



Antibiotiques Antifongiques:
physico-chimie,
synthèse et activité biologique

République Algérienne Démocratique et populaire
Ministère d'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université Abou Bekr Belkaid –Tlemcen-
Faculté des sciences de la nature et de la vie et des sciences de la terre et de l'univers
Département de Biologie
Laboratoire Antibiotiques Antifongiques : Physico-chimie, Synthèse et Activité Biologique

Thèse
En vue de l'obtention du diplôme
Doctorat en biologie
Option : Biochimie

Présentée Par :

M^r AZZI Rachid

Thème :

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

Soutenue le:

Devant le jury composé de:

M^{me} BOUCHERIT ATMANI Zahia	Professeur	Présidente	Université Tlemcen
M^{me} ATIK BEKKARA Fawzia	Professeur	Examinatrice	Université Tlemcen
M^r MAROUF Abderazek	Professeur	Examineur	Centre Univ. Naâma
M^{me} OMARI Naima	MCA	Examinatrice	USTHB Alger
M^r DJAZIRI Rabah	Professeur	Directeur de thèse	Université Tlemcen

Année universitaire 2012-2013

Remerciements

Je remercie Dieu d'avoir donné à l'homme le pouvoir de raisonner et d'exploiter les vérités de l'univers.

En premier lieu, je tiens à remercier Monsieur **Djaziri R.**, Professeur au département de biologie, faculté des sciences de la nature et de la vie et des sciences de la terre et de l'univers, Université Abou Bekr Belkaid (Tlemcen), pour avoir accepté de diriger et de suivre ce travail avec disponibilité, patience et bienveillance.

Je tiens à remercier Madame **BOUCHERIT ATMANI Z.**, Professeur au département de biologie, faculté des sciences de la nature et de la vie et des sciences de la terre et de l'univers, Université Abou Bekr Belkaid (Tlemcen) directrice du laboratoire Antibiotiques Antifongiques : Physico-chimie, Synthèse et Activité biologique, de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.

Mes remerciements s'adressent à Madame **ATIK BEKKARA F.**, Professeur au département de biologie, faculté des sciences de la nature et de la vie et des sciences de la terre et de l'univers, Université Abou Bekr Belkaid (Tlemcen), d'avoir accepté d'examiner et discuter ce travail.

J'exprime également mes sincères remerciements à Monsieur **MAROUF A.**, Professeur au centre universitaire de Naâma, d'avoir accepté d'examiner et discuter ce travail.

Mes remerciements s'adressent aussi à Madame **OMARI N.**, Maître de conférences classe A à USTHB Alger, d'avoir accepté d'examiner et discuter ce travail.

J'exprime également ma profonde reconnaissance et mes respects à Monsieur **Lahfa F.**, Maître de Conférence classe A au département de biologie, faculté des sciences de la nature et de la vie et des sciences de la terre et de l'univers, Université Abou Bekr Belkaid (Tlemcen), pour ses précieux conseils et ses encouragements.

Mes vifs remerciements s'adressent également au dirigeant et aux personnels du laboratoire Antibiotiques Antifongiques : Physico-chimie, Synthèse et Activité biologique.

Je voudrais aussi remercier toutes personnes ayant contribué à la réalisation de cette thèse, en particulier à M^r **Rebiahi S.A.**, maitres de conférences au département de biologie, M^{elle} **Belkacem N.**, M^{elle} **Benariba N.** et M^r **Rahmoun M.N.**, Maîtres assistants au département de biologie.

المخلص

تمحور بحثنا هذا حول استعمال الأعشاب الطبية عند مرضى السكري بالناحية الغربية للجزائر، من خلال استبيان شمل 470 شخص مصاب بهذا المرض، نتج عنه نسبة 28.30% ممن استعملوا أعشابا طبية. و من خلاله تم إحصاء 60 عشبة استعملت كدواء لهذا الداء.

اخترنا من هذه القائمة فاكهة التين (*Ficus carica*) و بذور فاكهة الحنظل (*Citrullus colocynthis*) لتكونا محور لبحوث كيميائية و بيولوجية لمعرفة مدى تأثير مستخلصاتها في خفض مستوى السكر في الدم لدى فران مخبريه عادية و أخرى مصابة بمرض السكري بعد حقنها بمادة السترابتوزوتسين (STZ).

أثبت التحاليل الكيميائية لمختلف مستحضرات فاكهة التين وجود الالكالويدات، السابونين، الفلافونيدات، الكومارين، الستيرويدات، التريتريينات و خاصة السكريات المرجعة. أما الكشف الكيميائي لمستحضرات بذور الحنظل فنج عنه وجود الالكالويدات، السابونين، الفلافونيدات و كذا الغليكوزيدات.

أظهرت تحاليل تأثير مستخلصات فاكهة التين، ارتفاعا في نسبة السكر في الدم، ساعة بعد حقن 0.95 ملغ/كغ وزن الفأر من المحلول المائي للتين أو تقديم 10 غ/كغ وزن الفأر من عصير هذه الفاكهة لفئران مخبريه عادية أو مصابة بداء السكري. سرعان ما صحح هذا الارتفاع بعد ثلاث ساعات، ليستقر عند مستويات عادية خلال أسبوعين من المتابعة.

من جهة أخرى، سجلت دراسة درجة تسمم ثلاث مستحضرات بذور الحنظل نسب تراكيز قاتلة ل 50% (DL_{50}) من فئران المخبر مقدره ب 698 ملغ/كغ خاصة بالألكالويدات، 166 و 113 ملغ/كغ وزن الفأر خاصة بالمحلول الكحولي و الكلوروفرمي الغليكوزيدات بذور الحنظل. مع تسجيل خلل في بعض العناصر البيوكيميائية الكبدية و الكلوية.

بالمقابل، فإن حقن 60 ملغ/كغ وزن الفأر من الألكالويدات أو 20 ملغ/كغ وزن الفأر من المحلول الكحولي للغليكوزيدات لفئران عادية أو مصابة بالسكري، كشف عن تأثير إيجابي ضد ارتفاع نسبة السكر في الدم. حيث انخفض معدل السكر ب 42 و 32% على التوالي، بعد ثلاث ساعات. و بقيت مستقرة في مستوياتها العادية لمدة أسبوع عند الفئران المعالجة بالألكالويدات و أسبوعين عند تلك المعالجة بالغليكوزيدات.

في نفس الوقت أثبتت هذه المركبات عن قدرتها في تصحيح نسب السكر في الدم عند فئران عادية خضعت لرفع السكر في الدم بعد تناولها لكميات عن طرق الفم.

ويجدر التنبيه في الأخير، أن حقن تراكيز عالية (أكثر من 100 ملغ/كغ وزن الفأر) من الغليكوزيدات يشكل خطرا فعليا في خفض نسبة السكر إلى مستويات أقل من العادي.

الكلمات المفتاحية: داء السكري، استبيان، الأعشاب الطبية، الحنظل، التين، التحليل الكيميائي، درجة التسمم، السترابتوزوتسين.

Résumé

Une enquête ethnopharmacologique réalisée auprès de 470 sujets diabétiques de quatre wilayas de l'Ouest algérien, a permis d'enregistrer une fréquence d'utilisation de 28,30% et de recenser 60 plantes médicinales utilisées pour le traitement de diabète sucré. Parmi ces plantes, les figes sèches (*Ficus carica*) et les graines de coloquinte (*Citrullus colocynthis*), ont été sélectionnées pour des analyses phytochimiques et pharmacotoxicologiques chez le rat Wistar.

L'analyse phytochimique a révélé la présence de saponines, d'alcaloïdes, de flavonoïdes, de coumarines, de stéroïdes, de triterpènes et surtout de sucres réducteurs dans les extraits des figes (*Ficus carica*). Tandis que, l'analyse phytochimique des extraits des graines de coloquinte a montré la présence d'alcaloïdes, de saponines, de glycosides, de flavonoïdes et de tanins.

L'analyse de l'effet antidiabétique des extraits des figes a montré une augmentation de la glycémie, une heure après l'administration de 0,95 mg/kg p.c d'extrait brut aqueux par voie intrapéritonéale ou de 10g/kg p.c de jus de fruit, par voie intra gastrique, chez les rats normaux et rats rendus diabétiques par la Streptozotocine (STZ). Cet état d'hyperglycémie est rapidement corrigé à court terme après 3h et atteint des valeurs normales à moyen terme durant 15 jours.

La coloquinte est une plante reconnue comme toxique. L'étude de la toxicité aiguë de trois extraits des graines de cette plante a permis de déterminer une DL₅₀ de 698mg/kg p.c pour les alcaloïdes totaux et une DL₅₀ de 166mg/kg et 113 mg/kg pour l'extrait éthanolique et chloroformique des glycosides cucurbitacines respectivement. Avec une perturbation de certains paramètres métaboliques sériques, hépatiques (TGO, TGP et phosphatase alcaline) et rénales (créatinine).

Par ailleurs, l'injection intrapéritonéale de 60mg/kg p.c d'alcaloïdes totaux ou 20mg/kg p.c des glycosides cucurbitacines, chez les rats normaux et rats diabétiques, ont montré un effet antihyperglycémiant. Ils diminuaient l'hyperglycémie de 42% et 32%, respectivement, après 3h. Cette diminution persiste une semaine chez les rats diabétiques traités par les alcaloïdes et 2 semaines chez les rats diabétiques traités par les glycosides éthanoliques. De même, ces deux extraits ont montré la capacité de corriger l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) chez les rats normaux. Toutefois, des doses plus élevées (>100mg/kg p.c) d'extrait des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte provoquent un état hypoglycémie sévère.

Mots clés : Diabète sucré, ethnopharmacologie, plantes antidiabétiques, *Citrullus colocynthis*, *Ficus carica*, phytochimie, toxicité aiguë, Streptozotocine.

Abstract

In this study, the medicinal plants used in the treatment of diabetes mellitus were inventoried. The ethnopharmacological information was obtained from 470 patients suffering from diabetes mellitus in different areas in the West Algeria. The results indicated that only 28,30% of patients interviewed used medicinal plants as treatment of diabetes. 60 medicinal plants were cited. Two of them, Dried figs (*Ficus carica*) and seeds of colocynth or handal (*Citrullus colocynthis* L. Shard), were selected for phytochemical analysis and pharmaco-toxicological analysis in the different models of Wistar rats.

The phytochemical analysis revealed the presence of saponins, alkaloids, flavonoids, coumarins, steroids, triterpenes and especially reducing sugars in the extracts of figs (*Ficus carica*) and alkaloids, saponins, glycosides, flavonoids and tannins in the different extracts of the seeds of *Citrullus colocynthis*.

Analysis of antidiabetic effect of extracts of figs (*Ficus carica*) showed an increase in blood sugar one hour after intraperitoneally administration of 0,95 mg/kg b.w aqueous crude extract or intra gastric administration of 10g/kg pc fruit juice for normal and streptozotocin (STZ) induced diabetic rats. This hyperglycemia is rapidly corrected term cost for 3 hours and reached normal values in the medium period for two weeks.

The acute toxicity study of three extracts from the seeds of colocynth (*Citrullus colocynthis*) reported an LD₅₀ of 698mg/kg b.w for total alkaloids and an LD₅₀ of 166 and 113 mg/kg b.w for ethanolic and chloroformic glycosides cucurbitacins extract, respectively. With a remarkable disorder liver plasma biochemical parameters (GOT, GPT and alkaline phosphatase) and renal plasma parameters (creatinine).

In addition, intraperitoneal injection of 60mg/kg b.w of total alkaloids or 20mg/kg b.w of glycosides cucurbitacins for normal and STZ-induced diabetic rats showed antihyperglycemic effect. They hyperglycemia decreased 42% and 32%, respectively, after 3 hours. This decrease persists one week in diabetic rats treated with the alkaloids and 2 weeks in diabetic rats treated with ethanolic glycosides. Also, both extracts showed the ability to correct hyperglycemia induced by oral administration of glucose (OGTT: oral glucose tolerance test) in normal rats. However, higher doses (> 100mg/kg b.w) of cucurbitacins glycosides extracted from the seeds of colocynth cause a risk of severe hypoglycemia.

Keywords: Diabetes mellitus, ethnopharmacology, antidiabetic plants, *Citrullus colocynthis*, *Ficus carica*, phytochemistry, acute toxicity, Streptozotocin.

Sommaire

Sommaire	I
Liste des figures	VI
Liste des tableaux	VIII
Liste d'abréviation	XI
Introduction générale	1

1^{ère} Partie : Synthèse bibliographique

I. Généralités sur le diabète sucré

1. Définition.....	5
2. Épidémiologie	5
3. Critères de diagnostics	6
4. Classification	7
5. Diabète de type 2	8
5.1. Étiologie	8
5.2. Physiopathologie	10
5.3. Complications	11
5.4. Traitements	12

II. Plantes antidiabétiques

1. Introduction	17
2. Ethnopharmacologie et ethnobotanique	18
3. Plantes antidiabétiques	19
3.1. Dans le monde	19
3.2. En Algérie	21
4. Modes d'actions des plantes antidiabétiques	22
5. L'alimentation et son rôle préventif face au diabète de type 2	24
6. Principes actifs à effets antidiabétiques	25
6.1. Les flavonoïdes	25
6.2. Les saponosides	27
6.3. Les alcaloïdes	28
6.4. Les glycosides (Hétérosides)	30
7. Toxicité des plantes antidiabétiques	31

III. Plantes étudiées

1. La figue (<i>Ficus carica</i>)	33
1.1. Noms vernaculaires	33
1.2. Taxonomie	34
1.3. Description morphologique	34
1.4. Répartition géographique	35
1.5. Composition chimique et nutritionnelles	36
1.6. Utilisations thérapeutiques	37
2. La coloquinte (<i>Citrullus colocynthis</i>)	38
2.1. Noms vernaculaires	38
2.2. Taxonomie	38
2.3. Description morphologique	39
2.4. Répartition géographique	39
2.5. Actions thérapeutiques	40
2.6. Utilisation populaire	42
2.7. Toxicité	42
2.8. Composition chimique	42

2^{ème} Partie : Partie expérimentale

Matériels et Méthodes

I. Enquête ethnopharmacologique

1. Description de la zone d'étude	44
2. Questionnaire	46

II. Analyses phytochimiques

1. Matériel végétal	47
1.1. Les figues (<i>Ficus carica</i>)	47
1.2. La coloquinte (<i>Citrullus colocynthis</i>)	47
2. Screening phytochimiques	48
2.1. Préparation des extraits	48
2.2. Tests phytochimiques	49
3. Extraction et étude des alcaloïdes totaux des graines de coloquinte.....	51
3.1. Extraction en milieu acide	51
3.2. Caractérisation des alcaloïdes.....	52
3.3. Identification des alcaloïdes	52

4. Extraction et étude des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte	54
4.1. Extraction d'extrait chloroformique des glycosides	54
4.2. Extraction d'extrait éthanolique des glycosides	54
4.3. Caractérisation des glycosides	55
4.4. Identification des glycosides	55

III. Analyses biologiques

1. Les animaux d'expérimentation	57
2. Induction du diabète expérimental	57
3. Évaluation d'effet antihyperglycémiant d'extraits des figes sèches (<i>F. carica</i>)....	58
3.1. Évolution de la glycémie à court terme	58
3.2. Évolution de la glycémie à moyen terme	59
3.3. Évolution de la cholestérolémie et de la triglycéridémie	60
3.4. Évolution du poids corporel	60
4. Étude de la toxicité aiguë des extraits des graines de la coloquinte (<i>C. colocynthis</i>).	61
4.1. Préparation des extraits à tester	61
4.2. Détermination des doses létales DL ₅₀ et DL ₁₀₀	62
4.3. Évolution de quelques paramètres biochimiques sériques.....	63
5. Recherche d'effet antidiabétique d'extraits d'alcaloïdes et des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte (<i>C. colocynthis</i>).....	64
5.1. Recherche d'effet hypoglycémiant chez les rats normaux	64
5.2. Recherche d'effet antihyperglycémiant chez les rats Wistar normaux et rats diabétiques.....	66
5.2.1. Évolution de la glycémie à court terme	66
5.2.2. Évolution de la glycémie à moyen terme	67
5.3. Test tolérance orale au glucose (TTOG).....	68
6. Dosages des paramètres biochimiques sériques	69
6.1. Dosage de la glycémie	69
6.2. Dosage de la cholestérolémie	70
6.3. Dosage de la triglycéridémie	71
6.4. Dosages des transaminases (TGO, TGP).....	72
6.5. Dosage de la phosphatase alcaline.....	74
6.6. Dosage de la créatinine	75
7. Analyses statistiques	76

Résultats et interprétations

I. Enquête ethnopharmacologique

1. Répartition de personnes diabétiques interrogées par Wilaya.....	78
2. Informations sur les personnes diabétiques	78
2.1. Répartition des diabétiques selon le sexe	80
2.2. Répartition des diabétiques en fonction des tranches d'âge.....	80
2.3. Répartition des diabétiques en fonction du poids corporel	81
2.4. Répartition des diabétiques selon le milieu d'habitat : urbain ou rural	82
3. Informations sur l'état clinique des diabétiques questionnés	82
3.1. Répartition des diabétiques selon le type de diabète	83
3.2. Répartition des diabétiques selon l'ancienneté de diabète	83
3.3. Répartition des diabétiques selon le traitement	84
3.4. Répartition des diabétiques selon l'installation des complications	85
4. Informations sur l'utilisation des plantes antidiabétiques	85
5. Les plantes antidiabétiques recensées à l'ouest algérien	87

II. Analyses phytochimiques

1. Tests phytochimiques	96
1.1. Screening phytochimique d'extraits des figes sèches (<i>F. carica</i>)	96
1.2. Screening phytochimique d'extraits des graines de coloquinte (<i>C. colocynthis</i>).	98
2. Etude phytochimique d'extrait d'alcaloïdes et des glycosides des graines de coloquinte	100
2.1. Extrait brut d'alcaloïdes totaux	100
2.2. Extrait des glycosides cucurbitacines	101

III. Analyse biologiques

1. Evaluation d'effet antihyperglycémiant d'extraits des figes sèches.....	103
1.1. Évolution de la glycémie à court terme	103
1.1.1. Effets d'extrait brut aqueux administré par voie intrapéritonéale	103
1.1.2. Effets de jus de fige sèche administré par gavage intra-gastrique	104
1.2. Évolution de la glycémie à moyen terme	104
1.3. Évolution de la cholestérolémie et la de triglycéridémie	106
1.4. Évolution du poids corporel.....	108

2. Étude de la toxicité aigüe d'extraits des graines de la coloquinte	110
2.1. Détermination des doses létales DL ₅₀ et DL ₁₀₀	110
2.1.1. Extrait d'alcaloïdes totaux	110
2.1.2. Glycosides cucurbitacines, extrait éthanolique	112
2.1.3. Glycosides cucurbitacines, extrait chloroformique.....	114
2.1.4. Comparaison entre la toxicité des trois extraits étudiés	116
2.2. Évolution de quelques paramètres biochimiques sériques.....	116
2.2.1. Extrait d'alcaloïdes totaux.....	117
2.2.2. Glycosides cucurbitacines, extrait éthanolique	118
2.2.3. Glycosides cucurbitacines, extrait chloroformique.....	119
3. Recherche d'effet antidiabétique d'extraits d'alcaloïdes et des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte (<i>C. colocynthis</i>)	120
3.1. Recherche d'effet hypoglycémiant chez les rats normaux	120
3.1.1. Extrait d'alcaloïdes totaux.....	120
3.1.2. Glycosides cucurbitacines, extrait éthanolique	121
3.1.3. Glycosides cucurbitacines, extrait chloroformique.....	122
3.2. Recherche d'effet antihyperglycémiant d'extraits des graines de coloquinte chez les rats Wistar normaux et rats diabétiques	123
3.2.1. Évolution de la glycémie à court terme	123
3.2.2. Évolution de la glycémie à moyen terme	126
3.2.3. Évolution du poids corporel	129
3.3. Test tolérance orale au glucose (TTOG)	130
3.4. Évolution de la cholestérolémie et la de triglycémie	131
Discussion générale.....	133
Conclusion générale	152
Références bibliographiques	154
Annexes	175

Listes des figures

Figure 01: Figues (<i>Ficus carica</i>) ; Fruits, feuilles et fruits séchés.....	33
Figure 02: Coupe d'une figue	35
Figure 03: Coloquinte <i>Citrullus Colocynthis</i>	39
Figure 04: Carte de l'Algérie présentant la zone d'étude.....	44
Figure 05: Diagramme d'extraction d'alcaloïdes totaux en milieu acide.....	53
Figure 06: Diagramme d'extraction des glycosides cucurbitacines	56
Figure 07: Répartition des diabétiques et par type de diabète selon le sexe.....	80
Figure 08: Répartition des diabétiques et par type de diabète en fonction des tranches d'âge...	81
Figure 09: Répartition des diabétiques et par type de diabète selon le poids corporel des diabétiques.....	81
Figure 10: Répartition des diabétiques et par type de diabète selon le milieu d'habitat.....	82
Figure 11: Fréquence d'utilisation des antidiabétiques oraux par la population étudiée.....	84
Figure 12: Répartition des diabétiques selon le nombre des complications.....	85
Figure 13: Classement des plantes les plus utilisées par la population diabétique étudiée par nombre de citations (plus 10 citations).....	94
Figure 14 : Fréquence des différentes parties utilisées pour la préparation des plantes recensées	95
Figure 15: Fréquence d'utilisation des différents mode de préparation des plantes utilisées dans le traitement du diabète.....	95
Figure 16 : Balayage spectral A= f (WL) d'extrait d'alcaloïdes totaux des graines de coloquinte (<i>Citrullus colocynthis</i>).....	101
Figure 17: Evolution de la glycémie chez les rats normaux et rats diabétiques soumis à une injection intrapéritonéale de 0,95g/kg p.c d'extrait brut aqueux des figes sèches (<i>F. carica</i>) durant 3 heures.....	103
Figure 18: Evolution de la glycémie chez les rats normaux et rats diabétiques soumis à un gavage intra-gastrique de 10g/kg p.c de jus des figes sèches (<i>F. carica</i>) durant 3heures.....	104
Figure 19: Evolution de la glycémie chez les rats normaux et rats diabétiques soumis à une injection intrapéritonéale unique de 0,95g/kg p.c d'extrait brut aqueux des de figes sèches, durant 14 jours.....	105
Figure 20: Evolution de la glycémie chez les rats normaux et rats diabétiques soumis à un gavage intra-gastrique quotidien de 10g/kg p.c de jus des figes sèches, durant 14 jours.....	105
Figure 21: Variation du poids corporel chez les rats normaux et rats diabétiques soumis à une injection intrapéritonéale unique de 0,95g/kg p.c d'extrait aqueux des figes sèches, durant 14 jours.....	108
Figure 22: Variation du poids corporel chez les rats normaux et rats diabétiques soumis à un gavage intra-gastrique quotidien de 10g/kg p.c de jus des figes sèches, durant 14 jours.....	108
Figure 23: Détermination de la DL ₅₀ d'alcaloïdes totaux par la méthode de Miller et Tainter: Mortalité (%)= f (Log dose (mg/kg))	111

Figure 24: Détermination de la DL ₅₀ d'extrait éthanolique des glycosides par la méthode de Miller et Tainter: Mortalité (%)= f (Log dose (mg/kg)).....	113
Figure 25: Détermination de la DL ₅₀ d'extrait chloroformique des glycosides par la méthode de Miller et Tainter: Mortalité (%)= f (Log dose (mg/kg)).....	115
Figure 26: Recherche d'effet hypoglycémiant chez les rats normaux soumis à une injection intrapéritonéale des doses croissantes d'alcaloïdes totaux extraits des graines de coloquinte....	120
Figure 27: Recherche d'effet hypoglycémiant chez les rats normaux soumis à une injection intrapéritonéale des doses croissantes de l'extrait éthanolique des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte.....	121
Figure 28: Recherche d'effet hypoglycémiant chez les rats normaux soumis à une injection intrapéritonéale des doses croissantes de l'extrait chloroformique des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte.....	122
Figure 29: Evolution de la glycémie chez les rats normaux soumis à une injection intrapéritonéale de 60 mg/kg p.c d'alcaloïdes totaux (RNTal) ou de 20 mg/Kg p.c des glycosides cucurbitacines (RNT Gly) extraits des graines de coloquinte durant 3 heures.....	123
Figure 30: Evolution de la glycémie chez les rats diabétiques soumis à une injection intrapéritonéale de 60 mg/kg p.c d'alcaloïdes totaux (RNTal) ou de 20 mg/Kg p.c des glycosides cucurbitacines (RNT Gly) extraits des graines de coloquinte durant 3 heures.....	124
Figure 31: Evolution de la glycémie chez les rats diabétiques soumis à une injection intrapéritonéale de 60 mg/kg p.c d'alcaloïdes totaux (RNTal) ou de 20 mg/Kg p.c des glycosides cucurbitacines (RNT Gly) extraits des graines de coloquinte durant 3 semaines.....	126
Figure 32: Evolution de la glycémie chez les rats normaux soumis à une injection intrapéritonéale de 60 mg/kg p.c d'alcaloïdes totaux (RNTal) ou de 20 mg/Kg p.c des glycosides cucurbitacines (RNT Gly) extraits des graines de coloquinte durant 3 semaines.....	127
Figure 33: Variation de la croissance pondérale des rats normaux et rats diabétiques soumis à une injection intrapéritonéale de 60mg/kg p.c d'alcaloïdes totaux ou 20mg/kg p.c d'extrait éthanolique des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte, durant 21 jours.....	129
Figure 34: Test tolérance orale au glucose chez les rats soumis à une injection intrapéritonéale de 60mg/kg p.c d'alcaloïdes totaux ou 20mg/kg p.c des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte comparé aux rats témoins (RT et RT+).....	130

Liste des tableaux

Tableau 01 : Critères de diagnostics du diabète sucré et les intolérances au glucose selon l'ADA et l'OMS.....	06
Tableau 02 : Résultats de quelques études ethnobotaniques et ethnopharmacologiques sur les plantes antidiabétiques dans différentes régions du monde.....	20
Tableau 03 : Modes d'actions de quelques plantes antidiabétiques.....	23
Tableau 04 : Les flavonoïdes à effet antidiabétique.....	26
Tableau 05 : Les saponosides à effet antidiabétique.	27
Tableau 06 : Les alcaloïdes à effet antidiabétique.....	29
Tableau 07 : Les glycosides à effet antidiabétique.	31
Tableau 08: Composition de la figue fraîche et sèche en éléments nutritionnels.....	37
Tableau 09: Quelques études sur les effets thérapeutiques de la coloquinte (<i>Citrullus colocynthis</i>) à travers le monde.....	40
Tableau 10: Composition en métabolites secondaires des différentes parties de la coloquinte (<i>Citrullus colocynthis</i>).....	43
Tableau 11: Répartition des lots d'animaux expérimentaux, doses injectées et mode d'administration d'extraits des figes sèches chez les rats normaux et rats diabétiques suivis à court terme.....	59
Tableau 12: Recherche d'effet hypoglycémiant des différentes doses d'extraits d'alcaloïdes et des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte chez les rats normaux.....	65
Tableau 13: Répartition des lots expérimentaux et injection intrapéritonéale des extraits des graines de la coloquinte chez les rats normaux et rats diabétiques à court terme.....	66
Tableau 14 : Tableau récapitulatif montrant les extraits administrés, doses et moment d'injection.....	67
Tableau 15: Schéma d'injections et prélèvements des rats soumis à une hyperglycémie provoquée par voie orale.....	68
Tableau 16: Test tolérance orale au glucose : répartition des différents lots de rats et différentes substances injectées 30min avant le gavage de 2.5g/kg p.c du glucose	69
Tableau 17: Nombre de personnes diabétiques interrogés par Wilaya.....	78
Tableau 18 : Répartition des diabétiques interrogés en nombre et en pourcentage selon le sexe, l'âge, le poids et l'habitat.	79
Tableau 19 : Informations sur l'état clinique des diabétiques questionnés en nombre et en pourcentage.....	83

Tableau 20: L'importance d'utilisation des plantes antidiabétiques par la population questionnée.....	86
Tableau 21: L'utilisation des plantes antidiabétiques selon le sexe et le type de diabète en nombre et en pourcentage par rapport chaque répartition.....	86
Tableau 22: Classement des plantes selon leurs familles, ses noms scientifiques, vernaculaires, français et anglais.....	88
Tableau 23: Origine, mode et fréquence d'utilisation des plantes recensées.....	91
Tableau 24: Composition phytochimique des extraits de figue sèche (<i>Ficus carica</i>) préparés par décoction dans différents solvants.....	96
Tableau 25: Composition phytochimique des extraits de figue sèche (<i>Ficus carica</i>) préparés par infusion dans l'eau, macération en milieu aqueux ou acide et sous forme de jus.....	97
Tableau 26: Composition phytochimique des extraits de graines de coloquinte préparés par décoction dans différents solvants à polarité différente.....	98
Tableau 27: Composition phytochimique des extraits des graines de coloquinte préparés par infusion dans l'eau, macération en milieu aqueux ou acide.....	99
Tableau 28: Analyses phytochimiques de l'extrait brut d'alcaloïdes totaux des graines de coloquinte.....	100
Tableau 29: Analyses phytochimiques de l'extrait chloroformique des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte.....	101
Tableau 30: Analyses phytochimiques de l'extrait éthanolique des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte.....	102
Tableau 31: Variation de la cholestérolémie et la triglycéridémie, deux semaines après l'administration intrapéritonéale de 0.95mg/kg p.c d'extrait brut aqueux ou gavage intragastrique de 10 g/Kg p.c de jus préparé de figues sèches.....	107
Tableau 32: Comportement et signes de toxicité enregistrés chez les rats soumis à une injection intrapéritonéale des doses croissantes de l'extrait d'alcaloïdes totaux.....	110
Tableau 33: Taux de mortalité des rats soumis à une injection intrapéritonéale unique des doses croissantes de l'extrait d'alcaloïdes totaux, extrait des graines de coloquinte.....	111
Tableau 34: Comportement et signes de toxicité enregistrés chez les rats soumis à une injection intrapéritonéale des doses croissantes de l'extrait éthanolique des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte.....	112
Tableau 35: Taux de mortalité des rats soumis à une injection intrapéritonéale unique des doses croissantes des glycosides cucurbitacines (extrait éthanolique) des graines de coloquinte.....	113
Tableau 36: Comportement et signes de toxicité enregistrés chez les rats soumis à une injection intrapéritonéale unique des doses croissantes de l'extrait chloroformique des glycosides cucurbitacines des graines de la coloquinte.....	114

Tableau 37: Taux de mortalité des rats soumis à une seule injection intrapéritonéale unique des doses croissantes des glycosides cucurbitacines (extrait chloroformique) des graines de coloquinte.....	115
Tableau 38: Toxicité aiguë (DL ₅₀ et DL ₁₀₀) des trois extraits étudiés des graines de coloquinte.	116
Tableau 39: Evolution du poids corporel et quelques paramètres biochimiques sériques, 21 jours après injection intrapéritonéale unique des doses croissantes de l'extrait d'alcaloïdes totaux des graines de coloquinte.....	117
Tableau 40: Evolution du poids corporel et quelques paramètres biochimiques sériques, 21 jours après une injection intrapéritonéale unique des doses croissantes de l'extrait éthanolique des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte.....	118
Tableau 41: Evolution du poids et quelques paramètres biochimiques sériques, 21 jours après une injection intrapéritonéale unique des doses croissantes de l'extrait chloroformique des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte.....	119
Tableau 42: Variation de la glycémie chez les rats diabétiques soumis à une injection intrapéritonéale d'alcaloïdes totaux ou des glycosides extraits des graines de coloquinte à court terme durant 3 heures.....	125
Tableau 43: Variation de la glycémie chez les rats normaux soumis à une injection intrapéritonéale d'alcaloïdes totaux ou des glycosides extraits des graines de coloquinte à court terme durant 3 heures.....	125
Tableau 44: Variation de la glycémie chez les rats diabétiques soumis à des injections intrapéritonéales d'alcaloïdes totaux ou des glycosides extraits des graines de coloquinte à moyen terme durant 3 semaines.....	128
Tableau 45: Variation de la glycémie chez les rats normaux soumis à des injections intrapéritonéales d'alcaloïdes totaux ou des glycosides extraits des graines de coloquinte à moyen terme durant 3 semaines.....	128
Tableau 46: Variation de la glycémie chez les rats normaux soumis à des injections intrapéritonéales d'alcaloïdes totaux ou des glycosides cucurbitacines extraits des graines de coloquinte, après une hyperglycémie provoquée par voie orale.....	131
Tableau 47: Variation de la cholestérolémie et la triglycéridémie, trois semaines après l'administration intrapéritonéale de 60mg/kg p.c d'extrait brut d'alcaloïdes totaux ou 20 mg/Kg p.c d'extrait éthanolique des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte.....	132

Liste d'abréviations

- 4-AP** : 4 amino-phénazone.
- ADA** : American Diabètes Association.
- ADN** : Acide Désoxyribonucléique
- ADP** : Adenosine Diphosphate.
- ALFEDIAM** : Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies métaboliques.
- ALP** : Phosphatase Alcaline.
- ALT** : Alanine transaminase.
- ANAES** : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé.
- APGIII** : Groupe Phylogénie angiospermes III.
- AST** : Aspartate transaminase
- ATP** : Adénosine Triphosphate
- CB1** : Récepteur des cannabinoïdes.
- CCM** : Chromatographie sur couche mince
- CHE** : Cholestérol estérase.
- CHOD** : Cholestérol Oxydase.
- CIQUAL** : Centre Informatique sur la Qualité des Aliments
- CNEVA** : Centre National d'Études Vétérinaires et Alimentaires
- CPG** : Chromatographie en phase gazeuse
- DAP** : Dihydroxyacétone phosphate.
- Diab.** : Diabétique.
- DID** : Diabète insulino dépendant
- DL₁₀₀** : Dose Létale 100.
- DL₅₀** : Dose Létale 50.
- DMSO** : Diméthylsulfoxyde.
- DNID** : Diabète non-insulino-dépendant.
- DOD** : Densité Optique de Dosage
- DOE** : Densité Optique de l'Étalon.
- DPP-4** : Dipeptidyl Peptidase-4.
- ENS** : Enquête Nationale Santé.
- ESM** : Erreur Standard Moyenne
- FID** : Fédération Internationale du Diabète.
- G3P** : Glycérol-3-phosphate.
- GIP** : Glucose-dépendant Insulinotropic Polypeptide.
- GK** : Glycérol Kinase.
- GLP-1** : Glucagon-Like Peptide 1.
- GLUT** : Glucose transporter.
- GPO** : Glycérol phosphate déshydrogénase.
- h** : heure
- HbA1c** : Hémoglobine glyquée.
- HDL** : High Density Lipoprotein
- HGPO** : Hyperglycémie Provoquée par voie Orale.
- HMG-COA réductase** : 3-hydroxy-3-méthyle-glutaryl coenzyme A réductase.
- HPLC** : Chromatographie Liquide Haute Performance
- HTA** : Hypertension artérielle.
- INSP** : Institut National de Santé Publique.
- IP** : Intrapéritonéale.
- J** : Jour
- K_{ATP}** : Canaux potassiques ATP-dépendants
- LCAT** : Lécithine- Cholestérol Acyl Transférase.
- LDH** : lactate déshydrogénase.
- LDL** : Low Density Lipoprotein
- LPL** : Lipoprotéïnlipase.
- MDH** : Malate déshydrogénase
- MODY** : Maturity Onset Diabetes of the Young.
- NADH** : Nicotinamide Adénine Dinucléotide
- NDDG** : National Diabetes Data Group.

OMS : Organisation mondiale de la santé

ONS Algérie : Office National des Statistiques (Algérie).

p.c : poids corporel.

PKC : Protéine kinase C.

pNPP : p-nitrophényl phosphate.

POD: Peroxydase.

PP : Peroxysome Proliferator.

PPAR : Peroxysome Proliferator Activated Receptor.

Rendt. : Rendement.

Rf : Rapport frontal.

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

ROS : Reactive oxygen species.

SM : Spectrométrie de Masse.

STZ : Streptozotocine.

SUR1 : Récepteur Sulfamides.

TAHINA : Epidemiological Transition and Health Impact in North Africa.

TGO : Transaminase Glutamo-oxaloacétique.

TGP : Transaminase Glutamo-Pyruvique.

TTOG : Test tolérance orale au glucose.

UKPDS : United Kingdom Prospective Diabetes Study.

UV : Ultraviolet.

VLDL : Very Low Density Lipoprotein.

WL : Longueur d'onde (nm).

λ max : longueur d'onde de maximum d'absorption.

Introduction Générale

Introduction générale

Le diabète sucré, principalement le diabète de type 2, est considéré depuis quelques années comme un des fléaux du troisième millénaire, partout dans le monde, dans les pays développés comme dans les pays en voie de développement. Le nombre de personnes atteintes de diabète ne cesse de croître de façon très alarmante. On comptait 366 millions de diabétiques en 2010 et 552 millions sont attendus en 2030 [Whiting, 2011].

Le diabète est une maladie complexe tant par ses mécanismes physiopathologiques que par son déterminisme génétique ainsi que la genèse de ses complications. C'est un groupe hétérogène de maladies métaboliques dont la caractéristique principale est une hyperglycémie résultant d'un défaut de sécrétion, d'action de l'insuline ou de ces deux anomalies associées [OMS, 2002a]. En plus des complications aiguës du diabète (hyperglycémie, acidocétose et/ou syndrome hyperosmolaire), l'hyperglycémie chronique provoque des complications dégénératives plus ou moins graves touchant le cœur, les vaisseaux, les yeux, les reins et les nerfs [Capet et *al.*, 1999].

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

Le traitement actuels du diabète de type 2 vise à soigner et non à guérir la maladie. Il repose, d'une part, sur l'amélioration de la sensibilité à l'action de l'insuline par l'activité physique régulière, les mesures diététiques et les médicaments insulinosensibilisateurs, d'autre part, sur l'amélioration de la sécrétion d'insuline par les médicaments insulinosécréteurs. De plus, le traitement peut comprendre une adjonction d'insuline [Charbonnel et Cariou, 1997].

La médecine traditionnelle basée sur l'utilisation des plantes médicinales pour le traitement de nombreuses maladies, dont le diabète sucré, continue à être utilisée, et au cours de ces dix dernières années sa popularité n'a fait qu'augmenter. Les pratiques de la médecine traditionnelle varient grandement d'un pays à l'autre et d'une région à l'autre. Elles sont influencées par des facteurs connus : la culture, l'histoire et philosophies personnelles. Selon l'OMS, près de 80% des populations des pays en voie de développement de la région d'Afrique ont recours à la médecine traditionnelle [Farnsworth et *al.*, 1985; OMS, 2002b].

La valorisation des ressources naturelles est une préoccupation qui devient de plus en plus importante dans de nombreux pays. Ainsi, depuis son assemblée générale, l'OMS recommande l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments à base des plantes en vue de standardiser leur usage et les intégrer dans les systèmes de soins conventionnels [OMS, 2000].

L'approche ethnopharmacologique est d'une grande importance dans ce domaine. Elle permet de recenser les remèdes antidiabétiques et de constituer une base de données de plantes médicinales afin de conserver un savoir ancestral qui s'appuie essentiellement sur une tradition orale.

Les informations ethnobotaniques recueillies dans plusieurs régions du monde estiment que plus de 1123 espèces végétales, soit plus de 725 genres appartenant à 183 familles, sont utilisées pour leurs propriétés hypoglycémiantes et antihyperglycémiantes [Bailey et Day, 1989 ; Marles et Farnsworth, 1995; Eddouks et *al.*, 2007].

Les investigations ethnopharmacologiques sont actuellement centrées sur la validation expérimentale des propriétés curatives, traditionnellement attribuées à ces remèdes [Marles et Farnsworth, 1995].

Certaines de ces plantes, dont l'activité pharmacologique a été confirmée sur des modèles d'animaux, ont également fait l'objet de plusieurs études cliniques [Ernst, 1997].

Pour plusieurs plantes, les composés actifs responsables de l'activité pharmacologique ont été identifiés et isolés et les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans les effets thérapeutiques ont été partiellement ou complètement élucidés [Lamba et *al.*, 2000].

En Algérie, comme dans tous les pays du Maghreb et les pays en voie de développement, le recours à la médecine traditionnelle est largement répandu, et plusieurs remèdes à base de plantes utilisés individuellement ou en combinaison sont recommandés pour soigner le diabète sucré.

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

Nous nous sommes donnés pour but la réalisation, dans un premier temps, d'une enquête ethnopharmacologique auprès des patients diabétiques de quatre Wilayas de l'Ouest algérien, afin de recenser les plantes médicinales utilisées dans le traitement du diabète.

Dans un second temps, la réalisation des études phytochimique, toxicologique et l'évaluation de propriétés antidiabétiques de deux plantes, parmi celles recensées : à savoir le fruit séché du figuier (*Ficus carica*) et les graines de la coloquinte (*Citrullus colocynthis*).

Les figues sèches, fruit du figuier (*Ficus carica*), famille des Moracées, sont des fruits très consommés dans la région méditerranéenne. Elles sont citées dans plusieurs enquêtes ethnobotaniques et ethnopharmacologiques pour le traitement de diabète [Ziyyat et al., 1997 ; Jouad et al., 2001 ; Eddouks et al., 2007 ; Tahraoui et al., 2007]. Les feuilles et les fruits sont testés expérimentalement comme remède antidiabétique [Canal et al., 2000, Pérez et al., 2003 ; El-Shobaki et al., 2010 ; Khan et al., 2011]. Elles sont riches en flavonoïdes et anthocyanes [Vinson, 1999] et autres substances bioactives (β -amyrins, β -carotènes, β -sitostérols, xanthotoxol, glycosides, alcaloïdes, tanins, coumarines,...) [Gilani et al., 2008], mais elles sont aussi riches en sucres. [Melgarejo et al., 2003 ; El Khaloui, 2010 ; Çaliskan et Aytekin, 2011]. Partant de ces observations, est ce que l'usage des figues comme remède dans le traitement du diabète est-il justifié ? Possède-t-il des propriétés antidiabétiques ?

La coloquinte (*Citrullus colocynthis*), famille des cucurbitacées, est une plante recensée dans plusieurs enquêtes ethnobotaniques [Ziyyat et al., 1997 ; Jouad et al., 2001 ; Bnouham et al., 2002 ; Eddouks et al., 2007 ; Tahraoui et al., 2007 ; Allali et al., 2008 ; Abo et al., 2008]. Les effets antidiabétiques des extraits bruts et des principes actifs des graines de cette plantes ont été fait l'objet de plusieurs travaux [Abdel-Hassan et al., 2000 ; Nmila et al., 2000; Azzi et al., 2009 ; Benariba et al., 2009 ; Huseini et al., 2009]. Mais la coloquinte est reconnu, aussi, comme plantes toxique [Al-Yahya et al., 2000; Dehghani et Panjehshahin, 2006]. Pour notre part, nous nous sommes intéressées à l'étude de la toxicité, de l'effet hypoglycémiant et antihyperglycémiant d'extrait d'alcaloïdes totaux et des glycosides cucurbitacines de graines de coloquinte (*Citrullus colocynthis*) chez les rats normaux et rats rendus diabétiques par la Streptozotocine (STZ : agent diabétogène).

Pour cela nous nous sommes fixés sur les objectifs suivants :

1. Procéder à un inventaire, identification, authentification (classification taxonomique), des plantes utilisées pour le traitement du diabète par la population autochtone des régions Nord-ouest et Sud-ouest algérien, à l'aide d'une enquête ethnopharmacologique ;
2. Réaliser un screening phytochimique des différents extraits de deux plantes sélectionnées : les figes sèches (*Ficus carica*) et les graines de coloquinte (*Citrullus colocynthis*) ;
3. Evaluer l'effet antihyperglycémiant des figes, à court terme (durant 3 heures) et à moyen terme durant (2 semaines), après l'administration orale quotidien de 10g/Kg p.c de jus des figes ou après l'administration intrapéritonéale d'une dose unique de 0,95mg/kg p.c d'extrait brut aqueux des figes chez le rat Wistar normo-glycémique et le rat diabétique.
4. Evaluer la toxicité aiguë des alcaloïdes totaux et des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte (*Citrullus colocynthis*) chez le rat Wistar;
5. Suivre l'évolution de quelques paramètres biochimiques sériques : cholestérolémie, triglycéridémie, transaminases, créatinémie, après l'injection intrapéritonéale des différentes doses des extraits des graines de coloquinte chez le rat Wistar ;
6. Suivre l'effet hypoglycémiant des différentes doses des extraits de la coloquinte chez le rat Wistar normo-glycémique ;
7. Evaluer l'effet antihyperglycémiant, *in vivo*, des alcaloïdes totaux et des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte, chez le rat Wistar normo-glycémique et le rat diabétique, à court terme (durant 3heures), à moyen terme (durant 3 semaines) et après une hyperglycémie temporaire provoquée par voie orale (HGPO) chez le rat Wistar.

Première Partie:
Synthèse Bibliographique

I. Généralités sur le diabète sucré

1. Définition

Le diabète sucré est une affection qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou que l'organisme ne peut utiliser de manière efficace l'insuline qui est produite. [OMS, 2002a]. Il se reconnaît par une élévation chronique de la glycémie qui s'accompagne par une polydipsie, polyurie, asthénie, polyphagie, amaigrissement ou obésité, et des troubles de la conscience aboutissant à un coma mortel [Buysschaert et Hermans 1998 ; Racciah, 2004 ; Calop et *al.*, 2008].

C'est un groupe de maladies métaboliques, d'étiologie diverse, caractérisées par une hyperglycémie chronique, accompagnées d'une perturbation des métabolismes glucidique, lipidique et protéique, résultant d'un défaut de la sécrétion de l'insuline ou de l'action de l'insuline ou de ces deux anomalies associées. Cette hyperglycémie chronique est associée, à des degrés divers, à des complications à long terme, touchant en particulier les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux sanguins [Alberti et Zimmet, 1998 ; OMS, 1999 ; Rodier, 2001 ; ADA, 2008].

Le diabète sucré se définit aussi par une hyperglycémie chronique, soit une glycémie à jeun supérieure à 1,26g/l (7mmol/l) ou une glycémie supérieure à 2g /l (11,1 mmol/l) à n'importe quel moment ou lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale à deux reprises. Cette définition est fondée sur le seuil glycémique à risque de microangiopathie, en particulier à risque de rétinopathie [Sachon et *al.*, 2004 ; ADA, 2007].

2. Épidémiologie

Le diabète sucré est un problème de santé majeur présent partout dans le monde. Les études épidémiologiques ont montré qu'il frappe indistinctement toutes les populations et tous les groupes d'âge [Barceló, 1996]. À l'échelle mondiale, le nombre de patients diabétiques est en augmentation spectaculaire ces dernières années. En 2011, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a enregistré 356 millions diabétiques dans le monde en 2011 [OMS, 2011].

De même, en 2010, la fédération internationale du diabète (FID) a enregistré un million 632 milles diabétiques en Algérie. Ce chiffre peut atteindre jusqu' à 2 millions 850 milles en 2030, avec une augmentation de 61milles nouveaux cas recensés par an. La prévalence mondiale, déclarée par FID, était de 8,5% et la prévalence nationale était de 7,4 %. Elle peut augmenter à plus 9,3% en 2030 [Whiting, 2011].

3. Critères de diagnostiques

De nouveaux critères de diagnostic du diabète sucré ont été proposés, en juin 1997, par l'American Diabetes Association (ADA) sur la base d'études épidémiologiques qui ont permis de corréliser les niveaux de la glycémie et le risque de survenue ultérieure d'une microangiopathie (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) et des complications cardiovasculaires (coronaropathie et artérite des membres inférieurs). Par la suite, ces critères ont été retenus par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [Alberti et Zimmet, 1998], l'Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies métaboliques (ALFEDIAM) et l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) [Drouin *et al.*, 1999] (Tableau 01).

Tableau 01 : Critères de diagnostic du diabète sucré et les intolérances au glucose selon l'ADA [Halimi et Benhamou, 1997 ; Buysschaert et Hermans, 1998] et l'OMS [Alberti et Zimmet, 1998].

Stade	Glycémie (plasma veineux); mg/dl		
	A jeun	Au hasard	A 2 heures (HGPO)
Normal	<110		<140
Altération de l'homéostasie glucidique			
Glycémie à jeun anormale	≥110<126		
Intolérance glucidique			≥140<200
Diabète sucré	≥126	≥200 et symptômes	≥200

Les critères de diagnostic modifiés permettent désormais d'établir de trois manières la présence d'un diabète sucré tel qu'ils sont indiqués dans le tableau 1. Chacun doit cependant être confirmé ultérieurement (un autre jour) par une des trois méthodes. Il est cependant conseillé de privilégier le diagnostic du diabète sur la mesure de la glycémie à jeun ≥126 mg/dl (≥7mmol/l).

Une glycémie plasmatique à jeun de 110 mg/dl (6 mmol/l) a été choisie comme limite supérieure de la normale, de même qu'une valeur de 140 mg/dl (7,8mmol/l) à la deuxième heure d'une HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale (75 g glucose).

Le Comité d'Experts a également identifié un groupe intermédiaire de sujets chez lesquels les valeurs glycémiques, bien qu'inférieures aux nouvelles limites, sont considérées comme excessives pour être qualifiées de normales. Les sujets situés dans cette zone «frontière» présentent ce qu'il est désormais convenu d'appeler une «homéostasie glucidique anormale». Il s'agit d'un groupe présentant une intolérance glucidique «classique» (définie par une valeur ≥ 140 et < 200 mg/dl ($\geq 7,8$ mmol/l et $< 11,1$ mmol/l) à la deuxième heure d'une HGPO, et un deuxième groupe de sujets présentant «seulement» une hyperglycémie à jeun ≥ 110 et < 126 mg/dl [ADA, 2008].

Le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) reste utile pour documenter la qualité intégrée du contrôle glycémique récent, mais son dosage n'est pas recommandé pour établir la présence d'un diabète sucré [Buysschaert et Hermans, 1998].

4. Classification

Depuis 1997, une nouvelle classification du diabète sucré a été proposée par un groupe d'experts sous la responsabilité de l'Association Américaine du Diabète (ADA) remplaçant celle élaborée en 1979 par le "National Diabetes Data Group" (NDDG) et confirmée en 1980 par l'OMS [Rodier, 2001].

Les expressions de diabète insulino-dépendant et non insulino-dépendant sont supprimées. Le Comité d'Experts a estimé que ces termes, sources de confusion, étaient basés sur une classification thérapeutique plutôt qu'étiologique. La nouvelle classification définit le diabète de type 1, le diabète de type 2, diabète gestationnel et les autres diabètes d'étiologies spécifiques [Buysschaert et Hermans, 1998].

➤ **Le diabète de type 1 (anciennement insulino-dépendant DID) :** représente 10% environ de tous les cas de diabète et se déclare généralement à l'enfance suite une destruction auto-immune des cellules insulino-sécrétrices dites cellules β des îlots de Langerhans pancréatiques [OMS, 2002a]. L'hyperglycémie apparaît lorsqu'il ne reste plus que 10 à 20% de cellules β fonctionnelles. Le processus auto-immun responsable d'une «insulite » pancréatique se déroule sur de nombreuses années (5 à 10 ans voire plus, avant

l'apparition du diabète) [Grimaldi, 1999]. Il en existe deux formes: une forme auto-immune, la plus fréquente, dans laquelle une immunité cellulaire anormale détruit les cellules β , et une forme idiopathique, plus rare [Buysschaert et Hermans, 1998].

➤ **Diabète de type 2 (anciennement appelé le diabète non insulino-dépendant DNID) :** c'est la forme de diabète la plus répandue représentant près de 90% des cas diagnostiqués. Ce type de diabète se manifeste communément à l'âge adulte [OMS, 2002a]. C'est une maladie chronique et évolutive dans le temps. Le diabète de type 2 est caractérisé par une altération de l'insulinosécrétion et des anomalies des effets de l'insuline sur ses tissus cibles (insulinosensibilité) [Drouin et *al.*, 1999 ; Halimi et *al.*, 1999].

➤ **Diabète gestationnel :** cette forme de diabète est généralement transitoire et disparaît dans les semaines suivant l'accouchement. Les femmes qui ont souffert du diabète gestationnel risquent davantage de développer un diabète type 2 par la suite [Naylor et *al.*, 1997].

➤ **Autres types de diabète : le diabète secondaire (spécifique) :** un diabète sucré peut être secondaire à une pancréatopathie (pancréatite chronique ou aiguë, tumeur, l'hémochromatose), à diverses endocrinopathies (phéochromocytomes, acromégalie, syndrome de Cushing, hyperthyroïdie, tumeurs endocrines pancréatiques et digestives) à des dysfonctionnements d'origine génétique des cellules β (diabète MODY [Maturity Onset Diabetes of the Young] et diabète mitochondrial). Il peut être aussi à l'origine des médicaments, des composés chimiques ou composés toxiques [ADA, 1997 ; Buysschaert et Hermans, 1998 ; OMS, 1999 ; Maugendre et *al.*, 2007].

5. Diabète de type 2

5.1. Étiologie

Le diabète type 2 apparaît le plus souvent comme une maladie polygénique (70 à 85%) à début tardif [Velho et Froguel, 1997] ; hétérogène et multifactorielle résultant à la fois de facteur génétique de prédisposition et de facteur d'environnement [Halimi et *al.*, 1999 ; Östenson et *al.*, 2001].

Il est hors de doute que le facteur génétique joue un rôle majeur dans l'apparition de diabète de type 2. Il est confirmé par des études effectuées sur la concordance entre jumeaux monozygotes (50 à 80%) [Barnett et *al.*, 1981] et très largement supérieure à celle entre

jumeaux dizygotes (moins de 20%) [Velho et Froguel, 1997]. L'histoire familiale et l'appartenance à un groupe ethnique à risque sont des facteurs de risques majeurs de développer un diabète de type 2 [Haffner, 1998].

Des formes monogéniques, liées à une mutation portant sur un seul gène ont été décrites à l'origine dans la plupart des cas d'une insulinopénie comme dans les diabètes de type MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) ou les diabètes mitochondriaux [Byrne et *al.*, 1995 ; Byrne et *al.*, 1996 ; Velho et *al.*, 1996]. Elles représentent moins de 5 % de l'ensemble de tous les diabètes de type 2, et semblent indépendantes des facteurs liés à l'environnement [Halimi et *al.*, 1999].

Plusieurs gènes ont été associés au dysfonctionnement des cellules β -pancréatiques, tels que les gènes codant les facteurs de transcription, les protéines impliquées dans le métabolisme du glucose et les molécules de la voie de signalisation de l'insuline [Sladek et *al.*, 2007; Meyre et *al.*, 2009].

Les facteurs d'environnement jouent un rôle fondamental dans la genèse du diabète de type 2. Ainsi, l'obésité constitue le principal facteur de risque de diabète de type 2 [Golditz et *al.*, 1995 ; Fumeron, 2005 ; Young, 2010]. 80% des diabétiques de type 2 présentent une obésité dite androïde caractérisée par un excès de tissus adipeux intra-abdominal [Halimi, 2002]. En effet des études prospectives ont indiqué que l'obésité androïde ou centrale avec une répartition de la graisse à la partie supérieure du corps apprécié par la mesure du rapport taille/hanches, est plus diabétogène que l'obésité gynoïde [Tourniaire et *al.*, 1994].

Quelque soit la population étudiée, la prévalence du diabète de type 2 augmente avec l'âge des diabétiques [French et *al.*, 1990 ; Dornan, 1994 ; Gourdy et *al.*, 2001].

De plus, l'origine ethnique [King et Rewers, 1993 ; Marshall et *al.*, 1993], le déséquilibre alimentaire [Nuttall et Gannon, 1981 ; Zimmet, 1992], la sédentarité [OMS, 1985 ; Helmrich et *al.*, 1991], le niveau socio-économique [Golay et *al.*, 1994 ; Harris, 1984], le stress [Surwit, 1992] et la consommation ou l'utilisation de certains médicaments ou certains agents chimiques (les corticoïdes, les diurétiques, la prolactine, les inhibiteurs des récepteurs β -adrénergiques [NDDG, 1979], la streptozotocine, l'alloxane, les quinoléines, la pentamidine et les produits N-nitrosés [Golay et *al.*, 1994] sont des facteurs de risque de diabète type 2.

Il est à noter, que le sexe comme tel n'est pas considéré comme un facteur de risque pour le diabète de type 2 [Barceló, 1996].

5.2. Physiopathologie

L'insuline est l'hormone principale de l'homéostasie de glucose. Trois principales anomalies métaboliques conduisent à l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 : insulino-pénie relative, résistance périphérique à l'action de l'insuline et augmentation de la production hépatique de glucose. Chacune de ces altérations est actuellement bien caractérisée. Leur part relative est éminemment variable selon les patients ce qui souligne l'extrême hétérogénéité physiopathologique de diabète de type 2 [Broussolle et *al.*, 1990 ; Bastard et Hainque, 1995].

➤ Des anomalies de la sécrétion d'insuline sont observées chez les patients atteints de diabète de type 2, avec une détérioration progressive de la sécrétion d'insuline avec la durée d'évolution de la maladie [UKPDS, 1995].

➤ L'insulinorésistance se définit comme un état de diminution de la réponse cellulaire et tissulaire à l'hormone en présence de la glycémie normale au prix d'insulinémie élevée. En effet, tant que la sécrétion β pancréatique est suffisante pour contrer la résistance à l'insuline, la glycémie reste normale ou modérément altérée. Ainsi, le syndrome métabolique se traduit biologiquement soit par une hyperinsulinémie et une altération de la tolérance au glucose, soit une évolution par un diabète de type 2 lorsque les capacités sécrétoires du pancréas sont dépassées. Il concerne en premier lieu le foie, les muscles et les tissus adipeux. De même, la résistance de la cellule β pancréatique entraîne une altération de la sécrétion d'insuline qui précipite l'évolution vers l'hyperglycémie chronique [Bastard et *al.*, 2001].

➤ Il existe, de plus, une corrélation étroite entre la production hépatique de glucose et la glycémie à jeun, ce qui indique un rôle primordial du foie dans l'élévation glycémique du réveil. L'augmentation de la production hépatique de glucose correspond principalement à une accélération de la néoglucogenèse [Broussolle et *al.*, 1990].

Le diabète de type 2 associé à l'obésité est caractérisé par l'augmentation de la concentration de glucose dans le sang, suite à une dysfonction des cellules β -pancréatiques, une élévation de la production de glucose par le foie (gluconéogenèse et glycogénolyse) et

une diminution de la capture de glucose par les tissus périphériques [Wellen et Hotamisligil, 2005].

Dans les conditions physiologiques normales, les patients qui développent une résistance à l'insuline suite à l'obésité peuvent augmenter la sécrétion d'insuline et maintenir l'homéostasie de glucose pour une longue période, évitant le développement du diabète [Marchetti et *al.*, 2006]. Au contraire, chez les patients qui subissent une dysfonction des cellules β -pancréatiques, la sécrétion d'insuline devient progressivement trop basse pour répondre à la demande des tissus périphériques [Prentki et Nolan, 2006]. Par conséquent, la glycémie s'élève, passant de l'état normal à l'intolérance au glucose et éventuellement à la manifestation du diabète [Chang-Chen et *al.*, 2008].

La glucotoxicité et la lipotoxicité sont les deux principaux facteurs acquis causant le dommage des cellules β -pancréatiques [Chang-Chen et *al.*, 2008]. L'exposition prolongée de ces cellules à une concentration élevée en glucose stimule toutes les voies conduisant à l'augmentation de la production des radicaux libres (les ROS : Reactive oxygen species) et du stress oxydatif via la phosphorylation oxydative, la suractivation de la voie d'hexosamine et l'activation de la PKC (Protéine kinase C) [Poitout et Robertson, 2002; Prentki et Nolan, 2006]. En parallèle, l'accumulation des acides gras et de leurs métabolites dans les cellules β -pancréatiques induit l'inhibition de l'expression du gène de l'insuline [Prentki et Nolan, 2006].

De plus, les glucotoxicité- et lipotoxicité augmentent l'apoptose chez les cellules β -pancréatiques [Lupi et *al.*, 2002; Andreozzi et *al.*, 2004].

5.3. Complications

Les complications du diabète sont importantes et sont de deux types : des complications aiguës qui sont très répandues chez le diabète de type 1 et d'autre chroniques qui se trouvent surtout chez le diabète de type 2 [Capet et *al.*, 1999].

Les complications métaboliques aiguës du diabète sont présentées par des accidents hypoglycémiques et trois complications hyperglycémiques du diabète : acidocétose diabétique, syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire (anciennement coma hyperosmolaire) et acidose lactique [Orban et Ichai, 2008].

Les complications chroniques du diabète, aussi bien de type 1, que de type 2, comprennent deux composantes : la microangiopathie et la macroangiopathie.

Si le diabète n'est qu'un facteur de risque de la macroangiopathie, au même titre que l'hypertension artérielle, l'hyperlipidémie ou le tabagisme, la microangiopathie apparaît spécifique de l'hyperglycémie, et elle est responsable des complications dites «dégénératives » du diabète sucré. Trois tissus sont particulièrement le siège de cette microangiopathie : la rétine, le glomérule rénal et le nerf périphérique. Il existe aussi une myocardiopathie diabétique par microangiopathie, mais celle-ci est moins étudiée.

La physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré met en jeu des facteurs métaboliques, vasculaires et génétiques qui interagissent les uns avec les autres.

Parmi les facteurs métaboliques, on distingue l'accélération de la voie des polyols, la glycation des protéines, des anomalies du métabolisme des acides gras essentiels, l'augmentation de la voie oxydative, la carence en peptide-C et l'augmentation de production de facteurs de croissance.

Les facteurs vasculaires sont représentés par la diminution de synthèse de l'oxyde nitrique et l'augmentation de l'activité de la protéine-kinase C.

Les facteurs génétiques impliqués concernent principalement la néphropathie, avec en particulier un polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, et la neuropathie avec un polymorphisme du gène de la Na/K ATPase, qui pourraient expliquer la prédisposition ou la protection de certains patients vis-à-vis de ces complications [Raccach, 2004].

5.4. Traitements

Les traitements du diabète de type 2 sont de deux types, non médicamenteux (traitement hygiéno-diététiques) et médicamenteux (antidiabétiques oraux et insulinothérapie).

La recherche d'un équilibre glycémique optimal avec un taux de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) < 6,5 % repose sur les résultats de l'étude prospective britannique du diabète de type 2 (UKPDS : United Kingdom Prospective Diabetes Study). Cette étude a montré que la réduction de l'hyperglycémie chronique, attestée par le dosage de l'HbA1c, permettait une diminution des complications, principalement microvasculaires et nerveuses, mais aussi cardiovasculaires [UKPDS, 1998].

5.4.1. Les traitements non médicamenteux

La réduction pondérale et la pratique régulière de l'activité physique (adaptée et contrôlée) ont un effet favorable prouvé sur le contrôle de la glycémie, ce dernier ayant un effet favorable sur l'insulinorésistance.

Des mesures hygiéno-diététiques doivent être mises en œuvre dès que l'HbA1c est supérieure à 6. Une alimentation équilibrée est conseillée, avec une augmentation des apports en glucides lents et une diminution des apports en graisses saturées, des sucres rapides et de l'alcool [ANAES, 2000].

Une activité physique adaptée aux possibilités de chaque patient est recommandée chez le diabétique de type 2 car elle contribue à une amélioration de la situation métabolique (insulinosensibilité, niveau glycémique, pression artérielle, profil lipidique, etc.) et pourrait être utile pour le contrôle du poids [ANAES, 2000].

5.4.2. Les traitements médicamenteux

Le traitement pharmacologique actuel de l'hyperglycémie du diabétique de type 2 repose sur :

- ❖ une stimulation de la sécrétion d'insuline par **des sulfamides hypoglycémiantes (sulfonylurées)** ou des **glinides** ;
- ❖ une diminution de la production hépatique de glucose par les **Biguanides (metformine)** ;
- ❖ une augmentation de l'action de l'insuline (diminution de l'insulinorésistance) par les **glitazones (ou thiazolidinediones) ou metformine** ;
- ❖ un ralentissement de l'absorption intestinale de glucides alimentaires par l'**acarbose** ;
- ❖ une administration d'insuline (insulinothérapie) en cas d'échec d'antidiabétiques oraux [Henquin, 2005 ; Thissen et Buysschaert, 2005 ; Tielmans et *al.*, 2007].

➤ **Les insulinosécréteurs**

❖ **Les sulfamides hypoglycémiantes (sulfonylurées)** : commercialisés sont le carbutamide (Glucidoral®), le gliclazide (Diamicon®), le glibenclamide (Daonil®), le glipizide (Glibénese®) et le glimépiride (Amarel®).

Les sulfamides hypoglycémiantes stimulent la sécrétion d'insuline en fermant les canaux potassiques ATP-dépendants (K_{ATP}) des cellules β -pancréatiques des îlots de Langerhans via leur liaison à SUR1 (Récepteur Sulfamides), sous-unité de ces canaux ioniques. La dépolarisation consécutive permet l'ouverture de canaux calciques, l'augmentation cytosolique de Ca^{2+} induisant la sécrétion d'insuline.

Une autre cible intracellulaire a été évoquée, par une équipe japonaise cette seconde cible est Epac2, un facteur d'échange de la guanine pour Rap1 [Faure, 2009].

❖ **Les glinides ou méglitinides** : Cette famille d'insulino-sécrétants est représentée par la répaglinide et la natéglinide. Ils agissent comme les sulfonylurées mais leur action plus rapide en fait d'excellents médicaments pour « décapiter » le pic d'hyperglycémie postprandiale (avec moins d'hypoglycémies) [Saloranta et al., 2002 ; Blicklé, 2004].

➤ **Les insulinosensibilisateurs**

❖ **La metformine**, molécule de la classe des biguanides. Elle freine la production hépatique de glucose (par inhibition de la néoglucogenèse), augmente le captage musculaire du glucose (translocation des transporteurs du glucose GLUT-4) et la synthèse musculaire de glycogène, et inhibe la lipolyse au niveau du tissu adipeux et la production de VLDL par le foie [Kirpichnikov et al., 2002].

Les 2 dérivés disponibles sont le Glucophage® (500 ; 850 ; 1 000 mg) et le Stagid® (700mg) [Tielmans et al., 2007].

❖ **Les glitazones (ou thiazolidinediones)** : sont des ligands pharmacologiques de récepteurs nucléaires PPAR (*peroxysome proliferator activated receptor*), sous-famille de la superfamille des récepteurs hormonaux nucléaires. Ces récepteurs sont des facteurs de transcription activés par des ligands naturels ou pharmacologiques. Les PPARs activés se fixent sur des séquences spécifiques d'ADN (PP : *peroxysome proliferator*).

