



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique
UNIVERSITE de TLEMCEM



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers

Département de Biologie

Laboratoire de la faculté SNV-STU, Université Abou BekrBelkaid -Tlemcen

MEMOIRE

Présenté par

Fentrouci bouchra
Et
Elibrahimi sarah chahrazed

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Infectiologie

Thème

**Effet inhibiteur des extraits de *Zygothymus*
geslini sur l'activité d'alpha-amylase**

Soutenu le 27/06/2020, devant le jury composé de :

| | | | |
|----------------------------------|---------------|-----|-----------------------|
| Président | Dr. Mkadder I | MCB | Université de Tlemcen |
| Encadreur | Dr .Medjdoub | MCB | Université de Tlemcen |
| Co-Encadreur (Eventuellement) | Dr. Ahllam S | MAA | Université de Tlemcen |
| Examineur | Dr. Ghalem M | MCA | Université de Tlemcen |

Année universitaire 2019/2020

Dédicaces

À mes chers parents

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez, quoique je fasse, je ne pourrais vous récompenser. Ce travail est le couronnement de vos efforts. Je prie Dieu de vous accorder santé, bonheur et longue vie inchallah.

À ma très chère et adorable sœur

Je ne saurais à exprimer mon profond amour et l'immense reconnaissance pour tout le courage et le sacrifice dont vous avez fait preuve durant toutes mes études.

À mon cher frère adoré

Je te remercie pour tout le bonheur que tu nous apportes pour ta gentillesse et ta joie de vivre qui nous comble au quotidien et encore merci d'avoir été présent quand j'avais vraiment besoin. Je t'aime

À toute la petite et grande famille

À tous mes cousins et cousines

À tous mes amis

Je vous remercie pour votre soutien moral, votre patience et vos dévouements à ce travail, Je vous dédie le fruit de nos efforts.

À ma binôme Bouchra, qui partage avec moi tous les moments difficiles pendant notre étude en la souhaitant un radieux plein de bonheurs et de succès.

Sarah

Dédicaces

À mes chers parents

Je témoigne mon immense respect et ma profonde gratitude, pour votre encouragement, votre conseil et votre soutien pour ma réussite, vous êtes l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé et de prier pour moi. Je vous dédie ce travail en priant Dieu le tout puissant de vous procurer santé, miséricorde et longue vie inchalah.

À ma très chère et adorable sœur

Je ne saurais à exprimer mon profond amour et l'immense reconnaissance pour tout le courage et le sacrifice dont vous avez fait preuve durant toutes mes études.

À mon cher frère

Pour votre soutient et encouragements, vous occupez une place particulière dans mon cœur. Je vous dédie ce travail en vous souhaitant un radieux plein de bonheurs et de succès.

À toute la petite et grande famille

À tous mes cousins et cousines

À tous mes amis

Je vous remercie pour votre soutien moral, vous patience et vos dévouements à ce travail, je vous dédie le fruit de nos efforts.

*Je cite particulièrement **ma chère binôme Sarah**, à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

Bouchra

Remerciements

Tout d'abord, nous exprimons nos remerciements profonds à Allah qui nous a donné la santé, le courage et la patience pour finir ce travail.

Nos sincères remerciements et nos grands respects à Madame Majdoub Houria pour son encadrement, ses efforts, son aide constante et ses précieux conseils.

Nous remercions également les membres du jury qui ont accepté de juger ce travail :

Dr. Mbadder I , Dr. Ghalem M et Dr. Ahllam S .

De même, nos remerciements se portent vers notre responsable de Master

Infectiologie Mme Boukli Hassen Latifa Professeur à l'université de Tlemcen faculté

STU- STM pour tous ses efforts durant ces deux années.

En fin, Nos remerciements s'adressent aussi à tous ceux qui ont participé de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire.

المخلص

داء السكري هو مرض استقلابي يتميز بفرط سكر الدم المزمن الذي يمكن أن يسبب مضاعفات مختلفة. التحكم الجيد في نسبة السكر في الدم يمكن أن يمنع أو يبطئ ظهور هذه المضاعفات. في نفس السياق، الهدف من عملنا هو اختبار القوة المثبطة للعديد من السكريات من *Zygophyllum geslini* على α -amylase. هذا يجعل من الممكن تقييم النشاط المضاد لمرض السكر لهذا النبات طالما أن تثبيط هذا الإنزيم يشارك في علاج داء السكري. تنقسم هذه الدراسة إلى قسمين، الجزء الأول عبارة عن تحضيرات من خلاصات الصمغ في خليط ماء / ميثانول من أجل الحصول على مستخلص من الصمغ الكلي والجزء الثاني هو تقييم النشاط المثبط لزيت السكريات *Zygophyllum geslini* على α -amylase. من المقالة المعالجة، يمكن استنتاج أن نبات *Salvia officinalis* L له نفس الفوائد والأنشطة مثل *Zygophyllum geslini*، ونستنتج من خلال دراسات سابقة عن نشاط *Zygophyllum geslini* ومن خلال النتائج التي أبلغ عنها المقال عن نشاط سالفيا أوفيسيناليس L أن هذين النباتين يمكن أن يظهران تأثيرًا مثبطًا على ألفا أميليز.

الكلمات المفتاحية: *Zygophyllum geslini*، *Salvia officinalis* L، α -amylase، تأثير مثبط، مستخرج من الصمغ الكلي.

Résumé

Le diabète sucré est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique qui peut causer diverses complications. Un bon contrôle glycémique permet de d'éviter ou de ralentir la survenue de ces complications.

Dans le même contexte, L'objectif de notre travail est de tester in vitro le pouvoir inhibiteur des polysaccharides de *Zygophyllum geslini* sur l' α -amylase. Cela permet d'évaluer l'activité antidiabétique de cette plante du moment que l'inhibition de cet enzyme est impliquée dans le traitement du diabète sucré. Cette étude se divise en deux parties, **la 1^{ère} partie** est de préparations des extraits de mucilages dans un mélange eau/méthanol afin d'obtenir un extrait du mucilage total et **La 2^{ème} partie** est l'évaluation de l'activité inhibitrice des polysaccharides de *Zygophyllum geslini* sur l' α -amylase.

D'après l'article traité on peut conclure que la plante *Salvia officinalis* L a les mêmes avantages et les activités que *Zygophyllum geslini*. Et nous concluons à travers des études antérieures sur l'activité de *Zygophyllum geslini* et à travers les résultats rapportés par l'article sur l'activité de *Salvia officinalis* L que ces deux plantes pourraient montraient un effet inhibiteur sur l'alpha amylase .

Mots clés : *Zygophyllum geslini* , *Salvia officinalis* L, α -amylase, effet inhibiteur , un extrait du mucilage total

Abstract

Diabetes mellitus is a metabolic disease characterized by chronic hyperglycemia which can cause various complications. Good glycemic control can prevent or slow the onset of these complications.

In the same context, the objective of our work is to test in vitro the inhibitory power of the polysaccharides of *Zygophyllum geslini* on the α -amylase. This allows to evaluate the antidiabetic activity of this plant as long as the inhibition of this enzyme is involved in the treatment of diabetes mellitus.

This study is divided into two parts, **the 1st part** is preparations of mucilage extracts in a water / methanol mixture in order to obtain an extract of total mucilage and **the 2nd part** is the evaluation of the inhibitory activity of *Zygophyllum polysaccharides geslini* on α -amylase.

From the article treated it can be concluded that the plant *Salvia officinalis* L has the same benefits and activities as *Zygophyllum geslini*. And we conclude through previous studies on the activity of *Zygophyllum geslini* and through the results reported by l article on the activity of *Salvia officinalis* L that these two plants could show an inhibitory effect on alpha amylase.

Key words: *Zygophyllum geslini*, *Salvia officinalis* L, α -amylase, inhibitory effect, an extract of total mucilage

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : structure de l' α -amylase humaine | 9 |
| Figure 2 : <i>Zygophyllum geslini</i> de la région d'Adrar | 17 |
| Figure 3 : La partie aérienne de <i>Zygophyllum geslini</i> | 18 |
| Figure 4: précipitation des mucilages par l'ajout de l'éthanol | 20 |
| Figure 5 : Extraction des mucilages totaux à partir de la partie aérienne de <i>Zygophyllum geslini</i> | 21 |
| Figure 6 : Extraction du mucilage total | 25 |
| Figure 7 : Effet des extraits de <i>Salvia officinalis</i> L. sur l'activité de l' α -amylase | 27 |

Listes des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : les antidiabétiques oraux | 5 |
| Tableau 2 : quelques plantes à activité inhibitrice de l'alpha amylase | 7 |
| Tableau 3 : Différentes nomenclatures d' α -amylase | 8 |
| Tableau 4 : Quelques médicaments dérivés des plantes médicinales | 12 |
| Tableau 5 : Mode d'action de quelques plantes antidiabétiques | 14 |
| Tableau 6 : résume les principaux travaux réalisés sur la plante <i>Zygophyllum geslini</i> | 19 |

Listes des abréviations

ADA : Association Américaine du diabète

AVC : accident vasculaire cérébral

ACD : Acidocétose diabétique

DG : diabète gestionnaire

DNSA : Acide 3,5-dinitrosalicylique

CI₅₀ : Concentration nécessaire pour inhiber 50% de l'activité de l' α -amylase

OMS : Organisation mondiale de la santé

AOMI : l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs

NaH₂PO₄ : Phosphate de Sodium monobasique

Na₂HPO₄ : Phosphate de Sodium dibasique

Table des matières

| | |
|----------------------------|---|
| Introduction générale..... | 0 |
|----------------------------|---|

Première partie : Synthèse bibliographique

Chapitre 1 : Diabète et α amylase

| | |
|--|----|
| Diabète et α amylase | 1 |
| 1 Définition du diabète sucré | 2 |
| 2 Classification du diabète sucré..... | 2 |
| 2.1 Le diabète type 1..... | 2 |
| 2.2 Le diabète type 2..... | 2 |
| 3 Les complications du diabète sucré..... | 3 |
| 3.1 Les complications chroniques..... | 3 |
| 3.2 Les complications aiguës à court terme..... | 4 |
| 4 Traitements du diabète sucré..... | 5 |
| 4.1 Traitements médicamenteux..... | 5 |
| 4.2 Traitement du diabète sucré par les plantes médicinales..... | 7 |
| 5 Alpha -amylase..... | 8 |
| 5.1 Définition..... | 8 |
| 5.2 Structure de l'alpha amylase..... | 9 |
| 5.3 Mécanisme d'action..... | 10 |
| 5.4 Inhibition de l'alpha amylase..... | 10 |

Chapitre 2 : Phytothérapie

| | |
|----------------------|----|
| Phytothérapie..... | 11 |
| 1 Phytothérapie..... | 12 |

| | | |
|---|-----------------------------|----|
| 2 | Plante médicinale | 12 |
| 3 | Plante antidiabétique | 13 |
| 4 | Mécanisme d'action | 13 |
| 5 | Modes d'action..... | 14 |

Chapitre 3 :Plante étudiée

| | | |
|-----|----------------------------|----|
| 1 | Zygophyllum geslini | 17 |
| 1.1 | Description..... | 17 |
| 1.2 | Systematique | 18 |
| 1.3 | Composition chimique | 18 |
| 1.4 | Travaux antérieurs :..... | 18 |

