

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Université Mentouri de Constantine

**Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agro-
alimentaires**

N° D'ORDRE

N° DE SÉRIE

T H E S E

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN SCIENCE ALIMENTAIRE

Option : nutrition

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

Le 05/01/2011

Par **Nawel HAMZA**

**Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales
utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de
type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J**

MEMBRES DU JURY

Président : Dalila Naimi

Professeur à l' Université Mentouri de Constantine

Encadreur : Abdel-Nacer Agli

Professeur à Université Mentouri de Constantine

Co-Encadreur : Nicholas Moore

Professeur à l'Université Bordeaux 2- France

Examineurs :

Mme Ouarda Lambarkia

Professeur à l'Université de Batna

Mr Mosbah Lahouel

Maître de conférence à l'Université de Jijel

Mme Coline Colette Mechancha

Maître de conférence à l'Université Mentouri de Constantine

SOMMAIRE

Liste des tableaux	
Liste des figures	
Liste des photos	
Liste des abréviations	
Liste des noms des plantes	

INTRODUCTION GENERALE

PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I. EPIDÉMIOLOGIE DU DIABÈTE.....	2
II. DIABÈTE DE TYPE 2.....	3
II.1. Physiopathologie du diabète de type 2.....	3
II.1.1. Génétique.....	3
II.1.2. Obésité.....	4
II.1.3. Âge.....	5
II.1.4. Insulinorésistance et insulinodéficiency.....	6
II.1.4.1. Insulinorésistance.....	6
II.1.4.2. Insulinodéficiency.....	9
III. TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2.....	10
III.1. Règles hygiéno-diététiques.....	10
III.1.1. Exercice physique.....	10
III.1.2. Mesures nutritionnelles.....	11
III.2. Traitement médical.....	12
III.2.1. Inhibiteurs α -glucosidases.....	12
III.2.2. Biguanides et glitazones.....	12
III.2.3. Sulfamides hypoglycémiantes et glinides.....	13
III.2.4. Analogues du GLP1 et inhibiteurs de α DPP4.....	13
IV. PLACE DE LA PHYTOTHÉRAPIE DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE...14	
IV.1. Utilisation de la médecine traditionnelle et alternative en thérapie traditionnelle du diabète.....	14
IV.2. Utilisation des plantes médicinales en médecine traditionnelle pour le traitement du diabète en Algérie.....	15
IV.3. Modes d'action des plantes médicinales.....	16
IV.4. Principes actifs hypoglycémiantes des plantes médicinales.....	18
IV.4.1. Alcaloïdes.....	18

IV.4.2. Polyphénols.....	19
IV.4.3. Terpènes.....	21
IV.4.4. Polysaccharides.....	21
IV.4.5. Polypeptides et acides aminés.....	22
V. MODÈLES DU DIABÈTE.....	23
V.1. Modèles in vitro.....	23
V.2. Modèles in vivo.....	24
V.2.1. Modèles animaux du diabète de type 1.....	24
V.2.1.1. Modèles animaux induits par des substances chimiques.....	24
V.2.1.2. Modèles induits chirurgicalement.....	25
V.2.2. Modèle animaux du diabète de type 2.....	25
V.2.2.1. Modèles induits par le régime alimentaire.....	25
V.2.2.2. Modèles de diabète génétique.....	28
V.2.2.2.1. Modèles animaux spontanés.....	28
V.2.2.2.2. Modèles induits par des techniques de génie génétique.....	29
I. INTRODUCTION.....	32
I.1. Matériels et méthodes des enquêtes ethnobotaniques.....	32
I.1.1. Enquête auprès des sujets diabétiques.....	32
I.1.1.1. Lieu et déroulement de l'enquête.....	32
I.1.1.2. Contenu du questionnaire utilisé.....	33
I.1.2. Enquête auprès des herboristes.....	33
I.1.2.1. Lieu et déroulement de l'enquête.....	33
I.1.2.2. Contenu du questionnaire utilisé.....	34
I.1.3. Traitement statistique des données.....	34
I.2. Résultats des enquêtes ethnobotaniques.....	34
I.2.1. Résultats de l'enquête ethnobotanique auprès des sujets diabétiques.....	34
I.2.1.1. Caractéristiques de la population des sujets diabétiques.....	34
I.2.1.1.1. Caractéristiques selon le sexe, l'âge et le niveau d'instruction.....	34
I.2.1.1.2. Caractéristiques selon le type de diabète et la durée de la maladie.....	35
I.2.1.2. Traitement traditionnel du diabète.....	36
I.2.1.2.1. Plantes utilisées pour le traitement du diabète dans la Wilaya de Constantine.....	36
I.2.1.2.2. Mélanges de plantes utilisées pour traiter le diabète.....	41
I.2.1.2.3. Posologie, fréquence et moments d'utilisation des plantes et dérivés.....	42
I.2.1.2.4. Actualité et ancienneté du traitement par les plantes médicinales.....	42
I.2.1.2.5. Effets de l'utilisation des plantes et dérivés sur la santé.....	42
I.2.1.2.6. Association de la médecine traditionnelle avec le traitement médical ou avec le régime alimentaire.....	46
I.2.1.2.7. Qui recommande les remèdes aux diabétiques ?.....	46
I.2.1.2.8. Provenance des plantes.....	46
I.2.2. Résultats de l'enquête ethnobotanique auprès des herboristes.....	47
I.2.2.1. Répartition des herboristes selon les communes.....	47
I.2.2.2. Plantes médicinales antidiabétiques.....	47
I.2.2.2.1. Plantes médicinales antidiabétiques demandées par les patients aux herboristes.....	47
I.2.2.2.2. Conseils des herboristes aux patients diabétiques.....	48
I.2.2.2.2.1. Plantes médicinales antidiabétiques.....	48
I.2.2.2.2.2. Mélanges de plantes antidiabétiques.....	52
I.2.2.2.2.3. Provenance, période de récolte et conservation des plantes médicinales.....	52
I.3. Discussion.....	54
I.4. Conclusion.....	61
II. PLANTES MÉDICINALES RETENUES POUR L'ÉTUDE DE LEUR EFFET SUR LE DIABÈTE DE TYPE 2.....	62
II.1. Artemisia herba-alba Asso.....	62

II.1.1. Description botanique.....	62
II.1.2. Composition chimique.....	63
II.1.3. Pharmacologie ou pharmacopée traditionnelle.....	63
II.2. Trigonella Foenum-graecum L.....	65
II.2.1. Description botanique.....	65
II.2.2. Composition chimique.....	65
II.2.3. Pharmacologie ou pharmacopée traditionnelle.....	66
II.3. Centaurium erythraea Rafn.....	70
II.3.1. Description botanique.....	70
II.3.2. Composition chimique.....	70
II.3.3. Pharmacologie ou pharmacopée traditionnelle.....	71
TROISIEME PARTIE :	72
EFFET DES EXTRAITS DES 3 PLANTES SÉLECTIONNÉES SUR UN MODÈLE ANIMAL DE DIABÈTE DE TYPE 2 EXPÉRIMENTAL.....	72
I. INTRODUCTION.....	73
II. MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	73
II.1.1. Préparation et conservation des extraits de plantes sélectionnées.....	73
II.1.2. Expérimentation animale.....	74
II.1.2.1. Animaux.....	74
II.1.2.2. Régime alimentaire utilisé pour l'induction du diabète de type 2.....	74
II.1.2.2.1. Régime standard.....	74
II.1.2.2.2. Régime d'induction du diabète : régime cafétéria.....	75
II.1.2.3. Administration des extraits de plantes médicinales.....	75
II.1.2.4. Paramètres mesurés pendant l'expérimentation.....	75
II.1.2.4.1. Suivi hebdomadaire.....	75
II.1.2.4.1.1. Consommation alimentaire.....	76
II.1.2.4.1.2. Poids.....	76
II.1.2.4.1.3. Glycémie.....	76
II.1.2.4.2. Suivi mensuel.....	76
II.1.3. Fin de l'expérimentation	76
II.1.3.1. Prélèvement et préparation des échantillons enfin d'expérimentation.....	76
II.1.3.2. Paramètres mesurés à la fin de l'expérimentation.....	77
II.1.4. Analyse statistique.....	78
III. ETUDE DE L'EFFET DES EXTRAITS DES TROIS PLANTES SÉLECTIONNÉES SUR LE DIABÈTE DE TYPE 2 EXPÉRIMENTAL.....	79
III.1. Approche préventive du diabète de type 2 chez la souris.....	79
III.1.1.1. Matériels et méthodes.....	79
III.1.1.2. Résultats de l'effet des extraits des plantes étudiées en préventif.....	80
III.1.1.2.1. Effet sur la prise alimentaire et le poids.....	80
III.1.1.2.1.1. Effet sur la prise alimentaire.....	80
III.1.1.2.1.2. Effet sur le poids corporel.....	81
III.1.1.2.2. Effet sur les paramètres sanguins.....	85
III.1.1.2.2.1. Effet sur la glycémie.....	85
III.1.1.2.2.2. Effet sur l'insulinémie et l'insulinorésistance.....	86
III.1.1.2.2.3. Effet sur la leptinémie.....	87
III.1.1.2.2.4. Effet sur le bilan lipidique.....	88
III.1.1.3. Synthèse des résultats de l'approche préventive.....	91
III.1.1.4. Discussion.....	92
III.1.1.5. Conclusion.....	94
III.2. Approche curative des extraits de plantes chez les souris rendues	

diabétiques.....	96
<i>III.2.1.1. Matériels et méthodes.....</i>	<i>96</i>
<i>III.2.1.2. Résultats de l'effet des extraits des plantes étudiées en curatif.....</i>	<i>97</i>
III.2.1.2.1. Effets sur la prise alimentaire et le poids corporel.....	97
III.2.1.2.1.1. Effet sur la prise alimentaire.....	97
III.2.1.2.1.2. Effet sur le poids corporel.....	98
III.2.1.2.2. Effet sur les paramètres sanguins.....	102
III.2.1.2.2.1. Effet sur la glycémie.....	102
III.2.1.2.2.2. Effet sur l'insulinémie et l'insulinorésistance.....	103
III.2.1.2.2.3. Effet sur la leptinémie.....	104
III.2.1.2.2.4. Effet sur le bilan lipidique.....	104
<i>III.2.1.3. Synthèse des résultats de l'approche en curative.....</i>	<i>108</i>
<i>III.2.1.4. Discussion.....</i>	<i>109</i>
<i>III.2.1.5. Conclusion.....</i>	<i>111</i>
III.3. Discussion générale.....	113
III.4. Conclusion générale et perspectives.....	125
Références bibliographiques.....	126
Annexes.....	139
Annexe 1	Questionnaire destiné aux patients
Annexe 2	Questionnaire destiné aux herboristes
Annexe 3	Composition des mélanges de plantes utilisés pour le traitement du diabète selon les herboristes de Constantine et Sétif
Annexe 4	Inventaire des plantes recensées auprès des patients diabétiques et auprès des herboristes
Annexe 5	Publications et communications sur le sujet de thèse

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : IMPORTANCE DE L'UTILISATION DE LA MÉDECINE TRADITIONNELLE ET COMPLÉMENTAIRE DANS LE MONDE (WHO, 2002)	14
TABLEAU 2 : PLANTES SÉLECTIONNÉES POSSÉDANT UNE ACTIVITÉ ANTI-DIABÉTIQUE SELON DIFFÉRENTS MODES D'ACTION.....	17
TABLEAU 3 : PLANTES CITÉES PAR LES SUJETS DIABÉTIQUES DE CONSTANTINE.....	37
TABLEAU 4 : MÉLANGES DE PLANTES CITÉS PAR LES SUJETS DIABÉTIQUES DE CONSTANTINE.....	41
TABLEAU 5 : MOMENT DE CONSOMMATION EN HEURES.....	42
TABLEAU 6 : EFFETS DES REMÈDES UTILISÉS RAPPORTÉS PAR LES PATIENTS DIABÉTIQUES.....	43
TABLEAU 7 : RÉPARTITION DES HERBORISTES SELON LES COMMUNES.	47
TABLEAU 8 : PLANTES MÉDICINALES DEMANDÉES PAR LES SUJETS DIABÉTIQUES AUX HERBORISTES.....	47
TABLEAU 9 : PLANTES ET MÉLANGES DE PLANTES CONSEILLÉS PAR LES HERBORISTES DE CONSTANTINE ET SÉTIF.....	49
TABLEAU 10 : COMPARAISON DES QUINZE PLANTES LES PLUS CITÉES SELON LES ENQUÊTES RÉALISÉES.....	53
TABLEAU 11 : AUTRES TRAVAUX PORTANT SUR LE FENUGREC EN RELATION AVEC LE DIABÈTE.....	67
TABLEAU 12 : RENDEMENT D'EXTRACTION.....	73
TABLEAU 13 : RÉGIMES ALIMENTAIRES UTILISÉS.....	75
TABLEAU 14 : EFFETS DES EXTRAITS TFG, CE ET AHA SUR LE POIDS, LA GLYCÉMIE, L'INSULINÉMIE ET L'INSULINORÉSISTANCE (HOMA) CHEZ LES SOURIS C57BL/6J APRÈS 34 SEMAINES D'EXPÉRIMENTATION.....	80
TABLEAU 15 : PRISE ALIMENTAIRE DES SOURIS C57BL/6J DURANT LES 34 SEMAINES DE TRAITEMENT PRÉVENTIF PAR LES EXTRAITS TFG, CE ET AHA	83
TABLEAU 16 : POIDS MOYEN DES SOURIS C57BL/6J DURANT LES 34	

SEMAINES DE TRAITEMENT PRÉVENTIF PAR LES EXTRAITS TFG, CE ET AHA	83
TABLEAU 17 : GLYCÉMIE DES SOURIS C57BL/6J DURANT 34 SEMAINES DE TRAITEMENT PRÉVENTIF PAR LES EXTRAITS TFG, CE ET AHA.....	86
TABLEAU 18 : INSULINÉMIES DES SOURIS C57BL/6J DURANT LES 34 SEMAINES DE TRAITEMENT PRÉVENTIF PAR LES EXTRAITS TFG, CE ET AHA 87	
TABLEAU 19 : INSULINORÉSISTANCE (HOMA-IR) CALCULÉE CHEZ LES SOURIS C57BL/6J DURANT LES 34 SEMAINES DE TRAITEMENT PRÉVENTIF PAR LES EXTRAITS TFG, CE ET AHA.....	87
TABLEAU 20 : LEPTINÉMIE DES SOURIS C57BL/6J TRAITÉES EN PRÉVENTIF PAR LES EXTRAITS TFG, CE ET AHA À LA 34ÈME SEMAINE D'EXPÉRIMENTATION.....	87
TABLEAU 21 : BILAN LIPIDIQUE DES SOURIS C57BL/6J TRAITÉES EN PRÉVENTIF PAR LES EXTRAITS TFG, CE ET AHA À LA 34ÈME SEMAINE D'EXPÉRIMENTATION.....	88
TABLEAU 22 : TAUX DES TRIGLYCÉRIDES DES SOURIS C57BL/6J TRAITÉES EN PRÉVENTIF PAR LES EXTRAITS TFG, CE ET AHA DURANT LES 34 SEMAINES D'EXPÉRIMENTATION.....	89
TABLEAU 23 : EFFETS DES EXTRAITS TFG, CE ET AHA SUR LE POIDS, LA GLYCÉMIE, L'INSULINÉMIE ET L'INSULINORÉSISTANCE (HOMA) CHEZ LES SOURIS C57BL/6J APRÈS 35 SEMAINES D'EXPÉRIMENTATION.....	97
TABLEAU 24 : PRISE ALIMENTAIRE DES SOURIS C57BL/6J DURANT LES 34 SEMAINES DE TRAITEMENT EN CURATIF PAR LES EXTRAITS TFG, CE ET AHA 99	
TABLEAU 25 : POIDS MOYEN DES SOURIS C57BL/6J DURANT LES 35 SEMAINES DE TRAITEMENT CURATIF PAR LES EXTRAITS TFG, CE ET AHA 99	
TABLEAU 26 : GLYCÉMIE DES SOURIS C57BL/6J DURANT 35 SEMAINES DE TRAITEMENT CURATIF PAR LES EXTRAITS TFG, CE ET AHA.....	102
TABLEAU 27 : INSULINÉMIE DES SOURIS C57BL/6J DURANT LES 35 SEMAINES DE TRAITEMENT EN CURATIF PAR LES EXTRAITS TFG, CE ET AHA D'EXPÉRIMENTATION.....	103
TABLEAU 28 : INSULINORÉSISTANCE (HOMA-IR) CALCULÉE CHEZ LES SOURIS C57BL/6J DURANT LES 35 SEMAINES DE TRAITEMENT CURATIF PAR LES EXTRAITS TFG, CE ET AHA.....	104

TABLEAU 29 : LEPTINÉMIE DES SOURIS C57BL/6J TRAITÉES EN CURATIF PAR LES EXTRAITS TFG, CE ET AHA À LA 35ÈME SEMAINES D'EXPÉRIMENTATION.....104

TABLEAU 30 : BILAN LIPIDIQUE CHEZ LES SOURIS C57BL/6J TRAITÉES EN PAR LES EXTRAITS TFG, CE ET AHA CURATIF À LA 35ÈME SEMAINES D'EXPÉRIMENTATION.....105

TABLEAU 31 : TAUX DES TRIGLYCÉRIDES DES SOURIS C57BL/6J TRAITÉES EN PRÉVENTIF PAR LES EXTRAITS TFG, CE ET AHA DURANT LES 35 SEMAINES D'EXPÉRIMENTATION.....106

Liste des figures

FIGURE 1 : INTERACTION ENTRE LES TISSUS INSULINOSENSIBLES.....	8
FIGURE 2 : RÉPARTITION DE LA POPULATION DIABÉTIQUE SELON L'ÂGE 35	
FIGURE 3 : DURÉE DE LA MALADIE.....	35
FIGURE 4 : PARTIES UTILISÉES DE LA PLANTE PAR LES PATIENTS DIABÉTIQUES.....	51
FIGURE 5 : MOMENTS DE LA PRISE DES PLANTES PAR LES PATIENTS DIABÉTIQUES.....	51
FIGURE 6 : PROVENANCE DES PLANTES UTILISÉES.....	52
FIGURE 7: SÉQUENCES DES PARAMÈTRES MESURÉS EN APPROCHE PRÉVENTIVE.....	80
FIGURE 8 : EFFET DE L'ADMINISTRATION DU TRAITEMENT PRÉVENTIF DES EXTRAITS TFG, CE ET AHA SUR LA PRISE ALIMENTAIRE.....	84
FIGURE 9 : EFFET DE L'ADMINISTRATION DU TRAITEMENT PRÉVENTIF DES EXTRAITS TFG, CE ET AHA SUR LE POIDS.....	84
FIGURE 10 : EFFET DE L'ADMINISTRATION DU TRAITEMENT PRÉVENTIF DES EXTRAITS TFG, CE ET AHA SUR LA GLYCÉMIE DURANT LES 34 SEMAINES D'EXPÉRIMENTATION.....	86
FIGURE 11 : TAUX DES TRIGLYCÉRIDES À LA 34ÈME SEMAINE DES SOURIS C57BL/6J TRAITÉES EN PRÉVENTIF.....	89
FIGURE 12 : TAUX DU CHOLESTÉROL TOTAL À LA 34ÈME SEMAINE DES SOURIS C57BL/6J TRAITÉES EN PRÉVENTIF.....	90
FIGURE 13 : TAUX DU HDL-CHOLESTÉROL À LA 34ÈME SEMAINE DES SOURIS C57BL/6J TRAITÉES EN PRÉVENTIF.....	90
FIGURE 14 : SÉQUENCE DES PARAMÈTRES MESURÉS EN APPROCHE CURATIVE.....	97
FIGURE 15 : EFFET DE L'ADMINISTRATION DU TRAITEMENT CURATIF DES EXTRAITS TFG, CE ET AHA SUR LA PRISE ALIMENTAIRE.....	100

FIGURE 16 : EFFET DE L'ADMINISTRATION DU TRAITEMENT CURATIF DES EXTRAITS TFG, CE ET AHA SUR LE POIDS.....101

FIGURE 17 : EFFET DE L'ADMINISTRATION DE TRAITEMENT CURATIF DES EXTRAITS TFG, CE ET AHA SUR LA GLYCÉMIE DURANT LES 35 SEMAINES D'EXPÉRIMENTATION.....103

FIGURE 18 : TAUX DES TRIGLYCÉRIDES À LA 35ÈME SEMAINE DES SOURIS C57BL/6J TRAITÉES EN CURATIF.....106

FIGURE 19 : TAUX DU CHOLESTÉROL TOTAL À LA 35ÈME SEMAINE DES SOURIS C57BL/6J TRAITÉES EN CURATIF.....107

FIGURE 20 : TAUX DU HDL-CHOLESTÉROL À LA 35ÈME SEMAINE DES SOURIS C57BL/6J TRAITÉES EN CURATIF.....107

Liste des photos

Photo 1 : Souris obèses traitées par les extraits comparées aux témoins

Photo 2 : Souris obèse non traitée comparée à une souris témoin

Liste des abréviations

A4 : régime standard
AHA : *Artemisia herba-alba*
CAHA : lot traité en curatif par *Artemisia herba-alba*
CCE : lot traité en curatif par *Centaurium erythraea*
CE : *Centaurium erythraea*
CTFG : lot traité en curatif par *Trigonella foenum-graecum*
dL : décilitre
DPP4 : dipeptidylpeptidase-4
E.N.A : extractif non azoté (carbohydrates)
fois/j : 1 fois/jour
fois/s : 1 fois/semaine
g : gramme
GLP1 : glucagon-like peptide 1
GLUT 1 : glucose transporteur type 1
GLUT 2 : glucose transporteur type 2
GLUT 4 : glucose transporteur type 4
HDL-cholestérol : high density lipoproteins
HOMA : homeostasis model assessment
kg : kilogramme
L : litre
LDL-cholestérol : low density lipoproteins
mg : microgramme
mL : millilitre
mmoles millimoles
OMS : organisation mondiale de la santé
PAHA : lot traité en préventif par *Artemisia herba-alba*
PCE : lot traité en préventif par *Centaurium erythraea*
pg : picogramme
po : *per os*
PPAR : peroxisome proliferator-activated receptor
PTFG : lot traité en préventif par *Trigonella foenum-graecum*
ROS : espèces réactives de l'oxygène
Sps : *species*
TFG : *Trigonella foenum-graecum*
TNF : tumor necrosis factor
VLDL : very low density lipoprotein

Liste des noms des plantes citées utilisées par les patients diabétiques et herboristes

