



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



Université Dr. MOULAY TAHAR-Saida-
Faculté des sciences
Département de Biologie

Laboratoire de Biotoxicologie, Pharmacognosie et Valorisation Biologiques des
Plantes (LBPVBP)

Mémoire présenté en vue l'obtention du diplôme:

Master en Biologie

Spécialité : Biochimie et Physiologie Cellulaire

Thème

**Contribution à l'étude de l'effet antidiabétique
de l'extrait hydro-méthanolique d'*Artemisia
judaica* chez le rat Wistar rendu diabétique par
la streptozotocine**

Présenté par : M^{elle}. BENOUIS Fatima

M^{me}. ABERROU Imen

Soutenue publiquement le 25/06/2016

Devant le jury :

KEBIR Tahar	Maitre de conférences B	Président
ADLI Djallal Eddine Houari	Maitre de conférences B	Examineur
HALLA Noureddine	Maitre assistant A	Encadreur

Année Universitaire : 2015-2016



Remerciement

Nous remercions tout d'abord notre **DIEU**, tout puissant de nous avoir donné le courage, la santé ainsi que la conscience d'avoir pu terminer nos études.

Nous tiens à remercier Mr **.HALLA Noureddine**, Maitre assistant classe A à l'Université de Saïda, notre directeur de mémoire pour avoir accepté de diriger ce travail, et nous tenons également à lui exprimer mes reconnaissances pour sa grande disponibilité, sa rigueur scientifique et ses précieux conseils qui ont fait progresser ce travail, et nous lui exprimons nos profonde respect et gratitude, nous remercions vivement d'avoir nous mettre sur les rails de la recherche son aide, ses orientations, ses suggestions, ses conseils et ses critiques constructives, il nous avons vraiment aidé à élaborer cette mémoire. Nous lui remercies pour les nombreux sacrifices qu'il a consentis à l'aboutissement du présent travail qu'il a suivi patiemment, surtout avec le professionnalisme qu'on lui connaît et également pour tous les partages scientifiques, nous lui rends le témoignage de toute nos reconnaissances.

Nous exprimons notre reconnaissance à **Mr. KEBIR Tahar**, Maitre de Conférences classe B à l'université de Saïda, pour avoir accepté présider le jury

Nous tenons à remercier aussi **Mr. ADLI Djallal Eddine Houari**, Maitre de Conférences classe B à l'université de Saïda, pour avoir accepté d'examiner ce travail de master.

Que toutes les personnes qui, à divers degrés, ont donné un coup de pousse à cette étude acceptent nos sincères remerciements.

Merci à vous tous et à tous ceux que nous n'avons pas mentionnés mais auxquels nous pensons très fort.

Merci à tout le staff pédagogique et administratif du département de biologie d'Ain El Hadjar de l'Université de Saïda.



Dédicace

A mes très chères mères

Tu es l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de nous encourager et de priée pour nous. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A nos pères

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour notre éducation. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consenti pour notre formation.

A nos frère set nos sœurs.

Vous vous êtes dépensés pour nous sans compter. En reconnaissances de tous les sacrifices consentis par tous et chacun pour nous permettre d'atteindre cette étape de notre vie.

A nos tantes et nos amies.

Fatima et Imen

Résumé :

Le diabète sucré est une maladie très fréquente dans le monde entier et l'un des problèmes majeurs de santé en Algérie. Selon l'OMS, le diabète sera la 7^e cause de décès dans le monde. Il est traité par l'insuline et les antidiabétiques oraux qui peuvent causer des effets secondaires graves.

Le présent travail a pour objectif l'étude de l'effet antidiabétique de l'espèce: *Artemisia judaica* L. chez le rat Wistar rendu diabétique par la streptozotocine. Cette plante est une herbe utilisée contre le diabète sucré dans la médecine traditionnelle. Nous avons préparé des différents extraits (hydrométhanolique, acétate d'éthyle et hexanique) et puis un screening phytochimique pour chacun d'eux. L'extrait le plus riche en polyphénols a été choisi pour les tests de l'effet antidiabétique. Les rats sont rendus diabétiques par l'injection de 60mg/kg de la streptozotocine.

Les résultats montrent la présence de plusieurs familles chimiques dans les extraits. L'extrait hydro-méthanolique représente l'extrait le plus riche en polyphénols (0.225 ± 0.039 mg EAG/g MS). Une dose de 500 mg/kg de notre extrait a réduit significativement l'hyperglycémie à jeun de (3.8 ± 0.60 g/l à 1.58 ± 0.25 g/l) et améliore la tolérance orale des rats au glucose.

Mot clés : diabète ; *Artemisia judaica*; extrait hydro-méthanolique ; streptozotocine, Phytochimie.

Abstract:

Diabetes mellitus is a common disease worldwide and one of the major health problems in Algeria. According to WHO, diabetes is the seventh leading cause of death worldwide. It is treated by insulin and oral medications that can cause serious side effects.

This work aims to study the antidiabetic effect of the species: *Artemisia judaica* L. of Wistar rats made diabetic with streptozotocin. This plant is an herb used against diabetes mellitus in traditional medicine. We have prepared different extracts (hydromethanol, ethyl acetate and hexane) and then a phytochemical screening for each of them. The extract richest in polyphenols was chosen for the tests of the antidiabetic effect. The rats were made diabetic by injection of 60 mg / kg of streptozotocin.

The results show the presence of several chemical families in the extracts. The hydromethanoic extract is the richest extract in polyphenols (0.225 ± 0.039 mg EAG / g MS). A dose of 500 mg / kg of our extract significantly reduced fasting of (3.8 ± 0.60 g/l to 1.58 ± 0.25 g/l) and enhances oral tolerance in rats to glucose.

Keywords: diabetes; *Artemisia judaica*; extract hydro-methanol; streptozotocin, Phytochemistry.

الملخص:

يعتبر داء السكري من الأمراض الأكثر انتشارا في جميع أنحاء العالم ويعد واحدة من المشكلات الصحية الرئيسية في الجزائر . وفقا لمنظمة الصحة العالمية، فإن مرض السكري سيصبح السبب الرئيسي السابع للوفاة في العالم. في السنوات القادمة. يتم علاج السكري باستعمال الأنسولين والأدوية المتناولة عن طريق الفم والتي يمكن أن تسبب في آثار جانبية خطيرة.

يهدف هذا العمل إلى دراسة تأثير النوع النباتي *Artemisia judaica* L. على مرض السكري عند جرذان من نوع Wistar المصابة بداء السكري بفعل الستيروتوزوسين . هذا النبات هو عشب يستخدم ضد مرض السكري في الطب التقليدي .قمنا بإعداد مستخلصات مختلفة (المائي-الميثانولي، خلات الإيثيل والهكسان) ثم قمنا بالفحص الكيميائي النباتي لكل منهما .وقد تم اختيار المستخلص الأغني في مادة البوليفينول للاختبارات على تأثير الفعل المضاد لمرض السكري . تم تحريض السكري عند الجرذان باستعمال جرعات حقن ذات تركيز 60 ملغ/كغ من الستيروتوزوسين.

أظهرت النتائج وجود العديد من العائلات الكيميائية في المستخلصات .بحيث تم اختيار المستخلص المائي- الميثانولي كأغني واحد من مادة البوليفينول (0.039 ± 0.225 ملغ EAG / غ MS . إن جرعة من 500 ملغم / كغم من المستخلص أدت إلى انخفاض كبير في معدل السكر بالدم بعد الصيام من 0.60 ± 3.8 غ/ل الى 0.25 ± 1.58 غ/ل ، ويحسن من الإستهلاك الجيد للغلوكوز عن طريق الفم عند الجرذان.

الكلمات المفتاحية: داء السكري، *Artemisia judaica* ، المستخلص المائي-الميثانولي، الستيروتوزوسين، كيمياء النبات.

Sommaire

Sommaire	I
Liste des figures	VII
Liste des tableaux	IX
Liste d'abréviation.....	X
Introduction générale	1

1èrePartie : Synthèse bibliographique

CHAPITRE I :Généralités sur le diabète sucré

1-definition.....	6
2-.epidemiologie	7
3-classification	8
3-1.le diabete insulinodepandant (type1)	8
3-1-1. diabete de type 1 auto immun.....	10
3-1-2.diabet de type 1 idiopathique.....	10
3-2.le diabete non insulinodepandent (typ2).....	10.
3-3.diabete gestationnel.....	10
3-4.diabete secondaire	10
4-.critere de diagnostique.....	11

5-physiopathologie	12
5-1.diabete de type 2.....	12
5-2. diabete de type 1.....	13
6-etiologie.....	14
7-complication.....	15
7-1 complication aigue du diabete.....	15
7-2. complication chronique du diabete.....	15
7-2-1.macroangiopathie.....	16
7-2-2.microangiopathie.....	16.
7-2-2-1.retinopathie diabetique.....	16
7- 2-2-2.la nephropathiediabetique.....	17
7-2-2-3.neuropathie diabetique.....	18.
8-traitement.....	19
8-1.dietetique et hygiene de vie	19
8-2 traitement non medicamenteuse.....	21
8-3 .traitement medicamenteuse.....	22
8-3-1.traitement oraux diabetique.....	22
8-3-1-1.insulinosensibilisateur.....	22
8-3-1-2.insulinosecreteure.....	23.
8-3-1-3..hinibiteur des alpha glucosidase.....	23

Chapitre II : Plantes antidiabétiques

1-introduction.....26

2-historique.....27

3-ethnopharmacologie et ethnobotanique.....28

4-plantes antidiabetiques.....29

 4-1-.dans le monde.....29.

 4-2-.En algerie.....30

5-mode d'action des plantes antidiabetiques.....30.

6-principe actif hypoglycemiant des plantes antidiabetiques31

 6-1.les composés phénoliques.....32

 6-2.les terpenes.....33

 6-3.les alcaloides 34

 6-4.les saponosides.....35

 6-5.les polysaccharides..... 36

Chapitre III : Plantes étudiées

1-generalité.....38.

2-étude botanique.....	40
2-1.systematique de la plante (<i>Artemisia judaica</i> L ssp. <i>sahariensis</i>).....	40
2-2.description morphologique.....	40
3-habitat et repartition géographique.....	42
4-domaine d'utilisation de plante	44

2ème Partie : Partie expérimentale

Matériels et Méthodes

1- Matériel.....	47
1-1.Matériel végétal.....	47
1-1-1.Recollte et séchage.....	47.
1 -2. Matériel animal	49
1.2.1 Les animaux d'expérimentation	49
1-méthode.....	50
2-1.Préparation des extraits.....	50
2-1-1. Préparation de l'extrait hydro-méthanolique.....	50
2-1-2. Préparation de l'extrait hexaniques.....	50
2-1-3. Préparation de l'extrait d'acétat d'éthyl	50.
2-1-4. préparation d'extrait aqueux.....	50
2.1.5. récupération d'extrait	51

2-2. screening phytochimique.....	51
2-2-1. Les alcaloïdes.....	51
2-2-2. Les substances polyphénoliques.....	51
2-2-3. Les saponines: Indice de mousse.....	52.
2-2-4. Stéroïls et triterpènes.....	52.
2-2-5. Les composés réducteurs.....	52
2-3. Dosage des composés phénoliques	53
2-4. Effet antidiabétique d' <i>Artémisia judaica</i>	53
2-4-1. Induction du diabète expérimental	54
2-4-2 . Traitement des animaux.....	54
2-4-3 . Mesure du poids corporels et dosage de glycémie.....	54
2-4-4. Dosage des paramètres biochimiques du sang	55

Résultat et discussion

1-Préparation des extraits.....	60
1-1 .Rendement d'extrait.....	60
2- Screening phytochimique des extraits d' <i>artemisia judaica</i>	61
3- Dosage des composés phénoliques	62
4- Effet antidiabétique d' <i>Artémisia judaica</i>	64
4-1.Changement du poids corporel.....	64
4.2. Dosage de glucose.....	66

4.3. Paramètres biochimiques du sang (profil lipidique).....67

DISCUTUION GENERAL

1-Rendement d'extrait.....70

2-Screening phytochimique des extraits d'*Artemisia judaica*.....70

3- Dosage des des polyphénols totaux.....71

4- Effet antidiabétique d'*Artémisia judaica* sur des rats Wistars71

Conclusion générale.....80

Références bibliographique.....82

Annexes..... 92

Liste des figures

Figure 01 : les principales class de flavonoides.....	33
Figure 02 : Les structures de quelque terpènes.....	35
Figure 03 :Pâturage d'armoise (<i>A. judaicu sahariensis</i>) dans l'Assekrem (Ahaggar).....	39
Figure04 : <i>Artémisia judaica</i> –Algérie-tassili n'ajjer.....	41
Figure05 : <i>Artémisia judaica</i> –Algérie-tassili n'ajjer... ..	41
Figure06 : <i>Artémisia judaica</i> –Algérie-tassili n'ajjer oued sersouf	42
Figure 07 : <i>Artémisia judaica</i> –Algérie-tassili n'ajjer	42
Figure 08 : <i>Artémisia judaica</i> –Algérie-hoggar.....	43
Figure 09 : <i>Artemisia judaica</i> –Algérie-tassili n'ajjer	43
Figure 10 : <i>Artemisia judaica</i> –Algérie-oued Assassou	44
Figure 11 : Carte géographique représente la zone d'étude Tamanghasset in Ahaggar	48
Figure 12 : La partie aérienne de la plante <i>Artemisia judaica</i>	49
Figure 13 : Courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage des polyphénols totaux...	63

Figure 14 : Effet de l'extrait d'*Artemisia judaica* sur le poids corporel. (0.5g / kg pendant 17 jours).....65

Figure15:Influence de l'administration de l'extrait d'*Artémisia judaica* sur la glycémie des différents groupes de rats (0.5 g/kg pendant 17 jours).....66

Figure16 : Influence de l'administration de l'extrait d'*Artemisia judaica* sur la concentration sérique du cholestérol total (0.5 g/kg pendant 17 jours).....68

Figure 17: Influence de l'administration de l'extrait d'*Artémisia judaica* sur la concentration sérique de triglycérides (0.5 g/kg pendant 17 jours).....68

Liste des tableaux

Tableau(01): Classification étiologique du diabète sucré.....	09
Tableau (02) : Les critères de diagnostiques du diabètes.....	12
Tableau(03) Quelques études ethnobotaniques sur les plantes antidiabétiques dans différentes régions du monde	30
Tableau(04): Origine et caractéristique du matériel végétal.....	48
Tableau(05) : Rendements massiques d'extrait d' <i>Artémisia judaica</i>	60
Tableau(06) : Composition phytochimique des extraits d' <i>Artemisia judaica</i>	61
Tableu07: Contenus en polyphénols d'extrait d' <i>Artemisia judaica</i>	63

Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
H₂SO₄	Acide sulfurique
NH₄OH	Ammoniaque
ADP	Adénosine diphosphate
ATP	Adénosine triphosphate
ADA	American Diabetes Association
CHE :	Cholestérol estérase
CHOD:	Cholestérol Oxydase
°C	Degré Celsius
DO	Densité Optique
EAG	Equivalent acide gallique
g	Gramme
HbA_{1c}	Hémoglobine glyquée
HLA	Human leukocyte antigen
HNF-1α	Hyperplasie nodulaire focale
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie oral
IPF-1	Insulin promoter factor 1
J.C	Jésus Christ
MS	matière sèche
μl	microlitre
μg	microgramme
ml	milliliter
nm	nanomètre

NDDG	National Diabetes Data Group
NGSP	National Glycohemoglobin Standardisation Program
NAD	nicotinamide adénine dinucléotide
OMS	Organisation mondiale de la santé
POD	Peroxydase
PT	Polyphénols totaux
PH	Potentiel d'Hydrogène
STZ	Streptozotocine
TG	Triglycéride
UNESCO	United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization
UV	ultra violette
WHO	World Health Organization

Introduction

général

Le diabète sucré est une cause principale de morbidité et de mortalité chez l'homme (**Steppan et al; 2001**). Le diabète est un syndrome caractérisé par une hyperglycémie, qui provoque des complications aux yeux, les reins et les nerfs. le diabète peut être lié à une déficience absolue de sécrétion d'insuline (diabète insulino-dépendant ou de type 1) ou lié à une résistance périphérique à l'insuline (déficit relatif de sécrétion, diabète de type 2 ou diabète gras).

Le diagnostic clinique de diabète est souvent proposé par la présence de symptômes et glycosurie hyperglycémique, et une glycémie à jeun de 1,26 g/l (7mmol/l) ou plus (**Grimaldi et Heurtier; 2001**), ou une glycémie deux heures après une charge de 75 g de glucose supérieure à 2 g/l (11,1mmol/l) (**DDDMIH; 2006**).

Le nombre de personnes atteintes de diabète ne cesse de croître de façon très alarmante. En 2012, le diabète a été la cause directe de 1,5 million de décès, dont plus de 80% sont survenus dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. L'OMS prévoit qu'en 2030, 300 millions d'adultes atteints de diabète sont attendus et le diabète sera la 7^e cause de décès dans le monde (**OMS, 2016**).

En Algérie, le nombre de diabétiques s'élèverait à environ 4 millions (**Sanhadji; 2015**). Néanmoins, on parle de 1 million d'enfants, de 0 à 15 ans, touchés par le diabète, du type 1 (DT1) (**Lacete; 2012**).

L'approche ethnopharmacologique est d'une grande importance dans ce domaine. Elle permet de recenser les remèdes antidiabétiques et de constituer une base de plantes médicinales. Les informations ethnobotaniques recueillies dans plusieurs régions du monde estiment que plus de 1200 espèces végétales sont utilisées pour leurs propriétés hypoglycémiantes. (**Bailey ; Day ;1989; Marles , Farnsworth ; 1995**)

Plusieurs nouvelles classes thérapeutiques sont venues enrichir la pharmacopée du diabète au cours de la dernière décennie. L'approche thérapeutique fait appel à l'hygiène de vie et trois grandes classes d'hypoglycémiantes oraux, mais ces

traitements actuels du diabète vise à soigner et non à guérir la maladie. (**Richard et al ; 2008**)

Alors, la médecine traditionnelle basée sur l'utilisation des plantes médicinales pour le traitement de nombreuses maladies. Les pratiques de la médecine traditionnelle varient grandement d'un pays à l'autre et d'une région à l'autre. 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, on estime que plus de 80 espèces sont utilisés en Algérie contre le diabète.(**Belouad ;1998 ;Mahmoudi ;1986**)

Pour cela, notre présent travail constitue une recherche de l'effet de l'extrait hydro-méthanolique de la partie aérienne d'*Artimisia judaica* sur des rats Wistars rendus diabétiques. L'espèce *Artimisia judaica* est connue sous le nom arabe de "shih sahrawi" est une herbe utilisée par la population algérienne contre plusieurs maladies dont le diabète sucré. De plus, un screening phytochimique a été fait suivi par un dosage des polyphénols totaux.

Le diabète est induit chez le rat male et femelle Wistar par la streptozotocine qui provoque une perturbation physiologique caractérisée par une hyperglycémie chronique. Aussi, pour l'évaluation de l'activité biologique, nous nous sommes basés sur trois paramètres, la glycémie, poids corporelle et le profil lipidique.

Chapitre I :
Généralités sur le
diabète

1. Définition :

Le diabète sucré, ou diabète tout simplement, est un nom collectif qui désigne, selon sa définition la plus récente « 1997 », « un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie résultant de défauts de la sécrétion ou de l'action de l'insuline, ou des deux conjuguées » (**Expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus ;1997**) Cette hyperglycémie est associée, à des degrés divers et par des mécanismes encore mal connus, à des complications à long terme, touchant en particulier les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux sanguins.(**Alberti ; Zimmet ; 1998**).

Le diabète se définit aussi par une hyperglycémie chronique, soit une glycémie à jeun supérieure à 1,26g/l (7mmol/l) (**Grimaldi ; Heurtier ;2001**),ou une glycémie deux heures après une charge de 75 g de glucose supérieure à 2g/l (11,1mmol/l)(**Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia ; 2006**).

Cette définition repose en fait sur plusieurs études épidémiologiques prospectives qui ont montré de façon convergente que lorsque la glycémie à la deux éme heure de l'HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale) est supérieure ou égale à 2g/l, il existe un risque de survenue dans les 10 à 15ans qui suivent une rétinopathie diabétique. Dans la mesure où une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26g/l correspond à une glycémie à la deux éme heure de l'HGPO supérieure ou égale à 2g/l.(**Grimaldi ;Heurtier ;2001**).

L'association américaine du diabète (American Diabetes Association-ADA) vient d'adopter la possibilité de définir le diabète par une hémoglobine glyquée (HbA1c) supérieure ou égale à 6,5 % sous réserve d'un dosage certifié NGSP (National Glycohemoglobin Standardisation Program) (**American Diabetes Association Clinical practice recommandations ;2011**).

Néanmoins, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) n'a pas suivi la décision de l'ADA pour plusieurs raisons : absence de disponibilité du dosage de l'HbA1c

dans certains pays sous-développés, coût plus élevé, résultat pas toujours fiable. (**Grimaldi ; Sachon C ; 2009**).