Les glitazones sont les agents pharmacologiques les plus puissants spécifiquement destinés à réduire la résistance à l'insuline. L'effet est tripolaire, d'abord *adipocytaire* (pro-adipogène et différenciation) et secondairement *musculaire* (amélioration de la captation de glucose par les myocytes) et *hépatique* (réduction de la production et amélioration de la captation du glucose) [Girard, 2001 ; Hermans et Buyschaert, 2005].

Les 2 molécules disponibles en thérapeutique sont la rosiglitazone (Avandia® à 4 ou 8 mg) et la pioglitazone (Actos® à 15, 30 ou 45 mg) [Tielmans et *al.*, 2007].

➤ Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase

L'alpha-glucosidase est une enzyme située dans l'intestin grêle. Elle transforme les polysaccharides, oligosaccharides et disaccharides en monosaccharides.

L'inhibition de cette enzyme ralentit la digestion des glucides et diminue leur absorption, aboutissant ainsi à une baisse des glycémies postprandiales et de l'HbA1c [Rosak et *al.*, 2002].

Leur mode d'action est particulièrement original : se liant de manière compétitive à diverses enzymes assurant l'hydrolyse des oligo- et des polysaccharides, ils s'opposent à la dégradation des amidons et des disaccharides en monosaccharides assimilables [Brogard et *al.*, 1989].

L'acarbose et ses analogues, le miglitol et le voglibose, sont des inhibiteurs d'alpha-glucosidase qui peuvent être utilisées en monothérapie ou en association avec les autres antidiabétiques oraux. L'acarbose est utile aussi pour prévenir les hypoglycémies [Rosak et *al.*, 2002].

➤ Insulinothérapie

En cas d'échec du traitement antidiabétique oral chez le diabétique de type 2, il paraît nécessaire d'instaurer l'insulinothérapie précocement pour préserver le capital insulinosécrétoire résiduel [Bosquet et Hartemann-Heurtier, 2004].

Il est recommandé actuellement d'utiliser des associations d'insuline et d'antidiabétiques oraux dont les mécanismes d'action diffèrent, afin d'obtenir un équilibre glycémique dans des conditions de sécurité maximale [Halimi, 2005].

L'insulinothérapie définitive devient bien évidemment nécessaire en cas de contre-indication à la poursuite des antidiabétiques oraux (insuffisance rénale, hépatique...) [Bosquet et Hartemann-Heurtier, 2004].

➤ **Les nouvelles classes d'antidiabétiques**

De nouveaux agents antidiabétiques mettent à profit des systèmes de régulation non exploités jusqu'ici dans le traitement du diabète : le système des incrétines et celui des endocannabinoïdes [Archambeau, 2008].

❖ **Les incrétines** présente de réels intérêts comme alternative au traitement du diabète de type 2.

Les incrétines sont des hormones peptidiques secrétées par la muqueuse digestive lors du passage du bol alimentaire.

Ces incrétines libérées, en particulier le GIP (glucose-dépendant insulino-tropique polypeptide) et le GLP-1 (glucagon-like peptide), passent dans le sang et induisent une augmentation de la sécrétion d'insuline par des cellules β du pancréas, le GLP-1 étant le plus puissant stimulant de la sécrétion d'insuline. Par ailleurs, les incrétines sont détruites rapidement, en quelques minutes, par des enzymes peptidiques, en particulier la plus importante, la DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4).

Chez les diabétiques de type 2, la diminution de l'effet sécréteur de l'insuline produite par ces incrétines est due à une diminution de la capacité sécrétoire de la muqueuse digestive des hormones peptidiques, en particulier les deux principales, le GIP et le GLP-1.

Pour pallier cette carence de l'effet des incrétines, deux solutions sont à l'heure actuelle proposées.

Il peut être administré :

- Soit un inhibiteur de l'enzyme détruisant les incrétines physiologiques ; ce sont des inhibiteurs de la DPP-4 (sitagliptine, Januvia^R, 100 mg, voie orale) ;
- Soit un incrétinomimétique synthétique (analogues des incrétines), agoniste des récepteurs GLP1, résistant à l'action de la DPP-4, analogue du GLP-1 physiologique (exenatide, Byetta^R, stylo prérempli de 5 et 10 μ g en solution injectable sous-cutanée) [Vilsboll et Holst, 2004 ; Stonehouse et *al.*, 2006 ; Amori et *al.*, 2007 ; Tan et pillon, 2009].

❖ **Endocannabinoïdes** : L'inhibition du récepteur CB1 des cannabinoïdes endogènes améliore la sensibilité à l'insuline, abaisse la glycémie, et ralentit l'athérosclérose [De-Miguel-Yanes et *al.*, 2011].

II. Plantes Antidiabétiques

1. Introduction

Pour se soigner, l'homme a longtemps eu recours à des remèdes traditionnels à base de plantes (tisanes, poudres, décoctions), administrées par inhalations, cataplasmes, massages ou encore par voie orale.

La phytothérapie est une thérapeutique alternative ou parallèle dans beaucoup de maladies aiguës et chroniques. Elle connaît un regain d'intérêt dans de nombreux pays à travers le monde, notamment dans les pays du Maghreb. En effet, un grand nombre de plantes sont utilisées en médecine traditionnelle en Algérie dont certaines pour traiter le diabète.

Depuis des temps immémoriaux, les plantes ont servi comme première source de médicaments pour les hommes, et elles ont continué à fournir à l'humanité, des remèdes thérapeutiques nouveaux et originaux jusqu'à aujourd'hui. L'intérêt de l'étude et de l'utilisation des plantes médicinales a mené à la caractérisation et à l'identification de molécules majeures, et à l'isolation de composés chimiques actifs d'une importance thérapeutique incontestable [Leduc, 2006].

Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), environ 65-80% de la population mondiale dans les pays en développement, en raison de la pauvreté et du manque d'accès à la médecine moderne, dépendent essentiellement des plantes médicinales traditionnelles pour leurs soins de santé primaire. Et malgré les remarquables progrès en chimie organique de synthèse du vingtième siècle, plus de 25% des médicaments prescrits dans les pays industrialisés tirent directement ou indirectement leurs origines des plantes [Newman et al., 2000].

L'approche ethnopharmacologique est d'une grande importance dans ce domaine. Elle permet de recenser les remèdes antidiabétiques et de constituer une base de données de plantes médicinales afin de conserver un savoir ancestral qui s'appuie essentiellement sur une tradition orale. De plus, l'ethnopharmacologie peut conduire à la découverte de nouveaux médicaments pour le traitement du diabète.

De nombreuses plantes sont considérées traditionnellement comme antidiabétiques, certaines sont à l'origine de la mise au point de médicaments tel que la metformine grâce à *Galega officinalis* [Oubré et al., 1997 ; Grover et al., 2002].

2. Ethnopharmacologie et ethnobotanique

L'ethnopharmacologie se définit comme « *l'étude scientifique interdisciplinaire de l'ensemble des matières d'origine végétale, animale ou minérale et des savoirs ou des pratiques s'y rattachant, que les cultures vernaculaires mettent en œuvre pour modifier les états des organismes vivants à des fins thérapeutiques, curatives, préventives ou diagnostiques* » [Dos Santos et Fleurentin, 1990].

La démarche ethnopharmacologique, approche transdisciplinaire, s'intéresse aux connaissances des populations concernant la recherche, la préparation et l'utilisation de remèdes médicinaux traditionnels.

Elle peut nécessiter, dans ces premières étapes, l'intervention de l'ethnobotanique car elle partage avec cette discipline l'étude des interrelations des hommes avec leur environnement et plus particulièrement avec les plantes médicinales.

Ainsi, l'ethnobotanique et l'ethnopharmacologie sont essentielles pour conserver une trace écrite au sein de pharmacopées des médecines traditionnelles dont la transmission est basée sur la tradition orale.

L'ethnopharmacologie peut permettre la découverte de nouvelles substances actives pour l'industrie pharmaceutique. Des principes actifs très employés à l'heure actuelle dans notre médecine moderne sont issus des savoirs médicinaux populaires et traditionnels : des anticancéreux (vincristine, vinblastine, taxol), des antalgiques (morphine, aspirine), des antipaludéens (quinine, artémisinine), des psychotropes (réserpine, mescaline) ou encore des toniques et stimulants cardiaques (digitaline, quinidine).

La découverte de ces substances repose sur la constatation de l'efficacité de certaines plantes issues des différentes pharmacopées (arabo-musulmanes, européennes, indiennes ou chinoises), mais aussi et surtout à partir des observations réalisées sur l'utilisation de plantes au sein des médecines traditionnelles [Gurib-Fakim, 2006].

3. Plantes antidiabétiques

3.1. Dans le monde

Au cours de ces dernières années, l'étude ethnobotanique des plantes utilisées comme antidiabétiques a suscité un grand intérêt. De nombreux travaux de synthèse ont été publiés dans des revues spécialisées dans le domaine des plantes médicinales et diabète (Journal of Ethnopharmacology, Phytomedicine, Phytotherapy Research, Journal of natural products, Diabetes Care, Phytothérapie, Journal of Medicinal Plants Research, Phytomedicine, ...). Ils montrent le grand intérêt qui porte l'utilisation traditionnelle des plantes antidiabétiques dans le monde [Bailey et Day, 1989 ; Ivorra et *al.*, 1989; Rahman and Zaman, 1989; Marles et Farnsworth, 1995; Roman-Ramos et *al.*, 1995; Grover et *al.*, 2002 ; Soumyanath, 2006 ; Eddouks et *al.*, 2007].

Plusieurs enquêtes ethnopharmacologiques et ethnobotaniques ont été menées à travers le monde pour recenser les plantes antidiabétiques utilisées dans les différentes pharmacopées traditionnelles.

Dans ce contexte, Plus 1123 espèces de plantes recensées par les ethno- pharmacologues, sont expérimentées contre le diabète de type 2. Ces plantes représentent 725 genres et 183 familles [Bailey et Day, 1989 ; Marles et Farnsworth, 1995].

Ces plantes, recensées, sont généralement présentées dans des tableaux qui résume le nom scientifique de la plante, la famille, les noms vernaculaires courants utilisés dans la région étudiée, la partie utilisée (plante entière, partie aérienne, tige, racines feuilles, fruits, etc....) , parfois le principe actif (alcaloïdes, glycosides, saponosides, flavonoïdes, etc...), les méthodes de préparation traditionnelle (infusion, décoction, macération, etc..), les animaux utilisés pour les tests (rats, souris, lapin, chien, chat, etc. ...), voie d'administration (orale, intrapéritonéale, intra-vineuse, sous cutanée, etc. ...) type de diabète et agent diabétogène (alloxane, Streptozotocine, etc...), nombre de citation et références bibliographiques.

Le tableau 02 résume quelques études ethnobotaniques et ethnopharmacologiques sur les plantes antidiabétiques dans différentes régions du monde.

Tableau 02 : Résultats de quelques études ethnobotaniques et ethnopharmacologiques sur les plantes antidiabétiques dans différentes régions du monde.

Cantinant	Pays	Région et Références
Afrique	Algérie	Ouest [Allali et <i>al.</i> , 2008] ; Constantine [Hamza, 2011].
	Maroc	Maroc oriental [Ziyyat et <i>al.</i> , 1997] ; Fès-Boublemane [Jouad et <i>al.</i> , 2001] ; Tafilalet (sud-est) [Eddouks et <i>al.</i> , 2002] ; Errachidia (sud-est) [Tahraoui et <i>al.</i> , 2007] ; Meknès-Tafilalet [El Amrani et <i>al.</i> , 1010].
	Nigeria	Sud ouest [Abo et <i>al.</i> , 2008] ; Lagos [Gbolade, 2009] ; générale [Jegade et <i>al.</i> , 2011].
	Tanzanie	Moshi et Mbwambo, 2002.
	Côte-d'Ivoire	N'guessan et <i>al.</i> , 2009.
	Kenya	Est [Lucia et Patrick, 2011]
	Guinée	Baldé et <i>al.</i> , 2006.
	Afrique du Sud	Est [Erasto et <i>al.</i> , 2005, Mahop et Mayet, 2007].
Asie	Jordanie	Lev et Amar, 2002; Wazaify et <i>al.</i> , 2011 ; Alzweiri et <i>al.</i> , 2011.
	Golan et Palestine	Said et <i>al.</i> , 2002; Ali-Shtayeh et <i>al.</i> , 2011
	Malaysia	Husen et <i>al.</i> , 2004
	Inde	Tribus Himalayen [Chhetri et <i>al.</i> , 2005] ; Midnapur [Analava, 2007 ; Singh, 2011] ; autres régions [Grover et <i>al.</i> , 2002 ; Mukherjee et <i>al.</i> , 2006].
	Chine	Jia et <i>al.</i> , 2003 ; Li et <i>al.</i> , 2004.
Amérique	Canada	Québec [Leduc et <i>al.</i> , 2006].
	Mexique	Hernandez-Galicia et <i>al.</i> , 2002 ; Andrade-Cetto et Heinrich, 2005.
	Brésil	Rio Grande do Sul (sud) [Trojan-Rodrigues et <i>al.</i> , 2012]
	Etats Unis	Villa-Caballero et <i>al.</i> , 2010.
	Trinidad et Tobago	Mahabir et Gulliford, 1997.
Europe	Turquie	Elazig [Cakilcioglu et <i>al.</i> , 2011].

Les investigations ethnopharmacologiques sont actuellement centrées sur la validation expérimentale des propriétés curatives, traditionnellement attribuées à ces remèdes. Dans 81% des cas, les indications traditionnelles de plantes antidiabétiques ont été expérimentalement confirmées [Marles et Farnsworth, 1995]. Certaines de ces plantes, dont

l'activité pharmacologique a été confirmée sur des modèles animaux, ont également fait l'objet de plusieurs études cliniques [Ernst, 1997].

Pour plusieurs plantes, les composés actifs responsables de l'activité pharmacologique ont été identifiés et isolés et les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans les effets thérapeutiques ont été partiellement ou complètement élucidés [Lamba et *al.*, 2000].

Une fois isolés et purifiés, ces composants chimiques peuvent être utilisés tels quels, ou légèrement modifiés afin d'obtenir des composés plus stables, plus solubles ou encore à effet thérapeutique meilleur.

3.2. En Algérie

L'Algérie, de part sa situation géographique, bénéficie d'un climat très diversifié, les plantes poussent en abondance dans les régions côtières, montagneuses et également sahariennes. Ces plantes constituent des remèdes naturels potentiels qui peuvent être utilisés en traitement curatif et préventif [Mahmoudi, 1987 ; Belouad, 1998].

Les plantes médicinales trouvent encore leurs indications thérapeutiques dans le traitement de plusieurs maladies en Algérie, y compris le diabète.

Des enquêtes ethnobotaniques récentes effectuées dans le but de répertorier les plantes médicinales antidiabétiques dans l'Ouest Algérien [Allali et *al.*, 2008] et l'Est Algérien [Hamza, 2011], soulignent l'importance qu'occupe ce patrimoine végétal dans la pharmacopée traditionnelle et surtout dans le traitement du diabète.

Dans la région de Tlemcen, les informations ethnobotaniques recueillies par Benmehdi en 2000 confirment l'importante dépendance de la population locale vis-à-vis les plantes médicinales pour traiter le diabète. Plus de 80 espèces de plantes médicinales ont été répertoriées dans cette région et sont utilisées seules ou en combinaison avec les médicaments de synthèses [Benmehdi, 2000].

4. Modes d'actions des plantes antidiabétiques

Une très grande variété de mécanismes est impliquée dans la baisse du niveau de glucose dans le sang. Ceci est dû à la grande variété de classes chimiques des constituants hypoglycémiants provenant des plantes. Certains de ces composés se révèlent véritablement hypoglycémiants et pourraient avoir un potentiel thérapeutique, alors que d'autres produisent simplement une hypoglycémie comme effet parallèle de leur toxicité, particulièrement hépatique [Jarald et *al.*, 2008].

L'activité antidiabétique des plantes peut dépendre de plusieurs mécanismes [Jarald et *al.*, 2008 ; Kashikar et Kotkar , 2011 ; Singh et *al.*, 2012]:

- Réduction de la résistance à l'insuline ;
- Stimulation de la sécrétion d'insuline à partir des cellules β ou/et inhibition du processus de dégradation de l'insuline ;
- Apport de quelques éléments nécessaires comme le Calcium, le Zinc, le Magnésium, le Manganèse et le Cuivre pour les cellules β ;
- Régénération ou/et réparation des cellules pancréatiques β lésées ;
- Effet protecteur de la destruction des cellules β ;
- Augmentation le nombre de cellules β dans les îlots de Langerhans ;
- Inhibition de la réabsorption rénale du glucose ;
- Inhibition de β -galactosidase, α -glucosidase et α -amylase ;
- Prévention du stress oxydatif, qui peut être impliqué dans le dysfonctionnement des cellules β ;
- Stimulation de la glycogénèse et de la glycolyse hépatique ;
- Diminution des activités du cortisol.

Le tableau 03 présente quelques modes d'action des plantes antidiabétiques.

Tableau 03 : Modes d'actions de quelques plantes antidiabétiques [Kashikar et Kotkar, 2011 ; Sudha et *al.*, 2011 ; Singh et *al.*, 2012].

Noms scientifiques	Familles	Partie utilisée	Modes d'action et références
<i>Catharanthus roseus</i> (L.). G. Don	Apocynacées	Feuilles	Stimule la sécrétion d'insuline à partir des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas [Nammi et <i>al.</i> , 2003].
<i>Citrullus colocynthis</i> L.	Cucurbitacées	Graines	Stimule la sécrétion d'insuline [Nmila et <i>al.</i> , 2002].
<i>Coccinia grandis</i> L. Voigt.	Cucurbitacées	Fruits	Stimulation de la glycogénèse hépatique [Shibib et <i>al.</i> , 1993].
<i>Mangifera indica</i> L.	Anacardiacees	Fruits, Feuilles	Stimulation de la glycogénèse hépatique [Bhowmik et <i>al.</i> , 2009].
<i>Nerium oleander</i> L.	Apocynacées	Feuilles	Inhibition α -glucosidase [Ishikawa et <i>al.</i> , 2007].
<i>Punica granatum</i> L.	Lythracées	Fleurs	Inhibition α -glucosidase [Li et <i>al.</i> , 2005].
<i>Morus alba</i> L.	Moracées	Feuilles	Augmentation le nombre de cellules β dans les îlots de Langerhans [Mohammadi et Naik, 2008].
<i>Aegle marmelos</i>	Rutacées	Feuilles	Stimule la captation du glucose par les cellules [Sharma et <i>al.</i> , 2007]. Réduire la résistance à l'insuline [Sharma et <i>al.</i> , 2011].
		Fruits	Effet protecteur sur les cellules β du pancréas [Kamalakkannan et Prince, 2005].
<i>Ervatamia microphylla</i>	Apocynacées	Feuilles	stimule la différenciation des cellules progénitrices pancréatiques [Kojima et Umezawa, 2006].
<i>Amaranthus esculents</i>	Amarantacées	Plante entière	Diminution des activités du cortisol [Gholap et Kar , 2004].

5. L'alimentation et son rôle préventif face au diabète de type 2

Les traitements pharmacologiques sont nécessaires, mais souvent restent inadéquates pour prévenir l'incidence et les complications du diabète de type 2. L'activité physique, la perte de poids et le régime peuvent prévenir le diabète et ses complications. Les plantes utilisées dans l'alimentation contribuent également à retarder le délai d'apparition du diabète de type 2. En prévention secondaire, les plantes médicinales ont aussi des rôles bénéfiques pour diminuer les facteurs de risque associés aux complications diabétiques [Ferlié, 2011].

La perte de poids qui survient lors d'un programme alimentaire hypocalorique équilibré réduit la résistance à l'insuline. Certains modèles alimentaires améliorent également la sensibilité à l'insuline, indépendamment de la perte de poids. Le développement de la résistance à l'insuline au fil des années semble être lié, en partie, au moins aux habitudes alimentaires [Makoundou et Golay, 2007].

De nombreux nutriments sont capables d'influencer la sensibilité à l'insuline, il est donc possible d'envisager une alimentation adaptée en fonction du contexte clinique.

Notre cuisine est caractérisée par sa diversité et sa richesse en espèces végétales utilisées à la fois comme ingrédients alimentaires et pour leurs propriétés thérapeutiques.

Les oranges amères (*Citrus aurantium* L. var. amara), les citrons (*Citrus limon* (L.)), les mandarines (*Citrus reticulata* Blanco), les pamplemousses (*Citrus paradisi* Macfad.) familles des Rutacées, sont très utilisés pour leurs huiles essentielles et ils sont aussi source de pectines et de flavonoïdes, principalement des hétérosides de flavanones : hespéroside (hespéridine), naringoside (naringine), ériodictyoside, ériocitroside.

Il a été démontré que l'hespéridine et la naringine diminuaient l'hyperglycémie, en régulant les activités des enzymes hépatiques du métabolisme du glucose, impliquées dans la glycolyse et la gluconéogenèse [Jung et al., 2006].

L'extrait des navets *Brassica rapa* L. (Brassicacées) montre un effet antidiabétique en relançant le métabolisme glucidique.

De plus, l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, associée à la diminution du poids du tissu adipeux et de la taille des adipocytes, laissent suggérer que *Brassica rapa* est un aliment qui pourrait améliorer l'homéostasie du glucose chez les diabétiques de type 2 [Jung et al., 2008].

6. Principes actifs à effets antidiabétiques

Les plantes ont une importance capitale pour la survie de l'homme et des différents écosystèmes. Elles renferment une part importante des composés qui interviennent dans l'ensemble des réactions enzymatiques ou biochimiques ayant lieu dans l'organisme. On distingue ainsi deux groupes de métabolites: les métabolites primaires et les métabolites secondaires [Hartmann, 2007].

La pharmacie utilise encore une forte proportion de médicaments d'origine végétale et la recherche trouve chez les plantes des molécules actives nouvelles ou des matières premières pour la hémisynthèse de composés actifs. L'isolement de principes actifs a contribué à l'amélioration des connaissances des structures, ce qui a permis de passer progressivement d'une phytothérapie traditionnelle souvent empirique, acceptée parfois avec une certaine méfiance à une thérapie moderne, acceptée scientifiquement.

Il existe plus de 200 000 métabolites secondaires, dont plus de 200 présentent une activité hypoglycémiant [Marles et Farnsworth, 1995 ; Lamba et *al.*, 2000 ; Sanjay, 2002].

Ainsi un certains nombres de groupes, tels que des alcaloïdes, des saponines, des flavonoïdes des glycosides, des polysaccharides, des peptidoglycanes, acides aminés et d'autres obtenus à partir de diverses sources végétales, semblent avoir des effets, d'une importance particulière, dans le traitement du diabète [Mukherjee et *al.*, 2006 ; Soumyanath, 2006].

6.1. Les flavonoïdes

Le terme flavonoïde rassemble une très large gamme de composés naturels appartenant à la famille des polyphénols. Leur fonction principale semble être la coloration des fleurs, des fruits et parfois des feuilles (au-delà de la chlorophylle, des caroténoïdes et des bêtaines), assurant ainsi la protection des tissus contre les agressions des ultraviolets [Bruneton, 1999 ; Rajnerayanama et *al.*, 2001].

Les flavonoïdes sont des dérivés du noyau flavone ou 2-phenyl chromone portant des fonctions phénols libres, éthers ou glycosides. Le noyau flavone est lui même un dérivé du noyau flavane de base [Bruneton, 1999].

Les flavonoïdes sont des polyphénols complexes dont la structure est constituée de deux noyaux aromatiques (noyaux A et B) et d'un hétérocycle oxygéné, cycle C [Bruneton, 1999].

Les flavonoïdes se répartissent en quinze familles de composés, dont les plus importantes sont les suivantes : flavones, flavonols, flavanones, flavanonols, isoflavones, isoflavanones, chalcones, auronnes et anthocyanes [Harborne et Williams, 2000 ; Kuresh et *al.*, 2002].

Les composés de chaque sous classe se distinguent par le nombre, la position et la nature des substituants sur les deux cycles aromatiques A et B et le cycle intermédiaire [Julies et Christin, 2002].

Les flavonoïdes se rencontrent à la fois sous forme libre ou sous forme d'hétérosides qui résultent de la combinaison du groupe réducteur d'un ose avec une substance non glucidique [Gerhard, 1993].

❖ **Les flavonoïdes à effet antidiabétique** (Tableau 04)

Tableau 04 : Les flavonoïdes à effet antidiabétique.

Plante	Familles	Partie utilisée	Activité sur	Références
<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	Fabacées	Racines	Souris KK-A diab. obèse	Nakagawa et <i>al.</i> , 2004
<i>Eugenia jambolana</i> L.	Myrtacées	graines	Souris diab. STZ	Sharma et <i>al.</i> , 2008
<i>Eriobotrya japonica</i> (Thunb.)Lindl.,	Rosacées	Feuilles	Souris diab. STZ	Lü et <i>al.</i> , 2009
<i>Coreopsis tinctoria</i> Nutt.	Astéracées	Fleurs	Rats diab. STZ	Dias et <i>al.</i> , 2010
<i>Selaginella tamariscina</i> (Beauv)	Selaginellacées	Plante entière	Rats diab. STZ	Zheng et <i>al.</i> , 2011

Diab : diabétiques ; STZ : Streptozotocine

6.2. Les saponosides

Les saponosides constituent un vaste groupe d'hétérosides très fréquents chez les végétaux. Ils sont caractérisés par leurs propriétés tensioactives. Ils se dissolvent dans l'eau en formant des solutions moussantes. La plupart des saponosides présentent des propriétés hémolytiques.

Les saponosides peuvent être classés en deux groupes selon la nature de leur génine: saponosides à génine stéroïdiques et saponosides à génine triterpéniques [Bruneton, 1999].

❖ Les saponosides à effet antidiabétique (Tableau 05)

Tableau 05 : Les saponosides à effet antidiabétique.

Plante	Familles	Partie et principe active	Activité sur	Références
<i>Beta vulgaris</i> L.	Chénopodiacées	Racines (<i>Betavulgarosides II et IV et oleanane triterpenoide saponins</i>)	Rats diab. surcharge en glucose	Murakami et al., 1999
<i>Anabasis articulata</i> (Forssk) Moq	Chénopodiacées	feuilles	Souris diab. alloxane	Kambouche et al., 2009
<i>Panax notoginseng</i> (Burk) F.H. Chen	Araliacées	Racines (<i>notoginsenoside et ginsenoside</i>)	Souris KK-Ay et souris C57BL/6J	Yang et al., 2010
<i>Citrullus colocynthis</i> L.	Cucurbitacées	Graines	Rats diab. STZ	Benmehdi et al., 2011
		Epicarpe	Lapin normaux	Abdel-Hassan et al., 2000
<i>Momordica charantia</i> L.	Cucurbitacées	Fruits (cinq composés testés)	<i>In vitro</i> sur cellule β MIN6	Keller et al., 2011
<i>Entada phaseoloides</i> L. Merr.	Légumineuse	graines	Rats diab. STZ	Zheng et al., 2012

Diab : diabétiques ; STZ : Streptozotocine.

6.3. Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des substances organiques d'origine naturelle, le plus souvent végétales, azotés, basiques, doués, à faible dose, de propriétés pharmacologiques marquées [Paris et Hurabielle, 1981].

Les alcaloïdes sont des composés présents essentiellement chez les Angiospermes (peu nombreux chez les Monocotylédones et très répandus chez les Dicotylédones).

Ils sont exceptionnels chez les bactéries, assez rares chez les champignons, existent chez les animaux et se trouvent également chez les organismes marins (les éponges) [Bruneton, 1999].

❖ Propriétés physico-chimiques

- ont des masses molaires variant de 100 à 900 daltons ;
- sont le plus souvent des solides cristallisables ;
- quelques uns sont liquides à la température ordinaire (alcaloïdes généralement non oxygénés) ;
- rarement colorés ;
- presque toujours capables de dévier la lumière polarisée ;
- sont des composés à caractère basique; ils donnent des sels avec les acides minéraux (Chlorhydrates, sulfates, nitrates, ...) ou organiques (tartrates, sulfamates, maléates,...) ;
- la solubilité des alcaloïdes dans les différents solvants varie en fonction du pH. Sous forme de bases : ils sont solubles dans les solvants organiques non polaires (benzène, éther éthylique, chloroforme, chlorure de méthylène,...), soluble dans les alcools de titre élevé et insoluble ou très peu soluble dans l'eau. Au contraire, les sels d'alcaloïdes sont insolubles dans les solvants organiques apolaires et solubles dans les solvants organiques polaires et dans l'eau.
- la basicité des alcaloïdes est très variable, elle est en fonction de la disponibilité du doublet libre de l'azote.
- la basicité est un facteur d'instabilité pour ses molécules qui, à l'état de base et en solution, sont sensibles à la chaleur, à la lumière et à l'oxygène.
- les alcaloïdes précipitent avec certains réactifs spécifiques (réactifs des alcaloïdes). Ces réactions de précipitation ont lieu en milieu aqueux légèrement acide [Paris et Hurabielle, 1981 ; Bruneton, 1999].

❖ Les alcaloïdes à effet antidiabétique (Tableau 06)

Tableau 06 : Les alcaloïdes à effet antidiabétique.

Plante	Familles	Partie et principe active	Activité sur	Références
<i>Tecoma stans</i>	Bignoniacées	Feuilles (tecomine, tecostanine)	Lapins diab.	Hammouda et Amer, 1966
		Feuilles (Tecomine)	Adipocytes isolés	Costantino et al., 2003
<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.	Fabacées	Graines (Trigonelline)	Rats diab. alloxane	Shani et al., 1974
<i>Lupinus termis</i>	Fabacées	Graines (Qinolizidine : 2-thionosparteine)	Rats diab.	Shani et al., 1974 ; Bobkiewicz-Kozłowska et al., 2007
<i>Momordica charantia</i>	Cucurbitacées	Partie aérienne	Patients avec diab. Type 2	Leatherdale et al., 1981
		Graines (vicine)	Rats normaux	Raman et lau, 1996
<i>Allium cepa</i> L.	Amarantacées	Diphenylamine	Lapins	Krawaya et al., 1984
<i>Papaver somniferum</i>	Papavéracées	Fruits (Morfine, papaverine)	Cellule β pancréatique	Hill et al., 1987
<i>Ervatamia microphylla</i>	Apocynacées	Feuilles (conophylline)	Cellule AR42J pancréatique	Kojima et Umezawa, 2006
			Cellule pancréatique porcine	Kawakami et al., 2010
<i>Capparis decidua</i> (Forsk) Edgew.	Capparidacées	Fruits (alcaloïdes totaux)	Rats diab. STZ	Sharma et al., 2010
<i>Ziziphus oxyphylla</i> Edgw	Rhamnacées	Cyclopeptide	<i>In vitro</i> inhibiteur α -glucosidase	Choudhary et al., 2011
<i>Tinospora cordifolia</i> (Willd.)	Menisperacées	Ecorces (Palmatine, Jatrorrhizine et Magnoflorine)	Cellules RINm5F Hépatocytes isolés Rats normaux HGPO	Patel et Mishra, 2011

Diab : diabétiques ; STZ : Streptozotocine ; HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale.

6.4. Les glycosides (Hétérosides)

Les glycosides sont des substances organiques complexes qui résultent de l'établissement d'une composante osidique et d'une composante non osidique (aglycone ou la génine) [Bruneton, 1993].

Il existe un très grand nombre d'hétérosides végétaux. Certains sont très répandus tandis que l'existence d'autres est limitée à quelques centaines d'espèces ou même à un seul genre ou à une seule espèce [Guignard et *al.*, 1985].

❖ Types et classification des glycosides

La nature des glycosides est très diverse, tant en raison du mode de liaison entre la génine et le (s) ose(s) :

- O-hétérosides : liaison entre la fonction réductrice de l'ose et un groupement hydroxyle (alcoolique ou phénolique) de l'aglycone.
- S- hétérosides : liaison entre fonction réductrice de l'ose et un thiol.
- N-hétérosides: liaison entre la fonction réductrice de l'ose et un groupement aminé.
- C-hétérosides: chez quelques oses, la liaison entre la génine et l'ose se fait de carbone à carbone [Guignard et *al.*, 1985].

❖ Les oses des hétérosides

Les oses qui entrent dans la constitution des glycosides sont divers : fréquemment c'est le D-glucose (d'où le nom de glucosides), mais ils peuvent être un autre hexose (fructose, galactose, mannose), un pentose (arabinose, xylose, ribose) très souvent un méthylpentose (rhamnose) et, chez les hétérosides cardiotoniques, un désoxyose (digitoxine, cymarose, digitalose).

La disposition des sucres peuvent se faire différemment : les oses sont rattachés isolément à la génine en plusieurs points ou le plus souvent en un seul point (dans ce cas, ils forment une chaîne polyosidique langue de 2 oses (primevérose, rutinose, gentiobiose), 3 oses (strophanthotriose, scillatriose), de 4 oses, parfois même jusqu'à 7 oses disposés les uns des autres [Guignard et *al.*, 1985].

❖ Glycosides à effet antidiabétique (Tableau 07)

Tableau 07 : Les glycosides à effet antidiabétique.

Plantes	Familles	Partie et principe active	Activité sur	Références
<i>Ficus bengalensis</i>	Moracées	Écorce de tige	Rongeurs sains	Brahmachari et Augusti, 1964
<i>Eriobotrya japonica</i> (Thunb.) Lindl.	Rosacées	Feuilles (Sesquiterpène)	Souris diab.	De- Tommasi et al., 1991
<i>Polygala senega</i> L.	Polygalacées	Rhizome (glycosides triterpenoïde)	Souris normaux	Kako et al., 1997
<i>Polygonatum odoratum</i>	Asparagées	Bulbe (glycosides steroïdique)	Rats pancréa-tectomie	Choi et Park, 2002
<i>Gymnema sylvestere</i> R.Br.	Asclépiadacées	Feuilles	Lapins diab.	Shanmugasundaram et al., 1983
<i>Momordica charantia</i>	Cucurbitacées	Partie aérienne B-sisterol-D-glycosides, stigomdine glucose	Patients diab.type2	Leatherdale et al., 1981
<i>Momordica foetida</i>	Cucurbitacées	Partie aérienne	Patients diab.type2	Olaniyi, 1975
<i>Aralia elata</i>	Araliacées	Écorce des racines Elatoside G, H, I	Rats HGPO	Yoshikawa et al., 1995
<i>Citrullus colocynthis</i>	Cucurbitacées	Épicarpe	Lapins normaux	Abdel-Hassan et al., 2000
		Graines	Rats diab. STZ	Azzi et al., 2009

diab : diabétiques ; STZ : Streptozotocine ; HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale.

7. Toxicité des plantes antidiabétiques

Un toxique, est une substance capable de perturber, immédiatement ou à terme, de façon passagère ou durable, le fonctionnement normal d'un organisme vivant, pouvant aller jusqu'à sa suppression complète et amener la mort [Viala et Botta, 2007].

La toxicité des plantes médicinales peut être liée à des mélanges de composés actifs qu'elles contiennent, leurs interactions avec d'autres herbes, les médicaments et les contaminants.

Les plantes contiennent des mélanges complexes de terpènes, alcaloïdes, des saponines et autres substances chimiques. Ce qui augmente le risque de réactions indésirables par leurs

effets additifs ou synergiques des interactions chimiques [Trevoux et *al.*, 2000 ; Saad et *al.*, 2006].

Plus de 377 espèces associées au traitement de diabète sucré sont considérées toxiques [Marles et Farnsworth, 1995], ces plantes peuvent entraîner une chute trop brutale de la glycémie avec malaise hypoglycémique, voire coma, au même titre que l'insuline ou les autres médicaments hypoglycémifiants, surtout si ces plantes sont associées à un traitement déjà existant et qui équilibrait le diabète.

L'hypoglycémie provoquée est accompagnée d'un effet β -bloquant adrénergique et d'une hépatotoxicité [Marles et Farnsworth, 1995].

La toxicité est une notion relative et varie en fonction de la partie de la plante étant extraite ou mangée et les quantités prises. Cependant, il est essentiel que les composés de l'extrait brut soient testés pour leur toxicité, bien que la plupart des tests ne mesurent actuellement que la toxicité aiguë. Ces tests ne fournissent pas d'informations sur les réactions indésirables qui pourraient résulter de l'exposition à long terme de ces espèces [Soumyanath, 2006].

La toxicité d'une substance au niveau de l'organisme dépend de la nature de la substance, de la dose et de la durée d'exposition, des différents facteurs liés à l'individu (sexe, âge, état nutritionnel et hormonal), des facteurs environnementaux et de l'exposition simultanée ou antérieure à d'autres produits chimiques. Les facteurs propres à chaque individu peuvent modifier l'absorption, la distribution, l'excrétion, les transformations métaboliques et la sensibilité du récepteur dans l'organe cible [Tron et *al.*, 2002].

III. Plantes Étudiées

1. La figue (*Ficus carica*)

Ficus carica est communément appelé "la figue". La figue est le fruit du figuier, un arbre de la famille des moracées, qui est l'emblème du bassin méditerranéen où il est cultivé depuis des millénaires [El-Khaloui, 2010].

La figue, fruits très ancien, est connu partout dans le monde et dont l'histoire commence depuis l'antiquité, elle est reconnue comme fruit sacré et figure dans tous les livres saints. Elle est citée dans la "Sourate Attine" du Coran. La culture des figues dans leur mère patrie l'Anatolie, remonte à 3 000 - 2 000 ans avant Jésus Christ. Avec le temps, elle s'est répandue dans tout le bassin méditerranéen [Jeddi, 2009].

1.1. Noms vernaculaires

Arabe: karma, Karmoss, El Bacoor;

Français : Fiquier, figue ;

Anglais: elding fig, fiku (Figure 01).



Figure 01 : Figs (*Ficus carica*) ; Fruits, feuilles et fruits séchés [Chawla et al., 2012].

1.2. Taxonomie

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

1.3. Description morphologique

Ficus constitue l'un des plus grands genres de plantes médicinales avec environ 750 espèces de plantes ligneuses, des arbres et des arbustes. Elles sont surtout présentes dans les régions subtropicales et tropicales à travers le monde [Raj et Baby, 2011]. La variabilité morphologique des Ficus est impressionnante. Toutes ces espèces produisent des faux fruits appelés figue. Ces plantes produisent toutes du latex, et certaines sont utilisées pour la production de caoutchouc [Jander et Machado, 2008].

Le figuier est un arbre de forte capacité de régénération végétative et de forte productivité. Il produit les fruits sans production de fleurs visibles. Sa production est de deux types: figues de première récolte ou figues fleurs (El-Bacoor) et figues de deuxième récolte figues d'automne (Karmoss).

Les figues fleurs sont formées sur les rameaux défeuillés de l'année précédente. Elles passent l'hiver au stade 'grain de poivre' pour reprendre leur développement au printemps. Elles ne nécessitent pas de pollinisation.

Les figues d'automne sont formées à l'aisselle des feuilles des rameaux en croissance.

Certaines espèces ne produisent que les figues d'automne et sont appelées 'Unifères'. D'autres donnent en plus une production de figues fleurs et sont de type 'Bifère' [Ouakbli, 2003].

La figue n'est pas un vrai fruit, mais un réceptacle charnu (le synconium) qui abrite un grand nombre de petites graines (akènes). Lorsque la fécondation se fait, le réceptacle gonfle et les fleurs deviennent les petites graines qui forment le fruit [Haesslein et Oreiller, 2008].

La figue est composée d'une pellicule (peau ou épiderme), une pulpe composée d'un réceptacle contenant les graines (akènes), un ostiole (œil ou opercule) et un pédoncule (Figure 02) [Haesslein et Oreiller, 2008].

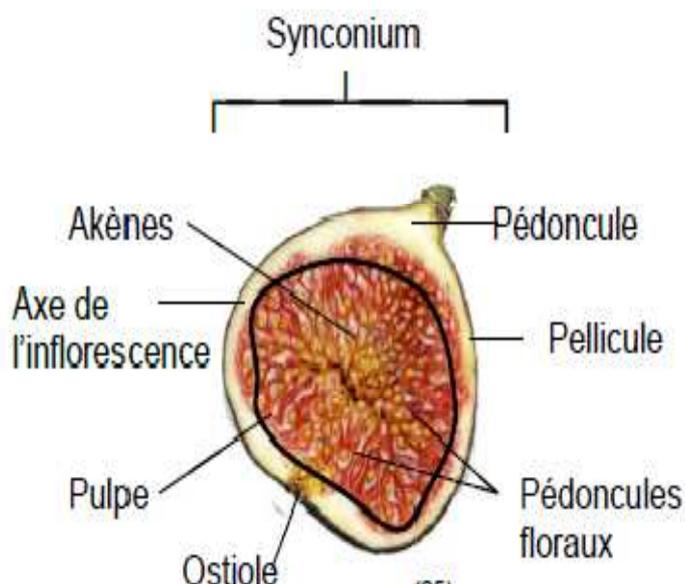


Figure 02: Coupe d'une figue [Haesslein et Oreiller, 2008].

1.4. Répartition géographique

La figue est le fruit du figuier, un arbre, originaire du bassin méditerranéen oriental et de l'Asie. Elle est maintenant couramment cultivée dans tous les pays tropicaux et subtropicaux [Stover, 2007].

La figue est distribuée au Sud-est d'Asie et dans la région méditerranéenne (de la Turquie en Est à l'Espagne et le Portugal à l'Ouest et le Maroc, Algérie et Tunisie au Sud), elle est également cultivée commercialement dans certaines parties des Etats-Unis, en Chili, en Inde, en Chine et en Japon [Chawla et *al.*, 2012].

1.5. Composition chimique et nutritionnelles

Les figues contiennent des niveaux élevés des polyphénols, des flavonoïdes et des anthocyanes [Solomon et *al.*, 2006 ; Del Caro et Piga, 2008; Piga et *al.*, 2008 ; Veberic et *al.*, 2008]. Elles sont riches en minéraux et en sucres [Yahata et Nogata, 1999; Vinson, 1999 ; Aljane et *al.*, 2007], principalement du fructose (56%) et du glucose (43%) [Melgarejo et *al.*, 2003 ; Çalisikan et Polat, 2011]. Elles contiennent aussi des phytostérols (Sitostérol, campestérol, stigmastérol et fucostérol) et des acides gras (acide myristique C14 :0, acide palmitique C16 :0, acide stéarique C18 :0, acide oléique C18 :1(9), acide linoléique C18 :2 (9, 12) et acide linoléique C18: 3(9, 12, 15) [Jeong et Lachance, 2001].

Elles sont reconnues pour avoir de nombreux composés bioactifs tels que l'arabinose, les β amyriines, β -carotènes, β sitostérols, xanthotoxol et des glucosides [Gilani et *al.*, 2008].

La figue est un aliment très nourrissant. Elle est riche en vitamines, éléments minéraux, l'eau, graisses et elle est l'une des sources végétales les plus élevées de calcium et de fibres.

Comparée aux autres fruits, la figue constitue une bonne source de vitamines (Vitamine C, B1, B2, B5, PP) et de sels minéraux (Calcium, potassium, phosphore et magnésium).

Les fibres alimentaires sont très abondantes dans la figue, puisqu'elles atteignent 2,3g aux 100 g de figue fraîche et 8g aux 100g de figue sèche.

A l'état frais, la figue renferme en moyenne 80% d'eau et 13% de sucres, après séchage les sucres dépassent les 53% [El-Khaloui, 2010].

A noter que le séchage des fruits entraîne une perte sensible de vitamine C. Dans le cas de la figue, cela n'a guère d'importance, puisqu'il s'agit d'un fruit qui en renferme peu à l'état frais (Tableau 08).

Tableau 08: Composition de la figue fraîche et sèche en éléments nutritionnels (composition moyenne pour 100 g net*) [CIQUAL-CNEVA, 1993].

Constituants	Figue Fraiche	Figue sèche
Energie (Kcal)	54,0	224,0
Eau (g)	79,5	25,0
Glucides (g)	13,0	53,0
Protéines (g)	0,90	3,2
Lipides (g)	0,2	1,2
Fibres alimentaires (g)	2,3	8,0
Vitamine C : acide ascorbique (mg)	5,0	1,0
Provitamine A : carotène (mg)	0,046	0,08
Vitamine B1 : thiamine (mg)	0,05	0,08
Vitamine B2 : riboflavine (mg)	0,05	0,09
Vitamine PP : niacine (mg)	0,46	0,80
Vitamine B5 : acide pantothénique (mg)	0,30	0,44
Vitamine B6 : pyridoxine (mg)	0,11	0,22
Calcium (mg)	60,0	160,0
Potassium (mg)	232	770,0
Sodium (mg)	3,0	14,0
Phosphore (mg)	23	71,0
Magnésium (mg)	18	62,0
Fer (mg)	0,78	2,5

* Il s'agit d'une composition moyenne donnée à titre indicatif : les valeurs sont à considérer comme des ordres de grandeur, susceptibles de varier selon les variétés, la saison, le degré de maturité, les conditions de culture, etc.

1.6. Utilisations thérapeutiques

Différentes parties de la plante comme l'écorce, les feuilles, les pousses tendres, les fruits, les graines, et le latex sont médicalement importantes.

Son fruit, racines et feuilles sont utilisés dans le système natif de la médecine dans divers troubles gastro-intestinaux tels que (coliques, indigestion, perte d'appétit et la diarrhée), troubles respiratoires (maux de gorge, la toux, l'asthme et les problèmes bronchiques), inflammatoire, troubles cardio-vasculaires, les maladies ulcéreuses, les maladies du foie, le diabète, la gingivite, la grippe et les cancers [Serraclara et *al.*, 1998 ; Rubnov et *al.*, 2001; McGovern, 2002 ; Gilani et *al.*, 2008 ; Chawla et *al.*, 2012].

Les figues ont été étudiées et prouvées leurs effets antioxydant, antiviral, antibactérien, hypoglycémiant, hypocholestérolémiant, hypotriglycéridémiant, anthelminthiques, spasmolytique, antiplaquettaire et anticancéreux [Dominguez et *al.*, 1996 ; Perez et *al.*, 1999 ; Canal et *al.*, 2000 ; Rubnov et *al.*, 2001 ; Wang et *al.*, 2004 ; Jeong et *al.*, 2005 ; Vinson et *al.*, 2005 ; Solomon et *al.*, 2006 ; Wang et *al.*, 2008 ; Yang et *al.*, 2009].

Le latex, libéré lors de la cueillette des fruits, a été utilisé pour traiter les tumeurs de la peau et les verrues [Rubnov et *al.*, 2001 ; Gilani et *al.*, 2008].

2. La coloquinte *Citrullus colocynthis* L. Schard, Linnaea 12 : 414 (1838) Cucurbitacées

2.1. Noms vernaculaires

Arabe: Handal, Hadag, Handhal; Hantal, Hadjja;

Berber : Taberka, Tefersite, Tadjellet,

Français : coloquinte, chicotin

Anglais : Colocynth, bitter apple, bitter gourd, egusi [John et Cincinnati, 1898 ; Merad Chiali, 1973 ; Batanouny et *al.*, 1999].

2.2. Taxonomie

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

2.3. Description morphologique

C'est une plante rampante herbacée, annuelle ou vivace :

- Les tiges angulaires, rugueuses, rampantes ou migrantes et rudes ;
- Les feuilles de 5 à 10 cm de longueur, ont un limbe découpé en 5 à 7 lobes ;
- Les fleurs jaune verdâtre, monoïques à sexes séparés, solitaires, apparaissent l'été entre Mai et Août à l'aisselle des feuilles. La corolle de couleur jaune comporte cinq lobes ;
- Les fruits sphériques de 7 à 10 cm de diamètre, ressemblant à une petite pastèque, de couleur verte panachée de jaune clair, devient complètement jaune à maturité. La chair légère, spongieuse, de couleur jaune orangé. Une plante produit 15 à 30 fruits (Figure 03) ;
- Les graines de petite taille (6mm de longueur), ovoïdes et aplaties, lisse, de couleur variant de l'orange au brun noirâtre et ont une saveur amère [John et Cincinnati, 1898 ; Duke, 1983].

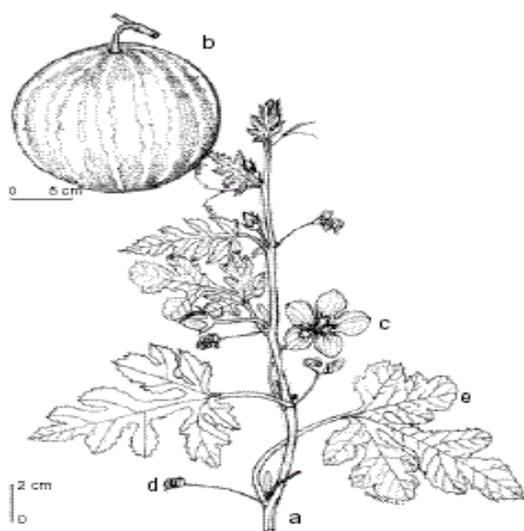


Figure 03: Coloquinte *Citrullus Colocynthis*.

a = rameau ; b = fruit ; c = fleur mâle; d = vrille; e = feuille [Zoro et *al.*, 2003]

2.4. Répartition géographique

La coloquinte, originaire des sols arides, est très fréquente dans les régions tropicales humides ou modérément sèches, elle est peu présente dans les zones tempérées [Bruneton, 1996]. Elle occupe une région très vaste qui s'étend du Nord Africain, du Sahara, Egypte, Arabie Saoudite jusqu'au Inde, ainsi que la région méditerranéenne [John et Cincinnati, 1898 ; Batanouny et *al.*, 1999].

2.5. Actions thérapeutiques

Les graines de la coloquinte sont largement répandus dans la médecine traditionnelle, car elles possèdent diverses propriétés thérapeutiques : purgatives, anti-tumorale [Darwish-Sayed et al., 1973 ; Ziyayat et al., 1997 ; Abdel-Hassan et al., 2000 ; Al-Yahya et al., 2000], anti-inflammatoire [Barth, et al., 2002 ; Al Ghaithi et al., 2004], antirhumatismal [Adam et al., 2001], laxative [Al Faraj, 1995 ; Ziyayat et al., 1997], contre les troubles urogénitaux, la leucémie, l'ictère, la fièvre, l'ascite, les désordres biliaires, les hémorroïdes [Duke, 1978; Ziyayat et al., 1997] et constipation, l'œdème, les infections bactériennes et le cancer [Delazar et al., 2006].

Les racines sont employées dans les traitements de l'ictère, les maladies urinaires et le rhumatisme, les douleurs de joint, l'inflammation et extérieurement dans les maladies ophtalmiques.

Les feuilles sont employées pour le traitement de l'ictère et l'asthme [Baquare et Tasnif, 1984 ; Kirtikar et Basu, 1984]. Elles sont utilisées contre l'hémorragie, prescrites pour soulager les douleurs des membres inférieurs, le dos et les articulations [Banarjee et Dandiya, 1967].

L'huile extraite à partir des graines est employée pour traiter des morsures (de serpent, de scorpion), épilepsie, pour favoriser la croissance de cheveux et pour noircir les cheveux gris [Roy et al., 2007].

Plusieurs effets thérapeutiques des différentes parties de la coloquinte ont été recherchés scientifiquement au laboratoire *in vivo* et *in vitro* (Tableau 09).

Tableau 09: Quelques études sur les effets thérapeutiques de la coloquinte (*Citrullus colocynthis*) à travers le monde.

Région	Métabolites / parties utilisées	Effets thérapeutiques	Références
Iran	Flavonoïdes (Fruits)	Pouvoir antioxydant important	Delazar et al., 2006
Arabie Saoudite	Extrait éthanolique (pulpe)	Pouvoir antioxydant puissant contre le stress oxydatif chez les rats rendus diabétiques par l'alloxane.	Dallak et Bin-Jaliah, 2010
	Glycoside triterpène Cucurbitacines E et I (Fruits)	Pouvoir anticancéreux (Carcinome hépatocellulaire)	Ayyad et al., 2012

Inde	Extrait méthanolique (Fruits)	Pouvoir antioxydant	Kumar et al., 2008
	Extrait méthanolique (graines)	Antiulcéreux	Gill et al., 2011
Soudan	graines	Activité cancérogène après administration épicutanée chronique aux Souris	Habs et al., 1984
Egypte	Cucurbitacine E (Fruits)	Une activité antiallergique (un effet inhibiteur sur l'oreille : réactions passifs anaphylactiques cutanées comme un modèle de type I allergique chez la souris)	Yoshikawa et al., 2007
Tunisie	Extrait aqueux et extrait acétone (différent parties)	Effet antibactérien (sur <i>Escherichia coli</i> et <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) et antifongique (<i>Candida albicans</i> et <i>Candida glabrata</i>)	Marzouk et al., 2009; 2010a.
	Extrait aqueux (différent parties)	Propriété analgésiques et anti-inflammatoire	Marzouk et al., 2010b;
	Extrait aqueux (feuilles)	Effet anticoagulant et anti microbien	Marzouk et al., 2012
Inde	Extrait méthanolique (feuilles)	Activité anti-inflammatoire	Rajamanickam et al., 2010
Pakistan	Extrait méthanolique (fruits)	Anti hémorragique contre les morsures de serpents	Asad et al., 2012
Algérie	Extrait aqueux (fruits)	Activité immunostimulante.	Bendjeddou et al., 2003
	Huile fixe des graines	Anti- hyperlipidémique chez les rats obèses	Meziane et al., 2012
Inde	Extrait d'éther de pétrole (Fruits)	Effets anti diabétiques chez les rats rendus diabétiques par STZ	Jayaraman et al., 2009
	Extrait aqueux, éthanolique et chloroformique (racines)	Effet hypoglycémiant sur des rats normaux et rendus diabétiques par l'alloxane	Agarwal et al., 2012
Egypte	Extrait des graines	Effets hypoglycémiant, hypolipémiant chez les rats normaux et rendus diabétiques par STZ	Abdel- Baky et al., 2009
Iran	Poudre (Fruits)	Effets antidiabétique sur des patients diabétiques de type 2	Huseini et al., 2009
	Extrait des graines et de pulpe	Effets hypoglycémiant chez les lapins normaux et rendus diabétiques par l'alloxane	Dashti et al., 2012
Iraq	Extrait aqueux, Saponines, alcaloïdes et glycosides	Effets hypoglycémiant et anti- hyperglycémiant chez les lapins normaux et rendus diabétiques par l'alloxane	Abdel Hassan et al., 2000
Maroc	β -(Pyrazol-1-yl)-L-alanine (Graines)	Activité insulino-stimulante	Nmila et al., 2000; 2002

2.6. Utilisation populaire

Il y a plusieurs modes d'utilisation:

- Pulvérisée, la coloquinte est très utilisée contre les hémorroïdes en application locale soit seule, soit associée à des feuilles de tabac ;

- La décoction de la coloquinte serait insecticide, elle est indiquée pour la destruction des puces ;

- Bouillies et torréfiées, les graines de coloquinte sont utilisées comme aliment de bétail dans les régions Saharienne ;

- Concernant le traitement du diabète par la coloquinte, plusieurs modes d'utilisation ont été mentionnés :

- graines séchées (mettre une sous la langue 2 à 3 graines par jour).
- Décoction de 30g des graines broyées dans 1 litre d'eau et à prendre oralement 3 X50ml, par jour [Said et *al.*, 2002].
- fruits frais coupés en tranche utilisés dans le bain de pied.
- préparation d'une poudre à partir de l'épicarpe séché et mélangé avec les aliments [Merzouki et *al.*, 2000].

2.7. Toxicité

Depuis les périodes bibliques, les fruits de la coloquinte sont considérés comme poison mortel [Yanif et *al.*, 1999].

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

Les effets toxiques après utilisation chronique de cette plante, provoquent une hypokaliémie, oligurie et les œdèmes, semblable à une néphrite aiguë [Hammouda et *al.*, 2005].

2.8. Composition chimique

Le screening phytochimique de différentes parties de la coloquinte (racines, tiges, graines et feuilles) permet de caractériser les familles de composés chimiques existants dans la plantes.

Les graines de coloquinte contiennent 26,6% d'huiles, 13,5% des protéines, 2,1% des cendres, 52,9% des fibres brutes, 4,9% d'azote libre et contient 322 mg/100g de potassium, 119 mg/100g de phosphore et 3,3 mg/100 g de fer [Sawaya et *al.*, 1986]. Elles contiennent

aussi la phytosteroline (ipurand), 2 phytostérols, 2 hydrocarbures, saponines, alcaloïdes, polysaccharides, glycosides, et des tanins, comme métabolites secondaires [Duke, 1978].

Le tableau 10 résume la composition en métabolite secondaire des différentes parties de la coloquinte (*Citrullus colocynthis*) :

Tableau 10: Composition en métabolites secondaires des différentes parties de la coloquinte (*Citrullus colocynthis*).

Métabolites	Partie	Composés	Références
Flavonoïdes	Fruits	isovitexine, iso-orientine 3'-methyl ether iso-orientine	Maatooq et al., 1997
	Partie aérienne	8-C- <i>p</i> -hydroxybenzoyl- iso-vitexine, 6-C- <i>p</i> -hydroxylvitexine 8-C- <i>p</i> -hydroxybenzoyl- iso-vitexine 4' -O- glucoside	
Saponines	Fruits	2-O-B-D glucopyranosyl cucurbitacine I, J, K et L	Seeger et al., 2005
Glycosides	Fruits	2-O-β-D-glucopyranosyl-cucurbitacine I, 2-O-β-D-glucopyranosyl-cucurbitacine E, 2-O-β-D-glucopyranosyl-cucurbitacine L 2-O-β-D-glucopyranosyl-(22-27) hexano cucurbitacine I	Natiq et al., 1989
		trois flavone glycosides : isosaponarine, isovitexine et isoorientine 3'-O- méthyle éther; deux glycosides cucurbitacines : 2-O-β-D-glucopyranosyl-cucurbitacine I 2-O-β-D-glucopyranosyl-cucurbitacine L	Delazar et al., 2006
		deux nouveaux glycosides triterpéniques cucurbitacines : colocynthosides A et B	Yoshikawa et al., 2007
	Pulpe	α-élaterine-2-D-glycopyranoside	El Khadem et Abdel-Rahman, 1963
Alcaloïdes	Fruits	- une choline - dérivés de la pyridine : C ₁₀ H ₁₅ N O ₃ et C ₂₀ H ₃₂ NO - le dérivé de la pyridine ou de la quinoline : C ₁₆ H ₂₄ NO ₇	Darwish-Sayed et al., 1973

Deuxième Partie: Partie Expérimentale

Matériels et Méthodes

I. Enquête Ethnopharmacologique

Afin de recenser les plantes antidiabétiques utilisées par la population diabétique dans différentes Wilayas de l'Ouest algérien, une enquête ethnopharmacologique a été menée, à l'aide d'un questionnaire, entre le mois d'Octobre 2009 et le mois de Juin 2011.

L'enquête a été effectuée auprès de 470 patients souffrant du diabète de type 1 ou du diabète de type 2, habitants villes et villages de quatre Wilayas de la région Ouest de l'Algérie.

L'interview a été réalisée dans les hôpitaux, les pharmacies, auprès des associations d'aides aux diabétiques.

Tous les patients interrogés ont été informés sur l'objectif de cette étude.

1. Description de la zone d'étude

Cette étude a été réalisée à travers quatre Wilayas de l'Ouest algérien réparties selon un axe Nord-Sud : Tlemcen, Naâma, El Bayadh et Adrar, couvrant ainsi plusieurs étages climatiques : un climat méditerranéen dans le littoral au Nord du pays, semi-aride dans les Hauts Plateaux et aride à travers le Sahara (Figure 04).



Figure 04: Carte de l'Algérie présentant la zone d'étude.
Wilayas: Tlemcen, Naâma, El Bayadh et Adrar ; * indique le chef-lieu de wilaya

La wilaya de Tlemcen : Située à l'extrémité Nord-ouest du pays, elle s'étend du littoral au Nord à la steppe au Sud. Elle est délimitée : au Nord, par la Méditerranée ; à l'Ouest, par le Royaume du Maroc; au Sud, par la wilaya de Naâma et à l'Est, par les wilayas de Sidi-Bel-Abbès et Ain Témouchent. Sa population a dépassé 949 135 habitants au recensement de 2008 dans une superficie de 9061 km² [ONS Algérie, 2008].

La wilaya de Naâma : Située entre l'Atlas tellien et l'Atlas saharien, à l'Ouest de l'Algérie, à plus de 1000 mètres d'altitude sur les hauts plateaux. Elle est voisine au Nord avec les wilayas de Tlemcen, Sidi-Bel-Abbès et Saïda, à l'Est celle d'El-Bayadh et au Sud celle de Béchar et à la frontière avec le Maroc à l'Ouest. Le climat est semi-aride. Elle s'étend sur une superficie de 29950 km² pour une population estimée en 2008 à 209 470 habitants [ONS Algérie, 2008].

La wilaya d'El Bayadh : Elle fait partie intégrante de la région des Hauts Plateaux steppiques du Sud-ouest algérien. Elle présente trois grandes zones distinctes : Au nord : les Hautes Plaines ; Au centre : l'atlas saharien ; Au Sud la : Présaharienne. Elle est délimitée au Nord, par les wilayas de Saïda et de Tiaret; à l'Est, par les wilayas de Laghouat et de Ghardaïa ; au Sud-est, par la wilaya d'Adrar ; au Sud-ouest, par la wilaya de Béchar ; à l'Ouest, par la wilaya de Naâma ; au Nord-ouest, par la wilaya de Sidi Bel Abbés. Elle s'étend sur une superficie de 78870 km² pour une population estimée en 2008 à 262 187 habitants [ONS Algérie, 2008].

La wilaya d'Adrar : localisée dans le Sud-ouest du pays. Elle est délimitée au Nord par les wilayas d'El Bayadh et de Ghardaïa, à l'Ouest par les wilayas de Béchar et Tindouf, à l'Est par la wilaya de Tamanrasset et au Sud par la Mauritanie et le Mali. Majoritairement occupée par le Sahara avec un climat aride saharien. Elle est peu peuplée (402 197 habitants), au regard d'une superficie de 427368 km² [ONS Algérie, 2008].

2. Questionnaire

Le formulaire du questionnaire de l'enquête (Annexe 3) se divise en trois parties permettant de récolter des informations portant sur le malade, sur la maladie et des questions liées à l'utilisation des plantes dites antidiabétiques par cette population.

1. L'informant : Prénom, âge, sexe, poids et adresse.
2. La maladie : ancienneté du diabète, type du diabète, traitement (nom des médicaments) et complications.
3. L'information sur les plantes antidiabétiques :
 - Fréquence d'utilisation des plantes ;
 - Nom des plantes : nom vernaculaire;
 - Parties utilisées : tiges, racines, feuilles, graines, partie aérienne, ... ;
 - Mode de préparation : décoction, macération, infusion, ... ;
 - Efficacité des plantes d'après les patients questionnés.
4. Date et source d'information.

Au début, Une liste des noms vernaculaires des plantes médicinales utilisées par cette population a été créée. L'identification taxonomique des plantes et la détermination définitive de leurs noms botaniques, leurs noms en français et en anglais ont été effectuées ; on se référant à des documents : la flore d'Algérie [Quézel et Santa, 1962-1963], la médecine traditionnelle dans le centre du Sahara: pharmacopée du Tassili [Hammiche et Maiza, 2006] et les plantes médicinales dans la région méditerranéenne [González-Tejero et *al.*, 2008].

Les noms de familles des plantes ont été classés par ordre alphabétique sous la base de système APGIII (Groupe Phylogénie angiospermes) [APG III, 2009].

II. Analyses Phytochimiques

A partir des résultats de l'enquête ethnopharmacologique et des données bibliographiques, nous avons sélectionné deux plantes médicinales sur lesquelles porte notre étude expérimentale :

Les graines de la coloquinte (*Citrullus colocynthis*) et les figes sèches, fruits de figuier (*Ficus carica*).

1. Matériel végétal

1.1. Les figes sèches (*Ficus carica*)

Les figes sont récoltées à maturité durant le mois de septembre dans la région de Sebdou, Wilaya de Tlemcen.

Elles sont mises à sécher et conserver à l'abri de la lumière pour des tests phytochimiques et biologiques.

1.2. La coloquinte (*Citrullus colocynthis*)

Les fruits de la coloquinte (*Citrullus colocynthis* L. Schard); famille des cucurbitacées ; sont récoltés à maturité durant le mois de septembre dans la région de Ain Safra, Wilaya de Naâma, Sud-ouest algérien.

Au laboratoire, les graines sont récupérées à partir des fruits et mises à sécher à l'abri de la lumière. Les graines séchées sont ensuite broyées en poudre fine à l'aide d'un moulin à café.

Afin d'éliminer les graisses et autres substances lipophiles qui peuvent perturber le processus extractif ultérieur, notamment en induisant la formation d'émulsion. Il a été procédé à une délipidation (dégraissage) préalable des graines de coloquinte broyées, par percolation à l'aide d'un Soxhlet.

Pour ce faire, le corps de Soxhlet, contenant une cartouche remplie de 100 g des graines de coloquinte broyées, est monté sur un ballon rempli par 250 ml d'éther de pétrole (40-60°C) et est surmonté d'un réfrigérant.

En chauffant pendant 4 heures à l'aide d'une chauffe ballon à une température stable proche de la température d'ébullition du solvant. Le solvant s'évapore puis se condense tout en restant en contact avec le matériel végétal.

2. Screening phytochimique

Les tests phytochimiques (Screening) sont des tests qualitatifs qui permettent de caractériser les différents groupes chimiques contenus dans un organe végétal. Ce sont des réactions physicochimiques qui permettent d'identifier la présence des substances chimiques.

2.1. Préparation des extraits

➤ Décoction en milieu aqueux

- ❖ Dans un ballon rodé, surmonté d'un réfrigérant. Mélanger 10 g du matériel végétal avec 100 ml d'eau distillée ;
- ❖ Chauffer à une température d'ébullition stable, pendant 1 heure, à l'aide d'un chauffe ballon ;
- ❖ Filtrer le mélange et récupérer le filtrat.

L'extrait aqueux des figes, préparé par décoction, est utilisé pour le test biologique antihyperglycémiant, administré par voie intrapéritonéale, chez les rats normaux et rats diabétiques.

➤ Décoction en présence des solvants

Des décoctions en milieu hydroalcoolique (méthanol-eau 70/30, éthanol 80/20), ou en milieu étheré (éther de pétrole) ou dans le chloroforme sont préparées par le même processus et avec les mêmes quantités comme précédemment décrit avec l'eau.

