombre se trouve dans les 65 ans et plus. Ces différences reflètent en grande partie les différences de la structure d'âge de la population entre les pays développés et en développement. Les taux sont similaires à travers le monde chez les hommes et les femmes, même si elles sont légèrement plus élevés chez les hommes <60 ans et chez les femmes> 65 ans années (28).

La plupart des études montrent une nette prédominance féminine du diabète de type 2. Cette prédominance féminine de 12,54 % en Algérie. Le service de diabétologie du centre hospitalo-universitaire d'Oran, a confirmé que les femmes sont les plus exposées au diabète. Les causes principales sont liées à l'obésité qui influe à 70 % sur la santé des femmes et les exposent aux complications du diabète, ensuite les facteurs liés aux troubles psychiques (29).

#### **6-1-2 Facteurs génétiques**

Au début des années soixante, selon le généticien James Neel, le mécanisme proposé implique l'insulinorésistance qui autorise une meilleure disponibilité, pour les organes consommateurs, du précieux glucose durant les périodes de disette (30).

Les facteurs génétiques ont pu être incriminés grâce aux études familiales avec une concordance allant de 60 à 100% chez les jumeaux homozygotes (31, 32). Toutes les études concluent unanimement à dire que le diabète est une maladie polygénique et plusieurs gènes sont incriminés comme : le TCF7L2, le PPARG et le HHEX (33).

### 6-2 Facteurs de risque liés à l'environnement et au comportement

A côté de ces facteurs constitutionnels sur lesquels il est évidemment impossible d'intervenir, il existe des facteurs de risque liés à l'environnement et au comportement, bien mis en évidence par les études de migrants et qui pourraient se prêter à des interventions permettant de réaliser une prévention du diabète de type 2.

#### 6-2-1 Obésité

L'obésité est définie comme « Une accumulation anormale ou excessive de graisse dans les tissus adipeux, pouvant engendrer des problèmes de santé » (34).

L'obésité de répartition abdominale prédominante (objectivée par la mesure du tour de taille ou le rapport tour de taille/tour de hanches), est reconnue comme un important facteur de risque des maladies métaboliques et cardiovasculaires depuis les travaux de Jean Vague dans les années 1950 (35). Ceci s'explique par l'afflux majeur des acides gras libres dans la veine porte en cas d'obésité abdominale, entraînant une hyperinsulinémie, une insulino-résistance, des anomalies de la tolérance au glucose pouvant aller jusqu'au DT2, une augmentation des VLDL triglycérides et une baisse du HDL-cholestérol. Toutes ces anomalies métaboliques auxquelles s'ajoute souvent l'hypertension artérielle semblent s'articuler autour du phénomène d'insulino-résistance, popularisé sous le terme de syndrome X ou syndrome métabolique (36).

Il faut aussi noter que les rapports entre obésité et DT2 sont plus complexes que l'on est tenté de le croire car à côté de la vision orthodoxe considérant que l'obésité favorise l'apparition du DT2 et sur laquelle sont fondés les principes fondamentaux de son traitement, ils existent d'autres points de vue selon lesquels diabète et obésité seraient tous deux conséquences directes d'une prédisposition génétique (37).

#### 6-2-2 Alimentation

Les facteurs alimentaires les plus incriminés dans la genèse du diabète sont la forte consommation d'acides gras saturés, d'aliments à index glycémique élevé et une faible consommation de produits céréaliers complets (38). Intuitivement on est tenté de rattacher l'influence de l'alimentation sur la genèse du diabète à son action sur l'obésité, cependant des études ont montré que l'alimentation pouvait induire un diabète par l'intermédiaire des médiateurs de l'inflammation (39).

Selon l'enquête TAHINA, « les Algériens mangent mal », la consommation alimentaire quotidienne ne respecte pas les recommandations internationales de santé (40). Elle est jugée faible en fruits et légumes (0,6 fruit par jour au lieu des 2 portions recommandées et 0,8 légume par jour au lieu des 3 portions recommandées). En revanche, la consommation des produits gras et sucrés dépassent les normes (2,7 portions-jour contre 1 portion recommandée). L'alimentation n'est pas seulement la satisfaction d'un besoin physiologique, elle est un acte complexe qui renvoie à des réalités psychologiques, sociales et culturelles (41).

### 6-2- 3 Inactivité physique

Selon une large cohorte qui s'est déroulée pendant 14 ans et ayant intéressé 5990 hommes, le risque de développer un diabète diminue de 6% chez des individus qui pratiquaient une activité physique modérée régulièrement (42).

### 6-2- 4 Tabagisme

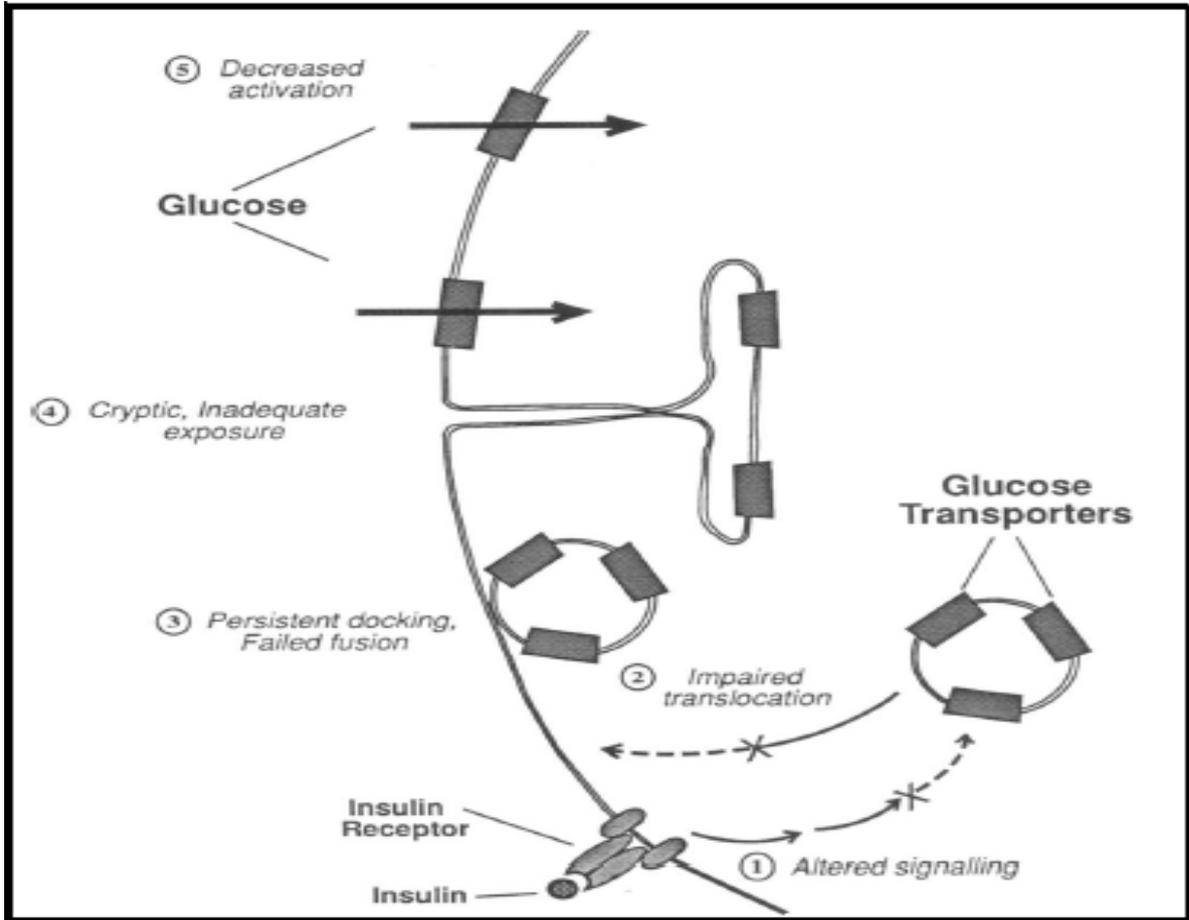
Au cours des dernières décennies, la prévalence mondiale du tabagisme a augmenté de 3,4 % par an, avec des disparités importantes selon les pays. La mortalité liée au tabagisme est en augmentation constante, estimée en 2001 à plus de 3 millions de décès par an (43). Au cours des dix dernières années, plusieurs études ont démontré que la cigarette pouvait réduire considérablement la sensibilité à l'insuline, tant chez les personnes atteintes de diabète de type 2 que chez celles non diabétiques (44,45). Il interviendrait dans la genèse de l'insulinorésistance selon deux mécanismes. Tout d'abord par l'intermédiaire des catécholamines dont il stimule la sécrétion d'insuline. La nicotine, par activation d'un récepteur situé à la surface des cellules lipolytiques, stimule la lipolyse entraînant une augmentation du taux d'acides gras libres dans le sang ce qui a un effet négatif sur l'insulinosensibilité et même sur l'insulinosécrétion (45).

## 7- Insulinorésistance et Insulinodéficience

### 7-1 Insulinorésistance

Insulinorésistance est une réponse biologique *in vivo* à l'insuline expliquée par une sécrétion réduite ou par son action défectueuse. Elle est caractéristique du diabète non insulino-dépendant et concerne la majorité des tissus cibles comme le foie qui va augmenter sa production en glucose, les muscles squelettiques et le tissu adipeux. Les mécanismes

responsables peuvent se situer à différents niveaux du métabolisme insulinique, y compris au niveau du récepteur à l'insuline des cellules cibles(46,47). (Figure 1).



**Figure 1 :** Les mécanismes de l'insulinorésistance (48).

(1) signalisation déficiente, (2) translocation affaiblie, (3) fusion échouée, (4) fusion partielle et exposition au milieu extracellulaire inadéquate, or (5) réduction de l'activation des transporteurs de glucose.

## 7-2 Insulinodéficience

Au cours du DT2, le muscle et le tissu adipeux deviennent résistants à l'action biologique de l'insuline. Par ailleurs, l'adaptation compensatrice des cellules  $\beta$  visant à produire et à libérer chroniquement plus d'insuline dans la circulation n'est plus suffisante pour assurer la normoglycémie, en particulier en phase postprandiale, ce qui se traduit par un épuisement fonctionnel des cellules  $\beta$  survivantes (49). Cette insulinodéficience est d'abord relative puis devient absolue lorsque la glycémie à jeun dépasse 2 g/L. La carence insulinique à ce stade et l'excès de sécrétion de glucagon sont responsables d'une augmentation du débit hépatique de glucose, avec augmentation de la néoglucogenèse hépatique, responsable de

l'hyperglycémie à jeun. Les mécanismes proposés pour expliquer la réduction progressive de l'insulinodéficience sont nombreux. L'hypothèse la plus plausible fait intervenir les concepts de glucotoxicité et de lipotoxicité (50). 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 (51). Le rôle de la glycation avancée (acides gras estérifiés) des protéines, notamment celles du promoteur du gène de l'insuline pourrait être aussi en cause. Les radicaux libres, ou les dépôts d'une substance de nature amyloïde, ou amyline, observés dans les îlots de Langerhans des diabétiques de type 2 peuvent également être une cause de cette insulinodéficience (52).

### **8- Complications de diabète type 2**

Les complications sont liées à l'hyperglycémie chronique et aux facteurs de risques cardiovasculaires associés (53). Elles sont nombreuses et touchent plusieurs organes, suite à une micro ou macroangiopathie. Cependant, certains patients sont protégés malgré un mauvais contrôle glycémique (47). On distingue deux types de complications principales, les complications microvasculaires touchant les petits vaisseaux et les complications macrovasculaires touchant les grands vaisseaux. Les complications, qu'elles soient micro- ou macro vasculaires, justifient la prise en compte de leur gravité comme une priorité de santé publique. En effet, ces complications représentent la 1ère cause de cécité acquise, d'insuffisance rénale terminale, de neuropathie, d'amputation de membre non-traumatique et 25 à 35% des accidents vasculaires-cérébraux et des coronaropathies (54).

#### **8-1 la Macroangiopathie diabétique**

L'athérosclérose est devenue la première cause de décès des diabétiques, Il s'agit de complications macro vasculaires ; une atteinte des artères de calibre supérieur à 200  $\mu\text{m}$ . Le diabète est associé à une athérosclérose apparaissant généralement de manière précoce. La macroangiopathie s'aggrave quand le diabète est associé à une hypertension artérielle et une dyslipidémie. Elle concerne le cœur (Infarctus du myocarde), le cerveau et les membres inférieurs avec l'artérite (55). La pathogenèse des macros complications met en jeu trois facteurs principaux : des anomalies lipidiques (en particulier des modifications quantitatives et qualitatives des lipoprotéines), des anomalies de l'hémostase (hyperactivité plaquettaire et état de procoagulant) et des modifications pariétales (épaississement et perte de compliance de la paroi vasculaire) (56).

### 8-2 la Microangiopathie diabétique

La Micro angiopathie touche les petits vaisseaux (artérioles, veinules et capillaires de diamètre inférieur à 30  $\mu\text{m}$ ). Elle associe une modification structurale de la lame basale endothéliale à une augmentation de la perméabilité pariétale à l'origine de la fuite des protéines plasmatiques (57), Elle concerne indifféremment tous les tissus et organes, mais ses manifestations cliniques ne deviennent sensibles qu'au niveau des fibres nerveuses (neuropathie), des microvaisseaux rénaux (néphropathie) et rétiniens (rétinopathie) (56).

Les complications les plus importantes sont

- Néphropathie : atteinte des reins
- Rétinopathie : atteinte des yeux
- Neuropathie : atteinte des nerfs
- Sensibilité aux infections

### II- Traitements

Les traitements du DT2 sont de deux types, non médicamenteux (traitement hygiéno-diététiques) et médicamenteux (antidiabétiques oraux et insulinothérapie). La recherche d'un équilibre glycémique optimal avec un taux de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) < 6,5 % repose sur les résultats de l'étude prospective britannique du DT2 (UKPDS : United Kingdom Prospective Diabetes Study). Cette étude a montré que la réduction de l'hyperglycémie chronique, attestée par le dosage de l'HbA1c, permettait une diminution des complications, principalement microvasculaires et nerveuses, mais aussi cardiovasculaires (58).

#### 1- traitements hygiéno-diététiques

Leur mise en œuvre est la pierre angulaire du traitement du DT2. Elles ont clairement été validées pour la prévention du DT2 dans une étude randomisée de bonne méthodologie (59).

##### 1-1 Le régime

La majorité des diabétiques de type 2 sont en surpoids. Il ne faut jamais être trop brutal en instituant le régime : une perte de poids de plus de 4 kg par mois est en général synonyme de perte musculaire et de reprise de poids rapide dès l'arrêt de la surveillance. Une perte de 1 à 2 kg par mois constitue un bon objectif.

En fait, la composition du régime diététique préconisée dans le DT2 correspond à celle qui est conseillée pour la population générale. La part des glucides ne doit pas descendre au-dessous de 40 % (pour ne pas stimuler la production hépatique de glucose déjà trop abondante dans le DT2) et ne pas aller au-delà de 55 % au risque d'augmenter le taux de triglycérides. Si tous les glucides élèvent systématiquement la glycémie après l'ingestion, ce pic glycémique peut varier dans son intensité et sa durée en fonction de la nature du glucide ingéré. La même quantité de glucides provoque des réponses hyperglycémiques différentes selon qu'elle est prise sous la forme d'un aliment ou d'un autre.

C'est l'index glycémique des aliments, Les glucides sont classés en fonction de cet index en « forts » (pain, semoule, glucose), « moyens » (pomme de terre, pâtes, fructose) ou « faibles » (légumineuses, lactose) (60).

### **1 -2 L'activités physiques**

Dans la population générale, la pratique d'une activité physique est associée à une diminution de la mortalité totale et de la mortalité cardiovasculaire, car elle améliore un certain nombre des éléments du syndrome métabolique : baisse de la pression artérielle, amélioration de l'insulinorésistance, élévation du HDL, diminution de l'obésité viscérale. La pratique d'une activité physique régulière permet de diminuer le risque de devenir diabétique des sujets intolérants aux hydrates de carbone ou des apparentés de diabétiques. L'activité physique et l'exercice musculaire constituent la première étape de la prise en charge des patients diabétiques, en association avec les modifications des habitudes alimentaires. Même quand les médicaments deviennent nécessaires pour maintenir l'équilibre glycémique, l'activité physique et la lutte contre la sédentarité doivent toujours y être associées (61).

L'activité physique améliorant l'utilisation périphérique du glucose au cours de l'effort. Outre l'effet aigu de l'exercice sur le transport du glucose, l'activité physique améliore également l'insulinosensibilité musculaire dans les heures qui suivent cet exercice (jusqu'à 10 heures après l'exercice).

### 2- Traitements pharmacologiques

#### 2-1 Les médicaments de l'insulinorésistances (médicaments améliorant la sensibilité à l'insuline)

##### 2-1-1 Les biguanides

###### 1- Les biguanides : metformine

Depuis l'arrêt de la commercialisation de la phenformine, responsable d'acidose lactique, il ne reste plus qu'un représentant de la classe : la metformine. Elle est indiquée en première intention dans le traitement du DT2, en particulier en cas de surcharge pondérale, alors que le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

###### ➤ Mécanismes d'action

La metformine est antihyperglycémiant. Elle réduit la glycémie basale et postprandiale en :

- Diminuant la production hépatique du glucose (inhibition de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse)
- Favorisant la capture et l'utilisation périphérique du glucose principalement au niveau musculaire (augmente la sensibilité à l'insuline)
- Retardant l'absorption intestinale du glucose.

Sur le plan moléculaire, elle stimule le glycoène synthétase et augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUT) (62).

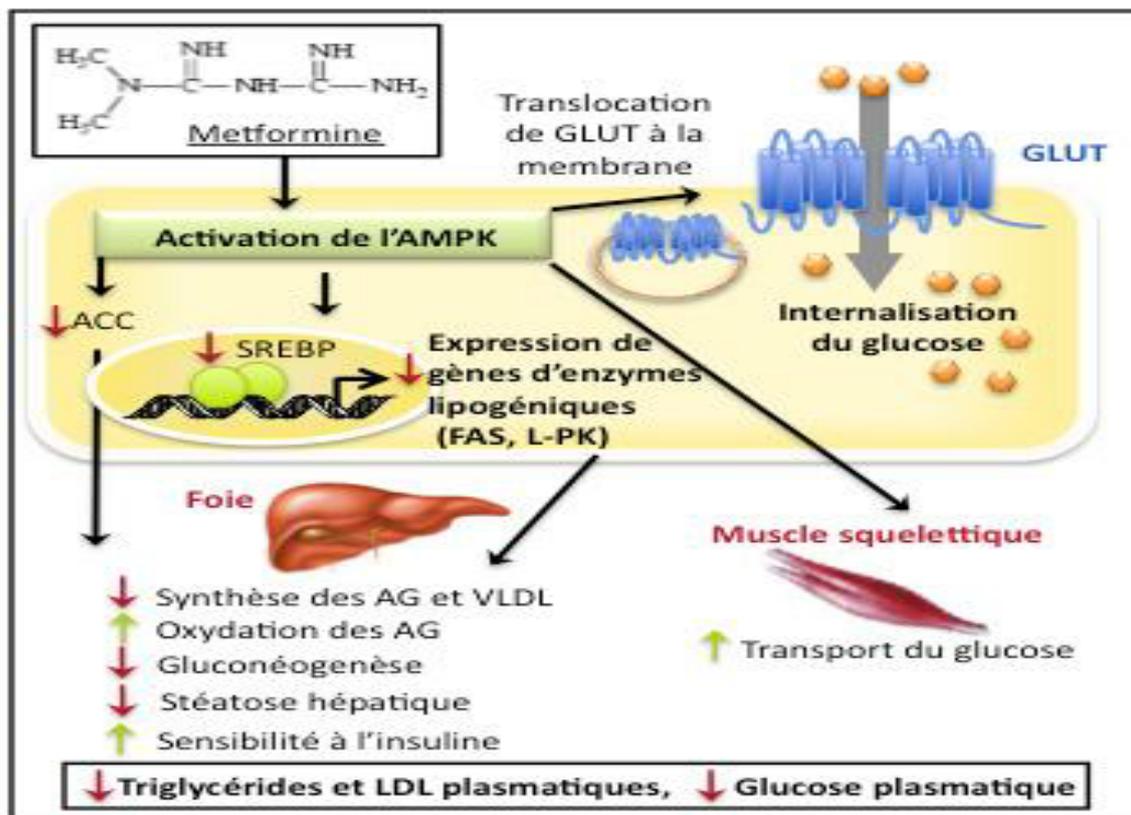


Figure 02 : Mécanisme d'action des biguanides (modifiée et adaptée de (63)).

### ➤ Eléments de pharmacocinétique

La biodisponibilité orale de la Met est de 50 à 60% chez le sujet sain. Aux posologies usuelles, les concentrations plasmatiques à l'équilibre sont atteintes en 24 - 48 h.

La fixation aux protéines plasmatiques est négligeable. La Met n'est pas métabolisée et est éliminée sous forme active par la voie rénale (50 à 85% en 24 h). Son élimination est réduite en cas d'insuffisance rénale.

La posologie doit être ajustée en fonction des résultats de la glycémie 10-15 jours après le début du traitement, puis en fonction du taux d'HbA1c en cours de traitement.

### ➤ Effets indésirables et événements cliniques associés

- Troubles du métabolisme (très rares <1/10000)
- Diminution de l'absorption de la vitamine B12
- Acidose lactique (exceptionnelle mais mortelle dans 30-50% des cas) : les biguanides inhibent la néoglucogenèse hépatique et rénale (pas d'élimination des lactates en particulier au niveau hépatique) et provoquent en même temps une surproduction de lactates par

l'intestin. L'acidose lactique se produit lorsqu'il y a accumulation des biguanides dans l'organisme (cas par exemple de l'insuffisance rénale).

Les facteurs qui favorisent cette accumulation sont : l'insuffisance rénale, hépatique, cardiaque, les situations d'hypoxémie.

Elle nécessite une prise en charge hospitalière en urgence.

- Troubles gastro-intestinaux (très fréquents >1/10) essentiellement à l'instauration du traitement : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, perte d'appétit.

Troubles autres

- Réactions cutanées (très rares) : érythème, prurit, urticaire ...
- Perturbations du goût (fréquentes) (62).

### 2-1-2 Les glitazones (rosiglitazones, pioglitazones)

Les glitazones sont des antidiabétiques oraux de la famille des thiazolidinediones qui sont indiqués dans le traitement du DT2 en monothérapie ou en bithérapie associés à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant voir parfois même en trithérapie.

#### ➤ Mécanismes d'action

Ce sont des agonistes sélectifs des récepteurs nucléaires PPAR $\gamma$  (récepteurs activateurs de la prolifération des peroxisomes). Ils réduisent l'insulinorésistance périphérique.

#### ❖ Remarques concernant la rosiglitazone

Les données précliniques sur les modèles animaux suggèrent que la rosiglitazone préserve la fonction pancréatique par l'augmentation de la masse des îlots pancréatiques et de la teneur en insuline mais la rosiglitazone ne stimule pas la sécrétion d'insuline par le pancréas. Le parahydroxy-sulfate de rosiglitazone qui est le principal métabolite de la rosiglitazone possède également une haute affinité pour le récepteur PPAR $\gamma$  soluble chez l'homme. Sa contribution à l'activité globale du médicament n'a pas complètement été élucidée. L'amélioration de la glycémie est associée à une diminution des concentrations plasmatiques d'insuline. La diminution maximale de la glycémie à jeun est obtenue au bout de 8 semaines de traitement. Une modification de la répartition des graisses (graisse intra-viscérale et intra hépatique diminuée, graisse sous-cutanée augmentée) et une diminution des acides gras libres (AGL) est également observée.

