

MENISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE ABDERRAHMANE MIRA DE BEJAIA
FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE PHYSICO-CHIMIQUE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vu de l'obtention du diplôme d'étude supérieur

En biologie moléculaire et cellulaire

Option : Biochimie

THEME

*Effet antidiabétique des plantes
Médicinales*

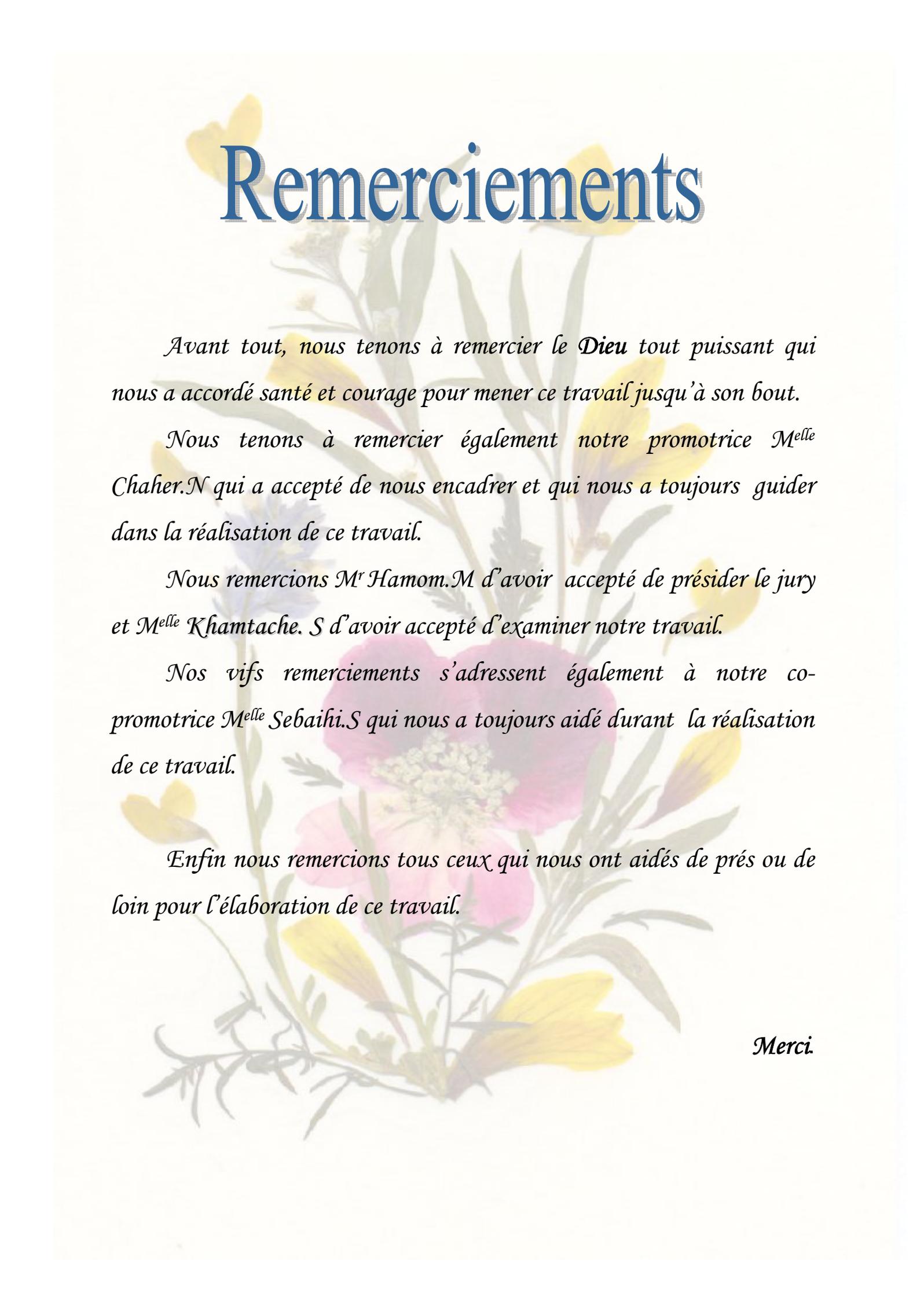
Présenté par : Amara fatsah
Benghanem zoubir

Devant le jury :

Président : Mr Hamoum .M
Examinatrice : M^{elle} khamtache.S
Promotrice : M^{elle} Chahar .N
Co- Promotrice : M^{elle} Sebaihi .S

Promotion 2011 /2012

Remerciements



Avant tout, nous tenons à remercier le Dieu tout puissant qui nous a accordé santé et courage pour mener ce travail jusqu'à son bout.

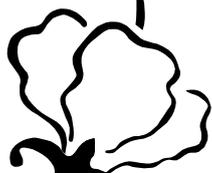
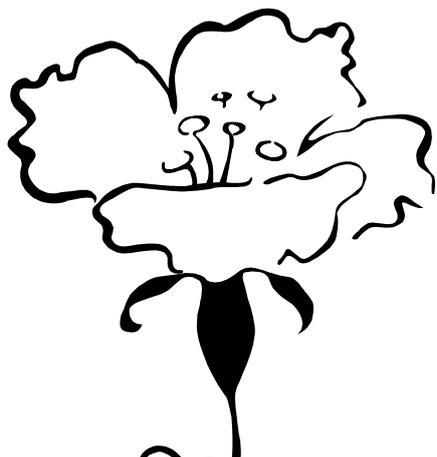
Nous tenons à remercier également notre promotrice M^{elle} Chaher.N qui a accepté de nous encadrer et qui nous a toujours guider dans la réalisation de ce travail.

Nous remercions M^r Hamom.M d'avoir accepté de présider le jury et M^{elle} Khamtache. S d'avoir accepté d'examiner notre travail.

Nos vifs remerciements s'adressent également à notre co-promotrice M^{elle} Sebaihi.S qui nous a toujours aidé durant la réalisation de ce travail.

Enfin nous remercions tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin pour l'élaboration de ce travail.

Merci.



Dédicaces

Je dédie ce modeste travail ;

A ma mère :

« Aucune dédicace ne saurait exprimer l'affection et l'amour que j'éprouve envers toi ».

Puisse ce travail être la récompense de tes soutiens moraux et sacrifices. Que Dieu t'accorde santé et bonheur pour que tu restes la splendeur de ma vie.

A mon père :

Puisse ce travail constitué une légère compensation pour tous les nobles sacrifices que tu t'es imposé pour assurer notre bien être et notre éducation.

Qu'il soit l'expression de ma profonde gratitude et ma grande considération pour le plus dévoué des pères que tu es. Puisse Dieu te prêter longue vie, santé et bonheur.

A mes frères et sœurs, Ainsi qu'à tous mes ami(e)s

Et spécialement à Melle Sebaihi .S, et à Melle Chahere .N qui nous ont aidé.

« Que Dieu vous garde et vous protège »

Zoubir

-Sommaire-

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Glossaires

Introduction 1

Chapitre I : Généralité et définition du diabète

I-1-Définition du diabète 2

I-2-Classification 2

I-2-1-Diabète insulino-dépendant (DID –type 1) 2

I-2-2-Diabète non insulino-dépendant (DNID–type 2) 3

I-2-3-Diabète gestationnel (DG) 3

I-3- Régulation de la glycémie 4

I-4-Les transporteurs de glucose..... 4

I-5-Régulation moléculaire du transport du glucose 5

I-6-Le Pancréas et l'insulino-sécrétion 5

I-7-Insuline 6

I-7-1-Biosynthèse de L'insuline. 7

I-7-2Action de l'insuline 8

I-8-D'autres hormones qui rentrent dans la régulation de la glycémie..... 8

I-8-1-Glucagon 8

I-8-2-Somatostatine 8

I-8-3-Cortisol..... 9

I-9-Symptômes 9

I-10-Critères diagnostic 10

I-10-1-Glycémie à jeun 10

I-11-Complication 10

I-11-1- Complication aiguë 10

I-11-2-Complication chronique..... 11

I-12- les Clés de la prévention des complications du diabète 11

I-11-2-Des mesures hygiéno-diététique le plus tôt possible	11
--	----

Chapitre II : Généralité et Traitement du diabète de type 2

II-1- Généralités -Diabète de type2.	12
II-2-Physiopathologie du diabète de type 2.....	12
II-3-Symptômes	13
II-4-Les principales anomalies impliquées dans l'étiologie du diabète de type II.....	13
II-4-1-Insulino-résistance	13
II-4-2- l'insulino-déficience	14
II-5-Facteur de risque du diabète de type 2.....	14
II-5-1-Facteur génétique (Hérédité)	14
II-5-2-Facteur environnementaux	14
II-6-Traitement du diabète de type 2.....	15
II-6-1-Traitement non médicamenteux	15
II-6-1-1-Alimentation.....	15
II-6-1-2-Activité physique.....	16
II-6-2-Traitement médicamenteux	16
II-6-2-1-Antidiabétique oraux	16
II-6-3-Les site d'action des antidiabétiques oraux	21
II-7-Insulinothérapie.....	22
II-8- Les antidiabétiques : de l'efficacité à la toxicité.....	22
II-9-Avenir du traitement de la maladie	23

Chapitre III : Phytothérapie du diabète de type 2

III-1-Historique	24
III-2-Généralités	25
III-2-1-Définition	25
III-2-2-Les formes de préparation et les voies d'administration des plantes	25
III-2-3-Intérêt d'étude des plantes médicinales	27
III-3-Métabolites secondaires	27
III-4-Phytothérapie	29
III-4-1-Phytothérapies antidiabétiques	29
III-5-Les plantes les plus utilisés pour soigner le diabète de type 2 et leurs sites d'action.....	30
III-5-1-Les plantes inhibitrices des α -glucosidases	30
III-5-2- Cible pharmacologique des GLUT-4	31

III-5-3- Cible pharmacologique des PTP1B.....	31
III-6-Etude de quelques Plantes hypoglycémiantes locale.....	32
III-6-1-Allium sativium (Ail).....	32
III-6-2-Allium cepa (Oignon).....	33
III-6-3-Nigella Sativa	34
III-6-4-Punica granatum (grenadier)	36
III-6-5-Oléa Europaea (Olivier)	38
III-6-6-Eucalyptus globulus	39
III-6-7-Trigonella foenum-graecum (fenugrec)	41
III-6-8-Aguva iva	42
Conclusion	43

Références Bibliographiques

-Liste des figures-

N°	Titre	page
1	Les systèmes endocriniens du pancréas	06
2	Structure primaire de l'insuline bovine et porcine	07
3	structure de gène de l'insuline	07
4	Structure moléculaires des sulfamides hypoglycémiants (Glibenclamide ou Glyburide)	17
5	Structure moléculaire de la metformine (chlorhydrate de N, N-diméthyle-biguanide)	19
6	Structure moléculaire de l'acarbose	20
7	Structure moléculaire de la Glitazone	21
8	Les différents sites d'action des antidiabétiques oraux	21
9	photo de Caïeux et Tête d'ail rose de Lautrec frais	32
10	photo présentant le bulbe et la fleur d'Allium cepa	33
11	photo présentant la fleure et la graine de N.Sativa	34
12	photo de Fleurs et grenade de Punica granatum	36
13	photo d'une tige Oléa europaea (Olivier).	38
14	photographies d'une tige l'eucalyptus	40
15	photo de Graines et des feuilles du fenugrec	41
16	photographie d'Ajuva iva	42

Liste des tableaux

N°	Titre	Page
I	Nouvelle définition du diabète	01
II	différence entre le diabète de type 1 et de type 2	03
III	les différentes voies stimulées et inhibées par l'insuline	08
IV	Nouveaux critères de diagnostic	10

-Introduction-

Depuis des temps immémoriaux, les plantes ont servi comme source de médicament et des remèdes thérapeutiques nouveaux et originaux jusqu'à ce jour. L'intérêt de l'utilisation des plantes médicinales a mené à la caractérisation et à l'identification de molécules majeures et l'isolement de composés chimique actifs d'une importance thérapeutique incontestable (**Ferlie, 2011**).

Le diabète est une maladie endocrinienne caractérisée par un désordre aux niveaux de la régulation du métabolisme des glucides, des lipides, et des protéines à cause d'une résistance des tissus périphériques à l'insuline et une production insuffisante de l'insuline (**Gimenez et al., 2002**), qui entraînant une hyperglycémie résultant d'un déficit de la sécrétion d'insuline (**Buyschaert et al., 1998 ; Raccah, 2004**). Cette hyperglycémie est associée à des degrés divers et par des mécanismes encore mal connus, à des complications à long terme, touchant en particulier les yeux, les reins, les nerfs, le cœur, et les vaisseaux sanguins, ce qui fait la gravité de la maladie (**Nafti, 2005**). Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), la prévalence du diabète est en faveur d'une croissance d'environ de 35% (**King et al., 1998**). La population diabétique à travers le monde atteindrait les 300 millions ou plus d'ici 2025, le diabète touche environ 2% de la population.

Le diabète de type 2 est une forme insidieuse a développement lent qui apparait généralement vers les cinquantaines et représente 85 à 90% des diabétiques, il est traité par les (antidiabétique oraux, insuline) (**OMS, 2002**). Sa fréquence croit dans les pays développée mais aussi dans les pays en voie de développement (**Serge, 2003**).

En effet, la vie humaine est étroitement liée à l'exploitation des plantes, ces dernières ont la capacité de produire des substances naturelles très diversifiées. A coté des métabolites primaires, elles accumulent fréquemment des métabolites dits secondaires qui représentent une source importante de molécules utilisable par l'homme en particulier dans le domaine Pharmacologique (**Joël et Marouf, 2007**).

Dans ce mémoire, on s'intéressere au diabète de type 2, ou le pancréas produit encore de l'insuline, et ou les plantes médicinales apporte des bénéfices dans la prise en charge de la maladie. En effet dans le diabète de type 1, l'apport exogène d'insuline est indispensable, et cela ne peut être, fourni par les plantes.

I-1-Définition du diabète

Le diabète est une maladie fréquente, connue depuis fort longtemps, très répandue en ce début de XXI^{ème} siècle, Il se définit par une hyperglycémie chronique, soit une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l (7 mmol/l) à deux reprises. Cette définition repose en fait sur plusieurs études épidémiologiques prospectives qui ont montré de façon convergente que lorsque la glycémie à la deuxième heure de l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) est supérieure ou égale à 2 g/l, il existe un risque de survenue, dans les 10 à 15 ans suivants, d'une rétinopathie diabétique (**Drouin *et al.*, 1999**).

Tableau I : Nouvelle définition du diabète (OMS, 2002).

<p>Nouvelle définition du diabète :</p> <p>Glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l (7 mmol/l) à deux reprises</p> <p>Ou</p> <p>Glycémie supérieure à 2 g/l (11,1 mmol/l) à n'importe quel moment de la journée</p>
--

I -2 –Classification :

L'ancienne classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS), (1980), était prise en compte des notions thérapeutiques et l'on parlait de diabète insulino-dépendant (DID) ou non insulino-dépendant (DNID). Actuellement, dans la nouvelle classification, le diabète sucré est désormais défini étiologie et la gravité de l'hyperglycémie (**Drouin *et al.*, 1999 ; Nafti , 2005**).

I -2-1– Diabète insulino-dépendant (DID –type 1):

Caractérisé par un déficit absolu en insuline, et apparaît lorsque les cellules B du pancréas sont détruites par le système immunitaire et cessent de produire de l'insuline, les personnes atteintes de diabète de type 1 ont absolument besoin d'un apport extérieur régulier d'insuline pour remplacer l'absence de la sécrétion par le pancréas, ce type représente 10 à 15 % des cas diagnostiqués (**Wens *et al.* ;2007**).

I-2-2- Diabète non insulino-dépendant (DNID–type 2) :

Apparaît généralement suite à un double problème. D'une part, on voit apparaître une résistance à l'insuline des tissus périphériques associée à un déficit qualitatif et quantitatif de la sécrétion pancréatique d'insuline en réponse au glucose (**Défronzo , 1997**).