➤ Infusion en milieu aqueux

- ❖ Verser 100 ml d'eau distillée bouillante sur 10 g du matériel végétal ;
- ❖ Agiter et laisser le mélange refroidir ;
- ❖ Filtrer le mélange et récupérer le filtrat.

➤ Macération en milieu aqueux

- ❖ Macération sous agitation, à température ambiante, pendant 24 heures, de 10 g du matériel végétal dans 100 ml d'eau distillée ;
- ❖ Filtrer le mélange et récupérer le filtrat.

➤ **Macération en milieu acide**

- ❖ Macération sous agitation, à température ambiante, pendant 24 heures, de 10 g du matériel végétal dans 100 ml d'HCl 2% ;
- ❖ Filtrer le mélange et récupérer le filtrat.

➤ **Macération en milieu alcalin**

- ❖ Macération sous agitation, à température ambiante, pendant 24 heures, de 10 g du matériel végétal dans 100 ml de NH₄OH 10% ;
- ❖ Filtrer le mélange et récupérer le filtrat.

➤ **Préparation de jus des figes sèches**

- ❖ Mixer dans un mixeur 50g des figes sèches avec 500ml d'eau distillée jusqu'à la formation d'un jus de fruit des figes.
- ❖ Filtrer le mélange et récupérer le jus.

Ce jus est soumis à des différents tests phytochimiques et utilisé pour le test biologique antihyperglycémiant, administré par voie orale, chez les rats normaux et rats diabétiques.

2.2. Tests phytochimiques

Les recherches ont porté sur la recherche des principaux groupes chimiques (alcaloïdes, tanins, flavonoïdes, saponines, coumarines, stérols et triterpènes, composés réducteurs,...) par des réactions en tubes. En utilisant les procédures standard telles que décrites par **Trease et Evans (1989) et Harborne (1998)**.

Les résultats ont été évalués comme suit : +++ : Fortement positif ; ++ : Moyennement positif ; + : Faiblement positif ; - : Négatif ; ND : non déterminé.

➤ **Les alcaloïdes**

Les tests sont réalisés par des réactions de précipitation avec les réactifs de Mayer, de Wagner et Dragendorff (Annexe 4).

Prendre 1 ml de l'extrait à analyser dans 3 tubes à essai et ajouter 5 gouttes de réactif de Mayer dans le premier tube, 5 gouttes du réactif de Wagner dans le second tube et 5 gouttes du réactif de Dragendorff dans le troisième tube, l'apparition d'un précipité blanc, brun et orange, respectivement, révèle la présence d'alcaloïdes.

➤ **Les substances polyphénoliques**

❖ **Les tanins**

Dans un tube à essai, introduire 5 ml d'extrait à analyser et ajouter 1 ml de solution aqueuse de FeCl_3 à 1 %. En présence de tanins, il se développe une coloration verdâtre ou bleu-noirâtre.

❖ **Les Flavonoïdes**

A 5 ml d'extrait à tester, ajouter, 1 ml d'alcool iso amylique, quelques copeaux de magnésium et quelques gouttes d'acides chlorhydrique (HCl), l'apparition d'une coloration rose ou rouge indique la présence des flavonoïdes.

➤ **Les saponines: Indice de mousse**

Dans une série de 10 tubes à essai numérotés de 1 à 10, introduire respectivement 1, 2, 3,...,10ml de la solution à analyser préparer par décoction en milieu aqueux, hydroalcoolique ou par infusion. Ajuster le volume de chaque tube à 10 ml avec de l'eau distillée. Agiter chaque tube dans le sens de la longueur du tube pendant 15 secondes à raison de 2 agitations par seconde. Laisser reposer 15 min et mesurer l' hauteur de la mousse produite dans chaque tube.

L'indice de mousse (**I**) est calculée par la formule suivante : $I = 1000 / N$

N est le numéro du tube où la hauteur de mousse est égale à 1 cm.

➤ **Les coumarines : Fluorescence UV**

Introduire 2 ml d'extrait dans un tube, ajouter 0,5 ml de NH_4OH à 25 %. Mélanger et observer sous UV à 366 nm. Une fluorescence intense indique la présence des coumarines.

➤ **Stérols et triterpènes : La réaction de Liebermann Buchard.**

Evaporer à sec 10 ml de la solution à analyser, dissoudre le résidu dans 5 ml d'anhydride acétique puis 5 ml de chloroforme. A l'aide d'une pipette ajouter 1 ml de H_2SO_4 concentré au fond du tube sans agiter. Laisser reposer 30 minutes. La formation d'un anneau rouge brunâtre à la zone de contact des deux liquides et une coloration violette de la couche surnageant révèlent la présence de stérols et triterpènes.

➤ **Anthraquinones libres: Réaction de Bornträger**

Introduire dans un tube à essais 1ml d'extrait chloroformique préparé, ensuite ajouter 1ml de NH_4OH dilué puis agiter. La coloration plus ou moins rouge indique la présence d'anthraquinones libres.

➤ **Les composés réducteurs**

Introduire 2 ml d'extrait dans un tube, ajouter 2 ml de liqueur de Fehling (1ml réactif A et 1ml réactif B) et incuber l'ensemble 8 min dans un bain marie bouillant. L'apparition d'un précipité rouge brique indique la présence des composés réducteurs.

3. Extraction et étude des alcaloïdes totaux des graines de coloquinte

Les alcaloïdes existent habituellement dans la plante soit sous forme des sels d'alcaloïdes soit sous forme d'alcaloïdes bases. L'extraction est basée sur la différence de leurs solubilités en milieu acide et en milieu alcalin d'une part et dans les solvants organiques polaires et non polaires d'autre part.

3.1. Extraction en milieu acide

Cette extraction est faite selon la méthode de **Harborne, 1998** :

- ❖ Macération sous reflux avec agitation, pendant 24 heures, de 90 g de graines de coloquinte broyées et dégraissées en présence de 250 ml de HCl 2% et 110 ml d'acétate d'éthyle ;
- ❖ Filtration du mélange et récupération du filtrat;
- ❖ Adition du NH_4OH 10% à la phase acide jusqu'à ce que le pH soit ajusté à 10 ;
- ❖ Filtration du mélange et récupération du filtrat;
- ❖ Extraction liquide – liquide du filtrat (3 à 4 fois) avec 50 ml d'acétate d'éthyle jusqu'à épuisement total des alcaloïdes de la phase aqueuse ;
- ❖ Elimination des traces d'eau qui peuvent refermer le solvant organique décanté par l'adition de Na_2SO_4 ;
- ❖ Filtration ;
- ❖ Concentration de la phase organique à sec à l'aide d'un rotavapor à une température inférieure à 40°C afin d'éviter la dénaturation des alcaloïdes (Figure 05).

3.2. Caractérisation des alcaloïdes

La caractérisation des alcaloïdes totaux se fait à l'aide des réactifs spécifiques: Réactifs de Mayer, de Wagner et de Dragondroff qui donnent en présence d'alcaloïdes des précipités blanc, brun et orange, respectivement.

3.3. Identification des alcaloïdes

➤ Chromatographie sur couche mince

La mise en œuvre d'une CCM nécessite plusieurs étapes :

- ❖ Choix de la phase stationnaire : gel de silice fluorescent (Merck) 5 x 10cm ;
- ❖ Activation de la plaque dans l'étuve à 100°C pendant 30min;
- ❖ Choix de la phase mobile :
 - Systeme 1: Chloroforme/Acétone/méthanol (49/49/2);
 - Systeme 2 : Chloroforme /Méthanol (9/1) ;
 - Systeme 3 : Acétone/hydroxyde d'ammonium/eau (90/7/3).
- ❖ Saturation de la cuve par les solvants d'élution ;
- ❖ Préparation de 10 mg de l'échantillon d'alcaloïdes dans 0,5 ml de chloroforme ;
- ❖ Dépôt d'échantillon en petits spots (3 à 4 fois) sous forme des points ;
- ❖ Introduction de la plaque dans la cuve saturée ;
- ❖ Suivre le développement du chromatogramme jusqu' à l'arrivé du solvant au front supérieur ;
- ❖ Révélation : lampe UV : Ultra violet ($\lambda = 254 \text{ nm}$ et 365 nm) et vapeur d'iode ;
- ❖ Calcul pour chaque constituant le rapport frontal **Rf** :

$$R_f = \frac{\text{Distance parcourue par le constituant}}{\text{Distance parcourue par le front de l'éluant}}$$

➤ Balayage spectral d'extrait d'alcaloïdes en UV

Le spectre UV des alcaloïdes isolés a été mesuré en solution méthanolique à l'aide d'un spectrophotomètre UV –Visible double-faisceau (SPECORD® 200 PLUS, Analytik Jena) piloté par un système informatique et géré par un logiciel d'application.

λ **max (nm)** représente la longueur d'onde de maximum d'absorption.

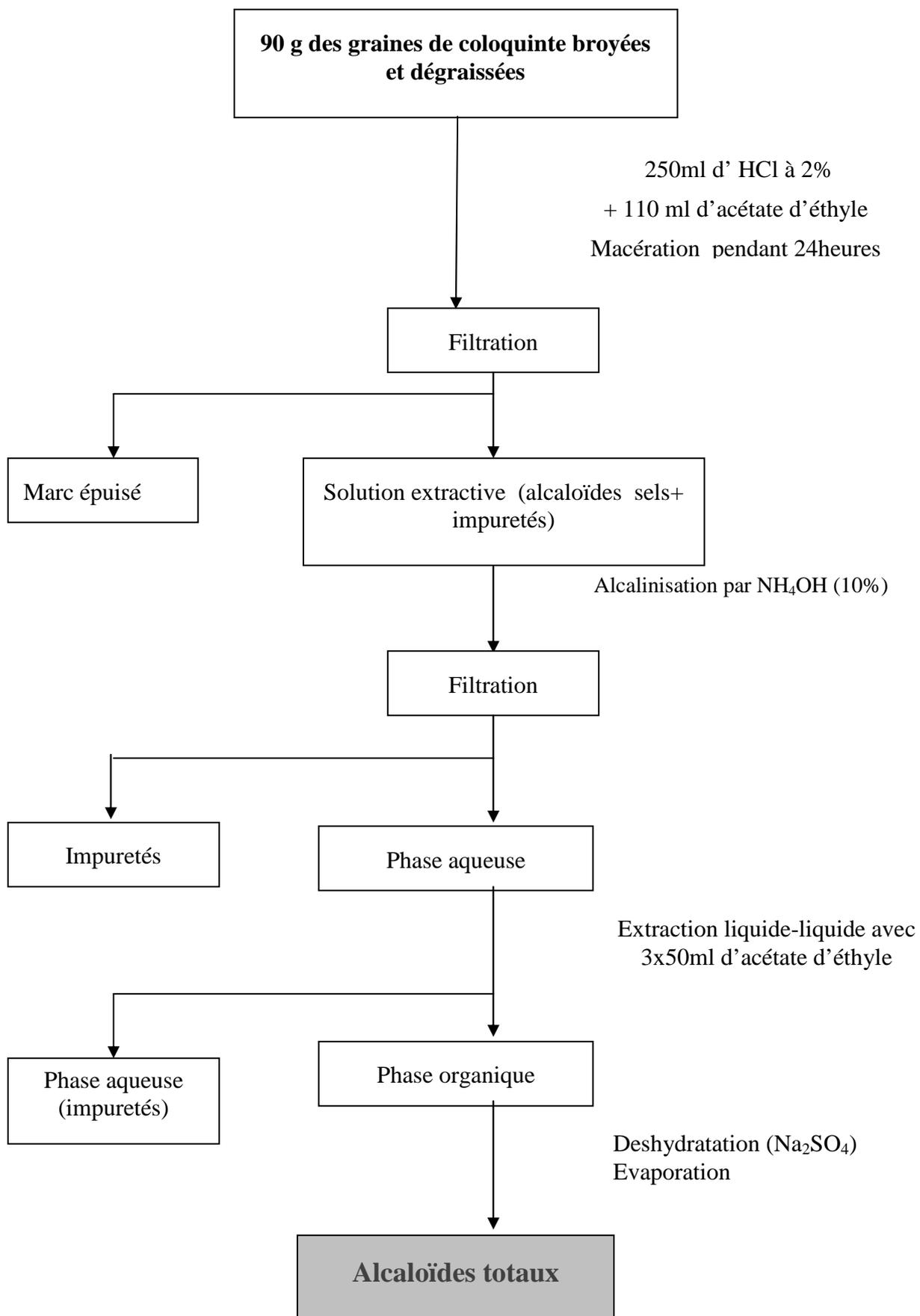


Figure 05: Diagramme d'extraction d'alcaloïdes totaux en milieu acide selon la méthode de Harborne, 1998.

4. Extraction et étude des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte

Cette extraction est faite selon la méthode de Natiq *et al.*, 1989 :

4.1. Extraction d'extrait chloroformique des glycosides

- ❖ Extraction sous reflux, pendant 6 heures de 50 g des graines de la coloquinte broyées et dégraissées en présence de 150 ml de chloroforme ;
- ❖ Filtration du mélange et récupération du filtrat;
- ❖ Elimination des traces d'eau qui peuvent refermer le solvant organique par l'addition de Na_2SO_4 ;
- ❖ Filtration ;
- ❖ Concentration de la phase organique à sec à l'aide d'un rotavapor (Figure 06).

4.2. Extraction d'extrait éthanolique des glycosides

- ❖ Extraction du même marc avec 200 ml d'éthanol 80%, pendant 6 heures ;
- ❖ Filtration du mélange et récupération du filtrat;
- ❖ Evaporation d'éthanol au bain marie ;
- ❖ Extraction liquide – liquide du filtrat (3 à 4 fois avec 50 ml d'acétate d'éthyle ;
- ❖ Elimination des traces d'eau qui peuvent refermer le solvant organique décanté par l'addition de Na_2SO_4 ;
- ❖ Filtration ;
- ❖ Concentration de la phase organique à sec à l'aide d'un rotavapor (Figure 06).

4.3. Caractérisation des glycosides

➤ Réaction de Liebermann Buchard.

Les glycosides stéroïdiques et tritèrpéniques sont révélés par la réaction de **Liebermann Buchard**. Cette réaction donne respectivement des colorations vertes et vertes violètes.

4.4. Identification des glycosides

➤ Chromatographie sur couche mince

Les mêmes démarches expérimentales sont respectées pour la CCM des glycosides et celles des alcaloïdes. Avec l'utilisation d'une phase mobile contenant le système Chloroforme/ méthanol (17/3).

➤ Balayage spectral d'extrait d'alcaloïdes en UV

Le spectre UV d'extrait des glycosides a été mesuré en solution méthanolique à l'aide d'un spectrophotomètre UV –Visible double-faisceau (SPECORD® 200 PLUS, Analytik Jena) piloté par un système informatique et géré par un logiciel d'application.

λ **max (nm)** représente la longueur d'onde de maximum d'absorption.

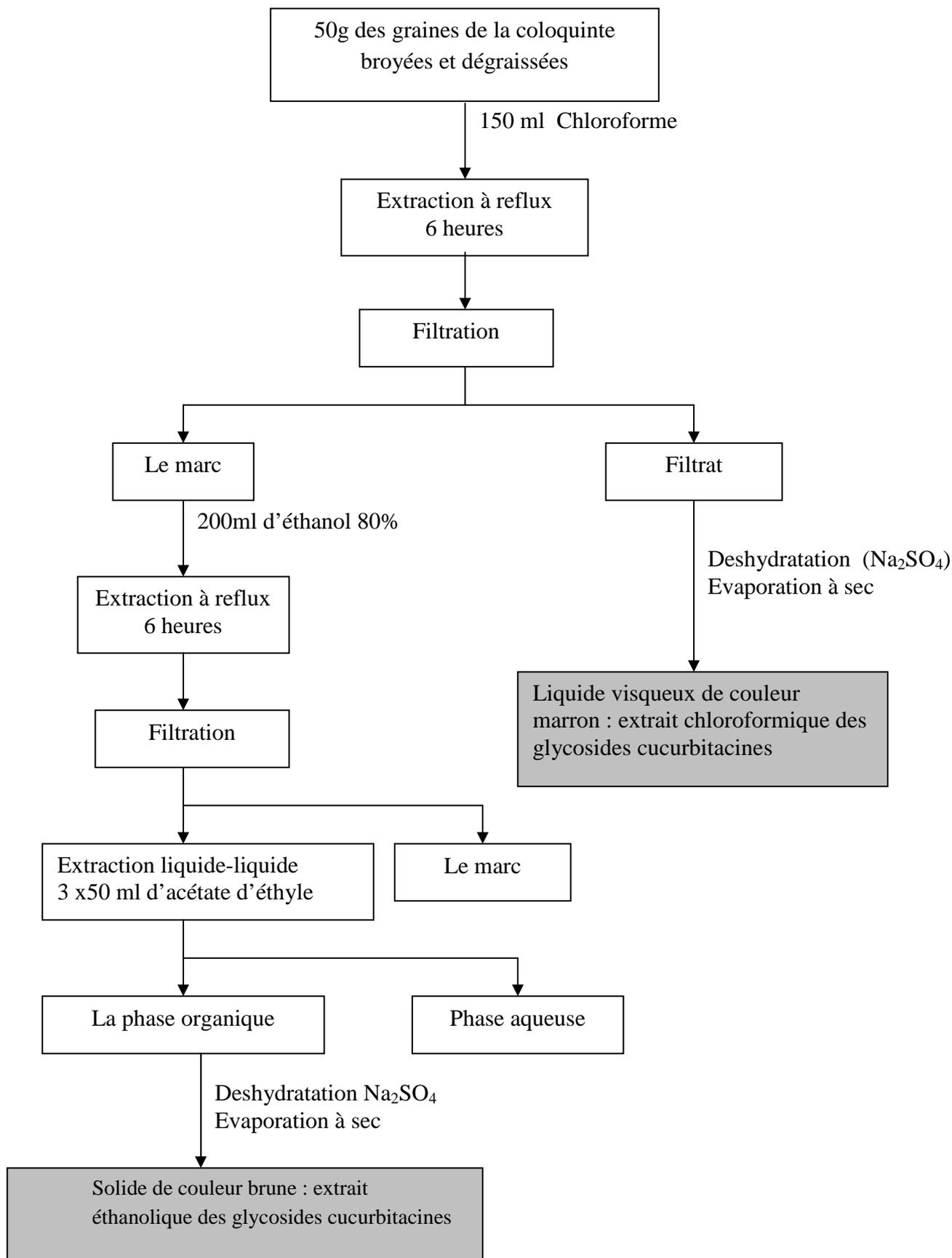


Figure 06: Diagramme d'extraction des glycosides cucurbitacines selon la méthode de **Natiq et al., 1989**.

III. Analyses Biologiques

1. Les animaux d'expérimentation

Notre étude a porté sur les rats blancs « *Rattus norvegicus* », de souche Wistar, de sexe mâle et femelle, ayant un poids supérieur à 140 g et âgés d'environ 3 mois.

L'élevage de ces animaux s'est déroulé au sein de l'animalerie de département de Biologie, Faculté des sciences de la nature et de la vie et sciences de la terre et de l'univers, Université Abou Bekr Belkaïd (Tlemcen).

Les animaux sont soumis à l'alternance naturelle de jour et de nuit qui correspond 12 ± 1 h de jour et de nuit.

La température ambiante dans l'animalerie était de 24 ± 2 °C et l'humidité comprise entre 35 et 60 %.

Ils sont nourris d'un régime complet standard sous forme des granules ("EL AALF", Ain Fezza), composé de: céréales, tourteaux de soja, issues de céréales, huile de soja, phosphate monocalcique, carbonate de calcium, lysine, méthionine, choline, plus un complexe minéralo-vitaminiques avec les pourcentages suivants :

Glucides 55%, protéines brutes 18%, matière grasse brute 3,4%, cellulose brute 3%, cendre brute 4,9%, humidité 14%, vitamine 1,7%.

L'eau et l'aliment leur sont fournis *ad libitum*.

2. Induction du diabète expérimental

Des rats mâles de poids moyen entre 150 et 250 g sont rendus diabétiques par l'injection intrapéritonéale de 60 mg/kg p.c de Streptozotocine (STZ) (Sigma Aldrich) préparée fraîchement dans une solution tampon de citrate (0.1M, pH 4.5) [Szkudelski, 2001].

Au bout de quelques jours, les rats sont suivis par la mesure de la glycosurie, la glycémie et le poids corporel.

Des bandelettes réactives (Labstix, Roche) sont utilisées pour rechercher dans les urines : le glucose, les protéines, les corps cétoniques et les traces du sang et mesure du pH.

Les rats ayant une glycémie à jeun supérieur à 2,5 g/l et une glycosurie positive (+++) sont considérés diabétiques (diabète permanent) et sont retenus pour l'expérimentation.

3. Évaluation d'effet antihyperglycémiant d'extraits des figes sèches

Afin d'évaluer l'effet antihyperglycémiant des figes sèches, deux types d'extraits ont été testés :

- Extrait brut aqueux préparé par décoction, administré par voie intrapéritonéale (IP) ;
- Jus de fruits, administré par gavage intragastrique (par voie orale) (V.O).

Le suivi des animaux se fait à court terme durant les 3 heures suivant l'administration de l'extrait ou à moyen terme durant 14 jours.

Pour ce faire, 30 rats mâles Wistar répartis en 06 lots ont été utilisés :

- ❖ Lot 1 : Témoins normaux (**RTN**) ;
- ❖ Lot 2 : Témoins diabétiques (**RTD**) ;
- ❖ Lot 3 : Normaux traités par l'extrait brut des figes (**RNT fe**) ;
- ❖ Lot 4 : Diabétiques traités par l'extrait brut des figes (**RDT fe**) ;
- ❖ Lot 5 : Normaux traités par le jus des figes (**RNT fj**) ;
- ❖ Lot 6 : Diabétiques traités par le jus des figes (**RDT fj**).

Les rats sont mis à jeun 18 heures avant l'administration des extraits.

La glycémie basale est mesurée au début de l'expérimentation.

3.1. Évolution de la glycémie à court terme

Le type d'extrait des figes sèches, la voie d'administration ainsi que les doses administrées sont indiqués dans le **tableau 11**.

À temps T_0 (0min), les rats des lots **RNT fe** et **RDT fe** reçoivent une injection intrapéritonéale de 0,95 g/kg p.c de l'extrait brut aqueux. Les rats des lots **RNT fj** et **RDTfj** sont soumis à un gavage intra-gastrique, à l'aide d'une sonde, de jus à une dose de 10g/kg p.c. Les rats des lots **RTN** et **RTD** reçoivent 10ml/kg p.c du sérum physiologique (NaCl 0,9%) selon la voie d'administration d'extrait.

La glycémie est mesurée à l'aide d'un lecteur glucomètre à bandelettes réactives (One Touche Ultra, ACON, USA) sur une goutte du sang prélevée à partir de l'extrémité caudale des animaux (sang veineux), à des temps réguliers: 0, 60, 120, 180 et 240 min.

Tableau 11: Répartition des lots d'animaux expérimentaux, doses injectées et mode d'administration d'extraits des figes sèches chez les rats normaux et rats diabétiques, suivis à court terme.

Lots	Effectif (n)	Poids moyen (g)	Extraits injectés	Voie d'administration	Doses injectées
RTN	05	163	Sérum physiologique	Intrapéritonéale ou intra-gastrique	NaCl 0,9% 10ml/kg p.c
RTD	05	167			
RNT fe	05	195	Extrait brut aqueux (<i>Ficus carica</i>)	Intrapéritonéale	0,95 g/kg p.c
RDT fe	05	143			
RNT fj	05	150	Jus de figue (<i>Ficus carica</i>)	Gavage intra-gastrique	10g/kg p.c
RDT fj	05	197			

Les teneurs en glucose sont exprimées en g/l et les variations de la glycémie sont exprimées en pourcentage par rapport à la glycémie basale (T_0) en appliquant la formule suivante :

$$\text{Pourcentage de variation de la glycémie (\%)} = \frac{(G_t - G_0) \times 100}{G_0}$$

G_0 : glycémie basale (à temps 0 min) ;

G_t : glycémie au temps t (60, 120, 180 et 240min).

3.2. Évolution de la glycémie à moyen terme

L'effet antihyperglycémiant des extraits des figes sèches a été recherché à moyen terme durant 14 jours sur les rats décrits précédemment.

Les rats des lots **RNT fe** et **RDT fe** reçoivent une injection, **unique**, intrapéritonéale de 0,95g/Kg p.c d'extrait brut aqueux au temps J_0 (1^{er} jour) ;

Les rats des lots **RNT fj** et **RDT fj** sont soumis à un gavage intra-gastrique, quotidiennement (6 jours / 7jours, durant 14 jours), d'extrait de jus de figue à une dose de 10 g/kg p.c.

Les rats des lots **RTN** et **RTD** reçoivent 10 ml/kg p.c du sérum physiologique (NaCl 0,9%) par voie intrapéritonéale ou intra-gastrique.

Des prélèvements sanguins ont été effectués chaque semaine au niveau de la veine caudale des rats mis à jeun pendant 18 heures.

La glycémie est mesurée à l'aide d'un lecteur glucomètre à bandelettes réactives (One Touche Ultra, ACON, USA).

Les teneurs en glucose sont exprimées en g/l et les variations de la glycémie sont exprimées en pourcentage par rapport à la glycémie basale au temps (J_0).

3.3. Évolution de la cholestérolémie et de la triglycéridémie

Les taux de cholestérol et de triglycérides sériques sont mesurés au début et à la fin de l'expérimentation, à partir du sang total prélevé du sinus rétro-orbital de rat à jeun pendant 18 heures.

Le sang obtenu est centrifugé à 3000 tours par minute pendant 10 minutes.

Le sérum est recueilli dans des tubes Eppendorff, et conservé à -20°C en vue d'analyse des paramètres lipidiques.

3.4. Évolution du poids corporel

Afin de déterminer l'influence de nos extraits sur le poids corporel et la croissance des rats, nous avons suivi l'évolution du poids corporel, des rats témoins et traités, périodiquement tout au long de l'expérimentation.

Le poids corporel est mesuré à l'aide d'une balance en gramme (g) et les variations du poids corporel des rats par rapport au 1^{er} jour sont exprimées en pourcentage (%) et calculé selon la formule suivante:

$$\text{Variation du poids corporel (\%)} = \frac{(\text{PJ} - \text{PJ}_0) \times 100}{\text{PJ}_0}$$

PJ_0 : poids corporel au 1^{er} jour ;

PJ : poids corporel au jour J.

4. Étude de la toxicité aiguë des extraits des graines de la coloquinte

L'étude de la toxicité aiguë est une analyse qualitative et quantitative de l'altération irréversible des fonctions vitales après administration unique d'une substance dans un délai de quelques minutes à quelques jours (2 à 4 semaines). C'est le premier test qu'un toxicologue effectue sur un nouveau composé destiné à être utilisé comme médicament [Ruckebusch, 1981].

Cette toxicité est évaluée en déterminant la dose létale 50 (DL_{50}) c'est-à-dire, la dose unique qui provoque la mort de 50 % des animaux traités.

Pour cela, nous avons utilisé 140 rats Wistar (males et femelles) répartis en 14 lots de 10 rats dans chacun.

Les lots sont regroupés en quatre groupes :

1^{er} Groupe : 2 lots témoins, soumis à des injections intrapéritonéales (IP) de 10ml/kg du sérum physiologique (RTN1) ou 10ml/kg de DMSO 5% (v/v) (RTN2) ;

2^{ème} Groupe : 4 lots soumis à des injections intrapéritonéales d'extrait d'alcaloïdes totaux à des doses croissantes de 150, 300, 600 et 800 mg/kg p.c ;

3^{ème} Groupe : 4 lots soumis à des injections intrapéritonéales d'extrait éthanolique des glycosides cucurbitacines à des doses croissantes de 75, 100, 200 et 300 mg/kg p.c. ;

4^{ème} Groupe : 4 lots soumis à des injections intrapéritonéales d'extrait chloroformique des glycosides cucurbitacines à des doses croissantes de 50, 75, 125 et 250mg/kg p.c.

4.1. Préparation des extraits à tester

Les alcaloïdes totaux des graines de coloquinte sont solubles dans l'eau. Pour cela, nous avons solubilisé cet extrait dans du sérum physiologique.

Par contre, l'extrait éthanolique des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte est peu soluble dans l'eau et l'extrait chloroformique est apolaire et donc insoluble dans l'eau. Pour cela, nous avons préparé les doses à injecter dans le DMSO (diméthylsulfoxyde) (5% v/v).

4.2. Détermination des doses létales DL_{50} et DL_{100} .

Après avoir soumis les animaux à un jeun durant 18 h, les différentes solutions sont administrées par voie intrapéritonéale aux différents lots de rats, à raison d'une dose par lot et de 1ml pour 100 g du poids corporel.

Après l'administration de l'extrait, les animaux sont observés individuellement toutes les 30 minutes pendant 6 heures, le premier jour et tous les jours pendant 21 jours.

Pendant cette période, nous avons enregistré le nombre des rats morts ainsi que le comportement et les troubles symptomatologiques observés à l'œil nu.

Les principaux signes recherchés sont :

- ❖ Contraction abdominale ;
- ❖ Activité : démarche anormale, activité réduite;
- ❖ Respiration : changement de rythme ;
- ❖ Convulsion ;
- ❖ Diarrhée ;
- ❖ Coma ;

La dose létale DL_{100} déterminée présente la première dose qui entraîne la mort de 100% de l'effectif des rats du lot.

La dose médiane DL_{50} d'un extrait égale à la dose qui entraîne la mort de 50% de l'effectif des rats d'un lot.

La DL_{50} est déterminée par la méthode graphique de **Miller et Tainter** (1944), la méthode arithmétique de **Behrens et Karber** (1935) et par l'équation de **Dragstedt et Lang** (1957).

❖ **La méthode graphique de MILLER et TAINTER** : Elle consiste à porter directement sur la droite de régression linéaire du pourcentage de mortalité en fonction du Log de la dose injectée (mg/kg p.c) [Miller et Tainter, 1944].

❖ **La méthode de KARBER et BEHRENS** est basée sur l'équation suivante :

$$DL_{50} = DL_{100} - (\Sigma (a \times b)/n)$$

DL_{50} = Dose donnant 50 % de morts ;

DL_{100} = Dose donnant 100 % de morts ;

a = moyenne des morts entre deux doses successives ;

b = différence entre deux doses successives ;

n = nombre d'animaux utilisés par lot [Karber et Behrens, 1935].

❖ **La méthode de DRAGSTEDT et LANG** : en utilisant la formule suivante [Dragstedt et Lang, 1957] :

$$DL_{50} = (50 (X_2 - X_1) + X_1 Y_2 - X_2 Y_1) / (Y_2 - Y_1)$$

Y1 : Pourcentage de mortalité correspondant à X1 ;

Y2 : Pourcentage de mortalité correspondant à X2 ;

X1 : dose inférieure encadrant la DL₅₀ ;

X2 : dose supérieure encadrant la DL₅₀.

La valeur de la DL₅₀ permet de classer les extraits étudiés sur l'échelle de toxicité proposée en 1980 par **HODGE et STERNER** chez le rat ou la souris [Hodge et Sterner, 1943]:

- Extrêmement toxique : DL₅₀ < 1 mg/kg p.c ;
- Très toxique : DL₅₀ de 1 à 50 mg/kg p.c ;
- Moyennement toxique : DL₅₀ de 50 à 500 mg/g p.c ;
- Faiblement toxique : DL₅₀ de 500 à 5000 mg/kg p.c ;
- Pratiquement non toxique : DL₅₀ de 5000 à 15000 mg/kg p.c ;
- Relativement sans danger: DL₅₀ > 15000 mg/kg p.c.

4.3. Évolution de quelques paramètres biochimiques sériques.

L'étude de toxicité subaiguë permet de reconnaître les principaux sites et éventuellement les mécanismes d'action du toxique. Elle permet aussi de déterminer la dose qui ne produise pas d'effets toxiques [Diezi, 1989].

Le foie et les reins, organes qui régissent d'ordinaire le métabolisme et l'excrétion, sont particulièrement sensibles aux agents toxiques potentiels; leur fonction doit donc être surveillée dans les études toxicologiques [OMS, 2000].

Pour cela , cette partie permet de rechercher d'éventuels effets toxiques subaiguës des extraits de graines de coloquinte, après 21 jours, chez les rats survivants des différents lots soumis à une injection unique intrapéritonéale, par le dosage de quelques paramètres sériques en relation avec le métabolisme lipidique (cholestérol et triglycérides), le métabolisme glucidique (glucose), avec la fonction hépatique (transaminases et phosphatases alcalines) et la fonction rénale (créatinine).

Les prélèvements du sang sont effectués au début (J₀) et à la fin de l'expérimentation (J₂₁), à l'aide d'une pipette Pasteur à travers le sinus rétro-orbital au niveau de la veine orbitale des rats à jeun.

Le sang total obtenu est centrifugé à 3000 tours par minute pendant 10 minutes. Le sérum est recueilli dans des tubes Eppendorff, et conservé à -20°C en vue d'analyses des paramètres sériques.

Les paramètres biochimiques sériques sont analysés, à l'aide de kits de dosages standards commercialisés (SPINREACT, Espagne), par méthodes en cinétique enzymatique (TGP : Transaminase Glutamo-Pyruvique ou ALT : Alanine transaminase, TGO : Transaminase Glutamo-oxaloacétique ou AST : Aspartate transaminase et ALP : phosphatase alcaline), par méthodes enzymatiques en point final (cholestérol, triglycérides) et par méthode de Jaffé en cinétique chimique (la créatinine).

Ces paramètres sont dosés par un spectrophotomètre UV-Visible double-faisceau (SPECORD® 200 PLUS, Analytik Jena) piloté par un système informatique et géré par un logiciel d'application.

La glycémie est mesurée à l'aide d'un lecteur glucomètre à bandelettes réactives (One Touche Ultra, ICON, USA).

L'évolution du poids corporel est suivie périodiquement tout au long de l'expérimentation.

5. Recherche d'effet antidiabétique d'extraits d'alcaloïdes et des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte

5.1. Recherche d'effet hypoglycémiant chez les rats normaux

La capacité de l'extrait d'abaisser la glycémie chez les rats normaux reflète son effet hypoglycémiant.

L'évaluation d'effet hypoglycémiant, a été suivie à court terme durant 3 heures, après l'injection intrapéritonéale des doses croissantes d'extraits d'alcaloïdes totaux ou de glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte (*C. colocynthis*).

Cette expérimentation a été faite sur 70 rats Wistar répartis en 14 lots de 5 rats. Les 14 lots sont répartis en 4 groupes (Tableau 12).

1^{er} Groupe : 2 lots témoins, soumis à des injections intrapéritonéales d'1 ml du sérum physiologique ou 1ml DMSO 5% (v/v).

2^{ème} Groupe : 4 lots soumis à des injections intrapéritonéales d'extrait d'alcaloïdes totaux à des doses de 150, 300, 600 et 800 mg/kg p.c.

3^{ème} Groupe : 4 lots soumis à des injections intrapéritonéales d'extrait éthanolique des glycosides cucurbitacines à des doses de 75, 100, 200 et 300 mg/kg p.c.

4^{ème} Groupe : 4 lots soumis à des injections intrapéritonéales d'extrait chloroformique des glycosides cucurbitacines à des doses de 50, 75, 125 et 250mg/kg p.c.

La lecture de la glycémie est effectuée sur des rats mis à jeun pendant 18 heures.

Le sang est prélevé après une légère incision de la veine caudale de rat à des temps réguliers : 0, 1h, 2h et 3h.

La glycémie est mesurée à l'aide d'un lecteur glucomètre à bandelettes réactives (One Touche Ultra, ICON, USA).

Les teneurs en glucose sont exprimées en g/l et les variations de la glycémie sont exprimées en pourcentage par rapport à la glycémie basale au temps (T_0).

Tableau 12: Recherche d'effet hypoglycémiant des différentes doses d'extraits d'alcaloïdes et des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte chez les rats normaux.

Groupes	N° Lot	Lots	effectif des rats (n)	Poids moyen (g)	Doses injectées par voie IP (mg/kg p.c)
1 : Témoins	1	RTN1	05	160	1ml NaCl 0,9%
	2	RTN2	05	157	1ml DMSO 5%
2 : Extrait d'alcaloïdes totaux	3	RN150A1	05	180	150
	4	RN300A1	05	140	300
	5	RN600A1	05	151	600
	6	RN800A1	05	145	800
3 : Glycosides cucurbitacines éthanoliques	7	RN75Ge	05	183	75
	8	RN100Ge	05	173	100
	9	RN200Ge	05	166	200
	10	RN300Ge	05	157	300
4 : Glycosides cucurbitacines chloroformiques	11	RN50Gc	05	174	50
	12	RN75Gc	05	189	75
	13	RN125Gc	05	174	125
	14	RN250Gc	05	170	250

5.2. Recherche d'effet antihyperglycémiant chez les rats Wistar normaux et rats diabétiques

L'analyse d'effet antihyperglycémiant, des alcaloïdes totaux et des glycosides cucurbitacines extrait éthanolique a été réalisée sur 90 rats mâles Wistar adultes répartis en 06 lots de 15 rats dans chacun. Cet effet a été évalué à court terme durant 3 heures (0, 1, 2 et 3h) et à moyen terme durant 3 semaines.

Répartitions des lots de rats

- ❖ Lot 1 : Témoins normaux (**RTN**) ;
- ❖ Lot 2 : Témoins diabétiques (**RTD**) ;
- ❖ Lot 3 : Normaux traités par les alcaloïdes totaux (**RN al**) ;
- ❖ Lot 4 : Diabétiques traités par les alcaloïdes totaux (**RD al**) ;
- ❖ Lot 5 : Normaux traités par les glycosides éthanoliques (**RN Gly**) ;
- ❖ Lot 6 : Diabétiques traités par les glycosides éthanoliques (**RD Gly**) ;

Les rats sont mis à jeun 18 heures avant l'injection des extraits.

La glycémie basale est mesurée au début de l'expérimentation.

L'évolution du poids corporel est suivie périodiquement tout au long de l'expérimentation.

5.2.1. Évolution de la glycémie à court terme

Les extraits et les doses injectés par voie intrapéritonéale sont présentés dans le tableau 13.

Les rats des lots 3 et 4 reçoivent une injection intrapéritonéale de 60 mg/kg p.c d'extrait d'alcaloïdes totaux. Les rats des lots 5 et 6 sont soumis à une injection intrapéritonéale de 20 mg/kg p.c d'extrait éthanolique des glycosides cucurbitacines et les rats des lots 1 et 2 reçoivent 10ml/kg p.c de du sérum physiologique par voie intrapéritonéale.

Tableau 13: Répartition des lots expérimentaux et injection intrapéritonéale des extraits des graines de la coloquinte chez les rats normaux et rats diabétiques à court terme.

N° lots	Lots	Effectifs	Poids moyen (g)	Extraits injectés	Doses injectées par voie IP (mg/kg p.c)
1	RTN	15	228	Sérum physiologique	NaCl 0,9%
2	RTD	15	237		
3	RN al	15	255	Alcaloïdes totaux	60 mg/kg p.c
4	RD al	15	194		
5	RN Gly	15	224	Glycosides cucurbitacines éthanoliques	20 mg/kg p.c
6	RD Gly	15	205		

Les prélèvements sanguins sont effectués au niveau de la veine caudale à des temps réguliers : 0, 1, 2 et 3 heures.

La glycémie est mesurée à l'aide d'un lecteur du glucose (glucomètre à bandelettes réactives One Touche Ultra, ICON, USA).

Les teneurs en glucose sont exprimées en g/l et les variations de la glycémie sont exprimées en pourcentage (%) par rapport à la glycémie basale.

5.2.2. Évolution de la glycémie à moyen terme

L'effet antihyperglycémiant des extraits des graines de la coloquinte, a été recherché durant 3 semaines chez les rats normaux et rats diabétiques comme décrits précédemment.

Les rats reçoivent une première injection intrapéritonéale de 60mg/kg p.c d'alcaloïdes totaux ou 20 mg/kg p.c d'extrait brut des glycosides (extrait éthanolique) au début de l'expérience (J₀). Les rats traités aux alcaloïdes reçoivent une deuxième injection (60mg/kg p.c), après deux semaines (J₁₅) (Tableau 14).

Les prélèvements sanguins sont effectués au niveau de la veine caudale deux fois par semaines.

La glycémie est mesurée à l'aide d'un lecteur du glucose (glucomètre Accu-Chek à bandelettes réactives).

Tableau 14 : Tableau récapitulatif montrant les extraits administrés, doses et moment d'injection.

	Délai d'installation du diabète	J ₀	J ₃ -J ₁₅	J ₁₅	J ₁₈ - J ₂₁
Substance injectée IP	(60 mg/kg p.c) Streptozotocine	60 mg/kg alcaloïdes 20 mg/kg glycosides		60 mg/kg alcaloïdes	
	Dosage enzymatique de la glycémie et mesure du poids corporel Dosage enzymatique de la triglycéridémie et de la cholestérolémie à J ₀ et J ₂₁				

Les teneurs en glucose sont exprimées en g/l et les variations de la glycémie sont exprimées en pourcentage par rapport à la glycémie basale au temps J₀.

5.3. Test tolérance orale au glucose (TTOG)

Dans le but de vérifier l'effet des alcaloïdes totaux et des glycosides cucurbitacines (extrait éthanolique) de la coloquinte sur la régulation et l'utilisation périphérique du glucose chez les rats Wistar normaux dans un état d'hyperglycémie provoquée par voie orale. Nous avons utilisé 40 rats mâles répartis en 4 lots et maintenus à jeun pendant 18 heures.

Ces animaux reçoivent une injection intrapéritonéale d'extraits d'alcaloïdes totaux ou des glycosides cucurbitacines de la coloquinte, à des doses de 60 mg/kg et 20 mg/kg du poids corporel (p.c) respectivement, 30 minutes avant le gavage d'une solution de glucose (2,5g/kg p.c) par voie orale à l'aide d'une sonde intra gastrique provoquant ainsi une hyperglycémie temporaire.

Les prélèvements sanguins sont effectués au niveau de la veine caudale à des temps réguliers : 0, 30min, 60min, 120min, 180min et 240min (Tableaux 15 et 16).

La glycémie est mesurée à l'aide d'un lecteur du glucose (glucomètre Accu-Chek à bandelettes réactives, Roche).

Tableau 15: Schéma d'injections et prélèvements des rats soumis à une hyperglycémie provoquée par voie orale.

T0	30min	60min	120min	180min	240min
Injection intrapéritonéale : 60mg/ kg p.c. alcaloïdes 20mg/kg p.c. glycosides	Gavage intra gastrique de 2,5 g/kg p.c. du glucose	Évolution de la glycémie			
Les prélèvements sanguins sont effectués au niveau de la veine caudale et la glycémie est mesurée à l'aide d'un lecteur du glucose (glucomètre Accu-Chek à bandelettes réactives).					

Deux lots de rats témoins sont représentés dans cette expérience:

- ✓ RT : témoins normaux reçoivent 1ml du sérum physiologique ;
- ✓ RT+ : témoins positifs reçoivent 2.5mg/kg p.c de Glibenclamide : agent antidiabétique de la famille des sulfamides hypoglycémiant (stimule l'insulino sécrétion).

Les autres lots expérimentaux:

- ✓ RN al : rats normaux reçoivent les alcaloïdes totaux
- ✓ RN Gly : rats normaux reçoivent les glycosides cucurbitacines.

Tableau 16: Test tolérance orale au glucose : répartition des différents lots de rats et différentes substances injectées 30min avant le gavage de 2,5g/kg p.c du glucose.

Lots	Effectifs (n)	Poids moyen (g)	Extraits injectés par voie intrapéritonéale	Doses injectées par voie IP (mg/kg p.c)
RT	10	178	sérum physiologique (Témoins)	NaCl 0,9%
RT+	10	183	Glibenclamide (Témoins positifs)	2,5 mg/kg p.c
RN al	10	178	Alcaloïdes totaux	60 mg/kg p.c
RN Gly	10	165	Glycosides cucurbitacines éthanoliques	20 mg/kg p.c

Les teneurs en glucose sont exprimées en g/l et les variations de la glycémie sont exprimées en pourcentage par rapport à la glycémie basale au temps (T_0).

6. Dosages des paramètres biochimiques sériques

6.1. Dosage de la glycémie

La glycémie est mesurée à l'aide d'un lecteur glucomètre à bandelettes réactives (One Touche Ultra) sur une goutte de sang prélevée à partir de l'extrémité caudale des animaux (sang veineux).

Généralement les glucomètres sont constitués d'une couche absorbante sur laquelle la goutte du sang est déposée, finement poreuse ou recouverte d'une membrane sur sa face interne, elle retient les globules rouges et ne laisse diffuser que le plasma vers les couches inférieures où se trouve le réactif essentiellement la glucose-oxydase (éventuellement l'héxokinase) associée à un chromogène. La coloration obtenue est mesurée par réflectométrie dans le lecteur de glycémie [Desch, 2001].

Valeurs usuelles de la glycémie chez le rat Wistar mâle âgé de 8 à 12 semaines est de : **0,38 à 1,20 g/l** [Giknis et Clifford, 2008].

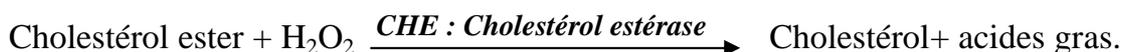
6.2. Dosage de la cholestérolémie

La détermination du cholestérol dans le sang se fait par des dosages enzymatiques selon la méthode de **Fasce (1982)**.

➤ Principe

Le cholestérol et ses esters sont libérés à partir des lipoprotéines par des détergents.

Le cholestérol estérase hydrolyse les esters. H_2O_2 est formé dans l'oxydation enzymatique consécutive du cholestérol par le cholestérol oxydase selon les réactions suivantes :



Réactif 1: Tampon pH 6.9.

Réactif 2: Enzymes (CHE, CHOD et POD).

Réactif 3: Etalon de cholestérol (2g/l).

➤ Solution de travail

Dissoudre le contenu du réactif 2 avec la solution tampon (réactif1).

La solution est stable pendant 14 jours de 20 à 25°C ou 56 jours de 2 à 8°C.

➤ Méthode de dosage

	Blanc	Etalon	Dosage
Solution du travail	1ml	1ml	1ml
Etalon (Réactif 3)		10µl	
Sérum			10µl

Mélanger et attendre 5 min à 37°C ou 10 min à température ambiante.

Lire la densité optique de dosage à 505nm (DOD) contre la densité optique de l'étalon (DOE).

Calcul :

$$\text{Taux de cholestérol} = (DOD/DOE) \times 2g/l$$

Les teneurs en cholestérol sont exprimées en g/l.

Valeurs usuelles du cholestérol chez le rat Wistar mâle âgé de 8 à 12 semaines est de : **0,37 à 0,85 g/l** [Giknis et Clifford, 2008].

6.3. Dosage de la triglycéridémie

La détermination du triglycéride dans le sang se fait par des dosages enzymatiques selon la méthode de **Bucolo et David (1973)** et **Fossati et Prencipe (1982)**.

➤ Principe

L'échantillon de triglycérides incubé avec lipoprotéïnlipase (**LPL**), permet de libérer le glycérol et des acides gras. Le glycérol est transformé en glycérol-3-phosphate (G3P) et adenosine diphosphate (ADP) par le **glycérol kinase (GK)** et l'ATP. Glycérol-3-phosphate (G3P) est ensuite transformé par le glycérol phosphate déshydrogénase (**GPO**) en dihydroxyacétone phosphate (DAP) et peroxyde d'hydrogène (H₂O₂).

Dans la dernière réaction, le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) réagit avec 4 amino-phénazone (4-AP) et p-chlorophénol en présence de peroxydase (**POD**) pour donner une couleur rouge :



L'intensité de la coloration formée est proportionnelle à la quantité de triglycérides contenue dans l'échantillon du sérum.

Réactif 1: tampon pH 7.5 et p-chlorophénol ; **Réactif 2:** enzymes (LPL, GK, GPO, POD) et 4-AP et ATP ; **Réactif 3:** Etalon de triglycéride (2g/l).

➤ Solution de travail

Dissoudre le contenu du réactif 2 avec la solution tampon (réactif1).

La solution est stable pendant 14 jours de 20 à 25°C ou 56 jours de 2 à 8°C.

➤ Méthode de dosage

	Blanc	Etalon	Dosage
Solution du travail	1ml	1ml	1ml
Etalon (Réactif 3)		10µl	
Sérum			10µl

Mélanger et attendre 5 min à 37°C ou 10 min à température ambiante.

Lire la densité optique de dosage à 505nm (DOD) contre la densité optique de l'étalon (DOE). Les teneurs en triglycérides sont exprimées en g/l.

➤ Calcul :

$$\text{Taux de triglycérides} = (\text{DOD}/\text{DOE}) \times 2\text{g/l}$$

Valeurs usuelles des triglycérides chez le rat Wistar mâle âgé de 8 à 12 semaines est de : **0,20 à 1,14 g/l** [Giknis et Clifford, 2008].

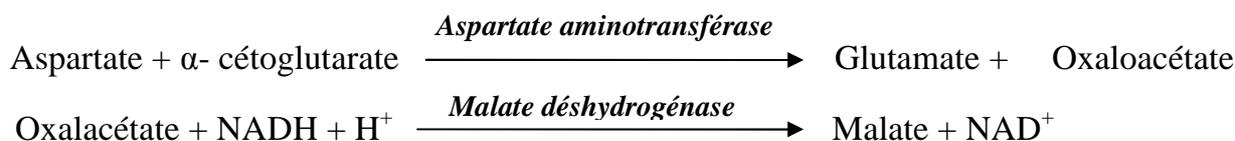
6.4. Dosage des transaminases (TGO et TGP)

6.4.1. TGO : Transaminase Glutamo-oxalo-acétique

➤ Principe

Aspartate aminotransférase (**AST**) ou Transaminase Glutamo-oxalo-acétique (**TGO**) catalyse le transfert réversible d'un groupe amine de l'aspartate à l'acide α -cétoglutarique en formant l'acide glutamique et l'acide oxaloacétique.

L'acide oxaloacétique produit est réduit en Malate par Malate déshydrogénase (**MDH**) et NADH:



Le taux de diminution de la concentration de NADH, Mesuré photométriquement, est proportionnel à la concentration de AST présente dans l'échantillon [Murray et al., 1984b].

Réactif 1 : tampon Tris pH 7.8 et L aspartate ;

Réactif 2 : NADH, MDH, α -cétoglutarate).

➤ Solution de travail

On dissout le contenu du réactif 2 avec la solution tampon (réactif1).

La solution est stable pendant 21 jours de 2 à 8°C ou 72 heures de 15 à 25°C.

➤ Méthode de dosage

Solution du travail (ml)	1
Sérum (μl)	100

- Mélanger, et attendre 1 min ;
- Lire à 340nm l'absorbance après 1min, 2min et 3min ;
- Calculer la différence entre les absorbances et la moyenne de la différence par minute ($\Delta A/\text{min}$).
- Le blanc de cette réaction est l'eau distillée.

➤ Calcul :

$$\Delta A/\text{min} \times 1750 = \text{U/l d'AST}$$

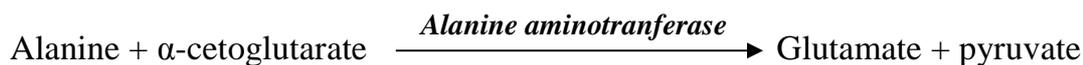
Valeurs usuelles du TGO chez le rat Wistar mâle âgé de 8 à 12 semaines est de : **39 à 92UI/L** [CHARLES RIVER, 1982].

6.4.2. TGP : Transaminase Glutamo-Pyruvique

➤ Principe

Alanine aminotransferase (ALT) ou Transaminase Glutamo-Pyruvique (TGP) catalyse le transfert réversible d'un groupe amine de l'alanine à l'acide α -cétoglutarique en formant l'acide glutamique et l'acide pyruvique.

L'acide pyruvique produit est réduit en acide lactique par Lactate déshydrogénase (LDH) et NADH:



Le taux de diminution de la concentration de NADH, mesuré photométriquement, est proportionnel à la concentration d' ALT présente dans l'échantillon [Murray et *al.*, 1984a].

Réactif 1 : tampon, pH 7.8, L-alanine

Réactif 2 : substrat (NADH, LDH, α -cétoglutarate).

➤ Solution de travail

Dissoudre le contenu du réactif 2 avec la solution tampon (réactif1).

La solution est stable pendant 21 jours de 2 à 8°C ou 72 heures de 15 à 25°C.

➤ Méthode de dosage

Solution du travail (ml)	1
Sérum (μl)	100

- Mélanger, et attendre 1 min ;
- lire à 340nm l'absorbance après 1min, 2min et 3min ;
- Calculer la différence entre les absorbances et la moyenne de la différence par minute ($\Delta A/\text{min}$).
- Le blanc de cette réaction est l'eau distillée

➤ Calcul :

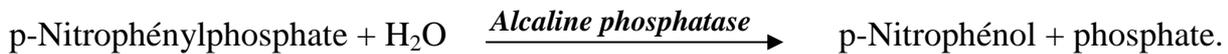
$$\Delta A/\text{min} \times 1750 = \text{U/L d'ALT}$$

Valeurs usuelles du TGP chez le rat Wistar mâle âgé de 8 à 12 semaines est de : **17 à 50UI/L** [CHARLES RIVER, 1982].

6.5. Dosage de la phosphatase alcaline (ALP)

➤ Principe

L'Alcaline phosphatase (ALP) catalyse l'hydrolyse de p-nitrophényl phosphate (pNPP) au pH 10.4, en libérant p-nitrophenol et phosphate, selon la réaction suivante :



Le taux de la formation de p-Nitrophénol, mesuré photométriquement, est proportionnel à la concentration d'Alcaline phosphatase présente dans le sérum [Wenger et *al.*, 1984].

Réactif 1 : tampon pH 10.4

Réactif 2 : substrat (pNPP).

➤ Solution de travail

Dissoudre le contenu du réactif 2 avec la solution tampon (réactif1).

La solution est stable pendant 21 jours de 2 à 8°C ou 5 jours de 15 à 25°C.

➤ Méthode de dosage

Solution du travail (ml)	1,2
Sérum (µl)	20

- Mélanger, et attendre 1 mn ;
- lire à 405nm l'absorbance après 1min, 2min et 3min ;
- Calculer la différence entre les absorbances et la moyenne de la différence par minute ($\Delta A/\text{min}$).
- Le blanc de cette réaction est l'eau distillée.

➤ Calcul :

$$\Delta A/\text{min} \times 3300 = \text{U/L d'ALP}$$

Valeurs usuelles du ALP chez le rat Wistar mâle âgé de 8 à 12 semaines est de : **39 à 216UI/L** [CHARLES RIVER, 1982].

6.6. Dosage de la créatinine

➤ Principe

Le test est basé sur la réaction de la créatinine avec le picrate de sodium comme décrit par Jaffe.

Créatinine réagit avec le picrate alcalin formant un complexe rouge. L'intervalle de temps choisi pour les mesures évite les interférences provenant d'autres constituants du sérum. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de créatinine dans l'échantillon [Murray et *al.*, 1984c].

Réactif 1 : acide picrique. **Réactif 2** : réactif alcalin (Na OH) **Réactif 3** : Etalon de créatinine 2mg/dl

➤ Solution de travail

Mélanger des volumes égaux de réactif 1 et réactif 2.

La solution de travail est stable pour 10 jours de 15 à 25°C.

➤ Méthode de dosage

	Blanc	Etalon	Dosage
Solution du travail	1ml	1ml	1ml
Etalon (Réactif 3)		100µl	
Sérum			100µl

- Mélanger;
- lire l'absorbance (A_1) après 30 secondes et après 90 secondes (A_2) d'étalon et de dosage ;
- Calculer : $\Delta A = A_2 - A_1$

➤ Calcul :

$$\frac{\Delta A_{\text{Dosage}}}{\Delta A_{\text{Etalon}}} \times 0,2 = g/l \text{ de créatinine dans le sérum}$$

Valeurs usuelles de la créatinine chez le rat Wistar mâle âgé de 8 à 12 semaines est de : **0,20 à 0,50 g/l** [Giknis et Clifford, 2008].

7. Analyses statistiques

Les calculs statistiques sont souvent utiles aux biologistes pour la détermination des valeurs normales ou plus exactement des valeurs de référence. Comme pour l'évaluation de précision et l'exactitude d'analyse.

7.1. La moyenne

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_i x_i$$

7.2. La variance

$$V_x = \frac{1}{n} \sum_i (x_i - \bar{x})^2$$

7.3. L'écart-type

$$\sigma_x = \sqrt{V_x}$$

7.4. L'erreur standard de la moyenne (Sm)

$$S_m = \frac{\sigma}{\sqrt{n-1}} = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n(n-1)}}$$

7.5. Test de Student

Dans les études biologiques il est important de savoir si deux échantillons d'individus ou encore deux ou plusieurs séries de résultats d'expériences ou d'observations doivent être considérés comme réellement différents.

En cas de petits échantillons (n_1 et/ou $n_2 < 30$)

Dans un premier temps on calcule la variance commune comme suit :

$$\sigma^2 = \sigma_1^2 + \sigma_2^2 = \frac{\sum(x-m_1)^2 + \sum(x-m_2)^2}{n_1+n_2-2} \Leftrightarrow \sigma^2 = \frac{n_1\sigma_1^2 + n_2\sigma_2^2}{n_1+n_2-2}$$

Dans ces conditions. La variance standard de la différence des moyennes est :

$$S_d^2 = \sigma^2 \left[\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right]$$

Pour comparer les deux moyennes on applique le teste de Student, à v degrés de liberté qui dépend de la taille de l'échantillon :

$$v = d.l.l = n_1 + n_2 - 2$$

$$t_e = \frac{m_1 - m_2}{\sqrt{\sigma^2 \left[\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right]}}$$

Si le t calculé ou expérimentale est plus élevé que t_v de la table de Student, la différence entre les moyennes des deux échantillons est significative [Schwartz, 1992; Amotte, 1971].

La valeur de « t » nous donne le degré de signification « p » lu sur la table de Student. La différence entre deux moyennes est :

Peu significative : $P < 0.05$ (*);

Significative : $P < 0.01$ (**);

Très significative : $P < 0.001$ (***) ;

Hautement significative : $P < 0.0001$ (****).

Résultats et Interprétation

I. Enquête Ethnopharmacologique

Dans cette partie, les résultats obtenus lors de l'enquête ethnopharmacologique, réalisée auprès des personnes diabétiques de la région Ouest algérienne, sont regroupés.

Ils sont présentés comme suit :

- Données anthropologiques (sexe, âge, poids) et sociologiques (habitat);
- Données relatives à la maladie : type de diabète, ancienneté, traitements conventionnels et complications ;
- Données relatives aux plantes utilisées dans le traitement du diabète : nom scientifique, nom vernaculaire, mode de préparation et fréquence de citation.

1. Répartition de personnes diabétiques interrogées par Wilaya

470 sujets diabétiques de quatre Wilayas de la région Ouest algérienne, répartis dans un axe Nord-sud, ont répondu au questionnaire proposé.

Le nombre de malades questionnés par Wilaya est variable en fonction du nombre total de la population de chaque Wilaya selon le recensement général de la population en 2008 [ONS Algérie, 2008] (Tableau 17).

Tableau 17: Nombre de personnes diabétiques interrogés par Wilaya.

Wilayas	Tlemcen	Naâma	El Bayadh	Adrar
Population	949 135	209 470	262 187	402 197
Nombre de patients questionnés	283	59	68	60

2. Informations sur les personnes diabétiques

Les résultats obtenus sur la répartition des personnes diabétiques selon le sexe, l'âge, le poids corporel et l'habitat (urbain ou rural) sont résumés dans le tableau 18. Ces paramètres présentent des facteurs de risque et par conséquent des paramètres qui interviennent dans l'étiologie du diabète.

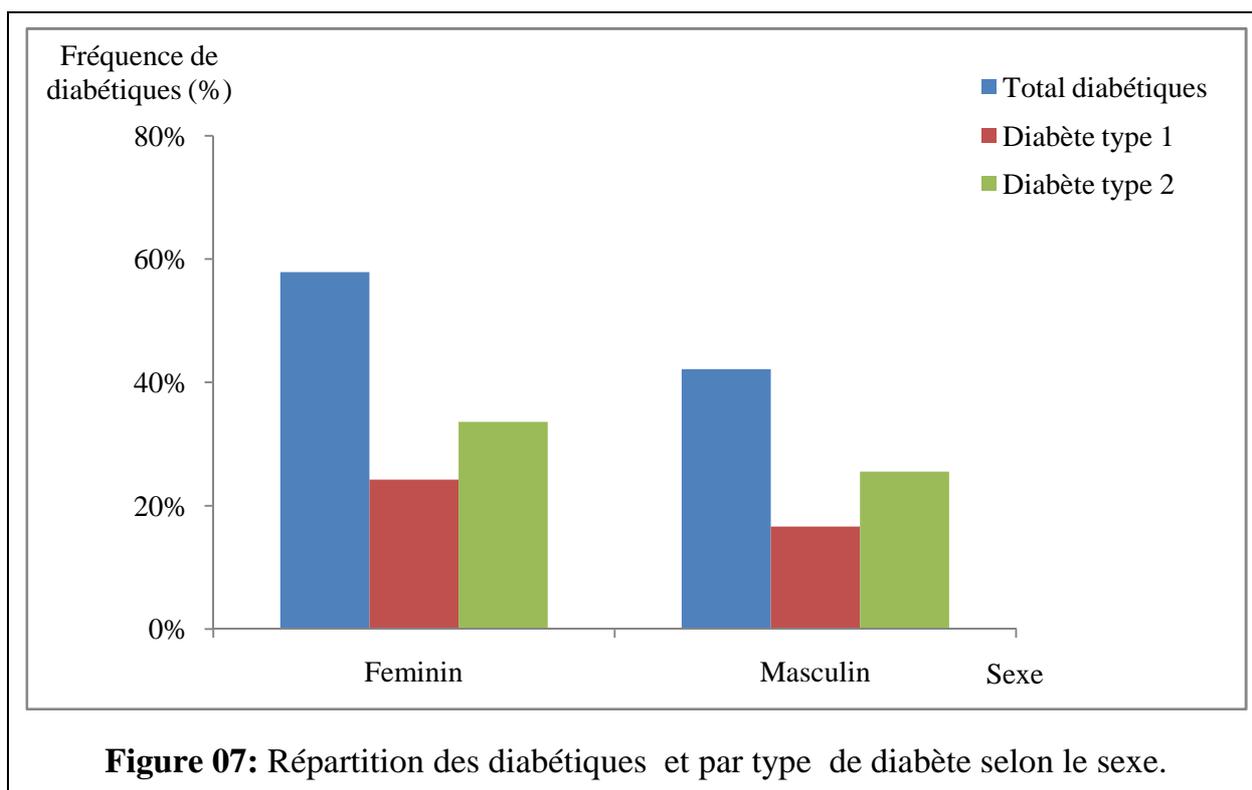
Les résultats sont présentés en nombre et en pourcentage par rapport au nombre total des patients interrogés.

Tableau 18: Répartition des diabétiques interrogés en nombre et en pourcentage selon le sexe, l'âge, le poids et l'habitat.

Questions	Répartition	Nombre (%)	Type diabète	Nombre (%)	
Sexe	Masculin	198 (42,13%)	Type 1	078 (16,60%)	
			Type 2	120 (25,53%)	
	Féminin	272 (57,87%)	Type 1	114 (24,25%)	
			Type 2	158 (33,62%)	
Age	10-30 ans	074 (15,74%)	Type 1	64 (13,62%)	
			Type 2	10 (02,13%)	
	31- 45 ans	077 (%16,38)	Type 1	32 (06,81%)	
			Type 2	45 (09,57%)	
	46- 60 ans	148 (31,49%)	Type 1	44 (09,36%)	
			Type 2	104 (22,13%)	
	61- 75 ans	119 (25,32%)	Type 1	31 (06,60%)	
			Type 2	88 (18,72%)	
	> 75 ans	052 (11,06%)	Type 1	21 (04,47%)	
			Type 2	31 (06,60%)	
	Poids	<40 Kg	035 (7,45%)	Type 1	35 (07,45%)
				Type 2	00 (00%)
40-60 Kg		101(21,49%)	Type 1	59 (12,55%)	
			Type 2	42 (08,94%)	
61-80 Kg		210(44,68%)	Type 1	68 (14,47%)	
			Type 2	142 (30,21%)	
<80 Kg		124(26,38%)	Type 1	30 (06,38%)	
			Type 2	94 (20,00%)	
Habitat	Urbain	291 (61,91%)	Type 1	120 (25,53%)	
			Type 2	171(36,38%)	
	Rural	179 (38,09%)	Type 1	72 (15,32%)	
			Type 2	107(22,77%)	

2.1. Répartition des diabétiques selon le sexe

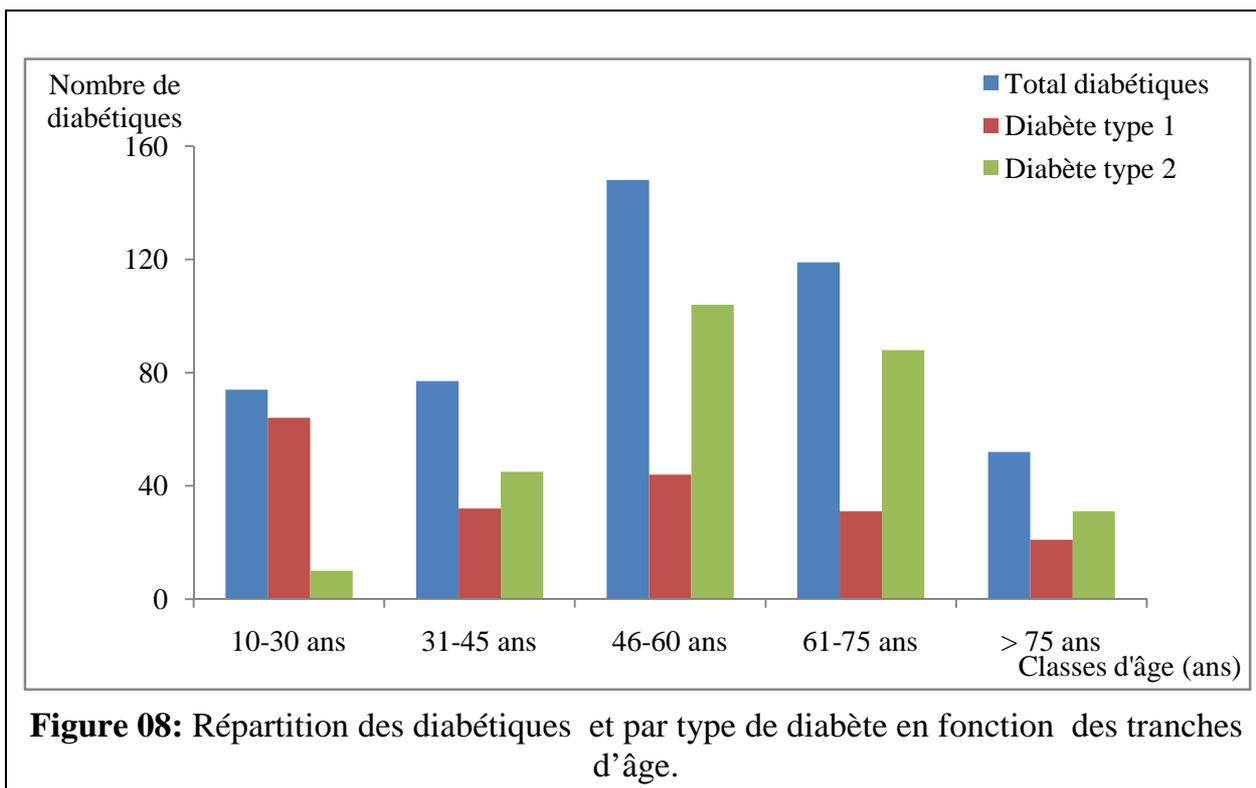
La répartition des patients selon le sexe a montré globalement une légère prédominance de femmes (272 diabétiques soit 57,87% de la population total étudiée) par rapport aux hommes (198 diabétiques soit 42,13%) soit un rapport, femme/homme, de 1,37 (Figure 07). Des facteurs de risque tels que l’obésité et la sédentarité, généralement plus présents chez la femme, peuvent expliquer cette différence entre les deux sexes. Mais, le sexe comme tel n’est pas considéré comme un facteur de risque pour les deux types de diabète.