❖ Remarques concernant la pioglitazone

En raison de leurs ½ vies et de leurs fortes liaisons aux protéines plasmatiques, les métabolites contribuent de façon importante à l'activité du produit. Une réduction des TG plasmatiques totaux, des AGL et une augmentation du HDL cholestérol ont également été mis en évidence (62).

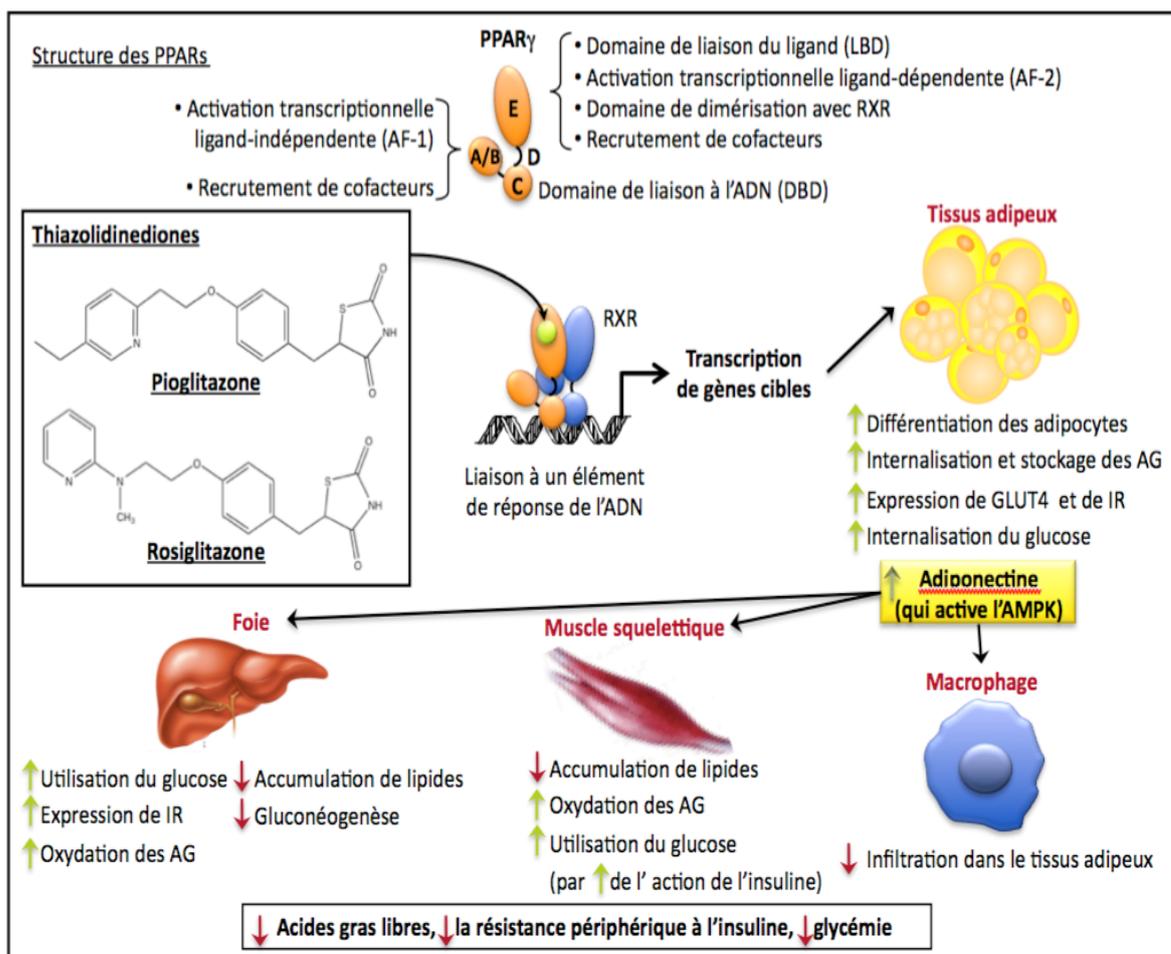


Figure 03: Mécanisme d'action des glitazones (modifiée et adaptée de (63)).

➤ **Eléments de pharmacocinétique**

La biodisponibilité de la rosiglitazone est de 99 % après administration par voie orale et le pic plasmatique est obtenu 1 heure après administration. La rosiglitazone et son métabolite se fixent à plus de 99% aux protéines plasmatiques. Le métabolisme est complet et l'élimination des métabolites se fait après déméthylation, hydroxylation, sulfo et glucuroconjugaison.

La  $\frac{1}{2}$  vie d'élimination de la rosiglitazone est de 3-4 heures mais l'élimination complète y compris 11 des métabolites demande 130 heures. Elle est seulement de 24 heures pour la pioglitazone.

L'élimination se fait pour les  $\frac{2}{3}$  par voie rénale et pour  $\frac{1}{3}$  par voie fécale. La pioglitazone est également très rapidement absorbée et présente une biodisponibilité absolue  $> 80\%$ . Le pic plasmatique apparaît 2 heures après l'administration et l'état d'équilibre est atteint en 4-7 jours.

La liaison aux protéines plasmatiques est  $> 99\%$ . Le métabolisme est hépatique et implique le CYP 2C8. L'effet des inducteurs et des inhibiteurs du CYP 2C8 influe considérablement sur la demi-vie. Elle est habituellement de 5-6 heures. La  $\frac{1}{2}$  vie des métabolites actifs totaux est beaucoup plus longue (16-23 heures). L'élimination se fait de façon équilibrée entre la voie rénale et la voie hépatique.

### ➤ Effets indésirables et évènements cliniques associés

- Rétention hydrique dose dépendante (en particulier lors des associations avec les sulfamides hypoglycémiantes) qui peut aggraver une insuffisance cardiaque congestive. Par ailleurs, une augmentation des accidents coronariens sous traitement a été observée aux Etats-Unis.
- Prise de poids (2-3 kg) dépendante de la dose (fréquent) (augmentation de la graisse sous-cutanée mais diminution des graisses viscérales et intra-hépatiques)
- Troubles oculaires (risque d'oedème maculaire) (fréquent)
- Trouble du métabolisme et de la nutrition (trouble du bilan lipidique, prise de poids, hypoglycémie) (fréquent pour la rosiglitazone)
- Affections hématologiques et du système lymphatique (anémie par hémodilution, leucopénie) (fréquent pour la rosiglitazone)
- Troubles hépatiques (augmentation des enzymes hépatiques ALAT) (rare) (62).

## 2-2 Médicaments insulinosécréteurs (médicaments qui stimulent la production de l'insuline)

### 2-2-1 Les sulfamides hypoglycémiantes ou sulfonurées

Les sulfamides sont utilisés dans le traitement des diabètes non insulino-dépendants de l'adulte, non acido-cétosiques et non équilibrés par un régime diététique.

➤ Mécanismes d'action

Les sulfamides se fixent sur la protéine SUR (SulfonylURée) des canaux KATP des cellules  $\beta$  des ilots de Langerhans. Ils induisent la fermeture des canaux potassiques ATP-sensibles, la dépolarisation des cellules et la sécrétion de l'insuline.

L'efficacité hypoglycémiante des sulfamides dépend donc de la capacité résiduelle du pancréas à sécréter de l'insuline.

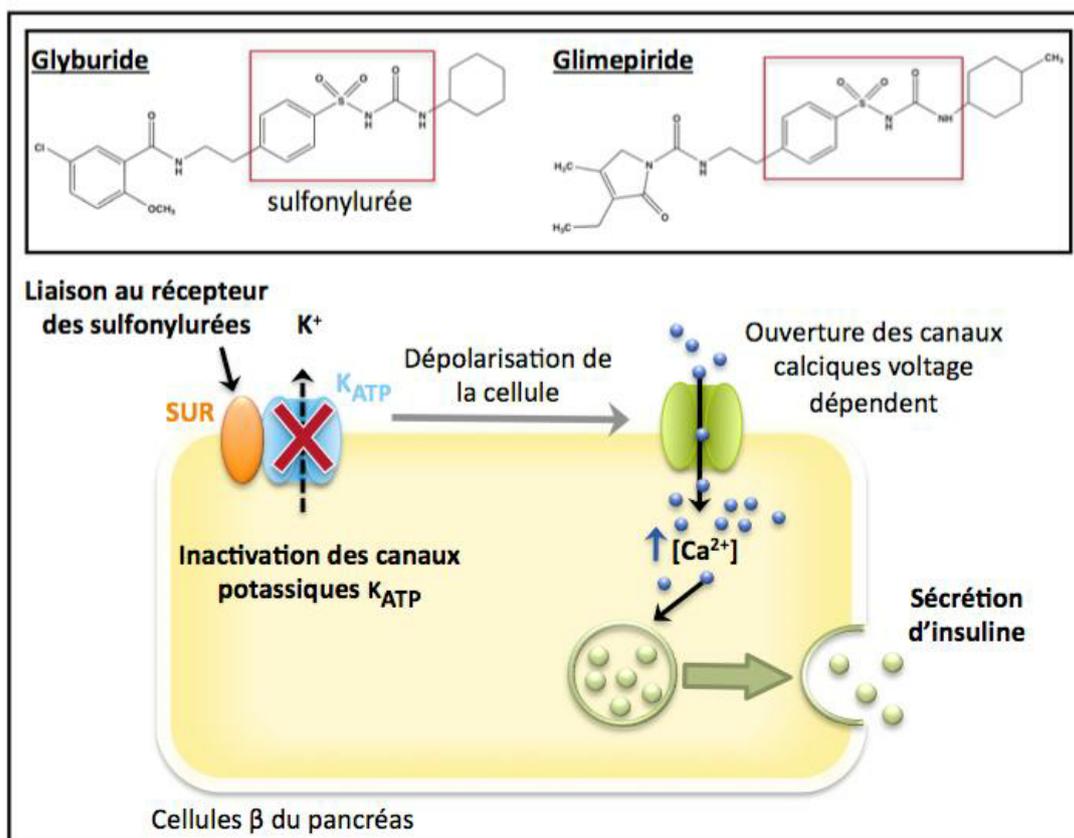


Figure 04 : Mécanisme d'action des sulfonylurées (modifiée et adaptée de (63)).

➤ Eléments de pharmacocinétique

La résorption digestive est rapide et complète avec une forte liaison aux Protéines plasmatiques. La demi-vie des sulfamides est à dissocier de leurs durées d'action. La demi-vie peut aller jusqu'à 10 h sauf pour le carbutamide où elle atteint 45 h alors que la durée d'action s'étend jusqu'à 24 h voir 60 h pour le carbutamide. Les réponses postprandiales sur la sécrétion de l'insuline peuvent continuer à être augmentées même six mois après l'arrêt du traitement. Les différentes durées d'action permettent de scinder les sulfamides hypoglycémiants en trois classes

- durée d'action moyenne (glipizide)
- longue durée d'action (glimépiride, glibenclamide, gliclazide, gliclazide à libération modifiée, glibornuride)
- très longue durée d'action (carbutamide, glipizide à libération prolongée).

Le métabolisme et les demi-vies sont variables selon les produits. L'élimination se fait par voie rénale. Les sulfamides traversent le placenta (62).

### ➤ Effets indésirables et évènements cliniques associés

Le principal effet secondaire est le risque d'hypoglycémie. Il est observé avec tous les sulfamides et en particulier avec les premières générations de longue durée d'action (carbutamide). Ces hypoglycémies sont décrites comme graves et prolongées. L'incidence annuelle est de 2 cas pour 10000 patients traités. Elles surviennent dans 75% des cas chez les patients de plus de 65 ans. Elles sont à l'origine, pour 5 à 10 % d'entre elles, d'un décès et pour 5 à 10 % de séquelles cérébrales. Le risque d'hypoglycémie est plus important chez les patients âgés, chez les malades dénutris et les insuffisants rénaux.

Les hypoglycémies mineures, « de fin d'après-midi », constituent l'effet secondaire le plus fréquent. Elles sont généralement de courte durée et traitées par un resucrage. Elles sont plus fréquentes chez le sujet âgé, chez les patients traités par plusieurs ADO, lors d'activités physiques irrégulières et lorsque les repas ne sont pas pris à heures fixes. Du fait des resucrages, elles favorisent la prise de poids.

Les autres effets secondaires sont : une prise de poids modérée, secondaire à la stimulation de l'insulino-sécrétion mais également un effet antabuse avec le glibenclamide, le glipizide. Il a également été décrit des troubles digestifs et des hépatites cholestatiques (rare).

De façon plus exceptionnelle, il a été décrit

- Des allergies cutanées (de gravité variable : urticaire, syndrome de Lyell)
- Des thrombopénies auto-immunes, anémies hémolytiques
- Des agranulocytoses
- Des hépatites cytolytiques (62).

### 2-2-2 Les glitinides

Parmi les glitinides les plus connus se retrouvent la répaglinide (Novonorm®) et natéglinide (Starlix®). Ce sont des sécrétagogues d'insuline qui agissent par le même mécanisme que les sulfonurées, c'est-à-dire en agissant directement sur les canaux K<sup>+</sup>ATP,

mais en se liant à un site adjacent (figure 05). Leurs effets sont très rapides et de très courtes durées d'action, ce qui nécessite leur prise 3 fois par jour avant chaque repas pour éviter l'hyperglycémie postprandiale (64). Leurs avantages et inconvénients à long terme par rapport aux sulfonurées restent encore à préciser, mais leur efficacité se situe surtout au niveau de la sécrétion rapide de l'insuline et donc une réduction presque instantanée de la glycémie postprandiale.

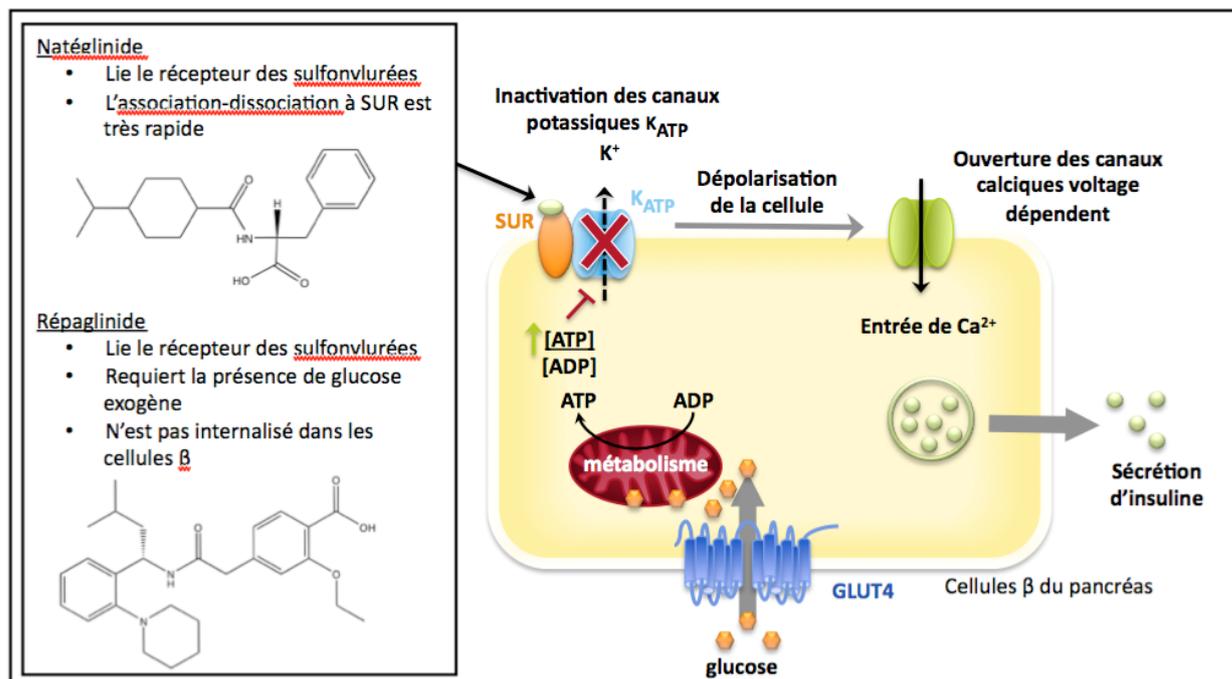


Figure 05 : Mécanisme d'action des glitazones (modifiée et adaptée de(63)).

### ➤ **Eléments de pharmacocinétique**

L'absorption par le tractus gastro-intestinal est rapide (concentration plasmatique maximale atteinte en 1 heure), la biodisponibilité est proche de 60%. La demi-vie est courte (1heure). La liaison aux protéines plasmatiques est forte. Le répaglinide est essentiellement transformé par le CYP2C8. Aucun des métabolites ne présente d'effet hypoglycémiant. L'élimination se fait principalement par excrétion dans la bile.

### ➤ **Effets indésirables et évènements cliniques associés**

Des hypoglycémies ont été observées après administration (rare : 1/1000 et 1/10000). Elles sont majorées lors d'association avec la metformine.

D'autres effets indésirables rares ont été observés de types troubles gastro-intestinaux, allergies. Les troubles de la vision et les troubles hépatiques (augmentation des enzymes hépatiques) sont très rares(62).

### 2 -2 -3 Les inhibiteurs des alphaglucosidases (acarbose, miglitol)

Ils ont pour indication le traitement des DNID en complément du régime alimentaire, en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques.

#### ➤ Mécanismes d'action

L'acarbose est un tétrasaccharide d'origine bactérienne qui agit par inhibition compétitive et réversible des alphaglucosidases intestinales (enzymes de la bordure en brosse des entérocytes qui hydrolysent les poly-, oligo-, et disaccharides en monosaccharides absorbables tels le glucose et le fructose) et diminuent ainsi la dégradation des carbohydrates en monosaccharides absorbables. L'acarbose agit donc en diminuant l'hyperglycémie postprandiale et n'entraîne pas d'hyperinsulinisme. Le miglitol présente le même mécanisme d'action et réduit également la glycémie à jeun (62).

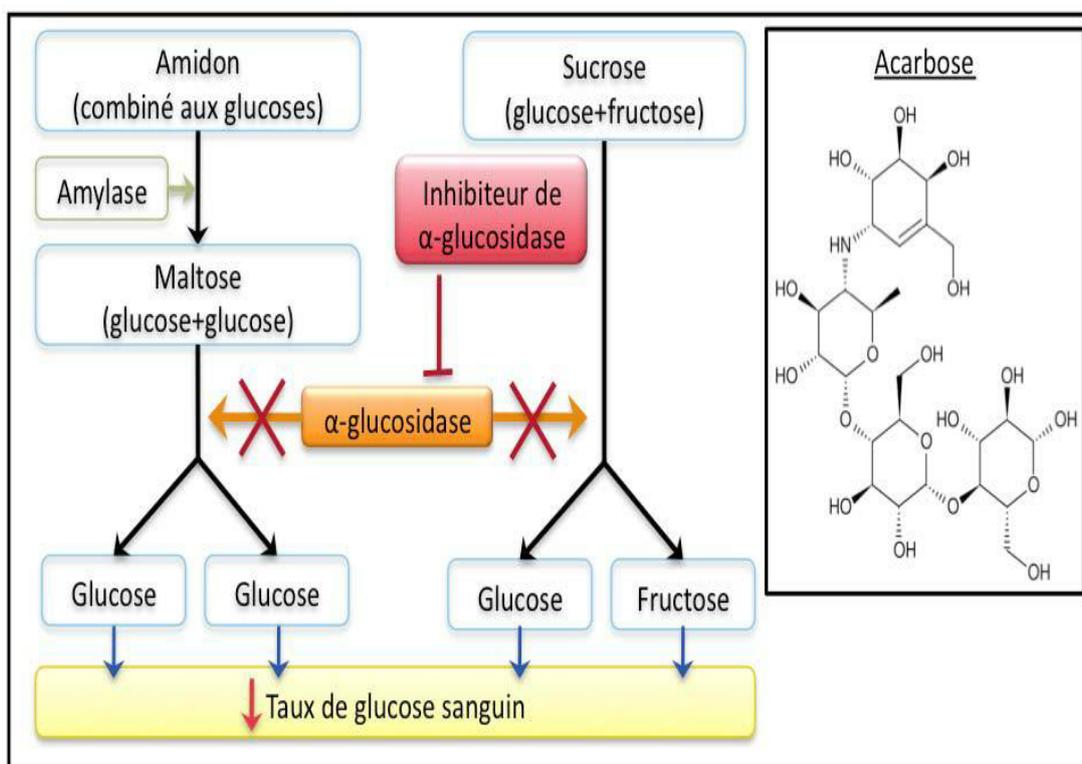


Figure 06: Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'alphaglucosidases (63).

### ➤ **Éléments de pharmacocinétique**

L'acarbose est dégradé au niveau intestinal par les enzymes bactériennes et les enzymes de la muqueuse digestive en un métabolite pharmacologiquement actif. L'acarbose et son métabolite sont très peu absorbés (biodisponibilité de 1%). L'acarbose est peu fixé aux protéines plasmatiques. La demi-vie d'élimination est de 6-8 h. Les métabolites intestinaux inactifs sont excrétés par voie urinaire (35% de la dose administrée) et dans les fèces (51% de la dose administrée). En raison de sa faible absorption et de son métabolisme digestive, les paramètres pharmacocinétiques de l'acarbose ne sont pas modifiés chez l'insuffisant rénal modéré et chez l'insuffisant hépatique. Contrairement à l'acarbose, le miglitol est complètement absorbé et se fixe très peu sur les protéines plasmatiques (<4%). Il n'est pas métabolisé et est éliminé sous forme inchangée par voie rénale. La demi-vie plasmatique est de 2-3 h.

### ➤ **Effets indésirables et évènements cliniques associés**

Les principaux effets indésirables sont : flatulences, météorisme, diarrhées et douleurs abdominales. Ces symptômes apparaissent en début de traitement et dépendent du régime alimentaire et de la posologie. Ils sont principalement dus à l'augmentation de la fermentation des hydrates de carbone dans le côlon.

Quelques rares cas d'atteintes hépatiques, d'occlusions intestinales et de réactions cutanées ont été observés avec l'acarbose (62).

