

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية  
الشعبية

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**

جامعة أبي بكر بلقايد - تلمسان

Université Aboubakr Belkaïd - Tlemcen -

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et Sciences de la Terre et de

l'Univers Département de Biologie

## **LABORATOIRE**

Antibiotiques, Antifongiques : Physico-chimie,  
Synthèse et Activité Biologique



## **MEMOIRE**

Présenté pour l'obtention du **diplôme** de **MASTER**

**En** : Sciences de la nature et de la vie

**Spécialité** : Biochimie

**Par** : Melle MENZEL Bouchra

Melle MEDJDOUB Ikram

**Sujet**

**Contribution à l'évaluation de l'effet inhibiteur des extraits de la  
partie aérienne de *Zygodhylum gestlini* sur l' $\alpha$ -amylase**

Soutenu le 28 / 06 / 2022, devant le jury composé de :

Melle BENARIBA N	MCA	Univ. Tlemcen	Présidente
Mme BOUALI W	MCA	Univ. Tlemcen	Examinatrice
Mme BELAID MEDJDOUB H	MCB	Univ. Tlemcen	Encadreur

**Année universitaire : 2021-2022**

## ملخص

يعد هذا العمل جزءاً من تقييم خواص مضادات السكري لبعض المستخلصات من النباتات الطبية المتواجدة في الجزائر والذي تشمل *Zygophyllum geslini*. إنها نبتة مضادة للسكري غير معروفة وغير مدروسة بشكل كبير، لذلك نحن مهتمون بدراسة النشاط المضاد للسكري وخاصة النشاط المثبط للانزيم للألفا-أميلاز. مستخلصات مختلفة من هذه النبتة: ثنائي كلوروميثان و الميثانول والمستخلص المائي و التي تم تحضيرها باستخدام سوكليت (Soxhlet) وتظهر النتائج نشاط المثبط للانزيم ألفا-أميلاز من مختلف المستخلصات التي تمت دراستها ولكن مع قيم IC50 مختلفة. إن المستخلص المائي (IC50 = 0.028 mg/ml) من النبتة تسببت في التأثير المثبط الأكثر قوة مقارنة بالمستخلصات الأخرى ويعتبر أفضل بالنسبة للجزيئات المرجعية (Acarbose IC50 = 0,1005 mg/ml) ويتبع هذا ، تأثير مستخلص ثنائي كلوروميثان (IC50=0.168mg/ml) و مستخلص الميثانول (IC50 = 0.241 mg/ml). تبين هذه النتائج أن تأثير مستخلصات *Zygophyllum geslini* المثبط كبير على انزيم الألفا-أميلاز.

**الكلمات المفتاحية:** *Zygophyllum geslini*، ارتفاع السكر في الدم بعد الأكل ، انزيم ألفا-أميلاز ، مستخلص مائي ، مستخلص ثنائي كلوروميثان، مستخلص الميثانول.

## Résumé

Ce travail s'inscrit dans le cadre de l'évaluation des propriétés antidiabétiques de quelques extraits des plantes médicinales endémiques de l'Algérie, et qui concerne *Zygophyllum geslini*.

C'est une plante antidiabétique peu connue et peu étudiée. Par conséquent, nous nous sommes intéressés à l'étude de l'activité antidiabétique, en particulier l'activité inhibitrice de l' $\alpha$ -amylase porcine de différents extraits de cette plante : à savoir l'extrait dichlorométhanique, méthanolique et aqueux. Ces derniers sont préparés en utilisant le Soxhlet.

Les résultats obtenus montrent une inhibition de l' $\alpha$ -amylase des différents extraits végétaux étudiés, mais avec des valeurs d'IC<sub>50</sub> différentes. L'extrait aqueux (IC<sub>50</sub> = 0,028 mg/ml) de cette plante a causé l'effet inhibiteur le plus puissant par rapport aux autres extraits, et qui reste meilleur par rapport à la molécule de référence, Acarbose (IC<sub>50</sub>= 0,1005 mg/ml). Cet effet est suivi par celui de l'extrait dichlorométhanique (IC<sub>50</sub>=0,168mg/ml) et l'extrait méthanolique (IC<sub>50</sub> = 0,241 mg/ml).

En conclusion, les résultats obtenus montrent un effet inhibiteur important de l' $\alpha$ -amylase par les extraits de *Zygophyllum geslini*.

**Mots clés :** *Zygophyllum geslini*, hyperglycémie postprandiale,  $\alpha$ -amylase, extrait aqueux, extrait dichlorométhanique, extrait méthanolique.

## Abstract

This work is part of the evaluation of the Antidiabetic properties of some extracts of the endemic medicinal plants of Algeria, and concerns *Zygophyllum geslini*.

It is a little known and little studied Antidiabetic plant. Consequently, we have been interested in studying the Antidiabetic activity, in particular the inhibitory activity of porcine  $\alpha$ -amylase, of various extracts of this plant: namely dichloromethane, methanolic and aqueous extracts.

The results obtained show inhibition of  $\alpha$ -amylase by different plant extracts studied, but with different IC<sub>50</sub> values. The aqueous extract (IC<sub>50</sub>=0.028 mg/ml) of this plant caused the most powerful inhibitory effect compared with the other extracts, and which remains better compared with the reference molecule, Acarbose (IC<sub>50</sub>=0.1005 mg/ml). This effect is followed by that of the dichloromethane extract (IC<sub>50</sub>=0.168 mg/ml) and the methanol extract (IC<sub>50</sub>=0.241 mg/ml).

In conclusion, the results obtained show a significant inhibitory effect of  $\alpha$ -amylase by extracts of *Zygophyllum geslini*.

**Key words:** *Zygophyllum geslini*, postprandial hyperglycaemia,  $\alpha$ -amylase, aqueous extract, dichloromethane extract, methanol extract.

## **Remerciements**

*Avant toute chose nous remercions Dieu, le tout puissant, de nous avoir accordé la force et la santé afin de pouvoir réaliser ce travail.*

*Nous adressons tout d'abord nos sincères remerciements à notre encadreur Mme MEDJDOUB H. maître de conférences B à l'université Abou Bekr Belkaid Tlemcen, pour l'intéressant sujet qu'elle nous avait proposé et qui n'a cessé de nous orienter et nous appuyer à chaque étape; c'est par sa disponibilité, ses conseils précieux et son aide que ce travail s'est concrétisé en souhaitant à elle une bonne santé et que Dieu protège sa famille.*

*Nous tenons vivement à remercier les membres du jury :*

*M<sup>elle</sup> BENARIBA N. Maitre de conférences A au département de Biologie, Université Abou Bekr Belkaid-Tlemcen., pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de présider le jury de notre soutenance.*

*Mme BOUALI W. Maitre de conférences A au département de Biologie, Université Abou Bekr Belkaid-Tlemcen, d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Nos remerciements s'adressent aussi à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire et spécialement aux membres des laboratoires pédagogiques de Biochimie, Faculté SNV-STU pour leur aide.*

# *Dédicace*

**Je dédie ce mémoire à:**

*A mes très chers parents pour leur soutiens, et je leur souhaite pleine de santé et de bonheur.*

*A mes chers frères et très chères sœurs.*

*A toute la famille « MEDJDOUB » et tous ceux qui me sont chers.*

*A tous mes professeurs surtout Mme MEDJDOUB Houria*

*Et plus particulièrement à mon très cher binôme MENZEL Bouchra et MEDJDOUB Wahiba*

***Ikram***

# *Dédicace*

**Je dédie ce mémoire à:**

*A mes très chers parents pour leur soutiens, et je leur souhaite pleine de santé et de bonheur.*

*A mon cher frère et ma très chère sœur.*

*A toute la famille « MENZEL » et tous ceux qui me sont chers.*

*A tous mes professeurs surtout Mme MEDJDOUB Houria*

*Et plus particulièrement à mon très cher binôme MEDJDOUB Ikram et Belaidouni Zahira.*

*Bouchra*

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : les complications de diabète sucré.....	13
<b>Figure 2</b> : structure tridimensionnelle de l' $\alpha$ amylase.....	6
<b>Figure 3</b> : <i>Zygophyllum geslini</i> dans la région d'Adrar .....	24
<b>Figure 4</b> : extraction de chlorophylle par chloroforme. ....	28
<b>Figure 5</b> : extraction par dichlorométhane. ....	29
<b>Figure 6</b> : Effet inhibiteur de l'extrait dichlorométhane sur l' $\alpha$ -amylase .....	35
<b>Figure 07</b> : l'effet inhibiteur d'extrait méthanolique sur l' $\alpha$ amylase .....	36
<b>Figure 08</b> : Effet inhibiteur de l'extrait aqueux sur l' $\alpha$ -amylase.....	36
<b>Figure 09</b> : l'effet inhibiteur d'Acarbose sur l' $\alpha$ amylase .....	37

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : les antidiabétiques oraux ou injectable non insuliniques.....	15
<b>Tableau 2</b> : Quelques plantes à activité inhibitrice de l'alpha amylase. ....	9
<b>Tableau 3</b> : Quelques propriétés des alphas amylases .....	7
<b>Tableau 4</b> :Activeurs et des inhibiteurs de l'α amylase.....	8
<b>Tableau 5</b> : Quelques médicaments dérivés des plantes médicinales.....	19
<b>Tableau 6</b> : Mode d'action de quelques plantes antidiabétiques .....	21
<b>Tableau 7</b> : plantes à effet anti-enzyme de digestion.....	22
<b>Tableau 8</b> : Evaluation des valeurs des IC50 de différents extraits et les fractions de l'acarbose. .....	37



## Table des matières

Introduction.....	02
Chapitre I : .....	4
<i>Alpha-amylase</i> .....	4
1. L'alpha-amylase .....	5
2. Structure de l'alpha amylase.....	5
3. Différentes origines de l'alpha amylase .....	6
4. Mécanisme d'action.....	7
5. L'activation et l'inhibition de l'alpha amylase .....	8
6. Caractéristiques générales .....	8
7. Inhibiteurs naturels .....	9
Chapitre II : .....	10
Diabète sucré.....	10
1. Définition de diabète sucré .....	11
2. Classification .....	11
2.1. Le diabète de type 1.....	11
2.2. Le diabète de type 2.....	11
2.3. Le diabète gestationnel .....	11
2.4. Les autres diabètes.....	12
3. Complication de diabète .....	12
3.1. Les complications à court terme (aigues).....	12
❖ Acidocétose .....	12
❖ Acidose lactique .....	12
❖ Coma hypersmolaire.....	12
❖ L'hypoglycémie.....	12
3.2. Complication à long terme (chronique).....	13

❖ Les Complications macro vasculaires .....	13
❖ Les complications micro vasculaire .....	13
4. Critère de diagnostic du diabète .....	13
5. Traitement de diabète sucré .....	14
Chapitre III : .....	17
Zygophyllum geslini et phytothérapie .....	17
1. Définition de la phytothérapie .....	18
2. Les plantes médicinales .....	18
3. Les plantes antidiabétiques .....	19
4. Mécanisme d'action.....	20
❖ Au niveau de l'homéostasie glucidique .....	20
❖ Au niveau intestinal .....	20
5. Plantes à effet anti-amylase et anti-glucosidase potentiellement antidiabétiques. ....	21
6. Plante étudiée, <i>Zygophyllum geslini</i> .....	23
6.1. Systématique .....	24
6.2. Composition chimique .....	25
6.3. Propriétés biologiques de la famille des Zygophyllacées et de l'espèce de <i>Zygophyllum geslini</i> .....	25
1. Objectif .....	28
2. Matériel végétal .....	28
3. Extraction.....	28
3.1. Extraction de la chlorophylle par le chloroforme .....	28
3.2. Extraction par le dichlorométhane .....	29
3.3. Extraction par le méthanol .....	29
3.4. Extraction par l'eau distillée. ....	29
4. Effet inhibiteur sur l' $\alpha$ -amylase .....	30
4.1. Préparation des réactifs. (Bernfeld, 1955) .....	30

4.2. Effets des extraits sur l'activité de l'alpha amylase .....	31
❖ Mode opératoire.....	31
Résultats et Interprétation .....	32
1) Quelques critères des extraits étudiés .....	35
❖ Extrait dichlorométhanique .....	35
❖ Extrait aqueux.....	35
❖ Extrait méthanolique.....	35
2) Effet inhibiteur des extraits sur l'alpha amylase.....	35
❖ Extrait de dichlorométhane.....	35
❖ Extrait du méthanol.....	36
❖ Extrait aqueux.....	36
❖ Extrait d'Acarbose .....	37
Discussion .....	38
Conclusion .....	41
Références bibliographiques .....	43

# **Introduction**

## Introduction

---

Le diabète est une maladie métabolique chronique caractérisée par une hyperglycémie chronique, résultant d'un défaut de sécrétion d'insuline par le pancréas, ou l'incapacité de l'organisme à utiliser correctement l'insuline qu'il produit, ou les deux. **(Defronzo et al., 2015)**.