Nom français	Nom latin	Nom vernaculaire algérien
Absinthe	<i>Artemisia absinthium</i> L.	chagret meriem
Ail	<i>Allium sativum</i> . L	Toum
Alfa	<i>Macrochloa tenacissima</i> Kunth	Elhalfa
aloès du Cap	<i>Aloe ferox</i> Mill.	el mor et sbor
amandes amères	<i>Amygdalus amara</i> Hayne	elaouz elmor
ammoides verticillé	<i>Ammoides pusilla</i> (Brot.) Breistr	Enoukha
anis vert	<i>Pimpinella anisum</i> L.	habat hlawa
Arbousier	<i>Arbutus unedo</i> L.	Sasnou
armoise blanche	<i>Artemisia herba-alba</i> Asso	Chih
ase fétide	<i>Ferula assa-foetida</i> L.	Hantit
Avoine	<i>Avena sativa</i> L.	Elkhortal
Blé	<i>Triticum turgidum</i> L.	Elguamh
Cannelle	<i>Cinnamomum zeylanicum</i> Blume	Elkorfa
Cardon	<i>Cynara cardunculus</i> L.	el khorchaf
Caroubier	<i>Ceratonia siliqua</i> L.	Elkharoub
Chêne	<i>Quercus</i> sps.	riche elbalout
Chou	<i>Brassica oleracea</i> L.	Kroum
Coloquinte	<i>Citrullus colocynthis</i> (L.) Schrad.	elhdadj, handal
concombre d'âne	<i>Ecballium elaterium</i> (L.) A.Rich.	fagous elhmir
Corète	<i>Corchorus olitorius</i> L.	Elmouloukhia
Coriandre	<i>Coriandrum sativum</i> L.	Kousbour
cresson alénois	<i>Lepidium sativum</i> L.	Hab errachad
Cumin	<i>Carum cuminum</i> L.	Kamoune
Epinard	<i>Spinacia oleracea</i> L.	Asalk
Fenugrec	<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.	Elhalba
figuier de barbarie	<i>Opuntia microdasys</i> (L.) Mill.	sadrat elhandi
Framboisier	<i>Rubus idaeus</i> L.	riche ettout
genévrier commun	<i>Juniperus communis</i> L., cupressaceae	Elaraar
Gingembre	<i>Zingiber officinale</i> Rosc.	Zandjabil
Globulaire	<i>Globularia alypum</i> L.	essalha (tasalfa)
Grenade	<i>Punica granatum</i> L.	kchour eroumane
Henné	<i>Lawsonia inermis</i> L.	Elhana
huile des graines de nigelle		zit el haba saouda
ivette musquée	<i>Ajuga iva</i> (L.) Schreb.	Chandgoura
laurier noble	<i>Laurus nobilis</i> L.	Erاند
laurier rose	<i>Nerium oleander</i> L.	Edafla
Lupin	<i>Lupinus albus</i> L.	Termes
marrube blanc	<i>Marrubium vulgare</i> L.	mariwat (tamariwat, tamariwat)
Menthe	<i>Mentha piperita</i> L.	Naanaa
menthe pouliot	<i>Mentha pulegium</i> L.	Fliou
Myrrhe	<i>Commiphora myrrha</i> Engl.	Elmorra
myrte commun	<i>Myrtus communis</i> L.	Rehan
Néflier	<i>Mespilus germanica</i> L.	riche ezzaarour
Nigelle	<i>Nigella sativa</i> L.	Sinoujdj
Noyer	<i>Juglans regia</i> L.	Eswak
Oignon	<i>Allium cepa</i> L.	Basal
Oliban	<i>Boswellia sacra</i> Flueck.	Loubane
Olivier	<i>Olea europaea</i> L.	riche ezzitoune
Orge	<i>Hordeum vulgare</i> L.	Chaiir
Origan	<i>Origanum vulgare</i> L.	Zâatar
Ortie	<i>Urtica urens</i> L.	el harayague
Persil	<i>Petroselinum crispum</i> (Mill.) Nyman	Elmaadousse
petite centaurée	<i>Centaurium erythraea</i> Rafn	mraret lahnache
Résine de pin d'alep	<i>Pinus halepensis</i> Mill.	alk esnoubar
Cerisier	<i>Prunus cerasur</i> L.	hab elmoulouk
Romarin	<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	Ikilil
rue fétide	<i>Ruta graveolens</i> L.	Elfijel
safran	<i>Crocus sativus</i> L.	Zâafrane
Sauge	<i>Salvia officinalis</i> L.	Salmia
Séné	<i>Cassia angustifolia</i> Vahl.	sana makia
thé noir	<i>Camellia sinensis</i> Kuntze	tai lahmar
thé vert	<i>Camellia sinensis</i> Kuntze	tai lakhdar
Thym	<i>Thymus vulgaris</i> L.	Zâaitra
Thyméléé	<i>Daphne cneorum</i> L.	Elmatnan
Zizyphus	<i>Zizyphus</i> sps	arouk essadra
zygophyllum blanc	<i>Zygophyllum album</i> L.	Eloga

Introduction générale

Le diabète peut être lié à une déficience absolue de sécrétion d'insuline (diabète insulino-dépendant ou de type 1) ou lié à une résistance périphérique à l'insuline (déficit relatif de sécrétion, diabète de type 2 ou diabète gras).

Le traitement du diabète repose sur l'administration d'insuline dans le premier cas, et sur des actions destinées à diminuer l'insulinorésistance dans le second : régime alimentaire, exercice physique, perte de poids, inhibition de l'absorption intestinale de glucose, produits augmentant la capture cellulaire périphérique de glucose ou rétablissant la sensibilité à l'insuline, ou produits augmentant la sécrétion endogène d'insuline. Ces produits sont donc des antidiabétiques ou antihyperglycémiant, les derniers étant seulement hypoglycémiant.

Parmi les traitements du diabète de type 2, on trouve également des traitements de phytothérapie ou de médecine traditionnelle. Ces traitements sont fréquemment utilisés, surtout en dehors des pays industrialisés et sont en général peu ou mal étudiés.

Nous avons donc, après revue de la littérature concernant le diabète, son traitement et son analyse par modèles expérimentaux initié le travail par des enquêtes ethnobotaniques pour recenser les plantes médicinales utilisées pour le traitement du diabète en Algérie. Deux enquêtes ethnobotaniques ont été effectuées dans l'Est algérien, l'une auprès de 1021 patients diabétiques dans la Wilaya de Constantine et l'autre auprès de 28 herboristes de la Wilaya de Constantine et la Wilaya de Sétif. Le croisement de ces deux enquêtes, nous a permis de choisir les plantes les plus prometteuses.

Ces plantes sont : l'armoise blanche (*Artemisia herba-alba* Asso), la petite centaurée (*Centaurium erythraea* Rafn) et le fenugrec (*Trigonella foenum-graecum* L.).

Artemisia herba-alba Asso (AHA) est une plante de la famille des *Lamiaceae*, largement utilisée dans la médecine traditionnelle de plusieurs pays. Son effet antihyperglycémiant a été démontré (Twaij et Al-Badr, 1988; Al-Khazraji *et al.*, 1993; Marrif *et al.*, 1995; Tastekin *et al.*, 2006; Mansi *et al.*, 2007). Ces études ont porté sur des modèles chimiques de diabète, modèles moins représentatifs du diabète de type 2 que le diabète induit par un régime riche en graisses et en sucres.

Centaurium erythraea Rafn (CE) appartient à la famille des *Gentianaceae*. Cette plante a été citée uniquement dans des enquêtes ethnobotaniques comme plante utilisée pour le traitement

du diabète (Bnouham *et al.*, 2002; Eddouks *et al.*, 2002; Jouad *et al.*, 2002). La littérature ne rapporte cependant pas d'études sur l'effet antidiabétique de la petite centaurée.

Trigonella foenum-graecum L (TFG) appartient à la famille des *Fabaceae*. Elle a fait l'objet de nombreuses études montrant son action antidiabétique. Pour cela, plusieurs fractions ont été testées sur des modèles induits chimiquement par l'alloxane ou la streptozotocine (Ribes *et al.*, 1984; Riyad *et al.*, 1988; Khosla *et al.*, 1995; Vats *et al.*, 2003; Vats *et al.*, 2004). Une seule étude avait utilisé le régime riche en sucres (Hannan *et al.*, 2003).

Nous avons donc testé ces plantes en approche préventive puis en approche curative sur un modèle de diabète de type 2.

Ces différentes étapes de sélection et d'évaluation sont l'objet de la présente thèse.

PREMIÈRE PARTIE :

ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I. EPIDÉMIOLOGIE DU DIABÈTE

Le diabète est un problème de santé publique aussi bien dans le monde qu'en Algérie. Le nombre de diabétiques dans le monde était de 150 millions en 2000 et, en l'absence de mesures de prévention primaires indispensables, il atteindra 235 millions en 2025.

En 2003, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estimait à 171 millions le nombre de personnes adultes atteintes de diabète dans le monde, soit 2,8 % de la population (<http://www.who.int/diabetes/facts/en/> consulté en janvier 2010). La prévalence du diabète dans tous les groupes du monde est estimée à 4,4 % en 2030 (Wild *et al.*, 2004).

Le terme de diabète englobe en fait deux maladies différentes : le diabète insulino-dépendant (type 1) qui survient le plus souvent avant l'âge de 20 ans et le diabète non insulino-dépendant (type 2), qui seul nous intéresse ici.

Le diabète sucré est une maladie en pleine expansion, en particulier le diabète de type 2 qui est la forme la plus fréquente et représente 90 % des cas de diabète dans le monde. Ce type de diabète pose un problème de santé publique. Sa prévalence augmente parallèlement au vieillissement, à l'urbanisation, à la sédentarisation et au développement de l'obésité dans les populations des pays industrialisés en particulier, en raison d'une prédisposition génétique couplée à une modification rapide du mode de vie. Le diabète représente un coût financier important, en raison du taux élevé de complications dégénératives.

L'Algérie n'échappe pas à l'épidémie du diabète, celle-ci répond pratiquement aux mêmes changements de conditions de vie constatées dans le monde. En effet, le changement de mode de vie, l'importance de l'exode rural, la sédentarité et le changement du mode alimentaire, sont des facteurs favorisant l'augmentation de la prévalence du diabète.

L'estimation la plus récente indique que la prévalence serait de 7,4 % en 2010 pour la tranche d'âges 20-79 ans. Les études réalisées en Algérie sur des échantillons réduits, montrent des chiffres différents selon la région étudiée. Les résultats de l'étude réalisée entre 1997 et 1998, sur une population de la Wilaya de Sétif dans l'Est algérien, portant sur un échantillon de 1457 sujets âgés entre 30 à 64 ans, montre une prévalence de diabète de 8,2 % dont 50 % de cas méconnus et sans différence selon le sexe, ni entre le milieu urbain (7,3 %) et rural (9,7 %). La prévalence de l'intolérance au glucose était de 7,1 % (Malek *et al.*, 2001). Une autre étude effectuée dans l'Ouest Algérien sur 7656 individus en 2004 et 2006, a révélé une prévalence de 10,5 % pour le diabète de type 2 et de 3,7 % pour le type 1. Cette prévalence

globale est de 15,3 % en milieu urbain et de 12,9 % en milieu rural (Zaoui *et al.*, 2007). Ces chiffres basés sur des petits échantillons sont une estimation parcellaire. Une politique de dépistage du diabète permettrait d'une part d'affiner les estimations de la prévalence de cette maladie, d'autre part de démarrer plus précocement la prise en charge d'une maladie chronique dont les complications sont surtout liées à la durée d'évolution.

II. DIABÈTE DE TYPE 2

Le diabète de type 2 est une maladie multifactorielle. L'hyperglycémie est due à une altération de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose par les cellules β du pancréas endocrine, et une diminution de la sensibilité tissulaire principalement des muscles squelettiques, du tissu adipeux et du foie aux effets de l'insuline, ce qui se traduit par une insulino-résistance.

II.1. Physiopathologie du diabète de type 2

II.1.1. Génétique

L'existence d'une prédisposition génétique est très probable, l'histoire familiale et l'appartenance à un groupe ethnique sont des facteurs de risques majeurs de développer un diabète de type 2 (Haffner, 1998; Leong et Wilding, 1999; Ostenson, 2001).

Des études génétiques ont permis de découvrir certaines causes du diabète de type 2, on note :

1. le diabète de forme monogénique :
 - le diabète de type MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) et l'implication des gènes de PPAR γ , IRS1, KIR6.2 et la clapaïne et, plus récemment TCF7L2 dans les formes communes de diabète de type 2,
 - les diabètes mitochondriaux ou MIDD (Maternally Inherited Diabetes and Deafness) sont habituellement dus à une mutation ponctuelle de l'ADN mitochondrial en position 3243 (ARN de transfert de la leucine). Ils sont caractérisés par leur transmission maternelle,
2. le diabète de formes polygéniques : elles sont complexes car plusieurs gènes sont probablement impliqués (Guillausseau *et al.*, 2001; Stumvoll *et al.*, 2005; Florez *et al.*, 2006),

Outre l'hérédité, la malnutrition intra-utérine est associée à l'âge adulte avec une augmentation du risque de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires. On parle de

phénotype d'épargne qui correspondrait à une programmation dans les étapes initiales de la vie de l'expression tardive d'anomalies liées à une maturation incomplète, secondaire à la malnutrition *in utero* (Barker et Clark, 1997; Leong et Wilding, 1999). Un faible poids de naissance est associé à une insulino-résistance et un diabète de type 2 à l'âge adulte (Hales *et al.*, 1991; Lithell *et al.*, 1996).

II.1.2. Obésité

L'obésité est le principal facteur de risque modifiable de diabète de type 2, la réduction de l'excès de poids est un facteur clef de la prévention du diabète de type 2 dans les populations à risque (Pan *et al.*, 1997; Tuomilehto *et al.*, 2001; Swinburn *et al.*, 2001).

Dans les conditions normales, l'insuline favorise l'utilisation, le stockage et l'oxydation du glucose dans le muscle et le foie. La majorité des sujets obèses et diabétiques de type 2 présentent une insulino-résistance se traduisant par un défaut de transport, de phosphorylation, d'utilisation ou de stockage du glucose. Cette insulino-résistance constitue une base physiopathologique commune au diabète de type 2 et à l'obésité (Reaven, 1988; Kahn et Flier, 2000).

Les rôles respectifs de l'insulino-résistance et de l'insulinopénie dans la survenue du diabète sont discutés (Gerich, 1999; 2000). Des données indiquent que l'insulino-résistance est secondaire à l'obésité et que le développement d'un diabète sur ce terrain, nécessite la survenue d'une dysfonction des cellules β . Une équipe a suivi prospectivement une cohorte d'indiens Pimas, avec une évaluation répétée de la sensibilité à l'insuline et de la capacité insulinosécrétoire. Durant le suivi, les sujets ont pris du poids et aggravé leur insulino-résistance initiale, ceux qui ont pu compenser cette insulino-résistance en augmentant leur insulinosécrétion n'ont pas développé de diabète, alors que les autres sont devenus diabétiques (Weyer *et al.*, 1999).

La répartition androïde des graisses comporte un risque d'apparition de diabète, marquée cliniquement par un tour de taille élevé, qui entraîne une insulino-résistance et qui permet d'isoler un groupe de patients à haut risque de développer les nombreuses morbidités associées au diabète de type 2 (Masuzaki *et al.*, 2001). Ce tissu adipeux n'est pas un simple site de stockage de la masse grasse, mais aussi un organe qui sécrète de nombreuses substances ayant un rôle endocrine. Les substances produites

par le tissu adipeux ont un rôle dans la régulation de l'homéostasie énergétique et/ou l'action de l'insuline. Ce tissu sécrète des hormones comme la leptine, le tumor necrosis factor (TNF-alpha), la résistine, l'adiponectine, l'interleukine 6 et d'autres substances (Havel, 2000; 2002). Une sécrétion d'adipokines comme le TNF-alpha, l'interleukine 6, la résistine, jouent peut-être aussi un rôle dans l'apparition de l'insulinorésistance (Stumvoll *et al.*, 2005). L'expression de l'adiponectine est diminuée au cours de l'insulinorésistance associée à l'obésité et chez les diabétiques de type 2 (Kadowaki *et al.*, 2006; Lafontan et Viguerie, 2006).

L'adiponectine participe à la régulation de l'insulinosensibilité via l'AMP activated protein kinase (AMPK), en augmentant le captage du glucose et la β -oxydation des acides gras dans les tissus périphériques, mais aussi en inhibant la néoglucogenèse au niveau hépatique (Kadowaki *et al.*, 2006; Lafontan et Viguerie, 2006).

L'obésité est caractérisée par une accumulation de graisses dans le tissu adipeux, provoquant une augmentation de la concentration plasmatique des acides gras libres. De nombreux travaux réalisés *in vitro*, sur un modèle adipocytaire murin 3T3-L₁ ou sur des adipocytes humains, mais également *in vivo* chez la souris ou chez l'homme, montrent un effet des acides gras libres sur le développement de l'insulinorésistance (Nguyen *et al.*, 2005).

Cette accumulation de graisses conduit à l'introduction d'un stress oxydant systématique, chez la souris et l'homme (Urakawa *et al.*, 2003; Furukawa *et al.*, 2004). Cela se traduit chez la souris par une augmentation de la synthèse des espèces réactives de l'oxygène (ROS), spécifiquement dans le tissu adipeux. Cette augmentation est corrélée à une induction de la NADPH oxydase et une diminution de l'expression des enzymes antioxydantes (catalase, superoxyde-dismutase, glutathion-peroxydase).

Le stress oxydant est également un facteur de l'apparition d'une insulinorésistance. Il a ainsi été montré qu'un stress oxydant inhibe le captage GLUT 4-dépendant du glucose par le muscle et le tissu adipeux (Ogihara *et al.*, 2004). Récemment, l'implication des ROS en tant que facteur causal de l'insulinorésistance a été clairement établie (Houstis *et al.*, 2006).

II.1.3. Âge

L'âge s'accompagne physiologiquement d'une réduction progressive de la sécrétion d'insuline et de la masse maigre utilisatrice du glucose (Rigalleau *et al.*, 2003) et peut être, d'une diminution de sa sensibilité à l'insuline (Ferrannini *et al.*, 1996; Gin *et al.*, 1985) qui

favorisent l'expression de la maladie. Le début tardif traduit aussi le retard diagnostique lié à son insidiosité, et son caractère progressif est longuement précédé d'une phase d'état prédiabétique.

II.1.4. Insulinorésistance et insulinodéficience

II.1.4.1. Insulinorésistance

L'insulinorésistance se définit simplement comme une diminution de l'action de l'insuline au niveau des tissus cibles. A l'origine de l'insulinorésistance, il y aurait un excès de graisses au niveau viscéral, responsable de la libération d'une grande quantité d'acides gras libres. Leur passage par le foie favorise d'une part la synthèse des triglycérides et, d'autre part, la néoglucogenèse, donc la production de glucose qui majore elle-même la sécrétion d'insuline. Au niveau musculaire, il existe une véritable compétition entre les acides gras libres et le glucose, pour être oxydé. L'oxydation des acides gras libres est en priorité, le stock de glycogène musculaire qui reste intact, ce qui entraîne une production accrue d'acétyl CoA qui inhibe en retour les enzymes de la glycolyse. Ceci permet de conserver la quantité de glycogène stocké par les muscles et de ce fait, le processus de transformation du glucose en glycogène n'est pas stimulé. Il s'agit donc de 3 facteurs qui agissent dans le même sens (Figure 1) : une augmentation de la glycémie, qui en retour nécessite un accroissement de la sécrétion d'insuline et la moindre transformation du glycogène qui abolit les besoins de reconstitution de son stock par prélèvement du glucose sanguin (Sesti, 2006; Shulman, 2000).

Dans le diabète de type 2, les anomalies du profil lipidique sont en relation étroite avec la présence d'insulinorésistance. L'hypertriglycéridémie résulte d'une synthèse hépatique accrue et d'une clairance ralentie des triglycérides, qui peut se majorer plus encore en période post-prandiale. La baisse de l'activité de la lipoprotéine lipase épuratrice des triglycérides est observée dans les états d'insulinorésistance. L'épuration ralentie est associée à une production hépatique accrue sous l'influence d'un flux élevé d'acides gras libres provenant du tissu adipeux périviscéral drainé par la veine porte (Guerci *et al.*, 2000).

L'augmentation des triglycérides et la baisse du HDL-cholestérol apparaissent comme des conséquences de l'insulinorésistance, ce qui rendrait compte de la fréquence de leur association avec le diabète de type 2 (Rigalleau *et al.*, 1998; Vergès *et al.*, 2000).