2. Epidémiologie :

Le diabète est en augmentation rapide dans toutes les parties du monde, au point qu'il a maintenant atteint des proportions épidémiques. La prévalence du diabète augmente d'environ 6% par an (**Beaudeau; 2005**) Dans les pays industrialisés où la population est vieillissante, la combinaison d'une augmentation de la prévalence de l'obésité et du vieillissement démographique provoque une croissance de la prévalence du diabète (**OMS ; 2010**). Malgré l'envergure de cette maladie et les risques élevés qui en découlent, il est encore difficile d'estimer précisément sa prévalence. Au niveau mondial, la prévalence du diabète a été estimée à de 124 millions d'individus diabétiques dans le monde, et 221 millions d'individus affectés sont prévus pour 2010 (**Jenkins ;2007 ; Peppa ; 2005**) alors que les perspectives à l'horizon 2025 s'orientent vers une prévalence mondiale de 300 millions d'adultes atteints de diabète (**Werstuck ; 2006**). selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS). 90% des cas de diabète sont des patients diabétiques de type 2. En Algérie, le nombre de diabétiques s'élèverait à environ 4 millions (**Pr .Kamel Sanhadji ; 2015**) néanmoins, en Algérie, on parle de 1 million d'enfants, de 0 à 15 ans, touchés par le diabète, du type 1 (DT1). (**LACETE;2012**)

Le diabète reste la première cause médicale de cécité avant 50ans dans les pays développés. On estime à 2 % le pourcentage des diabétiques qui deviendront aveugles et à 10 % le taux de ceux qui seront malvoyants. On comptabilise chaque année aux États-Unis 5 000 à 10 000 nouveaux cas de cécité dus au diabète (**.Ricci et al ; 2010**)

Le diabète sucré représente un groupe hétérogène de maladies métaboliques qui touche aujourd'hui 150 millions de personnes, sur tous les continents, soit environ 3% de la population mondiale. Il se caractérise par une hyperglycémie résultant d'un défaut de sécrétion, d'action de l'insuline ou de ces deux anomalies associées. Il est responsable de 9% de la mortalité totale, tuant chaque année 4

millions de malades ce qui prend les proportions d'une véritable épidémie La prévalence du diabète augmente d'environ 6% par an dans les pays industrialisés (Beaudeau;2005), il y avait une estimation de 124 millions d'individus diabétiques dans le monde, et 221 millions d'individus affectés sont prévus pour 2010 (Jenkins ;2007), alors que les perspectives à l'horizon 2025 s'orientent vers une prévalence mondiale de 300 millions d'adultes atteints de diabète (Werstuck ; 2006)

3. Classification :

Un comité international d'experts, sous l'égide de l'American Diabètes Association (ADA), fut établi en mai 1995 avec comme objectif de réviser les critères diagnostiques et la classification du diabète sucré qui avaient été proposés en 1979 par le National Diabètes Data Group (NDDG), rattaché à l'ADA, et validés en 1980 par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (**National Diabètes Data Group Classification and diagnostics of diabètes ;1979 ; World Health Organization ; 1980**); cette classification avait été modifiée légèrement en 1985, essentiellement par l'addition du diabète lié à la malnutrition (**World Health Organization Diabetes ;1985**)En juin 1997, lors de la dernière réunion de l'ADA, ont été présentés la nouvelle classification(**The expert committee. ;1997**), Cette classification proposée du diabète est illustrée dans le **Tableau 01**.

Les termes du diabète insulino-dépendant et diabète non insulino-dépendant ne sont plus utilisés et sont remplacés respectivement par diabète de type 1 et diabète de type 2.

3.1. Diabète insulino-dépendant (type 1) : qui survient le plus souvent avant l'âge de 20ans (Scheen ; Van Winkel ; 2008) ce type correspond à la destruction de la cellule β pancréatique aboutissant habituellement à une carence absolue en insuline. Ce type de diabète représente 5 à 10% de tous les diabètes diagnostiqués (Peter-Riesch et al ; 2002). On distingue le diabète de type 1 auto-immun et le diabète de type 1 idiopathique.

Tableau1: Classification étiologique du diabète sucré.(Rodier M ; 2001)

1. Diabète de type 1	A) d'origine immuologique B) idiopathique
2. Diabète de type 2	
3. Diabètes spécifiques(secondaires)	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Défauts génétiques de la fonction des cellules β 	<ul style="list-style-type: none"> a) Chromosome12,HNF-1a (anciennement MODY 3: Maturity Onset Diabetes of the Youth) b) Chromosome7,glucokinase (anciennement MODY 2) c) Mutation de l'ADN mitochondrial
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabètes Pancréatiques 	<ul style="list-style-type: none"> Pancréatite Traumatisme Cancer du pancréas
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabètes Endocrinopathies 	<ul style="list-style-type: none"> Acromegalie Syndrome de cushing hyperthyroïdie
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabètes induits par Médicamenteus/Toxiques 	<ul style="list-style-type: none"> Glucocorticoïdes Hormone thyroïdienne Diazoxide
3. Diabète gestationnel	apparaît chez 2 à 4% des femmes au cours de la grossesse

❖ Diabète de type 1 auto-immun :

Cette forme de diabète, dénommée auparavant diabète insulino-dépendant, est la conséquence d'une destruction progressive des cellules β pancréatiques par un processus auto-immun à médiation cellulaire (Atkinson ; MacLaren ; 1994) . Ce processus survient sur un terrain génétique de susceptibilité et il est associé à la présence d'autoanticorps (les autoanticorps anticellules d'îlot ou ICA) dirigés vers des autoantigènes de la cellule β pancréatique (Boitard ; 2002).

❖ Diabète de type 1 idiopathique :

Chez certains patients présentant un diabète de type 1 typique avec nécessité vitale d'un traitement insulinique, les marqueurs d'auto-immunité anticellules d'îlot sont absents (expert committee on the diagnosis and classification of diabetes ; 1997).

3.2. Diabète non insulino-dépendant (type 2) :

Le diabète de type 2 est le plus fréquent, touchant jusqu'à 5 % de la population adulte, qui survient le plus souvent après l'âge de 50ans et représente 90 % des diabètes (Scheen ; Van Winkel ; (2008). Le diabète de type 2 est une maladie caractérisée par insulino-résistance (moindre sensibilité tissulaire à l'action de l'insuline) (Alberti ; Zimmet; 1998).

3.3. Diabète gestationnel :

Le diabète gestationnel apparaît chez 2 à 4% des femmes au cours de la grossesse. Il est caractérisé par une intolérance au glucose et une insulino-résistance (due à la production d'hormones placentaires) entraînant une hyperglycémie qui peut parfois avoir des conséquences néfastes aussi bien sur le bébé que sur la mère. (Alberti ; Zimmet; 1998).

3.3. Diabètes secondaires :

Les diabètes secondaires résultent d'une pathologie ou d'un traitement associés directement responsables de l'hyperglycémie. Plusieurs formes existent:

- Génétiques - diabète de type MODY : Maturity Onset Diabetes of the Youth
- Pancréatopathies - pancréatites, néoplasies, mucoviscidose, hémochromatose,
- Endocrinopathies responsables d'une hypersécrétion d'hormone hyperglycémiant (cortisol, hormone de croissance, glucagon, hormones thyroïdiennes, phéochromocytome) (**Alberti ; Zimmet ;1998**).

4. Critère du diagnostique :

Pour porter le diagnostic de diabète, il n'est pas utile de doser l'insulinémie ou les anticorps anti-îlots, ni même de demander une échographie ou un scanner du pancréas. Cependant, ces examens sont parfois utiles pour l'enquête étiologique. Pour affirmer le diagnostic de diabète, il faut seulement répéter le dosage de la glycémie à jeun. Le plus souvent, l'hyperglycémie modérée est asymptomatique. On peut constater parfois une discrète perte de poids (1 à 3kg) et une asthénie, mais le malade peut se sentir parfaitement bien. le syndrome cardinal diabétique qui comporte, une sécrétion excessive d'urine (polyurie), une sensation de soif (polydipsie), amaigrissement, hyperphagie n'existe que pour des glycémies supérieures à 3g/l. Il existe alors une glycosurie importante, responsable de polyurie osmotique, entraînant à son tour une polydipsie. (**Grimaldi ; Sachon ; 2009**).

Le diagnostic du diabète repose donc sur la mesure de la glycémie réalisée soit à jeun, soit deux heures après ingestion de 75 grammes de glucose [test d'hyperglycémie provoquée orale (HGPO)]. Les critères diagnostiques du diabète revus par l'OMS en 1999 sont résumés sur **le tableau 02**, qui prend en compte le temps de prélèvement et son mode.

L'utilisation de l'hémoglobine glyquée (L'HbA1c) comme méthode de dépistage, initialement peut être utilisée, du fait de la fiabilité et de la standardisation de sa mesure. Une HbA1c $\geq 6,5\%$ permet de poser le diagnostic de diabète. (**Report of a WHO Consultation ; 2011**)

Tableau 02 : Les critères de diagnostics du diabète.(**Report of a WHO Consultation ; 2011**)

Les critères du diagnostics	Concentration de glucose en g/L(mmol/L)
❖ glycémie (sur plasma veineux) à deux heures de l'HGPO	$\geq 2,00$ g/L (11,1 mmol/L),
❖ glycémie (sur plasma veineux) à jeun	$\geq 1,26$ g/L (7,0 mmol/L),

5. Physiopathologie du diabète :

Les mécanismes proposés pour expliquer la réduction progressive de l'insulinosécrétion sont nombreux. L'explication la plus plausible à ce jour fait intervenir les concepts de glucotoxicité et de lipotoxicité (**Purrello, Rabuazzo;2000**)Ainsi, l'exposition chronique de la cellule β à l'hyperglycémie(**Rossetti et al;1990**) et à des concentrations élevées de triglycérides et d'acides gras libres circulants (**Unger;1995**)altère de façon progressive et irréversible l'insulinosécrétion induite par le glucose.(**Olson et al; 1993 ;Matsuoka et al ;1997**)

5.1. Diabète types 02 :

L'hyperglycémie des diabétique de type 2 est la conséquence de deux grand mécanismes physiopathologiques. Le premier correspond à une diminution de la sensibilité tissulaire à l'action de l'insuline (insulino-resistance) touchant les tissus périphériques qui sont le muscle, le tissu adipeux et le foie Cette résistance découle d'une altération de la signalisation de l'insuline qui toucherait notamment le nombre de récepteurs à insuline et/ou leur affinité pour l'hormone et le nombre de transporteurs membranaires dépendants de l'insuline qui permettent l'entrée du glucose dans les cellules Le deuxième phénomène consiste en une anomalie de l'insulino-sécrétion. La production de l'insuline est tout d'abord augmentée pour palier son efficacité et l'hyperinsulinémie permet dans un premier temps de maintenir une glycémie normale (**Féry ; Paquot ; 2005**) .Plus la maladie progresse et plus la sensibilité à l'insuline baisse (**Ferrannini et al ;2005**).

L'hypersécrétion d'insuline ne suffit alors plus à compenser l'insulino-résistance ce qui manifeste à la fois par une hyperinsulinémie et une hyperglycémie. Peu à peu, les cellules β deviennent moins sensibles au stimulus du glucose. De plus, leur nombre et leur masse diminuent à cause de la toxicité du glucose. Ce diabète sont mal connues et certainement multiples, facteurs génétiques et environnementaux agissant de concert (**Almind et al ; 2002 ; Féry ; Paquot ; 2005**). Une prédisposition génétique a clairement été mise en évidence chez l'homme pour le diabète de type 2. En effet, on a pu associer la défaillance des cellules des îlots pancréatiques à l'expression de plusieurs variants géniques, notamment ceux codant pour des facteurs de transcription, des enzymes impliquées dans le métabolisme du glucose, et des protéines et molécules chaperonnes de l'insuline (**SAXENAR et al ; 2007**)

De plus, La mutation de gènes exprimés dans la cellule β pourrait rendre compte de la prédisposition au diabète de type 2 (amyline, GLUT-2, IPF-1, HNF-1 α , récepteur du glucagon, récepteur du GIP (gastric inhibitory polypeptide), récepteur des sulfonyles ou SUR1, glucokinase, récepteur de l'insuline, prohormone convertase 2 constituent des gènes candidats) (**De Fronzo; 1997**)

L'obésité favorise l'insulino-résistance et ainsi l'apparition du diabète qui est d'ailleurs la complication la plus répandue de l'obésité (**Féry ; Paquot ; 2005 ; Samaan et al ; 2008**). Dans la plupart des pays, l'augmentation du nombre de personnes diabétiques résulte de changements sociaux, tels la sédentarisation, la baisse d'activité physique, et une alimentation déséquilibrée particulièrement riche en graisses et en sucres raffinés...etc (**Peter-Riesch et al ; 2002**)

5.2. Diabète type 01 :

C'est une maladie auto-immune conduisant à une destruction sélective et progressive des cellules β pancréatique, productrice de l'insuline (**Boitar ; 2002**). Le processus auto-immun des cellules β débute plusieurs années (5 à 10 ans voir plus) avant le début du diabète. L'évaluation de la glycémie suppose une destruction de 80 à 90 des cellules β (**Grimaldi et al ; 2001**).

Cette destruction résulte de la production d'auto-anticorps dirigés contre les antigènes des cellules β . Elle semble apparaître chez des sujets génétiquement prédisposés, c'est-à-dire possédant des gènes de susceptibilité liés au système HLA mais le processus auto-immune serait déclenché par un facteur environnemental encore mal connu (**Boitard ;2002**).

Il pourrait correspondre à une infection virale (**Horwitz et al ; 2002**). Ce processus de destruction entraîne une carence en insuline absolue et définitive responsable de l'apparition d'une hyperglycémie chronique permanente. Le pancréas étant incapable de produire l'insuline, la survie de ces malades dépend entièrement d'injection quotidienne de cette hormone, d'où sont nom de diabète insulino-dépendant.

6. Etiologie :

Le diabète est imputable à de nombreux facteurs génétiques, épigénétiques, environnementaux et biologiques. Les risques, modifiables, de développer un diabète varient en fonction des populations et couvrent l'obésité, la surnutrition, la malnutrition, la sédentarité, l'avancement de l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux liés au diabète (**OMS**)

Les prédictions n'envisagent qu'une croissance très importante de cette maladie, compte tenu du changement de mode de vie, de plus en plus sédentaire et incluant la consommation de graisses saturées en grand nombre ; et de l'allongement de la durée de vie d'un patient diabétique de type 2 est réduite de 30 à 40 %, soit 10 ans de vie en moins pour la tranche d'âge des 40-70ans (**DUNCAN C et al ;1992**)

Donc Le développement du diabète est multifactoriel. On sait que la prédisposition génétique existe et joue un rôle important, malgré tout, ce sont la mauvaise alimentation, le manque d'activité physique et l'obésité qui, chez l'homme, représentent les principaux facteurs de risque. (**RAND et al;2004**)

Chez le homme également, l'étiologie est complexe et plurielle, incluant des facteurs génétiques, mais aussi des interactions environnementales (**LI et al ; 2011**)

Les données cliniques sont essentielles pour le diagnostic étiologique. L'âge du patient, son poids et son histoire pondérale, l'existence d'une éventuelle cétonurie, l'hérédité familiale de diabète, les antécédents personnels de maladies auto-immunes (**Laville ; 2010**).

7. Complications :

Les personnes atteintes de diabète sont exposées à un risque de développer divers problèmes de santé invalidants et potentiellement mortels. Une glycémie en permanence élevée peut être à l'origine de maladies graves touchant le système cardiovasculaire, les yeux, les reins et les nerfs. (**Atlas du diabète de Fédération Internationale du Diabète ;2013**)

7.1. Complications aiguës du diabète :

Les complications aiguës du diabète sont l'hyperglycémie et l'acidocétose peut entraîner un coma diabétique ou même la mort. (**Marble; A et al 1985; University of Toronto1993 ;Deceie Chapon, D. Gelin, M.D et al .1997)**

7.2. Complications chroniques du diabète :

Le personne diabétique bien soignée ne devrait pas présenter de symptômes et doit être considérée comme une personne en santé tant qu'elle ne souffre pas de complications associées au diabète. Néanmoins, un diabète mal équilibré pendant de longues périodes peut entraîner un certain nombre de complications graves. Ces complications sont les principales causes de morbidité et de mortalité associées au diabète (**Forum médical. 1994 ;Santé et Bien-être social Canada ;1985**)

Les complications à long terme du diabète comprennent une altération des grosses et des moyennes artères (macroangiopathie), une altération des petits vaisseaux, des artérioles, des capillaires et des veinules (micro-angiopathie) et la neuropathie(**Deceie Chapon et al ; 1997**)

7.2.1. La macroangiopathie :

La macro-angiopathie représente 40 à 60% des décès reliés au diabète (Hass,;1993). Cette altération peut entraîner des maladies cardio-vasculaires incluant l'athérosclérose, des accidents vasculaires cérébraux et de l'hypertension. Certaines théories supposent que la pathophysiologie de ces complications est reliée, entre autres, à l'hyperglycémie chronique (Marble *et al* ; 1985)

L'excès de glucose rend les globules rouges rigides, lesquelles endommagent la paroi interne des vaisseaux lors de leur déplacement. L'organisme tente alors de réparer ces lésions en produisant un tissu cicatriciel à l'intérieur des vaisseaux ; les gros vaisseaux durcissent à leur tour et deviennent rigides. Le cholestérol présent dans le courant sanguin se dépose à l'emplacement de la cicatrice et devient emprisonné dans le tissu cicatriciel qui continue à se former, ce qui obstrue les gros vaisseaux et force le coeur à travailler plus fort pour pomper le sang.

7.2.2. la micro-angiopathie :

Des hypothèses soulèvent également qu'une hyperglycémie prolongée risque de favoriser la micro-angiopathie et entraîner des lésions aux yeux (rétinopathie) et aux reins (néphropathie)(Harris; Eastman ; 1996) et aux pied(pieddiabetique) (Grimaldi ; Heurtier ; 2001) C'est d'ailleurs la raison pour laquelle on parle de triopathie diabétique pour définir l'atteinte « oeil - pied - rein »

Les globules rouges rendues rigides, par l'effet de l'hyperglycémie, ne peuvent plus se comprimer aussi facilement pour s'engager dans les très petits vaisseaux. Le glucose affaiblit aussi les parois des vaisseaux sanguins. Lorsque les globules rouges rigides tentent de s'engager dans les petits vaisseaux sanguins, ils les endommagent encore plus et peuvent même entraîner leur éclatement.(Santé et Bien-être social Canada ;1985).

7.2.2.1. La rétinopathie diabétique ::

Celle-ci est devenue la première cause de cécité chez les patients de 20 à 74 ans dans les pays industrialisés (Fong *et al* ; 2004).

Deux pathologies rétinienne majeures sont à l'origine de celle-ci :

- OEdème maculaire (secondaire à l'augmentation de la perméabilité vasculaire),
- Néo-vascularisation : avec augmentation de la perméabilité vasculaire (stade de rétinopathie diabétique non proliférative), puis le stade de rétinopathie proliférative, caractérisé par l'apparition de néo vaisseaux au niveau de la rétine et de la face postérieure du vitrée. (**Crawford et al ; 2009**)

7.2.2.2. La néphropathie diabétique :

Le diabète est devenu la première cause d'insuffisance rénale terminale dans la plupart des pays occidentaux (**Kurokawa et al ;2002**). 20 à 30% des patients diabétiques (de type 1 ou 2) développeront une néphropathie (**American Diabetes Association ; 2011**).

La première étape de la néphropathie consiste en une hyperfiltration qui se traduit par une élévation du débit de filtration glomérulaire (qui peut aller jusqu'à doubler), La principale manifestation de la glomérulopathie diabétique est l'augmentation de l'albuminurie (**Grimaldi ; 2001**)

Au bout de cinq ans d'évolution en moyenne, la microalbuminurie devient persistante et s'aggrave pour se transformer en protéinurie. Parallèlement, le débit de filtration glomérulaire diminue progressivement. Enfin, la protéinurie devient sévère et est associée à une insuffisance rénale chronique, qui évolue vers l'insuffisance rénale terminale.(**Ayodele et al;2004**)

Les 5 stades de la néphropathie diabétique :

Stade I : néphropathie fonctionnelle

- augmentation de la taille des reins et du volume glomérulaire
- augmentation de la filtration glomérulaire de 20 à 40 %
- pression artérielle normale
- albuminurie normale

Stade II : lésions rénales histologiques sans traduction clinique

Stade III : néphropathie incipiens

- augmentation de la filtration glomérulaire
- augmentation de l'albuminurie $> 20 \mu\text{g}/\text{min}$ (croissance annuelle de 20 à 50 %)
- augmentation annuelle de la pression artérielle de 3 à 4 mm Hg (micro HTA)

Stade IV : néphropathie clinique

- albuminurie $> 300 \text{ mg}/24\text{h}$ (protéinurie $> 500 \text{ mg}/24\text{h}$)
- dépôts mésangiaux nodulaires ou diffus
- hyalinose artériolaire (touchant les artères glomérulaires afférente et efférente)
- diminution de la filtration glomérulaire
- protéinurie croissante
- hypertension artérielle ($> 140/90 \text{ mmHg}$)
- l'absence de rétinopathie diabétique doit amener à réviser le diagnostic et en tout cas à demander l'avis d'un néphrologue qui décidera de l'opportunité éventuelle d'une ponction biopsie rénale.

Stade V : insuffisance rénale terminale

- obstructions glomérulaires
- filtration glomérulaire $< 10 \text{ ml}/\text{min}$
- HTA volodépendante (Grimaldi ; 2001)

7.2.2.3. La neuropathie diabétique :

La neuropathie ou la dégénérescence des fibres nerveuses affecte différentes parties du système nerveux, à l'exception du cerveau. Les cellules nerveuses

peuvent aussi être endommagées en présence d'une glycémie qui demeure élevée (**Hass ; 1993**) Ces cellules nerveuses se gonflent et se couvrent de tissu cicatriciel empêchant la transmission adéquate des influx nerveux par les nerfs. Ceci peut entraîner une perte de sensation aux extrémités, qui commence par les pieds et progresse vers les jambes et qui affecte aussi les mains (**Santé et Bien-être social Canada ;1985 ; Mahan; Escott Stump; 1996**).

Les lésions des pieds constituent une complication du diabète fréquente, grave et coûteuse(**pedicure-podologue ;2007**)peut aussi résulter en une diminution de la sensibilité qui entraînera le risque de ne plus ressentir les coupures, contusions ou autres blessures aux pieds.

D'autres symptômes peuvent survenir comme par exemple, un mauvais fonctionnement des organes internes (impotence, étourdissement, diarrhée nocturne ou intolérance aux repas copieux)(**Hass;1993 ; Mahan ; Escott-Stump, . ;1996**)

Les diabétiques avec une neuropathie grave sont plus susceptibles de développer la gangrène qui peut mener l'amputation.(**Hass ;1993**)

8. Traitement :

L'objectif du traitement du diabète est le contrôle strict du taux de sucre dans le sang pour prévenir la survenue des complications aiguës et chroniques liées à la maladie. Le traitement du diabète varie selon chaque personne et selon le type de diabète. Il repose en premier lieu sur des mesures diététiques et d'hygiène de vie du patient diabétique et au recours aux traitements médicamenteux en deuxième lieu.

