

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة مولاي الطاهر، سعيدة

Université MOULAY Tahar, Saïda



كلية العلوم

Faculté des Sciences

قسم البيولوجيا

Département de Biologie

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master

En Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie

Thème

Contribution à l'étude de l'activité antidiabétique in vitro des extraits d'*Artemisia judaica* et de *Citrullus colocynthis*

Présenté par :

- M^{lle} : DRIF Amel
- M^{lle} : BEKHTI Imene

Soutenu le : 02/07/2022

Devant le jury composé de :

Président	Mr. BERROUKECHE Abdelkrim	Professeur U. de Saïda
Examineur	Mme. HASSANI Maya Meriem	MCA U.de Saïda
Rapporteur	Mr. HALLA Noureddine	MCA U. de Saïda
Co-Rapporteur	Mr. BOUDOU Farouk	Docteur U. de Saïda

Année Universitaire : 2022/2023

Remerciement

« La connaissance est la seule chose qui s'accroît lorsqu'on la partage ».

Au terme de cet humble travail, nous tenons à exprimer nos remerciements et notre profonde gratitude avant tout à Dieu le tout puissant qui nous a donné le courage, la force, la patience et la volonté pour accomplir ce modeste travail. Nos sincères remerciements et profonde reconnaissance vont à notre encadreur Mr. HALLA Noureddine pour son dévouement, ses conseils et son soutien et ses précieuses suggestions tout au long de l'élaboration de ce travail.

Qu'il trouve ici notre plus profonde gratitude ;

Docteur BOUDOU Farouk, Nous vous remercions pour votre savoir et votre compétence qui nous ont permis de valoriser les résultats de ce travail. Nos remerciements vont également à Mr. BERROUKECHE Abdelkrim, d'avoir accepté de présider le jury de notre soutenance de mémoire de Master.

Nos remerciements vont également à Mme. HASSANI Maya Meriem pour avoir aimablement accepté de juger ce modeste travail

Qu'il trouve ici l'expression de notre grande reconnaissance et de nos remerciements les plus dévoués ;

Nos remerciements vont également à :

L'ensemble du personnel du service de laboratoire.

Tous mes amis, surtout la promotion qu'ils trouvent ici le modeste témoignage de mon affection ;

Tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la concrétisation de ce travail.

Merci à tous !

Dédicaces

*Je remercie Dieu, le tout puissant de m'avoir donné la
force, la patience, la santé et le courage.*

Je dédie ce modeste travail

Aux personnes les plus chères au monde : Mon père Benyahia et ma mère Badra, qui donnent le meilleur d'eux pour me voir réussir, vous êtes la lumière de mes yeux, merci pour votre amour, votre affection, votre soutien et vos encouragements constants et mutuels. Sans vous je ne serais pas arrivée jusqu'ici. Recevez ici ma profonde gratitude pour vos innombrables sacrifices.

Je vous souhaite une longue et heureuse vie

A ma chère grand-mère que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières.

Qu'Allah vous préserve santé.

A la mémoire de mes grands-pères

Qui ont été les plus précieux, et toujours dans mon cœur, Je vous dédie aujourd'hui ce modeste travail. Qu'Allah, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

Mon adorable frère, qui est toujours à mes côtés pour m'aider.

Que Dieu le garde pour nous.

A mes sœurs, Ikhlassa, Naima, Hadjer, Fatima, Ikram, Wissam, Source d'espoir et de motivation, ils ont toujours été proche de moi dans le moment difficile et leur soutien moral.

Aux anges de la famille : Youcef, kawthar, Ahmed, Bouchra Nchallah tout le bonheur du monde.

A mon binôme, Amel

J'ai partagé avec elle les joies et les difficultés au suivi de notre travail.

A tous les membres de ma famille Bekhti et Adem,

Enfin, à tous ceux qui savent donner sans recevoir et qui aident sans retour

IMENE

Je remercie Dieu, le tout puissant et miséricordieux de m'avoir donné la force, la patience, la santé et le courage

C'est avec amour, respect et gratitude que je dédie ce modeste travail :
À ceux qui ont éclairé mon chemin et m'ont poussé sur les voies de la connaissance, et qui m'ont été la meilleure aide pendant les épreuves, mes chers parents.

A ma très chère mère,

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence,

la source de tendresse, de mes joies et secret de ma force et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon très cher père

Cette dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

Qu'Allah, le tout miséricordieux, te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

A mes très chers frères

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous, Qui ont été le meilleur exemple pour construire ma vie. Vous êtes pour moi un soutien et une immense inspiration. Fière d'être entourée par vous,

Qu'Allah le tout puissant, vous protège et vous exauce tous vos vœux

*A toute ma famille paternelle **DRIF** et maternelle **MEZIANE***

*A ma chère binôme **IMENE** et à toute sa famille*

A mes amis proches

En souvenir des moments heureux passés ensemble,
avec mes vœux sincères de réussite, bonheur, santé et de prospérité.

A Mr. Halla Noureddine ET Boudou Farouk.

A toutes les personnes qui m'ont encouragé ou aidé tout au long de mes études.

AMEL

Sommaire

Remerciement.....	
Dédicaces	
Sommaire.....	
La liste des abréviations.....	
La liste des figures	
La liste des tableaux	
Résumé :	
Introduction.....	1-3

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre 1 : Diabète sucré	5
I. Définition	6
II. Critères de diagnostics.....	6
III. Epidémiologie	7
IV. Classification :.....	9
V. Diabète sucré et stress oxydant :.....	11
VI. Complications liées au diabète sucré :.....	12
VII. Traitements :	13
VII.1. Traitements non médicamenteux :	13
VII.2. Traitements médicamenteux :	14
VII.2.1. Les insulino-sécréteurs :.....	14
VII.2.2. Les insulino-sensibilisateurs :	15
VII.2.3. Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase :.....	15

VII.2.4. Insulinothérapie	16
VII.2.5. Les nouvelles classes d'antidiabétiques.....	16
Chapitre 2 : Plantes médicinales et le diabète.....	17
I. Introduction :.....	18
II. Plantes antidiabétiques	19
II.1. Dans le monde	19
II.2. En Algérie :	19
III. Modes d'actions des plantes antidiabétiques :.....	20
III.1. Au niveau de l'homéostasie glucidique :.....	21
III.2. Au niveau intestinal.....	21
IV. Principes actifs à effets antidiabétiques :	22
IV.1. Les flavonoïdes	22
IV.2. Tanins	23
IV.3. Les saponosides	23
IV.4. Les glycosides (Hétérosides).....	24
IV.5. Les alcaloïdes.....	24
IV.5.1. Classification des alcaloïdes	24
IV.5.2. Origine biosynthétique des alcaloïdes	25
IV.5.3. Utilité thérapeutique et usages pharmacologiques des alcaloïdes.....	27
V. Toxicité des plantes antidiabétiques	28
Chapitre 3 : Plantes étudiées	29
I. La coloquinte <i>Citrullus colocynthis</i> L. Schard, <i>Linnaea</i> 12 : 414 (1838) Cucurbitacées.....	30
I.1. Noms vernaculaires.....	30

I.2. Taxonomie	30
I.3. Description morphologique	30
I.4. Répartition géographique	32
I.5. Actions thérapeutiques	32
I.7. Toxicité.....	34
I.8. Composition chimique	34
II. <i>Artemisia judaica</i> L	35
II.1. Noms vernaculaires	35
II.2. Description morphologique	35
II.3. Répartition géographique.....	36
II.4. Action thérapeutique.....	36
II.5. Composition chimique	37
Partie expérimentale	
Chapitre 4 : Matériels et méthodes	39
I. Objectif du travail	40
II. Matériel végétal.....	41
II.1. <i>Citrullus Colocynthis</i> (La coloquinte).....	41
II.2. <i>Artemisia Judaïca</i> (L'armoïse).....	42
III. Méthodes.....	42
III.1. Préparation des poudres végétale « Broyats ».....	42
II.2. Préparation des extraits végétaux bruts	42
II.2.1. Extraction des alcaloïdes totaux des graines de coloquinte	42
II.2.2. Préparation de l'extrait hydro-méthanolique	46
II.2.3. Détermination du rendement des extraits	46

III. Analyses phytochimiques des extraits	46
III.1. Les analyses qualitatives « screening phytochimique »	46
III.2. Les analyses quantitatives « dosage spectrophotométrique »	47
III.2.1. Dosage des polyphénols	47
III.2.2. Dosage des flavonoïdes	48
IV. Etude biologique	48
IV.1. Etude de l'activité antidiabétique in vitro des plantes étudiées	48
IV.1.1. Effet des extraits sur l'absorption de glucose par la levure	48
IV.1.2. Test d'inhibition de l'activité enzymatique de l' α _amylase	49
IV.2. Evaluation de l'activité anti-oxydante	50
IV.2.1. Test de piégeage du radical libre DPPH	50
Chapitre 5 : Résultats et discussion.....	52
I. Etude phytochimique.....	53
I.1. Rendement d'extraction	53
I.2. Screening phytochimiques	53
I.2.1. Les analyses qualitatives	53
I.2.2. Les analyses quantitatives	54
I.2.2.1. Dosage des polyphénols totaux	54
I.2.2.2. Dosage des flavonoïdes	55
II. Etude des deux activités biologiques de nos extraits.....	56
II.1. Etude de l'activité antidiabétique in vitro des plantes étudiées.....	56
II.1.1. Effet des extraits sur l'absorption de glucose par la levure.....	56
II.1.2. L'effet inhibiteur des extraits de deux plantes sur l' α -amylase porcine in vitro	58

II.2. Evaluation de l'activité anti-radicalaire.....	59
II.2.1. Test de piégeage du radical libre 2_2_ Di -phényl_1-picryl -hydrazyl (DPPH)	59
Conclusion et perspective :	67
Les références bibliographiques	68

La liste des abréviations

ADA : American Diabète Association

ADO: antidiabétiques oraux

AGE: Advanced glycation end products

AND: Acidedésoxy ribonucléique

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

APG : Angiosperm Phylogeny Group

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CB1 : Récepteur des cannabinoïdes

CI50 : Concentration inhibitrice 50 %

CM L: Carboxyméthylllysine

DCCT: Diabetes control and complications trial

DID : Diabète insulino dépendant

DPP-4 : dipeptidyl peptidase-4.

DT2 : diabete type 2

EOA : Espèces oxygénées activées

ERO: Espèces Réactives Oxygénées

FID : Fédération Internationale du Diabète

GDB : « global burden of disease

GIP : Glucose-dépendant Insulinotropic Polypeptide

GIP : Glucose-dépendant Insulinotropic Polypeptide

GLP-1: glucagon-like peptide

GLUT : Glucose transporter

HBA1C : Hémoglobine glyquée

IDM : infarctus de myocarde.

KATP : canaux potassiques ATP-dépendants

MODY : Maturity Onset Diabetes of the Young

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit

NDDG National Diabetes Data Group

NDDG : National Diabetes Data Group

NFκB : Nuclear factor kappa b

OMS : Organisation mondiale de la santé

PKC: Protéine kinase C

PP : Peroxysome proliferator

PPAR: Peroxysome Proliferator Activated Receptor

RAGE : Receptor for advanced glycation end- products

ROS: Reactive oxygenspecies

SUR1 : Récepteur Sulfamides

TTOG :Test de tolérance orale au glucose

VLDL :Very Low Density Lipoprotein

WHO: World Health Organization

La liste des figures

Figure 1: Estimations mondiales de la prévalence du diabète pour 2015 et 2040 (FID,2013).	8
Figure 2: Diabète, prévalence et mortalité (l'Atlas du Diabète de la FID, 2013).	9
Figure 3: Classification du diabète selon l'OMS.	10
Figure 4: Relations entre hyperglycémie et stress oxydant (Spinas & Lehmann,2001).	12
Figure 5: Les différents sites d'actions de plantes médicinales utilisées pour le traitement du diabète sucré (Mohammed et al., 2014).	21
Figure 6: Structure générale des flavonoïdes et leur numérotation.	23
Figure 7: Structures de deux saponines (Haralampidis et al., 2002).	24
Figure 8: Les pseudo-alcaloïdes monoterpéniques (Badiaga, 2011).	25
Figure 9: Les proto-alcaloïdes (Badiaga, 2011).	25
Figure 10: Coloquinte <i>Citrullus Colocynthis</i> (Khare ,2004).	31
Figure 11: les différentes parties de <i>Citrullus Colocynthis</i> (spichigeret al., 2004).	32
Figure 12: Photo d' <i>Artemisia judaïca</i> L.	36
Figure 13: Organigramme représentant la méthodologie du travail.	41
Figure 14: broyats de deux plantes étudiées.	42
Figure 15: schéma de l'appareillage d'extraction au soxhlet.	43
Figure 16: protocole d'extraction des alcaloïdes totaux en milieu acide selon la méthode de Harborne (1998).	45
Figure 17: Réaction d'un antioxydant avec le radical DPPH (Talbi et al., 2015).	51
Figure 18: courbe d'étalonnage de l'acide gallique.	55
Figure 19: courbe d'étalonnage de la catéchine.	55
Figure 20: Effet des différentes concentrations de l'extraits hydro-méthanolique et alcaloïdes totaux de <i>Citrullus colocynthis</i> et <i>Artemisia judaïca</i> sur l'absorption de glucose par les cellules de levure à 25mM.	57
Figure 21: Cinétique enzymatique du α -amylase sans inhibiteur (Amidon) et avec l'inhibiteur (Extrait hydrométhanolique).	59
Figure 22: Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH \cdot en fonction des différentes concentrations d'acide ascorbique.	60
Figure 23: les courbes des pourcentages d'inhibition des alcaloïdes totaux et les extraits hydro-méthanoliques de deux plantes étudiées.	60

La liste des tableaux

Tableau 1: Les critères utilisés pour le diagnostic du diabète sucré (ADA, 2007).....	7
Tableau 2: Modes d’actions de quelques plantes antidiabétiques (Azzi,2013).....	21
Tableau 3: Les alcaloïdes à effet antidiabétique.	27
Tableau 4: Quelques études sur les effets thérapeutiques de la coloquinte (Citrullus colocynthis) à travers le monde).	33
Tableau 5: Composition en métabolites secondaires des différentes parties de la coloquinte (Citrullus colocynthis).	34
Tableau 6: Aspect, couleur et rendement des extraits obtenus de deux plantes étudiées.....	53
Tableau 7: Résultats des réactions de caractérisation des différents groupes chimiques appartenant aux extrais des deux plantes étudiées.	54
Tableau 8: Teneur en polyphénols totaux, flavonoïdes.....	56
Tableau 9: Pourcentage d’absorption du glucose par les cellules de levure des extraits de Citrullus colocynthis et Artemisia judaïca et de standard.....	57
Tableau 10: Concentrations efficaces 50 (CE50) des différents extraits et standard pour le test d’absorption de glucose par les cellules de levure à 25mM.	58
Tableau 11: Pourcentage d’inhibition du radical DPPH par les extraits du Citrullus Colocynthis et Artemisia Judaïca	61
Tableau 12: Valeurs des CI50 trouvées pour les extraits de deux plantes étudiée.	61

Résumé :

La phytothérapie peut constituer une médecine alternative ou au moins comme un complément à la pharmacie classique pouvant constituer un traitement pour soigner plusieurs pathologies dont le diabète sucré. Dans ce contexte nous nous sommes intéressés à la valorisation de deux plantes médicinales provenant du Sahara Algérienne, il s'agit de *Citrullus Colocynthis*(CC) et *Artemisia judaïca* qui appartiennent à la famille des cucurbitacées et astéracées, respectivement ; Afin d'estimer qualitativement et quantitativement les métabolites secondaires et d'évaluer leurs activité antidiabétique et antioxydante in vitro. Les extraits hydro-méthanolique et les alcaloïdes totaux préparés à partir des graines de CC et l'extrait hydro-methanolique préparé à partir de la partie aérienne *A. judaïca* ont donné des rendements de 6,9%, 0,55% et 6%, respectivement. L'analyse qualitative a permis de mettre en évidence la présence des principaux métabolites secondaires tels que les alcaloïdes, les tanins, les terpénoïdes et les quinones libres. La détermination quantitative a montré que l'extrait hydro-méthanolique d'*A. Judaïca* est plus riche en polyphénols et flavonoïdes avec des teneurs de l'ordre $88,83 \pm 7,59$ mg EAG /g d'extrait et $319,30 \pm 8.15$ mg C eq/g respectivement. Ainsi que, l'extrait hydro-methanolique de *C.Colocynthis* présente des teneurs de ($33,48 \pm 4,66$ mg EAG /g d'extrait , $128,74 \pm 2.41$ mg C eq/g de l'extrait).

L'étude in vitro de l'absorption de glucose par les cellules de la levure montrent que les trois extraits sont influencée de manière dose-dépendante et en favorisant l'absorption de glucose par la levure. L'activité antioxydante des extraits de ces plantes a été testée in vitro par le test d'un pouvoir anti-radicalaire vis-à-vis le radical 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH). Les résultats de l'inhibition de l' α -amylase a montré que les extraits testés ont un pouvoir inhibiteur et peuvent être utilisés comme des antidiabétique.

En conclusion, cette étude a montré que ces deux plantes médicinales peuvent constituer un substitut approprié des médicaments de synthèses utilisés dans le traitement du diabète, en raison de leurs hautes teneurs en métabolites secondaires qui leurs confèrent un puissant effet antioxydant et surtout antidiabétique.

Mots clés : Diabète sucré, *Citrullus colocynthis*, *Artemisia judaica*, in vitro, activité hypoglycémiante, α -amylase.

ملخص:

يمكن أن يشكل العلاج بالنبات دواءً بديلاً أو على الأقل مكملاً للصيدلة التقليدية التي يمكن أن تشكل علاجاً لعلاج العديد من الأمراض بما في ذلك مرض السكري. في هذا السياق، نحن مهتمون بتثمين نباتين طبيين من الصحراء الجزائرية، وهما *Citrullus colocynthis* (CC) و *Artemisia judaica* التي تنتمي إلى عائلة Cucurbitaceae و Asteraceae ، على التوالي؛ من أجل التقدير النوعي والكمي للمستقلبات الثانوية ولتقييم نشاطها المضاد لمرض السكر ومضادات الأكسدة في المختبر. أعطت المستخلصات المائية الميثانولية والقلويدات الكلية المحضرة من بذور CC والمستخلص المائي الميثانولي المحضر من الجزء الجوي *A. judaica* إنتاجية 6.9% و 0.55% و 6% على التوالي. أتاح التحليل النوعي تسليط الضوء على وجود المستقلبات الثانوية الرئيسية مثل القلويدات والعفص والتربينويدات والكينونات الحرة. أظهر التقدير الكمي أن المستخلص المائي الميثانولي لـ *A. judaica* وأكثر ثراءً في البوليفينول والفلافونويد بمحتويات بترتيب 88.83 ± 7.59 مجم / EAG جم من المستخلص و 319.30 ± 8.15 مجم C مكافئ / جم على التوالي. بالإضافة إلى ذلك، يحتوي المستخلص المائي الميثاني من *C. colocynthis* على 4.66 ± 33.48 مجم / EAG جم من المستخلص، 128.74 ± 2.41 مجم C مكافئ / جرام من المستخلص).

تظهر الدراسة المختبرية لامتناس خلايا الخميرة الجلوكوز أن المستخلصات الثلاثة تتأثر بطريقة تعتمد على الجرعة ومن خلال تعزيز امتصاص الجلوكوز عن طريق الخميرة. تم اختبار النشاط المضاد للأكسدة لمستخلصات هذه النباتات في المختبر عن طريق اختبار قوة مضادة للجذور الحرة ضد جذر 2،2، DPPH (diphenyl-1-picrylhydrazyl) أظهرت نتائج تثبيط α -amylase أن المستخلصات المختبرة لها قوة تثبيط ويمكن استخدامها كمضادات لمرض السكر.

في الختام أوضحت هذه الدراسة أن هذين النباتين الطبيين يمكن أن يكونا بديلاً مناسباً للأدوية الاصطناعية المستخدمة في علاج مرض السكري، وذلك لاحتوائهما على نسبة عالية من المستقلبات الثانوية التي تمنحها مضادات أكسدة قوية وخاصة التأثير المضاد لمرض السكر.

الكلمات المفتاحية: داء السكري، كولوسينثيس سيترولس، شيح جوديك، في المختبر، نشاط

خافض لسكر الدم، ألفا أميليز.

Summary:

Phytotherapy can constitute an alternative medicine or at least as a complement to the traditional pharmacy which can constitute a treatment to treat several pathologies including diabetes mellitus. In this context we are interested in the valuation of two medicinal plants from the Algerian Sahara, these are *Citrullus colocynthis* (CC) and *Artemisia judaica* which belong to the family Cucurbitaceae and Asteraceae, respectively; In order to qualitatively and quantitatively estimate the secondary metabolites and to evaluate their antidiabetic and antioxidant activity in vitro. The hydro-methanolic extracts and total alkaloids prepared from the seeds of CC and the hydro-methanolic extract prepared from the aerial part *A. judaica* gave yields of 6.9%, 0.55% and 6%, respectively. The qualitative analysis made it possible to highlight the presence of the main secondary metabolites such as alkaloids, tannins, terpenoids and free quinones. The quantitative determination showed that the hydro-methanolic extract of *A. judaica* and richer in polyphenols and flavonoids with contents of the order of 88.83 ± 7.59 mg EAG / g of extract and 319.30 ± 8.15 mg C eq / g respectively. As well as, the hydro-methanolic extract of *C. colocynthis* has contents of (33.48 ± 4.66 mg EAG / g of extract, 128.74 ± 2.41 mg C eq / g of extract).

The in vitro study of glucose uptake by yeast cells shows that the three extracts are influenced in a dose-dependent manner and by promoting glucose uptake by yeast. The antioxidant activity of the extracts of these plants was tested in vitro by testing an anti-free radical power against the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) radical. The results of α -amylase inhibition showed that the tested extracts have an inhibitory power and can be used as antidiabetics.

In conclusion, this study showed that these two medicinal plants can be an appropriate substitute for synthetic drugs used in the treatment of diabetes, because of their high content of secondary metabolites which give them a powerful antioxidant and especially antidiabetic effect.

Keywords: Diabetes mellitus, *Citrullus colocynthis*, *Artemisia judaica*, in vitro, hypoglycaemic activity, α -amylase.

Introduction

Introduction

Le diabète sucré est une maladie hétérogène caractérisée par une hyperglycémie chronique résultante d'un défaut de la sécrétion ou de l'action de l'insuline ou de ces deux anomalies associées (**OMS, 2002a**). En plus des complications aiguës du diabète (hyperglycémie, acidocétose et/ou syndrome hyperosmolaire), l'hyperglycémie chronique provoque des complications dégénératives plus ou moins graves touchant le cœur, les vaisseaux, les yeux, les reins et les nerfs (**Capet et al., 1999**). Cette physiopathologie a une étiologie variable. Plusieurs défaillances existent et caractérisent les différentes formes du diabète sucré. Il est considéré comme l'une des principales causes de décès dans le monde selon la classification GDB « Global Burden of Disease» (**Antonio et al., 2007**). C'est une maladie considérée par l'OMS comme une épidémie et dont la prévalence a augmenté de façon très importante au cours de ces dernières années. Actuellement, près de 425 millions de personnes dans le monde sont atteintes de diabète. Si l'augmentation de la prévalence se poursuit, le nombre total de diabétiques atteindra 629 millions d'ici 2045, soit une augmentation de 48 % (**IDF, 2017**).

En Algérie, la prévalence du diabète est estimée à 1,3 millions de diabétiques, ce nombre peut atteindre près de 4,2 millions en 2025 (**Mesbah, 2010**). Les médicaments modernes, y compris l'insuline et les hypoglycémifiants oraux (les biguanides, les sulfonurées), leur administration régulière engendre d'effets indésirables (**Bailey, 2008**); (**Grant, 2003**). Récemment, les diabétologues sont arrivés à l'évidence d'un complément thérapeutique constitué par les extraits de plantes est nécessaire pour optimiser le traitement du diabète (**June et al., 2015**).

De nos jours, les produits naturels sont considérés comme une source importante pour la recherche de nouveaux composés actifs contre de nombreuses maladies. Le développement de nouveaux médicaments s'appuie largement sur l'inventaire des ressources naturelles des plantes médicinales. Ces dernières, sont caractérisées par leur richesse en molécules biologiquement actives très variées. L'utilisation des plantes est partie intégrante des traditions de toutes les cultures. En effet selon les données ethnobotaniques plus de 800 plantes sont utilisées en médecine traditionnelle pour le traitement du diabète. Selon la bibliographie, en Algérie, 60 espèces végétales environ sont utilisées par la population diabétique (**Azzi et al., 2012**).

Pour plusieurs plantes, les composés actifs responsables de l'activité pharmacologique ont été identifiés, isolés, les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans les effets thérapeutiques ont été partiellement ou complètement élucidés (**Lamba et al., 2000**). La phytothérapie antidiabétique connaît un essor important du fait de la découverte de plus en

Introduction

plus des plantes efficaces dans le traitement du diabète, elle offre une opportunité pour trouver des molécules naturelles susceptibles d'exercer des effets bénéfiques sur la régulation du métabolisme glucidique en évitant les effets secondaires des substances synthétiques (Eddouks et al., 2007).

Dans ce contexte s'inscrit le présent travail dont le but principal est d'évaluer l'activité antidiabétique des différents extraits des deux plantes médicinales *Citrullus colocynthis* et *Artemisia judaïca* qu'elles appartiennent à la famille des Cucurbitacées et des Astéracées respectivement. Elles sont utilisées en médecine traditionnelle et connues par leurs vertus thérapeutiques de traiter le diabète sucré ou ses symptômes.

Ainsi, la présentation de notre travail sera structurée en trois parties comme suit :

- La première partie est consacrée à une synthèse bibliographique comprend trois chapitres :
 - Le premier chapitre s'articule sur le diabète sucré ; ses complications et ses traitements.
 - le deuxième chapitre porte sur la phytothérapie antidiabétique (les plantes médicinales utilisées pour le traitement de diabète sucré).

-Le troisième chapitre c'est une présentation des plantes étudiées dont *Citrullus colocynthis* L. et *Artemisia judaïca* L.

- La seconde partie consiste à une étude expérimentale en illustrant le matériel végétal et les méthodes utilisées dans notre travail.
- La troisième partie est consacrée à la présentation et la discussion des résultats obtenues.

Enfin, cette étude est achevée par une conclusion générale qui met en relief les différents résultats clés auxquels on a abouti avec des recommandations et des perspectives pour la poursuite et la continuité de la recherche dans cet axe.



PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE



Chapitre 1 : Diabète sucré

I. Définition

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

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

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

II. Critères de diagnostiques

Une personne est diagnostiquée comme étant diabétique quand elle présente une glycémie à jeun de 126 mg/L et plus ou 7,00 mmol/L, avec des symptômes du diabète associées avec une glycémie plasmatique occasionnelle de 200 mg/dL (11,1 mmol/L); ou une glycémie de 200 mg/dL (11,1 mmol/L) 2 h après une charge de 75 g de glucose prise par voie orale. Il y a quelques symptômes communs associés avec le diabète, incluant la polydipsie (soif excessive), polyurie (urines abondantes), polyphagie (faim excessive), fatigue, perte de poids inhabituel, infections vaginales pour les femmes atteintes de cette maladie, irritabilité, vision floue. Dans son dernier rapport, le Comité d'expert ADA, recommande aussi l'utilisation du test de l'hémoglobine glyquée (HbA1C \geq 6.5 %), comme critère pour le diagnostic du diabète sucré. Le tableau ci-dessous regroupe les divers critères utilisés pour le diagnostic du diabète sucré (ADA, 2007).

Tableau 1: Les critères utilisés pour le diagnostic du diabète sucré (ADA, 2007).

Hb A1C \geq 6.5%. Le test doit être performé dans un laboratoire qui utilise une méthode certifiée par NGSP, et standardisée pour un essai en DCCT.*
OU
Glycémie à jeun \geq 126 mg/dL (7.0 mmol/l). Un état de jeune est défini comme abstention de la prise de calories pour au moins 8h. *
OU
Glycémie de 2h \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L) durant un TTOG. Le test doit être réalisé comme décrit par l'organisation mondiale de la santé, en utilisant
OU
Chez les personnes avec des symptômes classiques de l'hyperglycémie, des accès de l'hyperglycémie ou une glycémie prise au hasard \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L).
*Dans l'absence d'une hyperglycémie certaine, les critères 1-3 doivent être confirmés par plusieurs tests répétés.

III. Epidémiologie :

Le diabète est un problème de santé publique ; c'est une maladie chronique avec une incidence et une prévalence très élevée (OMS, 2016). Le nombre des personnes atteintes de diabète ne cesse d'augmenter. Il est passé de 108 millions en 1980 à 422 millions en 2014. Ce chiffre devrait continuer de croître pour atteindre 622 millions en 2040. La prévalence mondiale du diabète chez les adultes de plus de 18 ans est passée de 4,7% en 1980 à 8,5% en 2014 (OMS, 2016).

Le diabète est étroitement lié au surpoids et à l'obésité, qui progressent également : en 2014, plus d'un adulte sur trois était en surpoids et plus d'un sur dix était obèse. En 2012, on a estimé que 1,5 million de décès étaient directement dû au diabète et que 2,2 millions de décès supplémentaires devaient être attribués à l'hyperglycémie. Près de la moitié des décès dû à l'hyperglycémie surviennent avant l'âge de 70 ans. L'OMS prévoit qu'en 2030, le diabète sera la septième cause de décès dans le monde avec un coût économique de 612 milliards d'US\$ durant l'année 2014 (OMS, 2016), pour atteindre 592 millions en 2035, soit une augmentation nette de 55%. La forme prédominante est le diabète de type 2 (DT2), qui représente près de 90% de tous les cas de diabète (Hameed et al., 2015). La prévalence du diabète dans le monde peut atteindre d'ici 2040, 642 millions (FID; 2015). (Figures 1 et 2).

De même, en 2010, la fédération internationale du diabète (FID) a enregistré un million 632 milles diabétiques en Algérie. Ce chiffre peut atteindre jusqu' à 2 millions 850

milles en 2030, avec une augmentation de 61 millions nouveaux cas recensés par an. La prévalence mondiale, déclarée par FID, était de 8,5% et la prévalence nationale était de 7,4%. Elle peut augmenter à plus 9,3% en 2030 (Whiting, 2011).

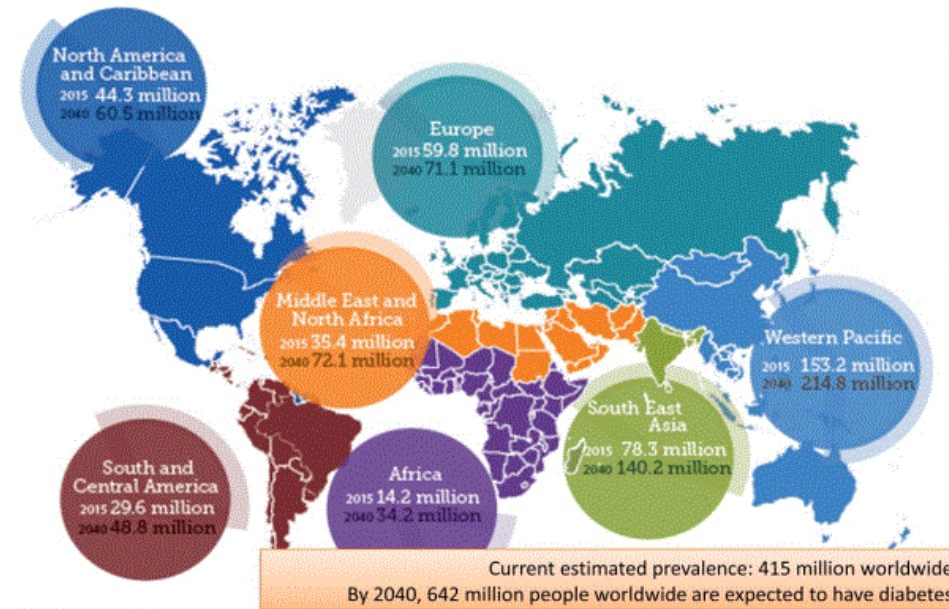


Figure 1: Estimations mondiales de la prévalence du diabète pour 2015 et 2040 (FID, 2013).

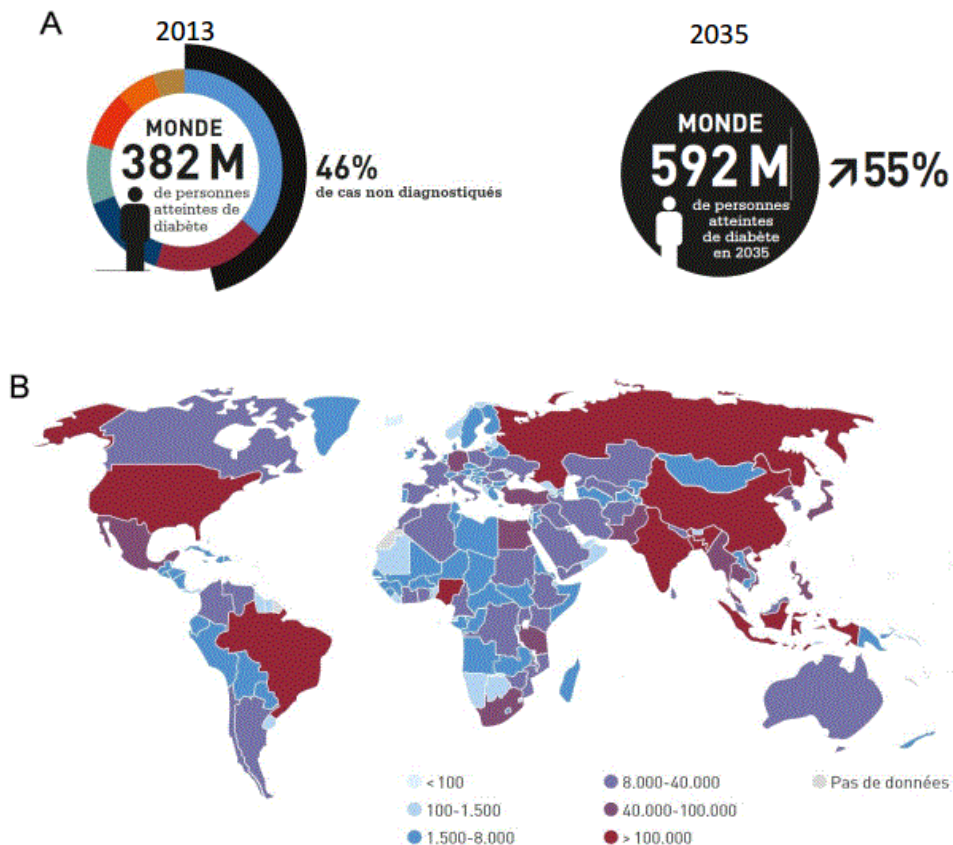


Figure 2: Diabète, prévalence et mortalité (l'Atlas du Diabète de la FID, 2013).

A : Prévalence mondiale du diabète en 2013 et estimations pour 2035.

B : Cartographie du nombre de décès imputables au diabète dans le monde.

IV. Classification :

Depuis 1997, une nouvelle classification du diabète sucré a été proposée par un groupe d'experts sous la responsabilité de l'Association Américaine du Diabète (ADA) remplaçant celle élaborée en 1979 par le "National Diabètes Data Group" (NDDG) et confirmée en 1980 par l'OMS (**Rodier, 2001**). Les expressions de diabète insulino-dépendant et non insulino-dépendant sont supprimées. Le Comité d'Experts a estimé que ces termes, sources de confusion, étaient basés sur une classification thérapeutique plutôt qu'étiologique. La nouvelle classification définie par l'OMS : le diabète de type 1, le diabète de type 2, diabète gestationnel et les autres diabètes d'étiologies spécifiques (figure 3) (**Buyschaert et Hermans, 1998**).

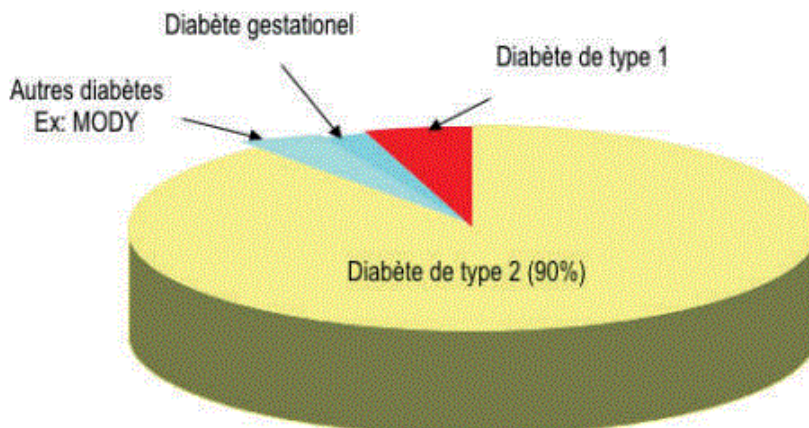


Figure 3: Classification du diabète selon l'OMS.

✓ **Le diabète de type 1:**

Représente 10% environ de tous les cas de diabète et se déclare généralement à l'enfance suite une destruction auto-immune des cellules insulino-sécrétrices dites cellules β des îlots de Langerhans pancréatiques (OMS, 2002a). L'hyperglycémie apparaît lorsqu'il ne reste plus que 10 à 20% de cellules β fonctionnelles. Le processus auto-immun responsable d'une « insulite » pancréatique se déroule sur de nombreuses années (5 à 10 ans voire plus, avant l'apparition du diabète). Il en existe deux formes: une forme auto-immune, la plus fréquente, dans laquelle une immunité cellulaire anormale détruit les cellules β , et une forme idiopathique, plus rare (Buyschaert et Hermans, 1998 ; Grimaldi, 1999).

✓ **Diabète type 2:**

C'est la forme de diabète la plus répandue représentant près de 90% des cas diagnostiqués. Il survient le plus souvent chez l'adulte. Le diabète de type 2 est caractérisé par une altération de l'insulino sécrétion et des anomalies des effets de l'insuline sur ses tissus cibles (insulino sensibilité). Il résulte de la conjonction de plusieurs gènes de susceptibilité, dont l'expression dépend de facteurs environnementaux comme la consommation excessive de graisses saturés, de sucres rapides, la sédentarité et l'obésité. L'histoire familiale et l'appartenance à un groupe ethnique à risque sont des facteurs de risques majeurs de développer un diabète de type2 (Haffner, 1998).

✓ **Diabète gestationnel :**

Cette forme de diabète est généralement transitoire et disparaît dans les semaines suivant l'accouchement. Les femmes qui développent une résistance à l'insuline et, par conséquent, une glycémie élevée pendant leur grossesse sont atteintes de diabète gestationnel (Guariguata *et al.*, 2014). Le diabète gestationnel apparaît généralement à un stade plus

avancé de la grossesse, souvent vers le 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre. Ce trouble survient parce que l'action de l'insuline est inhibée, probablement par les hormones de croissance et placentaires ; ce qui provoquerait une insensibilité à l'insuline (également appelée insulino résistance) (**Hunt & Schuller, 2007**) ; (**Ali & Dornhorst, 2011**).

✓ **Autres types de diabète : diabète secondaire (spécifique)**

Les autres types particuliers comprennent une grande variété de troubles relativement peu courants, surtout des formes de diabète définies génétiquement ou associées à d'autres maladies ou à des médicaments (**Goldenberg et al., 2013**). Comme le diabète mono génique (Diabète de type adulte chez les jeunes MODY) ; le diabète due aux maladies du pancréas à sécrétion externe et le diabète due aux médicaments (le traitement du HIV après la transplantation d'organe) (**Maugendre et al., 2007**).

V. Diabète sucré et stress oxydant :

Le stress oxydant se définit par un déséquilibre entre production de radicaux libres et espèces anti-oxydante en faveur de la production de radicaux libres ou espèces réactives oxygénées (**Favier, 2003**).

Le stress oxydant augmente dans les différents tissus que ce soit dans le cas du diabète expérimentale ou chez les patients diabétiques, l'hyperglycémie induit une production prolongée des espèces réactives de l'oxygène (ERO) intracellulaires et ceux-ci prolongent le gradient électrochimique des protons générés dans la chaîne mitochondriale menant à une surproduction d'anions superoxydes, qui est l'une des espèces réactives de l'oxygène qui peut endommager les cellules dans de nombreuses voies à travers le stress oxydatif, en l'absence d'une compensation appropriée de la réponse des réseaux antioxydants endogènes des cellules, le système est débordé, entraînant un déséquilibre d'oxydo-réduction, ce qui aggrave encore la situation (**Haleng et al., 2007**).

De nombreuses pathologies, impliquant le stress oxydant dans leur développement, ont été recensées. Outre les maladies cardiovasculaires (oxydation des lipides) et le cancer (oxydation de l'ADN), c'est certainement dans le cadre du diabète (obésité, syndrome métabolique) que des avancées spectaculaires ont été réalisées au cours des dernières années. Plusieurs mécanismes pathogéniques conduisent à une augmentation du stress oxydant et semblent être impliqués dans l'apparition des complications du diabète (**Defraigne, 2005**).

Les mécanismes conduisant à la formation des radicaux libres (EOA) sont notamment le phénomène d'auto-oxydation du glucose, la voie de polyols, la voies de PKC, glycation des protéines avec formation des AGE (figure 4) (**Vincent et Taylor, 2006**).

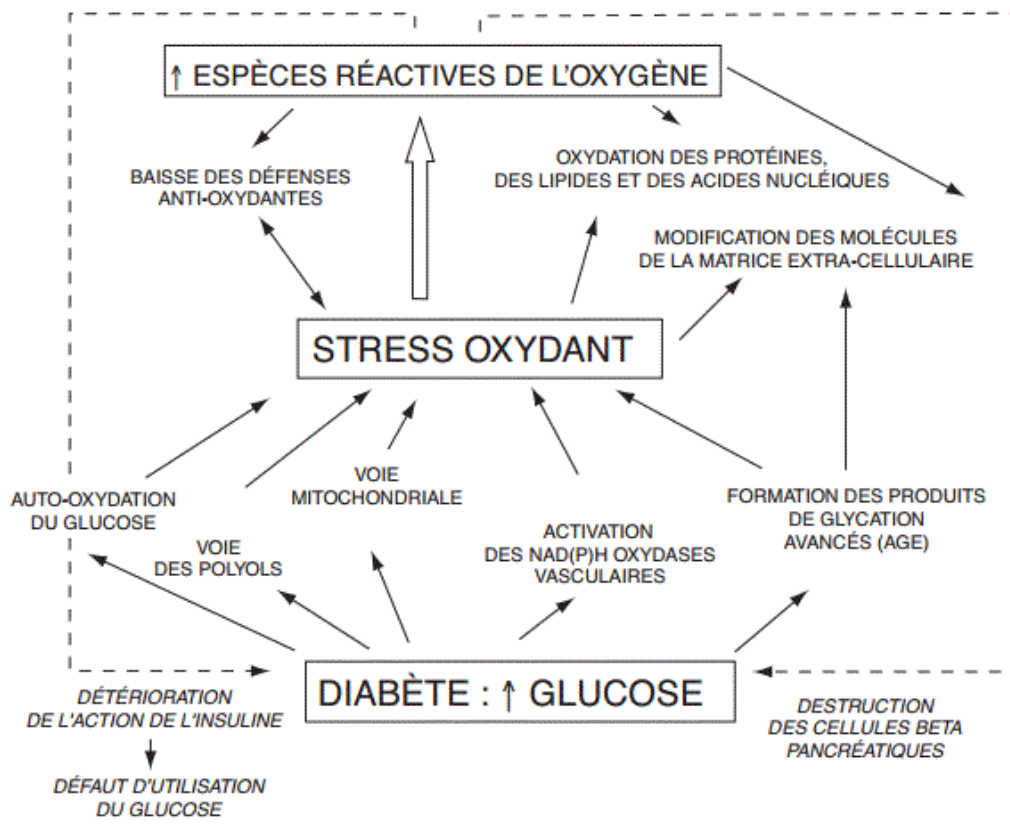


Figure 4: Relations entre hyperglycémie et stress oxydant (Spinas & Lehmann.,2001).

VI. Complications liées au diabète sucré :

Dans la plupart des études sur la prise en charge du diabète, les complications sont liées à une multitude de facteurs (environnement médical, disponibilité des moyens de traitement et des centres de références, profil des patients, parcours de soins etc) (Belhadj et al., 2016). Ces complications qui procèdent de mécanismes complexes associant l'hyperglycémie, insulino résistance, inflammation et athérogénèse accélérée (Schlienger, 2013).

Les Complications métaboliques aiguës du diabète sucré les plus répandus sont l'acidocétose et le coma hyper-osmolaire associés à une hyperglycémie excessive (Gautier, 2005 ; Orban et Ichai, 2008). L'hypoglycémie représente aussi la complication aiguë la plus fréquente, elle peut être dangereuse en cas de coma prolongé. Elles sont, le plus souvent, la conséquence d'erreurs thérapeutiques ou d'un défaut de surveillance (Grimaldi et al., 2009). Tous les diabètes sont menacés à plus ou moins long terme de complications dégénératives chroniques, pouvant mettre en jeu le pronostic fonctionnel ou vital de type macro et micro-angiopathique. La macro-angiopathie est de plus en plus aggravé quand le diabète s'associe à une hypertension artérielle et une dyslipidémie. Elle concerne le cœur

(IDM), le cerveau (AVC) et les membres inférieurs (AOMI) avec une grande prévalence chez les diabétiques de type II. Le diabète multiplie par 40 l'incidence de l'artérite des membres inférieurs, par 3 celle de l'IDM et des AVC (**Duron et Heurtier, 2005**) ; (**Schlienger, 2013**).

La pathogenèse des macro-complications met en jeu trois facteurs principaux : des anomalies lipidiques (en particulier des modifications qualitatives et quantitatives des lipoprotéines), des anomalies de l'hémostase (hyperactivité plaquettaire et état de procoagulant) et des modifications pariétales (épaississement et perte de compliance de la paroi vasculaire) (**Geoffroy, 2005**). La micro-angiopathie atteint les petits vaisseaux (artérioles, veinules et capillaires de diamètre inférieur à 30µm). Elle associe une modification structurale de la lame basale endothéliale à une augmentation de la perméabilité pariétale à l'origine de la fuite des protéines plasmatiques (**Duron et Heurtier, 2005**). Elle concerne indifféremment tous les tissus et les organes, mais ses manifestations cliniques ne deviennent sensibles qu'au niveau des fibres nerveuses (neuropathie), des micro-vaisseaux rénaux (néphropathie) et rétiniens (rétinopathie) (**Geoffroy, 2005**).

Les complications de diabète qui touchent les pieds sont étroitement liées à une maladie vasculaire ou une neuropathie périphérique impliquent un risque accru de développer des ulcérations, des infections et / ou des gangrènes du fait le risque d'imputation est 15 à 45 fois plus élevés que chez les personnes non diabétiques pour cela des mesures d'hygiène doivent être prises obligatoirement (**Meyer et al., 2006**).

VII. Traitements :

Les traitements du diabète sont de deux types, les non médicamenteux (traitement hygiéno-diététiques) et les médicamenteux (antidiabétiques oraux (ADO) et insulinothérapie. La recherche d'un équilibre glycémique optimal avec un taux de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) < 6,5 % repose sur les résultats de l'étude prospective britannique du diabète de type 2. Cette étude a montré que la réduction de l'hyperglycémie chronique, attestée par le dosage de l'HbA1c, permettait une diminution des complications, principalement micro-vasculaires et nerveuses, mais aussi cardiovasculaires (**UKPDS, 1998**).

VII.1. Traitements non médicamenteux :

La réduction pondérale et la pratique régulière de l'activité physique (adaptée et contrôlée) ont un effet favorable sur le contrôle de la glycémie, ce dernier ayant un effet favorable sur l'insulino-résistance. Des mesures hygiéno-diététiques doivent être mises en œuvre dès que l'HbA1c est supérieure à 6. Une alimentation équilibrée est conseillée, avec une diminution des apports en graisses saturées, des sucres et de l'alcool (**ANAES, 2000**). Une activité physique adaptée aux possibilités de chaque patient est recommandée chez le

diabétique de type 2 (DT2) car elle contribue à une amélioration de la situation métabolique (insulino sensibilité, niveau glycémique, pression artérielle, profil lipidique etc...) et pourrait être utile pour le contrôle du poids (ANAES, 2000). L'auto-surveillance de la glycémie est un temps primordial dans la prise en charge quotidienne des diabétiques traités par les anti-hyperglycémiantes oraux permettant le contrôle de la glycémie et l'éviction des complications de diabète à long terme (FID, 2009).

VII.2. Traitements médicamenteux :

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

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

VII.2.1. Les insulino-sécréteurs :

- **Les sulfamides hypoglycémiantes (sulfonylurées)** : commercialisés sont le carbutamide (Glucidoral®), le gliclazide (Diamicon®), le glibenclamide (Daonil®), le glipizide (Glibénese®) et le glimépiride (Amarel®). Les sulfamides hypoglycémiantes stimulent la sécrétion d'insuline en fermant les canaux potassiques ATP-dépendants (KATP) des cellules β -pancréatiques des îlots de Langerhans via leur liaison à SUR1 (Récepteur Sulfamides), sous-unité de ces canaux ioniques. La dépolarisation consécutive permet l'ouverture de canaux calciques, l'augmentation cytosolique de Ca^{2+} induisant la sécrétion d'insuline. Une autre cible intracellulaire a été évoquée, par une équipe japonaise cette seconde cible est Epac2, un facteur d'échange de la guanine pour Rap1 (Faure, 2009).
- **Les glinides ou méglitinides**: Les glinides sont des antidiabétiques oraux apparentés aux sulfamides hypoglycémiantes. Ils agissent en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules β -pancréatiques avec le même mécanisme d'action que les sulfamides hypoglycémiantes leur action plus rapide en fait d'excellents médicaments pour «

décapiter » le pic d'hyperglycémie postprandiale (avec moins d'hypoglycémies) (Saloranta et al., 2002).

VII.2.2. Les insulino-sensibilisateurs :

- **Les biguanides:** Les biguanides représentent une des principales classes des antidiabétiques oraux. La seule molécule de cette classe médicamenteuse actuellement disponible est la metformine. Son utilisation est privilégiée dans les situations d'insulino résistance, notamment chez les sujets obèses ou en surpoids. Elle freine la production hépatique de glucose (par inhibition de la néoglucogenèse), augmente le captage musculaire du glucose (translocation des transporteurs du glucose GLUT-4) et la synthèse musculaire de glycogène, et inhibe la lipolyse au niveau du tissu adipeux et la production de VLDL par le foie (Saloranta et al., 2002).
- **Les glitazones (ou thiazolidinediones) :** sont des médicaments hypoglycémifiants oraux relativement récents qui ont été retirés du marché en 2011. La première de ces molécules, la troglitazone, fut commercialisée aux États-Unis en 1997 avant d'être interdite plus tard en raison de son hépatotoxicité (Pillon et al., 2014). Ils sont des ligands pharmacologiques de récepteurs nucléaires PPAR (peroxysome proliferator activated receptor), sous-famille de la superfamille des récepteurs hormonaux nucléaires. Ces récepteurs sont des facteurs de transcription activés par des ligands naturels ou pharmacologiques. Les PPARs activés se fixent sur des séquences spécifiques d'ADN (PP : peroxysome proliferator). Les glitazones sont les agents pharmacologiques les plus puissants spécifiquement destinés à réduire la résistance à l'insuline (Girard, 2001).

VII.2.3. Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase :

Les inhibiteurs des α -glucosidases agissent, comme leur nom l'indique, en inhibant de manière compétitive les α -glucosidases intestinales. Elle vient en complément des autres antidiabétiques oraux pour le traitement du diabète de type 2, mal contrôlé, ou lors de la contre-indication aux autres traitements (Laar, 2008). Les inhibiteurs des α -glucosidases sont compétitifs des enzymes présentes dans les entérocytes de la bordure en brosse, enzymes nécessaires pour hydrolyser les oligo- et les polysaccharides en monosaccharides afin de permettre leur absorption (Dhital et al., 2013). L'inhibition de ces enzymes ralentit l'absorption des glucides, réduisant ainsi l'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie post-prandiale. L'acarbose (Glucor®) a été le premier inhibiteur des alpha-glucosidases disponible, le miglitol (Diastabol®) a été récemment mis sur le marché ; et enfin le voglibose, lui, n'est disponible qu'au Japon (Laar, 2008).