MECANISME DE L'INSULINORESISTANCE DANS LE DIABETE DE TYPE 2

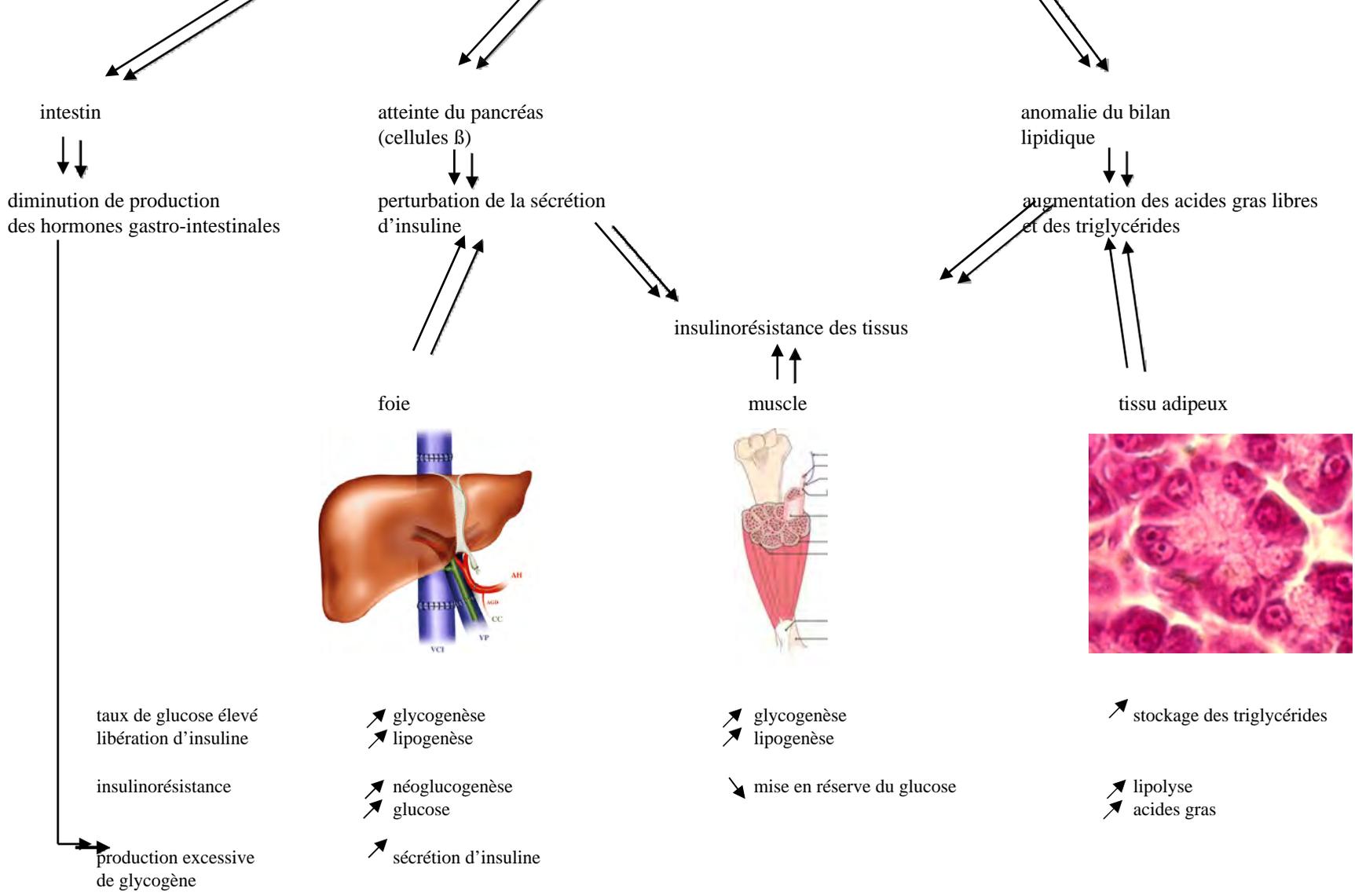


Figure 1 : Interaction entre les tissus insulinosensibles

II.1.4.2. Insulinodéficience

Au cours du diabète de type 2, le muscle et le tissu adipeux deviennent résistants à l'action biologique de l'insuline. Par ailleurs, l'adaptation compensatrice des cellules β visant à produire et à libérer chroniquement plus d'insuline dans la circulation n'est plus suffisante pour assurer la normoglycémie, en particulier en phase post-prandiale, ce qui se traduit par un épuisement fonctionnel des cellules β survivantes (Kahn, 2001).

Cette insulinodéficience est d'abord relative puis devient absolue lorsque la glycémie à jeun dépasse 2 g/L. La carence insulinaire à ce stade et l'excès de sécrétion de glucagon sont responsables d'une augmentation du débit hépatique de glucose, avec augmentation de la néoglucogenèse hépatique, responsable de l'hyperglycémie à jeun. Les mécanismes proposés pour expliquer la réduction progressive de l'insulinodéficience sont nombreux. L'hypothèse la plus plausible fait intervenir les concepts de glucotoxicité et de lipotoxicité (Purrello et Rabuazzo, 2000). L'exposition chronique de la cellule β à l'hyperglycémie et à des concentrations élevées de triglycérides et d'acides gras libres altère de façon progressive et irréversible l'insulinosécrétion induite par le glucose (Rossetti *et al.*, 1990; Unger, 1995). Le rôle de la glycation avancée (acides gras estérifiés) des protéines, notamment celles du promoteur du gène de l'insuline pourrait être aussi en cause. Les radicaux libres, ou les dépôts d'une substance de nature amyloïde, ou amyline, observés dans les îlots de Langerhans des diabétiques de type 2 peuvent également être une cause de cette insulinodéficience (Olson *et al.*, 1993; Matsuoka *et al.*, 1997; Hoppner *et al.*, 2000; Sakuraba *et al.*, 2002).

III. TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2

Le traitement du diabète a pour objectif d'éviter ou de retarder les complications liées à l'évolution de la maladie en contrôlant la glycémie et en évitant l'hyperinsulinisme. Le traitement médical à lui seul n'est pas suffisant, une hygiène de vie est également nécessaire, notamment une activité physique régulière et une alimentation équilibrée.

III.1. Règles hygiéno-diététiques

III.1.1. Exercice physique

La sédentarité est responsable d'une réduction de la sensibilité à l'insuline. En l'absence d'activité physique, le lit capillaire musculaire se réduit, gênant ainsi la diffusion de l'insuline. La sédentarité s'accompagne aussi d'une baisse des fibres musculaires lentes de type 1, grandes consommatrices de glucose et d'acides gras libres en raison de leur sensibilité particulière à l'action de l'insuline (Degens *et al.*, 1995; Gautier et Mauvais-Jarvis, 2001).

L'activité physique régulière est recommandée depuis longtemps aux patients diabétiques. Elle améliore les anomalies du syndrome métabolique : augmentation de la sensibilité à l'insuline, diminution de la masse grasse, modification du profil lipidique dans un sens moins athérogène, augmentation de la fibrinolyse, diminution de la pression artérielle et diminution de l'incidence du diabète type 2.

Le glucose est mieux transporté et les acides gras libres plus aisément consommés au niveau des fibres musculaires pendant et après l'effort. Le syndrome métabolique et ses conséquences sont ainsi bien améliorés par un exercice pratiqué durant 30 minutes 3 à 5 fois par semaine (Gautier et Mauvais-Jarvis, 2001; Martin *et al.*, 2001; Reaven, 2001).

Il a été montré que l'exercice physique réduit le taux du cholestérol, le taux des triglycérides et le taux de la glucose-6-phosphate déshydrogénase (Hebert et Lopez, 1975). D'autres études ont montré que l'utilisation du glucose et la sensibilité à l'insuline du muscle au glucose sont améliorées (Berger *et al.*, 1982; Craig *et al.*, 1981; Richard *et al.*, 1982). Ces résultats semblent en relation avec l'augmentation de l'expression des transporteurs du glucose et/ou la stimulation de l'expression des récepteurs 1 à l'insuline au niveau du muscle induite par l'exercice physique (Dohm, 2002; Henriksen, 2002). Cet exercice permet d'augmenter la dépense énergétique et par conséquent la réduction du poids corporel. Il a été montré, dans une étude chinoise prospective comprenant une large cohorte de patients intolérants aux

hydrates de carbone, que l'exercice physique permettait de diminuer l'incidence du diabète non insulino-dépendant.

Ces données montrent clairement que l'activité physique régulière doit faire partie de la prise en charge thérapeutique du diabétique non insulino-dépendant.

III.1.2. Mesures nutritionnelles

Selon l'OMS « Une mauvaise alimentation et la sédentarité comptent parmi les principales causes de maladies non transmissibles majeures, y compris les maladies cardio-vasculaires, le diabète de type 2 et certains types de cancer, et contribuent pour une large part à la charge mondiale de morbidité, de mortalité et d'incapacité. D'autres maladies liées à l'alimentation et à la sédentarité, comme la carie dentaire et l'ostéoporose, sont également des causes de morbidité très répandues » (O.M.S, 2004).

En général, un régime équilibré associé à une activité physique régulière permet de maintenir un poids normal ; éviter la cigarette et la sédentarité peut éliminer l'atteinte du diabète de type 2 (Schulze et Hu, 2005). Des études ont montré que les régimes à index glycémique bas ont plus d'effets bénéfiques que les régimes à index élevé sur le LDL-cholestérol et le HDL-cholestérol, l'insulinorésistance et sur l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1. Le régime contenant les glucides complexes : fruits, légumes et graines entières sont des aliments satiétogènes, qui apportent moins de calories que les aliments riches en graisses. Les aliments riches en vitamines, minéraux et fibres sont conseillés aux diabétiques. Ce régime a toujours montré un effet sur la réduction de la mortalité chez les patients à haut risque (Astrup, 2001). Il est recommandé de maintenir à l'âge adulte un poids normal avec un indice de masse corporel (IMC) situé entre 21-23, une activité physique régulière et de prévenir l'obésité abdominale. Les graisses saturées doivent également être inférieures à 7 % de l'énergie totale (Steyn *et al.*, 2004).

Un régime riche en graisses induit plus une obésité que celui riche en hydrates de carbone et pauvre en graisses, ces deux régimes étant associés à une sédentarité (Shepard *et al.*, 2001). Augmenter l'activité physique et réduire la consommation de graisses sont en effet plus efficaces pour la prévention de l'augmentation du poids et de l'obésité (Astrup, 1999).

III.2. Traitement médical

Lorsque les règles hygiéno-diététiques ne sont pas suivies ou insuffisantes, un traitement médicamenteux peut devenir nécessaire. Ces médicaments agissent par différents mécanismes d'actions : augmentation de la sensibilité périphérique à l'insuline, diminution de l'absorption de glucose ou augmentation de la sécrétion de l'insuline. Plusieurs familles d'anti-diabétiques oraux existent.

Des mesures diététiques adjacentes doivent être appliquées afin de réduire l'apport glucidique. Une insulinothérapie est parfois nécessaire en complément du traitement oral, surtout après quelques années d'évolution de la maladie quand le malade devient insulino-nécessitant.

III.2.1. Inhibiteurs α -glucosidases

La famille des inhibiteurs des α -glucosidases, compte deux représentants : l'acarbose et le miglitol. Ils inhibent de façon réversible des enzymes responsables de la dégradation des glucides complexes et, par conséquent, leur assimilation. Leur durée de digestion est ainsi augmentée. Il en découle une baisse de la glycémie à jeun et post-prandiale sans hyperinsulinémie associée. Leurs effets secondaires sont surtout digestifs et s'expliquent par l'absence de clivage des glucides complexes provoquant des troubles intestinaux, des diarrhées et des flatulences (Cheng et Fantus, 2005).

III.2.2. Biguanides et glitazones

Les biguanides sont représentés par une unique molécule actuellement commercialisée : la metformine. Son action consiste à inhiber la néoglucogénèse hépatique et musculaire, ainsi que l'absorption intestinale de glucose. Elle possède également un rôle hypolipémiant sans la présence d'un effet hypoglycémiant (Cheng et Fantus, 2005).

La classe des thiazolidine-diones, comporte 3 principaux composés : la troglitazone, la pioglitazone et la rosiglitazone (ces deux composés sont utilisés chez l'homme). Les glitazones sont des antagonistes sélectifs des récepteurs nucléaires PPAR γ . Ils augmentent la sensibilité tissulaire à l'insuline au niveau du foie, du muscle et du tissu adipeux. Une diminution de la production hépatique de glucose et une augmentation de son utilisation

périphérique en cas d'insulinorésistance sont également observées. Les glitazones ne sont pas insulinosécrétrices, d'où l'absence d'hypoglycémie lors de leur administration (Cheng et Fantus, 2005).

III.2.3. Sulfamides hypoglycémiants et glinides

Les sulfamides hypoglycémiants ou sulfonyles constituent la famille ayant le plus de représentants parmi lesquels on cite : le glibenclamide, le glibornuride, le gliclazide, le carbutamide. Ils potentialisent l'action insulinosécrétante du glucose, d'où une stimulation de la sécrétion d'insuline par les îlots de Langerhans non contenue par le niveau glycémique d'où le risque d'hypoglycémie (Landstedt-Hallin *et al.*, 1999; Cheng et Fantus, 2005).

Les glinides sont actuellement représentés par une unique molécule : le répaglinide, qui est un insulinosécrétagogue oral non sulfamidé à action rapide. Le répaglinide abaisse fortement la glycémie (faible risque hypoglycémique) en stimulant la production d'insuline par le pancréas, cet effet dépend du bon fonctionnement des cellules β .

III.2.4. Analogues du GLP1 et inhibiteurs de a DPP4

Les analogues du GLP1 et les composés qui prolongent son action composent une nouvelle classe de médicaments anti-diabétiques qui corrigent à la fois le défaut de sécrétion d'insuline et la réduction de la masse de cellules β (Buteau, 2008). Le GLP1 améliore la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose, rétablit la compétence au glucose des cellules β résistantes au glucose, stimule l'expression et la biosynthèse d'insuline. Les analogues du GLP1 inhibent également la sécrétion du glucagon et diminuent la vidange gastrique (Gautier *et al.*, 2008). En raison du fait que le GLP1 est rapidement dégradé par une enzyme la DPP4, son action est trop courte pour qu'il puisse être utilisé à des fins thérapeutiques. Pour éviter cette difficulté, des inhibiteurs de la DPP4 sont utilisés. Les inhibiteurs hautement sélectifs réduisent la dégradation endogène de GLP1, et possédant des effets similaires au GLP1 avec moins d'effets secondaires (Scheen *et al.*, 2007).

IV. PLACE DE LA PHYTOTHÉRAPIE DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE

IV.1. Utilisation de la médecine traditionnelle et alternative en thérapie traditionnelle du diabète

Selon les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), plus de 80 % de la population mondiale, surtout dans les pays en voie de développement, ont recours aux traitements traditionnels (Tableau 1) pour satisfaire leurs besoins en matière de santé et de soins primaires (Farnsworth *et al.*, 1985).

Tableau 1 : Importance de l'utilisation de la médecine traditionnelle et complémentaire dans le monde (WHO, 2002)

Pays ou région	Importance de l'utilisation de la médecine traditionnelle
Afrique	80 % de la population locale pour les soins primaires
Australie	49 % d'adultes
Chine	30 % à 50 % dans les systèmes de santé. Complètement intégrée dans les systèmes de santé. 95 % des hôpitaux ont des unités de médecine traditionnelle
Inde	Largement utilisée. 2860 hôpitaux ont des unités de médecine traditionnelle
Indonésie	40 % de la population totale et 70 % de la population
Japon	72 % des médecins pratiquent la médecine traditionnelle
Thaïlande	Intégrée dans 1120 centres hospitaliers
Vietnam	Complètement intégrée dans les systèmes de santé. 30 % de la population se soigne par cette médecine
Pays occidentaux	La médecine traditionnelle ou complémentaire n'est pas intégrée dans les systèmes de soins modernes * France : 75 % de la population a recours à la médecine traditionnelle au moins une fois * Allemagne : 77 % des cliniques pratiquent l'acupuncture * Etats-Unis : de 29 % à 42 % de la population utilisent la médecine complémentaire

La phytothérapie est une thérapie médicale qui utilise les plantes pour élaborer des remèdes destinés à améliorer le bien-être général et à soigner. Nombre de plantes contiennent des principes actifs qui peuvent avoir les mêmes propriétés que des médicaments de synthèse. Au contraire de l'allopathie qui utilise des principes actifs purs pour produire des médicaments, la phytothérapie utilise la plante ou ses extraits. Les plantes médicinales sont faciles à utiliser, seraient potentiellement efficaces et peu coûteuses. Le mode de préparation et d'administration sont des facteurs déterminants dans un traitement.

Un grand nombre de plantes sont utilisées dans les pratiques de la médecine traditionnelle. La recherche de principes actifs naturels à partir des plantes médicinales qui peuvent traiter les désordres métaboliques du diabète est d'un grand intérêt pour la santé. De nombreuses plantes

sont considérées traditionnellement comme antidiabétiques, certaines sont à l'origine de la mise au point de médicaments tel que la metformine grâce au *Galega officinalis* (Winters *et al.*, 2003).

Plusieurs enquêtes ethnopharmacologiques ont été menées à travers le monde pour recenser les plantes antidiabétiques utilisées dans les différentes pharmacopées traditionnelles (Ziyyat *et al.*, 1997; Jouad *et al.*, 2001; Grover *et al.*, 2002; Li *et al.*, 2004; Bnouham *et al.*, 2006 Allali *et al.*, 2008). Les estimations ethnobotaniques montrent que plus de 1200 espèces végétales, soit plus de 725 genres appartenant à 183 familles, sont utilisées pour leurs propriétés hypoglycémiantes et antihyperglycémiantes (Bailey et Day, 1989; Marles et Farnsworth, 1995).

En effet, des travaux expérimentaux ont été réalisés afin de vérifier l'activité antidiabétique de certaines de ces plantes (Bailey et Day, 1989; Ziyyat *et al.*, 1997; Jouad *et al.*, 2001; Grover *et al.*, 2002; Mukherjee *et al.*, 2006; Eddouks *et al.*, 2007) ainsi que les composés actifs responsables de cette activité. Actuellement, les investigations ethnopharmacologiques sont centrées sur la validation expérimentale des propriétés curatives, traditionnellement attribuées à ces remèdes.

Certaines de ces plantes, dont l'activité pharmacologique a été confirmée sur des modèles animaux, ont également fait l'objet d'études cliniques comme la momordique (Leatherdale *et al.*, 1981; Welihinda *et al.*, 1986), la gymnéma (Baskaran *et al.*, 1990; Shanmugasundaram *et al.*, 1990), le ginseng (Vuksan *et al.*, 2001), l'aloès du Cap (Bunyaparaphatsara *et al.*, 1996), l'armoise blanche (Al-Waili, 1986) et le fenugrec (Sharma *et al.*, 1990).

L'utilisation de ces ressources naturelles médicinales dans le traitement du diabète, ne peut être possible que par la voie des études scientifiques.

IV.2. Utilisation des plantes médicinales en médecine traditionnelle pour le traitement du diabète en Algérie

Pendant longtemps, les remèdes naturels et surtout les plantes médicinales ont été le principal, voire l'unique recours de la médecine. En Algérie, les plantes médicinales et les remèdes n'ont jamais été totalement abandonnés et les gens n'ont jamais cessé de faire appel à la

médecine traditionnelle, ce qui a conduit à maintenir une tradition thérapeutique vivante malgré le développement spectaculaire de la médecine moderne.

Les plantes médicinales trouvent encore leurs indications thérapeutiques dans le traitement de plusieurs maladies en Algérie, y compris le diabète, mais ce traitement traditionnel n'est pas mis en place au niveau des hôpitaux et reste limité aux patients, tradithérapeutes et herboristes.

L'Algérie bénéficie d'un climat très diversifié, les plantes poussent en abondance dans les régions côtières, montagneuses et également sahariennes. Ces plantes constituent des remèdes naturels potentiels qui peuvent être utilisés en traitement curatif et préventif (Belouad, 1998; Mahmoudi, 1986).

Des publications anciennes et récentes ont en effet rapporté qu'un grand nombre de plantes médicinales sont utilisées pour le traitement de diverses maladies (Did *et al.*, 2003; Hammiche et Maiza, 2006).

Des enquêtes ethnobotaniques récentes effectuées dans le but de répertorier les plantes médicinales antidiabétiques dans l'Est et l'Ouest Algérien (Allali *et al.*, 2008; Hamza *et al.*, 2009) soulignent l'importance qu'occupe ce patrimoine végétal dans la pharmacopée traditionnelle et surtout dans le traitement du diabète.

De nombreuses plantes utilisées en Algérie sont réputées posséder une action antidiabétique avec un usage fréquent dans une grande partie de la population. Parmi ces plantes, certaines ont un effet déjà mis en évidence telles que : *Trigonella foenum-graecum* (Khosla *et al.*, 1995), *Artemisia herba-alba* (Al-Khazraji *et al.*, 1993; Al-Shamaony *et al.*, 1994; Marrif *et al.*, 1995), *Nigella sativa*, *Zygophyllum album*, *Urtica dioica* (Bnouham *et al.*, 2003), *Globularia alypum* (Skim *et al.*, 1999). Cependant, un grand nombre de plantes réputées antidiabétiques n'a pas encore fait l'objet d'études expérimentales.

IV.3. Modes d'action des plantes médicinales

Plusieurs modes d'action des plantes médicinales ayant un effet sur le diabète ont été rapportés suite à des études pharmacologiques.

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

différents mécanismes :

- stimulation de la sécrétion d'insuline à partir des cellules β et/ou induisent également leur régénération,
- mimant l'action de l'insuline,
- action par l'apport d'éléments nécessaires (Cu^{++} , Mg^{++} , Ca^{++}) au fonctionnement des cellules β , et également la revitalisation et/ou l'hyperplasie de ces cellules,
- action sur l'homéostasie du glucose,
- diminution de la sécrétion du glucagon en induisant une diminution de l'absorption intestinale du glucose et/ou une réduction de l'utilisation périphérique du glucose,
- action sur les enzymes hépatiques en stimulant la glycogénogenèse et/ou l'inhibition de la glycogénolyse,
- action inhibitrice sur les enzymes digestives tels que l' α -amylase et l' α -glucosidase ce qui réduit la dégradation de l'amidon et les oligosaccharides, par conséquent, elles agissent par une réduction de l'absorption du glucose au niveau intestinal,
- modification des mécanismes de réabsorption rénale du glucose au niveau du tube contourné proximal, ce qui a été prouvé pour la phloridzine (Ehrenkranz *et al.*, 2005),
- inhibition des transporteurs du glucose au niveau de la barrière intestinale limitant ainsi l'absorption intestinale du glucose, ou par stimulation de la captation du glucose par les adipocytes ou les cellules musculaires.