8.1. Diététique et hygiène de vie :

Les mesures diététiques et le contrôle de l'alimentation ainsi que les activités physiques sont souvent suffisants pour équilibrer le diabète. La prise en charge des patients diabétiques doit commencer par la prescription nutritionnelle. Dans le diabète de type 1, elle permet de standardiser les quantités de glucides qui seront

apportées à chaque repas pour ne faire varier que les quantités d'insuline qui seront mises en adéquation avec l'activité physique et autres variables. Dans le diabète de type 2, elle cherche à lutter contre les facteurs influençant l'insulinorésistance. La prescription diététique doit répondre à trois objectifs :

- Limiter les épisodes d'hyperglycémie qui constituent un facteur de complication de microangiopathie ;
- Réduire les facteurs alimentaires qui favorisent l'athérosclérose ;
- Assurer une adaptation à l'état physiologique du sujet (poids, activité physique, croissance, grossesse) et à sa sensibilité à l'insuline (**Monnier et al ; 1995**)

Régime et lutte contre la sédentarité :Le régime doit limiter l'apport des calories en cas de surpoids grâce à une alimentation équilibrée et variée. Ce régime doit être pauvre en graisses saturées et en cholestérol avec des quantités modérées de glucides provenant préférentiellement de céréales entières à haute teneur en fibres (**Richard et al ; 2008**)

En cas de modification des habitudes alimentaires, il est important de partir d'habitudes actuelles du patient. Le schéma alimentaire est décrit à l'aide des rapports des repas quotidiens. Sur cette base, le médecin peut déterminer les objectifs personnalisés avec le patient. Ce processus demande beaucoup de temps et des compétences spécifiques. (**Franz MJ et al ; 1995**)

Le médecin généraliste continue à jouer un rôle important dans la motivation des patients. Il est conseillé de pratiquer un type d'activité physique qui provoque une accélération du pouls et/ou un léger essoufflement (marche rapide, vélo, natation...) et ce, la plupart des jours de la semaine à raison de 30 à 45 minutes. L'incitation à bouger a plus de chance de réussir si des efforts modérés sont conseillés, ainsi ils sont aisément intégrés dans la vie journalière de chaque patient. (**Gregg EW et al ;2003**)

Les conseils tant au niveau alimentaire qu'au niveau de l'activité physique ont plus de chance de donner des résultats s'ils sont conçus sur mesure pour le patient,

ainsi que régulièrement répétés et adaptés. Cette approche structurée demande beaucoup de temps et de compétence spécifique. Le régime, les conseils au niveau du comportement et de l'exercice sont plus efficaces associés pour la réduction du poids et le maintien de ce poids que chacune des thérapies séparément. C'est surtout le régime qui provoque la perte de poids. Pour le maintien de la perte de poids, une activité physique régulière est importante. **(Thorogood et al ; 2005)**

8.2. Traitement non médicamenteuse (par les extraits des végétaux):

Le traitement actuel du diabète est efficace dans la baisse de la glycémie, cependant le contrôle adéquat quotidien de la glycémie est très difficile à atteindre dans la plupart des cas, ce qui conduit à long terme à l'émergence de complications très sérieuses. L'essor récent de la phytothérapie offre une opportunité pour trouver des molécules naturelles susceptibles d'exercer des effets bénéfiques sur la régulation du métabolisme glucidique en évitant les effets secondaires des substances synthétiques. Actuellement, selon les estimations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), plus de 80 % de la population mondiale, surtout dans les pays sous-développés, ont recours aux traitements traditionnels pour satisfaire leurs besoins en matière de santé et de soins primaires **(Farnsworth et al ;1985)**. Il est aujourd'hui largement reconnu que le monde végétal constitue la source majeure de médicaments, grâce à la richesse des produits dits du métabolisme secondaire, celui-ci produit des molécules variées permettant aux plantes de contrôler leur environnement animal et végétal. Les plantes sont une source inépuisable de substances biochimiques : tanins, glucosides, mucilages, flavonoïdes, saponines, résines, gommes etc., et qui procurent des propriétés curatives appréciables et qu'aucune chimie synthétique et combinatoire ne peut nous offrir **(Fabricant; Farnsworth ;1985)**

Ainsi, sur 252 médicaments considérés comme essentiels par l'OMS, plus de 11% sont exclusivement produits à partir de plantes médicinales **(Rates SMK; 2001)**. Malgré le développement spectaculaire de la médecine moderne, les plantes médicinales trouvent en leurs indications thérapeutiques dans le traitement d'une multitude d'affections et de maladies dans les différentes sociétés et cultures, y compris dans les pays développés **(De Smet ; 2002; Eisenberg et al ; 1993)**

Des exemples pour des extrait du plant antidiabétique :

L'exemple classique est celui de *Galégas officinalis*, une plante largement utilisée dans le traitement du diabète en Europe médiévale. Les premières investigations ont révélé la présence de guanidines en forte concentration dans cette plante (Oubre' AY et al ;1997). *Anabasis articulata* (Chenopodiaceae) est une plante utilisée par la médecine traditionnelle algérienne comme remède pour le traitement du diabète.

8.3. Traitement médicamenteuse (par des substances synthétiques) :

8.3.1. Traitements oraux du diabète : Compte tenu de la complexité de la physiopathologie du diabète et son évolution naturelle dans le sens d'une détérioration de l'équilibre glycémique lié à un épuisement progressif de la sécrétion insulinique résiduelle, sa prise en charge nécessite le recours à des combinaisons d'agents thérapeutiques ayant des cibles différentes. On peut diviser les hypoglycémiantes oraux en 3 catégories

8.3.1.1. Insulinosensibilisateurs :

Metformine :

La metformine (Glucophage®) est le seul biguanide actuellement disponible. Elle réduit l'hyperglycémie des patients diabétiques de type 2. L'effet antihyperglycémiant de la metformine résulte essentiellement de la réduction de la production hépatique de glucose, principalement par inhibition de la néoglucogenèse et, à moindre degré, par inhibition de la glycolyse. En outre, elle potentialise l'effet de l'insuline sur la captation musculaire de glucose (favorisant la capture et l'utilisation périphérique du glucose principalement au niveau musculaire).de plus , elle favorise le stockage de glucose sous forme de glycogène. Au niveau intestinal, la metformine réduit l'absorption de glucose mais cela ne participe probablement que de façon marginale à son effet thérapeutique (Kirpichnikov et al ; 2002)

Thiazolidinediones (TZD) ou glitazones :

Les glitazones constituent une nouvelle classe d'hypoglycémifiants oraux actuellement représentés par la rosiglitazone et la pioglitazone. Les glitazones sont des insulinosensibilisateurs purs (**Guillausseau ; 2003**). Ils augmentent donc la captation musculaire de glucose, probablement grâce à une action directe sur le transporteur musculaire de glucose. Elles ont également, une action sur les cellules graisseuses (adipocytes) en permettant une diminution des taux sanguins de triglycérides et d'acides gras libres, améliorant ainsi indirectement la captation du glucose par le muscle (**Saudon ; Harmanu ;2003**)

8.3.1.2. Insulinosécréteurs :

Sulfamides hypoglycémifiants :

Les sulfamides se fixent sur la protéine SUR (SulfonylURée) des canaux KATP des cellules β des îlots de Langerhans. Ils induisent la fermeture des canaux potassiques ATPsensibles, la dépolarisation des cellules et la sécrétion de l'insuline. L'afflux de calcium dans le cytoplasme des cellules bêta-pancréatiques induit l'exocytose des vésicules contenant l'insuline d'une façon similaire à celle observée après stimulation par le glucose. L'efficacité hypoglycémifiante des sulfamides dépend donc de la capacité résiduelle du pancréas à sécréter de l'insuline (**DucobuJ; 2003**)

Glinides :

L'effet insulino-sécréteur des glinides fait intervenir les mêmes acteurs que celui des Sulfamides hypoglycémifiants, mais il semble que le site de liaison soit différent. Ils se fixent avec une grande affinité et se détachent très rapidement de leur liaison. Ce qui explique qu'ils stimulent plus vite la sécrétion d'insuline pendant un temps plus court (**DucobuJ; 2003**).

8.3.1.3. Inhibiteurs des alpha-glucosidases :

Les α -glucosidases sont des enzymes contenues dans la salive, le suc pancréatique et les cellules de l'intestin grêle (les anthérocytes). Elles hydrolysent les glucides

alimentaires pour leur permettre d'être absorbés sous forme monosaccharidique, qui seuls peuvent franchir la barrière intestinale (**Saudon ; Harmanu ;2003**)

Les inhibiteurs d'alpha glucosidases intestinales(acarbose®) ralentissent le clivage enzymatique des sucres alimentaires en mono et disaccharides. L'absorption du glucose après un repas est ainsi retardée dans le temps. Les inhibiteurs de l'alpha glucosidase sont essentiellement actifs sur l'hyperglycémie postprandiale (**Guillausseau ; 2003**).

Chapitre II :
Plantes médicinales
et traitement du
diabète

1. Introduction :

Les plantes ont été utilisées dans un but thérapeutique dans la plupart des pathologies. donc c'est la Phytothérapie qui peut se définir comme étant une discipline allopathique destinée à prévenir et à traiter certains troubles fonctionnels et/ou certains états pathologiques au moyen de plantes, de parties de plantes ou de préparations à base des plantes (**Wichtl et Anton ;2003**).

Le diabète a été traité par la médecine traditionnelle, par la médecine populaire et de façon plus formalisée, par la phytothérapie. Bien que de nombreuses études expérimentales, menées in vitro et in vivo, ont clairement montré que les plantes contenaient des principes actifs hypoglycémisants. La phytothérapie est l'art de se soigner par les plantes (**OMS; 2002**), C'est une médecine très ancienne. Actuellement, de nombreux médicaments tirent leur origine des plantes médicinales. Cette forme de médecine ne s'oppose pas aux autres thérapies, elle augmente l'efficacité d'un traitement ou atténue ses effets secondaires. (**Larousse Encyclopédie des plantes médicinales ; 2001**)

Une plante est dite médicinale lorsqu'au moins une partie possède des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies avec ou sans principes actifs déterminés (**Claisse-Dauchy ;1996 ;Bruneton ;1999**)

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, plus de 80% des populations africaines ont recours à la médecine et à la pharmacopée traditionnelle pour faire face aux problèmes de santé. Le continent africain regorge de plantes médicinales très diversifiées. En effet, parmi les espèces végétales recensées sur la planète plus de 200.000 espèces vivent dans les pays tropicaux d'Afrique et ont des vertus médicinales. (**Sofowora; 1993**)

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 (**Belouad ;1998 ;Mahmoudi ; 1986**).

Des enquêtes ethnobotaniques récentes effectuées dans le but de répertorier les plantes médicinales antidiabétiques dans l'Est et l'Ouest Algérien soulignent l'importance qu'occupe

ce patrimoine végétal dans la pharmacopée traditionnelle et surtout dans le traitement du diabète (Allali et al ; 2009).

2. Historique :

Les plantes médicinales ont été employées pendant des siècles comme remèdes contre plusieurs pathologies humaines grâce à leurs richesses en ce qu'on appelle «*les métabolismes secondaires*». Cependant, l'homme n'a découvert les vertus bénéfiques des plantes que par une approche progressive, facilitée par l'organisation des rapports sociaux, en particulier à partir du néolithique (8000 ans avant J.C.). L'observation liée à l'expérience et la transmission des informations gagnaient au cours du temps et de certains hommes expérimentés capables de poser un diagnostic, de retrouver la plante qui soigne et finalement guérir le malade. (BELOUD;2003)

Par exemple, dans la civilisation chinoise et indienne, on trouve les traces d'utilisations des recettes à base des plantes médicinales très anciennes. Le premier livre de médecine, le *Shen Nung Ben Cao jing* ("Traité des plantes médicinales de l'empereur Shen Nung"), fut rédigé vers 2900 - 4000 avant J.-C., les populations babyloniennes et sumériennes utilisaient les plantes pour se soigner: 600 tablettes d'argiles mentionnent 1000 plantes pour leurs vertus curatives et plus de 800 remèdes sont décrits par les Egyptiens (BELOUD ;2003). De même, le soin de la peau a commencé 3.000 ans avant J.-C., quand aux Egyptiens, ils ont enregistré en forme hiéroglyphique le soin de la peau avec des peintures sur les murs des temples (Marou ;Reynand ; 2007)

Parmi les grands médecins grecs, Hippocrate le plus célèbre (5^{ème} siècle avant J.-C.), utilisaient couramment les narcotiques, les laxatifs ou des émétiques (vomitifs). Théophraste (370-285 avant J.-C.), classait les plantes dans son ouvrage *Historia plantarum* (BELOUD ;2003)

Les Arabes avaient aussi leurs spécialistes en médecine et en pharmacie tel que: Abu Bakr al-Razi ou Rhazès (865-925 de Hijra), fut l'un des grands médecins de son temps et aussi le précurseur de la psychothérapie. Il fut suivi par Ibn Sina ou Avicenne (980-1037 de Hijra) qui écrivit le "*Canon de la médecine*". Ce livre servira de base à l'enseignement de la médecine dans les universités de Louvain et de Montpellier jusqu'aux environs de 1650. Ibn al Baytar (1197-1248 de Hijra) rédigea le très complet *Somme des Simples*: ce livre contenait une liste

de 1400 préparations et plantes médicinales dont un millier étaient connues par des auteurs grecs (**BELOUD ;2003**)

Récemment, l'acceptation de la médecine traditionnelle comme forme alternative de santé et le développement de la résistance microbienne aux antibiotiques disponibles a mené les auteurs à étudier l'activité antimicrobienne des plantes médicinales (**KACEM ; MERAIHI ;2006**) et en raison d'une conscience croissante des effets secondaires négatifs infligés par les drogues modernes, beaucoup cherchent des remèdes normaux sans effets secondaires et bien sûr de coût moins élevé que la médecine conventionnelle (**Porter ;2001**)

3. Ethnopharmacologie et ethnobotanique :

L'ethnobotanique est née en 1895 dans les écrits du botaniste, écologue et taxonomiste américain John W. Harshberger. Il définissait sous le néologisme « ethno-botany » l'étude des « plantes utilisées par les peuples primitifs et aborigènes » (**Powers ;1875**)

L'ethnopharmacologie et l'ethnobotanique ont pour finalité : la compréhension des pratiques à la santé, la compréhension des représentations relatives à la maladie, la description et l'évaluation thérapeutique des plantes utilisées dans les pharmacopées traditionnelles (**Gurib-Fakim ; 2006**)

Donc ils sont des domaines interdisciplinaires de recherche qui examinent spécifiquement les connaissances empiriques des peuples autochtones concernant les plantes médicinales. Au carrefour des disciplines, entre sciences et sciences humaines, l'ethnopharmacologie s'intéresse au savoir traditionnel des populations qui utilisent les plantes médicinales, pour les évaluer et en faire de nouveaux médicaments. L'ethnobotanique est divisée en deux champs, celui de l'étude se référant à la nature des usages des végétaux et celui visant à comprendre les théories indigènes des plantes (**Jones;1931**)

La plante médicinale peut donc être abordée comme le premier objet d'étude d'un système médical, ou d'un processus de soin. Les études ethnobotaniques et ethnopharmacologiques des plantes médicinales s'intègrent alors dans la compréhension d'un système de soin, permettant de définir quelles plantes sont utilisées, sous quelle forme, pour quel mal et dans quelle circonstance (**Fainzang ; 2000**) L'usage empirique des différentes préparations traditionnelles des plantes est donc extrêmement important pour une sélection efficace de

plantes, puisque la plupart des métabolites secondaires de plantes employées en médecine moderne ont été découverts par l'intermédiaire d'investigations ethnobotaniques. **(Gurib-Fakim;2006)** De nombreux médicaments qui sont couramment utilisés aujourd'hui (comme l'aspirine, l'éphédrine, l'ergométrine, la digoxine, la réserpine, l'atropine...) sont issus de la médecine indigène en passant par des enquêtes bioscientifiques appropriées **(El bribri et al ; 2011)**

4. Plantes antidiabétiques :

Le traitement actuel du diabète est efficace dans la baisse de la glycémie, cependant le Contrôle adéquat quotidien de la glycémie est très difficile à atteindre dans la plupart des cas, ce qui conduit à long terme à l'émergence de complications très sérieuses. L'essor récent de la Phytothérapie offre une opportunité pour trouver des molécules naturelles susceptibles d'exercer des effets bénéfiques sur la régulation du métabolisme glucidique en évitant les effets secondaires des substances synthétiques **(Eddouks et al ; 2007)**. Depuis les temps la phytothérapie a été utilisée dans la médecine pour traiter le diabète Plus de 400 plantes traditionnelles sont utilisées pour le traitement du diabète sucré Ont été enregistrées, mais seulement un petit nombre d'entre eux ont subis un enregistrement scientifique et une évaluation médicale afin de confirmer leurs efficacités **(Bailey ; Day ;1989)**. Certaines plantes sont à l'origine de la mise au point de médicaments ex : le biguanide metformine grâce au *Gallega officinalis*. Devant l'augmentation considérable du nombre de diabétiques, de nombreux chercheurs ont évalué l'action pharmacologique de ces plantes traditionnelles et donc leur intérêt en médecine quotidienne. **(Eddouks et al ; 2007)**.

4.1. Dans le monde :

À travers le monde, plus de 800 plantes ont été utilisées pour combattre le diabète ou ses principaux symptômes **(Alarcon-Aguilara ; Roman-Ramos ; 1998)** et même plusieurs enquêtes ethnobotaniques dans plusieurs régions du monde estiment que plus de 1200 espèces végétales sont utilisées pour leurs propriétés hypoglycémiantes et antihyperglycémiantes **(Bailey ; Day ;1989; Marles , Farnsworth ; 1995)**

Les investigations ethnobotaniques sont actuellement centrées sur la validation expérimentale des propriétés curatives de ces plantes. Dans 81% des cas, les indications traditionnelles de plantes antidiabétiques ont été expérimentalement confirmées **(Marles ;Farnsworth ;1995)**

Le tableau 03 suivant résume quelques études ethnobotaniques sur les plantes antidiabétiques dans différentes régions du monde (Azzi ; 2007).

Le Tableau 03 quelques études ethnobotaniques sur les plantes antidiabétiques dans différentes régions du monde (Azzi ; 2007).

Pays (regions)	Nombre d'especes
En Algérie	80
Maroc (region de Fez boulemane)	54
Maroc	41
Afrique de sud	14
Inde	48

4.2. En Algérie :

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. (Belouad ;1998 ;Mahmoudi ;1986.).

5. Mode d'action des plantes antidiabétique :

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

Les plantes possèdent plusieurs principes actifs qui leur permettent d'avoir une action sur l'organisme. Dans le cas du diabète, elles ont une action hypoglycémiante, dont le mécanisme diffère ainsi que le principe actif responsable. Donc, l'activité antidiabétique des plantes peut dépendre de plusieurs mécanismes :

- Stimulation de la sécrétion d'insuline à partir des cellules bêta ou/et inhibition du processus de dégradation de l'insuline.
- Réduction de la résistance à l'insuline.
- Changement d'apport de quelques éléments nécessaires comme le Calcium, le Zinc, le Magnésium, le Manganèse et le Cuivre pour les cellules bêta.
- Effet protecteur de la destruction des cellules bêta.
- Augmentation du volume et du nombre de cellules dans les îlots de Langerhans.
- Diminution de la sécrétion du glucagon en induisant une diminution de l'absorption intestinale du glucose et/ou une réduction de l'utilisation périphérique du glucose.
- Action sur les enzymes hépatiques en stimulant la glycogénogenèse et/ou l'inhibition de la glycogénolyse.
- Action inhibitrice sur les enzymes digestives tels que l' α -amylase et l'-glucosidase ce qui réduit la dégradation de l'amidon et les oligosaccharides, par conséquent, elles agissent par une réduction de l'absorption du glucose au niveau intestinal .

(Sudha ;2011)

- Inhibition des transporteurs du glucose au niveau de la barrière intestinale limitant ainsi l'absorption intestinale du glucose, ou par stimulation de la captation du glucose par les adipocytes ou les cellules musculaires (**Ehrenkranz et al ; 2005**)

6. Principe actif hypoglycémiant des plantes antidiabétiques :

Les plantes synthétisent une gamme très vaste de composés organiques qui sont traditionnellement considérés comme métabolites primaires et secondaires, bien que les limites précises entre les deux groupes peuvent, dans certains cas, être un peu ambiguës

(Loto ;Mater ; 2011)

Les métabolites primaires sont les composés qui ont des rôles essentiels liés à la photosynthèse, la respiration et la croissance et le développement. Il s'agit notamment des phytostérols, lipides acyles, nucléotides, acides aminés et les acides organiques. Les autres composés phytochimiques, dont beaucoup s'accumulent en concentrations étonnamment élevées chez certaines espèces, sont considérés comme des métabolites secondaires. Ceux-ci ont des structures diverses et nombreuses et sont répartis entre un nombre très limité d'espèces dans le règne végétal. Le nombre de structures décrites dépasse 100 000 et le nombre réel dans la nature est certainement beaucoup plus élevé parce que jusqu'à présent, seulement 20-30% des plantes ont été étudiées en phytochimie (**Goncalves; Mello; 2001**)

Bien ignoré pendant longtemps, leur fonction dans les plantes attire de plus en plus l'attention car certains métabolites semblent avoir un rôle clé dans la protection des plantes contre les herbivores et les infections microbiennes, comme attractifs pour les pollinisateurs. Les métabolites secondaires sont également d'un intérêt en raison de leur utilisation comme colorants, fibres, colles, huiles, cires, agents aromatisants, des médicaments et des parfums, et ils sont considérés comme des sources potentielles de nouveaux médicaments naturels, des antibiotiques, insecticides et les herbicides (**Bouyanzer al ;2006 et Souza ;Spinelli ;2009**)

Il existe plus de 200.000 métabolites secondaires, dont plus de 200 présentent une activité hypoglycémiant; ce sont principalement des alcaloïdes, des glycosides, des tanins, des flavonoïdes et composés phénoliques et des terpénoïdes (**Marles ; fransworth ; 1996**).