D'une autre part, les cellules sont encore capables de produire de l'insuline, mais elle ne parvient pas à compenser la résistance à l'insuline (**Johan, 2007**).

Dans ce type, trois organes sont défectueux :

- ❖ Pancréas : par une diminution de la sécrétion d'insuline
- ❖ Foie : augmente sa production de glucose car il est insulino-résistant
- ❖ Muscle : ne capte assez de glucose car il est insulino-résistant ce qui induit vers une hyperglycémie (**Portha, 2005**).

I-2-3- Le Diabète gestationnel (DG) :

Est un trouble de la tolérance glucidique de gravité variable, survenant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quel que soit le traitement nécessaire et quelle que soit son évolution après l'accouchement (**Gynecol, 2002**).

En l'absence de traitement, le diabète se reconnaît par une élévation chronique de la glycémie, celle-ci s'accompagne parfois par les symptômes suivants : polydipsie, polyurie, asthénie, polyphagie, amaigrissement ou obésité, et des troubles de la conscience aboutissant à un coma mortel (**Sharma et al .,1993**).

Tableau II : Différence entre le diabète de type 1 et de type 2 (Ferlie2011)

caractéristiques	type 1	type 2
Age de début	Le plus souvent < 30 ans	Le plus souvent > 30 ans
obésité associée	Non	Très fréquent
Tendance a l'acidocétose	Oui	Non
Taux d'insuline endogène plasmatique	Extrêmement bas voire indétectable	Variable : peut être faible, normal ou élevé
Anticorps anti ilot	Oui	Non
Pathologie des l'ilot de langerhans	insulite, perte sélective de la plupart des cellules β	ilot plus petits, d'apparence normale
Prédisposition aux complications diabétiques	Oui	oui
Hyperglycémie répondant aux antis hyperglycémiantes oraux	Non	Oui, au départ chez la quasi-totalité des patients

I-3 – Régulation de la glycémie

La régulation de la glycémie met en jeu le système hormonal, ainsi que plusieurs organes (foie et pancréas principalement). Cette régulation permet de maintenir l'homéostasie au sein de l'organisme. La glycémie normale est comprise entre 3,9 et 5,8mmol/l (soit 0,7 et 1,05g/l). Le glucose joue un rôle capital dans l'organisme, il est la source d'énergie principale servant au fonctionnement des muscles et les organes du corps humain, notamment du cerveau. La régulation de la glycémie est extrêmement contrôlée. En temps normal, elle fait intervenir l'insuline et le glucagon, et d'adrénaline en période de stress. Ces hormones sont des messages primaires qui se fixent sur leurs récepteurs et activent l'AMP cyclique (**Gnu free, 2002**).

I-4- Les transporteurs de glucose :

Le glucose est une molécule polaire hydrophile qui ne peut pénétrer librement à travers la double couche lipidique de la membrane cellulaire. Par conséquent, l'organisme s'est doté d'un système de transport membranaire, lequel assure l'entrée du glucose à l'intérieur des cellules. Il existe deux grandes familles de transporteurs de glucose :

I-4-1-Les transporteurs de glucose sodium dépendants (ou cotransporteur Na⁺/Glucose) : sont couplés à la pompe Na⁺/K⁺-ATPase (**Baron et al., 1993**). On retrouve ce type de transporteur uniquement au niveau de certaines cellules épithéliales, dont celles de la bordure en brosse du petit intestin, où il joue un rôle important dans l'absorption du glucose du lumen intestinal vers la circulation sanguine, et au niveau des cellules épithéliales des reins, où il assure la réabsorption tubulo-proximale du glucose . La deuxième famille de transporteur du glucose est indépendante du Na⁺, contrairement au système précédent, ce deuxième type de transporteurs est largement exprimé dans presque toutes les cellules, et le transport du glucose à travers la membrane cellulaire s'effectue dans la direction de son gradient de concentration et n'utilise donc pas d'énergie pour ce faire. Ce processus est appelé diffusion facilitée (**Baron et al., 1993**).

I-4-2-Les transporteurs de glucose indépendants du sodium (ou GLUT pour «GLucose Transporter») : sont de nature protéique et contiennent de 492 à 524 acides aminés. Ces protéines se composent de 13 segments hydrophiles situés de part et d'autre de la membrane et de 12 segments hydrophobes transmembranaires.

Ces derniers forment un pore à travers la membrane cellulaire, permettant le transport du glucose dans le sens de son gradient de concentration et ce, dans une variété de tissus (**Reaven, 1991 ; Baron *et al.*, 1993 ; Anderson et Mark, 1993**). Il existe différentes isoformes qui se distinguent par leur expression dans différents tissus, par la spécificité de leur substrat et par leurs caractéristiques cinétiques. GLUT1 est l'isoforme qui est la plus omniprésente et elle facilite le transport basal du glucose (**Reaven, 1991 ; Anderson et Mark, 1993**). Pour ce qui est de GLUT4, il est retrouvé exclusivement dans les tissus insulino-sensibles, dont les muscles squelettiques et cardiaques et le tissu adipeux (**Reaven, 1991 ; Anderson et Mark, 1993**). Il est le transporteur responsable de l'utilisation du glucose stimulée par l'insuline dans ces tissus (**Reaven, 1991; Baron *et al.*, 1993**). Le GLUT4 est aussi le transporteur le plus important pour l'homéostasie du glucose dans tout le corps, les GLUT1 et GLUT4 sont les principaux transporteurs retrouvés dans le muscle squelettique (**Anderson et Mark, 1993**).

I-5-Régulation moléculaire du transport du glucose

Dans les tissus, la captation de glucose est assurée par divers transporteurs de glucose. Le transport de glucose indépendant de l'insuline (captation basale) augmente de façon linéaire avec l'augmentation de la glycémie par un effet d'action de masse. Cependant, si le glucose 6-phosphate s'accumule, à cause d'une entrée du glucose dans la cellule supérieure à celle requise pour le métabolisme, l'augmentation du glucose-6-phosphate qui résulte va **inhiber l'hexokinase et donc la phosphorylation du glucose (rétrocontrôle)**. Le **glucose libre** dans la cellule augmente ensuite et réduit le gradient de concentration, ce qui freine le transport de glucose. La régulation de l'hyperglycémie fait appel au transport de glucose contrôlé par l'insuline qui dépend des transporteurs de glucose Glut4 exprimés au niveau du muscle squelettique, des adipocytes et du muscle cardiaque. À l'équilibre ces transporteurs sont localisés dans des vésicules intracellulaires, alors qu'en présence d'insuline, les Glut4 se retrouvent dans la membrane plasmique. Ce processus est appelé translocation, L'insuline augmente aussi l'activité des Glut4. (**Benhaddou, 2009**).

I-6- Le pancréas et l'insulino-sécrétion

Bien que les apports de glucose soient très variables dans le temps, la glycémie reste toujours comprise entre 0.7 et 1,05 g/l (**Raccah, 2004**).

Cette régulation est assurée par les sécrétions endocrines du pancréas qui pénètrent dans le flot sanguin par la veine mésentérique (Buyschaert *et al.*, 1998). Le pancréas est une glande double, à la fois exocrine et endocrine, située dans une anse du duodénum.

La glande endocrine est représentée par de petits îlots cellulaires disséminés dans le parenchyme exocrine, les îlots de Langerhans, dont le diamètre varie de 100 à 300 μm et dont le total ne représente guère que 1% environ de la glande, soit un poids total de 1 à 2 g. Les sécrétions de l'insuline rejoignent la circulation sanguine via le foie. Le pancréas sécrète plusieurs hormones (Nelson et Cox, 2004) (figure1) :

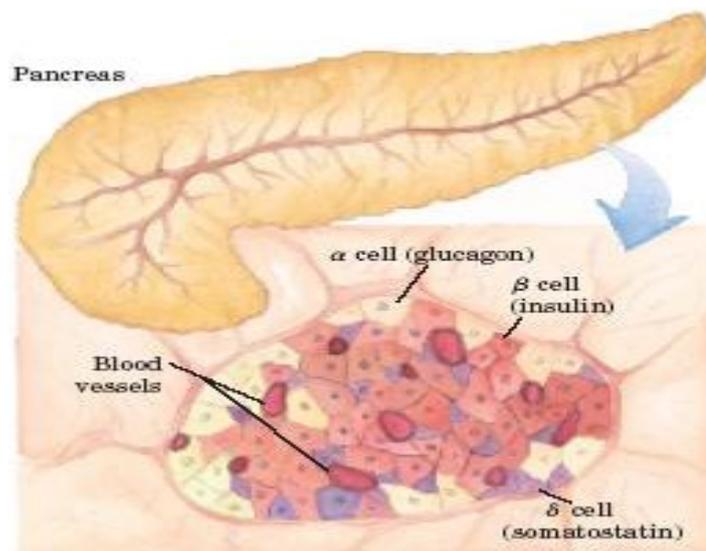


Figure 1 : Les systèmes endocriniens du pancréas (Nelson et Cox, 2004)

I -7-Insuline

La séquence primaire en acides aminés de la molécule d'insuline a été établie en 1955 par le groupe de Sanger. L'insuline est un polypeptide de taille plutôt modeste, d'un poids moléculaire d'environ 6 kDa. C'est un hétéro dimère constitué de deux chaînes polypeptidiques, la chaîne A et la chaîne B, reliées entre elles par deux ponts disulfures. Dans la plupart des espèces, humaine comprise, la chaîne A comporte 21 acides aminés et la chaîne B en comporte 30. Un pont disulfure intra caténaire relie les acides aminés 6 et 11 de la chaîne A. La structure primaire de l'insuline humaine (Figure 02) et très proches de l'insuline porcine, et bovine (Magnan, 2005).

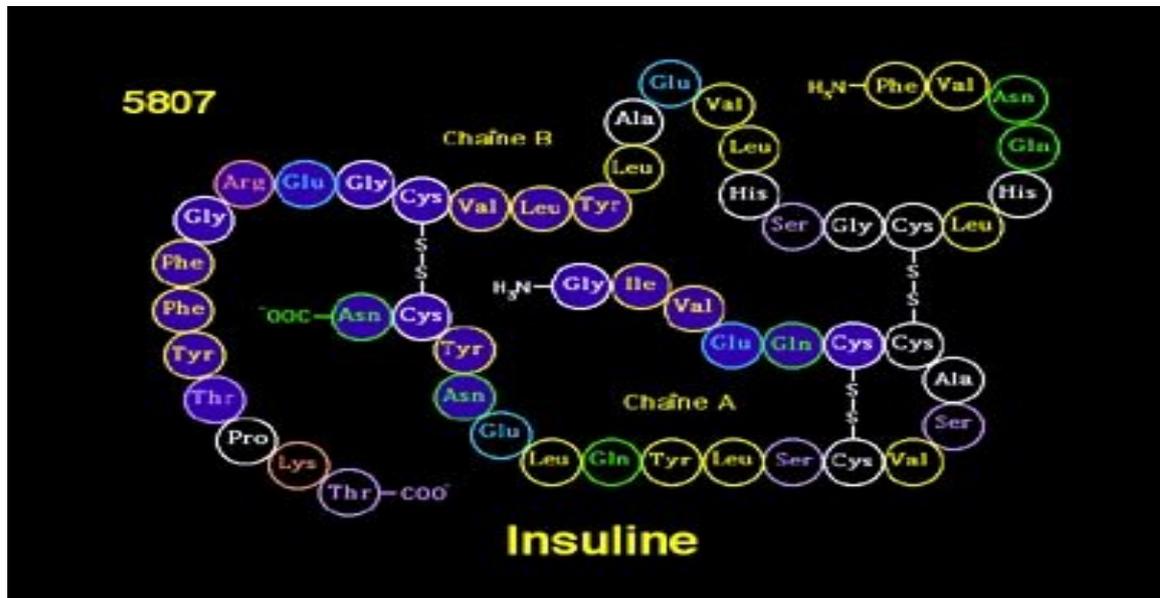


Figure 02: Structure primaire de l'insuline humaine (Magnan, 2005).

I-7-1-Biosynthèse de L'insuline

L'insuline est synthétisée au niveau des cellules des îlots de Langerhans sous forme d'un précurseur de plus gros poids moléculaire : la pro insuline. Cette dernière est synthétisée dans le réticulum endoplasmique rugueux ; elle migre vers l'appareil de Golgi dans des microvésicules, puis se trouve renfermée dans des granules de sécrétion. Le clivage protéolytique de la pro insuline en insuline se fait dans l'appareil de Golgi et dans les granules de sécrétion. La pro insuline permet l'appariement correct des ponts disulfures (Durime,2002).

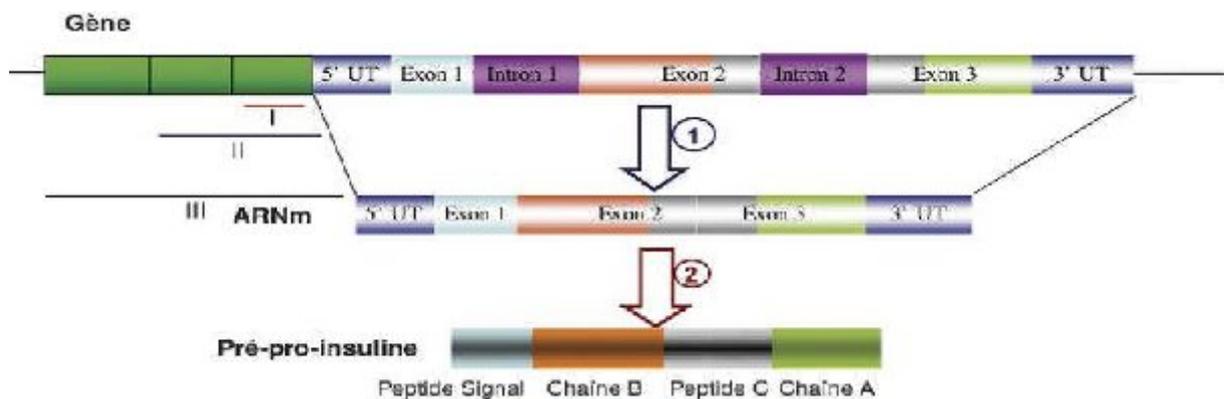


Figure 03 : Structure de gène de l'insuline (Durime, 2002).

I-7-2-Action de l'insuline

L'insuline agit sur les voies métaboliques des glucides, lipides et protéines donc sur la mise en réserve de l'énergie. Ses principaux organes cibles sont le muscle, les tissus adipeux et le foie (**Oberley, 1988**).

Au niveau des cellules cibles, cette hormone facilite la pénétration du glucose dans les cellules en augmentant la perméabilité de leur membrane via des récepteurs au glucose exemple GLUT 4. Au niveau du foie, elle stimule la glycogénogenèse (**Malaisse et al., 1982 ; Oberley, 1988**).

Tableau II : Les différentes voies stimulés et inhibés par l'insuline (**Portha, 2005**)

insuline	
inhibe	stimule
Néoglucogenèse	Transport du glucose (muscles et adipocytes)
Glycogénolyse	Synthèse du glycogène (foie et muscles)
Lipolyse	Lipogenèse
Cétogenèse	Synthèse protéique
Protéolyse	Synthèse d'ADN
Apoptose	Croissance et différenciation cellulaires
Expression de certains gènes	Expression de certains gènes

I-8-D'autres hormones qui rentrent dans la régulation de la glycémie

I-8-1-Glucagon

Le glucagon est synthétisé par les cellules A des ilots de langerhans du pancréas, c'est une hormone hyperglycémiant, c'est un facteur antagoniste de l'insuline et il agit par la stimulation de la glycogénolyse hépatique (**Scherpereel, 1996**).

I-8-2-Somatostatine :

Hormone synthétisée par les cellules D des ilots de langerhans du pancréas, qui aussi une hormone hyperglycémiant. Elle inhibe l'action d'insuline et du glucagon (**Scherpereel, 1996**).