Deuxième partie : partie expérimentale

Matériels Et Méthodes

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | Objectif..... | 20 |
| 2 | Matériel végétal..... | 20 |
| 3 | Extraction du mucilage total | 20 |
| 4 | Activité biologique : Inhibition de l'alpha amylase | 22 |
| 4.1 | Préparation des réactifs : (Bernfeld, 1955)..... | 22 |
| 4.2 | Effets des extraits sur l'activité de l'alpha amylase in vitro | 23 |
| 4.2.1 | Mode opératoire | 23 |

Résultats et Interpretation

| | | |
|---|------------------------------------|----|
| 1 | Extraction du mucilage total | 25 |
|---|------------------------------------|----|

Traitement d'un article

| | | |
|---|----------------------------------|----|
| 1 | Titre | 26 |
| 2 | Problématique de l'article | 26 |

| | | |
|---|--|-----------|
| 3 | Activités réalisées dans ce travail..... | 26 |
| 4 | Protocole suivi pour évaluer l'effet sur l' α -amylase :..... | 27 |
| 5 | Interprétation..... | 27 |
| 6 | Discussion..... | 28 |
| | Conclusion..... | 28 |
| | Références..... | 29 |
| | Bibliographiques..... | 29 |

Introduction

générale

Introduction générale

Le diabète sucré est pathologie caractérisée par une hyperglycémie chronique ce qui entraîne une défaillance des mécanismes biologiques de régulation de la concentration de glucose dans le sang causé par un déséquilibre dans la production d'insuline ou action d'insuline ou les deux (**Errajaji et al., 2010 ; Eddouks et al., 2007**)

Les personnes atteintes de diabète sucré peuvent avoir de nombreuses complications qui s'aggraveront progressivement en augmentant significativement le risque de morbidité et de mortalité.

Il n'y a pas de remède pour guérir définitivement le diabète. Il s'agit d'une maladie chronique qui doit être traitée à vie. L'objectif du traitement du diabète est de prévenir la survenue des complications quelque soient aiguës ou bien chroniques et aussi de maintenir la concentration de glucose dans les valeurs normales. (Coutant et NICOLINO

Un des traitements de l'hyperglycémie consiste à retarder ou réduire la digestion et l'absorption des glucides en inhibant les enzymes de digestion telle que l' α -amylase (**Khacheba et al., 2014**). Les inhibiteurs de cette enzyme retarde la digestion des glucides et prolonge sa durée, ce qui entraîne une diminution du taux d'absorption du glucose, qui à son tour conduit à une diminution du glucose plasmatique après un repas (**Rhabasa-Lhoret et Chiasson, 2004 ; Bhandari et al., 2008**)

Le but de notre étude est de tester in vitro le pouvoir inhibiteur des polysaccharides de *Zygophyllum geslini* sur l' α -amylase. *Z. geslini* est une plante antidiabétique où peu de travaux sont réalisés sur leurs propriétés biologiques (**Smati et al., 2004 ; Medjoub, 2006 ; Medjdoub, 2013 ; Boudjelthia et al., 2017**).

Le présent travail est réalisé au sein du laboratoire de la faculté SNV-STU, Université Abou BekrBelkaid -Tlemcen.

Synthèse

Bibliographique

Chapitre 1 :

Diabète et α amylase

1 Définition du diabète sucré

Le diabète sucré est défini par une hyperglycémie chronique ce qui entraîne une défaillance des mécanismes biologiques de régulation de la concentration de glucose dans le sang. C'est une maladie endocrine qui survient lorsque le pancréas produit peu ou pas d'insuline (**Vialettes et conte -Devolx , 2013 ; Leroux, 2015**).

L'insuline est une hormone hypoglycémisante, elle permet au glucose d'entrer dans les cellules du corps et le transformer en glycogène (**Christian, 2005**). L'hyperglycémie chronique peut provoquer à long terme des complications, touchant en particulier les reins, les yeux, les nerfs, le cœur et les vaisseaux sanguins (**Fontbone et Simone, 2004**).

L'association Américaine de diabète (**ADA**) et l'organisation Mondiale de la santé (**OMS**) ont classé le diabète en 4 types importants : Le diabète de type 1 (insulinodépendant), le diabète type 2 (non insulinodépendant), le diabète gestationnel et les autres types spécifiques du diabète (**ADA, 2016**).

2 Classification du diabète sucré

2.1 Le diabète type 1

Le diabète de type 1 survient le plus souvent avant l'âge de 20 ans et représente 10 à 15 %, ce diabète insulinodépendant est une maladie mortelle en absence de traitement à cause de la destruction des cellules bêta du pancréas par un processus auto-immun, il en résulte une carence absolue et définitive d'insuline. Cette carence insulinique est responsable d'une augmentation inévitable de la glycémie et d'une évolution fatale en l'absence de traitement par l'insuline (**Gale, 2006**).

2.2 Le diabète type 2

Le diabète de type 2 est le plus propagé, il représente plus de 90 % des cas diagnostiqués (**Santé Canada, 2002**). Il se manifeste généralement chez des individus de 40 ans et plus et atteint un pourcentage plus élevé de personnes obèses (**Prasad et Groop, 2015**).

Cette maladie chronique est dangereuse car silencieuse à ses débuts. Elle est caractérisée par une résistance à l'action à l'insuline et une carence relative de la sécrétion d'insuline entraînant une hyperglycémie chronique.

3 Les complications du diabète sucré

Les personnes atteintes de diabète sucré peuvent avoir de nombreuses complications graves, la plupart de ces complications s'aggraveront progressivement en augmentant significativement le risque de morbidité et de mortalité. Un contrôle strict de la glycémie aide à minimiser la survenue ou l'exacerbation de ces complications.

Il existe deux types de complications du diabète ; des complications aiguës qui sont très fréquentes dans le diabète de type 1 et d'autres chroniques, qui sont principalement dans le diabète de type 2 (Capet *et al.*, 1999).

3.1 Les complications chroniques

Les complications chroniques sont de deux types micro et macrovasculaires.

❖ Les complications microvasculaires

Les complications microvasculaires ou appelée microangiopathiques sont les plus spécifiques et elles touchent les petits vaisseaux (artérioles, veinules et capillaires de diamètre inférieur à 3 micromètres (Duron et Heurtier, 2005). Ces complications ne se produisent presque jamais chez les jeunes enfants et sont rares chez les adolescents. La microangiopathie chronique induite par l'hyperglycémie se caractérise par l'altération des micro-vaisseaux par des voies qui métabolisent le glucose en sorbitol. Des quantités excessives de sorbitol peuvent s'accumuler dans la membrane basale des capillaires endoneuraux et d'autres voies qui contribuent à la formation des AGE, entraînant des dommages structuraux et fonctionnels à la protéine, expliquant ainsi le dysfonctionnement cellulaire et l'apparition de rétinopathie, néphropathie et neuropathie diabétique (Tair et Ichrak, 2019).

❖ Les complications macrovasculaires

Les complications macrovasculaires ou dites macroangiopathiques sont non spécifiques. Elles touchent les gros vaisseaux (artères) et elles affectent des organes importants tels que le cœur. Ces complications représentent la principale cause de décès chez les patients diabétiques ; elles regroupent des maladies coronariennes résultant d'un rétrécissement des artères du cœur et l'altération de la circulation sanguine par l'intermédiaire de l'athérosclérose avec une accumulation stationnaire des lipides, glucides complexes et même des molécules circulant dans le sang et des dépôts calcaires (Ehrin *et al.*, 2013). Ceux-ci peuvent entraîner aux accidents vasculaires cérébraux qui surviennent lors d'un accident ischémique et/ou hémorragique, tandis que les diabétiques ont un risque d'AVC de 1,5 à 3 % par rapport aux sujets sains (Almdal *et al.*, 2004), et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI).

3.2 Les complications aiguës à court terme

Les complications aiguës du diabète sont un motif fréquent d'admission aux urgences et en réanimation. Elles se manifestent par des accidents hypoglycémique et l'hyperglycémique (**Orban et Ichai, 2008**).

❖ Acidocétose diabétique (ACD)

L'ACD peut survenir chez les personnes atteintes de diabète en cas de carence insulinaire. Le mécanisme physiopathologique de l'ACD provient d'un déficit partiel ou complet en insuline, associé à une augmentation des hormones de contre-régulation (catécholamines, glucagon, cortisol et hormones de croissance). Cette association conduit à une augmentation de la production de glucose hépatique et rénale et induit une lipolyse avec production de corps cétoniques (**Rousseau et al., 2017**). Il en résulte une hyperglycémie, une hyperosmolarité avec diurèse osmotique et une cétonémie avec acidose métabolique (**Tenoutasse et al., 2010**).

❖ L'acidose lactique

L'acidose lactique est une complication qui se manifeste chez les diabétiques. On parle d'acidose lactique en présence d'une acidose métabolique organique associée à une lactatémie supérieure à 5 mmol/L (**Cohen et Woods, 1983**) ce qui entraîne une accumulation excessive d'acide lactique dans l'organisme.

❖ L'hypoglycémie

L'hypoglycémie est une complication indissociable du traitement du diabète (**Orban et Ichai, 2008**), elle survient lorsque le diabète n'est pas correctement contrôlé et que les doses d'insuline ne sont pas ajustées correctement. Les cas plus graves nécessitent une injection de glucagon et une perfusion de glucose pour éviter le coma (**Darmon, 2008**).

❖ Coma hyperosmolaire

C'est une forme grave de décompensation dans le diabète sucré, caractérisée par l'association d'une hyperglycémie et d'une déshydratation majeure avec troubles de la conscience sans cétose (**El Bou Ould et al., 2011**). Elle se manifeste chez les patients diabétiques âgés atteints de diabète de type 2 (**William et al., 2005**).

4 Traitements du diabète sucré

Il n'y a pas de remède pour guérir définitivement le diabète. Il s'agit d'une maladie chronique qui doit être traitée à vie. L'objectif du traitement du diabète est de prévenir la survenue des complications quelque soit aiguës ou bien chroniques et aussi de maintenir la concentration de glucose (sucre) dans les valeurs normales. (Coutant et NICOLINO, 2019).

Pour équilibrer le diabète, il est nécessaire d'intervenir quotidiennement sur tous les facteurs qui affectent le taux de glucose dans le sang. Par conséquent, les mesures hygiéno-diététiques sont la première étape du traitement et plus spécifiquement pour les diabétiques de type 2.

De plus, l'exercice physique et le régime alimentaire font partie intégrante du traitement du diabète, du contrôle et de la surveillance des facteurs de risques. Lorsque HbA1c est supérieur à 6, des mesures d'hygiène alimentaire doivent être prises immédiatement en suggérant une alimentation équilibrée, augmenter la consommation de glucides lents et réduire la consommation de graisses rapides et de graisses saturées (ANAES, 2000).

4.1 Traitements médicamenteux

Pour les patients atteints de diabète de type 1, le traitement dépend entièrement des injections d'insuline. Il s'agit de contrôler la glycémie et l'objectif est d'imiter, grâce à plusieurs injections, la sécrétion d'insuline normale. C'est ce qu'on appelle l'insulinothérapie qui est conçue pour surmonter la destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans pancréatiques.