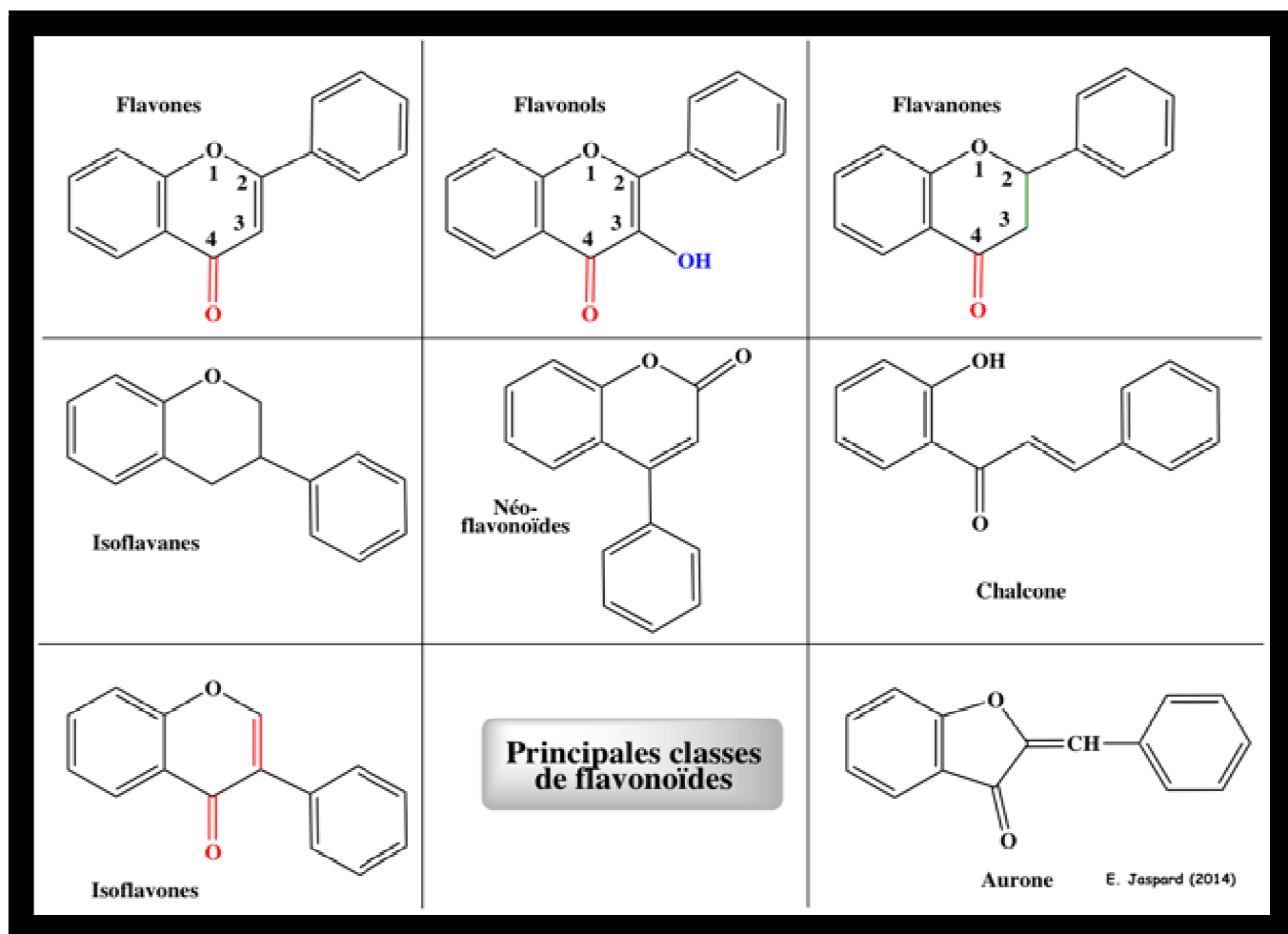
6.1. Les composés phénoliques :

Les composés phénoliques sont caractérisés par au moins un cycle aromatique avec un ou plusieurs groupes hydroxyles attachés. Ils sont largement répandus dans le règne végétal, et plus de 8000 structures phénoliques ont été rapportées (**Bellakhdar ; 1997**).

Les composés phénoliques vont du simple, de faible poids moléculaire, à un seul cycle aromatique jusqu'aux tanins volumineux et complexes et les dérivés polyphénoliques. Ils peuvent être classés en fonction du nombre et de l'arrangement de leurs atomes de carbone et on les trouve couramment conjugués à des sucres et des acides organiques.

Les flavonoïdes sont des composés polyphénoliques comportant quinze atomes de carbone, avec deux cycles aromatiques reliés par un pont à trois carbones. Ils sont responsables de la couleur variée des fleurs et des fruits, ils sont présents en concentrations élevées dans l'épiderme des feuilles et représentent une source importante d'antioxydants dans notre alimentation (**Quezel. ; Santa;1963**) Ils forment une sous-classe des polyphénols. Il y en a plus de 6000 à avoir été décrits chez les plantes (**Allali et al ;2008**) c'est la famille des composés phénoliques la plus nombreuse. Chez les plantes, les flavonoïdes jouent un rôle dans la protection de la plante contre les UV et de défense contre les pathogènes et les insectes ravageurs. Elles sont aussi impliquées dans la pigmentation, la stimulation de fixation de l'azote et la résistance aux maladies (**Bendjeddou et al ;2003 ;Ching et al ;2007**)

Les sous-classes principales de flavonoïdes sont les flavones, les flavonols, flavane-3-ols, les isoflavones, flavanones et anthocyanidines (**figure01**)



figure(01): les principales classes de flavonoïdes (Jaspard ;2014)

6.2. Les terpènes :

Les terpènes, ou isoprénoides, ou terpénoïdes sont l'une des classes les plus diverses de métabolites secondaires. Cette classe a été répertoriée plus de 30 000 composés dont la très grande majorité est spécifique du règne végétal et qui englobe les arômes et parfums, les antibiotiques, les hormones végétales et animales, les lipides des membranes... (Singh; Mukherjee ; 1998)

Les terpènes sont des constituants habituels des cellules végétales, impliqués ou non dans des fonctions métaboliques essentielles. La plupart des terpènes ont des structures cycliques. Leur particularité structurale la plus importante est la présence dans leur squelette d'une unité isoprénique à 5 atomes de carbone (C₅H₈).

Les divers squelettes terpéniques (Figure 02) sont classés par le nombre de chainons isopréniques qui les composent : les monoterpènes C_{10} , les sesquiterpènes C_{15} , les diterpènes C_{20} , les triterpènes C_{30} . Ainsi, les monoterpènes sont constitués par 10 atomes de carbone ou deux unités isopréniques. Ils sont volatils, entraînés à la vapeur d'eau, d'odeur souvent agréable et représentent la majorité des constituants des huiles essentielles (**Harborne; 1998**). Sur le plan économique et santé humaine, l'importance des terpènes des plantes ne cesse décroître (**Özcan et al ; 2008**). La culture du matériel végétal spécifiquement pour sa teneur en terpènes est maintenant une activité économique majeure (**Hukovic-Metikos et al;2002**)

.D'autre part, un nombre croissant de terpènes ont une activité antibactérienne et des propriétés anticancéreuses. La toxicité des monoterpènes et des caroténoïdes notamment est relativement faible et leur biodisponibilité dans le régime alimentaire est élevée, ce qui rend ces composés intéressants comme agents thérapeutiques potentiels. Les structures de quelque terpène sont montrées par Figure 02

6.3. Les alcaloïdes :

Les alcaloïdes sont un groupe diversifié de substances organiques azotés d'origine végétale, à caractère alcalin, de faibles poids moléculaires et présentant des structures complexes. La plupart des alcaloïdes sont issus des acides amines et se trouvent dans environ 20% des espèces végétales (**Mansfeld ; 1981**)

Comme métabolites secondaires, les alcaloïdes sont supposés jouer un rôle défensif dans la plante contre les prédateurs (herbivores et carnivores) et à un degré moindre contre les bactéries, les champignons et les virus. En raison de leurs activités physiologiques et pharmacologiques remarquables, bon nombre des quelques 12000 alcaloïdes connus, ont été exploités en tant que produits pharmaceutiques, stimulants, narcotiques et comme poisons (**Mccafferty; 1997**)

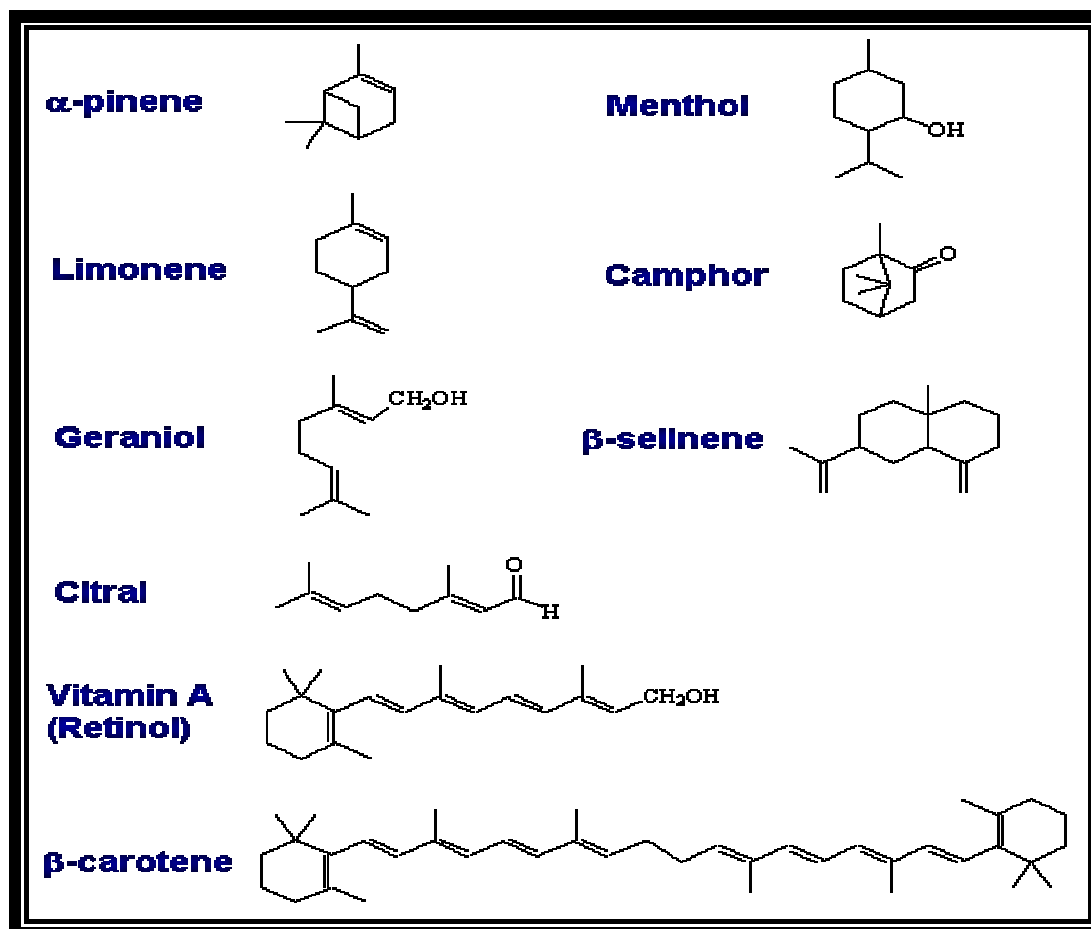


figure 02: Les structures de quelque terpène (Fragrant;2003)

6.4. Les saponosides:

Les saponosides ou saponines sont des chaînes d'oses linéaires ou ramifiées de glucose, galactose, rhamnose, arabinose liées soit à une génine stéroïdique ou génine triterpénique en C3. Les saponosides sont amphiphiles. Ils sont caractérisés principalement par leurs propriétés tensioactives ; ils forment ainsi une mousse par agitation dans l'eau. Ils sont utilisés en thérapeutique pour leur propriétés : Anti-inflammatoire, cicatrisante, expectorante, antispasmodique, diurétique, laxative et en tant que protecteurs veineux. Certains facilitent l'absorption d'aliments. Les saponosides stéroïdiques ont un effet sur l'activité hormonale. Certains sont utilisés pour l'hémisynthèse d'hormones stéroïdiques humaines (oestrogènes, cortisone) (Iserin, 2001; Ghestem et al, 2001).

6.5. Les polysaccharides:

On les trouve dans toutes les plantes. Du point de vue phytothérapie, les plus importants sont les mucilages et les gommages qui absorbent de grandes quantités d'eau, en produisant une masse gélatineuse qui peut être utilisée pour protéger les tissus enflammés et calmer la douleur. Un effet hypoglycémiant a été observé avec le fenugrec et le tamarin, éventuellement par ralentissement de la résorption des sucres induit par les mucilages (**Bnouham et al ; 2006**)

Chapitre III :
Plante étudiée-
Artemisia judaica

1. Généralités :

La famille des Astéracées représente l'une des taxons les plus importants du règne végétale. Elles sont des plantes angiospermes dicotylédones appartenant aux sous classes des gamopétales ou astérides (Asteridae) et à l'ordre des Astérales. La famille des *Astéracées* avec près de 1500 genres et pas loin de 26000 espèces. Elle est présente dans toutes les régions du monde principalement dans les régions tempérées et à l'exception des pôles. Les *Astéracées* peuvent être annuelles, bisannuelles ou vivaces. On y trouve surtout des plantes vivaces et à feuilles alternes. Dans la grande majorité des cas, les *Astéracées* sont des plantes herbacées mais elles sont également représentées par des arbres, des arbustes ou des lianes, certaines sont également succulentes (**Barkely et al; 2006**).

Les plantes du genre *Artemisia* (Asteraceae) sont une riche source de sesquiterpène et ont une longue histoire de lutte contre plusieurs pathologies chez les humains et, plus récemment, chez les animaux (**Jorge et al;2011**).

Ce genre est composé d'un grand nombre d'Herbacées de petite taille dont quelque 280 espèces se rencontrent dans l'hémisphère nord. Elles sont très répandues dans les terres arides, y compris notamment l'ouest des États-Unis, les steppes asiatiques et les parties arides du nord-ouest de la région himalayenne (**unesco ;1960**), aussi dans les régions Sahara Centrale notamment dans le sud d'algerie (Tassili saharienne n'Ajjer (Djanet), Tamanrasset) (**Beddiaf ;2012**)et dans la péninsule du Sinaï, en Égypte (**tackholm ;1974**).

Le nom " *Artemisia* "(armoïse) vient d'artemis(en bonne santé) qui était le nom grec pour Diane, la déesse de la lune et judaica, de judée(**IUCN ;2005**)

Les armoïses qui sont d'un genre polymorphe comportent près de 250 espèces dans le monde. Sur les 47 taxons signalés par Ouyahya sur le pourtour du bassin méditerranéen, 20 sont présents au Maghreb et au Sahara (12 au Maroc, 10 en Algérie, 6 en Tunisie, 5 en Libye, 4 en Égypte). Ce sont d'abord les espèces communes aux rivages nord et sud du bassin méditerranéen : *Artemisia arborescens*, *A. herba-alba* ; *A. absinthium*, *A. vulgaris*, *A. campestris* subsp. *glutinosa*, *A. verlotorum*, *A. scoparia* ; puis les espèces du rivage sud : *A. atlantica* var. *typica*, *A. judaica* subsp. *sahariensis*, *A. alba* subsp. *chitachensis*. *A. atlantica* var. *maroccana*, *A. flahautti*, *A. ifranensis*, *A. mesatlantica*. *A. negrei*. *A. reptans*. *A. alba* subsp. *Kabylica*, *A. varia-bilis*, *A. monosperma*. (**GAST ;1989**)

Il faut également signaler l'existence d'une très grande quantité de plantes médicinales qui ne poussent pas au Sahel, sont les *téhéréggélé* en tamâhaq (*Artemisia judaica L.ssp. sahariensis*) (**figure 03**). Cette plante fait partie de la famille des *Astéracées* qui sont largement utilisées en médecine, sert de médicament pour les maux de ventre et les difficultés de digestion. (Michel;1977)

A. judaica L. subsp. sahariensis ou armoise de Judée (*téhéréggélé* en tamâhaq), se présente en une steppe assez lâche. Cette armoise est récoltée par les nomades de l'Ahaggar au printemps, mise à sécher sur des aires propres, et dépouillée de ses ramures. Les caravaniers en remplissent des sacs qu'ils échangent ou vendent sur les marchés d'Agadès, de Zinder ou de Tahoua (GAST ;1989)



**figure 03 : Pâturage d'armoise (*A. judaica sahariensis*) dans l'Assekrem (Ahaggar).
(GAST M.,1989)**

2. Etude botanique :

2.1. Systématique de la plante :

D'après **Quezel et Santa 1963** et **Dupont 2004** la classification qu'occupe *Artemisia judaica* L ssp *sahariensis* est la suivante:

Embranchement: Phanérogames ou Spermaphytes.

Sous-embranchement: Angiospermes.

Classe: Dicotyledones

Sous classe: Asteridées

Ordre: Asterales.

Famille: Astéracées.

Genre: *Artemisia*.

Espèce: *Artemisia judaica* L.

Sous espèce: *Artemisia judaica* L ssp. *sahariensis*.

Noms vernaculaires:

En Français: Armoise de Judée

En Arabe: Chouhiya, baatharan.

Nom scientifique: *Artemisia judaica* L ssp. *sahariensis*.

Nom Targui : téhééréǵǵél

2.2) Description morphologie :

A.judaica se présente en une steppe assez lâche, dépourvue d'arbres, haute de 50 centimètres environ, de couleur gris bleuâtre. (**Gast ;1989**) (**figure04**) (**figure05**)

A.judaica est un arbrisseau vivace(**figure 06**), formant de grosses touffes vert, bleuté. Les tiges sont plus ou moins ligneuses. Elle a des capitules jaunes bombés, jaune pâle, assez gros (**figure 07**). Les petites feuilles très divisées sont couvertes d'un duvet argenté (**Quezel ;Santa ;1963**) plus ou moins nombreuses et plus ou moins étroites ; odeur camphrée (**OUYAHYA ;1987**) Le feuillage de la plante dégage une odeur agréable lorsqu'on les écrase et une sensation amère si goûté.(**IUCN ;2005**)



figure04 : *judaica* L. subsp. *Sahariensis* –Algérie-tassili n’ajjer 19 /03/2014 (www.sahara-nature.com)



figure05 : *judaica* L. subsp. *Sahariensis* –Algérie-tassili n’ajjer 19 /03/2014 (www.sahara-nature.com)



figure07: *judaica* L. subsp. *Sahariensis* –Algérie-tassili n’ajjer 19 /03/2014 (www.sahara-nature.com)



figure 06: *judaica* L. subsp. *Sahariensis* –Algérie-tassili n’ajjer _oued sersouf 05/04/2005
(www.sahara-nature.com)

3. Habitat et répartition géographique :

La sous espèce saharienne *Artemisia judaica* L ssp. *Sahariensis*, propre au sahara centrale(benchilah. , et all 2004) se retrouve sur le flanc oriental du Hoggar(**figure 08**), tassili n’ajjer (**figure 09**),*Oued Assassou* (**figure 10**) et dans les zones d’épandage les forêts à *Tamarix gallica*. .(**BOUZENOUNE ;2013**)

Artemisia judaica L ssp. *sahariensis* est un arbrisseau vivace, qui a une odeur agréable. Elle se développe largement dans la péninsule de Sinäi de l'Egypte (Tackholm ;1974), dans le Saharo-arabique et dans les oueds sablonneux (Quezel P ;Santa S ;1963)



figure 08 : *Artémisia judaica* L. subsp. *Sahariensis* –Algérie-hoggar 09/10/2004
(www.sahara-nature.com)



figure 09: *Artemisia judaica* L. subsp. *Sahariensis* –Algérie-tassili n'ajjer 21/01/2005



figure 10: *Artemisia judaica* L. subsp. *Sahariensis* –Algérie-oued Assassou 27/01/2006
(www.sahara-nature.com)

4. Domaine d'utilisation de la plante :

Artemisia judaica L ssp. *Sahariensis* est largement utilisé dans la médecine populaire et est recommandé comme une plante de soigneur dans la médecine traditionnelle par des Bédouins en Arabie Saoudite désert (**Batanouny KH et al ;1999**)

Les feuilles séchées d'*Artemisia judaica* L ssp. *sahariensis* sont avalées avec un verre d'eau pendant les fêtes afin d'éviter les désagréments intestinaux dans la tradition de la population du sud Algérien. Cette plante est utilisée contre les maux intestinaux et diminue le risque de l'athérosclérose (**Abu-Zagra ;1987**)Elle a une activité antibactérienne, anti-inflammatoire et antipyrétique (**Al-Gaby; Allam; 2000**). anti-oxydante grâce à ses composants volatils (**El-Masry et al;2003**)

Donc cette plante est utilisée dans le traitement des troubles gastro-intestinaux, la santé cardiovasculaire, la structure du tissu conjonctif et le système immunitaire ainsi que la diminution du risque de l'athérosclérose, le cancer et l'arthrite (**Abdalla ;1987, Khafagy et al;1988**). Elle est considérée comme cholagogue, stomachique, vermifuge et tonique.

*Matériel et
Méthodes*

Notre plante *Artemisia judaica* (Shih Sahrawi) est connue pour sa richesse en produits du métabolisme secondaire et elle a été utilisée pour ses vertus antidiabétiques. Donc, dans notre étude, nous se proposons à :

- Réaliser plusieurs extraits : extrait hydro-méthanolique, extrait hexanique, extrait d'acétate d'éthyle et extrait aqueux;
- Faire un screening phytochimique des métabolites secondaires existant dans la partie aérienne de la plante;
- Faire un dosage de polyphénols totaux d'extrait hydro-méthanolique;
- Etudier l'effet antidiabétique de l'extrait hydro-méthanolique de la partie aérienne d'*Artemisia judaica* sur des rats Wistars rendus diabétiques par la Sterptozotocine.