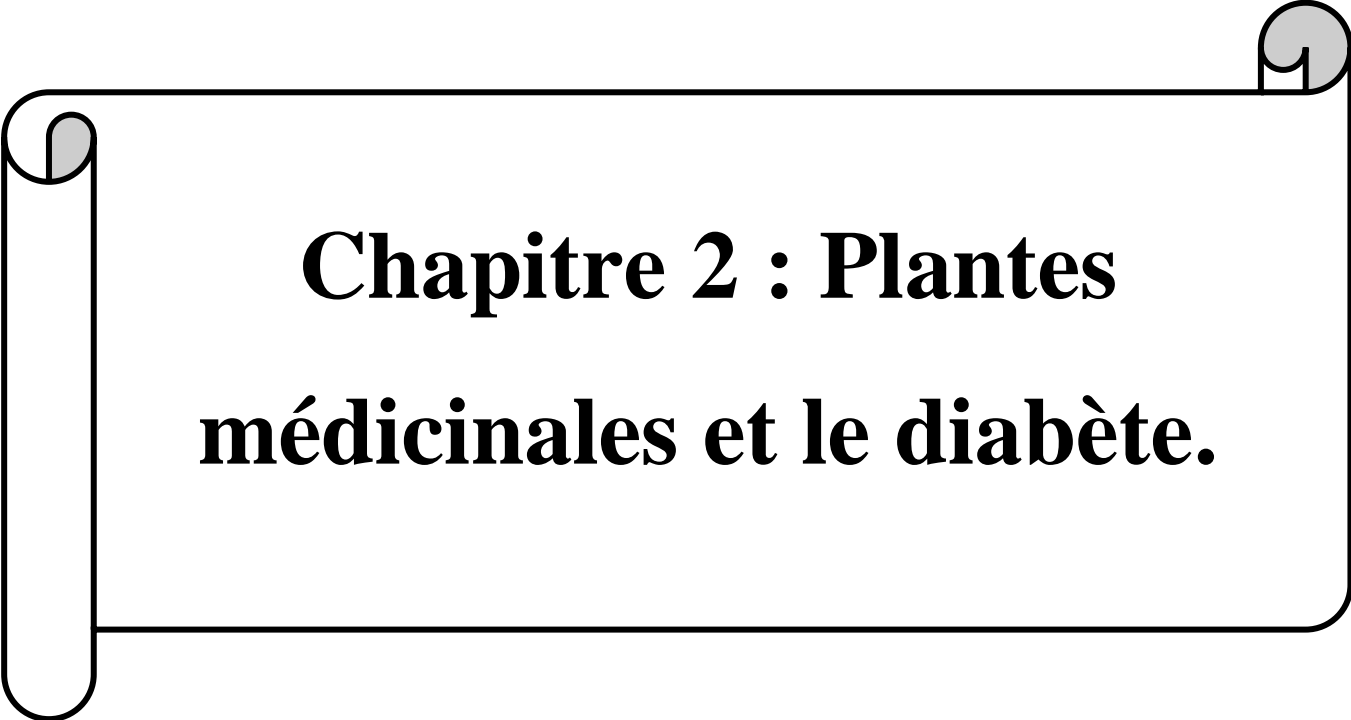
VII.2.4. Insulinothérapie

En cas d'échec du traitement antidiabétique oral chez le diabétique de type 2, il paraît nécessaire d'instaurer l'insulinothérapie précocement pour préserver le capital insulino sécrétoire résiduel (**Bosquet et Hartemann-Heurtier, 2004**). Il est recommandé actuellement d'utiliser des associations d'insuline et d'antidiabétiques oraux dont les mécanismes d'action diffèrent, afin d'obtenir un équilibre glycémique dans des conditions de sécurité maximale (**Bosquet et Hartemann-Heurtier, 2004**). L'insulinothérapie définitive devient bien évidemment nécessaire en cas de contre-indication à la poursuite des antidiabétiques oraux (insuffisance rénale, hépatique...) (**Bosquet et Hartemann-Heurtier, 2004**).

VII.2.5. Les nouvelles classes d'antidiabétiques

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

- **Les incrétines** présente de réels intérêts comme alternative au traitement du diabète de type 2. Ils sont des hormones peptidiques secrétées par la muqueuse digestive lors du passage du bol alimentaire. Ces incrétines libérées, en particulier le GIP (glucose-dépendant insulino-tropic polypeptide) et le GLP-1 (glucagon-like peptide), passent dans le sang et induisent une augmentation de la sécrétion d'insuline par des cellules β du pancréas, le GLP-1 étant le plus puissant stimulant de la sécrétion d'insuline. Par ailleurs, les incrétines sont détruites rapidement, en quelques minutes, par des enzymes peptidiques, en particulier la plus importante, la DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) (**Archambeaud, 2008**). (**DeMiguel-Yanes et al., 2011**).
- **Endocannabinoïdes**: L'inhibition du récepteur CB1 des cannabinoïdes endogènes améliore la sensibilité à l'insuline, abaisse la glycémie, et ralentit l'athérosclérose (**DeMiguel-Yanes et al., 2011**).



**Chapitre 2 : Plantes
médicinales et le diabète.**

I. Introduction :

A l'origine, la nature constituée de végétaux, servait d'alimentation aux hommes et aux animaux peuplant la terre. Mais à côté de cette fonction nutritionnelle, l'homme découvrit bien d'autres fonctions des végétaux, en l'occurrence, le pouvoir de guérir. En effet, cette faculté de guérison des hommes avec les plantes fut connue de nos ancêtres depuis les temps reculés. Elle deviendra plus tard la médecine traditionnelle avec toutes les avancées qu'on peut lui attribuer. Elle demeure, sans le moindre doute, le recours principal pour une grande majorité des populations pour résoudre leurs problèmes de santé **(Carillon, 2000)**.

La phytothérapie est l'art de se soigner par les plantes **(OMS, 2002a)**. 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, 2001)**.

Les plantes médicinales sont des drogues végétales d'au moins une partie possède des propriétés capables de prévenir, soulager ou guérir des maladies avec ou sans principes actifs déterminés. La plante représente la forme majeure des traitements traditionnels dans le monde entier. Elle est caractérisée par ses effets positifs avec moins d'effets secondaires graves **(OMS, 2002a)**.

Le continent africain regorge une très grande biodiversité des plantes médicinales **(Mangambu et al., 2010)**. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé **(OMS, 2002a)**, plus de 80% des populations africaines font recours à la médecine et la pharmacopée traditionnelles, dépendent essentiellement des plantes médicinales traditionnelles pour leurs soins de santé primaire **(Kolling, 2010)**. Sur plus ou moins 300.000 espèces de plantes médicinales recensées sur la planète, plus de 200.000 existent dans les pays tropicaux de l'Afrique et ont des vertus médicinales **(Kolling, 2010)** ; **(Mangambu et al., 2010)**.

De nombreux traitements traditionnels contre le diabète sont utilisés dans le monde entier. Les médicaments à base de plantes et les formulations à base de plantes sont souvent considérés comme moins toxiques et ont moins d'effets secondaires **(Annapurna et al., 2001)**, et depuis des temps immémoriaux, les plantes ont servi comme première source de médicaments pour les hommes, et elles ont continué à fournir à l'humanité, des remèdes thérapeutiques nouveaux et originaux jusqu'à aujourd'hui et beaucoup de médicaments sont des produits naturels à base des plantes ou de leurs dérivés **(Atanasov et al., 2015)**.

II. Plantes antidiabétiques

II.1. Dans le monde

Au cours de ces dernières années, l'étude ethnobotanique des plantes utilisées comme antidiabétiques a suscité un grand intérêt. De nombreux travaux de synthèse ont été publiés dans des revues spécialisées dans le domaine des plantes médicinales et diabète. Ils montrent le grand intérêt qui porte l'utilisation traditionnelle des plantes antidiabétiques dans le monde **(Bailey et Day, 1989)**.

Plusieurs plantes sont connues avoir une activité antidiabétique, antihyperglycémiant, hypoglycémiant ou hypolipémiante, plus de 1123 espèces de plantes recensées par les ethno-pharmacologues, sont expérimentées contre le diabète du type II. Ces plantes représentent 183 familles avec 725 genres **(Bailey et Day, 1989)** ; **(Marles et Farnsworth, 1994)**.

Les investigations ethnopharmacologiques sont actuellement centrées sur la validation expérimentale des propriétés curatives, traditionnellement attribuées à ces remèdes. Dans 81% des cas, les indications traditionnelles de plantes antidiabétiques ont été expérimentalement confirmées **(Marles et Farnsworth, 1994)**. Certaines de ces plantes, dont l'activité pharmacologique a été confirmée sur des modèles animaux, ont également fait l'objet de plusieurs études cliniques **(Ernst, 1997)**.

II.2. En Algérie :

Pendant longtemps, les remèdes naturels et surtout les plantes médicinales ont été le principal, voire l'unique recours de la médecine. En Algérie, les plantes médicinales et les remèdes n'ont jamais été totalement abandonnés et les gens n'ont jamais cessé de faire appel à la médecine traditionnelle, ce qui a conduit à maintenir une tradition thérapeutique vivante malgré le développement spectaculaire de la médecine moderne **(Allali et al., 2008)**.

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)**.

Des enquêtes ethnobotaniques récentes effectuées dans le but de répertorier les plantes médicinales antidiabétiques dans l'Est et l'Ouest Algérien **(Allali et al., 2008)** ; **(Hamza et al., 2009)** soulignent l'importance qu'occupe ce patrimoine végétal dans la pharmacopée traditionnelle et surtout dans le traitement du diabète. De nombreuses plantes utilisées en Algérie sont réputées posséder une action antidiabétique avec un usage fréquent dans une grande partie de la population. Parmi ces plantes, certaines ont un effet déjà mis en évidence

telles que : *Trigonella foenum-graecum* (Khosla et al., 1995), *Artemisia herba-alba* (Al-Khazraji et al., 1993), *Globularia alypum* (Belouad, 1998).

De même, Une enquête ethnobotanique réalisée par Kouadri Boudjelthia et al., (2018) sur 670 sujets diabétiques dans la région occidentale de Algérie (Chlef, Mostaganem, Mascara, Oran, Sidi-Bel-Abbès, Saida et Tiaret) a permis de recenser 24 plantes médicinales antihyperglycémiques.

Cependant, un grand nombre de plantes réputées antidiabétiques n'a pas encore fait l'objet d'études expérimentales.

III. Modes d'actions des plantes antidiabétiques :

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

Ainsi, les chercheurs et les scientifiques se sont vivement intéressés, à étudier ces plantes médicinales populaires à fin d'une part de prouver et de reproduire leur activité antidiabétique dans les conditions du laboratoire et d'autre part de cerner le (s) principe(s) actif(s), et d'expliquer son (leur) mécanisme d'action, dans un but de trouver de nouveaux médicaments antidiabétiques plus efficaces et avec peu d'effets secondaires, ainsi plusieurs sites d'actions ont été proposés (Figure 5) (Mohammed et al., 2014).

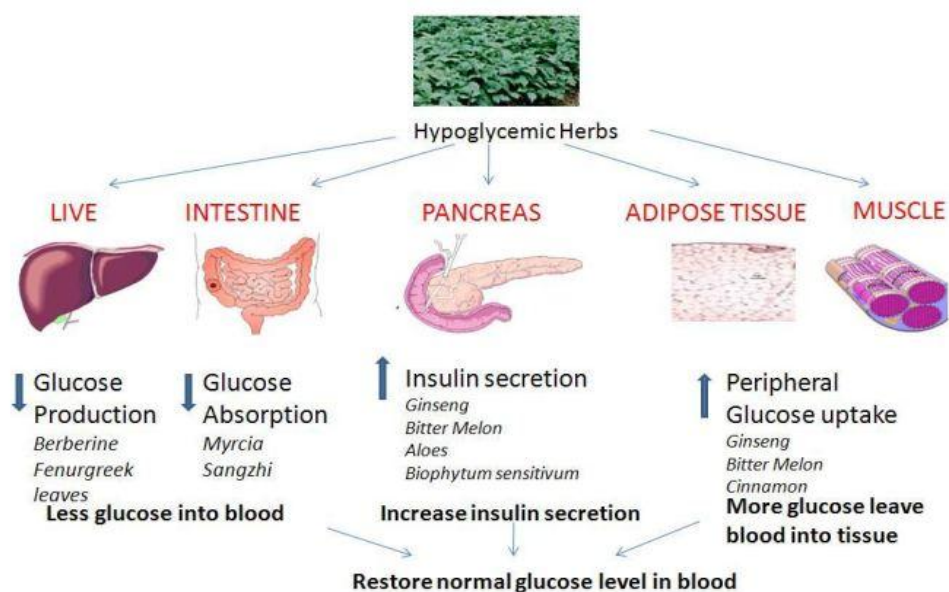


Figure 5: Les différents sites d'actions de plantes médicinales utilisées pour le traitement du diabète sucré (Mohammed et al., 2014).

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

III.1. Au niveau de l'homéostasie glucidique :

- Stimulation de la sécrétion d'insuline à partir des cellules β et/ou induisent également leur régénération,
- Mimant l'action de l'insuline,
- Action par l'apport d'éléments nécessaires (Cu^{++} , Mg^{++} , Ca^{++}) au fonctionnement des cellules β , et également la revitalisation et/ou l'hyperplasie de ces cellules (Mukherjee et al., 2006),
- Action sur les enzymes hépatiques en stimulant la glycogénogenèse et/ou l'inhibition de la glycogénolyse (El-Abhar et al., 2014),
- Prévention du stress oxydatif, qui peut être impliqué dans le dysfonctionnement des cellules β ;
- Inhibition de la réabsorption rénale du glucose ;

III.2. Au niveau intestinal

- Modification de l'expression des gènes et l'activité d'hormones impliquées dans la digestion que l'adiponectine, le resistine, et l'incretine (Ríos et al., 2015).
- Action inhibitrice sur les enzymes digestives tels que l' α amylase et les α glucosidases, ce qui réduit la dégradation de l'amidon et les oligosaccharides, par conséquent, elles agissent par ralentissement et réduction de l'absorption du glucose au niveau intestinal, - 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 musculaire (Chang et al., 2013).

Le tableau 02 présente quelques modes d'action des plantes antidiabétiques.

Tableau 2: Modes d'actions de quelques plantes antidiabétiques (Azzi, 2013).

Noms scientifiques	Familles	Partie utilisée	Modes d'action et références
<i>Catharanthus roseus</i> (L.). G. Don	Apocynacées	Feuilles	Stimule la sécrétion d'insuline à partir des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas [Nammi et al., 2003].
<i>Citrullus colocynthis</i> L.	Cucurbitacées	Graines	Stimule la sécrétion d'insuline [Nammi et al., 2003].
<i>Coccinia grandis</i> L. Voigt.	Cucurbitacées	Fruits	Stimulation de la glycogénogenèse hépatique [Shibib et al., 1993].
<i>Nerium oleander</i> L.	Apocynacées	Feuilles	Inhibition α -glucosidase [Ishikawa et al., 2007].

<i>Morus alba</i> L.	Moracées	Feuilles	Augmentation le nombre de cellules β dans les îlots de Langerhans [Mohammadi et Naik, 2008].
<i>Aeglemarmelos</i>	Rutacées	Feuilles Fruits	Stimule la captation du glucose par les cellules [Sharma et al., 2007]. Réduire la résistance à l'insuline [Sharma et al., 2007].

IV. Principes actifs à effets antidiabétiques :

Les végétaux synthétisent un grand nombre de substances naturelles issues de leur métabolisme. Le métabolisme est l'ensemble des réaction chimiques d'un organisme par un équilibre entre synthèse (anabolisme) et dégradation (catabolisme). Ce processus permet d'aboutir à la production d'espèces chimiques regroupées sous l'appellation de métabolites. Parmi elles, les métabolites primaires, des molécules fondamentales indispensables à la vie, permettant aux végétaux d'assurer les fonctions vitales associées à la photosynthèse telles que la croissance, la reproduction, l'immunité, etc. Parmi eux sont inclus les phytostérols, les nucléotides, les aminoacides, les lipides et les acides organiques (**Crozier, Jaganath, & Clifford, 2006**). Les métabolites secondaires sont quant à eux spécifiques et génétiquement contrôlés. Ces derniers sont des constituants minoritaires élaborés à partir des métabolites primaires et possèdent des activités biologiques représentant une importante source de biomolécules aux bénéfices certains pour l'Homme (**Crozier et al., 2006**).

Il existe plus de 200 000 métabolites secondaires, dont plus de 200 présentent une activité hypoglycémiant (**Marles et Farnsworth, 1995 ; Lamba et al., 2000**). Ainsi un certains nombres de groupes, tels que des alcaloïdes, des saponines, des flavonoïdes des glycosides, des polysaccharides, des peptidoglycanes, acides aminés et d'autres obtenus à partir de diverses sources végétales, semblent avoir des effets, d'une importance particulière, dans le traitement du diabète (**Mukherjee et al., 2006 ; Soumyanath, 2006**).

IV.1. Les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des dérivés du noyau flavone ou 2-phenyl chromone portant des fonctions phénols libres, éthers ou glycosides. Le noyau flavone est lui-même un dérivé du noyau flavane de base (**Bruneton, 1999**). Les flavonoïdes se répartissent en quinze familles de composés, dont les plus importantessont les suivantes : flavones, flavonols, flavanones, flavanonols, isoflavones, isoflavanones, chalcones, aurones et anthocyanes (figure 6) (**Harborne et Williams, 2000**).

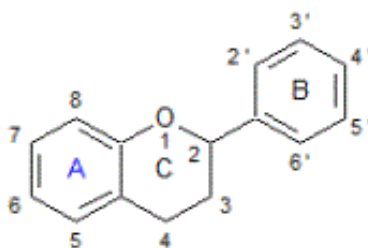


Figure 6: Structure générale des flavonoïdes et leur numérotation.

IV.2. Tanins

Ce sont des substances de saveur astringente ayant la propriété de tanner la peau et de se combiner aux protéines animales par des liaisons hydrogènes (**Pousset, 198**). Ce sont des composés polyphénoliques qui permettent de stopper les hémorragies et de lutter contre les infections. Les plantes riches en tanins sont utilisées pour retendre les tissus souples comme dans le cas des veines variqueuses, pour drainer les sécrétions excessives, comme dans la diarrhée et pour réparer les tissus endommagés par un eczéma ou une brûlure (**Nowitz et Bottet, 2000**).

IV.3. Les saponosides

Les saponosides sont constituées de six unités d'isoprène et sont également dérivées du squalène. Les saponines sont des glycosides triterpéniques de poids moléculaire élevé, contenant un glycoside attaché à un stérol ou à d'autres triterpènes. Ils sont largement distribués dans les plantes et se composent de deux parties : la glycone (sucre) et l'aglycone ou le génine (triterpène) (**Woitke et al., 1970**). Deux saponines représentatives sont présentées à la figure 7.

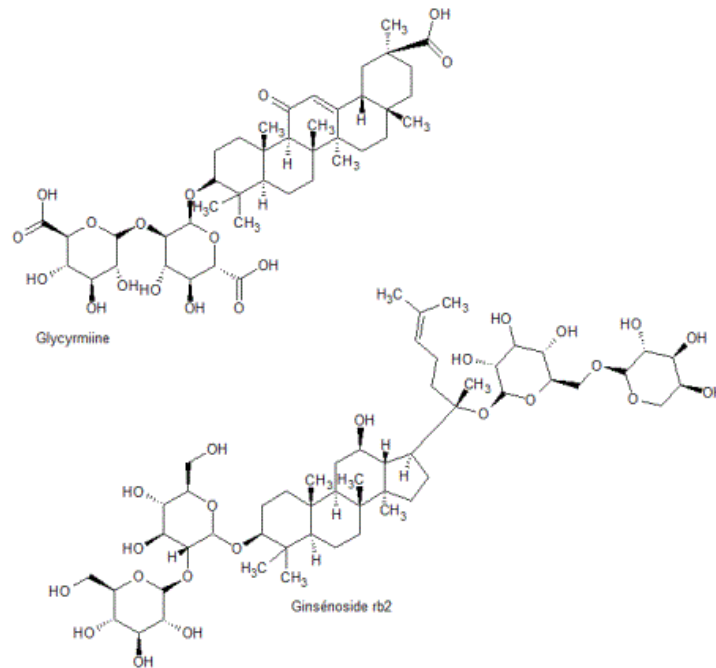


Figure 7: Structures de deux saponines (Haralampidis et al., 2002).

IV.4. Les glycosides (Hétérosides)

Les glycosides sont des substances organiques complexes qui résultent de l'établissement d'une composante osidique et d'une composante non osidique (aglycone ou la génine) (Bruneton, 1993). Il existe un très grand nombre d'hétérosides végétaux. Certains sont très répandus tandis que l'existence d'autres est limitée à quelques centaines d'espèces ou même à un seul genre ou à une seule espèce (Bruneton, 1993).

IV.5. Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des substances organiques azotées (appartenant au vivant) d'origine végétale à caractère alcalin et présentant une structure complexe (Jean 2009). Leur atome d'azote est inclus dans un système hétérocyclique ; les alcaloïdes possèdent une activité pharmacologique significative (Aniszewski, 2015). Plusieurs auteurs pensaient que ces alcaloïdes avaient pour origine le seul règne végétale. Ils sont exceptionnels chez les bactéries, assez rares chez les champignons, existent chez les animaux et se trouvent également chez les organismes marins (les éponges) (Bruneton, 1999).

IV.5.1. Classification des alcaloïdes

La classification la plus adaptée est basée sur l'origine biogénétique, c'est-à-dire de les classer en trois groupes selon leur précurseur biosynthétique : les alcaloïdes vrais, les proto-alcaloïdes et les pseudo-alcaloïdes (Badiaga, 2011). Les alcaloïdes vrais dérivent d'acides aminés et comportent un atome d'azote dans un système hétérocyclique (Tidjani & Rhouati, 2016). Les pseudo-alcaloïdes présentent le plus souvent toutes les caractéristiques des

alcaloïdes vrais, mais ne sont pas des dérivés des acides aminés. Il s'agit dans la majorité des cas connus, disoprénoides et l'on parle d'alcaloïde terpénique : les alcaloïdes monoterpéniques tels que la B-skytanthine, sesquiterpéniques des nymphaeaceae, les alcaloïdes diterpéniques comme l'aconitine, du tubercule d'aconit ou stéroïdiques (paravallarine) (figure 8) (Jean, 2009; Tidjani&Rhouati, 2016 ; Eguchi et al., 2017).

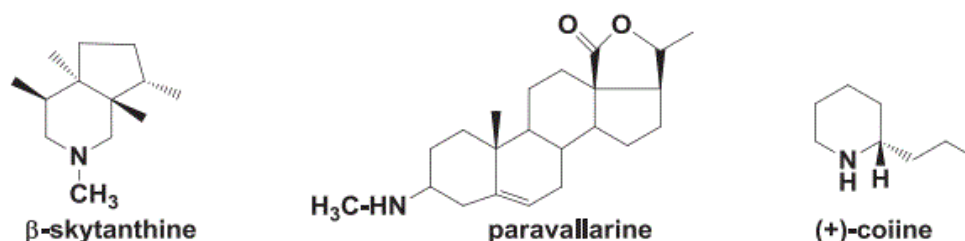


Figure 8: Les pseudo-alcaloïdes monoterpéniques (Badiaga, 2011).

Les proto-alcaloïdes sont des amines simples dont l'azote n'est pas inclus dans un système hétérocyclique. Diverse substances répondent à cette définition : des amines simples comme la sérotonine, la mescaline du peyotl ou la cathinone du thé des Abyssins, mais aussi les bétaine qui résultent de la quaternarisation de l'azote des acides aminés (figure 9) (Badiaga, 2011; Jean, 2009; Pharmacognosie, 1999).

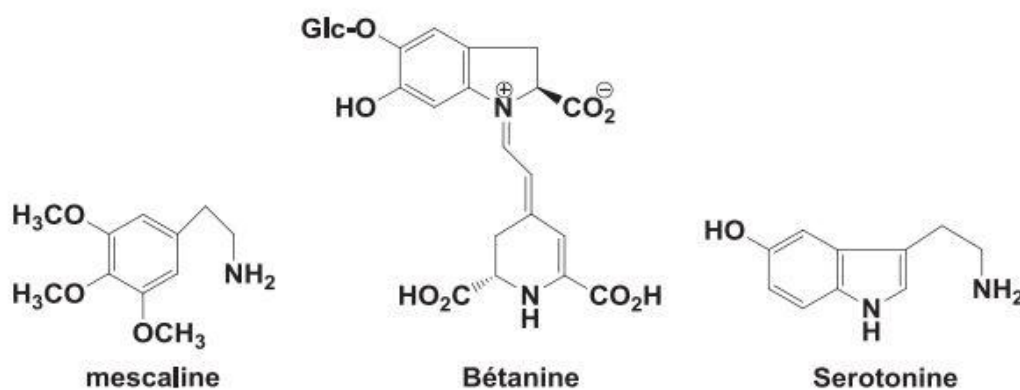
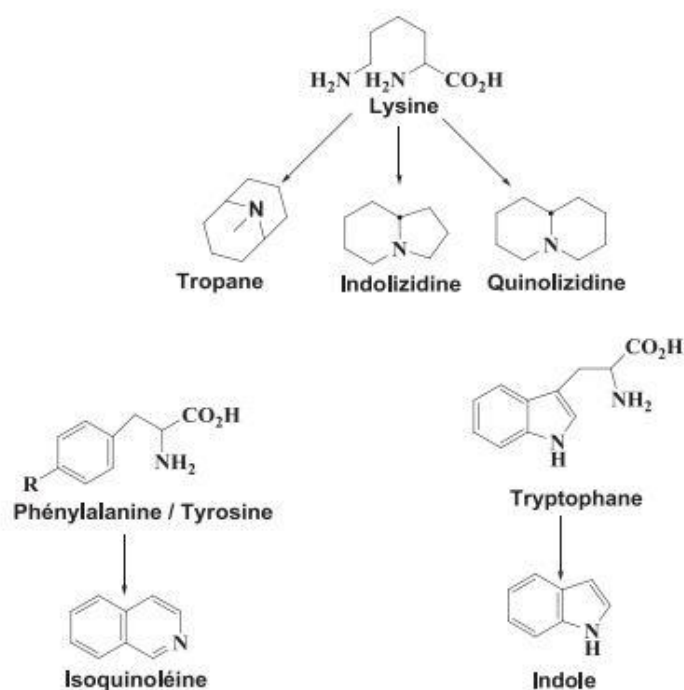


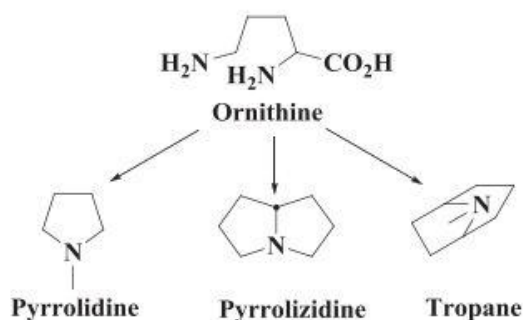
Figure 9: Les proto-alcaloïdes (Badiaga, 2011).

IV.5.2. Origine biosynthétique des alcaloïdes

Nous avons noté précédemment que l'origine des alcaloïdes vrais remonte aux acides aminés entre autre : l'ornithine, la lysine, la phénylalanine, la tyrosine, la tryptophane, l'histidine et l'acide anthranilique. La formation du système hétérocyclique passe généralement par un processus inter ou intramoléculaire simple : la formation d'une base de Schiffou, fréquemment la réaction de Manich (Badiaga, 2011).