Des exemples de plantes pour lesquels un des modes d'action ci-dessus a été mis en évidence sont indiqués dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Plantes sélectionnées possédant une activité anti-diabétique selon différents modes d'action

Plante	Effet	Mécanismes d'action rapporté
<i>Coriandrum sativum</i>	antihyperglycémiant	action sur l'insulinosécrétion, activité « insuline-like » (Gray et Flatt, 1999a)
<i>Medicago sativa</i>	antihyperglycémiant	action sur l'insulinosécrétion, activité « insuline-like » (Gray et Flatt, 1997)
<i>Viscum album (mistletoe)</i>	antidiabétique	action sur la sécrétion d'insuline (Gray et Flatt, 1999b)
<i>Agrimony eupatoria</i>	antihyperglycémiant	action sur l'insulinosécrétion, activité « insuline-like », augmentation

(<i>agrimony</i>)		de l'utilisation du glucose par le muscle (Gray et Flatt, 1998)
<i>Asparagus adscendens</i>	antihyperglycémiant	action sur la sécrétion d'insuline, amélioration de l'action de l'insuline, inhibition de la digestion de l'amidon (Matthews <i>et al.</i> , 2006)
<i>Ipomoea aquatica</i>	antihyperglycémiant	inhibition de l'absorption du glucose au niveau intestinal (Sokeng <i>et al.</i> , 2007)
<i>Nerium indicum</i>	antihyperglycémiant	inhibition de l'activité de l' α -glucosidase (Ishikawa <i>et al.</i> , 2007)
<i>Phyllanthus amarus</i>	hypoglycémiant	inhibition de l'activité de l' α -amylase (Ali <i>et al.</i> , 2006)
<i>Artemisia pallens wall</i>	antihyperglycémiant	inhibition de la réabsorption du glucose ou augmentation de l'utilisation périphérique du glucose (Subramoniam <i>et al.</i> , 1996)
<i>Coccinia indica</i>	antihyperglycémiant	arrêt de la synthèse du glucose par dépression de l'enzyme glucose-6-phosphatase et fructose-1-6-biphosphatase, augmentation de l'oxydation du glucose par l'activation de l'enzyme glucose-6-dehydrogénase (Shibib <i>et al.</i> , 1993). Action insulinosécrétrice (Azad Khan <i>et al.</i> , 1979), agit comme l'insuline par la correction de l'élévation des enzymes glycolytiques, restauration de l'activité des lipoprotéines lipases dans la voie lipolytique avec contrôle de l'hyperglycémie (Kamble <i>et al.</i> , 1998)
<i>Ipomoea batatas</i>	hypoglycémiant	réduction de l'insulinorésistance (Kusano et Abe, 2000), action possible par inhibition de la maltase et non par inhibition du transport de sucrase et glucose au niveau de la barrière intestinale (Matsui <i>et al.</i> , 2002)
<i>Momordica cymbalaria</i>	hypoglycémiant	augmentation du glycogène hépatique (Rao <i>et al.</i> , 1999)
<i>Mucuna pruriens</i>	antihyperglycémiant	action possible à travers la stimulation de la sécrétion d'insuline et/ou par une action directe sur « l'insuline-like » due à la présence de traces d'éléments : manganèse, zinc, etc (Akhtar <i>et al.</i> , 1990)

IV.4. Principes actifs hypoglycémiants des plantes médicinales

Le ou les principes actifs d'une plante médicinale sont les métabolites naturellement présents qui lui confèrent son activité thérapeutique. Ces composants sont souvent en quantité extrêmement faible en ce qui concerne les métabolites secondaires. Les plantes sont une source inépuisable de substances pharmacologiques (alcaloïdes, polyphénols, terpènes, polysaccharides, etc.) qui procurent des propriétés curatives appréciables. Ainsi, sur 252 médicaments considérés comme essentiels par l'OMS, plus de 11 % sont exclusivement produits à partir de plantes médicinales (Rates, 2001).

IV.4.1. Alcaloïdes

Plusieurs alcaloïdes isolés à partir de plantes médicinales ont montré une action hypoglycémiant sur différents modèles animaux.

La berbérine, alcaloïde extrait de *Tinospora cordifolia*, possède une activité hypoglycémiant sur les cellules caco-2. Le mode d'action est dû en partie à l'inhibition de l' α -glucosidase et à la diminution du transport du glucose à travers la barrière intestinale (Singh *et al.*, 2003). D'autres alcaloïdes tels que : la catharanthine, la vindoline et la vindoline isolés à partir de *Catharanthus roseus* diminuent également le taux de glucose sanguin chez des rats normaux rendus diabétiques par la streptozotocine (Chattopadhyay, 1999).

Il a été démontré que les composés suivants : l'harmane, le norharmane, le pinoline et les beta-carbolines sont connus pour avoir une action insulinosécrétoire par l'activation de l'imidazoline I₃, site de fixation au niveau des cellules β pancréatiques. Ces composés augmentent la sécrétion d'insuline de deux à trois fois à partir des îlots de Langerhans isolés justifiant leur activité hypoglycémiant (Kirtikar et basu, 1993). Ils agissent par interaction avec le récepteur imidazoline I₃, ce qui provoque une élévation du calcium cytosolique et une augmentation de la sécrétion d'insuline (Squires *et al.*, 2004).

IV.4.2. Polyphénols

Les polyphénols pourraient contribuer aux propriétés antidiabétiques, diverses études expérimentales ont mis en évidence des activités hypoglycémiantes de certains polyphénols (Gray et Flatt, 1997).

Ainsi, l'administration par voie intraveineuse d'acide caféique ou isoféruleique s'accompagne d'une diminution du taux de la glycémie lors d'un test de tolérance au glucose chez des rats rendus diabétiques par la streptozotocine (diabète de type 1) ou génétiquement insulino-dépendants (Hsu *et al.*, 2000; Liu *et al.*, 2000). De même, l'acide 4-hydroxybenzoïque, les anthocyanes mais aussi un extrait de thé vert administré oralement chez le rat diminuent le pic de glycémie après un test de tolérance au glucose ou après la consommation d'un régime riche en maltose (Peungvicha *et al.*, 1998; Matsui *et al.*, 2002; Sabu *et al.*, 2002).

De tels effets pourraient s'expliquer par une inhibition de glucosidases ou de transporteurs de glucose au niveau de la barrière intestinale qui limiterait ainsi l'absorption intestinale du glucose. Des études *in vitro* illustrent cette hypothèse (Matsui *et al.*, 2006). Ainsi, les flavonoïdes pourraient diminuer l'efflux de glucose en inhibant les transporteurs GLUT 1, GLUT 2 et SGLT 1 du glucose (Dimitrakoudis *et al.*, 1992; Martin *et al.*, 2003).

Une autre hypothèse explique les effets hypoglycémiantes des polyphénols par une augmentation de la captation du glucose par les tissus périphériques. Cet effet est démontré par une augmentation de l'absorption du glucose par des cellules musculaires, ou des adipocytes de rats ou de souris mises en culture en présence d'acide caféique ou d'épigallocatechine gallate (Cheng et Liu, 2000; Anderson et Polansky, 2002).

L'administration orale de l'acide férulique à des doses faibles produit une activité hypoglycémiant significative dans le diabète de type 1 (induit chez la souris par la streptozotocine) et dans le diabète de type 2 (chez la souris KK-Ay). Les études suggèrent la présence d'un potentiel pouvoir antioxydant, en plus de l'activité hypoglycémiant chez l'animal après un test d'hyperglycémie provoqué (Ohnishi *et al.*, 2004).

Les résultats des études réalisées *in vitro* utilisant des cellules RIN-5F pancréatiques du rat, suggèrent que ces composés amides dérivés de l'acide férulique ont pour effet de stimuler la sécrétion d'insuline (Nomura *et al.*, 2003).

Certains polyphénols pourraient avoir une action sur la glycémie en modifiant la réabsorption rénale du glucose, comme cela avait déjà été mis en évidence avec la phloridzine, ou démontré par un régime supplémenté en pommes lyophilisées, chez le rat rendu diabétique par la streptozotocine (Dimitrakoudis *et al.*, 1992).

L'administration intrapéritonéale de la quercétine pour des rats normaux et rendus diabétiques par la streptozotocine, induit une réduction des taux de glucose sanguin des rats diabétiques, ceux des rats normaux ne sont pas touchés par cette action. La quercétine diminue également les taux de glucose chez des rats diabétiques en réponse à un test de tolérance au glucose. Elle réduit significativement le cholestérol et les triglycérides plasmatiques, augmente l'activité des glucokinases hépatiques probablement par l'augmentation de la sécrétion d'insuline, à partir des îlots pancréatiques des rats diabétiques (Vessal *et al.*, 2003). Certains flavonoïdes tels que : la quercétine, la naringénine, le chrysine augmentent significativement la sécrétion d'insuline à partir des îlots de Langerhans isolés de rats.

Les proanthocyanidines exerceraient un effet antihyperglycémiant possiblement dû à l'activité insulinomimétique d'une part et d'autre part en stimulant l'utilisation du glucose au niveau des cellules insulinosensitives *in vitro* (Pinent *et al.*, 2004).

La (-)-épicatéchine possède un effet « insuline-like » et protège les rats Wistar contre l'action diabétogène de l'alloxane (Chakravarthy *et al.*, 1981). Ce flavanol agit en mimant l'action de l'insuline dans son action sur la membrane érythrocytaire acétylcholinestérase. Cet effet « insuline-like » est très prononcé chez les patients diabétiques de type 2 (Rizvi *et al.*, 1995; Rizvi et Zaid, 2001).

Il existe également des données contradictoires montrant par exemple que la quercétine ou la génistéine inhibent au contraire cette absorption de glucose par les tissus périphériques

(Shisheva et Shechter, 1992).

Deux essais cliniques ont été réalisés, l'une portant sur des sujets atteints d'un diabète de type 2 recevant par voie orale un complexe d'extrait d'orange rouge (50 mg/j) pendant 2 mois (Bonina *et al.*, 2002). La deuxième en double aveugle chez des patients diabétiques de type 1 recevant un extrait enrichi en flavonoïdes et hespéridine (Manuel y Keenoy *et al.*, 1999). Les résultats de ces deux études montrent que l'enrichissement du régime avec différentes classes de polyphénols n'affecte pas la glycémie des patients diabétiques (Manuel y Keenoy *et al.*, 1999; Bonina *et al.*, 2002).

Quant aux études épidémiologiques, une seule « cohorte » réalisée sur plus de 10 000 hollandais (hommes et femmes) a suggéré une association entre la consommation de polyphénols et un moindre risque de diabète de type 2 (Van Dam et Feskens, 2002).

IV.4.3. Terpènes

Les triterpènes et les glucosides stéroïdiques sont des composés bioactifs présents naturellement dans plusieurs plantes ayant une activité hypoglycémiant connue (Rao *et al.*, 1999).

Le charantine isolé à partir de *Momordica charantia* a un effet « insuline-like » responsable de l'activité hypoglycémiant notamment dans le diabète de type 2 *in vitro* (Ng *et al.*, 1986).

L'andrographolide (diterpénoïde lactone) isolé à partir d'*Andrographis paniculata* exerce *in vitro* également une activité hypoglycémiant significative (Hou *et al.*, 2003).

IV.4.4. Polysaccharides

Plusieurs plantes hypoglycémiantes indiennes contiennent des polysaccharides tels que : *Aloes vera*, *Ocimum sanctum*, *Alpinia galanga*. Un polysaccharide « protein-bound » isolé à partir du potiron (*Cucurbita maxima*) possède une activité hypoglycémiant à différentes doses (500 et 1000 mg/kg de poids) chez des rats rendus diabétiques par l'alloxane. Les résultats des études indiquent que ce polysaccharide augmente l'insulinémie, en réduisant la glycémie et en améliorant la tolérance au glucose (Quanhong *et al.*, 2005).

IV.4.5. Polypeptides et acides aminés

Ces substances exercent un excellent effet dans le traitement du diabète. Parmi ces composants, on peut donner ces exemples incluant : p-insuline « bitter polypeptide gourde » isolé à partir de *Momordica charantia* ; ginseng glycopeptides, α -methylcyclopropylglycine isolé à partir de *Litchi chinensis* ; S-allyl cysteine sulfoxide isolé à partir de *Allium sativum* (Li et al., 2004).

Cette liste des composés cités ci-dessus n'est pas exhaustive, les plantes médicinales renferment des fibres, des vitamines, des minéraux et autres acides qui peuvent également avoir une activité hypoglycémiant.

V. MODÈLES DU DIABÈTE

Le recours à des modèles expérimentaux simplifiés mimant les différents désordres physiopathologiques est une nécessité pour étudier le diabète et ses complications graves, ainsi que pour tester des substances et des principes actifs pouvant avoir un effet sur ces désordres.

Les études visant la mise au point des modèles adéquats de diabète chez l'animal, diabète non insulino-dépendant ont abouti à différents types de modèles obtenus essentiellement chez le rat. L'exploitation de ces modèles de diabète apporte des confirmations en faveur de l'idée selon laquelle les anomalies de l'insulinosécrétion et de la sensibilité à l'insuline seraient secondaires à une réduction plus ou moins marquée de la population des cellules β . L'installation du diabète chez les modèles animaux se fait soit spontanément soit par induction chimique, chirurgicale, endocrine ou par génie génétique.

V.1. Modèles *in vitro*

Les modèles animaux de diabète *in vitro* sont utilisés dans la recherche ou dans le développement des agents antidiabétiques pouvant agir sur différents tissus impliqués dans la physiopathologie du diabète, du pancréas, du foie, du muscle et des tissus adipeux (Reed et Scribner, 1999). Plusieurs études utilisant des produits naturels ont été publiées. Ce modèle permet de cibler les mécanismes d'action et d'explorer les résultats obtenus chez les modèles animaux *in vivo* (Iwashima *et al.*, 2001; Storling *et al.*, 2005; Zhao *et al.*, 2005) et permet d'aborder le dysfonctionnement de l'insulinosécrétion dans le cas d'un diabète de type 2.

On distingue les méthodes d'expérimentation *in vitro* suivantes à partir :

- d'îlots de Langerhans isolés : pour l'exploration de plusieurs voies de l'insulinosécrétion en réponse à plusieurs sécrétagogues tels que le D-glucose et la L-arginine en concentrations croissantes,
- d'un pancréas isolé et perfusé : dans ce cas l'exploration de la libération d'insuline est dynamique, ou encore, à partir d'îlots de Langerhans périfusés. Cette approche est utilisée pour évaluer ou tester l'activité sécrétoire vis-à-vis de l'insuline de nouveaux composés antidiabétiques (Rchid *et al.*, 2004).

Les lignes cellulaires les plus utilisées sont RIN, HIT, beta-TC, MIN6 et INS-1 qui sécrètent

en plus de l'insuline des petites quantités de glucagon et de somatostatine. Ces cellules ont un comportement similaire à celui des cellules β (Poitout *et al.*, 1996). D'autres modèles *in vitro* existent, il s'agit du tissu adipeux qui est la cause de la lipotoxicité dans le cas du diabète de type 2 et également de muscle. Des lignées cellulaires d'adipocytes sont utilisées pour étudier l'insulinorésistance telles que les cellules 3T3-L1 et également des cellules musculaires telles que les cellules L6 du rat pour tester l'utilisation du glucose en présence des produits naturels ou de synthèse (Jarvill-Taylor *et al.*, 2001; Maddux *et al.*, 2001; Lelliott et Vida-Puig, 2004).

V.2. Modèles *in vivo*

Ces modèles reposent soit sur une diminution de la sécrétion d'insuline d'origine chimique ou chirurgicale, soit sur une augmentation des besoins en insuline, avec apparition d'une insulinorésistance, puis possiblement d'une insulinopénie secondaire. Ce sont les modèles de diabète de type 2 essentiellement d'origine alimentaire qui nous intéressent pour l'exploration des effets des plantes.

V.2.1. Modèles animaux du diabète de type 1

V.2.1.1. Modèles animaux induits par des substances chimiques

Ces substances sont toxiques pour la cellule β , les plus utilisées sont l'alloxane et la streptozotocine. L'action cytotoxique de ces deux agents diabétogènes est due aux espèces réactives de l'oxygène, mais chacune de ces deux substances agit par un mécanisme d'action différent (Federiuk *et al.*, 2004; Lei *et al.*, 2005).

L'alloxane est un agent exerçant une activité cytotoxique sur les cellules β , le produit de sa réduction est l'acide dialurique, l'alloxane établit un cycle d'oxydoréduction avec formation de radicaux superoxydes. Associé à de fortes doses de calcium cytosolique, il provoque la destruction rapide des cellules β (Szudelski, 2001).

La streptozotocine induit un diabète chez l'animal non prédisposée. Les mécanismes impliqués dans l'agression des cellules β sont toujours sujets à controverse, certains auteurs plaident en faveur d'une réaction auto-immune à médiation cellulaire, d'autres en faveur d'une toxicité directe provoquant l'insulite. L'un des mécanismes proposés, suggère l'action de la streptozotocine au niveau de l'ADN, cette dernière traverse la membrane des cellules β

via le transporteur GLUT 2 et cause l'alkylation de L'ADN. Par la suite, la streptozotocine induit l'activation de la polymérase (ADP-ribose) et la libération de l'oxyde nitrique. Le résultat de cette action est la destruction des cellules β par nécrose cellulaire (Mythili *et al.*, 2004).

V.2.1.2. Modèles induits chirurgicalement

Une autre technique est utilisée pour induire le diabète. Il s'agit de l'ablation complète du pancréas. Plusieurs études ont utilisé ce modèle ces dernières années, en testant des produits naturels sur des rats, des chiens, des porcs (Choi *et al.*, 2004; Liu *et al.*, 2004; Rees et Alcolado, 2005; Rees et Alcolado, 2005; Masiello, 2006). Cette technique, difficile à réaliser, présente certaines limites : nécessité d'un niveau élevé des manipulations, risques d'infections chez les animaux, analgésie post-opératoire et nécessité d'administration d'antibiotiques, introduction des enzymes pancréatiques pour prévenir la malabsorption, perte de la régulation pancréatique en réponse à l'hypoglycémie. La pancréatectomie partielle a également été employée, mais une large résection (plus de 80 %) est nécessaire pour obtenir une hyperglycémie modérée. Dans ce cas des résections additionnelles mais petites peuvent produire une hypo insulïnémie significative (Masiello, 2006).

V.2.2. Modèle animaux du diabète de type 2

V.2.2.1. Modèles induits par le régime alimentaire

Ces modèles ont permis de mettre en évidence le rôle de la consommation hypercalorique. Ce modèle animal de diabète induit par un régime « high fat » ou cafétéria est proche de celui du diabète de type 2 chez l'homme qui est la conséquence d'un surpoids suite à un déséquilibre du régime alimentaire avec une forte proportion des lipides et des sucres simples. L'alimentation et la sédentarité forment un couple conduisant au surpoids ou à l'obésité. Dans ce modèle induit par le régime, on essaye de reproduire ce schéma mais avec de petits animaux pour tester l'efficacité thérapeutique et préventive des drogues ou des médicaments.

Divers régimes « high fat » hypercaloriques sont utilisés pour l'induction de l'obésité et du diabète. Dans ce type de régime, on modifie la composition en augmentant la part des lipides et/ou des carbohydrates, la teneur en cholestérol peut également être augmentée ou bien on additionne du lait concentré (Reuter, 2007). Dans le régime « high fat » la proportion des

glucides est diminuée par rapport à celle des lipides. Le rôle des lipides dans le développement de l'obésité et les maladies qui l'accompagnent est cependant critiqué. Des auteurs (Kretschmer *et al.*, 2005) ont montré que le régime « high fat » (24 % de l'énergie venant des lipides, 56 % des carbohydrates) et le régime cafétéria (comprenant des aliments fast-food, hypercaloriques + eau sucrée) donnent les mêmes résultats.

Le fructose comme le glucose favorisent la synthèse hépatique des triglycérides, la production des VLDL et la diminution du catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides (Kretschmer *et al.*, 2005). De plus, le régime riche en sucres augmente la synthèse des acides gras libres par le foie (Fried et Rao, 2003). En parallèle, le régime « high fat » induit une insulino-résistance, réduit la sécrétion de l'insuline à partir des cellules β et réduit l'expression des transporteurs GLUT 4 des adipocytes entraînant une intolérance au glucose chez l'animal (Pedersen *et al.*, 1991; Ahren *et al.*, 1999; Kaiyala *et al.*, 1999).

Le régime cafétéria est un régime composé d'aliments du commerce ou « fast food » (riches en gras, sucres et pauvres en fibres alimentaires). Ce régime est capable de stimuler la prise énergétique et provoquer une hyperphagie (Rothwell et Stock, 1988). Ceci a été démontré chez les rats soumis au régime cafétéria consommant plus d'aliments par poids comparés aux contrôles, la densité énergétique étant corrélée positivement à la consommation énergétique (Shafat *et al.*, 2009).

Il a été suggéré que les rats deviennent plus obèses avec le régime cafétéria qu'avec un régime « high fat » pur, cela peut être dû à l'hyperphagie suite à la variation dans le régime proposé, sa texture et sa palatabilité (Kretschmer *et al.*, 2005). Le régime cafétéria provoque chez le rat une obésité et un dépôt de graisses, une intolérance au glucose et une insulino-résistance, une augmentation des acides gras libres et des taux élevés d'insuline (Kretschmer *et al.*, 2005; Prats *et al.*, 1989). Le rôle de l'élévation des acides gras libres dans l'insulino-résistance est sujet de discussion. Le modèle animal induit par le régime cafétéria ressemble aux conditions observées dans l'obésité et le syndrome métabolique (Kretschmer *et al.*, 2005).

L'inconvénient habituel du régime cafétéria est l'absence de la standardisation du régime, la composition nutritionnelle ne peut pas être contrôlée et l'apport énergétique est difficile à calculer, voire impossible.

Dans ce travail, nous avons élaboré un régime cafétéria standardisé selon les proportions que

nous avons choisies (cf. § II.1.2.2.2) pour induire le diabète, cela nous a permis de calculer l'apport calorique.

Dans ce modèle de diabète induit par le régime alimentaire, les souris et les rats sont les animaux les plus utilisés pour induire une obésité et les maladies associées. Les souris C57BL/6J développent une obésité quand elles ont un accès libre au régime « high fat », alors qu'avec un régime normal, ces souris maintiennent un poids normal (Surwit *et al.*, 1995). Comparés à ces souris, les autres lignées telles que les souris A/J ou C57BL/KsJ sont relativement résistantes quand elles sont soumises au régime « high fat » (Surwit *et al.*, 1995). L'obésité chez les souris C57BL/6J résulte de l'hypertrophie des adipocytes et de leur hyperplasie, ce gras est déposé au niveau mésentérique. Le gain de poids de ces souris quand elles sont exposées à un régime « high fat » résulte de l'apport énergétique élevé du régime et de la diminution du catabolisme comparé aux souris témoins (Winzell et Ahren, 2004; Parekh *et al.*, 1998).

Des auteurs (Surwit *et al.*, 1988; Surwit *et al.*, 1995) rapportent que les souris C57BL/6J prédisposées génétiquement sont le modèle qui se rapproche le plus de celui du diabète de type 2 chez l'homme. Les souris C57BL/6J sont un modèle animal se caractérisant par le développement d'une hyperglycémie, d'une intolérance au glucose, d'une hyperinsulinémie et d'une insulino-résistance, ainsi qu'une compensation déficiente des îlots (Surwit *et al.*, 1995; Ahren *et al.*, 1997; Winzell *et al.*, 2004).

Les rats peuvent également être utilisés dans ce modèle animal. Les plus sensibles au régime « high fat » induisant l'obésité sont les rats Sprague-Dawley (Chang *et al.*, 1990; Sclafani et Springer, 1976). Les rats soumis au régime « high fat » deviennent insulino-résistants, mais développent rarement une hyperglycémie. Le degré d'insulino-résistance est dépendant du type et de la durée du régime (Oakes *et al.*, 1997). Il y a cependant des cas où ces rats montrent une résistance au régime « high fat » (Levin et Keeseey, 1998).

En plus de ces deux régimes, le fructose est également un facteur augmentant le risque d'obésité (Bantle, 2009). Le saccharose est un disaccharide constitué d'une molécule de glucose et d'une molécule de fructose ; ce dernier semble conditionner les désordres métaboliques. Cette spécificité du fructose est mise en évidence chez le rat (Thresher *et al.*, 2000). Thorburn AW *et al.* (1989) comparent un régime contenant 35 % de fructose avec un autre

contenant 35 % de glucose, après 4 semaines de traitement, seuls les rats soumis au régime riche en fructose développent une résistance à l'insuline.