### **3- Insulinothérapie**

En cas d'échec du traitement antidiabétique oral, les recommandations préconisent le recours à une insulinothérapie basale, au coucher, tout en conservant les antidiabétiques oraux. En effet, la progression de l'insulinodéficience se manifeste souvent par une augmentation des glycémies à jeun, les glycémies en fin de journée peuvent rester normales ou modérément élevées. La production hépatique de glucose nocturne (néoglucogenèse secondaire à une période de jeûne) n'est plus freinée. L'insuline doit être débutée dès que la glycémie à jeun est régulièrement supérieure à 1,40 g/l ou 1,60 g/l surtout s'il s'y associe des signes de carence insulinique (perte de poids). L'insuline intermédiaire (NPH) doit être l'insuline prescrite en première intention. L'insuline va freiner la production hépatique de glucose pendant la nuit et permettre d'abaisser la glycémie à jeun. On peut commencer par une dose d'insuline équivalente à la glycémie à jeun, par exemple 10 unités si la glycémie au

réveil est égale à 10 mmol/l. Pour atteindre l'objectif de 7 % d'HbA1c, il est essentiel de titrer l'insuline c'est-à-dire d'augmenter les doses d'insuline progressivement de manière à obtenir une glycémie comprise entre 0,70g/l et 1,20g/l (65). La prise de poids au bout de 1 an, lors de la mise à l'insuline, est généralement estimée à 2 ou 3 kg par point d'HbA1c gagné. La survenue d'hypoglycémies nocturnes est rare. Les hypoglycémies sévères sont exceptionnelles. Si l'insuline NPH doit être utilisée en première intention (sécurité, moindre coût), deux insulines analogues lentes sont également disponibles « L'insuline glargine (Lantus®) et l'insuline détémir (Lévémir®) »:

- L'insuline glargine a une durée d'action qui varie entre 20 et 24 heures, elle est remarquable par son absence de pic d'action. C'est cette dernière propriété qui explique le faible nombre d'hypoglycémies, en particulier nocturnes observé chez les patients traités par cette insuline.
- L'insuline détémir est une autre insuline analogue d'action prolongée. Sa durée d'action comprise entre 12 et 20 heures dépend de la quantité injectée.

#### **4- Les nouvelles classes d'antidiabétiques**

De nouveaux agents antidiabétiques mettent à profit des systèmes de régulation non exploités jusqu'ici dans le traitement du diabète : le système des incrétines et celui des endocannabinoides (66).

##### **4-1 Les incrétines**

Présente de réels intérêts comme alternative au traitement du DT2.

Les incrétines sont des hormones peptidiques secrétées par la muqueuse digestive lors du passage du bol alimentaire. Ces incrétines libérées, en particulier le GIP (glucose-dépendant insulino-tropique polypeptide) et le GLP-1 (glucagon-like peptide), passent dans le sang et induisent une augmentation de la sécrétion d'insuline par des cellules  $\beta$  du pancréas, le GLP-1 étant le plus puissant stimulant de la sécrétion d'insuline. Par ailleurs, les incrétines sont détruites rapidement, en quelques minutes, par des enzymes peptidiques, en particulier la plus importante, la DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4). Chez les diabétiques de type 2, la diminution de l'effet sécréteur de l'insuline produite par ces incrétines est due à une diminution de la capacité sécrétoire de la muqueuse digestive des hormones peptidiques, en particulier les deux principales, le GIP et le GLP-1. Pour pallier cette carence de l'effet des incrétines, deux solutions sont à l'heure actuelle proposées. Il peut être administré :

- Soit un inhibiteur de l'enzyme détruisant les incrétines physiologiques, ce sont des inhibiteurs de la DPP-4 (sitagliptine, Januvia®), 100 mg, voie orale)
- Soit un incrétinomimétique synthétique (analogues des incrétines), agoniste des récepteurs GLP1, résistant à l'action de la DPP-4, analogue du GLP-1 physiologique (exenatide, Byetta®), stylo prérempli de 5 et 10 µg en solution injectable sous-cutanée) (67, 68, 69,70).

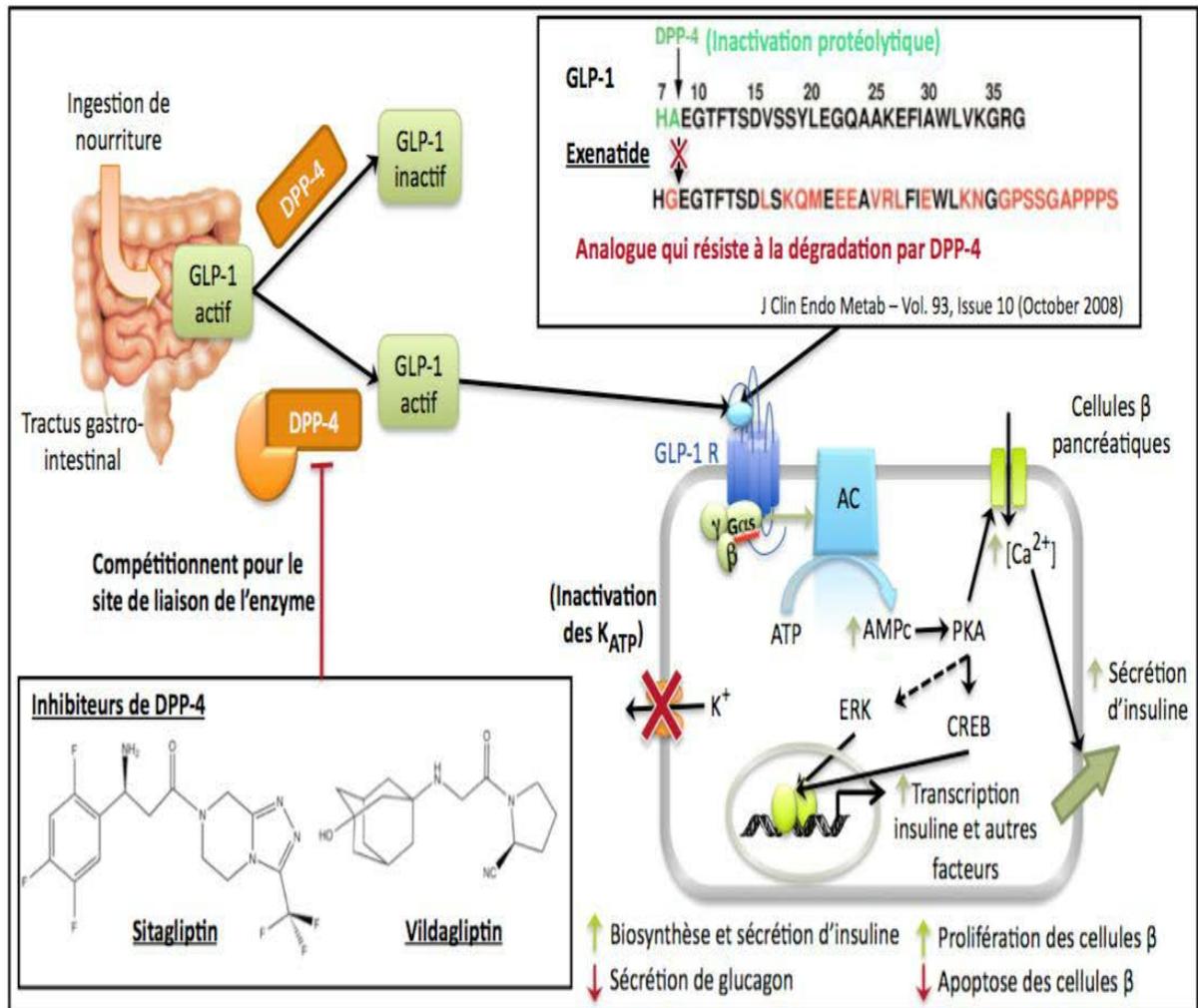


Figure 07: Effet incrétine réalisé par des analogues de la GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP-4 (63).

#### 4-2 Endocannabinoides

L'inhibition du récepteur CB1 des cannabinoïdes endogènes améliore la sensibilité à l'insuline, abaisse la glycémie, et ralentit l'athérosclérose (71).

5- Stratégies thérapeutiques selon les recommandations HAS 2013 et l'ADA (72).

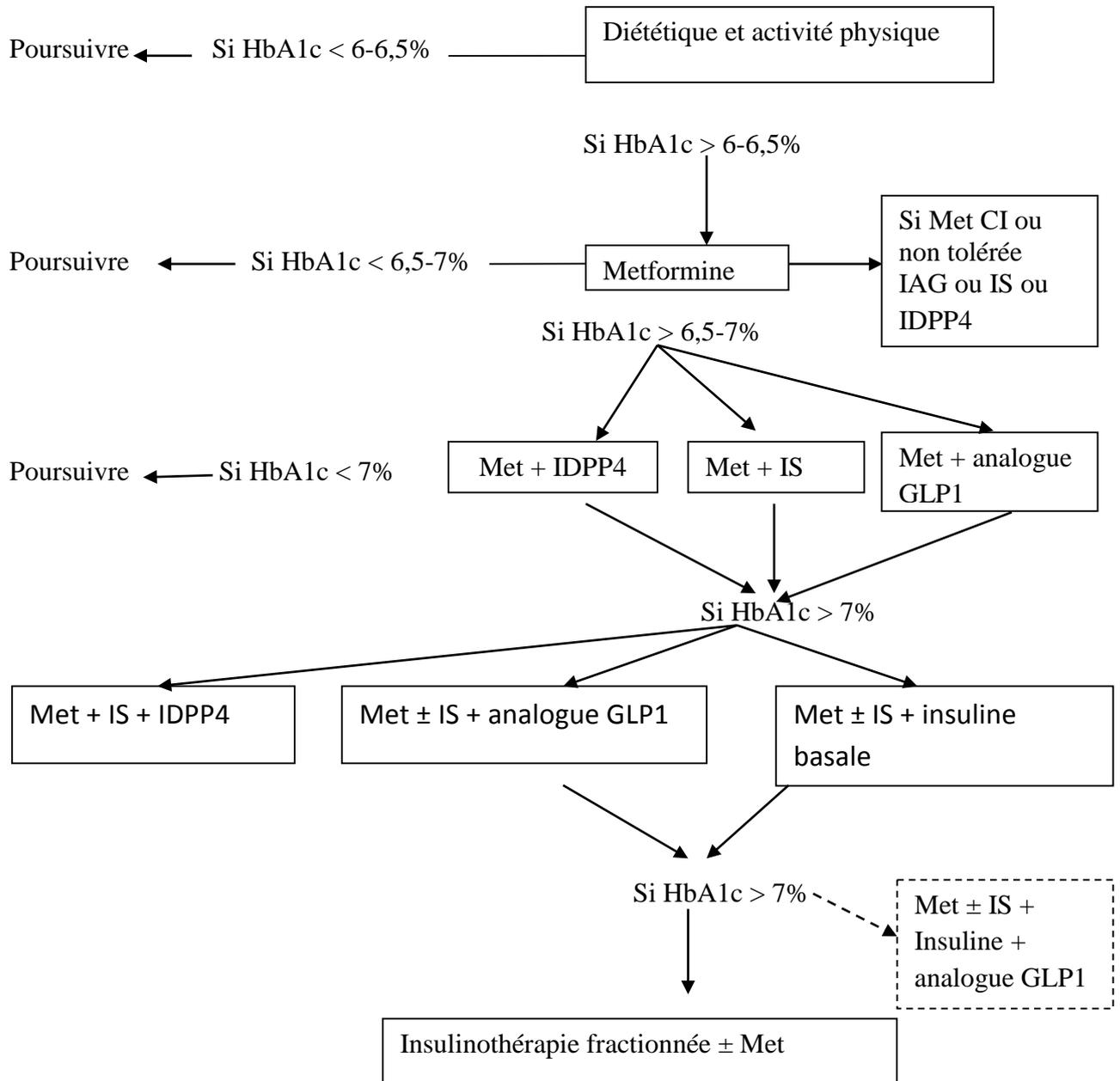


Figure 08 : Stratégies thérapeutiques selon les recommandations HAS 2013 et l'ADA.

## **1- Historique**

La première médecine, par les plantes, est gravée sur des tablettes d'argile de l'époque sumérienne, qui décrivaient une pharmacopée riche en plantes, telles le myrte, le thym, le saule, le chanvre. Le Papyrus Ebers, est l'un des plus anciens traitements médicaux, qui nous soit parvenu. Il représente le premier recueil, connu, consacré aux plantes médicinales. Rédigé au XVI<sup>e</sup> siècle avant Jésus-Christ, il est l'un des plus longs documents écrits retrouvés, de l'Égypte antique. Il contient 877 paragraphes, qui décrivent de nombreuses maladies, dans plusieurs branches de la médecine et il fait référence à de plus anciens documents, citant des dizaines de plantes, accompagnées d'un mode d'utilisation. Les médecines grecque et romaine comprenaient, également, de nombreuses prescriptions des plantes notamment, le célèbre ouvrage de Dioscoride (médecin grec du premier siècle après Jésus-Christ.) Sur la matière médicale.

En Europe, la phytothérapie représente l'essentiel de l'arsenal thérapeutique jusqu'à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle; encore importante au lendemain de la seconde guerre mondiale, elle a ensuite été rapidement supplantée par l'arrivée massive des médicaments de synthèse, forts de leur efficacité et de leur présentation et prêts à l'emploi(73), ce n'est que depuis une quinzaine d'années que cette discipline retrouve ses lettres de noblesse, regain concomitant au développement de l'éthnopharmacologie.

## **2- Définition de la phytothérapie**

Le mot phytothérapie provient de deux mots (*Phyton* = végétal et *Therapein* = soigner) qui signifient essentiellement « soigner avec les plantes ». La phytothérapie désigne la médecine basée sur les extraits des plantes et les principes actifs naturels.

On peut distinguer trois types de pratiques :

-Une pratique traditionnelle, parfois très ancienne basée sur l'utilisation des plantes selon les vertus découvertes empiriquement. Selon l'OMS, cette phytothérapie est considérée comme une médecine traditionnelle et encore massivement employée dans certains pays dont les pays en voie de développement. C'est le plus souvent une médecine non conventionnelle du fait de l'absence d'étude clinique.

-Une pratique basée sur les avancées et preuves scientifiques qui recherchent des extraits actifs dans les plantes. Les extraits actifs identifiés sont standardisés. Cette pratique débouche suivant les cas sur la fabrication des médicaments pharmaceutiques ou des phytomédicaments, et selon la réglementation en vigueur dans le pays, leur circulation est

soumise à l'autorisation de mise sur le marché pour les produits finis, et à la réglementation sur les matières premières à usage pharmaceutique pour les préparations magistrales des plantes médicinales, celles-ci étant délivrées exclusivement en officine.

On parle alors de pharmacognosie ou de biologie pharmaceutique.

-Une pratique de prophylaxie déjà utilisée dans l'antiquité. Nous sommes tous phytothérapeutes sans le savoir : c'est notamment le cas dans la cuisine, avec l'usage de la ciboulette, de l'ail, du thym, du gingembreou simplement du thé vert ... Une alimentation équilibrée et contenant certains éléments actifs étant une phytothérapie prophylactique(74).

### **3- Différents types de la Phytothérapie**

**Aromathérapie:** est une thérapeutique qui utilise les essences des plantes, ou huiles essentielles, substances aromatiques secrétées par de nombreuses familles des plantes, ces huiles sont des produits complexes à utiliser souvent à travers la peau.

**Gemmothérapie :** se fonde sur l'utilisation d'extrait alcoolique de tissus jeunes des végétaux tels que les bourgeons et les radicelles.

**Herboristerie :** correspond à la méthode de phytothérapie la plus classique et la plus ancienne. L'herboristerie se sert de la plante fraîche ou séchée; elle utilise soit la plante entière, soit une partie de celle-ci (écorce, fruits, fleurs). La préparation repose sur des méthodes simples, le plus souvent à base d'eau : décoction, infusion, macération. Ces préparations existent aussi sous forme plus moderne de gélule de poudre de plante sèche que le sujet avale.

**Homéopathie :** a recours aux plantes d'une façon prépondérante, mais non exclusive; les trois quarts des souches sont d'origine végétale, le reste étant d'origine animale et minérale.

**Phytothérapie pharmaceutique :** utilise des produits d'origines végétales obtenus par extraction et qui sont dilués dans de l'alcool éthylique ou un autre solvant. Ces extraits sont dosés en quantités suffisantes pour avoir une action soutenue et rapide. Ils sont présentés sous forme des sirops, des gouttes, des gélules, des lyophilisats(75).

### **4 - Les avantages de la phytothérapie**

Malgré les énormes progrès réalisés par la médecine moderne, la phytothérapie offre de multiples avantages. N'oublions pas que de tout temps à l'exception de ces cent dernières

années, les hommes n'ont pas eu que les plantes pour se soigner, qu'il s'agisse des maladies bénignes, rhume ou toux ou plus sérieuses, telles que la tuberculose ou la malaria. Aujourd'hui, les traitements à base des plantes reviennent au premier plan, car l'efficacité des médicaments tels que les antibiotiques (considérés comme la solution quasi universelle aux infections graves) décroît, les bactéries et les virus se sont peu à peu adaptés aux médicaments et leur résistent de plus en plus.

La phytothérapie qui repose sur des remèdes naturels est bien acceptée par l'organisme, et souvent associée aux traitements classiques. Elle connaît de nos jours un renouveau exceptionnel en occident, spécialement dans le traitement des maladies chroniques comme l'asthme ou l'arthrite (76).

## **5- Importance de l'utilisation de la phytothérapie dans le monde**

En Afrique, jusqu'à 80% de la population utilise la médecine traditionnelle pour répondre à ses besoins de soins de santé(6).Précisément, dans certains pays d'Afrique, les plantes médicinales représentent la seule source de médicaments pour près de 90% de la population (77). De même, dans de nombreux pays asiatiques la médecine traditionnelle continue d'être largement utilisée, même si l'allopathie est facilement disponible. En Chine, l'utilisation des remèdes traditionnels représente 40% de tous les soins de santé. En même temps, pour certains pays de l'Amérique Latine, il a été rapporté que 71% de la population de Chili et 40% de la population de Colombie ont utilisé la médecine traditionnelle.

La médecine traditionnelle est également très populaire dans de nombreux pays développés parce qu'elle est fermement intégrée à des systèmes de croyance plus globaux(6). Tous ces chiffres montrent que les gens se tournent, de nouveau, vers la médecine traditionnelle et surtout vers les plantes médicinales.

## **6- Les plantes antidiabétiques**

### **6-1 Dans le monde**

Au cours de ces dernières années, l'étude ethnobotanique des plantes utilisées comme antidiabétiques a suscité un grand intérêt. De nombreux travaux de synthèse ont été publiés dans des revues spécialisées dans le domaine des plantes médicinales et diabète (Journal of Ethnopharmacology, Phytomedicine, PhytotherapyResearch, Journal of naturalproducts, Diabetes Care, Phytothérapie, Journal of Medicinal Plants Research, Phytomedicine). Ils

montrent le grand intérêt qui porte l'utilisation traditionnelle des plantes antidiabétiques dans le monde (8, 78, 79, 9,80, 81, 82,10).

Plusieurs enquêtes ethnopharmacologiques et ethnobotaniques ont été menées à travers le monde pour recenser les plantes antidiabétiques utilisées dans les différentes pharmacopées traditionnelles. Les investigations ethnopharmacologiques sont actuellement centrées sur la validation expérimentale des propriétés curatives, traditionnellement attribuées à ces remèdes. Dans 81% des cas, les indications traditionnelles des plantes antidiabétiques ont été expérimentalement confirmées(8,9). Certaines de ces plantes, dont l'activité pharmacologique a été confirmée sur des modèles animaux, ont également fait l'objet de plusieurs études cliniques (11). Pour plusieurs plantes, les composés actifs responsables de l'activité pharmacologique ont été identifiés et isolés et les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans les effets thérapeutiques ont été partiellement ou complètement élucidés (12). Une fois isolés et purifiés, ces composants chimiques peuvent être utilisés tels quels, ou légèrement modifiés afin d'obtenir des composés plus stables, plus solubles ou encore à effet thérapeutique meilleur.

## **6-2 En Algérie**

L'Algérie, de part sa situation géographique, bénéficie d'un climat très diversifié, les plantes poussent en abondance dans les régions côtières, montagneuses et également sahariennes. Ces plantes constituent des remèdes naturels potentiels qui peuvent être utilisés en traitement curatif et préventif (83).

Les plantes médicinales trouvent encore leurs indications thérapeutiques dans le traitement de plusieurs maladies en Algérie, y compris le diabète. Des enquêtes ethnobotaniques récentes effectuées dans le but de répertorier les plantes médicinales antidiabétiques dans l'Ouest Algérien(84), et l'Est Algérien (85), soulignent l'importance qu'occupe ce patrimoine végétal dans la pharmacopée traditionnelle et surtout dans le traitement du diabète.

Parmi ces plantes, certaines ont un effet déjà mis en évidence telles que : *Ficus carica*, *Citrullus colocynthis* L, *Ajuga reptans* L, *Marrubium vulgare*, *Centaurea erythraea*, *Cuminum cyminum*.

## **7- Les formes d'administrations des plantes.**

### **7-1 Les modes de preparation**

En fonction de l'effet thérapeutique recherché, l'usage traditionnel puis la recherche, ont mis au point des procédés de traitement des plantes qui permettent de ne garder que les molécules intéressantes, pour une utilisation locale, buvable ou injectable. Dans les préparations, la composition d'un remède peut réunir différentes plantes. La tisane, le Cataplasme appliqué directement sur la peau, les sirops, les solutions alcoolisées ou aqueuses, les essences et les huiles sont les formes les plus courantes des remèdes.

Nous évoquerons ici les principales formes galéniques disponibles, leurs origines de fabrications:

#### **❖ Les tisanes : Utilisation des plantes sèches**

Les tisanes sont obtenues par macération, digestion, infusion ou décoction en utilisant de l'eau(86).

#### **❖ L'Infusion**

On obtient une infusion, en plongeant une plante pendant une durée de 5 à 15 minutes (selon la plante) dans de l'eau bouillante dans un récipient couvert.

Pour les fleurs et feuilles, mettez les dans le fond d'un pot, et versez l'eau bouillante dessus. Avant d'être utilisée l'infusion doit être passée (c'est-à-dire filtrée à travers un morceau de gaze).

#### **❖ La décoction**

On obtient une décoction, en faisant bouillir de façon prolongée, et à feu doux, une plante (avec un couvercle sur la casserole). Il faut mettre la plante dans l'eau encore froide, puis la faire bouillir entre 2 à 15 minutes (sachant que les écorces et les racines doivent bouillir plus longtemps que les feuilles et les tiges). Passez ensuite la décoction, avant de l'utiliser.

#### **❖ La macération**

On obtient une macération, en laissant une plante dans un solvant (eau, alcool ou huile) à froid pendant un temps assez long (de quelques heures à plusieurs jours, voire plusieurs

semaines). La macération doit se faire dans un récipient à l'abri de l'air et de la lumière. Une fois le temps écoulé, il suffit de filtrer le mélange à travers un filtre papier, ou du coton hydrophile non tissé, et de stocker la macération obtenue dans un récipient bien bouché.

#### ❖ **Les Extraits**

Il existe différents types d'extraits. L'extrait fluide s'obtient en plongeant une plante dans une masse d'eau ou d'alcool égale à plusieurs fois la masse de plante, puis en laissant s'évaporer jusqu'à ce que le poids du liquide soit égal à celui de la masse de plante initiale. L'extrait mou, est basé sur le même principe, sauf que l'on pousse l'évaporation jusqu'à ce que le produit ait la consistance du miel. Les autres intermédiaires entre ces deux niveaux d'évaporation sont appelés simplement extraits.

#### ❖ **La Teinture**

On obtient la teinture en laissant macérer des plantes dans de l'eau, de l'alcool à 60° ou de l'éther.

#### ❖ **Le Sirop**

On obtient du sirop simple en dissolvant à froid ou à chaud 180 g de sucre dans 100 g d'eau. On peut ensuite y ajouter des principes actifs selon les besoins.