La formation d'alcaloïde peut nécessiter l'intervention d'une seule molécule d'acide aminé, c'est le cas de l'hygrine ou de la cathine, de deux molécules du même acide aminé comme pour les quinolizidines et les benzyloisoquinoléines, plus rarement de deux acides aminés différents (tubulosine) ou de plusieurs molécules du même acide aminé dans le cas de la spartéine. Quand la molécule comporte des carbones supplémentaires, ils sont apportés par des éléments largement impliqués dans d'autres métabolismes : acétate (tropanes), diméthylallylpyrophosphate (ergolines, furoquinoléines) ou plus spécifiques à un groupe particulier de végétaux comme le sécologanoside (alcaloïde indolo-monoterpeniques). Les oxydations allyliques, les couplages oxydatifs, l'oxydation des noyaux aromatiques, les estérifications, les étherifications, etc. justifient l'existence des nombreuses variations structurales. Pour les alcaloïdes terpéniques, ils sont un peu particuliers et leurs précurseurs ont une origine strictement terpénique et l'amination de la molécule est tardive (**Badiaga, 2011**).





IV.5.3. Utilité thérapeutique et usages pharmacologiques des alcaloïdes

Ces dernières années l'attention s'est portée sur l'activité biologique des alcaloïdes, qui forcément dépend de leur composition chimique en raison du rôle qu'elle joue dans la prévention des maladies chroniques telles que les pathologies du cœur, le cancer, le diabète, l'hypertension, et la maladie d'Alzheimer (**Bourgou, Beji, Medini, & Ksouri, 2016**). Les alcaloïdes sont recherchés pour leurs propriétés physiologiques constituant ainsi des substances particulièrement intéressantes pour leurs activités pharmacologiques qui s'exercent dans les domaines les plus variés (**Badiaga, 2011**):

- Les alcaloïdes qui agissent au niveau du système nerveux central sont soit déprimeurs (morphine, scopolamine) ou stimulants (strychnine, caféine) ;
- Les alcaloïdes qui interviennent au niveau de système nerveux autonome sont sympathomimétiques (éphédrine) ou sympatholytiques (yohimbine), parasympathomimétiques (ésérine, pilocarpine), anticholinergiques (atropine, hyoscyamine), ganglioplégiques (spartéine, nicotine).

Le tableau 03 présente quelques alcaloïdes à effet antidiabétique

Tableau 3: Les alcaloïdes à effet antidiabétique.

Plante	Familles	Partie et principe active	Activité sur	Références
<i>Tecomastans</i>	Bignoniacées	Feuilles (tecomine, tecostanine)	Lapins diabétiques.	Hammouda et Amer, 1966
		Feuilles (Tecomine)	Adipocytes isolés	Costantino et al., 2003
<i>Trigonella foenum graecum L.</i>	Fabacées	Graines (Trigonelline)	Rats diab. Alloxane	Shani et al., 1974
<i>Lupinus termis</i>	Fabacées	Graines (Qinolizidine :2-thionosparteine)	Rats diabétiques.	Shani et al., 1974
<i>Momordica charantia</i>	Cucurbitacées	Partie aérienne	Patients avec diab. Type 2	Leatherdale et al., 1981
<i>Papaver somniferum</i>	Papavéracées	Fruits (Morfine,	Cellule β	Hill et al., 1987

		papaverine)	pancréatique	
--	--	-------------	--------------	--

V. Toxicité des plantes antidiabétiques

La toxicité des plantes médicinales peut être liée à des mélanges de composés actifs qu'elles contiennent, leurs interactions avec d'autres herbes, les médicaments et les contaminants. Les plantes contiennent des mélanges complexes de terpènes, alcaloïdes, des saponines et autres substances chimiques. Ce qui augmente le risque de réactions indésirables par leurs effets additifs ou synergiques des interactions chimiques (**Trevoux et al., 2000 ;Soumyanath, 2006**).

Plus de 377 espèces associées au traitement de diabète sucré sont considérées toxiques (**Marles et Farnsworth, 1995**), ces plantes peuvent entraîner une chute trop brutale de la glycémie avec malaise hypoglycémique, voire coma, au même titre que l'insuline ou les autres médicaments hypoglycémisants, surtout si ces plantes sont associées à un traitement déjà existant et qui équilibrait le diabète. L'hypoglycémie provoquée est accompagnée d'un effet β -bloquant adrénergique et d'une hépatotoxicité (**Marles et Farnsworth, 1995**).

La toxicité d'une substance au niveau de l'organisme dépend de la nature de la substance, de la dose et de la durée d'exposition, des différents facteurs liés à l'individu (sexe, âge, état nutritionnel et hormonal), des facteurs environnementaux et de l'exposition simultanée ou antérieure à d'autres produits chimiques (**Soumyanath, 2006**).



Chapitre 3 : Plantes étudiées

I. La coloquinte *Citrullus colocynthis* L. Schard, Linnaea 12 : 414 (1838)**Cucurbitacées****I.1. Noms vernaculaires**

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

Berber : Taberka, Tefersite, Tadjellet,

Français : coloquinte, chicotin

Anglais : Colocynth, bitter apple, bitter gourd, egusi (**John et Cincinnati, 1898 ; MeradChiali, 1973**).

I.2. Taxonomie

Selon les classifications classiques pré-moléculaires (Cronquist, 1988), les Cucurbitaceae sont des dicotylédones appartenant à l'ordre des Violales. Parmi les classifications basées essentiellement sur des critères morphologiques et anatomiques, celle de Cronquist est la plus utilisée.

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

I.3. Description morphologique

C'est une plante rampante herbacée, annuelle ou vivace, hispide mais à poiles non piquantes (figure 11) (**Khare ,2004**) elle présente :

- Les tiges angulaires, rugueuses, rampantes ou migrantes et rudes (**figure 2A**);
- Les feuilles de 5 à 10 cm de longueur, ont un limbe découpé en 5 à 7 lobes (**figure 2B**) ;
- Les fleurs jaunes verdâtre, monoïques à sexes séparés, solitaires, apparaissent l'été entre Mai et Août à l'aisselle des feuilles. La corolle de couleur jaune comporte cinq lobes (**figure 2C**) ;
- Les fruits sphériques de 7 à 10 cm de diamètre, ressemblant à une petite pastèque, de couleur verte panachée de jaune clair, devient complètement jaune à maturité. La chair

légère, spongieuse, de couleur jaune orangé. Une plante produit 15 à 30 fruits (**Figure 2D**) ;

- Les graines de petite taille (6mm de longueur), ovoïdes et aplaties, lisse, de couleur variant de l'orange au brun noirâtre et ont une saveur amère (**John et Cincinnati, 1898**) (**figure 2F**).
- Les racines sous forme rhizome tubéreux, charnue, épaisse, et riche en eau (**John et Cincinnati, 1898 ; Duke, 1983**) (**figure 2G**).



Figure 10: Coloquinte Citrullus Colocynthis (Khare ,2004).



Tiges A



Feuilles B



Fleurs C



Fruits à l'état frais D



Fruit à l'état sec E



Graines F

Racines G

Figure 11: les différentes parties de *Citrullus Colocynthis* ((spichigeret al., 2004)).

I.4. Répartition géographique

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

I.5. Actions thérapeutiques

Les graines de la coloquinte sont largement répandus dans la médecine traditionnelle, car elles possèdent diverses propriétés thérapeutiques : purgatives, anti-tumorale (Darwish Sayed et al., 1973) ; (Ziyyat et al., 1997) ; (Habs et al., 1984), antirhumatismal (Al-Faraj, 1995), anti-inflammatoire, laxative (Al Ziyyat et al., 1997), contre les troubles urogénitaux, la leucémie, l'ictère, la fièvre, l'ascite, les désordres biliaires, les hémorroïdes, constipation, l'œdème, les infections bactériennes et le cancer (Delazar et al., 2006; Ziyyat et al., 1997).

Dans les pratiques ethnobotanique, les racines de la plante ont servi au traitement des cas d'inflammation du sein, des aménorrhées, des rhumatismes et des douleurs d'articulation (Al-Faraj, 1995). En application externe, ils sont utilisés pour soulager les douleurs ophtalmiques et utériques (Baba Aissa, 1999).

Les feuilles sont employées pour le traitement de l'ictère et l'asthme (Kirtikar et Basu, 1984). Elles sont utilisées contre l'hémorragie, prescrites pour soulager les douleurs des membres inférieurs, le dos et les articulations (Baba Aissa, 1999).

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

Plusieurs effets thérapeutiques des différentes parties de la coloquinte ont été recherchés scientifiquement au laboratoire *in vivo* et *in vitro* (Tableau 04).

Tableau 4: Quelques études sur les effets thérapeutiques de la coloquinte (*Citrullus colocynthis*) à travers le monde).

Region	Métabolites / partie utilisées	Effets thérapeutiques	Références
Iran	Flavonoïde (Fruits)	Pouvoir antioxydant important	Delazar et al., 2006
Inde	Extrait méthanolique (Fruits)	Pouvoir antioxydant	Kumar et 2008 <i>al.</i> ,
	Extrait méthanolique (graines)	Antiulcéreux	Gill et <i>al.</i> ,2011
Soudan	Graines	Activité cancérogène après administration épicutanée chronique aux Souris	Habs et <i>al.</i> , 1984
Egypte	Cucurbitacine E (Fruits)	Une activité antiallergique (un effet inhibiteur sur l'oreille : réactions passifs anaphylactiques cutanées comme un modèle de type I allergique chez la souris)	Yoshikawa et <i>al.</i> , 2007
Iraq	Extrait aqueux, Saponines, alcaloïdes et glycosides	Effets hypoglycémiant et anti-hyperglycémiant chez les lapins normaux et rendus diabétiques par l'alloxane	Abdel Hassan et <i>al.</i> , 2000
Tunisie	Extrait aqueux et extrait acétone (différent parties)	Effet antibactérien (sur <i>Escherichia coli</i> et <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) et antifongique (<i>Candida albicans</i> et <i>Candida glabrata</i>)	Marzouk et <i>al.</i> , 2009.
	Extrait aqueux (différent parties)	Propriété analgésiques et anti-inflammatoire	Marzouk et <i>al.</i> , 2012;
	Extrait aqueux (feuilles)	Effet anticoagulant et anti microbien	Marzouk et <i>al.</i> , 2012
Algérie	Extrait aqueux (fruits)	Activité immunostimulante.	Bendjeddou et <i>al.</i> , 2003
	Huile fixe des graines	Anti- hyperlipidémique chez les rats obèses	Mezian et <i>al.</i> ,2012
Egypte	Extrait des graines	Effets hypoglycémiant, hypolipémiant chez les rats normaux et rendus diabétiques par STZ	Yoshikawa et <i>al.</i> , 2007
Maroc	β -(Pyrazol-1-yl)-L-alanine (Graines)	Activité insulino-stimulante	Nmila et <i>al.</i> , 2000

I.7. Toxicité

Depuis l'antiquité, les fruits de la coloquinte sont considérés comme un poison mortel (Yanif et al.,1999). La coloquinte est une plante irritante, elle agit même à des doses modérées, produisant des inflammations de la muqueuse intestinale, des vomissements et du sang dans les selles. Les effets toxiques après utilisation chronique des fruits de cette plante, provoquent une hypokaliémie, une oligurie et des œdèmes, semblables à une néphrite aiguë (Hammouda et al.,2005).

I.8. Composition chimique

Le screening phytochimique de différentes parties de la coloquinte (racines, tiges, graines et feuilles) permet de caractériser les familles de composés chimiques existants dans la plante. Les graines de coloquinte contiennent 13,5% des protéines, 26,6% d'huiles, 2,1% des cendres, 52,9% des fibres brutes, 4,9% d'azote libre et contient 322 mg/100g de potassium, 119 mg/100g de phosphore et 3,3 mg/100 g de fer (Sawaya et al., 1986). Elles contiennent aussi la phytosteroline (ipurand), 2 phytostérols, 2 hydrocarbures, saponines, alcaloïdes, polysaccharides, glycosides, et des tanins, comme métabolites secondaires (Duke, 1983).

Le tableau 05 résume la composition en métabolite secondaire des différentes parties de la coloquinte (*Citrullus colocynthis*) :

Tableau 5: Composition en métabolites secondaires des différentes parties de la coloquinte (*Citrullus colocynthis*).

Métabolites	Partie	Composés	Références
Flavonoïdes	Fruits	isovitexine, iso-orientine 3'-methyl ether iso-orientine	Sawaya et al., 1986
	Partie aérienne	8-C- <i>p</i> -hydroxybenzoyl- iso-vitexine, 6-C- <i>p</i> -hydroxylvitexine 8-C- <i>p</i> -hydroxybenzoyl- iso-vitexine 4' -O- glucoside	
Saponines	Fruits	2-O-B-D glucopyranosylcucurbitacine I, J, K et L	Seeger et al., 2005
Glycosides	Fruits	2-O-β-D-glucopyranosyl-cucurbitacine I, 2-O-β-D-glucopyranosyl-cucurbitacine E, 2-O-β-D-glucopyranosyl-cucurbitacine L 2-O-β-D-glucopyranosyl-(22-27) hexanocucurbitacine I	El Khadem et Abdel- Rahman, 1963
		trois flavone glycosides : isosaponarine, isovitexine et isoorientine 3'-O- méthyle éther; deux glycosides cucurbitacines : 2-O-β-D-glucopyranosyl-cucurbitacine I 2-O-β-D glucopyranosyl-cucurbitacine L	Delazar et al., 2006
		deux nouveaux glycosides triterpéniques cucurbitacines : colocynthosides A et B	El Khadem et Abdel- Rahman,1963

	Pulpe	α -élaterine-2-D-glycopyranoside	El Khadem et Abdel-Rahman, 1963
Alcaloïdes	Fruits	- une choline - dérivés de la pyridine : C10 H15 N O3 et C20 H32 NO - le dérivé de la pyridine ou de la quinoline : C16H24NO7	Darwish-Sayed et al., 1973

II. *Artemisia judaica* L .

II.1. Noms vernaculaires

En Arabe: Chouhiya, baatharam (**Quezel et Santa, 1963**).

En Français: Armoise de Judée (**Quezel et Santa, 1963**).

En Anglais: Absinthe de Judée

2.2. Taxonomie

Embranchement : Spermaphytes.

Sous-embranchement : Angiospermes.

Classe : Dicotylédones

Ordre : Astérales.

Famille : Asteraceae

Genre : *Artemisia*

Espèce : *Artemisia judaica* (**Sahki et Sahki- Boutamine 2004**)

II.2. Description morphologique

Arbrisseau vivace en touffes très denses, pouvant atteindre 1,50 m de haut. Tiges plus ou moins ligneuses couvertes d'un duvet argenté. Feuilles sont petites, laineuses, à lobes courts, larges et obtus. Inflorescences en panicules hémisphériques, de 3mm de diamètre environ denses très ramifiés, à involucre laineux et contenant 10 à 20 fleurs jaunes pâle, les caulinaires en fasciculsaxillaires courts et espacés (**Ozenda, 1983; Sahki et Sahki Boutamine, 2004**). Une odeur très agréable se dégage de toute la plante (**Benchalahet al., 2000**) (figure 12).



Figure 12: Photo d'*Artemisia judaïca L.*

II.3. Répartition géographique

Artemisia judaïca est une espèce saharo-sindienne que l'on rencontre en Egypte et en Arabie. La sous- espèce sahariensis, propre au Sahara central, est abondante et on trouve de beaux peuplements, jusqu'à 2000 mètres d'altitude, dans les lits d'oueds sablonneux et limoneux : L'oued Edjrereu à Djanet en fournit un bon exemple, on la rencontre en fait dans de nombreuses régions, même sur sable grossier et gravillons, mais elle ne pousse pas sur les hauteurs du plateau (**Benchalahet *al.*, 2000**) ; (**Sahki et SahkiBoutamine, 2004**).

Artemisia judaïca L ssp. sahariensis est très présente au Sahara central (elle pousse en masse à In-Amenas et à Tamanrasset : villes situées à 1900 km au sud d'Alger), mais elle se fait plus rare dans l'Est du Sahara septentrionale (**Maie, 1934** ; **Ozenda P, 1983**). Abonde dans les lits d'oueds sablonneux, d'origine saharo-arabique, elle ne pousse pas sur les hauteurs du plateau (**Benchelah et *al.*, 2000**).

II.4. Action thérapeutique

Artemisia judaïca L ssp. sahariensis est utilisée comme plante médicinale, En Egypte, pour traiter la mauvaise vue, les troubles gastro-intestinaux, l'athérosclérose, le cancer, les maladies cardiovasculaires, les troubles de la peau, , le cancer, le système immunitaire affaibli et l'arthrite (**Saleh, 1985** ; **Abdalla et Abu-Zagra, 1987**). L'étude réalisé par **Maire (1934)** et **Benmansour et *al.* (2015)** montre que cette espèce a été utilisé dans la médecine populaire algérienne comme vermifuge, diarrhéique, agent stomacal, sédatif, analeptique et antispasmodique. En Algérie, l'étude de **Benmansour et *al.*, (2015)** indique que l'huile essentielle de *Artemisia judaïca L ssp. sahariensis* possédait un excellent effet inhibiteur sur S.A.R.M *Staphylococcus aureus* et *Bacillus subtilis* (leur CMI était de 8,75 µg/ml). Les valeurs de CMI et de MBC de l'huile essentielle pour toutes les souches testées étaient égales. L'huile essentielle d'*Artemisia judaïca L ssp. sahariensis* a une saveur caractéristique, en

raison de la présence de nombreux composants avec de fortes propriétés sensorielles à un seuil bas, comme le trans-éthyle cinnamate (20,8%) et donc il a également des propriétés antioxydant et agent aromatisant dans l'industrie alimentaire (**El massry et al., 2002**).

II.5. Composition chimique

Selon **Saleh, 1985** Dis-sept glycosides flavonoïdes ont été isolés et identifiés à partir d' *Artemisia judaïca* L ssp. Sahariensis. L'étude réalisée par **Dob et Chelghoum (2005)**, ont analysé L'huile essentielle d'*Artemisia judaïca* a été isolée des parties aériennes par hydrodistillation avec un rendement de 0,70%. Soixante-deux composants ont été identifiés, soit 95,1% de cette huile. Les principaux composés sont pipéritone (61,9%), terpinène-4-ol (4,6%) et l'acétate de bornyle (3,0%). Selon l'étude **El Massry et ses collaborateurs (2002)** ont montré la composition chimique des huiles essentielles d'*Artemisia judaïca* d'Egypte. 25 composés ont été identifiés dont piperitone (45,0%), trans-ethylcinnamate (20,84%) et 3 ethylphenylpropionate sont les composés majoritaires. En Algérie, **Charchari, (2002)** a étudié la composition chimique de l'huile essentielle *Artemisia judaïca* L ssp. sahariensis récoltée dans la région de l'Oued Azemzi (à quelques kilomètres de la ville de Tamanrasset) lors de la floraison. Elle a identifié 95% de la composition chimique, dont 03 composants principaux pipéritone (53,5%), chrysanthénone (9,8%) et l'acétate de cis-chrysanthenyl (7,4%). L'étude chimique de l'espèce *Artemisia judaïca d'Egypte* (**Metwally et al., 1985**) a abouti à l'isolement et la caractérisation de Vulgarine, 4-Epi-vulgarine, 4-Hydroperoxydesoxyvulgarine.



Partie expérimentale



Chapitre 4 : Matériels et méthodes

I. Objectif du travail

Nous avons eu la chance d'effectuer ce travail principalement au sein du laboratoire de biochimie de la faculté des sciences de l'Université de Saida Dr Moulay Tahar qu'il restera une expérience formatrice que nous avons acquis.

En vue d'atteindre l'objectif principal de notre travail qui se concentre sur l'étude de l'activité antidiabétique des extraits issus de deux plantes médicinales choisis : *Artemisia judaïca* et *Citrullus colocynthis*. Différentes points clés ont été traités :

- ❖ Elucider la méthode de préparation de différents extraits bruts issus des échantillons de deux plantes.
- ❖ Réaliser des analyses phytochimique préliminaire (qualitatives et quantitatives) au moyen des tests de caractérisation chimiques et de dosage spectrophotométrique de ces extraits.
- ❖ Etudier in vitro le potentiel antidiabétique de ces extraits par le test d'inhibition de l'activité enzymatique de l' α -amylase et leur effet sur l'absorption de glucose par la levure.
- ❖ Evaluer in vitro le pouvoir antioxydant par la méthode de piégeage du radical libre 2,2-Di-phényl-1-picryl-hydrazyl (DPPH).

Pour faire ce travail nous avons suivi une méthodologie bien organisée, schématisée dans la figure ci-dessous. Ce Schéma permet d'avoir une bonne illustration et une vision générale de la démarche expérimentale effectuée (**figure 13**).

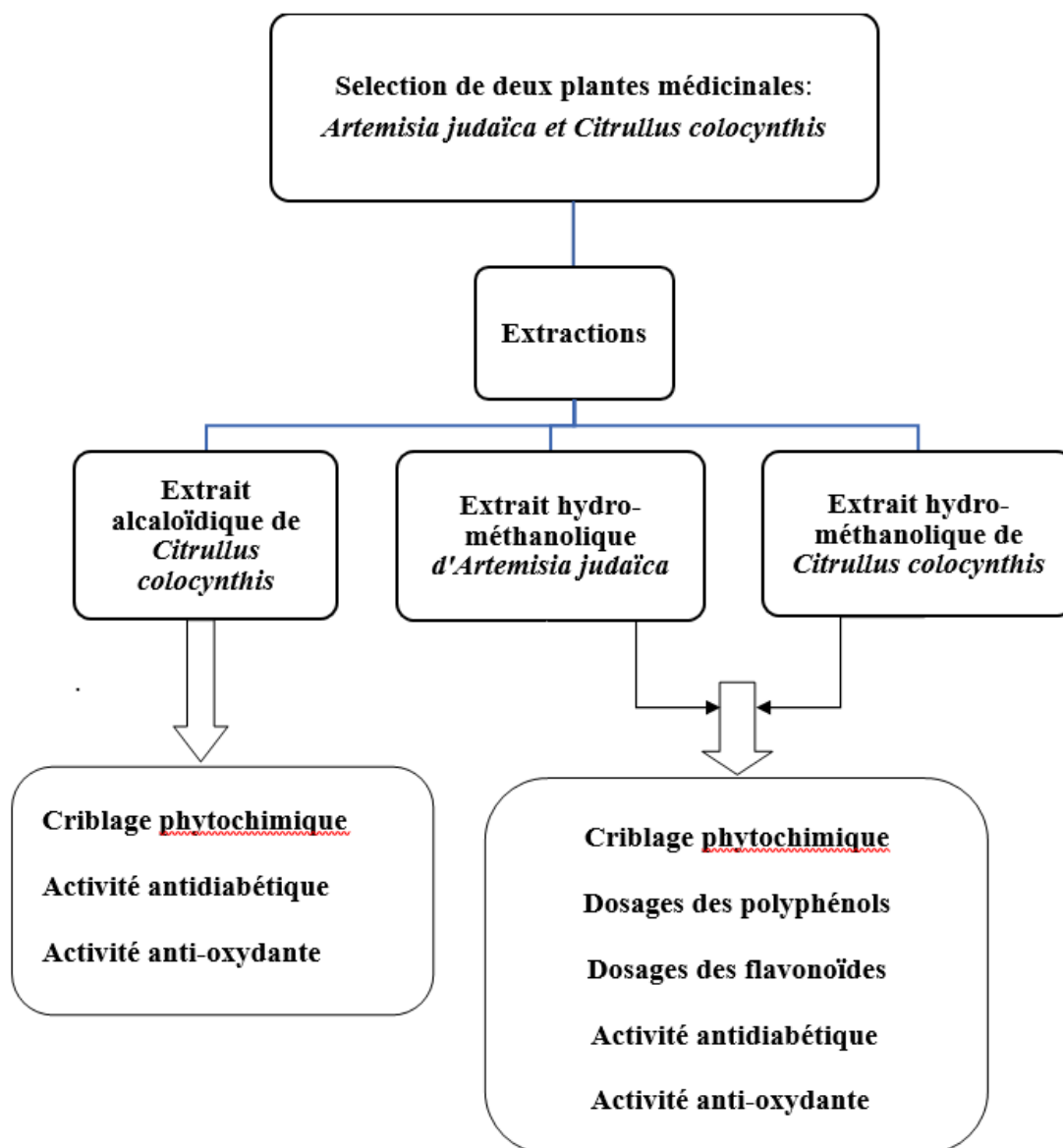


Figure 13: Organigramme représentant la méthodologie du travail.

II. Matériel végétal

Deux plantes médicinales sélectionnées, *Citrullus colocynthis* et *Artemisia judaïca* ont fait l'objet de notre étude expérimentale. Leur sélection s'est faite sur la base de leur très large utilisation en médecine traditionnelle dans les régions sahariennes et plus particulièrement en Algérie.

II.1. *Citrullus Colocynthis* (La coloquinte)

Les fruits de la coloquinte (*Citrullus colocynthis* L.); famille des cucurbitacées ; sont récoltés à maturité durant le mois de septembre dans la région de Ain Safra, Wilaya de Naâma (Sud-ouest algérien). Les graines brunes noirâtres mûres de la coloquinte ont été sélectionnées et récupérées à partir des fruits et mises à sécher à l'abri de la lumière.

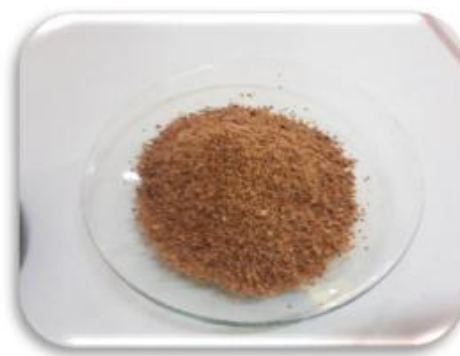
II.2. *Artemisia Judaica* (L'armoise)

L'espèce *d'Artemisia judaica* L; famille des Astéracées a été récoltée pendant la période de floraison durant le mois de mars dans la région Tassili n'Ajjer, Tamanrasset (sud-Est de l'Algérie). La partie aérienne de la plante *Artemisia judaica* (feuilles, tiges et fleurs) a été récupérée et mise à sécher à l'ombre et à température ambiante puis stockée jusqu'à son utilisation.

III. Méthodes

III.1. Préparation des poudres végétale « Broyats »

Après le séchage le matériel végétal est transformé en poudre fine qui a servi pour la préparation des différents extraits (utilisée comme matière première pour les extractions); La partie aérienne *d'Artemisia judaica* et les graines de coloquinte sont ensuite broyées et réduites en poudre fine mécaniquement à l'aide d'un broyeur. Les poudres végétales obtenues (broyats) sont conservées à l'abri de l'air, de l'humidité et de la lumière dans des flacons en verre hermétiquement fermées (Figure 14).



A : partie aérienne *d'Artemisia judaica* broyée.

