

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Abou Bekr Belkaïd -Tlemcen-

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

Département de Biologie,

Laboratoires antibiotiques, antifongiques : physico-chimie, synthèse et activité biologique

Mémoire en vue d'obtention de diplôme

Master en Biologie

Spécialité : Biochimie appliquée

Présenté par :

- **Me^{lle} AMAR BENSABEUR Anfel**
- **M^{me} BASSAID Wassila**

Thème

Etude de l'activité antidiabétique de l'extrait hexanique
d'*Hyoscyamus niger*

Soutenu le : **21 / 09 / 2020**

Devant le jury composé de :

Présidente :	Me ^{lle} BENARIBA N.	M.C.A	Université de Tlemcen
Examinatrice :	M ^{me} BELKACEM N.	M.C.B	Université de Tlemcen
Encadreur :	M ^{me} MEDJDOUB H.	M.C.B	Université de Tlemcen

Année Universitaire : 2019/2020

Dédicaces

A l'aide d'Allah j'ai pu réaliser ce modeste travail que je dédie à : je dédie ce travail a mes chers parents, ma mère Bouchra et mon père Nacer pour leurs sacrifices, leur tendresse et leurs soutiens tout au long de mes études.

A mes chères sœurs : Yousra et Alaa

A mon chère frère : Oussama

A toute ma famille « Amar Bensabeur », mes grands-mères, ma tante Hafida et Mon oncle Kamel.

A mes cousins et cousines

A mes proches amies que je les considère comme sœur : Fairouz, Ikram, Aicha et toute la promotion de biochimie appliquée.

A Mme Madjdoub Houria pour ces précieux conseils et sa disponibilité.

A tous ceux qui m'ont servi d'aide.

Anfel

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

*A mon espoir dans la vie et mon honneur : Mes chères parents
« Mohammed et Khadidja » qui ont béni mon désir à apprendre et qui
m'ont toujours encouragé avec plein d'amour et de sacrifices et de
patience.*

A mes chères sœurs : Chahra zed, Sihem, Oum El kheir et Karima

A mon cher frère unique : Ahmed

A mon mari : Ismail

A mes chères amies en particulier : Ikram et Fatéma

*A tous ceux qui m'ont donné le service et l'aide par une idée ou par
un mot de motivation.*

Wassila

Remerciements

Avant tout on dit "Al hamdoulillah" c'est grâce à Allah le tout puissant de nous avoir donné la volonté, l'amour du savoir et surtout le courage et la patience pour effectuer ce modeste travail.

Cette étude ne pouvait parvenir à sa fin sans la direction de Mme Medjdoub Houria, notre encadreur de mémoire, à qui nous exprimons nos sincères remerciements pour nous avoir dirigées dans ce travail avec bienveillance et patience.

Nous tiendrons aussi de remercier les membres du jury :

Melle Benariba Nabila maitre de conférences à université Abou Bakr Belkaid- Tlemcen, pour avoir accepté de présider ce travail. Nous vous remercions également pour tous les efforts fournis afin d'améliorer notre formation en biochimie appliquée.

Mme Belkacem maitre de conférences à université Abou Bakr Belkaid- Tlemcen, pour avoir accepté d'examiner ce travail

On aimerait aussi d'exprimer nos remerciements à l'ingénieur du laboratoire de LASNABIO pour son aide et son soutien qui a permis de réaliser nos expériences au niveau de l'animalerie avec toute confiance malgré les conditions actuelles.

On remercie également les ingénieurs du laboratoire de la faculté SNV-STU, pôle biochimie pour leur soutien, pour leur aide scientifique et technique.

On remercie Melle Benahmed Ikram, doctorante en biologie à l'université de Sidi Belabess, pour son aide et son soutien moral durant la réalisation de notre expérience.

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

Merci

الملخص

niger Hyoscyamus هو نبات من عائلة Solanaceae. هذا النبات ، الغني بالقلويدات ، لا يزال مدروسًا قليلاً. لذلك ، أصبحنا مهتمين بدراسة التأثير المضاد لمرض السكر لمستخلص من الجزء الهوائي للنبات. يتم تحضير مستخلص الهكسان باستخدام Soxhlet . ثم يتم تناوله عن طريق الفم يوميًا لجرذ ويستار. هذا الأخير تم حقنه داخل الصفاق من STZ أجل إحداث السكري. استمرت التجربة لمدة أسبوعين ، وتتبع التغيرات في نسبة السكر في الدم ووزن الحيوان.

تمت متابعة تأثير هذا المستخلص على مستوى السكر في الدم الجرذان العادية والجرذان المصابة بداء السكري على المدى القصير (2 ساعة).

تسمح لنا هذه الدراسة باستنتاج أن تأثير مستخلص على الفئران المصابة بداء السكري كان إيجابياً

الكلمات المفتاحية: داء السكري ، *Hyoscyamus niger* ، جرذ ويستار ، مستخلص

Résumé

Hyoscyamus niger est une plante de la famille des Solanacées. Cette plante qui est riche en alcaloïdes, reste peu étudiée. Du fait, nous nous sommes intéressées à l'étude de l'effet antidiabétique de l'extrait hexanique de la partie aérienne de la plante.

L'extrait hexanique est préparé en utilisant le soxhlet. Il est ensuite administré quotidiennement par voie orale au rat Wistar rendu diabétique par l'injection intrapéritonéale de la streptozotocine. L'expérience a duré deux semaines en suivant le changement de la glycémie et le poids corporel.

L'influence de cet extrait sur le taux de glucose sanguin chez les rats normaux et les rats diabétiques a été suivi à court terme (2h).

Cette étude nous permet de conclure que l'effet de l'extrait hexanique sur les rats diabétique présente une hypoglycémie et une diminution du poids.

Mots clés : Diabète, *Hyoscyamus niger*, rat Wistar, extrait hexanique

Abstract

Hyoscyamusnigeris a plant from the Solanaceae family. This plant, which is rich in alkaloids, remains little studied. Therefore, we became interested in studying the anti-diabetic effect of the hexane extract from the aerial part of the plant.

The hexane extract is prepared using the Soxhlet. It is then administered orally daily to the Wistar rat rendered diabetic by the intraperitoneal injection of streptozotocin. The experiment lasted for two weeks, tracking changes in blood sugar and body weight.

This study allows us to conclude that the effect of hexane extract on diabetic rats exhibited hypoglycemia and decreased weight.

The influence of this extract on the blood glucose level in normal rats and diabetic rats was followed at short term (2 h).

Key words: Diabetes, *Hyoscyamusniger*, Wistar rat, hexane extract

Table de matière

1. Introduction.....	1
----------------------	---

1^{ère} partie : Données bibliographiques

Chapitre1 : Le diabète sucré

1. Généralités et classification du diabète	2
2. Complication de diabète sucré	3
2.1 Les complications métaboliques aigues.....	3
2.2 Les complications métaboliques chroniques.....	3
2.2.1 macroangiopathie diabétique.....	3
2.2.2 microangiopathie diabétique	3
3. Traitement du diabète.....	4
3.1 Traitement du diabète par l'insuline.....	4
3.2 Traitement du diabète par les antidiabétiques oraux.....	4
3.3 Traitement du diabète par les plantes médicinales.....	5

Chapitre 2 : les plantes médicinales

1. Les plantes médicinales	7
2. Les métabolites primaires et secondaires.....	7
2.1 les métabolites primaires	7
2.1.1 les lipides.....	7
2.1.2 les glucides	7
2.1.3 les acides aminés	7
2.2 Les métabolites secondaires	8
2.2.1 les flavonoïdes.....	8
2.2.2 les tanins.....	8
2.2.3 les coumarines	9
2.2.4 les alcaloïdes	10
2.2.5 les terpènes	10
3. quelques plantes antidiabétiques	11
3.1 <i>Momordica charantia</i>	11
3.2 <i>Allium cépa</i>	11
3.3 <i>Ginseng</i>	12

3.4 <i>Zygofyllum geslini</i>	12
-------------------------------------	----

Chapitre 3 : Hyoscyamus niger

1. Généralités sur la plante	14
2. Taxonomie : classification botanique	15
3. Répartition géographique de la plante	15
4. Nom vernaculaire de la plante	15
5. Composition chimique de la plante	16
6. Utilisation thérapeutique	16

2ème partie : Partie expérimentale Matériels et méthodes

1. Objectif	17
2. Récolte, séchage et broyage	17
3. Extraction par soxhlet	17
4. Matériel biologique	19
5. Induction du diabète	20
6. Répartition des rats	20
7. Administration de l'extrait	21
8. Suivi de l'expérimentation	21
8.1 prélèvement du sang	21
8.2 mesure de la glycémie	21
8.3 suivi du poids	21
9. Test à court terme	22

Résultats et interprétation

Discussion

Conclusion

Références bibliographiques

Liste des figures :

Figure 01 : structure de base des flavonoïdes.

Figure 02 : structure chimique de l'acide gallique.

Figure 03 : structure chimique des coumarines.

Figure 04 : les différentes parties d'*Hyoscyamusniger*.

Figure 05 : photo d'*Hyoscyamusniger*.

Figure 06 : extraction par l'appareil soxlet.

Figure 07 : Exemples de quelques composants de *H.niger*

Figure 08 : évaporation de l'extrait par le rota vapeur.

Figure 09 : organigramme de l'extraction d'*Hyoscyamusniger*.

Figure 10 : organigramme de l'extraction d'*Hyoscyamusniger*.

Figure11:l'élevage des rats Wister.

Figure 13 : induction du diabète par la STZ chez les rats par voie intra-péritonéal.

Figure 14 : gavage intragastrique.

Figure 15 : évolution de la glycémie pendant deux semaines.

Figure 16 : effet de l'extrait hexanique d'*Hyoscyamusniger* sur l'évolution du poids.

Figure 17 : effet de l'extrait d'*Hyoscyamusniger* sur l'evolution de la glycémie pendant 2 heures.