En cas de diabète gestationnel (DG), lorsque les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas à obtenir un contrôle glycémique satisfaisant, l'insuline est le traitement de référence (Senat, 2017).

Dans le cas du diabète type 2, le traitement est principalement basé sur des mesures hygiéno-diététiques et l'utilisation des antidiabétiques oraux. Si la glycémie est toujours élevée, un traitement par l'insuline peut être nécessaire. Ces antidiabétiques oraux visent essentiellement à améliorer l'efficacité et la sécrétion de l'insuline (OMS, 2016) (Tableau 1).

Tableau 1 : les antidiabétiques oraux [Guillevin, 2007 ; Pillon et al., 2014 ; Scheen, 2015 ; Harper et al., 2013].

| Classe | Exemple de molécules | Nombre de prises par jour | Cible molécule (organe) | Mécanisme d'action | Avantages | Effets indésirables |
|---|--|---------------------------|-------------------------------|---|---|--|
| Sulfamides Hypoglycémiantes | Gliclazide glipizide glimépiride glibenclamide | 1 à 2 prises/jr | Canaux potassiques (pancréas) | Stimulation de l'insulinosécréti on | Bonne tolérance Faible coût | Augmentation du poids Risque d'hypoglycémie |
| Biguanides | Metformine | 1 à 3 fois/jour | AMPK (foie) | Réduisez la production de glucose hépatique. Augmente la sensibilité à l'insuline dans le foie et les tissus périphériques | Pas D'hypoglycémie Faible cout Diminution de la production hépatique du glucose | Risque d'acidose Lactique d'insuffisance rénale sévère Intolérance digestive |
| Glinides | Répaglinide Natéglinide | Prise à chaque Repas | Canaux potassiques (pancréas) | Stimule la sécrétion de l'insuline | Courte durée d'action (intérêt dans l'insuffisance rénale chronique) | Action hypoglycémiant e rapide, Efficacité modéré |
| Analogues du GLP-1 | Exénatideliraglutide Exénatide LAR | 1 à 2 injections/ Jour | Les récepteurs du GLP-1 | Augmente la sécrétion de l'insuline | Diminution de risque CV Perte de poids Pas d'hypoglycémie | Intolérance digestive Administration sous cutané |
| Glitazones | Pioglitazone Rosiglitazone | Prise unique | PPAR-y (tissu adipeux) | Diminution de la résistance à l'insuline Elles agissent comme agoniste sélectif des récepteurs nucléaires PPAR-y | Pas d'hypoglycémie | Effets à très longue terme inconnus |
| Inhibiteurs des alphaglucosidase | Acarbose, Miglitol Voglibose | Jusqu'à 3 fois/jour | Alpha glucosidase (intestin) | Diminution de la dégradation des carbohydrates | Diminution de risque CV Perte de poids Pas d'hypoglycémie | Intolérance digestive |
| Inhibiteurs de la DPP-4 | Sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine Alogliptine Linagliptine | 1 fois/jour | Enzyme DDP-4 (ubiquitaire) | Potentialisation de l'insulinosécréti on | Bonne tolérance en cas d'insuffisance rénale Pas d'hypoglycémie | Cas rares de pancréatique Efficacité modéré cout élevé |

| | | | | | | |
|-------------------------|--|----------------------|-----------------------------------|--|---|--|
| Inhibiteurs de la SGLT2 | Dapagliflozine Canagliflozine Empagliflozine | 1 à 2 fois / jour | Cotransporteur SGLT2 (rein) | Inhibition de la réabsorption du Glucose | Néphroprotecteur Pas d'hypoglycémie Perte de poids | Risque rare de l'acidocétose Infection urinaire Insuffisance rénale |
|-------------------------|--|----------------------|-----------------------------------|--|---|--|

4.2 Traitement du diabète sucré par les plantes médicinales

Selon le rapport de l'OMS, 80% de la population mondiale utilise des plantes médicinales pour guérir diverses maladies. Il a été démontré que ces remèdes à base de plantes médicinales sont utilisés pour traiter le diabète dans le monde entier.

Plus de 1 200 plantes ont été incluses dans la liste des médicaments antidiabétiques, mais seules quelques-unes ont été évaluées scientifiquement [**Bailey et Day, 1989 ;Ivorra et al., 1989 ;Wang et Ng, 1999 ;Li et al., 2004**].

En effet, des travaux expérimentaux ont été menés pour vérifier l'activité antidiabétique de certaines de ces plantes et les composés actifs qui provoquent cette activité (**Bailey et Day, 1989 ; Grover et al., 2002 ; Mukherjee et al., 2006 ; Eddouks et al., 2007**) .

L'effet anti hyperglycémiant de ces plantes est dû à leur capacité à restaurer la fonction tissulaire en augmentant la production d'insuline, en inhibant l'absorption intestinale du glucose, ou en stimulant le métabolisme des processus insulino-dépendants (**Kuete et Efferth, 2010**) .

Ces plantes antidiabétiques ont un effet inhibiteur sur les enzymes digestives telles que l'alpha amylase, et des études récentes ont montré que l'alpha amylase peut être inhibée par les poly phénols trouvés dans ces plantes et ce qui induit la tolérance des carbohydrates, la satiété et la perte de poids, et pour prolonger le vide gastrique. Par conséquent, les inhibiteurs de l' α -amylase ont un potentiel thérapeutique pour traiter l'obésité et le diabète non insulinique (**Gerrard et al., 2000**).

Tableau 2 : quelques plantes à activité inhibitrice de l'alpha amylase

| Familles | Espèces | Parties utilisées | CI de l'alpha amylase |
|----------------------|--|-------------------|-----------------------|
| Anacardiaceae | <i>Pistacia alentiscus</i> (Krishnaiah et al., 2010). | Feuilles, fruits | 0,15 (mg/ml) |

| | | | |
|----------------------|--|------------------|--------------------------|
| Berberidaceae | <i>Berberis vulgaris</i> (Boudjelthia et al., 2017) | Ecorce de racine | 0,77 (mg/ml) |
| Sapindaceae | <i>Lepisanthes alata</i> (Zhang et al., 2016). | Feuilles | 0,77 -0,09 (μ g/ml) |
| Fabaceae | <i>Trigonella</i> <i>Foenumgraecum</i> L (Mehani et Segni ,2012) | Graines | 1,87 (mg/ml) |
| Amaranthaceae | <i>Amaranthus spinosus</i> (Kumar et al., 2011) | Feuilles | 46,02 (μ g/ml) |
| Nelumbonaceae | <i>Nelumbo nucifera</i> (Liuet et al., 2013) | Feuilles | 2,20 - 0,18 (mg/ml) |

5 Alpha -amylase

5.1 Définition

L'alpha amylase est l'une des enzymes industrielles les plus importantes et les plus anciennes (Gupta et al., 2008). C'est une macromolécule qui appartient à la classe des protéines globulaires (Alais et al., 2008). Les glandes salivaires et le pancréas sécrètent de l'alpha-amylase sous une forme directement active. L'alpha-amylase pancréatique et l'alpha-amylase salivaire agissent sur les liaisons glycosidiques α 1-4 dans l'amidon, le glycogène, les alpha-glucanes apparentés et d'autres oligosaccharides et polysaccharides (Boehlke et al., 2015). Cela conduit donc à la libération de glucose, de maltose et surtout de dextrine ; c'est une enzyme digestive (Kelly et al., 1997). Le tableau 3 résume quelques informations concernant cette enzyme.

Tableau 3 : Différentes nomenclatures d' α -amylase (Mercier, 1982).

| | |
|-------------------------|---|
| Nom systématique | α (1-4) D-glucane glucanohydrolase |
| Nom codifié | E.C. 3.2.1.1 |
| Nom recommandé | Alpha-amylase |

| | |
|------------------|------------------------------------|
| Synonymes | Glycogénase, endoamylase, maxilase |
|------------------|------------------------------------|

5.2 Structure de l'alpha amylase

L'alpha amylase est considérée comme une glycoprotéine avec 478 acides aminés et un poids moléculaire de **57,6 KDa**. La première structure tridimensionnelle de l'alpha amylase déterminée expérimentalement indique que l'alpha amylase a trois domaines caractéristiques : **A, B et C (Chiba, 1988) ; (Burhan et al., 2003)**. Ces domaines sont liés par une chaîne polypeptidique qui est principalement des résidus hydrophobes (**Banner et al., 1975**). Le domaine A est formé d'un cylindre concentrique d'hélice alpha contenant 8 feuillets bêta parallèles (**Whintcomb et Lowe, 2007**). Il est composé de deux résidus d'acide aspartique et un résidu d'acide glutamique qui jouent un rôle essentiel dans la catalyse et se trouvent dans le site actif de ce domaine (**Sarian et al 2017**). Pour le domaine B, il se compose principalement de feuilles bêta et il est adjacent à la structure cylindrique du domaine A. Le domaine C est constitué d'un tonneau de huit feuillets β antiparallèles (**Alais et al., 2008**).

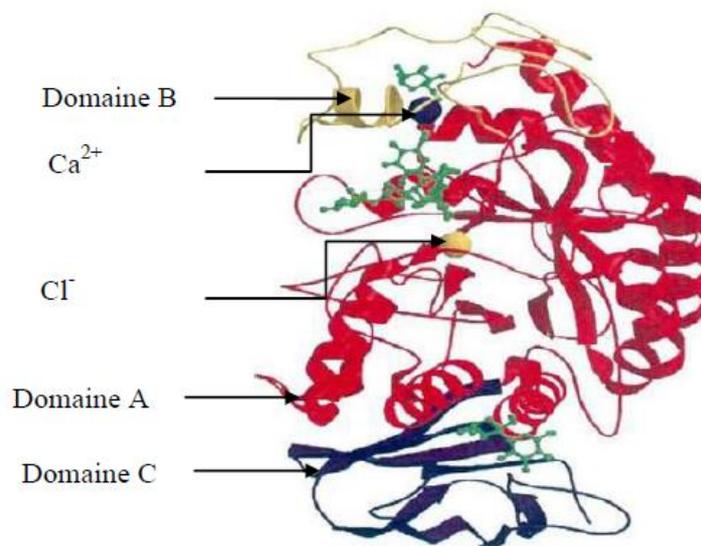


Figure 1 : structure de l' α -amylase humaine (PDB , 2006)

5.3 Mécanisme d'action

L'alpha-amylase (**E.C. 3.2.1.1**) est une enzyme clé du système digestif. Elle déclenche l'hydrolyse de l'amidon qui est ensuite rupturé par l'alpha-glucosidase en glucose puis transporté dans le sang (**Ben Jamaa et al., 2017**). Ses actions peuvent être menées à bien de différentes manières :

- ❖ **Attaque aléatoire** : en coupant les liaisons α (1-4) à partir de l'extrémité non réductrice. Cela entraînera la formation de glucose, de maltose, en particulier de dextrine (**Scriban, 1999**).
- ❖ **Mécanisme uni-chaîne** : dans lequel l' α -amylase dégrade d'abord une chaîne, puis passe à la suivante (**Berry et Paterson, 1990**).
- ❖ **Mécanisme multi-chaîne** : la dégradation des chaînes se fait simultanément (**Kandra et al., 1997**).
- ❖ **Attaque multiple ou répétitive** : le déplacement d'enzyme fixée tout au long de la chaîne, provoque plusieurs hydrolyses avant la dissociation du complexe enzyme-substrat (**Kandra et al., 1997**).