B : graines de coloquinte broyées.

Figure 14: broyats de deux plantes étudiées.

II.2. Préparation des extraits végétaux bruts

Les extraits utilisés au cours de notre étude sont préparés selon différentes modalités d'extraction : en macération ou sous reflux.

Les extraits préparés sont :

- L'extrait alcaloïdique des graines de la coloquinte
- L'extrait hydro-méthanolique de deux plantes.

II.2.1. Extraction des alcaloïdes totaux des graines de coloquinte

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

Les alcaloïdes existent habituellement dans la plante soit sous forme des sels d'alcaloïdes soit sous forme d'alcaloïdes bases. L'extraction est basée sur la différence de

leurs solubilités en milieu acide et en milieu alcalin d'une part et dans les solvants organiques polaires et non polaires d'autre part (Azzi,2013).

L'extraction des alcaloïdes totaux comporte deux processus:

Première procédé: délipidation (dégraissage) :

Afin d'éliminer les graisses qui peuvent perturber le processus extractif ultérieur ; nous avons employé la méthode d'extraction à l'aide d'un montage à reflux: les oxhleten utilisant n-hexane comme solvant apolaire.

C'est une extraction solide-liquide pour l'entraînement des molécules apolaires (épuisement de la fraction lipidique ou substances lipophiles).

Une quantité de 35g du broyat des graines de *Citrullus colocynthis* a été pesée et introduite dans une cartouche en cellulose qui est insérée dans un extracteur de soxhlet surmonté d'un réfrigérant pour refroidissement ; L'extracteur est placé sur un ballon rodé de 250 mL contenant un volume suffisant du solvant apolaire n-hexane (150ml) qui est chauffé à température minimale ou à une température stable proche à la température d'ébullition du solvant à l'aide d'un chauffe ballon. Lorsque le ballon est chauffé les vapeurs du solvant passent à travers le tube adducteur se condensent dans le réfrigérant et retombent dans le corps de l'extracteur, Le solvant condense s'accumule dans ce dernier jusqu'à ce qu'il atteigne le sommet du tube de siphon, qui provoque alors retour du liquide dans le ballon accompagné des substances extraites. Extraction est réalisée ainsi en contenu jusqu'à l'épuisement totale du broyat (3cycle). Le montage utilisé est représenté sur la figure15.

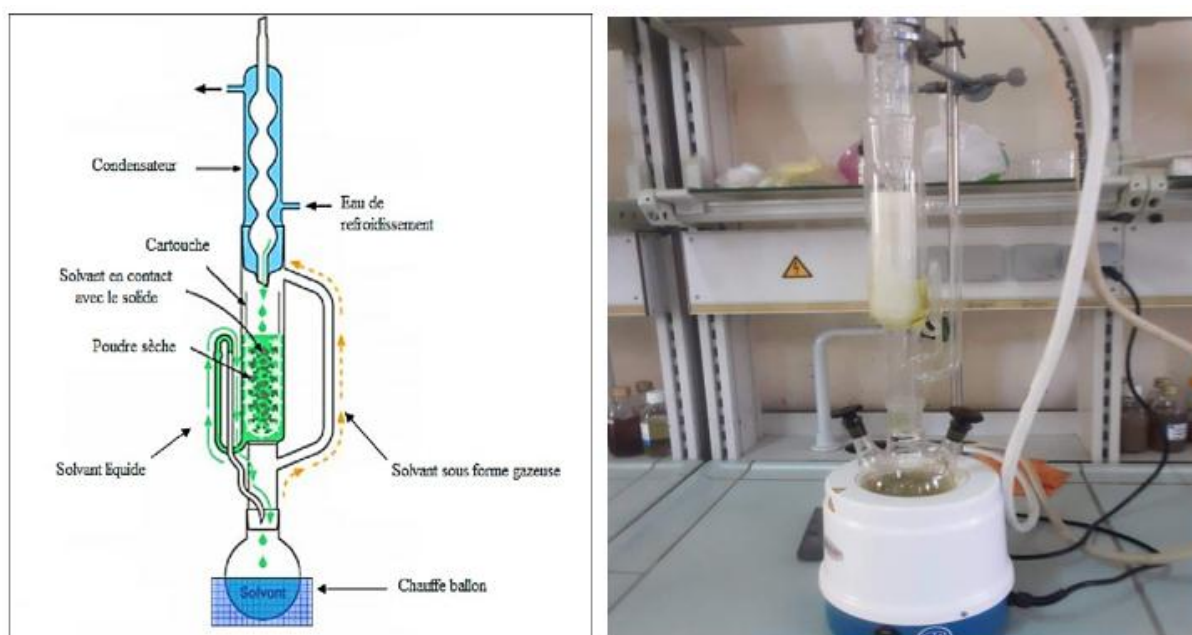


Figure 15: schéma de l'appareillage d'extraction au soxhlet.

Deuxième procédé : extraction en milieu acide

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

- Macération sous reflux avec agitation, pendant 24 heures, de 90 g de graines de Coloquinte broyées et dégraissées en présence de 250 ml de HCL 2% et 110 ml d'acétate d'éthyle ;
- Filtration du mélange et récupération du filtrat ;
- Addition du NH_4OH 10% à la phase acide jusqu'à ce que le pH soit ajusté à 10 ;
- Filtration du mélange et récupération du filtrat;
- Extraction liquide – liquide du filtrat (3 à 4 fois) avec 50 ml d'acétate d'éthyle jusqu'à épuisement total des alcaloïdes de la phase aqueuse ;
- Elimination des traces d'eau qui peuvent refermer le solvant organique décanté par l'addition de Na_2SO_4 ;
- Filtration ;
- Concentration de la phase organique à sec à l'aide d'un rotavapor à une température inférieure à 40°C afin d'éviter la dénaturation des alcaloïdes. (Figure16)

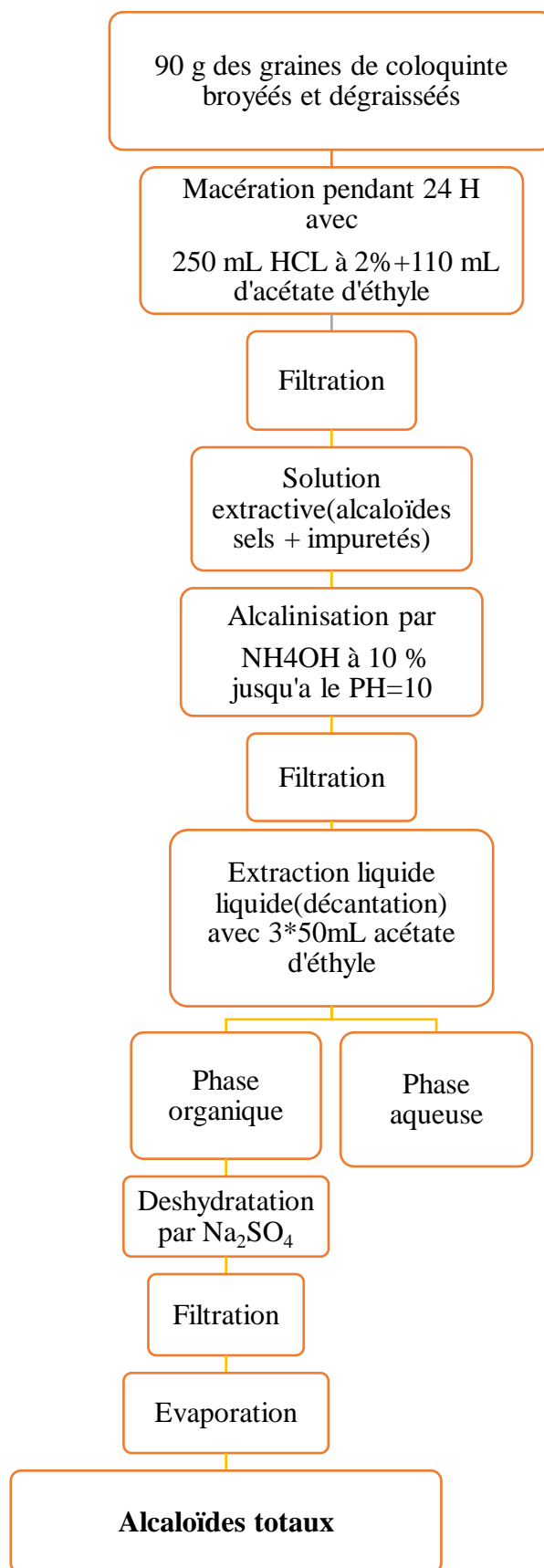


Figure 16: protocole d'extraction des alcaloïdes totaux en milieu acide selon la méthode de Harborne (1998).

II.2.2. Préparation de l'extrait hydro-méthanolique

Nous avons employé la méthode de macération décrite par **Mohdaly et al.(2015)**. Pour l'obtention des extraits hydro-méthanoliques des deux plantes étudiées. Ainsi dix gramme (10g) de la poudre obtenue de chaque espèce ont été macérées pendant 24H sous agitation dans une solution hydro-méthanolique à 70%. Une fois la macération finie, la solution obtenue (macérât) a été filtrée à l'aide du papier filtre (Whatman N °1) et le filtrat obtenu a été séché, évaporé à 40°C à l'aide d'un rotavapor.

II.2.3. Détermination du rendement des extraits

Le rendement d'extraction désigne la masse de l'extrait obtenu, est défini comme étant le rapport entre la masse de l'extrait sec obtenue après évaporation et la masse de la plante en poudre végétale utilisée ; il est exprimé en pourcentage. Nous avons déterminé les rendements de deux plantes étudiées en extrait sec par le calcul du rapport suivant :

$$R (\%) = ((M1 - M0) / M) \times 100$$

M1 : masse du ballon avec l'extrait après évaporation en gramme(g).

M0: masse du ballon vide en gramme (g).

M: masse de la matière végétale utilisée en gramme (g).

III. Analyses phytochimiques des extraits

III.1. Les analyses qualitatives « screening phytochimique »

L'objectif de ces analyses est la caractérisation ou identification de la présence ou l'absence des substances bioactives contenues dans le matériel végétal.

Correspond à des techniques de « criblage » qui permettant de détecter des différentes familles de métabolites secondaires contenus dans les plantes (les phytoconstituants) tels que :les alcaloïdes, flavonoïdes, Les terpénoïdes ,les tanins, les quinones libres... etc. Ce sont des tests basés sur des réactions physicochimiques : de précipitation (formation d'un complexe insoluble) et/ou colorimétrique (formation d'un complexe coloré) par l'utilisation des réactifs spécifiques à chaque famille de composés.

Les trois extraits préparés précédemment ont subis différents tests phytochimiques permettant de mettre en évidence la présence ou l'absence de leurs principaux constituants chimiques en utilisant les méthodes classiques décrites par **Trease et Evans, (1989)** et par **Harborne, (1998)**. Dans la présente étude nous avons criblé cinq types de métabolites secondaires : les alcaloïdes, les tanins, les saponosides, les terpénoïdes, les quinones libres.

- **Les alcaloïdes**

Ajouter 5 mL d'acide chlorhydrique (1%) à 1 mL d'extrait, le mélange est incubé au bain marie pendant 10 minutes, puis la solution obtenue est divisée en deux parties. Dans un tube le réactif de Mayer est ajouté et dans l'autre le réactif de Wagner. L'apparition d'un précipité blanc ou brun révèle la présence des alcaloïdes.

- **Les tanins**

A 2 mL d'extrait sont additionnés 2 ou 3 gouttes FeCl₃ (1%). L'apparition d'une couleur verte foncée indique la présence des tanins catéchiques, et la couleur bleu-noire indique la présence des tanins galliques.

- **Les terpénoïdes**

A 5 mL d'extrait on ajoute 2 mL de chloroforme puis on ajoute 1 à 2 mL de l'acide sulfurique concentré, la présence des terpénoïdes est révélée par l'apparition de deux phases et une couleur marron en interphase.

- **Les saponosides : Test de mousse**

A 1 mL d'extrait est ajouté à 2 mL d'eau chaude, après agitation (2 min) l'apparition d'une mousse persistante plus de 5 min, indique la présence de saponosides.

- **Les quinones libres**

A un volume de 2,5 mL d'extrait, quelques gouttes de NaOH à 1% sont ajoutées. L'apparition d'une couleur qui vire au jaune, rouge ou violet indique la présence des quinones libres.

III.2. Les analyses quantitatives « dosage spectrophotométrique »

Ces examens sont pour but la quantification de la teneur en polyphénols totaux et en flavonoïdes.

III.2.1. Dosage des polyphénols

La teneur polyphénolique totale est habituellement déterminée colorimétriquement avec Spectrophotomètre UV-VIS. Cette méthode est basée sur la réaction d'oxydation des polyphénols par les constituants du réactif de Folin Ciocalteu ; acide phosphotungstique (H₃PW₁₂O₄₀) et d'acide phosphomolybdique (H₃PMo₁₂O₄₀). Ces derniers réduits en un mélange d'oxydes bleus de tungstène et de molybdène. Présentent une absorbance maximale à 765nm. La coloration bleue ainsi produite sera proportionnelle à la quantité des polyphénols présents dans l'extrait végétal (Abdeddaim, 2016).

Le dosage des polyphénols totaux est estimé par spectrophotométrie selon la méthode colorimétrique du Folin-Ciocalteu adopté par Afroz Tanvir et al. (2014). Brièvement, une

aliquote de la fraction d'échantillon diluée a été ajoutée à 0,5 mL d'eau distillée et à 0,125 mL de réactif de FC. Le mélange est ensuite agité et incubé pendant 6 min. avant d'ajouter 1,25 mL de Na₂CO₃ (7%). La solution est ensuite ajustée avec d'eau distillée jusqu'à un volume final de 3 mL. Après incubation dans l'obscurité (30 min), l'absorbance est lue à 760 nm par rapport à un blanc. Une courbe d'étalonnage est réalisée en parallèle dans les mêmes conditions opératoires que les échantillons en utilisant l'acide gallique comme contrôle positif.

III.2.2. Dosage des flavonoïdes

Le dosage des flavonoïdes totaux est basé sur un test colorimétrique utilisant le réactif trichlorure d'aluminium (AlCl₃). La quantification des flavonoïdes a été basée sur la formation d'un complexe entre le AlCl₃ et les atomes d'oxygène présent sur les carbones 4 et 5 des flavonoïdes (Ali-Rachedi et al., 2018).

Tout d'abord, 100 µL de l'extrait (1 mg / ml) est mélangé avec 0,3 mL de nitrite de sodium à 5%. Après environ 5 min, 0,3 mL d'AlCl₃ à 10% sont ajoutés. Puis, après 6 min, 2 mL supplémentaires d'hydroxyde de sodium 1M (NaOH) sont ajoutés. La solution est ensuite ajustée avec de l'eau distillée jusqu'à un volume final de 2.5 mL. L'intensité de la couleur du complexe flavonoïde-AlCl₃ a été mesurée à 510 nm. Une courbe d'étalonnage est réalisée en parallèle dans les mêmes conditions opératoires que les échantillons en utilisant la catéchine comme contrôle positif (Ardestani et Yazdanparast, 2007).

IV. Etude biologique

IV.1. Etude de l'activité antidiabétique in vitro des plantes étudiées

IV.1.1. Effet des extraits sur l'absorption de glucose par la levure

La caractéristique du système de transport de sucre dans la levure (*Saccharomyces cerevisiae*) a reçu une attention importante dans plusieurs laboratoires. Les levures peuvent utiliser un ou plusieurs sucres comme principale source de carbone et d'énergie. La levure convertit ce sucre en éthanol. L'absorption de glucose par la cellule de levure est un outil important pour l'évaluation de la propriété antidiabétique des composés à base de plantes ou synthétiques (Jijith et Jayakumari, 2017).

L'Activité antidiabétique des extraits obtenues à partir de *Citrullus colocynthis* et *Artemisia judaïca* a été évalué par l'influence de ces derniers sur l'absorption de glucose par les cellules de levure.

- Préparation de la suspension de levure

Les cellules de levure ont été préparées selon le procédé de Cirillo, (1962), Sindhu et al, (2013). La levure de boulangerie commerciale (1g) a été lavée par centrifugation

répétée (4200 t/min, 5 min) dans de l'eau distillée (5ml) jusqu'à ce que le liquide surnageant fluide étaient clair et une suspension à 10% (v/v) a été préparée dans de l'eau distillée.

- **Absorption et dosage de glucose**

Différentes concentrations d'extraits de plantes (1-5mg/ml) ont été ajoutées à 1 ml de solution de glucose à 25mM et incubés pendant 10 minutes à 37 ° C. La réaction a été initiée en ajoutant 100 µL de la suspension de levure. Le mélange est ensuite agité avec un vortex et incubé à 37C° pendant 60min. Après 1heure, les tubes ont été centrifugés (2 500t/min, 5 min) et l'absorbance mesuré à 540nm (Sinha et al., 2013).

- La Metformine a été prise comme médicament antidiabétique standard

- Le pourcentage d'augmentation de l'absorption de glucose par les cellules de levure a été calculé à l'aide de la formule suivante (Ukwubile et Odugu, 2018) :

$$\% \text{ d' Augmentation d'absorption} = (\text{Abs contrôle} - \text{Abs test} / \text{Abs contrôle}) \times 100$$

IV.1.2. Test d'inhibition de l'activité enzymatique de l' α _amylase

Ce protocole expérimental a été élaboré selon la méthode de Matsuo et al. (2016).

- **Préparation de la solution d'amidon:**

Pour préparer la solution de substrat 2 g d'amidon est dissous dans 80 mL de solution de NaOH (0,4 M) et chauffé pendant 30 min à 80 C. Ensuite, refroidi dans de l'eau glacée, avec du HCl 2,0 M, le pH de la solution a été ajusté à 6,9 et l'eau a été ajouté pour compléter 100 mL.

❖ **Préparation de l'extrait:**

Des solutions d'échantillon ont été préparées en dissolvant 20 mg dans 2 mL (EtOH: H₂O). Plusieurs solutions dans un tampon phosphate ont été préparées.

❖ **Activité enzymatique:**

Le substrat (35 µL), le tampon phosphate (pH 6,9, 35 µL) et les solutions d'échantillon (5 µL) ont été mélangés et pré incubés à 35 °C pendant 30 min. Ensuite, 20 µL d'une solution enzymatique à 50 µg/mL ont été ajoutés. La solution a été incubée pendant 30 min. La réaction a été terminée par l'ajout de 50 µL de HCl 0,1 M. Les absorbances ont été mesurées par spectrophotométrie à 580 nm. Une unité d'enzyme α -amylase est la quantité d'enzyme qui libère 1,0 mg de maltose de l'amidon en 3 min à pH 6,9 à 20°C. L'acarbose (nom commercial GLUCAR) a été utilisé comme contrôle positif pour tous les tests de cette étude.

L'inhibition de l' α amylase est exprimée par un pourcentage d'inhibition et calculé par l'équation suivante :

$$\% \text{ d'inhibition de l'activité d}'\alpha - \text{ amylas} = \frac{\text{Abs contrôle} - \text{Abs échantillons}}{\text{Abs contrôle}} \times 100$$

Afin de déterminer l'effet des extraits sur la α -amylase, différentes concentrations de l'extrait ont été ajoutées au milieu réactionnel. L'activité enzymatique a été mesurée et une expérience en l'absence de l'extrait a été utilisée comme témoin. Les valeurs IC50 ont été obtenues à partir de l'activité (%) par rapport aux courbes de concentration des extraits. Pour déterminer la constante K_i dans les milieux avec les extraits, différentes concentrations de substrat (amidon) ont été utilisées. La solution d'inhibiteur a été ajoutée au milieu réactionnel, ce qui a donné trois concentrations fixes différentes d'inhibiteur. Les graphiques Lineweaver–Burk ont été utilisés pour déterminer K_m , V_{max} et d'autres paramètres d'inhibition. Les valeurs de K_i ont été calculées à partir de ces graphiques.

IV.2. Evaluation de l'activité anti-oxydante

Pour évaluer l'activité anti-oxydante in vitro ; différentes méthodes ont été développées. Ces méthodes impliquent le mélange d'espèces oxydantes, tels que des radicaux libres ou des complexes métalliques oxydés, avec un échantillon qui contient des antioxydants capable d'inhiber la génération de radicaux. Parmi lesquelles figure le test DPPH• (2,2-diphényle-1-picrylhydrazyle) (Boudra, 2019). Nous avons mené ce test Pour déterminer l'activité anti-radicalaire de nos extraits, car ce test étant très simple, rapide et efficace, sensible et plus pratique

IV.2.1. Test de piégeage du radical libre DPPH

Le DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) (DPPH : C₁₈H₁₂N₅O₆) est un radical libre instable de couleur Violacée qui absorbe à 514-518 nm. En présence des composés anti-Radicalaires, le radical DPPH est réduit et change de couleur en virant au jaune. Le DPPH réagit avec un antioxydant par attachement d'un hydrogène, il se forme alors le 2,2-diphénylhydrazine (Bougandoura et Bendimerad, 2013).

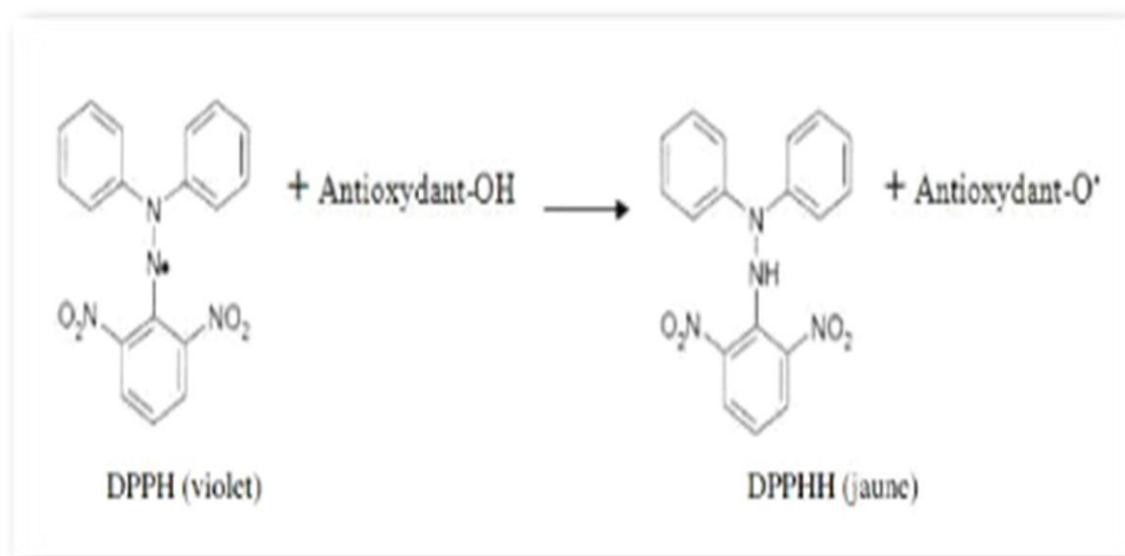


Figure 17: Réaction d'un antioxydant avec le radical DPPH (Talbi et al., 2015).

Le protocole expérimental suivi pour évaluer l'activité du piégeage du radical libre DPPH est celui Njoya, (2021). On procède comme suit:

Un volume de 50 µL de différentes concentrations de chaque extrait est ajouté à 1950 µL d'une solution méthanolique de DPPH à $6.34 \cdot 10^{-5}$ M (0,025 mg/L) fraîchement préparée. Un tube Contrôle est préparé en parallèle, en mélangeant 50 µL méthanol avec 1950 µL d'une solution méthanolique de DPPH à la même concentration utilisée. Après incubation à l'obscurité pendant 30 min et à la température ambiante, la lecture des absorbances est effectuée à 515 nm à l'aide d'un spectrophotomètre contre un blanc. L'acide ascorbique (vitamine C) a été utilisé comme control positive dans les mêmes conditions expérimentales décrites ci-dessus.

Le pourcentage de piégeage ou de réduction du DPPH de chaque concentration d'extrait ou de standard est calculé selon la formule suivante :

$$\% \text{de réduction du DPPH} = \frac{(\text{Abs Contrôle} - \text{Abs Échantillon})}{\text{Abs Contrôle}} \times 100$$

AC : Absorbance du contrôle

AT : Absorbance des échantillons.

L'IC50 est la concentration de l'échantillon testé nécessaire pour réduire 50% de radical DPPH•. Elle est déterminée graphiquement selon l'équation de régressions logarithmiques des pourcentages d'inhibition en fonction de logarithme de concentrations croissantes de chacun des échantillons testés.



Chapitre 5 : Résultats et discussion

I. Etude phytochimique

I.1. Rendement d'extraction

L'extraction de la *Citrullus colocynthis* et *Artemisia judaïca* par différentes modalités citées précédemment dans le chapitre de matériels et méthodes, nous a permis d'obtenir nos extraits avec différents aspects et couleurs, des rendements variables pour chaque extrait exprimé en pourcentage par rapport à la quantité du matériel végétal sec de départ. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau06).

Tableau 6: Aspect, couleur et rendement des extraits obtenus de deux plantes étudiées.

Caractéristiques Extrait bruts	Aspect	Couleur	Masse (g)	Rendement%
Extrait alcaloïdique Des graines de <i>Citrullus colocynthis</i>	Poudre solide cristallise	Jaune pâle	0,495	0,55%
Extrait hydro-méthanolique De <i>Citrullus colocynthis</i>	Pâte visqueuse	Jaune pale	0,69	6,9%
Extrait hydro-méthanolique D' <i>Artemisia judaïca</i>	Poudre solide	Vert foncé	0,6	6%

D'après les résultats obtenus et mentionnés dans le tableau 06. Nous avons constaté que l'extraction hydro- méthanolique a donné un meilleur rendement en extrait sec pour les deux plantes étudiées *Citrullus colocynthis* et *Atremisia judaïca* avec des valeurs de **6,9%** et **6%** respectivement. Suivi par les alcaloïdes totaux qui présentent un rendement de **0,55%**.

I.2. Screening phytochimiques

I.2.1. Les analyses qualitatives

Les résultats des tests phytochimiques réalisés sur les extraits des deux plantes étudiées sont résumées dans le tableau 07. Ces résultats nous montrent que ces extraits contiennent plusieurs composés, appartenant aux différentes familles chimiques de métabolites secondaires analysées. Leur composition est variable et diversifiée dépendant de l'espèce végétale et l'organe étudié et aussi des conditions d'extraction.

Tableau 7: Résultats des réactions de caractérisation des différents groupes chimiques appartenant aux extraits des deux plantes étudiées.