1. Matériel :

1.1. Matériel végétal :

La plante *Artemisia judaica* a été recueillie dans la région de Tassili des Ajjer dans la wilaya de Tamanrasset (sud d'Algérie) (**Figure11**). La zone du Tassili des Ajjer (Tamanrasset) est un vaste plateau gréseux, longeant le Nord-Est du Hoggar et compris entre 65° et 2.400 mètres d'altitude. Le parc national du Tassili est inscrit depuis 1982 sur la liste du patrimoine mondial de l'UNESCO est classé réserve de l'homme et de la biosphère depuis 1986 (**Hamliche et Maiza., 2006**)

Récolte et séchage:

Le matériel végétal a été acheté au mois d'Octobre au niveau de la wilaya de Tamanrasset. Le **Tableau 04** représente l'origine du matériel végétal .L'identification botanique a été faite au Niveau de laboratoire Antibiotique , Antifongique : physico-chimie , synthèse et activité Biologique; département de biologie ; Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie , des Sciences de la Terre de l'Université de Tlemcen. Le matériel végétal a été laissé sécher à

Température ambiante, à l'ombre et à l'abri de l'humidité dans une pièce aérée pendant une Période de 10 à 15 jours.



figure (11) : carte géographique représente la zone d'étude Tamanrasset (Hoggar) (**Hammiche et Maiza., 2006**)

Tableau(04): Origine et caractéristique du matériel végétal	
Quantité du matériel végétal traitée	700 à 800 g
Lieu de récolte	Tassili des Ajjer (Tamanrasset)
L'origine de la plante	Tassili des Ajjer (Tamanrasset)
Durée de séchage	10-15 jours
Partie utilisée	Aérienne
Etat	Sec
Lieu d'achat	Tamanrasset (El-faiti)
Date d'achat	Octobre 2014



figure (12) : La partie aérienne de la plante *Artemisia judaica*

1 .2. Matériel animal :

Animaux d'expérimentation :

En utilisant les procédures standard telles que décrites par **Azzi (2013)**. Notre étude a porté sur les rats blancs, 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, Université Dr. Moulay Tahar (Saida).

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

2. Méthodes:

2.1. Préparation des extraits:

Nos extraits ont été préparés au niveau du laboratoire de département de biologie; Faculté des Sciences, Université Dr. Moulay Tahar (Saida). Avant de faire une extraction, la partie aérienne d'*Artemisia judaica* a été subit un broyage par un moulin à café pour obtenir une poudre fine.

2.1.1. Préparation de l'extrait hydro-méthanolique :

- ❖ **Macération** : Cet extrait a été préparé par macération à la température ambiante de 10 g de poudre dans 100 ml de mélange eau distillée-méthanol (20 /80) pendant 24 heure avec agitation de temps en temps. Après, une filtration par le papier filtre a été effectuée. **(Harborne; 1998)**.
- ❖ **Décoction**: Pour réaliser une décoction, 10 g de poudre placées dans 100 ml de mélange eau distillée-méthanol (20 /80). Le mélange est porté à ébullition, à l'aide d'une chauffe ballon, et maintenu à température pendant deux heures **(Harborne ; 1998)**.

2.1.2. Préparation de l'extrait héxaniques :

10 g de poudre placées dans 100 ml d'hexane. Le mélange est porté à ébullition, à l'aide d'une chauffe ballon, et maintenu à température pendant deux heures **(Harborne; 1998)**.

2.1.3. Préparation de l'extrait d'acétate d'éthyle :

10g de poudre placées dans 100 ml d'acétate d'éthyle. Le mélange est porté à ébullition, à l'aide d'une chauffe ballon, et maintenu à température pendant deux heures **(Harborne; 1998)**.

2.1.4. Préparation d'extrait aqueux :

10g de poudre placées dans 100 ml d'eau. Le mélange est porté à ébullition, à l'aide d'une chauffe ballon, et maintenu à température pendant deux heures. **(Harborne; 1998)**.

2.1.5. Récupération des extraits :

Les filtrats obtenus subissent une évaporation dans un Rotavapor à 45°C, puis ils sont récupérés par l'eau distillée.

2.2. Screening phytochimique :

Nous avons déterminé la composition chimique de la plante par une étude basée sur des tests qualitative, des réactions de coloration et de précipitation ainsi que par des examens en lumière ultra violette. Le screening phytochimique nous a permis de mettre en évidence la présence de métabolites secondaires au niveau des tissus végétaux de notre plante.

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.

2.2.1. Les alcaloïdes :

Les tests sont réalisés par des réactions de précipitation avec les réactifs de Mayer, de Wagner et Dragendorff (Annexe 1). 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.

2.2.2. 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 FeCl₃ 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'acide chlorhydrique (HCl), l'apparition d'une coloration rose ou rouge indique la présence des flavonoïdes.

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.

2.2.3. Les saponines: Indice de mousse :

Dans une série de 10 tubes à essai numérotés de 1 à 10, introduire respectivement 1, 2, 3, ..., 10 ml de la solution à analyser préparé 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.

2.2.4. 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.

2.2.5. 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.

2.3) Dosage des polyphénols totaux :

Le réactif utilisé est le Folin-Ciocalteu, qui est un mélange de complexes de l'acide phosphotungstique ($H_3PW_{12}O_{40}$) et l'acide phosphomolybdique ($H_3PMo_{12}O_{40}$) de couleur jaune. Le principe de la méthode est basé sur l'oxydation des composés phénoliques par ce réactif. Elle entraîne la formation d'un nouveau complexe molybdène-tungstène de couleur bleu qui absorbe à 760 nm. Le dosage de polyphénols totaux (PT) est effectué par la comparaison de la densité optique (D.O) observée à celle obtenue par un étalon d'acide gallique de concentration connue (Vermerris et al ; 2006). Ce dosage est réalisé selon la méthode décrite par Dewanto et ses collaborateurs (2002).

Une prise de 125 µl d'extrait convenablement dilué est mise dans un tube en présence de 500 µl d'eau distillée et de 125 µl du réactif de Folin-Ciocalteu. Après agitation vigoureuse et repos du mélange pendant 6 min, 1250 µl d'une solution de carbonate de sodium (Na_2CO_3) à 7% sont ajoutés et le mélange est ajusté à 3 ml avec de l'eau distillée. Le tube est placé au repos pendant 90 mn à température ambiante et à l'obscurité, ensuite l'absorbance est mesurée à 760 nm. Une courbe d'étalonnage est réalisée en parallèle dans les mêmes conditions opératoires en utilisant l'acide gallique à des concentrations de 0 à 400 µg/ml.

Les teneurs en polyphénols totaux sont exprimées en milligramme équivalent acide gallique par gramme de matière végétale sèche (mg EAG/g MS).

2.4. Effet antidiabétique d'*Artemisia judaica* sur des rats Wistars rendus diabétique par la Streptozotocine :

Afin d'étudier l'effet antidiabétique de la plante *Artemisia judaica* sur des rats Wistars rendus diabétique par la Streptozotocine, plusieurs étapes ont été suivies :

- Choix de l'extrait : l'extrait hydro-méthanolique a été choisi comme antidiabétique selon plusieurs considérations.
- Induction du diabète chez les rats Wistars.
- Traitement des rats après la partition des groupes.
- Mesure du poids corporels et dosage de glycémie durant 17 jours.

- Dosages biochimiques de cholestérol total, et des triglycérides après deux semaines de traitement.

2.4.1. 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) (annexe 02). Les rats ayant une glycémie à jeun supérieur à 2,5 g/l sont considérés diabétiques (diabète permanent) et sont retenus pour l'expérimentation (Szkudelski ; 2001).

2.4.2. Traitement des animaux :

Après l'induction du diabète, l'ensemble des rats, diabétiques et non diabétiques ont été divisés en quatre groupes de quatre rats chacun et gardés dans des mêmes conditions. Le début du traitement par l'extrait hydro-méthanolique d'*Artemisia judaica* qui été obtenue par la décoction commence 24 heures après la confirmation du diabète et la dure 17 jours (durée du traitement).

Les groupes des animaux :

- **Groupe I (4 rats) :** témoin sain.
- **Groupe II (4 rats) :** diabétique témoin,
- **Groupe III (4 rats) :** diabétique traité, des rats qui reçoivent quotidiennement 0.5 g/kg de l'extrait hydro-méthanolique d'*Artemisia judaica* pendant 17 jours.
- **Groupe IV (4 rats) témoin traité:** reçoivent chaque jour 0.5 g/kg de l'extrait hydro-méthanolique d'*Artemisia judaica* pendant 17 jours (sans injection de 60 mg/kg p.c de Streptozotocine).

2.4.3. Mesure du poids corporels et dosage de glycémie :

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

Dosage du glucose : Des bandelettes réactives (contour plus) sont utilisées pour rechercher le taux de glucose. La glycémie est mesurée à l'aide d'un lecteur glucomètre à bandelettes réactives

(contour plus) 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). Les valeurs usuelles de la glycémie chez le rat Wistar est de : 0,38 à 1,20 g/l (Giknis et Clifford ; 2008).

Mesure de poids : La mesure du poids est effectuée sur des rats à jeun, de façon régulière, chaque semaine juste avant le dosage de glycémie à l'aide d'une balance.

2.4.4. Dosage des paramètres biochimiques du sang :

Le dosage des paramètres biochimiques a été réalisé de la manière suivante :

a. Prélèvement sanguin:

Le sang est prélevé au niveau de l'œil par ponction dans le sinus retro-orbital et mis dans des tubes contenant de l'héparine pour prévenir la coagulation. Ces prélèvements sont effectués, sur des rats à jeun (16 heures) après la 2^{ème} semaine de traitement.

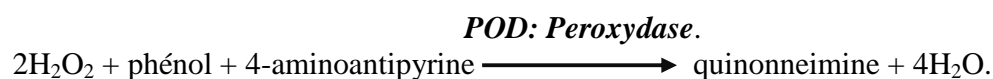
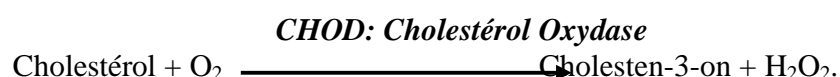
Après chaque prélèvement sanguin, le sang est mis dans des tubes héparinés, centrifugé à 3000 tours/minute pendant 10 minutes puis le sérum est récupéré et utilisé pour Les dosages biochimiques de cholestérol total et des triglycérides (TG).

b. 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 à 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 (réactif 1). 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	1 ml	1 ml	1 ml
Etalon (Réactif 3)		10 µl	
Sérum			10 µl

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 :

Taux de cholestérol = (DOD/DOE) × 2g/l Les teneurs en cholestérol sont exprimées en g/l. Les valeurs usuelles du cholestérol chez le rat Wistar est de : 0,37 à 0,85 g/l (**Giknis et Clifford ; 2008**)

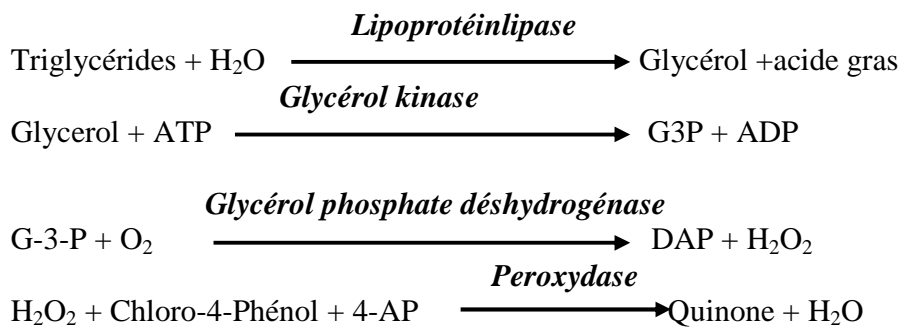
c. Dosage de la triglycéridémie :

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 lipoprotéinlipase (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 à 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	1 ml	1 ml	1 ml
Etalon (Réactif 3)		10 µl	
Sérum			10 µl

Mélanger et attendre 5 min à 37° C ou 10 min à température ambiante. Lire la densité optique de dosage à 505 nm (DOD) contre la densité optique de l'étalon (DOE). Les teneurs en triglycérides sont exprimées en g/l.

Calcul :

Taux de triglycérides = (DOD/DOE) × 2g/l. Les valeurs usuelles des triglycérides chez le rat Wistar est de :0,20 à 1,14 g/l (Giknis et Clifford, 2008).

*Résultats et
interprétation*

Résultats et interpretation

Objectif :

Cette étude est structurée selon les objectifs suivants :

- Le premier objectif de ce travail consiste à faire une extraction de la partie aérienne d'*Artemisia judaica* à l'aide des solvants de différentes polarités.
- En deuxième temps, nous avons réalisé une étude phytochimique des extraits de la plante d'*Artémisia judaica*. Il s'agit de caractériser les groupes chimiques qui permettront d'expliquer les effets thérapeutiques de plante testée.
- Le troisième objectif est tracé à déterminer le teneur de polyphénols totaux d'extrait hydro-méthanolique.
- Finalement, une évaluation d'effets antidiabétique de l'extrait hydro-méthanolique de la partie aérienne d'*Artemisia judaica* sur des rats rendus diabétiques par la Streptozotocine.

1. Préparation des extraits:

1.1. Rendement d'extrait:

Les rendements en extraits bruts (en %) est calculé à l'aide de la formule suivante :

$$R = \text{Masse d'extrait (g)} / \text{Masse du matériel végétal utilisé(g)} \times 100$$

Tableau 05 : Rendements massiques d'extrait d'*Artemisia judaica*

Espèce	Parties utilisées	Extrait	Rdt(%)
<i>Artemisia judaica</i>	Partie aérienne	hydro-méthanolique (décoction)	19,4
		hydro-méthanolique (macération)	15,8
		Acétate d'éthyle	1,6

Résultats et interpretation

2) Screening phytochimique des extraits d'*Artemisia judaica* :

Les résultats de Screening phytochimique obtenus sont regroupés dans le **Tableau 06** :

Tableau 06 : Composition phytochimique des extraits d'*Artemisia judaica*

Les extraits		Acétate d'éthyle	hexanique	hydrométhanolique (macération)	Hydro-méthanolique (décoction)	aqueux
Les Constituants						
Composés phénoliques	Tanins	+++	+	-	-	ND
	Flavonoïdes	-	-	++	++	ND
	Anthocyanes	-	-	-	-	ND
	Coumarines	-	++	+	+	ND
Composés azotés	Alcaloïdes			+	+	ND
	Réactif de Mayer	-	-	+	+	ND
	Réactif de wagner	-	-	+	+	ND
	Réactif de dragendorff	-	-	+	+	ND
Stéroïdes et terpénoïdes	Stérols et	+	+	+	+	ND
	Tritèrpènes					
	Saponosides	ND	ND	ND	ND	+++
Les composés réducteurs		+	+	+	+	ND

Résultats et interprétation

Les résultats de l'analyse phytochimique sont présentés dans le tableau 06. Le signe "+" traduit la présence du groupe de composés chimiques, et le signe "-" une réaction négative. Nous notons à partir d'analyse de ce tableau que neuf grands groupes de composés chimiques sont caractérisés. Il s'agit des alcaloïdes, des quinones, des tanins, des flavonoïdes, des composés réducteurs, des anthocyanes, des stérols et terpènes et des saponosides.

Le tableau 06 montre que les stérols, terpènes et les composés réducteurs sont les groupes chimiques les plus fréquents. On les retrouve dans les quatre extraits. Ils sont suivis par les coumarines présents dans les trois extraits qu'ils sont en quantités plus importantes dans l'extrait hexanique par rapport aux deux extraits hydro-méthanoliques..

Les flavonoïdes et les alcaloïdes existent dans les deux extraits hydro-méthanoliques de la plante. Par contre, nous remarquons l'absence de ces composés dans les deux extraits hexaniques et d'acétate d'éthyle.

Nous remarquons que l'extrait d'acétate d'éthyle renferme des taux en tanins plus élevés que ceux déterminés dans l'extrait hexanique.

Il est à noter que dans les quatre extraits, les anthocyanes, sont absents. D'un test à l'autre, nous notons l'absence de saponosides dans les 3 extraits, mais leur existence est confirmée seulement par l'extrait aqueux (avec un indice de mousse égal à **250**). L'indice de mousse est calculé par la formule suivante : $I = 1000 / N$ (N est le numéro du tube où la hauteur de mousse est égale à 1 cm). $I = 1000 / 04$ alors $I = 250$.

3. Dosage des composés phénoliques :

Dans le but de caractériser les extraits préparés à partir d'*Artemisia judaica*, un dosage des polyphénols totaux a été effectué par une méthode spectrophotométrique, en utilisant l'équation de la régression linéaire de la courbe d'étalonnage. La courbe d'étalonnage est élaborée par des solutions standards de l'acide gallique préparées à des concentrations différentes.

Résultats et interprétation

La formule de la régression linéaire de cette courbe est de $y = 0.005x + 0.185$ avec un coefficient de corrélation R^2 égal à 0.996 (figure13).

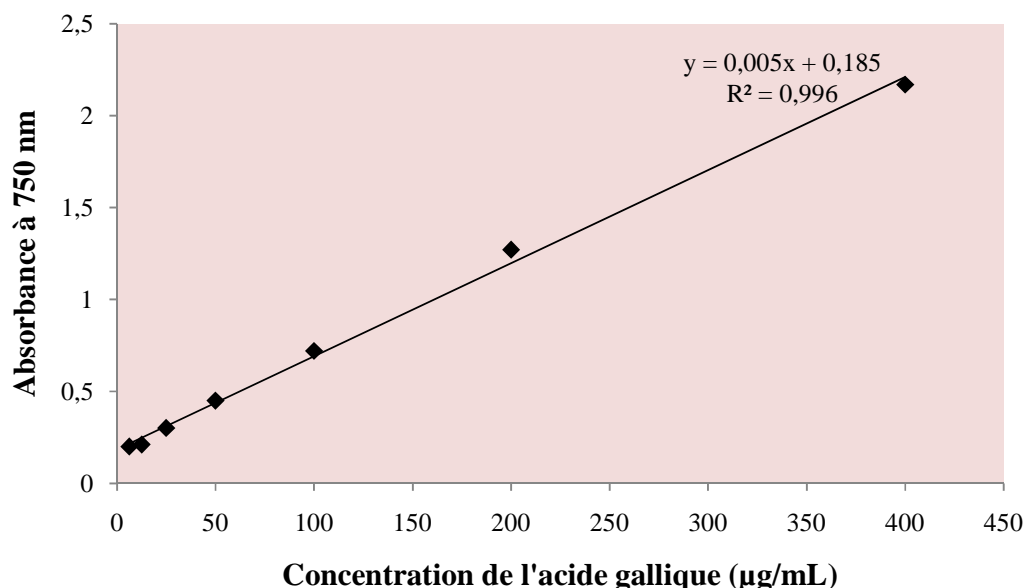


figure 13: Courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage des polyphénols totaux

L'extrait ont été analysées quantitativement par spectrophotomètre UV-visible, pour leur contenu en polyphénols. Par la suite, les D.O. ont été exprimées à partir de la courbe d'étalonnage. L'estimation des teneurs en polyphénols totaux a été réalisée en utilisant la méthode de Folin-Ciocalteu.

Tableu07: Contenus en polyphénols d'extrait d'*Artemisia judaica*

Espèces	Polyphénols totaux mg EAG/g MS
<i>Artemisia judaica</i>	0.225± 0.039

4. Effet antidiabétique d'*Artémisia judaica* sur des rats Wistars rendus diabétiques par le Streptozotocine :

4.1. Changement du poids corporel:

La figure 14 représente les résultats obtenus de la variation de poids corporel des groupes des rats normaux et des rats rendus diabétiques par STZ après un traitement quotidien de 17 jours soit par un extrait de la partie aérienne d'*Artemisia judaica* à une dose de 0.5 g/kg.

Les résultats obtenus dans notre étude ont montré que l'injection de la STZ induisait un diabète caractérisé par une perte sévère et significative du poids corporel chez le groupe de rats témoins diabétiques par rapport à ceux enregistré chez le groupe témoin sain par des poids de $136.6 \pm 5.1\text{g}$ et $198 \pm 70.17\text{g}$, respectivement) ($P < 0.01$) après trois jours de traitement, et de poids de $108.3 \pm 7.63\text{g}$ ($P < 0.01$) après la 1^{ère} semaine , et de poids de $94.3 \pm 12.89\text{g}$ ($P < 0.01$) après la 2^{ème} semaine.

Chez le groupe diabétique traité, l'administration de l'extrait d'*Artemisia judaica* pendant 17 jours a permis d'améliorer significativement le changement du poids corporel par rapport au groupe diabétique témoin. Chez ce groupe nous avons constaté une augmentation de $156 \pm 26.45\text{g}$ ($P < 0,05$) après trois jours, et de $161.33 \pm 24.19\text{g}$ ($P < 0,05$) après la 1^{ère} semaine, et de $180 \pm 10\text{g}$ ($P < 0,05$) après la 2^{ème} semaine .

Chez le groupe témoin traité, l'administration de la même dose de l'extrait d'*Artemisia judaica* pendant 17 jours a altérée de façon significative la variation de poids corporel par rapport au témoin sain, respectivement, avec une augmentation de $128 \pm 8.5\text{g}$ ($P < 0,05$) après trois jours de traitement, et de $189 \pm 21.28\text{g}$ ($P < 0,01$) après la 1^{ère} semaine, et de $193 \pm 97.1\text{g}$ ($P < 0,05$) après la 2^{ème} semaine.