L'alpha-amylase catalyse initialement l'hydrolyse de l'amidon pour produire du glucose et est donc une enzyme clé dans l'acquisition d'énergie. Par conséquent, l'alpha amylase est la molécule cible pour le traitement du diabète de type 2 et ses inhibiteurs et leur relation avec les maladies sont devenus l'objet de nombreuses études (**Kimie Date et al., 2010**).

5.4 Inhibition de l'alpha amylase

Les inhibiteurs d' α -amylase ont un potentiel thérapeutique pour le traitement de l'obésité et du diabète (**Gerrard et al., 2000**).

Les niveaux de glucose des diabétiques peuvent être contrôlés après des repas par l'administration d'un inhibiteur d'amylase tel que l'acarbose, le voglibose et le miglitol qui sont trois inhibiteurs spécifiques de l' α -amylase et l' α -glucosidase et qui sont utilisés en vue de retarder l'absorption intestinale des glucides ce qui conduit à une réduction de l'hyperglycémie postprandiale (**Lebovitz, 1997**) et limitant l'hydrolyse de l'amidon et la libération de glucose (**Ben Jamaa et al., 2017**).

Cependant, ces inhibiteurs causent plusieurs effets secondaires, tels que la diarrhée, le ballonnement, inconfort abdominal, flatulence et météorisme (**Dorosz, 2000**). En outre, ils

peuvent augmenter l'incidence des tumeurs rénales, des lésions hépatiques et de l'hépatite aiguë (Shobana *et al.*, 2009).

Chapitre 2 :

Phytothérapie

1 Phytothérapie

L'utilisation des plantes à des fins de thérapeutiques était répandue dans toutes les cultures où la phytothérapie est considérée comme l'une des plus anciennes formes de soins de santé connues à travers l'histoire et continue de jouer un rôle en médecine (**Goldberg, 1999**).

La « phytothérapie » signifie la thérapie par les plantes ayant des propriétés thérapeutiques que l'on appelle alors plantes médicinales (**Farnsworth et al., 1985 ; Karouet et al., 2011 ; Tchacondo et al., 2011 ; Farnsworth et al., 1985**). C'est une thérapeutique alternative ou parallèle dans beaucoup de maladies aiguë et chroniques. Elle connaît un regain d'intérêt dans de nombreux pays à travers le monde, notamment dans les pays du Maghreb (**Eddouks et al., 2002**).

Tous les médicaments prescrits sont des compléments isolés et de nombreux médicaments sont des produits naturels ou modifiés (**Wang et al., 2007**).

2 Plante médicinale

La plante est considérée comme ayant une valeur médicinale lorsqu'elle a un effet thérapeutique ou préventif au moins en partie sur les maladies avec ou sans principes actifs spécifiques (**Claisse-Dauchy, 1996 ; Bruneton, 1999**). Ces plantes offrent aux scientifiques la possibilité de trouver de nouveaux composés bioactifs (**Balick, 1990**).

À l'échelle mondiale, plusieurs enquêtes ethnopharmacologiques ont été menées pour identifier les plantes antidiabétiques utilisées dans diverses pharmacopées traditionnelles (**Ziyyat et al., 1997 ; Jouad et al., 2001 ; Grover et al., 2002 ; li et al., 2004 ; Bnouham et al., 2006 ; Allali et al., 2008**). Le tableau 4 cite quelques exemples de médicament d'origine végétale.

Tableau 4 : Quelques médicaments dérivés des plantes médicinales (**Marcy et al., 2005**).

| Médicaments | Activité biologique | Les plantes médicinales | Références |
|---------------------------------------|-------------------------|---|--|
| Arteether (Artemotil ®) | Anti-malaria | <i>Artemisia annua</i> L. (Asteraceae) | (Graul, 2001) (Van Agtmael et al., 1999) |
| Galantamine (galanthamine, Reminyl ®) | Traitement de Alzheimer | <i>Galanthus woronowii</i> Losinsk (Amaryllidaceae) | (Heinrich et al., 2004). |

| | | | |
|-------------------------------|---|--|---|
| Tiotropium (Spiriva®) | Traitement de la maladie pulmonaire obstructive chronique (COPD) | <i>Atropa belladonna</i> L. (Solanaceae) | (Frantz, 2005) ; (Mundy et Kirkpatrick, 2004) |
| M6G ou morphine-6-glucuronide | Médicament alternatif antidouleur avec moins d'effets secondaires que la morphine | <i>Papaver somniferum</i> L. (Papaveraceae) | (Lotsch et Geisslinger, 2001) |
| Vinflunine | Efficacités anticancéreux | <i>Catharanthus roseus</i> (L.) G. (Apocynaceae) | (Bonfil et al., 2002) ; (Okouneva et al., 2003) |

3 Plante antidiabétique

L'ethnopharmacologie peut conduire à la découverte de nouveaux médicaments comme traitement du diabète. De nombreuses plantes sont traditionnellement ont une efficacité contre le diabète sucré dont certains sont à l'origine du développement de médicaments, tels que la metformine grâce à *Galega officinales* (Oubré et al., 1997 ; Grover et al., 2002) .

4 Mécanisme d'action

De très grandes variétés de mécanismes sont impliquées dans la baisse du taux de glucose dans le sang. Ceci est dû à la grande diversité des classes chimiques des constituants hypoglycémiantes provenant des plantes. Certains de ces composés se révèlent véritablement hypoglycémiantes et pourraient avoir un potentiel thérapeutique, alors que d'autres, produisent simplement une hypoglycémie comme effet parallèle de leur toxicité, particulièrement hépatique (Jarald et al., 2008) .

❖ Au niveau de l'homéostasie glucidique

L'activité antidiabétique des plantes peut dépendre de plusieurs mécanismes (Jarald et al., 2008) :

- 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 β (Kashikar et Tzjaswita, 2011).

- Action sur les enzymes hépatiques en inhibant la glycolyse et/ou la stimulation de la glycogénogenèse (El- Abhar et Schaalán, 2014) .

❖ Au niveau intestinal

Inhibition des enzymes qui agissent au niveau intestinal : bêta-galactosidase, alpha-glucosidase et alpha-amylase (Kashikar et Tzjaswita, 2011).

5 Modes d'action

Les modes d'action et les sites des principes actifs des plantes antidiabétiques se différencient d'une plante à une autre (Medjoub, 2006).

Donc, les plantes peuvent agir selon trois modalités afin de diminuer le taux du glucose dans le sang,

- ❖ La première consiste à la diminution de l'apport du glucose dans le sang, et cela est possible soit par :
 - ✓ L'inhibition de la production hépatique du glucose dans le sang (glucose d'origine endogène).
 - ✓ La diminution de l'absorption intestinale du glucose (glucose d'origine exogène).
- ❖ La deuxième modalité concerne à une augmentation de l'utilisation du glucose par les tissus périphériques notamment le muscle.
- ❖ La troisième concerne la stimulation de la sécrétion de l'insuline (Hui et Tang, 2009).

Tableau 5 : Mode d'action de quelques plantes antidiabétiques (Belkacem, 2009 ; Ishikawa et al., 2007).

| Plante | Principe actif isolé | Classe chimique | Familles | Mécanisme d'action, effet provoqué ou dose administrée | Référence |
|------------------------------|----------------------|-----------------|-------------|---|--|
| <i>Pterocarpus marsupium</i> | Epicatechine | Flavonoïdes | Fabacées | Induit la régénération des cellules β et la sécrétion d'insuline. | (Sheehan et Zemaitis, 1983) ; (Saxena et Vikram, 2004) |
| <i>Bauhinia purpurea</i> | Quercétine | | Légumineuse | Potentiaise la sécrétion d'insuline au niveau des cellules β pancréatiques. | (Hii et Howell, 1985) |

| | | | | | |
|---------------------------|---|-----------------------------|---------------|--|---------------------------------|
| <i>Nerium oleander</i> | Quercétine et catéchine | | Apocinacées | Inhibition alpha-glucosidase | (Ishikawa <i>et al.</i> , 2007) |
| <i>Galega officinalis</i> | Galéagine | Alcaloïdes | Fabacées | 30mg/kg de gaaléagine provoquent chez les rats diabétiques une action hypoglycémiant | (Petric et Kalodzera, 1982) |
| <i>Coffea arabica</i> | B-sitostérol | Stéroïdes et triterpénoïdes | Rubiacées | Activité hypoglycémiant | (Sampaio <i>et al.</i> , 1979). |
| <i>Panax ginseng</i> | Ginsenoside | | Cucurbitacées | | (Chung et Joo, 1992) |
| <i>Allium cepa</i> | Allyl propyle disulfide Diallyl disulfide oxide | Composés sulfurés | liliacées | Effet hypoglycémiant chez des rats rendus diabétiques et des patients ayant un diabète de type 2 | (August, 1974) |

- **En Algérie**

Les plantes médicinales sont largement utilisées en Algérie pour traiter plusieurs maladies de nombreuses enquêtes ethno pharmacologiques y sont consacrées et on permis de recenser 60 espèces végétales utilisés dans traitement du diabète sucré (Hammiche et Maiza, 2006 ; Allali *et al.*, 2008 ; Azzi *et al.*, 2012 ; Sari *et al.*, 2012 ; Benhamou et Fazouane, 2013 ; Boudjelal *et al.*, 2013 ; Bouzabata, 2013 ; Benderradji *et al.*, 2014).

- **Dans le monde**

Au cours de ces dernières années, l'étude ethnobotanique des plantes antidiabétiques a suscité un grand intérêt. De nombreux travaux de synthèse ont été publiés dans des revues socialisées dans le domaine des plantes médicinales et de diabètes. Ils montrent le grand intérêt que porte l'utilisation traditionnelle des plantes antidiabétiques dans le monde (Bailey et Day, 1989 ; Ivorra *et al.*, 1989 ; Rahman et Zaman, 1989 ; Roman-Ramos *et al.*, 1992 ; Marles et

Farnworth, 1995 ; Grover et al., 2002 ; Soumyanath et editor., 2006 ; Eddouks et al., 2007).

Les différentes enquêtes ethnobotaniques réalisées à travers le monde, ont montré que plus de 800 plantes sont utilisées en médecine traditionnelle pour le traitement du diabète sucré et ses complications, dont 410 espèces ont démontré expérimentalement leur effet antidiabétique, alors que, le mécanisme d'action a été.

Chapitre 3 :

Plante étudiée

1 *Zygophyllum geslini*

1.1 Description

La famille des Zygophyllaceae comprend environ 25 genres et 500 espèces réparties en 07 sous familles : Paganum ; Augea ; Fagonia ; Zygophyllum ; Guaiacum ; Nitraia ; Tribulus (**Gaussen et al., 1982**).

Zygophyllum, un des genres de la famille de Zygophyllacées, est diversifié de 80 à 100 espèces.

Il comprend des arbustes, des sous-arbrisseaux et des herbes annuelles et vivaces, principalement avec des feuilles bifoliolées, qui poussent dans des zones chaudes et saisonnières d'Afrique, d'Asie et d'Australie (**Sheahan et al., 2000**).