L'hyperglycémie chronique dans le diabète est associée à des dommages à long terme, à un dysfonctionnement et à une défaillance de divers organes, en particulier les yeux, les reins, le foie, la moelle épinière, les nerfs, le cœur et les vaisseaux sanguins. **(Rodier, 2001)**.

Le développement du diabète implique plusieurs processus pathogènes. Ceux-ci vont de la destruction auto-immune des cellules pancréatiques causée par une carence en insuline à des anomalies qui conduisent à une résistance à l'action de l'insuline. La base du métabolisme anormal des glucides, des lipides et des protéines dans le diabète est une action insuffisante de l'insuline sur les tissus cibles **(Vichova, 2009)**.

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. Un des objectifs du traitement du diabète est de retarder voire réduire la digestion et l'absorption des glucides ingérés (par exemple, l'alpha-amylase et/ou l'alpha-glucosidases) dans le tube digestif. Les inhibiteurs de ces enzymes retardent et prolongent le temps global de la digestion des glucides, entraînant une diminution du taux d'absorption du glucose, atténuant ainsi la glycémie postprandiale. **(Rhabasa-Lhoret et Chiasson, 2004 )**

Les médicaments antidiabétiques à base de plantes jouent depuis longtemps un rôle, à la fois dans la médecine traditionnelle ou la recherche scientifique. Citons par exemple certaines plantes médicinales traditionnellement utilisées et scientifiquement évaluées pour leur activité antidiabétique: *Zygophyllum geslini*, *Zygophyllum cornutum*, *Juniperus communis*, *Trigonella fenum graecum* L et bien d'autres. **(Medjdoub, 2013 ; Boumaza, 2009 ; Rebbas et al., 2012)**

# *Synthèse bibliographique*

**Chapitre I :**  
*L' $\alpha$ -amylase*

## 1. L' $\alpha$ -amylase

C'est une protéine globulaire de type Endoglucanase de la famille des hydrolases. C'est une enzyme clé dans le système digestif et qu'est sécrétée par les glandes salivaires ou pancréatiques sous une forme active qui va catalyser l'hydrolyse des liaisons  $\alpha$ -D-(1-4) glucosidiques dans l'amidon, glycogène, les polysaccharides et divers oligosaccharides, pour donner des simples unités du glucose, du maltose et surtout l' $\alpha$ -dextrines (**Kato et al., 2017**).

### Nomenclature de l' $\alpha$ -amylase

- Nomenclature codifiée : EC 3.2.1.1
- Nomenclature commune :  $\alpha$ -amylase.
- Autres appellations : maxilase, glycogénase, endoamylase, Taka-amylase A, thermolase, amylotherme, clarase, amylopsin, ptyalin.
- Nomenclature systématique :  $\alpha$  (1,4) -D glucane gluconohydrolase (**Mercier, 1985**)

## 2. Structure de l' $\alpha$ amylase

Les  $\alpha$ -amylases sont des glycoprotéines qui renferment 478 acides aminés répartis en 3 domaines globulaires ; le domaine A formé d'un tonneau ( $\beta/\alpha$ ) et le site actif à la partie C-terminale des feuillets  $\beta$ . Le domaine B, forme une boucle à partir du milieu de domaine A et constitue une sorte de couvercle au-dessus de site actif puis le domaine C qui constitue un tonneau de 8 feuillets  $\beta$  antiparallèles. Ces domaines sont liés entre eux par une chaîne polypeptidique constituée principalement de résidus hydrophobes (**figure 1**) (**Benaouida, 2008**)



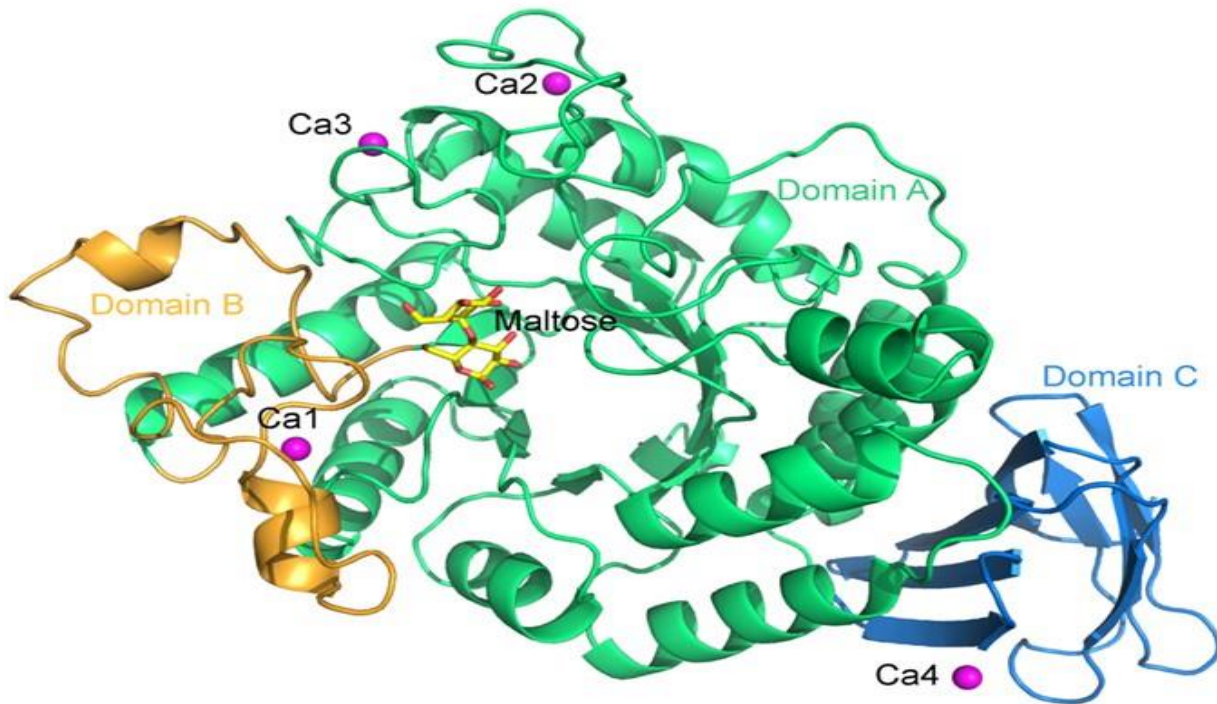


Figure 1 : structure tridimensionnelle de l' $\alpha$ -amylase (Kraulis, 1991)

### 3. Différentes origines de l' $\alpha$ -amylase

Les  $\alpha$ -amylase sont des enzymes abondantes dans tous les règnes. Elles ont été synthétisées par extraction à partir des tissus végétaux, animaux ou par fermentation par des microorganismes.

- ❖ **Origine végétale** : l' $\alpha$ -amylase a un rôle capital chez les plantes dans le métabolisme des glucides (hydrolyse de l'amidon) et produisant des sucres réducteurs tel que le glucose et le maltose. Elle est formée au cours de germination des grains (**Brawn *et al.*, 1993**)
- ❖ **Origine animale** : l' $\alpha$ -amylase animale est généralement extraite de la salive humaine et du pancréas des mammifères tel que les porcs. Il existe deux types d'amylases : un alpha amylase appelée la ptyaline et produit par les glandes salivaires, tandis que l'amylase pancréatique est secrété par le pancréas dans le petit intestin. La ptyaline commence la digestion des polysaccharides dans la bouche puis le processus est complété dans l'intestin grêle par l'amylase pancréatique (**Chatterton *et al.*, 1996**).
- ❖ **Origine microbienne** : on a des  $\alpha$ -amylases fongique et bactérienne. Les alpha-amylases fongiques diffèrent des amylases bactériennes par une inactivation par la température, un pouvoir élevé de saccharification et par un pH optimal faible (Tableau 3) (**Costes, 1982 et Mctigue *et al.*, 1995**).

Tableau 1: Quelques propriétés des  $\alpha$  -amylases (Khacheba, 2008)

Enzymes d'origine	Exemples	Poids moléculaire (Da)	pH optimale	Température optimale (°c)
Animale	salive humaine	50000	6,9	40
	Pancréas de porc	50000	6,9	37
Végétale	Blé	59500	4,7- 5,4	50-55
	Malt d'orge	59500	4,6	60-66
Microbienne	<i>Bacillus coagulans</i>	49000	5,2	57
	<i>Aspergillus oryzae</i>	52600	5,5-6,9	40

#### 4. Mécanisme d'action

Les  $\alpha$ -amylases sont des métallo-enzymes à calcium (union calcium par molécule d'enzyme). Ces ions sont très essentiels à l'activité enzymatique et au maintien de la stabilité de la structure en acides aminés (Fogarty *et al.*, 1980). L'  $\alpha$  -amylase agit sur les polysaccharides et les oligosaccharides par l'hydrolyse de liaisons glucosidique  $\alpha$  (1-4) de l'amidon et cette action se fait par différents mécanismes :

❖ **Attaque aléatoire** : en coupant n'importe quelle liaisons  $\alpha$  (1-4) à partir de l'extrémité non réductrice et en résultera, principalement la formation de glucose, de maltose et surtout d' $\alpha$ -dextrines (Scriban, 1999).

❖ **Attaque multiple ou répétitive** : le déplacement de l'enzyme fixée tout au long de la chaîne de substrat, conduit à plusieurs hydrolyses avant la dissociation du complexe « enzyme-substrat » (Kandra *et al.*, 1997).

❖ **Mécanisme uni-chaîne** : où l'  $\alpha$  -amylase dégrade une chaîne avant de passer à l'autre chaîne. Cette action est due à la formation du complexe actif avec le premier substrat. L'enzyme catalyse la réaction et ne forme pas de complexes actifs, jusqu'à la dégradation de la première chaîne (Berry et Paterson, 1990).