I-8-3-Cortisol

Hormone stéroïdienne hyperglycémiant qui agit en cas de jeun prolongé (lors de la néoglucogénèses), le cortisol active dans le foie, les enzymes de la néoglucogénèses et facilite le stockage du glycogène. Au niveau du tissu adipeux, il va inhiber l'entrée de glucose et active la lipolyse. Il favorise la production du glucose à partir des substrats non glucidiques, des acides aminés et de l'oxydation des acides gras via la formation des corps cétoniques, afin de maintenir une glycémie constante (**Scherpereel, 1996**).

I-9-Symptômes

Les premiers symptômes du diabète, en particulier diabète de type 2, peut être subtile ou apparemment inoffensifs. Vous pourriez avoir le diabète pendant des mois voire des années et ne présentent aucun symptôme du diabète.

Comprendre les symptômes du diabète possible peut conduire à un diagnostic et un traitement précoce ce qui permet une vie en meilleure santé. Si vous rencontrez l'un des signes du diabète et des symptômes suivants, consultez votre médecin.

- Une forte sensation de soif
- Une production de grandes quantités d'urine
- La fatigue
- la perte de poids
- Vision Brouillée
- Des Plaies qui guérissent lentement ou picotements des mains et des pied

(**Buysschaert, 2006, ;Martin, 2006**).

Les symptômes du diabète de type 1 se développent rapidement, généralement en quelques jours ou semaines. Si le niveau de glucose dans votre sang est trop élevé, vous pouvez être sujet(te) à une attaque d'hyperglycémie : trop de sucre et une déshydratation conduisant a une sensation de faiblesse et éventuellement a des convulsions (mouvements soudains et involontaires de parties de votre corps). Ceci peut se produire si un diabétique connu n'a pas pris sa dose d'insulines. Si votre niveau de glucose devient trop faible, vous pouvez être sujet(te)

à une attaque d'hypoglycémie. Ceci peut se produire si vous avez pris trop d'insuline et si vous ressentez des tremblements, des vertiges ou des sueurs. Les symptômes du diabète de type 2 se développent généralement sur plusieurs semaines ou mois. Certaines personnes atteintes du diabète de type 2 ont peu de symptômes, voire aucun symptôme. Cependant, elles doivent quand même être traitées, pour éviter que d'autres (**Printer, 2008**).

I-10-Critères diagnostic

I-10-1 -Glycémie à jeun

Le diagnostic de certitude du diabète sucré repose sur la glycémie à jeun par la méthode glucose oxydase dans le plasma du sang veineux. Deux dosage successifs permettent de poser le diagnostic de diabète sucré si la glycémie est supérieure ou égale à 1,26g/l, ou une glycémie à n'importe quel moment de la journée supérieure à 2g/l ou encor une glycémie à la deuxième heure de L'HGPO supérieur ou égale 2g/l.

Tableau IV : nouveau critères de diagnostic (Grimaldi et al., 1995)

Diagnostic	Concentrations en glucose	
	(g/l)	(mmol /l)
Diabète à jeun et/ ou 2heur après charge en glucose	$\geq 1,26$ $\geq 2,00$	$\geq 7,0$ $\geq 11,1$
Intolérance en glucose (I.T.G) 2heur après charge en glucose	$2 > \text{glyc} \geq 1,40$	$11,1 > \text{glyc} \geq 7,8$
Hyperglycémie à jeune non diabétique	$1,26 > \text{gly} \geq 1,10$	$7 > \text{glyc} \geq 6,1$

I-11-Complication

Malgré le développement de molécules normalisant la glycémie et l'amélioration du schéma thérapeutique, le diabète reste soumis à une surmorbidity et à une surmortalité liée, essentiellement à des atteintes dégénératives tissulaires notamment au niveau des nerfs, des reins, de la peau, de la rétine, et du cœur (**Ouedraogo et al., 2001**). Le diabète sucré induits fréquemment aux complications suivantes ;

I-11-1- Complication aigue

Elles peuvent survenir (sous forme de malaise pouvant aller jusqu'au coma), en cas de modifications trop importantes de la glycémie, soit parce que la glycémie est trop éle-

vée (hyperglycémie), soit parce qu'elle est trop basse sous l'effet du traitement (hypoglycémie) (Ouedraogo et al., 2001).

I-11-2- Complication chronique

Pendant des années, l'excès de sucre dans le sang fait silencieusement son travail de destruction au niveau de toutes les artères. L'excès de sucre dans le sang est toxique pour les nerfs et pour tous les vaisseaux ; les petits (rein, yeux, nerfs) et les gros vaisseaux (cœur, cerveau, jambes). Lorsque les vaisseaux ne sont pas assez ou plus irrigués, L'atteinte des nerfs et des vaisseaux entraînent les complications suivantes :

- **COEUR** : *infarctus du myocarde*
- **CERVEAU** : *accident vasculaire cérébral*
- **JAMBES** : *artérite*
- **NERFS** : *neuropathies (douleur et perte de la sensibilité des pieds)*
- **PIEDS** : *ulcérations, nécroses, maux perforant plantaires*
- **YEUX** : *maladie de la rétine avec risque de cécité*
- **REINS** : *insuffisance rénale avec risque de dialyse*
- **SEXE** : *impuissance*

Les complications chroniques se constituent tout au long de la vie du diabétique et se révèlent 10 à 20 ans, voire 30 années après le début du diabète. L'excès de sucre est aussi responsable d'une plus grande sensibilité aux infections, notamment au niveau des pieds. (Bordier et al., 2007).

I-12- Les clés de la prévention des complications du diabète

L'équilibre de la glycémie ; est le meilleur gage pour prévenir les complications, équilibrer un diabète cela veut dire maintenir un taux de sucre dans le sang aussi proche que possible de la normale (glycémie avant les repas entre 0,80 et 1,20 g/l et après les repas, entre 1,20 et 1,60 g/l), tous les jours et le plus longtemps possible (Patrick, 2006).

I-12-1- Des mesures hygiéno-diététique le plut tôt possible

- Les repas doivent être réguliers, variés, équilibrés. Les grignotages sont à éviter.
- Une perte de poids si besoin est : même de quelques kilos seulement, permet de réduire la glycémie.
- Une activité physique régulière par exemple 30 minutes, trois fois par semaine.
- Une limitation des autres facteurs de risque cardiovasculaire : un arrêt du tabac, une réduction de la consommation d'alcool, le traitement d'une hypertension artérielle ou d'un excès de cholestérol ou de triglycérides.

Avant même que le diabète soit diagnostiqué, si le taux de sucre est un peu trop élevé (entre 1,1 et 1,26 g/l) ces mesures hygiéno-diététiques doivent être (Patrick 2006).

II-1- Généralités -Diabète de type2

Le diabète de type2 n'est pas une entité distincte, mais plutôt un regroupement des divers désordres chronique et progressifs menant au développement d'une hyperglycémie (**Daubresse, 2004**). Il représente la forme la plus répandue du diabète, sa fréquence croit dans les pays développés mais dans les pays en voie développement, il constitue un problème majeur de santé publique, il représente la première cause d'insuffisance rénale dans tous les pays occidentaux , d'un quart à un tiers des causes d'infarctus du myocarde chez l'homme et chez la femme, la première cause d'artériopathie des membres inférieurs, une des grandes causes d'accidents vasculaires cérébraux, enfin parmi les rétinopathies secondaires au diabète (restant la première cause de cécité acquise), la majorité concernent des diabétiques de type 2 (**Favier *et al.*, 2005**).

II-2-Physiopathologie du diabète de type 2

Le diabète de type 2 (ou DNID) est caractérisé par une altération de l'insulino-sécrétion, et aussi par l'association de deux pathologies également importante: d'une part, la résistance à l'insuline et d'autre part, un déficit sécrétoire de la cellule β qui ne peut pas faire à l'augmentation des besoins en insuline. Ces deux troubles sont présent d'une façon plus ou moins marquée mais toujours associée chez l'ensemble des diabétique de type 2, toutefois, les troubles de l'insulino-sécrétion semblent être les premiers à apparaître dans le temps (**Daubresse, 2004 ; Halimi, 2005**).

La première phase de la maladie consiste en une mauvaise efficacité de l'insuline sur la pénétration intracellulaire du glucose. Le glucose s'accumule alors dans le secteur extracellulaire, entraînant une augmentation d'insuline en réponse à l'hyperglycémie. L'hyperinsulinisme induit ne permet cependant pas d'abaisser le seuil glycémique et conduit à une diminution du nombre de récepteurs à l'insuline. Les besoins chronique accrus en insuline finissent par épuiser la cellule bêta et conduisent à leur destruction progressive, entraînant finalement une insulino-sécrétion (**Halimi, 2005**).

II-3-Symptômes

Le diabète de type 2 est souvent asymptomatique et évolue lentement, ce qui peut expliquer pourquoi tant de personnes ignorent qu'elles en souffrent jusqu'à ce qu'elles consultent un médecin, comme une maladie cardiovasculaire **(Halimi, 2005)**.

Les symptômes les plus fréquents sont les suivant ;

- ✓ Fatigue et faiblesse
- ✓ Elimination excessive d'urine
- ✓ Augmentation de la soif et de la faim
- ✓ Perte de poids
- ✓ Flou visuel
- ✓ Perte de sensations dans les mains et les pieds
- ✓ Ralentissement de la cicatrisation
- ✓ Infections cutanées, muqueuses, urinaires, gingivales...**(Buysschaert, 2006)** .

II-4- Les principales anomalies impliquées dans l'étiologie du diabète de type II

- 1) une résistance aux diverses actions de l'insuline
- 2) une perturbation de la sécrétion d'hormones pancréatiques

Il est à noter que toutes ces perturbations peuvent varier en fonction de la sévérité et la durée de l'obésité, de la résistance à l'insuline et du diabète **(Girard, 2001 ; Halimi, 2005)**.

II-4-1-Insulino-résistance

L'une des causes sous-jacente du diabète de type 2 est l'insulino-résistance, qui est une incapacité de l'organisme à utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. En effet l'insulinorésistance peut mener à une aggravation du diabète **(Khan, 2000)**. Chez les personnes insulinorésistantes, le glucose sanguin pénètre en effet plus difficilement dans les cellules musculaires, adipeuses et hépatiques, ce qui cause une hyperglycémie. L'insulinorésistance est en outre liée aux maladies cardiovasculaires – cause de décès chez plus de 80 % des personnes atteintes de diabète de type 2 **(Strutton et al., 1999)**. On estime que 90 % des personnes atteintes de diabète de type 2 sont insulinorésistantes **(Gerich, 2002)**.

II -4-2-l'insulino-déficience

L'insulino-déficience des patients atteints du diabète de type 2 est enfin caractérisée par sa réduction progressive d'insuline avec le temps. Les mécanismes proposés pour expliquer la réduction progressive de l'insulino-sécrétion sont nombreux.

L'hypothèse la plus possible à ce jour fait intervenir le concept de l'exposition des cellules β à l'hyperglycémie et la concentration élevées de triglycérides et d'acides gras libres altère de façon progressive et irréversible l'insulino-sécrétion induite par le glucose. Le rôle de la glycation avancée des protéines, et notamment du promoteur du gène de l'insuline pourrait être aussi en cause, tout comme ce lui des radicaux libres et de l'agression radicalaire, ou celui des dépôts d'une substance de nature amyloïde, ou amyline, observés dans les îlots de Langerhans des diabètes type 2 (**Guillausseau *et al.*, 2003**).

II-5-Facteur de risque du diabète de type 2(DNID)

A l'heure actuelle, on ne connaît pas les mécanismes qui engendrent l'insulinorésistance ainsi que la carence en insuline chez les patients atteints de DT2. Cependant, on croit que les antécédents génétiques jouent un rôle dans l'évolution de l'insulinorésistance. De plus, on sait que certains facteurs de risques sont associés à l'apparition de DT2 (**velho *et al.*, 2003**). Parmi ces facteurs on peut trouver :

II-5-1.Facteur génétique (Hérédité)

Le diabète de type 2 est d'origine polygénique. Il survient classiquement chez l'adulte de plus de 40ans, il ya un puissant facteur génétique dans l'étiologie de cette maladie, avoir des membres de la famille atteints de DT2, constitue un facteur de risque considérable pour en développer un également (**velho *et al.*, 2003**).

II-5-2-Facteur environnementaux

- **Age et sexe :** le risque du diabète de type 2 augmente avec l'âge .actuellement, la tranche d'âge la plus touchée par le DT2 est celle de 40 à 59 ans (**haslett *et al.*, 2000**). Les prévalences du diabète ne semblent pas différer chez l'homme et chez la femme lorsqu'on examine les taux standardisés sur l'âge (**Perlemuter *et al.*, 2000**).

- **L'obésité** : l'obésité est un facteur essentiel dans l'apparition du DT2.4/5 des DNDI ont un excès pondéral. Cette obésité est à l'origine de l'insulinorésistance; elle entraîne une sécrétion plus grande de l'insuline, d'où une diminution du nombre des récepteurs (**Simon *et al.*, 2005**).
- **Les mauvaises habitudes alimentaires** : augmentation des apports lipidiques, accroissement des apports caloriques globaux et restriction des apports en fibres, notamment par sous consommation de légumes et fruits (**Halimi., 2005**).
- **Le stress** : le stress psychologique libère des « hormones de stress » (glucagon, catécholamines, hormones de croissance, cortisol ...) qui ont pour effet d'augmenter la glycémie. Il s'agit en générale d'un diabète qui commence avec des glycémies certes élevées, mais n'entraînant pas de symptômes visible. Le stress, en augmentant la glycémie déjà élevée, permet de déclencher ce symptômes, et ainsi de découvrir la présence d'un diabète (**Haslett *et al.*, 2000**).

II-6- Traitement du diabète de type 2

L'objectif du traitement du diabète est de minimiser les conséquences de la maladie de telle sorte qu'elle puisse mener une vie autant que possible normale, le but à court terme est de normaliser la glycémie pour éviter les accidents acédocétosiques, hyper glycémiques. La qualité du contrôle dépend d'une part, de sa coopération en ce qui concerne le régime, la surveillance des urines, l'ajustement des doses d'insulines et la surveillance des signes d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie (**Fattorusso et Ritter, 2006**).

Le but du traitement est d'éviter ou d'atténuer les complications à long terme du diabète, notamment les lésions micro vasculaires et macro vasculaires (**Fattorusso et Ritter, 2006**).

II -6-1.Traitement non médicamenteux

II -6-1-1- Alimentation

Des modifications nutritionnelles peuvent améliorer de nombreux aspects du diabète de Type II. Le conseil principal est de réduire les calories afin d'amener à une diminution du poids. L'amélioration du contrôle glycémique induite par la perte de poids est associée à une réduction de l'Insulino-résistance et à une augmentation de la sensibilité de la cellule β à répondre par une sécrétion d'insuline adaptée à la glycémie (**Benhaddou, 2009**).

II -6-1-2-Activité physique

Un programme d'activité physique régulière peut améliorer la maîtrise de la glycémie, l'efficacité de l'action de l'insuline et la condition physique, en plus de favoriser la perte et le maintien du poids .D'une façon générale, on observe une augmentation des concentrations d'insuline plasmatique lors d'une séance d'exercice d'intensité modérée, entraînant ainsi une augmentation de la production du glucose sanguin et le maintien de celui-ci dans les limites normales. Il a été prouvé récemment que la glycémie ne s'abaisse que très peu à la suite d'une séance d'exercice d'une heure, ou qu'elle ne change pratiquement pas lorsque celle-ci est pratiquée à jeun (**Wilson, 2006**).

II -6-2-Traitement médicamenteux

Les hypoglycémisants oraux sont nécessaires des lors que la diététique et l'activité physique combinées ne suffisent pas, ce qui est habituel (**Vincent *et al.*, 2001**). L'objectif d'un traitement par les antidiabétiques est d'obtenir un taux d'HbA1c inférieur à 6,5%(**Zitoun, 2010**).