Zygophyllum geslini est une espèce très répandue dans le Sahara algérienne, appelée communément "aggaya». Elle est utilisée traditionnellement pour traiter le diabète sucré (**Smati et al., 2004**). C'est une plante vivace, les fleurs sont petites et blanches et le fruit est prolongé en lobes, piriforme régulièrement dilaté depuis la base jusqu'au sommet. Il est une fois et demie plus longue que large. Le pédoncule fructifère est aussi long que le fruit, portion libre trois à quatre fois courte que la portion soudée et faisant une petite saillie (**Ozenda, 1958**).



Figure 2 : *Zygophyllum geslini* de la région d'Adrar (**Boudjelthia et al., 2017**).

1.2 Systématique : (Ozenda, 1997)

- **Embranchement** : Spermaphytes
- **Sous-embranchement** : Angiospermes.
- **Classe** : Dicotylédones.
- **Ordre** : Zygophyllale
- **Famille** : Zygophyllaceae.
- **Sous-famille** : Zygophylloideae.
- **Genre** : *Zygophyllum*.
- **Espèce** : *geslini*.



Figure 3 : La partie aérienne de *Zygophyllum geslini* (Medjoub, 2006).

1.3 Composition chimique

La plante est très riche en saponosides où les deux classes sont présentes : les saponosides à génine stéroïdique et ceux à génine triterpénique. On note aussi la présence des tanins, flavonoïdes, alcaloïdes, coumarines, glucosides cardiotoniques, anthracénosides, huiles volatiles et acides gras (Medjoub, 2006).

1.4 Travaux antérieurs :

Le tableau 06 résume les travaux réalisés sur *Zygophyllum geslini* et qui restent très limités.

Tableau 6: résumé les principaux travaux réalisés sur la plante *Zygophyllum geslini*.

| Activité | Extraits de la plantes | Références |
|--|--|--|
| Activité antidiabétique sur le rat wistar rendu diabétique par la streptozotocine | <ul style="list-style-type: none"> * Extrait éthanolique de la partie aérienne. * Extrait éthanolique de la partie aérienne | <p>(Medjdoub et Tabti, 2012)</p> <p>(Medjoub <i>et al.</i>, 2012)</p> |
| Inhibition de l α-amylase | <ul style="list-style-type: none"> * Extrait aqueux purifié et ses deux fractions, ($IC_{50}=2,988\text{mg/ml}$, $IC_{50}=1,946\text{ mg/ml}$ respectivement). * Extrait aqueux brut et ses fractions : $IC_{50}=0,37\text{mg/ml}$, $IC_{50}=17,91\text{mg/ml}$, $IC_{50}=0,68\text{mg/ml}$, $IC_{50}=1,22\text{mg/ml}$ * Extrait de mucilage ($IC_{50}=0,82\text{mg/ml}$) * Extrait aqueux $IC_{50}=1,84\text{mg/ml}$ | <p>(Kourichi, 2017)</p> <p>(Bennacer, 2017)</p> <p>(Ziani, 2017 ; Chadel et Bahlouli, 2018)</p> <p>(Boudjelthia <i>et al.</i>, 2017)</p> |
| Activité cytotoxique sur des cellules cancéreuses | <ul style="list-style-type: none"> * Extrait dichlorométhanique des racines | <p>(Smati <i>et al.</i>, 2004)</p> |

Matériel

Et

Méthodes

1 Objectif

Notre étude expérimentale est réalisée au sein du laboratoire de SNV, Université Abou BekrBelkaid -Tlemcen- dont le but est de tester in vitro le pouvoir inhibiteur des polysaccharides de *Zygophyllum geslini* sur l' α -amylase.

2 Matériel végétal

L'espèce sélectionnée, *Zygophyllum geslini*, a été collectée durant le mois de Mars 2018 dans la région d'Ougrout, située à 120 km du Nord-Est de la wilaya d'Adrar (sud-ouest d'Algérie). Après la récolte, le matériel végétal est séché à l'air libre. Ensuite, il est broyé et conservé loin d'humidité jusqu'à utilisation.

3 Extraction du mucilage total

L'extraction se fait selon la méthode décrite par Shan *et al.*, 2008 avec quelques modifications, où il faut :

- Mélanger 25 g du matériel végétal avec 250 ml d'eau distillée dans un ballon rodé surmonté d'un réfrigérant et en présence de 2 à 3 pierres de pence pour réguler la température intérieure.
- Laisser l'ébullition pendant 1 heure.
- Refroidir pendant 2 heures.
- Filtrer le mélange sur une mousseline et récupérer le filtrat.
- Ajouter 200 ml d'éthanol au filtrat ce qui permet de précipiter les mucilages. Ce mélange est mis au froid à 4°C pendant 24 heures.
- Centrifuger le mélange à 3500 tour /min pendant 5 min afin de récupérer le culot.
- Sécher le culot à 50°C.
- La poudre obtenue est l'extrait des mucilages totaux.



Figure 4: précipitation des mucilages par l'ajout de l'éthanol

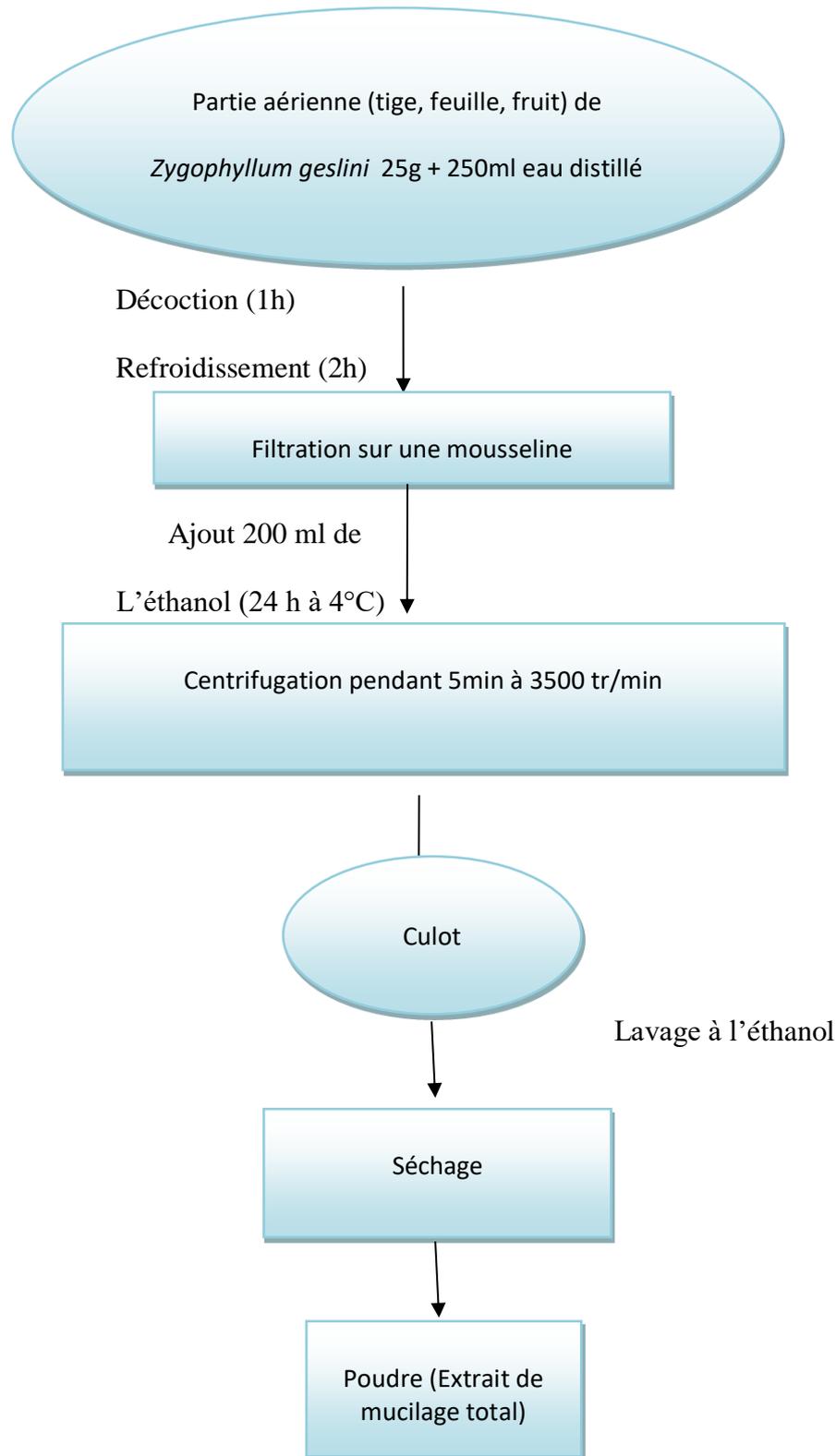


Figure 5 : Extraction des mucilages totaux à partir de la partie aérienne de *Zygophyllum geslini*

4 Activité biologique : Inhibition de l'alpha amylase

4.1 Préparation des réactifs : (Bernfeld, 1955)

- **Réactif de DNSA : (acide 3,5-dinitrosalicylique)**

1 g de DNSA est dispersé dans 40 ml d'eau distillée. A cette solution 30 g de tartrate double de sodium et potassium sont ajoutés sous agitation. La solution obtenue est de couleur jaune opaque. L'addition de 20 ml d'une solution de NaOH 2N rend le réactif limpide avec une couleur orange. Le volume obtenu est ajusté à 100 ml avec l'eau distillée. Le réactif obtenu est conservé à l'abri de la lumière et à 4 C°.

- **Solution tampon phosphate (0,02 ; pH =6,9)**

On prépare la solution tampon de deux solutions, A et B. La solution A est monobasique (NaH_2PO_4) (M= 119,98g/mole) et B dibasique (Na_2HPO_4) (M=141,96g/mole) à 0,02M et un pH final de 6,9 est fixé.

$$n=m/M \rightarrow m_A=n \times M = 119,98 \times 0,02=2,40 \text{ g}$$

$$n= m/M \rightarrow m_B=n \times M = 141,96 \times 0,02=2,84 \text{ g}$$

2,40 g du composé A ajustés avec l'eau distillée jusqu'à 1L.

2,84 g du composé B ajustés avec l'eau distillée jusqu'à 1L.

Ensuite, on mélange les deux solutions A et B pour avoir une concentration de 0,02 M et un pH=6,9.

- **Solution de l'alpha amylase**

L'enzyme utilisée est alpha amylase (E.C.3.2.1.1) du pancréas du porc (PPA) sous forme lyophilisée (Fluka), son poids moléculaire est de 13000 Da avec une activité spécifique de 13 UI/mg, conservée à + 4C°. 6mg de PPA sont solubilisés dans 20 ml de solution tampon phosphate (0,02 M, pH 6,9). La solution obtenue contient une activité alpha amylasique de 3,9 UI/ml. L'optimum de l'activité alpha amylasique d'origine porcine est à pH 6,9 pour une température de 37 C°.

- **Solution de substrat**

Le substrat de cette catalyse est l'amidon soluble. Il est préparé dans la solution tampon phosphate (0,02 M ; pH 6,9) à une concentration de 0,5% afin de réaliser les tests sur l'alpha amylase. Pour avoir une bonne activité enzymatique. On ajoute le NaCl à 6mM.