❖ **Mécanisme multi-chaîne** : les chaînes sont dégradées parallèlement (Kandra *et al.*, 1997).

## 5. L'activation et l'inhibition de l' $\alpha$ amylase

L'activation et l'inhibition de l'  $\alpha$  -amylase est assurée par des effecteurs qui sont des activateurs ou des inhibiteurs qui agissent directement ou indirectement sur le site actif de l'enzyme. Les inhibiteurs sont généralement des molécules de structure voisine à celle du substrat, et qui ne donnent pas une réaction ou réagissent beaucoup plus lentement que le substrat (**Mercier, 1985**). Les ions  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$  sont des inhibiteurs compétitifs (analogues structuraux aux activateurs). Tandis que les ions  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{Mg}^{2+}$  sont des activateurs de l'alpha-amylase et font partie du site actif (**Mercier, 1985**).

On peut les répartir en activateurs et inhibiteurs organiques et inorganique (**tableau 1**)

**Tableau 1** : Activateurs et inhibiteurs de l' $\alpha$  amylase (**Whelan et al., 1964 ; Mercier, 1985**).

	Nom du composé
<b>Activateurs inorganiques</b>	Bromures Nitrates Phosphates
<b>Inhibiteurs inorganiques</b>	Fer Argent Cuivre
<b>Activateurs organiques</b>	Albumine Acétyle choline
Inhibiteurs organiques	Maltose Citrate Oxalate

## 6. Caractéristiques générales

### ❖ Température optimale

En générale, la température optimale de l' $\alpha$ -amylase est comprise entre 25°C et 70°C. Celle de l' $\alpha$ -amylase végétale diffère d'une espèce à une autre et varie entre 5 à 75°C ; alors que les  $\alpha$ -amylases bactériennes ont une grande stabilité thermique entre 50°C à 90°C accompagné avec une résistance thermique à des températures très élevée pour les souches thermophiles (**Nouadri, 2011**). Cependant l'  $\alpha$ -amylase fongique est d'une thermostabilité assez faible, son optimum varie de 40 °C à 60°C (**Bakri et al., 2009**).

❖ **Ph optimum**

L' $\alpha$ -amylases est très sensible au pH par conséquent le choix du pH optimum est très essentiel pour l'activité de cette enzyme. Le pH des amylases est généralement stable dans une gamme de 5 à 8 avec un optimum entre 4 à 5 pour les  $\alpha$ -amylases fongiques et un optimum supérieur à la neutralité de 6 à 8,5 pour les  $\alpha$ -amylases bactériennes (**Larpen-Gourgaud et Sanglier, 1992**). Le pH optimal de l'  $\alpha$ -amylase pancréatique et salivaire pour la majorité des auteurs se situe entre 6,5 à 7,2 (**Ishikawa et al., 1993**).

❖ **Le poids moléculaire**

Le poids moléculaire des amylases varie selon l'origine et est compris entre 40.000 et 70.000 daltons (**Gupta et al., 2003** ) et selon (**Hofemeister et al., 1994**). Cette masse moléculaire augmente en raison de la glycosylation et diminue à cause de la protéolyse.

**7. Inhibiteurs naturels**

Plusieurs médicaments sont à base d'inhibiteurs d' $\alpha$ -amylase et qui sont destinés pour le traitement du diabète sucré dans un but de prévenir l'augmentation de l'hyperglycémie postprandiale. On en cite l'Acarbose et le Miglitol (**Scheen, 2015**). En plus de ces molécules synthétiques, il existe des plantes médicinales ayant un effet inhibiteur sur l' $\alpha$ -amylase dont le **tableau 2** résume quelques espèces végétales avec l'effet en question.

**Tableau 2** : Quelques plantes à activité inhibitrice de l'  $\alpha$  -amylase.

Familles	Espèces	Parties utilisées	CI de l'alpha amylase
<b>Berberidaceae</b>	<i>Berberis vulgaris</i> ( <b>Boudjelthia et al., 2017</b> )	Ecorce de racine	0,77 (mg/ml)
<b>Anacardiaceae</b>	<i>Pistacia lentiscus</i> ( <b>Krishnaiah et al., 2010</b> )	Feuilles, fruits	0,15 (mg/ml)
<b>Sapindaceae</b>	<i>Lepisanthe salata</i> ( <b>Zhang et al., 2016</b> )	Feuilles	0,77 – 0,09 (µg/ml)
<b>Fabaceae</b>	<i>Trigonella foenum graecum</i> ( <b>Mehani et Segni, 2012</b> )	Graines	1,87 (mg/ml)
<b>Amaranthaceae</b>	<i>Amaranthus spinosus</i> ( <b>Kumar et al., 2011</b> )	Feuilles	46,02 (µg/ml)
<b>Nelumbonaceae</b>	<i>Nelumbo nucifra</i> ( <b>Liuet et al., 2013</b> )	Feuilles	2,20 – 0,18 (mg/ml)

# **Chapitre II :**

## **Diabète sucré**

## 1. Définition de diabète sucré

Le diabète sucré est une pathologie métabolique dont l'origine est un trouble liée à la sécrétion de l'insuline et/ou un trouble de l'action de cette hormone. La conséquence est une hyperglycémie chronique (**Rodier, 2001**).

Les personnes atteintes du diabète peuvent ressentir des symptômes dont l'intensité est variée tels que la polyurie, la polydipsie, la perte de poids, la polyphagie, une plus grande susceptibilité à certain infection et l'altération de la vision ainsi que de la croissance (**American Diabètes Association, 2010**).

L'insuline est une hormone hypoglycémisante sécrétée par les cellules endocrines de pancréas (les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans) (**Ganong et Jobin., 2005**). Elle revêt un caractère essentiel dans la régulation de la glycémie, puisque c'est la seule hormone ayant une action hypoglycémisante (**Karimulla et Kumar, 2011**).

## 2. Classification

### 2.1. Le diabète de type 1

Le diabète de type 1 (précédemment connu sous le nom de diabète insulino-dépendant DID ou juvénile) qui survient quand le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline, il touche généralement le sujet jeune avant 30ans et les symptômes sont les suivants : des urines abondantes (polyurie), une soif intense (polydipsie), faim constante, perte de poids, altération de la vision et fatigue (**Ouafac et al., 2014**). C'est une atteinte de nature soit auto-immune des cellules  $\beta$  pancréatique ou idiopathique (**Gourdi et al., 2008**).

### 2.2. Le diabète de type 2

Le diabète de type 2 (nommé précédemment diabète non insulino-dépendant ou diabète des adultes) (**ADA, 2010**) débute généralement après l'âge de 40 ans. Il peut représenter entre 90% à 95% de tous les cas diagnostiqués de diabète est causé par une déficience relative de production d'insuline (l'insulinopénie) ou par une mauvaise utilisation de cette hormone par l'organisme (insulinorésistance) (**Alberti, 2010**).

### 2.3. Le diabète gestationnel

Le diabète gestationnel aussi appelé le diabète de grossesse qui se définit par un trouble de la tolérance de glucose conduisant à une hyperglycémie et qui se développe au cours de la grossesse (**Centre for Disease Control and Prevention, 2011**). L'affection dans la majorité des

cas se disparaissant après l'accouchement mais la mère ayant souffert du diabète de grossesse possède un risque accru de développer le diabète de type 2 dans les années suivantes (ACD, 2013).

#### 2.4. Les autres diabètes

Les causes de ces diabète peuvent être de nature génétique et affecter la fonction des cellules  $\beta$  des ilots de Langerhans comme le diabète MODY (Maturity Onset Diabetes of the young) (Slingerland, 2006 ; Fendler *et al.*, 2012).

Le diabète secondaire est une cause de l'évolution de plusieurs maladies telles que les maladies endocrines et les maladies de foie comme l'hépatite C (Slingerland, 2006 ; Fendler *et al.*, 2012).

### 3. Complication de diabète

#### 3.1. Les complications à court terme (aigues)

##### ❖ Acidocétose

L'acidocétose est une urgence médicale qui survient lorsque le diabète n'est pas bien traité et que l'organisme manque d'insuline cela peut conduire à une accumulation des corps cétoniques qui augmente l'acidité dans le sang capable de provoquer un coma acidocétosique (Makhlouf *et al.*, 2015).

##### ❖ Acidose lactique

C'est une complication qui se manifeste en raison de la fréquence des complications vasculaire et rénale de diabète. On parle d'acidose lactique en présence d'une acidose métabolique organique associée à une lactatémie supérieure à 5mmol /L (Makhlouf *et al.*, 2015).

##### ❖ Coma hyperosmolaire

C'est une complication due à une hyperglycémie sévère, en association avec une déshydratation profonde et une osmolarité plasmatique très élevée (William *et al.*, 2005).

##### ❖ L'hypoglycémie

L'hypoglycémie est une complication indissociable du traitement du diabète qui survient chez tout patient diabétique (diabète de type 1, de type 2 et le diabète gestationnel) (Orban et Ichai, 2008). On parle d'hypoglycémie quand la glycémie est inférieure à 0,70g/l (Darmon, 2008).

### 3.2. Complication à long terme (chronique)

Les complications à long terme, dites chronique sont le résultat de l'hyperglycémie chronique (Makhlouf *et al.*, 2015). Ces désordres peuvent touchés plusieurs organes tel qu'il est montré sur la figure 1.

#### ❖ Les Complications macro vasculaires

C'est une atteinte des gros vaisseaux sanguins et elles affectent déférentes organes de corps tels que le cœur, le cerveau et les membres inférieurs avec l'artérite. C'est la cause principale de décès chez les patients diabétiques (Ehrin *et al.*, 2013).

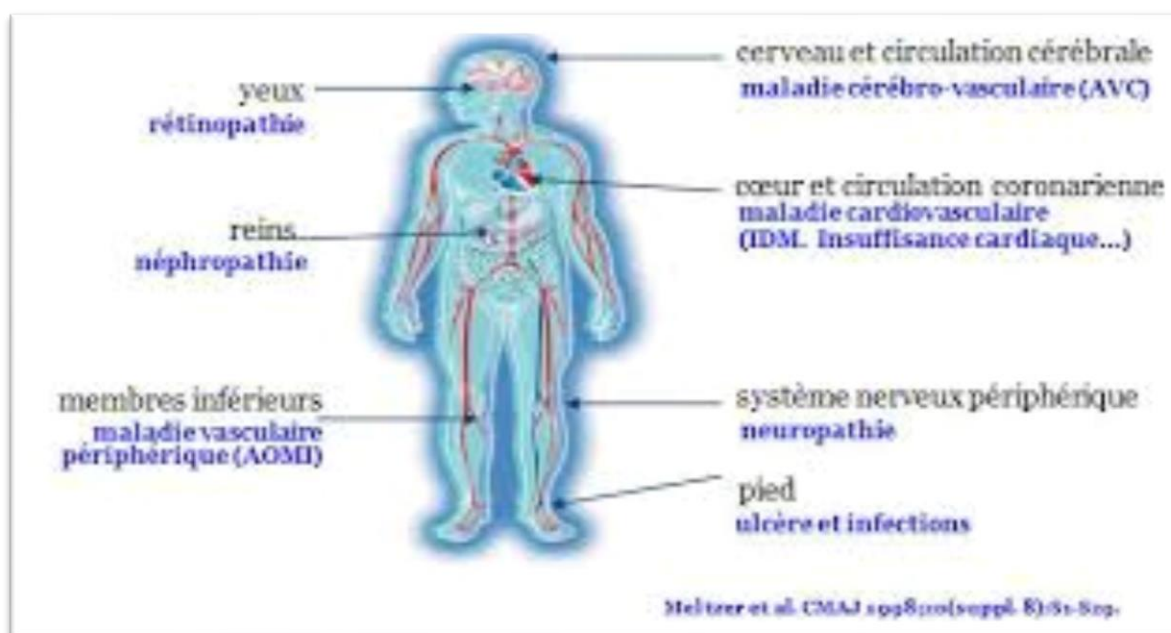


Figure 2 : les complications de diabète sucré (Les complications micro vasculaires (Abdesselam A *et al.*, 2017).