Métabolites secondaires	Réactifs	Extrait hydro-méthanolique de <i>citrullus colocynthis</i>	Extrait hydro-méthanolique d' <i>Artemisia judaïca</i>	Extrait alcaloïdique Des graines de <i>citrullus colocynthis</i>
Alcaloïdes	Mayer	+	-	+++
	Wagner	++	++	+++
Tanins Catéchique	FeCl ₃	+	-	-
Tanins gallique		-	+++	-
Saponosides	Eau chaude	-	-	ND
Les terpénoïdes	Chloroforme et acide sulfurique	++	+++	-
Quinones libres	NaOH	+++	++	+

+: présence ; ++ : moyennement présent ; +++ : fortement présent ; - : absence ; ND : non détecter.

Selon les résultats obtenus, nous pouvons dire que : les graines de *Citrullus colocynthis* et la partie aérienne d'*Artemisia Judaica* contiennent des alcaloïdes, des tanins catéchiques des tanins galliques respectivement, des terpènes et des quinones libres. À différentes proportions selon le mode et le solvant d'extraction.

Tandis que les saponines ont été faiblement détectées dans la préparation par macération hydro-méthanolique et en milieu acide.

I.2.2. Les analyses quantitatives

I.2.2.1. Dosage des polyphénols totaux

La quantification des polyphénols totaux se fait à partir de l'équation de la régression linéaire d'une courbe d'étalonnage sous forme ($y=ax+b$) réalisé par l'acide gallique comme standard. Les résultats sont exprimés en milligramme d'équivalent d'acide gallique par un gramme de résidu sec de la plante (mg EAG/gRS). La courbe d'étalonnage qui est représenté par la figure (18) a été réalisée à l'aide de différentes valeurs des concentrations de l'acide gallique, et leurs absorbances correspondantes.

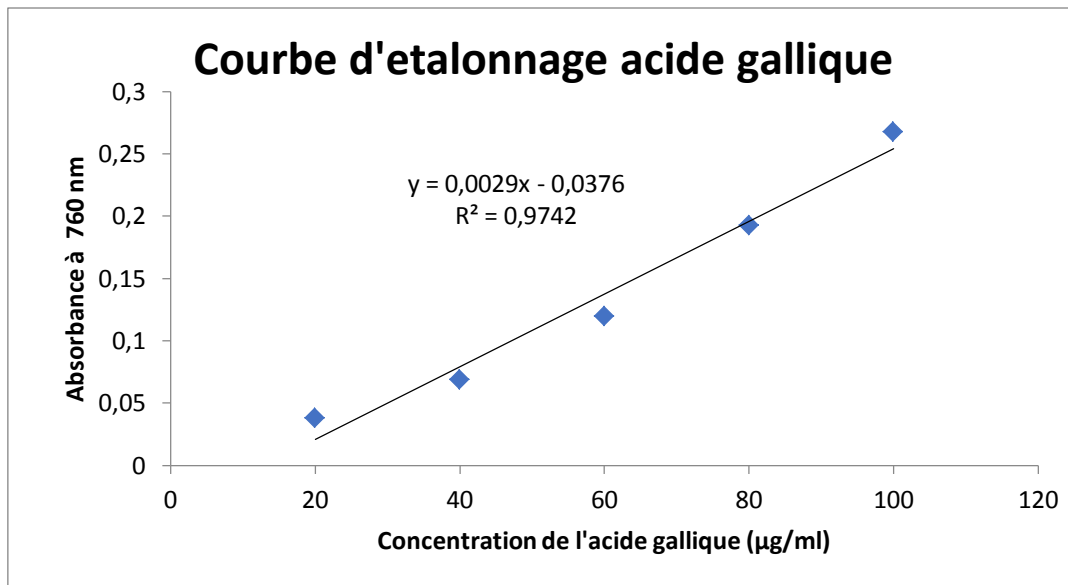


Figure 18: courbe d'étalonnage de l'acide gallique.

I.2.2.2. Dosage des flavonoïdes

La quantification des flavonoïdes se fait en fonction d'une courbe d'étalonnage sous forme ($y=ax+b$) réalisé par la catéchine comme standard. Les résultats sont exprimés en milligramme d'équivalent catéchine par un gramme de résidu sec de la plante (mg EAG/gRS). La courbe d'étalonnage qui est représenté par la figure (19) a été réalisée à l'aide de différentes valeurs des concentrations de catéchine, et leurs absorbances correspondantes.

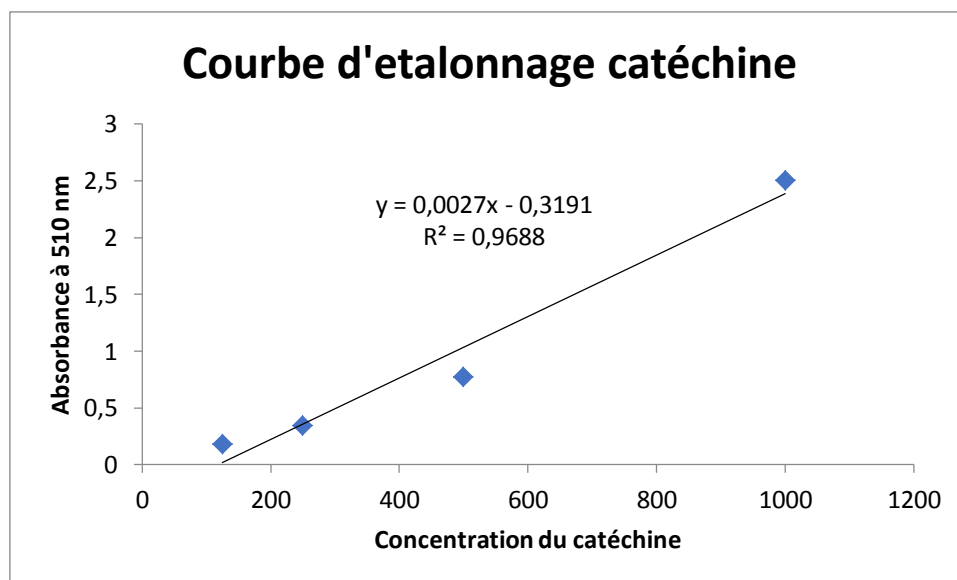


Figure 19: courbe d'étalonnage de la catéchine.

Les résultats de la quantification de polyphénols et flavonoïdes des extraits étudiés sont présentées dans le tableau ci-dessous (tableau 08).

Tableau 8: Teneur en polyphénols totaux, flavonoïdes.

Extrait bruts	Polyphénols totaux (mg EAG/g RS)	Flavonoïdes (mg EAG/gRS)
Extrait hydro-méthanolique de <i>Citrullus Colocynthis</i>	33,48 ± 4,66	128,74 ± 2,41
Extrait hydro-méthanolique d' <i>Artemisia judaïca</i>	88,83 ± 7,59	319,30 ± 8,15

Le tableau 08 montre que la teneur en polyphénols totaux et flavonoïdes de deux extraits est variable et diffère d'un extrait à un autre.

Les résultats obtenus ont montré que le taux en polyphénol total le plus élevé a été enregistré par l'extrait hydro-méthanolique d'*Artemisia judaïca* avec un taux de **88,83±7,59 mg EAG /g d'extrait**, suivi par l'extrait hydro-méthanolique de la coloquinte qui a présenté un taux de **33,48± 4,66 mg EAG /g d'extrait**, il renferme moins de polyphénols que l'extrait hydro-méthanolique d'*Artemisia judaïca*.

Tandis que les chiffres obtenus de la teneur en flavonoïdes révélés que l'extrait hydro-méthanolique d'*Artemisia judaïca L* est très riche en flavonoïdes avec teneur le plus important de l'ordre de **319,30±8.15 mg C eq/g de l'extrait**, suivi par l'extrait hydro-méthanolique de *Citrullus colocynthis*. (**128,74± 2.41 mg C eq/g de l'extrait**).

II. Etude des deux activités biologiques de nos extraits

II.1. Etude de l'activité antidiabétique in vitro des plantes étudiées

II.1.1. Effet des extraits sur l'absorption de glucose par la levure

L'effet des extraits sur le transport de glucose à travers la membrane cellulaire de la levure a été étudiée dans un système in vitro comprenant des cellules de la levure en suspension dans une solution de glucose à concentration de 25mM en présence et en absence des extraits à différentes concentrations. La quantité du glucose résiduel dans le milieu après un temps spécifique sert d'indicateur de la captation du glucose par les cellules de levure. Les résultats sont consignés dans la figure 20 et le tableau 09 et 10.

Tableau 9: Pourcentage d'absorption du glucose par les cellules de levure des extraits de

Concentration	Metformine	Alcaloïdes totaux de <i>Citrullus colocynthis</i>	Extrait hydro-méthanolique de <i>Citrullus colocynthis</i>	Extrait hydro-méthanolique d' <i>Artemisia judaïca</i>
1 mg/mL	24,37%	12,06%	6,53%	12,31%
2 mg/mL	28,14%	24,37%	29,65%	24,37%
3 mg/mL	35,68%	30,90%	49,75%	48,74%
4 mg/mL	41,20%	46,23%	59,80%	55,27%
5 mg/mL	49,75%	50,75%	81,40%	58,54%

Citrullus colocynthis et Artemisia judaïca et de standard

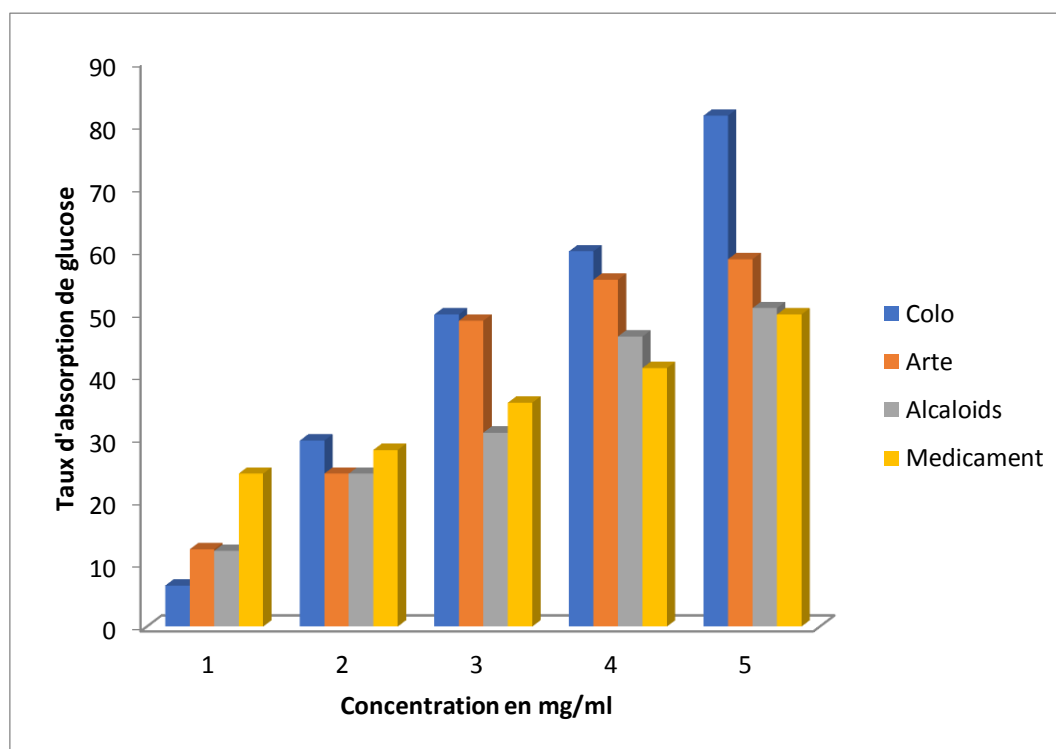


Figure 20: Effet des différentes concentrations de l'extraits hydro-méthanolique et alcaloïdes totaux de *Citrullus colocynthis* et *Artemisia judaïca* sur l'absorption de glucose par les cellules de levure à 25mM.

Tableau 10: Concentrations efficaces 50 (CE50) des différents extraits et standard pour le test d'absorption de glucose par les cellules de levure à 25mM.

Extrait bruts	CE50 (mg/ml)
Extrait hydro-méthanolique de <i>Citrullus Colocynthis</i>	3,25
Alcaloïdes totaux des graines de <i>Citrullus Colocynthis</i>	4,73
Extrait hydro-méthanolique d' <i>Artemisia judaïca</i>	3,82
Médicament metformine	5,22

De manière générale, Nos résultats montrent que les trois extraits ont augmenté le degré d'absorption de glucose par les cellules de levure d'une manière concentration-dépendante et un effet plus important par rapport à celui de standard la metformine.

A la concentration 5mg/ml, les deux extraits hydro méthanolique de coloquinte et d'*Artemisia judaïca* ont révélé un effet plus important et maximal de 81,40% d'absorption, CE50= 3,25mg/mL et 58,45 % d'absorption, CE50 =3,82 mg/mL. Respectivement suivi par les alcaloïdes totaux des graines de coloquinte qui ont manifesté un effet moins intéressant (CE50=4,73) à celui de deux extraits hydro methanolique des deux plantes dont le pourcentage d'absorption est de 50,75%. Les valeurs dépassant même celui de la metformine (49,75 % d'absorption et un CE50 = 5,22mg/mL).

Donc ces résultats obtenus suggèrent clairement que l'extrait hydro-méthanolique de *Citrullus colocynthis* et *Artemisia judaïca* est capable de modifier efficacement l'absorption du glucose ce qui suggère à son tour qu'il est capable d'améliorer l'utilisation du glucose, ce qu'il lui permet de contrôler la glycémie.

II.1.2. L'effet inhibiteur des extraits de deux plantes sur l' α -amylase porcine *in vitro*

Les différents extraits de préparés à partir de deux plantes choisies ont été étudiés pour leur activité d'inhibition de l' α -amylase, en utilisant l'Amidan comme substrat. Les résultats dans la figure ci-dessus ont montré *Citrullus colocynthis* et *Artemisia judaïca* présentaient un effet inhibiteur par modification de la Vmax et ainsi que le Km.

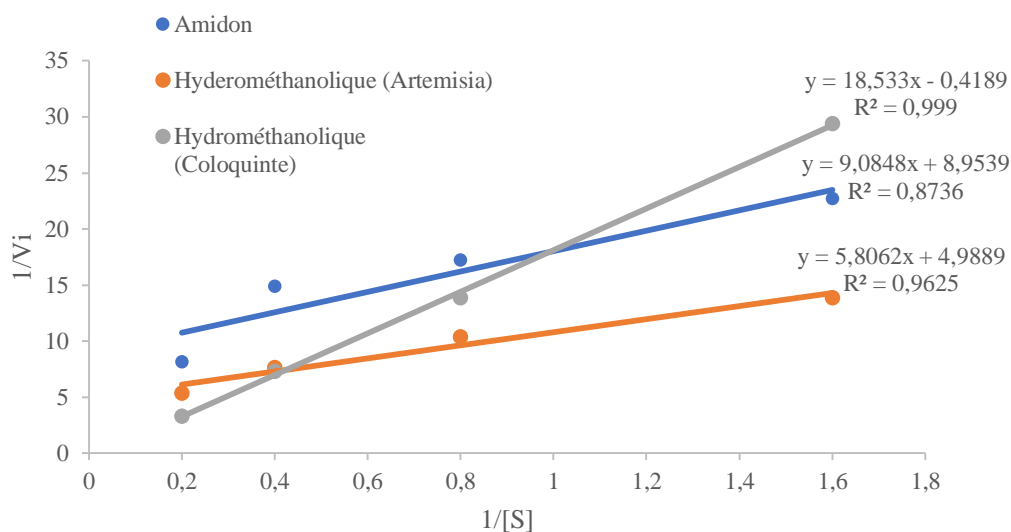


Figure 21: Cinétique enzymatique du α -amylase sans inhibiteur (Amidon) et avec l'inhibiteur (Extrait hydrométhanolique).

II.2. Evaluation de l'activité anti-radicalaire

II.2.1. Test de piégeage du radical libre 2,2-Di-phényl-1-picryl-hydrazyl (DPPH)

Ce test nous a permis de déterminer la concentration inhibitrice piégeant 50 % du radical DPPH (IC₅₀ %). Cette dernière est inversement liée à la capacité anti-oxydante d'un composé, car elle exprime la quantité d'antioxydants nécessaire pour diminuer 50% du radical libre. Plus la valeur d'IC₅₀ est basse, plus l'activité anti-oxydante d'un composé est grande (Pokorny *et al* ;2001).

❖ Détermination de la CI₅₀

La concentration inhibitrice 50 % est la concentration de l'échantillon testé nécessaire pour réduire 50% de l'activité du radical DPPH•. Les valeurs CI₅₀ ont été déterminées graphiquement par les régressions linéaires des graphes tracés, pourcentages d'inhibition en fonction de différentes concentrations des échantillons testés et de standard. (Figure 22, 23).

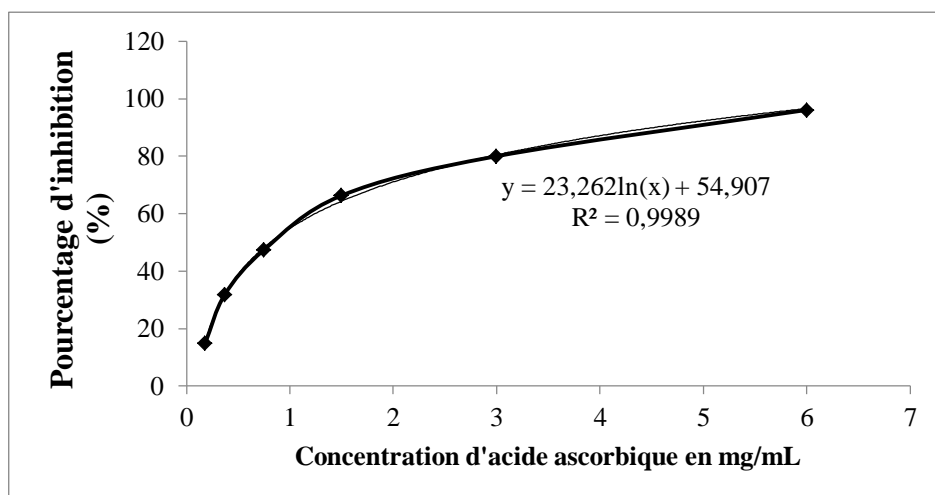


Figure 22: Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH[•] en fonction des différentes concentrations d'acide ascorbique.

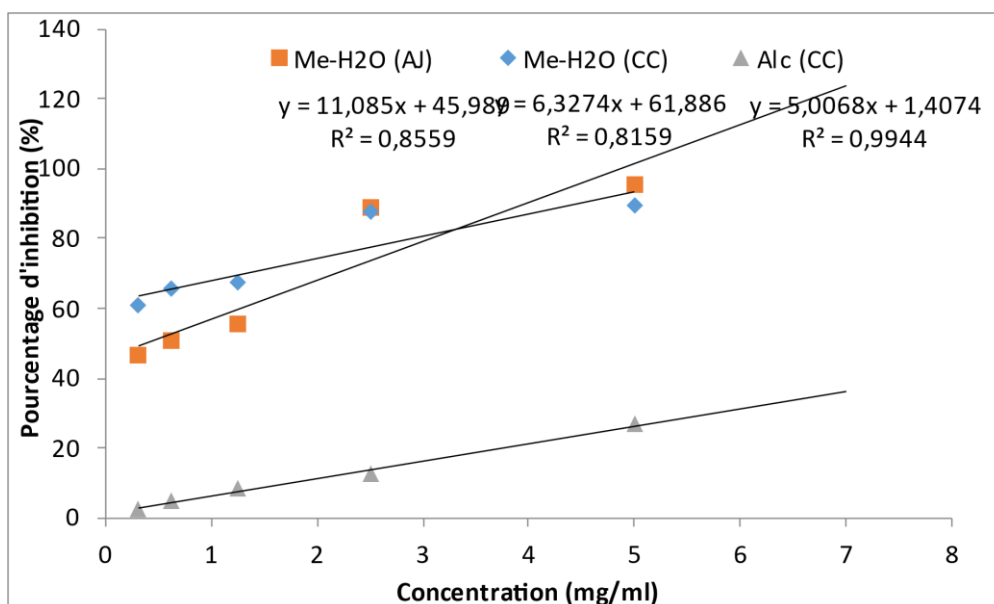


Figure 23: les courbes des pourcentages d'inhibition des alcaloïdes totaux et les extraits hydro-méthanoliques de deux plantes étudiées.

Les résultats de l'activité anti radicalaire au DPPH sont représentés par les pourcentages d'inhibition pour chaque concentration ainsi que les valeurs de la concentration d'inhibition de 50% (Tableau 11, Tableau 12). Le standard utilisé était l'acide ascorbique.

Tableau 11: Pourcentage d'inhibition du radical DPPH par les extraits du *Citrullus Colocynthis* et *Artemisia Judaïca*

Extraits	Pourcentage d'inhibition				
	0,3125 mg/ml	0,625 mg/ml	1,25 mg/ml	2,5 mg/ml	5mg/ml
Hydro-méthanolique De <i>Citrullus Colocynthis</i>	60,70	65,61	67,38	87,62	89,39
Hydro-méthanolique D' <i>Artemisia Judaïca</i>	46,66	51,06	55,33	88,933	95,33
Alcaloïdes totaux des graines de <i>citrullus colocynthis</i>	2,53	4,80	8,54	12,95	26,70

Tableau 12: Valeurs des CI50 trouvées pour les extraits de deux plantes étudiée.

Extrait bruts	CI50 (mg/ml)
Extrait hydro-méthanolique de <i>Citrullus Colocynthis</i>	~ 0
Alcaloïdes totaux des graines de <i>citrullus colocynthis</i>	9,70
Extrait hydro-méthanolique d' <i>Artemisia judaïca</i>	0,36
Acide ascorbique	1,19

D'après les résultats mentionnés dans le tableau 11 et les figures 22, 23 nous constatons que le pourcentage d'inhibition augmente avec l'augmentation de la concentration. Les meilleurs résultats obtenus sont ceux de l'extrait hydro-méthanolique d'*Artemisia judaïca* et de *Citrullus colocynthis* qui ont donné un PI de l'ordre de 95,33 % et 89,39 % respectivement à une concentration maximale de 5 mg/ml, suivi par l'extrait des alcaloïdes totaux des graines de *Citrullus colocynthis* avec des pourcentages de 26,70% à cette même concentration. Tandis que, L'extrait d'*Artemisia judaïca* a révélé une activité anti-radicalaire importante et plus active par rapport à celle de l'acide ascorbique.

A partir des valeurs de CI50 enregistrées dans le tableau 12 On peut classer l'efficacité des extraits dans l'ordre suivant : Extrait d'*A. judaïca* > acide ascorbique > alcaloïdes totaux de C.C. Cependant, l'extrait hydro-méthanolique de C.C possède un pouvoir antioxydant relativement faible.

Le diabète sucré en particulier le diabète type 2, constitue l'un des problèmes majeurs de santé publique à l'échelle mondiale. Elle est caractérisée par une hyperglycémie chronique associée à des perturbations du métabolisme des protéines, lipides et des glucides alimentaires.

De nombreuses études dans le monde se sont intéressées aux plantes médicinales utilisées dans le traitement du diabète du fait de leur usage populaire très répandu. Dans le but d'élucider leur mécanisme d'action potentiel et expliquer leur effet antihyperglycémiant notamment par leur action inhibitrice de l' α amylase et les α glucosidases au niveau du tube digestif et de déterminer et caractériser le(s) composé(s) actif(s), comme en Inde (**Kumar et al., 2012**), Mexique (**Ramírez et al., 2012 ; Mata et al., 2013**).

La démarche expérimentale adoptée dans ce travail pour l'étude de l'activité antidiabétique in vitro des plantes sélectionnées ; *Citrullus colocynthis* et *Artemisia judaïca* consistait premièrement à l'étude phytochimique ainsi que l'évaluation de l'effet de nos extraits sur l'hyperglycémie par deux techniques : l'effet inhibiteur des extraits de plantes vis-à-vis de l' α amylase et α glucosidases a été effectuée en utilisant l' α amylase pancréatique porcine et leur effet sur l'absorption de glucose par les levures.

Par ailleurs, notre étude s'est intéressée aussi à l'évaluation de l'activité antioxydante des extraits de plantes. L'hyperglycémie induit des dysfonctionnements endothéliaux qui ont un rôle majeur dans le développement des complications liées au diabète de type 2 (**Ceriello et al., 2002**).

De nombreuses études ont démontré que le stress oxydatif induit par l'hyperglycémie génère des radicaux libres et contribue fortement au développement et l'évolution du diabète et ses complications (**Ceriello, 2003**). Les cellules β du pancréas sont particulièrement sensibles aux effets délétères des espèces oxygénées activées (EOA) à cause de leur faible aptitude d'expression de gènes codant pour les enzymes antioxydantes comparativement à d'autres tissus. En conséquence, l'élévation excessive des EOA provoque une altération de la fonction des cellules β pancréatique conduisant à l'apoptose et la suppression de la biosynthèse de l'insuline. En effet, selon **Tabataei-Malazy et al., (2012)** certaines plantes antidiabétiques agissent sur le fonctionnement des cellules β du pancréas et sur la sécrétion d'insuline via la suppression du stress oxydatif consécutif au diabète. Ce serait l'un des mécanismes d'action potentiel de plantes médicinales antidiabétiques.

En effet, les résultats enregistrés lors des calculs des rendements d'extractions nous ont permis de constater que l'extraction hydro- méthanolique a donné un meilleur rendement en extrait sec pour les deux plantes étudiées *Citrullus colocynthis* et *Artemisia judaïca* avec des valeurs de 6,9% et 6% respectivement, suivi par les alcaloïdes totaux qui présentent un rendement de 0, 55%. En fait, ces constatations confirment les résultats avancés par Azzi, (2013), qui, après extraction des alcaloïdes de *Citrullus colocynthis* par macération en milieu acide, montre un rendement de 0,6%.

De plus, cette constatation dans la différence du rendement d'une méthode à une autre peut être liée à plusieurs conditions intrinsèques et extrinsèques à savoir : génétiques, physiques, et climatiques. **Digheche et Khalfallah (2019)** confirment cette hypothèse, en indiquant que le rendement d'extraction varie en fonction de l'espèce végétale, l'organe utilisé dans l'extraction, les conditions de séchage, la richesse de chaque espèce en métabolites et dépend aussi du type d'extraction et de solvant utilisé, de sa polarité et de la solubilité des composés phénoliques dans les solvants d'extraction. De même, la composition de l'échantillon, la température et le temps d'extraction sont aussi des facteurs déterminants du rendement (**Do et al., 2014**). L'utilisation combinée de l'eau et du solvant organique peut faciliter l'extraction des substances chimiques qui sont solubles dans l'eau et/ou dans le solvant organique (**Quy-Diem et al., 2014**).

Les tests phytochimiques effectués sur les différentes préparations des graines de *citrullus colocynthis* et la partie aérienne d'*Artemisia judaïca* ont révélé la présence des alcaloïdes, des tanins, des quinones libres et des terpènes. Par contre, aucune présence de saponosides n'a été détectée dans nos échantillons.