#### ❖ **Le Cataplasme**

Le cataplasme s'obtient en broyant la plante fraîche, et en l'appliquant ensuite sur la zone à traiter. Afin d'éviter que le cataplasme n'adhère (entre autres sur une plaie), il vaut mieux appliquer celui-ci à travers un morceau de gaz. Les plantes doivent être parfaitement propres avant d'être broyées, et doivent même être trempées dans une solution antiseptique neutre si elles doivent être appliquées sur une plaie, et qu'elles ne sont pas elles mêmes antiseptiques. On peut aussi faire des cataplasmes chauds, en utilisant des plantes cuites. Dans ce cas faire attention de ne poser le cataplasme qu'une fois qu'il a atteint une température acceptable (afin d'éviter de brûler la personne). Une fois posé, le cataplasme doit être recouvert d'un linge, ou d'une bande si nécessaire (87).

## **7-2 Les voies d'administrations**

Pour ces modes de préparation, il existe plusieurs méthodes d'utilisation :

- La voie orale : c'est la voie la plus utilisée.
- Lotion: à application sur la peau.
- Inhalation: des vapeurs chaudes émanant du liquide de préparation.
- Bain ou lavement

## **7-3 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(88).

8- Les plantes les plus utilisés pour soigner le diabète de type 2 et leurs mécanismes d'action

8-1 Les plantes médicinales utilisées pour le diabète de type 2 (TableauI) (89-90-91)

Famille	Nom vernaculaire	Nom scientifique	Parties utilisées	Mode d'utilisation
<i>Aloaceae</i>	El mor et sbor	<i>Aloe ferox Miller</i>	Gomme	Infusion, po Utilisation directe : po Application locale (pieds) Combustion, inhalation des fumées
<i>Amarantaceae</i>	Elbesla	<i>Allium cepa L.</i>	Bulbe Plante entière	Consommation en salade après cuisson, Cru
	Gtaf	<i>Atriplex halimus L. El</i>	Feuilles	Décoction
	Toum	<i>Allium sativum L.</i>	Bulbe	Cru
<i>Apiaceae</i>	Bachnikha, Khella	<i>Ammi visnaga Lam.</i>	Fruits	Décoction
	Kamoune	<i>Carum cuminum L.</i>	Fruit	Infusion, Po Graine, Poudre
	Krafess	<i>Apium graveolens L.</i>	Graines Partie aérienne	Décoction, Cru
	Maâdnous	<i>Petroselinum Crispum (Mill.) Fuss</i>	Plante entière	Infusion, po
	Nûnkha	<i>Ammoides pusilla (Brot.) Breistr.</i>	Partie aérienne	Infusion

Famille	Nom vernaculaire	Nom scientifique	Parties utilisées	Mode d'utilisation
<i>Apocyanaceae</i>	Defla	<i>Nerium oleander L.</i>	Feuilles Plante entière	Infusion
<i>Astéraceae</i>	Arkitoun	<i>Arctium lappa L.</i>	Racines Feuilles Fleurs	Décoction, infusion
	Babounje	<i>Anthemis nobilis</i>	Sommités Fleuries	Infusion Compresse
	Chiba	<i>Artemisia absinthium L.</i>	Partie aérienne	Infusion
	Chih	<i>Artemisia herba alba</i> Asso	Aérienne	Infusion Decoction
	Chajrat Meriem	<i>Artemisia absinthium L.</i>	Aérienne	Infusion
	El khorchaf	<i>Cynara Cardunculus L.</i>	Plante entière	Infusion, po Macération, po Mastication, sous la langue
	Garnina	<i>Taraxacum officinale</i> F.H. Wigg.	Feuilles Racines	Décoction Poudre
	Hendebea	<i>Taraxacum officinalis</i>	Aérienne	Infusion Decoction
	Magramâne	<i>Dittrichia viscosa (L.)</i> Greuter	Feuilles Racines	Décoction
	Nouarat chamess	<i>Helianthus annuus L.</i>	Racines	Poudre
	Tegofté	<i>Artemisia campestris</i>	Aérienne	Decoction
	Tagandass	<i>Anacyclus pyrethrum</i> (L.) Link	Racines	Décoction

Famille	Nom vernaculaire	Nom scientifique	Parties utilisées	Mode d'utilisation
<i>Brassicaceae</i>	Hab err-chad	<i>Lepidium sativum L.</i>	Graines	Décoction
	Jirjir, fidjel	<i>Raphanus sativus L.</i>	Graines	Infusion
	Kroumb	<i>Brassica oleracea L.</i>	Partie aérienne	Décoction, Jus
<i>Burseraceae</i>	Loubane	<i>Boswellia sacra Flueck.</i>	Gomme	Infusion, Po Macération, Po Mastication
<i>Cactaceae</i>	Hindiya	<i>Opuntia ficus-indica (L.) Mill.</i>	Fleurs	Décoction
<i>Capparaceae</i>	Kebbar	<i>Capparis spinosa L.</i>	Partie aérienne Fruits	Décoction
<i>Chénopodiaceae</i>	Selg	<i>Spinacia oleracea</i>	Feuilles	Infusion Compresse
<i>Cucurbitaceae</i>	Fagous elhmir	<i>Ecballium elaterium (l.) A.rich</i>	Fruit	Application locale (pieds)
	Handal, lahdedj	<i>Citrullus colocynthis (L.) Schrad.</i>	Fruits	Macération, usage externe
<i>Cupressaceae</i>	Aaràar	<i>Juniperus phoenicea L.</i>	Aérienne	Infusion Décoction Compresse
<i>Fabaceae</i>	Sana makia	<i>Cassia angustifolia Vahl.</i>	Feuille Plante entière	Infusion, po
	Elkharoub	<i>Ceratonia siliqua L.</i>	Fruit	Infusion, po
	Halba	<i>Trigonella foenum-graecum L.</i>	Graine Plante entière	Infusion, po Mastication et succion
	R'tum	<i>Retama raetam (Forssk.) Webb</i>	Feuilles	Décoction
	Termas mur	<i>Lupinus albus L.</i>	Graines	Décoction

Famille	Nom vernaculaire	Nom scientifique	Parties utilisées	Mode d'utilisation
<i>Gentianaceae</i>	mraret Lahnache	<i>Centaurium erythraea</i>	plante entière	Infusion, po
<i>Géraniaceae</i>	Laatarcha	<i>Geranium robertianum</i> L.	Feuilles Fleurs	Infusion
<i>Globulariaceae</i>	Tesslegha	<i>Globularia alypum</i> L.	Sommités Fleuries	Infusion Décoction
<i>Gramineae</i>	Helfa	<i>Stipa tenacissemata</i>	Aérienne	Décoction, Po
<i>Juglandaceae</i>	Eswak	<i>Juglandaceae</i> <i>Juglans regia</i> L	Ecorce	Infusion, po macération, po mastication
<i>Lamiaceae</i>	Chendgora	<i>Ajuga iva schreb</i>	Aérienne	Infusion Décoction Poudre
	Djertil	<i>Thymus ciliatus</i>	Aérienne	Décoction
	Feliou	<i>Mentha pulegium</i> L.	Plante entière	Infusion, po
	Iklil eljabel	<i>Rosmarinus officinalis</i>	Aérienne	Infusion Décoction
	Khayata	<i>Teucrium polium</i> L.	Aérienne	Décoction Poudre
	Merriout	<i>Marrubium vulgare</i>	Aérienne	Infusion Poudre
	Merriout Sahraoui	<i>Marrubium deserti</i>	Feuilles	Infusion Macération Poudre
	Naanaa	<i>Mentha piperita</i> L.	Plante entière	Infusion, po
	Siwak elnabi	<i>Salvia officinalis</i>	Aérienne	Décoction
	Zâatar	<i>Origanum vulgare</i> L.	Plante entière	Infusion, po Mastication, po
Zâaitra	<i>Thymus vulgaris</i> L.	Feuille	Infusion, po	

Famille	Nom vernaculaire	Nom scientifique	Parties utilisées	Mode d'utilisation
<i>Lauraceae</i>	Elkorfa	<i>Cinnamomum Zeylanicum Blume</i>	Ecorce	Infusion, <i>po</i>
	Erand	<i>Laurus nobilis L.</i>	Feuille	Infusion, <i>po</i>
	Elhana	<i>Lawsonia inermis L</i>	Plante entière	Infusion, <i>po</i> Mastication et succion
<i>Lythraceae</i>	Eroumane	<i>Punica granatum L.</i>	Péricarpe du fruit	Infusion, <i>po</i> Macération, <i>po</i>
<i>Moraceae</i>	Karmouss	<i>Ficus carica L.</i>	Feuilles, Fruits	Décoction Cru
<i>Myrtaceae</i>	Rehan	<i>Myrtus communis L.</i>	Feuille Plante entière	Infusion, <i>po</i>
	Kalitous	<i>Eucalyptus globulus L.</i>	Feuilles Fruits	Infusion Décoction
<i>Oleaceae</i>	Zitoun	<i>Olea europaea L.</i>	Feuille	Infusion, <i>po</i>
<i>Pinaceae</i>	Alk esnoubar	<i>Pinus halepensis Mill.</i>	Ecorce	Infusion, <i>po</i> Mastication
<i>Plantaginaceae</i>	Aïn larneb, tasselgha	<i>Globularia alypum L</i>	Feuilles	Décoction, Infusion
<i>Poaceae</i>	Elkhortal	<i>Avena sativa L.</i>	Aérienne	Consommation après cuisson
	Chair	<i>Hordeum vulgare L.</i>	Graine	Infusion, <i>po</i> consommation après cuisson
	Elhalfa	<i>Macrochloa enacissima (Loefl.exl.) Kunth</i>	plante entière	Infusion, <i>po</i>

Famille	Nom vernaculaire	Nom scientifique	Parties utilisées	Mode d'utilisation
<i>Rosaceae</i>	Zaârour, Ain Bagra	<i>Crataegus laevigata</i> (Poir.) DC.	Fruits	Décoction
	Lmzah	<i>Eriobotrya japonica</i> (Thunb.) Lindl	Feuilles	Décoction
	Louz mur	<i>Prunus amygdalus</i> (L.) Batsch var. <i>amara</i>	Graines	Décoction, Infusion
	hab elmoulouk	<i>Prunus cerasur</i> L.	Pédoncule	Infusion, po
	riche ettout	<i>Rubus idaeus</i> L.	Feuille	Infusion, po
<i>Rutaceae</i>	Elfijel	<i>Ruta montana</i> L.	Feuille Plante entière	Infusion, po
<i>Salicaceae</i>	Safsaf	<i>Populus nigra</i> L.	Graines	Infusion
<i>Solanaceae.</i>	Felfel har	<i>Capsicum frutescens</i> L	Graines	Cru
<i>Théaceae</i>	Tay	<i>Camellia sinensis</i> (L.)Kuntze	Feuilles	Infusion, Décoction
<i>Urticaceae</i>	Harriga	<i>Urtica dioica</i> L.	Partie aérienne	Infusion
<i>Zingibéraceae</i>	Zenjabil, Skingebir	<i>Zingiber officinale</i> <i>Roscoe</i>	Rhizome	Macération
<i>Zygophyllaceae</i>	Aggaya	<i>Zygophyllum album</i> L.	Feuilles Plante entière	Infusion, po Mastication
	Harmel	<i>Peganum harmala</i> L.	Graines	Macération

## **8-2 Mécanismes d'action**

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. Parmi les constituants des plantes ayant une activité hypoglycémiante, on trouve, les phénols, les flavonoïdes, les coumarines, les triterpénoïdes, les alcaloïdes les polysaccharides, les peptides, les acides aminés, les glycopeptides, les stéroïdes, les ions inorganiques et les guanidines.

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.

Une très grande variété de mécanisme est impliquée dans la baisse du niveau de glucose du sang ceci est dû à la grande variété des 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.

L'activité antidiabétique des plantes peut dépendre de plusieurs mécanismes(92) :

- 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
- Inhibition de la réabsorption rénale du glucose
- prévention du stress oxydatif, qui peut être impliqué dans le dysfonctionnement des cellules beta remarqué dans le diabète.
- Stimulation de la glycogénèse et de la glycolyse hépatique.
- Diminution des activités du cortisol.
- Inhibition de  $\beta$ -galactosidase, de  $\alpha$ -glucosidase et de  $\alpha$ -amylase (93).

## **9-Principes actifs des plantes médicinales**

La plupart des espèces végétales qui poussent dans le monde entier possèdent des vertus thérapeutiques car elles contiennent des principes actifs qui agissent directement sur l'organisme.

On les utilise aussi bien en médecine classique qu'en phytothérapie; elles présentent, en effet, des avantages dont les médicaments sont dépourvus (94).

Donc, les plantes médicinales doivent leur action à un ou plusieurs principes actifs que l'on peut analyser chimiquement et qu'il est indispensable de connaître pour comprendre comment elles agissent sur l'organisme (95)

### **9-1 Polyphénols**

Les polyphénols sont des métabolites secondaires présents chez toutes les plantes vasculaires (96), et regroupent une grande variété de composants comprenant entre autres les flavonoïdes, les anthocyanes et les tanins.

Ils pourraient contribuer aux propriétés antidiabétiques. Diverses études expérimentales ont mis en évidence des activités hypoglycémiantes de certains polyphénols (97).

Ainsi, l'acide 4-hydroxybenzoïque, les anthocyanes mais aussi un extrait de thé vert administré oralement chez le rat diminuent le pic de glycémie après un test de tolérance au glucose ou après la consommation d'un régime riche en maltose (98,99).

De tels effets pourraient s'expliquer par une inhibition de glucosidases ou de transporteurs de glucose au niveau de la barrière intestinale qui limiterait ainsi l'absorption intestinale du glucose. Une hypothèse explique les effets hypoglycémiantes 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 (100). L'administration orale de l'acide férulique à des doses faibles produit une activité hypoglycémiantes significative dans le diabète de type 1 (induit chez la souris par la STZ) et dans le diabète de type 2 (chez la souris KK-Ay).

Certains polyphénols pourraient avoir une action sur la glycémie en modifiant la réabsorption rénale du glucose, comme cela avait déjà été mis en évidence avec la phloridzine, ou démontré par un régime supplémenté en pommes lyophilisées, chez le rat rendu diabétique par la STZ (101).

Deux essais cliniques ont été réalisés, l'une portant sur des sujets atteints d'un diabète de type 2 recevant par voie orale un complexe d'extrait d'orange rouge (50 mg/j) pendant 2 mois (102). La deuxième tenant sur des patients diabétiques de type 1 recevant un extrait enrichi en flavonoids et hespéridine (103).

Les résultats de ces deux études montrent que l'enrichissement du régime avec différentes classes de polyphénols n'affecte pas la glycémie des patients diabétiques (104,105).

Quant aux études épidémiologiques, une seule « cohorte » réalisée sur plus de 10 000 hollandais (hommes et femmes) a suggéré une association entre la consommation de polyphénols et un moindre risque de diabète de type 2 (106).

### **9-1-1 Flavonoïdes**

Ils sont présents dans la plupart des plantes, ce sont des pigments polyphénoliques qui contribuent, entre autres à colorer les fleurs et les fruits en jaune et en blanc.

Ils ont un important champ d'action et possèdent de nombreuses vertus médicinales.

Antioxydants, ils sont particulièrement actifs dans le maintien d'une bonne circulation certains flavonoïdes ont aussi des propriétés anti-inflammatoires(107). Les flavonoïdes peuvent empêcher le diabète ou du moins le réduire en inhibant l'enzyme aldose réductase. La myricétine possède un effet hypoglycémiant chez les animaux diabétiques (108). Les flavonoïdes peuvent agir de différentes façons dans les processus de régulation du stress oxydant : par capture directe des espèces ROS, par chélation de métaux de transition et par inhibition de certaines enzymes responsables de la production des ROS (109). Certains flavonoïdes tels que: la quercétine, la naringénine, le chrysine augmentent significativement la sécrétion d'insuline à partir des îlots de Langerhans isolés de rats. L'administration intrapéritonéale de la quercétine pour des rats normaux et rendus diabétiques par la streptozotocine, induit une réduction des taux de glucose sanguin des rats diabétiques, ceux des rats normaux ne sont pas touchés par cette action.

La quercétine diminue également les taux de glucose chez des rats diabétiques en réponse à un test de tolérance au glucose. Elle réduit significativement le cholestérol et les triglycérides plasmatiques, augmente l'activité des glucokinases hépatiques probablement par l'augmentation de la sécrétion d'insuline, à partir des îlots pancréatiques des rats diabétiques (110).

### **9-1-2 Tanins**

Les tanins sont des substances constituées par un mélange de glucosides et d'acide gallique. On les rencontre, en petite quantité, dans de très nombreuses plantes(94).

Ce sont des substances phénoliques assez complexes, dotées de propriétés tannantes, Elles sont également astringentes, cytostatiques et bactéricides car elles interfèrent également avec les protéines du protoplasme (95). On distingue habituellement chez les végétaux supérieurs deux groupes basés sur des différences structurales : les tanins hydrolysables et les tanins non hydrolysables, ou tanins condensés.

#### **• Tanins hydrolysables**

Ce sont des esters de glucose, c'est à dire un noyau central de glucose sur lequel se fixent, au moyen d'une liaison ester, des acides : l'acide gallique pour le groupe des gallotanins, l'acide ellagique pour le groupe des ellagitanins(111). Comme leur nom l'indique, ces substances s'hydrolysent facilement en milieux acides et alcalins ou sous l'action d'enzymes (telle que la tannase), pour donner des glucides et des acides phénoliques (112). Quelques auteurs définissent deux classes supplémentaires de tanins hydrolysables: les taragotanins (l'acide gallique et l'acide quinique comme noyau) et les caffétanins (intégrant l'acide caféique et l'acide quinique).

#### **• Tanins condensés (proanthocyanidines)**

De structure plus complexe, ils sont de loin les tanins les plus largement rencontrés dans les plantes vasculaires, des dicotylédones aux plantes plus primitives, fougères et gymnospermes. (113). Ils exerceraient un effet antihyperglycémiant possiblement dû à l'activité insulino-mimétique d'une part et d'autre part en stimulant l'utilisation du glucose au niveau des cellules insulinosensitives *in vitro* (114).

### **9-2 Terpènes**

Les triterpènes et les glucosides stéroïdiques sont des composants bioactifs présents naturellement dans plusieurs plantes ayant une activité hypoglycémiant connue (115).

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* (116).

L'andrographolide (diterpénoïde lactone) isolé à partir d'*Andrographis paniculata* exerce in vitro également une activité hypoglycémiant significative (117).

### **9-3 Alcaloïdes**

Ce sont des substances azotées produites dans les plantes dont l'action sur l'homme et les animaux est extraordinaire. Quelques milligrammes peuvent suffire pour provoquer de graves intoxications voire la mort.

En revanche, lorsqu'elles sont bien dosées, elles deviennent des médicaments tout aussi puissants. Il est donc absolument nécessaire de ne les utiliser que sur ordonnance et avec une surveillance médicale stricte. Aujourd'hui, on en connaît environ un millier et l'on considère que de 15 à 20% des plantes à fleurs en contiennent. Un grand nombre d'entre elles contiennent plusieurs alcaloïdes, bien que, souvent l'un d'entre eux soit présent en dose plus importante (94), ils ont montré une action hypoglycémiant sur différents modèles animaux. Le mode d'action est dû en partie à l'inhibition de l' $\alpha$ -glucosidase et à la diminution du transport du glucose à travers la barrière intestinale.

D'autres alcaloïdes tels que: la catharanthine, la vindoline et la vindolinine isolés à partir de *Catharanthus roseus* diminuent également le taux de glucose sanguin chez des rats normaux rendus diabétiques par la STZ (118).

Il a été démontré que les composants suivants: l'harmane, le norharmane, le pinoline et les betacarbolines sont connus pour avoir une action insulinosécrétoire par l'activation de l'imidazoline I3, site de fixation au niveau des cellules  $\beta$  pancréatiques.

Ces composants augmentent la sécrétion d'insuline de deux à trois fois à partir des îlots de Langerhans isolés justifiant leur activité hypoglycémiant (119).

Ils agissent par interaction avec le récepteur imidazoline I3, ce qui provoque une élévation du calcium cytosolique et une augmentation de la sécrétion d'insuline (120).

### **9-4 Polysaccharides**

On les trouve dans toutes les plantes. Du point de vue phytothérapie, les plus importants sont les mucilages et les gommages qui absorbent de grandes quantités d'eau, produisant une masse gélatineuse qui peut être utilisée pour protéger les tissus enflammés et calmer la douleur (121). Un effet hypoglycémiant a été observé avec le fenugrec et le tamarin, éventuellement par ralentissement de la résorption des sucres induit par les mucilages (122).

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 hypoglycémiante 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 (123).

### **9-5 Polypeptides et acides aminés**

Ces substances exercent un excellent effet dans le traitement du diabète. Parmi ces composants, on peut donner ces exemples incluant : p-insuline « bitter polypeptide gourd » isolé à partir de *Momordica charantia*; ginseng glycopeptides,  $\alpha$  méthylène-cyclopropylglycine isolé à partir de *Litchi chinensis*; S-allyl cysteine sulfoxide isolé à partir de *Allium sativum*.

Cette liste des composants cités ci-dessus n'est pas exhaustive, les plantes médicinales renferment des fibres, des vitamines, des minéraux et autres acides qui peuvent également avoir une activité hypoglycémiante (124).

L'utilisation des plantes médicinales est aujourd'hui la forme de médecine la plus répandue à travers le monde. Le recours au traitement par les plantes ainsi que la recherche de nouvelles substances à activité biologiques constituent une des plus grandes préoccupations scientifiques. De ce fait, plusieurs travaux ont été réalisés pour l'évaluation des secrets des plantes médicinales dont la présente étude qui est consacrée à la recherche d'éventuels effets antidiabétiques.

### I- Les plantes médicinales utilisées pour le diabète de type 2

Les plantes médicinales sont employées pour le contrôle du diabète dans beaucoup de pays. L'inventaire et la sélection des plantes médicinales et des produits naturels utilisés dans la pharmacopée traditionnelle s'imposent afin de vérifier expérimentalement certaines indications thérapeutiques qui peuvent éventuellement présenter un intérêt pour la médecine moderne toujours sollicitante en matière de substances actives nouvelles.

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. La plupart d'entre elles auraient des propriétés hypoglycémiantes, mais la plupart du temps, ces affirmations sont isolées et peu d'entre elles ont fait l'objet d'une vérification scientifique. En effet des études ont démontré et confirmé l'activité hypoglycémique de plusieurs plantes chez différents modèles animaux, les mécanismes et l'activité hypoglycémique de certaines plantes ont été étudiés et élucidés(125).

En Algérie, plusieurs plantes sont utilisées traditionnellement pour traiter le diabète sucré.

Parmi elles: *Ficus carica*, *Citrullus colocynthis* L, *Ajuga iva* L, *Marrubium vulgare*, *Centaureum erythraea*, *Cuminum cyminum*.

#### 1-*Ficus carica*

*Ficus carica* est communément appelé "la figue". La figue est le fruit du figuier, un arbre de la famille des moracées, qui est l'emblème du bassin méditerranéen où il est cultivé depuis des millénaires (126). *Ficus carica*, fruits très anciens, est connu partout dans le monde et dont l'histoire commence depuis l'antiquité, elle est reconnue comme fruit sacré et figure dans tous les livres saints.