- **Solution d'extrait**

Différentes concentrations de mucilage (0,005 ; 0,004 ; 0,0015 ; 0,00075 mg/ml) sont préparées dans la solution tampon phosphate (0,02M, pH 6,9) afin d'évaluer leur effet sur l'activité enzymatique de l'alpha amylase.

- **Solution d'acarbose**

L'acarbose « **LARIMEL®50** » est utilisé dans cette expérience comme molécule de référence afin de comparer son activité vis -à-vis de l'alpha amylase par rapport à celle des extraits.

Un comprimé de 50 mg est solubilisé dans le tampon phosphate afin d'avoir une concentration de 1 mg/ml d'acarbose.

4.2 Effets des extraits sur l'activité de l'alpha amylase in vitro

Les tests sont réalisés sur les mucilages totaux.

4.2.1 Mode opératoire

Cette méthode est réalisée selon le protocole de Thalapaneni *et al.*, 2008 avec modifications :

- On prépare une gamme de concentration (dilution en cascade) et on teste l'effet de chaque concentration de l'extrait sur l'activité de l'alpha amylase.
- Tube blanc (pour le contrôle) : 1 ml solution tampon + 0,5 ml d'amidon.
- Tube blanc (pour les extraits) : 0,5 ml solution tampon + 0,5 ml solution d'extrait + 0,5 ml d'amidon.
- Tube contrôle : 0,5 ml solution tampon + 0,5 ml d'amidon + 0,5 ml de solution enzymatique.
- Tube d'essai : 0,5 ml solution d'amidon + 0,5 ml solution d'extrait + 0,5 ml solution enzymatique.
- Agiter les tubes et incuber pendant 15 min à 37 C°.
- Après incubation on ajoute 1 ml de DNSA et on place les tubes dans un bain marie bouillant pendant 8 min à 100 °C pour stopper la réaction enzymatique.

- Afin de stopper la réaction entre le produit et DNSA on possède à un choc thermique en déposant les tubes dans un bain d'eau glacée.
- Mesurer les densités optiques au spectrophotomètre à une longueur d'onde de 540 nm.
- Le calcul du pourcentage d'inhibition de chaque concentration d'extrait ou d'acarbose par rapport au contrôle (sans inhibiteur) se fait selon la forme suivante :

$$\% \text{d'inhibition de l}'\alpha\text{-amylase} = [(A \text{ contrôle} - A \text{ échantillon}) / A \text{ contrôle}] \times 100$$

- **A contrôle** : Absorbance contrôle ; **A échantillon** : Absorbance échantillon
- **IC50** : la concentration inhibant 50 % de l'activité enzymatique. Elle est calculée graphiquement.

Résultats

Et

Interprétation

Résultats et interprétation

1 Extraction du mucilage total

L'ajout de l'éthanol au décocté aqueux a permis au mucilage de se précipiter. Après centrifugation et séchage, un extrait de mucilage de couleur blanchâtre légèrement marron est obtenu. Le rendement de l'extraction est de $14,07 \pm 2,61\%$.



Figure 6 : Extraction du mucilage total

« Nous nous excusons de ne pas avoir terminé nos travaux en raison des conditions sévères que nous avons rencontrées en raison du virus Corona. Alors, Nous avons traité un article qui parle d'une autre plante qui a les mêmes avantages et les activités que *Zygophyllum geslini* ».

Traitement

d'un article

1 Titre

Evaluation of *in vitro* α -amylase and α -glucosidase inhibitory potential and hemolytic effect of phenolic enriched fractions of the aerial part of *Salvia officinalis* L.

2 Problématique de l'article

Le diabète sucré est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique qui peut causer diverses complications. Un bon contrôle glycémique permet de d'éviter ou de ralentir la survenue de ces complications.

Dans le même contexte, l'objectif de ce travail est d'évaluer l'effet inhibiteur *in vitro* de *S. officinalis* L sur les enzymes digestives associées au diabète de type 2 et de déterminer son effet hémolytique. Cela permet d'évaluer l'activité antidiabétique de cette plante du moment que l'inhibition de ces deux enzymes est impliquée dans le traitement du diabète sucré.

3 Activités réalisées dans ce travail

Cette étude se divise en trois parties :

- ❖ **La 1^{ère} partie** : une analyse phytochimique qui permet de tester la présence de certains composants actifs et d'estimer les taux de composés phénoliques et de flavonoïdes. Cela est réalisé en plusieurs étapes :
 - Extraction des composés phénoliques dans un mélange eau/méthanol (30:70 v/v) afin d'obtenir un extrait hydrométhanolique.
 - Tests phytochimiques.
 - Dosage des composés phénoliques.
 - Dosage des flavonoïdes.
- ❖ **La 2^{ème} partie** : une évaluation de l'activité antidiabétique de l'extrait hydrométhanolique de *Salvia officinalis* L et ses fractions acétate d'éthyle et n-butanol par des essais *in vitro* sur l' α -amylase et l' α -glucosidase.
- ❖ **La 3^{ème} partie** : évaluation *in vitro* de l'effet hémolytique de l'extrait hydrométhanolique de *Salvia officinalis* L.

4 Protocole suivi pour évaluer l'effet sur l' α -amylase :

L'effet inhibiteur de l'extrait d'hydrométhanolique et de ses fractions sur l'activité amylasique est évalué selon le protocole de Thalapaneni *et al.* (2008). Le protocole consiste à évaluer l'effet inhibiteur potentiel des extrais bruts de la plante étudiée sur l'activité de l'alpha amylase pancréatique porcine.

En résumé, le protocole expérimental suivi est le même que celui dont nous avons choisi dans notre travail avec quelques différences. Ces dernières concernent la concentration de l'enzyme ; pour Mahdi *et al.*, (2020) on utilise 1mg d'enzyme dans 13ml de tampons phosphate par contre pour notre expérimentation, nous utilisons 3mg dans 10ml de tampon.

Une autre différence concerne le volume réactionnel. Mahdi *et al.*, ont préparé un volume réactionnel final de 600 μ l (200 μ l d'enzyme+ 200 μ l d'amidon+ 200 μ l d'extrait). Pour notre travail, le volume réactionnel est de 1500 μ l (500 μ l d'enzyme+ 500 μ l d'amidon+ 500 μ l d'extrait).

5 Interprétation

La figure ci-dessous résume les pourcentages d'inhibition d' α -amylase par l'extrait hydro-méthanol, de ses fractions et de l'acarbose.

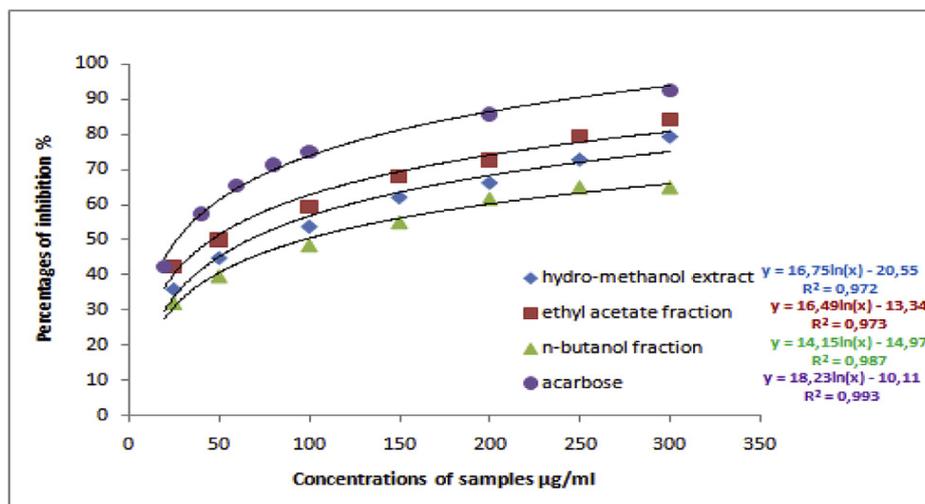


Figure 7 : Effet des extraits de *Salvia officinalis* L. sur l'activité de l' α -amylase (Mahdi et (Mahdi *et al.*, 2020)

Nous remarquons que la fraction acétate d'éthyle et l'extrait hydrométhanolique présentent des pourcentages d'inhibition supérieurs à celui causé par la fraction n-butanol avec des IC_{50} de l'ordre de 46,52 ; 80 ; 98,49 $\mu\text{g/ml}$.

La fraction acétate d'éthyle est plus efficace contre l' α -amylase que l'extrait hydrométhanolique et la fraction n-butanol.

6 Discussion

Concernant ces résultats, il a été observé que la fraction d'acétate d'éthyle présentait de fortes propriétés inhibitrices contre l' α -amylase avec une IC_{50} de $46,52 \pm 2,68$ mg/ml. Cependant, son activité est toujours inférieure à celle de l'acarbose (contrôle positif).

Cela indique que l'effet inhibiteur le plus élevé de la fraction d'acétate d'éthyle peut s'expliquer par la présence de phénols et de flavonoïdes qui peuvent être à l'origine de l'effet trouvé contre l' α -amylase.

Conclusion

Conclusion générale

Ces dernières années, nous avons assisté à un regain d'intérêt pour les produits naturels, par conséquent, le développement de la recherche dans le secteur des plantes se poursuit encore dans divers pays.

L'objectif de notre travail est de tester *in vitro* le pouvoir inhibiteur des polysaccharides de *Zygophyllum geslini* sur l'activité inhibitrice de l' α -amylase.

D'après des conditions sévères que nous avons rencontrées en raison du virus Corona Nous nous excusons de ne pas avoir terminé nos travaux. Alors, Nous avons traité un article qui parle d'une autre plante qui a les mêmes avantages et les activités que *Zygophyllum geslini*.

Où nous avons conclu de notre étude que certaines plantes médicinales utilisées dans le traitement du diabète sucré sont efficaces à divers degrés ce qui justifié leur usage traditionnel.

Pour cela, il souhaitable de :

- La recherche d'autres activités biologiques de la plante.
- Purifier encore les extraits de mucilages et les tester
- Evaluation de l'activité antidiabétique de *Zygophyllum geslini in vivo*

Références

Bibliographiques

- ADA. (2016). Diabète classification and Diagnosis of Diabète . *Diabète Care* , 39 : 513-522.
- Alais , C ; Linden , G ; Miclo , L . (2008). Production and characterization of alpha amylase. *Biochimie alimentaire* .(6) :67-71.
- Allali H, Benmehdi H, Dib MA, Tabti B, Ghalem S, Benabadji N . (2008). *Phytitherapy of diabetes in west Algeria* .*Asian journal of chemistry* , 20:2701-2710.
- Almdal T, Scharling H, Jensen J , Vestergaard H. (2004). The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease , stroke , and death a population - based study of 13,000 men and women with 20 years of follow -up , 164 1422-6.
- ANAES. (2000). *Stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 à l'exclusion de la prise en charge des complications* .
- August K.T. (1974). *Effect on alloxan diabetes of allyl propyl disulfide obtained from onion* *Naturwissenschaften* ; 61: 172-173.
- Azzi R, Djaziri R, Lahfa F , Sekkal F Z, Benmehdi H , Belkacem N. (2012). *Ethnopharmacological survey of medicinal plants used in the traditional of diabetes mellitus in the North Western and South Western Algeria* .*J Med Plants Res* . ; 6(10):2041-2050.
- Bailey C.J., Day C., . (1989). Traditional plant medicines as treatment for diabetes. *Diabetes Care*, 12: 553-564.
- Balick M.J. . (1990). *Ethnobotany and the identification of therapeutic agents from the rainforest*.In: *Chadwick D.J., Marsh J. (eds) Bioactive Compounds from Plants. CIBA Foundation Symposium No. 154. John Wiley & Sons, Chichester; pp 22–39.*
- Banner , D.W , Bloomer , A, C, Petsko , G.A, Phillips ,D,C, Pogson , C,I, Wilson , I. A.....et Priddle , J.D. (1975). Structure of chicken muscle triose phosphate isomerase determined crystallographically at 2.5 Å resolution : using amino acid sequence data .*Nature* , 255(5510), 609-614.