Liste des tableaux

Tableau 01 : protocole de répartition des rats

Liste des abréviations

DATA : L'association américaine du diabète

GBD : Global burden of disease

OMS : Organisation Mondiale de la santé

STZ : La streptozotocine

% : Pourcentage

g: Gramme

l: Litre

m mol : Millimolaire

ml: Millilitre

C°:Degré Celsius

h: Heure

mg: Milligramme

Kg: Kilogramme

Da : Dalton

µm : Micromètre

Introduction générale

Le diabète sucré, est une maladie chronique représente un trouble métabolique qui provoque une morbidité et une mortalité significatives (Grimaldi, 2009 ; Kolling *et al* , 2010 ; Bouxid , 2012) , il apparait lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou lorsque l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit (Bennacer , 2017) , et par conséquence il aura élévation permanente du taux de glycémie dans le sang (hyperglycémie).

Le diabète est considéré comme l'une des principales cause de décès dans le monde selon la classification GDB « global Burden of disease », (Antonio *et al*, 2007), il touche environ 366 millions de personnes, sur tous les continents soit environ 4% de la population mondiale et on s'attend a une augmentation de 5,4 % en 2025 (A.AIAchi, 2005).

En Algérie, la prévalence du diabète est estimée à 1,3 millions de diabétiques, et ça peut atteindre près de 4,2 millions en 2025 (Mesbah, 2010).

Le traitement du diabète est effectuée soit par l'insuline ou par plusieurs familles d'hyperglycémiantes oraux comme les biguanides, les thiazolidinediones, les sulfamides, les glitinides... (Tella *et al*, 2016).

Cependant, ces thérapies peuvent causer de graves effets secondaires (comme l'acidocétose, problèmes digestifs, néphropathies...) et pour cela les gens se dirigent vers la médecine traditionnelle connue par la phytothérapie qui est basée sur l'utilisation des plantes anti diabétiques .Parmi les plantes antidiabétiques utilisées en Algérie on trouve le fenugrec, le ginseng, l'origan, la lavande, Aggaya... (Medjdoub, 2013)

L'objectif de cette étude et de mettre en évidence l'effet antidiabétique de l'extrait de la partie aérienne d'*Hyoscyamus Niger* connue sous le nom "Boundedjrouf " récolté dans la région de Tlemcen, l'extrait est obtenue après extraction par soxhelt en utilisant l'hexane, et puis testé sur un groupe de rats Wistar dont le diabète est induit par la streptozotocine.

1 ère partie :
Synthèse
bibliographique

Chapitre 1 :

Le diabète sucré

1. Définition et classification du diabète:

Le diabète est une affection métabolique caractérisée par une hyperglycémie résultant soit de défauts de la sécrétion soit de l'action de l'insuline, soit des deux (Drouind *et al.*, 1999).

Il est aussi défini par une glycémie à jeun supérieure à 1,26g /l (7 mmol/l) où une glycémie à n'importe quel moment de la journée supérieure à 2 g/l (11,1 mmol/l) (ADA, 2010).

Le diabète sucré est différencié en quatre grands types:

***Diabète de type 1 :**

Le diabète de type 1 ou précédemment connu sous le nom de diabète insulino-dépendant ou juvénile (Piro *et al.*, 2008). Il représente environ 10 % des cas de diabète c'est une maladie qui touche les enfants et les jeunes adultes. Elle est issue d'une destruction auto-immune des cellules β des îlots de Langerhans de pancréas (Grimaldi, 2009). Cette maladie se caractérise par une incapacité totale du pancréas à produire de l'insuline.

***Diabète de type 2 :**

On le nommait aussi non-insulino-dépendant ou le diabète adulte, il concerne 85-90% des diabétiques. Il survient le plus souvent chez les adultes et on l'observe aussi chez les adolescents, ce type de diabète résulte d'une mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme (OMS, 2002).

***Diabète gestationnel :**

Le diabète gestationnel est un état d'intolérance au glucose, qui touche 4 à 7 % des femmes enceintes ; la moitié de ces femmes enceintes développe un diabète de type 2 dans les dix ans qui suivent la grossesse (Buysschaert, 2006)

***Autres types :**

Il existe d'autres types de diabète qui comprennent une grande variété de troubles peu courants, surtout des formes de diabète définies par des mutations sur les différents gènes altérant la fonction β -pancréatique ou associés à d'autres maladies ou médicaments. (Phillipe *et al.*, 1994)

2. Complications de diabète sucré:

Un diabète mal contrôlé peut provoquer des modifications structurales et fonctionnelles sur les différentes cellules et organes du corps touchant particulièrement les yeux, les reins, les nerfs, les vaisseaux et le cœur. Ces complications constituent un risque de mortalité très élevé (Racciah, 2004).

On distingue deux types :

2.1 Les complications métaboliques aiguës : qui sont l'acidocétose, le coma hyperosmolaire et l'acidose lactique (Gautier, 2004).

Elles sont le plus souvent, la conséquence d'erreurs thérapeutiques ou d'un défaut de surveillance. Leur prévention est possible si le malade est conscient (Medjdoub, 2013).

2.2 Les complications métaboliques chroniques : qui sont

2.2.1 Macroangiopathie diabétique:

Les complications macroangiopathiques sont liées à une atteinte des gros vaisseaux par une athérosclérose (Brueet *al.*, 2008) apparaissant généralement de manière précoce, source notamment d'insuffisance coronarienne et d'artérite des membres inférieurs (Chevenne et Fonfrède, 2001). Les artères cérébrales peuvent également être touchées et donnent lieu à des accidents vasculaires cérébraux (Moussard, 2005). Ces complications sont la première cause de mortalité chez les diabétiques (50 à 60% des décès) (Khalfa, 2009).

2.2.2 Microangiopathie diabétique:

On appelle microangiopathie des lésions de la paroi des capillaires artériolaires et veineux (épaississement de leur membrane basale) qui ont alors tendance à s'obstruer (Slama, 2000). Elle touche les artérioles de moins de 200 μ m, les petits vaisseaux, et les capillaires, elle est principalement due à l'hyperglycémie chronique (Moussard, 2005 ; Brue *et al.*, 2008).

Trois tissus sont particulièrement le siège de cette microangiopathie : la rétine, le glomérule rénal et le nerf périphérique (Racciah, 2004).

- ❖ La rétinopathie, une cause importante de cécité et de malvoyance.
- ❖ La néphropathie, anomalie rénale qui apparaît chez tous les diabétiques et peut conduire à l'urémie (insuffisance rénale) et à la mort.

- ❖ La neuropathie diabétique, qui touche le système nerveux périphérique et le système autonome, la plus fréquente et la plus précoce des complications du diabète (Boubekeur, 2019).

3. Traitement du diabète:

Le traitement du diabète sucré dépend du type de diabète.

3.1 Traitement du diabète par l'insuline:

L'insuline reste le moyen le plus efficace et le plus disponible afin d'obtenir une glycémie normale bien réglée par le traitement de diabète de type 1 (Kelly *et al*, 1990 ; Bailey, 1999).

L'administration contrôlée et régulière de l'insuline consiste à remplacer l'insuline propre de l'organisme et influe sur l'hémostase du métabolisme du glucose. (Bailey, 1999).

3.2 Traitement du diabète par les antidiabétiques oraux:

Le traitement de diabète de type 2 nécessite une prise en charge médicamenteuse et cela par l'intervention des antidiabétiques oraux qui sont classés selon le mécanisme d'action, la toxicité et les effets secondaires en cinq classes : les sulfonylurées, les dérivées de l'acide benzoïque, les biguanides, les inhibiteurs de l' α -glucosidase et thiazolidinediones (des agents antihyperglycémiantes) (Horrigon *et al*, 2001).

- **Les sulfonylurées (les sulfamides hypoglycémiantes):**

Les sulfamides hypoglycémiantes stimulaient la sécrétion d'insuline, sous l'effet de la fermeture des canaux potassiques, la différence de potentiel se réduit, et cette dépolarisation membranaire conduit à l'ouverture de canaux calciques voltage dépendants. L'influx de calcium provoque la migration, des vésicules d'insuline vers la membrane plasmique (Rorsman et Renstrom, 2003).

- **Les biguanides :**

La metformine est actuellement le seul représentant disponible de cette classe (Hundal et Inzueei, 2003). L'effet antihyperglycémiant de la metformine résulte principalement d'une

réduction de la production hépatique de glucose par inhibition de la néoglucogénèse (Wiernsperger et Bailey, 1999). Elle potentialise l'effet de l'insuline sur la captation musculaire du glucose, augmentant son stockage sous forme de glycogène sans affecter son métabolisme oxydatif (Binnert *et al*, 2003).

- **Les inhibiteurs de l' α -glucosidase intestinales :**

Les α -glucosidases sont des enzymes contenues dans la salive, le suc pancréatique et les cellules de l'intestin grêle (les anthérocytes). Elles hydrolysent les glucides alimentaires pour leur permettre d'être absorbés sous forme monosaccharidique, qui peuvent franchir la barrière intestinale (Saudon, 2003).

Les inhibiteurs d'alpha glucosidases intestinales ralentissent le clivage enzymatique des sucres alimentaires en mono et disaccharides. L'absorption du glucose après un repas est ainsi retardée dans le temps. Les inhibiteurs de l'alpha glucosidase sont essentiellement actifs sur l'hyperglycémie postprandiale (Guillausseau, 2013).

- **Les thiazolidinediones:**

Elles se lient de façon spécifique, à une isoforme des récepteurs PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptors) (Scheen et Paquot, 2005).

Ces médicaments augmentent la sensibilité à l'insuline, dans le muscle, en stimulant l'utilisation du glucose et dans le foie, en diminuant le contenu en graisse intra-hépatique (Scheen, 2002).

Les deux molécules disponibles en thérapeutique sont la pioglitazone (Actos®) et la rosiglitazone (Avandia®) (Scheen, 2002).