2.2. Répartition des diabétiques en fonction des tranches d’âge

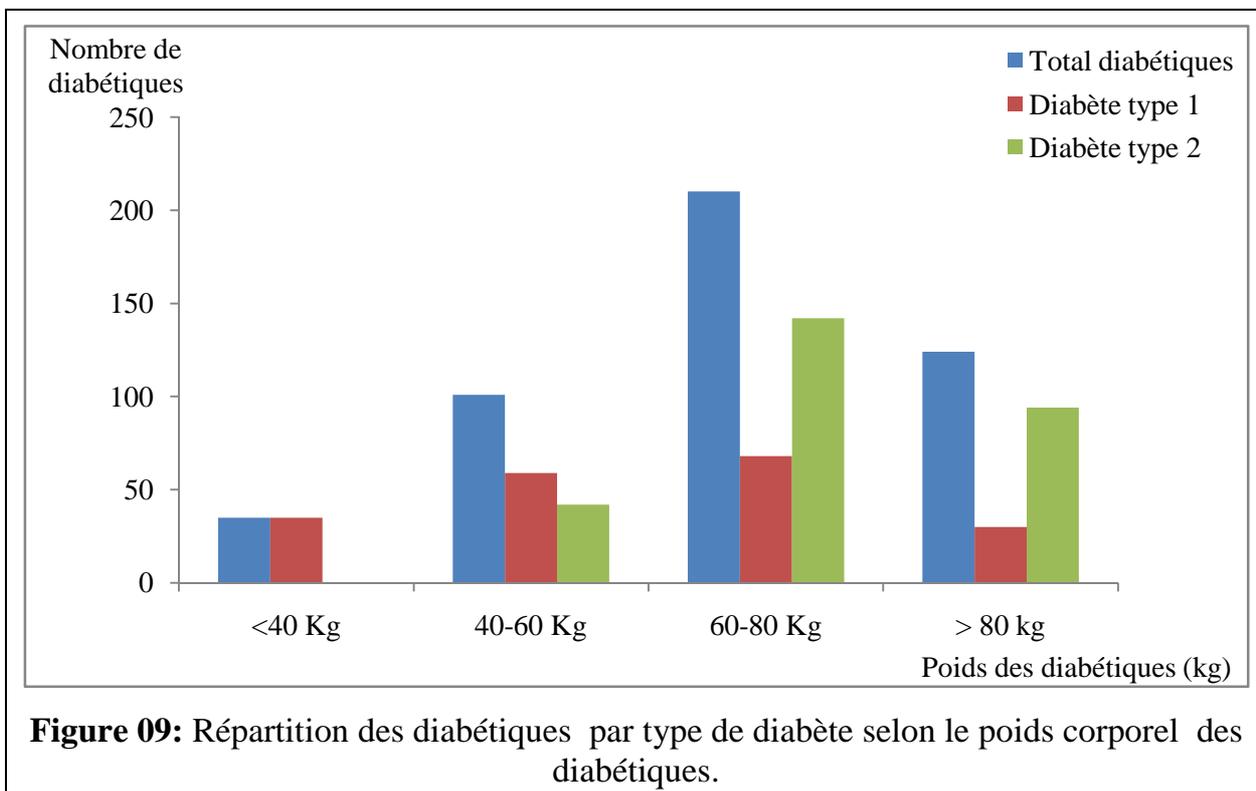
L’âge moyen de la population étudiée est de 53 ans, compris entre 10 et 99 ans. La fréquence des diabétiques dans la population étudiée augmente avec l’âge, dont la tranche d’âge la plus touchée par le diabète est celle située entre 46 et 60 ans (148 patients soit 31,49% des diabétiques questionnés) (Figure 08). Ce nombre diminue significativement après l’âge de 75 ans (seulement 11% des diabétiques étudiés).

Concernant le diabète de type 2, l’analyse de la distribution de la fréquence du diabète en fonction de l’âge semble suivre une loi normale. Ce qui n’est pas le cas, pour le diabète de type 1, où l’incidence et la prévalence demeure plus élevées chez les jeunes personnes (Figure 08).



2.3. Répartition des diabétiques en fonction du poids corporel

La figure 09 indique la fréquence du diabète sucré en fonction du poids corporel. Elle montre que l'excès de poids est souvent associé au diabète de type 2, contrairement au diabète de type 1, car l'un des symptômes qui caractérise ce dernier est la perte du poids.



2.4. Répartition des diabétiques selon le milieu d’habitat : urbain ou rural

L’analyse des résultats obtenus selon le milieu d’habitat, présentés dans la figure 10, montre que le nombre de personnes diabétiques est plus élevé en milieu urbain qu’en milieu rural.

Toutefois, le ratio diabète de type1/type 2 est relativement le même : égal à 0,7 en milieu urbain et 0,68 en milieu rural, respectivement.

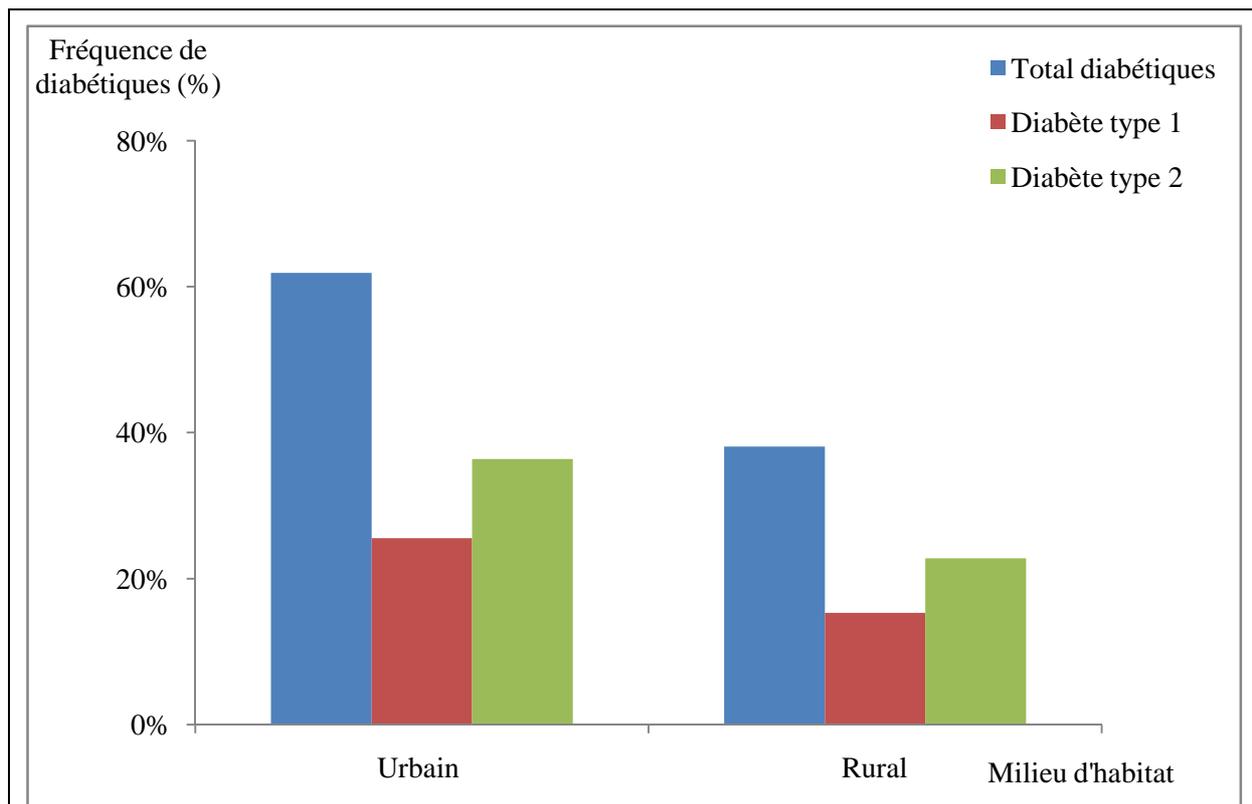


Figure 10: Répartition des diabétiques et par type de diabète selon le milieu d’habitat.

3. Informations sur l’état clinique des sujets diabétiques

Le tableau ci-dessous regroupe les informations sur l’état clinique des sujets diabétiques questionnés (type de diabète, ancienneté, traitements et complications) présentées en nombre et en pourcentage par rapport au nombre total des diabétiques.

Tableau 19 : Informations sur l'état clinique des diabétiques questionnés en nombre et en pourcentage.

Questions	Répartition	Nombre	% par rapport au nombre total
Type de diabète	Type1	192	40,85%
	Type2	278	59,15%
	Gestationnel	00	00%
	Autres type	00	00%
Ancienneté	01 - 10 ans	222	47,23%
	10 - 20 ans	188	40,00%
	20 - 30 ans	055	11,70%
	>30ans	005	01,06%
Traitements	Diététique	142	30,21%
	Insulinothérapie	192	40,85%
	Antidiabétiques oraux	208	44,26%
	Insuline+ Antidiabétiques oraux	070	14,89%
Complications	Troubles de la vue	246	52,34%
	Troubles rénaux	137	29,15%
	Troubles cardiaques	97	20,64%
	Hypertension artérielle	212	45,11%
	Pas de complications	86	18,30%

3.1. Répartition des diabétiques selon le type de diabète

La répartition de la population étudiée selon le type de diabète montre une fréquence relativement élevée de type 2 que celle de type 1 de l'ordre 59,15% et 41.85 % respectivement. De même, nous n'avons pas enregistré des diabétiques de type gestationnel ou autres types de diabète (Tableau 19).

3.2. Répartition des diabétiques selon l'ancienneté de diabète

Plus de 52% des cas questionnés, dans notre étude, ont présenté une ancienneté du diabète de plus de 10 ans dont 5 cas d'entre eux ont survécu avec cette maladie plus de 30 ans (Tableau 19).

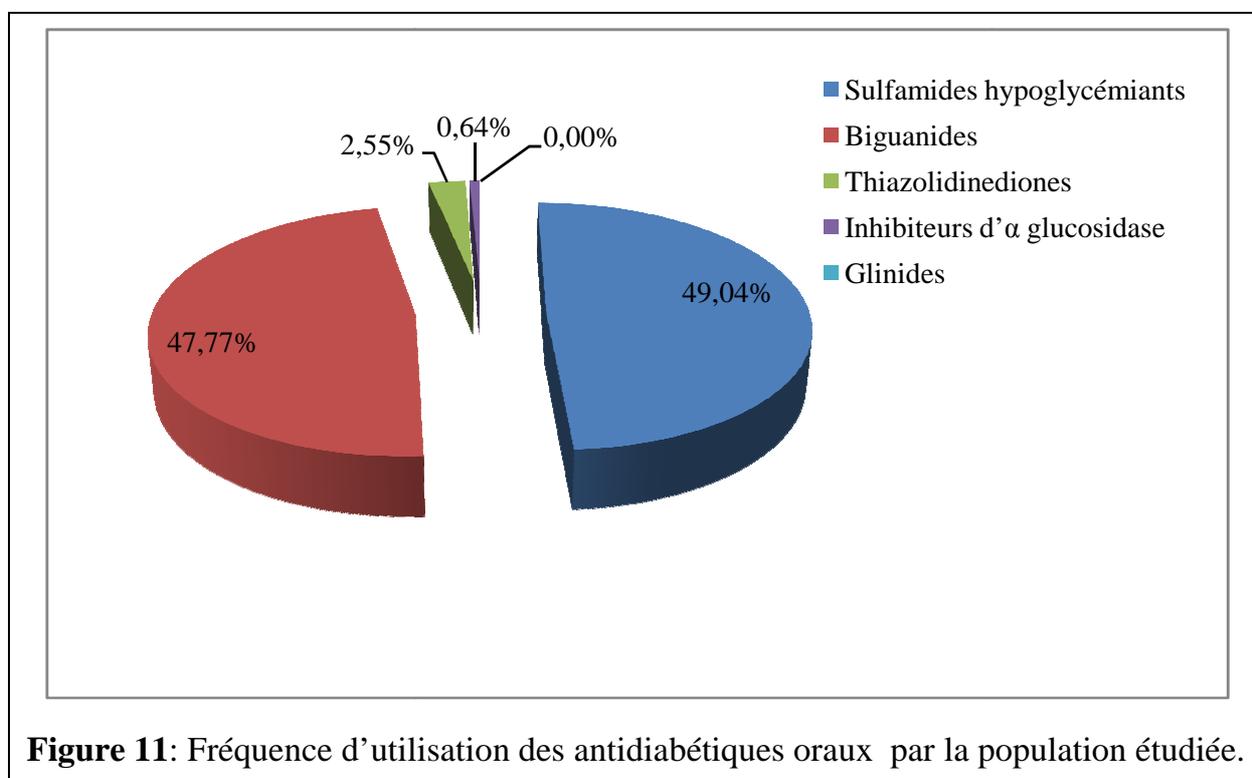
Cela est lié probablement, d'une part, à une bonne prise en charge des diabétiques par les structures sanitaires et les associations des diabétiques et d'autre part par l'amélioration de niveau socioéconomique des malades et aussi leur prise conscience.

3.3. Répartition des diabétiques selon le traitement

Seul 30% (soit 142) des diabétiques, quelque soit le type de diabète 1 ou 2, prennent en considération les mesures hygiéno-diététiques (régime alimentaire et/ou activité physique) comme un moyen de traitement de diabète.

Tous les diabétiques questionnés de type 1 reçoivent l’insuline comme traitement unique. La majorité des diabétiques de type 2 se traitent par les antidiabétiques oraux soit sous forme des sulfamides hypoglycémiantes soit sous forme des biguanides soit les deux associés. De plus, nous avons enregistré que 70 diabétiques de type 2 ont eu recours à l’insulinothérapie comme traitement en plus des antidiabétiques oraux (Tableau 19).

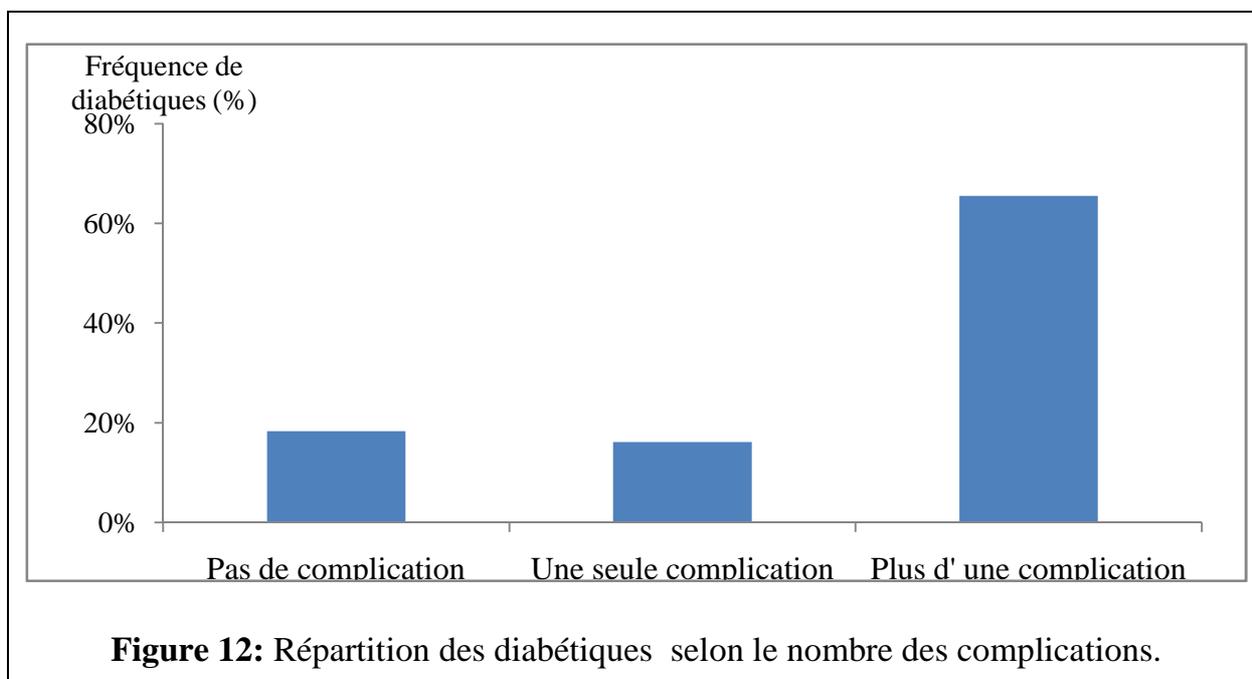
Les biguanides et les sulfamides hypoglycémiantes constituent les classes thérapeutiques des antidiabétiques oraux les plus utilisées (49,04 et 47,77% respectivement). Les Thiazolidinediones (2,55%) sont faiblement prescrites. Les autres classes des antidiabétiques oraux (les glinides, les inhibiteurs d’ α -glucosidases) ne sont pas utilisées par cette population alors qu’elles pourraient aider à mieux contrôler l’état diabétique, cela est certainement dû à un manque de formation des médecins car ces antidiabétiques oraux appartiennent à des nouvelles classes de médicaments (Figure 11).



3.4. Répartition des diabétiques selon l’installation des complications

Dans notre étude, nous avons constaté que la plupart des diabétiques recensés (soit plus de 81%) souffrent au moins d’une complication chronique soit microangiopathique (troubles de vue, troubles rénaux) soit macroangiopathique (troubles cardiaques, hypertension artérielle). Plus de 52% entre eux souffre des troubles de vue et plus 45% d’hypertension artérielle, d’autres moins fréquents comme les troubles rénaux (29,15%) et troubles cardiaques (20,64%) (Tableau 19).

Par ailleurs, 86 diabétiques de cette population soit 18,30%, ne présente pas de complications, ce sont des diabétiques qui ont une ancienneté du diabète moins de 10 ans. 16,17% ont présenté une seule complication et la majorité soit 65,53% de la population étudiée a présenté plus d’une complication (Figure 12).



4. Informations sur l’utilisation des plantes antidiabétiques

Cette étude ethnopharmacologique menée dans l’Ouest algérien montre l’importance du traitement traditionnel par les plantes pour le traitement du diabète.

Le tableau 20 présente des réponses sur des questions proposées aux diabétiques sur l’utilisation, les connaissances et l’efficacité des plantes utilisées dans notre zone d’étude. Alors que le tableau 21 s’intéresse à la fréquence d’utilisation des plantes antidiabétiques selon le sexe (féminin et masculin) et le type du diabète (type 1 et Type 2).

Tableau 20: L'importance d'utilisation des plantes antidiabétiques par la population questionnée.

Questions	Nombre	% par rapport total diabétiques
Diabétiques qui utilisent les plantes	133	28,30%
Diabétiques qui n'utilisent pas les plantes	337	71,70%
Diabétiques qui connaissent les plantes	203	43,19%
Diabétiques qui ne connaissent pas les plantes	267	56,81%
Diabétiques qui jugent les plantes efficace	130	27,66%
Diabétiques qui jugent les plantes non efficaces	340	72,34%

Tableau 21 : L'utilisation des plantes antidiabétiques selon le sexe et le type de diabète en nombre et en pourcentage par rapport chaque répartition.

Répartition	Diabétiques qui utilisent les plantes		Diabétiques qui n'utilisent pas les plantes		Total par répartition	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Total diabétiques	133	28,30%	337	71,70%	470	100%
Sexe						
Féminin	98	36,02%	174	63,98%	272	100%
Masculin	35	17,68%	163	82,32%	198	100%
Type de diabète						
Diabète type1	32	16,67%	160	83,33%	192	100%
Diabète type2	101	36,33%	177	63,67%	278	100%

Malgré que plus de 43 % des diabétiques questionnés connaisse au moins une plante médicinale qui peut traiter l'hyperglycémie, seulement 28,30% (soit 133 diabétiques) de cette population interrogée l'utilise soit comme traitement seul ou en association avec le traitement conventionnel du diabète. Alors que plus de 72% de cette population trouve ces plantes inefficaces (Tableau 20).

Selon le sexe, nous avons constaté que les femmes utilisent plus souvent les plantes médicinales que les hommes, 98 femmes parmi 272 femmes interrogées (soit 36,02%) et 35 hommes parmi 198 hommes questionnés (soit 17,68%) (Tableau 21).

Cette différence peut être expliquée par l'attachement des femmes aux plantes médicinales, la fréquence relative de l'analphabétisme des femmes dans notre société et que la plupart des femmes était femmes au foyer.

En ce qui concerne le type de diabète, 101 diabétiques de type 2 sur 278 patients interrogés soit 36,33% ont utilisé au moins une plante pour soulager le diabète. Alors que seulement 16,67% parmi les patients souffraient de diabète de type 1 (32 cas sur 192) ont utilisé des plantes antidiabétiques en plus d'un traitement par insuline (Tableau 21).

5. Les plantes antidiabétiques recensées à l'Ouest algérien

Les informations ethnopharmacologiques recensées confirment la diversité des plantes médicinales utilisées dans cette région.

L'inventaire des plantes est résumé dans deux tableaux. Le tableau 22 regroupe par ordre alphabétique des familles, le nom scientifique, noms vernaculaires, noms en français et en anglais et le tableau 23 présente les informations sur l'utilisation de ces plantes (origine, parties utilisées, modes de préparation), classées selon le nombre de citation et la fréquence d'utilisation de chaque plante.

Tableau 22: Classement des plantes selon leurs familles, ses noms scientifiques, vernaculaires, français et anglais.

	Famille (APGIII)	Nom scientifique	Nom vernaculaire	Nom français	Nom anglais
1	Amarantacées	<i>Atriplex halimus L.</i>	El gtaf	Atriplex	Sea- orache
2		<i>Allium sativum L.</i>	Toum	Ail	Garlic
3		<i>Allium cepa L.</i>	Elbesla	Onion	Onion
4	Apiacées	<i>Ammi visnaga Lam.</i>	Bachnikha, Khella	Khella, Ammi	Picktooth
5		<i>Apium graveolens L.</i>	Krafess	Céleri, persil des marais.	Celery
6		<i>Petroselinum crispum (Mill.) Fuss</i>	Maâdnous	Persil	Parsley
7		<i>Ammoides pusilla (Brot.) Breistr.</i>	Nûnkha	Ptychotis, Ammoïdes	False Parsley
8	Apocynacées	<i>Nerium oleander L</i>	Defla	Laurier rose	Oleander, Rose-bay
9	Astéracées	<i>Anacyclus pyrethrum (L.) Link</i>	Tagandass	Pyrèthre	Pillitory of Spain
10		<i>Matricaria chamomilla L.</i>	Babounidj	Camomille sauvage	Camomilee
11		<i>Artemisia absinthium L.</i>	Chiba	Absinthe	Wormwood
12		<i>Artemisia herba-alba Asso</i>	Chih	Armoise blanche	White mugwort
13		<i>Helianthus annuus L.</i>	Nouarat chamess	Tournesol	Common sunflower
14		<i>Taraxacum officinale F.H. Wigg.</i>	Garnina	Pissenlit officinal	Common Dandelion
15		<i>Dittrichia viscosa (L.) Greuter</i>	Magramâne	Aunée visqueuse	Rock Flea - bane
16		<i>Arctium lappa L.</i>	Arkitoun	Bardane	Burdock
17	Berbéridacées	<i>Berberis vulgaris L.</i>	Elghris	L'épine-vinette	Barberry
18	Brassicacées	<i>Lepidium sativum L.</i>	Hab err-chad	Resson alenoise	Gardencreess
19		<i>Raphanus sativus L.</i>	Jirjir, fidjel	Radis	Radish
20		<i>Brassica oleracea L.</i>	Kroumb	Chou	Wild cabbage
21	Cactacées	<i>Opuntia ficus-indica (L.) Mill.</i>	Hindiya	Figuier de Barbarie	Barbary fig,

22	Capparacées	<i>Capparis spinosa L.</i>	Kebbar	Câprier	Caper
23	Cucurbitacées	<i>Citrullus colocynthis (L.) Schrad.</i>	Handal, lahdedj	Coloquinte	Colocynth
24	Cupressacées	<i>Tetraclinis articulata (Vahl) Mast.</i>	Araâr	Thuya	Berber thuya, Arar
25	Fabacées	<i>Lupinus albus L.</i>	Termas mur	Lupin blanc	white lupin
26		<i>Trigonella foenum-graecum L.</i>	Halba	Fenugrec	Fenugreek
27		<i>Retama raetam (Forssk.) Webb</i>	R'tum	Retam	Common retama
28	Gentianacées	<i>Centaurium erythraea Rafn</i>	Merrâret lehnech	Petite centaurée	Earth- gall
29	Géraniacées	<i>Geranium robertianum L.</i>	Laatarcha	Géranium herbe à robert	Robert Geranium
30	Lamiacées	<i>Ajuga iva (L.) Schreb.</i>	Chendgoura	Ivette, petit if	Herb ivy
31		<i>Lavandula stoechas L.</i>	Halhal	Lavande	French lavender
32		<i>Marrubium vulgare L.</i>	Marrîwa	Marrube blanc	Common white
33		<i>Mentha pulegium L.</i>	Fliou	Pouliot	Penny royal
34		<i>Origanum compactum Benth.</i>	Zâtar	Origan	Oregano
35		<i>Origanum majorana L.</i>	Bardakouche	Marjolaine	Marjoram
36		<i>Rosmarinus officinalis L.</i>	Yazir, barakella	Romarin	Common Rosemary
37		<i>Salvia officinalis L.</i>	Mrimra, salmiya	Sauge	Garden sage
38	Lauracées	<i>Cinnamomum cassia Lour.</i>	El Korfa	Cannelle	Cinnamon
39		<i>Laurus nobilis L.</i>	Rand	Laurier	Laurel
40	Lythracées	<i>Lawsonia inermis L.</i>	Hanna	Henné	Alcanna
41		<i>Punica granatum L.</i>	Romme	Grenadier	Pomegranate
42	Moracées	<i>Ficus carica L.</i>	Karmouss	Figuier	Fig
43	Myrtacées	<i>Eucalyptus globulus Labill.</i>	Kalitouss	Eucalyptus	Eucalyptus
44	Oléacées	<i>Olea europaea L.</i>	Zitoun, Zebouj	Olivier	Olive

45	Pédaliacées	<i>Sesamum indicum L.</i>	Jenjlen	Sésame	Sesame
46	Plantaginacées	<i>Globularia alypum L</i>	Ain Iarneb, tasselgha	Globulaire	Alypo globe daisy
47	Renonculacées	<i>Nigella sativa L.</i>	Sanouj, El haba Sawda	Nigelle	Black cumin, Black seed
48	Rhamnacées	<i>Ziziphus lotus (L.) Lam.</i>	Sadra	Jujubier	Ziziphus
49	Rosacées	<i>Crataegus laevigata (Poir.) DC.</i>	Zaârour, Ain Bagra	Aubépine	Hawthorn
50		<i>Eriobotrya japonica (Thunb.) Lindl</i>	Lmzah	Néflier	Loquat
51		<i>Prunus dulcis (Mill.) D.A.Webb</i>	Louz mur	Amandier	Almond
52	Salicacées	<i>Populus nigra L.</i>	Safsaf	Peuplier noir	Black poplar
53	Solanacées	<i>Capsicum frutescens L.</i>	Felfel har	Chili pepper	Piment de cayenne
54	Théacées	<i>Camellia sinensis (L.) Kuntze</i>	Tay	thé vert	Tea
55	Urticacées	<i>Urtica dioica L.</i>	Harriga	Ortie	Stinging nettle
56	Verbénacées	<i>Aloysia citriodora Palau</i>	Louiza	Verveine	Lemon verbena
57	Xanthorrhoeacées	<i>Aloe vera (L.) Burm.f.</i>	Mor w sbar, Siber	Aloès	Aloe
58	Zingibéracées	<i>Zingiber officinale Roscoe</i>	Zenjabil, Skingebir	Gingembre	Ginger
59	Zygophyllacées	<i>Zygophyllum album L.</i>	Aggaya	Not found	Not found
60		<i>Peganum harmala L.</i>	Harmel	Harmel	Harmal wild rue

Tableau 23 : Origine, mode et fréquence d'utilisation des plantes recensées.

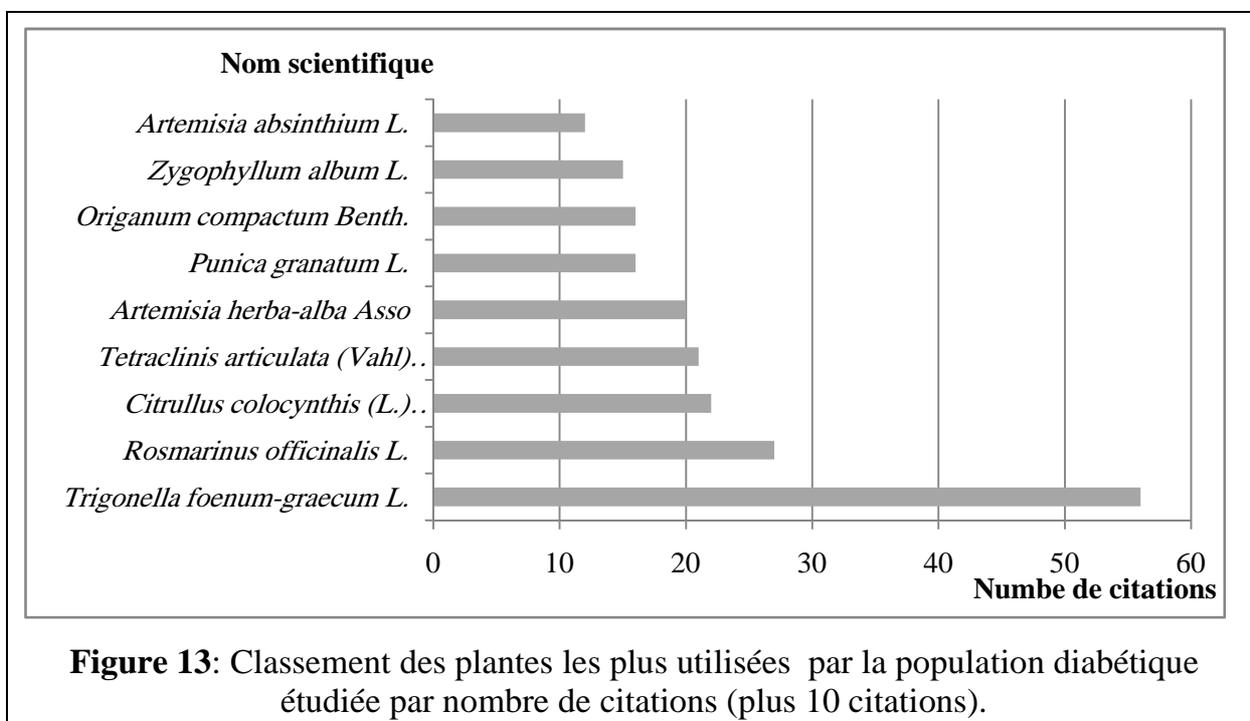
N°	Nom scientifique	Nom vernaculaire	Origine	Partie utilisée	Préparation	Citations (Fréquence)
1	<i>Trigonella foenum-graecum L.</i>	Halba	Spontanée	Graines	Décoction, macération, poudre	56 (17,23%)
2	<i>Rosmarinus officinalis L.</i>	Yazir	Spontanée	Partie aérienne, Feuilles	Décoction, infusion	27 (8,31%)
3	<i>Citrullus colocynthis (L.) Schrad.</i>	Handal	Spontanée	Fruits	Macération, usage externe	22 (6,77%)
4	<i>Tetraclinis articulata (Vahl) Mast.</i>	Araâr	Cultivée	Feuilles	Macération	21 (6,46%)
5	<i>Artemisia herba-alba Asso</i>	Chih	Spontanée	Tige, Partie aérienne, Racines	Poudre, décoction, infusion	20 (6,15%)
6	<i>Origanum compactum Benth.</i>	Zâtar	Spontanée	Feuilles	Infusion	16 (4,92%)
7	<i>Punica granatum L.</i>	Rommane	Cultivée	Péricarpe	Décoction, poudre	16 (4,92%)
8	<i>Zygophyllum album L.</i>	Aggaya	Spontanée	Feuilles	Infusion	15 (4,62%)
9	<i>Artemisia absinthium L.</i>	Chiba	Cultivée	Partie aérienne	Infusion	12 (3,69%)
10	<i>Nerium oleander L</i>	Defla	Spontanée	Feuilles	Décoction, infusion, macération	09 (2,77%)
11	<i>Mentha pulegium L.</i>	Fliou	Spontanée	Partie aérienne	Infusion	08 (2,46%)
12	<i>Nigella sativa L.</i>	Sanouj	Introduite	Graines	Décoction, poudre	06 (1,85%)
13	<i>Olea europaea L.</i>	Zitoun	Cultivée	Feuilles, Fruits	Décoction, infusion, huile	06 (1,85%)
14	<i>Aloe vera (L.) Burm.f.</i>	Mor w sbar,	Spontanée	Feuilles	Infusion	05 (1,54%)
15	<i>Ficus carica L.</i>	Karmouss	Cultivée	Feuilles, Fruits	Décoction, cru	05 (1,54%)
16	<i>Lawsonia inermis L.</i>	Hanna	Cultivée	Feuilles	Décoction	05 (1,54%)
17	<i>Allium cepa L.</i>	Elbesla	Cultivée	Bulbe	Cru	04 (1,23%)
18	<i>Lavandula stoechas L.</i>	Halhal	Spontanée	Feuilles	Décoction, infusion	04 (1,23%)
19	<i>Ajuga iva (L.) Schreb.</i>	Chendgoura	Spontanée	Partie aérienne	Décoction	03 (0,92%)
20	<i>Ammoides pusilla (Brot.) Breistr.</i>	Nûnkha	Spontanée	Partie aérienne	Infusion	03 (0,92%)

21	<i>Camellia sinensis (L.) Kuntze</i>	Tay	Introduite	Feuilles	Infusion, Décoction	03 (0,92%)
22	<i>Cinnamomum cassia Lour.</i>	El Korfa	Introduite	Partie aérienne	Décoction	03 (0,92%)
23	<i>Crataegus laevigata (Poir.) DC.</i>	Zaârour,	Spontanée	Fruits	Décoction	03 (0,92%)
24	<i>Urtica dioica L.</i>	Harriga	Spontanée	Partie aérienne	Infusion	03 (0,92%)
25	<i>Aloysia citriodora Palau</i>	Louiza	Cultivée	Feuilles	Décoction, infusion	02 (0,62%)
26	<i>Ammi visnaga Lam.</i>	Bachnikha	Spontanée	Fruits	Décoction	02 (0,62%)
27	<i>Arctium lappa L.</i>	Arkitoun	Spontanée	Racines, Feuilles, Fleurs	Décoction, infusion	02 (0,62%)
28	<i>Berberis vulgaris L.</i>	Elghris	Spontanée	Feuilles, Racines	Décoction, infusion	02 (0,62%)
29	<i>Capsicum frutescens L.</i>	Felfel har	Cultivée	Graines	Cru	02 (0,62%)
30	<i>Eucalyptus globulus Labill.</i>	Kalitouss	Cultivée	Feuilles, Fruits	Décoction	02 (0,62%)
31	<i>Globularia alypum L</i>	Aïn Iarneb	Cultivée	Feuilles	Décoction, infusion	02 (0,62%)
32	<i>Lepidium sativum L.</i>	Hab err-chad	Spontanée	Graines	Décoction	02 (0,62%)
33	<i>Marrubium vulgare L.</i>	Marrîwa	Spontanée	Partie aérienne	Décoction	02 (0,62%)
34	<i>Origanum majorana L.</i>	Bardakouche	Introduite	Feuilles, Fleurs	Infusion	02 (0,62%)
35	<i>Prunus dulcis (Mill.) D.A. Webb</i>	Louz mur	Cultivée	Graines	Décoction, infusion	02 (0,62%)
36	<i>Salvia officinalis L.</i>	Mrimra	Spontanée	Feuilles	Infusion	02 (0,62%)
37	<i>Zingiber officinale Roscoe</i>	Zenjabil	Introduite	Rhizome	Macération	02 (0,62%)
38	<i>Ziziphus lotus (L.) Lam.</i>	Sadra	Spontanée	Feuilles	Décoction	02 (0,62%)
39	<i>Allium sativum L.</i>	Toum	Cultivée	Bulbe	Cru	01 (0,31%)
40	<i>Anacyclus pyrethrum (L.) Link</i>	Tagandass	Spontanée	Racines	Décoction	01 (0,31%)
41	<i>Apium graveolens L.</i>	Krafess	Cultivée	Graines, Partie aérienne	Décoction, Cru	01 (0,31%)
42	<i>Atriplex halimus L.</i>	El gtaf	Spontanée	Feuilles	Décoction	01 (0,31%)

43	<i>Brassica oleracea L.</i>	Kroumb	Cultivée	Partie aérienne	Décoction, Jus	01 (0,31%)
44	<i>Capparis spinosa L.</i>	Kebbar	Spontanée	Partie aérienne, fruits	Décoction	01 (0,31%)
45	<i>Centaurium erythraea Rafn</i>	Merrâret lehnech	Spontanée	Partie aérienne	Infusion	01 (0,31%)
46	<i>Dittrichia viscosa (L.) Greuter</i>	Magramâne	Spontanée	Feuilles, Racines	Décoction	01 (0,31%)
47	<i>Eriobotrya japonica (Thunb.) Lindl</i>	Lmzah	Cultivée	Feuilles	Décoction	01 (0,31%)
48	<i>Geranium robertianum L.</i>	Laatarcha	Spontanée	Feuilles, Fleurs	Infusion	01 (0,31%)
49	<i>Helianthus annuus L.</i>	Nouarat chamess	Cultivée	Racines	Poudre	01 (0,31%)
50	<i>Laurus nobilis L.</i>	Rand	Cultivée	Feuilles	Infusion	01 (0,31%)
51	<i>Lupinus albus L.</i>	Termas mur	Spontanée	Graines	Décoction	01 (0,31%)
52	<i>Matricaria chamomilla L.</i>	Babounidj	Cultivée	Racines, Feuilles, Fleurs	Infusion	01 (0,31%)
53	<i>Opuntia ficus-indica (L.) Mill.</i>	Hindiya	Cultivée	Fleurs	Décoction	01 (0,31%)
54	<i>Peganum harmala L.</i>	Harmel	Spontanée	Graines	Macération	01 (0,31%)
55	<i>Petroselinum crispum (Mill.) Fuss</i>	Maâdnous	Cultivée	Graines, Partie aérienne	Décoction, Cru	01 (0,31%)
56	<i>Populus nigra L.</i>	Safsaf	Cultivée	Feuilles	Décoction	01 (0,31%)
57	<i>Raphanus sativus L.</i>	Jirjir, fidjel	Cultivée	Graines	Infusion	01 (0,31%)
58	<i>Retama raetam (Forssk.) Webb</i>	R'tum	Spontanée	Feuilles	Décoction	01 (0,31%)
59	<i>Sesamum indicum L.</i>	Jenjlen	Cultivée	Graines	Infusion	01 (0,31%)
60	<i>Taraxacum officinale F.H.Wigg.</i>	Garnina	Spontanée	Feuilles, Racines	Décoction, Poudre	01 (0,31%)

Sur 325 citations, 60 plantes médicinales appartenant à 32 familles ont été répertoriées et classées en nombre de citations et en pourcentage (fréquences d'utilisation). 22 plantes entre elles n'ont été citées qu'une seule fois et 09 plantes de cette liste ont marqué plus de 10 citations. Leur popularité pourrait être attribuée à la tradition, à leur efficacité et à leur coût peu élevé.

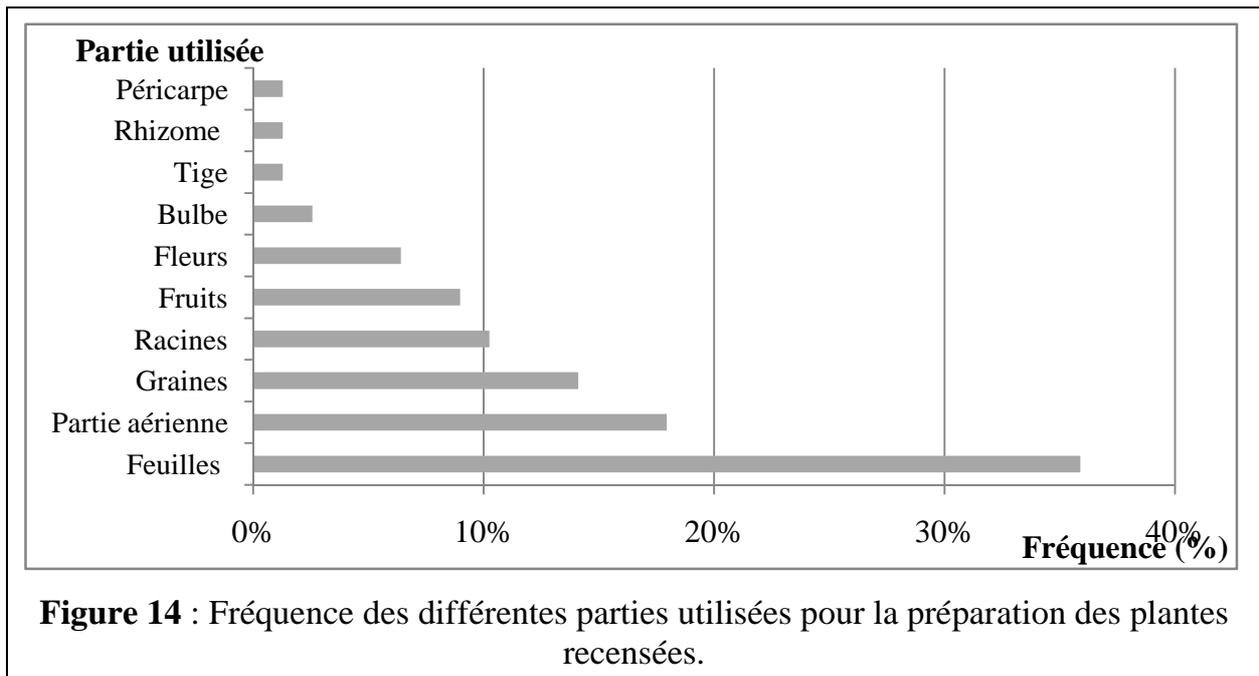
Ces plantes sont : *Trigonella foenum-graecum* (56 citations), *Rosmarinus officinalis* (27 citations), *Citrullus colocynthis* (22 citations), *Tetraclinis articulata* (21 citations), *Artemisia herba alba* (20 citations), *Origanum compactum* (16 citations), *Punica granatum* (16 citations), *Zygophyllum album* (15 citations) et *Artemisia absinthium* (12 citations) (Figure 13).



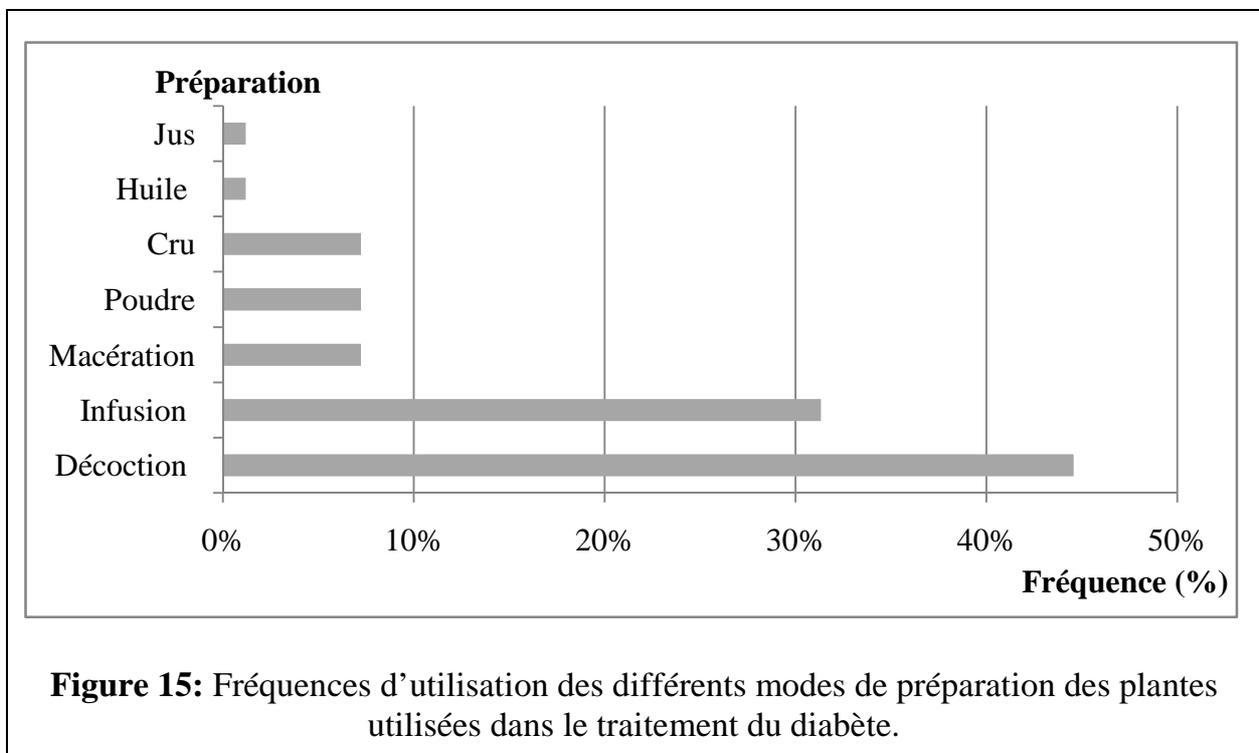
Les familles des plantes qui contiennent plus de deux espèces des plantes antidiabétiques citées par notre population questionnée sont : Astéracées (8 espèces), Lamiacées (8 espèces), Apiacées (4 espèces), Amarantacées (3 espèces), Brassicacées (3 espèces), Fabacées (3 espèces), Rosacées (3 espèces), Lauracées (2 espèces), Lythracées (2 espèces) et Zygophyllacées (2 espèces) (Tableau 22).

Bien que dans de nombreuses citations plus d'une partie de la plante est utilisée, les parties des plantes les plus utilisées dans notre étude, par ordre décroissant, sont: feuilles (36%), les parties aériennes (18%), les graines (14%), les racines (10,26%) les fruits (9%) et les fleurs (6,41%) (Figure 14).

Dans cette étude, la décoction ou l'infusion des feuilles, des parties aériennes et des fleurs sont les principaux modes de préparation.



Les plantes sont utilisées fraîches sous forme cru (7,23%) ou en poudre (7,23%), séchées essentiellement sous la forme d'une décoction (44,58%), d'une infusion dans l'eau (31,33%) ou d'une macération (7,23%) et rarement, sous formes d'huiles, de jus, comme le montre la représentation graphique dans la Figure 15.



Selon la liste des plantes, nous avons enregistré 51,67% plantes spontanées, 40% plantes cultivées et 08,33% plantes introduites à travers d'autre régions de l'Algérie ou importées d'autres pays (Tableau 23).

II. Analyses Phytochimiques

1. Tests phytochimiques

1.1. Screening phytochimique d'extraits des figes sèches (*Ficus carica*)

Les résultats de l'analyse phytochimique préliminaire de différentes préparations d'extraits des figes sèches par screening phytochimique sont indiqués dans les tableaux 24 et 25.

Tableau 24: Composition phytochimique des extraits de fige sèche (*F. carica*) préparés par décoction dans différents solvants :

Métabolites secondaires	Réactifs	Extrait aqueux	Extrait méthanol/eau (70/30)	Extrait chloroformique	Extrait étheré
Alcaloïdes	Mayer	-	-	+	-
	Wagner	-	-	+	-
	Dragendorff	-	-	+	-
Tanins	FeCl ₃	-	-	-	-
Flavonoïdes	Mg ⁺⁺	-	++	+	-
Saponines	Indice de mousse	+	++	ND	ND
Coumarines	Fluorescence U.V	-	-	+++	-
Stérols et triterpènes	Réaction Liebermann Buchard	-	-	+	++
Anthraquinones libres	Réaction de Bornträger	ND	ND	-	ND
Les composés réducteurs	Liqueur de Fehling	+++	+++	ND	ND

+++ : Fortement positif ; ++ : Moyennement positif ; + : Faiblement positif ; - : Négatif ; ND : non déterminé.

Tableau 25: Composition phytochimique des extraits de figue sèche (*F. carica*) préparés par infusion dans l'eau, macération en milieu aqueux ou acide ou sous forme de jus.

Métabolites secondaires	Réactifs	Infusion aqueuse	Macération en milieu aqueux	Macération en milieu acide	Jus de figue sèche
Alcaloïdes	Mayer	-	+	++	-
	Wagner	-	+	++	-
	Dragendorff	-	+	++	-
Tanins	FeCl ₃	-	+	+	-
Flavonoïdes	Mg ⁺⁺	-	-	-	-
Saponines	Indice de mousse	-	++	++	ND
Coumarines	Fluorescence U.V	-	-	-	++
Stérols et triterpènes	Réaction Liebermann Buchard	-	-	-	-
Anthraquinones libres	Réaction de Bornträger	ND	ND	ND	ND
Les composés réducteurs	Liqueur de Fehling	++	+	-	++

+++ : Fortement positif ; ++ : Moyennement positif ; + : Faiblement positif ; - : Négatif ; ND : non déterminé.

D'après les résultats obtenus, nous avons noté que les fruits de *Ficus carica* sont très riches en composés réducteurs, qui sont présents dans les différents modes de préparation aqueuse mise à part la macération en milieu acide.

De même, nous avons enregistré la présence des **saponines** (avec un indice de mousse égal à 200) dans les extraits aqueux et hydroalcoolique préparés par décoction et les deux extraits préparés par macération, **les alcaloïdes** dans l'extrait chloroformique, le macérât en milieu aqueux et surtout le macérât en milieu acide, **les flavonoïdes** dans l'extrait hydroalcoolique et chloroformique, **les coumarines** dans le jus de fruit et l'extrait chloroformique et **les stérols et les triterpènes** présent dans l'extrait chloroformique et l'extrait éthéré.

Par contre, les résultats montrent que les figues sont pauvres en **tanins** et ne contiennent pas d'**anthraquinones libres**.

Selon le mode de préparation, c'est la décoction, surtout en milieu hydroalcoolique et chloroformique, qui révèle la présence de plusieurs composés.

1.2. Screening phytochimique d'extraits des graines de coloquinte (*C. colocynthis*)

Les tests phytochimiques effectués sur les différentes préparations des graines de coloquinte (*C. colocynthis*) ont donné les résultats reportés dans les tableaux 26 et 27.

Tableau 26: Composition phytochimique des extraits de graines de coloquinte préparés par décoction dans différents solvants à polarité différente.

Métabolites secondaires	Réactifs	Extrait aqueux	Extrait méthanol/eau (70/3)	Extrait éthanolique (80/20)	Extrait chloroformique
Alcaloïdes	Mayer	++	-	+	-
	Wagner	++	-	++	-
	Dragendorff	++	-	+	-
Tanins	FeCl ₃	++	+	+++	-
Flavonoïdes	Mg ⁺⁺	+++	-	-	-
Saponines	Indice de mousse	+	-	-	ND
Coumarines	Fluorescence U.V	-	-	-	ND
Stérols et triterpènes	Réaction Liebermann Buchard	++	++	+++	+++
Anthraquinones libres	Réaction de Bornträger	ND	ND	ND	-
Les composés réducteurs	Liqueur de Fehling	+	+	++	+

+++ : Fortement positif ; ++ : Moyennement positif ; + : Faiblement positif ; - : Négatif ; ND : non déterminé.

Tableau 27: Composition phytochimique des extraits des graines de coloquinte préparés par infusion, macération en milieu aqueux ou acide.

Métabolites secondaires	Réactifs	Infusion aqueux	Macération en milieu aqueux	Macération milieu acide	Macération milieu basique
Alcaloïdes	Mayer	+	+	+++	++
	Wagner	+	+	+++	++
	Dragendorff	+	+	+++	++
Tanins	FeCl ₃	+	-	-	-
Flavonoïdes	Mg ⁺⁺	-	-	-	-
Saponines	Indice de mousse	+	-	ND	ND
Coumarines	Fluorescence U.V	-	-	-	-
Stérols et triterpènes	Réaction Liebermann Buchard	+	-	-	-
Anthraquinones libres	Réaction de Bornträger	ND	ND	ND	ND
Les composés réducteurs	Liqueur de Fehling	+	++	-	-

+++ : Fortement positif ; ++ : Moyennement positif ; + : Faiblement positif ; - : Négatif ; ND : non déterminé.

Les tests phytochimiques effectués sur les différents extraits des graines de coloquinte (*C. colocynthis*) ont révélé la présence d'alcaloïdes, tanins, flavonoïdes, stérols et triterpènes et de composés réducteurs, à différentes proportions selon le mode et le solvant d'extraction.

Les saponines ont été faiblement détectées dans les préparations par décoction et par infusion en milieu aqueux, avec un indice de mousse, déterminé, égal à 125.

Les tests de recherche des coumarines et des anthraquinones libres ont été négatifs sur nos échantillons.

L'usage de solvants ou mélange de solvants de polarité différente semble influencer sur la qualité de composé extrait. Ainsi, l'eau, le solvant le plus polaire, permet l'extraction de la plupart des métabolites secondaire présents dans les graines de la coloquinte à l'exception de coumarines.

De plus, les stérols, les triterpènes et les composés réducteurs sont présents dans toutes les préparations en décoction ou en infusion, quelque soit le solvant utilisé. Ces composés, combinés, forment des glycosides (hétérosides).

2. Étude phytochimique d'extrait d'alcaloïdes et des glycosides des graines de coloquinte.

2.1. Extrait brut d'alcaloïdes totaux

Tableau 28: Analyse phytochimique de l'extrait brut d'alcaloïdes totaux des graines de coloquinte.

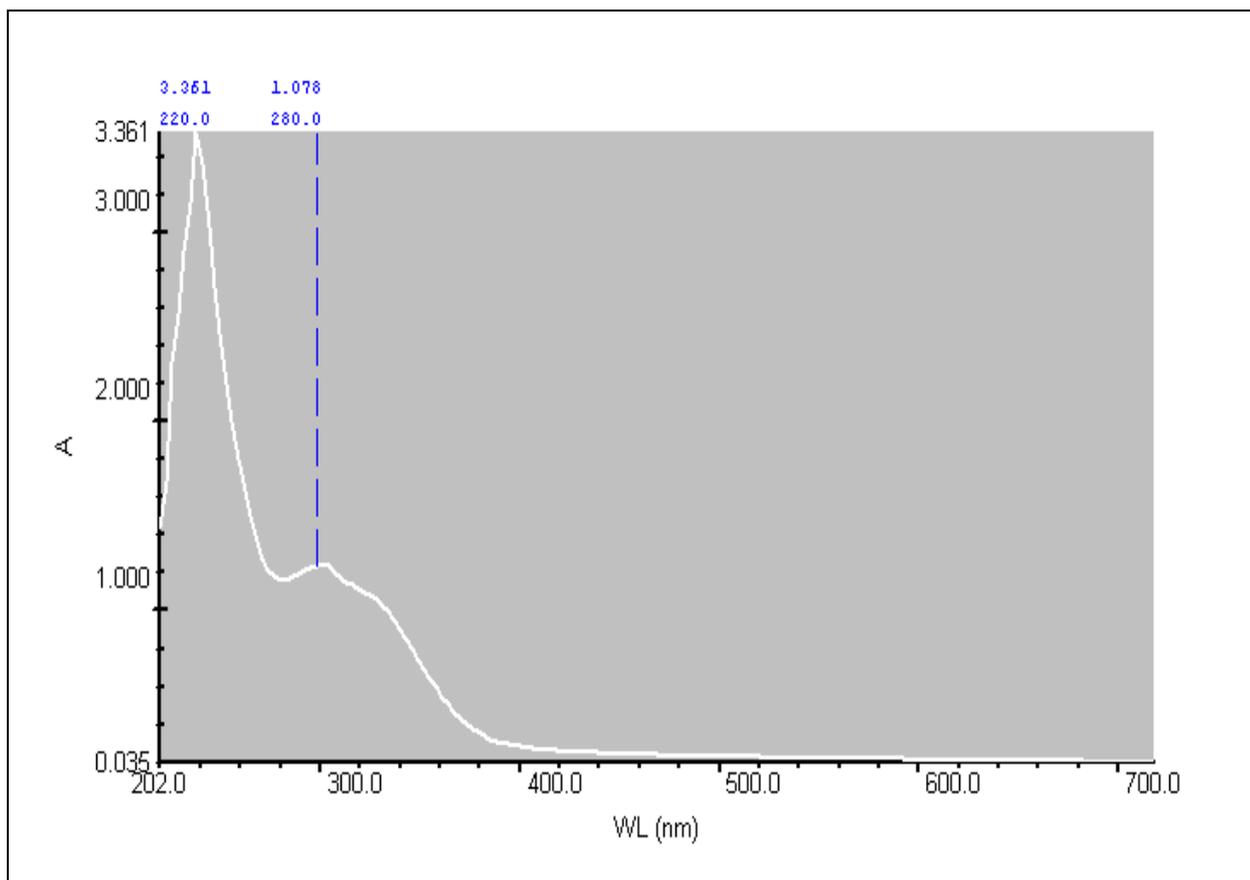
Aspect physique	Masse (mg)	Rendt. (%)	Analyse par CCM		
			Eluant (Proportion)	Nombre de taches	Rf
Cristallisé de couleur jaune	620	0,69	Chloroforme/Acétone/méthanol 49/49/2	4	0,10 - 0,40 0,50 - 0,75
			Chloroforme /Méthanol 9/1	7	0,11 – 0,18 0,25 – 0,37 0,54 – 0,75 0,86
			Acétone/hydroxyde d'ammonium/eau 90/7/3	4	0,21 - 0,35 0,57 - 0,90

L'extraction des alcaloïdes totaux obtenus à partir du 90 g des graines de la coloquinte broyées et dégraissées a permis de récupérer 0.620 g d'un produit solide cristallisé de couleur jaune, avec un rendement de 0,69 %. Ce résidu donne un test positif avec les réactifs de Mayer, Wagner et Dragendorff.

L'analyse du résidu par chromatographie sur couche mince, après révélation en UV et vapeur d'iode, révèle la présence de 4 taches importantes de Rf différents avec les systèmes (Chloroforme/Acétone/méthanol : 49/49/2) et (Acétone/hydroxyde d'ammonium/eau : 90/7/3) et 7 taches avec le système (Chloroforme/ Méthanol : 9/1) (Tableau 28).

❖ Balayage spectral (détermination du λmax)

Le spectre d'absorption en UV des alcaloïdes étudié dans une solution méthanolique par un spectrophotomètre UV/visible a permis de détecter deux pics d'absorbance maximal à **220 et 280nm (Figure 16)**.



WL : longueur d'onde (nm), A : Absorbance

Figure16 : Balayage spectral $A = f(WL)$ d'extrait d'alcaloïdes totaux des graines de coloquinte (*Citrullus colocynthis*).

2.2. Extrait des glycosides cucurbitacines

Au cours de cette extraction, 50g du matériel végétal est épuisé respectivement avec le chloroforme puis une solution hydroalcoolique (éthanol 80%) (Tableau 29 et 30) :

Tableau 29: Analyse phytochimique de l'extrait chloroformique des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte.

Aspect physique	Masse (mg)	Rendt. (%)	Analyse par CCM		
			Eluant (Proportion)	Nombre de taches	Rf
Liquide visqueux de couleur marron	683	1,37	Chloroforme/ Méthanol (17/13)	6	0,03 - 0,08 0,18 - 0,33 0,48 - 0,81

Tableau 30: Analyse phytochimique de l'extrait éthanolique des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte.

Aspect physique	Masse (mg)	Rendt. (%)	Analyse par CCM		
			Eluant (Proportion)	Nombre de taches	Rf
Solide de couleur brune	812	1,63	Chloroforme/ Méthanol (17/13)	9	0,09 - 0,17- 0,22 0,26 - 0,32 - 0,44 0,60 - 0,68 - 0,76

L'extraction des glycosides cucurbitacines par le chloroforme à partir de 50g des graines de coloquinte broyées et dégraissées permet de récupérer 0,683 g d'un liquide visqueux de couleur marron, avec un rendement de 1,37%. L'extraction des glycosides cucurbitacines par l'éthanol 80% à partir du même marc, permet de récupérer 0,812g d'un produit solide de couleur brune, avec un rendement de 1,63%. Les deux résidus donnent un test positif avec la réaction de Liebermann Buchard, ce qui confirme la présence des glycosides dont la partie aglycone serait de forme stéroïdique ou triterpénique.

L'analyse des glycosides cucurbitacines par chromatographie sur couche mince, dans un système contenant (Chloroforme/ Méthanol : 17/3) révèle la présence de 6 taches pour l'extrait chloroformique et 9 taches pour l'extrait éthanolique.

❖ **Balayage spectral (détermination du λ_{max})**

Le spectre UV des glycosides cucurbitacines (chloroformique et éthanolique) étudié dans une solution méthanolique par un spectrophotomètre UV/visible donne deux pics d'absorbance maximal (λ_{max}) à **220 et 240nm** pour l'extrait chloroformique et sept pics d'absorbance maximal (λ_{max}) à **200, 210, 220, 240, 270, 280 et 300nm** pour l'extrait éthanolique.

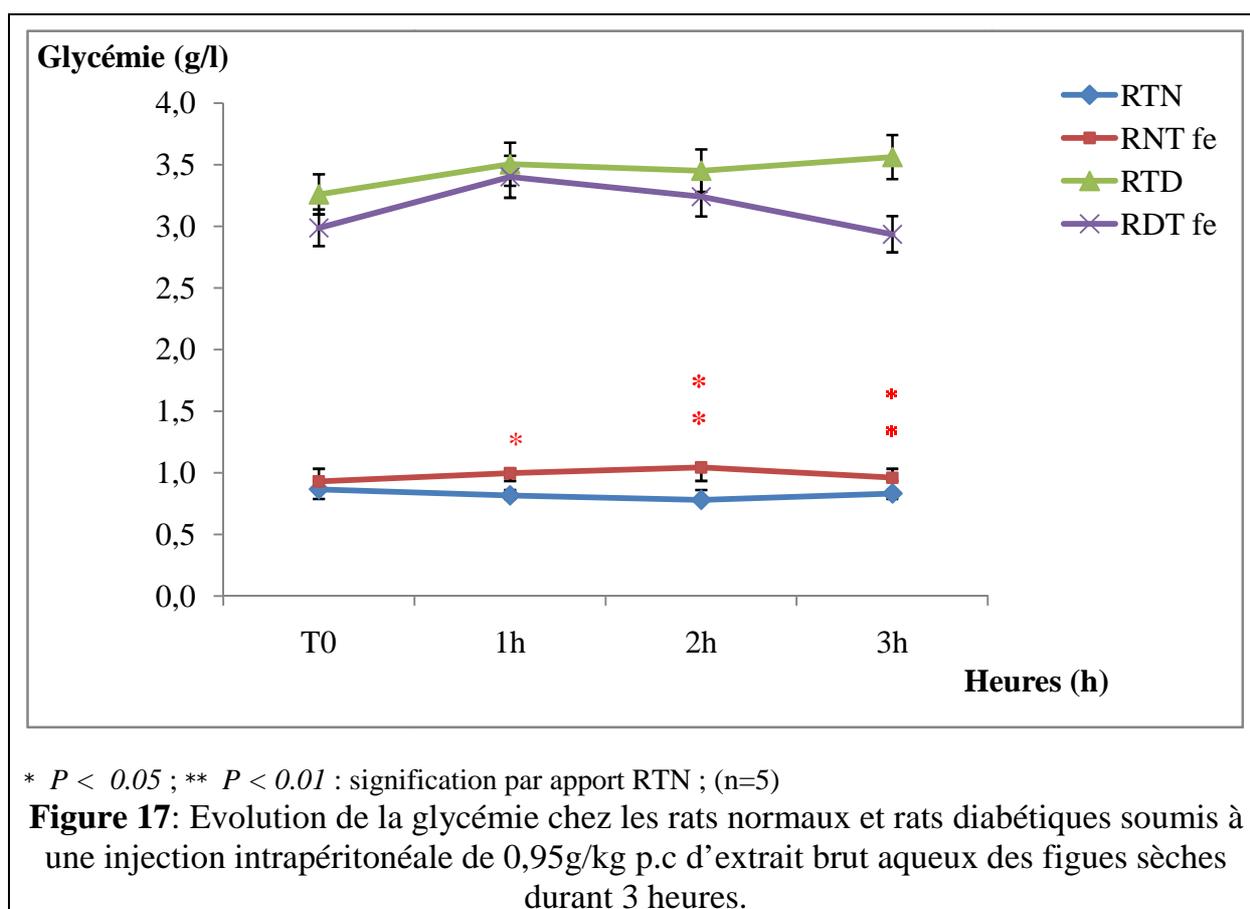
III. Analyses Biologiques

1. Évaluation d'effet antihyperglycémiant d'extraits des figes sèches

1.1. Évolution de la glycémie à court terme

1.1.1. Effet d'extrait brut aqueux administré par voie intrapéritonéale

La figure 17 présente l'évolution de la glycémie durant 3 heures après l'injection intrapéritonéale de 0,95g/kg p.c d'extrait brut aqueux des figes sèches préparé par décoction, chez les rats normaux (RNT fe) et rats diabétiques (RDT fe), comparée aux rats témoins normaux et rats témoins diabétiques (RTN et RTD).