Thresher *et al.* (2000) ont comparé 4 régimes avec une composition en glucides différente :

- un régime standard n'ayant comme source de glucides que de l'amidon
- un régime avec 68 % de saccharose
- un régime avec 34 % de fructose + 34 % de glucose
- un régime avec 34 % de fructose + 34 % d'amidon.

Après 5 semaines de traitement, le régime fructose + amidon est capable de produire une intolérance au glucose similaire à celle induite par les régimes saccharose et fructose + glucose. Ainsi, le fructose est bien le principal médiateur de l'intolérance au glucose et de la résistance à l'insuline induite par le saccharose.

Le fructose présente deux caractéristiques métaboliques : sa rapide captation par le foie qui possède un système enzymatique très actif pour le catabolisme du fructose (fructokinase, aldolase B et triokinase) et son entrée au niveau des triose-phosphates en évitant l'étape de régulation de la phosphofructokinase (Mayes, 1993).

Toutes les voies métaboliques peuvent ainsi être sollicitées mais c'est celle de la néoglucogénèse qui est particulièrement activée. Cependant, malgré une néoglucogénèse stimulée, la glycémie est maintenue dans un premier temps, probablement grâce à l'augmentation de l'insulinémie. L'hyperglycémie ne s'installe qu'après 15 semaines de régime et semble être la conséquence d'une détérioration de la sécrétion d'insuline ; lors de ce régime riche en fructose, la lipogénèse hépatique est également stimulée, entraînant une dyslipidémie caractérisée par une hypertriglycémie (Chicco *et al.*, 2003).

V.2.2.2. Modèles de diabète génétique

V.2.2.2.1. Modèles animaux spontanés

Ces modèles sont parfois qualifiés de modèles naturels, il s'agit de maladies ou conditions présentes naturellement chez les animaux et identiques à des maladies ou infections humaines. Le diabète, l'hypertension et les déficits immunitaires en sont quelques exemples. Dans le cas du diabète, la plupart de ces modèles sont étudiés pour leur spontanéité à développer un diabète non insulino-dépendant. L'expression phénotypique du syndrome dépend de la souche et des facteurs environnementaux, notamment diététiques. Ces animaux

sont génétiquement sélectionnés. Dans certains de ces modèles, l'insulinorésistance est prédominante en association avec l'obésité, la dyslipidémie et l'hypertension (Masiello, 2006; Clee et Attie, 2007). Parmi ces modèles, on peut citer : les souris ob/ob (souris obèse), les souris db/db (souris diabétiques), les rats goto-kakizaki (Chen et Wang, 2005).

Un autre exemple du diabète spontané est le rat des sables (*Psammomys obesus*), un rongeur dont l'alimentation de base est constituée des végétaux présents exclusivement dans le désert ,constituant une alimentation hypocalorique (Shafir et Gutman, 1993). Par contre, ce rongeur développe rapidement une obésité modérée et un diabète de type 2 dès que les apports caloriques augmentent dans les conditions nutritionnelles du laboratoire, avec une hyperinsulinémie et une intolérance au glucose. Ainsi, il suffit d'une augmentation de 30 % des apports caloriques pour qu'une hyperglycémie apparaisse en 4 à 5 jours, associée plus tard à une hypertriglycéridémie et une élévation de la concentration des acides gras libres (Shafir et Gutman, 1993).

V.2.2.2.2. Modèles induits par des techniques de génie génétique

Il s'agit de groupe particulier de modèles expérimentaux dont on a manipulé le code génétique pour provoquer la maladie étudiée.

Les techniques de génie génétique ont permis d'obtenir des animaux permettant l'étude du diabète. Le modèle le plus utilisé est le rat Zucker qui se rapproche le plus du syndrome métabolique humain. Il présente une obésité, une insulinorésistance, une hyperinsulinémie, une hyperlipidémie mais une glycémie normale (Muller et Cleary, 1988). L'utilisation de ce modèle pour étudier le diabète non insulino-dépendant est cependant questionnable (Aleixandre de Artinano et Miguel Castro, 2009).

On peut également inactiver certains gènes codant pour des molécules intervenant dans le métabolisme insulinique. Dans le cas de la souris « knock out GLUT 4 » elle ne possède plus ce transporteur (Masiello, 2006; Clee et Attie, 2007).

Les modèles expérimentaux de diabète démontrent bien que cette maladie possède des traits pathologiques complexes et diversifiés. Chaque modèle permet cependant d'étudier un aspect particulier, que ce soit au niveau cellulaire, moléculaire, biochimique ou génétique, en référence à ce qui est observé chez l'être humain. La mise au point de ces modèles a permis

une meilleure compréhension de la physiopathologie et de l'évolution du diabète, notamment non insulino-dépendant, dans le but d'une thérapie antidiabétique.

DEUXIEME PARTIE :

ETUDES ETHNOBOTANIQUES

I. INTRODUCTION

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

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

Pour cela dans un premier temps, deux enquêtes ethnobotaniques ont été réalisées, la première auprès de patients diabétiques de la communauté urbaine de Constantine et la deuxième auprès des herboristes de l'Est de l'Algérie (Constantine et Sétif). Nous avons choisi deux sources d'informateurs : les patients diabétiques et les herboristes afin de recenser les plantes et les remèdes utilisés dans le traitement du diabète.

Dans un second temps, la comparaison des plantes citées, nous a permis de sélectionner les plus utilisées dont les propriétés pharmacologiques antidiabétiques ont été étudiées (cf. Travaux personnels - Etudes pharmacologiques).

I.1. Matériels et méthodes des enquêtes ethnobotaniques

I.1.1. Enquête auprès des sujets diabétiques

Nous avons effectué une enquête auprès de 1 020 sujets diabétiques de l'agglomération de Constantine, située dans l'Est de l'Algérie, pour recenser les remèdes utilisés par ces derniers et les données concernant leur utilisation.

I.1.1.1. Lieu et déroulement de l'enquête

L'enquête a été réalisée à la clinique du diabète « le jour » située dans le quartier « Belle vue » dans la Wilaya de Constantine. Cette clinique accueille chaque jour près de 250 patients

diabétiques, soit pour des premières consultations ou des suivis médicaux, soit pour des analyses biochimiques.

Les unités statistiques de l'échantillon sont des personnes diabétiques non insulino-dépendants (DNID) et diabétiques insulino-dépendants (DID), des deux sexes, âgés de 18 ans et plus. Ces personnes ont été interrogées à la clinique.

L'enquête s'est déroulée sur deux mois du 11 juin au 18 août 2005, du samedi au mercredi. Le temps de l'interrogatoire variait de 15 à 20 minutes, voire plus en fonction de la facilité de compréhension des questions par les sujets diabétiques.

La réalisation de l'enquête était relativement facile, même si certains sujets ont refusé d'être interrogés ou étaient réticents. Plus de mille sujets diabétiques (n = 1 020) ont répondu à l'enquête.

1.1.1.2. Contenu du questionnaire utilisé

Pour la réalisation de l'enquête, nous avons établi un questionnaire (cf. Annexe 1) qui comprend trois parties :

- identification : information sur le diabétique (nom, sexe, âge, lieu de résidence, type de diabète et date d'apparition de la maladie),
- remède : informations sur le remède utilisé et ses effets bénéfiques et/ou secondaires. Dans le cas d'une plante, sont demandés le nom vernaculaire, la partie utilisée, le mode de préparation, la posologie, la durée du traitement et le fournisseur,
- traitement et régime alimentaire : informations sur le traitement médical et le régime suivi par les diabétiques.

1.1.2. Enquête auprès des herboristes

Une deuxième enquête a été réalisée auprès d'herboristes afin de recenser les plantes conseillées aux diabétiques ainsi que les données sur leur mode d'utilisation.

1.1.2.1. Lieu et déroulement de l'enquête

L'enquête a été réalisée auprès de 28 herboristes dans deux Wilayas de l'Est algérien : Sétif (19 herboristes) et Constantine (9 herboristes) du 10 mai au 30 août 2007. L'interrogatoire

variait de 10 à 25 minutes.

1.1.2.2. Contenu du questionnaire utilisé

Le questionnaire comporte trois parties (cf. Annexe 2) :

- identification des herboristes : nom, prénom et adresse,
- plantes antidiabétiques spontanément demandées par des patients : nom vernaculaire,
- plantes antidiabétiques conseillées : nom vernaculaire, parties utilisées, mode de préparation, posologie et effets secondaires, provenance, période de récolte, traitements subis par les plantes avant utilisation.

1.1.3. Traitement statistique des données

Après dépouillement des questionnaires, nous avons établi un codage des questions en fonction du type de réponses obtenues pour les deux enquêtes. Le logiciel EPI-INFO, version 5.01 a été utilisé pour la saisie et le traitement des données.

1.2. Résultats des enquêtes ethnobotaniques

1.2.1. Résultats de l'enquête ethnobotanique auprès des sujets diabétiques

1.2.1.1. Caractéristiques de la population des sujets diabétiques

1.2.1.1.1. Caractéristiques selon le sexe, l'âge et le niveau d'instruction

Sur les 1 020 diabétiques interrogés 71,7 % sont des femmes et 28,3 % des hommes, habitant la Wilaya de Constantine.

L'âge de la population étudiée est compris entre 18 et 97 ans. La tranche d'âge la plus touchée par le diabète est celle située entre 58 et 67 ans (Figure 2).

Plus de la moitié de la population est illettrée (55,4 %), 24,6 % ont un niveau de scolarité primaire, 9,4 % moyen (collège), 5,6 % secondaire et seulement 5 % ont fait des études supérieures.

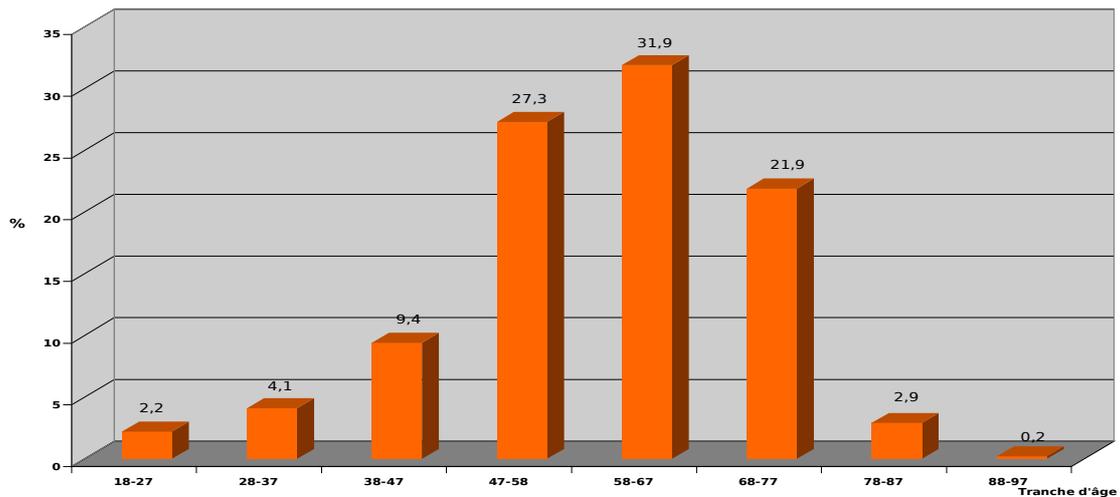


Figure 2 : Répartition de la population diabétique selon l'âge

1.2.1.1.2. *Caractéristiques selon le type de diabète et la durée de la maladie*

Dans la population étudiée, la répartition selon le type du diabète est la suivante :

- 70 % sont des diabétiques non insulino-dépendants,
- 28,6 % correspondent aux sujets diabétiques insulino-dépendants,
- 1,4 % ont une simple intolérance au glucose.

Les sujets diabétiques interrogés présentent un diabète connu depuis 1 à 8 ans (Figure 3).

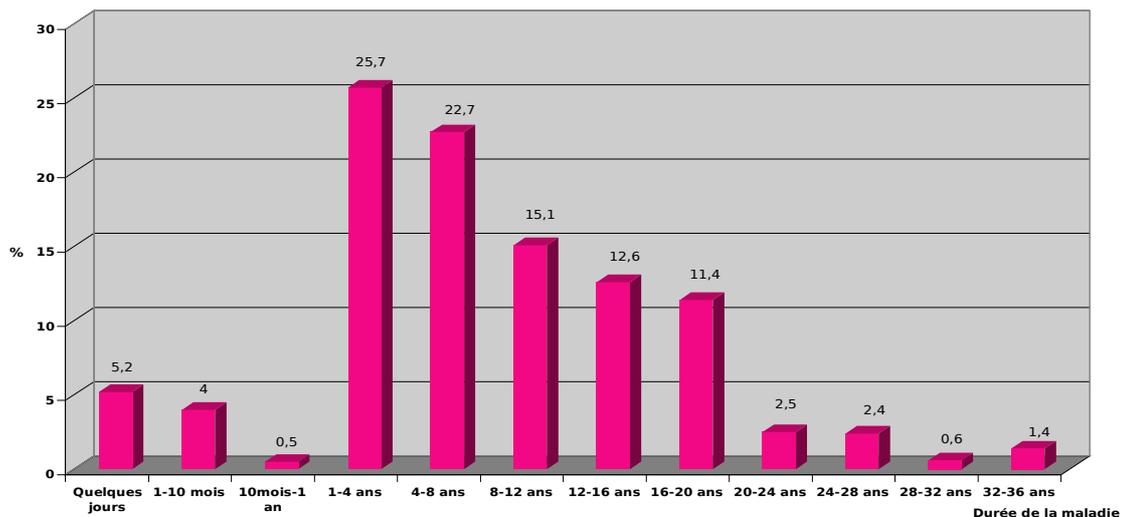


Figure 3 : Durée de la maladie

1.2.1.2. Traitement traditionnel du diabète

Seule la moitié (49 %) des diabétiques interrogés utilisent des remèdes traditionnels avec le traitement conventionnel du diabète. Dans 99 % des cas, ce sont des plantes médicinales utilisées seules ou en mélange.

Les autres remèdes utilisés sont la saignée (0,2 %), pratiquée à des endroits précis du corps humain, à jeun et pendant des périodes bien déterminées de l'année en fonction de la lune, ou encore l'utilisation de remèdes d'origine animale comme la bile de vache (0,2 %), l'urine de chameau (0,2 %), le sang du loup (0,2 %) et le lait de chèvre (0,2 %).

Les diabétiques ont déclaré prendre ces remèdes majoritairement par voie orale et après les repas, le plus souvent 1 à 2 fois par jour.

1.2.1.2.1. Plantes utilisées pour le traitement du diabète dans la Wilaya de Constantine

Les plantes utilisées par les diabétiques se répartissent en 53 plantes appartenant à 31 familles dont les lamiacées (8), les apiacées (3), les astéracées (3), les fabacées (3), les poacées (3) et les rosacées (3). Parmi les plus utilisées figurent : l'armoise blanche (13,3 %), l'encens (8,4 %), le marrube blanc (7,2 %), le myrte commun (5,4 %), l'origan (4,6 %), le romarin (3,8 %), l'aloès du Cap, le fenugrec et le henné (3,6 %).

Les parties les plus utilisées sont la plante entière et les feuilles. L'infusion est le mode le plus utilisé pour la préparation des plantes ou bien les patients prennent les remèdes en l'état sans aucune préparation.

Le goût amer est le plus prépondérant (75,2 %), certaines plantes sont sapides (3,4 %), astringentes (3,4 %), n'ont pas de goût particulier (3 %) ou bien ont un bon goût (13,6 %).

Ces données sont regroupées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Plantes citées par les sujets diabétiques de Constantine

Famille	Nom latin	Citation %	Nom vernaculaire	Partie utilisée	Mode de préparation et voie d'administration	Goût	Posologie	Moment de consommation	Dose
Aloaceae	<i>Aloe ferox</i> Miller	3,6	el mor et sbor	gomme	infusion, <i>po</i> utilisation directe : <i>po</i> application locale (pieds) combustion, inhalation des fumées	amer	1 à 4 fois/j, 1 à 3 fois/s	à jeun avant repas après repas aléatoire	250 mL une gomme
Alliaceae	<i>Allium cepa</i> L.	0,6	Basal	bulbe plante entière	consommation en en salade après cuisson	bon piquant	1 fois/j, 3 fois/s	avant repas lors des repas	1 assiette
Apiaceae	<i>Ammoides verticillata</i> (Desf.) Briq.	0,2	Enounkha	feuille plante entière	infusion, <i>po</i>	bon	1 fois/j	à jeun	250 ml
	<i>Carum cuminum</i> L.	0,6	Kamoune	fruit	infusion, <i>po</i> graine, poudre, <i>po</i>	sapide bon	1 fois/j, 2 fois/s	avant repas après repas lors des repas	75 mL 250 mL
	<i>Petroselinum crispum</i> (Mill.) Nyman	0,4	elmaadnousse	plante entière	infusion, <i>po</i>	sapide bon	1 à 3 fois/j	après repas aléatoire	250 mL
Apocynaceae	<i>Nerium oleander</i> L.	1	Edafla	feuille plante entière	infusion, <i>po</i> application sous les aisselles	amer	1 à 3 fois/s, au lieu de l'eau	à jeun après repas	75 mL 250 mL
Asteraceae	<i>Artemisia absinthium</i> L.	1	chagret meriem	feuille plante entière	infusion, <i>po</i>	amer pas de goût	1 à 3 fois/j, 1 fois/s	à jeun avant repas après repas	75 mL 250 mL
	<i>Artemisia herba-alba</i> Asso	13,3	chih	plante entière	infusion, <i>po</i> macération, <i>po</i> mastication, sous la langue	amer bon	1 à 3 fois/j, 1 à 3 fois/s, au lieu de l'eau irrégulière	à jeun avant repas après repas aléatoire	75 mL 250 mL
	<i>Cynara cardunculus</i> L.	1,8	el khorchaf	plante entière	infusion, <i>po</i> macération, <i>po</i> consommation après cuisson	amer bon	1 à 2 fois/j, 2 fois/s, au lieu de l'eau irrégulière	à jeun après repas lors des repas aléatoire	75 mL 1 assiette
Burseraceae	<i>Boswellia sacra</i> Flueck.	8,4	Loubane	gomme	infusion, <i>po</i> macération, <i>po</i> mastication	amer	1 à 3 fois/j, 1 à 2 fois/s, au lieu de l'eau irrégulière	à jeun après repas aléatoire	75 mL 250 mL une gomme
	<i>Commiphora myrrha</i> Engl.	0,2	Elmorra	gomme	infusion, <i>po</i>	amer	1 à 3 fois/j, 3 fois/s, au lieu de l'eau	après repas	75 mL
Chenopodiaceae	<i>Spinacia oleracea</i> L.	0,6	asalk	plante entière	utilisation directe, <i>po</i>	bon	1 à 2 fois/j	à jeun lors des repas	250 mL assiette
Cucurbitaceae	<i>Citrullus colocynthis</i> (L.) Schrad.	1,4	Elhdadj	graine	infusion, <i>po</i> utilisation directe, <i>po</i>	amer	1 à 2 fois/j	à jeun avant repas après repas	75 mL 250 mL 1 graine
	<i>Ecballium elaterium</i> (L.) A.Rich.	0,2	fagous elhmir	fruit	application locale (pieds)		1 fois/j	après repas	1 fruit

Famille	Nom latin	Citation %	Nom vernaculaire	Partie utilisée	Mode de préparation et voie d'administration	Goût	Posologie	Moment de consommation	Dose
Cupressaceae	<i>Juniperus communis</i> L.	0,8	Elaraar	feuille plante entière	infusion, <i>po</i>	amer	1 à 3 fois/j, au lieu de l'eau	après repas	75 mL 250 mL
Ericaceae	<i>Arbutus unedo</i> L.	0,2	Sasnou	feuille plante entière	infusion, <i>po</i>	bon	1 fois/j	après repas	250 mL
Fabaceae	<i>Cassia angustifolia</i> Vahl.	0,2	sana makia	feuille plante entière	infusion, <i>po</i>	amer	2 fois/j	avant repas	250 mL
	<i>Ceratonia siliqua</i> L.	0,2	Elkharoub	fruit	infusion, <i>po</i>	amer astringent	2 fois/j	aléatoire	250 mL
	<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.	3,6	Elhalba	plante entière	infusion, <i>po</i> mastication et succion	amer sapide bon	1 à 2 fois/j, 2 à 3 fois/s, au lieu de l'eau	à jeun avant repas après repas lors des repas	75 mL 250 mL
Gentianaceae	<i>Centaurium erythraea</i> Rafn	1	mraret lahnache	feuille plante entière	infusion, <i>po</i>	amer	2 à 3 fois/j, 2 fois/s	avant repas après repas	75 mL 250 mL
Globulariaceae	<i>Globularia alypum</i> L.	0,4	essalha,tasalfa	feuille plante entière	infusion, <i>po</i>	amer pas de goût	1 à 3 fois/j	après repas	250 mL
Iridaceae	<i>Crocus sativus</i> L.	0,2	Zâafrane	stigmate	infusion, <i>po</i>	amer	2 fois/j	après repas	75 mL
Juglandaceae	<i>Juglans regia</i> L.	1,2	Eswak	écorce	infusion, <i>po</i> macération, <i>po</i> mastication	amer astringent bon piquant	1 à 2 fois/j, 3 fois/j, 1 fois/s	après repas aléatoire	75 mL 250 mL
Lamiaceae	<i>Ajuga iva</i> (L.) Schreb.	1	Chandgoura	feuille	infusion, <i>po</i>	amer bon	1 à 4 fois/j, irrégulière	à jeun avant repas après repas	75 mL 250 mL
	<i>Marrubium vulgare</i> L.	7,2	mariwat, tamariwat	feuille plante entière	infusion, <i>po</i> mastication, <i>po</i> application locale (pieds)	amer	1 à 3 fois/j, 1 à 2 fois/s au lieu de l'eau irrégulière	à jeun avant repas après repas aléatoire	75 mL 250 mL
	<i>Mentha piperita</i> L.	4	Naanaa	feuille plante entière	infusion, <i>po</i>	amer sapide bon pas de goût	1 à 4 fois/j, 2 à 3 fois/s, irrégulière	à jeun avant repas après repas	75 mL 250 mL
	<i>Mentha pulegium</i> L.	0,4	Fliou	plante entière	infusion, <i>po</i>	amer sapide	1 fois/j, 1 fois/s	à jeun après repas	75 mL 250 mL
	<i>Origanum vulgare</i> L.	4,6	Zâatar	feuille plante entière	infusion, <i>po</i> macération, <i>po</i>	amer sapide bon	1 à 4 fois/j, 1 à 2 fois/s, irrégulière	à jeun après repas après repas	75 mL 250 mL
	<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	3,8	Iklil	feuille plante entière	infusion, <i>po</i>	amer bon pas de goût	1 à 4 fois/j, 3 fois/s, au lieu de l'eau	à jeun avant repas après repas aléatoire	75 mL 250 mL