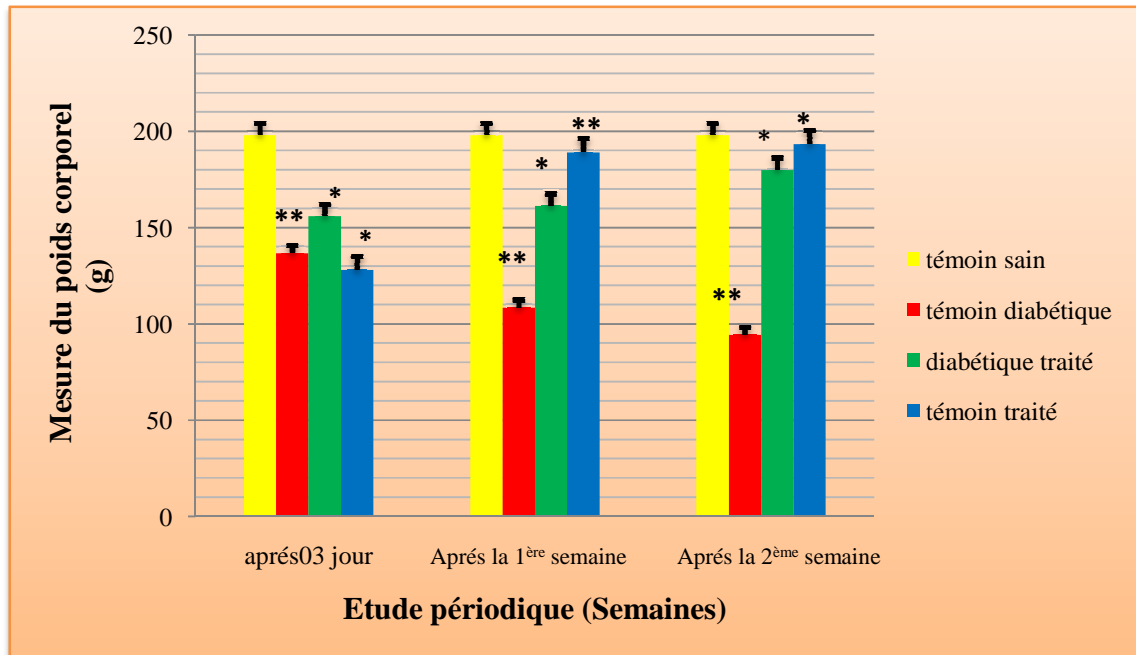


figure 14 : effet de l'extrait d'*Artemisia judaica* sur le poids corporel.

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart, n = 4. NS : Différence non significative $P > 0.05$; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$.

4.2. Dosage de glucose (glycémie) :

Les résultats obtenus dans notre étude (figure 15) ont montré que la STZ provoquait après son injection une augmentation significative de la glycémie chez le groupe des rats témoins diabétiques par rapport au groupe de rats témoins sains (3.8 ± 0.60 g/l et 1.09 ± 0.037 g/l, respectivement) ($P < 0,05$). Cette augmentation est importante elle est arrivée à son maximum après la deuxième semaine (4.22 ± 0.19 g/l). Par contre chez l'autre groupe de rats diabétiques traités, l'administration de l'extrait d'*Artemisia judaica* pendant 17 jours a provoquée une baisse significative de la glycémie de 3.36 ± 0.25 g/l après trois jours ($P < 0,05$) , de 2.23 ± 0.81 g/l après la 1^{ère} semaine ($P < 0,05$), et de 1.58 ± 0.25 g/l après la 2^{ème} semaine ($P < 0,05$),

Résultats et interprétation

jusqu'au dernier jour de l'expérimentation, la glycémie reste supérieur à celle des témoin sains ($1.58 \pm 0.25 \text{ g/l}$ vis-à-vis $1.07 \pm 0.21 \text{ g/l}$).

Chez le groupe témoin traité par la plante, nous n'avons constaté que l'extrait d'*Artemisia judaica* diminué la concentration sérique du glucose par rapport au groupe témoin sain après la 2^{ème} semaine par une valeur de $0.85 \pm 0.24 \text{ g/l}$ ($P < 0,05$)

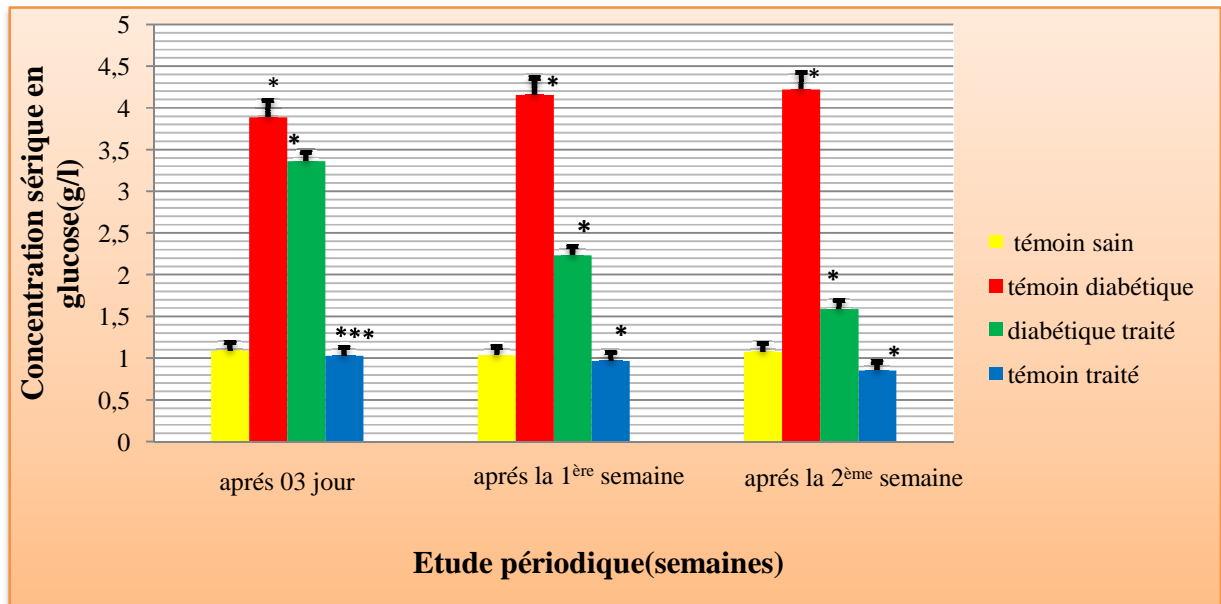


figure15: Influence de l'administration de l'extrait d'*Artemisia judaica* sur la glycémie de différents groupes de rats (0.5 g/kg pendant 17 jours).

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart, $n = 4$. NS : Différence non significative $P > 0.05$; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$.

4.3. Paramètres biochimiques du sang (profil lipidique) :

Les résultats de l'influence de l'extrait d'*Artemisia judaica* sur le profil lipidique chez des rats sains et des rats rendus diabétiques par STZ sont rassemblés dans la figure 16 (cholestérol) et la figure 17 (triglycérides).

Chez les rats témoins diabétiques nous avons constaté, après la 2^{ème} semaine, une augmentation significative de la concentration sérique du cholestérol total (0.95 ± 0.03 g/l et 0.83 ± 0.02 g/l, respectivement) ($P < 0.01$) et des triglycérides (1.39 ± 0.31 g/l et 0.85 ± 0.09 g/l, respectivement) ($P < 0,01$) par rapport au groupe témoin sain.

Par contre chez les rats diabétiques traités, nous avons constaté que l'administration journalière de l'extrait d'*Artemisia judaica* à une dose de 0.5g /kg a baissé la concentration sérique du cholestérol total et des triglycérides (0.72 ± 0.16 g/l et 0.96 ± 0.15 g/l, respectivement) ($P < 0.01$) par rapport à ceux enregistré chez le groupe témoin sain.

Chez le groupe des rats témoins traités, nous n'avons également constaté que l'administration journalière de la même dose de l'extrait d'*Artemisia judaica* provoquait une baisse significative de la concentration sérique du cholestérol et des triglycérides après la 2^{ème} semaine où la diminution du taux de cholestérol total atteint 0.68 ± 0.04 g/l ($P < 0.001$) tandis que celui des triglycérides atteint une valeur de 0.73 ± 0.09 g/l ($P < 0.01$) par rapport au groupe témoin sain.

Résultats et interpretation

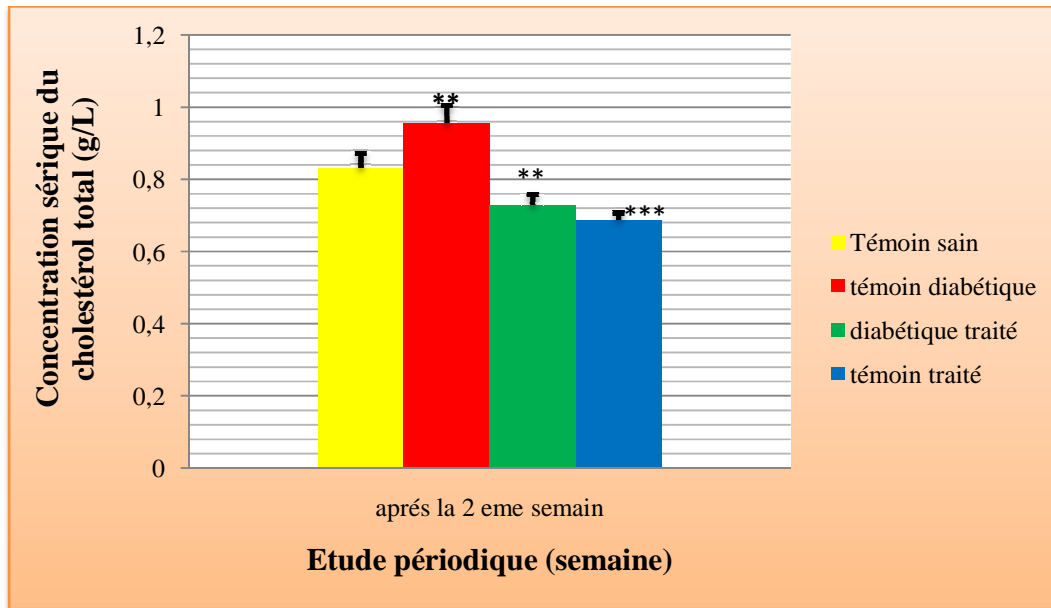


figure16 : Influence de l'administration de l'extrait d'*Artemisia judaica* sur la concentration sérique du cholestérol total (0.5 g/kg pendant 17 jours).

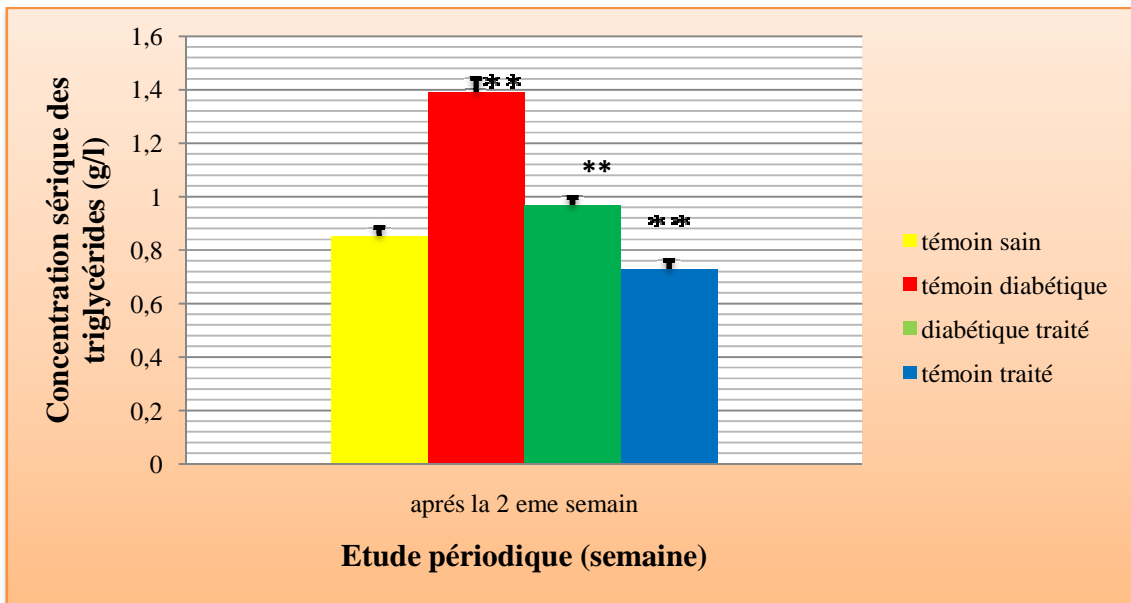


figure 17: Influence de l'administration de l'extrait d'*Artémisia judaica* sur la concentration sérique de triglycérides (0.5 g/kg pendant 17 jours).

Discussion générale

1. Rendement d'extrait:

Les extraits bruts ont été obtenus par extractions successives avec des solvants en fonction de l'ordre croissant de leur polarité. Dans cet ordre, nous avons utilisé quatre solvants : hexane, acétate d'éthyle, méthanol, eau. Les rendements en extraits bruts sont variables selon les solvants utilisés, nous avons obtenu le rendement le plus important qui a produit la plus grande quantité de masse extraite par un pourcentage de **19,4%** et qu'a été enregistré par l'extraits hydro-méthanoliques. Cependant, le rendement de l'extrait de l'acétate d'éthyle est le plus petit (**1,6%**). Ces résultats suggèrent l'utilisation d'hydro-méthanol comme solvant indiqué pour l'extraction de composés chimiques naturels. Il est intéressant de remarquer que la décoction est souvent la méthode de préparation des plantes médicinales la plus utilisée par rapport la macération car la première a donné un rendement plus beaucoup que la deuxième.

2. Screening phytochimique des extraits d'*Artemisia judaica* :

Il s'agit d'une analyse qualitative basée sur des réactions de coloration et/ou de précipitation. Celle-ci est effectuée sur du matériel végétal. Selon **Bruneton (1999)**, la recherche de nouveaux principes bioactifs et de nouvelles substances d'origines végétales via le screening de plantes naturelles a résulté dans la découverte d'un grand nombre de médicaments utiles qui commencent à jouer un rôle majeur dans le traitement de nombreuses maladies humaines.

Les résultats de la composition phytochimique de différents extraits de la plante d'*Artemisia judaica* par le screening chimique sont repris dans **le tableau 06**. De ce tableau, nous remarquons que les extraits sont riches en flavonoïdes, alcaloïdes, saponines, stérols et triterpènes, tanins, coumarines et les composés réducteurs. L'étude montre que la plante ne contient pas des anthocyanes.

De plus, les extraits hydro-méthanolique renferment les familles de flavonoïdes, alcaloïdes, stérols et triterpènes, les composés réducteurs et les coumarines. Les anthocyanes sont absents dans tous les extraits. L'extrait hexanique et d'acétate d'éthyle contient des tanins, stérols et triterpènes, les composés réducteurs et les coumarines qui existe en quantité importante dans l'extrait hexanique. En ce qui concerne les tannins, nous les avons détectés au moyen d'une solution aqueuse de $FeCl_3$ à 1%. L'apparition d'une coloration bleu-noir dénote de la présence

de tannoïdes de la série de l'acide gallique. La présence des tannins de la série des catéchines est confirmée par l'apparition d'une coloration vert-noir. Les saponines sont abondamment présentes dans l'extrait aqueux avec un indice de mousse égal à 250.

3. Dosage des polyphénols totaux:

L'étude quantitative de l'extrait hydro-méthanolique et au moyen des dosages spectrophotométriques, avait pour objectif la détermination de la teneur totale des polyphénols. Une courbe d'étalonnage (**figure 13**) a été tracée pour cet objectif, en utilisant l'acide gallique à différentes concentrations.

Des mesures de densité optique pour chaque extrait se sont réalisées à 760 nm. Les quantités des polyphénols correspondantes ont été rapportées en mg équivalent acide gallique par g du poids sec, sont déterminées par une équation de $y = 0.005 x + 0.185$. Le dosage des polyphénols totaux des d'extrait hydro-méthanolique a révélé des teneurs 0.225 ± 0.039 EAG/g MS.

4. Effet antidiabétique d'*Artémisia judaica* sur des rats Wistars :

Le diabète sucré 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 (**Sharma et al ; 2008**). Il touche 4 à 5% de la population mondiale (**Ravi et al ; 2005**).

Devant l'augmentation considérable du nombre de diabétiques et les échecs secondaires des médicaments antidiabétiques, de nombreux chercheurs ont évalué l'action pharmacologique des plantes traditionnelles et donc leur intérêt en médecine traditionnelle. Plus de 400 plantes traditionnelles utilisées pour le traitement du diabète sucré ont été enregistrées, mais seulement un petit nombre d'entre eux ont subis un enregistrement scientifique et une évaluation médicale afin de confirmer leurs efficacités (**Bailey ; Day ; 1989**).

Artemisia judaica (famille des Astéracées), également connu sous le nom "Shih Sahrawi" en arabe, est un arbuste vivace odorant qui pousse largement dans la péninsule du Sinaï en Egypte et le sud d'Algérie. Elle est largement utilisée dans la médecine populaire et est recommandée comme une plante guérisseuse (**Tackholm V ; 1974**). **Al-Mustafa et Al Thunibat (2008)** ont

rapporté que *A. judaica* est l'une des plantes médicinales qui a le potentiel de l'activité antioxydante et utilisée comme un agent anti-diabétique traditionnelle.

La streptozotocine est un dérivé nitrosurique isolé de *Streptomyces griseus* et qui représente l'une des plusieurs substances utilisées pour induire un diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant chez les rats (Szkudelski ; 2001). Ces rats peuvent servir comme un modèle de choix du diabète sucré humain (Sarkhail et al ; 2007).

Dans notre étude nous avons constaté que l'injection de la STZ à une dose de 60 mg/kg peut induire chez des rats le développement d'un diabète de type 1 (Lenzen; 2008). La STZ engendre une nécrose des cellules β pancréatiques et une carence sévère en insuline avec une hyperglycémie diabétique établie dans les deux jours suivants. Le mécanisme d'action de cet agent diabéto-gène reste encore mal connu. Cependant, les études antérieures ont montré son action sur les îlots de Langerhans en réduisant la masse des cellules β et par conséquent une insulino-pénie caractéristique d'une hyperglycémie chronique.

Le glucose qui constitue la molécule de la STZ permet sa pénétration dans les cellules β pancréatiques à travers les transporteurs de glucose GLUT2. A l'intérieur de la cellule, la STZ se décompose en espèces réactives oxygénées qui provoquent une alkylation de l'ADN qui se défragmente ce qui active la poly (ADP-ribose) polymérase, enzyme clé de la réparation de l'ADN. Cette réaction consomme le NAD et l'ATP comme cofacteurs enzymatiques conduisant à leur déplétion et à la nécrose de la cellule β (Szkudelski ; 2001).

En plus de son impact sur le métabolisme des hydrocarbures qui est bien étudié, la STZ provoque une altération du métabolisme glucidique, lipidique et protéique due à la défaillance en insuline (Szkudelski ;2001; Szkudelski et Szkudelska ; 2002; Junod et al ; 1969), l'injection de la STZ est à l'origine d'une chute de poids (Junod et al ;1969; Chen et Ianuzzo ; 1981), qui peut mener à plusieurs complications liées au diabète (Sarkhail et al ; 2007; Yang et al ;2008).

La perte de poids corporel chez les rats rendus diabétiques par la STZ sont également observées dans notre étude où le groupe des rats témoins diabétiques a subi une perte de poids de 94.3 ± 12.89 g, après 17 jours (durée de l'expérimentation), alors que les rats sains témoins ont un poids de 198 ± 70.17 g durant la même période.

Nos résultats sont en accord avec ceux apportés par **Pari et Latha, 2005** qui ont constaté que, chez des rats mâles de souche Wistar albinos, l'injection de la STZ provoquait, en trois semaines, une diminution significative de poids corporel ($137 \pm 7\text{g}$ vis-à-vis $181 \pm 7\text{g}$), et ils ont indiqué que ces conditions sont dues à la perte excessive de protéines tissulaires. De même, **Sathishsekar et Subramanian en 2005 et Taleb-Senouci et ces collaborateurs en 2009**, ont eux aussi enregistré des résultats similaires et suggèrent que la perte de poids corporel chez le groupe diabétique témoin peut être expliquée par le résultat du catabolisme des lipides et des protéines structurales dus au manque des carbones hydratés qui sont utilisés comme source d'énergie.

Dans notre étude, nous avons constaté que l'administration journalière de l'extrait d'*Artemisia judaica* à une dose journalière de 0.5 g/kg pendant 17 jours a permis de protéger les rats diabétiques traité de la perte massive de poids corporel, encore mieux, elle a même permis d'augmenter d'une manière significative ($P < 0,05$) le poids corporel des rats témoin traité par rapport aux diabétiques témoins.

Les résultats de poids corporel sont en accord avec ceux publiés par **Eman Helal et ces collaborateurs (2015)** qui ont constaté qu'un traitement de 30 jours par un extrait aqueux d'*Artemisia judaica* avec une dose journalière de 28.5 mg/kg provoque chez des rats rendus diabétiques par l'alloxan une augmentation significative du poids corporel ($P < 0,05$). D'autre part, **Hawa Abdulgader et Debbri (1996)** ils ont constaté qu'un traitement de 07 jours par un extrait aqueux d'*Artemisia judaica* (dose journalière 0.2g/kg) a augmenté le poids corporel à un taux relativement constant de $27,2 \pm 7.1\text{ g}$ avant le traitement et de $28,2 \pm 6,9\text{ g}$ après le traitement.

Cependant, nos résultats ne concordent pas avec ceux enregistrés par **Salwa Nofal et ces collaborateurs (2009)**, auxquels ils ont conclu qu'un traitement de 30 jours par l'extrait aqueux d'*Artemisia judaica* avec une dose journalière de 0.5g/kg baisse la glycémie mais ne protège pas la perte de poids corporel chez des rats rendus diabétiques par l'alloxan.