Elle est citée dans la "Sourate Attine" du Coran. La culture des figues dans leur mère patrie l'Anatolie, remonte à 3 000 - 2 000 ans avant Jésus Christ. Avec le temps, elle s'est répandue dans tout le bassin méditerranéen (127). *Ficus* constitue l'un des plus grands genres de plantes

médicinales avec environ 750 espèces de plantes ligneuses, des arbres et des arbustes. Elles sont surtout présentes dans les régions subtropicales et tropicales à travers le monde.

#### 1-1 Systématique de la plante (128).

Règne	<i>Végétale</i>
Sous-règne	<i>Plantes</i>
Division	<i>Vasculaires</i>
Classe	<i>Angiospermes</i>
Sous-classe	<i>Dicotylédones</i>
Ordre	<i>Hamamélidées</i>
Famille	<i>Moracées</i>
Genre	<i>Urticales</i>
Espèces	<i>Ficus</i>
	<i>Ficus carica</i>



**Figure 09:** Image présentant les fruits, feuilles et fruits séchés de *Ficus carica* (129).

#### 1-2 Description botanique

Le *Ficus carica* est un arbre de forte capacité de régénération végétative et de forte productivité. Il produit les fruits sans production de fleurs visibles. Sa production est de deux types: figes de première récolte ou figes fleurs (El-Bacoor) et figes de deuxième récolte figes d'automne (Karmoss). Les figes fleurs sont formées sur les rameaux défeuillés de l'année précédente. Elles passent l'hiver au stade 'grain de poivre' pour reprendre leur développement au printemps. Elles ne nécessitent pas de pollinisation(130).

### **1-3 Noms vernaculaires de *Ficus carica***

Le *Ficus carica* possède une multitude de noms à travers le monde, nous en citons quelques uns dans le tableau II(129).

**Tableau II:** Différents noms vernaculaires de *Ficus carica*

Arabe	Karma, Karmoss, El Bacoor.
Français	Figuier, figue.
Anglais	elding fig, fiku.

### **1-4 Composition chimique**

*Ficus carica* contiennent des niveaux élevés des polyphénols, des flavonoïdes et des Anthocyanes (131, 132,133, 134). Elles sont riches en minéraux et en sucres (135, 136,137), principalement du fructose (56%) et du glucose (43%) (138,139). Elles contiennent aussi des phytostérols (sitostérol, campestérol, stigmastérol et fucostérol) et des acides gras (140).

### **1-5 Utilisations thérapeutiques de la plante**

Différentes parties de la plante comme l'écorce, les feuilles, les pousses tendres, les fruits, les graines, et le latex sont médicalement importantes. Son fruit, racines et feuilles sont utilisés dans le système natif de la médecine dans divers troubles gastrointestinaux tels que (coliques, indigestion, perte d'appétit et la diarrhée), troubles respiratoires (maux de gorge, la toux, l'asthme et les problèmes bronchiques), inflammatoire, troubles cardiovasculaires, les maladies ulcéreuses, les maladies du foie, le diabète, la gingivite, la grippe et les cancers (141, 142, 143, 144,129).

Les figues ont été étudiées et prouvées leurs effets antioxydant, antiviral, antibactérien, hypoglycémiant, hypocholestérolémiant, hypotriglycéridémiant, anthelminthiques, spasmolytique, antiplaquettaire et anticancéreux (145, 146, 147, 142, 148, 149, 150, 131, 151,152). Le latex, libéré lors de la cueillette des fruits, a été utilisé pour traiter les tumeurs de la peau et les verrues(142,144).

### **1-6 Les effets antidiabétiques de *Ficus carica***

Dans la littérature, les *Ficus carica* sont citées dans plusieurs enquêtes ethnobotaniques et ethnopharmacologiques comme plante utilisée pour le traitement du diabète chez la

population Algérienne (84,153) et marocaine (154,155,156,10,157) Une action hypoglycémiant et antidiabétique de *Ficus carica* a été mise en évidence chez l'animal selon des différentes études parmi elles l'étude de El-Shobaki et al (158), qui ont enregistré une diminution significative de la glycémie chez les rats *Sprague Dawely* rendus diabétiques par l'alloxane, après l'administration de 5, 10 et 20% des *Ficus carica* sèches à un régime alimentaire équilibré, durant 4 semaines, Ils ont constaté que la richesse des figes en flavonoïdes et polyphénols sont l'origine d'action antihyperglycémiant et ils ont enregistré aussi une réduction des taux du cholestérol, triglycérides, LDL-cholestérol, VLDL-cholestérol et une augmentation du taux du HDL-cholestérol chez les rats rendus diabétiques après l'administration de 10 et 20% des *Ficus carica* sèches à un régime alimentaire équilibré, durant 4 semaines.

L'étude de Stalin et al (159) ont souligné que l'administration orale de 200 mg/kg p.c d'extrait méthanolique des feuilles de *Ficus carica*, durant 21 jours, réduit significativement l'hyperglycémie chez les rats Wistar rendus diabétiques par l'alloxane.

Pérez et al (160) ont montré que l'administration intrapéritonéale d'extrait aqueux basique et l'extrait chloroformique des feuilles de *Ficus carica* peuvent réduire la glycémie chez les rats rendus diabétiques par la STZ. Ils suggèrent que l'administration des extraits de *Ficus carica*, riche en flavonoïdes et polyphénols, influent sur le stress oxydatif (libération des radicaux libres) chez les diabétiques. L'extrait aqueux brut de *Ficus carica* peut stimuler la synthèse de l'insuline chez les rats rendus diabétiques par la STZ, selon l'étude de Rashidi et Noureddini (161). Le même extrait a pu réduire le taux sérique des triglycérides par diminution de la synthèse des acides gras, augmentation du catabolisme des LDL, activation de la LCAT et des lipases tissulaires (162) et/ou inhibition de l'acétyl-CoA carboxylase (163) et par la production des précurseurs de triglycérides tels que l'acétyl-CoA et le glycérol phosphate(164).

Pérez et al (160) ont noté une diminution significative de la triglycéridémie chez les rats diabétiques soumis à une injection intrapéritonéale d'extrait aqueux basique et chloroformique des feuilles de *Ficus carica*, par rapport aux rats témoins diabétiques.

#### **2-Citrullus colocynthis L**

*Citrullus colocynthis L*, originaire des sols arides, est très fréquente dans les régions tropicales humides ou modérément sèches, elle est peu présente dans les zones tempérées

(165). Elle occupe une région très vaste qui s'étend du Nord-Africain, du Sahara, Egypte, Arabie Saoudite jusqu'au Inde, ainsi que la région méditerranéenne (166,167).

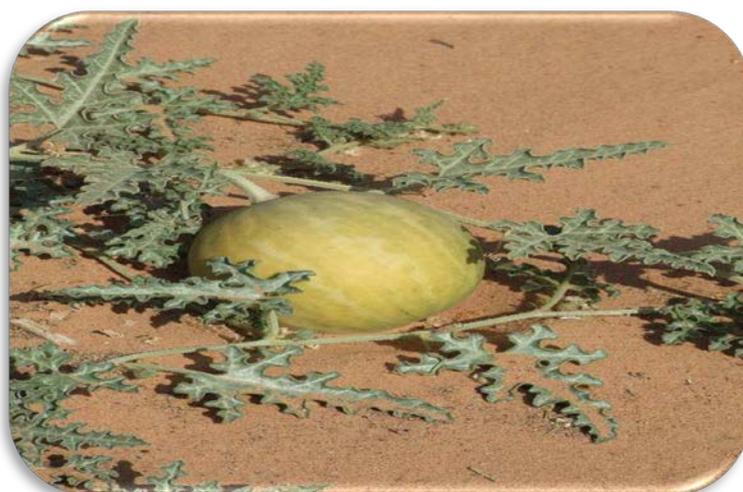
### **2-1 Systématique de la plante**

Règne	<i>Végétale</i>
Sous règne	<i>plantes vasculaires</i>
Super division	<i>spermaphytes</i>
Division	<i>angiospermes</i>
Classe	<i>dicotylédones</i>
Sous classe	<i>dialypétales</i>
Ordre	<i>violales</i>
Famille	<i>cucurbitacées</i>
Genre	<i>Citrullus</i>
Espèce	<i>colocynthis</i>

### **2-2 Description botanique**

C'est une plante rampante herbacée, annuelle ou vivace

- Les tiges angulaires, rugueuses, rampantes ou migrantes et rudes.
- Les feuilles de 5 à 10 cm de longueur, ont un limbe découpé en 5 à 7 lobes.
- Les fleurs jaune verdâtre, monoïques à sexes séparés, solitaires, apparaissent l'été entre Mai et Août à l'aisselle des feuilles. La corolle de couleur jaune comporte cinq lobes.
- Les fruits sphériques de 7 à 10 cm de diamètre, ressemblant à une petite pastèque, de couleur verte panachée de jaune clair, devient complètement jaune à maturité. La chair légère spongieuse, de couleur jaune orangé. Une plante produit 15 à 30 fruits.
- Les graines de petite taille (6mm de longueur), ovoïdes et aplaties, lisse, de couleur variant de l'orange au brun noirâtre et ont une saveur amère (166,168).



**Figure 10:** Image présente les feuilles et les fruits de *Citrullus colocynthis L* (169).

### 2-3 Noms vernaculaires de *Citrullus colocynthis L*

Le *Citrullus colocynthis L* possède une multitude de noms à travers le monde, nous en citons quelques uns dans le tableau III (166, 170,167).

**Tableau III:** Différents noms vernaculaires de *Citrullus colocynthis L*.

Arabe	Handal, Hadag, Handhal, Hadjja.
Français	Coloquinte, chicotin.
Anglais	Colocynth, bitter apple, bitter gourd, egusi.

### 2-4 Composition chimique

Le screening phytochimique de différentes parties de la coloquinte (racines, tiges, graines et feuilles) permet de caractériser les familles de composés chimiques existants dans la plante. Les graines de coloquinte contiennent 26,6% d'huiles, 13,5% des protéines, 2,1% des cendres, 52,9% des fibres brutes, 4,9% d'azote libre et contient 322 mg/100g de potassium, 119 mg/100g de phosphore et 3,3 mg/100 g de fer (171). Elles contiennent aussi la phytosteroline (ipurand), 2 phytostérols, 2 hydrocarbures, saponines, alcaloïdes, polysaccharides, glycosides, et des tanins, comme métabolites secondaires (172).

### 2-5 Utilisations thérapeutiques de la plante

Les graines de la coloquinte sont largement répandus dans la médecine traditionnelle, car elles possèdent diverses propriétés thérapeutiques : purgatives, antitumorale (173, 154, 174,175), anti-inflammatoire(176,177), antirhumatismal(178), laxative (179,154), contre les troubles urogénitaux, la leucémie, l'ictère, la fièvre, l'ascite, les désordres biliaires, les hémorroïdes(173,155) et constipation, l'oedème, les infections bactériennes et le cancer(180). Les racines sont employées dans les traitements de l'ictère, les maladies urinaires et le rhumatisme, les douleurs de joint, l'inflammation et extérieurement dans les maladies ophtalmiques. Les feuilles sont employées pour le traitement de l'ictère et l'asthme. Elles sont utilisées contre l'hémorragie, prescrites pour soulager les douleurs des membres inférieurs, le dos et les articulations(181).

L'huile extraite à partir des graines est employée pour traiter des morsures (de serpent, de scorpion), épilepsie, pour favoriser la croissance de cheveux et pour noircir les cheveux gris (182).

### 2-6 Les effets antidiabétiques de *C. colocynthis*

Plusieurs recherches scientifiques, publiées ces dernières années, confirment l'effet antihyperglycémiant des différentes parties et différents extraits de la coloquinte (*C. colocynthis*), testés sur des animaux de laboratoire normaux ou rendus diabétiques par la Streptozotocine ou l'alloxane.

Nous citons les travaux de Dashti et al (183) qui ont constaté une diminution significative de la glycémie de l'ordre de 12%, une semaine après l'administration orale de 100 mg/kg p.c d'extrait des graines de coloquinte chez des lapins rendus diabétiques par l'alloxane. Ils ont noté, aussi, que l'administration de 200 mg/kg p.c du même extrait provoque des diarrhées chez ces animaux.

Chez l'homme Agarwal et al (184) ont montré que l'administration orale de 200 mg/kg p.c. d'extraits aqueux, éthanolique ou chloroformique, des racines de *C. colocynthis* induit une diminution significative de la glycémie de l'ordre de 58,70%, 36,60% et 34,72%, respectivement, chez les rats Wistar rendus diabétiques par l'alloxane. De même, ils ont enregistré une diminution de cholestérolémie et de triglycéridémie et aussi du poids corporel des rats. Un effet antihyperglycémiant a été enregistré selon l'étude d'Abdel-Baky et al (185) de l'extrait éthanolique des graines *C. colocynthis*, administré par voie orale durant 50 jours à une dose de 50 mg/kg /jour, chez les rats Wistar normaux et rendus diabétiques par la STZ. Ils

ont noté une diminution peu significative chez les rats normaux et très significative chez les rats diabétiques, du cholestérol total et de triglycérides plasmatique.

Benariba et al (186) ont enregistré des effets bénéfiques à long terme d'extrait aqueux des graines de *C. Colocynthis* sur l'homéostasie du glucose et le maintien du poids corporel chez les rats rendus diabétiques par la STZ. Les fruits et les graines de *C. Colocynthis* peuvent avoir plusieurs constituants actifs qui régulent efficacement la glycémie chez les rats et les lapins diabétiques. Ils peuvent exercer leur effet par potentialisation d'insulinosécrétion des cellules productrices d'insuline résiduelles ou d'augmentation de la capacité des cellules pour maintenir le glucose : acide aminé (effet insulino-trope) (187), alcaloïdes, saponosides et glycosides (174), glycosides (188), huile fixe (effet protecteur et/ou régénérateur vis-à-vis de la masse des cellules  $\beta$ - pancréatiques), Saponosides(189).

La poudre *C. Colocynthis* à un effet antidiabétique sur des patients diabétiques de type 2 selon l'étude de Huseini et al (191) et Nmila et al (187) ont montré que  $\beta$ -(Pyrazol-1-yl)- L-alanine (Graines) à une Activité insulino-stimulante.

#### 2-7 Toxicité

Depuis les périodes bibliques, les fruits de la coloquinte sont considérés comme poison Mortel(192).

*C. Colocynthis* est une plante irritante. Elle agit même à des doses modérées, produisant abondamment des évacuations aqueuses, des inflammations de la membrane muqueuse des intestins, des vomissements et des selles sanglantes.

Les effets toxiques après utilisation chronique de cette plante, provoquent une hypokaliémie, oligurie et les oedèmes, semblable à une néphrite aiguë (193).

#### 3- *Ajuga iva* L.

Le genre *Ajuga* appartient à la famille des lamiacées avec plus de 300 espèces différentes. Cette plante est largement distribuée dans les régions arides d'Europe, d'Asie, d'Afrique et d'Australie(194).

**3-1 Systématique de la plante (195)**

Règne	<i>Plantae</i>
Sous-règne	<i>Tracheobionta</i>
Division	<i>Magnoliophyta</i>
Classe	<i>Magnoliopsida</i>
Sous-classe	<i>Asteridae</i>
Ordre	<i>Lamiales</i>
Famille	<i>Lamiaceae</i>
Genre	<i>Ajuga</i>
Espèce	<i>A. iva L Schreb</i>
Nom binomial :	<i>Ajuga iva L Schreb</i>

**3-2 Description botanique**

*Ajuga iva* est une petite plante vivace de 5 à 20 cm de long, à tiges vertes rampantes et velues, à feuilles vertes de 14 à 25 mm de longueur, linéaires, denses et couvertes de duvets. Les fleurs sont violettes, roses, ou jaunes, de 20 mm de longueur ; la lèvre supérieure de la corolle est réduite ou absente et la lèvre inférieure est divisée en trois lobes velus. Les lobes latéraux sont petits, alors que le lobe central est relativement plus large décoré dans sa base par un axe central jaunâtre(196).



**Figure11:** Images présentant la plante fleurie d'*Ajuva iva L schreb* (196,197).

### 3-3 Nom vernaculaire d'*Ajuga iva* L

L'*Ajuga iva* L possède une multitude de noms à travers le monde, nous en citons quelques uns dans le tableau IV (166, 170,167).

**Tableau IV:** Différents noms vernaculaires d' *Ajuga iva* L.

Arabe	Chendgoura
Français	Ivette, petit if
Anglais	Herb ivy

### 3-4 Composition chimique

La plante est riche en composés polyphénoliques, qui sont les meilleurs antioxydants, flavonoïdes et tanins(195). Elle contient aussi des anthocyanes, des acides phénoliques et d'autres substances en particulier l'ajugarine (198).

Les études phytochimiques ont montrés que l'*Ajuga iva* L contient aussi des ecdystéroïdes, des diterpénoides, des iridoïdes et des saponosides acides (199).

### 3-5 Utilisations thérapeutiques de la plante

En médecine traditionnelle, l'*Ajuga iva* est utilisé pour traiter le diabète et l'hypertension (154), ainsi que les troubles gastro-intestinales et l'ulcère de l'estomac (200).

L'ivette est efficace contre la fièvre, la diarrhée, les gaz, les maux de tête et les maux de dents. En usage externe, elle est souvent employée en applications locales contre les rhumatismes, comme antiseptique et cicatrisante sur les plaies (197).

La richesse de l'*Ajuga iva* L lui donne plusieurs propriétés prouvées scientifiquement.

C'est un agent antioxydant(201), antidiabétique et hypolipidémique(202), vasodilatateur et donc antihypertensif(203), antibactérien et antifongique(194).

### 3-6 Les effets antidiabétiques d'*Ajuga iva*

*Ajuga iva* est connue comme plante hypoglycémiant (202, 204) plusieurs chercheurs qui ont montré une réduction de la glycémie de 77% par cette plante (205, 206). Benhamza L (207) ont rapporté aussi que la macération du plante sans racine hypoglycémiant pour diabète non insulino-dépendant.

Boujelal A et al (209) ont montré que l'administration oral d'*Ajuga iva* L induit une activité

antihyperglycémiant au bout de 15 jours de traitement chez les groupes diabétiques traités. Le pourcentage de diminution est assez important avec les trois doses 100, 200 et 300 mg/Kg. Les résultats de El hilaly J et Lyoussi B (206) montrent que l' extrait aqueux d'*Ajuga reptans* possèdent une activité antidiabétique importante avec un pourcentage de diminution de la glycémie allant de 50.75 % jusqu'à 72.69 %. Cette diminution est supérieure ou comparable à celle du médicament de référence, le glibenclamide (65.90%). Certains paramètres biochimiques indicateurs de déviations métaboliques ont pratiquement été rétablis aux valeurs normales si on les compare avec le bilan des rats diabétiques non traités (202,204).

### **4- *Marrubium vulgare***

Le genre *Marrubium* appartient à la famille des lamiacées, comprenant plus de 30 espèces différentes largement distribués dans les régions d'Europe, d'Afrique du Nord et d'Asie(208).

#### **4-1 Systématique de la plante (209)**

Règne	<i>Plantae</i>
Sous-règne	<i>Tracheobionta</i>
Division	<i>Magnoliophyta</i>
Classe	<i>Magnoliopsida</i>
Sous-classe	<i>Asteridae</i>
Ordre	<i>Lamiales</i>
Famille	<i>Lamiaceae</i>
Genre	<i>Marrubium</i>
Espèce	<i>M. vulgare</i>
Nom binomial:	<i>Marrubium vulgare</i>

#### **4-2 Description botanique**

*Marrubium vulgare* est une plante herbacée, couverte d'un duvet blanc, à tiges dressées, portant souvent de nombreuses pousses courtes et stériles, de 40 à 60 cm de long. Les feuilles sont ovales, arrondies, souvent un peu cordées à la base, feutrées à la face intérieure. Il possède de petites fleurs blanches de 12 à 15 mm de long, une corolle à deux lèvres dont l'inférieure est trilobée et la supérieure dilobée ainsi qu'un calice à 10 dents courtes et crochues (210).



Figure 12: Image présente *Marrubium vulgare* (210).

#### 4-3 Nom vernaculaire de *Marrubium vulgare*

Le *Marrubium vulgare* possède une multitude de noms à travers le monde, nous en citons quelques uns dans le tableau V (219).

Tableau V : noms vernaculaire de *Marrubium vulgare*.

Arabe	Meriwet, Merriout, Marrîwa
Farçais	Marrube blanc
Anglais	Common white

#### 4-4 Composition chimique

La partie aérienne du *Marrubium vulgare* blanc contient plusieurs métabolites secondaires tels que les diterpènes dont la marrubine responsable de la majorité des propriétés biologiques du *Marrubium vulgare* (209), les flavonoïdes (apigénine et lutéoline) (211), ainsi que plusieurs phénylpropanoïdes esters tels que les verbascosides(212).

#### 4-5 Utilisations thérapeutiques de la plante

*Marrubium vulgare* est très utilisé en médecine traditionnelle comme expectorant, antispasmodique, antidiabétique, diurétique et en cas d'infections respiratoires. Il est aussi employé pour combattre la cellulite et l'obésité (213). Les plantes médicinales d'Algérie. Plusieurs de ces utilisations traditionnelles ont été confirmés par des essais scientifiques (214); le marrube blanc est considéré comme antidiabétique(208).

### 4-6 Les effets antidiabétiques de *Marrubium vulgare*

La grande efficacité de l'infusion du *Marrubium vulgare* dans la diminution du taux de glucose sanguin, ce qui confirme que cette plante médicinale peut être considérée comme un puissant agent dans le traitement du diabète (215). Par ailleurs, au cours de ces dernières années de nouveaux médicaments bioactifs hypoglycémisants, isolés à partir de plantes ont montré une activité antidiabétique avec plus d'efficacité (216). Cette activité antidiabétique est attribuée à la richesse de l'extrait aqueux du marrube en flavonoïdes et verbascosides connus pour leurs activités antidiabétique et dont le mécanisme pourrait être une stimulation de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots et / ou l'inhibition du processus de dégradation de l'insuline (217).

Benhamza L (207) ont constaté aussi que les Feuilles sommités fleuries de *Marrubium vulgare* abaissent la glycémie et stimulent le pancréas.

### 5- *Centaurium erythraea*

*Centaurium erythraea* est une plante herbacée annuelle ou bisannuelle qui pousse en Europe, en Afrique du Nord, dans l'Ouest de l'Asie et acclimatée en Amérique du Nord. Dans l'Antiquité, ont été utilisés comme médicaments traditionnels (218).

#### 5-1 Systématique de la plante (219, 220)

Règne	<i>Plantae</i>
Division	<i>Magnoliopsida</i>
Ordre	<i>Gentianales</i>
Famille	<i>Gentianaceae</i>
Genre	<i>Centaurium</i>
Espèce	<i>C.erythraea</i>



**Figure13:** Images présentant les fleurs de *Centaurium erythraea* (221).

### 5-2 Description botanique

*Centaurium erythraea* C'est une plante assez commune dans les pâturages humides et ensoleillés, au bord des chemins et dans les jardins. La tige dressée de 30 cm de hauteur, grêle et quadrangulaire porte à la base des feuilles obovales en rosette et les feuilles du haut opposées, sessiles et oblongues. Ramifiée au sommet, elle montre décimes corymbiformes de fleurs de type 5, à corolle rose vif. Le fruit est une capsule allongée bivalve avec de nombreuses graines (222)

### 5-3 Nom vernaculaire de *Centaurium erythraea*

*Centaurium erythraea* possède une multitude de noms à travers le monde, nous en citons quelques uns dans le tableauVI (223,224).