- Belkacem N. . (2009). *Contribution à l'étude des propriétés antidiabétiques de Punica granatum (Grenadier) chez le rat diabétique Mémoire Magistère en biologie. Département de biologie, Faculté des sciences, université de Tlemcen. .*
- Ben Jamaa H, Ben Jemia A, Khelifi S, Ben Ahmed H, Ben Slama F , Benzarti A , Elati J , Aouidet A . (2017, 13 janvier). *Activité antioxydante et potentiel inhibiteur de alpha amylase de rosa canina .*
- Benderradji L, Rebbas K , Ghadbane M, Bounar R , Brini F, Bouzerzour H. (2014). *Ethnobotanical study of medicinal plants in djebel Messaad region (M'sila , Algeria). Global journal of research on medicinal plants and indigenous medicine . 2014; 3:445-459.*
- Benhamou A, Fazouane F. (2013). *Ethnobotanical study , phytochemical characterization and healing effect of Carthamus coereus L. rhizomes .International journal of medicinal and aromatic plants ,3:61-68.*
- Bernfeld P. (1955). *Amylases , alpha and Béta . Methods in enzymology , 1:149-158.*
- Berry, D. R., Paterson, A.,. . (1990). *Enzymes in food industry. Enzyme chemistry impact and application. (2): 306-351.*
- Boehlke C , Zierau O , Hannig C . (2015). *Salivary amylase - The enzyme of unspecialized euryphagous animals .Archives of oral biology ; 60(8) : 1162-76.*
- Bonfil R.D., Russo D.M., Binda M.M., Delgado F.M., Vincenti M. (2002). *Higher antitumor activity of vinflunine than vinorelbine hagainst an orthotopic murine model of transitional cell carcinoma of the bladder. Urologic Oncology. 7 (4): 159-166.*
- Boudjelal A, Henchiri C, Sari M , Sarri D,Hendel N , Benkhaled A , Ruberto G. (2013). *Herbalists and wild medicinal plants in M'Sila (North Algeria) : an ethnopharmacology survey . journal of ethnopharmacology , 148:395-402.*
- Boudjelthia K., Hammadi K., Kouidri M., Djebli N. . (2017). *Evaluation of Antidiabetic Activity ofTwo Plants Berberis vulgaris and Zygophyllum geslini. J Phys Chem Biophys.;* 7:236.

- Boudjelthia K., Hammadi K., Kouidri M., Djebli N. . (2017). *Evaluation of Antidiabetic Activity of Two Plants Berberis vulgaris and Zygophyllum geslini. J Phys Chem Biophys; 7:236.*
- Boudjelthia KW, Hammadi K, Kouidri M , Djebli N . (2017). Evaluation of Antidiabetic Activity of Two plants Berberis vulgaris and Zygophyllum geslini. *Journal of Physical Chemistry and Biophysics ; 7:1-5.*
- Bouzabata A. (2013). *Traditional treatment of high blood pressure and diabetes in souk Ahras district .Journal of pharmacognosy and phytotherapy ,5:12-20.*
- Bruneton J. (1999). *Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales. Ed TEC et DOC, 3ème édition. .*
- Burhan A, Nisa U , Gokhan C , Omer C , A shabil A , Osmanc G. (2003). Enzymatic properties of novel thermostable , thermophilic , alkaline and chelator resistant amylase from an alkaliphilic Bacillus sp . Isolate ANT-6 . *Process Biochem .38 , p: 1397 -1403.*
- Capet F., D. R. (1999). Situations Actuelle et Eléments pour le développement d'une politique de santé diabète épidémiologie *CROSP ;19(1-12);27-28.*
- Chiba S . (1988). Amyl glycosidase . In . *Handbook of Amylases and related enzymes (The Amylase Research Society of Japan ,éd). Pergamum Press , Oxford , U.K, pp104-116.*
- Christian, M. . (2005). *Biologie moléculaire. Biochimie des communications cellulaires.*
- Chung J.N, Joo H.K. . (1992). *Hypoglycemic action of ginseng saponins on streptozotocin-induced diabetes in rat. Koryo Insam Hakhechi ; 16: 190-197.*
- Claisse-Dauchy R. (1996). *Médecine traditionnelle du Maghreb.*
- Cohen RD, Woods HF. (1983). Lactic acidosis revisited. *Diabetes 32,181-91.*
- Coutant, R., & NICOLINO, M. . (2019). *Diabétologie de l'enfant. Elsevier Health Sciences.*
- Darmon M . N ., (2008). L'équilibre nutritionnel Concepts de base et nouveaux indicateurs Lavoisier .pages 01,03,40,54,55,271.

- Dorosz . (2000). *Guide prodique des médicaments p:854-8654.*
- Duron F., Heurtier A. (2005). *Complication du Diabète en dehors des accidents métaboliques aigus .Fculté de Médecine , Pierre et Marie .Parie et France . WWW.chusa .jussieu.fe . Avril 2010 .*
- Eddouks , M., Ouahidi, M.L., Farid , O., Moufid , A., Khalidi , A., Lemhadri, A. (2007). *L'utilisation des plantes médicinales dans le traitement du diabète au Maroc .Phytothérapie , 5(4),194-203.*
- Eddouks M, Ouahidi ML, Frid O , Moufid A, Khalidi A, Lemhadri A. (2007). *L'utilisation des plantes médicinales dans le traitement du diabète au Maroc . Phytothérapie ;5:194-203.*
- Eddouks M., Ouahidi M.L., Farid O., Moufid A., Khalidi A., Lemhadri A., . (2007). *L'utilisation des plantes médicinales dans le traitement du diabète au Maroc. Phytothérapie, 5 : 194-203.*
- Eddouks M.,maghrani A. ,Lemhadri M., Ouahidi H. (2002). *,ethnopharmacologicalsurvey of medcinal plants used for the treatment of diabetesmellitus , hypertension and cardiacdiseases in the south-eastregion of Morocco. Journal of Ethnopharmacology ;82 :97-103.*
- Ehrin J.Armstrong .John C. Rutledge . (2013). *Coronary Artery Revascularization in patients with Diabetes Mellitus Circulation 128:1675-1685.*
- El- Abhar H., Schaalán M. . (2014). *Phytotherapy in diabetes : review on potential mechanistic perspectives. World J Diabetes. ;5 : 176-197.*
- El Bou Ould, I., Ould Zein, A., Ould Zein, V., Ould Ishagh, E., Lemine, O., Elwafi Ould Baba, S.,... Mint Lebatt, M. . (2011). *Coma hyperosmolaire inaugural d'un diabète de type 2: A propos d'un cas. Diabète et métabolisme, 37 (1), A105. doi: 10.1016 /P301 -.*
- Errajraji. A., Ouhdouch , F., El-Anssari, N. (2010). *Usage des plantes médicinales dans le traitement diabète de type 2 au Maroc : Use of medicinale plants for type 2 diabetes tratement , in Morocco.Médecine des maladies Métaboliques , 4(3), 301-304.*

- Farnsworth N.R., Kinghorn A.D., Soejarto D.D., Waller D.P. (1985). *Siberian Ginseng (Eleutherococcus senticosus) current status as an Adaptogen. In: Wagner H., Hikino H., Farnsworth N.R. (Eds.), Economic and Medicinal Plant Research, vol. 1. Academic Press,.*
- Fontbone et Simone. (2004). *Epidémiologie du diabète. In diabète de type 2 , coordonné par Grimali A. EMC Référence , Elsevier ,. paris.*
- G.Rousseau ,G Simard , C , Homedan , P , Reynier , C , Rouge -Maillart. (2017). *Exploration biologique des décès par acidocétose diabétique revue de la littérature Biological exploration of diabetic ketoacidosis death : Areview.*
- Gale. (2006). *Gale EAM , 2006 .Dying of diabetes .lancet ; 368 :1626-8 J. .*
- Gaussen H., Leroy J., Ozenda P . . (1982). *précis de botanique Tome 02 Végétaux supérieurs . 2ème édition Masson. : 375.*
- Goldberg B. (1999). *Alternative Medicine: The Definitive Guide. Tiburon, Calif: Future Medicine Publishing, Inc;.*
- Grover J.K., Yadav S., Vats V. . (2002). *Medicinal plants of India with anti-diabetic potential. J. of Ethnopharmacol ; 81: 81-100.*
- Grover J.K., Yadav S., Vats V. (2002). *Medicinal plants of India with anti-diabetic potential. J. of Ethnopharmacol ; 81: 81-100.*
- Grover J.K., Yadav S., Vats V., . (2002). *Medicinal plants of India with anti-diabetic potential. J Ethnopharmacol, 81: 81-100.*
- Grover JK, Yadav S, Vats V. (2002). *Medicinal plants of India with anti-diabetic potential .Journal of Ethnopharmacol ,81:81-100.*
- Gupta A, Gupta V-K , Modi D-R , Yadava L-p . (2008). *Production and characterization of alpha amylase from Aspergillus Niger .Biotechnologie 7 (3) , pp.551 -556. Asian Network For Scientific Information .ISSN 1686-296X.*
- Hammiche et Maiza, 2006 . (s.d.).