#### ❖ Les complications micro vasculaire

Ce sont des lésions observées au cours du diabète sur les petits vaisseaux (artérioles, les veinules et capillaires de diamètre inférieur à 30  $\mu\text{m}$ ) (Duron et Heurtier, 2005).

## 4. Critère de diagnostic du diabète

Le diagnostic de diabète repose essentiellement sur la mesure de glycémie sanguine à jeune et sur l'hyperglycémie provoquée. Une personne est diagnostiquée comme étant diabétique quand elle présente une glycémie à jeune de 126mg/dl (7,00 mmol /L) et plus, avec des symptômes du diabète associées avec glycémie plasmatique occasionnelle de 200 mg/dl



(11,1mmol/L) ou une glycémie de 200 mg/dl (11,1 mmol/L) 2h après une charge de glucose prise par voie orale (ADA, 2014).

## 5. Traitement de diabète sucré

Le traitement de diabète consiste essentiellement en la prise par voie orale de médicaments ou en injections d'insuline, les plantes et compléments alimentaires naturels qui peuvent également soulager les symptômes de diabète sucré (Marie-José, 2014)

### 5.1.Traitement antidiabétique (injection insulinique ou non insulinique)

Le traitement du diabète repose sur un régime alimentaire équilibré et hypocalorique, à l'injection d'insuline et à des thérapies pharmacologiques nécessaires (tableau 3) (Gbekley *et al.*, 2015).

Pour le diabète de type 1, l'injection d'insuline est le moyen efficace pour obtenir une glycémie normale et régulée (Gérard, 2005). Au moment où le traitement de diabète de type 2 est basé sur des mesures hygiéno-diététique et l'utilisation des antidiabétiques oraux sauf si le taux de glycémie est toujours élevée, dans ce cas l'insuline est nécessaire. Ces antidiabétiques oraux sont essentiels pour améliorer l'efficacité et la sécrétion d'insuline et pour avoir une glycémie dans les valeurs normales et de prévenir l'apparition de complication du diabète (œil, rein, pied et le système nerveux et le système cardiovasculaire) (Tosou *et al.*, 1995).

**Tableau 3 :** les antidiabétiques oraux ou injectables non insuliniques (Scheen, 2015).

Classe	Molécule	Cible moléculaire	Effets principales	Avantages	Mécanisme d'action
Biguanides	Metformine	AMPK (foie)	Diminution de la production hépatique de glucose	Longue expérience. Pas d'hypoglycémie. Pas de prise de poids. Faible coût. Diminution de la production hépatique du glucose.	Réduire la production de glucose hépatique. Augmente la sensibilité à l'insuline dans le foie et les tissus périphériques.
Sulfamides hypo-glycémiant	Gliclazide Glimépiride Glipizide Glibenclamide	Canaux potassiques (pancréas)	Augmentation de l'insulinosécréti on	Longue expérience. Bonne tolérance Faible coût.	Stimulation de l'insulino-sécrétion
Inhibiteurs des $\alpha$ – glucosidases	Acarbose Miglitol Voglibose	$\alpha$ -glucosidases (intestin)	Ralentissement de l'absorption intestinale des glucides	Pas d'hypoglycémie. Pas de prise de poids.	Diminution de la dégradation des carbohydrates
Glinides	Répaglinide Natéglinide	Canaux potassique	Augmentation de l'insulinosécréti on	Action rapide et courte. (intérêt dans l'insuffisance rénale chronique)	Stimule la sécrétion de l'insuline.
Glitazones	Pioglitazone Rosiglitazone	PPAR- $\gamma$ (tissu adipeux)	Favorisent l'action de l'insuline et permettent aux muscles de bruler les sucres	Pas d'hypoglycémie	Diminution de la résistance à l'insuline elles agissent comme agoniste sélectif des récepteurs nucléaire PPAR- $\gamma$
Inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines)	Sitagliptine Sagsagliptine Vildagliptine Linagliptine Alogliptine	Enzyme DPP-4(ubiquitaire )	Potentialisation de l'insulinosécréti on Inhibition de la sécrétion de glucagon	Diminution de risque cardiovasculaire Perte de poids Pas d'hypoglycémie	Potentialisation de l'insulinosécréti on
Inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines)	Canagliflozine Dapagliflozine empagliflozine	Co transporteur SGLT2 (rein)	Inhibition de la réabsorption du glucose (glucosurie)	Néphroprotecteur Pas d'hypoglycémie Perte de poids	Inhibition de la réabsorption du glucose

### **5.2.Traitement de diabète sucré par les plantes médicinale**

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS, 2002), l'utilisation des plantes médicinales (phytothérapie) ou des préparations à base des plantes connaît un succès croissant, près de 80 % des populations dépendent de la médecine traditionnelle pour des soins de santé primaire. Des avantages économiques considérables dans l'utilisation des plantes médicinale pour le traitement de diverses maladies. Les plantes ont été utilisées traditionnellement à travers le monde en raison de leur efficacité avec moins d'effets secondaires (Prabhakar et Doble, 2011). Les plantes utilisées par ingestion ou application externe sous la forme de tisane, gélule et par l'utilisation des feuilles, fleurs, racines ou la plante entière (Létard *et al.*, 2015).

A ce jour, l'utilisation de plus de 400 plantes traditionnelles des traitements pour le diabète ont été signalés. (Gunjan *et al.*, 2011).

## **Chapitre III :**

### **Zygophyllum geslini et phytothérapie**

## 1. Définition de la phytothérapie

La « phytothérapie » signifie la thérapie par les plantes ayant des propriétés thérapeutiques que l'on appelle alors plantes médicinales (**Farnsworth *et al.*, 1996 ; Karouet *et al.*, 2011; Tchacondo *et al.*, 2011**).

Les plantes constituent une réponse de choix pour fournir, de façon naturelle, à l'organisme les substances nécessaires pour maintenir son équilibre vital.

A travers les siècles et les continents, les hommes ont su acquérir la connaissance des plantes et de leurs propriétés thérapeutiques. Les médecines traditionnelles (chinoise, indienne, sud-américaine, africaine...) sont riches d'une expérience accumulée depuis les temps les plus anciens.

Aujourd'hui, l'efficacité de la médecine « par les plantes » est reconnue et démontrée scientifiquement ses bienfaits incontestables pour notre santé et sa dimension naturelle ont permis à la phytothérapie d'entrer dans notre vie au quotidien. De nombreux médicaments prescrits par les médecins sont soit directement isolés de plantes ou commercialement modifiés de produits naturels (**Wang *et al.*, 2007**).

La phytothérapie antidiabétique connaît à ce jour un essor important du fait de la découverte de plus en plus des plantes efficaces dans le traitement du diabète. Elle offre une opportunité pour trouver des molécules naturelles susceptibles d'exercer des effets bénéfiques sur la régulation du métabolisme glucidique en évitant les effets secondaires des substances synthétiques (**Eddouks *et al.*, 2007**).

## 2. Les plantes médicinales

Une plante médicinale est une plante utilisée pour ses propriétés thérapeutiques. Cela signifie qu'au moins une de ses parties (feuille, tige, racine etc.) peut être employée dans le but de se soigner.

Selon les données de l'OMS, dans le monde 14 à 28 % des plantes sont répertoriées comme ayant un usage médicinal. Ces plantes offrent aux scientifiques la possibilité de trouver de nouveaux composés bioactifs (**Balick, 1990**).

**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> <i>Losinsk</i> (Amaryllidaceae)	(Heinrich et al., 2004).
Tiotropium (4, tradenome Spiriva)	Traitement de la maladie pulmonaire obstructive Chronique	<i>Atropa belladonna</i> L. (Solanaceae)	(Mundy et Kirkpatrick, 2004; Frantz, 2005)
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>Catharanthusroseus</i> (L.) G. Don (Apocynaceae)	(Bonfilet al.,2002; Okounevaetal., 2003)

### 3. Les plantes antidiabétiques

#### ❖ Dans le monde

Près de 1200 espèces de plantes sont utilisées en médecine populaire pour traiter le diabète sucré (Marles et Fransworth, 1995), mais seulement quelques-unes ont été évaluées scientifiquement. Plusieurs enquêtes ethnopharmacologies ont été menées à travers le monde pour recenser les plantes antidiabétiques utilisées dans les différentes pharmacopées traditionnelles (Jouad et al., 2001; Grover et al., 2002; Dharmananda,2003; Li et al.,2004 ; Bnouham et al.,2006 ; Allali et al., 2008 ; Azzi et al., 2012 ; Lawin et al., 2016 ; Assaly, 2019).

En effet, des travaux expérimentaux ont été réalisés afin de vérifier l'activité antidiabétique de certaines de ces plantes, ainsi que les composés actifs responsables de cette activité (Bailey et Day, 1989 ; Grover et al., 2002 ; Mukherjee et al., 2006 ; Eddouks et al., 2007)

En Afrique 185 espèces sont aujourd'hui utilisées par la population contre le diabète sucré (Aminu et al., 2014). Les plantes à activité antidiabétique ont pris un grand intérêt et ont fait l'objet de plusieurs travaux de recherche, ces plantes sont douées d'un pouvoir de faire réguler la glycémie des patients diabétiques (Patel et al., 2012).

#### ❖ *En Algérie*

Plusieurs enquêtes ethnobotaniques ont été réalisées en Algérie, dans le but de répertorier les plantes antidiabétiques (Allali, 2008 ; Hamza *et al.*, 2009 ; Azzi *et al.*, 2012 ; Kemassiet *al.*, 2014).

Par ailleurs, 60 plantes médicinales antidiabétiques ont été recensées dans 4 wilayas de l'Ouest Algérien (Azzi *et al.*, 2012). D'autre part, pour la seule région de Tlemcen plus de 56 espèces, dont 23 sont les plus utilisées par les diabétiques de cette région (Allali *et al.*, 2008). Kemassi *et al.*, (2014) ont recensées dans la région de Ghardaïa 33 espèces de plantes, utilisées dans la préparation de 20 recettes thérapeutiques pour le traitement du diabète sucré.

### 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  $\beta$  (Kashikar et Tzjaswita, 2011).
- ✓ Action sur les enzymes hépatiques en inhibant la glycogénolyse 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).