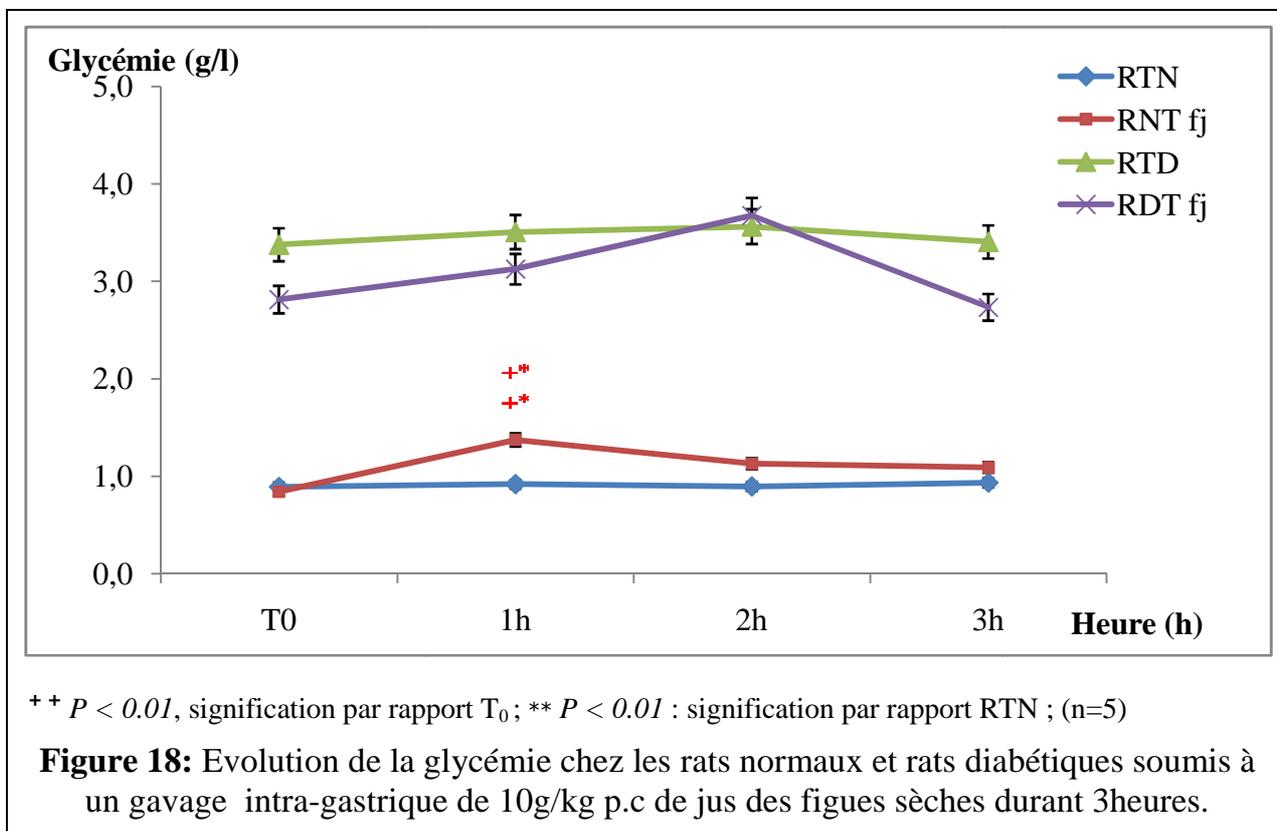


D'après les résultats obtenus, nous avons noté une augmentation non significative de la glycémie de l'ordre de 14% chez les rats diabétiques et une augmentation significative ($p < 0,01$) de la glycémie chez les rats normaux par rapport aux rats témoins, elle est de l'ordre de 11%, par rapport la glycémie basale au temps T₀, deux heures après l'injection intrapéritonéale de 0,95 mg/kg p.c d'extrait brut aqueux des figes sèches.

Cette augmentation enregistrée est corrigée à la 3^{ème} heure, passant de 3,40 g/l à 2,99 g/l chez les rats diabétiques et de 1,04 g/l à 0,94 g/l chez les rats normaux.

1.1.2. Effets de jus de figue sèche administré par gavage intra-gastrique

La figure 18 présente l'évolution de la glycémie durant 3 heures après l'administration orale de 10 g/Kg p.c de jus de figues sèches chez les rats normaux (RNT fj) et rats diabétiques (RDT fj), comparée aux rats témoins (RTN et RTD).



Chez les rats diabétiques, nous avons enregistré une augmentation de la glycémie à la deuxième heure après le gavage de jus (30,56% par rapport à la glycémie basale), elle est corrigée à la troisième heure (de 3,67 à 2,75g/l).

De même, nous avons noté, chez les rats normaux, une augmentation significative ($p < 0.01$) de la glycémie par rapport aux témoins normaux, de l'ordre de 63% (de 0,84 au 1,37 g/l) par rapport à la glycémie basale, après une heure ; puis revient progressivement à sa valeur normale (1,09 g/l) à la troisième heure.

1.2. Évolution de la glycémie à moyen terme

Les figures 19 et 20 présentent l'évolution de la glycémie chez les rats normaux et les rats diabétiques durant deux semaines après une injection intrapéritonéale unique de 0,95mg/kg p.c d'extrait brut aqueux (RNT fe et RDT fe) ou l'administration quotidienne de 10g/Kg p.c de jus des figues sèches (RNT fj et RDT fj), respectivement, par rapport aux rats témoins (RTN et RTD).

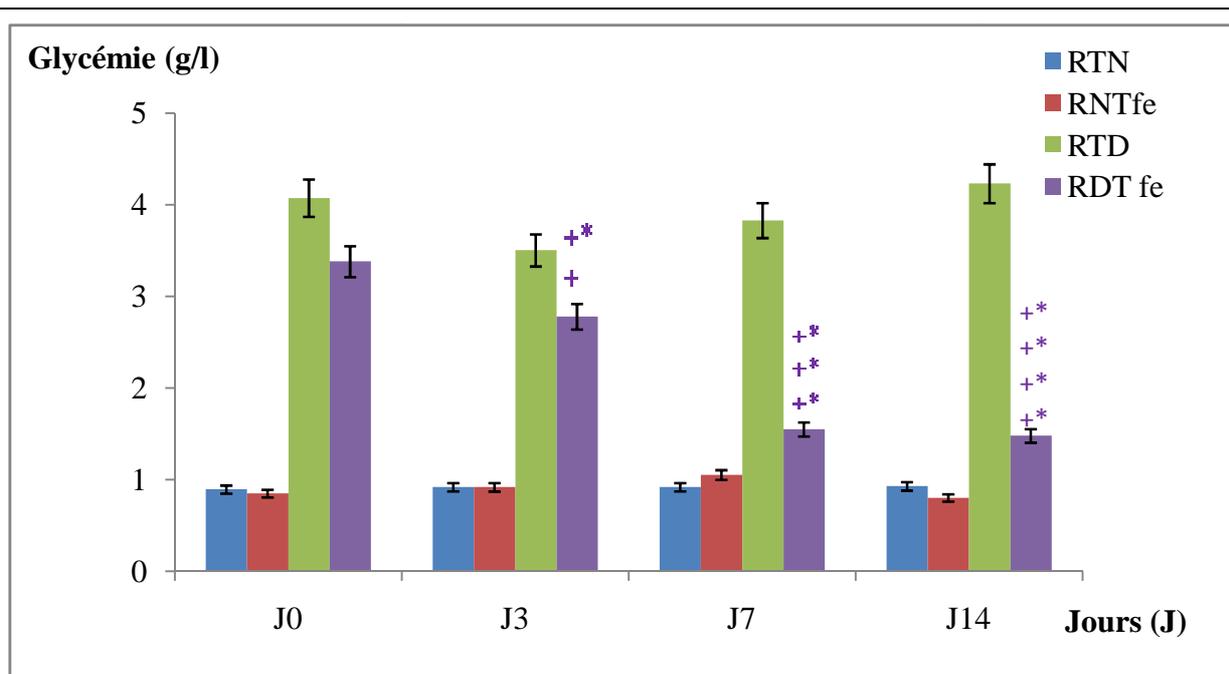


Figure 19: Evolution de la glycémie chez les rats normaux et les rats diabétiques soumis à une injection intrapéritonéale unique de 0,95g/kg p.c d'extrait brut aqueux des figes sèches, durant 14 jours.

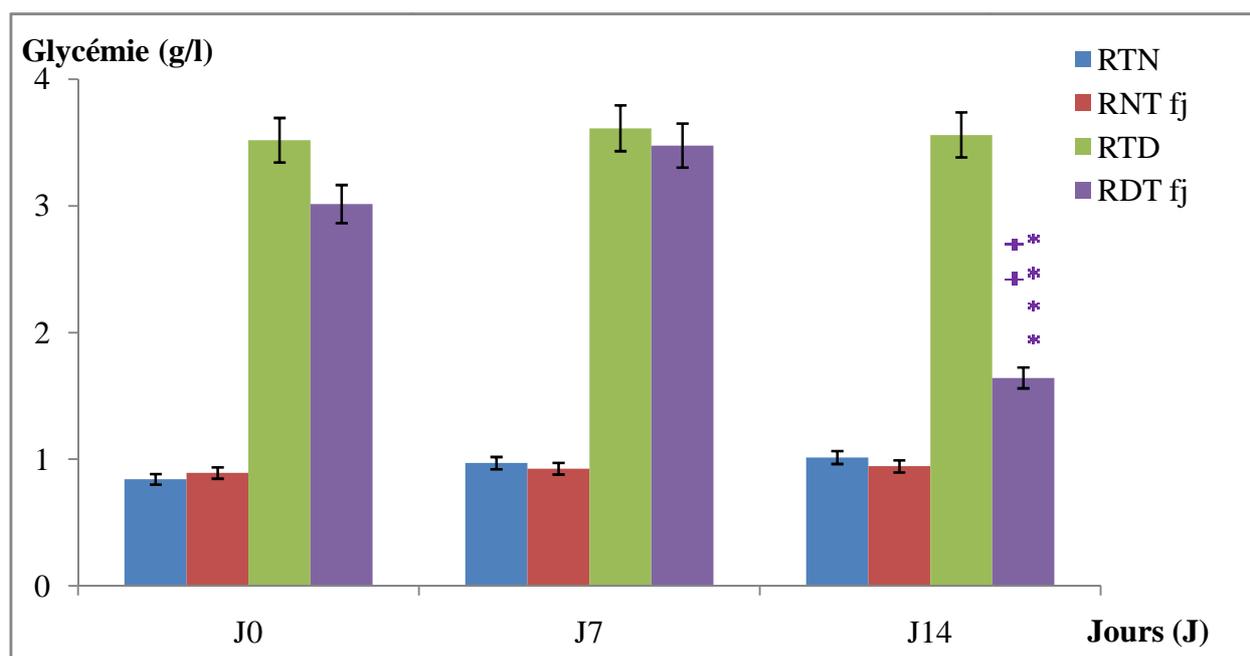


Figure 20: Evolution de la glycémie chez les rats normaux et les rats diabétiques soumis à un gavage intra-gastrique quotidien de 10g/kg p.c de jus des figes sèches, durant 14 jours.

⁺⁺ $P < 0.01$; ⁺⁺⁺ $P < 0.001$; ⁺⁺⁺⁺ $P < 0.0001$: signification par rapport J_0 ;

* $P < 0.05$; ^{***} $P < 0.001$; ^{****} $P < 0.0001$: signification par rapport RTD ; (n=5).

Chez les rats diabétiques soumis à une injection intrapéritonéale de 0,95mg/kg p.c de l'extrait brut aqueux, nous avons noté, au 7^{ème} jour (J₇), une diminution très significative ($P < 0.001$) par rapport aux rats témoins diabétiques (RTD) et hautement significative ($p < 0.0001$), de l'ordre de 54% (3.38 à 1.55g/l) par rapport à la glycémie basale (J₀). Cette diminution persiste jusqu'au 14^{ème} jour. Mais elle reste toutefois au-dessus de la normale (état d'hyperglycémie) (Figure 19).

Par contre, chez les rats diabétiques soumis à un gavage intra-gastrique quotidien de 10g/Kg p.c de jus des figes sèches, nous avons enregistré une diminution hautement significative au 14^{ème} jour par rapport aux rats témoins diabétiques (RTD) de l'ordre de 45,50% (de 3,01 à 1,64g/l) par rapport à la glycémie basale (J₀). Cette glycémie reste toutefois au-dessus de la normale (état d'hyperglycémie) (Figure 20).

Par ailleurs, chez les rats normaux soumis à une injection intrapéritonéale d'extrait brut aqueux (RNTfe) ou un gavage intra-gastrique de jus des figes (RNT fj), nous n'avons pas noté de différences significatives de la glycémie par rapport à la glycémie basale au temps J₀ et par rapport aux rats témoins normaux (RTN).

1.3. Évolution de la cholestérolémie et de la triglycéridémie

Le tableau 31 résume la variation de quelques paramètres lipidiques sériques (la cholestérolémie et la triglycéridémie), chez les rats normaux et les rats diabétiques, deux semaines après l'administration intrapéritonéale de 0,95mg/kg p.c d'extrait brut aqueux (RNT fe et RDT fe) ou de gavage intra-gastrique de 10 g/Kg p.c de jus des figes sèches (RNT fj et RDT fj), comparée aux rats témoins normaux et aux rats témoins diabétiques, respectivement, (RTN et RTD).

Tableau 31: Variation de la cholestérolémie et de la triglycéridémie, deux semaines après l'administration intrapéritonéale unique de 0,95mg/kg p.c d'extrait brut aqueux ou gavage intra-gastrique quotidien de 10 g/Kg p.c de jus de figes sèches.

Voie administration et Dose-Extrait	Lots	Effectif (n)	Cholestérolémie (g/l) ± Ecarte type, la variation (%)		Triglycéridémie (g/l) ± Ecarte type, la variation(%)	
			J ₀	J ₁₄	J ₀	J ₁₄
intrapéritonéale 0.95mg/kg p.c d'extraits bruts aqueux (injection unique)	RTN	05	0,68± 0,17	0,84± 0,16 (+22,58%)	0,99± 0,12	1,06± 0,05 (+7,04%)
	RNT fe	05	0,49± 0,04	0,50± 0,07 (+2,06%)	0,82± 0,09	1,03± 0,23 (+24,76%)
	RTD	05	0,93± 0,07	0,81± 0,09 (- 12,32%)	1,47± 0,21	1,53± 0,33 (+4,36%)
	RDT fe	05	0,83± 0,08	0,59± 0,07 (-29,45%) **	1,23± 0,19	0,93± 0,09 (-24,35%) **
gavage intra- gastrique 10 g/Kg p.c de jus préparé (dose quotidien)	RTN	05	0,69± 0,16	0,97± 0,29 (+41,57%)	1,01± 0,26	1,04± 0,12 (+3,57%)
	RNT fj	05	0,81± 0,27	0,95± 0,35 (+17,57%)	0,95± 0,23	1,12± 0,37 (+17,97%)
	RTD	05	1,00± 0,24	0,84± 0,08 (-16,37%)	1,53± 0,64	1,68± 0,59 (+10,15%)
	RDT fe	05	0,99± 0,26	1,48± 0,32 (+49,60%)*	1,25± 0,19	1,61± 0,47 (+29,12%)

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$: signification par rapport J₀ ; (n=5).

D'après les résultats obtenus, nous avons noté, qu'avant l'administration d'extrait (J₀), des taux relativement élevés de la cholestérolémie et de triglycéridémie chez les lots des rats diabétiques (RTD, RDT fe et RDT fj) par rapport aux rats normaux. Ce qui témoigne des perturbations métaboliques consécutives à l'installation du diabète chez les rats.

Au 14^{ème} jour, des diminutions significatives ($p < 0,01$) de cholestérolémie et de triglycéridémie de l'ordre de 29,45% et 24,35%, respectivement, ont été enregistrées, après l'injection unique de 0,95mg/kg p.c d'extrait brut aqueux chez les rats diabétiques (RDTfj), par rapport aux valeurs de J₀.

Par contre, une augmentation peu significative ($p < 0.05$) de cholestérolémie de l'ordre de 49,60% et non significative de triglycéridémie de l'ordre de 29,12%, par rapport aux valeurs de J₀, ont été enregistrées chez les rats diabétiques soumis à un gavage quotidien de 10g/Kg p.c de jus préparé durant deux semaines.

Chez les rats normaux témoins (RTN) ou traités par les deux extraits (RNT fe et RNT fj), nous avons noté des augmentations variables non significatives de la cholestérolémie et de la triglycéridémie, par rapport aux valeurs de J₀, durant deux semaines.

1.4. Évolution du poids corporel

Les résultats de l'effets du traitement des rats normaux et des rats diabétiques par l'extrait brut aqueux de figes sèches (0,95mg/kg, IP) ou par administration orale (10g/kg p.c, VO) de jus de figes, sur l'évolution du poids corporel, durant 14 jours, sont représentés dans les figures 21 et 22.

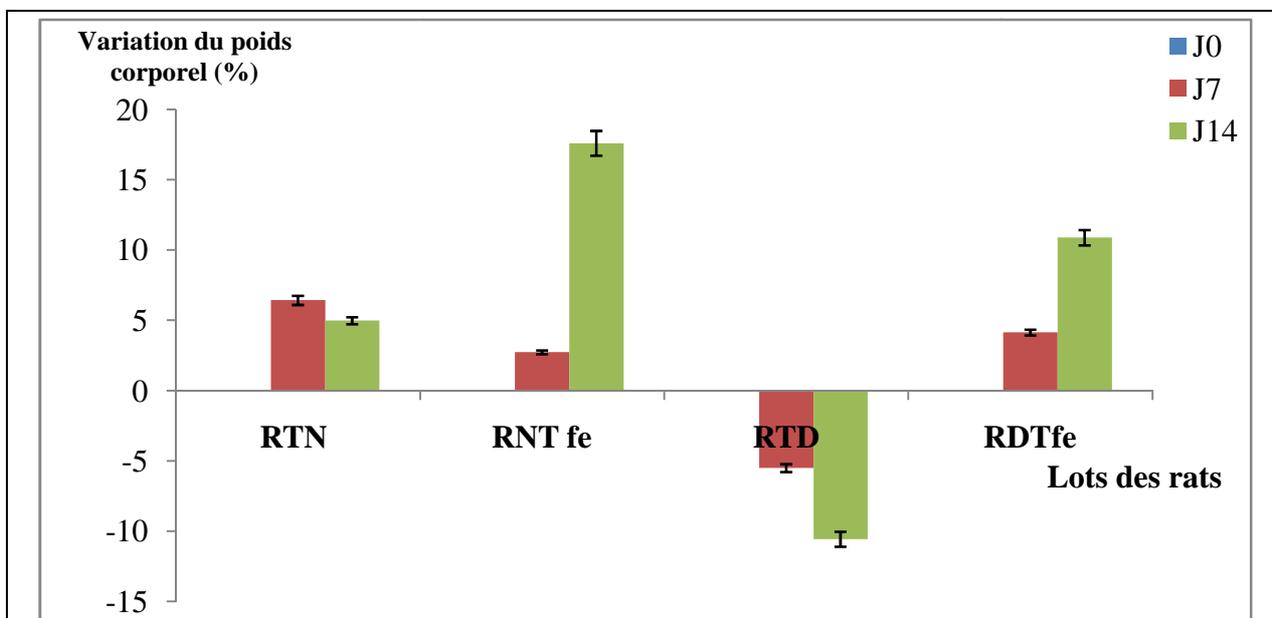
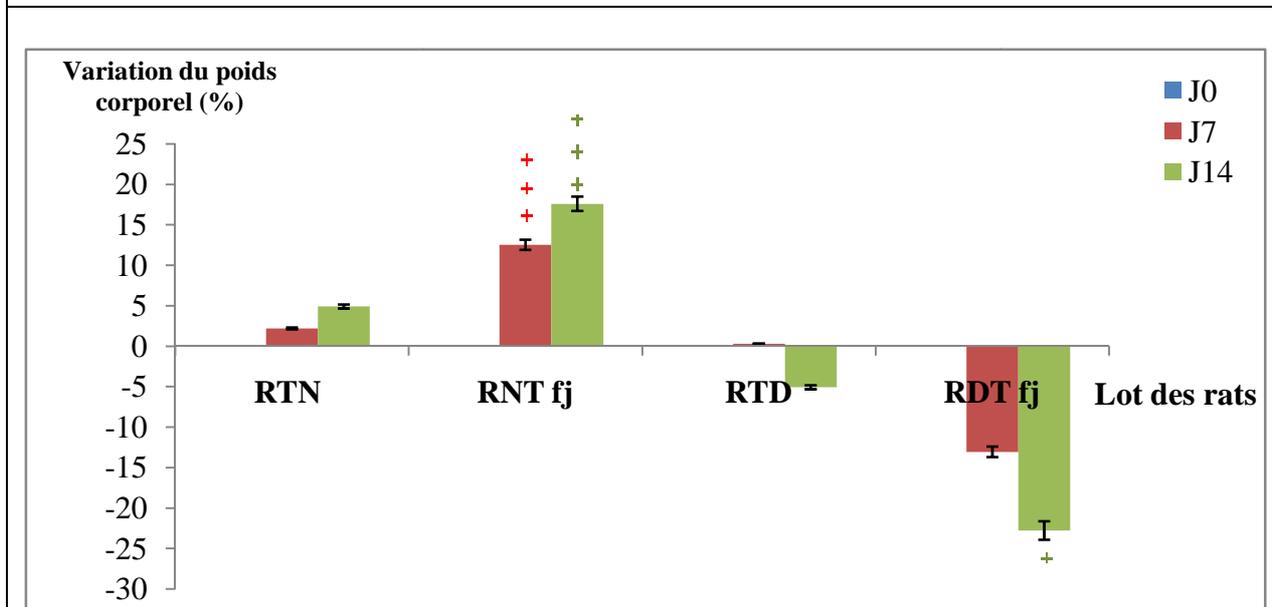


Figure 21: Variation du poids corporel chez les rats normaux et les rats diabétiques soumis à une injection intrapéritonéale unique de 0,95g/kg p.c d'extrait aqueux des figes sèches, durant 14 jours.



+++ $P < 0.001$: signification par rapport J_0 ; (n=5)

Figure 22: Variation du poids corporel chez les rats normaux et les rats diabétiques soumis à un gavage intra-gastrique quotidien de 10g/kg p.c de jus des figes sèches, durant 14 jours.

Chez les rats normaux et les rats diabétiques traités par l'extrait brut aqueux (0,95mg/kg p.c, IP, injection unique), nous avons enregistré une croissance régulière, durant 14 jours, de l'ordre de 11% et 5%, respectivement, par rapport au poids corporel au J₀. Au même temps, nous avons noté une diminution du poids corporel chez les rats témoins diabétiques de l'ordre de 5% chaque semaine, et une augmentation normale de la croissance chez les rats normaux de l'ordre de 9,31% (Figure 21).

Chez les rats soumis à un gavage intra-gastrique quotidien, durant 14 jours, de 10g/Kg p.c de jus de figes sèches, nous avons souligné une diminution peu significative ($p < 0,05$) du poids corporel de l'ordre de 22,77% (197g à 152g) chez les rats diabétiques. Par contre une augmentation très significative du poids a été enregistrée chez les rats normaux (17,60% au 14^{ème} jour par rapport au poids moyen au (J₀) (Figure 22).

2. Étude de la toxicité aiguë d’extraits des graines de la coloquinte

2.1. Détermination des doses létales DL₅₀ et DL₁₀₀

2.1.1. Extrait d’alcaloïdes Totaux

Après l’administration des doses comprises entre 150 et 800 mg/kg p.c d’alcaloïdes totaux des graines de coloquinte (*C. colocynthis*) par voie intrapéritonéale, aux différents lots des rats, les différents signes de toxicité sont regroupés dans le tableau 32, alors que le total et les taux de mortalité sont enregistrés dans le tableau 33.

❖ **Comportement des rats**

Tableau 32: Comportement et signes de toxicité enregistrés chez les rats soumis à une injection intrapéritonéale des doses croissantes de l’extrait d’alcaloïdes totaux.

Lots	RNT1	RN150	RN300	RN600	RN800
Doses (mg/kg p.c)	NaCl (0,9%)	150	300	600	800
Comportement normal	+	+	-	-	-
Démarche anormale	-	-	-	+	+
Activité réduite	-	-	+	+	+
Difficulté de respiration	-	-	-	-	+
Convulsion	-	-	-	-	+
Diarrhée	-	-	-	-	-
Coma	-	-	-	-	+
Sang dans les urines	-	-	-	-	+
Gonflement de la partie d’injection	-	-	-	+	+

Les rats de lot RN150, soumis à une injection de 150 mg/kg p.c, présente un comportement normal comparable à celui des témoins (RNT1). De même, peu de signes de toxicité ont été enregistrés chez les rats soumis à une injection I.P de 300 et de 600mg/kg p.c.

Par contre, dès l’injection de 800mg/kg p.c aux rats RN800, nous avons enregistré des troubles et des signes de toxicité graves qui conduisent jusqu’à la mort de la majorité des rats du lot.

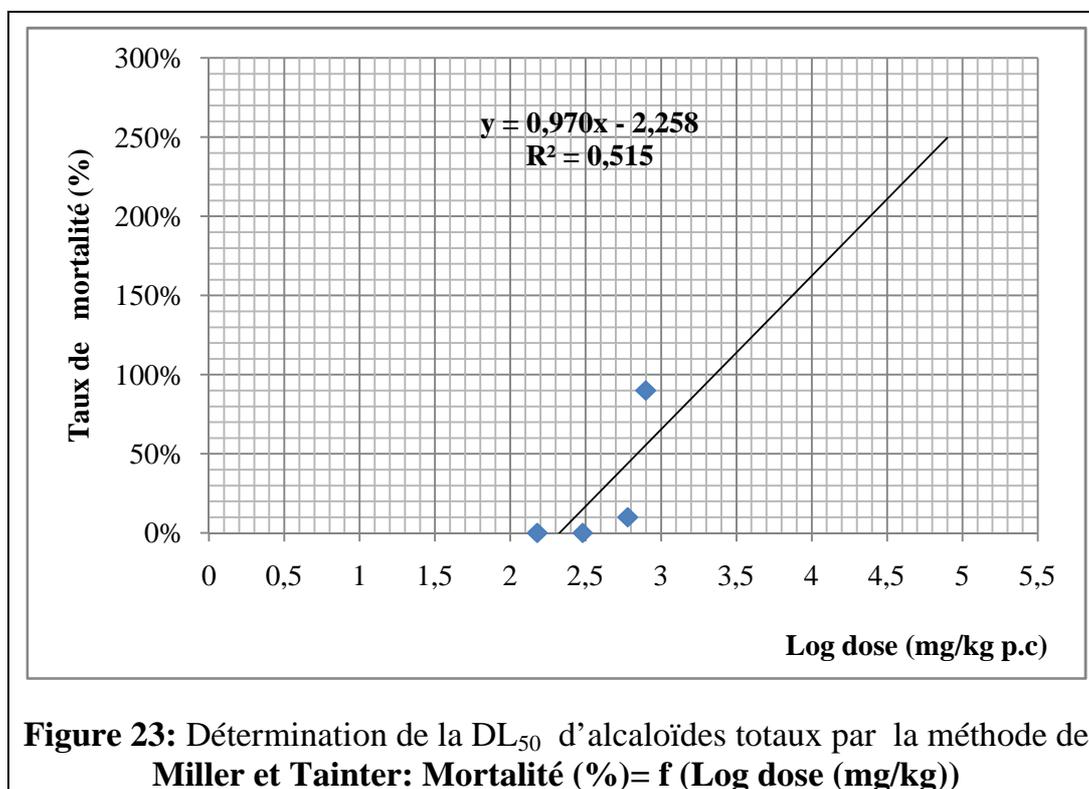
Les rats présentent surtout des convulsions avec de fortes agitations ; une accélération de rythme cardiaque avec des difficultés respiratoires, puis un coma profond jusqu’à la mort.

Après 72 heures, les animaux survivants ont retrouvé un comportement normal comparable à celui des témoins.

❖ Détermination des DL₅₀ et la DL₁₀₀

Tableau 33: Taux de mortalité des rats soumis à une injection intrapéritonéale unique des doses croissantes d'alcaloïdes totaux, extrait des graines de coloquinte.

Lots	Doses (mg/kg p.c)	Log dose	Effectif (n)	1 ^{er} jour	Après 24h	Totale mortalité	taux de mortalité (%)
RNT1	NaCl (0, 9%)	0	10	0	0	0	0%
RN150	150	2,18	10	0	0	0	0%
RN300	300	2,48	10	0	0	0	0%
RN600	600	2,78	10	0	1	1	10%
RN800	800	2,90	10	7	2	9	90%



La DL₅₀ déterminée graphiquement d'après la méthode de **Miller et Trainter** est de **697,10 mg/kg p.c** (Figure 23), et d'après la formule de **Dragstedt et Lang**, elle est de **700mg/kg p.c**.

Donc la DL₅₀ d'extrait d'alcaloïdes des graines de coloquinte est en moyenne de **698,55± 2,05 mg/kg p.c**

D'après le tableau 33, la DL₁₀₀ d'extrait d'alcaloïdes des graines de coloquinte est **plus de 800 mg/kg p.c**.

De même, la DL₅₀ (**698,55mg /Kg p.c**) a permis de classer les alcaloïdes totaux extrait des graines de coloquinte dans la catégorie des substances **faiblement toxique**, selon la classification de **Hodge et Sterner (1943)**.

2.1.2. Glycosides cucurbitacines, extrait éthanolique

Les tableaux 34 et 35 montrent les effets toxiques de l'extrait éthanolique des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte (*C. colocynthis*), chez les rats Wistar, lorsqu'ils sont injectés par voie intrapéritonéale, à des doses croissantes.

❖ **Comportement des rats**

Tableau 34: Comportement et signes de toxicité enregistrés chez les rats soumis à une injection intrapéritonéale des doses croissantes de l'extrait éthanolique des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte.

Lots	RTN2	RN75	RN100	RN200	RN300
Doses (mg/kg p.c)	DMSO 5%	75	100	200	300
Comportement normal	+	-	-	-	-
Démarche anormale	-	+	+	+	+
Activité réduite	-	+	+	+	+
Difficulté de respiration	-	-	-	-	+
Convulsion	-	-	-	-	-
Diarrhée	-	-	-	-	-
Coma	-	-	-	+	+

Nous avons constaté que juste après l'administration de l'extrait éthanolique (à des doses comprises entre 75 et 300 mg/kg p.c), une diminution de l'activité des rats avec une démarche lente, puis peu à peu ils se couchent sur le ventre avec pattes postérieures écartées et qui deviennent cyanosées.

Les rats de lot RN300, soumis à une injection de 300 mg/kg p.c, présente, en plus, des difficultés respiratoires qui se terminent par un coma profond qui provoque la mort de l'ensemble des rats.

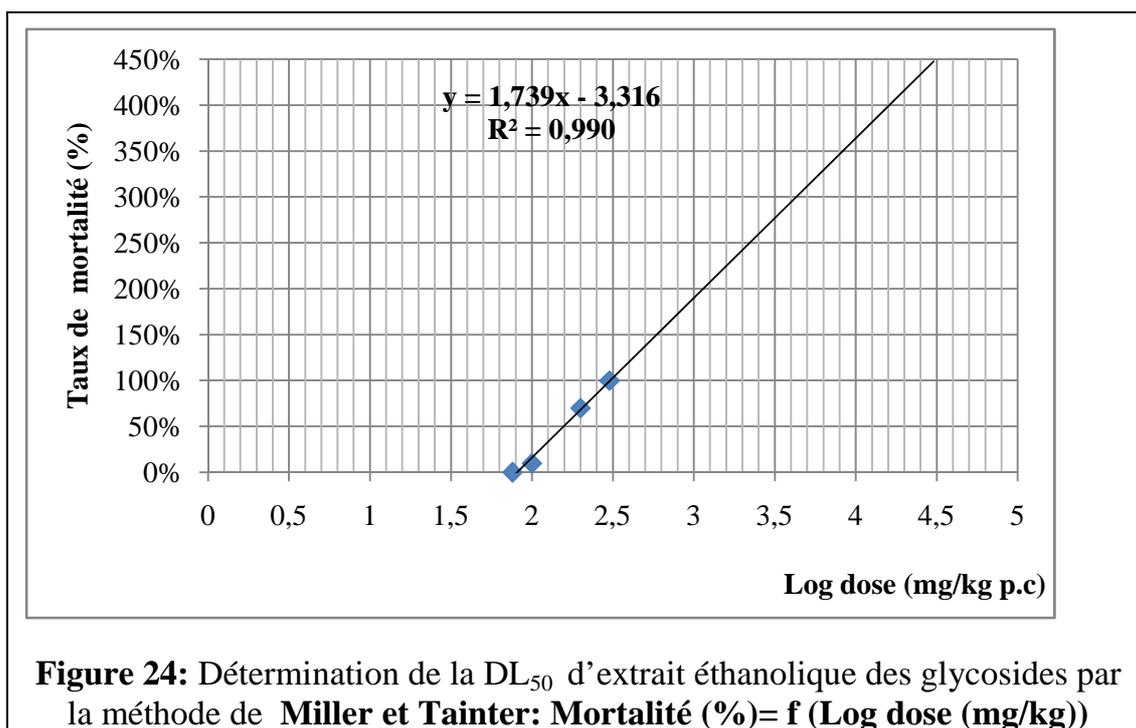
Après 72 heures, les animaux survivants ont retrouvé un comportement normal comparable à celui des témoins.

❖ Détermination des DL_{50} et la DL_{100}

Tableau 35: Taux de mortalité des rats soumis à une injection intrapéritonéale unique des doses croissantes des glycosides cucurbitacines (extrait éthanolique) des graines de coloquinte.

Lots	Doses (mg/kg p.c)	Log dose	Effectif (n)	1 ^{er} jour	Après 24h	Totale mortalité	Taux de mortalité (%)
RTN2	DMSO 5%	0	10	0	0	0	0%
RN75	75	1,88	10	0	0	0	0%
RN100	100	2,00	10	0	1	1	10%
RN200	200	2,30	10	3	4	7	70%
RN300	300	2,48	10	9	1	10	100%

D'après le tableau 35, nous avons enregistré une DL_{100} de 300mg/kg de notre extrait étudié et une DL_{50} qui peut être entre 100 et 200mg/kg.



D'après la droite de régression linéaire présentée dans la Figure 24, la DL_{50} est estimée à 158,49mg/kg p.c.

D'après la formule de Karber et Behrens la DL_{50} serait de 175mg/kg p.c et d'après la formule de Karber et Behrens, elle serait de 166,67 mg/kg p.c.

Donc la DL₅₀ moyenne d'extrait éthanolique des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte serait de **166,72 ± 8,26 mg/kg p.c.**

Cette DL₅₀ a permis de classer notre extrait éthanolique des glycosides cucurbitacines dans la catégorie des substances **moyennement toxique**, selon la classification de **Hodge et Sterner (1943)**.

2.1.3. Glycosides cucurbitacines, extrait chloroformique

Les tableaux 36 et 37 présentent les différents signes de toxicité et le taux de mortalité chez les rats soumis à une injection intrapéritonéale unique des doses croissantes d'extrait chloroformique des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte (*C. colocynthis*).

❖ **Comportement des rats**

Tableau 36: Comportement et signes de toxicité enregistrés chez les rats soumis à une injection intrapéritonéale unique des doses croissantes de l'extrait chloroformique des glycosides cucurbitacines des graines de la coloquinte.

Lots	RTN2	RN50	RN75	RN125	RN250
Doses (mg/kg p.c)	DMSO 5%	50	75	125	250
Comportement normal	+	-	-	-	-
Démarche anormale	-	+	+	+	+
Activité réduite	-	+	+	+	+
Difficulté de respiration	-	-	-	-	+
Convulsion	-	-	-	-	-
Diarrhée	-	-	-	-	+
Coma	-	-	-	+	+
Contraction abdominale	-	-	-	+	+

D'après le tableau 36, les signes de toxicité aigüe apparaissent chez les rats traités à partir de la dose de 50mg/kg p.c et qui se manifestent par : une activité réduite, démarche qui devient de plus en plus lente et peu à peu les rats se couchent sur le ventre avec pattes postérieures écartées et cyanosées.

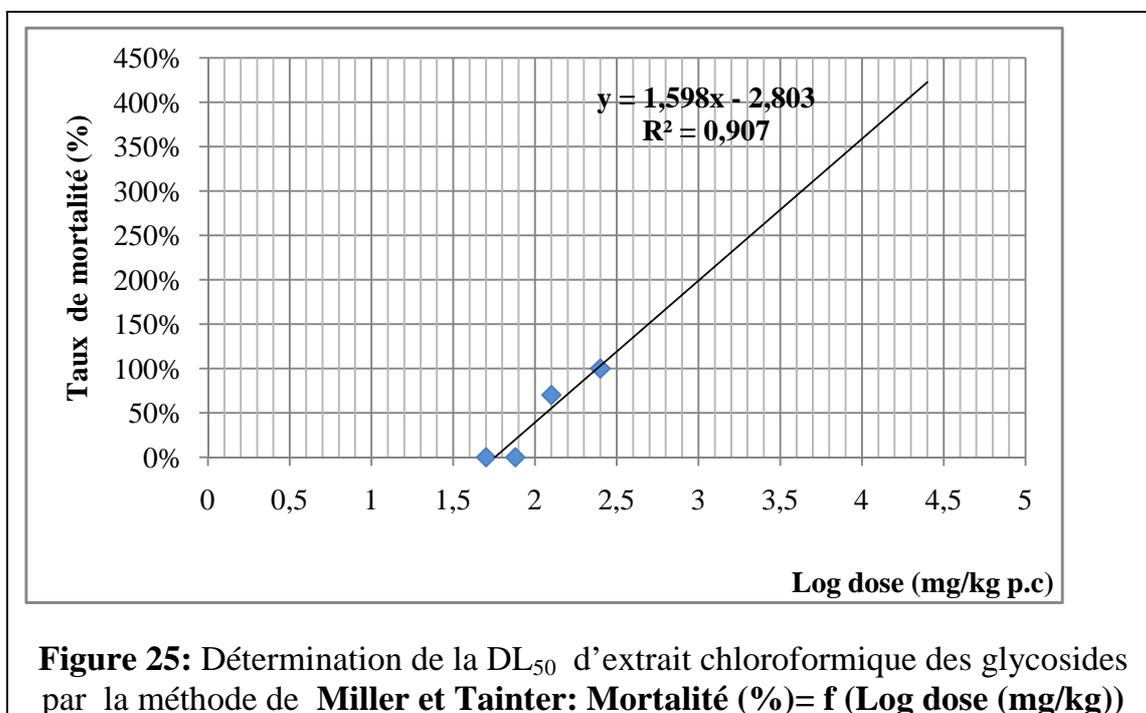
En augmentant la dose, plus 75mg/kg p.c, nous avons enregistré des fortes contractions abdominales, des diarrhées et des comas.

La mort des rats survient à partir de la 2^{ème} heure.

Après 72 heures, les animaux survivants ont retrouvé un comportement normal comparable à celui des témoins.

Tableau 37: Taux de mortalité des rats soumis à une injection intrapéritonéale unique des doses croissantes des glycosides cucurbitacines (extrait chloroformique) des graines de coloquinte.

Lots	Doses (mg/kg p.c)	Log dose	Effectif (n)	1 ^{er} jour	Après 24h	Totale mortalité	Taux de mortalité (%)
RTN2	DMSO 5%	0	10	0	0	0	0%
RN50	50	1,70	10	0	0	0	0%
RN75	75	1,88	10	0	0	0	0%
RN125	125	2,10	10	4	3	7	70%
RN250	250	2,40	10	8	2	10	100%



D'après la droite de régression linéaire présentée dans la Figure 25, la DL₅₀ est estimée à **117,49mg/kg p.c.**

D'après la formule de Karber et Behrens la DL₅₀ serait de **108,75mg/kg p.c** et d'après la formule de Karber et Behrens, elle serait de **110,71 mg/kg p.c.**

Donc la DL₅₀ moyenne de l'extrait chloroformique des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte serait de **113,23 ± 6,14 mg/kg p.c.**

Cette DL_{50} a permis de classer notre extrait chloroformique des glycosides cucurbitacines dans la catégorie des substances **moyennement toxique**, selon la classification de **Hodge et Sterner (1943)**.

2.1.4. Comparaison entre la toxicité des trois extraits étudiés

Tableau 38: Toxicité aiguë (DL_{50} et DL_{100}) des trois extraits étudiés des graines de coloquinte.

Extraits des graines de coloquinte	DL_{100}	DL_{50}	Classification de Hodge et Sterner
Extrait d'alcaloïdes totaux	>800mg/kg p.c	698,55± 2,05 mg/kg p.c	Faiblement toxique
Extrait éthanolique des glycosides	300 mg/kg p.c	166,72± 8,26 mg/kg p.c	Moyennement toxique
Extrait chloroformique des glycosides	250mg/kg p.c	113,23 ± 6,14 mg/kg p.c	Moyennement toxique

D'après le tableau 38, les alcaloïdes totaux présentent l'effet le moins toxique par rapport aux deux extraits des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte.

2.2. Évolution de quelques paramètres biochimiques sériques

La toxicité aiguë est associée à des altérations significatives de quelques paramètres sériques clés incluant les transaminases, la phosphatase alcaline, la créatinine.

Les tableaux 39, 40 et 41 présentent l'évolution de quelques paramètres biochimiques sériques (AST, TLT, ALP, créatinine, cholestérol, triglycérides et glucose) ainsi que la croissance pondérale, chez les lots les rats Wistar survivants au test de toxicité aiguë. Ils étaient suivis pendant 21 jours après l'injection intrapéritonéale d'extrait d'alcaloïdes totaux ou d'extraits de glycosides cucurbitacines des graines de la coloquinte.

Les valeurs obtenues sont comparées par rapport aux temps (J_0 : avant l'injection d'extraits), à ceux des rats témoins normaux (RTN) et aussi aux valeurs usuelles de référence des paramètres biochimiques spécifiques aux rats Wistar publiés par **Giknis et Clifford (2008)** et **CHARLES RIVER (1982)** (Annexe 5).

2.2.1. Extrait d'alcaloïdes totaux

Tableau 39: Evolution du poids corporel et quelques paramètres biochimiques sériques, 21 jours après injection intrapéritonéale unique des doses croissantes de l'extrait d'alcaloïdes totaux des graines de coloquinte.

Lots	Paramètres sériques ± Ecarte type (variation (%) par rapport J ₀)							
	RTN (n=5)		RN 150Al (n=5)		RN300Al (n=5)		RN600Al (n=5)	
Doses injectées I.P	Témoins (NaCl 0,9%) (1ml/100g)		150mg/kg p.c		300mg/kg p.c		600mg/kg p.c	
Jours (J)	J ₀	J ₂₁	J ₀	J ₂₁	J ₀	J ₂₁	J ₀	J ₂₁
poids (g)	160,4±10,3	190,6±13,1 (+18,83%)	180±26	211,4±42.1 (+17,44%)	140,4±13	147,3±5,9 (+04,88%)	151,6±15,9	177,2±16.6 (+16,89%)
Glucose (g/l)	0,85±0,05	0,79± 0,09 (-7,06%)	0,88±0,13	0,90±0,15 (+1,36%)	0,81±0,15	0,81±0,17 (00%)	0,79±0,09	0,95±0,11 (+20,05%)
Cholestérol total (g/l)	0,73±0,08	0,68±0,06 (-6,81%)	0,79±0.10	0,56±0,07 (-29,11%) **	0,86±0.08	0,82±0.1 (-5.05%)	0,79±0.02	0,61±0,04 (-22,53) ****
Triglycérides (g/l)	0,85±0,09	0,97±0,11 (14,59%)	0,89±0,08	0,88±0,03 (-0,68)	0,71±0,07	1,05±0,17 (+49,29%) **	0,76±0,10	1,14±0,06 (+49,61%) ****
Créatinine (g/l)	0,30±0,05	0,32±0,05 (+5,26%)	0,21±0,08	0,17±0,06 (-18,45%)	0,29±0,07	0,33±0,09 (+12,24)	0,32±0,08	0,63±0,20 (95,03%)**
TGO (AST) (U/l)	63,31±9.48	66,64±7,38 (5,25%)	49,84±4,8	46,34±6,6 (-7,03%)	69,94±7,1	67,46±9,6 (-3,54%)	60,72±14,0	63,60±9,1 (+4,74)
TGP (ALP) (U/l)	27,45±2,46	30,95±2,80 (12,73%)	28,7±4,02	35,49±6,8 (23,67%)	37,48±6,1	31,9±5,45 (-14,87%)	32,7±3,83	31,9±7,34 (-2,43%)
ALP (U/l)	146,83±9,6	151,37±5,7 (3,09%)	186,6±11	193,3±16 (+3,59%)	166,3±11	159,9±23 (-3,86)	141,6±21	201,6±29 (+42,45%)*

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; **** $P < 0.0001$: signification par rapport au J₀ ; n : effectif des rats par lot ; I.P : intrapéritonéale

D'après les résultats regroupés dans le tableau 39, nous n'avons pas noté des différences significatives de l'évolution des paramètres sériques, après 21 jours, chez les rats soumis à une injection intrapéritonéale unique de 150 et 300 mg/kg p.c, par rapport au temps J₀ ; mises à part une diminution significative du taux de cholestérol total chez les rats du lot RN150Al (-29,11%) et une augmentation significative du taux des triglycérides (+49,29%) chez les rats du lot RN300Al.

Par contre, chez les rats du lot RN600Al, nous avons enregistré une augmentation significative du taux de la créatinine, supérieur à la valeur normale, (+95,03%) par rapport

J₀, une augmentation peu significative de l'ALP (+42,45%), une augmentation hautement significative du taux des triglycérides (+49,61%) et une diminution hautement significative du taux de cholestérol (-22,53%).

Par ailleurs, nous avons enregistré une croissance régulière chez les rats des différents lots, comparable à celui des rats témoins (RTN).

2.2.2. Glycosides cucurbitacines, extrait éthanolique

Tableau 40: Evolution du poids corporel et quelques paramètres biochimiques sériques, 21 jours après une injection intrapéritonéale unique des doses croissantes de l'extrait éthanolique des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte.

Lots	Paramètres sériques ± Ecarte type (variation (%) par rapport J ₀)					
	RTN (n=5)		RN 75Ge (n=5)		RN100Ge (n=5)	
Doses injectées (I.P)	Témoins (NaCl 0,9%) (1ml/100g)		75 mg/kg p.c		100 mg/kg p.c	
Jours (J)	J ₀	J ₂₁	J ₀	J ₂₁	J ₀	J ₂₁
poids (g)	160,4±10,3	190,6±13,1 (+18,83%)	183,6±26,06	228±19,80 (+24,18%)	173±9,30	143,25±15,90 (-17,20%)
Glucose (g/l)	0,85±0,05	0,79± 0,09 (-7,06%)	0,87±0,06	0,80±0,03 (-08,29%)	0,72±0,03	0,85±0,09 (+18,11)*
Cholestérol total (g/l)	0,73±0,08	0,68±0,06 (-6,81%)	0,58±0,16	0,64±0,12 (+10,65)	0,57±0,10	0,94±0,18 (+64,11)**
Triglycérides (g/l)	0,85±0,09	0,97±0,11 (14,59%)	0,71±0,07	1,07±0,25 (+51,13%)**	0,53±0,09	0,83±0,11 (+56,39%)**
Créatinine (g/l)	0,30±0,05	0,32±0,05 (+5,26%)	0,23±0,07	0,45±0,18 (+98,23%)*	0,20±0,10	0,62±0,17 (+215,31%) ***
TGO (AST) (U/l)	63,31±9,48	66,64±7,38 (+5,25%)	64,16±7,64	76,79±12,76 (+19,70)	55,31±15,74	130,8±17,02 (+163,50%) ****
TGP (ALP) (U/l)	27,45±2,46	30,95±2,80 (+12,73%)	30,06±3,07	34,96±12,36 (+16,29)	29,68±2,61	58,66±10,49 (+97,63)***
ALP (U/l)	146,83±9,6	151,37±5,7 (+3,09%)	144,27±19,07	162,41±21,49 (+12,58%)	145,20±18,30	196,58±45,31 (+35,39%) *

* P < 0,05 ; ** P < 0,01 ; *** P < 0,001 ; **** P < 0,0001 : signification par rapport au J₀ ; n : effectif des rats par lot ; I.P : intrapéritonéale

L'analyse des paramètres sériques, 21 jours après l'administration intrapéritonéale de l'extrait éthanolique des glycosides cucurbitacines à 75 et à 100mg/kg p.c, présentés dans le tableau 40, nous a permis de constater des augmentations très significatives de l'activité des enzymes hépatiques (TGO TGP et ALP) et du taux de créatinine, chez les rats du lot

RN100Ge, de l'ordre de 163,50%, 97,63%, 35,39% et 215,31% respectivement. Ces valeurs sont supérieures aux valeurs usuelles des paramètres sériques chez le rat Wistar.

De même, nous avons enregistré, chez les rats du même lot, une augmentation significative des paramètres lipidiques : (+64,11%) pour le cholestérol total et (+56,39%) pour les triglycérides.

Par contre, nous n'avons pas noté des différences significatives d'activité des enzymes hépatiques, du taux de créatinine, de cholestérol et de glucose, chez les rat du lot RN75Ge, après 21jours, par rapport aux temps J₀ et par rapport aux rats témoins.

Concernant l'évolution du poids corporel, nous avons enregistré une chute de poids corporel (-17,20%) chez les rats soumis à une injection intrapéritonéale de 100mg/kg p.c.

2.2.3. Glycosides cucurbitacines, extrait chloroformique

Tableau 41: Evolution du poids et quelques paramètres biochimiques sériques, 21 jours après une injection intrapéritonéale unique des doses croissantes de l'extrait chloroformique des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte.

Lots	Paramètres sériques ± Ecarte type (variation (%) par rapport J ₀)					
	RTN (n=5)		RN 50Gc (n=5)		RN75Gc (n=5)	
Doses injectées (I.P)	Témoins (NaCl 0,9%) (1ml/100g)		50 mg/kg p.c		75 mg/kg p.c	
Jours (J)	J ₀	J ₂₁	J ₀	J ₂₁	J ₀	J ₂₁
poids (g)	160,4±10,3	190,6±13,1 (+18,83%)	174,2±38,42	184,4±19,30 (+5,85%)	189,2±33,83	188,25±53,15 (-0,50%)
Glucose (g/l)	0,85±0,05	0,79± 0,09 (-7,06%)	0,95±0,11	0,79±0,12 (-16,24%)	0,87±0,09	0,86±0,08 (-0,46%)
Cholestérol total (g/l)	0,73±0,08	0,68±0,06 (-6,81%)	0,54±0,12	0,63±0,30 (+17,41%)	0,72±0,13	0,64±0,14 (-11,05%)
Triglycérides (g/l)	0,85±0,09	0,97±0,11 (+14,59%)	1,20±0,30	1,41±0,33 (+17,56%)	0,74±0,14	0,73±0,21 (-1,89%)
Créatinine (g/l)	0,30±0,05	0,32±0,05 (+5,26%)	0,29±0,07	0,55±0,08 (+86,99%) ***	0,31±0,09	0,94±0,22 (+205,88%) ***
TGO (AST) (U/l)	63,31±9,48	66,64±7,38 (+5,25%)	71,51±10,08	65,23±5,41 (-8,78%)	55,79±9,61	142,71±24,88 (+155,81%) ****
TGP (ALP) (U/l)	27,45±2,46	30,95±2,80 (+12,73%)	35,71±11,04	31,71±1,89 (-11,21%)	39,59±7,94	25,73±1,85 (-35,02%)**
ALP (U/l)	146,83±9,6	151,37±5,7 (+3,09%)	181,80±24,55	148,76±21,42 (-18,17%)	138,02±27,75	168,94±15,36 (+22,40%)

** P < 0.01 ; *** P < 0.001 ; **** P < 0.0001 : signification par rapport au J₀ ; n : effectif des rats par lot ; I.P : intrapéritonéale

D’après les résultats, présentés dans le tableau 41, du dosage des paramètres biochimiques sériques chez les rats Wistar suivis durant 21 jours après l’injection intrapéritonéale de 50 ou 75mg/kg p.c de l’extrait chloroformique des glycosides cucurbitacines, nous avons enregistré une augmentation très significative du taux de créatinine, supérieure aux valeurs de références de l’ordre de 87% et 205,88% chez les rats des lots RN50Gc et RN75Gc, respectivement.

De même, une augmentation hautement significative de l’activité enzymatique du TGO, largement supérieure à la valeur normale, de plus 124% par rapport à la valeur du temps J₀, a été notée chez les rats de lot RN75Gc.

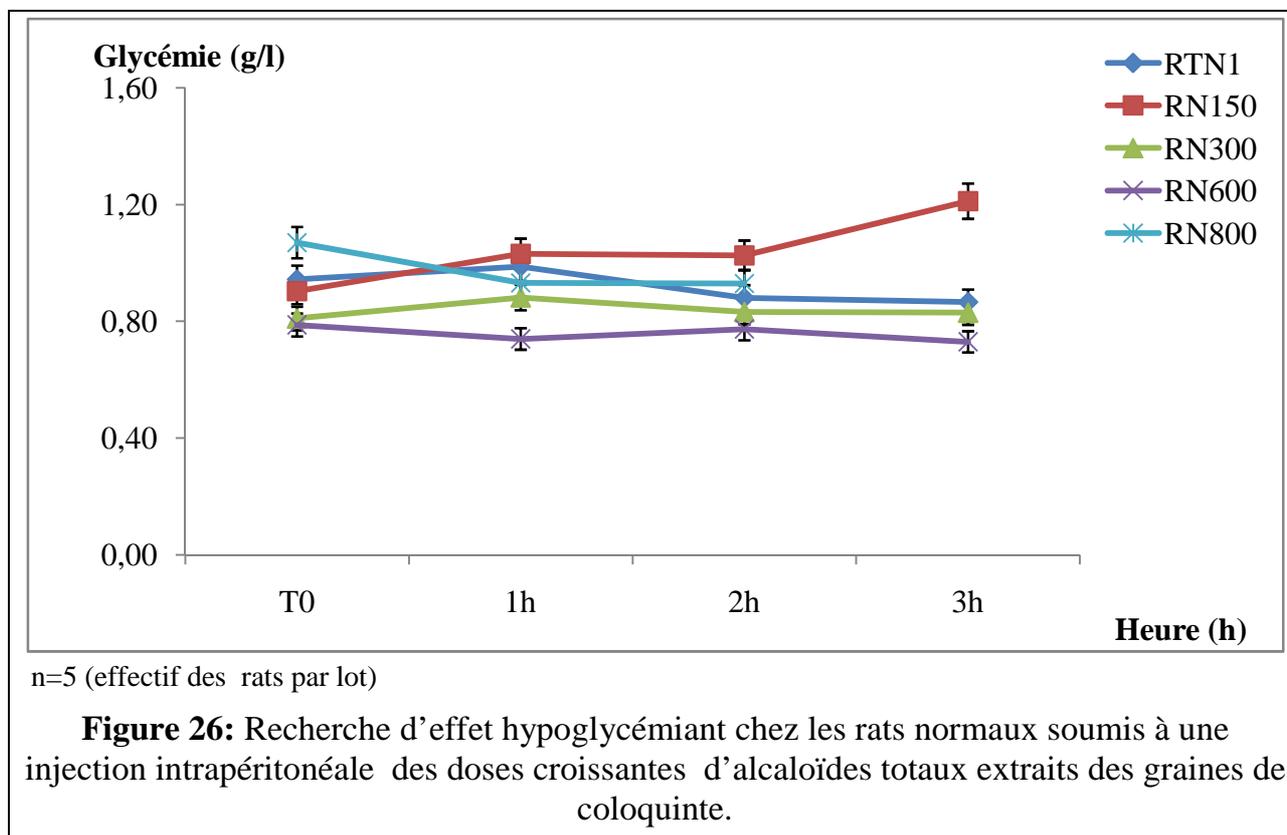
Par ailleurs, un arrêt de croissance a été enregistré chez les rats du même lot.

Par contre, nous n’avons pas noté des différences significatives des autres paramètres hépatiques (TGP et ALP), lipidiques (cholestérol et triglycérides) et glucidiques (glucose), durant la même période, chez les rats des deux lots, par rapport au temps J₀ et par rapport aux rats de lot témoins (RTN).

3. Recherche d’effet antidiabétique d’extraits d’alcaloïdes et des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte (*C. colocynthis*)

3.1. Recherche d’effet hypoglycémiant chez les rats normaux

3.1.1. Extrait d’alcaloïdes totaux



D’après les résultats représentés dans la figure 26, nous n’avons pas noté des différences significatives de la glycémie, durant 3heures, après l’injection intrapéritonéale des différentes doses d’extrait d’alcaloïdes totaux des graines de coloquinte aux rats Wistar normaux glycémique, par rapport aux rats du lot témoin (RTN1) et par rapport à la glycémie basale au temps T₀.

De ce fait, les alcaloïdes totaux ne semblent pas avoir d’effet hypoglycémiant durant cette période.

Par ailleurs, nous avons enregistré la mort de 3 rats sur 5 testés à la troisième heure après l’injection de 800 mg/kg p.c d’extrait d’alcaloïdes.

3.1.2. Glycosides cucurbitacines, extrait éthanolique

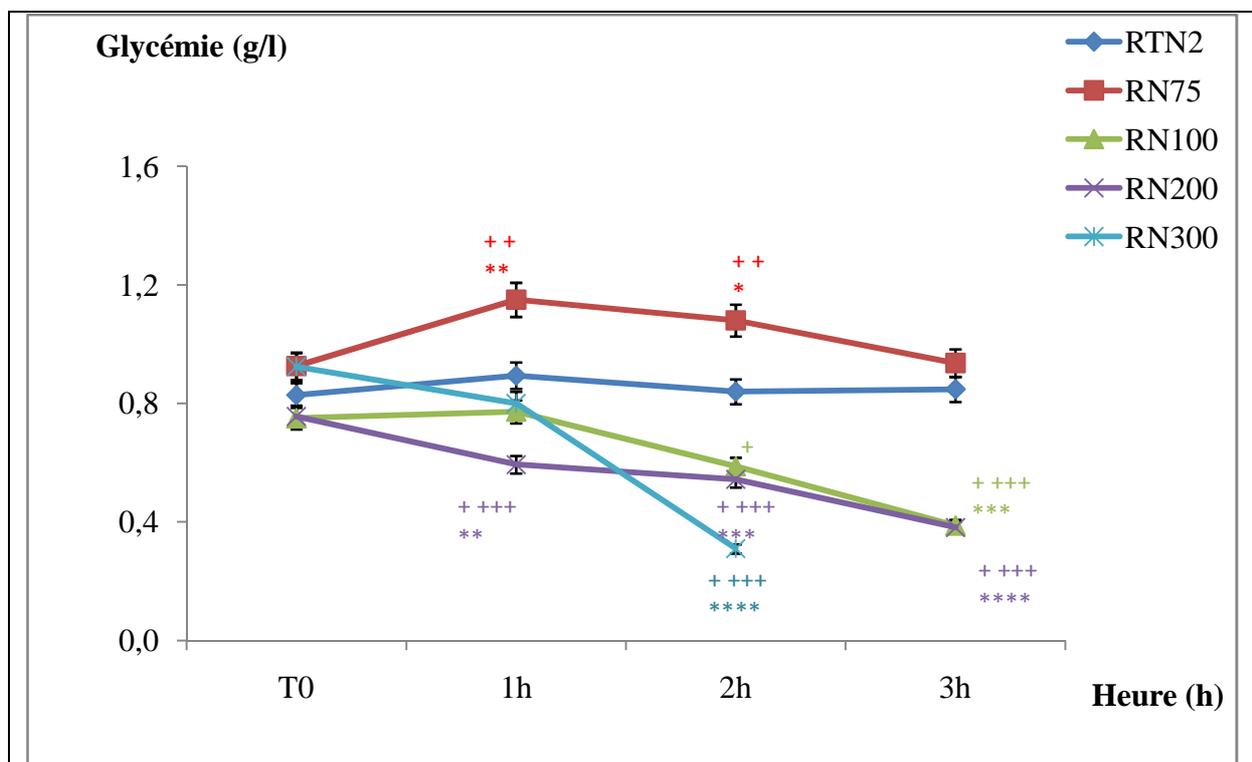


Figure 27: Recherche d’effet hypoglycémiant chez les rats normaux soumis à une injection intrapéritonéale des doses croissantes de l’extrait éthanolique des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte.

+ $P < 0.05$; ++ $P < 0.01$; +++ $P < 0.001$; ++++ $P < 0.0001$: signification par rapport RTN2 ;
 * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$; **** $P < 0.0001$: signification par rapport au T₀; n=5.

Un état d’hypoglycémie a été enregistré chez les rats des lots soumis à une injection intrapéritonéale de plus de 100mg/kg p.c d’extrait éthanolique des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte, avec une glycémie qui atteint 0,38 g/l à la 3^{ème} heure.

Cet état a été marqué par une diminution hautement significative ($P < 0,0001$) de la glycémie chez les rats des lots RN100, RN200, à la troisième heure, par rapport aux rats du lot témoin (RTN2) et d'ordre 49,47% et 61%, respectivement, par rapport à la glycémie au temps T_0 .

De même, chez les rats du lot RN 300, soumis à une injection de 300mg/kg p.c, nous avons noté une diminution hautement significative de la glycémie par rapport aux rats témoins (RTN) et par rapport à la glycémie basale au temps T_0 de l'ordre de 66,45% à la deuxième heure, avant la mort de 4 rats sur 5 à la troisième heure (**Figure 27**).

3.1.3. Glycosides cucurbitacines, extrait chloroformique

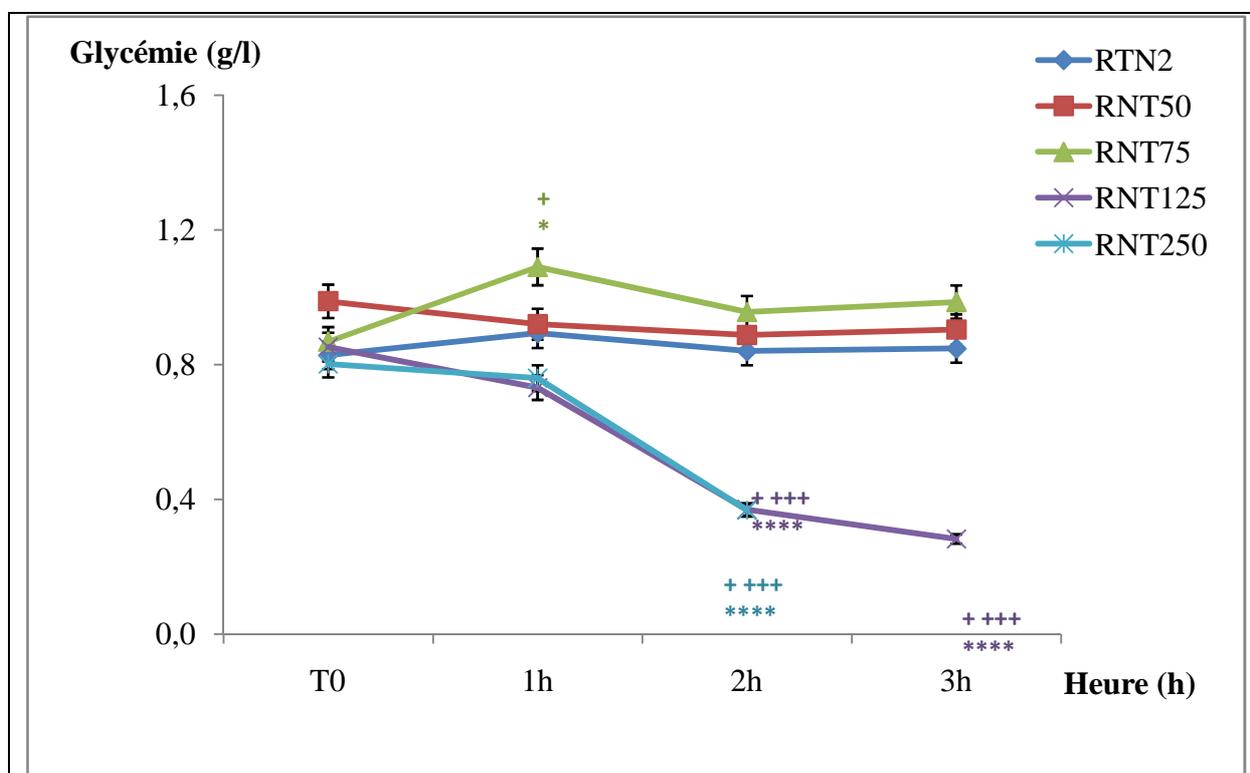


Figure 28: Recherche d'effet hypoglycémiant chez les rats normaux soumis à une injection intrapéritonéale des doses croissantes de l'extrait chloroformique des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte.

+ $P < 0,05$; +++++ $P < 0,0001$: signification par rapport RTN2 ;
 * $P < 0,05$; +++++ $P < 0,0001$: signification par rapport au T_0 ; n=5.

Deux heures après l'injection intrapéritonéale de 125 et 250 mg/kg p.c d'extrait chloroformique des graines de coloquinte, nous avons enregistré un état d'hypoglycémie (glycémie à 0,37g/l) marqué par une diminution hautement significative ($P < 0,0001$) de la glycémie par rapport aux rats témoins (RTN2) et par rapport à la glycémie basale au temps T_0 de l'ordre de 56,57% et 54,11%, respectivement.

De même, nous avons noté la mort de 3 rats sur 5 à la troisième heure, après l'injection de 250 mg/kg p.c de l'extrait.

Par contre, nous n'avons pas souligné des différences significatives de la glycémie chez les rats soumis à une injection de 50 ou 75 mg/kg p.c par rapport aux rats témoins normaux et à la glycémie basale au temps T_0 (Figure 28).