**Tableau VI:** Différents noms vernaculaire de *Centaurium erythraea*.

Arabe	Meraret el h'nech, Qelilou, gossat el haya, tikoukt goustt el haïa.
Français	Herbe à la fièvre, herbe amère, herbe aux mille écus, fiel de terre.
Anglais	American centaury

### 5-4 Composition chimique de *Centaurium erythraea*

La plante renferme des hétérosides secoiridoidiques très amers en faible quantité : la swertiamarine, le swéroside (225), le gentiopicroside (226), le gentioflavoside, la centapicrine, la déacétylcentapicrine, des xanthones et de nombreuses méthylxanthone eusomine, ont également été mises en évidence (227,228), des acides phénoliques, des phytostérols, et une coumarine existent en faible quantité (229).

### 4-5 Utilisations thérapeutiques de la plante

Les études pharmacologiques chez l'animal ont montré d'autres propriétés. L'extrait aqueux de la plante possède des propriétés anti-inflammatoires et antipyrétiques (218). L'activité antioxydante de l'infusion des parties aériennes a également été démontrée (229), de même, l'extrait aqueux exerce un effet diurétique (230).

### 5-6 L'effets antidiabétiques de *Centaurium erythraea*

Chez l'homme Mroueh *et al* (231) *In vitro* l'extrait méthanolique des feuilles de la plante possède une activité hépatoprotectrice en diminuant le taux sanguin des transaminases et du lactate déshydrogénase.

Selon l'étude de Loizzo *et al* (232) ont montré *in vitro* que l'extrait chloroformique de la CE inhibe l'activité enzymatique de l' $\alpha$ -amylase et l' $\alpha$ -glucosidases. Cet effet peut retarder la dégradation de l'amidon et des oligosaccharides pouvant être la cause d'une diminution de l'absorption de glucose et, par conséquent, l'élévation de la glycémie postprandiale.

Les composés actifs de l'extrait éthanolique de CE seraient les composés phénoliques, des xanthones et des acides phénols (233). Il a été rapporté que le contenu phénolique de l'extrait méthanolique de la CE, exprimé en acide chlorogénique, est de 66.8 mg/g (232). Cette acide est l'un des principaux composés phénoliques du café, également retrouvé dans certaines plantes pouvant être isolé dans les feuilles ou fruits. Ce composé est connu pour son action antioxydante et le ralentissement du relargage du glucose dans le flux sanguin après les repas (234). Il pourrait peut-être jouer un rôle préventif dans l'apparition du diabète de type 2 (235) et pour la prévention des maladies cardiovasculaires (236).

En parallèle, Hamza *et al* (237) ont montré que l'extrait éthanolique de CE agit sur le bilan lipidique en réduisant le taux de triglycérides, du cholestérol total. La correction de l'insulinorésistance semble liée à la réduction du taux des triglycérides.

L'effet bénéfique dans l'amélioration des paramètres lipidiques par l'extraits éthanolique de CE testé serait attribué probablement à leurs propriétés antioxydantes. Ces effets bénéfiques pourraient également résulter d'une action directe de l'extraits de la plante sur le métabolisme lipidique d'une part et/ou indirectement suite à l'amélioration de la glycémie chez les souris diabétiques.

D'autre part les flavonoïdes qui entrent dans la composition de cette plantes testées modulent le transport de glucose par son propre transporteur intestinal le GLUT 2. Ces auteurs suggèrent que les flavonoïdes pourraient être impliqués dans le mécanisme d'inhibition du transport de glucose. Cette inhibition a été confirmée par la baisse de la glycémie après administration de la quercétine (flavonoïde) à des rats diabétiques(238).

#### **6- *Cuminum cyminum***

Le cumin est une petite plante annuelle, originaire du Turkestan, d'où elle fut rapidement propagée dans l'ensemble des pays méditerranéens puis jusqu'en Amérique latine (239). Le fruit du cumin est un ingrédient essentiel dans de nombreux mélanges d'épices : baharat arabe, poudre de curry Indienne, pâte de curry Thaïlandaise et condiment cajun (240).

##### **6-1 Position systématique (210)**

Règne	<i>Plantes</i>
Embranchement	<i>Spermaphytes</i>
Classe	<i>Dicotyledones</i>
Ordre	<i>Apiales</i>
Famille	<i>Apiaceae</i>
Genre	<i>Cuminum</i>
Espèce	<i>Cuminum cyminum</i> L.



**Figure14:**Image présente l'aspect morphologique du *Cuminum cyminum* (241).

### 6-2 Description botanique

*Cuminum cyminum* est une petite plante herbacée de la famille *Apiaceae*(242), d'une hauteur de 30 cm (243), à feuilles parfumées, finement divisées, ombelles de petites fleurs blanches ou roses en été (240). Le fruit est fusiforme, d'une couleur jaune clair, qui devient plus foncé au contact de l'air (244), velu (241), strié variant du vert au gris-brun (240), d'une odeur aromatique et un goût épicé et amer (245).

### 5-3 Nom vernaculaire de *Cuminum cyminum*

Selon l'association commerciale américaine des épices, la prononciation correcte du *Cuminum cyminum* est « KUH-MIN » (plot que kewmin ou koomin).voici les différents termes du cumin citons dans le tableau VII (246).

**Tableau VII :** Différents noms vernaculaires de *Cuminum cyminum*.

Arabe	Kammoun
Français	Cumin
Anglais	Cummin, green cumin

### 6-4 Composition chimique de *Cuminum cyminum*

Les graines de *Cuminum cyminum* contiennent environ 15% d'huile fixe (247), constituées essentiellement de triglycérides (55%), d'esters de stérol (25%) et d'acides gras

libres (10%) (248). Elles contiennent aussi 2,5 à 10 % d'huile essentielle, des protéines, de la cellulose, des sucres (246), des flavonoïdes (243), des coumarines, des acides phénoliques (249), et des caroténoïdes (250).

Selon Harrorne et Williams (251) le *Cuminum cyminum* contient : de l'apigénine et de la lutéoline 7- glucoside, de l'apigénine et de la lutéoline-glucuronosylglucoside, ainsi que les glycosides de la quercétine et du kaempferol (252).

#### 6-5 Utilisations thérapeutiques de la plante

Les phytothérapeutes Indiens prescrivent le *Cuminum cyminum* contre les insomnies, les coups de froid et pour abaisser la fièvre. Mélangé au jus d'oignon, il forme une pâte que l'on applique sur les piqûres de scorpion (243).

Dans la médecine Iranienne ancienne, les fruits de la plante ont été utilisés pour le traitement du mal de dents et l'épilepsie (253).

Le *Cuminum cyminum* est utilisé largement dans la médecine Ayurvédique (l'ancienne médecine Indienne), pour le traitement de la dyspepsie, la diarrhée et de l'ictère. En outre, il est connu pour avoir des propriétés anti-oxydantes, diurétiques, astringentes et hypoglycémiantes (254). Les fruits toniques et stimulants, facilitent la digestion et soulagent la flatulence colique ou diarrhées (240). Il est supposé augmenter la lactation et réduire les nausées pendant la grossesse. Utilisé dans une compresse pour soulager le gonflement du sein et des testicules (255).

L'huile essentielle du *Cuminum cyminum* est meilleure que les antioxydants synthétiques conventionnels, montre une activité fongitoxique, ovicide (245) et antimicrobienne (256). De plus elle est utilisée dans la préparation des parfums et les compositions vétérinaires (240).

#### 6-6 L'effet antidiabétique de *Cuminum cyminum*

Le *Cuminum cyminum* a montré des diminutions significatives pour chaque point de tolérance du glucose (257). D'autre part l'administration par voie orale de 0.25g/ *Cuminum cyminum* kg de pendant 6 semaines aux rats diabétiques a eu comme conséquence la réduction significative de la concentration du glucose dans le sang et une augmentation du taux d'hémoglobine. Le traitement par le cumin a également empêché la diminution du poids corporel des rats et a causé une réduction significative en cholestérol, en phospholipides, en acides gras libres et en triglycérides (258).

Une autre étude élaborée par willatgamuwa et al (259) sur des rats diabétiques induits par la streptozotocine a montré une diminution de l'hyperglycémie et de la glucosurie, après un

régime diététique contenant 1.25% de la poudre de *Cuminum cyminum* Cette influence était évidente autour de la troisième semaine de l'alimentation et l'effet était de plus en plus prononcé vers la fin de la 8<sup>ème</sup> semaine. Ceci a été également accompagné par une amélioration des poids corporels, des changements métaboliques comme la diminution de l'urée sanguine ainsi que les excréctions de l'urée et de la créatinine chez les animaux diabétiques.

## CONCLUSION

La phytothérapie peut constituer une médecine alternative ou au moins comme un complément à la pharmacie classique. La nécessité de trouver de nouvelles molécules reste une priorité de santé publique.

A l'heure actuelle, l'Algérie est un pays riche en termes de biodiversité, et l'usage des pharmacopées traditionnelles est encore une pratique bien vivante. Ces pharmacopées traditionnelles comportent des traitements pour soigner plusieurs pathologies et il est donc toujours d'actualité de penser que de nouvelles molécules puissent continuer à être isolées des plantes locales spontanées.

Le principal objectif portait sur la valorisation pharmacologique de six plantes issues de cette biodiversité végétale *Ficus carica*, *Citrullus colocynthis*, *Ajuga iva L*, *Marrubium vulgare*, *Centaurium erythraea*, *Cuminum cyminum*, Le choix de ces plantes était basé sur la fréquence de leurs utilisations par la population locale.

Les extraits de plantes médicinales sélectionnées exercent un effet préventif, thérapeutique et retarder l'apparition des complications dégénératives du diabète.

Enfin, comme le recommande l'OMS, la validation de l'usage des drogues végétales comme remède traditionnel dans le traitement du diabète sucré devrait passer par l'évaluation de leur efficacité, de leur innocuité et la standardisation de leur emploi. Il pourrait constituer un moyen complémentaire dans le traitement du diabète sucré et introduit dans le système de soin conventionnel. En effet, les plantes médicinales se caractérisent souvent par leur teneur en plusieurs composés actifs doués de modes d'action différents. Leur effet antidiabétique serait le résultat d'action additive ou synergique.

Ainsi, 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. En effet, elles peuvent jouer un rôle d'adjuvant alimentaire à titre préventif, ou pour augmenter l'efficacité d'agent antidiabétiques oraux afin de retarder l'apparition des complications dégénératives du diabète. Elles permettent également de lutter contre les effets délétères du diabète, tel que le stress oxydatif, la lipopéroxydation et la formation des produits de glycation avancés AGE (Advanced Glycation End-product).

## Résumé

Le diabète de type 2 est une maladie fréquente et grave, il pose un problème de santé publique par ses complications. Il nécessite des médicaments, un régime alimentaire et un suivi médical.

Aujourd'hui, dans le domaine thérapeutique, le patient diabétique de type 2 a, en plus des traitements conventionnels (insuline et hypoglycémisants oraux), recours à l'usage des plantes médicinales comme traitement complémentaire ou traitement dans les glycémies peu élevées. La phytothérapie constitue donc une alternative sérieuse ou tout au moins, un complément à la pharmacie classique.

Dans l'Algérie, plusieurs plantes ont été utilisées pour traiter le diabète de type 2 nous sétons 79 plantes. Parmi ces plantes : *Ficus carica*, *Citrullus colocynthis*, *Ajuga iva L*, *Marrubium vulgare*, *Centaurium erythraea*, *Cuminum cyminum*, le choix de ces plantes était basé sur la fréquence de leurs utilisations par la population locale.

Les plantes médicinales peuvent utilement être intégrées au traitement du diabète de type 2 dans une stratégie optimisée en vue d'un meilleur rapport efficacité/ coût.

**Mots clés :** diabète type 2, hypoglycémisants antidiabétique, phytothérapie, les plantes médicinales, végétale *Ficus carica*, *Citrullus colocynthis*, *Ajuga iva L*, *Marrubium vulgare* *Centurium erythraea*, *Cuminum cyminum*.

## Résumé

Le diabète de type 2 est une maladie fréquente et grave, il pose un problème de santé publique par ses complications. Il nécessite des médicaments, un régime alimentaire et un suivi médical.

Aujourd'hui, dans le domaine thérapeutique, le patient diabétique de type 2 a, en plus des traitements conventionnels (insuline et hypoglycémiantes oraux), recours à l'usage des plantes médicinales comme traitement complémentaire ou traitement dans les glycémies peu élevées. La phytothérapie constitue donc une alternative sérieuse ou tout au moins, un complément à la pharmacie classique.

Dans l'Algérie, plusieurs plantes ont été utilisées pour traiter le diabète de type 2 nous sétons 79 plantes. Parmi ces plantes : *Ficus carica*, *Citrullus colocynthis*, *Ajuga iva L*, *Marrubium vulgare*, *Centaurium erythraea*, *Cuminum cyminum*, le choix de ces plantes était basé sur la fréquence de leurs utilisations par la population locale.

Les plantes médicinales peuvent utilement être intégrées au traitement du diabète de type 2 dans une stratégie optimisée en vue d'un meilleur rapport efficacité/ coût.

**Mots clés :** diabète type 2, hypoglycémiantes, antidiabétique, phytothérapie, les plantes médicinales, *Ficus carica*, *Citrullus colocynthis*, *Ajuga iva L*, *Marrubium vulgare* *Centurium erythraea*, *Cuminum cyminum*.

## المخلص

داء السكري من النوع الثاني هو الأكثر انتشارا و خطرا, لأنه يطرح مشكلة من مشاكل الصحة العمومية من جانب مضاعفاته. إن هذا المرض يتطلب دواء، حماية غذائية ومراقبة طبية.

لكن في يومنا هذا اتجه مريض السكري بالإضافة إلى العلاج التقليدي (الأنسولين ، مخفضات السكر في الدم ) إلى استعمال الأعشاب الطبية كمكمل علاجي أو علاج بحث لتخفيض نسبة السكر في الدم ، وبذلك أصبحت الأعشاب الطبية بديل مهم أو على الأقل بديل لصيدلة الكلاسيكية.

في الجزائر هناك العديد من النباتات التي تستعمل لمعالجة السكري من بينها تم إحصاء 79 عشبة طبية و تحديد الخصائص الكيميائية وآلية عمل 6 نباتات هي: *Ajuga iva L, Citrullus colocynthis , Ficus carica , Cuminum cyminum , Centaurium erythraea , Marrubium vulgare* .  
وبذلك يمكن إدراج النباتات الطبية بشكل مفيد في علاج داء السكري من النوع الثاني في إستراتيجية مثلى لتحسين نسبة الكفاءة والكلفة.

الكلمات المفتاحية : داء السكري من النوع الثاني، النباتات الطبية ، *Citrullus colocynthis, Ficus carica , Cuminum cyminum, Centaurium erythraea, Marrubium vulgare, Ajuga iva L*

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- [1] **Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J.** (2011). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030; 94: 311-21.
- [2] **Organisation Mondiale de la Santé.** (2002).Diabète sucré. Aide-mémoire ; N°138.
- [3] **Capet F, Debaillie R, Tafforeau J, Van-Oyen H.** (1999). Situation Actuelle et Eléments pour le développement d'une Politique de Santé : diabète épidémiologie. CROSP ; 19 (1-12) : 27-28.
- [4] **Charbonnel B, Cariou B.** (1997). Diabète non insulino-dépendant: indications thérapeutiques. Médecine thérapeutique; 3.hs: 103-11.
- [5] **Farnsworth NR, Akerele O, Bingel AS.** (1985). Medicinal plants in therapy. Bull World Health Organization; 63: 965-81.
- [6] **Organisation mondiale de la Santé.** (2002).Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle. Genève, WHO/EDM/TRM.1: 1-63.
- [7] **Organisation mondiale de la Santé.** (2000).Principes méthodologiques généraux pour la recherche et l'évaluation relatives à la médecine traditionnelle. WOH/TRM/annexe II: 31-35.
- [8] **Bailey CJ, Day C.** (1989). Traditional plants medicines as treatment for diabetes. Diabetes Care; 12: 553-564.
- [9] **Marles RJ, Farnsworth NR.** (1995). Antidiabetic plants and their active constituents. Phytomedicine 2: 13-189.
- [10] **Eddouks M, Ouahidi ML, Farid O, Moufid A, Khalidi A, Lemhadri A.**(2007). L'utilisation des plantes médicinales dans le traitement du diabète au Maroc. Phytothérapie; 5: 194-203.
- [11] **Ernst E.** (1997). Plants with hypoglycemic activity in humans.Phytomedicine; 4(1): 73-8.
- [12] **Lamba SS, Buch KY, Lewis H, Lamba HJ.** (2000). Phytochemicals as potential hypoglycemic agents. Studies in Natural Products Chemistry; 21: 457- 496.
- [13] **Drouin P, Blicke JF, Charbonnel B, Eschwege E, Guillausseau PJ, Daninos JM, Balarac N, Sauvanet JP.** (1999). Diagnostic et classification du diabète sucré. Les nouveaux critères. Diabète et Métabolisme. Paris ,25(1) : 72-83
- [14] **Halimi S, Rostoker G, Altman JJ, Attali C.** (1999). Traitement médicamenteux du diabète de type 2. Agence française de sécurité des produits de santé. Recommandation de bonne pratique : 13-19

- [15] **Search for Diabetes in Youth Study Group, Liese AD, D'Agostino RB.** (2006). The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study Pediatrics, 118 (4):1510-1518.
- [16] **Institut National de Santé Publique (Alger).** (2009). Enquête diabète.
- [17] **Organisation Mondiale de la Santé.** (2002) Rapport sur la santé dans le monde: Réduire les risques et promouvoir une vie saine; 184.
- [18] **Clément K, Vaisse C, Lahlou L, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D.**(1998) A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*; 392: 398-401.
- [19] **Kahn SE.** (2000). The importance of the beta-cell in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Medicine* 2000; 108 (Supplement 6a): 2S–8S.7. Strutton D et al. Increased Coronary Heart Disease.
- [20] **World Health Organization.** (2006) .WHO/IDF report of consultation, Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate. Genève:s.n
- [21] **American Diabetes Association.** (2010). Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes care*, 33 (1suppl): S11-4
- [22] **Broussolle C, Orgiazzi J, Noël G.** (1990). Physiopathologie du diabète non insulino-dépendant: données actuelles et conséquences thérapeutiques. *La Revue de Médecine Interne*; XI (2): 143- 148.
- [23] **Bastard JP, Hainque B.** (1995). Mécanismes d'action cellulaire de l'insuline et insulino-résistance périphérique. *Sang Thromb Vaiss* ; 7 : 365-374.
- [24] **Vol S, Balkau B, Lange C, Cailleau M, Cogneau J, Lantieri O, Tichet J.** (2009). Chez qui dépister le diabète de type 2 en France ? Un score prédictif issu de l'étude prospective D.E.S.I.R. *Médecine des Maladies Métaboliques*.
- [25] **Makrilakis K, Liatis S, Grammatikou S, Perrea D, Stathi C, Tsiligros P, Katsilambros N.**(2011). Validation of the Finnish diabetes risk score (FINDRISC) questionnaire for screening for undiagnosed type 2 diabetes, dysglycaemia and the metabolic syndrome in Greece. *DiabetesMetab.* Apr; 37(2):144-51
- [26] **Wild S, Roglic G, Green A.** (2004) Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care*; 27: 1047-1053.
- [27] **Annette M, Chang and Jeffrey B, Halter.** (2003). Aging and insulin secretion. *American physical society. Endocrinology and metabolism*.

- [28] **Genetics and Diabetes - World Health Organization.** (2012).  
<http://www.who.int/genomics/about/Diabetis-fin>.
- [29] **Kourta D.** (2008). Vaste opération de dépistage au profit des patients de l'ouest. El watan; 6.
- [30] **Neel J.** (1962). Diabetes mellitus a "thrifty genotype rendered detrimental by progress". Bull World Health. (1999); 77: 694-703.
- [31] **Clément K, Vaisse C, Lahlou L, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D.** (1998). A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. Nature, 392: 398-401.
- [32] **Clement K, Ferre P.** (2003) Genetics and the pathophysiology of obesity. *Pediatr.Res* , 53: 721–25.
- [33] **Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T.** (2008) Clinical Risk Factors, DNA Variants, and the Development of Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 359 (21): 2220-32.
- [34] **Organisation Mondiale de la Santé.** (2003) Obésité: Prise en charge et Prévention de l'Epidémie Mondiale. OMS.Genève: s.n. p. 300, Rapport Technique. 924220894 9/0373 3998.
- [35] **Vague J.** (1956). The degree of masculine differentiation of obesities determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous. *Am J Clin Nutr*, 4 (20-34).
- [36] **François R.** (2010). The Role of Muscle Insulin Resistance in the Pathogenesis of Atherogenic Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease Associated with the Metabolic Syndrome. *Annual Review of Nutrition*. August. Vol. 30: 273-290
- [37] **Meyre D, Froguel P.** (2006). ENPP1, premier exemple d'un déterminant génétique commun à l'obésité et au diabète de type 2. *Médecine/Sciences*, (22):308-12.
- [38] **Steyn N, Mann J, Bennett P, Temple N, Zimmet P, Tuomilehto J.**(2004). Diet, nutrition and the prevention of type 2 diabetes. *Public Health Nutr* , 7:147-165.
- [39] **Meneton P.** (2006). Actualités sur le diabète de type 2. *Journal de pédiatrie et de puériculture*, 19: 190-1
- [40] **Kourta D.** (2006). Enquête nationale sur la santé, Les algériens mangent mal. El watan ; p 6.
- [41] **Lahlou S.** (1998). Penser manger. *Psychologie sociale* ; 239.
- [42] **Helmrich S, Ragland D, Leung R, Paffenbarger R.** (1991). Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 325: 147-52.

- [43] **LeBargy F, Becquart L, Picavet B.** (2005). Epidémiologie du tabagisme. Aide à l'arrêt du tabac. EMC-Médecine, 2 (2): 171–90.
- [44] **Beziaud F, Halimi J, Lecomte P, Vol S, Tichet J.**(2004). Cigarette smoking and diabetes mellitus. *Diabetes Metab*, 30: 161-6.
- [45] **Targher G.** (2005). Quel est l'impact du tabac sur la sensibilité à l'insuline? *Diabetes Voice*, 50 (Spécial): 23-5.
- [46] **Buyschaert M, Vandeleene B, Parus I, Hermans MP.** (1999). Le diabète sucré d'une réalité d'aujourd'hui à un défi de demain. *Louvain Med.* 118: S189-S195
- [47] **Raccach D.** (2004). Epidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. *EMC-Endocrinologie.* 1(1): 29-42.
- [48] **Kahn BB.** (1992). Facilitative glucose transporters: regulatory mechanisms and dysregulation in diabetes. *J Clin Invest.*, 89: 1367-71
- [49] **Kahn SE.** (2001) .Beta cell failure causes and consequences. *Int J Clin Pract Suppl* ; (123):13- 8.
- [50] **Purrello F, Rabuazzo AM.** (2000). Metabolic factors that affect beta-cell function and survival. *Diabetes Nutr Metab*; 13(2):84-91.
- [51] **Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA.** (1990). Toxicité du glucose. *Diabetes Care*; 13 :610- 630.
- [52] **Sakuraba H, Mizukami H, Yagihashi N, Wada R, Hanyu C, Yagihashi S.** (2002) .Réduction de la masse des cellules bêta et l'expression des dommages oxydatifs de l'ADN stress lié à l'îlot de patients diabétiques de type japonais II. *Diabetologia*; 45:85-96
- [53] **Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC.** (2001): UKPDS 50: Risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis: *Diabetologia.* 44: 713-22.
- [54] **Fowler MJ.** (2011). Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes*; 29:116-122
- [55] **Chevenne D., Fonfrède M.** (2001). Actualité sur les marqueurs biologiques du diabète. *Immunoanal. Biol. Spec.* 16 : 215-229.
- [56] **Geoffrey K.** (2005). Rôle des sphingolipides dans la modification de la prolifération des cellules mésangiales rénales en réponse au produit avancé de glycation (AGE) : implication dans le développement de la néphropathie diabétique. Thèse Doctorat en biochimie, Université Paris VII. Denis Didero. 31-97.