3.3 Traitement du diabète par les plantes médicinales:

De nombreuses plantes sont considérées traditionnellement comme des antidiabétiques (Djedioui, 2009). Les plantes médicinales possèdent plusieurs principes actifs qui leur permettent d'avoir une action sur l'organisme dont le mécanisme diffère ainsi que le principe actif responsable, parmi les constituants des plantes ayant une activité hypoglycémiant on trouve les polysaccharides, les peptides, les alcaloïdes, les glycopeptides, les triterpénoïdes, les acides aminés, les flavonoïdes et les coumarines (Jarald *et al*, 2008).

Les plantes médicinales ou leurs extraits utilisés dans le traitement du diabète peuvent agir par différents mécanismes :

- Réduction de la résistance de l'insuline.
- Apport de quelques éléments nécessaires comme le calcium, le zinc, le magnésium, le manganèse et le cuivre pour les cellules béta.
- Augmentation de volume et du nombre de cellules dans les ilots de langerhans.
- Prévention de la conversion de l'amidon en glucose (Jarald *et al.*, 2008).
- Modification d'expression des gènes et l'activité de l'hormone impliquée dans la digestion (Rios *et al.*, 2015).

Chapitre2 :

Les plantes

médicinales

1. Les plantes médicinales:

L'Algérie possède une flore extrêmement riche et variée représentée par des plantes aromatiques et médicinales (Amroune, 2018).

Les plantes sont utilisées dans toutes les cultures pour leurs vertus médicinales, elles ont été l'une des sources des guérisons des maladies. De nos jours l'OMS estime que la médecine traditionnelle couvre les besoins en soins de santé primaires de 80% de la population mondiale (Djedioui, 2010)

Les plantes médicinales utilisées en médecine traditionnelle leur action provient de leurs composés chimiques «métabolites primaires, métabolites secondaires» (Sanago, 2006). Elles sont utilisées de différentes manières : décoction, macération et infusion. Une ou plusieurs de leurs parties peuvent être utilisées : racine, feuille et fleur (Dutertre, 2011)

2. Les métabolites primaires et secondaires:

Les végétaux produisent des substances chimiques de structures variées comme les métabolites primaires et secondaires (Edeas *et al.*, 2007)

2.1. Les métabolites primaires:

Tous les êtres vivants ont un métabolisme primaire qui fournit les molécules de base (acides nucléiques, lipides, protéines, acides aminés et glucides) (Mohammedi, 2013).

2.1.1. Les lipides :

Les lipides représentent une famille hétérogène de molécules organiques insolubles dans l'eau et dans les solvants polaires et solubles dans les solvants apolaires tels que le chloroforme. Cette famille se divise en deux classes différentes par leur structure (les lipides simples, les lipides complexes) (Magali, 2008).

2.1.2. Les glucides:

Les glucides sont des composés organiques très répandus, contenus dans un grand nombre de préparations pharmaceutiques (Kunkele et Lobmeyer, 2007).

2.1.3. Les acides aminés :

Les acides aminés sont des acides carboxyliques porteurs d'un group amine. Ceux que l'on rencontre le plus couramment dans la nature sont les 2-aminoacides ; encore appelés α -aminoacides qui représente la formule générale $RCH(NH_2)COOH$ (Yahiaoui et Zitouni, 2018).

2.2 Les métabolites secondaires:

Les métabolites secondaires appartiennent à des groupes chimiques variés qui représentent une source importante des molécules utilisables par l'homme (Macheix *et al.*, 2005).

2.2.1 Les flavonoïdes :

Les flavonoïdes sont les composés les plus abondants parmi tous les composés phénoliques. Ce sont des pigments quasiment universels des végétaux. Ils interviennent dans les processus de défense contre le rayonnement UV, les herbivores et les attaques microbiennes (Brunton, 2015). Le terme flavonoïde regroupe une très large gamme de composés naturels polyphénoliques. On dénombre près de 6500 flavonoïdes répartis en 12 classes (Stöckigt *et al.*, 2002) et leur nombre ne cesse d'accroître. Par définition les flavonoïdes sont des composés qui ont en commun la structure en C₆-C₃-C₆ du diphenylpropane (figure 01). Les trois carbones servant de jonction entre les deux noyaux benzéniques notés A et B forment généralement un hétérocycle oxygéné C (Da Rijke *et al.*, 2006).

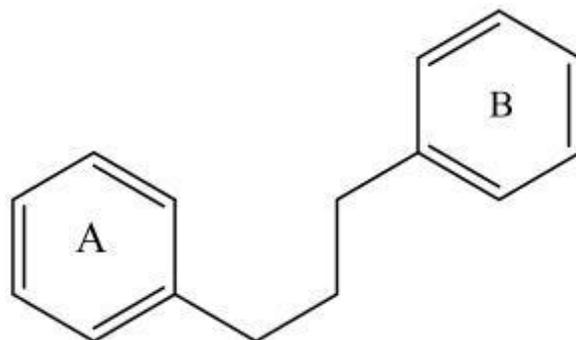


Figure 01 : structure de base des flavonoïdes

2.2.2 Les tanins :

Les tanins représentent une classe très importante de polyphénols localisés dans les vacuoles (aguilera-carbo *et al.*, 2008). Ce sont des composés phénoliques ayant une masse moléculaire comprise entre 500 et 3000 Da et qui représentent, à côté des réactions classiques des phénols, la propriété de précipiter les alcaloïdes, la gélatine et d'autres protéines (Fogliani, 2002). Sur le plan structurel on distingue les tanins hydrolysables, ester d'acide phénolique, des tanins condensés plutôt des polymères des polyhydroxyflavan-3-ols (Fogliani, 2002).

a. Les tanins hydrolysables:

Qui sont des oligo ou des polyesters d'un sucre et d'un nombre variable d'acide phénol. Le sucre est très généralement le D-glucose et l'acide phénol est soit l'acide gallique (figure 02) dans le cas des gallotanins soit l'acide éllagique dans le cas des tanins classiquement dénommés éllagitanins (Bruneton, 2009).

b. Les tanins condensés:

Appelés aussi proanthocyanidines, les tanins condensés sont des polyphénols de masse molaire élevée. Ils résultent de la polymérisation autooxydative ou enzymatique des unités de flavan-3,4- diols liées majoritairement par les liaisons C₄-C₈ (parfois C₄-C₆) des unités adjacentes, et se nomment ainsi proanthocyanidines de type B. lorsque la condensation se produit entre les unités adjacentes par la liaison C₄-C₈ et par une liaison d'éther additionnelle entre C₂ et C₁₇, les proanthocyanidines sont dits de type A (Wollgast *et al.*, 2000).

2.2.2 Les coumarines:

Ce sont de différents types, ce trouvent dans de nombreuses espèces végétales et possèdent des propriétés très diverses. Ils sont capables de prévenir la peroxydation des lipides membranaires et de capter les radicaux hydroxyles, superoxydes et peroxydes (Madhavi, 1996).

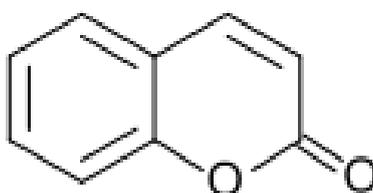


Figure 03 : structure des coumarines (Richter, 1993)

2.2.3 Les alcaloïdes :

Les alcaloïdes sont d'origine naturelle, le plus souvent végétale. Ce sont des substances organiques azotés et basiques, douées, à faible dose, de propriétés pharmacologiques marquées. A l'état naturel, ils sont généralement salifiés par les acides organiques ou combinés à des tanins (Bruneton, 2009). La figure numéro 04 Représente quelques exemples d'alcaloïdes.

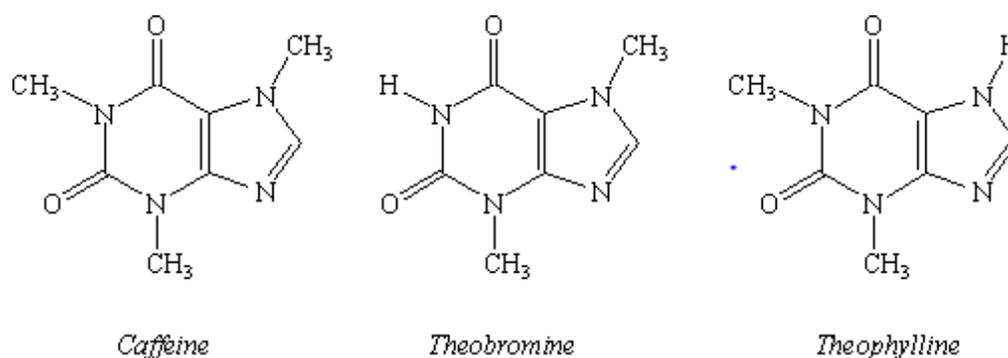


Figure 04 : structures chimiques de quelques alcaloïdes (Bruneton, 2009)

2.2.4 Les terpènes:

Sont des composés par l'assemblage d'un nombre entier d'unités pentacarbonée ; le 2-méthyl- butadiène (isoprène). Selon le nombre d'unités isoprénique qui les constituent, on distingue : les monoterpènes en C 10, les sesquitérpènes en C 15, les diterpènes en C20 et les tritérpènes en C 30 (Bruneton, 1999).

2.2.5 Les saponines :

Les saponines sont des glycosides contenus dans les plantes qui doivent leur nom au fait qu'elles moussent lorsqu'on les mélange avec l'eau elles sont des constituants de nombreuses plantes médicinales elles existent sous deux formes : les stéroïdes et les tritérpenoïdes (Bruneton, 1999).

3. Quelques plantes antidiabétiques:

De nombreuses plantes sont considérées comme traditionnellement comme plantes antidiabétiques certains sont à l'origine de la mise au point de médicaments (Djedioui, 2010).

3.1 *Momordica charantia* :

Momordica charantia communément appelée «melon amer, gourde amère ou karela, est une plante très amère. Elle est très utilisée contre le diabète sucré (Jung *et al.*, 2006).