II -6-2-1-Antidiabétiques oraux

Ils ne sont utilisés qu'après échec ou insuffisant des mesures hygiéno-diététique. La stratégie consiste en une monothérapie initiale adaptée au profil du patient qui, selon les résultats obtenus, sera progressivement majorée par une thérapie combinée (**Peter Riesch *et al.*, 2002**). Actuellement, on retrouve cinq classes d'agents antidiabétiques oraux que l'on divise en deux groupes : les hypoglycémisants et les antihyperglycémisants (**Levasseur et Patrick, 2002**).

A) Les hypoglycémisants (Augmenter la sécrétion d'insuline)

Les hypoglycémisants se divisent en deux classes : les sulfonylurées et les analogues des méglitinides. Ces médicaments agissent en stimulant la libération d'insuline préformée par le pancréas. La production endogène d'insuline n'est pas augmentée, mais sa sécrétion est accélérée. Ce mécanisme permet de renverser la sécrétion insuffisante d'insuline associée au diabète de type 2, mais ne permet probablement pas de diminuer la résistance à l'insuline (**Levasseur, 2003**).

➤ **Les Sulfamides hypoglycémiant (SH ou Sulfonylurées)**

L'activité hypoglycémiant de certains sulfamides a été mise en évidence en 1942. Le premier sulfamide hypoglycémiant et le Tulbutamide qui a été commercialisée en 1956 (**Frier et al., 2002**). Les sulfonylurées sont les médicaments les plus utilisés pour le traitement du diabète de type II. Le récepteur aux sulfonylurées est une composante du canal ATP dépendant du potassium dans les cellules β du pancréas. La liaison des sulfonylurées conduit à l'inhibition de ces canaux qui modifient le potentiel de repos de la cellule, induisant un influx de calcium et une stimulation de la sécrétion d'insuline (**Ducobu, 2003**). Mais ils peuvent agir aussi par des effets extra pancréatiques, en particulier en réduisant la libération hépatique du glucose et en diminuant la résistance à l'insuline (**Frier et al., 2002**).

Les sulfonylurées sont donc uniquement utiles chez les patients qui ont encore une fonction résiduelle des cellules β (**Ducobu, 2003**). L'effet hypoglycémique des SH est rapide et efficace, et permet une diminution absolue de 1 à 1,5% de HbA1c (**Girard et al., 2007**).

(Figure04)

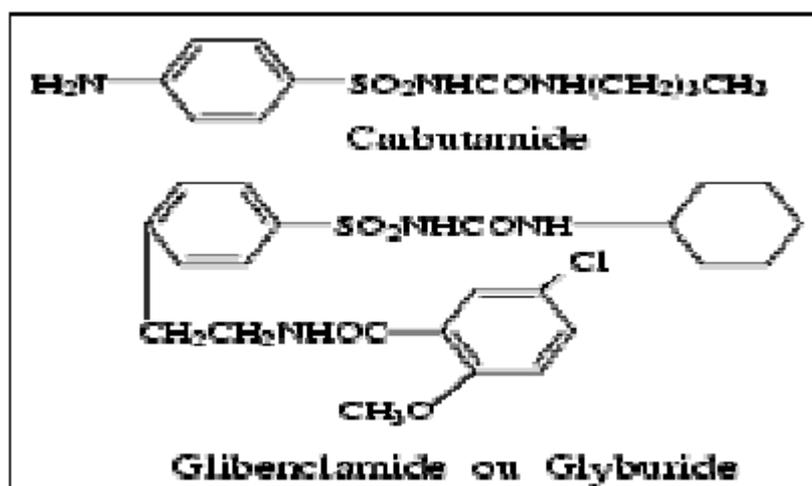


Figure05: Structure moléculaires des sulfamides hypoglycémiant (Glibenclamide ou Glyburide) (**Allain, 2008**).

➤ **Les analogues des méglitinides (MGT) (répaglinide et natéglinide) :**

Ce sont des médicaments hypoglycémiant, de très courte durée d'action et leur action réduit le risque Hypoglycémique. Utilisés soit seuls, soit en combinaison.

Ils sont différents structurellement des sulfonylurées (**Ducobu, 2003**). Ils amènent à la fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants en se fixant sur le même récepteur, mais dans un site de liaison distinct de ce lui des autres sulfamides (**Reumont et Buyschaert ; 2002**). Ils se fixent avec une très grande affinité et se détachent très rapidement de leur liaison. Ceci explique qu'ils stimulent plus vite la sécrétion d'insuline pendant un temps plus court ((**Renstrom et al., 2002**).

B) les antihyperglycémiant (Augmenter la sensibilité à l'insuline) :

Contrairement aux hypoglycémiant qui diminuent la glycémie, les antihyperglycémiant exercent leur action antidiabétique en empêchant la glycémie d'augmenter sans toute fois la faire chuter (**Passa, 2002**).

➤ **Les biguanides :**

Les biguanides représentent une des classes pharmacologiques d'antidiabétiques oraux qui agissent en luttant contre l'insulino-résistance (**Isnard, 1998**). La metformine (Glucophage®) est le seul biguanide qui est actuellement disponible (**Ducobu, 2003**). Ils sont utilisés depuis les années 50. Contrairement aux sulfamides hypoglycémiant, les biguanides n'ont aucune action insulino-sécrétrice. Ils sont utilisés chez les DNID obèses et non obèses lorsque l'équilibre glycémique n'a pu être obtenu avec un régime bien suivi. C'est pour cela qu'ils peuvent être indiqués soit en première intention, ou après échec des sulfamides hypoglycémiant, ou en association avec ces derniers (**Isnard, 1998**). Ils agissent principalement en augmentant l'action de l'insuline au niveau du foie et en diminuant ainsi la production hépatique de glucose. Ils sont contre indiqué en cas d'insuffisance rénale, même modérée (créatine plasmatique ≥ 15 mg/l), et chez les sujets très âgés à la fonction cardiaque ou hépatique altérée. En début de traitement, les biguanides sont associés, dans 15 à 20 % des cas, à des troubles digestifs à type de diarrhée dont le malade doit être prévenu ; habituellement, ces troubles disparaissent malgré la poursuite du traitement (**Passa, 2002**).

(Figure 05)

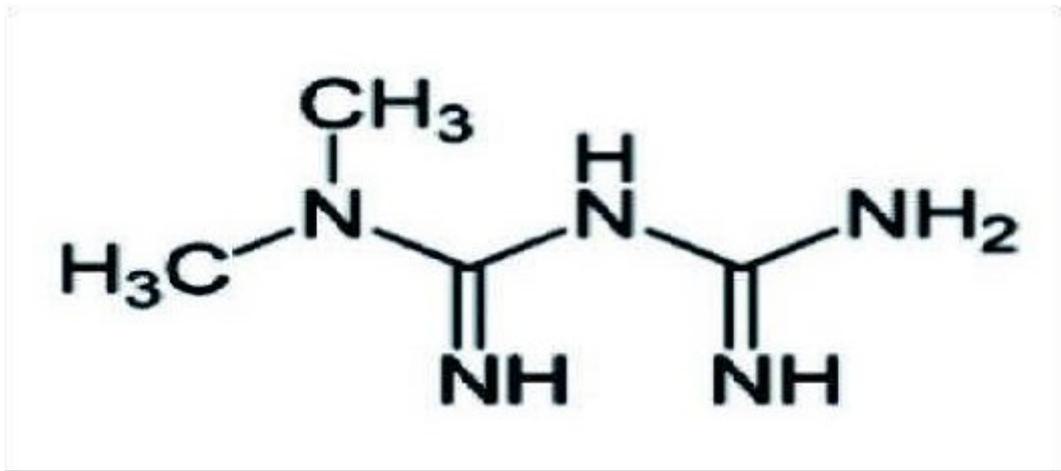


Figure05: Structure moléculaire de la metformine (chlorhydrate de N, N-diméthyle biguanide) (Allain, 2008).

➤ **Les inhibiteurs de α glucosidase (IAG) (acarbose) :**

Ce produit, récemment introduit en Amérique du nord, a peu d'effet sur la glycémie à jeun mais s'avère efficace pour réduire l'hyperglycémie postprandiale en Conformité avec son mécanisme d'action, qui consiste à ralentir l'absorption intestinal du glucose. Outre son efficacité à réduire l'HbA1C, ce médicament n'induit pas de prise de poids et n'est pas absorbé dans le sang. Toute fois l'observation du patient au traitement est plus faible que pour les autres hypoglycémiant oraux, en raison de l'augmentation des gazes intestinaux qu'il provoque. Cet effet indésirable peut être atténué en débutant le traitement à très faible doses (25milligrammes, 1fois par jour) et en augmentant celle-ci de façon très progressive (de 25 mg par semaine, par exemple) (Chiasson *et al.*, 2002).

(Figure 06)

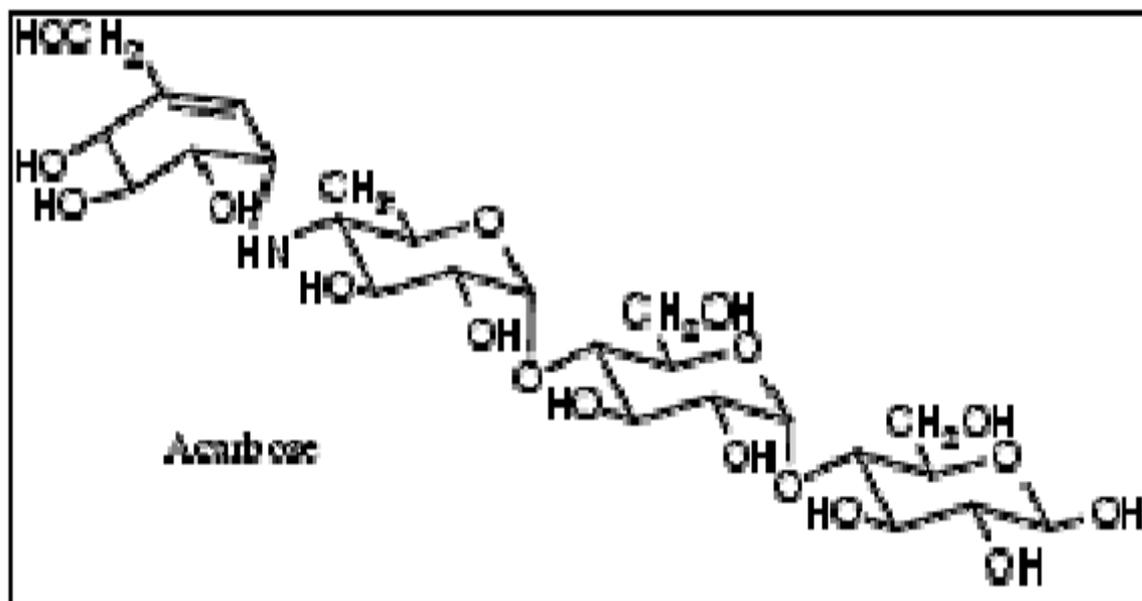


Figure06 : Structure moléculaire de l'acarbose (Higues, 2003).

➤ **Thiazolidinedione (TZD) ou glitazones:**

Les glitazones sont des antidiabétiques oraux de la famille des Thiazolidinedione qui sont indiqués dans le traitement du diabète de type II. Retirés du marché européen pour ses effets secondaires graves et son risque carcinogène (Allain, 2008). Ces médicaments agissent comme des Insulinosensibilisateurs du tissu adipeux, musculaire et hépatique par son action agoniste des PPAR γ et Améliorent le fonctionnement des cellules β et augmentent l'utilisation périphérique du glucose, il intervient aussi dans :

- ✓ Diminution des triglycérides plasmatiques et de l'acide gras libre circulante, augmentation du HDL cholestérol
- ✓ Diminution de la production hépatique de glucose (Haslett et al., 2000).

Ces médicaments présentent un mécanisme d'action : ils activent des récepteurs nucléaires, les PPAR γ (Peroxisomes Proliferator Activated Receptors) et diminuent ainsi la résistance tissulaire à l'insuline. Ils sont indiqués dans diabète de type II en association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant (Marcelcave, 2010).

(Figure 07)

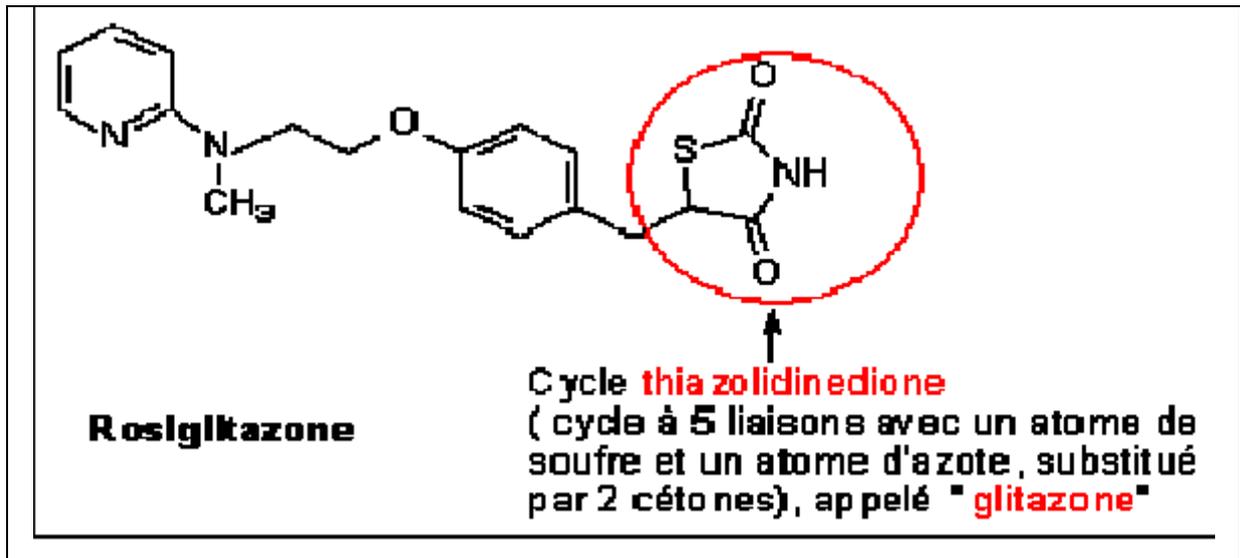


Figure07: Structure moléculaire de la Glitazone (Allain, 2008).

II-6-3-Les site d'action des antidiabétiques oraux : (Figure 08)

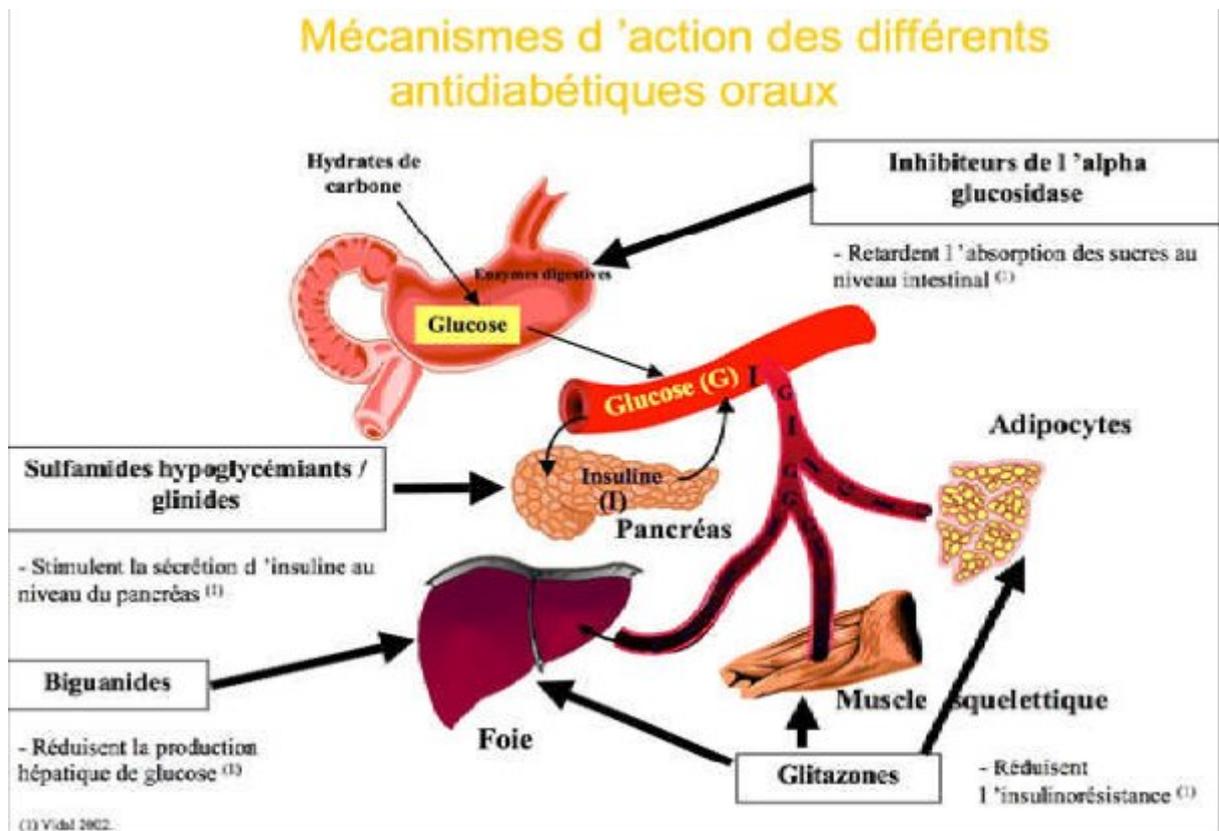


Figure08: Les différents sites d'action des antidiabétiques oraux (Dehayem, 2003).