L'usage des solvants ou mélange des solvants de polarité différentes semble influencer sur la qualité de composé extrait ainsi l'eau le solvant le plus polaire permet l'extraction de la plupart des métabolites secondaires présents dans les gaines.

Ces résultats confirment ceux présentés par **Azzi, (2013)**, qui a révélé que l'extrait hydro-méthanolique et les alcaloïdes totaux issus des graines de *C. colocynthis* contiennent des alcaloïdes, des tri terpènes, des coumarines, des tanins et des quinones libres. De leur part, **Najafi et al. (2010)** ont eux aussi noté la présence de : tanins, saponines, protéines et sucres réducteurs dans l'extrait aqueux et des alcaloïdes, glycosides et flavonoïdes dans l'extrait alcoolique des fruits de la coloquinte (*C. colocynthis*) récoltés en Iran. De même, la présence de tanins, de glycosides, de terpènes, de saponines, de flavonoïdes et d'alcaloïdes, suite à des tests phytochimiques réalisés sur un extrait à l'éther de pétrole préparé à partir des fruits de la coloquinte (*C. colocynthis*) récoltés en Inde a été rapporté par **Jayaraman et al. (2009)**.

Marzouk et al. (2010) ont enregistré la présence des alcaloïdes, flavonoïdes et stéroïdes et l'absence des coumarines, anthraquinones, saponosides, iridoïdes, glycosides et des tanins galliques, dans l'extrait aqueux et acétonique des graines mûres de la coloquinte récoltée en Tunisie.

Les résultats de dosage des polyphénols et flavonoïdes montrent que l'extrait hydro-méthanolique d'*Artemisia judaïca* est riche en polyphénols et flavonoïdes avec des teneurs de $88,83 \pm 7,59$ mg EAG /g d'extrait et $319,30 \pm 8,15$ mg C eq/g respectivement. Par contre l'extrait hydro-méthanolique de *Citrullus colocynthis* possède des teneurs moins importants de $33,48 \pm 4,66$ mg EAG /g et $128,74 \pm 2,41$ mg C eq/g de respectivement.

En revanche, l'étude de l'effet inhibiteur des extraits des deux plantes vis-à-vis de l' α amylase a été effectuée en utilisant l' α amylase pancréatique porcine, qui est proche structuralement et cinétiquement de l' α amylase humaine (**Brayer et al., 1995**).

Nombreux auteurs se sont intéressés aux plantes médicinales ayant un effet inhibiteur vis-à-vis de l' α amylase utilisé dans de nombreux pays. **Ramírez et al. (2012)** ont examiné l'effet inhibiteur des extraits hydro-ethanolique de 23 plantes médicinales utilisées au Mexique comme antidiabétiques sur l' α glucosidase obtenue à partir de la muqueuse intestinale de rat. Les résultats montrent que *Camellia sinensis*(L.) Kuntze (Theaceae), *Ludwigia octovalvis*(Jacq.) P. H. Raven (Onagraceae) et *Iostephaneheterophylla*(Cav.) Benth. Ex Hemsl. (Asteraceae), présentent l'activité la plus élevée avec des IC50 de 299 μ g/mL, 202 μ g/mL et 509 μ g/mL respectivement dont les composés majoritaires sont des cathéchines, flavonoles, flavones, des dérivés de cafeoyl.

Sudha et al. (2011) ont étudié l'activité des plantes utilisées dans la médecine ayurvédique Indienne, sur 126 extraits appartenant aux 17 plantes seulement 17 extraits présentent une inhibition vis-à-vis de l' α amylase porcine.

Melzig et Funke et al., (2007) ont étudié la possibilité d'employer les inhibiteurs d' α amylase naturels dans un complément pour le traitement de diabète. Ils proposent une thérapie rationnelle par les préparations d'herbes traditionnelles et les études cliniques. Ils proposent l'utilisation de la myrtille (feuilles), tamarinier, le baume de citron, romarin et thé vert.

Les auteurs rapportent que les composés naturels qui ont une forte activité inhibitrice de l' α glucosidase sont : les acides phénoliques (l'acide chlorogénique, betulinique, syringique, vanillique, oleanolique, corosolique, ellagique), les alcaloïdes, stilbenoïdes, triterpènes, phytosterol, myoinositol, flavonoïdes, anthraquinones, anthrones, xanthones et d'autres (**Benalla et al., 2010**).

Diverses études *in vivo* utilisant les extraits aqueux, de *C. colocynthis*, contenant des alcaloïdes, des saponines et glycosidiques ont été examinés pour leurs effets sur les niveaux de glucose plasmatique chez les lapins. En effet, l'activité de l'extrait de saponine sur la glycémie à jeun de lapins diabétiques induits par l'alloxane a été examinée la ou des lapins normaux ayant reçu par voie orale (300 mg/kg) un extrait aqueux de *C. colocynthis* ont montré des niveaux de glucose plasmatique sensiblement bas après 1 h ; cela a augmenté à des niveaux élevés après 2, 3 et 6 h. ils concluent que l'extrait de saponine abaisse la glycémie à jeun après 1 et 2 h et considérablement après 3 et 6 h (**Abdel Hassan et al., 2000**). Par contre, l'extrait éthanolique de *C. colocynthis* à la dose de 300 mg/kg administré à des lapins préalablement rendus diabétique par l'alloxane, a permis d'abaisser considérablement la glycémie contrairement aux témoins. Il a également été démontré que l'extrait *C. colocynthis* avait un effet anti-hyperglycémiant marqué, soutenant l'utilisation quotidienne de *C. colocynthis* pour traiter le diabète sucré (**Oryan et al., 2014**). Alors que, dans une autre étude menée sur des rats Wistar et des rats diabétiques à la streptozotocine injectés avec divers extraits de *C. colocynthis* (alcaloïdes totaux, aqueux, saponine et glycosidique) par voie intrapéritonéale pour examiner leur activité anti-hyperglycémique, a montré que ces extraits avaient un bon effet anti-hyperglycémiant sur les rats diabétiques et stabilisaient la glycémie des rats témoins dans une fourchette normale. L'extrait aqueux 2,5 g/kg (BW) a montré l'activité la plus élevée en diminuant le taux de glucose sanguin (**Lahfa et al., 2017**). L'extrait hydro-éthanolique de la chair pulpeuse de *C. colocynthis* a également démontré un effet anti-hyperglycémiant exceptionnel chez un rat diabétique à la dose de 300 mg/kg en diminuant sa glycémie et ses taux de triglycérides et de cholestérol. Des tests *in vitro* ont également montré que *C. colocynthis* inhibait la glucosidase, qui est responsable de l'hyperglycémie postprandiale, indiquant fortement qu'il s'agit d'un candidat potentiel pour un traitement de l'hyperglycémie (**Ghauri et al., 2020**).

En plus, le mécanisme de transport du glucose à travers la membrane cellulaire des cellules de levure a fait l'objet d'une attention particulière en tant que méthode de dépistage *in vitro* d'un effet hypoglycémiant de divers composés/plantes médicinales. (Maier et al, 2002). En effet, la quantité du glucose résiduel dans le milieu après un temps spécifique sert d'indicateur de la captation du glucose par les cellules de levure. (**Ahmed et al, 2010**).

Les résultats de l'influence de nos extraits sur l'absorption du glucose par la levure montrent que tous les extraits des deux plantes étudiées augmentent l'absorption du glucose d'une manière concentration-dépendante par les cellules de la levure, il semble que le degré de cette augmentation se diffère selon la concentration des extraits. Ce résultat est semblable à

ceux obtenus par l'extrait méthanolique de *Mussaendatomentosa* (Muruganandam et al., 2016) et l'extrait aqueux de *Artocarpus altilis* (Sairam et Urooj, 2012), les extraits des feuilles d'*Annonaretuculata* (extrait aqueux, extrait méthanolique, extrait d'acétate éthylique, extrait n-hexanique) (Pulivarthi et al., 2020), l'extrait éthanolique des feuilles de *Bruguiera Cylindrica* (Pitchaipillai et al., 2016).

Il est rapporté que dans les cellules de levure *Saccaromyces cerevisiae*, le transport du glucose est extrêmement complexe, et il est généralement admis que le glucose est transporté dans la levure par un processus de diffusion facilité (Illiano et al., 1971) ; (Teusink et al., 1998).

L'augmentation de l'absorption de glucose reflète la capacité des extraits à améliorer l'utilisation du glucose par la levure. Les résultats obtenus suggèrent clairement que les trois extraits sont capables de modifier efficacement l'absorption du glucose ce qui suggère à son tour qu'ils ont capable d'améliorer l'utilisation du glucose, ce qu'ils lui permettent de contrôler la glycémie (Abirami et al., 2014) ; (Ogundele et al., 2017).

Par ailleurs, notre étude s'est intéressée aussi à l'évaluation de l'activité antioxydant afin de déterminer l'extrait le plus performant. En effet, cette activité a été évaluée par le test de piégeage du radical libre DPPH. L'acide ascorbique (vitamine C) a été utilisé comme contrôle positive. Les résultats indiquent que l'extrait hydro-méthanolique d'*Artemisia judaïca* possède une activité importante de piégeant le radical DPPH par rapport au contrôle positif. Cette activité est en corrélation avec les teneurs en composés phénoliques (polyphénols et flavonoïdes). Ces derniers peuvent être responsables de l'activité antioxydante et ont la capacité de réduire le DPPH.

Selon Koleva et al. (2002), l'effets antioxydants de l'extrait hydro-méthanolique *C. colocynthis*, polyphénol semblent être des donneurs d'hydrogène efficaces pour le radical DPPH, en raison de leur chimie structurale idéale. Le mécanisme de la réaction entre l'antioxydant et le DPPH dépend de la structure conformation de l'antioxydant.

L'inhibition des α glucosides et α amylase montre une stratégie importante pour contrôler la glycémie postprandiale. Quoique l'utilisation de l'acarbose, la drogue principale de ce groupe est restreint à cause de ces effets secondaires. Divers chercheurs focalisent leurs études sur les extraits des plantes contenant des inhibiteurs de l' α glucosidase et l' α amylase sans effets secondaires.

Conclusion et perspective :

A l'issue de ce travail, il en ressort que la phytothérapie demeure une pratique encore largement utilisée pour le traitement de nombreuses maladies dont le diabète sucré, malgré le développement socioéconomique et meilleure prise en charge médicales des malades, la phytothérapie constitue une alternative intéressant pour améliorer l'état de santé des populations qui ont toujours recours aux plantes médicinales pour se soigner.

Ces deux plantes peuvent être sélectionnées comme ressource naturelle de base afin d'isoler de composés antidiabétiques nouveaux à la base de la production de nouveaux médicaments originaux efficaces et moins toxiques. Ils peuvent servir, en outre, comme complément ou adjuvant dans le traitement du diabète sucré améliorant ainsi la prise en charge des patients diabétiques.

Enfin, Les résultats obtenus au cours de cette étude *in vitro* représente une justification scientifique de l'usage traditionnel du *Citrullus colocynthis* et *Artemisia judaïca* et confirment la pertinence des remèdes traditionnels dans le traitement de nombreuses maladies. Ces résultats ne constituent qu'une première étape dans la recherche de substances naturelles biologiquement actives. Cependant d'autres études approfondies et des essais complémentaires seront nécessaires et devront pouvoir confirmer les performances mises en évidence. Et se résumant dans les points suivants:

- Compléter cette étude *in vitro* par une expérience *in vivo* capable de vérifier les activités biologiques de ces extraits et de s'en assurer l'innocuité totale et l'absence de risques toxicologiques de ces composés chez un modèle animal de choix.
- Utiliser des méthodes plus modernes pour l'extraction des principes actifs telles que l'extraction assistée par microondes, par ultrason ou par fluide supercritique qui offrent un meilleur rendement et représentent des techniques saines qui protègent l'utilisateurs et l'environnement.
- D'étudier la cytotoxicité de ces molécules et de déterminer les doses d'administrations thérapeutiques optimales.
- Identifier, caractériser, et séparer les différents constituants des extraits par d'autres méthodes: Chromatographie sur colonne, HPLC, RMN.



Les références bibliographiques

A

- 1) Abdalla S. S., &Zarga M. A. (1987). Effects of cirsimaritin, a flavone isolated from *Artemisia judaica*, on isolated guinea-pig ileum. *Planta medica* 53(04): 322-324.
- 2) Abdeddaim, M. (2016). Etude de la composition biochimique des fruits de cinq espèces végétales présentes dans la région des Aurès en vue de leur utilisation alimentaires ou pharmacologiques. Thèse de doctorat. Université Ferhat Abbas Sétif
- 3) Abdel-Hassan I., Abdel-Barry J.A., Mohammeda S.T., 2000. The hypoglycaemic and antihyperglycaemic effect of *Citrullus colocynthis* fruit aqueous extract in normal and alloxan diabetic rabbits. *J. Ethnopharmacol.*; 71: 325-330.
- 4) ADA. American Diabetes Association. (2016). Diabetes Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*; 39(Suppl. 1):S13–S22
- 5) Afroz, R., E. Tanvir, et al. (2014). "Potential Antioxidant and Antibacterial Properties of a Popular Jujube Fruit: A pple Kul (*Z. izyphusmauritiana*)."
*Journal of Food Biochemistry*38(6): 592-601.
- 6) Ali S. &Dornhorst A., 2011. - Diabetes in pregnancy: health risks and management. *Postgraduate Medical Journal*, 87(1028): 417-427. doi: 10.1136/pgmj.2010.109157.
- 7) Ali S. &Dornhorst A., 2011. - Diabetes in pregnancy: health risks and management. *Postgraduate Medical Journal*, 87(1028): 417-427. doi: 10.1136/pgmj.2010.109157.
- 8) Ali-RACHEDI Fahima., Souad MERAGHNI., Nourhène TOUAIBIA., et Sabrina M., (2018). Analyse quantitative des composés phénoliques d'une endémique algérienne *Scabiosa Atropurpurea* sub. *Maritima* L. *Bulletin de la Société Royale des Sciences de Liège*, Vol. 87, p. 13 -21.
- 9) AL-KHAZRAJI, Shahba M., AL-SHAMAONY, Loai A., et TWAIJ, Husni AA. Hypoglycaemic effect of *Artemisia herba alba*. I. Effect of different parts and influence of the solvent on hypoglycaemic activity. *Journal of ethnopharmacology*, 1993, vol. 40, no 3, p. 163-166.
- 10) Allali, B. (2008). Culture et gestion au Maroc: une osmose atypique. *Gestion en contexte interculturel: approches, problématiques, pratiques et plongées*, Québec, Presses de l'Université Laval et Télé-université (UQAM), 1-36.
- 11) ANAES (l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé), 2000. Stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 à l'exclusion de la prise en charge des complications. Service des Recommandations et Références Professionnelles. Paris; ISBN: 2-910653-73-0.

- 12) Annapurna, A., Kanaka, M., Murali, K., 2001. Antidiabetic activity of a polyherbal preparation (tincture of punchparna) in normal and diabetic rats. *Indian J. Exp. Biol.* B 500–502.
- 13) Antonio C., et Colagiuri S. (2007). Directive pour la gestion de la glycémie postprandiale. *Diabetes Voice*;52 (3): 9-11.
- 14) Archambeaud F., 2008. - Actualités thérapeutiques dans le diabète de type 2. *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières*, 14: 13-17
- 15) Atanasov, A.G., Waltenberger, B., Pferschy-wenzig, E., 2015. Discovery and resupply of pharmacologically active plant- derived natural products: A review. *Biotechnol. Adv.* 33, 1582–1614. doi:10.1016/j.biotechadv.2015.08.001. Discovery
- 16) Azzi R, Djaziri R, Lahfa F, Sekkal FZ, Benmehdi H, Belkacem N (2012). Ethnopharmacological survey of medicinal plants used in the traditional treatment of diabetes mellitus in the North Western and South Western Algeria. *Journal of Medicinal Plants Research*, 6(10), 2041-2050.
- 17) 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. Université Abou Bekr Belkaid –Tlemcen. These doctorat.

B

- 18) Baba Aissa, F. (1999). Useful Plant Encyclopedia: Flora of algeria and the maghreb. Modern Library Rouiba.
- 19) Badiaga, M. (2011). *Etude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de Nauclea latifolia Smith, une plante médicinale africaine récoltée au Mali.*
- 20) Bailey C.J., Day C.(1989). Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care*;12(8):553-564.
- 21) Bailey, C.J., 2008. Metformin: Effects on micro and macrovascular complications in type 2 diabetes. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 22, 215–224. doi:10.1007/s10557-008-6092-0
- 22) Bastard J.P, Hainque B., 1995. Mécanismes d'action cellulaire de l'insuline et insulino-résistance périphérique. *Sang Thromb Vaiss* ; 7 : 365-374
- 23) Bastard J.P., Vigouroux C., Capeau J., 2001. Syndrome métabolique ou syndrome d'insulinorésistance. *Encycl Méd Chir, Endocrinologie-Nutrition*; 10-363-A-10: 1-7

- 24) Belhadj, M., Abrouk, S., Nadir-Azirou, D., Gari, S., & Nicolucci, A. (2016). Une clinique mobile pour évaluer le risque cardio-métabolique et détecter les complications du diabète en Algérie. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 10(2), 175-181.
- 25) Belouad A (1998) Plantes médicinales d'Algérie. Office des publications Universitaires, Algérie, 273 p.
- 26) Benalla, W., Bellahcen, S., & Bnouham, M. (2010). Antidiabetic medicinal plants as a source of alpha glucosidase inhibitors. *Current diabetes reviews*, 6(4), 247-254.
- 27) Benchalah, A.C., Bouzian, H., Maka, M. 2000.- Fleurs du Sahara, Voyage ethnobotanique avec les Touaregs du Tassili. Edition IBIS press. Paris. 255P.
- 28) Bendjeddou D., Lalaoui K., Satta D., 2003. Immunostimulating activity of the hot water-soluble polysaccharide extracts of *Anacyclus pyrethrum*, *Alpinia galanga* and *Citrullus colocynthis*. *J. of ethnopharmacol.*; 88:155-160
- 29) Benmansour N., Benmansour A., El Hanbali F., González- Mas M. C., Blázquez M. A., El Hakmaoui A., & Akssira M. (2015). Antimicrobial activity of essential oil of *Artemisia judaica* L. from Algeria against multi- drug resistant bacteria from clinical origin. *Flavour and Fragrance Journal* 31(2):137-142.
- 30) Bosquet F., Hartemann-Heurtier A, 2004. Insulinothérapie dans le diabète de type 2. *EMC Endocrinologie* ; 1 : 55-65
- 31) Boudjelthia, W. K., Hammadi, K., Kouidri, M., Noui, A., & Djebli, N. (2018). Ethnobotanical survey of anti-diabetic plants applied in West of Algeria. *South Asian Journal of Experimental Biology*, 8(2), 57-62.
- 32) Boudraa, S. (2019). Influence des techniques de séchage et d'extraction sur les propriétés antioxydantes et fonctionnelles des fruits de : *Crataegus azaroulis* L et *Elaeagnus angustifolia* L. Thèse de doctorat . Université Hadj Lakheder.
- 33) Bourgou, S., Beji, R. S., Medini, F., & Ksouri, R. (2016). Effet du solvant et de la méthode d'extraction sur la teneur en composés phénoliques et les potentialités antioxydantes d'*Euphorbia helioscopia*. *Journal of New Sciences*, 28.
- 34) Broussolle C., Orgiazzi J., Noël G., 1990. Physiopathologie du diabète non insulino-dépendant: données actuelles et conséquences thérapeutiques. *La Revue de Médecine Interne*; XI (2): 143-148.
- 35) Bruneton J., 1993. Pharmacognosie Phytochimie Plantes médicinales. Lavoisier 2ème édition: 535- 545.
- 36) Bruneton J., 1996. Plante toxique : Végétaux dangereux pour l'homme et les animaux. Tec Doc (Paris).

37) Bruneton J., 1999. Pharmacognosie-Phytochimie-Plantes médicinales. Technique et documentation. Lavoisier 3ème édition.

C

38) Calop J., Limat S., Frnandez C., 2008. Pharmacie clinique et thérapeutique. Elsevier Masson ; 3^{ème}Ed. Masson Paris :417-427

39) Capet F., Debaille R., Tafforeau J., Van-Oyen H., 1999. Situation Actuelle et Eléments pour ledéveloppement d'une Politique de Santé : diabète épidémiologie. CROSP ; 19 (1-12) : 27-28.

40) Carillon E., 2000. - La phytothérapie face à l'évolution médicale. pp. 10-15.

41) Ceriello, A. (2003). New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a "causal" antioxidant therapy. *Diabetes care*, 26(5), 1589-159.

42) Chang, C. L., Lin, Y., Bartolome, A. P., Chen, Y. C., Chiu, S. C., & Yang, W. C. (2013). Herbal therapies for type 2 diabetes mellitus: chemistry, biology, and potential application of selected plants and compounds. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.

43) Charchari, S. (2002). The essential oil of *Artemisia judaica* L. from Algeria. *Journal of Essential Oil Research* 14(1): 16-17.

44) Cirillo V P. Mechanism of glucose transport across the yeast cell membrane. *J Bacteriol.* 1962; 84:485-91.

45) Costantino L., Raimondi L., Pirisino R., Brunette T., Pessotto P., Giannessi F., Lins A.P., Barlocco D., Antolini L., EL-Abady, 2003. Isolation and pharmacological activities of the *Tecoma stans* alkaloids. *IL Farmaco*; 58: 781-785.

46) Cronquist A. 1988. The evolution and classification of flowering plants. Columbia University Press, New-York.

47) Crozier, A., Jaganath, I. B., & Clifford, M. N. (2006). Phenols, polyphenols and tannins: an overview. *Plant secondary metabolites: Occurrence, structure role in the human diet, 1*.

D

48) Da Silva Pinto, M., Lajolo, F. M., & Genovese, M. I. (2008). Bioactive compounds and quantification of total ellagic acid in strawberries (*Fragaria x ananassa*Duch.). *Food Chemistry*, 107(4), 1629-1635.

49) Darwish-Sayed M., Balbaa S.I., Afifi M.S.A., 1973. Nitrogenous base of the different organs of *Citrullus colocynthis*. *Planta Medica*; 24 (3): 260-265.

- 50)** De Cremoux, P., Diéras, V., Poupon, M.-F., Magdelénat, H., Sigal-Zafrani, B., Fourquet, A., & Pierga, J.-Y. (2004). Le tamoxifène et les inhibiteurs d'aromatase dans le traitement des cancers du sein: aspects pharmacologiques et cliniques. *Bulletin du cancer*, 91(12), 917-927.
- 51)** Defraigne, J. O. (2005). Un mécanisme physiopathologique central à l'origine des complications du diabète?. *Revue Médicale de Liège*, 60(5-6, May-Jun).
- 52)** Delazar A., Gibbons S., Kosari A.R., Nazemiyeh H., Modarressi M., Nahar L., Satyajit D., 2006. Flavone C-Glycosides and cucurbitacin Glycosides from *Citrullus colocynthis*. *DARU*; 14 (3): 109- 114.
- 53)** Delazar A., Gibbons S., Kosari A.R., Nazemiyeh H., Modarressi M., Nahar L., Satyajit D., 2006. Flavone C-Glycosides and cucurbitacin Glycosides from *Citrullus colocynthis*. *DARU*; 14 (3): 109- 114.
- 54)** Delazar, Shafaei, H., Esmaeili, A., Rad, J. S., A., & Behjati, M. (2006). *Citrullus colocynthis* as a medicinal or poisonous plant: a revised fact. *Journal of medicinal plants research*, 6(35), 4922-4927.
- 55)** De-Miguel-Yanes J.M., Manning A.K., Shrader P., McAteer J.B., Goel A., Hamsten A., Procardis F.C.S., Florez J.C., Dupuis J., Meigs J.B., 2011. Variants at the endocannabinoid receptor CB1 gene (CNR1) and insulin sensitivity, type 2 diabetes, and coronary heart disease. *Obesity (Silver Spring)*; 19(10): 2031-2037.
- 56)** Devaraj, S., & Jialal, I. (2001). Oxidative stress and antioxidants in Type 2 diabetes. In *Primary and secondary preventive nutrition* (pp. 117-125). Humana Press.
- 57)** Dhital, S., Lin, A.H., Hamaker, B.R., Gidley, M.J., Muniandy, A., 2013. Mammalian Mucosal alpha Glucosidases Coordinate with alpha Amylase in the Initial Starch Hydrolysis Stage to Have a Role in Starch Digestion beyond Glucogenesis. *PLoS One* 8, 1–13. doi:10.1371/journal.pone.0062546
- 58)** Dob T., & Chelghoum C. (2006). Chemical composition of the essential oil of *Artemisia judaica* L. from Algeria. *Flavour and fragrance Journal*, 21(2):343-347.
- 59)** Duke J.A., 1983. *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad. *Handbook of Energy Crops*.
- 60)** Duron F., Heurtier A. (2005). Chapitre 26 - Surveillance d'un diabétique (232).@ <http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.26.html>. Consulté le 20/10/2018.

E

- 61)** Eguchi, R., Ono, N., Horai, H., Amin, M. A.-U., Hirai, A. M., Kawahara, J., . . . Kanaya, S. (2017). Classification of alkaloid compounds based on subring skeleton (srs) profiling:

Onfinding relationship of compounds with metabolic pathways. *J Comput Aided Chem*, 18, 58-75.

- 62) El Khadem H., Abdel Rahman M.M.A., 1963. Constituents of the Fruit of *Citrullus colocynthis*. *Journal of the Chemical Society*; 4: 4991-4993.
- 63) El-Abhar, H. S., &Schaalan, M. F. (2014). Phytotherapy in diabetes: review on potential mechanistic perspectives. *World J Diabetes*, 5(2), 176-197.
- 64) El-Massry K. F., El-Ghorab A. H., & Farouk A. (2002). Antioxidant activity and volatile components of Egyptian *Artemisia judaica* L. *Food Chemistry* 79(3): 331-336.
- 65) Emberger L. 1960. *Traité de Botanique Systématique*, vol. 2, Masson & Cie, p. 1280-97. Schaefer H., Renner S.S. 2011. Phylogenetic Relationships in the Order Cucurbitales and a New Classification of the Gourd Family (*Cucurbitaceae*). *Taxon*, 60 (1): 122-138.
- 66) Ernst E., 1997. Plants with hypoglycaemic activity in humans. *Phytomedicine* ; 4(1): 73-8

F

- 67) Faure S., 2009. Une nouvelle cible pour les sulfamides hypoglycémiant. *Actualités pharmaceutiques* ; 48 (491) : 10
- 68) Favier, A., 2003. Le stress oxydant : Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique, in: *Actualité Chimique*,. p. 108–115
- 69) Fery, F., &Paquot, N. (2005). Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Revue Médicale de Liège*, 60(5-6), 361-8.
- 70) FID (Fédération Internationale de diabète) (2009). Autosurveillance glycémique dans le diabète de type 2 non traité par l'insuline. 39 p, @www.idf.org et www.smbg- iwg.com.
- 71) FID DIABETES ATLAS Seventh Edition. (2015).