Une étude montre que cette plante améliore la tolérance au glucose chez le rat rendu diabétique. Aussi la tolérance au glucose de 73% des protéines diabétiques a été améliorée par le jus de fruit de *Momordica charantia* (Leatherdale *et al.*, 1981 ; Garauet *al.*, 2003).

Un peptide ayant un effet hypoglycémique, polypeptide-P, a été isolé à partir des fruits, les graines et les tissus de *Momordica charantia*. C'est un agent hypoglycémiant très efficace lorsqu'il est administré par voie sous cutanée à la gerbille, langues et l'homme (Paul et Rayachaudhuri, 2010).

3.2 *Allium cepa*:

Allium cepa de la famille des liliacées est utilisée dans la médecine traditionnelle depuis des certaines d'années. L'utilisation la plus populaire de cette espèce est contre l'hypertension artérielle (Ikram, 1971), comme antiseptique (Khaki *et al.*, 2010), hypoglycémique et hypocholestérolémique (Mathew et August, 1975). Le principe actif de cette plante est l'allylpropyldisulfide, un composé soufré (Kumari *et al.*, 1995).

L'extrait aqueux d'*Allium cepa* a été testé à différentes doses chez le rat wistar provoque une diminution dose-dépendante de l'hyperglycémie. Une réduction de l'ordre de 75,4% de la glycémie initiale pour une dose de 300 mg/kg (Ozugwu, 2011).

D'autre part, l'extrait organique (éther diéthylique/éthanol) de la même plante agit au niveau intestinal par inhibition des α -glucosidases et diminution de l'absorption intestinales des glucides, ce qui diminue la glycémie postprandiale (Kim *et al.*, 2011).

3.1 Le ginseng :

Le ginseng est un nom qu'on attribue à plusieurs espèces végétales dont le panax (asiatique ginseng), *Eleutherococcus senticosus* (ginseng sibérien), *P. quiquefolius* (ginseng américain) et *P. japonicus* (ginseng japonais) (Xie *et al.*, 2005).

Les racines du ginseng sont utilisées depuis des certaines d'années dans la médecine traditionnelle et particulièrement contre le diabète sucré. Plusieurs

Les racines du ginseng sont utilisées depuis des certaines d'années dans la médecine traditionnelle et particulièrement contre le diabète sucré. Plusieurs études ont montré l'usage de ces racines qui ont amélioré le diabète chez le tar et les patients diabétiques (Shane-Mcwohorter, 2009).

Le mécanisme d'action du ginseng reste mal connu. Certains chercheurs proposent la possibilité de son action au niveau des cellules en augmentant la pénétration du glucose et qu'il pourrait potentialiser l'effet du glucose sur la sécrétion de l'insuline (Shane-Mcwohorter, 2009). Le ginseng américain semble efficace sur la glycémie post-prandiale (Vuskanet *et al.*, 2001).

D'autres travaux montrent que les glycopeptides du ginseng sont responsables d'un effet antihyperglycémiant (Wang *et al.*, 2003).

3.2 *Zygophyllum geslini*:

Le *Zygophyllum geslini* est une Zygophyllacée vivace de la classe des Magnolipsides. De l'ordre des Spindales (Medjdoub, 2013).

Le *Zygohellum geslini* est une espèce endémique de sahara septentrional algérien. Plusieurs espèces du même genre partagent avec le Zygophylle geslini le nom vernaculaire de «aggaya» elles que *Z. album*, *Z. cornutum* (Baba Aïssa, 1999), *Z. gaetulum* *Z. waterlott* (Jouad *et al.*, 2001 ; Eddouks, 2002). Ces espèces sont utilisées en médecine traditionnelle comme remèdes de différentes affections, notamment, le *Z. gaetulum* qui est utilisé au Maroc contre le diabète sucré. Des études réalisées sur cette plante montrent que l'extrait aqueux peut diminuer la glycémie des rats rendus diabétiques. Il est également efficace chez des patients souffrant du diabète de type 2 (Jouhari *et al.*, 1999). De même pour *Zygophyllum cornutum*, Aggaya de la Tunisie, où il a été rapporté que cette espèce est très efficace quand elle est testée sur le lapin (Perez et Paris, 1958).

Les espèces du genre *Zygodium* sont très riches en saponosides. A partir des racines de *Z. cornutum* et la partie aérienne de *Z. album* et *Z. dumosum* a été isolé un hétéroside triterpénique : Zygophyloside F. c'est un dérivé d'acide quinoïque (Elgamal *et al.*, 199

Chapitre 3 :

Plante étudiée

1. Généralités

Le genre *Hyoscyamus* appartient à la famille des Solanacées et comporte une vingtaine d'espèces représentant des plantes médicinales importantes. Il regroupe trois principales espèces : *Hyoscyamus muticus*, *Hyoscyamus Albus* et *Hyoscyamus niger*.

Hyoscyamus niger, est une plante herbacée annuelle bisannuelle ou vivace atteignant 1 mètre de hauteur pubescente partout, robuste à odeur vireuse, avec :

* Feuilles sessiles, molles, ovales-lancéolées, ou oblongues formant parfois une rosette, elles sont grossièrement dentées ou pennées, lobées ou séparées.

* Le limbe de feuilles d'ovales ou lobées ou séparé, pubescentes à poils collants, presque jointives ou largement cunéiformes à la base ouventière.

* Fleurs subsessiles ou sur pédicelles, plus ou moins irrégulières, de couleur blanche (All Esmail El Snafi ,2018).



Figure 05 : Les différentes parties de *Hyoscyamus Niger*

2. Taxonomie

Règne : Plantae

Division : Magnoliophyta

Classe : Magnoliopsida

Ordre : Solanales

Famille : Solanaceae

Genre : *Hyoscyamus*

Espèce : *Hyoscyamus niger*



Figure 06: Photo de *H.niger* prise dans le laboratoire

3. Répartition géographique

Hyoscyamus niger est distribué dans de différentes régions du monde : (Al Snafi, 2018)

- En Afrique : Algérie, Maroc, Tunisie.
- En Asie : Arménie, Azerbaïdjan, Géorgie, Russie, Kazakhstan, Chine, Jappant, Afghanistan, Iran, Iraq, Türkiye, Inde, Pakistan...
- En Europe : Slovakia ,Denmark , United kingdom , Allemagne , Hungary , Italie , France, Malta, Portugais ,Espagne.
- En Amérique du Nord

4. Noms vernaculaires:

Cette plante a plusieurs noms selon les régions ou elle s'est cultivée, dont on trouve

(Ismaeel AO,2011)

- ❖ Black henbane common henbane, hog's-bean, stinking night shade (en Anglais).
- ❖ Herbe aux dents, jusquiame noire (en français).
- ❖ Beleno-negro, chapamieles (en espagnol).
- ❖ Thianxiamzi (en chinois).
- ❖ Boundedjrouf, sekran, orpi, benj aswad (en arabe). (El Snafi, 2018)

5. Composition chimique:

Cette plante est riche en alcaloïdes tropaniques et nortro-tropaniques, des stéroïdes (Tyramine des lignamides, des lignanes et des coumarines lignanes).

Elle constitue une source de tropine, hyoscine et hyoscyamine (All Esmael Al Snafi ,2018)

Elle est constituée aussi d'un glycoside hyoscyamoside stéroïde G, ainsi que deux analogues connus, le hyoscyamoside E et F1 qui ont été isolés à partir des graines (Zhang *et al*, 2013).

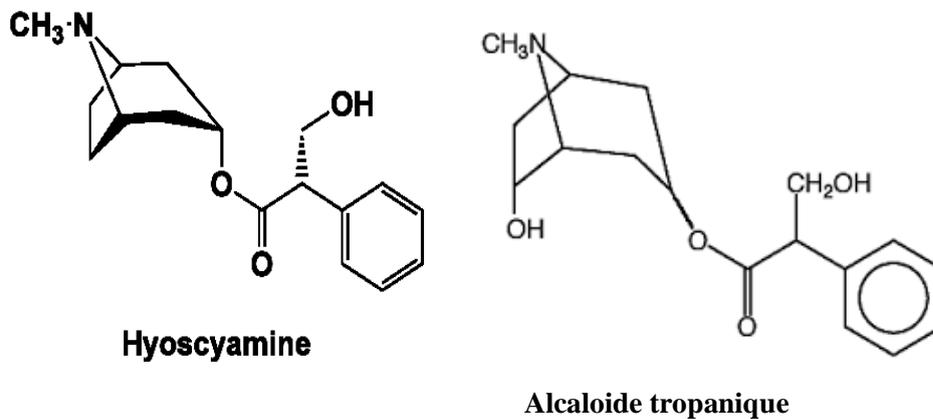


Figure 07 : Exemples de quelques composants de *H.niger*

6. Utilisation thérapeutique :

Hyoscyamus niger est une plante très utilisée pour l'anesthésie générale, comme remède pour les névralgies dentaires et quelques dermatoses et l'asthme. Elle est aussi employée comme sédatif, analgésique, dans les troubles mentaux, la manie épileptique, la paralysie, ainsi dans le traitement de quelques tumeurs douloureuses. (El Snafi, 2018).

2 ème partie :
Matériel et méthodes

1. Objectif:

Cette étude a pour objectif d'évaluer l'activité antidiabétique de la partie aérienne de *Hyoscyamus niger* sur le diabète sucré induit sur un groupe de rats Wistar par l'injection intrapéritonéale de la streptozotocine.

L'expérience est réalisée au niveau du Laboratoire des Substances Naturelles et Bioactives (LASNABIO) et au sein de l'animalerie de la faculté SNV-STU, université de Tlemcen.

2. Récolte, séchage et broyage :

L'espèce étudiée *Hyoscyamus niger* a été récolté le mois de mars dans la région d'Ain Fezza, wilaya de Tlemcen. Après la récolte, le matériel végétal est séché à l'air libre, ensuite broyé à l'aide d'un mortier jusqu'à l'obtention d'une poudre fine qui va servir pour l'extraction. La poudre a été stockée dans des boucaux en verre hermétiquement fermés.