- [57] **Redouane Salah Azzedine.** (2011). Etude de quelques paramètres biologiques et physiologiques de la Néphropathie Diabétique
- [58] **United Kingdom Prospective Diabetes Study Group.** (1998). Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*; 352: 837-853.
- [59] **Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson J, Vallz T, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P.**(2001). Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 344:1343-50
- [60] **BOUXID H.** (2012). LES PLANTES MEDICINALES ET DIABETE DE TYPE 2
- [61] **Gautier JF, Mauvais-Jarvis F, Sobngwi E.**(2006) L'activité physique : de la théorie à la pratique *Traité de diabétologie Paris: Médecine-Sciences Flammarion.*
- [62] DCEM3 - Pharmacologie Chapitre 18-Traitements Antidiabétiques oraux 2009.
- [63] **Karam JH NM.** (2007).Chapter 41: Pancreatic hormones and antidiabetic drugs. New York, USA: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2007.
- [64] **Guay DR.** (1998).Repaglinide, a novel, short-acting hypoglycemic agent for type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*.18 (6):1195-204.
- [65] **Yki-Järvinen H, Ryysy L, Nikkilä K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkilä M.**(1999). Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus *Ann. Intern.Med*; 130: 389-396
- [66] **Archambeaud F.** (2008). Actualités thérapeutiques dans le diabète de type 2. *Actualités pharmaceutiques hospitalières* ; 14 : 13-17.
- [67] **VilSBoll T et Holst JJ.** (2004).Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*; 47: 357-366.
- [68] **Stonehouse AH, Holcombe JH, Kendall DM.** (2006). Management of type 2 diabetes: the role of incretin mimetics. *Expert Opin Pharmacother*; 7: 2095-2105.
- [69] **Amori RE, Lau J, Pittas AG.** (2007). Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*; 298:194-206.
- [70] **Tan K et pillon F.** (2009). Les incrélines, une nouvelle stratégie pour traiter le diabète de type 2. *Pratique thérapeutique, Actualités pharmaceutiques* ; 481 : 21-22.
- [71] **De -Miguel-Yanes JM, Manning AK, Shrader P, Mcateer JB, Goel A, Hamsten A, Procardis F CS, Florez JC, Dupuis J, Meigs JB.**(2011). Variants at the endocannabinoid receptor CB1 gene (CNR1) and insulin sensitivity, type 2 diabetes, and coronary heart disease. *Obesity (Silver Spring)*; 19(10): 2031-2037.

- [72] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/12ememo\\_algo-diabete\\_a3\\_080213.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/12ememo_algo-diabete_a3_080213.pdf)
- [73] **Sara M.** (2013). Phytothérapie: la première médecine du monde. Santé MAG N°18 p 36.
- [74] **Sebai M, Boudali M.** (2012). La phytothérapie entre la confiance et mefiance. Mémoire professionnel infirmier de la sante publique.p6.
- [75] **Strang C.** (2006). Larousse medical. Ed Larousse.
- [76] **Iserin P, Masson M, Restellini JP, Ybert E, De Laage de Meux A, MoulardF, Zha E, De la Roque R, De la Roque O, Vican P, Deelesalle –Féat T, Biaujeaud M, Ringuet J, Bloth J et Botrel A.** (2001). Larousse des plantes medicinales : identification, préparation, soins. Ed Larousse. p10-12.
- [77] **Anne-Laure.** (2002). Phytochemical investigation of plants used in African traditional medicine: «*Dioscorea sylvatica*» (*Dioscoreaceae*), «*Urginea altissima*» (*Liliaceae*), «*Jamesbrittenia fodina*» and «*J. Elegantissima*» (*Scrophulariaceae*). Thèse de Doctorat, Université de Lausanne.
- [78] **Ivorra MD, Paya M, Villar A.** (1989). A review of natural products and plants as potential antidiabetic drugs. *J Ethnopharmacol*; 27: 243-75).
- [79] **Rahman AU, Zaman K.**(1989). Medicinal plants with hypoglycemic activity. *J. of Ethnopharmacol*; 26: 1-55.
- [80] **Roman-Ramos R, Alarcon-Aguilar F, Lara-Lemus A, Flores-Saenz JL.** (1992). Hypoglycaemic effect of plants used in Mexico as antidiabetics. *Arch. Med. Res.*; 23: 59-64.
- [81] **Grover JK, Yadav S, Vats V.** (2002). Medicinal plants of India with anti-diabetic potential. *J. of Ethnopharmacol*; 81:81-100.
- [82] **Soumyanath A.** (2006). *Traditional Herbal Medicines for Modern Times: Antidiabetic plants.* CRC Press (Taylor Francis Group); 6: 19 82.
- [83] **Mahmoudi Y.** (1987). La thérapeutique par les plantes communes en Algérie. Blida, Edition ANES Palais du livre ; 01 : 105). **Belouad A.** (1998). *Plantes médicinales en Algérie.* Office des publications nationales, Algérie: 273.
- [84] **Allali H, Benmehdi H , Dib M A, Tabti B, Ghalem S, Benabadji N.**(2008). Phytotherapy of Diabetes in West Algeria. *Asian journal of chemistry*; 20 (04): 2701-2710.
- [85] **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 en science alimentaire option :

Nutrition. Univ. Mentouri Constantine, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires p (32-61).

[86] **Sebai M, Boudali M.** (2012).la phytothérapie entre la confiance et mefiance. memoire professionnel infirmier de la sante publique. P (13).

[87] *Encyclopedia of magical herbs"* Scott Cunningham. (2000).2e édition.

[88] **Bouxid H.** (2012) .les plantes médicinales et diabète de type 2 (a propos de 199 cas). Thèse N°001/12.thèse du doctorat en medecine. P(28).

[89] **Azzi R.** (2013). Contribution à l'étude de plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel du diabète sucré dans l'Ouest Algérien : enquête ethnopharmacologiques ; Analyse pharmaco-toxicologique de Figuier (*Ficus carica*) et de coloquinte (*Citrullus colocynthis*) chez le rat Wistar. Thèse Doctorat en biologie Option: Boichimie. Univ. Abou Bekr Belkaid –Tlemcen. P (88-93).

[90] **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 en science alimentaire option : Nutrition. Univ. Mentouri Constantine, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires p (37-40).

[91] **Boudjelal A.** (2013).Extraction, identification et détermination des activités biologiques de quelques extraits actifs de plantes spontanées (*Ajuga iva*, *Artemisia herba alba* et *Marrubium vulgare*) de la région de M'Sila, Algérie. Thèse Doctorat en Sciences Option Biochimie Appliquée.Univ. Badji Mokhtar Annaba P(30).

[92] **Jarald Edwin, Balakrishnan Siddaheswar Joshi, Chandra Jain Dharam.** (2008); Diabetes and Herbal Medicines. Iranian journal of pharmacology & therapeutics 97 106.

[93] **Sudha et coll.** (2011).

[94] **Ticli B.** (1997). L'herbier de santé. 1<sup>o</sup>édition, Paris, *édition VECCHI SAO*, 01.206 p.

[95] **Verdrager, J.** (1978). Ces médicaments qui nous viennent des plantes.1<sup>o</sup>édition, Paris, *édition Maloine S.A*, vol.01, 233p.

[96] **Lebham.** (2005). Thèse au laboratoire d'Ecophysiologie et de Biotechnologie des Halophytes et des Algues au sein de l'Institut Universitaire Européen de la Mer. Université de Bretagne Occidentale (UBO).

[97] **Gray AM and Flatt PR.** (1997). Pancreatic and extra-pancreatic effects of the traditional anti-diabetic plant *Medicago sativa* (lucerne). *Br J Nutr*; 78: 325-34.

- [98] **Peungvicha P, Thirawarapan SS, Watanabe H.** (1998). Possible mechanism of hypoglycemic effect of 4-hydroxybenzoic acid a constituent of Pandanus odoratus root.
- [99] **Sabu MC, Smitha K, Ramadasan K.** (2002). Anti-diabetic activity of green tea polyphenols and their role in reducing oxidative stress in experimental diabetes. *J Ethnopharmacol*; 83: 109- 116.
- [100] **Anderson RA and Polansky MM.** (2002). Tea enhances insulin activity. *J Agric Food Chem*; 50: 7182-6.
- [101] **Dimitrakoudis D, Vranic M, Klip A.** (1992). Effects of hyperglycemia on glucose transporters of the muscle: use of the renal glucose reabsorption inhibitor phlorizin to control glycemia.
- [102] **Bonina FP, Leotta C, Scalia G, Puglia C, Trombetta D, Tringali G, Roccazzello AM, Rapisarda P, Saija A.** (2002). Evaluation of oxidative stress in diabetic patients after supplementation with a standardised red orange extract.
- [103] **Manuel y Keenoy B, Vertommen J, De Leeuw I.** (1999). The effect of flavonoid treatment on the glycation and antioxidant status in Type 1 diabetic patients.
- [104] **van Dam RM, Feskens EJ.** (2002). Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus.
- [105] **Fiorucci S, Golebiowski J, Cabrol-Bass D, Antonczak S.** (2006). Molecular simulations reveal a new entry site in quercetin 2, 3-dioxygenase. A pathway for dioxygen?
- [106] **Bruneton J.** (1999). Pharmacognosie, Phytochimie et plantes médicinales. *Edition Technique et Documentation* ; 1120.
- [107] **Reynaud J, Guilet D, Terreux R, Lussignol M, Walchshofer N.** (2005). Isoflavonoids in non-leguminous families: an update. *Nat. Prod. Rep*; 22: 504-515.
- [108] **Das H, Wong J et Lien E.** (1994). Carcinogenicity and cancer preventing activities of flavonoids: A structure-system-activity-relationship (SSAR) analysis.
- [109] **Formica JV and Regelson W.** (1995). Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. *Food and Chemical Toxicology*; 33(12): 1061 - 80.
- [110] **Kim HP, Son KH, Chang HW et Kang SS.** (2004). Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular action mechanisms. *Journal of Pharmacological Sciences*; 96 (3): 229-45
- [111] **Ghestem A, Seguin E, Paris M, Orecchioni A M.** (2001). Le préparateur en pharmacie. Dossier 2, Botanique-Pharmacognosie-Phytothérapie-homeopathie. Tec et Doc (Ed), 272p.

*lanceaseeds. Animal Feed Science and Technology*; 91: 107-113.

[112] **Leinmüller E, Steingass H and Menke KH.** (1991). Tannins in Ruminant feed stuff. Institute of Animal Nutrition, University of Hohenheim (Germany).

[113] **Okamura H, Mimura A, Yakou Y.**(1993). Antioxydant activity of Tannins and flavonoid in *Eucalyptus rostarta*.*Phytochem*, 33:557-561.

[114] **Pinent M, Blay M, Bladé MC, Salvadó MJ, Arola L, Ardévol A.** (2004). Grape seed derived procyanidins have an antihyperglycemic effect in streptozotocin-induced diabetic rats and insulinomimetic activity in insulin-sensitive cell lines.

[115] **Rao BK ,Kesavulu MM, Giri R and Rao CA.**(1999).Antidiabetic and hypolipidemic effects of *Momordica cymbalaria* Hook fruit powder in alloxan diabetic rats. *J Ethnopharmacol*; 67: 103-9.

[116] **Ng TB, Wong CM, Li WW, Yeung HW.** (1986). Isolation and characterization of a galactose binding lectin with insulinomimetic activities. From the seeds of the bitter melon *Momordica charantia* (Family *Cucurbitaceae*).

[117] **Hou WC, Lin RD, Cheng KT, Hung YT, Cho CH, Chen CH, Hwang SY and Lee MH.** (2003). Free radical scavenging activity of Taiwanese native plants. *Phytomedicine*; 10: 170-175.

[118] **Chattopadhyay RR.** (1999). Possible mechanism of antihyperglycemic effect of *Azadirachta indica* leaf extract: part V.

[119] **Squires PE, Hills C E, Rogers GJ, Garland P, Farley SR, Morgan NG.** (2004). The putative imidazoline receptor agonist, harmaline, promotes intracellular calcium mobilisation in pancreatic beta-cells

[120] **Kirtika KR et Basu BD .** (1993). *Indian Medicinal Plants*; 2: 289

[121] **Nowitz T, Bottet J.** (2000). *Encyclopédie des plantes médicinales : identification, préparation, soins.* Edition Larousse.

[122] **Teuscher E, Anton R, Lobstein A.** (2005). *Plantes aromatiques: épices, condiments, aromates et huiles essentielles.* Edition Tec et Doc. Paris.

[123] **Quanhong L, Caili F, Yukui R, Guanghui H, Tongyi C.** (2005) .Effects of protein-bound polysaccharide isolated from pumpkin on insulin in diabetic rats.

[124] **Li WL, Zheng HC, Bukuru J, De Kimpe N.** (2004). Natural medicines used in the traditional Chinese medical system for therapy of diabetes mellitus. *J Ethnopharmacol*; 92: 1-21.

- [125] **Bouxi H.** (2012). Les Plantes Medicinales et Diabete de Type 2 thèse du doctorat de l'université Sidi Mohammed Ben Abdellah faculté de medecine et de pharmacie. N° 001/12. P(29).
- [126] **El-Khaloui M.** (2010). Valorisation de la figue au Maroc. Transfert de technologie en agriculture(Maroc) ; 186 : 1-4.
- [127] **Jeddi L.** (2009). Valorisation des figes de Taounate- Potentiel, mode et stratégies proposées. Mémoire d'ingénieur d'état professionnelle. Option : Industries Agricoles et Alimentaires. Direction provinciale d'agriculture de Taounate (Maroc) : 1-29.
- [128] **Raj JS, Baby J.** (2011). Pharmacognostic and phytochemical properties of *Ficus carica* Linn An overview. Inter. J. of Pharm. Tech. Research; 3 (1): 08-12.
- [129] **Chawla A, Kaur R, Sharma AK.** (2012). *Ficus carica* Linn. A Review on its Pharmacognostic, Phytochemical and Pharmacological Aspects. International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research; 1(4): 215-232.
- [130] **Ouakbli A.** (2003). Le Figuier:un patrimoine génétique diversifié à exploiter. Transfert de technologie en agriculture (Maroc); 106: 1-4.
- [131] **Solomon A, Golubowicz S, Yablowicz Z, Grossman S, Bergman M, Gottlieb HE, Altman A, Kerem Z, Flaishman MA.**( 2006). Antioxidant activities and anthocyanin content of fresh fruits of common fig (*Ficus carica* L.). Journal of Agricultural and Food Chemistry; 54: 7717-7723.
- [132] **Del Caro A, Piga A.** (2008). Polyphenol composition of peel and pulp of two Italian fresh fig fruits cultivars (*Ficus carica* L.). European Food Research and Technology; 226: 715-719.
- [133] **Piga A, Del Caro A, Milella G, Pinna I, Vacca V, Schirru S.** (2008). HPLC analysis of polyphenols in peel and pulp of fresh figs. Acta Hort; 798: 301-306.
- [134] **Veberic R, Colaric M, Stampar F.** (2008). Phenolic acids and flavonoids of fig fruit (*Ficus carica* L.) in the northern Mediterranean region. Food Chem.; 106: 153–157.
- [135] **Yahata D, Nogata H.** (1999). Cultivar variations in sugar contents in the fig syconia, their parts and nodal positions. J. Jpn. Soc. Hortic. Sci.; 68: 987-992.
- [136] **Vinson JA.** (1999). The functional food properties of figs. Cereal Food World; 4: 82-87.
- [137] **Aljane F, Toumi I, Ferchichi A.**(2007). HPLC determination of sugar and atomic absorption analysis of mineral salts in fresh figs of Tunisian cultivars. African J. Biotechnol.; 6: 599-602.

- [138] **Melgarejo P, Hernandez F, Martínez, JJ, Sanchez J, Salazar DM.** (2003). Organic acids and sugars from first and second crop fig juices. *Acta Hort.* ; 605: 237-239.
- [139] **Çalisikan O, Polat AA.** (2011). Phytochemical and antioxidant properties of selected fig (*Ficus carica* L.) accessions from the eastern Mediterranean region of Turkey. *Scientia Horticulturae* ; 128:473-478.
- [140] **Jeong WS, Lachance PA.**(2001). Phytosterols and fatty acids in fig (*Ficus carica*, var Mission) fruit and tree components. *Journal of Food Science*; 66 (2), 278-281.
- [141] **Serraclara A, Hawkins F, Pérez C, Dominguez E, Campillo JE, Torres MD.** (1998). Hypoglycemic action of an oral fig-leaf decoction in type-I diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*; 39: 19-22.
- [142] **Rubnov S, Kashman Y, Rabinowitz R, Schlesinger M, Mechoulam R.** (2001). Suppressors of cancer cell proliferation from fig (*Ficus carica*) resin: isolation and structure elucidation. *J. Nat. Prod.*; 64: 993-6.
- [143] **Mc Govern TW.** (2002). The fig-*Ficus carica* L. *Cutis*; 69:339-40.
- [144] **Gilani AH, Mehmood MH, Janbaz KH, Khan AU, Saeed SA.** (2008). Ethnopharmacological studies on antispasmodic and antiplatelet activities of *Ficus carica*. *J. Ethnopharmacol.*;119:1-5.
- [145] **Dominguez E, Canal JR, Torres MD, Campillo JE, Pérez C.** (1996). Hypolipidaemic activity of *Ficus carica* leaf extract in streptozotocin-diabetic rats, *Phytother. Res.* ; 10 : 526–528.
- [146] **Pérez C, Canal JR, Campillo J E, Romero A, Torres MD.** (1999). Hypotriglyceridaemic activity of *Ficus carica* leaves in experimental hypertriglyceridaemic rats. *Phytotherapy Research*; 13: 188-191.
- [147] **Canal JR, Torres MD, Romero A, Pérez C.** (2000). A chloroform extract obtained from a decoction of *Ficus carica* leaves improves the cholesterolaemic status of rats with streptozotocin induced diabetes. *Acta Physiologica Hungarica*; 87: 71-76.
- [148] **Wang G, Wang H, Song Y, Jia C, Wang Z, Xu H.**( 2004). Studies on anti-HSV effect of *Ficus carica* leaves. *Zhong yao cai (Journal of Chinese medicinal materials)* 27: 754-756.
- [149] **Jeong MR, Cha JD, Lee YE.** (2005). Antibacterial activity of Korean Fig (*Ficus carica* L.) against food poisoning bacteria. *Korean J. Food Cookery Sci.*; 21:84-93.
- [150] **Vinson JA, Zubik L, Bose P, Samman N, Proch J.**(2005). Dried fruits: excellent in vitro and in vivo antioxidants. *J. Am. Coll. Nutr.*; 24(1): 44-50.

- [151] Wang J, Wang X, Jiang S, Lin P, Zhang J, Lu Y, Wang Q, Xiong Z, Wu Y, Jingjing R J, Hongliang YH. (2008). Cytotoxicity of fig fruit latex against human cancer cells. *Food and Chemical Toxicology*; 46: 1025-1033.
- [152] Yang X, Yu WM, Ou ZP, Ma H L, Liu WM, Ji XL. (2009). Antioxidant and immunity activity of water extract and crude polysaccharide from *Ficus carica* L. fruit. *Plant Foods Hum. Nutr.*; 64: 167- 173.
- [153] Azzi R, Djaziri R, Lahfa F, 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*; 6(10): 2041- 2050.
- [154] Ziyat A, Legssyer A, Mekhfi H, Dassouli A, Serhrouchni M, Benjelloun W. (1997). Phytotherapy of hypertension and diabetes in oriental Morocco. *J. Ethnopharmacol.*; 58: 45-54. studies on antispasmodic and antiplatelet activities of *Ficus carica*. *J. Ethnopharmacol.*; 119:1-5.
- [155] Jouad HM, Haloui MH, Rhiouani H, El Hilaly JM, Eddouks M. ( 2001). Ethnobotanical survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes, cardiac and renal diseases in the North centre region of Morocco (Fez–Boulemane). *J. Ethnopharmacol.* 77: 175-182
- [156] Bnouham M, Mekhfi H, Legssyer A, Ziyat A.(2002).Medicinal plants used in the treatment of diabetes in Morocco. *Int. J. Diabetes Metab.*; 10: 33-50.
- [157] Tahraoui, El-Hilally J, Israili Z H, Lyoussi B. (2007). Ethnopharmacological survey of plants used in the traditional treatment of hypertension and diabetes in South-eastern Morocco. *J. Ethnopharmacol*; 110: 105-117.
- [158] El-Shobaki F A, El-Bahay A M, Esmail R S A, Abdel Mageid A A, Esmail N S. (2010). Effect of figs fruit (*Ficus carica*) and its leaves on hypoglycemia in Alloxan diabetic rats. *World Journal of Dairy and food sciences*; 5(1): 47-57.
- [159] Stalin C, Dineshkumar P, Nithiyananthan K. (2012).Evaluation of antidiabetic activity of methanolic leaf extract of *Ficus carica* in Alloxan - induced diabetic rats. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*; 5 (3): 85-87.
- [160] Pérez C, Canal JR., Torres MD.(2003). Experimental diabetes treated with *Ficus carica* extract: effect on oxidative stress parameters. *Acta Diabetologica* ; 40 : 3-8.