Famille	Nom latin	Citation %	Nom vernaculaire	Partie utilisée	Mode de préparation et voie d'administration	Goût	Posologie	Moment de consommation	Dose
	<i>Salvia officinalis</i> L.	0,2	Salmia	feuille plante entière	infusion, <i>po</i>	pas de goût particulier	au lieu de l'eau	après repas	250 mL
	<i>Thymus vulgaris</i> L.	2	Zâaitra	feuille tige	infusion, <i>po</i>	amer bon	1 à 3 fois/j, 1 à 3 fois/s	avant repas après repas aléatoire	75 mL 250 mL
Lauraceae	<i>Cinnamomum zeylanicum</i> Blume	0,2	Elkorfa	écorce	infusion, <i>po</i>	pas de goût	1 fois/j	après repas	250 mL
	<i>Laurus nobilis</i> L.	0,4	Erand	feuille	infusion, <i>po</i>	amer sapide	2 à 3 fois/j	après repas aléatoire	75 mL
Lythraceae	<i>Lawsonia inermis</i> L.	3,6	Elhana	plante entière	infusion, <i>po</i> mastication et succion	amer sapide bon	1 à 2 fois/j, 2 à 3 fois/s, au lieu de l'eau	à jeun avant repas après repas lors des repas	75 mL 250 mL
	<i>Punica granatum</i> L.	0,4	kchour eroumane	péricarpe du fruit	infusion, <i>po</i> macération, <i>po</i>	amer astringent	1 fois/j	à jeun après repas	75 mL 250 mL
Myrtaceae	<i>Myrtus communis</i> L.	5,4	Rehan	feuille plante entière	infusion, <i>po</i>	amer astringent	1 à 4 fois/j, 1 fois/s, au lieu de l'eau	à jeun avant repas après repas lors des repas aléatoire	75 mL 250 mL
Oleaceae	<i>Olea europaea</i> L.	1,2	riche ezzitoune	feuille	infusion, <i>po</i>	amer astringent bon pas de goût	1 à 2 fois/j, 1 fois/s, au lieu de l'eau	à jeun avant repas après repas	75 mL 250 mL
Pinaceae	<i>Pinus halepensis</i> Mill.	1	alk esnoubar	écorce	infusion, <i>po</i> mastication	amer	1 à 2 fois/j	avant repas après repas aléatoire	75 mL 250 mL
Poaceae	<i>Avena sativa</i> L.	0,2	Elkhortal	partie aérienne	consommation après cuisson	amer	1 fois/j	avant repas	75 mL
	<i>Hordeum vulgare</i> L.	0,6	Chaiir	graine	infusion, <i>po</i> consommation après cuisson	bon	1 fois/j	après repas lors des repas aléatoire	250 mL
	<i>Macrochloa tenacissima</i> (Loefl.exl.) Kunth	0,2	Elhalfa	feuille plante entière	infusion, <i>po</i>	sapide	1 à 3 fois/j	aléatoire	250 mL
Ranunculaceae	<i>Nigella sativa</i> L.	0,6	sinoudj	graine	infusion, <i>po</i> macération, <i>po</i>	amer sapide	1 à 3 fois/j	à jeun après repas	75ml
		0,2	zit el haba saouda		huile, <i>po</i>	amer piquant	1 fois/j	à jeun	c à café
Rhamnaceae	<i>Zizyphus sps</i>	0,2	arouk essadra	racine	infusion, <i>po</i>	amer	2 fois/s	après repas	250 ml
Rosaceae	<i>Mespilus germanica</i> L.	0,4	riche ezzaarour	feuille	infusion, <i>po</i>	sapide	1 fois/j	après repas	250 mL
	<i>Prunus amygdalus</i> (L.) <i>Batsch var. amara</i>	1,6	elaouz elmor	graine	utilisation directe, <i>po</i>	amer	1 à 2 fois/j, 1 à 2 fois/s	à jeun après repas	3 à 4 graines

Famille	Nom latin	Citation %	Nom vernaculaire	Partie utilisée	Mode de préparation et voie d'administration	Goût	Posologie	Moment de consommation	Dose
	<i>Prunus cerasur (L.) L.</i>	0,2	hab elmoulouk	pédoncule	infusion, <i>po</i>	sapide	2 fois/j, 1 fois/s	après repas	75 mL
	<i>Rubus idaeus L.</i>	1	riche ettout	feuille	infusion, <i>po</i>	amer pas de goût	1 à 2 fois/j, au lieu de l'eau	à jeun après repas	75 mL 250 mL
Rutaceae	<i>Ruta montana L.</i>	0,6	Elfijel	feuille plante entière	infusion, <i>po</i>	amer	1 à 2 fois/j	à jeun après repas	250 mL
Theaceae	<i>Camellia sinensis Kuntze</i>	4 0,4	tai lakhdar tai lahmar	feuille	thé vert, infusion, <i>po</i> thé noir, infusion, <i>po</i>	amer astringent bon bon	1 à 2 fois/j, 2 à 3 fois/s 1 à 3 fois/s	avant repas après repas aléatoire après repas aléatoire	75 mL 250 mL
Thymelaceae	<i>Thymelaea microphylla L.</i>	0,8	Elmatnan	feuille plante entière	infusion, <i>po</i>	amer	1 fois/j, 1 à 2 fois/s	à jeun après repas	75 mL 250 mL
Tiliaceae	<i>Corchorus olitorius L.</i>	0,2	elmouloukhia	feuille plante entière	consommation en salade	pas de goût	1 fois/j	après repas	250 mL assiette
Urticaceae	<i>Urtica urens L.</i>	0,2	el harayague	feuille plante entière	infusion, <i>po</i>	bon	1 fois/s	avant repas	250 mL
Zygophyllaceae	<i>Zygophyllum album L.</i>	1,8	eloga	feuille plante entière	infusion, <i>po</i> mastication	amer sapide bon	1 à 2 fois/j, 3 fois/s	à jeun avant repas après repas	75 mL 250 mL

po : per os

1.2.1.2.2. Mélanges de plantes utilisées pour traiter le diabète

Les sujets diabétiques utilisent également des mélanges de plantes (Tableau 4). Les plantes entrant le plus souvent dans la composition de ces mélanges sont la nigelle et l'armoise blanche. Le fenugrec, la menthe, l'encens et l'origan sont également retrouvés en mélange avec d'autres plantes.

Les mélanges sont pris sous forme d'infusion à l'exception du mélange : ail + figue de barbarie + oignon consommé sous forme de salade, et du mélange : fenugrec + nigelle + miel où la consommation est directe.

Tableau 4 : Mélanges de plantes cités par les sujets diabétiques de Constantine

Nom français	Citation %	Posologie	Moment de consommation	Dose
Ase fétide + cumin	0,2	2 fois/j	après repas	250 mL
Ail + cumin + menthe + myrte commun	0,2	1 fois/j	après repas	250 mL
Ail + figuier de barbarie + oignon	0,4	1 à 3 fois/s	après repas	assiette
Anis vert + marrube blanc + myrte commun + petite centauree	0,2	3 fois/j	après repas	75 mL
Armoise blanche + marrube blanc	0,6	1 à 2 fois/j	avant repas	75 mL, 250 mL
Armoise blanche + marrube blanc + olivier + myrte commun	0,2	3 fois/s	après repas	250 mL
Armoise blanche + menthe	0,6	1 fois/j, au lieu de l'eau	après repas, aléatoire	75 mL, 250 mL
Armoise blanche + myrte commun	0,4	2 fois/j	après repas	250 mL
Armoise blanche + oliban	0,4	1 fois/j, au lieu de l'eau	après repas	250 mL
Armoise blanche + origan	0,6	1 fois/j	à jeun, après repas, aléatoire	75 mL, 250 mL
Armoise blanche + origan + fenugrec	0,4	1 à 3 fois/j	à jeun, avant repas	250 mL
Armoise blanche + origan + chêne (feuille) + laurier noble + menthe	0,2	3 fois/j	aléatoire	250 mL
Fenugrec + nigelle + menthe	0,4	1 à 2 fois/s	avant repas, après repas	250 mL
Fenugrec + nigelle + miel	0,2	2 fois/j	après repas	1 c. à café
Fenugrec + nigelle + coriandre + orge	0,2	1 fois/j	à jeun	75 mL, 250 mL
Fenugrec + nigelle + oliban + blé	0,2	2 fois/j	lors des repas	75 mL
Fenugrec + nigelle + origan	0,2	2 fois/j	après repas	250 mL
Marrube blanc + menthe + menthe pouliot + origan + romarin	0,2	2 fois/j	après repas	250 mL
Menthe + origan	0,2	1 fois/j	après repas	250 mL
Menthe + thé vert	1,2	1 à 2 fois/j	à jeun, après repas, aléatoire	75 mL, 250 mL
Néflier + myrte commun	0,2	irrégulière	aléatoire	75 mL
Nigelle + aloès du Cap + ase fétide	0,2	1 fois/j	après repas	75 mL
Nigelle + cresson alénois + myrrhe	0,2	2 fois/j	après repas	250 mL
Nigelle + oliban	0,8	1 à 2 fois/j, au lieu de l'eau	après repas, aléatoire	250 mL, 75 mL
Nigelle + oliban + orge	0,2	1 fois/j	à jeun	75 mL
Nigelle + oliban + orge + blé	0,4	1 à 2 fois/j	à jeun	75 mL

Ail : *Allium sativum*, bulbe

Ase fétide : *Ferula assa-foetida* L., gomme

Blé : *Triticum turgidum* L., grains

Coriandre : *Coriandrum sativum*, fruit

Cresson alénois : *Lepidium sativum* L., graines

Figuier de barbarie : *Opuntia microdasys*, feuille.

1.2.1.2.3. Posologie, fréquence et moments d'utilisation des plantes et dérivés

La posologie est précisée pour chaque plante, le plus souvent 1 à 2 fois par jour (69,0 %).

Le moment de prise en heures (Tableau 5) montre que ces dernières sont plus consommées le soir entre 20-22 heures (29,4 %), 7-8 heures (17,4 %), 12-14 heures (12,8 %), ou à n'importe quel moment de la journée (30,6 %).

Tableau 5 : Moment de consommation en heures

	% des réponses
7 heures	6,2
8 heures	11,2
10 heures	2,4
12 heures	0,8
14 heures	12
16 heures	6,6
18 heures	0,8
20-22 heures	29,4
Aléatoire	30,6

Le moment de prise par rapport aux repas montre que les remèdes sont pris le plus souvent après les repas (67,6 %), à jeun (14,4 %), avant les repas (8,4 %).

1.2.1.2.4. Actualité et ancienneté du traitement par les plantes médicinales

Parmi les sujets qui ont recours à la médecine traditionnelle, 36,1 % des patients prennent actuellement des remèdes et 63,9 % les ont utilisés antérieurement.

1.2.1.2.5. Effets de l'utilisation des plantes et dérivés sur la santé

Les remèdes sont jugés efficaces par les diabétiques dans 70,9 % des cas, et disent observer une différence avant et après traitement (Tableau 6).

Les principaux effets secondaires rapportés sont d'ordre digestif : diarrhée, reflux gastro-œsophagiens, douleurs abdominales et vomissements. Selon les déclarations des diabétiques, les mélanges sont efficaces pour améliorer leur état.

Tableau 6 : Effets des remèdes utilisés rapportés par les patients diabétiques

Remèdes utilisés	Effets positifs sur la santé	Effets secondaires
REMEDE D'ORIGINE VEGETALE		
Absinthe	pas d'effet (0,4 %), hypoglycémie (0,2 %)	pas d'effet secondaire (1,0 %)
Ail + cumin + myrte commun + menthe	amélioration (0,2 %)	pas d'effet secondaire (0,2 %)
Ail + figuier de Barbarie + oignon	amélioration (0,2 %), hypoglycémie (0,2 %)	pas d'effet secondaire (0,2 %)
Alfafa	amélioration (0,2 %)	pas d'effet secondaire (0,2 %)
Aloès du Cap	pas d'effet (0,8 %), amélioration (3,4 %), hypoglycémie (0,8 %)	pas d'effet secondaire (0,8 %), diarrhée (2,6 %)
Amande amère	pas d'effet (0,6 %), amélioration (1,0 %)	amélioration (1,6 %)
Arbousier	amélioration (0,4 %)	pas d'effet secondaire (0,2 %)
Armoise blanche	pas d'effet (1,0 %), amélioration (9 %), hypoglycémie (0,8 %), hypohydrose (0,2 %), diminution des ballonnements (0,4 %)	pas d'effet secondaire (12,7 %), diarrhée (0,4 %), douleurs abdominales (0,2 %), reflux gastro-œsophagien (0,2 %)
Armoise blanche + marrube blanc + myrte commun + olivier	amélioration (0,2 %)	diarrhée (0,2 %)
Armoise blanche + genévrier	amélioration (0,2 %)	pas d'effet secondaire (0,2 %)
Armoise blanche + menthe	amélioration (0,2 %), hypoglycémie (0,2 %)	pas d'effet secondaire (0,6 %)
Armoise blanche + myrte commun	pas d'effet (0,2 %)	pas d'effet secondaire (0,2 %)
Armoise blanche + oliban	amélioration (0,6 %)	pas d'effet secondaire (0,6 %)
Armoise blanche + origan	pas d'effet (0,2 %), amélioration (0,2 %)	pas d'effet secondaire (0,6 %)
Armoise blanche + origan + fenugrec	pas d'effet (0,2 %)	pas d'effet secondaire (0,2 %)
Armoise blanche + origan + menthe + chène + laurier noble	amélioration (0,2 %)	pas d'effet secondaire (0,2 %)
Avoine	amélioration (0,2 %)	pas d'effet secondaire (0,2 %)
Cannelle	pas d'effet (0,2 %)	pas d'effet secondaire (0,2 %)
Cardon	amélioration (1,2 %), hypoglycémie (0,2 %)	pas d'effet secondaire (0,2 %)
Caroubier	amélioration (0,2 %)	pas d'effet secondaire (0,2 %)
Cerise	pas d'effet (0,2 %)	pas d'effet secondaire (0,2 %)
Coloquinte	pas d'effet (1,0 %), amélioration (0,2 %)	pas d'effet secondaire (1,2 %), vomissements (0,2 %)
Concombre d'âne	amélioration (0,2 %)	pas d'effet secondaire (0,2 %)
Corète	amélioration (0,2 %)	pas d'effet secondaire (0,4 %)
Coriandre	amélioration (0,2 %)	pas d'effet secondaire (0,4 %)
Cumin	amélioration (0,8 %)	pas d'effet secondaire (0,6 %)
Cumin + ase fétide	pas d'effet (0,2 %)	douleurs abdominales (0,2 %)
Epinard	hypoglycémie (0,2 %)	pas d'effet secondaire (0,6 %)
Faux ammi	amélioration (0,2 %)	pas d'effet secondaire (0,2 %)
Remèdes utilisés	Effets positifs sur la santé	Effets secondaires
Fenugrec	pas d'effet (0,4 %), amélioration (3,6 %), hypoglycémie (0,2 %), hypohydrose (0,2 %)	pas d'effet secondaire (3,4 %)
Fenugrec + nigelle + miel	pas d'effet (0,2 %)	pas d'effet secondaire (0,2 %)
Fenugrec + nigelle + menthe	pas d'effet (0,2 %), amélioration (0,2 %)	pas d'effet secondaire (0,4 %)
Fenugrec + nigelle + origan	pas d'effet (0,2 %)	pas d'effet secondaire (0,2 %)
Fenugrec + nigelle + oliban + blé	pas d'effet (0,2 %)	pas d'effet secondaire (0,2 %)
Fenugrec + nigelle + orge + coriandre	amélioration (0,2 %)	pas d'effet secondaire (0,2 %)
Framboisier	amélioration (0,2 %), hypoglycémie (0,6 %), hypohydrose (0,2 %), hypotension (0,2 %)	pas d'effet secondaire (1,0 %)
Genévrier commun	pas d'effet (0,4 %), amélioration (0,6 %), hypohydrose (0,2 %)	pas d'effet secondaire (0,8 %)
Globulaire	pas d'effet (0,6 %), amélioration (0,6 %)	pas d'effet secondaire (0,2%), douleurs abdominales (0,2 %)
Grenade	amélioration (0,6 %)	pas d'effet secondaire (0,4 %)
Henné	pas d'effet (0,2 %), amélioration (0,2 %)	douleurs abdominales (0,2 %)
Interventions	amélioration (0,4 %), hypoglycémie (0,2 %)	pas d'effet secondaire (0,2 %)

1.2.1.2.6. Association de la médecine traditionnelle avec le traitement médical ou avec le régime alimentaire

Les remèdes sont pris en association (97,4 %) ou seuls (2,6 %) avec le traitement conventionnel du diabète. Les patients prennent les remèdes soit avec des hypoglycémifiants oraux (69,5%), de l'insuline (29,1 %) ou les deux (1,4 %).

Les patients suivent également un régime alimentaire (83,5 %) lors de l'utilisation d'un traitement traditionnel par les plantes médicinales. Ce régime est soit hypoglucidique (36,1 %), soit hypoglucidique et hypolipidique (31,9 %) ou encore hypolipidique (15,5 %).

1.2.1.2.7. Qui recommande les remèdes aux diabétiques ?

Les plantes utilisées sont le plus souvent conseillées par d'autres diabétiques (52,4 %), d'autres suivent le traitement traditionnel des ancêtres (40,1 %). On note également que les médias jouent un faible rôle (3,8 %) pour l'utilisation de la phytothérapie.

1.2.1.2.8. Provenance des plantes

Les sujets diabétiques se procurent les plantes médicinales très majoritairement auprès des herboristes (94,1 %). Les autres plantes sont directement cueillies (2,6 %) ou viennent du sud de l'Algérie (3,2 %) et de l'Arabie Saoudite (1 %).

1.2.2. Résultats de l'enquête ethnobotanique auprès des herboristes

L'enquête a été menée auprès d'herboristes des Wilayas de Constantine (9 herboristes) et de Sétif (19 herboristes).

1.2.2.1. Répartition des herboristes selon les communes

Les herboristeries sont situées pour la Wilaya de Constantine dans l'agglomération de Constantine et dans la ville d'El Khroub. Pour la Wilaya de Sétif, l'enquête s'est étalée sur 4 communes, dont Ain Oulman du fait de sa forte concentration en herboristes (Tableau 7).

Tableau 7 : Répartition des herboristes selon les communes

Communes	Herboristes enquêtés
Constantine	28,52 %
El khroub	3,6 %
Sétif	25 %
Ain Oulman	32,14 %
Salah Bey	7,14 %
Bougâa	3,6 %

1.2.2.2. Plantes médicinales antidiabétiques

Tous les herboristes conseillent les patients. Cependant, 44,8 % des herboristes sont sollicités par les patients uniquement pour la vente des plantes.

1.2.2.2.1. Plantes médicinales antidiabétiques demandées par les patients aux herboristes

Ces plantes sont présentées dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Plantes médicinales demandées par les sujets diabétiques aux herboristes

Plantes	Citations %		Plantes	Citations %
Armoise blanche	10,7		Lupin	3,6
Marrube blanc	10,7		Nigelle	3,6
Fenugrec	9,5		Sauge	3,6
Zygophyllum blanc	9,5		Aloès du Cap	3,6
Petite centaurée	8,3		Absinthe	1,2
Laurier rose	7,1		Ase fétide	1,2
Coloquinte	5,9		Daphnée	1,2
Encens	4,8		Myrrhe	1,2
Myrte commun	4,8		Gingembre	2,4
Origan	4,8		Olivier	2,4

I.2.2.2.2. Conseils des herboristes aux patients diabétiques**I.2.2.2.2.1. Plantes médicinales antidiabétiques**

Le Tableau 9 regroupe les plantes médicinales conseillées par les herboristes, le nom vernaculaire, les parties utilisées, le mode de préparation, la posologie et le moment de prise.

Les 29 plantes citées par les herboristes se répartissent en 19 familles dont 6 pour les apiacées. Les plus conseillées sont : la petite centaurée (10,7 %), le zygophyllum blanc (10,7 %), le fenugrec et le marrube blanc (9,5 %), l'encens (8,9 %), le lupin (6,5 %) et l'armoise blanche (5,9 %).

La partie de la plante utilisée varie selon la plante (Figure 4) : plante entière (26,40 %), graines (23,60 %) et feuilles (17,20 %). Les plantes sont majoritairement préparées sous forme d'infusion, de décoction ou de macération et administrées par voie orale. Certaines plantes sont utilisées en l'état ou sous forme de poudre, et prises *per os* ou sous la langue.

Pour la préparation des remèdes, les substances végétales sont pesées (24,5 %) ou mesurées à l'aide d'une cuillère à soupe (15 mL) ou à café (5 mL) pour 1 litre d'eau, respectivement dans 39,5 % et 22 % des cas.

Le moment de prise des remèdes se fait après les repas (81 %), à jeun (13 %) ou à n'importe quel moment de la journée (6 %) (Figure 5).

Les herboristes déclarent que les plantes citées ne présentent aucun effet indésirable dans 92 % des cas ou des effets secondaires tels que douleurs abdominales, vomissements, diarrhée pour trois plantes (aloès, coloquinte et absinthe). Ils signalent un risque d'effet toxique pour la coloquinte et l'absinthe.