II-7- Insulinothérapie :

Une insulinothérapie est fréquemment proposée chez le diabétique âgé de type 2 du fait des limites à l'utilisation des antidiabétiques oraux (**Wolffenbuttel et al., 1996**).

Les spécificités sont davantage liées aux difficultés pratiques de l'insulinothérapie, partiellement aplanies par le recours aux stylos injecteurs et seringues pré remplies (**Coscelli et al., 1995**), qu'à des modifications de la pharmacocinétique des insulines liées à l'âge bien qu'elle soit parfois problématique (contraintes des injections, changement des habitudes alimentaires ou des horaires,...) et qu'elle soit parfois vécue comme le signe d'une gravité extrême de la maladie, l'insulinothérapie présente des avantages indéniables chez le sujet âgé:

- ✓ Amélioration du bien-être, particulièrement de l'asthénie et de la perte de poids liées au déséquilibre glycémique
- ✓ réduction des prises médicamenteuses orales
- ✓ surveillance globale du patient à domicile assurée par le passage régulier de l'infirmière

L'insulinothérapie est ainsi souvent préférable à un traitement oral à fortes doses, à la fois sur le plan des risques encourus par le patient que de sa qualité de vie (**Constans et al., 1996**)

III 8- Les antidiabétiques : de l'efficacité à la toxicité

Généralement, tous ces agents antidiabétiques causent différents effets secondaires qui varient selon la classe et la génération du médicament (**Marles et Farnsworth, 1994**).

Précisément, les sulfamides provoquent un état d'hypoglycémie, cet effet est considéré comme principal (**Dey et al., 2002**) à côté de l'hyponatrémie, l'hépatite, les atteintes hématologiques, l'éventuelle réaction dermatologique (**Marles et Farnsworth, 1994**), ainsi qu'un gain de poids dû à l'hyper insulinémie (**Dey et al., 2002**).

A cause de leurs effets secondaires très graves, certains Biguanides ont été éliminés du marché. La metformine, le biguanide le plus commercialisé dans le monde, n'est plus disponible aux Etats Unies car il provoque des états d'acidose lactique (**Marles et Farnsworth, 1994**), fatigues, nausées ainsi qu'une toxicité rénale (**Dey et al., 2002**).

Similairement, les autres antidiabétiques oraux ne sont pas sans effets secondaires. L'acarbose, un médicament de la classe des inhibiteurs des alpha-glucosidases présente divers effets secondaires, principalement : les gaz, le ballonnement et la diarrhée (**Dey et al., 2002**).

Effectivement, tous les antidiabétiques oraux provoquent des effets secondaires néfastes pour le patient diabétique, ce qui complique le traitement et accroît la souffrance des malades (**Dey et al., 2002**).

II -9- Avenir du traitement de la maladie

Pour diminuer la souffrance des diabétiques de nouvelles solutions font l'objet de recherches, à savoir : transplantation des Ilots (**Barrou et al., 2004**), l'insuline administrée par voie nasale ou à travers l'oeil, les analogues de l'insuline pouvant être pris par voie orale et les agents bloquant les dommages de l'auto-immunité (**Dirckx, 1998**), en parallèle, la recherche de nouvelles substances à partir des plantes constitue une étape substantielle dans le développement de nouveaux médicaments (**Schauemberg et al., 2005**).

III-1) Historique :

Les plantes médicinales ont été employées pendant des siècles comme remèdes pour les maladies humaines parce qu'elles contiennent des composants de valeur thérapeutique. Récemment, l'acceptation de la médecine traditionnelle comme forme alternative de santé et le développement de la résistance microbienne aux antibiotiques disponibles a mené des auteurs à étudier l'activité antimicrobienne des plantes médicinales (**Nostro et al., 2000**), et en raison d'une conscience, beaucoup cherchent les remèdes normaux sans effets secondaires et bien sûr coût élevé de médecine conventionnelle (**Schnaubelt, 1998**).

Depuis toujours les plantes ont constitué la source majeure de médicaments grâce à la richesse de ce qu'on appelle le *métabolisme secondaire*. Cependant, l'homme n'a découvert les vertus bénéfiques des plantes que par une approche progressive, facilitée par l'organisation des rapports sociaux, en particulier à (**8000 ans av ; j.c**). L'observation liée à l'expérience et la transmission des informations glanées au cours du temps font que certains hommes deviennent capables de poser un diagnostic, de retrouver la plante qui soigne et finalement de guérir le malade (**fouché et al., 2000**).

En Chine et en Inde, à travers les siècles, le savoir concernant les plantes s'est organisé, documenté et a été transmis de génération en génération. Aujourd'hui, le recours à la médecine par les plantes connaît un regain d'intérêt dans les pays occidentaux, particulièrement pour traiter les déséquilibres entraînés par la vie moderne, qu'il s'agisse du stress ou des problèmes de poids (**Dweck, 2002**).

Dans plusieurs pays en voie de développement, une grande partie de la population fait confiance à des médecins traditionnels et à leurs collections de plantes médicinales pour les soigner. Les plantes médicinales ont eu une infinie diversité d'emplois, à signaler le domaine thérapeutique, alimentaire, cosmétique, industriel, etc (**Benayad, 2008**).

De nos jours, les progrès de la biochimie et de l'analyse organique et pharmacologique, ainsi que de la physiologie végétale, ont permis de commencer un tri rationnel dans la masse des actions attribuées aux plantes, détruisant certaines légendes, mais établissant solidement certains usages anciens (**fouché et al., 2000**). On estime que 80% de la population mondiale font recourt à la médecine traditionnelle, un chiffre qui permet de se rendre compte de son importance (**Nostro et al., 2000**).

L'utilisation correcte des plantes dans des buts médicaux exige de se documenter au moyen d'ouvrages sérieux en vue de l'identification correcte des plantes et de la confirmation de leurs propriétés (**fouché et al., 2000**).

III-2)-Généralités :

III-2-1) Définition :

On appelle plante médicinale toute une plante renfermant un ou plusieurs principes actifs capable de prévenir, soulager ou guérir des maladies. Certaines plantes contenant toute une gamme de matières efficaces peuvent avoir des actions très différentes suivant leur préparation (**Schauenberg et paris, 2006**).

Une plantes est dite médicinale lorsque " au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses " (**Bruneton, 2008**).

Les plantes médicinales sont comme leur nom l'indique surtout utilisées en médecine et en pharmacie mais aussi en aromathérapie (qui est l'utilisation des huiles essentielles pour se soigner), en cosmétique, pour éloigner les moustiques, et même dans l'industrie où certaines plantes sont utilisées en extraits comme désodorisants (**Bahorun, 1997**).

L'OMS considère comme " plante médicinale " tout végétal contenant, dans l'un ou plusieurs de ses organes, des substances pouvant être utilisées à des fins thérapeutiques, ou qui sont précurseurs dans la synthèse chimico-pharmaceutique (**Rahman et al ., 2001**).

III-2-2) Les formes de préparation et les voies d'administration des plantes:

A- Formes de préparation :

Pour produire une préparation, on commence généralement par moudre les parties de la plante qui ont des propriétés médicinales. La matière végétale ainsi moulue est appelée macérât. Selon le type de plante, ce dernier peut être séché avant d'être moulu. On trempe ensuite le macérât dans un liquide pour en extraire les ingrédients actifs. Ce liquide est appelé solvant. Il existe plusieurs méthodes pour effectuer cette opération. (**Rahman et al ., 2001**).

a) la décoction :

Macérât : généralement des racines et de l'écorce

Solvant : eau

On fabrique les décoctions en mélangeant le macérât et le solvant à température ambiante. On chauffe ensuite lentement le mélange ou on le fait bouillir pendant un laps de temps variable, est on obtient un décoctée (**Dakuyo, 2004**).

b) l'infusion :

Macérât : habituellement des feuilles ou des fleurs séchées

Solvant : eau

On fait une infusion en versant de l'eau bouillante ou presque bouillante sur le macérât séché. Le thé est probablement l'une des formes d'infusion les plus connues. On peut laisser reposer l'infusion sous un couvercle de quelques minutes à plusieurs heures, selon la plante qu'on emploie et la force que l'on désire obtenir (**Dakuyo, 2004**).

c) Macération aqueuse :

On maintient la plante médicinale fragmentée dans l'eau froide, au frais, pendant 12 à 24 heures, on remue de temps en temps, on filtre, à utiliser dans les 6 heures. La macération : elle consiste à mettre en contact les matières végétales avec le liquide d'extraction à la température ambiante, on obtient un macérée (**Dakuyo, 2004**).

B- Les voies d'administrations :

Pour ces modes de préparation, il existe plusieurs méthodes d'utilisation :

- La voie orale : c'est la voie la plus utilisée.
- Lotion : à application sur la peau.
- Inhalation : des vapeurs chaudes émanant du liquide de préparation (**Dakuyo, 2004**).

III-2-3) Intérêt d'étude des plantes médicinales

Les plantes ont été et sont toujours connues comme étant une source importante de médicaments. Elles sont en mesure de soigner des maladies simples comme le rhume, ou d'en prévenir de plus importantes comme l'ulcère, la migraine, l'infarctus en plus de certaines allergies ou affections (**Iserin 2001**).

En effet, l'industrie pharmaceutique moderne s'appuie largement sur la diversité des métabolites secondaires des végétaux pour trouver de nouvelles molécules aux propriétés biologiques inédites.

Les plantes sont extrêmement complexes du point de vue de leur composition chimique. On estime qu'elles sont formées de plusieurs milliers de constituants différents, dont quelques-uns seulement (ou parfois un seul) sont (ou est) responsable(s) de l'effet thérapeutique ou de l'effet toxique. Il est donc indispensable de connaître les principes actifs des plantes médicinales afin d'étudier leur efficacité, leur mode d'action et bien entendu leurs effets secondaires sur la santé humaine (**Massika, 2010**).

III-3) Métabolites secondaires :

Une des originalités majeures des végétaux réside dans leur capacité à produire des substances naturelles très diversifiées. En effet, à côté des métabolites primaires (glucides, protéides, lipides, acides nucléiques), ils accumulent fréquemment des métabolites dits « secondaires ». Ces derniers sont indispensables à la nutrition, ils assurent la croissance, le développement d'un organisme (**Macheix *et al.*, 2005**).

Les métabolites secondaires sont plus spécifiques aux plantes, bactéries et champignons. On les retrouve dans des compartiments particuliers ou à des moments précis de la vie. Contrairement aux métabolites primaires, ils ne participent pas directement à l'assimilation des nutriments et donc, au développement de la plante. Cependant, ces composés ne sont pas totalement différents des métabolites primaires. En effet, ils dérivent des mêmes voies de biosynthèse et certains, comme la chlorophylle et la lignine ont des fonctions indispensables pour la croissance de la plante, ils pourraient donc faire partie des métabolites primaires. Ils ont des rôles très variés. Ils peuvent servir de défense (sécrétions amères ou toxiques pour les prédateurs) ou au contraire, attirer certaines espèces ayant des rôles bénéfiques (pollinisateurs), ou ils participent à des réponses allélopathiques (compétition entre les plantes pour la germination et croissance).

Ils peuvent également permettre la communication entre les plantes, par des messages d'alerte par exemple, ou faire partie de la structure de la plante (tanins et lignine) (**Ronand, 2011**).

On peut identifier trois types de métabolites secondaires:

A) Les terpénoïdes : Les terpénoïdes sont des molécules à nombre de carbones multiple de 5, et dont le précurseur est l'isopentényl diphosphate ou IPP. Ce sont des lipides synthétisés à partir de l'acétyl-CoA, ce sont donc des molécules hydrophobes. Il existe 20 000 molécules connues avec comme motif commun cette base isoprène. Les terpénoïdes sont stockés dans les vacuoles au niveau de l'écorce, des épines, des racines ou encore des feuilles. On en retrouve également dans le latex (**Ronand, 2011**).

B) Les alcaloïdes : Les alcaloïdes sont les principaux composants du métabolisme secondaire, formant un groupe très large. Il en existe environ 12000 répertoriés à ce jour. Ce sont des produits d'origine végétale souvent basiques (goût amer) et plutôt hydrophiles. Les alcaloïdes sont des hétérocycles, ils possèdent presque tous une molécule d'azote (-N-) qui les rend pharmaceutiquement très actifs (**Zargari, 1982 ; Bisset, 1994**). Les principaux précurseurs sont des acides aminés simples comme la tyrosine (Tyr), le tryptophane (trp), l'arginine (Arg) ou la lysine (lys). Ils sont stockés dans les cellules végétales au niveau des vacuoles. Ils possèdent de nombreuses propriétés pour la plante et des actions physiologiques et thérapeutiques à faibles doses. Ils deviennent cependant très toxiques à fortes doses, jouant un rôle de défense et sont également utilisés en médecine et en pharmacie (**DJABOU, 2006 ; Benhad-do, 2009**).

C) Les Composés phénoliques :

Les composés phénoliques ou polyphénols sont des métabolites secondaires d'origine végétale, qui constituent l'un des groupes les plus abondants des métabolites. Ce sont des molécules caractérisés par la présence d'un cycle aromatiques constituées d'un groupement phényle (C6) et d'un hydroxyle (-OH) (**Ronard, 2011**). Il en existe plus de 8000 structures présentes dans tous les organes de la plante (**Bahrone et al., 2009**). On peut nommer dans cette famille les tanins, les coumarines, la lignine ou encore les flavonoïdes. Ces composés sont typiques des plantes vasculaires et ont colonisés l'environnement aérien (**Beta et al.,2005**).

La plupart de ces composés phénoliques dérivent d'acides aminés aromatiques : la tyrosine et la phénylalanine (**Ronand, 2011**).

III-4-) Phytothérapie :

Comme son nom l'indique, la phytothérapie, c'est l'art d'utiliser les plantes (**Dakuyo, 2004**). Elle est une pratique traditionnelle, parfois très ancienne basée sur l'utilisation de plantes selon les vertus découvertes empiriquement. La phytothérapie ne s'oppose pas aux autres thérapies, elle augmente l'efficacité d'un traitement ou atténue ses effets secondaires (**Dakuyo, 2004**). Selon l'OMS, cette phytothérapie est considérée comme une médecine traditionnelle et encore massivement employée dans certains pays dont les pays en voie de développement. C'est une médecine non conventionnelle du fait de l'absence d'étude clinique (**Awa, 2003**).