La capacité de l'extrait de protéger les rats diabétiques de la perte massive du poids corporel semble être due premièrement, à sa capacité de réduire le taux des lipides, deuxièmement, à son effet hypoglycémique (**Chen et al ; 1980 ; Al-Shamaony et al ; 1994 ; Tastekin et al ; 2006**)

et donc à sa capacité de renverser la néoglucogenèse et de contrôler cette perte protéique (**Rajagopal et Sasikala ; 2008**).

Comme il a été décrit auparavant, la STZ inhibe la sécrétion de l'insuline par le pancréas, après destruction sélective et irréversible des cellules β pancréatique (**Zhang et al ; 2000**). Deux mécanisme fondamentaux qui causerait une hyperglycémie lors d'un diabète, d'une part par un mécanisme de surproduction (excès de la néoglucogenèse et la glycogénolyse), d'autre part par la diminution de l'utilisation du glucose par les tissus périphériques (**Shirwaikar et al ; 2004**). Il est hautement soutenu que la réduction de l'hyperglycémie diminue le risque du développement des complications liées au diabète (**Zhang et al ; 2000**).

Dans la présente étude, nous avons constaté que l'extrait hydro-méthanolique d'*Artemisia judaica* a pu jouer un rôle crucial dans la baisse de la concentration sérique de glucose, soit par la stimulation de la sécrétion de l'insuline, soit par une action extra-pancréatique et donc par l'influence de l'absorption de glucose et son utilisation par les différents tissus. Brièvement, les résultats obtenus dans notre étude ont montré que la STZ provoquait une augmentation significative ($P < 0,05$) de la concentration sérique de glucose chez le groupe témoin diabétique,

Alors que l'administration de l'extrait d'*Artemisia judaica* aux rats diabétiques a baissée d'une manière significative ($P < 0,05$) la concentration sérique de glucose après la deuxième semaine du traitement. Ces résultats viennent donc confirmer les premières conclusions (**Eman Helal et al ; 2015**) qui ont constaté que l'administration de l'extrait aqueux d'*Artemisia judaica* provoque une diminution hautement significative ($P < 0,05$) de la glycémie du groupe diabétiques traité par rapport au groupe diabétique témoin (0.94 ± 0.0062 g/l contre 3.502 ± 0.0085 g/l).

Il a été rapporté que plusieurs molécules bioactives isolés de plantes tels que les terpènes, des flavonoïdes des saponines, et des tanins influencent les cellules β pancréatique et stimulent la sécrétion de l'insuline par leurs activités antioxydantes (**Sarkhail et al ; 2007**). Etant donné qu'au cours du diabète le stress oxydant et les radicaux libres affectent et détruisent les cellules β , donc l'extrait d'*Artemisia judaica* peut aussi augmenter la sécrétion de l'insuline via son activité antioxydante (**Waltner et al ; 2002 ; El-Alfy et al ; 2005**).

Donc, l'action hypoglycémiant d'extrait d'*Artémisia judaica* peut se faire par augmentation de l'absorption du glucose et son utilisation par les différents tissus, augmentation de la synthèse du glycogène, l'inhibition par α -glucosidase et α -amylase, la réduction de la résistance à l'insuline, la réduction du stress oxydatif et à la protection contre les lésions des tissus, la production de cellules bêta dans le pancréas.

De plus, certaines flavonoïdes, qui ont été isolés des plantes, peuvent induire une activation du transporteur de glucose (GluT) et une potentialisation de l'effet insulinaire, en conséquence diminuent l'expression des gènes qui contrôlent la néoglucogenèse, et augmentent le stockage du glucose dans le foie et réduisent la dégradation du glycogène (Waltner et al ;2002 ; Shimizu et al ;2000 ; Li et al ;2004 ; Sarkhail et al ; 2007).

Un grand nombre de travaux de recherche ont montré l'effet hypoglycémique de plusieurs plantes contenant des polysaccharides, des terpènes, des flavonoïdes ainsi que plusieurs d'autres composés (Sarkhail et al ; 2007) selon plusieurs mécanismes. Par exemple, le catéchine qui est un flavonoïde joue un rôle clé dans la suppression des taux de glucose plasmatique par l'accélération de la sécrétion d'insuline, et l'inhibition de α -amylase. Ainsi que l'épicatéchine gallate augmentent la synthèse hépatique du glycogène et la quercétine augmente la synthèse de l'insuline (Perez et al ;1998). Les études de la littérature ont montré que l'*Artemisia judaica* est riche de ces composés donc il est possible que l'action hypoglycémiant de la plante soit liée à la présence de ces composés (Nofal; 2009).

Par ailleurs, une nouvelle hormone appelée Betatrophin trouve être sécrétée par les tissus hépatiques et adipeux. Cette hormone incite les cellules bêta dans le pancréas de se multiplier et de produire plus d'insuline (Yi P et al ; 2013). L'extrait d'*Artémisia judaica* a une variété de constituants chimiques tels que les huiles essentielles, qui ont un effet antioxydant, anti-inflammatoire et anti-hypoglycémiant (Bakkali et al ; 2008) En outre, ces huiles essentielles pourraient être stimulant les cellules bêta normales pour la production d'insuline accrue de l'absorption du glucose périphérique où l'insuline a augmenté de manière significative et a provoqué la régénération des hépatocytes (Siddhuraju et al ; 2003). Ces hépatocytes ont produit plus de β -trophin pour une amélioration de la production d'insuline par les cellules β du pancréas et le renforcement du poids corporel.

HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of insuline resistance) a considéré comme un outil robuste pour l'évaluation de substitution de la résistance à l'insuline [(Lann et Ieroith; 2007) ; (Antuna-Puente et al.; 2011)]. Dans l'étude actuelle, les valeurs HOMA_IR étaient significativement plus élevés ($P < 0,05$) chez des rats diabétiques par rapport aux témoins correspondants. Cela peut être attribué à des concentrations de glucose élevées conduisant à l'apparition d'une résistance à l'insuline dans les tissus périphériques en raison d'une déficience à la fois la sécrétion d'insuline et de sensibilité à l'insuline (Rossetti L et al ;1990)

Après administration de l'extrait d'*Artémisia judaica*, le niveau de HOMA_IR retourné aux valeurs normales. Ces résultats indiquent que l'extrait d'*Artémisia judaica* présentait des propriétés anti-hyperglycémiques, amélioré la libération d'insuline et l'absorption périphérique du glucose chez les rats diabétiques.

D'une autre part l'extrait d'*Artémisia judaica*, a un effet protecteur des hépatocytes et en améliorant la fonction hépatique. Cela peut être dû à la présence de flavonoïdes qui ont une action hypoglycémiant en plus d'une action antioxydante puissante atténuer le stress oxydatif induit par les radicaux libres afin qu'ils puissent améliorer les fonctions du foie en protégeant les hépatocytes et inhiber la production des médiateurs pro-inflammatoires telles que le TNF- α , IL-12, l'IL-2 des cytokines qui a été associée à des maladies inflammatoires (Koteswara et al;2005)

Le diabète sucré est aussi associé avec une hyperlipidémie et provoque de profondes anomalies dans la concentration et la composition des lipides (Cooperstin et al ;1981). Ces anomalies représentent un important facteur de risque de maladies cardiovasculaires (Al-Shamaony et al ;1994). Il a été indiqué que l'élévation des lipides sérique chez les rats rendus diabétiques par STZ joue un rôle important dans la pathologie du diabète (Sharma et al ; 2008). Dans notre étude, on a enregistré une augmentation significative de la concentration sérique du cholestérol total et des triglycérides chez les rats rendus diabétiques par STZ ($P < 0,01$).

Ces résultats sont en accord avec ceux publié par Eddouks et al (2005), Ravi et al (2005) et Sharma el 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 (Ravi et al ; 2005). En effet, Betteridge et al (2002)

indique que la carence en insuline ou l'insulinorésistance peut être responsable d'une hyperlipidémie, car l'insuline, a une action inhibitrice sur 3-hydroxy-3-méthyle-glutaryl coenzyme A réductase (HMG-COA reductase), une enzyme clé pour la biosynthèse du cholestérol. D'autre part, le glucagon, la catécholamine ainsi que d'autres hormones augmentent la lipolyse. Au cours du diabète, l'hyperlipidémie peut être considérée comme un résultat de la non-inhibition de l'action des hormones lipolytiques sur les tissus adipeux (**Goodman et al ; 1985**).

La recherche de nouvelles drogues capable de réduire et/ou de réguler la concentration sérique du cholestérol total et des triglycérides a gagné d'élan ces dernières années. Les extraits de plantes constituent un potentiel candidat, elles contiennent souvent une mixture très complexe de différentes molécules, de polarité distincte, capable de réduire la concentration sérique des lipides par différent mécanismes (**Eddouks et al ;2004**).

Dans notre étude, nous avons constaté que chez les rats diabétiques traités, un traitement de 17 jours par un extrait hydro-méthanolique d'*Artemisia judaica* (dose 0.5g /kg) a permis de normaliser la concentration sérique du cholestérol total avec une baisse significative ($P < 0.01$). D'autre part, chez les rats témoins traités on a également constaté que l'administration de l'extrait hydrométhanolique de la plante durant la même période a provoqué une diminution significative ($P < 0.001$) de la concentration sérique du cholestérol total par rapport aux rats sains témoins. Aussi, on a également constaté que l'administration journalière de l'extrait hydro-méthanolique d'*Artemisia judaica* pendant 17 jours provoquait une baisse significative ($P < 0.01$) de la concentration sérique des triglycérides chez les deux groupes de rats témoins traités (0.73 ± 0.09 g/l) et rendus diabétiques par STZ (0.96 ± 0.15 g/l)

Ces résultats obtenus sont en accord avec ceux publiés par **Salwa Nofal et al (2009)** qui ont constaté que chez des rats diabétiques traités, un traitement de 30 jours par l'extrait aqueux d'*Artemisia judaica* avec une dose journalière de 0.5g/kg provoque une diminution significative de la concentration sérique du cholestérol total de 0.648 ± 0.04 g/l vis-à-vis 0.631 ± 0.021 g/l et du triglycéride 0.58 ± 0.034 g/L vis-à-vis 61.6 ± 2.3 mg/dl par rapport a celle enregistré chez les diabétiques témoins.

Le mécanisme sous-jacent par lequel l'extrait aqueux hydro-méthanolique d'*Artemisia judaica* a exercé son effet hypocholestérolémiant semble être par une diminution de l'absorption intestinale du cholestérol, par liaison avec des acides biliaires dans l'intestin et par augmentation d'excrétion biliaire (**Kritchevsky ;1978 ; Kelly et Tsai ;1978**).

Il est également connu que le contrôle de la glycémie est le principal déterminant de la concentration sérique des triglycérides (**Eddouks et al ; 2004**). Auparavant, nous avons signalé que l'extrait d'*Artemisia judaica* a produit une puissante activité hypoglycémiant chez les rats rendus diabétique par STZ, de sorte que ce puissant effet hypolipidémique de l'*Artemisia judaica* peut également être la conséquence de l'amélioration de la glycémie.

Ces observations sont conformes aux résultats antérieurs obtenus par de nombreux chercheurs (**Jarald et al ; 2008;El-Wakkad et al ; 2000**). Les résultats ont montré que, l'extrait d'*Artémisia judaica* amélioré de manière significative les indices de profil lipidique de sérums estimés indiquant que l'extrait d'*Artémisia judaica* peut être utilisé comme agent anti-hyperglycémique pour diminuer le risque de l'athérosclérose. Cela peut être attribué aux composés flavonoïdes (apigénine, cirsimaritrine) qui ont été trouvés dans des extraits d'*Artemisia judaica* (**Glombiza et al ; 1993**).

Donc, on peut conclure que l'effet anti- hyperglycémie des doses d'extraits hydro-méthanolique d'*Artemisia judaica* était dû à des composés flavonoïdes. Nos résultats sont en corrélation avec la conclusion selon laquelle le principe actif d'*Artemisia judaica* est efficace pour le traitement du diabète.

Conclusion
générale

Le diabète constitue un problème majeur de santé publique en Algérie. Bien que le développement de la médecine moderne ait eu comme conséquence l'arrivée des médicaments modernes comprenant l'insuline, les antidiabétiques oraux, mais pour des raisons socio-économiques et culturelles une grande partie de la population algérienne dépend des plantes médicinales pour se soigner.

D'ailleurs, l'utilisation de la phytothérapie est fréquente dans notre pays. La plante *Artemisia judaica* est très répandue en médecine traditionnelle comme remède contre le diabète, mais cet usage doit s'appuyer sur des résultats de recherche scientifique bien menés. Des efforts énormes doivent être fournis pour percer le secrets d'*Artemisia* dans l'espoir être efficace dans le traitement du diabète et faire un plan performant dans la prise en charge des diabétiques au moindre coût.

A la fin de ce travail, nous pouvons conclure que *Artemisia judaica*, précisément, grâce à son extrait hydro-méthanolique de la partie aérienne qui peut diminuer l'hyperglycémie chronique provoquée par la Streptozotocine et améliorer les perturbations de la tolérance orale au glucose. La mise en évidence des familles chimiques existant dans cet extrait montre une richesse en plusieurs composés tels que les flavonoïdes et les tanins.

Référence

bibliographique

1. **Abdalla SS ; Abu-Zagra MH ; (1987).** Effects of cirsimaritin, a flavone isolated from *Artemisia judaica*, on isolate guinea-pig ileum. *Planta Med* 1987; 53: 322–324.
2. **Abu-Zagra M.H ; (1987).** Effects of cirsimaritin, a flavone isolated from *Artemisia judaica* on isolate guinea-pig ileum. *Planta Med.* 53, 322-324
3. **Alarcon-Aguilara F. J; Roman-Ramos R ; (1998) .**"Study of the antihyperglycemic effect of plants used as antidiabetics." *J Ethnopharmacol* 61(2):101-10.
4. **Alberti KGMM ; Zimmet PZ ; (1998)** . Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabetic Medicine.*;15(7):539-53.
5. **Al-Gaby A; Allam R; (2000).** Analyse chimique, activité antimicrobienne, et les huiles essentielles de certaines herbes sauvages en Egypte *Journal d'herbes, d'épices et les plantes médicinales* vol. 7, n°1, pp. 15-23.
6. **Allali H ; Benmehdi H ; M.A. DIB ; Tabti B ; Ghalem S; Benabadji N ; (2008).** Phytoterapy of Diabet .*Asian J. Chem.* 20 (4) 270.
7. **AlmindK;Doria A; Kahn CR ;(2001).** Putting the genes for type II diabetes on the map. *Nat*
8. **Al-Shamaony L;Al Khazraji MS ; Twaij HA ; (1994).** Hypoglycemic effects of *Artemisia herba-alba* . II. Effect of a valuable extract on some blood parameters in diabetic animals. *J Ethnopharmacol*, 43(3) : 167 - 171.
9. **American Diabetes Association Clinical practice recommendations ; (2011)** .*Diabetes Care* ; 34 : 1-96 [cross-ref]
10. **Antuna-Puente B ; Disse E ; Rabasa-Lhoret R ; (2011).** How can we measure insulin sensitivity/resistance *Diabetes Metab*;37:179-88.
11. **Atkinson MA;MacLaren NK ; (1994)** .The pathogenesis of insulin dependent diabetes. *N Engl J Med* 3311428-1436.
12. **Atlas du diabète de Fédération Internationale du Diabète ;(2013)**
13. **Ayodele OE ; Alebiosu CO ; Salako BL ; (2004)** .Diabetic Nephropathy. A Review of the Natural History, Burden, Risk Factors and Treatment. *J Natl Med Assoc.* 2004 Nov; 96(11): 1445-1454.
14. **Azzi R ;(2007).**contribution à la recherche des effets antidiabétiques des alcaloïdes et glycosides cucurbitacines extraits des graines de coloquinte.
15. **Azzi R ;(2013)** 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.
16. **Bailey CJ ; Day C ;(1989).**Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care.* Sep;12(8):553-64.
17. **Bakkali F, Averbek S ; Averbek D ; Idaomar M ; (2008).** Biological effects of essential oils. *Food Chem Toxicol*;46:446-75.
18. **Barkely T M; Brouillet L ; Strother J L; (2006).** *Flora of North America – Asteraceae.* Oxford University Press, New York. P193.
19. **Batanouny KH ; Abou Tabl S ; Shabana M ; Soliman F;(1999)** Wild medicinal plants in Egypt.
20. **Beaudeau J.L ;Dominique B.R; (2005).** Radicaux libres et stress oxydant. Aspects biologiques et pathologiques. Edition médicales internationales p : 550.
21. **Beddiaf Rahma ; (2012)** . universite kasdi merbah ouargla mémoire
22. **Bellakhdar J ; (1997).** La Pharmacopée Marocaine Traditionnelle: Médecine arabe ancienne et savoirs

- populaires- Saint –Etienne, Edit. Ibis Press,
23. **Belouad A ; (1998)**.Plantes médicinales d'Algérie. Office de la publication Universitaire,Algérie :273p .
 24. **Beloud A ; (2003)** .Plante médicinales d'Algérie. Offices des publications universitaires .
 25. **Bendjeddou D ; Lalaoui K ; Satta D ; (2003)**. *J. Ethnopharmacol.* 88 155.
 26. **Betteridge J; (2002)**. Lipid disorders in diabetes mellitus. In: Pickup J and Williams G. (eds.) *Textbook of Diabetes. Blackwell Science, London* : 551 - 553.
 27. **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 & Metabolism*; 14: 1-25.
 28. **Boitard C ; (2002)**. THE origin of type 1 diabetes: an autoimmune disease?. *Diabetes Metab(Paris)*, 28 : 263 – 265
 29. **Bouyanzer A ; Hammouti B ; Majidi L(2006)** ; *Mater. Lett.* 60 2840.
 30. **Bouzenoune A ;(2013)** laboratoire ecologie et environnement fsb/usthb
 31. **Bruneton J ; (1999)**. Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales. Ed TEC et DOC, 3^{ème} édition.
 32. **Bucolo G., David H ; (1973)**. Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. *Clin. Chem.*; 19 (5): 476-482.
 33. **Chen V; Ianuzza CD;(1980)**. Dosage effect of streptozotocin on rat tissue enzyme activities and glycogen concentration. *Can J Physiol Pharmacol.*60: 1251-1256.
 34. **Ching A. W ; Jia J. W ; Meei J. T ; Chen R. Y ; (2007)**. *J. Ethnopharmacol.* 113) 300 .
 35. **Claisse ;Dauchy R ;(1996)**. Médecine traditionnelle du Maghreb.
 36. **Cooperstin SJ ;Watkin D ;(1981)**. Action of Toxic Drugs on Islet Cells. In the Islets of Langerhans. Academic Press, New York : 387 – 425.
 37. **Crawford TN ; Alfaro DV III ; Kerrison JB ;(2009)**. Diabetic retinopathy and angiogenesis. *Curr Diabetes Rev.* 2009 Feb; 5(1): 8-13.
 38. **DDMIH, Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia ; (2006)**.Joumai. Amencan Medical Association. 276, 1 5, t 26 1 - 1262.
 39. **De Smet PA ;(2002)**. Herbal remedies. *N Engl J Med* 347(25): 2046-57
 40. **Deceie Chapon D ; Gelinat M.D ; (1997)** .University of Toronto). Manuel de nutrition clinique-OPDO.L'ordre professionnelle des diététistes du Québec.
 41. **DeFronzoRA;(1997)** .Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *DiabetesRev*; 5:177-246.
 42. **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.
 43. **Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT) ;(1993)**. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England Jod of medecine*, 329, 14, 977-986.
 44. **Ducobu J; (2003)**. [Oral antidiabetic drugs in 2003]. *Rev Med Brux.* Sep;24(4):A361
 45. **Duncan C ; Chalmers J ; Campbell i W ; Jones i.g ; (1992)**.An audit of non-insulin-dependent diabetes attending a district general hospital diabetic clinic: implications for shared care between hospital and general practice.*Health Bulletin*, vol 50 (issue 4), p. 302-308.)
 46. **Dupont F ; (2004)**. Botanique - Systématique Moléculaire. Ed Masson. 110-125.
 47. **Eddouks M ; Ouahidi ML ; Farid ; Moufid A ; Khalidi A ; Lemhadri A ; (2007)**. L'utilisation des plantes

- médicinales dans le traitement du diabète au Maroc. *Phytothérapie*, 5 : 194 - 203
48. **Eddouks M ; Lemhadri A ; Michel JB ; (2004)**. Caraway and caper: a potential antihyperglycaemic plants in diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 94 : 143 – 148
49. **Eddouks M; Lemhadri A; Michel JB; (2005)**. Hypolipidemic activity of aqueous extract of *Capparis spinosa* L. in normal and diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 98 : 345 - 350.
50. **Ehrenkranz JR ; Lewis NG ; Kahn CR ; Roth J. Phlorizin ;(2005)**. a review. *Diabetes Metab Res Rev*. Jan-Feb; 21(1):31-8.
51. **Eisenberg DM ; Kessler RC ; Foster C ; (1993)**. Unconventional medicine in the United States. *N Engl J Med* 328: 246-52
52. **El bribri A ; Tabyaoui M ; El Attari H ; Boumhara K ; Siniti M; Tabyaoui B ; (2011)**. *J. Mater. Environ.Sci.* 2 (2) 156.
53. **El-Alfy AT ; Ahmed AAE ; Fatani AJ ; (2005)**. Protective effect of red grape seeds proanthocyanidins against induction of diabetes by alloxan in rats. *Pharmacol Res*, 52 : 264 - 270.
54. **El-Masry KF, El-Ghorab AH, Farouk A (2003)**. Antioxidant activity and volatile components of Egyptian *Artemisia judaica* L. *Food Chem.*, 79: 331-336
55. **El-Wakkad AS ; Ibrahim S ; Mannaa F ; (2000)**. Vitamin E supplementation and oxidative stress in a streptozotocin induced diabetic rats. *Afr J Lab Med*; 26:297-304.
56. **Eman G.E ; Helal A ; Nouran abou-aoufa ; Hany nady yousefb ; Fatimah m yousefc ; Al sayeda mohammad khattaba ; (2015)**. ameliorative effects of *Artemisia judaica* L. Extract against alloxan-induced biochemical alterations in male wistar rats *int j pharm pharm sci*, vol 7, issue 9, 90-94
57. **Expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus ; (1997)** Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Cars*; 20 : 1183-1197
58. **Fabricant DS ; Farnsworth NR ; (2001)**. The value of plants used in traditional medicine for drug discovery. *Environ Health Perspect* 109: 69-75
59. **Fainzan . S ; (2000)**. La maladie, un objet pour l'anthropologie sociale. *Ethnologies comparées*, 1, p.4
60. **Farnsworth NR ; Akerele O ; Bingel AS ; (1985)**. Medicinal plants in therapy. *Bull World Health Organ* 63: 965-81
61. **Fasce C.F ; (1982)**. Serum Cholesterol determined colorimetrically with enzyme. *Clin. Chem.*; 18:901.
62. **Ferrannini E ; Gastaldelli A ; Miyazaki Y ; (2005)**. Beta cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 90 : 493 - 500
63. **Féry F ; Paquot N ; (2003)**. Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *La revue de médecine interne*, 24 : 730 – 737
64. **Fong DS ; Aiello LP ; Ferris FL III ; (2004)**. Diabetic retinopathy (technical review). *Diabetes Care*; 27: 2540-53
65. **Forum médical ; (1994)**. Le point sur le diabète. *L'union médicale du Canada*, 205-2 16
66. **Fossati P ; Prencipe L ; (1982)**. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clin. Chem.*; 28:2077-2080.
67. **Fragrant A ; (2003)**. Introduction to Terpenoid Chemistry, Royal Society of Chemistry, Cambridge,
68. **Franz MJ ; Monk A ; Barry B ; (1995)**. Effectiveness of medical nutrition therapy provided by dietitians in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus : a randomized,