G

- 72) Gautier, J. F., Fetita, S., Sobngwi, E., &Salaün-Martin, C. (2005). Biological actions of the incretins GIP and GLP-1 and therapeutic perspectives in patients with type 2 diabetes. *Diabetes&metabolism*, 31(3), 233-242.
- 73) Geoffrey K. (2005). Rôle des sphingolipides dans la modification de la prolifération des cellules mésangiales rénales en réponse aux produits avancés de glycation (AGE) : implication dans le développement de la néphropathie diabétique. Thèse Doctorat en biochimie, Université Paris VII. Denis Didero.

- 74)** Gill N.S., Supreet K., Arora R., Bali M., 2011. Screening of Antioxidant and Antiulcer Potential of *Citrullus colocynthis* Methanolic Seed Extract. *Research Journal of Phytochemistry*; 5: 98-106.
- 75)** Girard J., 2001. Mécanismes d'action des thiazolidinediones. *Diabetes Metab.*; 27: 71-8.
- 76)** Giwa S., Abdullah L.C., Adam N.M. 2010. Investigating « Egusi » (*Citrullus colocynthis* L.) Seed Oil as Potential Biodiesel Feedstock. *Energies*, 3: 607-618.
- 77)** Grant, R. W., Devita, N. G., Singer, D. E., & Meigs, J. B. (2003). Polypharmacy and medication adherence in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 26(5), 1408-1412.
- 78)** Greger, H. (2006). Structural relationships, distribution and biological activities of *Stemona* alkaloids. *Planta medica*, 72(02), 99-113.
- 79)** Grimaldi, A. (2009). *Traité de diabétologie*. Flammarion médecine-sciences.
- 80)** Guariguata L., Linnenkamp U., Beagley J., Whiting D.R. & Cho N.H., 2014. - Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 103(2): 176-185. doi: 10.1016/j.diabres.2013.11.003.
- 81)** Guignard, J.L., Dupont, F. 2005. *Botanique systématique moléculaire*. 13 ed. Masson. Paris: 247-249.

H

- 82)** Haffner, S. M. (1998). Epidemiology of type 2 diabetes: risk factors. *Diabetes care*, 21(Supplement 3), C3-C6.
- 83)** Haleng, J., PINCEMAIL, J., DEFRAIGNE, J.O., CHARLIER, C., CHAPELLE, J.P., 2007. Le stress oxydant. *Rev Med Liege* 62, 628–638. doi:10.1016/j.immbio.2006.02.001.
- 84)** Halimi S., 2002. *Obésités*. Corpus Médical – Faculté de Médecine de Grenoble. *Alpesmed* : 1-22.
- 85)** Halimi S., 2005. Nouvelles stratégies thérapeutiques dans le diabète de type 2? *Presse Med*; 34:1287-1292.
- 86)** Halimi S., Rostoker G., Altman J.J., Attali C. et al., 1999. Traitement médicamenteux du diabète de type 2. Agence française de sécurité des produits de santé. *Recommandation de bonne pratique* : 13- 19.
- 87)** Hameed I, Masoodi S.R, Mir S.A, Nabi M, Ghazanfar K, Ganai B.A. (2015). Type 2 diabetes mellitus: From a metabolic disorder to an inflammatory condition. *World Journal of Diabetes*; 6(4):598-612.
- 88)** Hammiche V., & Maiza K. (2006). Traditional medicine in Central Sahara: pharmacopoeia of TassiliN'ajjer. *Journal of ethnopharmacology* 105(3): 358-367.

- 89) Hammouda F.M., Ismail S.I., Abdel-Azim N.S., Shams K.A. 2005. *Citrullus colocynthis* L. A Guide to Medicinal Plants in North Africa: 87-89.
- 90) Hammouda Y., Amers M.S., 1966. Antidiabetic effect of Tecomine and Tecostanine. *J. Phar. Sci.*; 55: 1452-54
- 91) Hamza, I. A., Jurzik, L., Wilhelm, M., & Überla, K. (2009). Detection and quantification of human bocavirus in river water. *Journal of General Virology*, 90(11), 2634-2637.
- 92) Haralampidis, K., Trojanowska, M., Osbourn, A.E., 2002. Biosynthesis of triterpenoid saponins in plants, in: *History and Trends in Bioprocessing and Biotransformation*. Springer, pp. 31–49.
- 93) Harborne J.B., 1998. *Phytochemical methods: A guide to modern techniques of plant analysis*. Chapman & Hall Thomson Science (UK); 3^{ème} ed.: 203-234.
- 94) Harborne J.B., Williams C.A., 2000. Advances in flavonoids research since 1992. *Phytochemistry*; 55: 481-504.
- 95) Harborne, A. J. *Phytochemical methods a guide to modern techniques of plant analysis*. Springer science & business media, 1998.
- 96) Herman, A., & Herman, A. P. (2013). Caffeine's mechanisms of action and its cosmetic use. *Skin pharmacology and physiology*, 26(1), 8-14.
- 97) Hill R.S., Oberwetter J.M., Boyd A.E., 1987. Increase in cAMP levels in β -cell line potentiates insulin secretion without altering cytosolic free-calcium concentration. *Diabetes*; 36: 440-446.

I

- 98) Iranshahi M, Emami, S.A., Soltani, M.M. 2007. Detection of Sesquiterpene Lactones in Ten *Artemisia* Species Population of Khorasan Provinces. *Iranian Journal of Basic Medical* 10(3): 183 – 188.

J

- 99) Jarald E., Joshi S.B., Jain D.C., 2008. Diabetes and herbal medicine. *Iranian Journal of Pharmacology and therapeutics*; 7: 97-106
- 100) Jean, B. (2009). *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e éd.)*: Lavoisier
- 101) Jijith U.S. and Jayakumari S. (2017). Recent advances and methods for in vitro evaluation of antidiabetic activity: A review. *Int. J. Res. Ayurveda. Pharm.* 8(1): 81-87.
- 102) John U., Cincinnati O., 1898. *Citrullus colocynthis*. Reprinted from the *Western druggist*. Chicago.

- 103)** June, M.-, Kimani, C.N., Mbaria, J.M., Suleiman, M., Gakuya, D., Kiama, S.G., 2015. Antihyperglycemic activity of *Zanthoxylum chalybeum* stem bark extract in diabetic rats. *J. Phytopharm.* 4, 183–189.

K

- 104)** Khare, C. P. (2004). *Encyclopedia of indian medicinal plants: rational western therapy, ayurvedic and other traditional usage, botany.* Springer.
- 105)** Khosla, P., Gupta, D. D., & Nagpal, R. K. (1995). Effect of *Trigonella foenum graecum* (Fenugreek) on blood glucose in normal and diabetic rats. *Indian journal of physiology and pharmacology*, 39, 173-173.
- 106)** Kirtikar, K. R. B. B., & Basu, B. D. (1984). *Indian medicinal plants.* Indian Medicinal Plants..
- 107)** Kolling M., Winkley K., Von Deden M. (2010). "For someone who's rich, it's not a problem." Insights from Tanzania on diabetes health-seeking and medical pluralism among Dar es Salam's urban poor. *Globalization and Health*; 6:8.
- 108)** Krief, S. (2003). *Métabolites secondaires des plantes et comportement animal: surveillance sanitaire et observations de l'alimentation des chimpanzés (Pan troglodytes schweinfurthii) en Ouganda. Activités biologiques et étude chimique de plantes consommées.* Museum national d'histoire naturelle-MNHN PARIS.
- 109)** Kumar S., Kumar D., Manjusha, Saroha K., Singh N., Vashishta B., 2008. Antioxidant and freeradical scavenging potential of *Citrullus colocynthis*(L.) Schrad. methanolic fruit extract. *ActaPharm.*; 58 (2): 215-220.
- 110)** Kumar, S., Kumar, V., Rana, M., & Kumar, D. (2012). Enzymes inhibitors from plants: an alternate approach to treat diabetes. *Pharmacognosy Communications*, 2(2), 18-33

L

- 111)** Laar, F.A. Van De, 2008. Alpha-glucosidase inhibitors in the early treatment of type 2 diabetes. *Vasc. Health Risk Manag.* 4, 1189–1195.
- 112)** Lamba S.S., Buch K.Y., Lewis H., Lamba H.J., 2000. Phytochemicals as potential hypoglycemic agents. *Studies in Natural Products Chemistry*; 21: 457- 496.
- 113)** Lamba, S. S., Buch, K. Y., Lewis, H., & Lamba, J. (2000). Phytochemicals as potential hypoglycemic agents. *Studies in Natural Products Chemistry*, 21, 457-496.
- 114)** Larousse (2001). *Encyclopédie des plantes médicinales : identification, préparation et soins.* 2e Edition, Larousse: 335p.

115) Leatherdale B.A., Panesar R.K., Singh G., Atkins T.W., Bailey C.J., Bignell A.H.C., 1981. Improvement in glucose tolerance due to *Momordica charantia*(karela). Br. Med. J.; 282: 1823-24

M

116) M. Darwish ,SAYED, , BALBAA, S. I., et AFIFI, M. S. A. Nitrogenous bases of the different organs of *Citrullus colocynthis*. *Planta medica*, 1973, vol. 24, no 07, p. 260-265.

117) Maie R. (1934). Etude sur la Flore et la Végétation du Sahara Central: Mission du Hoggar. Mémoires de la Société d'Histoire Naturelle de l'Afrique du Nord, tome 25. Société d'Histoire Naturelle de l'Afrique du Nord, Alger .Maroc). *Phytoécologie*. p. 22.

118) Maisuthisakul, P., Suttajit, M., &Pongsawatmanit, R. (2007). Assessment of phenolic content and free radical-scavenging capacity of some Thai indigenous plants. *Food chemistry*, 100(4), 1409-1418

119) Mangambu M., NoihaNoumi V., Zapeack L. et SonkeB.(2010). Etude phytosociologique du groupement à piper capensis (R.D. Congo). *International journal of environmental studies* ; 67(3) : 417-430.

120) Marchetti P., Del Prato S., Lupi R., Del Guerra S., 2006. The pancreatic beta-cell in human Type 2 diabetes. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*; 16 (Suppl): S3-6

121) Marles R.J., Farnsworth N.R. (1994).Plants as sources of antidiabetic agents. In: Wagner, H. and Farnsworth, N.R. Eds., *Economic and Medicinal Plant Research*, Academic Press Ltd., London, 149-187

122) Marouf, A. 2012. Plantes natives d'Algérie. <http://algerianativeplants.net/index.php#>

123) Marzouk B., Haloui E., Akremi N., Aouni M., Marzouk Z., Fenina N., 2012. Antimicrobial and anticoagulant activities of *Citrullus colocynthis*Schrad. leaves from Tunisia (Medenine). *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*; 6 (26): 1982-1988.

124) Marzouk B., Haloui E., Akremi N., Aouni M., Marzouk Z., Fenina N., 2012. Antimicrobial and anticoagulant activities of *Citrullus colocynthis*Schrad. leaves from Tunisia (Medenine). *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*; 6 (26): 1982-1988.

125) Marzouk B., Marzouk Z., Décorc R., Edziri H., Halouid E., Feninad N., Aouni M., 2009. Antibacterial and anticandidal screening of Tunisian *Citrullus colocynthis*Schrad. from Medenine. *J. Ethnopharmacol.*; 125: 344-349.

126) Mata, R., Cristians, S., Escandon-Rivera, S., Juarez-Reyes, K., & Rivero-Cruz, I. (2013). Mexican antidiabetic herbs: valuable sources of inhibitors of α -glucosidases. *Journal of natural products*, 76(3), 468-483.

- 127)** Matsuo, Y., Kusano, R., Ogawa, S., Yazaki, Y., & Tanaka, T. (2016). Characterization of the α -amylase inhibitory activity of oligomeric proanthocyanidins from *Acacia mearnsii* Bark Extract. *Natural Product Communications*, 11(12), 1934578X1601101219.
- 128)** Maugendre D., Yaouanq J., Guilhem I., Campion L., Lorcy Y., Leguerrier A.M., Allanic H. (2007) .Etiologie et physiopathologie des diabètes secondaires. In: Encyclopédie Médico-chirurgicale. Endocrinologie-Nutrition. Editions scientifiques et médicales, Elsevier Masson SAS, 10-366-D-20 : 6.
- 129)** Melzig, M. F., & Funke, I. (2007). Pflanzliche α -Amylasehemmer—eineMöglichkeit zurPhytotherapiebei Diabetes mellitus TypII?.*Wiener MedizinischeWochenschrift*, 157(13-14), 320-324.
- 130)** MeradChiali R., 1973. Contribution à la Connaissance de la Pharmacopée Traditionnelle Algérienne ; Thèse de Doctorat d'état en Pharmacie ; Institut Sciences Médicales: 101- 370.
- 131)** MesbahS.(2010). Relative à la célébration de la journée mondiale du diabète Ministère de lasanté de la population et de la reforme Hospitalière. Direction de la prévention. Instruction N°07 du 31 OCT
- 132)** Metwally M.A., Jakupovicm J., Youns A., Ohlmann F. 1985. Eudesmanolides from *Artemisia Judaica*. *Phytochemistry*(24) 5:1103-1104.
- 133)** Meyre D., Delplanque J., Chèvre J.C., Lecoœur C., Lobbens S., Gallina S., Durand E., Vatin V., Degraeve F., Proença C., Gaget S., Körner A., Kovacs P. et al., 2009. Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. *Nat. Genet.* 41(2): 157-159.
- 134)** Meyre D., FroguelP.(2006).ENPP1, premier exemple d'un déterminant génétique commun àobésité et au diabète de type 2.*Médecine Sciences ; 22(3):308-312.*
- 135)** Meziane R.K, Khemmar L., Amamou F., Yazit M., Didi A., Chabane-Sari D., 2012. Anti-obesityand anti-hyperlipidemic effect of *Citrullus colocynthis*oil in the offspring of obese rats. *Annals ofBiological Research;* 3 (5): 2486-2490.
- 136)** Mohammed, A., Ibrahim, M. A. & Islam, M. S. (2014). African medicinal plants with antidiabetic potentials: A Review. *Planta Medica*, 80, 354-377.
- 137)** Mohdaly, A. A., A. A. Mahmoud, et al. (2015). "Phenolic extract from propolis and bee pollen: composition, antioxidant and antibacterial activities." *Journal of Food Biochemistry*39(5): 538-547.
- 138)** Molyneux P. (2004). The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) forestimating antioxidant activity. *Songklanakarin J. Sci. Technol.;* 26(2): 211-219.

139) Mukherjee P.K., Maiti K., Mukherjee K., Houghton P.J., 2006. Leads from Indian medicinal plants with hypoglycemic potentials. *J. of Ethnopharmacol.*, ; 106: 1-28.

N

140) Njoya, E. M. (2021). Medicinal plants, antioxidant potential, and cancer. *Cancer*, Elsevier: 349-357.

141) Njoya, E. M. (2021). Medicinal plants, antioxidant potential, and cancer. *Cancer*, Elsevier: 349-357.

142) Nmila R., Gross R., Rchid H., Roye M., Manteghetti M., Petit P., Tijane M., Ribes G., Sauvaire Y., 2000. Insulinotropic effect of *Citrullus colocynthis* fruit extracts. *Planta Med.*; 66: 418-4234.

143) Nowitz T., Bottet J. *Encyclopédie des plantes médicinales : identification, préparation, soins.* Edition Larousse. 2000.

O

144) OMS (Organisation Mondiale de la Santé), (2002a). Diabète sucré. Aide mémoire ; N°138.

145) OMS. Organisation mondiale de la Santé. (2016). Rapport mondial sur le diabète. Genève

146) Orban J.C., Ichai C., 2008. Complications métaboliques aiguës du diabète. *Réanimation* ; 17 : 761-767.

147) Ozenda, P. 1983. Flore et végétation du sahara. 2^{ème} ed. CNRC. Paris: 434-435.

P

148) P.Farahani et al. I. Pharmacotherapy education and diabetes management :Challenges in Pharmacotherapeutics Education for Diabetes in Real-World Clinical Settings: Views From Family Medicine and Internal Medicine Residents . *Clin Invest Med* : 2015 ; 38 (3).

149) Paixao, N., Perestrelo, R., Marques, J. C., & Câmara, J. S. (2007). Relationship between antioxidant capacity and total phenolic content of red rosé and white wines. *Food Chemistry*, 105(1), 204-214.

150) Pareek, H., Sharma, S., Khajja, B.S., Jain, K., Jain, G.C., 2009. Evaluation of hypoglycemic and anti-hyperglycemic potential of *Tridax procumbens* (Linn.). *BMC Complement. Altern. Med.* 9, 48. doi:10.1186/1472-6882-9-48.

151) Paris, R. R., Moyses, H. 1981. Précis de matière médicale- Pharmacognosie spéciale Tome II. Masson. Paris : 397- 399.

- 152)** Peter, H., Ray, F., & Eichhorn, S. (2000). *Biologie végétale. Édition De Boeck, Université Paris, France, 564.*
- 153)** Pharmacognosie, B. J. (1999). *phytochimie, plantes médicinales. Revue et Augmentée, Tec & Doc, Paris.*
- 154)** Pillon, F., Tan, K., Jouty, P., Frullani, Y., 2014. Le traitement médicamenteux du diabète de type 2, *Actualités pharmaceutiques. Elsevier Masson SAS. doi:10.1016/j.actpha.2014.10.005*
- 155)** Pousset JL. *Plantes médicinales africaines. Edition Ellipses. 1989.*
- 156)** Prentki M., Nolan C.J., 2006. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. *J. Clin. Invest. ; 116(7): 1802- 12.*

Q

- 157)** Quezel, P, Santa, S. 1963. *Nouvelle flore d'algerie et des régions désertique et méridionales, Tome II, Edition CNRS. Paris.*

R

- 158)** R.Goldenberg et al ; Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique ;Canadian diabetes association ; *Can J Diabetes : 2013 (37) ; 369-372.*
- 159)** Raccah D., 2004. *Epidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. EMC-Endocrinologie; 1 : 29-42.*
- 160)** Ramdane, F., Essid, R., Mkadmini, K., Hammami, M., Fares, N., Hadj Mahammed, M., El Ouassis, D., Tabbene, O., Limam, F., Ould Hadj, M.D. 2017(b). *Phytochemical composition and biological activities of Asteriscus graveolens Forssk extracts. Process Biochemistry 56: 186-192.*
- 161)** Ramírez, G., Zavala, M., Pérez, J., & Zamilpa, A. (2012). *In vitro screening of medicinal plants used in Mexico as antidiabetics with glucosidase and lipase inhibitory activities. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2012.*
- 162)** Ramírez, G., Zavala, M., Pérez, J., & Zamilpa, A. (2012). *In vitro screening of medicinal plants used in Mexico as antidiabetics with glucosidase and lipase inhibitory activities. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2012.*
- 163)** Ríos, J. L., Francini, F., & Schinella, G. R. (2015). *Natural products for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Planta Med, 81(12-13), 975-94.*
- 164)** Rodier M., 2001. *Définition et classification du diabète. Médecine Nucléaire – Imagerie fonctionnelle et métabolique ; 25 (2) : 5-18*

165) Roy R.K., Thakur M., Dixit V.K., 2007. Development and evaluation of polyherbal formulation for hair growth-promoting activity. *J. Cosmet. Dermatol.*; 6: 108-112.

S

166) Sahki, A., Sahki- Boutamine, R. 2004. *Le Hoggar- promenade botanique*. Atelier Ésope. Lyon : 233-234.

167) Said O., Khalil K., Fulder S., Azaizeh H., 2002. Ethnopharmacology survey of medicinal herbs in Israel, the Golan height and the West Bank region. *J. Ethnopharmacol.*; 83: 251-265.

168) Saleh M. A. (1985). Volatile components of *Artemisia monosperma* and *Artemisia judaica* growing in the Egyptian deserts. *Biochemical systematics and ecology* 13(3): 265-269.

169) Saloranta C., Hershon K., Ball M., Dickinson S., Holmes D., 2002. Efficacy and safety of nateglinide in type 2 diabetic patients with modest fasting hyperglycemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*; 87 (9): 4171-4176

170) Sarradon-Eck, A., & Pellegrini, I. (2012). Le traitement adjuvant du cancer du sein par tamoxifène. *Sciences sociales et santé*, 30(1), 47-71

171) Sawaya W.N., Dagher N.J., Khalil J.K., 1986. *Citrullus colocynthis* seeds as a potential source of protein for food and feed. *Journal-of Agricultural and Food Chemistry*; 34 (2): 285-288.

172) Schlienger, J. L. (2013). Complications du diabète de type 2. *La Presse Médicale*, 42(5), 839-848.

173) Seger C., Sturm S., Mair M., Ellmerer E., Stuppner H., 2005. ¹H and ¹³C NMR signal assignment of cucurbitacin derivatives from *Citrullus colocynthis* (L.) Schrader and *Ecballium elaterium* (L.) (Cucurbitaceae). *Magn. Reson. Chem.*; 43(6): 489-91.

174) Shani J., Goldschimied A., Joseph B., Ahronson Z., Sulman F.G., 1974. Hypoglycemic effect of *Trigonella foenum graecum* and *Lupinus termis*(Leguminosae) and their major alkaloids in alloxaninduced diabetic and normal rats. *Archives Internationals de pharmacodynamic et de Therapie* ; 210:27-37.

175) Sindhu, S.Nair.VaibhaviKavrekar., AnshuMishra., (2013).Evaluation of In Vitro Anti diabetic Activity of Selected Plant Extracts. *International Journal of Pharmaceutical Science Invention*. Volume 2, PP.12-19

176) Sinha, S.K., Ahmad, I., Gayathri, M., (2013). Antidiabetic effect of Ethanol extracts of *Syzygiumjambolanum* seed (In Vitro). *International Journal of Drug Development andResearch*. 5 (3): 187-191.

- 177)** Soumyanath A., 2006. Traditional Herbal Medicines for Modern Times: Antidiabetic plants. CRC Press (Taylor Francis Group); 6: 19-82.
- 178)** Spinass, G. A., & Lehmann, R. (2001, May). Diabète sucré: Diagnostic, classification et pathogénèse. In *Forum Med Suisse* (Vol. 20, pp. 519-525).
- 179)** Sudha, P., Zinjarde, S. S., Bhargava, S. Y., & Kumar, A. R. (2011). Potent α -amylase inhibitory activity of Indian Ayurvedic medicinal plants. *BMC complementary and alternative medicine*, 11(1), 1.

T

- 180)** Talbi J, Boumaza A, El-mostafa K, Talbi H, Hilali A. (2015). Evaluation de l'activité antioxydante et la composition physico-chimique des extraits méthanolique et aqueux de la *Nigella arvensis* L. *Environ Sci*, 2015, vol 6 N°4 (1111-1117).
- 181)** Tesfamariam B., 1994. Free radicals in diabetic endothelial cell dysfunction. *Free Radic Biol Med* 16, 383–91.
- 182)** Thissen J.P., Buysschaert M., 2005. Actualités dans le traitement poly-médicamenteux du diabète sucré de type 2. *Louvain Med.*; 124 : 5-13.
- 183)** Tidjani, S., & Rhouati, S. (2016). *Etude phytochimique et évaluation biologique de l'espèce Senecio delphinifolius Vahl.*
- 184)** Tielmans A., Laloi-Michelin M., Coupaye M., Virally M., Meas T., Guillausseau P.J., 2007. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (première partie). *Diabétologie ; Presse Med.*; 36 (2) : 69-78.
- 185)** Tourniaire J., 1994. Endocrinologie. Diabète Nutrition pour le praticien. Ed. Masson SIMEP; 1^{ère} Ed.: 317-319.
- 186)** Trevoux R., Arnal-Schnebelen B., Schnebelen J., 2000. Interactions médicamenteuses Interactions entre les plantes médicinales et la médication traditionnelle. *Actualités reproduction humaine ; VIII (1) : 28-32.*

U

- 187)** UKPDS, 1998. - Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 325: 837-853.
- 188)** Unesco (Organisation des Nations unies pour l'éducation la science et la culture). 1962. Les plantes médicinales des régions arides: 22-24.

V

- 189)** Vatier, C., & Fève, B. (2010). Place des produits de glycation avancés (AGEs) dans les complications du diabète: Advanced glycation end products (AGEs) and diabetic complications. *Médecine des maladies métaboliques*, 4(6), 637-642.
- 190)** Velho G., Froguel P.H., 1997. Génétique du diabète de type 2. *Médecine thérapeutique*; V.3 hs.
- 191)** Vincent, H. K., & Taylor, A. G. (2006). Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *International journal of obesity*,30(3), 400-418.)

W

- 192)** Watson L., Dallwitz M.J. 1992. The families of flowering plants: descriptions, illustrations, identification, and information retrieval. delta-intkey.com.
- 193)** Wautier, M. P., Tessier, F. J., &Wautier, J. L. (2014). Les produits de glycation avancée: un risque pour la santé humaine. In *Annales Pharmaceutiques Françaises* (Vol. 72, No. 6, pp. 400-408). Elsevier Masson.
- 194)** Wellen K.E., Hotamisligil G.S., 2005. Inflammation, stress, and diabetes. *J. Clin. Invest.* ; 115(5): 1111-1119.
- 195)** Whiting D.R., Guariguata L., Weil C., Shaw J., 2011. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice* ; 94: 311-321.
- 196)** Woitke, H.D., Kayser, J.P., Hiller, K., 1970. Advances in the research of triterpene saponins. A review. *Pharm.* 25, 213.

Y

- 197)** Yanif Z., Ellashabelsky, Schafferman D.1999. Colocynth: Potential arid land oil seed from an ancient cucurbit. in: J. Janick (Ed). *Perspectives on new crops and new use*. ASHS press; Alexandria VA.
- 198)** Yoshikawa M., Yoshizumi S., Ueno T., Matsuda H., Murakami T., Yamahara J., Murakami N., 1995. Medicinal foodstuffs. I. Hypoglycemic constituents from a garnish foodstuff "taranome," the young shoot of *Aralia elata* SEEM.: elatosides G, H, I, J, and K. *Chem. Pharm. Bull (Tokyo)*; 43(11):1878-1882.

Z

- 199)** Zaini, N.A.M., Anwar, F., Hamid, A.A., Saari, N. 2011. Kundur [*Benincasahispida*(Thunb.)Cogn.]: A potential source for valuable nutrients and functional foods. Food Res. Int., 44:2368-2376.
- 200)** Ziyat, A., Legssyer, A., Mekhfi, H., Dassouli, A., Serhrouchni, M., &Benjelloun, W. (1997). Phytotherapy of hypertension and diabetes in oriental Morocco. Journal of ethnopharmacology, 58(1), 45-54.