III-4-1) Phytothérapies antidiabétiques :

La médecine traditionnelle reste encore le principal recours pour une majeure partie de la population mondiale face à la maladie pour des raisons d'ordre socioculturel, socioéconomique et sanitaire (**Gilani et al ., 2005 ; Harding, 2005**).

La phytothérapie antidiabétique connaît à ce jour un essor important du fait de la découverte de plus en plus croissante d'extraits de plantes efficaces dans le traitement du diabète. L'utilisation d'extraits de plantes est une pratique courante en médecine traditionnelle africaine. Plusieurs familles possèdent des plantes dont l'activité antidiabétique a été prouvée. Par exemple, la famille des **Curcubitacées** avec **Momordica charantia** qui a fait l'objet de plusieurs études ; celles des **Liliacées** avec **Allium cepa** dont l'étude a été très poussée (**Awa, 2003**).

Des études récentes ont permis de découvrir un certain nombre de plantes qui agissent dès le tube digestif sur l'absorption du sucre au niveau de la barrière intestinale (**Ali et al., 2006 ; Goetz,2007 ; Meddah et al .,2009**).

L'évaluation de cette source naturelle des composés hypoglycémifiants, constitue une voie de recherche pour le développement de nouveaux antidiabétiques (**Houcher et al., 2007**).

III-5) Les plantes les plus utilisés pour soigner le diabète de type 2 et leurs sites d'action

Les plantes médicinales sont employées pour le contrôle du diabète dans beaucoup de pays. L'inventaire et la sélection des plantes médicinales et des produits naturels utilisés dans la pharmacopée traditionnelle s'imposent afin de vérifier expérimentalement certaines indications thérapeutiques qui peuvent éventuellement présenter un intérêt pour la médecine moderne toujours sollicitant en matière de substances actives nouvelles.

Environ 1200 plantes, couvrant 725 genres différents et 183 familles de plantes dans le monde sont jugées bénéfiques pour les diabétiques et utilisées à travers le monde. La plupart d'entre elles auraient des propriétés hypoglycémiantes, mais la plupart du temps, ces affirmations sont isolées et peu d'entre elles ont fait l'objet d'une vérification scientifique.

En effet des études ont démontré et confirmé l'activité hypoglycémique de plusieurs plantes chez différents modèles animaux, les mécanismes et l'activité hypoglycémique de certaines plantes ont été étudiés et élucidés.

Ainsi les plantes médicinales sont une ressource potentielle des agents antidiabétiques même si elles ne semblent pas pouvoir produire un substitut oral efficace d'origine botanique pour l'insuline (Mahdavi, *et al*, 2008).

III-5-1) Les plantes inhibitrices des α -glucosidases :

Les α -glucosidases sont des enzymes présentes dans la bordure en brosse de l'intestin et elles libèrent le glucose à partir des disaccharides. Les inhibiteurs des α -glucosidases ralentissent l'hydrolyse de ces sucres et donc l'absorption du glucose.

Cela permet de diminuer la glycémie post prandiale, permettant d'éviter les pics glycémiques post prandiaux. Des ballonnements et des diarrhées peuvent se produire suite à l'augmentation de la fermentation des sucres par les bactéries intestinales et sont les principaux effets indésirables retrouvés. Deux inhibiteurs d' α -glucosidases sont utilisés dans le traitement du diabète de type 2 : l'acarbose commercialisée sous le nom de GLUCOR et le miglitol commercialisé sous le nom de DIASTABOL (Ferlié, 2011).

III-5-2) Cible pharmacologique des PPAR γ :

PPAR γ ce sont des récepteurs nucléaires de ligands non stéroïdiens. Les récepteurs PPAR sont actifs sous forme d'hétéros dimères. Sous cette forme, quand le ligand agoniste se fixe sur le récepteur augmente la synthèse d'un certain nombre de protéines responsables des signaux insuliniques, et du transport du glucose vers le milieu intracellulaire via le PPAR γ (Ferlié, 2011).

III-5-3) Cible pharmacologique des GLUT-4 :

Pour entrer dans le cytosol cellulaire, le glucose utilise des transporteurs spéciaux les transporteurs de glucose (GLUT). Ils sont de nature protéique et transfèrent le glucose suivant un gradient de concentration à l'intérieur des cellules. Parmi ces transporteurs, le transporteur GLUT-4 se trouve dans les adipocytes et les cellules musculaires. Il est stocké dans des vésicules dans le cytosol (au niveau de la membrane cellulaire). Quand la concentration de glucose est élevé dans le sang, le taux d'insuline s'élève également. L'insuline induit la translocation des vésicules contenant GLUT-4 vers la membrane cellulaire où le transporteur devient fonctionnel. GLUT-4 est donc insulino-dépendant. Ceci est très logique, car la haute concentration sanguine de glucose après un repas, peut alors diminuer et le glucose se transforme en glycogène dans le muscle squelettique, ou en triglycérides dans le tissu adipeux (Ferlié, 2011).

III-5-4) Cible pharmacologique des PTP1B :

La PTP1B est la protéine tyrosine phosphatase 1B. Elle intervient au niveau du récepteur de l'insuline et de ses substrats. En effet, la liaison de l'insuline à son récepteur au niveau de la sous-unité α , déclenche une autophosphorylation de la chaîne β , via une tyrosine kinase intrinsèque, sur des résidus tyrosine, ce qui déclenche une cascade de phosphorylations de divers substrats (IRS = substrats du récepteur de l'insuline) également sur des tyrosines.

Il existe plusieurs IRS comme IRS1, IRS2, la PI3K (kinase phosphatidylinositol-triphosphate) et la protéine kinase B (PKB). La transduction du signal est arrêtée par déphosphorylation de l'IR (récepteur de l'insuline) et de ses substrats par la PTP1B. D'ailleurs, des souris dont la PTP1B a été inactivée présentent une augmentation de leur sensibilité à l'insuline et donc de leur tolérance au glucose, même lorsque celles-ci sont soumises à un régime riche en graisse. Et ce, de par le fait que l'action normale de l'insuline est d'augmenter la synthèse du glycogène, le transport du glucose, la lipogénèse. L'effet net sur le métabolisme glucidique est une production hépatique réduite, alors que l'utilisation du glucose périphérique est élevée. L'intérêt dans la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2

est d'inhiber la PTP1B pour permettre la poursuite de la voie de signalisation de l'insuline (Ferlié, 2011).

III-6) Etude de quelques Plantes hypoglycémiantes :

La phytothérapie antidiabétique connaît à se jour un essor important du fait de la découverte de plus en plus croissant d'extrait de plantes efficace dans le traitement du diabète (Mbodj, 2003).

III-6-1) *Allium sativum* (Ail) :

L'ail, *Allium sativum* (figure 09) : appartient à la famille des (Liliaceae), c'est une plante traditionnellement utilisée dans l'alimentation humaine, mais aussi pour ses propriétés médicinales. Généralement, le principe actif n'est soit pas déterminé, soit attribué à la présence de composés soufrés tels que l'alliine, l'allicine ou l'ajoène. Outre ces composés, l'ail renferme également des substances stéroïdiques, parmi lesquelles les saponines, également connues pour présenter de telles propriétés. Nous avons par conséquent cherché à étudier plus particulièrement ces métabolites dans le bulbe d'ail (Shalaby, 2006).

(Figure 09)



Figure 09 : photo de Caïeux et Tête d'ail rose de Lautrec frais

- **Nom courant** : L'ail
- **Nom vernaculaire** : Tiskerth
- **Nom scientifique** : *Allium sativum*
- **Partie utilisée** : le bulbe (la tête d'ail).

(Wichtl et Auton, 2003).

- **Mode d'utilisation** : consommer en grande quantité l'ail crue (Wichtl et Auton, 2003).

➤ **Activité hypoglycémiant:**

1-Des tests in vitro révèlent que cet extrait présente d'allium sativum présente une activité hypoglycémiant et qu'il provoque une stimulation de la sécrétion d'insuline chez des pancréas isolés de rat (**Mzard et al., 1993**).

2-Des tests réalisés sur des rats blancs (Wistar) montre qu'un traitement avec un extrait aqueux du bulbe d'ail à différentes concentration selon 3 voies d'administration, voie orale, voie intrapéritonéale et intraveineuse permis d'atténuer les pics hyperglycémiques chez les rats rendus diabétiques par injection de streptozotocine. Comparés à certain antidiabétique oral, l'ail semble avoir un effet Sulfamide-like (**Chaabani, 1991**).

3- L'ail aide à augmenter le taux d'insuline et assure un meilleur stockage du glycogène hépatique et ce en raison de l'un de ses composants soufrés, le S-allyle cystéine.

En effet, son administration diminue significativement la lipidémie, la glycémie ainsi que certaines activités enzymatiques du sang telles que la Phosphatase acide, la Lactate déshydrogénase et la Glucose-6-phosphatase (**Meddeb, 2008**).

III-6-2-Allium cepa (Oignon) :

L'oignon, *allium cepa*, (figure10) de la famille des Alliaceés est couramment utilisé en médecine traditionnelle pour combattre les infections, réduire le taux de cholestérol et contre le diabète. L'oignon renferme de la vitamine C et des sels minéraux (dont un taux intéressant de K).Il contient également des flavonoïdes aux propriétés antioxydant comme les créatines et des composées protéiques dont les acides aminés soufrés (**Messioen et al., 1981**).

(Figure 10)



Figure 10 : photo présentant le bulbe et la fleur d'*Allium cepa*.

- **L'oignon :**
- **Nom courant :** L'oignon
- **Nom vernaculaire :** Lebsal
- **Nom scientifique :** *Allium cepa*
- **La partie utilisée :** la tête de l'oignon

(Benoît, 1998).

Mode d'utilisation : Consommation de grande quantité d'oignon crue **(La rousse, 2001)**

- **Activité hypoglycémiante:**

L'extrait d'allium cepa est très riche en composés soufrés qui sont des molécules actives, le composé actif qui provoque cette activité hypoglycémiante et la fraction extraite de l'éther éthylique. A fin de prouver cette activité hypoglycémiante une expérience a été réalisée avec des rats rendus diabétiques par l'alloxane. L'administration d'une dose 1ml de jus de d'oignon par voie oral quotidiennement pendant (04) semaines chez des rats diabétiques a provoqué :

1- Une diminution du taux de glucose, d'urée, de créatinine et de la bilirubine dans le plasma des rats diabétiques. Par rapport au groupe témoin.

2- Une augmentation de la concentration de L'Aspartate aminotransférase (AST), alanine aminotransférase (ALT), la lactate déshydrogénase (LDH), et des phosphatases alcalines et acides, qui sont des enzymes qui catalysent différentes voies du métabolisme du glucose dans le plasma et les testicules de rats diabétiques par rapport au groupe témoin.

3- Une augmentation de la concentration de substances réactives acide thiobarbiturique et l'activité de la glutathion S-transférase dans le plasma, le foie, les testicules, le cerveau et les reins de ces derniers. Les présents résultats ont montré que les jus d'oignon exercent des effets antioxydants et anti-hyperglycémiques **(Demerdash, 2005).**

III-6-3- Nigella Sativa :

Nigella sativa de la famille des renonculacées comprend une trentaine de genres et environ 1200 espèces. Originaires d'Asie occidentale, *Nigella. Sativa* est une plante herbacée, annuelle, à tige dressée, côtelée, anguleuse et rameuse d'une soixantaine de centimètres de hauteur, portant des feuilles inférieures pétiolées et des feuilles supérieures sessiles. Les graines de Nigelles contiennent des quantités importantes de matière grasse, des protéines, polysaccharides, et des quantités non négligeables d'autres composants comme: les flavonoïdes, tanins, saponines, alcaloïdes, minéraux **(Nergiz et Otlis, 1993).**

(Figure 11)



Figure 11 : photo présentant la fleur et la graine de *N. Sativa*

- **Nigella Sativa**
- **Nom courant** : Comin noir
- **Nom vernaculaire** : Sanoj
- **Nom scientifique**: *Nigella Sativa L*
- **Partie utilisée** : les graines

Mode d'utilisation : consommer la graine noire (Larousse, 2001).

- **Activité hypoglycémiant de *Nigella. Sativa*** :

Le traitement avec diverses préparations de *Nigella. Sativa* engendre systématiquement une diminution de la glycémie chez différents modèles animaux. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer cette activité hypoglycémiant. Certains de ces mécanismes, telle l'implication de l'insuline, demeurent sujets de controverse. Ainsi, chez le lapin rendu diabétique par l'alloxane, *N. saliva* présente une action hypoglycémiant. Selon les mêmes auteurs, cet effet serait indépendant des mécanismes insuliniques puisque l'amélioration de la glycémie n'était pas accompagnée par des modifications de l'insulinémie. D'autres études effectuées chez le rat des sables (*Psammomys obesus*) ont montré que le niveau plasmatique de l'insuline pourrait être réduit par le traitement oral par l'extrait aqueux des graines de *Nigella. Sativa*. Par opposition, d'autres études ont montré que l'effet hypoglycémiant de *N. sativa* pourrait être lié à une augmentation du niveau d'insuline dans le sang.

De même, les études de la sécrétion d'insuline à l'aide de modèles *in vitro* ont aussi donné des résultats contradictoires.

Récemment plusieurs chercheurs ont démontré que *Nigella Sativa* peut :

- 1-Inhibe l'absorption intestinale de glucose chez le rat. Ce qui pourrait participer à la réduction de la glycémie, surtout en période postprandiale.
- 2-L'inhibition de la gluconéogenèse hépatique
- 3-La fraction non glucidique (éthanol) augmente de la sécrétion d'insuline dans les îlots de Langerhans isolés
- 4-Stimule la captation du glucose basale dans les cellules musculaires squelettiques et les adipocytes
- 5- Favorise la lactation, et régularise le cycle menstruel (**Zahoor *et al.*, 2004**).

III-6-4- *Punica granatum* (grenadier) :

Punica granatum (figure 12) de la famille des Lythraceae, est un arbre ou arbuste buissonnant de 2 à 5 m de hauteur, légèrement épineux, au feuillage caduc et au tronc tortueux. Il croît majoritairement dans toute la région méditerranéenne, de façon subspontanée ou cultivée.

(Figure 12)



Figure 12 : photo de Fleurs et grenade de *Punica granatum*

- **Grenadier**
- **Nom courant** : grenadier
- **Nom vernaculaire** : Eremane
- **Nom scientifique** : *pygeum africanum*
- **Partie utilisée** : peluche de grenadier
- **Mode d'utilisation** : décoction des peluche de grenadier et prendre a volonté (**Goetz P, 2007**).

➤ **Activité hypoglycémiante:**

Les fleurs de grenadiers contiennent du tanin mais en moins grande quantité que les autres parties de cet arbuste. Elles sont, depuis longtemps, reconnues par les médecines ayurvédique et unani (Indes), médecines vieilles de plus de 5000 ans, pour leur action sur le diabète. C'est pourquoi, depuis quelques années, des études sont réalisées sur ces fleurs, afin de déterminer scientifiquement si elles possèdent de réels pouvoirs hypoglycémiants (**Jafri, Aslam ; et al., 2000**).

➤ **Activité inhibitrice des α -glucosidases intestinales :**

Une étude plus récente, datant de 2005, et réalisée par une équipe de chercheurs australiens, compare des extraits éthanolique de fleurs de grenadier à l'action de L'acarbose, chez des souris alimentées en saccharose ou en glucose. L'acarbose est une molécule utilisée dans le traitement du diabète et commercialisé en France sous la spécialité Glucor®. Il s'agit d'un inhibiteur des α -glucosidases intestinales, enzymes responsables de la dégradation de sucres complexes (amidon, saccharose), en molécules plus petites telles que le glucose, capables de traverser la barrière intestinale pour passer dans le sang. L'acarbose ralentit la dégradation des sucres complexes et donc le passage du glucose dans le sang. Il atténue ainsi l'élévation de la glycémie après le repas, réduisant le pic post-prandial.