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

Nom scientifique de la plante	Classe Chimique	Mécanisme d'action	Principe actif isolé	Références
<i>Pterocarpus marsupium</i> (Fabacées)	Flavonoïdes	Induit la régénération des cellules $\beta$ et la sécrétion d'insuline	Epicathéchine	(Sheehan et Zemaitis, 1983) (Saxena et Vikram, 2004)
<i>Bauhinia purpurea</i> (légumineuse)		Potentialise la sécrétion d'insuline au niveau des cellules $\beta$ pancréatiques	Quercétine	(Hii et Howell, 1985)
<i>Nerium oleander</i> L. (Apocinacées)		Inhibition $\alpha$ -glucosidase	Quercétine et catéchine	(Ishikawa <i>et al.</i> , 2007)
<i>Galega officinalis</i> L. (Fabacées)	Alcaloïdes	30mg/kg de galéguine provoquent chez les rats diabétiques une action hypoglycémiant	Galéguine	(Petric et Kolodzera, 1982)

### 5. Plantes à effet inhibiteur de $\alpha$ -amylase et $\alpha$ -glucosidase potentiellement antidiabétiques.

Pour pallier, les effets secondaires associés aux médicaments antidiabétiques synthétiques, l'investigation de substances actives naturelles d'origine végétale est actuellement en plein essor de développement. Les mécanismes d'actions de ces métabolites peuvent être divers et dépendent du type de cible d'action. Ainsi de nombreux laboratoires recherchent des molécules dont le mode d'action serait la diminution de l'assimilation du glucose alimentaire par l'organisme soit par inhibition des enzymes de dégradation des sucres complexes ou par inhibition de l'absorption des oses simples formés. Dans le tableau suivant (**Tableau 6**), sont cités quelques exemples de ces plantes à effet anti-enzyme de digestion.



**Tableau 6** : plantes à effet inhibiteur des enzymes de digestion

Nom de la plante	Partie de plante	Nature de l'extrait	Enzyme cible	Effet	Avantages	Réf
<i>Lepi-santhe-salata</i> (1)	Feuilles	Extrait aqueux	- $\alpha$ -amylase - $\alpha$ -glucosidase	IC <sub>50</sub> =0,77 ±0,09 $\mu$ g/mL IC <sub>50</sub> =0,83 ±0,67 $\mu$ g/mL	Prévention de l'hyperglycémie postprandiale.	<b>Zhang et al(2016)</b>
<i>Nelumbo nucifera</i>	Feuilles	Extrait éthanolique	$\alpha$ -amylase $\alpha$ -glucosidase Lipase pancréatique	IC <sub>50</sub> =2,20 ±0,18 mg/ml IC <sub>50</sub> 1,86 ±0,018 mg/ml IC <sub>50</sub> 0,38±0,022 mg/ml	Flavonoïdes des feuilles améliorent efficacement l'hyperlipidémie en inhibant les enzymes clés liées au diabète sucré de type 2. Nouvelles sources pharmacologiques pour le traitement de l'hyperlipidémie, l'hyperglycémie et l'obésité	<b>Liu et al (2013)</b>
<i>Amaranthus spinosus</i>	Feuilles	Extrait méthanolique	$\alpha$ -amylase	IC 50= 46,02 $\mu$ g / ml.	Des activités alpha-amylase, antidiabétiques et antioxydants.	<b>K u mar et al (2011)</b>
<i>Tribuluster-restris-chickpea</i>	Feuilles	Extraction a l'eau	$\alpha$ -glucosidase $\alpha$ -amylase Lipase	IC <sub>50</sub> = 6967± 343et2885±85,4 $\mu$ g / ml IC <sub>50</sub> = 343±26,2et167 ±6,2 $\mu$ g / ml IC <sub>50</sub> = 15,3±2.03 été 9.74 $\mu$ g / ml	Echantillons alimentaires sont des inhibiteurs puissants des enzymes clés dans la digestion des glucides et des lipides in vitro.	<b>Ercan et Nehir EL (2016)</b>

Il existe aussi d'autres plantes à activité inhibitrice à l'alpha amylase telle que :

❖ *Olea europaea* L. (*Oleaceae*)

Les composés phénoliques sont abondants dans *O. europaea* L. (olive), en particulier les feuilles et l'huile d'olive extra vierge dont les propriétés bénéfiques sont attribuées en partie à la fraction phénolique. En fait, l'huile d'olive a été utilisée pour le traitement du diabète depuis l'Antiquité. (Benavente-Garcia *et al.*, 2000 ; Erbay et Icier, 2010; Tuck et Hayball, 2002; Komaki *et al.*, 2003).

❖ *Castanea sativa* Mill. (*Fagaceae*)

Différents avantages pour la santé ont été attribués à la consommation de *C. sativa* (châtaignier), y compris un rôle préventif dans les maladies cardiovasculaires et une réduction du risque de diabète de type 2 et de syndrome métabolique. Les effets positifs peuvent être associés à sa forte teneur en acides organiques et en composés phénoliques (Do Carmo Barbosa Mendes De Vasconcelos *et al.*, 2007; Tsujita *et al.*, 2008 ; Alexiadou et Katsilambros, 2011).

❖ *Zygophyllum geslini*

En Algérie, plusieurs plantes sont utilisées traditionnellement pour traiter le diabète sucré ; parmi elles, le *Zygophyllum geslini* Coss (Smati *et al.*, 2004 ; Medjdoub, 2012). L'ensemble des résultats obtenus par Boudjelthia *et al.*, en 2017 sur les extraits de la partie aérienne de *Zygophyllum geslini* montre une activité antioxydante remarquable et un effet inhibiteur intéressant sur l'activité de l'alpha-amylase a été montré.

## 6. Plante étudiée, *Zygophyllum geslini*

La famille des Zygophyllaceae comprend environ 25 genres et 500 espèces ; elle est représentée dans tous les continents mais principalement dans les régions arides : ainsi au Sahara on observe 7 genres et 27 espèces : *Paganum* ; *Augea* ; *Fagonia* ; *Zygophyllum* ; *Guaiacum* ; *Nitraia* ; *Tribulus* (Gaussen *et al.*, 1982). Les Zygophyllacées forment plus de 3% de la flore de notre désert. Parmi ces Zygophyllacées sahariennes, plus de tiers des espèces et de nombreuses variétés sont des endémiques du Sahara (Ozenda, 1977).

Les zygophyllacées sont largement distribuées dans les régions arides, semi-arides, les terrains salés, et les pâturages désertiques (Quezel, 1963; Sheahan et Chase, 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 peine saillie (**Ozenda, 1958**).

### 6.1. Systématique

Selon (**Ozenda, 1997**)

**Embranchement** : Spermaphytes

**Sous-embranchement** : Angiospermes.

**Classe** : Dicotylédones.

**Ordre** : Zygophyllale

**Famille** : Zygophyllaceae.

**Sous-famille** : Zygophylloideae.

**Genre** : *Zygophyllum*.

**Espèce** : *geslini*.



**Figure 1** : *Zygophyllum geslini* dans la région d'Adrar (**Boudjelthia et al., 2017**)

## 6.2. Composition chimique

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

## 6.3. Propriétés biologiques de la famille des Zygophyllacées et de l'espèce de *Zygophyllum geslini*

Beaucoup d'espèces de cette famille ont des propriétés thérapeutiques remarquables, et sont utilisées en médecine traditionnelle. Les propriétés biologiques des zygophyllacées sont très variables ;

- ✓ *Zygophyllum eichwaldii* est doté d'un effet antiseptiques, anti eczéma, antidiabétique, antibactérien et antifongique (Sasmakov *et al.*, 2001).
- ✓ *Zygophyllum coccineum* : une espèce des pays méditerranéens, est utilisée contre le rhumatisme, la goutte et l'hypertension (Saber et El-Moghazy, 1960), et le diabète (Ayad, 2008).
- ✓ *Zygophyllum geslini* : est utilisée contre le diabète. Elle est douée d'une activité cytotoxique (Smati *et al.*, 1993 ; Smati, 2004 ; Medjdoub *et al.*, 2012), une activité antioxydante remarquable et un effet inhibiteur important sur l'activité de l' $\alpha$ -amylase (Boudjelthia *et al.*, 2017).

# *Partie Expérimentale*

# *Matériel et méthodes*

## 1. Objectif

Notre étude expérimentale est réalisée au sein du laboratoire de la faculté SNV-STU, Université Abou Bekr Belkaid -Tlemcen- dont le but est de tester le pouvoir inhibiteur des extraits de la partie aérienne de *Zygophyllum geslini* sur l' $\alpha$ -amylase.

## 2. Matériel végétal

L'espèce sélectionnée, *Zygophyllum geslini*, a été collectée durant le mois de Mars 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

L'extraction se fait à chaud en utilisant le Soxhlet. Une série d'extraction avec quatre solvants d'ordre de polarité croissant est effectuée sur le même échantillon végétal.

### 3.1. Extraction de la chlorophylle par le chloroforme

Cette étape a pour but d'éliminer la chlorophylle de la partie aérienne de *Z. geslini*. Pour cela nous avons utilisé le Soxhlet où nous avons remplis la cartouche par 15g du matériel végétal. Cette dernière est mise dans le Siphon de l'appareil. 200 ml de chloroforme sont versés dans un ballon rodé. L'ensemble est surmonté d'un réfrigérant.

Après 3 heures d'extraction et refroidissement du ballon, l'extrait chloroformique est jeté.



**Figure 4** : extraction de la chlorophylle par le chloroforme (photo personnelle)

### **3.2. Extraction par le dichlorométhane**

En suivant le même protocole décrit précédemment pour la chlorophylle, nous avons remplis le ballon par 200ml de dichlorométhane tout en gardant la même cartouche contenant le matériel végétal. Le solvant a été renouvelé 3 fois.

Pour cette deuxième extraction, l'extrait dichlorométhanique est récupéré, évaporé et conservé jusqu'à utilisation.



**Figure 5** : Extraction par le dichlorométhane (photo personnelle)

### **3.3. Extraction par le méthanol**

Remplacer le solvant précédant par le méthanol (200 ml) et suivre les mêmes étapes de l'extraction. Le solvant a été renouvelé 3 fois.

L'extrait méthanolique est récupéré, évaporé et conservé jusqu'à utilisation.

### **3.4. Extraction par l'eau distillée.**

Nous avons suivi les mêmes étapes que celles pour les premières extractions mais en utilisant de l'eau distillée (200ml). L'extraction est répétée quatre fois avec renouvellement du solvant tout en gardant la même cartouche.

L'extrait aqueux obtenu est mis dans des boîtes de pétri et placé dans l'étuve à 50C° jusqu'au séchage complet.



## 4. Effet inhibiteur sur 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.

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 amyliasique de 3,9 UI/ml. L'optimum de l'activité alpha amyliasique 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 1% 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 des extraits 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.

## 4.2. Effets des extraits sur l'activité de l'alpha amylase

Les tests sont réalisés sur les extraits, aqueux, dichlorométhanique et méthanolique.