3. Extraction par soxhlet:

* 23 g de la poudre de la plante sont mis dans une cartouche de cellulose.

* l'extraction solide-liquide se fait par l'appareil de Soxhlet en utilisant 250ml de l'hexane mis dans un ballon, et en surmontant l'extracteur par un réfrigérant. Le solvant est porté à ébullition à l'aide d'une chauffe ballon.

* Cette opération est répétée en plusieurs cycles, et ça dure 6 heures du temps pour obtenir un extrait hexanique (Figure 07).

* Evaporation à l'aide d'un rotavapeur pour obtenir un extrait hexanique (figure08).

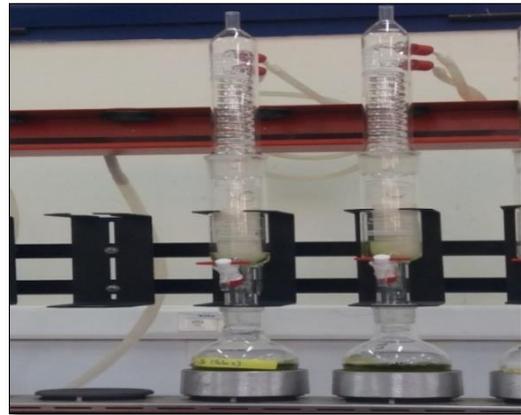


Figure 08 : extraction par l'appareil de soxhlet (photo prise au



Figure 09: Evaporation de l'extrait par la rota vapeur (photo prise au laboratoire)

Remarque :

L'extrait est ensuite conservé dans de petits tubes, et mis à froid pour être utilisé pour le gavage.

L'organigramme ci-dessous résume les étapes de notre extraction :

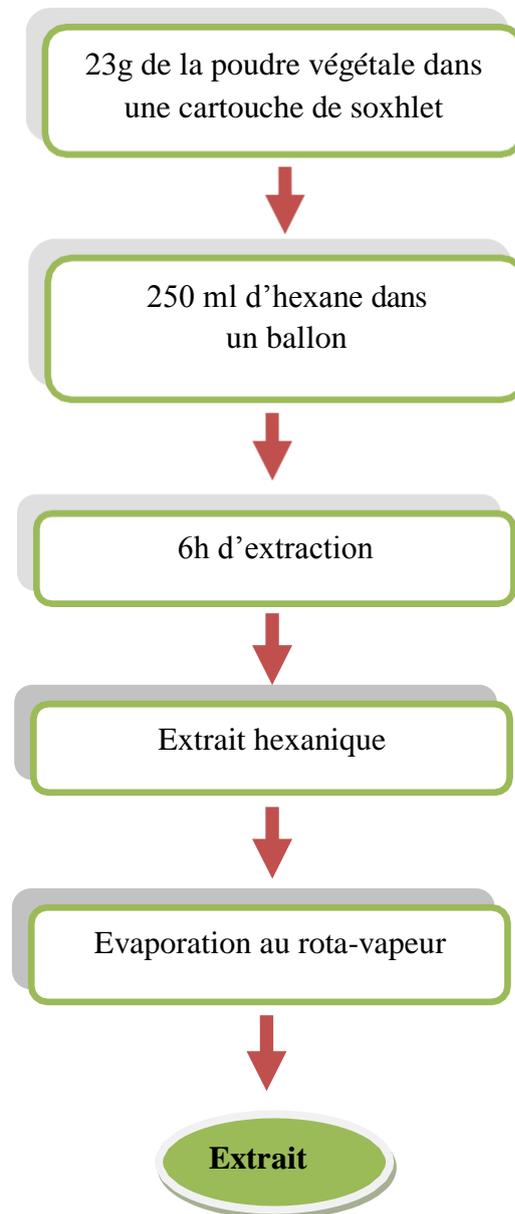


Figure 10 : Organigramme de l'extraction d' *Hyoscyamus niger*.

Calcul du rendement :

A la fin de l'extraction on a regroupé l'ensemble des extraits dans une seule boîte de pétri pour ensuite la mettre dans l'étuve pour le séchage, leurs rendements sont calculés selon la formule suivante:

$$\text{Le rendement} = ((m2 - m1) / M) \times 100$$

m1 : la masse de la boîte pétrie vide

m2 : la masse de la boîte pétrie plus

l'extrait M : la masse du matériel végétal

4. Matériel biologique:

Le matériel biologique choisi est le rat blanc de la souche Wistar Albinos, avec un poids corporel compris entre 200 et 400g.

L'élevage de ces animaux a été déroulé au sein de l'animalerie de l'université de Tlemcen. Les rats sont élevés dans des cages en plastique, celles-ci sont tapissées d'une litière composée de copeaux de bois.



Figure 11 : L'élevage des rats Wistar

5. Induction de diabète:

Dans notre expérience le diabète chez les rats à été induit par l'injection intra-péritonéale de la streptozotocine " STZ " [{[méthyl (nitroso) amino] carbonyl} amino- β -d-glucopyrane] qui est un composé diabéto-gène qui entraîne un effet cytotoxique sélectif des cellules β des îlots de Langerhans (Anderson *et al.*, 1974 ; Robbins *et al.*, 1980 ; Crouchet *et al.*, 1978). La STZ est injectée avec une dose de (50mg/kg de poids).

Le diabète a été détecté après 72 heures. L'installation du diabète sucré est vérifiée chez les rats par l'analyse de la glycémie. Les rats dont le taux de glucose sanguin est supérieur à 2g/l sont considérés diabétiques et ils sont inclus dans notre étude (Djedioui, 2010)



Figure 12 : Induction du diabète par la STZ chez les rats par voie intra-péritonéale

6. Répartition des rats:

Les rats ont été divisés en 5 lots :

Tableau 1 : Protocole de répartition des rats

Lot	Désignation	Solution administrée/dose
01	Normaux glycémiques traités par l'extrait	50 mg/kg
02	Normaux glycémiques non traités	Solution de tween à 2%
03	diabétiques traités par l'extrait	50mg/kg
04	diabétiques traités par Metformine	100mg/kg
05	Diabétiques non traités	solution de tween à 2%

7. Administration de l'extrait:

La voie d'administration utilisée est la voie orale ou gavage qui est effectuée à l'aide d'une seringue de 5ml munie d'un tube épicroânien.

L'extrait est d'abord solubilisé dans une solution de Tween 80 à 2%. Le gavage est répété quotidiennement pendant 15 jours.



Figure 13 : Gavage intragastrique

8- Suivi de l'expérimentation:

8.1 Prélèvement du sang :

Le prélèvement du sang est effectué à partir de la queue sans anesthésie sur des rats maintenus à jeûne pendant environ 20 heures.

Il a été fait une fois par semaine pendant 15 jours.

8.2 Mesure de la glycémie:

La mesure est basée sur la mise de quelques gouttes du sang prélevé de la partie caudale sur des bandelettes fixées sur un glucomètre pour déterminer la glycémie pour les rats (Aggoun et Mohamed Salem, 2018).

8.3 Suivi du poids:

Pendant la période de l'expérience, le poids corporel des rats est suivi pendant les 15 jours. Il a été mesuré à l'aide d'une balance. (Aggoun et Mohamed Salem, 2018).

9- Test à court terme:

Le test est réalisé sur les rats diabétiques et normaux maintenus à jeûne pendant 16 heures. Le suivi a duré 2heures.

La glycémie est mesurée à t0 puis les rats sont gavés par l'extrait. Après, on mesure la glycémie à t30, t60 et t120.

3 ème partie :
Résultats et
interprétations

1. Evolution de la glycémie en fonction du temps:

La glycémie a été suivie durant 15 jours, après l'administration des extraits par voie orale. Les résultats sont représentés dans la figure 14.

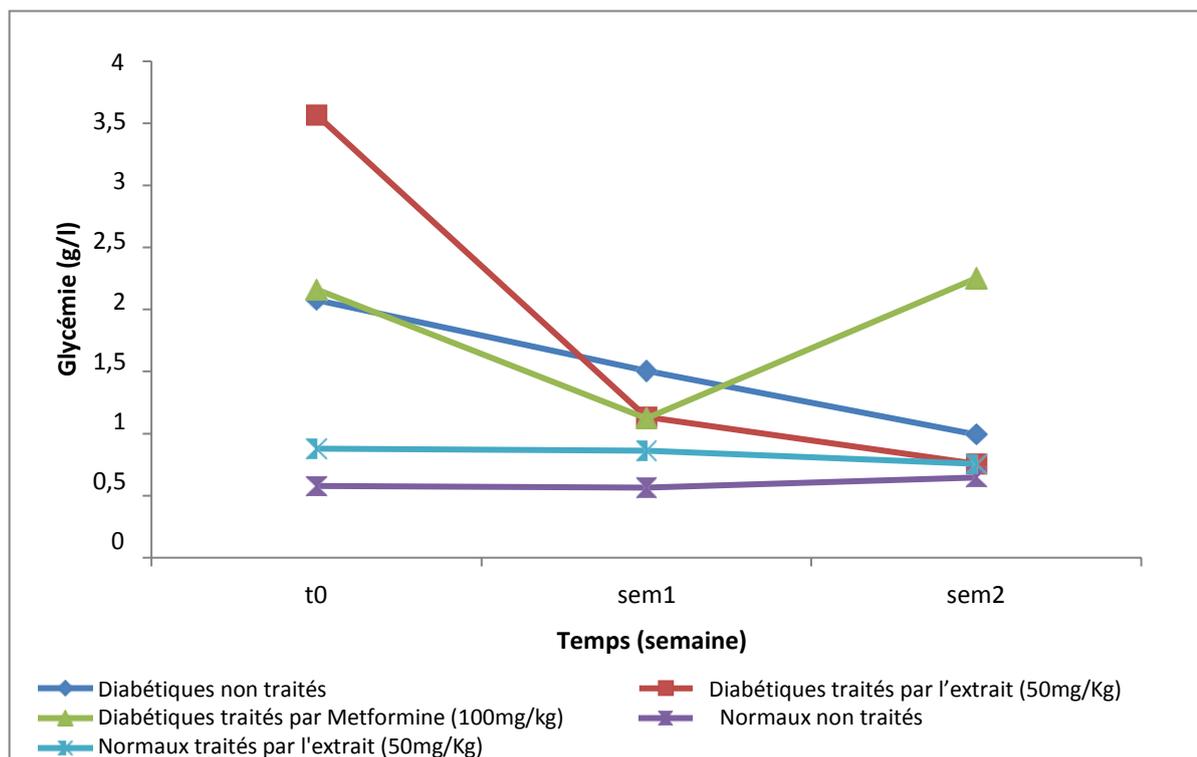


Figure 14 : Evolution de la glycémie pendant les deux semaines

Durant les 2 semaines de suivi, nous avons une diminution progressive de la glycémie chez les rats diabétique traités par l'extrait à partir de la première semaine, Pour les rats diabétiques traités par metformine la glycémie est re-augmentée à la deuxième semaine.