- Harper W, Clement M , Goldenberg R, Hanna A , Main A , Retnakaran R, Sherifali D, Woo V, Yale J-F. (2013). Comité d'experts des lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète . pharmacothérapie du diabète de type 2. *C anadian journal of diabetes* ; 37(5) : S428-S436.
- Heinrich M., Teoh H.L. . (2004). *Galanthamine from snowdrop—the development of a modern drug against Alzheimer's disease from local Caucasian knowledge. Journal of Ethnopharmacology*; 92 (2 – 3): 147-162.
- Hii C.S.T., Howell S.L. . (1985). *Effect on flavonoids on insulin secretion and Ca²⁺ handling in rat islets of langerhans .Jornal of Endocrinology. ; 107: 1-8.*
- Hui H., Tang G. (2009). *Hypoglycémie herbs and their action mechanisms. Chinese Medicine ; 4(1) ;1-11.*
- Ishikawa A., Yamashita H., Hiemori M., Inagaki E., Kimoto M., Okamoto M., Tsuji H.,Memon A.N., Mohammadi A., Natori Y. (2007). . *Charactization of inhibitors of post prandial hyperglycemia from the leaves of Nerium indicum. Journal of Nutritional Science and Vitaminology. 2007; 53: 16-173.*
- Ivorra M.D., Paya M., Villar A.,. (1989). A review of natural products and plants as potentiel antidiabetic drugs. *J Ethnopharmacol, 27: 243-75.*
- Ivorra MD,Paya M, Villar A . (1989). *A review of natural product and plants as potential antidiabetic drugs . Journal of Ethnopharmacol . 27:243-275.*
- J.-C. Orban ,C. Ichai. (2008). Complications métaboliques aiguës du diabète 17, 761—767.
- Jarald E, Joshi SB, Jain DC. (2008). *Diabetes and herbal medicine. Iranian Journal of Pharmacology and therapeutics ; 7 : 97-106.*
- Jouad H., Haloui M., Rhiouni H., Eddouks M . (2001). *Ethnobotanical survery of medical plants used for the treatment of diabetes , cardiac and renaldiseases in the north centre region of morocco. J of ethnopharmacology . ; 77 : 175-182.*

- Juliet A. Gerrard et al . . (2000). Crosslinkage of proteins by dehydroascorbic acid and its degradation products.
- Kandra, L., Guémant G., Zajacz, A., Batta, G., . (1997). . Inhibitory effects of tannin on human salivary α -amylase. *Biochemical and Biophysical Research Communication*. (319): 1265- .
- Kashikar VS, Tzjaswita K,. (2011). *Indigenous remedies for diabetes mellitus. International journal of pharmacy and pharmaceutical sciences ; 3 (3) :22-29.*
- Kelly C.T , Bolton DJ , Fogarty W.M. (1997). Bi-phasic production of alpha amylase of *Bacillus flavothermus* in bath fermentation. *Biotechnology* .19(7) , p: 675-677.
- Khacheba I, Djeridane A., and Yousfi M. . (2014). *Twenty Traditional Algerian Plants Used in Diabetes Therapy as Strong Inhibitors of α -Amylase Activity. International Journal of Carbohydrate Chemistry. p:12.*
- Kimie Date , Ayano Satoh , Kaoruko Lida , Haruko Ogawa . (2010, 10 juillet). *Journal Biological Chemistry ; Pancreatic alpha-Amylase Controls Glucose Assimilation by Duodenal Retrieval through N-Glycan -specific Binding , Endocytosis , and Degradation .*
- L.Guillevin. (2007). *Livre de l'interne :Medicine interne.Paris. Flammarion Médecine – Sciences.*
- Lebovitz H.E . (1997). Alpha -glucosidase inhibitors .*Endocrinol Metabol Clin North Am* , 26:539-551.
- Li W.L., Zheng H.C., 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.
- Lotsch J., Geisslinger G. (2001). *Morphine-6-glucuronide: an analgesic of the future? Clinical Pharmacokinetics ; 40(7): 485-499.*
- M.-V. Senat. (2017). Antidiabétiques oraux et grossesse ,Oral hypoglycemic agents and pregnancy,Dossier thématique page 510 ,P-HP, CHU Bicêtre, Service de gynécologie

obstétrique, Le Kremlin Bicêtre, France. université Paris Sud, Paris Saclay, Le Kremlin Bicêtre, France.

- Marles RJ, Farnworth NR. (1995). *Antidiabetic plants and their active constituents*. *Phytomedicine*, 2:13-189.
- Medjdoub H. . (2013). *Contribution à la recherche d'éventuelles activités biologiques de Zygophyllum geslini Coss. Thèse de Doctorat en biologie. Faculté des sciences de la Nature et de la Vie. Université de Tlemcen. .*
- Medjoub H. (2006). . *Etude phytochimique et activités biologiques de Zygophyllum geslini Coss*. *Mémoire de Magister*. Université de Tlemcen .
- Mercier, C. (1982). Les enzymes amylolytiques. Hydrolases et dépolymérase. 110-140.
- Mukherjee P.K., Maiti K., Mukherjee k., Houghton P.J., . (2006). *Leads from Indian medicinal plants with hypoglycemic potentials. J. of Ethnopharmacol, 106: 1-28. .*
- Mundy C., Kirkpatrick P. (2004). . *Tiotropium bromide. Nature Reviews Drug Discovery ; 3(8): 643.*
- Okouneva T., Hill B.T., Wilson L., Jordan M.A. (2003). *The effects of vinflunine, vinorelbine, andvinblastine on centromere dynamics. Molecular Cancer Therapeutics; 2 (5): 427-436.*
- OMS (Organisation mondiale de la santé). (2016). *Rapport mondial sur le diabète-*.
- Orban J.C. Ichai C , . (2008). Complications métaboliques aiguës du diabète . *Réanimation ; 17 : 761-767.*
- Oubré A.Y., Carlson T.J., King S.R., Reaven G.M. (1997). . *From plant to patient: an ethnomedical approach to the identification of news drugs for the treatment of NIDDM. Diabetologia; 40: 614-617.*
- Ozenda P. (1997). . *Flore du Sahara. 2ème Édition (Ed du Centre National de la Recherche scientifique). Paris. . 318-320.*

- Ozenda P. . (1958). *Flore de Sahara septentrional et centrale* . Centre national de la recherche scientifique. Edition L'institut de la recherche saharienne de l'université : 320.Alger. .
- PDB . (2006). protein data base. Alpha-amylases.
- Petric J., and Kalodzera Z. (1982). *Galeginin: its toxicity antidiabetic activity and content determination*. *Acta. Pharma. Yugoslavica.* ; 32: 219-323.
- Pillon F, Tan K, Jouty P, Frullani Y . (2014). Diabète de type 2 : l'essentiel sur la pathologie .Actualités pharmaceutiques , 541:18-22.
- Prasad R B et Groop L. (2015). *Genetics of type 2 diabetes-pitfalls and possibilities* *Genes*, 6: 87-123.
- Rahman AU, Zaman K . (1989). *medicinal plants with hypoglycemic activity*. *J ournal of Ethnopharmacol* ,26:1-55.
- Rhabasa-Lhoret R., Chiasson J.L. (2004). (Eds.), *International Textbook of Diabetes Mellitus, vol. 1, third ed. John Wiley & Sons Ltd., UK. 2004; pp 901–914.*
- Roman-Ramos R , Alarcon-Aguilar F, Lara-lemus A , Flores-Saenz JL . (1992). *Hypoglycaemic effect of plants used in Mexico as antidiabetics*. *Archive of medicale Research* , 23:59-64.
- Sampaio E.M. Furtado F.A.S., Furtado J.S., Cavalacaute M.N.M. Riedel O.O. (1979). *Hypoglycemic producing activities of raw coffe beans (Coffe Arabica)*. *Rev. Medecine.Univer. Fed. Doceara.*; 19: 49-54.
- Santé Canada. (2002). *Le diabète au canada .Sa majesté la Reine du chef du Canada 2ème édition ,No de cat : H49-121/2002F,ISBN0-662-88134-6.*
- Sari M, Sarri D, Hendel N, Boudjelal A . (2012). *Ethnobotanical study of therapeutic plants used to Treat arterial hypertention in the honda region of Algeria* . *Global Journal of Reseaech on Medicinal Plants and indigene Medicine* . 1:411-417.
- Saxena A. & Vikram N.K. (2004). *Role of selected Indian plants in management of type 2 diabetes: a review*. *Journal of alternative and complementary Medecine.* ; 10:349-378.

- Scheen A-J. (2015). Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2 : perspectives historique et médico - économique . Médecine des maladies Métaboliques ; 9(2):186-197.
- Sheahan M.C., Chase M.W. . (2000). *Phylogenetic relationships within Zygothylaceae based on DNA sequences of three plastid regions, with special emphasis on Zygothylloideae. Syst .Bot ; 25: 371-384. . .*
- Sheehan W.E., & Zemaitis M.A. . (1983). *A constituent of pterocarpus marsupium (-)- Epicatechin, as a potential antidiabetic agent. Journal of Natural Product. 46: 232-234.*
- Shobana S , Sreerama Y.N, Malleshi N.G. (2009). Composition and enzyme inhibitory properties of finger millet (Eleusine coracana L.)seed coat phenolics : Mode of inhibition of alpha - glucosidase and pancreatic amylase . Food Chemistry . 115:1268-1273. .
- Smati D., Longeon A., Guyot M . (2004). *3β (3, 4-Dihydroxycinnamoyl)-erythrodiol, a cytotoxic constituent of zygothylum geslini collected in algerian sahara . Edition Journal of ethnopharmacology ;95(2-3) : 405-407.*
- Smati D., Longeon A., Guyot M . (2004). *3β (3, 4-Dihydroxycinnamoyl)-erythrodiol, a cytotoxic constituent of zygothylum geslini collected in algerian sahara . Edition Journal of ethnopharmacology . ;95(2-3) : 405-407.*
- Souad Mahdi, Rachid Azzi*, Farid Boucif Lahfa. (2020). *Evaluation of in vitro α-amylase and α-glucosidase inhibitory potential and hemolytic effect of phenolic enriched fractions of the aerial part of Salvia officinalis L .Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews July–August , Pages 689-694.*
- Soumyanath A , editor . (2006). *Traditional Herbal Medicines for Modern Times :Antidiabetic plants (1st edition , pp 243-256).United States : CRC press .*
- Tair , Ichrak. (2019). *LE DIABÈTE SUCRÉ, SES COMPLICATIONS CHRONIQUES ET LE RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LEUR PRÉVENTION.*
- Tenoutasse S, Mouraux T , Dorchy H , . (2010). Diabetic Ketoacidosis: diagnosis , management , prevention Rev Med Brux , 31(2suppl.) S71-6.

- Thalapaneni N.R., Chidambaram K.A., Ellapan T., Sabapati M.L., Mandal S.C. (2008). *Inhibition of carbohydrate digestive enzyme by Talinum portulacifolium leaf extract* .*Journal of complementary and integrative Medicine* .5(1):1-10.
- Tchacondo T., Karou S.D., Batawila K., Agban A., Ouro-Bang'na K., Anani K.T., et al. (2011). *Herbal remedies and their adverse effects in Tem tribe traditional medicine in Togo*. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* ; 8(1): 45-60.
- Van Agtmael M.A., Eggelte T.A., van Boxtel C.J. . (1999). *Artemisinin drugs in the treatment of malaria: from medicinal herb to registered medication*. *Trends in Pharmacological Sciences*; 20(5): 199-205.
- Vialette B et conte-Devolx B. (2013). Le diabète de type 1 « post-traumatique » existe -til (point d'intérogation) .*Méde Maladies Métab* ;7 :379-384.
- Wang H.X., Ng T.B.,. (1999). Natural products with hypoglycemic, hypotensive, hypocholesterolic, antiatherosclerotic and antithrombotic activities. *Life Sci*, 65: 2663-77.
- Wang M.W., Hao X., Chen K. . (2007). *Biological screening of natural products and drug innovation in China*, *Phil. Trans. R. Soc. B*; 362: 1093-1105.
- Whintcomb D.C, Lowe M.E. (2007). "Human pancreatic digestive enzymes " .*Digestive Diseases and Sciences* , 52 , p.1-17.
- William JM, Marshall S, Stephen K, Bongret. (2005). *Biochimie Medical Physiologie Et Diagnostique* .P: 385.
- Zhang Y, Chian Wong Adeline IK, Wu J , Abdul Karim NB , Huang D. (2016). *Lepisanthes alata (Malay cherry) leaves are potent inhibitors of starch hydrolases due to proanthocyanidins with high degree of polymerization* . *Journal of Functional Foods* ,25: 568-578.