Dans le cas de souris alimentées avec du saccharose, disaccharide associant une molécule de glucose et une molécule de fructose, l'administration de différentes concentrations d'extraits de fleurs de grenadier, entraîne une nette diminution, de 14 à 20% du pic post-prandial, en comparaison à des souris non-complémentées. L'administration d'acarbose montre les mêmes effets mais moins marqués, réduisant d'environ 10% seulement la glycémie.

Il semble donc que les extraits éthanolique de fleurs de grenadier agissent sur la glycémie post-prandial par un mécanisme similaire à l'acarbose, inhibiteur des α -glucosidases. Ils permettent ainsi d'écarter le pic post-prandial. Les extraits de fleurs de grenadier paraissent même être plus puissants que l'acarbose. Néanmoins, des études chez l'homme doivent être réalisées avant d'envisager utiliser les extraits de fleurs de grenadier comme traitement du diabète. En effet, ces extraits doivent démontrer leur efficacité sur les α -glucosidases humaines (**Elodie, 2009**).

➤ **Activité agoniste des PPAR- γ :**

Une étude, réalisée par des chercheurs australiens, démontre que l'administration orale d'extraits méthanoliques de fleurs de *Punica granatum* durant six semaines, à raison d'un apport quotidien de 500mg d'extrait par kilogramme de poids, diminue la glycémie de souris atteintes d'un diabète de type II. Par ailleurs, l'utilisation de la RT-PCR, technique très sensible pour la détection d'ARN messagers, chez ces souris traitées par les fleurs de grenade, met en évidence l'augmentation de la quantité d'ARNm de PPAR- γ cardiaques ainsi qu'une Restauration de la down-régulation des ARNm de transporteurs cardiaques du glucose, les GLUT-4. Ces résultats suggèrent que l'activité antidiabétique des extraits de fleurs de grenade provient d'une amélioration de la sensibilité des récepteurs à l'insuline, avec entre autre une activité agoniste des récepteurs PPAR- γ . Ainsi, l'activation des récepteurs PPAR- γ , en améliorant la sensibilité des récepteurs à l'insuline, assure la régulation de la glycémie (**TOM H., et al, 2005**).

III-6-5- Oléa Europaea :(Olivier) :

L'olivier(figure13) fait partie de la famille des oléacées utilisées depuis langue temps en phytothérapie, arbuste rameux d'une dizaine de mètres de haut, aux feuilles argentée et allongées, aux petites fleurs blanches. Le fruit est une petite drupe verte (**Forest et al., 2003**).

(Figure 13)



Figure 13 : photo d'une tige *Oléa europaea* (Olivier).

- **L'olivier :**
- **Nom courant :** l'olivier
- **Nom vernaculaire :** Azebouge
- **Nom scientifique :** *Oléa europaea*
- **Partie utilisée :** les feuilles

(**Qarawi et al., 2002**).

Mode d'utilisation : Décoction des feuilles ; faire bouillir une poignée de feuilles d'olivier dans un litre de l'eau, prendre 2 tasses par jour (**Delaveau, 1982**).

➤ **Activité hypoglycémiante :**

1- Certaine recherche récente montre que les feuilles d'olivier exercent une activité hypoglycémiante, l'activité est maximale avec les feuilles récoltées en hiver et plus particulièrement au mois de Février. Dans cette étude, ils précisent que le principe responsable de cette action est l'**oleuropéoside**. Les auteurs ont constaté que l'activité hypoglycémiante de l'oleuropéoside, pourrait s'expliquer par

- ✓ Une amélioration de la sécrétion de l'insuline.
- ✓ Une augmentation de transport du glucose au niveau périphérique.

2- Autre travaux ont montré que l'**acide oléanolique** avait aussi une action hypoglycémiante, cet acide entraînait :

- ✓ Une réduction de l'élévation dans le sérum de Glutamique-pyruvic transaminase (G.P.T.) (**Tessier, 2011**).

L'acide oléanolique est considéré comme un triterpène et un agoniste du récepteur TGR5 de l'acide biliaire. Sans compter que le rôle des acides biliaires est l'absorption des lipides et L'homéostasie diététique du cholestérol, il a été démontré qu'ils augmentent la dépense énergétique par l'activation de fonction mitochondriale.

L'action de l'acide oléanolique sera donc équivalente à celle des acides biliaires, permettant de ce fait l'augmentation de l'utilisation du glucose au niveau mitochondriale. (**Sato et al., 2007**).

3-Des tests réalisés sur des rats des sables obèses prédiabétiques, avec l'extrait aqueux des feuilles d'**Olea** montre :

Un effet hypocholestérolémiant considérable qui s'actualise par baisse des fractions athérogènes LDL et VLDL. Un tel effet résulterait, en partie, de la baisse de l'insulinémie.

Par ailleurs, l'utilisation de l'extrait de la plante ne laisse apparaître aucun signe de toxicité décelable (**Bennani, 2000**).

III-6-6- Eucalyptus globulus :

Eucalyptus globulus est (figure 14) un arbre provient de la famille des *Myrtaceae* originaire d'Australie il a été la principale source commerciale d'huiles essentielles, ses feuilles renfermeraient environ 1 % de cinéol et d'endosmol. Ces huiles essentielles peuvent constituer un revenu intérieur intéressant étant donné qu'on peut même obtenir des quantités massives de feuilles par les rejets repoussant après l'exploitation du peuplement (**Bigendako, 2004**).

(Figure 14)



Figure 14 : photographies d'une tige l'eucalyptus

- **L'eucalyptus**
- **Nom courant :** L'eucalyptus
- **Nom vernaculaire :** Kalytous
- **Nom scientifique :** *Eucalyptus globulus*
- **La partie utilisée :** Les feuilles

(Goetz P, 2007).

Mode d'utilisation : Infusion ou décoction d'une poignée de feuilles séchées broyées dans l'eau, prendre 3 à 5 tasses par jour **(Wichtl et Auton, 2003).**

- **Activité hypoglycémiante:**

L'eucalyptus globulus est utilisé pour le traitement traditionnel du diabète. Plusieurs expériences ont été faites afin de démontrer cette activité :

1-L'incorporation de (62,5g/kg) l'eucalyptus et de (2,5g/l) d'eau potable dans le régime alimentaire des souris traitées par la Streptozotocine (rendus diabétiques) à provoqué une réduction de l'hyperglycémie et la perte de poids **(Goetz P, 2007).**

2-Une amélioration de 50% du transport de 2 désoxy-glucose et 60% de l'oxydation de glucose, et 90% de transformation de glucose en glycogène dans le muscle abdominal chez les souris.

3- Une amélioration de 60 à 70% de la sécrétion de l'insuline à partir de la ligner clonal des cellules β du pancréas ainsi qu'une augmentation de la concentration d'insuline plasmatique. **(Jouad, 2003).**

III-6-7- Trigonella foenum-graecum (fenugrec) :

Le **fenugrec** (*Trigonella foenum-graecum*), (figure15) aussi appelé trigonelle ou sénégrain, est une plante herbacée de la famille des Fabaceae, largement étudié dans les dernières années pour leurs propriétés antioxydants et anti radicalaire, elle est très utilisée en médecine indien. C'est une plante médicinale importante vue les propriétés de ses feuilles et ses graines qui sont utilisé dans divers maux et comme tonique de santé. Est un agent bien connu épice qui préviennent le vieillissement, la douleur du travail, améliorer la fonction mentale et ajouter de la vitalité du corps, et il est également cholestérolémie, hyperglycémiques (**Subhashini, 2001**). **Figure(15)**



Figure 15 : photo de Graines et des feuilles du fenugrec

- **Fenugrec**
- **Nom courant :** Fenugrec
- **Nom vernaculaire :** l'helba
- **Nom scientifique :** *Trigonella Foenum-graecum*
- **Partie utilisée :** les graines
- **Mode d'utilisation :** infusion : baigner les graines du fenugrec dans l'eau pendant quelques heures et prendre 2 tasses par jour (**EMP, 2001**).
- **Activité hypoglycémiant :**

1-Les graines de fenugrec, connues pour leurs capacités à faire prendre du poids en cas d'amaigrissement ou de fonte musculaire, sont aussi hypoglycémiantes. Elles contiennent, en particulier, un acide aminé (4-hydroxyisoleucine) qui accroît la libération d'insuline pancréatique aussi bien chez l'animal (rat) que l'homme.

Les extraits aqueux des feuilles sont également hypoglycémiant et anti hyperglycémiant.

Chez l'homme, un essai clinique, a montré que 50 g de poudre de graines, 2 fois par jour

pendant 10 jours, chez des diabétiques non insulinodépendants, réduisait de façon significative la glycémie à jeun et la fuite urinaire du glucose ainsi que le taux de lipides sanguins. L'effet hypoglycémiant est proportionnel à la dose ingérée qui pourrait donc être abaissée dans un traitement au long cours (**Schauemberg et Paris, 2005**).

2-Afin de démontrer l'activité hypoglycémiante (insulinotrope) du composé 4-hydroxyisoleucine. Cet Acide aminé a été extrait et purifié à partir de graines de fenugrec.

Des expériences en été faite montre que le :

2-1- Le Composé 4-hydroxyisoleucine - induite la libération d'insuline, par un effet direct sur les îlots de Langerhans isolés de rat et l'homme. L'effet stimulant de la 4-hydroxyisoleucine est strictement dépendante du glucose.

2-2- Il inhibe l'absorption intestinale du glucose par l'inhibition les enzymes alpha glucosidases (**Sauvaire et al, 1998**).

III-6-8- *Ajuva iva* :

Ajuva iva (figure 16) est une espèce végétale herbacée de petite taille, de 5 à 20 cm, de la famille des Lamiacées, du genre *Ajuva*. Également connue sous le nom d'ivette musquée, germandrée musquée ou Bugle. Elle contient principalement ; des tanins, des traces des huiles essentielles, et des alcaloïdes.

- L'analyse de l'extrait aqueux de cette plante a indiqué que les flavonoïdes sont les constituants principaux de cette extrait et qui pourrait être responsable de l'effet hypoglycémiant (**Adjadj, 2009**).

(Figure 16)



Figure 16 : photographie d'*Ajuva iva*.

- **L'ivette**
- **Nom courant** : L'ivette
- **Nom vernaculaire** : Echendkoura
- **Nom scientifique** : Ajuga iva
- **Partie utilisée** : la partie aérienne
- **Mode d'utilisation** : infusion : infusez quelques tiges avec leurs feuilles dans un litre d'eau et prendre 2tasses par jour. **(la Rousse 2001)**.
- **Activité hypoglycémiante:**

1)-Une étude a été faite à fin de déterminé l'activité hypoglycémiante de cette plante :

Le but de cette étude était d'examiner l'effet hypoglycémiant d'extrait aqueux de la plante entière d'Ajuga iva dans des conditions normales et induit par la streptozotocine chez le rat diabétique.

Une Simple administration orale répétée de l'extrait d'Ajuga iva à la dose de 10 mg / kg produit une baisse la glycémie chez les rats normaux après 6 h l'administration de l'extrait. Chez les rats diabétiques l'administration de l'extrait provoque une réduction de la glycémie après 6h de l'administration.

On conclu que ces résultats ont démontré que l'extrait aqueux de la plante entière d'Ajuva iva possède un fort effet hypoglycémiant chez les rats diabétiques **(Jaouad, 2002)**.

2)-l'administration de l'extrait d'adjuva iva à des rats diabétiques à produits une diminution significative du taux du glucose d'une part, d'une autre part aucune modification de la concentration en insuline du plasma n'a été remarquée. Les chercheurs ont suggéré que l'extrait de l'ivette puisse mimer le mécanisme principal de l'insuline en augmentant l'utilisation périphérique du glucose **(EI Hilaly et Lyoussi, 2002)**.

3-Chez des rats hypercholestérolémiques l'extrait d'Ajuga iva provoque une diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase du tissu adipeux et l'amélioration du transport inverse du Cholestérol chez ces rats **(Chenni.A, 2007)**.

Le diabète est l'un des problèmes de santé publique dont la prévalence continue d'augmenter dans le monde. Il reste la première cause médicale de cécité avant 50 ans dans les pays développés. Il existe sous deux formes ; diabète insulino-dépendant (type1) et diabète non insulino-dépendant (type2).

Le diabète de type 2, maladie métabolique asymptomatique, il se caractérise à la fois par une production insuffisante de l'insuline et une perte de sensibilité des tissus (muscles, adipeux, foie) à l'action de l'insuline. Largement répandue, voit sa prévalence augmenter rapidement dans le monde. Son impact économique en est donc considérable, notamment dans les pays occidentaux. En effet, l'incidence du diabète augmentera de 40-45% (51 à 72 millions de personnes) de 1995 à 2025.

Un bon contrôle glycémique du diabète de type2 est recommandé pour retarder, voir prévenir la survenue et ralentir la progression des complications. Pour atteindre ces objectifs, plusieurs thérapeutiques sont à notre disposition. Un régime alimentaire bien équilibré en glucides, en protéines et en lipides ainsi que l'exercice physique sont les composantes essentielles du traitement, mais qui restent souvent insuffisantes. Ceci, oblige le recours à des antidiabétiques oraux qui augmentent la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline (biguanides, glitazones) et stimulent la sécrétion de l'insuline (sulfonylurées, glinides) ou atténuent la glycémie postprandiale en ralentissant la digestion des polysaccharides.

Généralement tous ces agents hypoglycémisants causent des différents effets secondaires néfastes pour le patient diabétique, ce qui complique le traitement et accroît la souffrance des malades.

La recherche de nouvelles substances à partir des plantes attire actuellement tous les regards et constitue une étape substantielle dans le développement de nouveaux médicaments.

D'ailleurs l'utilisation de la phytothérapie est fréquente dans l'arsenal thérapeutique chez les diabétiques type 2, l'usage de la phytothérapie doit s'appuyer sur les résultats d'études scientifiques bien menées tout en précisant le mécanisme d'action des plantes, la dose thérapeutique et toxique car les plantes médicinales représentent sans aucun doute une source potentielle de substances hypoglycémisantes mais aussi d'effets secondaires toxiques parfois mortels d'où la nécessité d'une vigilance continue.

Des efforts énormes doivent être fournis pour percer les secrets de la panoplie de molécules bioactives naturellement présentes dans le règne végétal dans l'espoir de

développer des substances potentiellement efficace dans le traitement du diabète et faire un plan performant dans la prise en charge des diabétiques au moindre coût.

-A-

Adjadj M, (2009). Propriétés antioxydants et activités inhibitrices de la xanthine oxydase des extraits de la plante médicinale *Ajuga iva* (L). En vue de l'obtention du diplôme de magister en biologie cellulaire et moléculaire. P : 22-24

Allain p, (2008). Les médicaments, 3ème édition. N°123.

Ali, H; Houghton, P.J; Soumyanath, A. (2006). Amylase inhibitory of some Malaysian plants used to treat diabetes; with particular reference to *phyllanthus amarus*. Journal of Ethnopharmacologie. P: 449-455.

Anderson, E.A et Mark, A.L(1993). The Vasodilator action of insulin, Implications for insulin hypothesis of hypertension. Hypertension, 136-141.

Auwerkxj J., Saladin., (2007). Anti-hypoglycemic activity of a TGR5 agoniste isolated from *Olea europaea*. Biochemical and biophysical research communications; N°362: 739-798.

-B-

BABA AISSA.F(2002). Substance Végétale D'Afrique. D'orient et Occident, Flore d'Algérie et du Maghreb. Encyclopédie des plantes utilisé Ed : Librairie moderne Rouïba, pp : 7-115.

Baron, A D., Brechtel- Hook, G., Johnson, A. Hardin, D.(1993).Skeletal Muscle , blood flow. A possible link bet weens insulin resistance and blood pressure. Hypertention, 129-135.

Barrou B, Bitker MO, Grimaldi A, Debré P, Richard F. Transplantation pancréatique: indications résultats et perspectives. *EMC-Endocrinology*. 2004; 1: 43-53.

Bastiaens, Bastialens; Paul, Hilde et Van, Royen. (2007). Le traitement médicamenteux de l'hyperglycémie in Recommandations de La Bonne pratique, Société Scientifique de Médecine Générale ; place Momère Goossent 1-B-1180 Bruxelles

Bauduceau, B. 2007. Les complications du diabète sucré.