Chez les rats normaux non traités et les rats normaux traités par l'extrait, la glycémie ne représente aucune variation significative durant les jours de l'expérimentation, celle-ci reste dans les limites normales.

2. Effet sur le poids corporel:

Afin de déterminer l'influence de notre extrait sur le poids corporel et la croissance des rats, nous avons pesé régulièrement les rats tout au long de l'expérimentation. Les résultats sont représentés dans la figure 14.

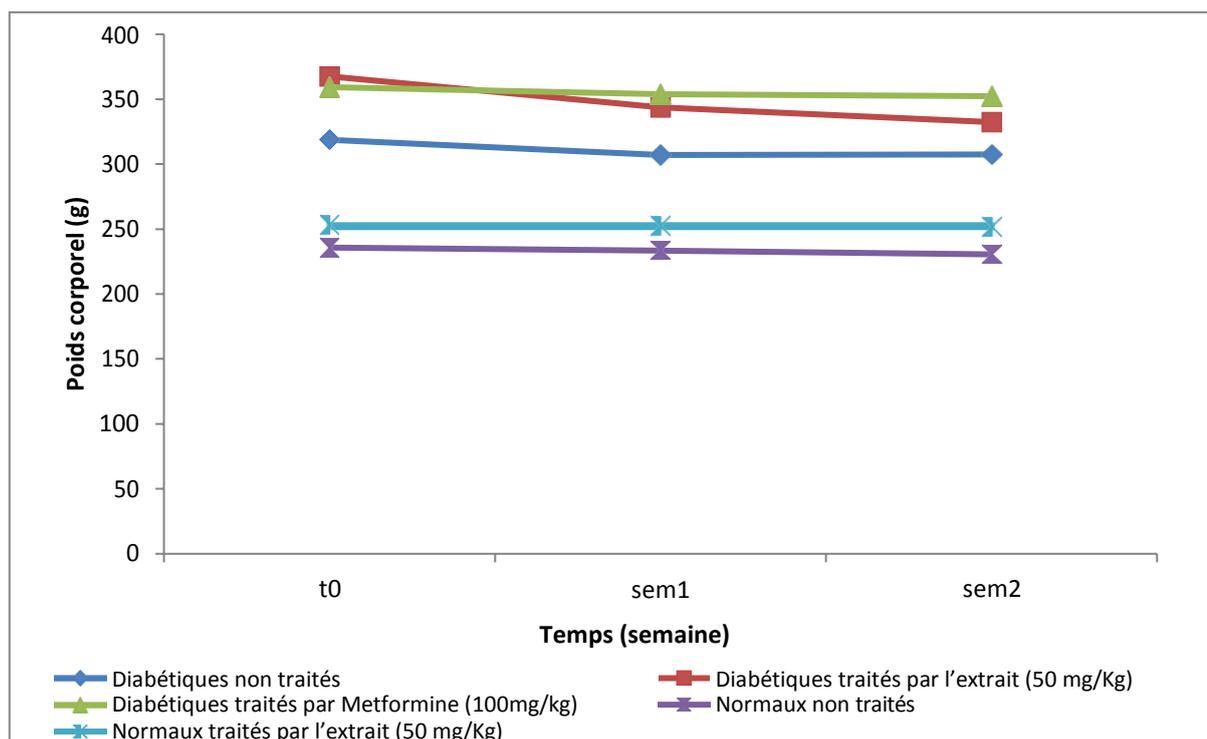


Figure 15 : effet de l'extrait hexanique d'*H. niger* sur l'évolution du poids corporel

Pendant la période expérimentale, aucun changement n'a été observé chez les rats diabétiques non traités, diabétiques traités par metformine et les normaux non traités.

Par contre nous avons noté une légère diminution du poids corporel chez les rats diabétiques traités par l'extrait et qui reste non significative.

3. Test à court terme:

L'effet de l'extrait hexanique d'*H.niger* administré par voie orale sur la glycémie à jeûne des rats diabétiques et normaux pendant 2 heures est illustré sur la figure 15.

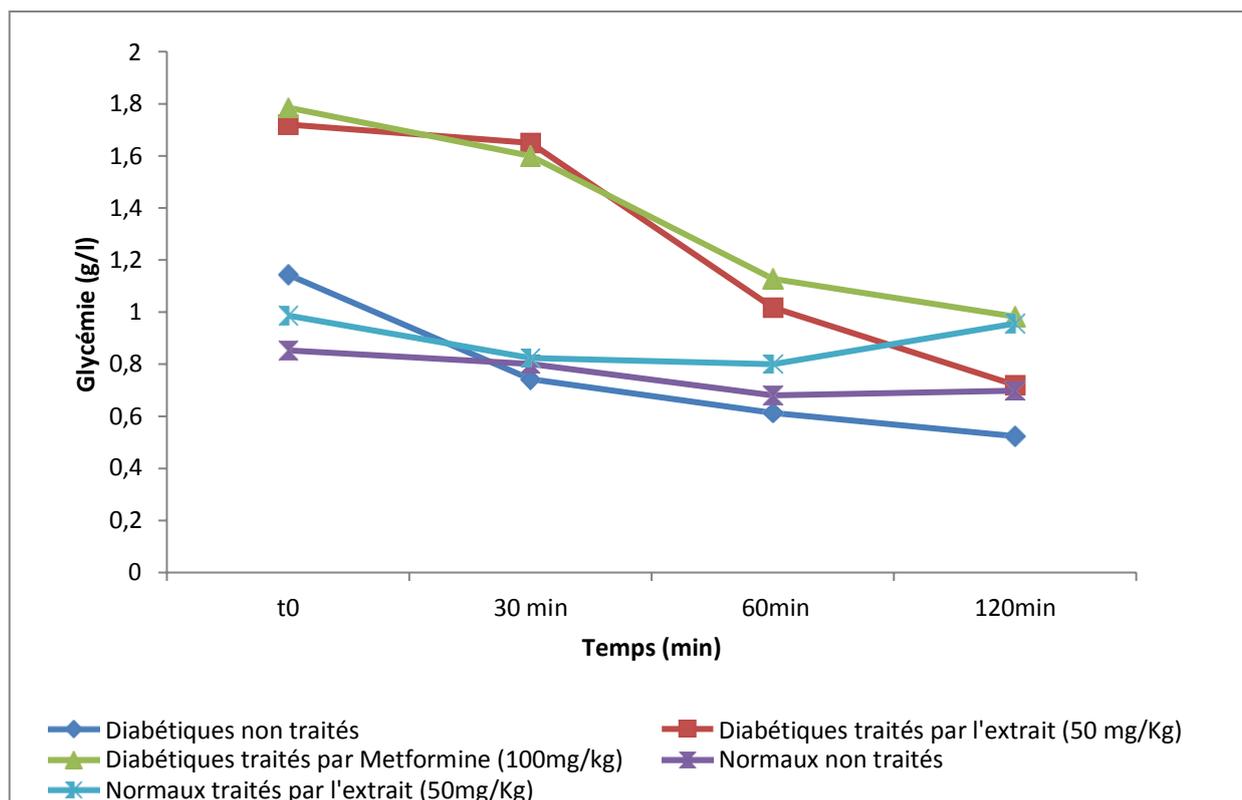


Figure 16: effet de l'extrait d'*H.niger* sur l'évolution de la glycémie pendant 2 heures

La figure 16 montre une diminution de la glycémie chez les rats diabétiques traités par l'extrait, diabétiques traités par metformine et diabétiques non traités à partir de la première heure jusqu'à la deuxième heure.

Chez les rats normaux non traités, on observe une légère diminution de la glycémie. Par contre chez les rats normaux traités par l'extrait, nous avons noté une augmentation de la glycémie après une légère diminution. Ces variations sont statistiquement non significatives.

Discussion

Le diabète sucré est aujourd'hui une maladie métabolique grave menaçant, la santé publique dans le monde. Elle touche environ 4 % de la population mondiale et on s'attend à une augmentation de 5,4 % en 2025 (Al-Achi, 2005).

Au cours des dernières décennies, une attention particulière a ciblé l'utilisation des plantes médicinales dans le traitement et le contrôle du diabète sucré conformément aux recommandations de l'OMS (Bnouhamet *al.*, 2012).

Dans le présent travail, nous avons étudié l'activité antidiabétique de l'extrait hexanique de la partie aérienne d'*Hyoscyamus niger* sur les rats Wistar rendus diabétique par la STZ.

La recherche de l'activité hypoglycémique de l'extrait hexanique de la partie aérienne d'*Hyoscyamus niger*, a montré une diminution progressive de la glycémie chez les rats diabétiques.