Tableau 9 : Plantes et mélanges de plantes conseillés par les herboristes de Constantine et Sétif

Famille Nom latin	Citations %	Partie utilisée	Mode de préparation et voie d'administration	Dose	Posologie	Moments de prise
Aloaceae <i>Aloe ferox</i> Mill.	1,2	Gomme	gomme, poudre, <i>po</i>	pas fixe	1 fois/j, aléatoire	après petit déjeuner aléatoire
Alliaceae <i>Allium cepa</i> L.	1,8	Bulbe	huile, <i>po</i>	pas fixe	2 à 3 fois/j	à jeun, après déjeuner
Apiaceae <i>Coriandrum sativum</i> L.	0,6	Graine	décoction, <i>po</i>	250 mL	2 à 3 fois/j	aléatoire
Asteraceae <i>Artemisia absinthium</i> L.	1,2	Feuille	infusion, <i>po</i>	75 mL, 250 mL	1 à 3 fois/j	à jeun, après dîner
<i>Artemisia herba-alba</i> Asso	5,9	plante entière, feuille	infusion, décoction, macération, <i>po</i> utilisation directe voie perlinguale	250 mL	2 à 3 fois/j	à jeun, après les 3 repas
Brassicaceae <i>Brassica oleracea</i> L.	0,6	Feuille	décoction, <i>po</i>	250 mL	2 à 3 fois/j	à jeun, après dîner
Burseraceae <i>Boswellia sacra</i> Flueck.	8,9	Gomme	décoction, macération, <i>po</i> , mastication	250 mL	2 à 3 fois/j	à jeun, après les 3 repas, aléatoire
<i>Commiphora myrrha</i> Engl.	1,8	Gomme	macération, <i>po</i> utilisation directe, <i>po</i>	75 mL, 1 à 2	1 fois/j, pas fixe	à jeun, après petit déjeuner, après déjeuner
Cucurbitaceae <i>Citrullus colocynthis</i> (L.)	1,8	feuille graine	décoction, <i>po</i> utilisation directe poudre, voie perlinguale	75 mL 1 graine	1 à 3 fois/j	aléatoire
Cupressaceae <i>Juniperus communis</i> L.	1,2	plante entière	décoction, <i>po</i>	250 mL	2 à 3 fois/j	après les 3 repas
Fabaceae <i>Lupinus albus</i> L.	6,5	Graine	décoction, macération, <i>po</i> , utilisation directe poudre, <i>po</i>	75 mL, 250 mL pas fixe	1 à 3 fois/j	à jeun, après les 3 repas
<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.	9,5	Graine	décoction, macération, <i>po</i> utilisation directe poudre, <i>po</i>	75 mL, 250 mL pas fixe	2 à 3 fois/j	à jeun, après les 3 repas
Gentianaceae <i>Centaurium erythraea</i> Rafn	10,7	fleur, feuille, plante entière	infusion, décoction, macération, <i>po</i>	75 mL	1 à 3 fois/j	à jeun, après les 3 repas
Lamiaceae <i>Ajuqa iva</i> (L.) Schreb.	4,2	feuille, plante entière	infusion, décoction, <i>po</i>	250 mL	1 à 3 fois/j	à jeun, après les 3 repas
<i>Marrubium vulgare</i> L.	9,5	plante entière, feuille	infusion, décoction, macération, <i>po</i>	75 mL, 250 mL	2 à 3 fois/j	à jeun, après les 3 repas
<i>Mentha pulegium</i> L.	1,2	plante entière	infusion, <i>po</i>	250 mL	2 à 3 fois/j	après petit déjeuner, après dîner

Famille Nom latin	Citations %	Partie utilisée	Mode de préparation et voie d'administration	Dose	Posologie	Moments de prise
<i>Origanum vulgare L.</i>	1,8	feuille, plante entière	infusion, décoction, <i>po</i>	250 mL	2 à 3 fois/j, Pas fixe	à jeun, après les 3 repas, aléatoire
<i>Rosmarinus officinalis L.</i>	0,6	plante entière	décoction, <i>po</i>	250 mL	2 à 3 fois/j	après les 3 repas
<i>Salvia officinalis L.</i>	4,8	plante entière, feuille	infusion, décoction, <i>po</i>	75 mL, 250 mL	2 à 5 fois/j	à jeun, après les 3 repas
Lauraceae						
<i>Laurus nobilis L.</i>	0,6	Feuille	décoction, <i>po</i>	250 mL	2 à 3 fois/j	après petit déjeuner, après dîner, aléatoire
<i>Cinnamomum zeylanicum L.</i>	0,2	non renseigné				
Myrtaceae						
<i>Myrtus communis L.</i>	1,8	Feuille	infusion, <i>po</i>	250 mL	2 à 3 fois/j	après les 3 repas
Ranunculaceae						
Poaceae						
<i>Hordeum vulgare L.</i>	0,2	Graines	Décoction, <i>po</i>	250 mL	2 à 3 fois/j	à jeun
<i>Nigella sativa L.</i>	4,8	Graine	infusion, <i>po</i> utilisation directe, <i>po</i>	250 mL	2 à 3 fois/j, pas fixe	à jeun, après dîner, aléatoire
Rutaceae						
<i>Ruta montana L.</i>	0,6	plante entière, feuille	décoction, <i>po</i>	250 mL	2 à 3 fois/j	après petit déjeuner, après dîner
Thymelaeaceae						
<i>Thymelaea microphylla L.</i>	0,6	Ecorce	Mastication	250 mL	2 à 3 fois/j	à jeun, après dîner
Urticaceae						
<i>Urtica urens L.</i>	0,6	plante entière	infusion, <i>po</i>	250 mL	2 à 3 fois/j	après les 3 repas
Zingiberaceae						
<i>Zingiber officinale Rosc.</i>	1,8	racine, tige	infusion, <i>po</i> utilisation directe poudre, <i>po</i>	250 mL	2 à 3 fois/j	après petit déjeuner, après dîner, aléatoire
Zygophyllaceae						
<i>Zygophyllum album L.f.</i>	10,1	plante entière, feuille, fleur	décoction, macération, <i>po</i>	75 mL, 250 mL	2 à 3 fois/j, 3 fois/s	à jeun, après les 3 repas
Mélange 1	1,2	-	décoction, <i>po</i>	250 mL	2 à 3 fois/j	à jeun, après déjeuner, après dîner
Mélange 2	0,6 %	-	décoction, <i>po</i>	250 mL	3 fois/j	après les 3 repas
Mélange 3	0,6 %	-	décoction, <i>po</i>	250 mL	2 à 3 fois/j	à jeun, après dîner
Mélange 4	0,6 %	-	décoction, <i>po</i>	250 mL	2 à 3 fois/j	à jeun
Mélange 5	0,6 %	-	décoction, <i>po</i>	pas fixe	2 à 3 fois/j	après les 3 repas
Mélange 6	0,6 %	-	infusion, <i>po</i>	pas fixe	2 à 3 fois/j	après les 3 repas
Mélange 7	0,6 %	-	infusion, <i>po</i>	250 mL	1 fois/j	à jeun

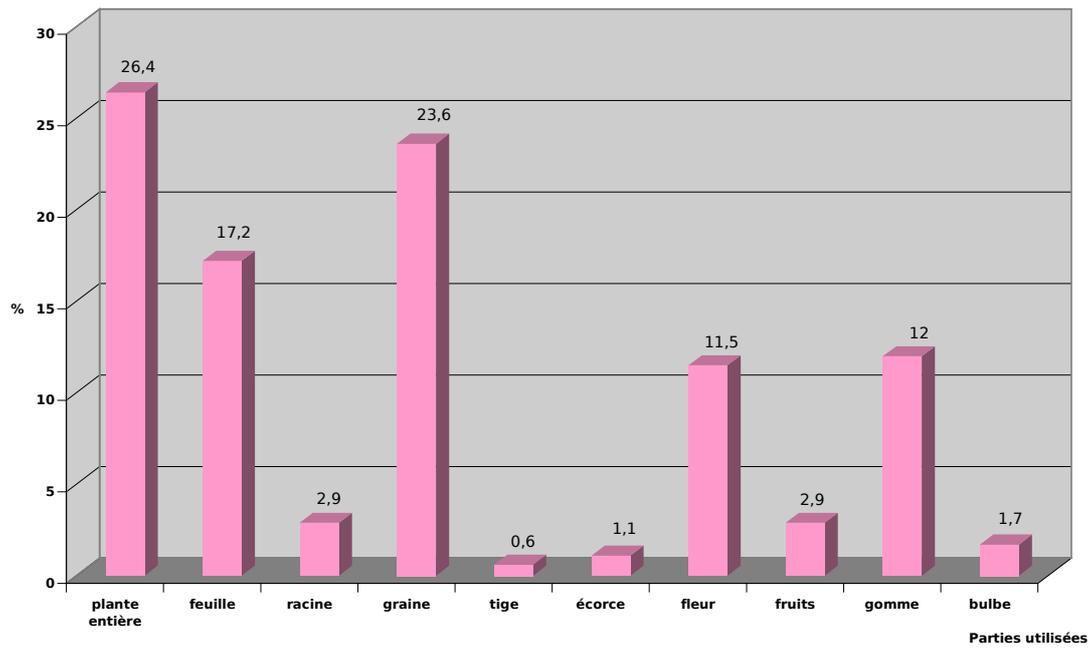


Figure 4 : Parties utilisées de la plante par les patients diabétiques

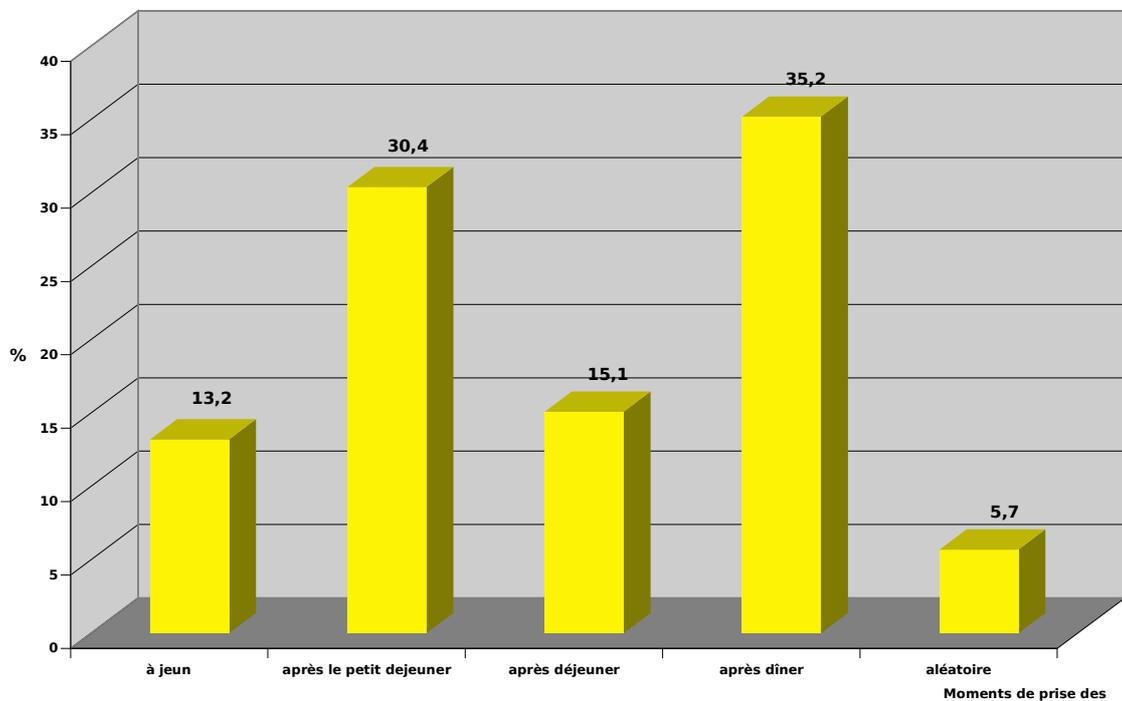


Figure 5 : Moments de la prise des plantes par les patients diabétiques

I.2.2.2.2. Mélanges de plantes antidiabétiques

Selon les herboristes, sept mélanges ayant un effet antidiabétique sont conseillés. La composition de ces mélanges est connue (cf. Annexe 3), l'herboriste les préparant lui-même, sauf pour le mélange importé des pays du Golf (mélange 7).

I.2.2.2.3. Provenance, période de récolte et conservation des plantes médicinales

Les plantes sont d'origine algérienne dans 91,5 % des cas. Les autres sont importées de différents pays du Moyen-Orient ou de Chine (Figure 6).

La récolte des plantes se fait généralement au printemps (77 %), mais peut avoir lieu tout au long de l'année (14,5 %). Le reste représente les plantes importées.

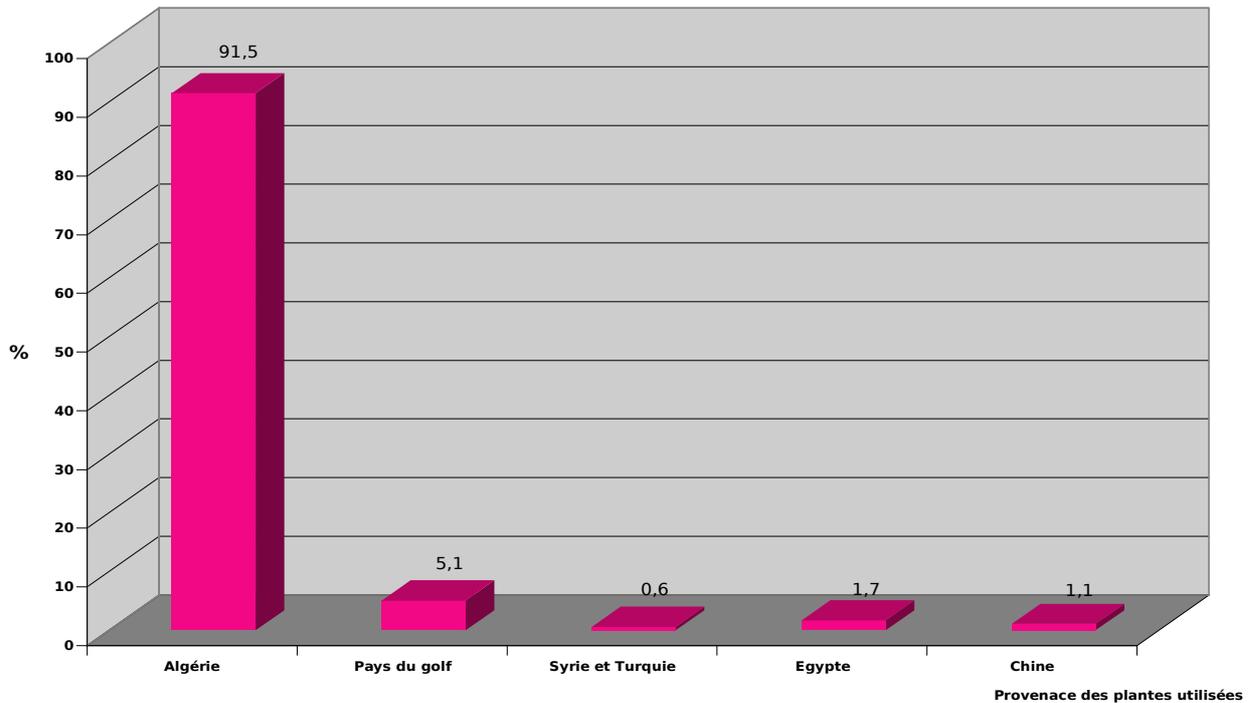


Figure 6 : Provenance des plantes utilisées

Les herboristes, pour garantir la qualité des plantes, effectuent différentes opérations : séchage à l'ombre, triage et conservation à sec. L'extraction de l'huile et l'obtention des poudres par broyage sont également réalisées par l'herboriste.

Tableau 10 : Comparaison des quinze plantes les plus citées selon les enquêtes réalisées

Patients de Constantine	%	Herboristes	%	Herboristes Constantine	%	Herboristes Sétif	%	Patients selon herboriste	%	Patients selon herboristes de Constantine	%	Patients selon herboristes de Sétif	%
Armoise	13,3	Petite centaurée	10,7	Encens	3,1	Marrube	8,1	Armoise	10,7	Fenugrec	2,4	Armoise	9,5
Encens	8,4	Zygophyllum blanc	10,7	Petite centaurée	3,1	Fenugrec	7,5	Marrube	10,7	Petite centaurée	2,4	Marrube	9,5
Marrube	7,2	Marrube	9,5	Zygophyllum blanc	3,1	Petite centaurée	7,5	Fenugrec	9,5	Myrte	2,4	Fenugrec	7,1
Myrte	5,4	Fenugrec	9,5	Fenugrec	2,5	Zygophyllum blanc	7,5	Zygophyllum blanc	9,5	Zygophyllum blanc	2,4	Zygophyllum blanc	7,1
Origan	4,6	Encens	8,9	Ivette musquée	1,9	Encens	6,2	Petite centaurée	8,3	Encens	1,2	Laurier rose	5,9
Menthe poivrée	4,0	Lupin	6,5	Marrube	1,9	Lupin	5,6	Laurier rose	7,2	Armoise	1,2	Petite centaurée	5,9
Thé vert	4,0	Armoise	5,9	Armoise	1,2	Armoise	5,0	Coloquinte	5,9	Laurier rose	1,2	Coloquinte	4,7
Romarin	3,8	Nigelle	4,8	Lupin	1,2	Sauge	3,7	Encens	4,8	Aloès du Cap	1,2	Encens	3,6
Aloès	3,6	Sauge	4,8	Myrrhe	1,2	Ivette musquée	2,5	Myrte	4,8	Myrrhe	1,2	Origan	3,6
Fenugrec	3,6	Ivette musquée	4,2	Nigelle	1,2	Nigelle	3,7	Origan	4,8	Coloquinte	1,2	Aloès du Cap	2,4
Thym	2,0	Oignon	1,8	Sauge	1,2	Aloès du Cap	1,2	Aloès	2,4	Lupin	1,2	Lupin	2,4
Cardon	1,8	Myrrhe	1,8					Lupin	2,4	Marrube	1,2	Myrte	2,4
Zygophyllum blanc	1,8	Coloquinte	1,8					Nigelle	2,4	Origan	1,2	Nigelle	2,4
Coloquinte	1,4	Gingembre	1,8					Sauge	2,4	Sauge	1,2	Sauge	2,4
Noyer	1,2	Origan	1,8					Olivier	2,4	Nigelle	1,2	Lupin	2,4
Olivier	1,2	Myrte	1,8					Gingembre	2,4				

I.3. Discussion

Cet échantillon de 1 020 patients diabétiques est suffisamment grand pour que les estimations puissent être faites avec une précision raisonnable. Du fait du mode de sélection de l'échantillon, nous estimons que celui-ci est représentatif de la population des patients diabétiques « tout venant ».

Le pourcentage d'utilisation des remèdes (49 %) pour le contrôle ou le traitement du diabète témoigne de l'importance que revêt la médecine traditionnelle en Algérie. Cependant dans la quasi totalité des cas (97,4 %), la phytothérapie est associée à l'allopathie. Selon une étude ethnopharmacologique faite dans l'Ouest algérien (Tlemcen), 62 % de la population étudiée utilisent les plantes médicinales seules pour traiter le diabète et 38 % utilisent le traitement médical sans avoir recours à la médecine traditionnelle (Allali *et al.*, 2008).

Les informations ethnobotaniques recueillies confirment l'importance de l'utilisation des plantes médicinales pour traiter le diabète.

Le niveau d'instruction, l'âge des diabétiques ainsi que le niveau socio-économique sont des facteurs qui expliquent la consommation relevée dans notre enquête. Des traditions familiales parfois anciennes, sont également mentionnées.

Nous avons recensé 53 plantes médicinales, appartenant à 31 familles ont été répertoriées auprès des diabétiques. En revanche, l'enquête réalisée auprès des herboristes des deux Wilayas de Constantine et de Sétif révèle seulement 29 plantes appartenant à 19 familles. Sétif est la région où les herboristes de Constantine se procurent les plantes.

Cette seconde enquête permet de confirmer la liste des plantes utilisées par les sujets diabétiques ou de la compléter par d'autres plantes médicinales antidiabétiques conseillées par les herboristes. On constate que 9,4 % des plantes conseillées par les herboristes ne sont pas rapportées par les sujets diabétiques.

Dans notre étude, les plantes les plus utilisées par les sujets diabétiques sont : l'armoise blanche (*Artemisia herba-alba*), l'encens (*Boswellia sacra*), le marrube (*Marrubium vulgare*), le myrte (*Myrtus communis*), l'origan (*Origanum vulgare*), le thé vert (*Camellia sinensis*), la menthe pouliot (*Mentha pulegium*), le romarin (*Rosmarinus officinalis*) et le fenugrec (*Trigonella foenum-graecum*).

Cependant, les plantes les plus conseillées par les herboristes sont : la petite centaurée

(*Centaurium erythrae*), le zygophyllum blanc (*Zygophyllum album*), le marrube (*Marrubium vulgare*), le fenugrec (*Trigonella foenum-graecum*), la sauge (*Salvia officinalis L.*), l'encens (*Boswellia sacra fluek*), l'armoise blanche (*Artemisia herba-alba*).

La comparaison des deux enquêtes réalisées fait ressortir des plantes utilisées par les sujets diabétiques non conseillées par les herboristes telles que : ammoide verticillé (*Ammoides verticillata*), le persil (*Petroselinum crispum*), le laurier rose (*Nerium oleander*), le cardon (*Cynara cardunculus*), l'épinard (*Spinacia oleracea*), le concombre d'âne (*Ecballium elaterium*), l'arbousier (*Arbutus unedo*), le séné (*Cassia angustifolia*), le caroubier (*Ceratonia siliqua*), la globulaire (*Globularia vulgaris*), le safran (*Crocus sativus*), le noyer (*Juglans regia*), l'ivette musquée (*Ajuva iva*), la menthe (*Mentha piperita*), le thym (*Thymus vulgaris*), le henné (*Lawsonia inermis*), le grenadier (*Punica granatum*), l'olivier (*Olea europaea*), la résine de pin d'alep (*Pinus halepensis*), l'avoine (*Avena sativa*), l'alfa (*Macrochloa tenacissima*), l'huile de graine de nigelle, le zizyphus (*Zizyphus sps*), le néflier (*Mespilus germanica*), le cerisier (*Prunus avium*), l'amandier (*Prunus amygdalus*), le framboisier (*Rubus idaeus*), le thé vert, le thé noir (*Camellia sinensis*) et la corète (*Corchorus olitorius*).

D'autres plantes conseillées par les herboristes ne sont cependant pas utilisées par les sujets diabétiques telles que : la coriandre (*Coriandrum sativum*), le chou (*Brassica oleracea*), le genévrier (*Juniperus communis*), le lupin (*Lupinus albus*), le gingembre (*Zingiber officinale*) et les mélanges de plantes différents des mélanges cités par les patients.

L'analyse des deux enquêtes montre des plantes communes utilisées par les sujets diabétiques et conseillées par les herboristes de Constantine ou de Sétif et également demandées par les patients selon les réponses des herboristes interviewés telles que : l'armoise blanche (*Artemisia herba-alba*), la petite centaurée (*Centaurium erythrae*), le fenugrec (*Trigonella foenum-graecum*), la marrube (*Marrubium vulgare*), le zygophyllum blanc (*Zygophyllum album*), l'encens (*Boswellia sacra*) et d'autres plantes même si le nombre de citations diffère.