3.2. Recherche d'effet antihyperglycémiant d'extraits des graines de coloquinte chez les rats normaux et rats diabétiques.

3.2.1. Évolution de la glycémie à court terme

L'évolution de la glycémie chez les rats normaux (Figure29) et rats diabétiques (Figure30) a été suivie durant les 3 heures suivant l'injection intrapéritonéale de 60mg/kg p.c d'alcaloïdes totaux aux rats des lots RDT al et RNT al ou 20 mg/kg p.c des glycosides cucurbitacines aux rats des lots (RDT Gly et RNT Gly), extraits des graines de coloquinte (*C. colocynthis*), et comparée aux rats des deux lots témoins (RTD et RTN).

Les doses d'alcaloïdes totaux et des glycosides cucurbitacines, injectées aux rats dans cette partie, présentent environ le un dixième de la DL_{50} déterminée de chaque extrait.

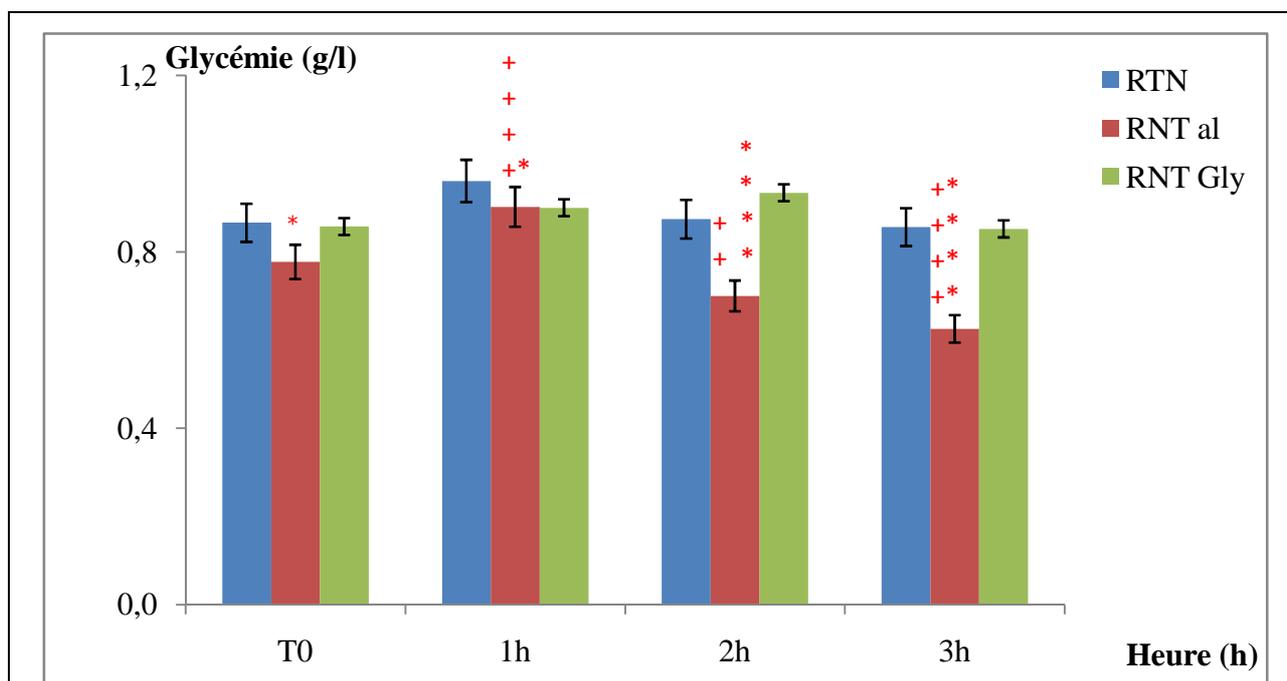


Figure 29: Evolution de la glycémie chez les rats normaux soumis à une injection intrapéritonéale de 60 mg/kg p.c d'alcaloïdes totaux (RNTal) ou de 20 mg/Kg p.c des glycosides cucurbitacines (RNT Gly) extraits des graines de coloquinte durant 3 heures.

** $P < 0.01$; **** $P < 0.0001$: signification par rapport T_0 ;

* $P < 0.05$; **** $P < 0.0001$: signification par rapport RTN; (n=15).

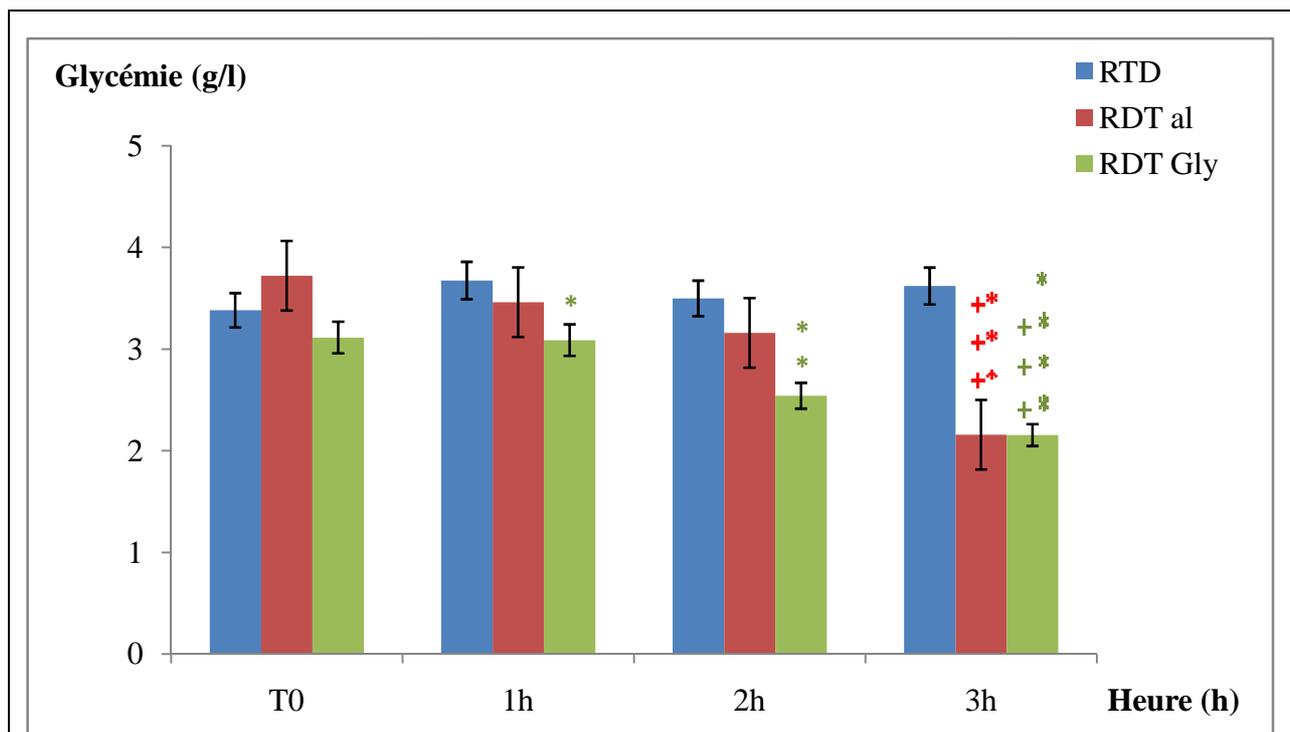


Figure 30: Evolution de la glycémie chez les rats diabétiques soumis à une injection intrapéritonéale de 60 mg/kg p.c d’alcaloïdes totaux (RNTal) ou de 20 mg/Kg p.c des glycosides cucurbitacines (RNT Gly) extraits des graines de coloquinte durant 3 heures.

+++ $P < 0.001$: signification par rapport T_0 ;

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$; **** $P < 0.0001$: signification par rapport RTD; (n=15).

Chez les rats normaux, une diminution hautement significative ($p < 0,0001$) de la glycémie a été enregistrée, 3 heures après l’injection intrapéritonéale d’alcaloïdes de l’ordre de 19, 55% (de 0,78 à 0,63) par rapport à la glycémie basale au temps T_0 . Cette glycémie reste dans l’intervalle normal sans marquer d’effet hypoglycémiant. Par contre, nous n’avons pas noté des différences significatives de la glycémie chez les rats normaux traités par les glycosides et les rats témoins normaux durant cette période (Figure 29).

Chez les rats diabétiques, nous avons noté une diminution très significative ($p < 0,001$) de la glycémie, 3heures après injection intrapéritonéale d’alcaloïdes totaux, par rapport aux rats témoins et par rapport à la glycémie basale (T_0) de l’ordre de 42% (de 3,72 à 2,16 g/l).

De même, nous avons enregistré une diminution significative ($p < 0,01$) de la glycémie dès la 2^{ème} heure après l’injection intrapéritonéale des glycosides cucurbitacines de l’ordre de 18,41% par rapport à la glycémie basale, et devient très significative de l’ordre de 32% (de 3,11 à 2,15 g/l) par rapport à la glycémie basale et même significative par rapport aux rats témoins, à la 3^{ème} heure (Figure 30).

A souligner, que la glycémie reste toujours supérieure à la normale (état d’hyperglycémie) chez les rats des trois lots diabétiques (RTD, RDT al et RDT Gly).

❖ Comparaison entre l'effet des deux extraits sur la glycémie

Nous avons constaté que les alcaloïdes totaux et les glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte (*C. colocynthis*), ont un effet antihyperglycémiant. Ils corrigeaient la glycémie chez les rats diabétiques de l'ordre de 42% et 31% respectivement, après 3 heures d'administration intrapéritonéale d'extraits. Avec un avantage pour les glycosides qui corrigent significativement la glycémie dès la 2^{ème} heure (Tableaux 42 et 43).

Tableau 42: Variation de la glycémie chez les rats diabétiques soumis à une injection intrapéritonéale d'alcaloïdes totaux ou des glycosides extraits des graines de coloquinte à court terme durant 3 heures.

Extraits injectés par voie intrapéritonéale	Effectifs (n)	Glycémie basale (g/l) au temps T ₀	Evolution de la glycémie± Ecarte type Variation de la glycémie (%)		
			1h	2h	3h
Témoins (NaCl 0,9%) (RTD)	15	3,38±0,65	3,67±0,46 (+8,65%)	3,50±0,32 (+3,45%)	3,62±0,35 (+7,08%)
Alcaloïdes 60 mg/kg (RDT al)	15	3,72±0,80	3,46±1,32 (-6,99%)	3,16±1,31 (-15,10%)	2,16±1,35 (-42,05%) +++
Glycosides 20 mg/kg (RDT Gly)	15	3,11±0,57	3,09±0,75 (-0,81%)	2,54±1,04 (-18,41%)	2,15±0,91 (-31,85%) +++

Tableau 43: Variation de la glycémie chez les rats normaux soumis à une injection intrapéritonéale d'alcaloïdes totaux ou des glycosides extraits des graines de coloquinte à court terme durant 3heures.

Extraits injectés par voie intrapéritonéale	Effectifs (n)	Glycémie basale (g/l) au temps T ₀	Evolution de la glycémie± Ecarte type Variation de la glycémie (%)		
			1h	2h	3h
Témoins (Nacl 0,9%) (RTN)	15	0,87 ± 0.13	0,96 ± 0,07 (+10,93%)	0,87 ± 0,08 (+0,92%)	0,86 ± 0,11 (-1,15%)
Alcaloïdes 60 mg/kg (RNT al)	15	0,78 ± 0,09	0,90 ± 0,05 (+16,04%) ++++	0,70 ± 0,06 (-9,95%) ++	0,63 ± 0,05 (-19,55%) ++++
Glycosides 20 mg/kg (RNT Gly)	15	0,86 ± 0,13	0,90 ± 0,13 (+4,98%)	0,93 ± 0,11 (+8,94%)	0,85 ± 0,10 (-0,62%)

++ P < 0.01 ; +++ P < 0.001 ; ++++ P < 0.0001 : signification par rapport T₀.

3.2.2. Évolution de la glycémie à moyen terme

Dans le but de déterminer la durée d'action de nos extraits, l'évolution de la glycémie a été suivie à moyen terme, durant 3 semaines, chez les rats normaux et rendus diabétiques par la Streptozotocine, après l'injection intrapéritonéale de 60 mg/kg p.c d'alcaloïdes totaux (RDT al et RNT al) ou de 20 mg/kg p.c des glycosides cucurbitacines (RDT Gly et RNT Gly) extraits des graines de coloquinte (*C. colocynthis*), comparée aux rats témoins (RTD et RTN) (Figure 31 et 32).

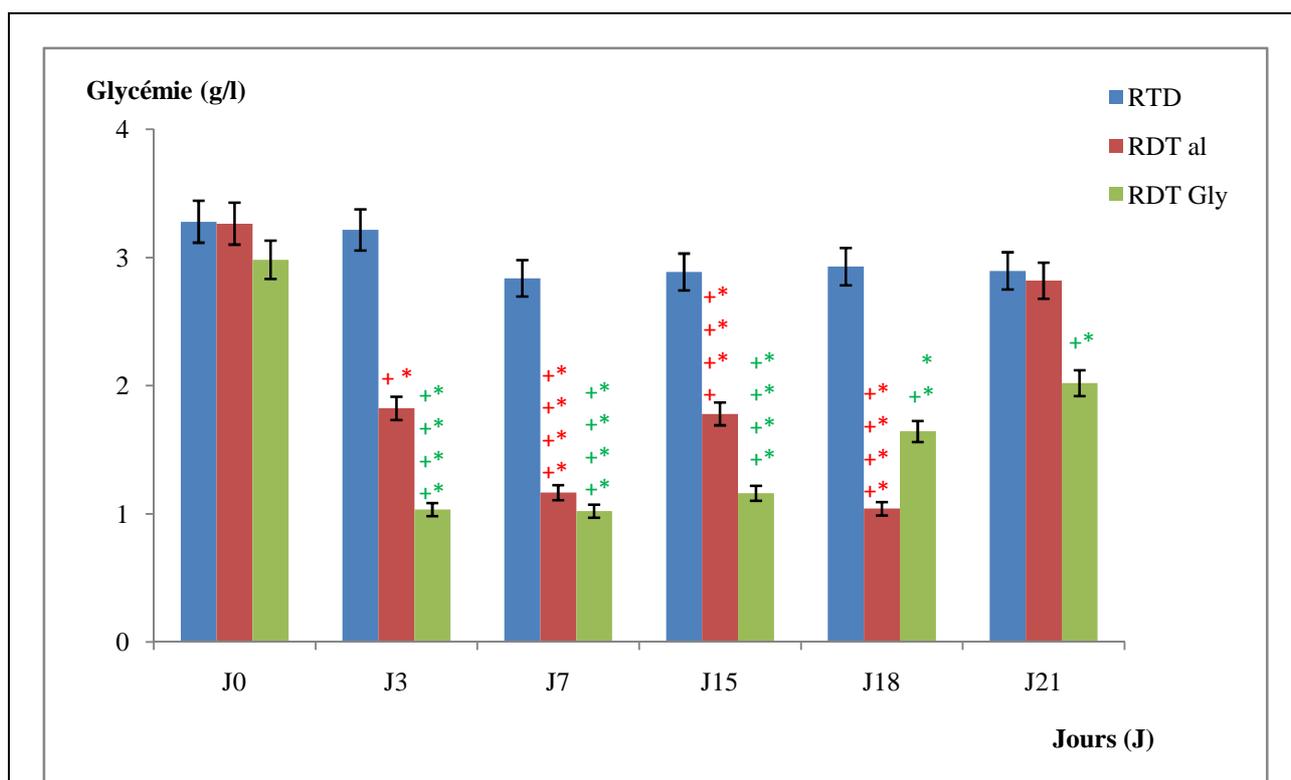


Figure 31: Evolution de la glycémie chez les rats diabétiques soumis à une injection intrapéritonéale de 60 mg/kg p.c d'alcaloïdes totaux (RNTal) ou de 20 mg/Kg p.c des glycosides cucurbitacines (RNT Gly) extraits des graines de coloquinte durant 3 semaines.

+ $P < 0.05$; +++++ $P < 0.0001$: signification par rapport J_0 ;

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$; **** $P < 0.0001$: signification par rapport RTD ; (n=15) ; 2^{ème} injection d'alcaloïdes 60mg/kg p.c au 15^{ème} jour.

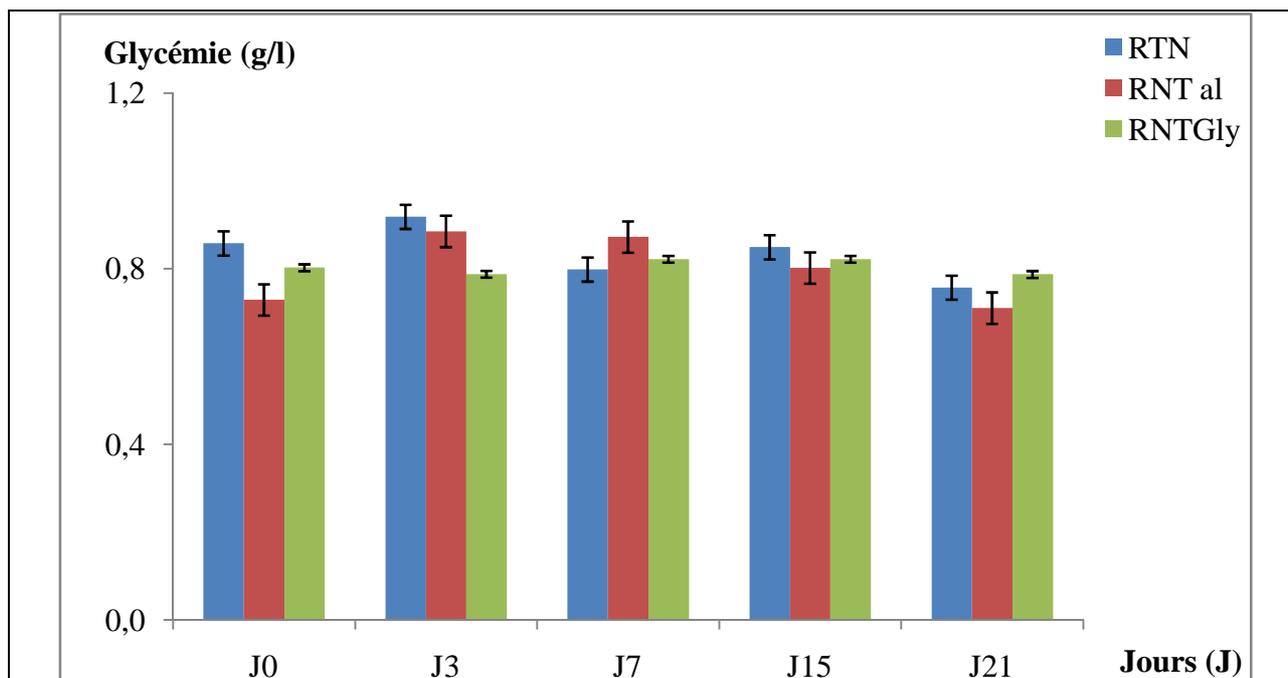


Figure 32: Evolution de la glycémie chez les rats normaux soumis à une injection intrapéritonéale de 60 mg/kg p.c d’alcaloïdes totaux (RNTal) ou de 20 mg/Kg p.c des glycosides cucurbitacines (RNT Gly) extraits des graines de coloquinte durant 3 semaines.

Au 7^{ème} jour après l’injection intrapéritonéale de 60 mg/ Kg p.c d’alcaloïdes totaux, chez les rats diabétiques, Nous avons noté une diminution hautement significative ($p < 0,0001$) de la glycémie par rapport et aux rats témoins diabétiques (RTD) et par rapport à la glycémie basale au temps (J₀) de l’ordre de 64% (de 3,26 g/l à 1,17 g/l). Un retour à l’état d’hyperglycémie a été enregistré à la deuxième semaine, corrigé par une deuxième injection intrapéritonéale de 60mg/kg p.c d’extraits d’alcaloïdes. Cette correction persiste une semaine avant le retour de l’état d’hyperglycémie (Figure 31).

Par contre, une seule dose de 20 mg/Kg p.c des glycosides cucurbitacines a été administrée par voie intrapéritonéale aux rats diabétiques (RDT Gly). Cette dose a provoqué une diminution hautement significative de la glycémie ($p < 0,0001$) dès le 3^{ème} jour, par rapport aux rats témoins diabétiques (RTD) et par rapport à la glycémie basale au temps (J₀) de l’ordre de 65%. Cette diminution persiste 2 semaines avant le retour de l’état diabétique au 21^{ème} jour (Figure 31).

Chez les rats normaux soumis à une injection intrapéritonéale de 60 mg/kg p.c d’alcaloïdes totaux (RNTal) ou de 20 mg/Kg p.c des glycosides cucurbitacines (RNT Gly) extraits des graines de coloquinte (*C. colocynthis*), nous n’avons pas noté des différences significatives de la glycémie par rapport aux rats témoins normaux (RTN) et par rapport à la glycémie basale au temps (J₀) (Figure 32).

❖ Comparaison entre l'effet des deux extraits sur la glycémie

Il apparait bien que les extraits d'alcaloïdes totaux et des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte, ont un effet antihyperglycémiant et que cet effet persiste plus longtemps chez les rats traités par les glycosides cucurbitacines (deux semaines) par rapport aux rats traités par les alcaloïdes (une semaine) (Tableau 44 et 45).

Tableau 44: Variation de la glycémie chez les rats diabétiques soumis à des injections intrapéritonéales d'alcaloïdes totaux ou des glycosides extraits des graines de coloquinte à moyen terme durant 3 semaines.

Extraits injectés par voie intrapéritonéale	Glycémie basale (g/l) au temps J ₀	Evolution de la glycémie ± Ecarte type Variation de la glycémie (%)				
		J ₃	J ₇	J ₁₅	J ₁₈	J ₂₁
Témoins (Nacl 0,9%) (RTD) n=15	3,28 ± 0,60	3,21 ± 0,39 (-1,95%)	2,84 ± 0,73 (- 13,48%)	2,89 ± 0,56 (- 11,98%)	2,93 ± 0,63 (- 10,70%)	2,90 ± 0,55 (- 11,69%)
Alcaloïdes 60mg/kg (RDT al) n=15	3,26 ± 0,75	1,82 ± 1,38 (- 44,15%) +	1,17 ± 0,29 (- 64,29%) ++++	1,78 ± 0,75 (-45,47%) ++++ 2 ^e inj.	1,04 ± 0,32 (- 68,13%) ++++	2,82 ± 2,10 (-13,63%)
Glycosides 20mg/kg (RDT Gly) n =15	2,98 ± 0,39	1,03 ± 0,21 (- 65,35%) ++++	1,02 ± 0,37 (- 65,75%) ++++	1,16 ± 0,56 (- 61,10%) ++++	1,64 ± 1,33 (- 44,91%) +	2,02 ± 1,37 (- 32,28%) +

J : jour ; n=15 : Effectif des rats dans les lots ; 2^e inj. : Deuxième injection intrapéritonéale de 60mg/kg d'alcaloïdes ; + P < 0.05 ; ++++ P < 0.0001 : signification par rapport J₀.

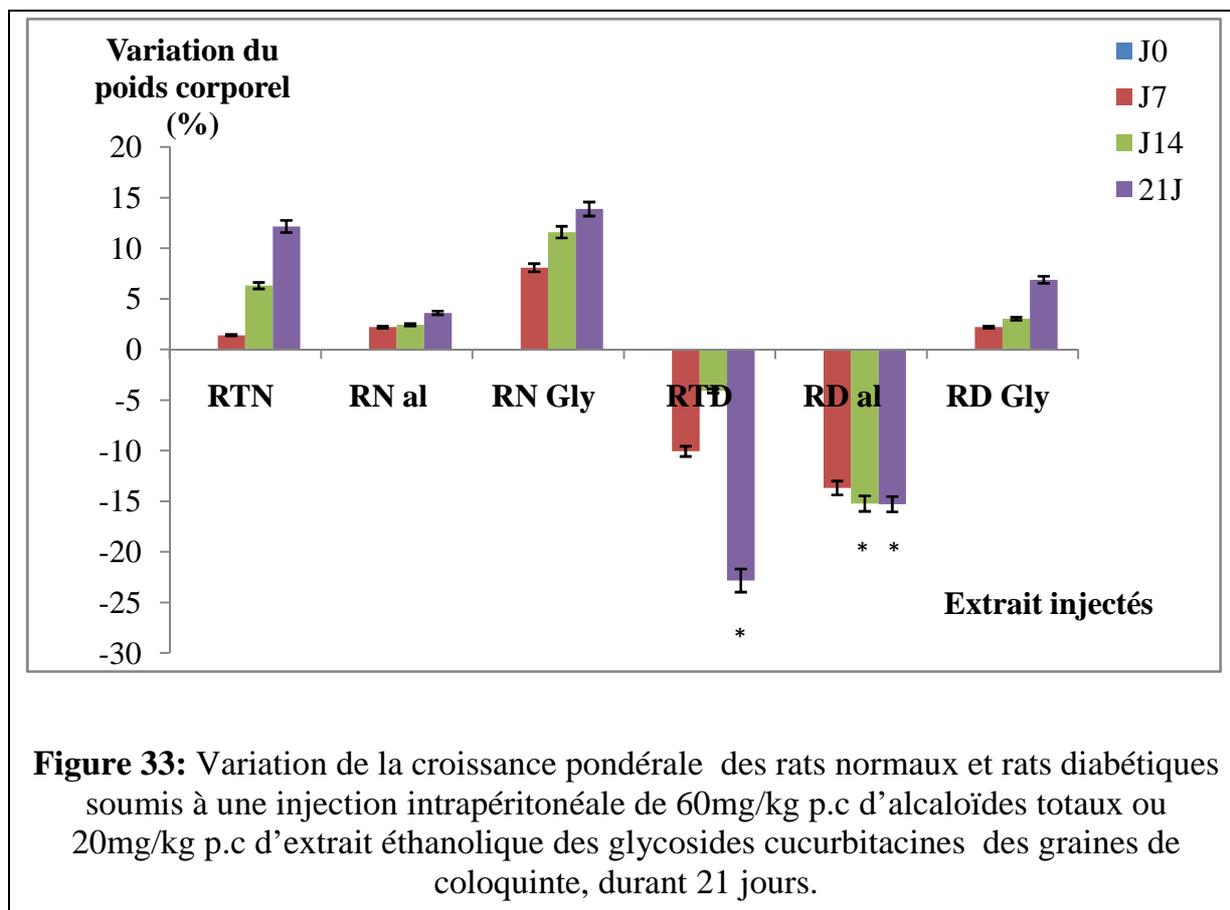
Tableau 45: Variation de la glycémie chez les rats normaux soumis à des injections intrapéritonéales d'alcaloïdes totaux ou des glycosides extraits des graines de coloquinte (*C. colocynthis*) à moyen terme durant 3 semaines.

Extraits injectés par voie intrapéritonéale	Glycémie basale (g/l) au temps J ₀	Evolution de la glycémie ± Ecarte type la variation de la glycémie (%)			
		J ₃	J ₇	J ₁₅	J ₂₁
Témoins (Nacl 0,9%) (RTN) n=15	0,86 ± 0,16	0,92 ± 0,22 (+7,07%)	0,80 ± 0,22 (- 6,92%)	0,85 ± 0,17 (- 1,01%)	0,76 ± 0,14 (- 11,73%)
Alcaloïdes 60mg/kg (RNT al) n=15	0,73 ± 0,14	0,89 ± 0,16 (+ 21,39%)	0,87 ± 0,27 (+19,65%)	0,80 ± 0,20 (+ 9,96%)	0,71 ± 0,15 (- 2,56%)
Glycosides 20mg/kg (RNT Gly) n =15	0,80 ± 0,12	0,79 ± 0,11 (- 1,83%)	0,82 ± 0,23 (+ 2.41%)	0,82 ± 0,14 (+ 2,41%)	0,79 ± 0,10 (- 1,91%)

J : jour ; n=15 : Effectif des rats dans les lots.

3.2.3. Évolution du poids corporel

La figure ci-dessous représente la variation de la croissance pondérale des rats normaux et rats diabétiques, durant 21 jours, après l'injection intrapéritonéale de 60mg/kg p.c d'alcaloïdes totaux (RN al et RD al) ou 20mg/kg p.c d'extrait éthanolique des glycosides cucurbitacines (RN Gly et RD Gly) des graines de la coloquinte (*C. colocynthis*) par rapport aux rats témoins (RTN et RTD).



* $P < 0.05$: signification par rapport jour J_0 ; J : jour ; effectif (n) par lot = 10.

D'après les résultats obtenus, nous avons enregistré un gain régulier du poids corporel des rats normaux témoins (RTN) et les rats normaux soumis à une injection d'extrait éthanolique des glycosides (RN Gly) de l'ordre de 12,15% et 13,87%, respectivement, au 21^{ème} jour par rapport au jour J_0 . Par contre nous avons remarqué un arrêt de croissance chez les rats soumis à une injection d'alcaloïdes (RN al) avec un taux de croissance qui ne dépasse pas les 4 % (Figure 33).

Chez les rats diabétiques, nous avons noté une diminution peu significative ($P < 0,05$) du poids corporel chez les rats témoins (RTD) et les rats soumis à une injection d'alcaloïdes (RD al) de l'ordre de 22,84% et 15,29%, respectivement, au 21^{ème} jour par rapport au jour J_0 . Par contre, nous avons souligné un gain régulier du poids corporel des rats soumis à une injection d'extrait éthanolique des glycosides cucurbitacines (RD Gly) durant la même période de l'ordre de 6,89% (Figure 33).

3.3. Test tolérance orale au glucose (TTOG)

L'hyperglycémie provoquée par voie orale est induite, chez des rats normaux, par le gavage d'une solution de glucose (2,5g /kg p.c) 30min après une injection intrapéritonéale de 60mg/kg p.c d'extrait d'alcaloïdes totaux (RN al) ou 20mg/kg p.c extrait éthanolique des glycosides cucurbitacines (RN Gly) des graines de *C. colocynthis*. Les témoins positifs (RT+) reçoivent du Glibenclamide à 2,5 mg/kg et les rats témoins normaux (RT) reçoivent du sérum physiologique (NaCl 0,9%).

L'évolution de la glycémie est suivie à 0, 30, 60, 120 et 240 min (Figure 34).

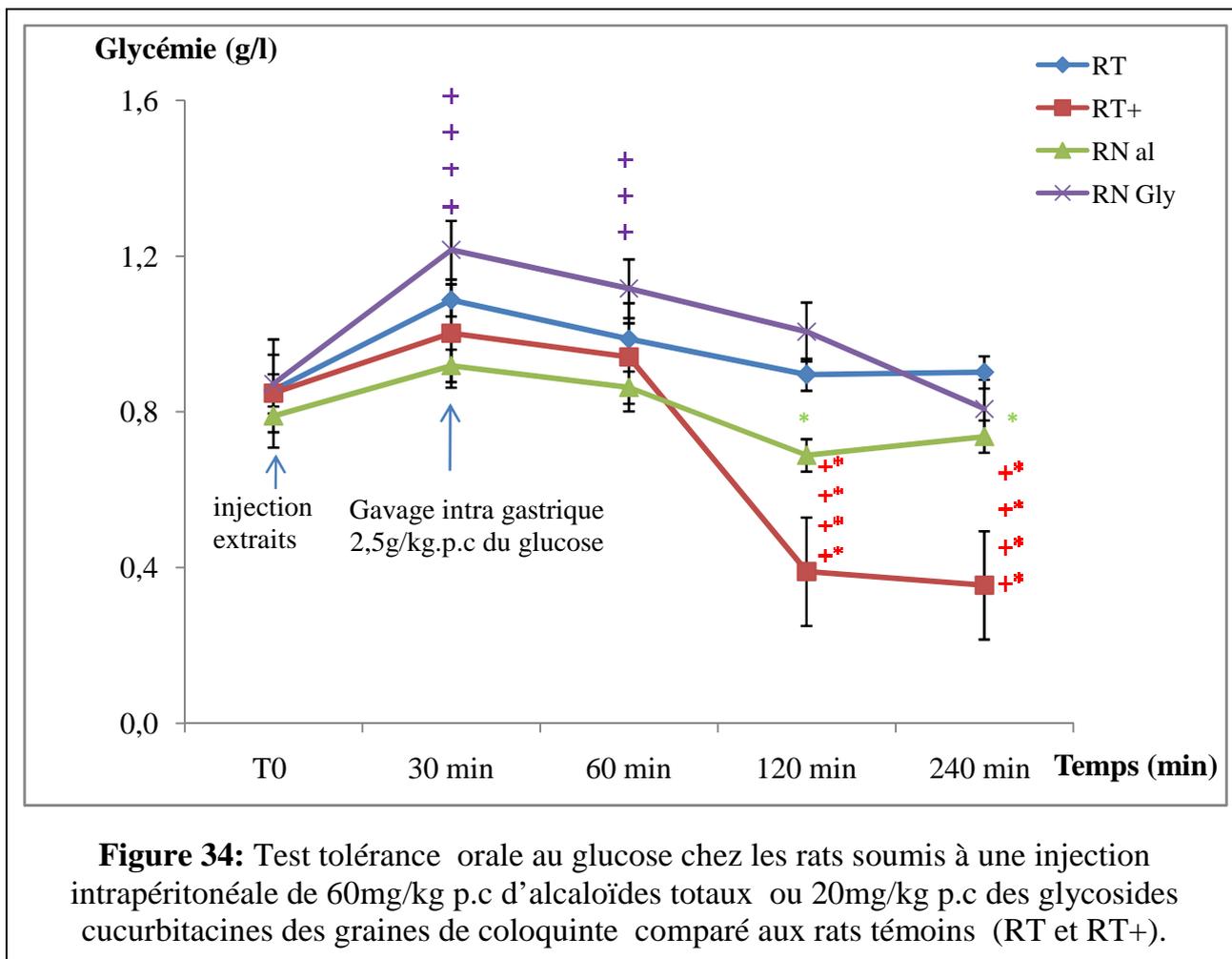


Figure 34: Test tolérance orale au glucose chez les rats soumis à une injection intrapéritonéale de 60mg/kg p.c d'alcaloïdes totaux ou 20mg/kg p.c des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte comparé aux rats témoins (RT et RT+).

+++ : $P < 0.001$; ++++ $P < 0.0001$: signification par rapport T_0 ;

* $P < 0.05$; **** : $P < 0.0001$: signification par rapport RT ; (n=10).

Un pic d'hyperglycémie a été enregistré directement après le gavage d'une solution de glucose (2,5g/kg p.c) chez les rats des quatre lots, de l'ordre de 27% pour les rats témoins normaux, 18,16% chez les témoins positifs, 16% chez les rats traités par les alcaloïdes et un pic hautement significativement de l'ordre de 39, 45% chez les rats traités par les glycosides.

Quatre heures après l’injection intrapéritonéale d’extraits, nous avons constaté une correction de l’hyperglycémie de l’ordre de 7,34% et 6,71% par rapport à la glycémie basale au temps T₀, chez les rats traités par les glycosides (RN Gly) et par les alcaloïdes (RN al) respectivement. Cette diminution n’a pas été significative par rapport aux rats témoins normaux et n’a pas été comparable avec le lot des rats témoins soumis à une injection de Glibenclamide dont nous avons noté une diminution hautement significative de la glycémie de l’ordre de 58% à la même période par rapport à la glycémie basale au temps T₀ (Figure 34 et Tableau 46).

Tableau 46: Variation de la glycémie chez les rats normaux soumis à des injections intrapéritonéales d’alcaloïdes totaux ou des glycosides cucurbitacines extraits des graines de coloquinte, après une hyperglycémie provoquée par voie orale.

Extraits injectés par voie intrapéritonéale	Glycémie basale (g/l) au temps T ₀	Evolution de la glycémie ± Ecarte type, (Variation de la glycémie (%))			
		30 min	60min	120 min	240 min
Témoins (Nacl 0,9%) (RT), n=10	0,86 ± 0,19	1,09 ± 0,29 (+26,99%)	0,99 ± 0,16 (+ 15,30%)	0,90 ± 0,18 (+ 4,67%)	0,90 ± 0,18 (+ 5,37%)
Témoins positif Glibenclamide 2,5mg/kg (RT+), n=10	0,85± 0,17	1,00 ± 0,12 (+18,16%)	0,94 ± 0,58 (+10,97%)	0,39 ± 0,21 (-54,01%) ****+****	0,36 ± 0,19 (-58,14%) ****+****
Alcaloïdes 60mg/kg (RN al), n=10	0,79 ± 0,21	0,92 ± 0,16 (+ 16,32%)	0,86 ± 0,26 (+9,24%)	0,69 ± 0,18 (-12,78%)*	0,74 ± 0,18 (- 6,71%)*
Glycosides 20mg/kg (RN Gly) n =10	0,87 ± 0,11	1,22 ± 0,13 (+ 39,45%) ++++	1,12 ± 0,15 (+ 28.10%) +++	1,01 ± 0,19 (+ 15,37%)	0,81 ± 0,12 (- 7,34%)

+++ P < 0.001 ; **** P < 0.0001 : signification par rapport T₀ ;

* P < 0.05 ; **** P < 0.0001 : signification par rapport RT ; (n=10) : effectif par lot.

3.4. Évolution de la cholestérolémie et de la triglycéridémie

Le tableau 47 résume la variation de quelques paramètres lipidiques (la cholestérolémie et la triglycéridémie), chez les rats normaux et rats diabétiques, trois semaines après l’administration intrapéritonéale de 60 mg/kg p.c d’extrait brut d’alcaloïdes totaux (RN al et RD al) ou 20 mg/Kg p.c d’extrait éthanolique des glycosides cucurbitacines (RN Gly et RD Gly) des graines de coloquinte, comparée aux rats témoins normaux et diabétiques (RTN et RTD).

Tableau 47: Variation de la cholestérolémie et la triglycéridémie, trois semaines après l'administration intrapéritonéale de 60mg/kg p.c d'extrait brut d'alcaloïdes totaux ou 20 mg/Kg p.c d'extrait éthanolique des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte.

Extraits injectés par voie intrapéritonéale	Lots	Effectif (n)	Cholestérolémie (g/l) ± Ecarte type, la variation (%)		Triglycéridémie (g/l) ± Ecarte type, la variation (%)	
			J ₀	J ₂₁	J ₀	J ₂₁
Témoins (Nacl 0,9%)	RTN	10	0,70± 0,06	0,83± 0,12 (+19,14%)**	0,90± 0,08	0,99± 0,08 (+9,96%)
	RTD	10	0,98± 0,13	0,92± 0,11 (- 2,20%)	1,05± 0,17	1,18 ± 0,12 (+12,58%)
Alcaloïdes totaux 60mg/kg p.c	RN al	10	0,67± 0,13	0,78± 0,14 (+15,43%)	0,87± 0,13	1,01± 0,15 (+16,18%)*
	RD al	10	1,05± 0,05	0,99± 0,13 (- 6,55%)	1,34± 0,15	1,28± 0,14 (- 4,77%)
Extrait éthanolique des glycosides cucurbitacines 20mg/kg p.c	RN Gly	10	0,72± 0,08	0,83± 0,04 (+15,69%)**	0,78± 0,06	0,99± 0,13 (+27,63%***)
	RD Gly	10	0,97± 0,08 (0%)	1,05± 0,11 (+08,49%)	1,09± 0,18 (0%)	1,23± 0,15 (+12,82%)

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$: signification par rapport J₀ ; J : jour.

D'après les résultats présentés dans le tableau 47, nous n'avons pas noté, des différences significatives de la cholestérolémie et de triglycéridémie, 21 jours après l'injection intrapéritonéale de 60mg/kg p.c d'extrait d'alcaloïdes (RD al) ou 20mg/kg p.c d'extrait éthanolique des glycosides (RD Gly), chez les lots des rats diabétiques, par rapport au 1^{ier} jour (J₀) (Tableau 47).

Par contre, une augmentation significative ($p < 0.01$) de cholestérolémie de l'ordre de 15,66% et très significative ($p < 0.001$) de triglycéridémie de l'ordre de 27,63%, par rapport aux valeurs de J₀, ont été enregistrées chez les rats normaux soumis à une injection intrapéritonéale de 20 mg/Kg p.c d'extrait éthanolique des glycosides (RN Gly) (Tableau47).

De même, nous avons souligné des taux élevés de la cholestérolémie et de triglycéridémie chez les rats diabétiques (RTD, RD al et RDGly), par rapport aux rats normaux (RTN, RNal et RN Gly) (Tableau 47).

Discussion Générale

1. Enquête ethnopharmacologique

Une enquête ethnopharmacologique effectuée dans le but de répertorier les plantes médicinales antidiabétiques dans l'Ouest algérien souligne l'importance qu'occupe ce patrimoine végétal dans la pharmacopée traditionnelle et surtout dans le traitement du diabète sucré.

Cette enquête a été réalisée auprès de la population diabétique répartie dans quatre Wilayas du Nord-ouest et Sud-ouest algérien : Tlemcen, Naâma, El Bayadh et Adrar, faisant partie d'une large zone géographique s'étalant du nord (mer méditerranée) au sud (Sahara) et qui se caractérise par un climat, une végétation ainsi que des composantes sociologiques et culturelles de sa population très diversifiées.

Dans cette étude, 470 diabétiques sont questionnés, 278 d'entre eux sont des diabétiques de type 2 (soit 59,15% de la population questionnée), 272 (soit 57,87%) d'entre eux sont de sexe féminin, et près de 62% vivent en milieu urbain.

L'âge moyen de cette population était 53 ans, dont la tranche d'âge la plus touchée par le diabète est celle située entre 46 et 60 ans (148 patients soit 31,49% des diabétiques questionnés). 44,68% d'entre eux présente un risque d'obésité (poids entre 60 et 80kg) et 26,38% des cas questionnés ont un poids supérieur à 80kg.

Plus de 52% des cas questionnés ont présenté une ancienneté d'installation de diabète de plus de 10 ans. De même, nous avons constaté que la plupart des diabétiques recensés (soit plus de 81%) souffrent au moins d'une complication chronique.

Ces résultats se rapprochent de ceux rapportés dans la littérature des différentes recherches épidémiologiques sur le diabète en Algérie, à Tlemcen et à Adrar, en absence des données épidémiologiques sur le diabète à Naâma et El Bayadh :

Un volet de l'enquête ENS (Enquête Nationale Santé) publié, en Juin 2005, par l'INSP (l'Institut National de Santé Publique, Algérie), porté sur 4 818 personnes âgées de 35 à 70 ans, a permis d'estimer la prévalence du diabète après dépistage à 12,3 % sans différence significative selon le sexe (11,9 % chez les hommes et 12,5 % chez les femmes). La prévalence était plus élevée en milieu urbain (13,8 %) qu'en milieu rural (9,6 %). La prévalence de l'obésité mesurée était estimée à 21,2 %. Elle était beaucoup plus élevée chez les femmes (30,1 %) que chez les hommes (9,1%). Le diabète est plus fréquemment dépisté chez les personnes âgées entre 65 et 70 ans (22,37%) [TAHINA, 2007].

Une étude menée dans la région de Tlemcen (Ouest algérien) sur un échantillon de 7 656 personnes âgées de plus de 20 ans, a fourni des résultats sensiblement différents. La prévalence du diabète était estimée à 14,2 %. Elle était près de deux fois supérieure chez les hommes par rapport aux femmes (20,4 % contre 10,7 %). Elle était supérieure en milieu urbain (15,3 %) par rapport au milieu rural (12,9 %). La prévalence de l'obésité était également supérieure en milieu urbain par rapport au milieu rural. De même, 60% de cette population a présenté au moins une complication dégénérative [Zaoui et *al.*, 2007].

En 2002, chez les Touaregs du Sud algérien, à Adrar, sur un échantillon de 1 000 sujets (âgés de 34 à 65ans), la prévalence n'était que de 1,3 %. Alors qu'elle était 3,5 fois plus élevée chez ceux de Touaregs qui vivent en milieu urbain. La réduction de l'activité physique associée à l'urbanisation est la raison invoquée pour cette différence significative [Belhadj *et al.*, 2003].

En 2003, Une étude pilote, conduite en partenariat avec l'OMS et le Ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière algérienne, portée sur 4 136 personnes âgées de 25 à 64 ans résidant dans les Wilayas de Sétif et Mostaganem a été réalisée. La prévalence du diabète estimée dans ces deux Wilayas était de 7,3 % (7,1 % chez les hommes et 7,6 % chez les femmes). La prévalence de l'obésité était estimée à 14,5 % étant nettement supérieure chez les femmes (21 % versus 8,4 % chez les hommes). La prévalence du diabète selon le milieu urbain ou rural n'était pas précisée [Step Wise (Algérie)-OMS, 2005].

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

En Algérie, les plantes médicinales n'ont jamais été totalement abandonnées et les gens n'ont jamais cessé de faire appel à la médecine traditionnelle, ce qui a conduit à maintenir une tradition thérapeutique vivante malgré le développement spectaculaire de la médecine moderne.

Les plantes médicinales trouvent encore leurs indications thérapeutiques dans le traitement de plusieurs maladies en Algérie, y compris le diabète, mais ce traitement traditionnel reste limité aux patients et aux herboristes.

Le pourcentage d'utilisation des plantes médicinales pour le contrôle ou le traitement du diabète, enregistré dans cette étude, était 28,30%, plus élevé chez les femmes que chez les hommes (36,02% versus 17,68%). De même, les diabétiques de type 1 utilisent moins les plantes médicinales que les diabétiques de type 2 avec des pourcentages 16,67% et 36,33% respectivement. Cette différence est due au risque d'accident hypoglycémique qui touchent surtout les patients diabétiques de type 1. Ces pourcentages sont faibles par rapport ceux mentionnés dans la littérature.

Des enquêtes ethnobotaniques récentes effectuées dans le but de répertorier les plantes médicinales antidiabétiques dans l'Est et l'Ouest Algérien [Allali *et al.*, 2008; Hamza, 2011] soulignent l'importance qu'occupe ce patrimoine végétal dans la pharmacopée traditionnelle et surtout dans le traitement du diabète.

Selon une étude ethnobotanique faite dans l'Ouest algérien (Tlemcen), 62 % de la population étudiée utilisent les plantes médicinales seules pour traiter le diabète [Allali *et al.*, 2008].

A l'Est de l'Algérie, une enquête réalisée dans la Wilaya de Constantine sur 1 020 diabétiques (71,7 % des femmes et 28,3 % des hommes) indique que seule la moitié (49%)

des diabétiques interrogés utilise des remèdes traditionnels avec le traitement conventionnel du diabète [Hamza, 2011].

Au Maroc, des études menées dans les différentes régions de ce pays voisin de l'Algérie montrent l'importante dépendance de la population locale vis-à-vis de plantes médicinales utilisées pour traiter le diabète. Les fréquences d'utilisation des plantes sont estimées entre 65% et 80% selon la région étudiée : 67,5% (Maroc oriental), 76% (Fès-Boulemmane), 80% (région Tafilalet, sud-est), 78% (région Errachidia sud-est) [Ziyyat et al., 1997 ; Jouad et al., 2001 ; Eddouks et al., 2002; Tahraoui et al., 2007].

Des enquêtes ethnobotaniques ont montré que, généralement, l'utilisation de plantes médicinales est plus élevée chez les femmes que chez les hommes avec un pourcentage compris entre 61-69% et 31-39% respectivement [Ziyyat et al., 1997; Eddouks et al., 2002].

Une liste de 60 plantes médicinales appartenant à 32 familles a été répertoriée dans cette enquête. Parmi elles, 09 plantes ont enregistré plus de 10 citations. Ces plantes sont : *Trigonella foenum-graecum* (56 citations), *Rosmarinus officinalis* (27 citations), *Citrullus colocynthis* (22 citations), *Tetraclinis articulata* (21 citations), *Artemesia herba alba* (20 citations), *Origanum compactum* (16 citations), *Punica granatum* (16 citations), *Zygophyllum album* (15 citations) et *Artemesia absinthium* (12 citations).

Certaines de ces plantes recensées ont fait l'objet de plusieurs études sur l'effet antihyperglycémiant de leurs extraits bruts aqueux ou même préparés dans différents solvants (éthanol, chloroforme, acétate d'éthyle, éther de pétrole, ...); par décoction, infusion ou macération administrés par voie orale, intra péritonéale, intraveineuse ou autre mode d'administration, directement sur des patients diabétiques ou sur des espèces animales (rats, souris, lapins,...) rendus diabétiques par des agents diabétogènes (Streptozotocine, alloxane,...).

Nous Citons: *Trigonella foenum-graecum* [Abdel-Barry et al., 1997; Eidi et al., 2007], *Rosmarinus officinalis* [Erenmemisoglu et al., 1997; Al-Hader et al., 1994], *Artemesia herba-alba* [Twaij et Al-Badr, 1988; Al-Khazraji et al., 1993], *Citrullus colocynthis* [Benariba et al., 2009 ; Huseini et al., 2009], *Allium cepa* [Kelkar et al., 2001; Ozougwu, 2011], *Allium sativum* [Jain et al., 1973; Eidi et al., 2006], *Marrubium vulgare* [Roman-Ramos et al., 1992; Herrera-Arellano et al., 2004], *Ficus carica* [Canal et al., 2000; Pérez et al., 2000], *Punica granatum* [Jafri et al., 2000; Das et al., 2001], *Nigella sativa* [Al-Hader et al., 1993], *Ammi visnaga* [Jouad et al., 2002], *Zygophyllum gaetulum* [Jaouhari et al., 1999 ; Skim et al., 1999], *Berberis vulgaris* [Leng et al., 2004; Meliani et al., 2011], *Zingiber officinale* [Akhani et al., 2004; Ojewole, 2006], *Camellia sinensis* [Gornes et al., 1995; Sabu et al., 2002], *Aloe vera* [Yongchaiyudha et al., 1996; Okyar et al., 2001], *Retama raetam* [Maghrani et al., 2005], *Lepidium sativum* [Eddouks et al., 2005a], *Atriplex halimus* [Shani et al., 1972], *Olea europaea* [Al Jamal et Ibrahim, 2011], *Urtica dioica* [Bnouham et al., 2003].

Pour plusieurs plantes, les composés actifs responsables de l'activité pharmacologique ont été identifiés et isolés et les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans les effets thérapeutiques ont été partiellement ou complètement élucidés ; *Trigonella foenum-graecum* : acide aminé 4-hydroxyisoleucine [Sauvaire et al., 1998 ; Narender et al., 2006], un alcaloïdes : trigonelline [Shani et al., 1974] ; *Citrullus colocynthis* : acide aminé [Nmila et al., 2000], alcaloïdes, saponosides et glycosides [Abdel-Hassan et al., 2000], Saponosides [Benmehdi et al., 2011], Glycosides [Azzi et al., 2009].

Il est également intéressant de comparer les plantes médicinales utilisées dans le traitement du diabète sucré dans les régions Ouest algérien à celle rapportées par la population Marocaine. Ainsi, la plupart des plantes identifiées dans notre étude (95%), sont citées au moins une fois dans les différentes enquêtes au Maroc [Ziyyat et al., 1997; Jouad et al., 2001; Eddouks et al., 2002 ; Tahraoui et al., 2007]. A l'exception de trois d'entre elles: *Atriplex halimus*, *Arctium lappa* et *Origanum majorana*. La géographie et l'histoire des deux pays voisins feront que leurs populations partagent les mêmes traditions et mêmes coutumes.

Les familles des plantes qui contiennent le plus d'espèces des plantes antidiabétiques citées par notre population questionnée sont : les Astéracées (Composées) et Lamiacées (8 espèces pour chacune), la famille des Apiacées (4 espèces) et les familles des Brassicacées, Fabacées (Légumineuse) et Rosacées (3 espèces).

Bnouham et al. (2002), dans une enquête ethnobotanique réalisée au Maroc, ont abouti à un classement comparable des familles des plantes les plus citées, selon l'ordre suivant: Composées (Astéracées), Lamiacées, Légumineuse, Liliacées, Apiacées.

Bnouham et al. (2006), ont regroupé dans une synthèse bibliographique l'ensemble des plantes antidiabétiques étudiées et reportées dans la littérature entre 1990 et 2000. Ils ont recensé 176 espèces de plantes intégrées dans 84 familles à pouvoir antidiabétique clair. Ils ont constaté que les familles des plantes les plus étudiées sont : les familles de Légumineuses (Fabacées), Lamiacées, Liliacées et Cucurbitacées.

Les résultats de notre enquête ont montré que les feuilles (36%), les parties aériennes (18%) et les graines (14%) constituent les parties les plus utilisées des plantes citées. De même, la décoction (44,58%) ou l'infusion (31,33%) des feuilles, des parties aériennes ou des fleurs sont les principaux modes de préparation.

Plusieurs études ethnopharmacologiques signalent que les feuilles sont la partie la plus utilisée de la plante [Gedif et Hahn, 2003 ; Giday et al., 2003; Macia et al., 2005; Neves et al., 2009].

La décoction ou l'infusion sont souvent les méthodes de préparation des plantes médicinales les plus utilisées et les plus citées dans la littérature. Dans de très rares cas, d'autres méthodes de préparation et d'utilisation ont été enregistrées comme des applications directes du matériel végétal en poudre ou sous la forme d'inhalation de vapeurs [Aburjai et al., 2007; Al-Qura'n, 2009].

Les limites majeures de ces modes de préparation sont le non-respect des règles d'asepsie, la non-maîtrise des posologies, le non contrôle des temps de préparation et un défaut de conservation.

L'analyse approfondie de l'inventaire des plantes dans notre étude nous a permis de dégager les faits marquants suivants :

– l'islamisation du pays a joué un rôle primordial dans le développement culturel. Parmi les plantes citées comme antihyperglycémiantes, certaines sont tirées directement du Coran et des manuscrits religieux. C'est le cas notamment de *Lawsonia inermis*, *Trigonella foenum-graecum*, *Ziziphus lotus*, *Punica granatum*, *Myrtus communis*, *Nigella sativa*, *Allium sativum*, *Allium cepa*, *Olea europea*, *Ficus carica*, *Zingiber officinale*.

– Parmi les plantes citées, certaines sont communes avec d'autres pharmacopées traditionnelles, surtout celles du bassin méditerranéen. Le brassage culturel favorise l'échange de savoir-faire relatif aux systèmes de soin traditionnels.

– Les habitudes alimentaires et les facteurs nutritionnels sont considérés comme la pierre angulaire dans la diététique, le traitement et la prévention du diabète sucré. La cuisine algérienne est caractérisée par sa diversité et sa richesse en espèces végétales (légumes, épices, fruits) utilisées à la fois comme ingrédients alimentaires et pour leurs propriétés thérapeutiques.

Parmi les plantes recensées, certaines sont utilisées en cuisine comme légumes potagères : (*Allium sativum*, *Allium cepa*, *Apium graveolens*, *Petroselinum crispum*, *Brassica oleracea*, *Capsicum frutescens*,...), épices (*Trigonella foenum-graecum*, *Cinnamomum cassia*, *Zingiber officinale*) et fruits (*Punica granatum*, *Olea europaea*, *Ficus carica*, *Opuntia ficus-indica*,...).

Par ailleurs, Parmi les plantes antidiabétiques recensées, certaines sont reconnues par leurs pouvoirs toxiques tels : *Citrullus colocynthis* [Al-Yahya et al., 2000; Dehghani et Panjehshahin, 2006], *Nerium oleander* [Langford et Boor, 1996; Al-Yahya et al., 2000], *Nigella sativa* [Zaoui et al., 2002; Ali et Blunden, 2003], *Peganum harmala* et *Zygophyllum gaetulum*. [Eddouks et al., 2002 ; Tahraoui et al., 2007].

D'autres études systématiques sur la composition chimique, les actions pharmacologiques et la toxicité des matières végétales seront nécessaires pour prouver leur valeur médicinale. En outre, les mécanismes cellulaires et moléculaires des plantes enregistrées doivent encore être déterminés chez des modèles animaux et des informations détaillées sur leur utilisation, la durée et la posologie doivent être étudiées avant la prescription dans la santé humaine.

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés à l'effet antidiabétique de deux plantes citées par les patients diabétiques lors de l'enquête : *Ficus carica* et *Citrullus colocynthis*.

Les Figues sèches (*Ficus carica*), classées quizième, dans la liste de fréquence d'utilisation (citées 5 fois) par la population questionnée, peuvent être très utiles sur le plan

diététique pour les diabétiques, mais en parallèle elles contiennent des taux élevés des sucres dans sa composition.

La coloquinte (*Citrullus colocynthis*), classée troisième dans la liste de fréquence d'utilisation (citées 22 fois par la population questionnée) c'est une plante spontanée d'origine sub-saharienne, efficace pour le traitement de diabète selon la littérature, mais elle est, aussi, reconnues comme plantes toxiques.

Les différents extraits de ces deux plantes sont testés pour leurs effets antidiabétiques (hypoglycémiant et antihyperglycémiant) à court terme et à moyen terme chez les différents modèles expérimentaux de rats :

- Rats Wistar sain normo-glycémiques ;
- Rats soumis à une hyperglycémie temporaire, provoquée par voie orale ;
- Rats diabétiques : hyperglycémie permanente induite par l'injection intrapéritonéale de 60mg/kg p.c de Streptozotocine (diabète expérimental)

La Streptozotocine (STZ) représente une des plusieurs substances utilisées pour induire un diabète de type 1 ou de type 2 chez les rats [Szkudelski, 2001].

L'injection intrapéritonéale de 60 mg/kg de STZ provoque la destruction sélective partielle des cellules β des îlots de Langerhans. Elle induit une réponse tri-phasique : élévation aiguë de la glycémie entre la première et la deuxième heure (en rapport avec une glycolyse intense du stress), puis une hypoglycémie profonde de la 7^{ème} à la 10^{ème} heure (libération de l'insuline par les cellules β en voie de lyse), puis diabète sucré durable ; entraînant une hyperglycémie chronique et une altération du métabolisme lipidique et protéique, résultant d'un défaut de la sécrétion d'insuline [West et *al.*, 1996 ; Szkudelski, 2001].

L'hyperglycémie est donc la première conséquence de cette carence hormonale, avec une très forte glycosurie, qui indique que la capacité de la réabsorption tubulaire des reins est largement dépassée, un volume des urines très important (polyurie), une soif intense (polydipsie), une polyphagie et une apparition des corps cétoniques dans les urines.

La perte du poids corporel chez les rats rendus diabétiques par la STZ est également observée dans notre étude où le groupe des rats diabétiques témoins a subi une perte de 10 à 22,15% par rapport à leur poids initial, deux à trois semaines après l'installation du diabète (durant toute la période expérimentale), alors que les rats normaux témoins ont gagné 9,31 à 12,15 % durant la même période. Ce qui peut être expliqué par un arrêt de la croissance et une fonte musculaire, conséquences de l'état diabétique.

Les mêmes observations ont été faite par : Mayor et Calle (1988) qui ont relevé une perte du poids corporel de 22 %, deux semaines après l'injection intrapéritonéale de 65 mg/kg de STZ à des rats Wistar et Shirwaikar et *al.* (2006) qui ont noté aussi une perte de 17.6% du poids corporel, deux semaines après l'injection intrapéritonéale de 60 mg/kg de STZ.

Le diabète sucré est aussi associé avec une hyperlipidémie qui provoque de profondes anomalies dans la concentration et la composition des lipides [Cooperstin et Watkin, 1981].

Ces anomalies représentent un important facteur de risque de maladies cardiovasculaires [Betterridge, 2002]. De même, il a été indiqué que l'élévation des lipides sérique chez les rats rendus diabétiques par la STZ joue un rôle important dans la pathologie du diabète [Sharma et al., 2008].

Dans notre étude, on a enregistré des taux élevés de la concentration sérique du cholestérol total et des triglycérides chez les rats rendus diabétiques par la STZ, par rapport aux rats normaux.

Ce résultat est en accord avec ceux publiés par Eddouks et al., (2005b) ; Ravi et al., (2005) et Sharma et al., (2008) où ils suggèrent que la forte concentration anormale des lipides sériques observée chez les sujets diabétiques est essentiellement due à l'augmentation de la mobilisation des acides gras à partir des tissus adipeux.

Par ailleurs, Betterridge et al. (2002) rapportent que la carence en insuline ou l'insulinorésistance peut être responsable d'une hyperlipidémie, car l'insuline, à une action inhibitrice sur le 3-hydroxy-3-méthyle-glutaryl coenzyme A réductase (HMG-CoA réductase), une enzyme clé dans la biosynthèse du cholestérol.

De même, Turpin (1997) a démontré que l'activité de Lipoprotéines lipase (LPL) est diminuée chez les diabétiques de type 2 ; enzyme responsable de l'hydrolyse des triglycérides ; ce qui explique l'hypertriglycéridémie chez les rats témoins diabétiques. D'autre part Taskinen (1992) a montré que la synthèse hépatique de triglycérides est élevée chez les diabétiques de type 2.

2. Effets antihyperglycémiant et antihyperlipidémiant d'extrait brut aqueux et de jus des figes sèches (*Ficus carica*)

2.1. Analyses phytochimiques

Les tests phytochimiques effectués sur les différentes préparations des figes sèches (*F. carica*) ont révélé la présence de composés réducteurs, de flavonoïdes, de coumarines, d'alcaloïdes, de saponines, de stérols et de triterpènes. Par contre, les tests de recherche, de dérivés anthracéniques et de tanins ont été négatifs sur nos échantillons.

Ces résultats confirment ceux présentés par Gilani et al., 2008, où ils ont révélé que l'extrait aqueux de fruits secs de *F. carica* contient des alcaloïdes, des flavonoïdes, des coumarines, des saponines et des terpènes.

Veberic et al. (2008) ont relevé que les figes récoltées dans la zone côtière de la Slovénie (partie Nord de la Méditerranée), sont très riches en acides phénoliques et flavonoïdes.

Les travaux de Solomon et al. (2006) ont montré que la peau et la pulpe de fige est une source importante d'anthocyanes et de polyphénols.

Ainsi, quatre anthocyanes ont été identifiés dans la fige : 3-rhamnoglucoside cyanidine (75% du total des pigments), cyanidine 3,5-diglucoside (11%), la cyanidine 3-glucoside

(11%) et pèlargonidine 3-rhamnoglucoside (3%) [Puech et *al.*, 1975; Solomon et *al.*, 2006; Del Caro et Piga, 2008].

D'autres parts, Duenas et *al.* (2008) ont détecté quinze pigments anthocyanes, à partir de cinq variétés différentes des figues (*Ficus carica* L.) achetées aux points de vente à Salamanque (Espagne). La plupart d'entre eux contiennent le cyanidine comme aglycone et le glucose comme substituant des sucres.

Trois acides hydroxycinnamiques (acide 3-O-et 5-O-caféoylquiniques et acide férulique), deux glycosides flavonoïdes (quercétine 3-O-glucoside et quercétine la 3-O-rutinoside) et deux furanocoumarines (psoralène et bergaptène) ont été caractérisés par Oliveira et *al.* (2009) dans les feuilles et les fruits (pulpe et pelure) de *Ficus carica*. De même, ils ont identifié cinq acides organiques dans les feuilles et les fruits de figuiers : acide oxalique, acide citrique, acide malique, acide shikimique et acide fumarique. L'acide quinique est identifié que dans les feuilles.

S'agissant de glucides, Le fructose (~ 56%) et le glucose (~ 43%) sont les sucres dominants dans toutes les variétés des figues analysées [Çalisikan et Polat, 2011]. Cependant, le saccharose se trouve à un taux très bas [Melgarejo et *al.*, 2003; Veberic et *al.*, 2008].

Jeong et Lachance (2001) ont séparé quatorze composés de phytostérols des figues de la Californie (U.S.A.), par chromatographie en phase gazeuse et chromatographie en phase gazeuse / spectrométrie de masse (GPC / SM). Le sitostérol (le stérol prédominant), le campestérol, le stigmastérol et fucostérol ont été détectés. Des acides gras saturés et insaturés ont été également déterminés dans cette étude : acide myristique (14:0), acide palmitique (16:0), acide stéarique (18:0), acide oléique (18:1), acide linoléique (18:2) et acide linoléique (18:3).

2.2. Effet antihyperglycémiant

Dans la littérature, les figues sont citées dans plusieurs enquêtes ethnobotaniques et ethnopharmacologique comme plante utilisée pour le traitement du diabète chez la population algérienne [Allali et *al.*, 2008 ; Azzi et *al.*, 2012] et marocaine [Ziyyat et *al.*, 1997 ; Jouad et *al.*, 2001 ; Bnouham et *al.*, 2002 ; Eddouks et *al.*, 2007 ; Tahraoui et *al.*, 2007].

L'analyse biologique, *in vivo*, à court terme (durant 3 heures), d'effet antihyperglycémiant d'extraits de figues a montré une augmentation de la glycémie, une heure après l'administration intrapéritonéale de 0,95mg/kg p.c d'extrait brut aqueux et même après un gavage intra-gastrique par voie orale de 10 g/Kg p.c de jus préparé, chez les rats normaux et rendus diabétiques par la STZ. Cette augmentation est due probablement au taux élevé des sucres dans les deux préparations des figues sèches.

La glycémie est ensuite corrigée, trois heures après, chez les rats des deux cas, aussi bien chez les rats normaux et rats diabétiques. Ce qui peut être le résultat probable d'effet

antihyperglycémiant des principes actifs contenus dans les figues, notamment les flavonoïdes, les phytostérols et les glycosides qui sont reconnus par leurs effets antidiabétiques.

Un certain nombre d'études ont montré que la présence de composés phénoliques dans les aliments, en particulier dans les fruits, peuvent être particulièrement importants pour les consommateurs, en raison de leurs propriétés bénéfiques pour la santé. En plus des effets antioxydants, ces composés possèdent un large éventail de propriétés et peuvent également avoir un effet bénéfique dans la prévention du développement des maladies comme le cancer, les maladies cardio-vasculaires et le diabète [Lattanzio, 2003].

A moyen terme (2 semaines de traitement), nous avons enregistré une diminution très significative de la glycémie chez les rats diabétiques soumis à une injection, unique, intrapéritonéale de 0,95mg/kg p.c d'extrait brut aqueux ou à un gavage intra-gastrique quotidien de 10 g/Kg p.c de jus préparé des figues sèches de l'ordre de 54% et 45,50% , respectivement, par rapport à la glycémie basale. Mais cette glycémie reste toujours au-dessus de la normale (état d'hyperglycémie).

Nos résultats sont en accord avec ceux de El-Shobaki et *al.*, (2010), qui ont enregistré une diminution significative de la glycémie chez les rats Sprague Dawely rendus diabétiques par l'alloxane, après l'administration de 5, 10 et 20% des figues sèches à un régime alimentaire équilibré, durant 4 semaines. Ils ont constaté que la richesse des figues en flavonoïdes et polyphénols sont l'origine de cette action antihyperglycémiante.