Les résultats obtenus sont en accord avec ceux qui ont été obtenus par Abbas et Saidi (2018) sur les extraits étheriques des grains d'*Hyoscymusalbus*, qui ont montré que ces deux extraits présentent une activité hypoglycémiante.

En ce qui concerne l'effet de l'extrait hexanique d'*Hyoscyamusniger* sur l'évolution du poids corporel, nous avons remarqué une légère diminution du poids chez les rats diabétiques traités par l'extrait, ceci est en accord avec les résultats trouvés avec les travaux de Fillali (2011) sur l'extrait éthanolique des graines de coloquinte (*Citrilluscolocynthis*) chez les rats normaux et rendus diabétiques par la STZ.

En comparant les résultats du test à court terme, on remarque une diminution de la glycémie chez les rats diabétiques traités par l'extrait, les rats diabétiques traités par le médicament et les diabétiques non traités. Ces résultats ont été confirmés par Fillali (2011) qui a trouvé à partir des résultats du test à court terme que l'extrait éthanolique des graines de coloquinte (*Citrullus colocynthis*) présent un effet hypoglycémiant sur les rats rendus diabétiques.

A partir de ces résultats, l'extrait hexanique de la partie aérienne d'*Hyoscyamus niger*, semble avoir une activité antihyperglycémiante et représente une source

naturelle des molécules chimiques qui possèdent une activité anti hyperglycémiantes très remarquable.

En supposant que Les molécules contenues dans l'extrait peuvent exercer leurs effets sur différentes sites cibles de l'organisme.

- Réduction de la résistance de l'insuline
- Stimulation de la sécrétion de l'insuline à partir des cellules bêta ou/et inhibition du processus de dégradation de l'insuline.
- Apporte de quelques éléments nécessaires comme le Calcium, le Zinc, le Magnésium, le Manganèse et le Cuivre pour les cellules β .
- Régénération ou/et répartition des cellules β pancréatiques.
- Effet protecteur contre la destruction des cellules β .
- Inhibition de la réabsorption rénale du glucose.
- Inhibition des β -galactosidase, des α -glucosidases et des α -amylases (Sudha, 2011).

Le présent travail est donc très intéressant et mérite d'être poursuivi par d'autres études ultérieures.

Conclusion

Générale

Ces dernières années, les végétaux connaissent un intérêt croissant dans le domaine médical et dans l'industrie pharmaceutique. Notre pays est doté d'une biodiversité végétale immense, qui reste à découvrir et une grande partie de cette flore est constituée par des espèces médicinales.

Dans le but de trouver des nouvelles sources naturelles hypoglycémiques, nous sommes intéressés à l'évaluation de l'activité antidiabétique de l'extrait hexanique de la partie aérienne d'*Hyoscyamus niger*. Cet extrait diminue l'hyperglycémie chronique provoquée par la streptozotocine chez les rats Wister.

De ce fait la plante étudiée montre une activité anti hyperglycémiant donc elle peut posséder des molécules bioactives importantes ; par conséquent, la continuité de ce travail et les travaux de recherches complémentaires, précis et approfondis restent nécessaires pour faire confirmer les performances mises en évidence en se focalisant sur les points suivants:

- ❖ Elargir le nombre des rats expérimentaux.
- ❖ Prolonger la durée du traitement.
- ❖ Utiliser d'autres espèces animales et modèles expérimentaux.
- ❖ La réalisation d'une étude phytochimique approfondie qui consiste la purification, l'identification et la caractérisation des principes actifs.
- ❖ Faire des coupes histologiques au niveau du pancréas
- ❖ Dosage des paramètres plasmatiques (triglycéridémie, cholestérolémie, hémoglobine glycosylé, urée, créatinine, ...) et urinaire (glycosurie, protéinurie, cétonurie,...).

Références

- Abbas Moussa.F et Saidi.I, (2018). Etude de l'activité antidiabétique des alcaloïdes nortropaniques de *Hyoscyamusalbus*. Mémoire de Master, Université deBejaya.
- ADA, 2010. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, in: Diabetes Care. Pp, 62-69.
- Agoun K et Mohamed Salem Ali S, (2018). Etude de l'activité antioxydante et antidiabétique des extraits de *Rosmarinusofficinalis*.
- Aguilera-Carbo A, Augur C, Prado-barragan L A, Favela-Torres E, Aguilar CN (2008) Microbial production of ellagic acid and bidégradation of ellagitannins, Applied Microbiology and Biothecnology,78,189-199.
- Al-Achi A, Herbs that affect blood glucose levels. Women's Health in Orimary Care. 2005 8(7):325-30.
- Ali Esmail Al-Snafi " Therapeutic importance of Hyoscyamus species grown in Iraq (Hyoscyamusalbus, Hyoscyamusniger and Hyoscyamus reticulates)- A review ” IOSR Journal of Pharmacy (IOSRPHR), vol. 8, no. 06, 2018, pp.18-32.
- Amroune S, (2018). Phytothérapie et plante médicinales. P :01.
- Antonio C, et Colagiuri S. (2007). Directive pour la gestion de la glycémie postprandiale. DiabetesVoice;52 (3): 9-11.
- Baba Aïssa F, Encyclopédie des plantes utiles, Flore d'Algérie et du Maghreb Ed. Librairie Moderne-Rouiba (1999).Alger.
- Bailey C.,J., 1999. Insulin resistance and antidiabetic drugs, biochemical pharmacology. 58:1511-1520.
- Bennacer.H, (2017). Effet inhibiteur des extraits de *Zygophyllum Geslini* sur l'activité d'alpha-amylase. Mémoire de Master, Université deTlemcen.
- Binnert C., Seematter G., Tappy L at al., 2003. Effect of Metformin on insulin sensitivity and insulin secretion in female obese patients with normal normal glucose tolerance. DiabetesMetab. 29:125-132.

- Bnouham M., Mekhfi H., Legssyer A., Ziyat A., Ethnopharmacology Forum Medicinal plants used in the treatment of diabetes in Morocco. *Int J diabetes&metabolism*. 2002; 10 :33-50.
- Boubekour H, (2019). Activités biologiques d'Helichrysumstoechas.
- Bouxid .H, (2012). Les plantes médicinales et diabète de type 2(A propos de 199 cas), Thèse de doctorat en médecine, Université Sidi Mohammed Abdellah, Fes,Maroc.
- Brue T, Casinetti F, Gaborit B (2008). *Endocrinologie Diabétologie Nutrition*. Edition ellipses Paris, P175, 178, 182,217.
- Bruneton J, (1999). *Pharmacognosie phytochimie, plantes médicinales* 3 èmé Edition, Lavoisier,Paris.
- Brunton, J. (2009). *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales* (4 e éd.).Lavoisier.
- Buyschert M., 2006. *Diabétologie clinique*. 3é édition. S.1. : DeBoeck :33-34.
- Chevenne D et Fondrède M (2001). Actualité sur les marqueurs biologiques du diabète *Immunoanalyse& Biologie Spécialisée*. 16 (4) :215-229.
- Christian Moussard (2005). *Biologie moléculaire, biochimie des communications cellulaires*. Edition De boeck. Paris, P 195, 206, 210,214.
- Da Rijke E, Out P, Niessen W M A ,Ariese F, Gooijer C, Brinkman U A T (2006) Analytical separation and detection methods for flavonoids, *Journal of Chromatography A*, 1112,31-63.
- Djedioui A, (2009). Evaluation de l'activité hypoglycémiant et anti-hyperglycémiant de l'extrait aqueux d'Inulaviscosa ; une plante de l'est Algérien chez le rat avec un diabète induit.
- Domart A., Bourneuf J. *Nouveau Larousse des plantes médicinales*. Librairie Larousse. Paris.1988.
- Drouind. P, Blickle .J.F, Charbonnel .B, Eschwege .E, Guillausse .P. J, Plouin .PF , Daninos .J.M, Balarac .N, Sauvanet J.P, (1999). *Diagnostic et Classification du diabète sucre*. *Diabetes&metabolism* .25 .72-83.
- DUTERTRE J.M., 2011 – Enquête prospective au sein de la population consultant dans les cabinets de médecine générale sur l'île de la réunion : à propos des plantes médicinales, utilisation, effets, innocuité et lien avec le médecin généraliste. Thèse doctorat d'état, Univ. Bordeaux 2-Victor Segalen U.F.R des sciences médicales, France.

- Edeas, M. (2007). Les polyphénols et les polyphénols de thé. *Phytothérapie*. 5(5). 264-270.
- Eddouks M, Maghrani A, Lemhadri M, Ouahidi M, -L, Jouad H. Ethnopharmacological survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes mellitus, hypertension and cardiac diseases in the south-east of Morocco (Tafilalet). *J of Ethnopharmacology* .2002;82:97-103.
- Elgamal HA., Shaker KH., pöllmann K., Seifert K, Triterpenoids from *Zygophyllum* species. *Phytochemistry*. 1995;40(4):1233-1236.
- Ekoé J.-M. Punthakee Z., Ranson T., Prebtani A. P. H. ET Goldenberg R., 2013. Dépistage du diabète de type 1 et de type 2. *Can. J. Diabetes*, 37 :S373-S376.
- Etienne.J (2005). SOLANACEES MEDICINALES. *Bull.Soc.Pharm.Bordeaux*, 144,311-332.
- Fogliani B (2002) De la connaissance physiologique des Cunoniaceae endémiques de la Nouvelle-Calédonie, à la recherche des caractéristiques physico-chimiques et biologiques de leurs substances bioactives d'intérêt. Thèse de doctorat en physiologie végétale et phytochimie, pp 42-52.
- Gautier JF. L'activité physique comme moyen de traitement du diabète de type 2 : le rationnel. *Annales d'Endocrinologie*. 2004 ; 65(1) :44-51.
- Gérard Salma (2000). Prise en charge du diabète de type 2 non insulino-dépendant. Edition John LibbeyEurotext. Paris, P14,63.
- Goldenberg R. & Punthakee Z., 2013. Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique. *Can J. Diabetes*, 37 :S369-S372.
- Grimaldi. A, Hartemann. A, Heurtier, Jacqueminert S, Bosquet. F, Masseboeuf. N, Halbron. M, Sachon. C, (2009). Guide pratique de diabète. 4^{ème} édition. Edition : Elsevier Masson. 286p.
- Guillausseau PJ. Vivre et comprendre: le diabète de type 2. Ellipses Edition Marketing. Paris, 2003.
- Hundal R.s., Inzucci SE., 2003. Metformin new understandings. New uses. *Drugs*. 63: 1879-1894.
- Ikram M.A. (1971). A review on chemical and medicinal aspects of *Allium cepa*. *Pak J SciIndRes.*; 14(5):395-398.