Ben Haddoud A, (2009). Etude des propriétés antidiabétiques de Negilla, Sativa. Thèse présentée à la faculté de l'étude supérieure et poste doctorale en vue d'obtention du grand phd en pharmacie p214.

Bennani Kabchi N., H Fadhil ., Y Charrah., F, El Bouayadi., Kehel, (2000). Effet thérapeutiques des feuilles d'Olea europia Var Oléaster sur le métabolisme glucidolipidique chez le rat des sables (Psammomys obesus). Obèse prédiabétiques. Ann Pharm. Fr 2000,58 :271-277.

Bigendako M.J, (2004). Identification et tonage des Eucalyptus globulus au Rwanda.

Bisset, N.G., 1994, Herbal drugs and phytopharmaceuticals. Boca Raton, FL, CRC Press.

Bloch, J. et Botrel A. (2001). Encyclopédie des plantes médicinales. *Édition. Larousse*, p: 4.

Bordier, L., Garcia, C., Masclet, C., Bernard, Delahaye, C., Dupuy, O., Mayaudon, H et Bruneton, Gean (2008). Pharmacognosie. Phytochimie, plantes médicinales.3 édition tec et doc.

BOYLE J. P., HONEYCUTT A. A., NARAYAN K. M. Et AL projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease in the US. Diabètes care, 2001; 24; 1936-1940

Brayan, L., Seino, S., and Brayan, j. (1995). Reconstitution of IKATP: an inward rectifier subunit plus the sulfonylurea receptor- science 270, 1166-1170.

Buyschaert M, (2006). Diabète de type 1 in diabétologie clinique. Préface de Gérard Slama. 3ème 2dition-page 3.

-C-

Chaabani N, (1991). Etude expérimentale des propriétés hypoglycémiantes d'Allium sativum et Citrilus colocynthis chez le rat wistar.No72 :334-350.

Chenni A., Ait Yahid., Boukortt F, (2007). Effect of aqueous extract of Ajuva Iva supplementation on plasma lipid profile and antioxidant status in rats fed a high cholesterol diet. ISSN: 0378-8741 CODEN: JOETD 7.

Chevallier, A. (1997). Encyclopédie des plantes médicinales. *Larousse- Bordas*, P : 1-51

Chiasson, j. l; Josse, R. j; Gomis, R ; Hanefeld, M ; Manasik, A et Leakso, M(2002) . Acarbose for prevention of type2 diabetes mellitus, stoppriddmtrail Reserch group.

Constans T, Chevanne D, Dardaine V. l'éducation du Malade diabétique âgé. La revue de Gériatrie, 1996, 21, 423- 425.

Coscelli c, Lostia s, Lunetta M, Nosari I, coronel GA. Safety, efficacy, acceptability of a pre. Filed insulin pen in diabetic patients over 60 years old. Diabetes Reclin pract, 1995, 28, 173-7.

-D-

Dakuyo zèphrine (2004).médecine traditionnelle et moderne de phytothérapie a la pratique. P 161-162

Danois, J.M ; Balarac, N ; Sauvent, J.P.(1999). Diagnostic et classification du diabète sucré les nouveaux critères. Diabètes et Métabolisme. Vol, 25, N°1, p : 72-83

Daubresse, J-C, (2004). Le traitement du diabète de type 2 in revue médicale Bruxel.25, 22-8.C.H.U.de Charleroi, servie de diabétologie. Endocrinologie N°107.

DEF RONZO, RA, Insulin resistance: a multifaced syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidaemia and atherosclerosis. Neth J. Med., 1997a, vol 50, p 191-197.

Delaveau P. (1982) : Histoire et renouveau des plantes médicinales paris, éditions albin Michel Vol.01, p 353.

Deleveau, P. (1982). Plantes agressives et poisons végétaux. Copyright Horizons de France.

Dey lucey MD, Anoja S, Attele DDS, Chun-Su Yuan MD. Alternative therapies for type 2

diabetes. *Alternative medicine Review*. 2002; 7(1): 45-58.

Dirckx JH. The Honeyed Siphon: Diabetes Mellitus Past, Present and Future. *Perspectives Fall*.1998; 35-41.

Doun, p; Blickle, G. F; Charbonnel, B; Eschwege, E; Guillausseau, P.J : polouin ,P.F ; Draboy. J., 2001. Place des complications respiratoires dans les complications aiguës du diabète sucré au centre hospitalier yalgado Ouedrago Médecine d'Afrique Noir 2001-48

DrouinP ;Blickle ,G ;F,charbonnel,B ,Eshwege ,E;Guillausseau,P ,G ;polain.P .F ;Dnois e ;balarac ,N ;sauvanet J.P(1999).diagnostique et classification du diabète sucré ,les neveux critères- diabètes et métabolismes vol 25 N 1 P :72-83

Drouin .P (2000) diagnostique et classification du diabète sucré. Les neveux critères du diabète sucré .diabète et métabolismes vol 26, mars 2000, p 7-18

DrouinP ;Blickle ,G ;F,charbonnel,B ,Eshwege ,E;Guillausseau,P ,G ;polain.P.F ;Dnois e ;balarac ,N ;sauvanet J.P(1999).diagnostique et classification du diabète sucré ,les nouveaux critères- diabètes et métabolismes vol 25 N 1 P :72-83.

Ducobu, J, (2003). Oral ant diabetic drugs in 2003. *Rev Med Brux*, **24**, pp.361-368.

Dweck A.C (2002). Herbal medicine for the Skin. Their chemistry and Effects on Skin and Mucous Membranes. *Personalcare Magazine*. 3(2), 19-21.

-E-

El Daly, ES. (1998). Protective effect of cysteine and vitamin E, Crocus sativus and Nigella sativa extracts on cisplatin-induced toxicity in rats. *J Pharm Belg*, **53**, pp. 87-93.

Elhilaly J., Lyoussi B, (2002). Hypoglycemic effect of the lyophilise.N°80: 109, 11.

Elodie Wald, (2009). Le grenadier (*Punica granatum*) plante historique et évolutions Thérapeutiques récentes. Thèse pour l'obtention du Docteur d'état en pharmacie. P133.

Encyclopedia of Medicinal plants (E.M.P) (2001). Shauenberg. Paul et paris, Ferdinand (2006). Guide des plantes médicinales. Analyse. Description de 400 plantes p 8-9

-F-

Forlié C, (2011). Des exemples de plantes dans le diabète de type II: activité et prévention. Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie .No288-229.

FOUCHE J G, MARQUET A, HAMBUCKERS A, (2000) les plantes médicinales, de la plantes au médicament. Observatoire du monde des plantes sart-tilman.

-G-

Gerich JE. Redefining the clinical management of type 2 diabetes: matching therapy to pathophysiology. *European Journal of Clinical Investigation* 2002; 32 (Supplement 3):46-53.

Girard, J, (2001). Fondements, physiologiques du diabète du type II, in. *La revue de praticiens.* 49, 22-9. *Chhnutr. Diet.* 36, hors série 1.

Gnu Free (2002). régulation de la glycémie. Documentation licences, version 12.

Goetz, P.(2007); symposium international d'aromathérapie et plantes médicinales, Gazasse, phytothérapie, 1 :41-47.

Grimaldi A., Sachon C., Bousquet F. (1995). Les diabètes : comprendre pour traiter. *Médicales internationales*, p : 175 -180.

Guillausseau p., et Laloi J., M Michelin, (2003). Physiologie du type II in revue de la médecine interne. Service de médecine interne B, hôpital Lariboisière (2) rue Ambroise-parié 75475 paris. N°94 ; 251-256.

-H-

Halimi, S. (2005). Les glitazones- The glitazones- revue de médecine interne, N°26. P: 54-57.

Hans (2007) .1000 plantes aromatiques et médicinales, terre édition .P6-7

Haslett, H; Chilevers E et Nicolas, A. (2002). Médecine interne principe et pratique. Ed.Malonie, Vol : 18. P : 473- 500.

Houcher, Z; Boudiaf, K; Benboubetra, M; Houcher, B. (2007). Effects of Methanoli Extract and Commercial Oil of *Nigella sativa* L. on Blood Glucose and Antioxydant Capacity in Alloxan-Diabetic Rats. Pteridines; 18.P: 8-18.

HSEINI S, KAHOUADJI A, Étude ethnobotanique de la flore médicinale dans la région de Rabat (Maroc occidental), LAZAROA. Rabat, 2007

Hugues Beauregard. 2003. Le suivi du diabète de type 2 in le clinicien.

Imagaki, N ; Gonoï, T, Clement, j.p.t ., Namba, N., Inazawa, j., Gonzalez, G., Aguilar-Wolffen Butel BHR, Menheere PPCA, Sels JPJE, Nien wenhaijzen Kruseman Ac, Rondas- colbers Gjwn. Comparision of different in- sulin regimen in elderly patients with Niddon. Diabètes care 1996, 19, 1326 -1332.

-I-

Iserin Paul, encyclopédie des plantes médicinales, cd la rousse, bourdas, paris 2001.

Isnard, F. (1988). Evolution of the concept of insulin resistance in the Big pro studies. P: 321- 37.

-J-

JAFRI M.A., ASLAM M., et al. - Effect of *Punica granatum* Linn. (Flowers) on blood glucose level in normal and alloxan-induced diabetic rats. *Journal of ethnopharmacology*. 2000. N°70. Pages 309-314.

-K-

Kahn SE. The importance of the beta-cell in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. American Journal of Medicine 2000; 108 (Supplement 6a): 2S–8S.

Khan. SE, (2000). The importance of the beta celle in the pathogenissis of the diabetes mellitus. American journal of médecine: 108 -25 -85-

Kaufmann, S., 1997, Host response to intracellular pathogens, Springer, New York, p. 348.

KEBIECHE Mihamed Thèse (2009). Activité biochimique des extraits flavonoïdiques de la plante *Ranunculus repens* L : effet sur le diabète expérimental et l'hépatotoxicité induite par l'Epirubicine.

KING H., AUBERT R. E. HERMAN W. H. Global burden of diabetes 1995-2025 prevalence, numeral estimates and projections *Diabetes care*, 1998; 21; 1414-1431

-L-

Larousse. (2001). Encyclopédie des plantes médicinales. P : 164-240.

Levasseur Patric. 2003. Les antidiabétique oraux dans le traitement du diabète de type 2 in *pharmas- tu lu ?* Volume 6 Numéro 1.

-M-

Mahdavi Vaez Mahdavi Vaez M., Roghani M. and Baluchnejadmojara T. (2008); Mechanisms responsible for the vascular effect of aqueous *Trigonella foenumgraecum* leaf extract in diabetic rats. *Indian Journal of Pharmacology*;40 (2):59-63

Marles RJ, Farnsworth NR. Plants as sources of antidiabetic agents. *Econ Med Plant Res.* 1994; 6:149-187.

Mbodj N, (2003). Etude de l'activité antidiabétique des extraits acétoniques, méthanoliques, et hénaniques de *Veronica colorada*.(WILLD/DRAKE). Composés chez les rats WISTAK .Thèse pour obtenir le grade de docteur en pharmacie .P127.

Meddeb W, (2008). Etude des effets de rayonnement ionisants sur les propriétés biochimiques et biologiques de l'ail. Mémoire pour obtention de master substance naturelle et thérapeutique.

Messioen C.M, Benkada M.Y et Beyries A, (1981). Rendement potentiel et tolérance chez L'oignon (*allium cepa*). *Agronomic*, 1981, 1(9) ,759-769.

Mezard M., Magali S., Yves. T,(1993). L'ail (*Allium sativium*).Aspect phytochimique et contribution à quelques propriétés biologiques. ISIT-CNRS, Cot INIST, T 125989.

Millago h, guisson I.P; nacaulma.O et traore A, S. (2005). Savoir traditionnel et médicament traditionnel améliorés.colloque du 9décembre. Centre européen de santé humanitaire

-N-

NAFTI SALIM (2005). Spéciale diabétologie in urgence Médicales. Glaxosanithkline. Direction Hydra, Algérie ; 4, rue El- Soummam, Villa N°17- parc paradou.

Nostro A., Germanio M. p., D'angelo V., Marino A.et Cannatelli M.A. (2000).Extraction Methods and bio antography for evaluations of medicinal plant antimicrobial a activity. Letters en micro biologie appliqué.30 (5), p: 379.

-O-

Ouedraogo M., Ouedraogo a S., Ouedraogo S M., Zoubga A.Z., Ouedraogo G ET.

OMS Aide mémoire N°138, révisé en Avril 2002

-P-

Portha Bernard. 2005. Les diabètes, conférence du 12. Amphithéâtre de L'ISTAB université Bordeaux 1. Paris.

Portha Bernard (2005). Les diabètes. Association française des diabétiques –AFD-

-R-

Reaven, G. M et Ho, H. (1991). Sugar- induced hypertension in spragne- dawley rats. A M. J.Hypertens., 616- 614.

Reumort V- P et Buyschaert, M. 2002. Nouvelle approches dans le traitement du diabète de type 2 in espace cremec. 121 : 31-37 MED louvain.

Richard KA, Bowman MA, Cohen S, et al. *Le manuel merck*. 4ème édition française. Paris : Editions d'après, 2008, 2980 p. :1274-94.

Richard KA, Bowman Ma, cohens, etal. *Le manuel merck*. 4 ème édition française. Paris : Edition d'après, 2008, 2980 p : 1274-94.

Roland J.C et F (2001) .organisation des plantes a fleures. Atlas de biologie végétal 8iém édition numéro 5 P194-195

-S-

SCHAUEMBERG P, DELACHAUX F, NISTLE, guide des plantes médicinales, analyse descriptive et utilisation, Paris 2005.

Schaubelt K. (1998) Advanced Aromatherapy. Vermont: Healing Arts press.

Schearpereel, p. (1996) Réaction endocrinienne et Métabolique alla chirurgie modification liées aux techniques anesthésique. Conférences d'actualisation. 2-317.

Shalaby A., M Khellab Y.A. Abdel Rahman .A.M.(2006). Effects of garlic (*Allium sativum*) and chloropharmaceutic on growth performance, physiological parimeters and survival of Nile. ISSN: 1678-9199.

Sato H., Genet C., Strehle A., Thomas C., Lobstein A., Wagner A., Mioskowski C, Sauvire Y., Petit P., broca C, (1998). Uhydroxyisoleucine. a novel amino acid potentiator of insulin secretion. PMID: 9519714, ISSN: 0012-1797 CODEN, DIAE12.

Shauenberg. Paul et paris, Ferdinand (2006). Guide des plantes médicinales. analyse. Description de 400 plantes p 8-9

Strutton D et al. Increased Coronary Heart Disease Associated With Insulin Resistance In Populations With & Without Type 2 Diabetes. *Diabetologia* 1999; 42 (Suppl 1):A279

-T-

Tessier A, (2011). L'olivier (*Olea Europea*). Un arbre millénaire aux multiples propriétés métaboliques No ISBN 13 :978-2-8041.

TOM H.W. H., GANG P., et al. - Anti-diabetic action of *Punica granatum* flower extract: activation of PPAR- γ and identification of an active component. *Toxicology and applied pharmacology*. 2005. N°207. Pages 160-169

-W-

Wens, Johan ; Sunaert, patricia; Nobels, Frank; Feryen, luc; Van, Crombruggen; Paul, Zargari, A., 1982, Medicinal plants. Vol. 2, 3rd ed. Teheran, Teheran University Publication

Wichtl, Met Autor, R(2003) plantes thérapeutique. 2^{ème} édition. Ed la voisier, p : 207.

Wichtl, M et Antor, R. (2003). Plantes thérapeutiques, tradition. Pratique officinale. Science et thérapeutique. 2eme édition. Ed Lavoisier, P : 207.

Wiesli P., Sehidgeger K., Spinass G A, (2001). Insulinothérapie lors de diabète de type II No 82 : 97-103.

Wilson. (2006). Diabète sucré. Fiche (606). Autre information médicales. P : 4.