### ❖ Mode opératoire

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

- ✓ Nous préparons une gamme de concentration (dilution en cascade) et nous testons 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.
- ✓ Incuber les tubes pendant 15 min à 37 C°.
- ✓ Après incubation nous ajoutons 1 ml de DNSA et nous plaçons les tubes dans un bain marie bouillant pendant 8 min pour stopper la réaction enzymatique et colorer le produit obtenu.
- ✓ Nous procédons à un choc thermique en déposant les tubes dans un bain d'eau glacée, afin de stopper la réaction entre le produit et DNSA.
- ✓ Mesurer les absorbances au spectrophotomètre à une longueur d'onde de 540 nm.
- ✓ Le calcul du pourcentage d'inhibition de chaque concentration d'extrait par rapport au contrôle (sans inhibiteur) se fait selon la forme suivante :

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

**A contrôle** : Absorbance contrôle ; **A échantillon** : Absorbance échantillon

**IC50** : la concentration inhibant 50% de l'activité enzymatique. Elle est calculée graphiquement.

# **Résultats et Interprétation**

## 1) Quelques critères des extraits étudiés

### ❖ Extrait dichlorométhanique

Après récupération d'extrait et séchage dans la boîte de pétri, l'extrait dichlorométhane a pris un aspect collant et de couleur verte foncé. Son rendement est environ 0,06 %.

### ❖ Extrait aqueux

L'extrait aqueux a un aspect sec cristallin et de couleur marron clair avec un rendement égale à 14,07 %.

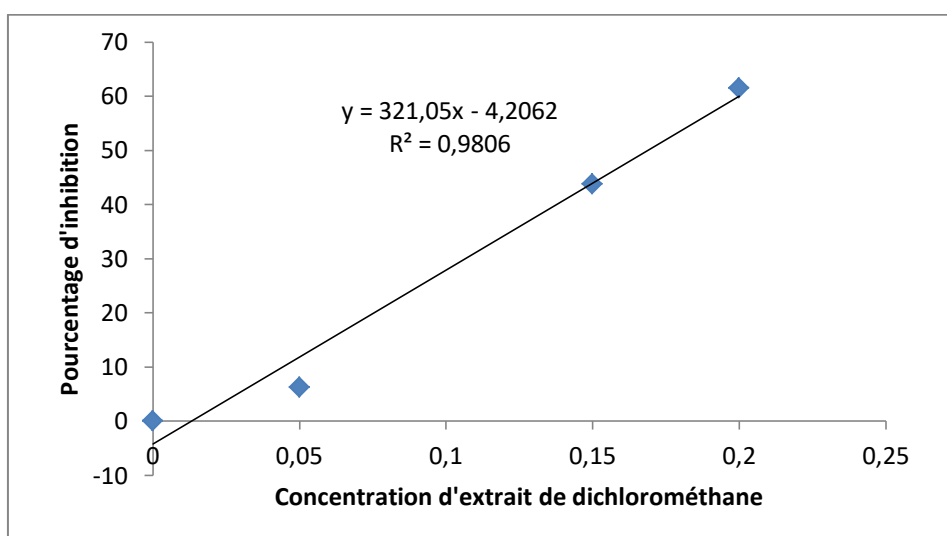
### ❖ Extrait méthanolique

C'est un extrait sec cristallin et de couleur jaune foncée. Nous n'avons pas déterminé son rendement d'extraction.

## 2) Effet inhibiteur des extraits sur l'alpha amylase

### ❖ Extrait de dichlorométhane

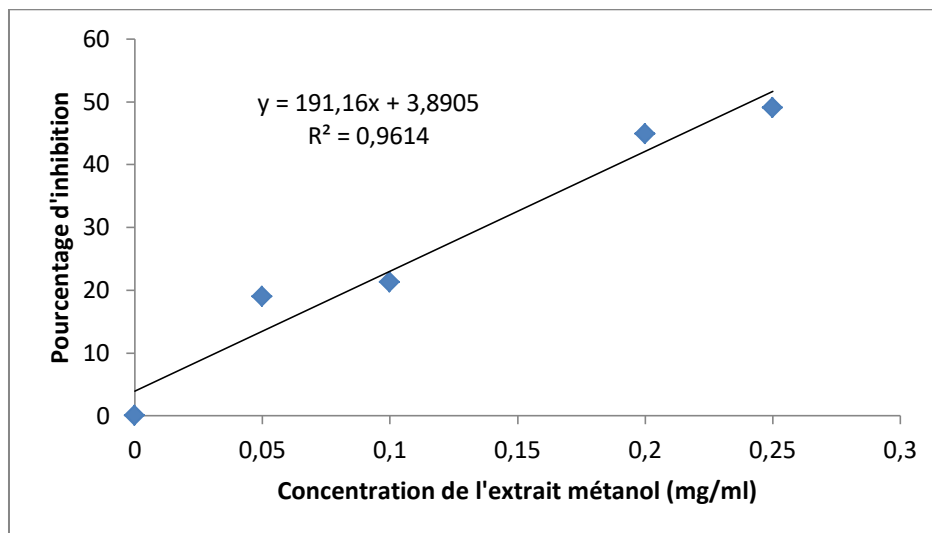
La **figure 06** élucide la variation des pourcentages d'inhibition de l'alpha amylase en fonction des concentrations de l'extrait dichlorométhane. Nous remarquons que pour 0,05mg/ml le pourcentage d'inhibition de l'enzyme étudié est au voisinage de 6%.



**Figure 06** : Effet inhibiteur de l'extrait dichlorométhane sur l'alpha-amylase

❖ **Extrait du méthanol**

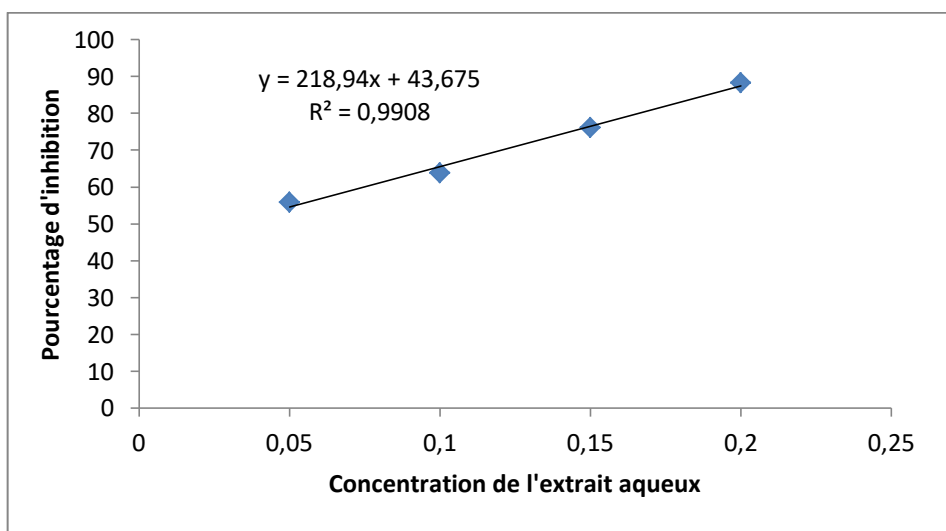
La **figure 07** ci-dessous montre l'effet de l'extrait méthanolique sur l'inhibition de l'alpha amylase. Pour 0,05 mg/ml nous avons enregistré une inhibition d'environ 19 %.



**Figure 07** : l'effet inhibiteur d'extrait méthanolique sur l'alpha amylase

❖ **Extrait aqueux**

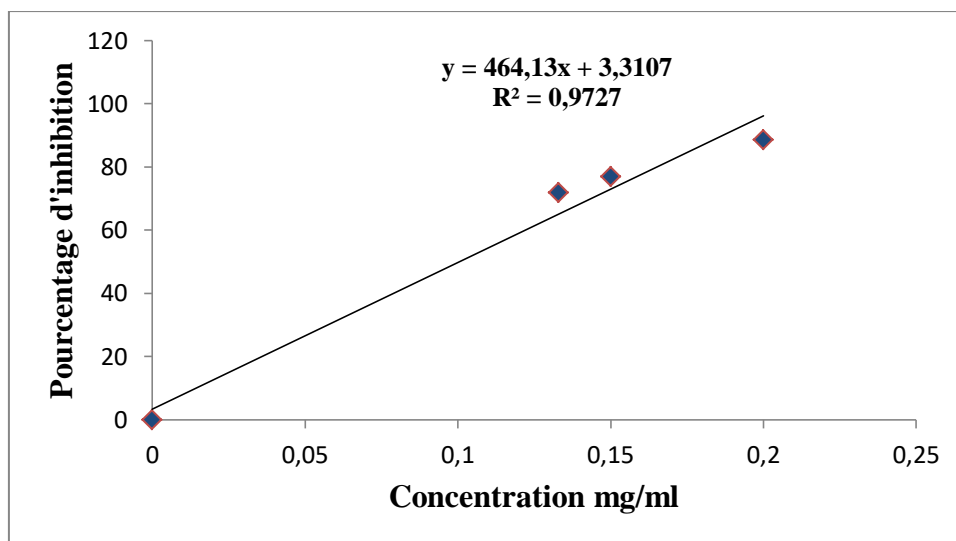
D'après la **figure 08** nous pouvons constater une linéarité entre le pourcentage d'inhibition de l'enzyme et la concentration de l'extrait aqueux. Cette inhibition est d'environ 56% pour 0,05 mg/ml. Cela montre que l'extrait aqueux est plus efficace que les autres.



**Figure 08** : Effet inhibiteur de l'extrait aqueux sur l'alpha amylase

❖ **Extrait d'Acarbose**

L'Acarbose est utilisé comme molécule de référence pour contrôler l'inhibition de l'  $\alpha$ -amylase. Les pourcentages obtenus sont schématisés sur **la figure 09**. Cette molécule est efficace et elle présente des pourcentages élevés pour de très faibles concentrations.



**Figure 09** : l'effet inhibiteur d'extrait d'Acarbose sur l'  $\alpha$ - amylase

Le tableau ci-dessous résume les valeurs d'IC50 obtenues pour les trois extraits et l'Acarbose. Nous remarquons que l'extrait aqueux a un meilleur effet inhibiteur sur l'  $\alpha$ -amylase et qui reste meilleur que celui de l'Acarbose.

**Tableau 3** : Evaluation des valeurs des IC50 de différents extraits et les fractions de l'Acarbose.

Extrait	Eau distillé	Dichlorométhane	Méthanol	Acarbose
IC50 (mg/ml)	0,0288	0,1688	0,2410	0,1005

# **Discussion**

Le diabète sucré est un problème de santé présente partout dans le monde et touche toutes les populations et tous les niveaux d'âges. A l'échelle mondiale, le nombre de patients diabétique connaît une augmentation très élevée surtout les dernières années (Medjdoub, 2013).

De nos jours le traitement de diverses formes de cette maladie chronique et l'une des stratégies thérapeutiques antidiabétiques actuelle c'est l'inhibition des enzymes qui digèrent les hydrates de carbone tel que l' $\alpha$ -amylase (Narkhede *et al.*, 2011) l'inhibition de cette enzyme causé une réduction de l'absorption de glucose dans l'organisme pour traiter cette inhibition les chercheurs précédent étudiée sur des médicaments antidiabétiques (des antidiabétiques oraux) cependant ces médicament provoquent des effets secondaires donc la seul solution c'est l'identification des antidiabétiques naturels (les plantes médicinales) avec moins des effets secondaire pour l'inhibition de  $\alpha$  amylase (Medjdoub, 2013).