- Ismeel AO. Cytogenetic and cytotoxic studies on the effect of phytoinvestigated active compounds of *Hyoscyamus niger* (*in vivo* and *ex vivo*). PhD thesis, Al-Nahrain University- College of Science, Iraq 2011.
- Jarald E, Blakrishnan S, Chandra J. (2008). Diabetes and Herbal Medicines. Iranian J. pharmacology et therapeutisc, p:97-106.
- Jaouhari JT. Lazrek HB. Jana M. the hypoglycaemic activity of zygophyllumgaetulum extracts in alloxan-induced hyperglycaemic rat. J of Ethnopharmacology 2000; 69:17-20.
- Jaouhari JT. Lazrek HB. Seddik A. Jana M. hypoglycaemic response to zygophyllumgaetulum extracts in patients with Non-insulin-Dependent Diabetes Ethnopharmacology. 1999;64:211-217.
- Jouad H, Haloui M, Rhiouani H, El Hilaly J, Eddouks M. ethnobotanical survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes, cardiac and renal diseases in the north centre region of Morocco (Fez-Boulemane). J of ethnopharmacology. 2001; 77: 175-182.
- Jung M., Park M., Lee H.C., Kang Y.H Kang E.S., kim S.K (2006). Antidiabetic Agents from Medicinal Plants Current Medicinal Chemistry; 13(10):1203-1218.
- Kelley D.E., Reilly J.P., Vneman T., Mandarino L., 1990. Effects of insulin on skeletal muscle glucose storage, oxidation and glycolysis in humans. American Journal of Physiology, 258:923-929.
- Khaki A., Fathiazad F., Ahmadi-Ashtiani H.R., Rezazadeh S.H., Rastegar H., Imani A.M. (2010). Compartmental effects of quercetin and Allium cepa (onion) on blood glucose in diabetic rats. Journal of Medicinal plants; 9(6): 107-112.
- Khalfa S (2009). Le diabète sucré. 3^e édition. Alger: office des publications universitaires. P115.
- Kim SH., Jo SH., Kwon YI., Hwang JK. Effects of onion (*Allium cepa* L.) extract administration on intestinal α -glucosidase activities and spikes in postprandial blood glucose levels in SD rats model. Int J Mol Sci. 2011; 12:3757-3769.
- Kolling M, Winkley K, Von Deden M, (2010) . For someone who's rich, it's not a problem, Insights from Tanzania on diabetes health-seeking and medical pluralism among Dar Es Salam's urban poor. Floralization and health 6:8.

- Kumara K., Mathew B.C., August K.T. (1995). Antidiabetic and hypolipidaemic effects of S-methyl cysteine sulfoxide isolated from *Allium cepa* L. *Indian J Biochem. Biophys.*; 32(1):49-54.
- KUNKELE U et LOBMEYER T.R., 2007_ Plantes médicinales. Identification. Récolte. Propriétés et emplois. Edition parragon Books L tol :33_318.
- Leatherdale B.A., Panesar R.K., Singh G., Atkins T.W., Bailey C.J., Bignell A.H. (1981). Improvement in glucose tolerance due to *Momordica charantia* (karela). *Br Med J.* ; 282(6279) :1823-1824.
- Macheix, J. J., Fleurit, A., & Jary-Allemand, C. (2005). Les composés phénoliques des végétaux : un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. PPUR Presses polytechniques.
- Madhavi D. (1996). Food antioxidants. Edition : CRC PRESS. p : 361-460.
- Magali Peter, (2008). Profil et métabolisme des acides gras dans les tissus de la perche commune *Perca fluviatilis* L.
- Medjdoub H, (2013). Contribution à la recherche d'éventuelles activités biologiques de *Zygophyllum geslini* Coss. Thèse en vue de l'obtention de grade docteur en biologie. Université aboubekr belkaid tlemcen.
- Mohammedi Zohra, (2013). Etude phytochimique et activités biologiques de quelques plantes médicinales de la région nord et sud ouest de l'Algérie.
- Mesbah S. (2010) . Relative à la célébration de la journée mondiale du diabète Ministère de la santé de la population et de la réforme Hospitalière. Direction de la prévention, Instruction N°07 du 31 OCT.
- OMS (Organisation Mondiale de la santé). 2002. Diabète sucré Aide mémoire ; N° 138.
- Ozougwu J.C. (2011). Anti-diabetic effects of *Allium cepa* (onion) aqueous extracts on alloxan-induced diabetic *Rattus norvegicus*. *J. Med. Plants Res.*; 5(7):1134-1139.
- Padavala A B, Gadde, Radha, Vedurupaka, Talluru, Yellapu et Kolli, 2006. A database of 389 medicinal plants for diabetes. *Bioinformation*; 1(4):130-131.
- Paul A., Raychaudhuri S.S (2010). Medicinal uses and molecular identification of two *Momordica charantia* Varieties-a review. *Electronic Journal of Biology.* 6(2) :43-51.
- Perez CMM, Paris R. sur une nouvelle plante hypoglycémiant, le *Zygophyllum cornutum* Cosson. Mémoire présenté à l'académie de pharmacie. Paris ; 1958.

- Raccach D. Epidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. EMC-Endocrinologie. 2004 ; 1(1) : 29-42.
- Phillippe J, Marini M, Pometta D, 1994. Le Diabète Guide du praticien. Genève : Medecine et Hygiène SA :15.
- Rios J.L., Francini F., Schinelle G.R., 2015. Natural products for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Planta Med*, 81:975-94.
- Rodier M., 2001. Définition et classification de diabète. *Médecine Nucléaire-imagerie fonctionnelle et métabolique*, 25 (2) :91-93.
- Rorsman P., Renstrom E., 2003. Insulin granule dynamics in pancreatic beta cells. *Diabetologie*, 46:1029-1045.
- SANOGO R., 2006_ le rôle des plantes médicinales en médecine traditionnelle. Université.
- Saudon EM. Harmanu. Editeur des sciences et des rats. Paris2003.
- Scheen A.J., 2002. La rosiglitazone (Avandia). *Rev Med liège*, 57 :236-239.
- Scheen A.J., Paquot N., 2005. Récepteurs PPAR. Y, nouvelle cible thérapeutiques dans les pathologies métaboliques et cardio-vasculaires. *Rev Med Liège*, 60 :89-95.
- Shane-Mewhoter L., (2009). *American Diabetes Association Guide to Herbs and Nutritional Supplements*. American Diabetes Association.200p.
- Spinass G. A. et Lehmann R., 2001. Diabète sucré : diagnostic. Classification et pathogénèse. *Forum Med Suisse*, N°20 :519-525.
- Stöckigt J, Sheludko Y, Unger M, Gerasimenko I, Warzecha H, Stöckigt D (2002) High-performance liquid chromatographic, capillary electrophoretic electrospray ionization mass spectrometric analysis of selected alkaloid groups, *Journal of chromatography A*, 967,85-113.
- Sudlia.P, Ravindran.R, Zinjarde.S, Bhargava.S, Ravi Kumar.A. Evaluation of traditional Indian antidiabetic medicinal plants for human pancreatic amylase inhibitory effect in vitro. *Evidence –Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011:1-10.
- Teuscher E., Anton R., Lobstein A. *Plantes aromatiques : épices, condiments, aromates et huiles essentielles*. Edition Tec et Doc. Paris, 2005.
- Vuksan V., Sievepiper J.L., Wong J., XU Z., Beljan-Zdravkovic U., Arnason J.T., Assinewe V., Stavro M.P., Jenkins A.I., Leiter L.A., Francis T. (2001). *American*

ginseng (*Panaxquinquefolius* L.) attenuates postprandial glycemia in a time-dependent but not dose-dependent manner in healthy individuals. *Am J Clin Nutr.* 73(4): 753-758.

- Wang B.X., Zhou Q.L., Yang M., Wang Y., Cui Z., Y., Liu Y.Q., Ikerjima T. (2003). Hypoglycemic activity of ginseng glycopeptides. *Acta Pharmaco Sin.*; 24(1):50-54.
- Wiernsperger N.F., Bailey C.J., 1999. The antihyperglycaemic effect of metformin: therapeutic and cellular mechanisms. *Drugs*, 58: 31-39,75-82.
- Wollgast J, Anklam E (2000) Review on polyphenols in *Theobroma cacao*: changes in composition during the manufacture of chocolate and methodology for identification and quantification. *Food Research International*, 33,423-447.
- Xie J.T., Mehendale S., Yuan C.S. (2005). Ginseng and diabetes. *The American journal of Chinese medicine.* 33(3):397-404.
- Yahiaoui S et Zitouni K, (2018). Synthèse et caractérisation par UV et IR de quelques benzamides chiraux par la réaction de L-acides aminés avec l'acide gallique. P :18.
- Zerriouh.M (2015). Contribution à l'étude phytochimique et activité antidiabétique de *Hammada Scoparia* (Pomel), « Remth ». Thèse de doctorat, Université de Tlemcen.
- Zhang W, Zhang W, Luo J and Kong L. A new steroidal glycoside from the seeds of *Hyoscyamus niger*. *Journal Natural Product Research, Formerly Natural Product Letters* 2013; 27(21): 1971-1974.