D'après ces résultats et les données bibliographiques, l'usage des figues dans le traitement du diabète en médecine traditionnelle semble être justifié malgré et paradoxalement leurs richesses en sucres simples. Leur teneur en certains métabolites secondaires (flavonoïdes et autres composés phénoliques) contribuerait à atténuer les symptômes du diabète sucré.

L'adjonction d'extraits de figues dans le régime alimentaire de sujets diabétiques a été expérimentée par Serraclara et *al.* (1998). Ils ont pu constater que l'ajout d'une décoction de feuilles de figuier (*F. carica*) comme supplément alimentaire au petit déjeuner, avec de l'insuline, pourrait aider à contrôler la glycémie postprandiale chez les diabétiques de type 1 et réduire l'utilisation d'insuline à 12% . Ils ont souligné que cet extrait n'a aucun effet sur le pancréas (puisque le taux du peptide-C n'a pas augmenté au cours de l'expérimentation).

De même, Ibrahim et *al.* (2009) ont montré que l'utilisation de 0,3 mg/kg d'extrait brut aqueux des feuilles de figuier (*F. carica*) comme supplément avec l'insuline, administré par voie orale aux lapins rendus diabétiques par l'alloxane et traités par insuline, peut améliorer son effet et/ou réduire sa dose (à 20% : de 10UI/kg à 08UI/Kg). Ils ont conclu que le mécanisme responsable de l'amélioration du contrôle glycémique peut être un effet insuline like.

Plusieurs autres études sur l'effet hypoglycémiant et anti hyperglycémiant des feuilles de figuiers ont été publiées :

Stalin et *al.* (2012) ont souligné que l'administration orale de 200 mg/kg p.c d'extrait méthanolique des feuilles de *Ficus crica*, durant 21 jours, réduit significativement l'hyperglycémie chez les rats Wistar rendus diabétiques par l'alloxane.

Rashidi et Noureddini (2011) ont montré que la consommation orale de 0,4 mg/dl d'eau aromatique (extrait aqueux) des feuilles de *Ficus carica*, diminue significativement le niveau de glucose dans le sang chez les rats normaux et rats rendus diabétiques par la STZ, après 12 heures.

Pérez et *al.* (2003) ont montré que l'administration intrapéritonéale d'extrait aqueux basique et l'extrait chloroformique des feuilles de *Ficus carica* peuvent réduire la glycémie chez les rats rendus diabétiques par la STZ. Ils suggèrent que l'administration des extraits de *Ficus carica*, riche en flavonoïdes et polyphénols, influent sur le stress oxydatif (libération des radicaux libres) chez les diabétiques.

D'autres études plus anciennes confirment l'effet antihyperglycémiant des feuilles de *Ficus carica* citant : les travaux de Campillo et *al.*, 1991 ; Torres et *al.*, 19993 ; Pérez et *al.*, 2000.

2.3. Effet antihyperlipidémiant

L'hypertriglycéridémie et l'hypercholestérolémie sont deux grands problèmes chez les patients atteints de diabète sucré et sont responsables de complications vasculaires.

Chez les rats traités par les extraits de figes, nous avons enregistré une diminution significative de cholestérolémie et de triglycéridémie de l'ordre de 29,45% et 24,35%, respectivement, deux semaines après l'injection, unique, intrapéritonéale de 0,95mg/kg p.c d'extrait brut aqueux chez les rats diabétiques (RDT fj). Par contre, une augmentation peu significative de ces deux paramètres lipidiques a été notée chez les rats diabétiques soumis à un gavage quotidien de 10 g/Kg p.c de jus, dans la même période.

Il est déjà souligné que l'hyperlipidémie qui caractérise les rats rendus diabétiques par la STZ est la conséquence de l'action des hormones lipolytiques sur les tissus adipeux. Étant donné que dans le tissu adipeux, l'insuline a une action antilipolytique en inhibant la lipase hormonosensible, l'extrait aqueux brut des figes peut, donc, soit imiter l'action de l'insuline, soit stimuler la synthèse de l'insuline.

L'extrait aqueux agit probablement en diminuant la biosynthèse du cholestérol spécifiquement par diminution de l'activité de la HMG-CoA réductase. On outre, il a pu diminuer le cholestérol sérique en modifiant le métabolisme des lipoprotéines: le renforcement de l'absorption des LDL par l'augmentation des récepteurs LDL et / ou en augmentant de l'activité de la Lécithine-Cholestérol Acyl Transférase (LCAT) [Khanna et *al.*, 2002 ; Eddouks et *al.*, 2005b].

Le même extrait a pu réduire le taux sérique des triglycérides par diminution de la synthèse des acides gras, augmentation du catabolisme des LDL, activation de la LCAT et des lipases tissulaires [Khanna et *al.*, 2002] et/ou inhibition de l'acétyl-CoA carboxylase [Mc Carty,

2001] et par la production des précurseurs de triglycérides tels que l'acétyl-CoA et le glycérol phosphate [Eddouks et *al.*, 2005b].

Plusieurs études ont montré l'effet antihyperlipidémiant des figes, marqué par une diminution des taux de lipides sériques : cholestérol, triglycérides, LDL Cholestérol, VLDL-cholestérol et une augmentation d'HDL-cholestérol chez les rats rendus diabétiques :

El-Shobaki et *al.* (2010) ont constaté une réduction des taux du cholestérol, triglycérides, LDL-cholestérol, VLDL-cholestérol et une augmentation du taux du HDL-cholestérol chez les rats rendus diabétiques après l'administration de 10 et 20% des figes sèches à un régime alimentaire équilibré, durant 4 semaines.

Al-Katib et *al.* (2007) ont enregistré une diminution de la cholestérolémie et de la triglycéridémie chez les rats normaux soumis à une injection intrapéritonéale de 100, 200 et 300 mg/kg p.c d' extrait aqueux des feuilles de *Ficus carica* préparé par macération.

Canal et *al.* (2000) ont montré que l'extrait chloroformique obtenu à partir d'une décoction de feuilles de *Ficus carica* , soumis au préalable à un traitement avec du HCl, centrifugation, traitement avec de l'hydroxyde de sodium (NaOH), améliore le statut du cholestérol sanguin chez des rats rendus diabétiques par la Streptozotocine.

Pérez et *al.* (2003) on noté une diminution significative de la triglycéridémie chez les rats diabétiques soumis à une injection intrapéritonéale d'extrait aqueux basique et chloroformique des feuilles de *Ficus carica*, par rapport aux rats témoins diabétiques.

Pérez et *al.*, 1999; Asadi et *al.*, 2006; Fatemi et *al.*, 2007, ont montré aussi que la décoction de feuilles de *Ficus carica* réduit également les niveaux du cholestérol total et de triglycérides.

En parallèle, nous avons enregistré une croissance régulière chez les rats normaux et rats diabétiques soumis à une injection intrapéritonéale de 0,95 mg/kg p.c, contrairement aux rats soumis à un gavage intra-gastrique quotidien, durant 14 jours, de 10g/Kg p.c de jus préparé des figes sèches, où nous avons souligné une diminution peu significative ($p < 0,05$) du poids corporel de l'ordre de 22,77% (197g à 152g) chez les rats diabétiques. Cette diminution est probablement due à la quantité appréciable des sucres, spécialement le glucose et le fructose, dans le jus qui ont un impact sur l'indice de la satiété. Cette hypothèse est justifiée par Anderson et Woodend (2003), qui ont mentionné que des teneurs élevées en sucres sont associées à une diminution de l'appétit et de la prise alimentaire à court terme. Le même argument est donné par El-Shobaki et *al.* (2010), où ils ont constaté une diminution du pourcentage du gain du poids corporel chez les rats rendus diabétiques après l'administration de 10 et 20% des figes sèches à un régime alimentaire équilibré, durant 4 semaines.

Par contre, Stalin et *al.* (2012) ont souligné une croissance régulière des rats Wistar rendus diabétiques par l'alloxane soumis à une administration orale de 200 mg/kg p.c d'extrait méthanolique des feuilles de *Ficus carica*, durant 21 jours.

3. Effet antihyperglycémiant d'extraits d'alcaloïdes totaux et des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte (*C. colocynthis*)

3.1. Analyses phytochimiques

Les tests phytochimiques effectués sur les différents extraits préparés, par décoction, infusion ou macération dans différents solvants (eau, Méthanol, éthanol et chloroforme), des graines de coloquinte (*C. colocynthis*), ont révélé la présence d'alcaloïdes, tanins, flavonoïdes, composés réducteurs, stérols et triterpènes (glycosides). Les saponines ont été faiblement détectées avec un indice de mousse, déterminé, égal à 125. Les tests de recherche des coumarines et des anthraquinones libres ont été négatifs sur nos échantillons.

Ces résultats sont comparables à ceux publiés ces dernières années ;

Benariba et *al.* (2012) ont révélé la présence de tanins, flavonoïdes, terpénoïdes et coumarines, après des tests phytochimiques effectués sur des extraits aqueux, hydro-alcoolique, acétate d'éthyle et butanolique, des graines de coloquinte (*C. colocynthis*), de la région de Mècheria (Algérie).

Gill et *al.* (2011) ont révélé, aussi, la présence d'alcaloïdes, saponines, flavonoïdes, coumarines glycosidique, stérols et triterpènes, après des tests phytochimiques réalisés sur les extraits chloroformique et méthanolique des graines de la coloquinte (*C. colocynthis*) de l'Inde.

Najafi et *al.* (2010) ont noté la présence des tanins, saponines, protéines et sucres réducteurs dans l'extrait aqueux et les alcaloïdes, glycosides et flavonoïdes dans l'extrait alcoolique des fruits de la coloquinte (*C. colocynthis*) récoltés en Iran.

De même, Jayaraman et *al.* (2009) ont révélé la présence de tanins, glycosides, terpènes, saponines, flavonoïdes et alcaloïdes, suite à des tests phytochimiques réalisés sur un extrait d'éther de pétrole des fruits de la coloquinte (*C. colocynthis*) récoltés en Inde.

Marzouk et *al.* (2009) ont enregistré la présence des alcaloïdes, flavonoïdes et stéroïdes et l'absence des coumarines, anthraquinones, saponosides, iridoïdes, glycosides et des tanins galliques, dans l'extrait aqueux et acétone des graines mûres de la coloquinte de la Tunisie.

L'extraction des alcaloïdes totaux à partir des graines de la coloquinte broyées et dégraissées permet de récupérer un produit solide cristallisé de couleur jaune, avec un rendement de 0,69 %. Ce rendement est nettement inférieur à celui déterminé par Marzouk et *al.* (2010a) qui ont obtenu un rendement d'extraction d'alcaloïdes entre 2,10 et 3,87% à partir des graines de coloquinte récoltées dans différentes régions de la Tunisie (Hammamet, Mahdia, Kasserine, Sbeitla, Sidi-Bouزيد, Sfax et Médenine) et largement supérieur à celui récupéré par Sultan et *al.* (2010) : $1,64 \pm 0,02$ mg d'alcaloïdes dans 100g de coloquinte séchée et broyée, récoltée en Pakistan.

D'après l'analyse qualitative par chromatographique sur couche mince, l'extrait des alcaloïdes totaux des graines de coloquinte serait composé d'au moins 4 substances.

Darwish-Sayed et *al.* (1973), ont séparé, par chromatographie sur couche mince, trois alcaloïdes plus une choline à partir des graines de coloquinte récoltées dans la région de Marsa-Matrouh (Egypte) en utilisant une phase mobile contenant du chloroforme et du méthanol (9/1). Ces alcaloïdes ont été identifiés par Résonance Magnétique Nucléaire RMN: ($C_{10}H_{15}NO_3$ et $C_{20}H_{32}NO$) sont considérés comme des dérivés de la pyridine, tandis que le troisième ($C_{16}H_{24}NO_7$) a été suggéré être le dérivé de la quinoline.

L'extraction des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte (*C. colocynthis*) broyées et dégraissées par deux solvants à polarité différentes (Chloroforme et éthanol 80%) a permis de récupérer un liquide visqueux de couleur marron avec un rendement de l'ordre de 1,37% , après extraction chloroformique, et un solide de couleur brune avec un rendement de l'ordre de 1,63%, après extraction éthanolique. Ces rendements sont comparables avec ceux obtenus par Dar et *al.* (2012) qui ont enregistré un rendement de 0,9 et 1,82% d'extrait chloroformique et éthanolique de fruits de coloquinte, respectivement. Par contre, ces rendements sont supérieurs à ceux déterminés par Marzouk et *al.* (2011) qui ont obtenu un rendement de 0,71% d'extrait chloroformique des graines de coloquinte (*C. colocynthis*), de la région Médenine (Tunisie), préparées par macération discontinue à l'aide d'un soxhlet durant 6 heures et Darwish-Sayed et *al.* (1974) qui ont obtenu un rendement de 0,18% d'extrait glycosidique des graines de coloquinte.

L'analyse qualitative par chromatographie en couche mince des extraits de glycosides cucurbitacines, ont révélé 6 taches pour l'extrait chloroformique et 9 taches pour l'extrait éthanolique, dans une phase mobile formée par un mélange chloroforme/ Méthanol (17/3).

D'après Darwish-Sayed et *al.* (1974), l'analyse chromatographique par CCM, en présence d'un mélange de solvant contenant n-butanol, acide acétique et eau (4/1/5), de l'extrait chloroformique des graines de la coloquinte, récoltées dans la région de Marsa-Matrouh (Egypte), révèle quatre glycosides cucurbitacines (E, B, I, L) seulement ; alors que l'extrait éthanolique révèle 8 composés (4 glycosides cucurbitacines et 4 formes aglycones des cucurbitacines).

De même, Natiq et *al.* (1989), ont identifié quatre glycosides cucurbitacines (2-O- β -D-glucopyranosyl-cucurbitacine I, 2-O- β -D-glucopyranosyl-cucurbitacine E, 2-O- β -D-glucopyranosyl-cucurbitacine L et 2-O- β -D-glucopyranosyl(22-27) hexanocucurbitacine I) à partir d'extrait chloroformique de la partie aérienne et les fruits de la coloquinte broyés et dégraissés récoltés dans la région de Basrah (Sud Iraq) et seulement deux glycosides cucurbitacines (2-O- β -D-glucopyranosyl-cucurbitacine I, 2-O- β -D-glucopyranosyl-cucurbitacine L) à partir d'extrait éthanolique des mêmes parties utilisées. La phase mobile utilisés est formée par le mélange chloroforme / méthanol (17/3).

Plusieurs constituants chimiques des glycosides ont été identifiés à partir des graines de coloquinte y compris les substances amères (colocynthin et colocynthetin), cucurbitacines A, B, C, D, et E (α -elaterin) [Yoshikawa et *al.*, 2007], cucurbitacines E, I, J, K et L [Natiq et *al.*, 1989 ; Seger et *al.*, 2005 ; Delazar et *al.* ;2006 ; Sturm et *al.*, 2009].

Les composés chimiques d'extrait chloroformique des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte sont apolaires, ils sont donc insoluble dans l'eau. Pour cela, nous avons préparé les doses à injecter dans le DMSO (diméthylsulfoxyde) (5% v/v).

Le DMSO, grâce à sa forte polarité et à son caractère aprotique, peut interagir de façon importante avec les molécules organiques sans altérer leur structure ou leur formule moléculaire. Sa structure en solution aqueuse lui permet de plus de former des complexes stables avec certains ions métalliques. Il possède par conséquent un champ d'utilisations très large comme solvant réactionnel, de polymérisation, d'extraction, de nettoyage,.... Il est utilisé aussi pour ses propriétés thérapeutiques dans diverses applications médicales, paramédicales et vétérinaires [Brayton, 1986].

3.2. Étude de la toxicité aigüe

Al-Qura'n (2005) a classé les fruits de la coloquinte (*C. colocynthis*) parmi les plantes médicinales les plus toxiques utilisées par la population jordanienne, causant des diarrhées sévères et des inflammations intestinales.

Une DL_{50} de 884,2 mg/kg p.c d'extrait brut aqueux des graines mûres de la coloquinte, administré par voie intrapéritonéale aux rats Wistar mâles, a été déterminé par Marzouk et al. (2010a).

L'étude de la toxicité aiguë d'extrait d'alcaloïdes totaux des graines de coloquinte (*C. colocynthis*), administré par voie intrapéritonéale aux rats Wistar, révèle une dose létale médiane (DL_{50}) de 698,5 mg/kg p.c. Ce qui permet de classer cet extrait dans la catégorie des substances faiblement toxique, selon la classification de Hodge et Sterner (1943).

A une dose de 800 mg/kg p. c, les animaux mourraient dans l'intervalle de 2 h à 24h; il s'agit donc d'une toxicité immédiate. Durant les 72 h après l'administration de la drogue, les signes de toxicité se caractérisent surtout par une accélération de rythme cardiaque avec une difficulté de respiration, une convulsion avec une forte agitation et un coma profond. Ce qui peut être la cause d'une atteinte de système nerveux central (blocage de la libération de l'acétylcholine dans les synapses du système nerveux central) [Gouille et al., 2004; Benouadah et al., 2012].

De même, l'étude de la toxicité aiguë d'extrait chloroformique et éthanolique des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte (*C. colocynthis*), administré par voie intrapéritonéale, révèle des doses létales 100 (DL_{100}) de 250 et 300 mg/kg p.c et des doses médianes (DL_{50}) de 113,23 et 166,72 mg/kg p.c, respectivement. Ces doses permettent de classer les glycosides cucurbitacines dans la catégorie des substances moyennement toxique, selon la classification de Hodge et Sterner (1943).

Les signes de toxicité, à fortes doses, se caractérisent surtout par une diminution de l'activité des rats, fortes contractions abdominale, diarrhées, difficulté respiratoire qui se termine par un coma profond.

L'évolution de quelques paramètres biochimiques sériques (ALT, AST, ALP, créatinine, cholestérol, triglycérides et glucose) ainsi que la croissance pondérale, a été étudiée, chez les rats Wistar après l'injection intrapéritonéale d'extrait d'alcaloïdes totaux ou d'extrait éthanolique ou chloroformique des glycosides cucurbitacines des graines de la coloquinte.

L'absence de tout changement important d'activité d'aspartate transaminase (AST), d'alanine transaminase (ALT), de phosphatase alcaline (ALP) et des niveaux de la créatinine, indiquent que les doses administrées des extraits d'alcaloïdes totaux (150 et 300 mg/kg p.c) ou des glycosides cucurbitacines éthanoliques (75 mg/kg p.c) des graines de coloquinte n'ont pas causé de dommages au foie ou aux reins.

Par contre, à des doses plus élevées d'extrait d'alcaloïdes totaux (600 mg/kg p.c), d'extrait éthanolique des glycosides (100 mg/kg p.c) ou d'extrait chloroformique (75 mg/kg p.c), nous avons enregistré une augmentation relativement importante des enzymes hépatiques et de la créatinine dans le sang.

En parallèle, Les taux du cholestérol, des triglycérides et du glucose enregistrés ont été dans l'intervalle de leurs valeurs usuelles. De même, nous avons enregistré une croissance régulière chez les rats soumis à des différentes doses d'extrait d'alcaloïdes. Par contre, chez les rats soumis à une injection unique intrapéritonéale d'extrait éthanolique ou chloroformique des glycosides cucurbitacines, nous avons noté une diminution du poids corporel, à forte dose, cela justifiée l'effet toxique de ces substances.

Dans la présente étude les dommages du foie sont dus à un surdosage d'extraits des graines de coloquinte (*C. colocynthis*), confirmé par des niveaux élevés des paramètres biochimiques tels qu'AST, ALT et ALP, du cholestérol total et des triglycérides sériques. Cela est dû au fait que les cellules hépatiques sont le siège d'intenses activités métaboliques et contiennent une large variété d'enzymes. La TGP et la TGO sont concentrées dans le cytoplasme. Une lésion hépatique entraîne la fuite de ces enzymes dans le milieu extracellulaire, aboutissant à des niveaux accrus de ces paramètres dans le sérum [Mitra et al., 1998 ; Dar et al., 2012]. Une augmentation de ces activités enzymatiques reflète des dommages au foie actif et des troubles inflammatoires hépatocellulaires [Foreston et al., 1985; Hultcrantz et al., 1986].

La toxicité de *C. colocynthis* à des doses importantes a été rapportée dans les études expérimentales chez les animaux et chez hommes [Elawad et al., 1984 ; Goldfain et al., 1989; Al-Faraj, 1995 ; Bakhiet et Adam, 1995] cette toxicité est marquée par une hépatotoxicité, repérée par une inhibition de la synthèse des protéines dans le foie, augmentation des taux des transaminases hépatiques, du lactate déshydrogénase (LDH) et de la phosphatase alcaline, ainsi qu'une diminution de la concentration d'albumine dans le sérum, et une néphrotoxicité repérée par une augmentation des taux de créatinine et d'urée.

Par ailleurs, l'extrait aqueux de *C. colocynthis* à des doses faibles peut atténuer certains effets toxiques de la STZ [Al Ghaithi et al., 2004 ; Zaree et al., 2007].

Al Ghaithi et al. (2004) ont enregistré une augmentation significative de l'activité des enzymes hépatiques AST, ALP et non significative d'enzyme ALT, chez les rats normaux soumis à une administration quotidienne par voie orale de 0, 5 et 1ml d'extrait aqueux des graines de coloquinte (*C. colocynthis*) préparé par macération, (200g des graines broyées dans 400ml d'eau distillée).

Al-Yahya et al. (2000) ont constaté un effet toxique, non fatal, des fruits de la coloquinte (*C. colocynthis*) utilisés à 10% dans un régime alimentaire donné aux rats durant 6 semaines. Cette toxicité est confirmée par une diminution significative du poids corporel, la quantité d'aliment prise et une atteinte hépatique (marqué par une augmentation de l'activité enzymatique d'AST, ALT et ALP) et rénale (augmentation significative d'urée plasmatique).

D'après Dehghani et Panjehshahin (2006), l'extrait éthanolique des graines de coloquinte, administré par voie intrapéritonéale aux rats durant 14 jours, peut avoir des effets toxiques sur les cellules du foie. Il peut induire une nécrose des hépatocytes et une fibrose du foie. Ces effets ont été dose-dépendants (de 50 à 400mg/kg p.c).

Abdel-Baky et al. (2009) ont souligné une augmentation significative des enzymes hépatiques (ALT, AST et ALP) chez les rats normaux soumis à une administration orale de 50 mg/kg /jour d'extrait éthanolique des graines de coloquinte (*C. colocynthis*) durant 50 jours par rapport aux rats témoins.

Jaafar (2011) a conclu que l'extrait éthanolique des fruits de la coloquinte, administré par voie orale chaque jour pendant 30 jours, présente une toxicité sur le foie et les reins des souris. Cette toxicité a augmenté avec la concentration (30, 60 et 120mg/kg p.c) et elle a été marquée par une augmentation d'activité des enzymes ALT et AST et des nécroses large au niveau du foie et des reins.

Les résultats de Hassanane et al. (2001) ont confirmé des effets cytotoxiques d'extrait éthanolique de *C. colocynthis* à la fois sur des cellules somatiques et germinales chez le rat.

In vitro, l'extrait éthanolique de *C. colocynthis* a été jugé sans effet hépatotoxique à des concentrations allant jusqu'à 100 pg / ml de mélange d'incubation lorsque des tranches de foie des rats Han-Wist, sont incubés dans du milieu E de William pendant 22 heures. Tous les paramètres de viabilité utilisés n'ont pas été influencés par l'extrait de coloquinte. En outre, les dommages ont été marqués par des concentrations plus élevées d'extrait [Barth et al., 2002].

Dans une étude clinique publiée récemment, menée par Rahbar et Nabipour (2010), montre que l'administration de 300mg/ jour des graines de coloquinte broyées au régime alimentaire des patients qui présentent une hyperlipidémie durant 6 semaines, induit une diminution significative de cholestérol et de triglycérides. Par contre, Huseini et al. (2009) n'ont pas enregistré des variations significatives des taux du cholestérol et de triglycérides,

des niveaux de la créatinine et d'urée et d'activités enzymatiques d'AST, ALT et ALP chez les patients diabétiques de type 2 traités par les 300mg/ jour des graines de coloquinte broyées additionnées au régime alimentaire.

A souligner enfin que la toxicité des plantes est en relation avec de nombreuses conditions, telles que la répartition géographique et la saison de récolte, considérablement influencées sur la composition de la plante, puis sa toxicité et son activité pharmacologique. En outre, il est connu que le métabolisme et les activités pharmacologiques sont très différents selon les modèles d'animaux utilisés [Bertrand, 1976; Rico, 1978].

3.3. Effet antihyperglycémiant et hypoglycémiant d'extraits de coloquinte

L'effet antihyperglycémiant d'extraits des graines de coloquinte a été étudié après l'injection intrapéritonéale de 60 mg/kg p.c d'extrait d'alcaloïdes totaux ou 20mg/kg p.c d'extrait éthanolique des glycosides cucurbitacines chez les rats normaux et rats diabétiques.

Ces doses, injectées, présentent environ le un dixième (1/10) de la DL₅₀ déterminée de chaque extrait. Cela pour éliminer tous effets toxiques et d'éventuel effet hypoglycémiant de ces deux extraits.

D'après les résultats obtenus dans notre étude, nous avons constaté que l'injection, unique, intrapéritonéale de 60mg/kg p.c d'extrait d'alcaloïdes totaux ou 20 mg/kg p.c des glycosides cucurbitacines des graines de coloquinte (*C. colocynthis*), présentent un effet antihyperglycémiant, chez les rats normaux et rendus diabétiques par la STZ.

Durant 3 heures, ils corrigent la glycémie chez les rats diabétiques de l'ordre de 42% et 31%, respectivement.

A moyen terme, cet effet persiste plus longtemps chez les rats traités par les glycosides cucurbitacines (deux semaines) par rapport aux rats traités par les alcaloïdes (une semaine).

De même, ces extraits corrigent l'hyperglycémie provoquée par voie orale de l'ordre de 6,71% et 7,34%, respectivement, chez les rats normaux.

De plus, nous avons noté un effet hypoglycémiant chez les rats Wistar normaux soumis à une injection intrapéritonéale de plus 100 mg/kg p.c d'extrait des glycosides cucurbitacines. Par contre, nous n'avons pas enregistré d'effet hypoglycémiant chez les rats normaux soumis à une injection intrapéritonéale d'extrait d'alcaloïdes totaux à des doses moins de 800mg/kg p.c.

En parallèle, nous avons noté une diminution peu significative du poids corporel chez les rats diabétiques soumis à une injection intrapéritonéale de 60 mg/kg p.c d'alcaloïdes de l'ordre de 15,29%, au 21^{ème} jour par rapport au jour J₀. Par contre, nous avons souligné un gain régulier du poids corporel des rats diabétiques soumis à une injection intrapéritonéale de 20mg/kg p.c d'extrait éthanolique des glycosides cucurbitacines, durant la même période, de l'ordre de 6,89%.

La diminution significative de la glycémie chez les rats diabétiques traités par les extraits des graines de coloquinte peut être en stimulant l'insuline du pancréas (mécanisme résiduel) ou probablement en augmentant l'utilisation périphérique du glucose.

Les graines de la coloquinte (*Citrullus colocynthis*), est une plante recensée dans plusieurs enquêtes ethnobotaniques [Ziyyat et al., 1997 ; Jouad et al., 2001 ; Bnouham et al., 2002, Eddouks et al., 2007 ; Tahraoui et al., 2007 ; Abo et al., 2008 ; Allali et al., 2008 ; Azzi et al., 2012].

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

Dashti et al. (2012) qui ont constaté une diminution significative de la glycémie de l'ordre de 12%, une semaine après l'administration orale de 100 mg/kg p.c d'extrait des graines de coloquinte chez des lapins rendus diabétiques par l'alloxane. Ils ont noté, aussi, que l'administration de 200 mg/kg p.c du même extrait provoque des diarrhées chez ces animaux.

Agarwal et al. (2012) ont montré que l'administration orale de 200 mg/kg p.c d'extraits aqueux, éthanolique ou chloroformique, des racines de *C. colocynthis* induit une diminution significative de la glycémie de l'ordre de 58,70%, 36,60% et 34,72%, respectivement, chez les rats Wistar rendus diabétiques par l'alloxane. De même, ils ont enregistré une diminution de cholestérolémie et de triglycéridémie et aussi du poids corporel des rats.

Abdel-Baky et al. (2009) ont enregistré un effet antihyperglycémiant d'extrait éthanolique des graines de coloquinte (*C. colocynthis*), administré par voie orale durant 50 jours à une dose de 50 mg/kg /jour, chez les rats Wistar normaux et rendus diabétiques par la STZ. Ils ont noté une diminution peu significative chez les rats normaux et très significative chez les rats diabétiques, du cholestérol total et de triglycérides plasmatique.

Benariba et al. (2009) ont enregistré des effets bénéfiques à long terme d'extrait aqueux des graines de *C. Colocynthis* sur l'homéostasie du glucose et le maintien du poids corporel chez les rats rendus diabétiques par la STZ.

Les fruits et les graines de *C. Colocynthis* peuvent avoir plusieurs constituants actifs qui régulent efficacement la glycémie chez les rats et les lapins diabétiques. Ils peuvent exercer leur effet par potentialisation d'insulinosécrétion des cellules productrices d'insuline résiduelles ou d'augmentation de la capacité des cellules pour maintenir le glucose : acide aminé (effet insulinothéropique) [Nmila et al., 2000], alcaloïdes, saponosides et glycosides [Abdel-Hassan et al., 2000], Glycosides [Azzi et al., 2009], huile fixe (effet protecteur et/ou régénérateur vis-à-vis de la masse des cellules β - pancréatiques) [Sebbagh et al., 2009] Saponosides [Benmehdi et al., 2011].

Marles et Farnsworth (1995) ; Lamba et *al.* (2000) ont classé les alcaloïdes et les glycosides parmi les métabolites secondaires les plus étudiés pour leurs effets antidiabétiques.

Des études antérieures, *in vitro* ou *in vivo*, ont démontré que certains alcaloïdes extraits des différentes parties des plantes exercent une activité hypoglycémiant ou insulinothéropique, sur des animaux de laboratoire normaux ou rendus diabétiques par la STZ ou l'alloxane ; citant la Trigonelline des graines de *Trigonella foenum-graecum* (familles des Fabacées) [Shani et *al.*, 1974], des quinolizidines (lupanine et 2-thionosparteine) extraits des graines de *Lupinus termis* (Fabacées) [Garcia Lopez et *al.*, 2004 ; Bobkiewicz-Kozłowska et *al.*, 2007], Tecomine, Tecostanine des feuilles de *Tecoma stans* (Bignoniacées) [Hammouda et Amer, 1966 ; Costantino et *al.*, 2003], Vicine des graines de *Momordica charantia* (cucurbitacées) [Raman et Lau, 1996], une fraction riche en alcaloïde isolé des fruits de *Capparis decidua* (Capparidacées) [Sharma et *al.*, 2010] et palmatine, jatrorrhizine et magnoflorine des écorces de *Tinospora cordifolia* (Menispermacées) [Patel et Mishra, 2011].

Autres études antérieures ont souligné l'effets antihyperglycémiant et hypoglycémiant d'extraits des glycosides extraits des différentes parties des plantes antidiabétiques sur des modèles d'animaux normo-glycémiques et rendus diabétiques (hyperglycémie temporaire HGPO ou permanente STZ ou alloxane) ; citant : β -sisterol-D-glycosides de la partie aérienne de *Momordica charantia* (Cucurbitacées) [Leatherdale et *al.*, 1981], Elatoside G, H, I d'écorces des racines d'*Aralia elata* (Araliacées) [Yoshikawa et *al.*, 1995], glycosides triterpénoïdes : senegins II and III des racines de *Polygala senega* (Polygalacées) [Kako et *al.*, 1997], glycosides stéroïdiques des bulbes de *Polygonatum odoratum* (Asparagées) [Choi et Park, 2002] et saponine stéroïdique β -sitoglucoside des feuilles de *Anabasis articulata* (Chénopodiacées) [Kambouche et *al.*, 2011].

Conclusion Générale

Conclusion générale

A l'issue de ce travail, il en ressort que la phytothérapie demeure une pratique encore largement utilisée par la population algérienne pour le traitement de nombreuses maladies dont le diabète sucré, malgré le développement socioéconomique et meilleure prise en charge médicales des malades. L'enquête ethno-pharmacologique nous a révélé pas moins d'une soixantaine de plantes recensées et présumées posséder des propriétés antidiabétiques.

Les principaux résultats de l'analyse pharmacologique de quelques extraits des deux plantes sélectionnées pour cette étude : la coloquinte (*Citrullus colocynthis*) et le figuier commun (*Ficus carica*) montrent bien que ces extraits possèdent un effet antidiabétique (anti-hyperglycémiant et anti-hyperlipidémiant) chez le rat de laboratoire. Cet effet dépend de leur composition chimique, mode de préparation, dose et voie d'administration.

Afin de compléter ce travail dans le but d'identifier le(s) composé(s) actif(s) à partir d'extraits possédant une activité antidiabétique et élucider leur mécanisme d'action, nous envisageons :

- La constitution d'un herbier et de spécimens de plantes recensées ;
- La réalisation d'une étude phytochimique approfondie qui consiste en: la purification, l'identification, caractérisation des composés actifs ;
- L'élucidation de leur mécanisme d'action potentiel à différents niveaux : voies métaboliques clés et processus cellulaires impliqués dans l'absorption du glucose, sa captation par les cellules cibles de l'insuline (insulinosensibilité), dans l'insulinosecrétion, dans la régénération des cellules β , etc.... contribuant au rétablissement de l'homéostasie glucidique.

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

Ainsi, les plantes médicinales antidiabétiques peuvent offrir une large réponse au problème complexe du diabète sucré, et des perspectives thérapeutiques pour une meilleure prise en charge. En effet, elles peuvent jouer un rôle d'adjuvant alimentaire à titre préventif, ou pour augmenter l'efficacité d'agent antidiabétiques oraux afin de retarder l'apparition des complications dégénératives du diabète. Elles permettent également de lutter contre les effets délétères du diabète, tel que le stress oxydatif, la lipopéoxydation et la formation des produits de glycation avancés AGE (Advanced Glycation End-product).

Références Bibliographiques

1. **Abdel-Baky A., Abdulla A., Abdel-Mawgoud H., Abd El-Hay E., 2009.** Hypoglycemic and Hypolipidaemic Action of Bitter Melon on Normoglycemic and Hyperglycemic Diabetic Rats. *Research Journal of Medicine and Medical Sciences*; 4(2): 519-525.
2. **Abdel-Barry J.A., Abdel-Hassan I.A., Al-Hakiem M.H., 1997.** Hypoglycaemic and anti-hyperglycaemic effects of *Trigonella foenum-graecum* leaf in normal and alloxan induced diabetic rats. *J. Ethnopharmacol.*; 58: 149-155.
3. **Abdel-Hassan I., Abdel-Barry J.A., Mohammeda S.T., 2000.** The hypoglycaemic and antihyperglycaemic effect of *Citrullus colocynthis* fruit aqueous extract in normal and alloxan diabetic rabbits. *J. Ethnopharmacol.*; 71: 325-330.
4. **Abo K.A., Fred-Jaiyesimi A.A., Jaiyesimi A.E.A., 2008.** Ethnobotanical studies of medicinal plants used in the management of diabetes mellitus in South Western Nigeria. *J. Ethnopharmacol.*; 115: 67–71.
5. **Aburjai T., Hudaib M., Tayyema R., Yousef M., Qishawi M., 2007.** Ethnopharmacological survey of medicinal herbs in Jordan, the Ajloun Heights region. *J. Ethnopharmacol.* 110: 294-304.
6. **ADA (American Diabetes Association), 1997.** Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*; 21 (sup.1): 5-19.
7. **ADA (American Diabetes Association), 2007.** Standards of medical care in diabetes- 2007. *Diabetes Care*; 30 (1): S4-S41.
8. **ADA (American Diabetes Association), 2008.** Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*; 31(1): S55-S60.
9. **Adam S.E., Al Yahya M.A., Al Farhan A.H., 2001.** Response of Najdi sheep to oral administration of *Citrullus colocynthis* fruits, *Nerium oleander* leaves or their mixture. *Small Rumin. Res.*; 40:239-244.
10. **Agarwal V., Sharma A.K., Upadhyay A., Singh G., Gupta R., 2012.** Hypoglycemic effects of *Citrullus colocynthis* roots. *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research* ; 69 (1) : 75-79.
11. **Akhani S.P., Vishwakarma S.L., Goyal R.K., 2004.** Anti-diabetic activity of *Zingiber officinale* in streptozotocin-induced type I diabetic rats. *J. Pharm. Pharmacol.*; 56: 101-105.
12. **Al Faraj S., 1995.** Haemorrhagic colitis induced by *Citrullus colocynthis*. *Annual Tropen parasitology*; 89 (6): 695-696.
13. **Al Ghaithi F., El Ridi M.R., Adeghate E., Amiri M.H., 2004.** Biochemical effects of *Citrullus colocynthis* in normal and diabetic rats. *Mol. Cell Biochem.*; 261(1): 143-149.
14. **Al Jamal A.R., Ibrahim A., 2011.** Effects of olive oil on lipid profiles and blood glucose in type 2 diabetic patients. *Int. J. Diabetes. Metab.*; 19:19-22.
15. **Alberti K.G., Zimmet P.J., 1998.** Definition and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO Consultation. *Diabet. Med.*, 15 (7): 539-553.
16. **Al-Faraj S., 1995.** Haemorrhagic colitis induced by *Citrullus colocynthis*. *Ann. Tropical Med. Parasitol.*; 89: 695–696.
17. **Al-Hader A.A., Aqel M., Hasan Z., 1993.** Hypoglycemic effects of the volatile oil of *Nigella sativa* seeds. *International Journal of Pharmacognosy*; 31: 96-100.
18. **Al-Hader A.A., Hasan Z.A., Aqel M.B., 1994.** Hyperglycemic and insulin release inhibitory effects of *Rosmarinus officinalis*. *J. Ethnopharmacol.*; 43: 217-221.
19. **Ali B.H., Blunden G., 2003.** Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*. *Phytother. Res.*; 17: 299-305.
20. **Ali-Shtayeh M.S., Jamous Rana M., Jamous Rania M., 2011.** Complementary and alternative medicine use amongst Palestinian diabetic patients. *Complementary Therapies in Clinical Practice*; 18 : 16-21.

21. **Aljane F., Toumi I., Ferchichi A., 2007.** HPLC determination of sugar and atomic absorption analysis of mineral salts in fresh figs of Tunisian cultivars. *African J. Biotechnol.*; 6: 599-602.
22. **Al-Katib S.M., Hamdon A.A., Abid M.A., 2007.** Effect of cold aqueous extract of *Ficus carica* leaves on some biochemical parameters of blood and tissues in rats. *Mesopotamia J. of Agric.*; 35 (3): 1-10.
23. **Al-Khazraji S.M., Al-Shamaony L.A., Twaij H.A., 1993.** Hypoglycaemic effect of *Artemisia herba-alba* Asso. I. Effect of different parts and influence of the solvent on hypoglycaemic activity. *J. Ethnopharmacol.*; 40: 163-166.
24. **Allali H., Benmehdi H., Dib M.A., Tabti B., Ghalem S., Benabadji N., 2008.** Phytotherapy of Diabetes in West Algeria. *Asian journal of chemistry*; 20 (04): 2701-2710.
25. **Al-Qura'n S., 2005.** Ethnobotanical survey of folk toxic plants in southern part of Jordan. *Toxicon*; 46: 119-129.
26. **Al-Qura'n S., 2009.** Ethnopharmacological survey of wild medicinal plants in Showbak, Jordan. *J. Ethnopharmacol.*; 123: 45-50.
27. **Al-Yahya M.A., AL-Farhan A.H., Adam S.E., 2000.** Preliminary toxicity study on the individual and combined effects of *Citrullus colocynthis* and *Nerium oleander* in rat. *Fitoterapia*; 7: 385-391.
28. **Alzweiri M., Al Sarhan A., Mansi K., Hudaib M., Aburjai T., 2011.** Ethnopharmacological survey of medicinal herbs in Jordan, the Northern Badia region. *J. Ethnopharmacol.*; 137 : 27– 35.
29. **Amori R.E., Lau J., Pittas A.G., 2007.** Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*; 298:194-206.
30. **Amotte M., 1971.** Initiation aux méthodes statistiques en biologie 2^{ème} Ed. Paris; Masson et Cie.
31. **ANAES (l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé), 2000.** Stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 à l'exclusion de la prise en charge des complications. Service des Recommandations et Références Professionnelles. Paris; ISBN: 2-910653-73-0.
32. **Analava M., 2007.** Anti-diabetic Uses of Some Common Herbs in Tribal Belts of Midnapur (West) District of Bengal. *Ethno-Med.*; 1(1): 37-45.
33. **Anderson G., Woodend D., 2003.** Effect of glycemic carbohydrate on short term satiety and food intake. *Nutr. R. E.*; 61: 17-26.
34. **Andrade-Cetto A., Heinrich M., 2005.** Mexican plants with hypoglycaemic effect used in the treatment of diabetes *J. of Ethnopharmacol.*, 99: 325-348.
35. **Andreozzi F., D'Alessandris C., Federici M., Laratta E., Del Guerra S, Del Prato S., Marchetti P., Lauro R., Perticone F., Sesti G., 2004.** Activation of the hexosamine pathway leads to phosphorylation of insulin receptor substrate-1 on Ser307 and Ser612 and impairs the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin insulin biosynthetic pathway in RIN pancreatic beta-cells. *Endocrinology*; 145(6): 2845-2857.
36. **APG III , 2009.** An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG III. *Bot. J. Linn. Soc.*; 161: 105-121.
37. **Archambeaud F., 2008.** Actualités thérapeutiques dans le diabète de type 2. *Actualités pharmaceutiques hospitalières* ; 14 : 13-17.
38. **Asad M.H.H.B., Razi M.T., Murtaza G., Azhar S., Khan S.A., Saqib Q.N.U., Hussain I., 2012.** Antihaemorrhagic Potential of *Citrullus colocynthis* Schrad (Cucurbitaceae) against *Naja naja karachiensis* (Black Pakistan Cobra) Venom. *Journal of Medicinal Plants Research*; 6 (18): 3455-3458.
39. **Asadi F, Pourkabir M, Maclaren R et Shahriari (2006)** Alterations to lipid parameters in response to fig tree (*Ficus carica*) leaf extract in chicken liver slices. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.* ; 30: 315-318.
40. **Ayyad S.E.N., Abdel-Lateff A., Alarif W.M., Patacchioli F.R, Badria F.A, Ezmirly S.T., 2012.** In vitro and in vivo study of cucurbitacins-type triterpènes glucoside from *Citrullus colocynthis* growing

- in Saudi Arabia against hepatocellular carcinoma. *Environmental toxicology and pharmacology*; 33: 245-251.
41. **Azzi R., Djaziri R., Lahfa F., 2009.** Recherche des effets anti-hyperglycémisants des glycosides cucurbitacines extraits des graines de coloquinte (*Citrullus colocynthis*) sur des rats Wistar normaux et rendus diabétiques par la Streptozotocine. *Substances Naturelles et innovation thérapeutiques*; 1 : 50-52.
 42. **Azzi R., Djaziri R., Lahfa F., Sekkal F.Z., Benmehdi H., Belkacem N., 2012.** Ethnopharmacological survey of medicinal plants used in the traditional treatment of diabetes mellitus in the North Western and South Western Algeria. *Journal of Medicinal Plants Research*; 6(10): 2041-2050.
 43. **Bailey C.J., Day C., 1989.** Traditional plant medicines as treatment for diabetes. *Diabetes Care*; 12: 553-564.
 44. **Bakhiet A.O., Adam S.E.I., 1995.** An estimation of *Citrullus colocynthis* toxicity for chicks. *Vet. Hum. Toxicol.*; 37: 356-359.
 45. **Baldé N.M., Youla A., Baldé M.D., Kaké A., Diallo M.M., Baldé M.A., Maugendre D., 2006.** Herbal medicine and treatment of diabetes in Africa: an example from Guinea. *Diabète Metab.*, 32:171-175.
 46. **Banarjee S.P., Dandiya P.C., 1967.** Smooth muscle and cardiovascular pharmacology of alpha-elaterin-2-D-glucopyranoside glycoside of *Citrullus colocynthis*. *J. pharm. Sci.*; 56 (12): 1665-1667.
 47. **Barceló A., 1996.** Série de monographies sur les maladies liées au vieillissement: VIII. Diabète sucré non-insuline-dépendant. *Maladies chroniques au Canada* ; 17(1) : 1-21.
 48. **Barnett A.H., Eff C., Leslie R.D., Gpyke D.A., 1981.** Diabetes in identical twins. A study of 200 Paris. *Diabetologia*; 20: 87-93.
 49. **Barth A., Müller D., Dürrling K., 2002.** *In vitro* investigation of a standardized dried extract of *Citrullus colocynthis* on liver toxicity in adult rats. *Exp. Toxic. Pathol.*; 54: 223-230.
 50. **Bastard J.P., Hainque B., 1995.** Mécanismes d'action cellulaire de l'insuline et insulino-résistance périphérique. *Sang Thromb Vaiss* ; 7 : 365-374.
 51. **Bastard J.P., Vigouroux C., Capeau J., 2001.** Syndrome métabolique ou syndrome d'insulinorésistance. *Encycl Méd Chir, Endocrinologie-Nutrition*; 10-363-A-10: 1-7.
 52. **Batanouny K.H., Abou Tabl S., Shabana M., Soliman F., 1999.** Wild medicinal plants in Egypt: An Inventory to Support Conservation and Sustainable Use. Chapitre 2: Pharmacopoeial Wild Medicinal Plants in Egypt Academy of Scientific Research and Technology, Egypt International Union for Conservation (IUCN).
 53. **Behrens B., Karber C., 1935.** Wie sind Reihenversuche für biologische Auswertungen am Zweckmässigsten Anzuordnen? *Arch. Exp. Path. Pharm.*; 177: 379- 388.
 54. **Belhadj M., Ousidhoum M., Midoune N., et al., 2003.** The prevalence of Type 2 diabetes mellitus in Touaregs of South Algeria. *Diabetes Metab.*; 29 (4): 298-302.
 55. **Belouad A., 1998.** Plantes médicinales en Algérie. Office des publications nationale ; Algérie : 273.
 56. **Benariba N., Djaziri R., Bellakhdar W., Belkacem N., Marcel K.N., Malaisse W.J., Sener A., 2012.** Phytochemical screening and free radical scavenging activity of *Citrullus colocynthis* seeds extracts. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*: 1-5.
 57. **Benariba N., Djaziri R., Zerriouth B.H., Boucherit K., Louchami K., Sener A., Malaisse W.J., 2009.** Antihyperglycemic effect of *Citrullus colocynthis* seed aqueous extracts in streptozotocin-induced diabetic rats. *Metab. and Func. Res. on Diabetes*; 2: 71-76.
 58. **Bendjeddou D., Lalaoui K., Satta D., 2003.** Immunostimulating activity of the hot water-soluble polysaccharide extracts of *Anacyclus pyrethrum*, *Alpinia galanga* and *Citrullus colocynthis*. *J. of Ethnopharmacol.*; 88:155-160.

59. **Benmehdi H., Azzi R., Djaziri R., Lahfa F., Benariba N., Tabti B., 2011.** Effect of saponosides crude extract isolated from *Citrullus colocynthis* (L.) seeds on blood glucose level in normal and streptozotocin induced diabetic rats. *Journal of Medicinal Plants Research*; 5(31): 6864-6868.
60. **Benmehdi H.; 2000.** Valorisation de certaines plantes médicinales à activité hypoglycémiantes comme la coloquinte. Mémoire de magistère en chimie organique appliquée. Département de chimie faculté des sciences Université Tlemcen.
61. **Benouadah Z., Mahdeb N., Bouzidi A., Rouabah A., 2012.** Toxicité Aigüe des Alcaloïdes Totaux des Graines de *Datura Stramonium* Chez les Souris Femelles. *European Journal of Scientific Research*; 73 (3): 310-321.
62. **Bertrand M., 1976.** Les modèles animaux en pharmacologie et en toxicologie. *Science et Techniques des Animaux de Laboratoire* ;1 : 199–214.
63. **Betteridge J., 2002.** Lipid disorders in diabetes mellitus. In: Pickup J and Williams G. (eds.) *Textbook of Diabetes*. Blackwell Science, London: 551 - 553.
64. **Bhowmik A., Khan L.A., Akhter M., Rokeya B., 2009.** Studies on the antidiabetic effects of *Mangifera indica* stem-barks and leaves on nondiabetic, type 1 and type 2 diabetic model rats. *Bangladesh J. Pharmacol.*; 4:110-114.
65. **Blicklé J.F., 2004.** Actualités sur les traitements oraux du diabète. Coordonné par Grimaldi A ; EMC référence, Elsevier, (Paris) : 209-221.
66. **Bnouham M., Mekhfi H., Legssyer A., Ziyat A., 2002.** Medicinal plants used in the treatment of diabetes in Morocco. *Int. J. Diabetes Metab.*; 10: 33-50.
67. **Bnouham M., Merhfour F.Z., Ziyat A., Mekhfi H., Aziz M., Legssyer A., 2003.** Antihyperglycemic activity of the aqueous extract of *Urtica dioica*. *Fitoterapia*; 74: 677- 681.
68. **Bnouham M., Ziyat A., Mekhfi H., Tahri A., Legssyer A., 2006.** Medicinal plants with potential antidiabetic activity - A review of ten years of herbal medicine research (1990-2000). *Int. J. Diabetes Metab.*; 14: 1-25.
69. **Bobkiewicz-Kozłowska T., Dworacka M., Kuczynski S., Abramczyk M., Kolanos R., Wysocka W., Garcia Lopez P.M., Winiarska H., 2007.** Hypoglycemic effect of quinolizidine alkaloids—lupanine and 2-thionosparteine on non-diabetic and streptozotocin-induced diabetic rats. *European Journal of Pharmacology*; 565: 240-244.
70. **Bosquet F., Hartemann-Heurtier A, 2004.** Insulinothérapie dans le diabète de type2. *EMC-Endocrinologie* ; 1 : 55–65.
71. **Brahmachari H.D., Augusti K.T., 1964.** Isolation of orally effective hypoglycaemic compounds from *Ficus bengalensis*. *Ind. J. Physiol. Pharmacol.*; 8: 60-64.
72. **Brayton C.F., 1986.** Dimethyl sulfoxide (DMSO): a review. *Cornell Veterinarian* 76: 61-90.
73. **Brogard J.M., Willemin B., Blicklé J.F., Lamalle A.M., Stahl A., 1989.** Inhibiteurs des alpha-glucosidases une nouvelle approche thérapeutique du diabète et des hypoglycémies fonctionnelles. *La Revue de Médecine Interne* ; X (4) : 365-374.
74. **Broussolle C., Orgiazzi J., Noël G., 1990.** Physiopathologie du diabète non insulino-dépendant: données actuelles et conséquences thérapeutiques. *La Revue de Médecine Interne*; XI (2): 143- 148.
75. **Bruneton J., 1993.** Pharmacognosie Phytochimie Plantes médicinales. Lavoisier 2^{ème} édition: 535-545.
76. **Bruneton J., 1996.** Plante toxique : Végétaux dangereux pour l’homme et les animaux. Tec Doc (Paris).
77. **Bruneton J., 1999.** Pharmacognosie-Phytochimie-Plantes médicinales. Technique et documentation. Lavoisier 3^{ème} édition.
78. **Bucolo G., David H., 1973.** Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. *Clin. Chem.*; 19 (5): 476-482.

79. **Buyschaert M., Hermans M.P., 1998.** Critères révisés et nouvelle classification des diabètes sucrés. Louvin Med.; 117: 1-6.
80. **Byrne M.M., Sturis J., Menzel S., Yamagata K., Fajans S.S., Dronsfield M.J., Bain S.C., Hattersley A.T., Velho G., Froguel P., Bell G.I., Polonsky K.S., 1996.** Altered insulin secretory responses to glucose in diabetic and non diabetic subjects with mutations in the diabetes susceptibility gene MODY3 on chromosome 12. Diabetes; 45 (11): 1503-1510.
81. **Byrne M.M., Sturis J., Fajans S.S., Ortiz F.J., Stoltz A.M., Stoffel M., Smith M.J., Bell G.I., Halter J.B., Polonsky K.S., 1995.** Altered insulin secretory responses to glucose in subjects with a mutation in the MODY1 gene on chromosome 20. Diabetes; 44(6): 699-704.
82. **Cakilcioglu U., Khatun S., Turkoglu I., Hayta S., 2011.** Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Maden (Elazig-Turkey). J. of Ethnopharmacol.; 137 : 469-486.
83. **Çalisikan O., Polat A.A., 2011.** Phytochemical and antioxidant properties of selected fig (*Ficus carica* L.) accessions from the eastern Mediterranean region of Turkey. Scientia Horticulturae ; 128 :473-478.
84. **Calop J., Limat S., Frnandez C., 2008.** Pharmacie clinique et thérapeutique. Elsevier Masson ; 3^{ème} Ed. Masson Paris :417-427.
85. **Campillo J.E., Pérez C., Ramiro J.M., Torres M.D., 1991.** Hypoglycaemic activity of an aqueous extract from *Ficus carica* in streptozotocin diabetic rats, Diabetologia; 34: A-181.
86. **Canal J.R., Torres M.D., Romero A., Pérez C., 2000.** A chloroform extract obtained from a decoction of *Ficus carica* leaves improves the cholesterolaemic status of rats with streptozotocin-induced diabetes. Acta Physiologica Hungarica; 87: 71-76.
87. **Capet F., Debaille R., Tafforeau J., Van-Oyen H., 1999.** Situation Actuelle et Eléments pour le développement d'une Politique de Santé : diabète épidémiologie. CROSP ; 19 (1-12) : 27-28.
88. **Chang-Chen K. J., Mullur R., Bernal-Mizrachi E., 2008.** Beta-cell failure as a complication of diabetes. Rev. Endocr. Metab. Disord. 9(4): 329-343.
89. **Charbonnel B., Cariou B., 1997.** Diabète non insulino-dépendant: indications thérapeutiques. Médecine thérapeutique ; 3.hs: 103-11.
90. **CHARLES RIVER, 1982.** Baseline haematology and clinical chemistry values for Charles River Wistar rats CRL as a function of sex and age. Charles River Techn. Bull. ; 1(2).
91. **Chawla A., Kaur R., Sharma A.K., 2012.** *Ficus carica* Linn.: A Review on its Pharmacognostic, Phytochemical and Pharmacological Aspects. International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research ; 1(4): 215-232.
92. **Chhetri. D.R., Parajuli P., Subba G.C., 2005.** Antidiabetic plants used by Sikkim and Darjeeling Himalayan tribes, India. J. of Ethnopharmacol.; 99: 199-202.
93. **Choi S.B., Park S., 2002.** A steroidal glycoside from *Polygonatum odoratum* (Mill.) Druce. improves insulin resistance but does not alter insulin secretion in 90% pancreatectomized rats. Biosci. Biotechnol. Biochemistry; 66: 2036-2043.
94. **Choudhary M.I., Adhikari A., Rasheed S., Marasini B.P., Hussain N., Kaleem W.A., Rahman A., 2011.** Cyclopeptide alkaloids of *Ziziphus oxyphylla* Edgw as novel inhibitors of α -glucosidase enzyme and protein glycation. Phytochemistry Letters; 4: 404-406.
95. **CIQUAL et CNEVA (Centre Informatique sur la Qualité des Aliments et Centre National d'Études Vétérinaires et Alimentaires), 1993.** Répertoire générale des aliments (REGAL) : Table de composition des fruits exotiques, fruits de cueillette d'afrique. Technique & Documentation – Lavoisier; Tome 3: 31-34.
96. **Cooperstin S.J., Watkin D., 1981.** Action of Toxic Drugs on Islet Cells in the Islets of Langerhans. Academic Press, New York : 387 – 425.

97. **Costantino L., Raimondi L., Pirisino R., Brunette T., Pessotto P., Giannessi F., Lins A.P., Barlocco D., Antolini L., EL-Abady, 2003.** Isolation and pharmacological activities of the *Tecoma stans* alkaloids. *IL Farmaco*; 58: 781-785.
98. **Dallak M., Bin-Jaliah I., 2010.** Antioxidant activity of *Citrullus colocynthis* pulp extract in the RBC'S of alloxan-induced diabetic rats. *Pak. J. Physiol.*; 6(1): 1-5.
99. **Dar A., Saxena R., Bansal S., 2012.** Hepatoprotection: A Hallmark of *Citrullus colocynthis* L. against Paracetamol Induced Hepatotoxicity in Swiss Albino Rats. *American Journal of Plant Sciences*; 3: 1022-1027.
100. **Darwish-Sayed M., Balbaa S.I., Afifi M.S.A., 1973.** Nitrogenous base of the different organs of *Citrullus colocynthis*. *Planta Medica*; 24 (3): 260-265.
101. **Das. A.K., Mandal S.C., Banerjee S.K., Sinha S., Saha B.P., Pal M., 2001.** Studies on the hypoglycaemic activity of *Punica granatum* seed in streptozotocin induced diabetic rats. *Phytother. Res.*; 15: 628-629.
102. **Dashti N., Zamani M., Mahdavi R., Rahimi A., 2012.** The effect of *Citrullus colocynthis* on blood glucose profile level in diabetic rabbits. *Journal of Jahrom University of Medical Sciences*; 9 (4): 24-28.
103. **Dehghani F., Panjehshahin M.R., 2006.** The Toxic Effect of Alcoholic Extract of *Citrullus colocynthis* on Rat Liver. *Iranian journal of Pharmacology & Therapeutics*; 5: 117-119.
104. **Del Caro A., Piga A. 2008.** Polyphenol composition of peel and pulp of two Italian fresh fig fruits cultivars (*Ficus carica* L.). *European Food Research and Technology*; 226:715-719.
105. **Delazar A., Gibbons S., Kosari A.R., Nazemiyeh H., Modarressi M., Nahar L., Satyajit D., 2006.** Flavone C-Glycosides and cucurbitacin Glycosides from *Citrullus colocynthis*. *DARU*; 14 (3): 109-114.
106. **De-Miguel-Yanes J.M., Manning A.K., Shrader P., McAteer J.B., Goel A., Hamsten A., Procardis F.C.S., Florez J.C., Dupuis J., Meigs J.B., 2011.** Variants at the endocannabinoid receptor CB1 gene (CNR1) and insulin sensitivity, type 2 diabetes, and coronary heart disease. *Obesity (Silver Spring)*; 19(10): 2031-2037.
107. **Desch G., 2001.** Aspects biochimiques et analytiques du diagnostic et de la surveillance du diabète: Imagerie fonctionnelle et métabolique. *Médecine Nucléaire*; vol.25.2: 61-72.
108. **De-Tommasi N., Desimone F., Cirino G., Cicala C., Pizza C., 1991.** Hypoglycemic effects of sesquiterpene glycosides and polyhydroxylated triterpenoids of *Eriobotrya japonica*. *Planta Med.*; 57: 414-416.
109. **Dias T., Bronzea M.R., Houghton P.J., Mota-Filipea H., Pauloa A., 2010.** The flavonoid-rich fraction of *Coreopsis tinctoria* promotes glucose tolerance regain through pancreatic function recovery in streptozotocin-induced glucose-intolerant rats. *J. of Ethnopharmacol.* 132: 483-490.
110. **Diezi J., 1989.** Toxicologie: principes de base et répercussions cliniques. In: *Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques*; Schorderet M. 2^{ème} Ed. Slatkine-Genève: 33-44.
111. **Dominguez E., Canal J.R., Torres M.D., Campillo J.E., Pérez C., 1996.** Hypolipidaemic activity of *Ficus carica* leaf extract in streptozotocin-diabetic rats, *Phytother. Res.* ; 10 : 526–528.
112. **Dornan T, 1994.** Diabetes in the elderly: epidemiology. *J. R. Soc. Med.*; 87: 609-12.
113. **Dos Santos J.R., Fleurentin J., 1990.** L'ethnopharmacologie: une approche pluridisciplinaire. Actes du 1^{er} colloque Européen d'Ethnopharmacologie, Metz 22-25 mars 1990. Société Française d'Ethnopharmacologie, ORSTOM.
114. **Dragstedt A, Lang B., 1957.** Etude de la toxicité par administration unique d'un nouveau médicament. *Annales Pharmaceutiques français*: 11.

115. **Drouin P., Blicke J.F., Charbonnel B., Eschwege E., Guillausseau P.J., Daninos J.M., Balarac N., Sauvanet J.P., 1999.** Diagnostic et classification du diabète sucré. Les nouveaux critères. *Diabète et Métabolisme*. Paris ; 25(1) : 72-83.
116. **Duenas M., Pérez-Alonso J.J., Santos-Buelga C., Escribano-Bailon T., 2008.** Anthocyanin composition in fig (*Ficus carica* L.). *Journal of Food Composition and Analysis*; 21: 107–115.
117. **Duke J.A., 1978.** The quest for tolerant germplasm. In: ASA Special Symposium 32, Crop tolerance to suboptimal land conditions. Am. Soc. Agron. Madison; WI: 1-61.
118. **Duke J.A., 1983.** *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad. Handbook of Energy Crops.
119. **Eddouks M., Lemhadri A., Michel J.B., 2005b.** Hypolipidemic activity of aqueous extract of *Capparis spinosa* L. in normal and diabetic rats. *J. Ethnopharmacol.*; 98: 345- 350.
120. **Eddouks M., Maghrani M., Lemhadri A., Ouahidi M.L., Jouad H., 2002.** Ethnopharmacological survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes mellitus, hypertension and cardiac diseases in the south-east region of Morocco (Tafilalet). *J. Ethnopharmacol.*; 82: 97-103.
121. **Eddouks M., Maghrani M., Zeggwagh N.A., Michel J.B., 2005a.** Study of the hypoglycaemic activity of *Lepidium sativum* L. aqueous extract in normal and diabetic rats. *J. Ethnopharmacol.*; 97: 391-395.
122. **Eddouks M., Ouahidi M.L., Farid O., Moufid A., Khalidi A., Lemhadri A., 2007.** L'utilisation des plantes médicinales dans le traitement du diabète au Maroc. *Phytothérapie* ; 5: 194-203.
123. **Eidi A., Eidi M., Esmailia E., 2006.** Antidiabetic effect of garlic (*Allium sativum* L.) in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine*;13: 624-629.
124. **Eidi A., Eidi M., Sokhteh M., 2007.** Effect of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) seeds on serum parameters in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Nutr. Res.*; 27:728-733.
125. **El Amrani F., Rhallab A., Alaoui T., El Badaoui K., Chakir S., 2010.** Etude ethnopharmacologique de quelques plantes utilisées dans le traitement du diabète dans la région de Meknès-Tafilalet (Maroc). *Phytothérapie*; 3: 1-5.
126. **El Khadem H., Abdel Rahman M.M.A., 1963.** Constituents of the Fruit of *Citrullus colocynthis*. *Journal of the Chemical Society*; 4: 4991-4993.
127. **Elawad A.A., Abdel Bari E.M., Mahmoud O.M., Adam S.E., 1984.** The effect of *Citrullus colocynthis* on sheep. *Vet. Hum. Toxicol.*; 26: 481–485.
128. **El-Khaloui M., 2010.** Valorisation de la figue au Maroc. Transfert de technologie en agriculture (Maroc) ; 186 : 1-4.
129. **El-Shobaki F.A., El-Bahay A.M., Esmail R.S.A., Abdel Mageid A.A., Esmail N.S., 2010.** Effect of figs fruit (*Ficus carica*) and its leaves on hypoglycemia in Alloxan diabetic rats. *World Journal of Dairy and food sciences* ; 5(1) : 47-57.
130. **Erasto P., Adebola P.O., Grierson D.S., Afolayan A.J., 2005.** An ethnobotanical study of plants used for the treatment of diabetes in the Eastern Cape Province South Africa. *African J. of Biotech.*; 4: 1458-1460.
131. **Erenmemisoglu A., Saraymen R., Ustun S., 1997.** Effect of *Rosmarinus officinalis* leave extract on plasma glucose levels in normoglycaemic and diabetic mice. *Pharmazie*; 52: 645-646.
132. **Ernst E., 1997.** Plants with hypoglycaemic activity in humans. *Phytomedicine* ; 4(1): 73-8.
133. **Farnsworth N.R., Akerele O., Bingel A.S, et al., 1985.** Medicinal plants in therapy. *Bull World Health Organization*; 63: 965-81.
134. **Fasce C.F., 1982.** Serum Cholesterol determined colorimetrically with enzyme. *Clin. Chem.*; 18: 901.
135. **Fatemi A., Rasouli A., Asadi F., 2007.** Effect of Fig (*Ficus carica*) Leaf Extract on the Secretion and Content of Cholesterol in Hepg2 Cell *American Journal of Animal and Veterinary Sciences*; 2 (4): 104-107.