- [161] **Rashidi AA, Nouredini M.** (2011). Hypoglycemic Effect of the aromatic water of leaves of *Ficus Carica* in normal and Streptozotocin induced diabetic rats. *Pharmacologyonline*; 1: 372-379.
- [162] **Khanna K, Rizvi F, Chander R.** (2002). Lipid lowering activity of *Phyllanthus niruri* in hyperlipemic rats. *J. Ethnopharmacol.*; 82: 19-22.
- [163] **Mc Carty MF.** (2001). Inhibition of acetyl-CoA carboxylase by cystamine may mediate the hypotriglyceridemic activity of pantetheine. *Medical Hypotheses*; 56: 314-317.
- [164] **Eddouks M, Lemhadri A, Michel JB.** (2005). Hypolipidemic activity of aqueous extract of *Capparis spinosa* L. in normal and diabetic rats. *J. Ethnopharmacol.*; 98: 345- 350
- [165] **Bruneton J.** (1996). *Plante toxique: Végétaux dangereux pour l'homme et les animaux.* Tec Doc (Paris).
- [166] **John U, Cincinnati O.** (1898). *Citrullus colocynthis*. Reprinted from the *Western druggist*. Chicago.
- [167] **Batanouny KH, Abou Tabl S, Shabana M, Soliman F.** (1999). Wild medicinal plants in Egypt: An Inventory to Support Conservation and Sustainable Use. Chapitre 2: Pharmacopoeial Wild Medicinal Plants in Egypt Academy of Scientific Research and Technology, Egypt International Union for Conservation (IUCN).
- [168] **Duke JA.** (1983). *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad. *Handbook of Energy Crops*.
- [169] **Zoro ABI, Koffi KK, Djè Y.** (2003). Caractérisation botanique et agronomique de trois espèces de cucurbites consommées en sauce en Afrique de l'Ouest : *Citrullus* sp, *Cucumeropsis mannii* Naudin et *Lagenaria siceraria* (Molina) Standl. *Biotechnol. Agron. Soc. Environ.*; 7 (3-4): 189-199.
- [170] **Merad Chiali R.** (1973). Contribution à la Connaissance de la Pharmacopée Traditionnelle Algérienne; Thèse de Doctorat d'état en Pharmacie; Institut Sciences Médicales: 101- 370.
- [171] **Sawaya WN, Dagher NJ, Khalil JK.** (1986). *Citrullus colocynthis* seeds as a potential source of protein for food and feed. *Journal-of Agricultural and Food Chemistry*; 34 (2): 285-288.
- [172] **Duke JA.** (1978). The quest for tolerant germplasm. In: ASA Special Symposium 32, Crop tolerance to suboptimal land conditions. *Am. Soc. Agron. Madison; WI*: 1-61.
- [173] **Darwish-Sayed M, Balbaa S I, Afifi M S A.** (1973). Nitrogenous base of the different organs of *Citrullus colocynthis*. *Planta Medica*; 24 (3): 260-265.
- [174] **Abdel-Hassan I, Abdel-Barry J.A, Mohammeda ST.** (2000). The hypoglycaemic and

antihyperglycaemic effect of *Citrullus colocynthis* fruit aqueous extract in normal and alloxan diabetic rabbits. J. Ethnopharmacol.; 71: 325-330.

[175] **Al-Yahya MA, AL-Farhan AH, Adam SE.** (2000). Preliminary toxicity study on the individual and combined effects of *Citrullus colocynthis* and *Nerium oleander* in rat. Fitoterapia; 7: 385-391.

[176] **Barth A, Müller D, Dürrling K.**( 2002). *In vitro* investigation of a standardized dried extract of *Citrullus colocynthis* on liver toxicity in adult rats. Exp. Toxic. Pathol.; 54: 223-230.

[177] **Al Ghaithi F, El Ridi M R, Adeghate E, Amiri M H.**( 2004). Biochemical effects of *Citrullus colocynthis* in normal and diabetic rats. Mol. Cell Biochem.; 261(1): 143-149.

[178] **Adam SE, Al Yahya MA, Al Farhan A H.**( 2001). Response of Najdi sheep to oral administration of *Citrullus colocynthis* fruits, *Nerium oleander* leaves or their mixture. Small Rumin. Res.; 40:239- 244.

[179] **Al Faraj S.** (1995).Haemorrhagic colitis induced by *Citrullus colocynthis*. Annual Tropenparasitology; 89 (6): 695-696.

[180] **Delazar A, Gibbons S, Kosari AR, Nazemiyeh H, Modarressi M, Nahar L, Satyajit D.**(2006).Flavone C-Glycosides and cucurbitacin Glycosides from *Citrullus colocynthis*. DARU; 14 (3): 109-114.

[181] **Banarjee SP, Dandiya PC.** (1967). Smooth muscle and cardiovascular pharmacology of alphaelaterin- 2-D-glucopyranoside glycoside of *Citrullus colocynthis*. J. pharm. Sci.; 56 (12): 1665-1667.

[182] **Roy RK, Thakur M, Dixit VK.**( 2007). Development and evaluation of polyherbal formulation for hair growth-promoting activity. J. Cosmet. Dermatol.; 6: 108-112.

[183] **Dashti N, Zamani M, Mahdavi R, Rahimi A.** (2012). The effect of *Citrullus colocynthis* on blood glucose profile level in diabetic rabbits. Journal of Jahrom University of Medical Sciences; 9 (4): 24- 28.

[184] **Agarwal V, Sharma AK, Upadhyay A, Singh G, Gupta R.** (2012). Hypoglycemic effects of *Citrullus colocynthis* roots. Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research; 69 (1): 75-79.

[185] **Abdel-Baky A, Abdulla A, Abdel-Mawgoud H, Abd El-Hay E.** (2009). Hypoglycemic and Hypolipidaemic Action of Bitter Melon on Normoglycemic and Hyperglycemic Diabetic Rats. Research Journal of Medicine and Medical Sciences; 4(2): 519-525.

- [186] **Benariba N, Djaziri R, Zerriouth B.H, Boucherit K, Louchami K, Sener A, Malaisse WJ.**(2009). Antihyperglycemic effect of *Citrullus colocynthis* seed aqueous extracts in streptozotocin-induced diabetic rats. *Metab. and Func. Res. on Diabetes*; 2: 71-76.
- [187] **Nmila R, Gross R, Rchid H, Roye M, Manteghetti M, Petit P, Tijane M, Ribes G, Sauvaire Y.**(2000). Insulinotropic effect of *Citrullus colocynthis* fruit extracts. *Planta Med.*; 66: 418-423.
- [188] **Azzi R, Djaziri R, Lahfa F.** (2009). Recherche des effets anti-hyperglycémiques des glycosides cucurbitacines extraits des graines de coloquinte (*Citrullus colocynthis*) sur des rats Wistar normaux et rendus diabétiques par la Streptozotocine. *Substances Naturelles et innovation thérapeutiques*; 1 : 50-52.
- [189] **Sebbagh N, Cruciani-Guglielmacci C, Ouali F, Berthault MF, Rouch C, Chabane Sari D, Magnan C.** (2009). Comparative effects of *Citrullus colocynthis*, sunflower and olive oil-enriched diet in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Diabetes & Metabolism*; 35: 178-184.
- [190] **Benmehdi H, Azzi R, Djaziri R, Lahfa F, Benariba N, Tabti B.** (2011). Effect of saponosides crude extract isolated from *Citrullus colocynthis* (L.) seeds on blood glucose level in normal and streptozotocin induced diabetic rats. *Journal of Medicinal Plants Research*; 5(31): 6864-6868.
- [191] **Huseini H F, Darvishzadeh F, Heshmat R, Jafari-azar Z, Razali M, Larijani B.** (2009). The clinical investigation of *Citrullus colocynthis* (L.) seed fruit in treatment of type II diabetic patients: A randomized, double blind, placebo-controlled study. *Phytotherapy Research*; 23(8): 1186-1189.
- [192] **Yanif Z, Ellashabelsky, Schafferman D.** (1999). Colocynth: Potential arid land oil seed from an ancient cucurbit. *In: J. Janick (Ed). Perspectives on new crops and new use.* ASHS press; Alexandria VA.
- [193] **Hammouda FM, Ismail SI, Abdel-Azim NS, Shams KA.** (2005). *Citrullus colocynthis* L. A Guide to Medicinal Plants in North Africa: 87-89.
- [194] **Israili ZH, Lyoussi B.** (2009). Ethnopharmacology of the plants of genus *Ajuga*. *Pak J Pharm Sci*, 22: 425-462.
- [195] **Rice-Evans CA, Miller NJ, Paganga G.** (1997). Antioxidant properties of phenolic Compounds. *Plant Sci*, 2: 152-159.
- [196] **Halimi AK.** (2004). Les plantes médicinales en Algérie. Editions BERTI, Alger. 156-157.

- [197] **Baba Aissa F.** (1999). Encyclopédie des plantes utiles. Flore d'Algérie et du Maghreb. Edition librairie modern-Rouiba. Alger.
- [198] **El Hilaly J, Lyoussi B, Wibo M, Morel N.** (2004). Vasorelaxant effect of the aqueous extract of *Ajuga iva* in rat aorta. *J Ethnopharmacol*, 93: 69-74.
- [199] **Wessner M, Champion B, Girault J.P, Kaouadji N, Saidi B, Laffont R.** (1992). Ecdysteroids from *Ajuga iva*. *Phytochemistry*, 31: 3785-3788.
- [200] **Bellakhdar J, Claisse R, Fleurentin J, Younos C.** (1991). Repertory of standard herbal drugs in the Moroccan pharmacopoeia. *J Ethnopharmacol*, 35: 123-143.
- [201] **Taleb-Senoucia D, Ghomaria H, Kroufa D, Bouderbala S, Prost J, Lacaille-Dubois M.A, Bouchenaka M.** (2009). Antioxidant effect of *Ajuga iva* aqueous extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine*, 16: 623-631.
- [202] **El-hilaly J, Tahraoui T, Israili Z.H, Lyoussi B.** (2007). Acute hypoglycemic, hypocholesterolemic and hypotriglyceridemic effects of continuous intravenous infusion of a lyophilised aqueous extract of *Ajuga Iva* L. Schreber whole plant in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pak J Pharm Sci*, 20: 261-268.
- [203] **El-hilaly J, Tahraoui T, Israili ZH, Lyoussi B.** (2006). Hypolipidemic effects of acute and sub-chronic administration of an aqueous extract of *Ajuga iva* L. whole plant in normal and diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 105 : 441-448.
- [204] **Beloued A** (1998): *Se soigner par la nature*; office de publications universitaires. P 32-40, 52-63.
- [205] **Liu Z, Li J, Zeng Z, Liu M, Wang M.** (2007). The antidiabetic effects of Cysteinyl Metformin, a newly synthesized agent, in alloxan- and streptozocin-induced diabetic rats. *Chemico-Biological Interactions*.
- [206] **El Hilaly J, Lyoussi B.** (2002). Hypoglycaemic effect of the lyophilised aqueous extract of *Ajuga iva* in normal and streptozotocin diabetic rats. *J Ethnopharmacol*, 80: 109-113.
- [207] **Benhamza L.** (2008). Effets biologiques de la petite centaurée (*Erythraea centaurium*) p(155).
- [208] **Boudjelal A, Henchiri C, Siracusa L, Sari M, Ruberto G.** (2012). Compositional analysis and in vivo antidiabetic Activity of Wild Algerian *Marrubium vulgare* L. infusion. *Fitoterapia* 83: 286-292.
- [209] **Çitoğlu GS, Aksit F.** (2002). Occurrence of marrubiin and ladanein in *Marrubium trachyticum* Boiss. From Turkey. *Biochem Syst Ecol*, 30: 885-886.

- [210] **Quezel P, Santa S.** (1962). Nouvelle Flore de l'Algérie et des Régions Désertiques Méridionales. Editions du Centre National de la Recherche Scientifique, Paris, Tome I. 565 p.
- [211] **Nawwar MAM, El-Mousallamy A.M.D, Barakat HH, Buddrus J, LinscheidM.** (1989). Flavonoid lactates from leaves of *Marrubium vulgare*. *Phytochemistry*, 28: 3201–3206.
- [212] **Papoutis Z, Kassi E, Mitakou S, Aligiannis N, Tsiapara A, Chrousos GP.** (2006). Acteoside and martynoside exhibit estrogenic/antiestrogenic properties. *J. Steroid Biochem Mol Biol*, 98: 63–71.
- [213] **Dellile L.** (2007). Les plantes médicinales d'Algérie.
- [214] **Masoodi MH, Ahmed B, Zargar IM, Khan SA, Khan S, Singh P.** (2008). Antibacterial activity of whole plant extract of *Marrubium vulgare*. *African J Biotechnol*, 7: 86-87.
- [215] **Novaes AP, Rossi C, Poffo C, Pretti EJ, Oliveira EA, Schlemper V.** (2001). Preliminary evaluation of effect of some Brazilian medicinal plants. *Thérapie*, 56:427–30.
- [216] **Bnouham M, Ziyat A, Mekhfi A, Tahri A, Legssyer A.** (2006). Medicinal plants with potential antidiabetic activity - A review of ten years of herbal medicine research (1990–2000). *Int J Diabetes Metabol*, 14:1–25.
- [217] **Jarald E, Balakrishnan JS, Chandra DJ.** (2008). Diabetes and herbal medicines. *Iranian J Pharmacol Therap*, 7:97–106
- [218] **Berkan T, Ustunes L, Lermiogla F, Ozer A.** (1991). Antiinflammatory, analgesic and antipyretic effects of aqueous extract of *Erythraea centaurium*. *Planta Med.* 57(1)34-7
- [219] **Lorrain M.** (1978). Je reconnais les fleurs. Plaines et collines. Ed. Lesson, A. p.195.
- [220] **Dejean Arrecgros.** (1978). Je reconnais les fleurs. Montagnes. Ed. Lesson A. p. 87.
- [221] **Poletti A.** (1987). Fleurs et plantes médicinales. Delachaux et Niestlé
- [222] **Bruneton J.** (2009). Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e éd.) Tech & Doc/Lavoisier, Paris: 661–664.
- [223] **Mahmoudi Y.** (1987). La thérapeutique par les plantes communes en Algérie. Blida, Edition ANES Palais du livre, vol 01, 131p.
- [224] **Ody P.** (1994). Les plantes médicinales. Selection du Reader'A Digest. Paris.
- [225] **Kumarasamy Y, Nahar L, Cox J.P, Jaspars M, Sarker SD.** (2002). Bioactivity of secoiridoïd glycosides from *Centaurium Erythraea*. *Phytomedicine*, tome10, 344- 347.

- [226] **Kumarasamy Y, Nahar L, Cox JP, Jaspars M, Sarker SD.** (2003). Bioactivity of gentiopicoside from the arial parts of *Centaurium Erythraea*. *Fitoterapia*, tome 74(1-2) 151-4.
- [227] **Schimmer O et Mauthner H.** (1996). Polymethoxylated xanthenes from the herb of *Centaurium erythraea* with strong antimutagenic properties in *Salmonella typhimurium*. *Planta Med.* 62(6):561-4.
- [228] **Valentao P, Andrade PB, Silva E, Vicente A , Santos H, Bastos, ML, Seabra RM.** (2002). Methoxylated xanthenes in the quality control of small centaury *Centaurium erythraea* flowering tops. *J.Agric. Food Chem.* 50(30):460-3.
- [229] **Valentao P, Fernandes E, Carvalho F, Andrade PB, Seabra RM, Bastos ML.** (2003). Hydroxyl radical and hypochlorous acid scavenging activity of small centaury *Centaurium Erythraea* infusion. A comparative with green tea (*Carmellia sinensis*) *Phytomédecine*, tome 10(6-7), 515-22.
- [230] **Haloui M, Louedec L, Michel JB, Lyoussi B.** (2000). Expérimental effect of *Rosmarinus officinalis* and *Centaurium Erythraea*. *Journal of ethnopharmacology*, tome 71(3), 465-72.
- [231] **Mroueh M, Saab Y, Rizkallah R.** (2004). Hepatoprotective activity of *Centauriumm Erythraea* On Acetaminophen-Induced Hepatototoxicity in Rats. *Phytother Res.May* 18(5):431-3.
- [232] **Loizzo M, Antoine MS, TundisR, Menichini F, Bonesi1M, Vitaliano P, Giancarlo AS, and Bruno de Cindio, Houghton PJ, MenichiniF.**(2008). *In vitro* inhibitory activities of plants used in Lebanon traditional medicine against angiotensin converting enzyme (ACE) and digestive enzymes related to diabetes. *J. Ethnopharmacology* 2008, 119, 109-116.
- [233] **Valentao P, Fernandes E, Carvalho F, Andrade PB, Seabra RM, Bastos ML.** (2001). Antioxidant activity of *Centauriumm Erythraea* evidenced by its superoxide radical scavenging and xanthenes oxidase inhibitory activity, *Journal of agricultural and food chemistry* 49, 3476-3479.
- [234] **Johnston AJ , Steiner IA, Chaarfield DA.**(2003). Effects of propofol sedation on the intracranial pressure of patients wich an intracranial space-occupying lesion. *Anesth Analg* 99(2):573-7, table of contents.

- [235] **Paynter, Robert, Elizabeth, Harlow, Evelyn, Jeffers, John, Diffley, MaryEllen, Loan, Erasing, Commemorating Du Bois.** (2006). The Politics of an Historic Landscape, présenté lors du congrès annuel de l'Association américaine d'anthropologie, San Jose, CA,
- [236] **Morton RA.** (2002). Factors controlling storm impacts on coastal barriers and beaches a preliminary basis for real-time forecasting. *Journal of Coastal Research* 18, 486–501
- [237] **Hamza N, Berke B, Cheze C, Agli A, Robinson P, Gin 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* 128, 513-518.
- [238] **Song J, Kwon O, Chen S, Daruwala R, Eck P, Park JB, Levine M.** (2002). Flavonoid inhibition of Sodium-dependent Vitamin C Transporter 1 (SVCT1) and Glucose Transporter isoform 2 (GLUT2), Intestinal Transporters for vitamin C and Glucose. *The Journal of Biological Chemistry.* 277,18: 15252-15260.
- [239] **Boullard B.** (2001). *Plantes médicinales du monde réalités et croyances.* ESTEM (Ed) Paris .660 p.
- [240] **Bremness L.** (2002). *Plantes aromatiques et médicinales.* Bordas (Ed). Paris, 303 p.
- [241] **web:www.Wikipedia.**
- [242] **Bézanger-BeauquesneL, Pinkas M, Torck M.** (1986). *Les plantes dans la thérapeutique moderne; 2ème Edition.* Maloine (Ed). Paris, 469 p.
- [243] **Vican P.** (2001). *Encyclopédie des plantes médicinales.* Larousse (Ed). Paris, 355p.
- [244] **Singh KK, Goswami TK.** (1996). Physical Properties of Cumin Seed.*J.agric.Engng Res.*64: 93-98.
- [245] **Behera S, Nagarajan S, Rao LJM.** (2004). Microwave heating and conventional roasting of cumin seeds (*Cuminum cyminum L.*) and effect on chemical composition of volatiles. *Food Chem.* 87: 25-29.
- [246] **Minakshi De, Amit Krishna De, Ranjan Mukhopadhy AY, Arun Baran Benerjee and Manuel Miro.**(2003).Antimicrobial Activity of *Cuminum cyminum L.* *Ars pharmaceutica,* 44:3; P (257-269).
- [247] **Saiedirad M H, Tabatabaeefar A, Borghei A, Mirsalehi M, Badii F, Ghasemi Varnamkhasti M.** (2008). Effects of moisture content, seed size, loading rate and seedorientation on force and energy required for fracturing cumin seed (*Cuminum cyminum Linn.*) Under quasi-static loading. *J Food Engineering.* 86: 565-572.

- [248] **Shahnaz H, Hifza A, Bushra K, Khan J I.** (2004). Lipid studies of *cuminum cyminum* fixed oil Pak. *J Bot.* 36: 395-401.
- [249] **Surveswaran S, Cai YZ, Corke H, Sun M.** (2007). Systematic evaluation of natural phenolic antioxidants from 133 Indian medicinal plants. *Food Chem.* 102: 938-953.
- [250] **Kandlakunta B, Rajendran A, Thingnganing L.** (2008). Carotene content of some common (cereals, pulses, vegetables, spices and condiments) and unconventional sources of plant origin. *Food Chem.* 106: 85-89.
- [251] **Harrorne JB, Williams CA.** (1972).Flavonoid patterns in the fruits of The Umbelliferae.*Phytochemiatry.* 11: 1741-1750.
- [252] **Hinneburg I, Dorman HJD, Hiltunen R.** (2006). Antioxidant activities of extracts from selected culinary herbs and spices. *Food Chem.* 97: 122-129.
- [253] **Janahmadi M, Niazi F, Danyali S, Kamalinejad M.** (2006). Effects of the fruit essential oil of *Cuminum cyminum* Linn. (Apiaceae) on pentylenetetrazol-induced epileptiform activity in F1 neurones of *Helix aspersa*. *J Ethnopharmacol.* 104: 278-282.
- [254] **Dhandapani S, Subramanian R, Rajagopal S, Namasivayam N.** (2002). hypolipidemic effect of *cuminum cyminum* L. on alloxan-induced diabetic rats. *Pharmacologicalresearch.* 46: 251-255.
- [255] **Jalali-Heravi M J, Zekavat B, Sereshti H.** (2007).Use of gas chromatography- mass spectrometry combined with resolution methods to characterize the essential oil
- [256] **El-Sawi SA, Mohamed MA.** (2002) .Cumin herb as a new source of essential oils and its response to foliar spray with some micro-elements. *Food Chem.* 77: 75-80. omponents of Iranian *cumin* and *caraway*. *J Chromatography A.* 1143: 215-226.
- [257] **Roman Ramos R, Florez Saenz JL, AlarconAguilar FJ.** (1995). Antihyperglycemic effect of some edible plants. *J. of Ethnopharmacol;* 48: 25-32.
- [258] **Dhandapani S , Subramanian VR, S Rajagopal, N Namasivayam.**(2002).Hypolipide ic effect of *cuminum cyminum* L. on alloxan induced diabetic rats, pharmacological research, Vol.46,N0.3,pp251-255.
- [259] **Willatgamuwa SA, Platel K, Saraswathi G, Srinivasan K.** (1998). Antidiabetic influence of dietary cumin seeds in streptozotocin induced diabetic rats. *Nutrition Research.* 18: 131 142.

**Boussaid Iméne**  
**Bouzenir Dounia**  
**Boulaiche Soumia**

**Le:23/06/2014**

### **Thème**

## **Diabète de type 2 et phytothérapie: plantes hypoglycémiantes les plus utilisées par des sujets diabétiques**

### **Résumé**

Le diabète de type 2 est une maladie fréquente et grave, il pose un problème de santé publique par ses complications. Il nécessite des médicaments, un régime alimentaire et un suivi médical.

Aujourd'hui, dans le domaine thérapeutique, le patient diabétique de type 2 a, en plus des traitements conventionnels (insuline et hypoglycémiantes oraux), recours à l'usage des plantes médicinales comme traitement complémentaire ou traitement dans les glycémies peu élevées. La phytothérapie constitue donc une alternative sérieuse ou tout au moins, un complément à la pharmacie classique.

Dans l'Algérie, plusieurs plantes ont été utilisées pour traiter le diabète de type 2 nous sétons 79 plantes. Parmi ces plantes : *Ficus carica*, *Citrullus colocynthis*, *Ajuga iva L*, *Marrubium vulgare*, *Centaurium erythraea*, *Cuminum cyminum*, le choix de ces plantes était basé sur la fréquence de leurs utilisations par la population locale.

Les plantes médicinales peuvent utilement être intégrées au traitement du diabète de type 2 dans une stratégie optimisée en vue d'un meilleur rapport efficacité/ coût.

**Les mots clés:** Mots clés : diabète type 2, hypoglycémiantes, antidiabétique, phytothérapie, les plantes médicinales, *Ficus carica*, *Citrullus colocynthis*, *Ajuga iva L*, *Marrubium vulgare*, *Centurium erythraea*, *Cuminum cyminum*.

<b>Président du jury : Zama. Djamila</b>	<b>Pr.</b>	<b>Université Constantine 1</b>
<b>Encadreur : Kandouli Chouaib</b>	<b>MA-A.</b>	<b>Université Constantine1</b>
<b>Examineurs : Benrebai Mouad</b>	<b>M.C.A.</b>	<b>Université Constantine1</b>
<b>Examineurs : Benchaabane Samia</b>	<b>MA-A.</b>	<b>Université Constantine1</b>