Plusieurs plantes médicinales présente un effet inhibiteurs sur l' $\alpha$ -amylase parmes elles *Rubus idaeus L*, *Sorbus aucuparia L* (Grussu *et al.*, 2011), *Varthemia sericea* (Dehimat *et al.*, 2021), *Bauhinia thonninguii* (Maria *et al.*, 2011), *Allium sativum*, *Allium cepa* (Medjdoub, 2012), *Olea europea* (Komaki *et al.*, 2003), *Urtica dioica* (Rahimzadehet *al.*, 2014), *Castanea sativa* (Tsujiata *et al.*, 2008), *Amaranthus spinosus* (Ashoc Kumar *et al.*, 2018).

Pour notre travail nous nous s'intéressons à l'effet inhibiteur des extraits de *Zygophyllum geslini* sur l'enzyme  $\alpha$ -amylase dans un but de confirmer l'effet antidiabétique de cette plante médicinale sur l'hyperglycémie.

Donc pour évaluer le taux d'inhibition de l' $\alpha$  amylase nous préparons une série d'extractions de par différentes solvants organiques ou aqueux. L'extraction se fait par le dichlorométhane suivi par le méthanol et finalement par l'extrait aqueux.

Les valeurs d' $IC_{50}$  obtenues par différents extrait : extrait dichlorométhane ( $IC_{50}=0.168$  mg/ml) ; extrait méthanol ( $IC_{50}=0,241$  mg/ml) ; extrait aqueux ( $IC_{50}=0,0288$  mg/ml) et l'Acarbose ( $IC_{50}=0,099$  mg/ml) qu'est un contrôle positif et qu'a un fort effet inhibitrice sur l' $\alpha$ -amylase.

L'extrait aqueux ( $IC_{50}=0,0288$  mg/ml) présente une inhibition supérieure à l'Acarbose ( $IC_{50}=0,099$  mg/ml) sur l' $\alpha$ -amylase ce qui montre que *Zygophyllum geslini* peut inhiber l'activité de l' $\alpha$  amylase.

D'après les résultats obtenus par Boudjelthia *et al.*, 2017 et qui montrent que la concentration d'extrait méthanolique et aqueux de *Zygophyllum geslini* inhibe l'activité de l' $\alpha$ -amylase



Les valeurs obtenues pour le méthanol :  $IC_{50}=1,72\text{mg/ml}$  et pour l'extrait aqueux  $IC_{50}=1,84\text{mg/ml}$  dans ces résultats les deux extraits méthanolique et aqueux ont une inhibition inférieurs à celle d'Acarbose ( $IC_{50}=0,099\text{ mg/ml}$ ) et inferieur même pour nos résultats méthanolique et aqueux.

Cela montre que nos résultats sont meilleurs sachant que nous n'avons pas suivi le même protocole d'extraction.

Des autres études sont réalisées sur des autres plantes médicinales telles que la plante *Amaranthus spinosus* par **Kumar et al (2010)** qui démontre que l'extrait aqueux de la plante *A. spinosus* présente un pourcentage d'inhibition de 63,14% à une concentration de 0,1 mg/ml.

**Hadj Moussa (2012)** a travaillé sur les extraits aqueux de la plante *Retama raetam* sur l'alpha amylase et a trouvé un pourcentage de 24,81% pour une concentration de 2,4 mg/ml. **Oboh et al., (2010)** ont enregistré une concentration d'inhibition de la plante *Cinnamomum zeylanicum* Nees ( $IC_{50}= 1,23\text{ mg/ml}$ ).

Nos résultats ont confirmé l'activité inhibitrice de *Zygophyllum geslini* sur l'  $\alpha$ -amylase et ont donné une bonne action par apport aux extraits aqueux d'*Amaranthus spinosus*, *Retama raetam*, *Cinnamomum zeylanicum* Nees. Et cela peut être du à sa richesse aux : mucilage, flavonoïdes, tanins, saponosides, glucosides, cardiotonique, anthracénosides, alcaloïdes et les acides aminés ; d'après les résultats de **Medjdoub (2013)**.

# **Conclusion**

## Conclusion

---

L'effet inhibiteur de l' $\alpha$ -amylase de différents extraits de *Zygophyllum geslini* étudiés est confirmé par les résultats obtenus et qui due à sa richesse en molécules bioactives puissantes.

A la fin de cette étude, nous pouvons conclure que *Zygophyllum geslini* est une plante antidiabétique qui a un pouvoir inhibiteur d' $\alpha$ -amylase remarquable et intéressant. Les valeurs d'IC50 sont comme suit : 0,168mg/ml ; 0,241 mg/ml ; 0,028mg/ml ; 0,10059mg/ml pour les extraits, aqueux, dichlorométhane, méthanolique et l'Acarbose respectivement

Il serait souhaitable de continuer des travaux complémentaires sur cette plante tels que :

- ✓ Les recherches *in vivo* du pouvoir inhibiteur de la plante sur l' $\alpha$ -amylase.
- ✓ Etude de l'effet toxique des différents extraits sur les tissus.
- ✓ La recherche d'autres activités biologiques de la plante.

## **Références bibliographiques**

## Références bibliographiques

---

- (2004). *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care*, 27(Supplement 1), S5–S10. doi:10.2337/diacare.27.2007.S5
- ABDESSELAM A ; BENDAOU DI R., 2017- Dosage des minéraux chez des rats
- Adisakwattana, S., Lerdsuwankij, O., Poputtachai, U., Minipun, A., &Suparpprom, C. (2011). Inhibitory activity of cinnamon bark species and their combination effect with acarbose against intestinal  $\alpha$ -glucosidase and pancreatic  $\alpha$ -amylase. *Plant Foods for Human Nutrition*, 66(2), 143-148.
- ADOTANOU, F. D. (2018). *EVALUATION DU RISQUE D'INSUFFISANCE RENALE CHEZ LES DIABETIQUES DE TYPE 2 A L'UNITE DE DIABETOLOGIE DU CHD MONO/COUFFO*. EPAC/UAC.
- Adouani, L., Merghadi, I., &Mosbah, C. (2021). Etude des activités biologiques des extraits et l'huile essentielle d'Eucalyptus globulus.
- Armstrong, E. J., Rutledge, J. C., & Rogers, J. H. (2013). Coronary artery revascularization in patients with diabetes mellitus. *Circulation*, 128(15), 1675-1685.
- AVOCE, S. A. D. (2019). *Etude de la variation de la glycémie chez les hypertendus reçus à la Polyclinique Coopérative d'Abomey-Calavi*. EPAC/UAC.
- Azzi, R. (2013). Contribution a l'étude de plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel du diabète sucre dans l'ouest algérien: enquête ethno pharmacologique, analyse pharmaco-toxicologique de figuier (Ficus carica) et de coloquinte (Citrulluscolocynthis) chez le rat WISTAR. *Analyse pharmaco-toxicologique de Figuier (Ficus carica) et de coloquinte (Citrulluscolocynthis) chez le rat Wistar, Université Abou BekrBelkaid–Tlemcen,(Alger, Algérie), 13*.
- Badache, Y., Bouzenoune, I., Zara, A., &Mdjahed, Z. E. (2019). *Approche épidémiologique du diabète: Interrelation stress, alimentation et hypertension dans la région de Jijel* (Doctoral dissertation, Université de Jijel).
- Bakri, Y., Magali, M., &Thonart, P. (2009). Isolation and identification of a new fungal strain for amylase biosynthesis. *Polish Journal of Microbiology*, 58(3), 269.
- BEN KABOUYA, N., & BOUCHAREB, K. (2021). *ETUDE DES BIO-AGRESSEURS DU GRENADIER DANS LA PALMERAIE DE GHARDAIA*.
- Benaouida, K. (2008). Etude de l'alpha amylase de levures isolées d'un écosystème extrême (sol environnement des sources thermales) et cultivées sur un milieu à base de lactosérum. *Université Mentouri, Constantine*.
- Berry, D. R., & Paterson, A. (1990). Enzymes in the food industry. In *Enzyme Chemistry* (pp. 306-351). Springer, Dordrecht.

## Références bibliographiques

---

- Boudghene, D., & Bettadj, N. (2015). Papel del profesor para fomentar la competencia lectora y escrita en clase.
- 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(1), 1-7.
- Boumaza A.(2009). Effet de l'extrait méthanolique de *Zygophyllum cornutum* coss contre le stress oxydant associé au diabète sucré et les organes en relation. Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de magister en biologie cellulaire et moléculaire. Université Mentouri- Constantine.
- Brown, S. H., & Kelly, R. M. (1993). Characterization of amylolytic enzymes, having both  $\alpha$ -1, 4 and  $\alpha$ -1, 6 hydrolytic activity, from the thermophilic archaea *Pyrococcus furiosus* and *Thermococcus litoralis*. *Applied and environmental microbiology*, 59(8), 2614-2621.
- Carpentier, J. (2014). *Déterminants de la pratique d'activité physique chez les adultes québécois atteints du diabète de type 2* (Doctoral dissertation, Université du Québec à Trois-Rivières).
- Charonnet, E. (2019). *A la recherche des papillons perdus: Les naturalistes amateurs à l'épreuve des observatoires participatifs de la biodiversité* (Doctoral dissertation, Museum national d'histoire naturelle-MNHN PARIS).
- Chatterton Jr, R. T., Vogelsong, K. M., Lu, Y. C., Ellman, A. B., & Hudgens, G. A. (1996). Salivary  $\alpha$ -amylase as a measure of endogenous adrenergic activity. *Clinical physiology*, 16(4), 433-448.
- Daira, N. E. H., Maazi, M. C., & Chefrou, A. (2016). Contribution à l'étude phytochimique d'une plante médicinale (*Ammoides verticillata* Desf. Briq.) de l'Est Algérien. *Bulletin de la Société Royale des Sciences de Liège*, 85(1), 276-290.
- Defronzo R.A., Ferrannini E., Alberti K.G.M.M., Zimmet P. et Alberti G., 2015. International Textbook of Diabetes Mellitus, 2 volume Set. John Wiley et Sons. P.1228.  
diabétiques recevant un régime supplémenté en microalgue verte (spiruline). Université de TLEMCEM. Diplôme de MASTER en Biologie << Physiopathologie cellulaire >>. P04.
- 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.
- Farnsworth, N. R., Akerele, O., Bingel, A. S., Soejarto, D. D., & Guo, Z. (1996). Medicinal plants in therapy. *Bulletin of the world health organization*, 63(6), 965.
- Fendler W., Borowiec M., Baranowska-Jazwiecka A., Szadkowska A., Skala-zamorowska E., Déjà G., Jarosz-Chobot P., Techmanska I., Bautembach-Minkowska J., Mysliwiec M., Zmyslowska A., Pietrzak I., Malecki M.T. & Mlynarski W., 2012. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish

## Références bibliographiques

- children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabétologie*. 55(10): 2631-2635. doi : 10.1007/s00125-012-2621-2.
- Fleury, M. J. (2014). Bonnes pratiques, stratégies d'intégration et enjeux d'implantation des transformations, particulièrement au Québec. *Vie sociale*, (2), 37-53.
  - Gagnon, G. الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية. RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE..
  - Gautam, A., Bhatta, D. N., & Aryal, U. R. (2015). Diabetes related health knowledge, attitude and practice among diabetic patients in Nepal. *BMC endocrine disorders*, 15(1), 1-8.
  - Guérin-Dubourg, A. (2014). *Étude des modifications structurales et fonctionnelles de l'albumine dans le diabète de type 2: identification de biomarqueurs de glycoxydation et de facteurs de risque de complications vasculaires* (Doctoral dissertation, Université de la Réunion).
  - Gunjan, M., Ravindran, M., & Jana, G. K. (2011). A review on some potential traditional phytomedicine with antidiabetic properties. *International Journal of Phytomedicine*, 3(4), 448.
  - Gupta, R., Gigras, P., Mohapatra, H., Goswami, V. K., & Chauhan, B. (2003). Microbial  $\alpha$ -amylases: a biotechnological perspective. *Processbiochemistry*, 38(11), 1599-1616.
  - Guyot-Argenton, C. (2003). Les complications de la rétinopathie diabétique. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 15(2), 86-95..
  - Harris, S. B., Ekoé, J. M., Zdanowicz, Y., & Webster-Bogaert, S. (2005). Glycemic control and morbidity in the Canadian primary care setting (results of the diabetes in Canada evaluation study). *Diabetes research and clinical practice*, 70(1), 90-97.
  - Hofemeister, B., König, S., Hoang, V., Engel, J., Mayer, G., Hansen, G., & Hofemeister, J. (1994). The gene amyE (TV1) codes for a nonglucogenic alpha-amylase from *Thermoactinomyces vulgaris* 94-2A in *Bacillus subtilis*. *Applied and environmental microbiology*, 60(9), 3381-3389.
  - Holaly, G. E., Simplicite, K. D., Charlemagne, G., Kodjovi, A., Kokou, A., Tchadjobo, T., ... & Jacques, S. (2015). Étude ethnobotanique des plantes utilisées dans le traitement du diabète dans la médecine traditionnelle de la région Maritime du Togo. *The Pan African Medical Journal*, 20.
  - <https://sante.lefigaro.fr/sante/traitement/phytotherapie/phytotherapie-medecine-naturelle>
  - <https://www.diabet66.fr/le-diabete/comprendre-le-diabete/le> (20/05/2022).
  - <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-plante-medicinale-11529/>
  - Ishikawa, K., Matsui, I., Kobayashi, S., Nakatani, H., & Honda, K. (1993). Substrate recognition at the binding site in mammalian pancreatic. alpha.-amylases. *Biochemistry*, 32(24), 6259-6265.
  - Kandra, L., Gyémánt, G., Zajác, Á., & Batta, G. (2004). Inhibitory effects of tannin on human salivary  $\alpha$ -amylase. *Biochemical and biophysical research communications*, 319(4), 1265-1271.

## Références bibliographiques

---

- Karimulla, S. K., & Kumar, B. P. (2011). Antidiabetic and antihyperlipidemic activity of bark of *Bruguieragymnorrhiza* on streptozotocin induced diabetic rats. *Asian J Pharm Sci Technol*, 1, 4-7.
- Kato, C. G., Gonçalves, G. D. A., Peralta, R. A., Seixas, F. A. V., de Sá-Nakanishi, A. B., Bracht, L., ... & Peralta, R. M. (2017). Inhibition of  $\alpha$ -amylases by condensed and hydrolysable tannins: Focus on kinetics and hypoglycemic actions. *Enzyme Research*, 2017.
- Khacheba, I., & Benamar, H. (2008). Effets des extraits de quelques plantes médicinales locales sur l'alpha-amylase. *Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme d'Ingénieur d'Etat en Biologie. Université Amar Telidji*.
- Kraulis, P. J. (1991). MOLSCRIPT: a program to produce both detailed and schematic plots of protein structures. *Journal of applied crystallography*, 24(5), 946-950..
- Kumar, S., Narwal, S., Kumar, V., & Prakash, O. (2011).  $\alpha$ -glucosidase inhibitors from plants: A natural approach to treat diabetes. *Pharmacognosy reviews*, 5(9), 19.
- Lebovitz, H. E. (1997). Alpha-glucosidase inhibitors. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 26(3), 539-551.
- Lebovitz, H. E. (1998).  $\alpha$ -Glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes. *Diabetes Rev*, 6, 132-145.
- Létard, J. C., Canard, J. M., Costil, V., Dalbiès, P., Grunberg, B., & Lapuelle, J. (2015). Phytothérapie—Principes généraux. *Hegel*, (1), 29-35.
- Marie-José. (2014). Les symptômes et les cause de diabète. Les conseils pharmacien.
- McDougall, G. J., Shpiro, F., Dobson, P., Smith, P., Blake, A., & Stewart, D. (2005). Different polyphenolic components of soft fruits inhibit  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase. *Journal of agricultural and food chemistry*, 53(7), 2760-2766.
- Mctigue, Kelly C. T., Doyle E. M. et Fogarty W. M. 1995. The alkaline amylase of the alkalophilic *Bacillus* sp. IMD 370. *Enzyme and microbial Technology* 17: 570-573.
- MECHAKRA-MAZA, A., GHERIBI-AOULMI, Z., MERAIHI, Z., & BOUSSEBOUA, H. (2002). UTILISATION DE LA PLANIFICATION EXPERIMENTALE POUR L'OPTIMISATION DE LA PRODUCTION DE LA PROTEASE ACIDE PAR *ASPERGILLUS NIGER*. *Sciences & Technologie. C, Biotechnologies*, 59-63.
- Medjdoub H. 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. 2013.
- Medjdoub H. Etude phytochimique et activités biologiques de *Zygophyllum geslini* Coss. Mémoire de magistère, Université de Tlemcen. 2006.



## Références bibliographiques

---

- Mercier C. 1985. Les enzymes amylolytiques. In : Mouranche A. Coste C. hydrolase et dé polymérasés. Ed Gauthier- Villars, pp. 110-140.
- Michel, D. A. R. M. O. N., & Nicole, D. A. R. M. O. N. (2008). *L'équilibre nutritionnel-Concepts de base et nouveaux indicateurs: le SAIN et le LIM*. Lavoisier.
- Monnier L; (2010). Diabétologie Edition Masson, Italie, 408.
- Moussard, C. (2005). *Biologie moléculaire. Biochimie des communications cellulaires*. De Boeck Supérieur.
- Nouadri, T., 2011. L'alpha amylase de *Penicillium camemberti* PL21 : production, Purification, Caractéristique et Immobilisation. (Doctoral dissertation. Université Mentouri, Constantine, Algérie). 143p.
- Orban J. C. Ichai C,. (2008). Complication métabolique aigues du diabète. Réanimation ; 17 :761-767 .
- Orchard, T. J., Nathan, D. M., Zinman, B., Cleary, P., Brillon, D., Backlund, J. Y. C., &Lachin, J. M. (2015). Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *Jama*, 313(1), 45-53.
- Oufac Benkhiguel., Fatiha Ben Akka., Souad Salhi., Mohammed Fadli., Allal Douria et Lahcen Zidane. (2014).Catalogue des plantes médicinales utilisées dans le traitement de diabète dans la région d'Al Haouz-Rhamna. 23(1) : 3539-3568.
- Prabhakar, P.K., Doble, M., 2011. Mechanism of action of natural products used in the treatment of diabetes mellitus. *Chin. J.Integr. Med.* 17, 563-574.
- Punthakee, Z., Goldenberg, R., & Katz, P. (2018). Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Canadian journal of diabetes*, 42, S10-S15.
- Radia, A. Y. A. D. (2008). Recherche et détermination structurale des métabolites secondaires de l'espèce: *Zygophyllum cornutum* (Zygophyllaceae). *Mémoire présenté pour obtenir le diplôme de magister en chimie organique option: Phytochimie, Université Mentouri de Constantine*..
- Rebbas K., Bounar R., Gharzouli R., Ramdani M., Djellouli Y., Alatou D.(2012). Plantes d'intérêt médicinale et écologique dans la région d'Ouanougha (Msila, Algérie).
- 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.
- Rodier M., 2001. Définition et classification du diabète endocrinologie – CHU – Nimes, Vol 25, n°2. P91-92.
- Scheen, A.J. (2005). Antidiabétique oraux dans le traitement du diabète de type 2 : perspectives historique et médico-économique. *Médecine des maladies Métaboliques*. 9(2) : 186 -197.
- Scriban R., 1999. Biotechnologies. In *Techniques et Documentation- Lavoisier*. PP : 149-157.

## Références bibliographiques

---

- Slingerland A., 2006. Monogenic diabetes in children and young adults: Challenges for researcher, clinician and patient. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 7:171-185. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11154-006-9014-0>.
- Smati D., Hammiche V., Nehari H., Alamir B., and Merad R. 1993. *Zygophyllum geslini* coss: Chemical investigation hypoglycemic activity. *Acta Hort. (ISHS)*. 1993; 332: 243- 248.
- Smati D., Longeon A., Guyot M. 3  $\beta$ -(3, 4-Dihydroxycinnamoyl)-erythrodiol, a cytotoxic constituent of *Zygophyllum geslini* collected in the Algerian Sahara. *J of Ethnopharmacology*. 2004; 95: 405-407.
- Spinass G.A & Lehmann R.,(2001). Diabète sucré: diagnostic, classification et pathogénèse ; 20: 519-525.
- Tair, Ichrak. (2019). Le diabète sucré, ses complications chronique et le rôle du pharmacien d'officine dans leur prévention.
- Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton Sem, Ward Jd, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, Witte Dr, Fuller Jhn, (2005). For the EURODIAB Prospective Complication Study Group Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy. 352: 341-350.
- TIMHADJELT, A., & TIGHREMT, H. (2017). Profil biochimique du diabétique de type 2 de la région de Tizi-Ouzou.
- Tossou K., Sess D., Adran A. (1995). Intérêt et place de la médecine traditionnelle dans traitement du diabète sucré. Résultats préliminaires. *pharmacopée et Médecine traditionnelle Africaine* : 19-28.
- Tundis R, Loizzo M.R, Menichini F. Natural products as alpha-amylase and alphasglucosidase inhibitors and their hypoglycaemic potential in the treatment of diabetes: an update. *Mini Rev Med Chem*. 2010; 10(4): 315-31.
- Vallee B. L., Stein E. A., Summer W., N et Fisher E. H. 1959. Metal content of  $\alpha$  amylases of various origins. *J Biol Chem*. 234: 2901- 2929.
- Vialette B., conte-Devolx B. (2013). Le diabète de type 1 « post-traumatique » existe –t'il (point d'interrogation). *Médecine Maladie Métab* ; 7 :379-384.
- Vichova Z., Delannoy B., Robert G.M. , Lehot J.J., Quadiri T.(2009) *Sujet à risque diabétique*. EMC (Elsevier Masson SAS , Paris), Médecine buccale. M 10. 28-855.
- Whelan, Col., 1964. Cité par : Wlieland W. J. (1964). Hydrolysis with alpha-amylase (section V: starch degradation); in: starsh, volume IV. *Methods in carbohydrates chemistry*.
- William JM, Marshall S, Stephan K, Bongret. (2005). *Biochimie Médical physiologies et Diagnostic* .P:385.
- Zhong J, brennan KJM, Dereix A, Cantoral A, schanaas L, Téllez –Rojo MM, Wright RO, Baccarelli AA. (2018) .Prenatal stress, Methylation in inflammation-Related Genes, and Adiposity

### *Références bibliographiques*

---

Measures in early Childhood: the programming Research in Obesity, Growth Environment and Social Stress Cohort Study. 80(1) : 34-41.