136. **Faure S., 2009.** Une nouvelle cible pour les sulfamides hypoglycémisants. *Actualités pharmaceutiques* ; 48 (491) : 10.
137. **Ferlié C., 2011.** Des exemples de plantes dans le diabète de type 2 : activité et prévention. Thèse docteur en pharmacie. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques , Université lille 2 (France) : 69-97.
138. **Foreston W.C., Tedesco F.J., Starnes E.C., 1985.** Marked elevation of serum transaminase activity associated with extrahepatic biliary tract disease. *J. Clin. Gastroenterol.*; 76: 502–505.
139. **Fossati P., Prencipe L., 1982.** Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clin. Chem.*; 28:2077-2080.
140. **French L.R., Boen J.R., Martinez A.M., Bushouse S.A., Sprafka J.M., Goetz F.C., 1990.** Population based study of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in Wadena, Minnesota. *Diabetes*; 39: 1131-1137.
141. **Fumeron F, 2005.** De l'obésité au diabète de type2 : épidémiologie et physiopathologie. *Cholé-doc* ; N°88.
142. **Garcia Lopez P.M., Garzon de la Morta P., Wysocka W., Maiztegui B., Alzugaray M.E., Del Zotto H., Borelli M.I., 2004.** Quinolizidine alkaloids isolated from *Lupinus* species enhance insulin secretion. *European Journal of Pharmacology*; 504: 139–142.
143. **Gbolade A.A., 2009.** Inventory of antidiabetic plants in selected districts of Lagos State, Nigeria. *J. of Ethnopharmacol.*; 121: 135–139.
144. **Gedif T.E., Hahn H.J., 2003.** The use of medicinal plants in self-care in rural central Ethiopia. *J. Ethnopharmacol.*; 87: 155–161.
145. **Gerhard R., 1993.** Métabolisme des végétaux, physiologie et biochimie. Lavoisier Tec and Doc: 333-339.
146. **Gholap S., Kar A., 2004.** Hypoglycaemic effects of some plant extracts are possibly mediated through inhibition in corticosteroid concentration. *Pharmazie*; 59: 876-8.
147. **Giday M., Asfaw Z., Elmqvist T., Woldu Z., 2003.** An ethnobotanical study of medicinal plants used by the Zay people in Ethiopia. *J. Ethnopharmacol.*; 85: 43-52.
148. **Giknis L.A., Clifford B., 2008.** Clinical laboratory Parameters for CRL : WI (Han) rats. *Carles River* : 8-9.
149. **Gilani A.H., Mehmood M.H., Janbaz K.H., Khan A.U., Saeed S.A., 2008.** Ethnopharmacological studies on antispasmodic and antiplatelet activities of *Ficus carica*. *J. Ethnopharmacol.*;119:1-5.
150. **Gill N.S., Supreet K., Arora R., Bali M., 2011.** Screening of Antioxidant and Antiulcer Potential of *Citrullus colocynthis* Methanolic Seed Extract. *Research Journal of Phytochemistry*; 5: 98-106.
151. **Girard J., 2001.** Mécanismes d'action des thiazolidinediones. *Diabetes Metab.*; 27: 71-8.
152. **Golay A. et al., 1994.** La formation des diabétiques pour un meilleur contrôle de la maladie. Le Diabète sucré, J-Ph. *In Assal et al. 2e éd.* Edisem-Maloine ; 153 : 162,
153. **Goldfain D., Lavergne A., Galian A., Chauveinc L., Prudhomme F., 1989.** Peculiar acute toxic colitis after ingestion of colocynth: a clinic and pathological study of three cases. *Gut. J.*; 30: 1412-1418.
154. **Golditz G.A., Willett W.C., Rotnizky A., Manson J.E., 1995.** Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann. Intern. Med.*; 122: 481-486.
155. **González-Tejero M.R., Casares-Porcel M., S'anchez-Rojas C.P., Ramiro-Gutiérrez J.M., Molero-Mesa J., Pieroni A., Giusti M.E., Censorii E., De Pasquale C., Della A., et al., 2008.** Medicinal plants in the Mediterranean area: Synthesis of the results of the project Rubia. *J. Ethnopharmacol.*; 116: 341-357.
156. **Gornes A., Vedasiromoni J.R., Das M., Sharma R.M., Ganguly D.K., 1995.** Anti-hyperglycemic effect of black tea (*Camellia sinensis*) in rat. *J. Ethnopharmacol.*; 45: 223-226.

157. **Goulle J.P., Gilbert P., Dumestre-toulet V., Lacroix C., 2004.** Botanique, chimie et toxicologie des solanacées hallucinogènes : belladone, datura, jusquiame, mandragore. *Ann. Toxicol. Anal.*; 16: 22-35.
158. **Gourdy P., Ruidavets J.B., Ferriere J., Ducimetière P., Amouyel P.H., Arveiler D., Cotel D., Lamany N., Bingham H., Broutin H., 2001.** Prevalence of type 2 diabetes and impaired fasting glucose in the middle-aged population of the three regions the Monica study 1995-7. *Diabetes Metab.*; 27: 347-358.
159. **Grimaldi A., 1999.** Diabétologie. Questions d'internat. CHU-PS : 15-23 ; 99-129.
160. **Grover J.K., Yadav S., Vats V., 2002.** Medicinal plants of India with anti-diabetic potential. *J. of Ethnopharmacol.*; 81:81-100.
161. **Guignard J.L., Cosson L., Henry M., 1985.** Abrégé de phytochimie. Ed Masson : 175-203.
162. **Gurib-Fakim A., 2006.** Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Molecular Aspects of Medicine* ; 27: 1 - 93.
163. **Habs M, Jahn S.A, Schmahi D., 1984.** Carcinogenic activity of condensate from colocynth seeds (*Citrullus colocynthis*) after chronic epicutaneous administration to mice. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*; 108:154-156.
164. **Haesslein D., Oreiller S., 2008.** Fraîche ou séchée, la figue est dévoilée ! Heds (Haue école de santé) Genève, filière nutrition et diététique : 1-4.
165. **Haffner S.M., 1998.** Epidemiology of type 2 diabetes: risk factors. *Diabetes Care*; 21 (suppl 3): C3-C6.
166. **Halimi S., 2002.** Obésités. *Corpus Médical – Faculté de Médecine de Grenoble. Alpesmed* : 1-22.
167. **Halimi S., 2005.** Nouvelles stratégies thérapeutiques dans le diabète de type 2? *Presse Med*; 34: 1287-1292.
168. **Halimi S., Benhamou P.Y., 1997.** Critères diagnostiques du diabète non insulino-dépendant et dépistage dans la population générale, diagnostic et traitement. In *médecine thérapeutiques* ; vol.3hs.
169. **Halimi S., Rostoker G., Altman J.J., Attali C. et al., 1999.** Traitement médicamenteux du diabète de type 2. Agence française de sécurité des produits de santé. *Recommandation de bonne pratique* : 13-19.
170. **Hammiche V., Maiza K., 2006.** Traditional medicine in Central Sahara: Pharmacopoeia of Tassili N'ajjer . *J. Ethnopharmacol.*; 105: 358-367.
171. **Hammouda F.M., Ismail S.I., Abdel-Azim N.S., Shams K.A., 2005.** *Citrullus colocynthis* L. A Guide to Medicinal Plants in North Africa: 87-89.
172. **Hammouda Y., Amers M.S., 1966.** Antidiabetic effect of Tecomine and Tecostanine. *J. Phar. Sci.*; 55: 1452-54.
173. **Hamza N., 2011.** Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « high fat » chez la souris C57BL/6J. Thèse Doctorat en science alimentaire option : Nutrition. Univ. Mentouri Constantine, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires : 32-61.
174. **Harborne J.B., 1998.** Phytochemical methods: A guide to modern techniques of plant analysis. Chapman & Hall Thomson Science (UK); 3^{ème} ed.: 203-234.
175. **Harborne J.B., Williams C.A., 2000.** Advances in flavonoids research since 1992. *Phytochemistry*; 55: 481-504.
176. **Harris M.I., 1984.** Prevalence of non-insulin-dependent diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. In: National Diabetes Data Group, red. *Diabetes in America. Diabetes data compiled*; 1985. US Department of Health and Human Services. Chap VI: 1-31.
177. **Hartmann T., 2007.** From waste products to ecochemicals: Fifty years research of plant secondary metabolism. *Phytochemistry*; 68: 2831-2846.

178. **Hassanane M.S., El Fiky S., Abd El Baset S.A., et al., 2001.** A geotaxis study of the *Citrullus colocynthis* extract. Bulletin Nat. Res. Cen. (Egypt); 26: 223–235.
179. **Helmrich S.P., Ragland D.R., Leung R.W., Paffenbarger R. S. J., 1991.** Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. New Engl. J. Med.; 325: 147-152.
180. **Henquin J.C., 2005.** Le traitement pharmacologique du diabète de type 2 : mode d'action des médicaments d'aujourd'hui et de demain. Louvain Med. ; 124 : S39-S46.
181. **Hermans M.P., Buyschaert M., 2005.** Une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux: les Glitazones. Louvain Med. ; 124 : 89-95.
182. **Hernandez-Galicia E., Aguilar-Contreras A., Aguilar-Santamaria L., Roman-Ramos R., Chavez-Miranda A.A., Garcia- Vega L.M., Flores-Saenz J.L., Alarcon-Aguilar F.J., 2002.** Studies on Hypoglycemic Activity of Mexican Medicinal Plants. Proc. West. Pharmacol. Soc.; 45: 118-124.
183. **Herrera-Arellano A., Aguilar-Santamaria L., Garcia-Hernández B., Nicasio-Torres P., Tortoriello J., 2004.** Clinical trial of *Cecropia obtusifolia* and *Marrubium vulgare* leaf extracts on blood glucose and serum lipids in type 2 diabetics. Phytomedicine; 11: 561-566.
184. **Hill R.S., Oberwetter J.M., Boyd A.E., 1987.** Increase in cAMP levels in β -cell line potentiates insulin secretion without altering cytosolic free-calcium concentration. Diabetes; 36: 440-446.
185. **Hodge H.C., Sterner J.H., 1943.** Determination of substance acute toxicity by LD50. American Industrial Hygien Association ; 10: 93.
186. **Hultcrantz R., Glaumann H., Lindberg G., 1986.** Liver investigation in 149 asymptomatic patients with moderately elevated activities of serum aminotransferases. Scand. J. Gastroenterol.; 21: 109-113.
187. **Huseini H.F., Darvishzadeh F., Heshmat R., Jafariazar Z., Razali M., Larijani B., 2009.** The clinical investigation of *Citrullus colocynthis* (L.) schrad fruit in treatment of type II diabetic patients: A randomized, double blind, placebo-controlled study. Phytotherapy Research; 23(8): 1186-1189.
188. **Husen R., Pihie A.H.L., Nallappan M., 2004.** Screening for antihyperglycaemic activity in several local herbs of Malaysia. J. of Ethnopharmacol.; 95: 205-208.
189. **Ibrahim K.M., Al-Shawi N.N., Al-Juboury R.A., 2009.** A Study on the Hypoglycemic Effect of *Ficus carica* L. Leaves Aqueous Extract against Alloxan-Induced Diabetes in Rabbits. Medical Journal of Babylon; 6(3-4): 501-507.
190. **Ishikawa A., Yamashita H., Hiemori M., Inagaki E., Kimoto M., Okamoto M., Tsuji H., Memon A.N., Mohammadi A., Natori Y., 2007.** Characterization of inhibitors of post prandial hyperglycemia from the leaves of *Nerium indicum*. Journal of Nutritional Science and Vitaminology; 53:16-173.
191. **Ivorra M.D., Paya M., Villar A., 1989.** A review of natural products and plants as potential antidiabetic drugs. J Ethnopharmacol.; 27: 243-75.
192. **Jaafar F.R., 2011.** Toxicity of different doses of alcoholic extract for *Citrullus Colocynthis* fruits in mice. Al-Anbar J. Vet. Sci.; 4 (2): 108-115.
193. **Jafri M.A., Aslam M., Javed K., Singh S., 2000.** Effects of *Punica granatum* Linn (flowers) on blood glucose level in normal and alloxan-induced diabetic rats. J. of Ethnopharmacol.; 70: 309-314.
194. **Jain R.C., Vyas C.R., Mahatma O.P., 1973.** Hypoglycaemic action of onion and garlic. Lancet.; 2: 1491.
195. **Jander E.A., Machado K.C., 2008.** Evolutionary ecology of figs and their associates: Recent progress and outstanding puzzles. Ann. Rev. Evol. Syst. ; 39:439-458.
196. **Jaouhari J.T., Lazrek H.B., Seddik A., Jana M., 1999.** Hypoglycaemic response to *Zygophyllum gaetulum* extracts in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. J. Ethnopharmacol.; 64: 211-217.
197. **Jarald E., Joshi S.B., Jain D.C., 2008.** Diabetes and herbal medicine. Iranian Journal of Pharmacology and therapeutics; 7: 97-106.

198. **Jayaraman R., Shivakumar A., Anitha T., Joshi V.D., Palei N.N., 2009.** Antidiabetic effect of petroleum ether extract of *Citrullus colocynthis* fruits against streptozotocin-induced hyperglycemic rats. *ROM. J. Biol. Plant. Biol.*; 54(2): 127-134.
199. **Jeddi L., 2009.** Valorisation des figues de Taounate- Potentiel, mode et stratégies proposées. Mémoire d'ingénieur d'état professionnelle. Option : Industries Agricoles et Alimentaires. Direction provinciale d'agriculture de Taounate (Maroc) : 1-29.
200. **Jegade A., Oladosu P., Ameh S., Kolo I., Izebe K., Builders P., Yahaya T., Okhale S., Mustapha B., Busu S., Shittu H., Gamaniel K., 2011.** Status of management of diabetes mellitus by traditional medicine practitioners in Nigeria. *Journal of Medicinal Plants Research*; 5(27): 6309-6315.
201. **Jeong M.R., Cha J.D., Lee Y.E., 2005.** Antibacterial activity of Korean Fig (*Ficus carica* L.) against food poisoning bacteria. *Korean J. Food Cookery Sci.*; 21:84-93.
202. **Jeong W.S., Lachance P.A., 2001.** Phytosterols and fatty acids in fig (*Ficus carica*, var Mission) fruit and tree components. *Journal of Food Science*; 66 (2), 278-281.
203. **Jia W., Gao W., Tang L., 2003.** Antidiabetic herbal drugs officially approved in China. *Phytotherapy Research*; 7: 1127-1134.
204. **John U., Cincinnati O., 1898.** *Citrullus colocynthis*. Reprinted from the Western druggist. Chicago.
205. **Jouad H., Maghrani M., Eddouks M., 2002.** Hypoglycemic effect of aqueous extract of *Ammi visnaga* in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Herb. Pharmacother.*; 2: 19-29.
206. **Jouad H.M., Haloui M.H., Rhiouani H., El Hilaly J.M., Eddouks M., 2001.** Ethnobotanical survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes, cardiac and renal diseases in the North centre region of Morocco (Fez–Boulemane). *J. Ethnopharmacol.* 77: 175-182.
207. **Julies A., Christin M., 2002.** Dietary flavonoids: Bioavailability, metabolic effects and safety. *Annual Review of Nutrition*; 22: 19-44.
208. **Jung U.J., Baek N.I., Chung H.G., Bang M.H., Jeong T.S., Lee K.T., Kang Y.J., Lee M.K., Kim H.J., Yeo J., Choi M.S., 2008.** Effects of the ethanol extract of the roots of *Brassica rapa* on glucose and lipid metabolism in C57BL/KsJ-db/db mice. *Clin. Nutr.*; 27 (1): 158-167.
209. **Jung U.J., Lee M.K., Park Y.B., Kang M.A., Choi M.S., 2006.** Effect of citrus flavonoids on lipid metabolism and glucose-regulating enzyme mRNA levels in type-2 diabetic mice. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* ; 38 (7): 1134-1145.
210. **Kako M., Miura T., Nishiyama Y., Ichimaru M., Moriyasu M., Kato A., 1997.** Hypoglycemic activity of some triterpenoid glycosides. *J. Nat. Prod.* 60: 604-605.
211. **Kamalakkannan N., Prince P.S., 2005.** The effect of *Aegle marmelos* fruit extract in streptozotocin diabetes: A histopathological study. *Journal of Herbal Pharmacotherapy*; 5: 87-98.
212. **Kambouche N., Merah B., Derdour A., Bellahouel S., Benziane M.M., Younos C., Firkioui M., Bedouhene S., Soulimani R., 2009.** Etude de l'effet antidiabétique des saponines extraites d'*Anabasis articulata*, plante utilisée traditionnellement en Algérie. *Phytothérapie* ; 7: 197-201.
213. **Kambouche N., Merah B., Derdour A., Bellahouel S., Younos C., Soulimani R., 2011.** Activité antihyperglycémiant d'un stérol β -sitoglucoside isolé de la plante *Anabasis articulata* (Forssk) Moq. *Phytothérapie*; 9: 2-6.
214. **Karber C., Behrens B., 1935.** Wie sind Reihenversuche für biologische Auswertungen am Zweckmässigsten Anzuordnen? *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 177, 379- 388.
215. **Kashikar V.S., Kotkar T., 2011.** Indigenous remedies for diabetes mellitus. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*; 3 (3): 22-29.

216. **Kawakami M., Hirayama A., Tsuchiya K., Ohgawara H., Nakamura M., Umezawa K., 2010** Promotion of β -cell differentiation by the alkaloid conophylline in porcine pancreatic endocrine cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*; 64: 226-231.
217. **Kelkar S.M., Kaklij G.S. Bapat V.A., 2001.** Determination of hypoglycemic activity in *Allium cepa* (onion) tissue cultures. *Indian J. Biochem. Biophys.*; 38: 277-279.
218. **Keller A.C., Ma J., Kavalier A., He. K, Brillantes A.M.B., Kennelly E.J., 2011.** Saponins from the traditional medicinal plant *Momordica charantia* stimulate insulin secretion in vitro. *Phytomedicine*; 19: 32-37.
219. **Khan K.Y., Khan M.A., Ahmad M., Hussain I., Mazari P., Fazal H., Ali B., Khan I.Z., 2011.** Hypoglycemic potential of genus *Ficus* L.: A review of ten years of Plant Based Medicine used to cure Diabetes (2000-2010). *Journal of Applied Pharmaceutical Science* ; 01 (06): 223-227.
220. **Khanna K., Rizvi F., Chander R., 2002.** Lipid lowering activity of *Phyllanthus niruri* in hyperlipemic rats. *J. Ethnopharmacol.*; 82: 19-22.
221. **King H., Rewers M., 1993.** World Health Organization Ad Hoc Diabetes Reporting Group: Global estimate prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. *Diabetes Care*; 16:155-177.
222. **Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R., 2002.** Metformine: An Update. *Ann Intern Med.*137: 25-33.
223. **Kojima I., Umezawa K., 2006.** Conophylline: A novel differentiation inducer for pancreatic β cells. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*; 38: 923-930.
224. **Krawaya M.S., Wahab S.M., El Olemly M., farrag N.M., 1984.** Diphenylamine anti hyperglycemic agent from onion and tea. *Journal of natural products*; 47: 775-780.
225. **Kumar S., Kumar D., Manjusha, Saroha K., Singh N., Vashishta B., 2008.** Antioxidant and free radical scavenging potential of *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad. methanolic fruit extract. *Acta Pharm.*; 58 (2): 215-220.
226. **Kuresh A., Youdim A., Jeremy P.E., Spencer., Hangen S., Rice-Evans C., 2002.** Dietary flavonoids as potential neuroprotectants. *Biol Chem.*; 383: 503-519.
227. **Lamba S.S., Buch K.Y., Lewis H., Lamba H.J., 2000.** Phytochemicals as potential hypoglycemic agents. *Studies in Natural Products Chemistry*; 21: 457- 496.
228. **Langford S.D., Boor P.J., 1996.** Oleander toxicity: an examination of human and animal toxic exposures. *Toxicology*; 109: 1-13.
229. **Lattanzio V., 2003.** Bioactive polyphenols: Their role in quality and storability of fruit and vegetables. *Journal of Applied Botany* ; 77 :128–146.
230. **Leatherdale B.A., Panesar R.K., Singh G., Atkins T.W., Bailey C.J., Bignell A.H.C., 1981.** Improvement in glucose tolerance due to *Momordica charantia* (karela). *Br. Med. J.*; 282: 1823-24.
231. **Leduc C., Coonishish J., Haddad P., Currier A., 2006.** Plants used by Cree Nation of Eeyou Istchee (Quebec, Canada) for treatment of diabetes: A novel approach in quantitative ethnobotany. *J. Ehtnopharmacol.*; 105: 55-63.
232. **Leng S.H., Lu F.E., Xu L.J., 2004.** Therapeutic effects of berberine in impaired glucose tolerance rats and its influence on insulin secretion. *Acta Pharmacol. Sin.*; 25: 496-502.
233. **Lev E., Amar Z., 2002.** Ethnopharmacology survey of traditional drugs sold in the Kingdom of Jordan. *J. Ethnopharmacol.*; 82: 131-145.
234. **Li W.L., Zheng H.C., Bukuru J., De Kimpe N., 2004.** Natural medicines used in the traditional Chinese medical system for therapy of diabetes mellitus. *J. Ethnopharmacol.*; 92: 1-21
235. **Li Y., Wen S., Kota B.P., Peng G., Li G.Q., Yamahara J., Roufogalis B.D., 2005.** *Punica granatum* flower extract, a potent alphasglucosidase inhibitor, improves postprandial hyperglycemia in Zucker diabetic fatty rats. *J. Ethnopharmacol.*; 99 (2): 239-244.

236. **Lü H., Chen J., Li W.L., Ren B.R., Wu J.L., Zhang H.Q., 2009.** Hypoglycemic effect of the total flavonoid fraction from *Folium Eriobotryae*. *Phytomedicine*; 16(10): 967-971.
- Sharma B., Viswanath G., Salunke R., Roy P., 2008.** Effects of flavonoid-rich extract from seeds of *Eugenia jambolana* (L.) on carbohydrate and lipid metabolism in diabetic mice. *Food Chemistry* ; 110: 697-705.
237. **Lucia K.K., Patrick M.C., 2011.** Ethnobotanical studies of medicinal plants used by Traditional Health Practitioners in the management of diabetes in Lower Eastern Province, Kenya. *J. Ethnopharmacol.*; 139 (1) : 74-80.
238. **Lupi R., Dotta F., Marselli L., Del Guerra S., Masini M., Santangelo C., Patané G., Boggi U., Piro S., Anello M., Bergamini E., Mosca F., Di Mario U., Del Prato S., Marchetti P., 2002.** Prolonged exposure to free fatty acids has cytostatic and pro-apoptotic effects on human pancreatic islets: evidence that beta-cell death is caspase mediated, partially dependent on ceramide pathway, and Bcl-2 regulated. *Diabetes* 51(5): 1437-1442.
239. **Maatooq G., El-Sharkawy S., Affi M., Rosazza P., 1997.** C-p-Hydroxybenzoyl-glycoflavanones from *Citrullus colocynthis*. *Phytochemistry*; 44: 187-190.
240. **Macia M.J., Garcia E., Vidaurre P.J., 2005.** An ethnobotanical survey of medicinal plants commercialized in the markets of La Paz and El Alto, Bolivia. *J. Ethnopharmacol.*; 97: 337-350.
241. **Maghrani M., Michel J.B., Eddouks M., 2005.** Hypoglycaemic activity of *Retama raetam* in rats. *Phytother. Res.*; 19: 125-128.
242. **Mahabir D., Gulliford M.C, 1997.** Use of medicinal plants for diabetes in Trinidad and Tobago *Revista. Panamericana de la Salud/Pan American. J.of Public Health*; 1: 174-179.
243. **Mahmoudi Y., 1987.** La thérapeutique par les plantes communes en Algérie. Blida, Edition ANES Palais du livre ; 01 : 105.
244. **Mahop T.M., Mayet M., 2007.** En route to biopiracy? Ethnobotanical research on antidiabetic medicinal plants in the Eastern Cape Province, South Africa. *African Journal of Biotechnology*; 6(25): 2945-2952.
245. **Makoundou V., Golay A., 2007.** Résistance à l'insuline et alimentation. *Obes.* ; 2: 280-282.
246. **Marchetti P., Del Prato S., Lupi R., Del Guerra S., 2006.** The pancreatic beta-cell in human Type 2 diabetes. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*; 16 (Supp 1): S3-6.
247. **Marles R.J., Farnsworth N.R., 1995.** Antidiabetic plants and their active constituents. *Phytomedicine* 2: 13-189.
248. **Marshall J.A., Hamman R.F., Baxter J., Mayer E.J., Fulton D.L., Orleans M., Rewers M., Jones R.H., 1993.** Ethnic difference in risk factors associated with the prevalence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. The San Luis Valley Diabetes Study. *Am. J. Epidemiol.*; 137:706-718.
249. **Marzouk B., Haloui E., Akremi N., Aouni M., Marzouk Z., Fenina N., 2012.** Antimicrobial and anticoagulant activities of *Citrullus colocynthis* Schrad. leaves from Tunisia (Medenine). *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*; 6 (26): 1982-1988.
250. **Marzouk B., Marzouk Z., Décor R., Mhadhebi L., Fenina N., Aouni M., 2010a.** Antibacterial and antifungal activities of several populations of Tunisian *Citrullus colocynthis* Schrad. immature fruits and seeds. *Journal de Mycologie Médicale*; 20: 179-184.
251. **Marzouk B., Marzouk Z., Décor R., Edziri H., Halouid E., Feninad N., Aouni M., 2009.** Antibacterial and anticandidal screening of Tunisian *Citrullus colocynthis* Schrad. from Medenine. *J. Ethnopharmacol.*; 125: 344-349.
252. **Marzouk B., Marzouk Z., Fenina N., Bouraoui A., Aouni M., 2011.** Anti-inflammatory and analgesic activities of Tunisian *Citrullus colocynthis* Schrad. Immature fruit and seed organic extracts. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*; 15: 665-672.

253. **Marzouk B., Marzouk Z., Halouib E., Fenina N., Bouraoui A., Aouni M., 2010b.** Screening of analgesic and anti-inflammatory activities of *Citrullus colocynthis* from southern Tunisia. *J. Ethnopharmacol.* ; 128: 15-19.
254. **Maugendre D., Yaouanq J., Guilhem I., Campion L., Lorcy Y., Leguerrier A.M., Allannic H., 2007.** Etiologie et physiopathologie des diabètes secondaires. In: Encyclopédie Médico-chirurgicale. Endocrinologie-Nutrition. Editions scientifiques et médicales, Elsevier Masson SAS ; 10-366-D-20 : 6.
255. **Mayor P., Calle C.,1988.** Glucagons binding and lipolytic responce in isolated adipocytes from streptozotocin diabetic rats. *Japan Endocrinol.*; 35(2): 207-15.
256. **Mc Carty M.F., 2001.** Inhibition of acetyl-CoA carboxylase by cystamine may mediate the hypotriglyceridemic activity of pantetheine. *Medical Hypotheses*; 56: 314-317.
257. **McGovern T.W., 2002.** The fig-*Ficus carica* L. *Cutis*; 69:339-40.
258. **Melgarejo P., Hernandez F., Martinez, J.J., Sanchez J., Salazar D.M., 2003.** Organic acids and sugars from first and second crop fig juices. *Acta Hort.* ; 605 : 237-239.
259. **Meliani N., Dib M.E.A., Allali H., Tabti B., 2011.** Hypoglycaemic effect of *Berberis vulgaris* in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Asian Pac. J. Trop. Med.* 468-471.
260. **Merad Chiali R., 1973.** Contribution à la Connaissance de la Pharmacopée Traditionnelle Algérienne ; Thèse de Doctorat d'état en Pharmacie ; Institut Sciences Médicales: 101- 370.
261. **Merzouki A., Ed-Derfoufi F., Molero M.J., 2000.** Contribution to knowledge of Rifian traditional medicine. *Folk medicine in Ksar Lakbir (NW Morocco).* *Fitoterapia*; 71: 278-307.
262. **Meyre D., Delplanque J., Chèvre J.C., Lecoœur C., Lobbens S., Gallina S., Durand E., Vatin V., Degraeve F., Proença C., Gaget S., Körner A., Kovacs P. et al., 2009.** Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. *Nat. Genet.* 41(2): 157-159.
263. **Meziane R.K, Khemmar L., Amamou F., Yazit M., Didi A., Chabane-Sari D., 2012.** Anti-obesity and anti-hyperlipidemic effect of *Citrullus colocynthis* oil in the offspring of obese rats. *Annals of Biological Research*; 3 (5): 2486-2490.
264. **Miller L.C., Tainter M.C., 1944.** Estimation of LD50 and its Error by means of logarithmic-Probit Graph Paper. *Proceedings of Experimental Biology* 57: 261-264.
265. **Mitra S.K., Venkataranganna M.V., Sundaram R., Gopumadhavan S., 1998.** Protective Effect of HD-03, a Herbal Formulation, against Various Hepatotoxic Agents in Rats. *J. Ethnopharmacol.*; 63(3): 181-186.
266. **Mohammadi J., Naik P.R., 2008.** Evaluation of Hypoglycemic effect of *Morus alba* in an animal model. *Indian J of Pharmacoly*; 40(1):15-18.
267. **Moshi M.J., Mbwambo Z.H., 2002.** Experience of Tanzanian traditional healers in the management of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Pharmaceutical Biology*; 40: 552-560.
268. **Mukherjee P.K., Maiti K., Mukherjee K., Houghton P.J., 2006.** Leads from Indian medicinal plants with hypoglycemic potentials. *J. of Ethnopharmacol.* , ; 106: 1-28.
269. **Murakami T., Matsuda H., Inadzuki M., Hirano K., Yoshikawa M., 1999.** Medicinal foodstuffs. XVI. Sugar beet. (3): Absolute stereostructures of betavulgarosides II and IV, hypoglycemic saponins having a unique substituent, from the roots of *Beta vulgaris* L. *Chemical Pharmaceutical Bull*; 47: 1717-1724.
270. **Murray R.L., 1984a.** Alanine aminotransferase. In *Clinical Chemistry. Theory, Analysis and Correlation.* Kaplan L.A., Pesce A.J. (Ed.) CV Mosby Company St Louis; 1088-1090.
271. **Murray R.L., 1984b.** Aspartate aminotransferase. In *Clinical Chemistry. Theory, Analysis and Correlation.* Kaplan L.A., Pesce A.J. (Ed.) CV Mosby Company St Louis; 1112-1116.

272. **Murray R.L., 1984c.** Creatinine In: Clinical Chemistry; Theory, Analysis and Correlation, Kaplan, L.A., Pesce A.J. (Ed.) CV Mosby Company St Louis: 1247-1253.
273. **Najafi S., Sanadgol N., Nejad B.S., Beiragi M.A., Ehsan S., 2010.** Phytochemical screening and antibacterial activity of *Citrullus colocynthis* (Linn.) Schrad against *Staphylococcus aureus*. Journal of Medicinal Plants Research; 4(22): 2321-2325.
274. **Nakagawa K., Kishida H., Arai N., Nishiyami T., Mae T., 2004.** Licorice flavonoids suppress abdominal fat accumulation and increase in blood glucose level in obese diabetic mice. Biological Pharmaceutical Bull; 27: 1775-1778.
275. **Nammi S., Boini M.K., Lodagala S., Behara R.B.S., 2003.** The juice of fresh leaves of *Catharanthus roseus* Linn. reduces blood glucose in normal and alloxan diabetic rabbits. BMC Compl. Alternative Med.; 3(4):1-4.
276. **Narender T., Puri A., Shweta, Khaliq T., Saxena S., Bhatia G., Chandra R., 2006.** 4-Hydroxyisoleucine an unusual amino acid as antidyslipidemic and antihyperglycemic agent. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters; 16: 293–296.
277. **Natiq A.R.H., Donald A.W., Nahia J.Y., 1989.** Cucurbitacin glycosides from *Citrullus colocynthis*. Phytochemistry ; 28: 1268-1271.
278. **Naylor C.D., Sermer M., Chen E., Farine D., 1997.** Selective screening for gestational diabetes mellitus. N. Engl. J. Med.; 337 (22): 1591-1596.
279. **NDDG (National Diabetes Data Group), 1979.** Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes; 28: 1039–57.
280. **Neves J.M., Carla Matos C., Moutinho C., Queiroz G., Gomes L.R., 2009.** Ethnopharmacological notes about ancient uses of medicinal plants in Tras-os-Montes (northern of Portugal). J. Ethnopharmacol.; 124: 270-283.
281. **Newman D.J., Cragg G.M., Snader K.M., 2000.** The influence of natural products upon drug discovery. Natural Product Report ; 17: 215-234.
282. **N'guessan K., Kouassi K.É., Kouadio K., 2009.** Ethnobotanical Study of Plants Used to Treat Diabetes, in Traditional Medicine, by Abbey and Krobou People of Agboville (Côte-d'Ivoire). American Journal of Scientific Research; (4): 45-58.
283. **Nmila R., Gross R., Rchid H., Roye M., Manteghetti M., Petit P., Tijane M., Ribes G., Sauvaire Y., 2000.** Insulinotropic effect of *Citrullus colocynthis* fruit extracts. Planta Med.; 66: 418-423.
284. **Nmila R., Rchid H., Gross R., Manteghetti M., Ribes G., Petit P., Tijane M., Sauvaire Y., 2002.** Mise en évidence d'un effet insulino-stimulant de fractions de graines de coloquinte (*Citrullus colocynthis* L. Schrader). Biologie & Santé ; 2 (2) : 88-99.
285. **Nuttall F.Q., Gannon M.C., 1981.** Sucrose and disease. Diabetes Care ; 4(2) : 305-310.
286. **Ojewole J.A.O., 2006.** Analgesic, anti-inflammatory and hypoglycaemic effects of ethanol extract of *Zingiber officinale* (Roscoe) rhizomes (Zingiberaceae) in mice and rats. Phytother. Res.; 20: 764-772.
287. **Okyar A., Can A., Akev N., Baktir G., Sutlupinar N., 2001.** Effect of *Aloe vera* leaves on blood glucose level in type I and type II diabetic rat models. Phytother. Res. ; 15: 157-161.
288. **Olaniyi A. A., 1975.** A neutral constituent of *Momordica foetida*. Lloydia; 38: 361-62.
289. **Oliveira A.P., Valento P., Pereira J.A., Silva B.M., 2009.** *Ficus carica* L.: Metabolic and biological screening. Food and Chemical Toxicology ; 47(11) : 2841-2846.
290. **OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 1985.** Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva; WHO: Technical Report Series 727.
291. **OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2002a.** Diabète sucré. Aide mémoire ; N°138.
292. **OMS (Organisation mondiale de la Santé), 2002b.** Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2002–2005. Genève, WHO/EDM/TRM/2002.1: 1-63.

293. **OMS (Organisation mondiale de la santé), 1999.** Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of a WHO consultation. Geneva, WHO/NCD/NCS/99.2: 1-49.
294. **OMS (Organisation mondiale de la Santé), 2000.** Principes méthodologiques généraux pour la recherche et l'évaluation relatives à la médecine traditionnelle. WOH/TRM/2000.1 ; annexe II : 31-35.
295. **OMS (Organisation mondiale de la santé), 2011.** Diabète. Aide-mémoire ; N°312
296. **ONS Algeria, 2008.** Office National des Statistiques Algeria, Recensement General de la Population et de l'Habitat 2008 Preliminary results of the 2008 population census. Accessed on 2008-07-02.
297. **Orban J.C., Ichai C., 2008.** Complications métaboliques aiguës du diabète. Réanimation ; 17 : 761-767.
298. **Östenson C.G., 2001.** The pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: an overview. Acta Physiol. Scand.; 171: 241-247.
299. **Ouakbli A., 2003.** Le Figuier : un patrimoine génétique diversifié à exploiter. Transfert de technologie en agriculture (Maroc) ; 106 : 1-4.
300. **Oubré A.Y., Carlson T.J., King S.R., Reaven G.M., 1997.** From plant to patient: an ethnomedical approach to the identification of news drugs for the treatment of NIDDM. Diabetologia; 40: 614-617.
301. **Ozougwu J.C., 2011.** Anti-diabetic effects of *Allium cepa* (onions) aqueous extracts on alloxan-induced diabetic *Rattus novergicus*. J. Med. Plants Res. ; 5(7): 1134-1139.
302. Paris M., Hurabielle M., 1981. Abrégé de Matière médicale (Pharmacognosie). Tome1. Ed. Masson, Paris: 256-266.
303. **Patel M.B., Mishra S., 2011.** Hypoglycemic activity of alkaloidal fraction of *Tinospora cordifolia*. Phytomedicine; 18:1045– 1052.
304. **Pérez C., Canal J.R., Campillo J.E., Romero A., Torres M.D., 1999.** Hypotriglyceridaemic activity of *Ficus carica* leaves in experimental hypertriglyceridaemic rats. Phytotherapy Research; 13: 188-191.
305. **Pérez C., Canal J.R., Torres M.D., 2003.** Experimental diabetes treated with *Ficus carica* extract: effect on oxidative stress parameters. Acta Diabetologica ; 40 : 3-8.
306. **Pérez C., Dominguez E., Canal J.R., Campillo J.E., Torres M.D., 2000.** Hypoglycaemic activity of an aqueous extract from *Ficus carica* (fig tree) leaves in streptozotocin diabetic rats. Pharmaceutical Biology; 38: 181-186.
307. **Piga A., Del Caro A., Milella G., Pinna I., Vacca V., Schirru S., 2008.** HPLC analysis of polyphenols in peel and pulp of fresh figs. Acta Hortic.; 798: 301-306.
308. **Poitout V., Robertson R.P., 2002.** Minireview: Secondary beta-cell failure in type 2 diabetes--a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. Endocrinology 143(2): 339-342.
309. **Prentki M., Nolan C.J., 2006.** Islet beta cell failure in type 2 diabetes. J. Clin. Invest. ; 116(7): 1802-12.
310. **Puech A.A., Rebeiz C.A., Catlin P.B., Crane J.C., 1975.** Characterization of anthocyanins in fig (*Ficus carica* L.) fruits. Journal of Food Science; 40: 775-780.
311. **Quézel P, Santa S (1962-1963).** Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. CNRS (Paris); 2: 677.
312. **Raccah D., 2004.** Epidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. EMC-Endocrinologie; 1 : 29-42.
313. **Rahbar A.R., Nabipour I., 2010.** The hypolipidemic effect of *Citrullus colocynthis* on patients with hyperlipidemia. Pakistan Journal of Biological sciences; 13(24): 1202-1207.
314. **Rahman A.U., Zaman K., 1989.** Medicinal plants with hypoglycemic activity. J. of Ethnopharmacol.; 26: 1-55.

315. **Raj J.S., Baby J., 2011.** Pharmacognostic and phytochemical properties of *Ficus carica* Linn –An overview. Inter. J. of Pharm. Tech. Research; 3 (1): 08-12.
316. **Rajamanickam E., Gurudeeban S., Ramanathan T., Satyavani K., 2010.** Evaluation of anti-inflammatory activity of *Citrullus colocynthis*. International Journal of Current Research; 2: 67-69.
317. **Rajnerayanama K., Reddy M., Charluvadi M.R., Krishna D.R., 2001.** Bioflavonoids: Classification, pharmacological, biochemical effect and therapeutic potential. Indian Journal of Pharmacology; 33: 2-16.
318. **Raman A., Lau C. 1996.** Anti-diabetic properties and phytochemistry of *Momordica charantia* L. (Cucurbitaceae). Phytomedicine; 2: 349-362.
319. **Rashidi A.A., Nouredini M., 2011.** Hypoglycemic Effect of the aromatic water of leaves of *Ficus Carica* in normal and Streptozotocin induced diabetic rats. Pharmacologyonline; 1: 372-379.
320. **Ravi K., Rajasekaran S., Subramanian S., 2005.** Antihyperlipidemic effect of *Eugenia jambolana* seed kernel on streptozotocin-induced diabetes in rats. Food and Chemical Toxicology; 43: 1433-1439.
321. **Rico A.G. 1978.** Modèle animal et activité des médicaments. Annals of Clinical Biology; 36: 149-334.
322. **Rodier M., 2001.** Définition et classification du diabète. Médecine Nucléaire – Imagerie fonctionnelle et métabolique ; 25 (2) : 5-18.
323. **Roman-Ramos R., Alarcon-Aguilar F., Lara-Lemus A., Flores-Saenz J.L., 1992.** Hypoglycaemic effect of plants used in Mexico as antidiabetics. Arch. Med. Res.; 23: 59-64.
324. **Roman-Ramos R., Florez-Saenz J.L., Alarcon-Aguilar F.J., 1995.** Antihyper glycemic effect of some edible plants. J. of Ethnopharmacol.; 48: 25-32.
325. **Rosak C., Haupt E., Walter T., Werner J., 2002.** The effect of combination treatment with acarbose and glibenclamide on postprandial glucose and insulin profiles: Additive blood glucose lowering effect and decreased hypoglycaemia. Diabetes, Nutrition & Metabolism; 15 (3):143-151.
326. **Roy R.K., Thakur M., Dixit V.K., 2007.** Development and evaluation of polyherbal formulation for hair growth-promoting activity. J. Cosmet. Dermatol.; 6: 108-112.
327. **Rubnov S., Kashman Y., Rabinowitz R., Schlesinger M., Mechoulam R., 2001.** Suppressors of cancer cell proliferation from fig (*Ficus carica*) resin: isolation and structure elucidation. J. Nat. Prod.; 64: 993-6.
328. **Ruckebusch Y., 1981.** Physiologie, pharmacologie, thérapeutique animales, 2^{ème} Ed. Maloine S. A. Paris.
329. **Saad B., Azaizeh H., Abu-Hijleh G., Said O, 2006.** Safety of traditional Arab herbal medicine. Evidence-Based Complement. Alternat. Med.; 3(4): 433-439.
330. **Sabu M.C., Smitha K., Ramadasan K., 2002.** Anti-diabetic activity of green tea polyphenols and their role in reducing oxidative stress in experimental diabetes. J. Ethnopharmacol.; 83: 109-116.
331. **Sachon C, Cornet P., Grimaldi A., 2004.** Diagnostic du diabète. In Diabète de typeII, coordonné par Grimaldi A. EMC référence, Elsevier, Paris : 83-101.
332. **Said O., Khalil K., Fulder S., Azaizeh H., 2002.** Ethnopharmacology survey of medicinal herbs in Israel, the Golan height and the West Bank region. J. Ethnopharmacol.; 83: 251-265.
333. **Saloranta C., Hershon K., Ball M., Dickinson S., Holmes D., 2002.** Efficacy and safety of nateglinide in type 2 diabetic patients with modest fasting hyperglycemia. The Journal of clinical endocrinology and metabolism; 87 (9): 4171-4176.
334. **Sanjay M.J., 2002.** Herbal Drugs as Antidiabetics : An Overview.CRIPS;13(2): 9-13.
335. **Sauvaire Y., Petit P., Broca C., 1998.** 4-hydroxyisoleucine: a novel amino acid potentiator of insulin secretion. Diabetes; 47: 206-210.

336. **Sawaya W.N., Dagher N.J., Khalil J.K., 1986.** *Citrullus colocynthis* seeds as a potential source of protein for food and feed. *Journal-of Agricultural and Food Chemistry*; 34 (2): 285-288.
337. **Schwartz D., 1992.** Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes. 3eme edit. Paris ; Flammarion medecine-Sciences.
338. **Sebbagh N., Cruciani-Guglielmacci C., Ouali F., Berthault M.F., Rouch C., Chabane Sari D., Magnan C., 2009.** Comparative effects of *Citrullus colocynthis*, sunflower and olive oil-enriched diet in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Diabetes & Metabolism*; 35: 178-184.
339. **Seger C., Sturm S., Mair M., Ellmerer E., Stuppner H., 2005.** ¹H and ¹³C NMR signal assignment of cucurbitacin derivatives from *Citrullus colocynthis* (L.) Schrader and *Ecballium elaterium* (L.) (Cucurbitaceae). *Magn. Reson. Chem.*; 43(6): 489-91.
340. **Serraclara A., Hawkins F., Pérez C., Dominguez E., Campillo J.E., Torres M.D., 1998.** Hypoglycemic action of an oral fig-leaf decoction in type-I diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*; 39: 19-22.
341. **Shani J., Ahronson Z., Sulman F.G., Mertz W., Frenkel G., Kraicer P.F., 1972.** Potentiation of insulin action by ashes of *Atriplex halimus*. *Acta Diabetologica Latina*; 9: 814-814.
342. **Shani J., Goldschimied A., Joseph B., Ahronson Z., Sulman F.G., 1974.** Hypoglycemic effect of *Trigonella foenum graecum* and *Lupinus termis* (Leguminosae) and their major alkaloids in alloxan-induced diabetic and normal rats. *Archives Internationals de pharmacodynamie et de Therapie* ; 210:27-37.
343. **Shanmugasundaram K.R., Panneerselvam C., Samudram P., Shanmugasundaram E.R.B., 1983.** Enzyme changes and glucose utilisation in diabetic rabbits: the effect of *Gymnema Sylvestre* R Br. *J. Ethnopharmacol.*; 7: 205-34.
344. **Sharma A.K., Bharti S., Goyal S., Arora S., Nepal S., Kishore K., Joshi S., Kumari S., Arya D.S., 2011.** Upregulation of PPAR γ by *Aegle marmelos* ameliorates insulin resistance and β -cell dysfunction in high fat diet fed-streptozotocin induced type 2 diabetic rats. *Phytotherapy Research*; 25: 1457-1465.
345. **Sharma B., Salunke R., Balomajumder C., Daniel S., Roy P., 2010.** Anti-diabetic potential of alkaloid rich fraction from *Capparis decidua* on diabetic mice. *J. Ethnopharmacol.*; 127: 457-462.
346. **Sharma P.C., Bhatia V., Bansal N., Sharma A., 2007.** A review on Bael Tree. *Natural Product Radiance*; 6: 171-178.
347. **Sharma S.B., Balomajumder C., Roy P., 2008.** Hypoglycemic and hypolipidemic effects of flavonoid rich extract from *Eugenia jambolana* seeds on streptozotocin induced diabetic rats. *Food and Chemical Toxicology*; 46 : 2376-2383.
348. **Shibib B.A., Khan L.A., Rahman R., 1993.** Hypoglycemic activity of *Coccinia indica* and *Momordica charantia* in diabetic rats: depression of the hepatic gluconeogenic enzymes glucose-6-phosphatase and fructose-1,6- biphosphatase and elevation of both liver and red-cell shunt enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Biochem. J.*; 292: 267-270.
349. **Shirwaikar A., Rajendran K., Barik R., 2006.** Effect of aqueous bark extract of *Garuga pinnata* Roxb. in streptozotocin-nicotinamide induced type II diabetes mellitus. *J. Ethnopharmacol.*; 107: 285-290.
350. **Singh L.W., 2011.** Traditional medicinal plants of Manipur as anti-diabetics. *Journal of Medicinal Plants Research*; 5(5): 677-687.
351. **Singh U., Singh S., Kochhar A., 2012.** Therapeutic potential of antidiabetic nutraceuticals. *Phytopharmacology*; 2(1) 144-169.
352. **Skim F., Lazrek H.B., Kaaya A., El Amri H., Jana M., 1999.** Pharmacological studies of two antidiabetic plants: *Globularia alypum* and *Zygophyllum gaetulum*. *Therapie*; 54: 711-715.
353. **Sladek R., Rocheleau G., Rung J., Dina C., Shen L., Serre D., Boutin P., Vincent D., Belisle A., Hadjadj S., Balkau B., Heude B., Charpentier G., Hudson T.J., et al., 2007.** A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*; 445(7130): 881-885.

354. **Solomon A., Golubowicz S., Yablownicz Z., Grossman S., Bergman M., Gottlieb H.E., Altman A., Kerem Z., Flaishman M.A., 2006.** Antioxidant activities and anthocyanin content of fresh fruits of common fig (*Ficus carica* L.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*; 54: 7717-7723.
355. **Soumyanath A., 2006.** Traditional Herbal Medicines for Modern Times: Antidiabetic plants. CRC Press (Taylor Francis Group); 6: 19-82.
356. **Stalin C., Dineshkumar P., Nithiyanthan K., 2012.** Evaluation of antidiabetic activity of methanolic leaf extract of *Ficus carica* in Alloxan - induced diabetic rats. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* ; 5 (3) : 85-87.
357. **Step Wise (Algérie)-OMS, 2005.** Rapport de l'approche Step Wise -OMS, Algérie. Mesure des facteurs de risque des maladies non transmissibles dans deux zones pilotes. République Algérienne Démocratique et Populaire. Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière. Direction de la Prévention.
358. **Stonehouse A.H., Holcombe J.H., Kendall D.M., 2006.** Management of type 2 diabetes: the role of incretin mimetics. *Expert Opin Pharmacother.*; 7: 2095-2105.
359. **Stover E.W., Aradhya M.K., Crisosto C. Ferguson L., 2007.** The fig : Overview of an ancient fruit. *Hort Science*; 42(5): 1083-1087.
360. **Sturm S., Schweider P., Seger C., Stuppner H., 2009.** Analysis of *Citrullus colocynthis* cucurbitacin derivatives with HPLC-SPE-NMR. *Scientia Pharmaceutica*; 77: 254-257.
361. **Sudha P., Zinjarde S.S. , Bhargava S.Y., Kumar A.R., 2011.** Potent α -amylase inhibitory activity of Indian Ayurvedic medicinal plants. *Complementary and Alternative Medicine*; 11(5): 1-10.
362. **Sultan A., Farman U.K., Iqbal H., Murad AK., Ihsan U.K., 2010.** Evaluation of chemical analysis profile of *Citrullus colocynthis* growing in southern Areas of Khyber Pukhtunkhwa, Pakistan. *World Applied Sciences Journal*; 10: (4): 402-405.
363. **Surwit R.S., Schneider M.S., Feinglos M.N., 1992.** Stress and diabetes mellitus. *Diabetes Care*; 15(10): 1413-1422.
364. **Szkudelski T., 2001.** The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas. *Physiol. Res.*; 50: 536-546.
365. **TAHINA: Epidemiological Transition and Health Impact in North Africa, INSP: Institut National de Santé Publique, 2007.** Enquête Nationale Santé 2005. Transition épidémiologique et système de santé Projet TAHINA, (Contrat n° ICA3-CT-2002-10011). Algérie.
366. **Tahraoui A., El-Hilally J., Israili Z.H., Lyoussi B., 2007.** Ethnopharmacological survey of plants used in the traditional treatment of hypertension and diabetes in South-eastern Morocco. *J. Ethnopharmacol.*; 110: 105-117.
367. **Tan K., pillon F., 2009.** Les incrétones, une nouvelle stratégie pour traiter le diabète de type 2. *Pratique thérapeutique, Actualités pharmaceutiques* ; 481 : 21-22.
368. **Taskinen M.R., 1992.** Quantitative and qualitative lipoprotein abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes*; 41: 12-17.
369. **Thissen J.P., Buyschaert M., 2005.** Actualités dans le traitement poly-médicamenteux du diabète sucré de type 2. *Louvain Med.*; 124 : 5-13.
370. **Tielmans A., Laloi-Michelin M., Coupaye M., Virally M., Meas T., Guillausseau P.J., 2007.** Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (première partie). *Diabétologie* ; *Presse Med.*; 36 (2) : 69-78.
371. **Torres M.D., Dominguez E., Romero A., Campillo J.E., Pérez C., 1993.** Hypoglycaemic and hypolipidemic activity of an aqueous extract from *Ficus carica* in streptozotocin diabetic rats, *Diabetologia*; 36 (1): 181.
372. **Tourniaire J., 1994.** Endocrinologie. Diabète Nutrition pour le praticien. Ed. Masson SIMEP; 1^{ère} Ed.: 317-319.

373. **Trease G.E., Evans W.C., 1989.** A textbook of Pharmacognosy (13th edition) Bacilluere Tinal Ltd, London.
374. **Trevoux R., Arnal-Schnebelen B., Schnebelen J., 2000.** Interactions médicamenteuses Interactions entre les plantes médicinales et la médication traditionnelle. Actualités reproduction humaine ; VIII (1) : 28-32.
375. **Trojan-Rodrigues M., Alves T.L.S., Soares G.L.G0, Ritter M.R., 2012.** Plants used as antidiabetics in popular medicine in Rio Grande do Sul, southern Brazil. J. of Ethnopharmacol.; 139: 155-163
376. **Tron I., Piquet O., Baert A., 2002.** Toxon : manuel de toxicologie, Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie : 32-34 ; 26-27.
377. **Turpin G., 1997.** Pourquoi, Quand, Comment Traiter les Dyslipoproteinimie. Edit Masson: 166-169.
378. **Twajj H.A., Al-Badr A.A., 1988.** Hypoglycemic activity of *Artemisia herba-alba*. J. Ethnopharmacol., 24: 123-126.
379. **UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study Group), 1995.** U.K. Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. Diabetes; 44: 1249-1258.
380. **UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study Group), 1998.** Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet; 352: 837-853.
381. **Veberic R., Colaric M., Stampar F., 2008.** Phenolic acids and flavonoids of fig fruit (*Ficus carica* L.) in the northern Mediterranean region. Food Chem.; 106: 153–157.
382. **Velho G., Froguel P.H., 1997.** Génétique du diabète de type 2. Médecine thérapeutique; V.3 hs.
383. **Velho G., Byrne M.M., Clement K., Sturis J., Pueyo M.E., Blanché H., Vionnet N., Fiet J.; Passa P., Robert J.J., Polonsky K.S., Froguel P., 1996.** Clinical phenotypes, insulin secretion and insulin sensitivity in kindreds with maternally inherited diabetes and deafness due to mitochondrial tRNA^{Leu}(UUR) gene mutation. Diabetes; 45(4) : 478-487.
384. **Viala A., Botta A., 2007,** Toxicologie, Lavoisier, 2^{ème} Ed. : 03.
385. **Villa-Caballero L., Morello C.M., Chynoweth M.E., Prieto-Rosinol A., Polonsky W.H., Palinka L.A., Edelman S.V., 2010.** Ethnic differences in complementary and alternative medicine use among patients with diabetes. Complementary Therapies in Medicine; 18: 241-248.
386. **VilSBoll T. et Holst J.J., 2004.** Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. Diabetologia; 47 : 357-366.
387. **Vinson J.A., 1999.** The functional food properties of figs. Cereal Food World; 4: 82-87.
388. **Vinson J.A., Zubik L., Bose P., Samman N., Proch J., 2005.** Dried fruits: excellent in vitro and in vivo antioxidants. J. Am. Coll. Nutr.; 24(1): 44-50.
389. **Wang G., Wang H., Song Y., Jia C., Wang Z., Xu H., 2004.** Studies on anti-HSV effect of *Ficus carica* leaves. Zhong yao cai (Journal of Chinese medicinal materials) 27: 754-756.
390. **Wang J., Wang X., Jiang S., Lin P., Zhang J., Lu Y., Wang Q., Xiong Z., Wu Y., Jingjing R.J., Hongliang Y.H., 2008.** Cytotoxicity of fig fruit latex against human cancer cells. Food and Chemical Toxicology; 46: 1025-1033.
391. **Wazaify M., Afifi F.U., El-Khatteb M., Ajlouni K., 2011.** Complementary and alternative medicine use among Jordanian patients with diabetes. Complementary Therapies in Clinical Practice; 17: 71-75.
392. **Wellen K.E., Hotamisligil G.S., 2005.** Inflammation, stress, and diabetes. J. Clin. Invest. ; 115(5): 1111-1119.
393. **Wenger C. et al., 1984.** Alkaline phosphatase. In Clinical Chemistry. Theory, Analysis and Correlation. Kaplan L.A., Pesce A.J. (Ed.) CV Mosby Company St Louis; 1094-1098.

394. **West E., Simon O.R., Morrison E.Y., 1996.** Streptozotocin alters pancreatic beta-cell responsiveness to glucose within six hours of injection into rats. *West Ind. Med. J.*; 45: 60-62.
395. **Whiting D.R., Guariguata L., Weil C., Shaw J., 2011.** IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice* ; 94: 311-321.
396. **Yahata D., Nogata H., 1999.** Cultivar variations in sugar contents in the fig syconia, their parts and nodal positions. *J. Jpn. Soc. Hortic. Sci.*; 68: 987-992.
397. **Yang C.Y., Wanga J., Zhao Y., Shen L., Jiang X., Xie Z., Lianga N., Zhanga L., Chena Z., 2010.** Anti-diabetic effects of *Panax notoginseng* saponins and its major antihyperglycemic components. *J. of Ethnopharmacol.*; 130: 231–236.
398. **Yang X.M., Yu W., Ou Z.P., Ma H.L., Liu W.M., Ji X.L., 2009.** Antioxidant and immunity activity of water extract and crude polysaccharide from *Ficus carica* L. fruit. *Plant Foods Hum. Nutr.*; 64: 167-173.
399. **Yanif Z., Ellashabelsky, Schafferman D., 1999.** Colocynth : Potential arid land oil seed from an ancient cucurbit. *in: J. Janick (Ed). Perspectives on new crops and new use.* ASHS press; Alescendria VA.
400. **Young, J. B., 2010.** Diabetes, obesity, and heart failure: The new pandemic. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*; 6: 20-26.
401. **Yongchaiyudha S., Rungpitarangsi V., Bunyapraphatsara N., Chokechai-Jaroenporn O., 1996.** Antidiabetic activity of *Aloe vera* L. juice I. Clinical trial in new cases of diabetes mellitus. *Phytomedicine*; 3(3): 241-243.
402. **Yoshikawa M., Morikawa T., Kobayashi H., Nakamura A., Matsuhira K., Nakamura S., Matsuda H., 2007.** Structures of new cucurbitan-type triterpene glycosides and antiallergic constituents from *Citrullus colocynthis*. *Chem. and pharmaceutical bulletin*; 55(3): 428-434.
403. **Yoshikawa M., Yoshizumi S., Ueno T., Matsuda H., Murakami T., Yamahara J., Murakami N., 1995.** Medicinal foodstuffs. I. Hypoglycemic constituents from a garnish foodstuff "taranome," the young shoot of *Aralia elata* SEEM.: elatosides G, H, I, J, and K. *Chem. Pharm. Bull (Tokyo)*; 43(11): 1878-1882.
404. **Zaoui A., Cherrah Y., Mahassini N., Alaoui K., Amarouch H, Hassar M., 2002.** Acute and chronic toxicity of *Nigella sativa* fixed oil. *Phytomedicine*; 9: 69-74.
405. **Zaoui S., Biemont C., Meguenni K., 2007.** Epidemiology of diabetes in urban and rural regions of Tlemcen (Western Algeria)]. *Santé*; 17:15-21.
406. **Zaree A.B., Hossini F.H., Sharifabady R., Norooz-zadeh A., Emani H., Ghoshooni H., 2007.** The effect of *Citrullus colocynthis* extract on prevention/reducing streptozotocin induced diabetes in rat. *Kowsar Med. J.*; 12: 8–13.
407. **Zheng T., Shu G., Yang Z., Mo S., Zhao Y., Mei Z., 2012.** Antidiabetic effect of total saponins from *Entada phaseoloides* (L.) Merr. in type 2 diabetic rats. *J. of Ethnopharmacol.* ; 139: 814– 821.
408. **Zheng X., Zhang L., Wang W., Wu Y., Zhang Q., Feng W., 2011.** Anti-diabetic activity and potential mechanism of total flavonoids of *Selaginella tamariscina* (Beauv.) Spring in rats induced by high fat diet and low dose STZ. *J. of Ethnopharmacol.*; 137: 662– 668.
409. **Zimmet P., 1992.** Challenges in diabetes epidemiology—from west to rest. *Diabetes Care*; 15: 232-52.
410. **Ziyyat A., Legssyer A., Mekhfi H., Dassouli A., Serhrouchni M., Benjelloun W., 1997.** Phytotherapy of hypertension and diabetes in oriental Morocco. *J. Ethnopharmacol.*; 58: 45-54.
411. **Zoro A.B.I., Koffi K.K., Djè Y., 2003.** Caractérisation botanique et agronomique de trois espèces de cucurbites consommées en sauce en Afrique de l'Ouest : *Citrullus* sp., *Cucumeropsis mannii* Naudin et *Lagenaria siceraria* (Molina) Standl. *Biotechnol. Agron. Soc. Environ.*; 7 (3–4): 189-199.

Annexes

Annexe 1 : PUBLICATIONS

Sept 2009	<p>Recherche des effets anti-hyperglycémians des glycosides cucurbitacines extraits des graines de coloquinte (<i>Citrullus colocynthis</i>) sur des rats Wistar normaux et rendus diabétiques par la streptozotocine.</p> <p><i>Revue des substances Naturelles et innovation thérapeutiques</i>, N° 1(1), ISSN : 2170-0079 Page 50-52.</p> <p>Auteurs : <u>Azzi R.</u>, Djaziri R., Lahfa F.</p>
Décembre 2011	<p>Effect of saponosides crude extract isolated from <i>Citrullus Colocynthis</i> (L.) seeds on blood glucose level in normal and streptozotocin induced diabetic rats. J. Med. Plants Res. 5(31): 6864-6868.</p> <p>Journal of Medicinal Plants Research</p> <p>Auteurs : Benmehdi H., <u>Azzi R.</u>, Djaziri R., Lahfa F., Benariba N., Tabti B.</p>
Mars 2012	<p>Ethnopharmacological survey of medicinal plants used in the traditional treatment of diabetes mellitus in the North Western and South Western Algeria.</p> <p>J. Med. Plants Res.; 6(10) : 2041-2050.</p> <p>Journal of Medicinal Plants Research</p> <p><u>Azzi R.</u>, Djaziri R., Lahfa F., Sekkal F.Z., Benmehdi H., Belkacem N.</p>

Annexe 2 : COMMUNICATIONS

<p>9-10 Octobre 2011 Blida</p>	<p>Mediterranean Conference on Natural Product (MCNP'2011) Thème : Antihyperglycemic effect of ethanolic extract form seeds of <i>Citrullus colocynthis</i> in Streptozotocin diabetics rats (affichée) <u>Azzi R., Djaziri R., Lahfa F.</u></p>
<p>12-13 Mai 2011 Mohammedia (Maroc)</p>	<p>Symposium International sur les Plantes Aromatiques et Médicinales (SIPAM4) Thème : Enquête ethnobotanique des plantes antidiabétiques utilisées traditionnellement dans la région de Maghnia (Ouest Algerie) (affichée) <u>Azzi R., Djaziri R., Lahfa F.</u></p>
<p>9-11 Avril 2010 Nabeul (Tunisie)</p>	<p>5^{ème} Rencontre Scientifique de l'Association Tunisienne de la Nutrition Thème : Recherche d'effet anti-hyperglycémiant d'extrait brut aqueux des fruits des figes (<i>Ficus carica</i>) sur des rats Wistar normaux et diabétiques (Orale). <u>Azzi R., Lahfa F., Djaziri R.</u></p>
<p>5-6-7 Mai 2009 Tlemcen</p>	<p>Séminaire scientifique international l'agronomie, l'environnement et biotechnologie Thème : Etude de la toxicité aigüe, détermination des doses létales DL50 et DL100, des saponosides et des glycosides cucurbitacines extraits des graines de la coloquinte (<i>Citrullus colocynthis</i>) chez les souris de laboratoire (<i>Mus musculus</i>). (affichée) <u>Azzi R., Lahfa F., Djaziri R.</u></p>
<p>13-14 Mai 2008 Sidi Bel Abbas</p>	<p>Séminaire national sur l'alimentation et santé (SNAS) Thème : recherche des effets anti hyperglycémiant des glycosides cucurbitacines extraits des graines de coloquinte (<i>Citrullus colocynthis</i>) sur des rats normaux et rendus diabétiques par la streptozotocine. (orale) <u>Azzi R., Djaziri R., Lahfa F.</u></p>
<p>22-23 Avr 2008 Mascara</p>	<p>1^{er} colloque international sur les substances naturelles et innovations thérapeutiques Thème : recherche des effets anti hyperglycémiant des glycosides cucurbitacines extraits des graines de coloquinte (<i>Citrullus colocynthis</i>) sur des rats normaux et rendus diabétiques par la streptozotocine. (affichée) <u>Azzi R., Djaziri R., Lahfa F.</u></p>
<p>15-16 Avr 2008 Tlemcen</p>	<p>Biologie et santé Thème : recherche d'effet anti-hyperglycémiant d'alcaloïdes totaux et des glycosides cucurbitacines extraits des graines de coloquinte après une hyperglycémie provoquée par voie orale chez les rats wistar (affichée) <u>Azzi R., Djaziri R., Lahfa F.</u></p>
<p>24-25 Nov 2007 Oran</p>	<p>Bio Tech World 2007 Thème : Contribution à la recherche des effets antidiabétiques des alcaloïdes totaux extraits des graines de coloquinte (<i>Citrullus colocynthis</i>) sur des rats wistar rendus diabétiques par la streptozotocine. (affichée) <u>Azzi R., Djaziri R., Lahfa F.</u></p>

Annexe 3 : Questionnaire Diabète

1-Identification

N° :.....

Prénom :.....

Sexe :..... Age :..... Poids :.....

Adresse : Ville :..... Wilaya :.....

2-Information sur diabète

Quelle est la date du diagnostic de diabète :.....

Type de diabète

Diabète type 1

Diabète gestationnel

Diabète type 2

Autres types

Quels traitements suivez-vous ?

Diététique

insulinothérapie

Antidiabétiques oraux (précisez la classe utilisée :.....)

Avez-vous souffert de :

Trouble de la vue

Trouble cardiaque et de circulation

Trouble rénaux

Hypertension artérielle

3- Information sur les plantes antidiabétiques

Connaissez- vous des plantes traditionnelles pour le traitement de diabète ?

Oui

Non

Si oui, les quelles ?.....

Utilisez-vous les plantes traditionnelles pour traiter le diabète ?

Oui

Non

Si oui, les quelles ?.....

Pensez-vous que les plantes médicinales sont les efficaces que les autres traitements commercialisés ?

Oui

Non

Date de questionnaire :..... réalisé
par :..... Source d'information :

Annexe 4 : Préparation des réactifs pour tests Phytochimiques

Réactif de Dragendorff

(Tétraiodobismuthate de potassium) ou appelle aussi réactif à l'iodobismuthate de potassium

- ❖ **Solution A** : Dissolve 0.5g de bismuth nitrate ($\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$) dans 20 ml d'acide acétique 20% ;
- ❖ **Solution B** : 5ml de KI préparée à 40% dans l'eau distillé ;
- ❖ Mélanger A et B et Ajuster à 100ml par l'eau distillé.

Réactif de Mayer

- ❖ **Solution A** : 1.358g de chlorure de mercure HgCl_2 sont dissous dans 60 ml d'eau distillée ;
- ❖ **Solution B** : 5g d'iodure de potassium KI sont dissous dans 10ml d'eau distillée ;
- ❖ Les solutions A et B sont mélangées extemporanément et le volume final est ajusté à 100ml avec d'eau distillée.

Réactif de Wagner

- ❖ 2g de KI et 1,27g de I sont dissous dans 75ml d'eau distillée, puis ajustés à 100ml avec d'eau distillée.

Liqueur de Fehling

- ❖ **Solution A** : solution de sulfate de cuivre à 40 g/l ;
- ❖ **Solution B** : 200 g de tartrate de potassium-sodium et 150 de NaOH pour 1 litre d'eau distillée ;
- ❖ Mélanger les deux solutions à volumes égaux (à mélanger juste avant l'emploi).

Annexe 5 : Valeurs usuelles de quelques paramètres biochimiques sériques chez le rat Wistar males âgés de 8 à 16 semaines d'après

Tableau : tableau référence des valeurs usuelles de quelques paramètres biochimiques sériques chez le rat Wistar males âgés de 8 à 16 semaines d'après [Giknis et Clifford, 2008; CHARLES RIVER, 1982].

Paramètres	Unité	Minimum	Maximum	Moyenne
TGO (AST)^b	U/L	39	92	64
TGP (ALT)^b	U/L	17	50	32
ALP^b	U/L	39	216	123
Créatinine^a	g/l	0,2	0,5	0,3
Cholestérol total^a	g/l	0,37	0,85	0,58
Triglycéride^a	g/l	0,20	1,14	0,44
glucose^a	g/l	0,38	1,20	1,00

^a : Giknis et Clifford, 2008 ; ^b : CHARLES RIVER, 1982