- controlled clinical trial. *J. Am. Diet. Assoc.*; 95 : 1009.
69. **GAST M ; (1989)**. Alimentation des populations de l'Ahaggar. Étude ethnographique, mémoire du CRAPE
 70. **Ghestem. A ; Seguin.E ; Paris. M ; Orecchioni. A.M ; (2001)**. *Le préparateur en pharmacie*. Ed. Techniques et Documentations, Paris, pp: 100-156.
 71. **Giknis L.A ; Clifford B ;(2008)**. Clinical laboratory Parameters for CRL : WI (Han) rats. Carles River : 8-9
 72. **Glombiza K.W ; G.H. Mahran Y.W; Mirhom,K.G; Miche ; T.K. Mo tawi ; (1 9 9 3)**. .Hypoglycemic and antihyprglycemic effects of Zizyphus spina-christi in rats. *Planta Md.*, 60: 244-247.
 73. **Goncalves R.S ; Mello L.D ; (2001)**. *Corros. Sci.* 43 457.;
 74. **Goodman LS; Gilman A ;(1985)**. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Macmillan. *New York*, 1490 – 1510.
 75. **Gregg EW ; Gerzoff RB ; CaspersenCJ ; (2003)**.Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. *Arch. Intern. Med.* ; 163 : 1440-7.
 76. **Grimaldi A ; Heurtier A ; Rev Prat ;(2001)**.Les critères de diagnostic du diabète de type 2; 49 : 16-21.
 77. **Grimaldi A ; Sachon C ;(2009)** .Guide pratique du diabète Paris: Collection Médiguide du généraliste .
 78. **Grover JK ; YadavS ; Vats V ; (2002)**.Medicinal plants of India with anti-diabetic potentiel. *J Ethnopharmacol* 81: 81-100
 79. **Gurib-Fakim ; (2006)** .Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow, *Molecular Aspects of Medicine* 27, 1-93. es in West Algeria ”. *Asian Journal of Chemistry* ; Vol. 20, N°4 : 2701-2710;2008.
 80. **HammicheV; Maiza K;(2006)**. Traditionalmedicine in Central Sahara: Pharmacopoeia ofTassiliN'ajjer. *Journal of Ethnopharmacology*, 105(3):358-367.
 81. **Harborne J. B ; (1998)**.Phytochemical Methods. A guide to modern techniques of plant analysis, Chapman &Hall, London .L. Thomson Science (UK); 3ème ed.: 203-234
 82. **Harris M L ; Eastman RC ; (1996)**. Early detection of undiagnoseci non-Uisulin-dependent
 83. **Hass L.B ; (1993)**. Chronic complications of diabetes meilitus. *Nusina Clinics of North Amd~a2,8 , 1*, 71-85
 84. **Hukovic-Metikos M;Babic R.;Grutac Z; (2002)** *J. Appl. Electrochem.* 32 35
 85. **Iserin. P ; (2001)** ; *Encyclopédie des plantes médicinales*. Ed. Larousse, France, pp: 11-30,302.
 86. **Iucn ; (2005)** (International Union for Conservation of Nature and Natural Resources), Centre for Mediterranean Cooperation, A guide to medicinal plants in North Africa , IUCN, 2005 - 256 pages
 87. **Ivorra MD ; PayaM ; Villar A ; (1989)** .A review of natural products and plants as potentiellantidiabetic drugs. *J Ethnopharmacol* 27:243-75
 88. **Jarald Edwin ; Balakrishnan siddaheswar Joshi ; Chandra Jain Dharam ; (2008)** .Diabetes and Herbal Medicines. *Iranian journal of pharmacology and therapeutics* 97-106.
 89. **Jarald EE; Joshi SB; Jain DC ; (2008)** .Antidiabetic activity of aqueous extract and non polysaccharide fraction of *Cynodon dactylon* Pers. *Indian J Exp Biol*;46:660-7.
 90. **Jaspard E ; (2014)**. "*Flavonoids: biosynthesis, biological functions, and biotechnological applications*" *Front. Plant Sci.* 3, 222
 91. **Jenkins A.J ; Hill M.A; Rowley K.G ; (2007)**. Diabetes and Oxidant Stress. *Atherosclerosis and Oxidant Stress. A New Perspective*. Holtzman J.L (ed).p123-160.
 92. **JonesV.H ;(1931)**.« concerned not only with uses of plants, but with the entire range of relations between primitive man and plant » : *The Ethnobotany of the Isleta Indians*. Albuquerque : Department of Biology, University of New Mexico.

93. **Jorge F. S; Ferreira ; Paul Peaden ; Jennifer Keiser(2011)**. In vitro trematocidal effects of crude alcoholic extracts of *Artemisia annua*, *A. absinthium*, *Asimina triloba*, and *Fumaria officinalis*. Trematocidal plant alcoholic extracts. *Parasitol Res* 109:1585–1592
94. **Junod A; Lambert AE; Stauffacher W; Renold AE; (1969)**. Diabetogenic action of streptozotocin: relationship of dose to metabolic response. *J of Clinical Investigation.*; 48:2129-2139.
95. **Kacem .R ; Meraihi Z ; (2006)**. Effects of essential oil extracted from *Nigella Sativa L* seeds and its main components on human neutrophil elastase activity. Department of biological sciences, Faculty of sciences, Ferhat Abbas University, 79000 Stif, Algeria, and Department of Biological sciences faculty of sciences university of M'ensouri 25000 Constantine, Algeria.
96. **Kamel Sanhadji ;(2015)**. Le soir d'algérie Le diabète : le dépister, Edition du Centre - ISSN IIII – 0074.
97. **Kelly JJ ; Tsai AC; (1978)**. Effect of pectin, gum Arabic and agar on cholesterol absorption, synthesis and turnover in rats. *Journal of Nutrition*, 108 : 630 - 639.
98. **Khafagy SM ; El-Din AA ; Jakupovic J ; Zdero C ; Bohlmann F ; (1988)**. Glaucolide-like sesquiterpene lactones from *Artemisia judaica*. *Phytochemistry*; 27: 1125–1128.
99. **Kirpichnikov D ; McFarlane SI; Sowers JR ; (2002)**. Metformin: an update. *Ann Intern Med.* Jul 2;137(1):25-33.
100. **Koteswara RY, Fang SH, Tzeng YM (2005)**. Anti-inflammatory activities of flavonoids isolated from *Caesalpinia Pulcherrima*. *J Ethnopharmacol*;100:249-53.
101. **Kritchevsky D (1978)**. Fiber, lipids and atherosclerosis. *American Journal of Clinical Nutrition*, 31S : 65 - 74.
102. **Kurokawa K ; Nangaku M ; Saito A; et all (2002)**. Current issues and future perspectives of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 13
103. **Lacete Farida ; (2012)**. Santé-mag
104. **Lann D ; Ieroith D; (2007)** Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome. *Med Clin North Am*;91:1063–77.
105. **Larousse ;(2001)**. Encyclopédie des plantes médicinales: identification, préparation et soins. 2ème Edition, Edition Larousse. Paris..
106. **Laville M ; (2010)**. Le registre du réseau épidémiologie et information en néphrologie (rein). *Bull Epidemiol Hebd*; (n°9-10):73-96.
107. **Lenzen S; (2008)**. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* 51 : 216 - 226.
108. **LI S; ZHAO JH ; Luan J ; Langenberg C; Luben R.N; Khaw K.T ;(2011)**. Genetic predisposition to obesity leads to increased risk of type 2 diabetes. *Diabetologia*, vol 54, p. 776-782.)
109. **Li WL, Zheng HC, Bukuru J, De Kimpeb N (2004)**. Natural medicines used in the traditional Chinese medical system for therapy of diabetes mellitus. *J Ethnopharmacol*, 92 : 1 - 21.
110. **Loto C. A ; Mater J ;(2011)**. *Environ. Sci.* 2 (4) 335 .
111. **Mahan L.K ; Escott-Stump S ; (1996)**. Food nutrition and diet therapy (9' ed). Toronto, W.B. Saunders CO
112. **Mahmoudi Y ; (1986)**. La thérapeutique par les plantes les plus communes en Algérie. Palis des livres. Blida ; 105p.
113. **Mansfeld F ; (1981)**. *Corrosion* 37 301
114. **Marble A ; Krall L.P; Bradley RF; (1985)**. Diabetes mellitus. (20' éd). Philadelphia: Lea & Febiger
115. **Marles R ; Farnsworth N; (1996)**. Antidiabetic plants and their active constituents. *Prot. J Bot Med* ; 1(3) :85-135.
116. **Marles RJ ; Farnsworth NR ; (1995)**. Antidiabetic plants and their active constituents. *Phytomedicine.*;2(2):137-89.

117. **Marou FJ ; Reynand ; (2007).**la Botanique de A,à,z,Dunod
118. **Matsuoka T ; Kajimoto Y ; Wataka H ; (1997).** Glycation-dependent, reactive oxygen-species-mediated suppression of the insulin gene promoter activity in HIT cells. *J Clin Invest*;99:144-50.
119. **Mccafferty E ; (1997).** *Corros. Sci.* 39 243
120. *Med*, 7 (3) : 277 - 276.
121. **Michel ; (1977 .)**Un exemple spécifique d'économie caravanière : l'échange sel-mil.. In: *Journal des africanistes* ,tome 47, fascicule 2. pp. 49-80
122. **Monnier L ; Slama G ; Vialettes B ; Ziegler O ; (1995)** **Nutrition** and diabetes. Recommendations of ALFEDIAM (French Language Association for the Study of Diabetes and Metabolic Diseases)]. *Diabete Metab. Jun*;21(3):207-16.
123. **National Diabetes Data Group ;(1979)** Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* : ;281039-1057
124. **Nofal SM ; (2009)** Antidiabetic effect of *Artemisia judaica* Extracts. *Res J Med Med Sci*;4:42-8.
125. **Olson KL ; Redmon JB ; Towle HC; (1993)** .Chronic exposure of HIT cells to high glucose concentrations paradoxically decreases insulin gene transcription and alters binding of insulin gene regulatory proteins. *J Clin Invest*;92:514-19.
126. **OMS ; (2002).** Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2002-2005. WHO /EDM /TRM .
127. **OMS,** Journée mondiale de la Santé 2016: le diabète– Campagnes mondiales de santé publique de l'OMS
128. **Oubre´ AY ; Carlson TJ ; King SR ; (1997).**From plant to patient: an ethnomedical approach to the identification of news drugs for the treatment of NIDDM. *Diabetologia* 40: 614-7.
129. **OUYAHYA A ; (1987)**Systématique du *genre Artemisia* au Maroc, thèse de Doc. ès-Sciences, Fac. sciences et techniques de Saint-Jérôme, Aix-Marseille III, dir. R. Nègre, 17 déc. 436 p.
130. **Özcan M ; Gülfeza Kardaş R ;Dehri İ (2008) ;***Colloid Surface A.* 325 57.
131. **Pari L ; Latha M ; (2005).** Antidiabetic effect of *Scoparia dulcis*: effect on lipid peroxidation in streptozotocin diabetes. *Gen Physiol Biophys*, **24** : 13 - 26.
132. **Pedicure-podologue ;(2007)**.SEANCES DE PREVENTION DES LESIONS DESPIEDS CHEZ LE PATIENT DIABETIQUE, PAR LE Classement NGAP : article 3, chapitre II, titre XII, non Inscrit
133. **Perez CMM ; Paris R ; (1998).**Sur une nouvelle plante hypoglycémiante, le *Zygophyllum cornutum* Cosson. Mémoire présenté à l'Académie de Pharmacie. Paris ;.
134. **Peter-Riesch B ; Philippe J ; Stalder H ; (2002).** Découverte d'un diabète sucré. *PrimaryCare*,**2** : 284 - 290.
135. **Porter N ; (2001).** Essential oils and their production. *Crop & Food Research.* Number 39.Schnaubelt K. (1998) *Advanced Aromatherapy.* Vermont:Healing Arts Press.
136. **Powers S ;(1875).**plants used by primitive and aboriginal people: Powers, S. (1875). « Aboriginal Botany ». *Proceedings of the California Academy of Sciences*, 5:373–379.
137. **Purrello F ; Rabuazzo AM ; (2000)** Metabolic factors that affect β -cell function and survival.*DiabNutr Metab*;13:84-91
138. **Quezel P ; Santa S ; (1963).** Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionale. Tome. II Ed. CNRS. Paris.
139. **Rajagopal K ; Sasikala K ; (2008).** Antihyperglycaemic and antihyperlipidaemic effects of *Nymphaea stellata* in alloxan-induced diabetic rats. *Singapore Med J*, 49 (2) : 137 - 142

140. **Rand J.S ; Fleeman L.M ; Farrow H.A ; Appleton D.J ; Lederer R;** (2004) Canine and feline diabetes mellitus: nature or nurture? *The Journal of Nutrition*, vol 134, p. S2072–S2080.)
141. **Rates SMK ;** (2001). Plants as source of drugs. *Toxicon* 39: 60313
142. **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.
143. **Ricci P ; Blotière PO ; Weill A ; Simon D ; Tuppin P ; Ricordeau P ;** (2010) ; Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France ? *Bull EpidemiolHebd* ; (n°42-43):425-31.
144. **Richard KA ; Bowman MA ; Cohen S ;** (2008) .Le manuel merck. 4ème édition française. Paris : Editions d'après, , 2980 p. :1274-94.
145. **Rossetti L ; Giaccari A ; De Fronzo RA ;** (1990) Glucose toxicity. *DiabetesCare* ;13:610-630.
146. **Salwa M;Nofal ; Sawzan S ; Mahmoud A ; Ramadan G.A ; Soliman ; Fawz ;** (2009) .Anti-Diabetic Effect of *Artemisia judaica* Extracts *Research Journal of Medicine and Medical Sciences*, 4(1): 42-48, 2009, INSInet Publication
147. **Samaan C ; Klip A ;** (2008). L'obésité, l'insulinorésistance et le diabète de type 2 : l'interaction entre les cellules adipeuses et les cellules musculaires. *Endocrinologie*, 8 : 7 - 13.85
148. **Santé et Bien-être social Canada ;** (1985). Diabète au Canada. Compte rendu du mosium tenu au château Montebello. Muistre des approvisionnements et services Canada. No de cat. H39-138/1985F. ISBN 0-662-95227-8
149. **Sarkhail P; Rahmanipour S; Fadyevatan S; Mohammadirad A; Dehghan G; Amin G;** (bitter gourd) seeds on Streptozotocin induced diabetic rats. *Asia Pac J Clin Nutr*, 14 (2) : 153 - 158.
150. **Sathishsekar D; Subramanian S;** (2005). Antioxidant properties of *Momordica Charantia*
151. **Saudon EM; Harmanu ;** (2003). Editeur des Sciences et des arts. Paris
152. **SAXENA R ; VOIGHT B.F ; LYSSSENKO V ;** (2007) Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science* (New York, NY), vol 316, p. 1331-1336.
153. **Scheen A.J ; Van Winkel R ;** (2008). Traitements neuroleptiques et troubles métaboliques *Med Mal Metab* ; 2 : 593-599 [inter-ref]
154. **Shafiee A ; Abdollahi M ;** (2007). Antidiabetic effect of *Phlomis anisodonta*: Effects on hepatic cells lipid peroxidation and antioxidant enzymes in experimental diabetes. *Pharmacological Research*, 56 : 261 - 266.
155. **Sharma SB ; 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.
156. **Shimizu M; Kobayashi Y; Suzuki M; Satsu H; Miyamoto Y ;** (2000). Regulation of intestinal glucose transport by tea catechins. *Biofactors*, 13 : 61 - 65
157. **Shirwaikar A; Rajendran K; Dinesh Kumar C; Bodla R;** (2004). Antidiabetic activity of aqueous leaf extract of *Annona squamosa* in streptozotocin–nicotinamide type 2 diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 91 : 171 - 175.
158. **Siddhuraju P; Becker K;** (2003). Antioxidant popeties of various solvent extracts of total phenolic constituents from three different agroclimatic origins of drumstick tree (*Moringaoleifera lam.*) Leaves. *J Agric Food Chem* 51:2144-55.

159. **Singh G ; Mukherjee T ; (1998).** *Indian Drugs* 34 175
160. **Sofowora A ; (1993) -.** Medicinal plants and traditional medicine in Africa, 2 — Spectrum Books Limited, Ibadan, Nigeria, 289;.
161. **Souza F.S ; Spinelli A ; (2009).** *Corros. Sci* 51 642
162. **Sudha (2011) ;** Evaluation of Alpha-Amylase and Alpha-Glucosidase Inhibitory Activities of Shilajit .
163. **Szkudelski T; (2001).** The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas. *Physiol. Res.* **50** : 536 - 546.
164. **Szkudelski T; Szkudelska K; (2002).** Streptozotocin induces lipolysis in rat adipocytes in vitro. *Phys Res.*; 51:255-259.
165. **Tackholm V ; (1974).** Étudiant Flore de l'Égypte, 2e éd. Caire University Press, coopérative impression Co., Beirrut, Liban, 581 pp.
166. **Taleb-Senoucia D; Ghomaria H ; Kroufa D ; Bouderalaa S ; Prostb J ; Lacaille-Duboisc MA ; Bouchenaka M; (2009).** Antioxidant effect of Ajuga iva aqueous extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine*,**25** : 221-235
167. **Tastekin D; Atasever M ; Adigüzel G; Keles M ; Tastekin A; (2006).** Hypoglycaemic effect of Artemisia herba-alba in experimental hyperglycaemic rats. *Bull Vet Inst Pulawy*, 50 : 235-238.
168. **ThorogoodM;Hillsdon M; Summerball C;(2005)** Changing behaviour, option :lifestyleintervention for sustained weight loss. London : BMJ, Publishing Group Ltd., Clinic.Evid., ; Update 20040901
169. **Trease G.E; Evans W.C; (1989).** A textbook of Pharmacognosy (13th edition) Bacilluere Tinal Ltd, London.
170. **UNESCO ; (1960).**les plantes médicinales du régions arides .
171. **Unger RH ; (1995).**Lipototoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM: genetic and clinical implications. *Diabetes*;44:863-870.
172. **University of Toronto Faculté de Médecine ; (1993).** Nouvelles sur le diabète. *Action Santé*,4, 1-4.
173. **Vermerris W ; Nicholson R ; (2006).**Phenolic Compound Biochemistry, *Springer*,Dordrecht.
174. **Waltner-Law ME; Wang XL ; Law BK ; Hall RK ; Nawano M ; Graner DK ; (2002).** Epigallocatechin gallate, a constituent of green tea, represses hepatic glucose production. *J Biol Chem*, 277 : 34933 - 34940.
175. **Werstuck G.H ; (2006).** Molecular and cellular mechanisms by which diabetes Mellitus pomotes the development of atherosclerosis. *Biochemistry of atherosclerosis* ed:S.Kchoma. Springer.Newyork 284-297.
176. **WHO Consultation ; (2011).** Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus a systematic review. Report of a ; 25p.
177. **Wichtl M ; Anton R ;(2003)** Plantes thérapeutiques – Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique, 2ème édition, Ed. TEC & DOC.
178. **World Health Organization Diabetes mellitus (1985):** report of a WHO study compagny group In: : Technical Report Series n° 727. .
179. **World Health Organization(WHO) (1980)** expert committee on diabetes mellitus. InTechnical Report Series n° 646
180. **Yang N ; Zhao M ; Zhu B ; Yang B ; Chen C ; Cui C ; Jiang Y ; (2008).** Anti-diabetic effects of polysaccharides from *Opuntia monacantha* cladode in normal and streptozotocininduced diabetic rats. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, **9** : 570 – 574.
181. **Yi P; Park JS ; Melton DA; (2013)** Betatrophin: a hormone that controls pancreatic β cell proliferation. *Cell*;153:747–58
182. **Zhang XF ; Tan BK ; (2000).** Antihyperglycaemic and anti-oxidant

properties of *Andrographis paniculata*
in normal and diabetic rats. *CI*

Annexes

Annexes

Annexe 1 :Préparation des réactifs pour les 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 extemporarement 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 2 : Préparation de solution tampon

- Solution A : acide citrique 1.05g ($C_6H_8O_7$, 192,124 g/mol)
 - Solution B : citrate de sodium 1.45g ($Na_3C_6H_5O_7$, 258,06 g/mol)
- Mélanger solution A et solution B

Ajouter eau distillée pour ajuster jusqu'à obtenir PH=4.5 puis Compléter à 100ml avec de l'eau distillée.