A partir de ces deux enquêtes ethnobotaniques dans l'est algérien, nous avons recensé des plantes et des mélanges de plantes qui n'ont jamais été cités dans la littérature (Allali *et al.*, 2008; Bnouham *et al.*, 2002; Bnouham *et al.*, 2006; Eddouks *et al.*, 2002; Jouad *et al.*, 2001; Tahraoui *et al.*, 2007). Ces plantes sont : le séné (*Cassia angustifolia*), le caroubier (*Ceratonia siliqua*), la globulaire (*Globularia vulgaris*), la cannelle (*Cinnamomum zeylanicum*), le laurier noble (*Lauris nobilis*), la résine de pin d'alep (*Pinus halepensis*),

l'avoine (*Avena sativa*), l'orge (*Hordeum vulgare*), l'alfa (*Macrochloa tenacissima*), l'huile de la graine de nigelle, le néflier (*Mespilus germanica*), le cerisier (*Prunus avium*), le framboisier (*Rubus idaeus*), le thé vert, le thé noir (*Camellia sinensis*), la thymélée (*Daphne cneorum*), la corète (*Corchorus olitorius*), les chênes (*Quercus sps*), le blé (*Triticum turgidum*), l'épinard (*Spinacia oleracea*) et la myrrhe (*Commiphora myrrha*).

Cependant, pour le henné (*Lawsonia inermis*) et le figuier de barbarie (*Opuntia microdasys*), leur utilisation comme antidiabétique a été uniquement rapportée dans une enquête (Allali *et al.*, 2008) réalisée dans la région de Tlemcen dans l'Ouest algérien.

En plus de ces plantes, nous avons recensé également des mélanges de plantes, dont la composition peut contenir des plantes connues pour leur effet dans le traitement du diabète, ce qui est peut être intéressant sur le plan efficacité pour l'amélioration des désordres métaboliques induits par le diabète. Ces mélanges peuvent contenir également des plantes qui n'ont jamais été citées par des enquêtes ethnobotaniques.

Parmi ces plantes, certaines sont communes avec d'autres pharmacopées traditionnelles, surtout celles du bassin méditerranéen (Aburjai *et al.*, 2007; Allali *et al.*, 2008; Bnouham *et al.*, 2002; Bnouham *et al.*, 2006; Eddouks *et al.*, 2002; Jouad *et al.*, 2001; Tahraoui *et al.*, 2007).

Selon une étude (Eddouks *et al.*, 2007) les astéracées (25 espèces) et les lamiacées (15 espèces) sont les familles les mieux représentées dans la pharmacopée traditionnelle marocaine pour le traitement du diabète. Ces mêmes auteurs citent les plantes les plus utilisées : *Trigonella foenum-graecum*, *Nerium oleander*, *Citrillus colocynthis*, *Globularia vulgaris*, *Ajuga iva*, *Marrubium vulgare*, *Allium sativum*, *Olea europea*, *Punica granatum* et *Zygophyllum album* et d'autres plantes non recensées dans nos deux enquêtes telles que *Capparis spinosa*, *Ammi visnaga*.

Certaines plantes sont également utilisées pour traiter l'hypertension artérielle et les problèmes cardio-vasculaires : l'armoise blanche (*Artemisia herba-alba*), l'absinthe (*Artemisia absinthium*), la coloquinte (*Citrillus colocynthis*), le romarin (*Rosmarinus officinalis*) (Eddouks *et al.*, 2002).

Le croisement des deux enquêtes nous a permis de sélectionner les trois plantes les plus utilisées par les patients diabétiques : l'armoise blanche, la petite centauree et fenugrec.

L'utilisation à visée antihyperglycémiant de l'armoise blanche et du fenugrec est retrouvée

dans différentes enquêtes (Jouad *et al.*, 2001; Eddouks *et al.*, 2002; Bnouham *et al.*, 2002; Bnouham *et al.*, 2006; Tahraoui *et al.*, 2007; Aburjai *et al.*, 2007; Allali *et al.*, 2008). Cependant, la petite centaurée n'a été citée, pour son activité antidiabétique, que dans trois enquêtes (Jouad *et al.*, 2001; Bnouham *et al.*, 2002; Eddouks *et al.*, 2007).

Des études pharmacologiques ont étudié *in vivo* l'effet hypoglycémiant de l'armoise blanche (Twaij et Al-Badr, 1988; Al-Khazraji *et al.*, 1993; Marrif *et al.*, 1995; Tastekin *et al.*, 2006; Mansi *et al.*, 2007) et du fenugrec (Ribes *et al.*, 1984; Alarcon-Aguilara *et al.*, 1998; Riyad *et al.*, 1988). La littérature ne rapporte pas d'étude *in vivo* de l'effet antidiabétique de la petite centaurée. Des auteurs (Loizzo *et al.*, 2008) ont montré *in vitro*, que l'extrait chloroformique de cette plante, inhibe l' α -amylase et l' α -glucosidase. Notons que le fenugrec a également fait l'objet d'études cliniques (Sharma *et al.*, 1990). La description botanique, la composition chimique ainsi que la pharmacopée traditionnelle et les études pharmacologiques des trois plantes sélectionnées sont détaillées dans la section (cf. § II. Sélection des plantes médicinales pour l'étude expérimentale).

Certaines plantes utilisées par les patients ou conseillées par les herboristes sont utilisées pour traiter le diabète : le fenugrec et l'oignon (Grover *et al.*, 2002). D'autres études ont montré l'effet de certaines plantes par des études *in vivo* incluant l'effet antihyperglycémique de l'ortie (*Urtica dioica*) (Bnouham *et al.*, 2003), celui d'une globulaire (*Globularia alypum*) (Skim *et al.*, 1999; Jouad *et al.*, 2002). L'effet hypoglycémique du romarin (*Rosmarinus officinalis*) avait également été démontré chez des souris normales et rendues diabétiques (Erenmemisoglu *et al.*, 1997).

D'autres auteurs (Kao *et al.*, 2006) ont montré *in vivo* et *in vitro* l'effet des catéchines du thé sur la réduction du taux de glucose dans le sang ainsi qu'une autre étude pharmacologique (El-Dakhkhny *et al.*, 2002) dans laquelle a également été démontré l'effet hypoglycémique de l'huile de nigelle chez des sujets diabétiques.

L'effet thérapeutique de plusieurs autres plantes médicinales a fait l'objet d'études expérimentales *in vivo* et *in vitro*, *Citrillus colocynthis* (Nmila *et al.*, 2000), *Juglans regia* (Dzhafarova *et al.*, 2009), *Zingiber officinale* (Al-Amin *et al.*, 2006) et d'une autre *Zygophyllum gaetulum* (Jaouhari *et al.*, 2000).

Les sujets diabétiques utilisent la plante entière et les feuilles, les herboristes déclarent l'utilisation de ces mêmes parties. L'infusion est la forme la plus courante pour la préparation

des plantes ou des remèdes, s'ajoutent également la décoction et la macération. La composition finale en principes actifs est fonction du mode de préparation.

En ce qui concerne la préparation des plantes médicinales, on remarque en parallèle des préparations classiques (infusion, décoction et macération). Dans de rares cas des patients n'utilisent pas directement certains remèdes, mais inhalent la fumée après les avoir brûlées (cas de l'aloès du Cap). Cependant, on note également plusieurs utilisations directes : en mastication, sous la langue (voie perlinguale), ou en application locale sur les pieds permettant une biodisponibilité rapide des principes actifs. Les plantes hypoglycémiantes ont un goût amer et également astringent, ce dernier pouvant être expliqué par une teneur en polyphénols importante (Matsumoto *et al.*, 1993).

Ces plantes sont prises le plus souvent 1 à 2 fois par jour après les repas, probablement pour faire baisser la glycémie ou la maintenir à des taux pas trop élevés.

Certains aliments sont consommés dans un but hypoglycémiant selon les diabétiques : le cardon, l'épinard, la corète, l'oignon. Le cardon et l'oignon sont utilisés pour traiter le diabète dans la région de l'Est algérien (Allali *et al.*, 2008).

Les herboristes conseillent également aux diabétiques l'oignon dont l'effet hypoglycémiant a été démontré par certaines études, ce qui explique son utilisation. L'administration orale d'un extrait d'oignon (S-méthylcystéine sulfoxide) chez des rats diabétiques permet de contrôler le taux de glucose et de lipides, cet extrait a un effet comparable à celui du glibenclamide et de l'insuline (Kumari *et al.*, 1995).

L'effet des plantes à usage alimentaire est important dans ce cas, contrairement aux infusions et aux décoctions qui ne contiennent que les principes actifs. La consommation de ces plantes en tant qu'aliment permet de garder l'intégrité des fibres alimentaires contenues dans ces plantes. Ces dernières sont connues pour leur effet au niveau intestinal sur le retardement de l'absorption et l'élimination des glucides, en plus de leurs effets satiétogènes, paramètre recherché dans le traitement du diabète pour limiter la prise de poids. Ceci peut être expliquer l'action de ces plantes alimentaires.

D'autres enquêtes ethnobotaniques ont également recensé l'utilisation de l'oignon, du cardon et du concombre dans un but hypoglycémiant (Eddouks *et al.*, 2007).

Les habitudes alimentaires et les facteurs nutritionnels sont considérés comme la pierre angulaire dans le traitement et la prévention du diabète sucré (Srivastava et Mehdi, 2005). Certaines espèces sont utilisées depuis des centaines d'années dans la cuisine marocaine, ces dernières sont préconisées dans le traitement du diabète au Maroc : *Trigonella foenum-graecum*, *Cinnamomum zeylanicum*, *Allium sativum*, *Allium cepa*, *Coriandrum sativum*, *Calamintha officinalis*, *Carum carvi*, *Foeniculum vulgare* et *Crocus sativus* (Eddouks *et al.*, 2007).

Les résultats des deux enquêtes montrent que les mêmes espèces sont utilisées également en Algérie par les sujets diabétiques et conseillées par les herboristes à l'exception de : *Calamintha officinalis*, *Foeniculum vulgare* et *Crocus sativus*. On note que les épices également sont utilisées comme antidiabétiques telles que : le coriandre (*Coriandrum sativum*) et le safran (*Crocus sativus*).

Les mélanges de plantes sont également utilisés pour traiter le diabète, les plantes les plus fréquemment utilisées sous forme de mélanges sont : l'armoise blanche, la petite centaurée, le fenugrec, l'oliban et la nigelle. Les herboristes conseillent également des mélanges de plantes dont la composition est connue, sauf pour le mélange importé (cas du mélange 7 par exemple ; Annexe 3). Le mélange Jin-qi en Chine a fait l'objet de plusieurs études indiquant une action pharmacologique en restituant la sensibilité à l'insuline et la réduction de l'insulinorésistance (Jia *et al.*, 2003). Selon ces mêmes auteurs, la réduction de la glycémie par l'utilisation de mélanges de plantes est due à l'effet de l'interaction et la synergie entre les composants des mélanges. Des études sur d'autres mélanges de plantes ont démontré *in vivo* un effet sur le diabète en préventif et en curatif (Huo *et al.*, 2003; Winters *et al.*, 2003).

Les plantes médicinales hypoglycémiantes utilisées n'ont pas d'effet secondaire dans la majorité des réponses, certains effets indésirables ont été mentionnés, comme des douleurs abdominales, des vomissements et des diarrhées mais d'intensité modérée. Certaines plantes sont déclarées toxiques comme la coloquinte, selon les herboristes, malgré son efficacité prouvée *in vitro* sur le diabète en induisant la sécrétion d'insuline (Nmila *et al.*, 2000).

Des études ont rapporté un effet toxique de certaines plantes médicinales : *Citrillus colocynthis*, *Ferula assa-foetida*, *Zygophyllum album*, *Nigella sativa*, *Ruta montana*, *Globularia vulgaris*, *Artemisia herba-alba*, *Nerium oleander* (Bnouham *et al.*, 2002; Eddouks *et al.*, 2002; Tahraoui *et al.*, 2007). L'utilisation des plantes médicinales doit être rationalisée

et le bénéfice/risque déterminé. Des études portant sur ces objectifs sont donc nécessaires.

Les sujets diabétiques jugent leur utilisation efficace. Cette efficacité est à pondérer dans la mesure où les remèdes traditionnels sont utilisés en association avec le traitement médical (antidiabétiques oraux, insuline ou les deux et un régime alimentaire). Les patients interrogés ne prennent pas le risque d'arrêter le traitement médical suite aux instructions des médecins ou par peur de complication de leur état de santé. Ils associent ce traitement traditionnel également à un régime alimentaire hypolipidique et/ou hypoglucidique, ce qui améliore peut-être plus l'action des plantes associées à ce régime.

Les patients diabétiques se procurent les plantes auprès des herboristes. Selon les réponses des herboristes (91,5 %), ces plantes sont algériennes, cela s'explique par la richesse et l'abondance de la flore algérienne. Dans les régions côtières, montagneuses ou sahariennes, elles constituent une manne de remèdes naturels, curatifs ou préventifs (Mahmoudi, 1986; Belouad, 1998).

Les plantes recensées sont pour la quasi totalité des herbacées. Celles-ci ne sont pas des plantes endémiques et peuvent être cultivées, l'impact de leur utilisation sur la biodiversité est minime.

I.4. Conclusion

En Algérie, la médecine traditionnelle est encore utilisée actuellement et constitue un héritage à conserver. Ces deux études ethnobotaniques menées dans l'Est algérien montrent l'importance du traitement traditionnel par les plantes pour le traitement du diabète qui est utilisé de manière concomitante avec l'allopathie.

Plusieurs plantes ou mélanges de plantes sont utilisés. Elles doivent faire l'objet d'études pharmacologiques et cliniques pour prouver cet effet antidiabétique et expliquer les mécanismes d'action. De sérieux efforts doivent être fournis pour sensibiliser les diabétiques au risque toxique ainsi que de l'utilisation anarchique de ces remèdes dans le traitement du diabète de type 1 ou de type 2.

Le croisement de ces deux enquêtes ethnobotaniques nous a conduit à sélectionner les trois plantes les plus utilisées : l'armoise blanche, la petite centaurée et le fenugrec qui feront l'objet d'une étude pharmacologique *in vivo* pour voir leur effet dans le traitement et la prévention du diabète de type 2.

L'effet curatif de l'armoise (cf. § II.1.3) et du fenugrec (cf. § II.2.3) a été démontré sur des modèles de diabète chimique induit par l'alloxane et la streptozotocine qui produit un diabète de type 1. Dans notre étude, nous testerons ces deux plantes sur un modèle de diabète de type 2 induit par un régime dit « high fat » hyperlipidique et hyperglucidique en préventif mais également en curatif.

En ce qui concerne la petite centaurée, elle n'a jamais fait l'objet d'étude concernant son effet *in vivo* dans le traitement du diabète. Nous testerons donc pour la première fois dans cette thèse l'effet antidiabétique de la petite centaurée en préventif et en curatif.

II. PLANTES MÉDICINALES RETENUES POUR L'ÉTUDE DE LEUR EFFET SUR LE DIABÈTE DE TYPE 2

Après la combinaison des deux enquêtes, où nous avons sélectionné les trois plantes médicinales les plus fréquemment utilisées sur lesquelles porte notre l'étude expérimentale : l'armoise blanche, le fenugrec et la petite centaurée. Ces plantes sont successivement présentées à partir des données de la littérature.

II.1. *Artemisia herba-alba* Asso.

Famille : Asteraceae

Genre : *Artemisia*

Noms vernaculaires algérien et français : Chih, armoise blanche



(www.les-vegetaliseurs.com/media/herbier/20090)

II.1.1. Description botanique

L'armoise blanche est une plante des climats arides et semi-arides qui pousse dans les hautes plaines steppiques, les déserts du Moyen-Orient et de l'Afrique du Nord et, dans le sud de l'Espagne. C'est une plante herbacée à tiges ligneuses, ramifiées et tomenteuses de 30 à 50 cm. Les feuilles sont courtes, sessiles, pubescentes, argentées et pennatilobées. Les capitules sont groupés en panicules de petite taille (3/1,5 mm) allongés et étroits, avec des fleurs peu nombreuses (3 à 6) et jaunâtres. Les bractées externes de l'involucre sont orbiculaires et

pubescentes (Quzel et Santa, 1962-1963).

II.1.2. Composition chimique

Les teneurs en cellulose (17 à 33 %), en protéines (6 à 11 %), en minéraux et caroténoïdes lui confèrent une valeur nutritive (Fenardji *et al.*, 1974).

Plusieurs études mettent en évidence une huile essentielle avec plus de 100 constituants identifiés, majoritairement des monoterpènes, dont la composition varie qualitativement et quantitativement selon l'origine (cinéole, α - et β -thuyones, chrysanthénone, davanone, camphre, bornéol...) (Segal *et al.*, 1987; Feuerstein *et al.*, 1988; Salido *et al.*, 2004; Dob et Benabdelkader, 2006; Haouari et Ferchichi, 2009).

Parmi les constituants non volatiles, des flavonoïdes C-glycosylés (isovitexine, vicénine-2, schaftoside, isoschaftoside) et O-glycosylés (3-glucoside et 3-rutinoside de quercétine et de patulétine) (Saleh *et al.*, 1985) et des flavones méthoxylées (cirsilinéol, hispiduline) ont été identifiées (Salah et Jager, 2005).

De nombreuses lactones sesquiterpéniques de type germacranolides et eudesmanolides ont été isolés : 9 herbolides notés de A à I, le désacétylherbolide A, l'herbalbine, et récemment des lactones acétylés (diacetoxyeudesménolides) (Segal *et al.*, 1984; Segal *et al.*, 1987; Marco, 1989; Ahmed *et al.*, 1990; Boriky *et al.*, 1996; Laid *et al.*, 2008).

II.1.3. Pharmacologie ou pharmacopée traditionnelle

En médecine traditionnelle, la plante est utilisée pour son action antihelminthique (Boriky *et al.*, 1996), dans le traitement des diarrhées, des crampes abdominales et des blessures externes (Feuerstein *et al.*, 1986). Une action antifongique a été mise en évidence (Saleh *et al.*, 2006).

Son utilisation comme antidiabétique a été étudiée chez l'animal. Ces études ont montré l'action hypoglycémiant des extraits aqueux des parties aériennes de l'armoise blanche chez des rats et des lapins diabétiques et normaux (Twaij et Al-Badr, 1988; Al-Khazraji *et al.*, 1993; Al-Shamaony *et al.*, 1994). Chez les rats rendus diabétiques par l'alloxane, l'administration d'un extrait aqueux a montré un effet hypoglycémiant similaire à celui du

répaglinide et de l'insuline (Tastekin *et al.*, 2006).

Une autre étude (Marrif *et al.*, 1995) a montré qu'un extrait aqueux à la dose de 0,39 g/kg produit une hyperglycémie transitoire suivi d'une hypoglycémie chez les souris et lapins normaux et traités par l'alloxane. Mansi *et al.* (2007), outre un effet hypoglycémique, mettent en évidence un effet hypolipémiant chez le rat rendu diabétique par l'alloxane. L'administration de la plante entière écrasée sous forme de capsule par gavage (0,5 g/kg/j pour 16 semaines) à des lapins normaux et rendus diabétiques par l'alloxane, produit une réduction de la glycémie à jeun dans les deux groupes. Elle inhibe la réduction de l'activité de la glucokinase hépatique et du dinitrophénol (DNP)-stimulated mitochondrial ATPase (DSM-ATPase). Les effets obtenus sont inférieurs à ceux observés chez les lapins traités par l'insuline, mais persistent une semaine après l'arrêt du traitement par l'armoise blanche. La mise à jeun de ces lapins normaux et diabétiques pendant 72 h provoque une réduction de l'activité de la glucokinase, mais le pré-traitement par l'armoise blanche inhibe cette réduction de l'activité enzymatique (Al-Lami et Farjou, 1990).

Une seule étude clinique (Al-Waili, 1986) concernant le traitement du diabète par l'armoise a été réalisée sur 13 sujets diabétiques volontaires (10 hommes et 3 femmes). Les sujets présentaient soit un diabète de type 1 (1 seul sujet traité avec de l'insuline), soit un diabète de type 2 : 8 sujets traités avec des hypoglycémiant oraux et 4 soumis à un régime de restriction alimentaire sans traitement médical dont 2 présentaient une obésité. L'extrait aqueux de l'armoise blanche était administré à raison d'un demi-verre d'eau toutes les 12 heures pendant des durées variables adaptées à chaque patient. Les résultats montrent une diminution de la glycémie à des valeurs normales voire inférieures et une amélioration de l'état des sujets diabétiques, sans présence d'effet secondaire chez les 12 sujets traités (diabétiques de type 2) par l'extrait. Cet effet est expliqué par la présence de composés ayant un effet hypoglycémiant et améliorant les symptômes des patients diabétiques. Pour cette étude, le régime n'est cependant pas précisé, ni la durée de traitement pour certains patients.

Une autre étude clinique réalisée sur 30 sujets volontaires (16 femmes et 14 hommes) a montré l'effet de l'armoise sur l'hypertension artérielle et le rythme cardiaque (Al-Waili, 1988). Les sujets traités pendant 4 semaines avec l'extrait aqueux de l'armoise blanche (50 mL toutes les 12 heures) montrent une diminution de la pression artérielle et du rythme cardiaque.

II.2. *Trigonella Foenum-graecum* L.

Famille : Fabaceae

Genre : *Trigonella*

Noms vernaculaires algérien et français : Elhalba, fenugrec



(www.lepetitherboriste.net/plantes/fenugrec.html)



(http://neapolisnet.com/pages_sante/asvn_fr_Sante_fenugrec.html)

II.2.1. Description botanique

Cette plante herbacée annuelle de 50 cm de haut, à tige dressée, croît dans les régions méditerranéennes et en Asie du Sud-Ouest. Elle porte des feuilles longuement pétiolées, alternes, composées à trois folioles ovales et dentées. Les fleurs sont axillaires, isolées ou par deux, jaune pâle, à étendard violet clair à la base et de forme triangulaire (d'où le nom trigonelle). Le fruit est une gousse allongée, arquée, pouvant atteindre 20 cm de long, renfermant 10 à 20 graines dures, de couleur fauve. Celles-ci sont polyédriques (3-5 x 2-3 x 1,5 x 2 mm), aplaties, irrégulièrement arrondies, ridées, épaisses, très coriaces divisées en deux segments inégaux par un sillon oblique et plat (Bruneton, 2009; Wichtl et Anton, 2003).

II.2.2. Composition chimique

La graine est riche en glucides (25 à 45 %) de type fibres et mucilages (galactomananne soluble (galactose/mannose = 1,5/1) (Brummer *et al.*, 2003).

Elle contient aussi des protéines (30 %), un acide aminé particulier, la 4-hydroxy-isoleucine, et des lipides (7 %). La graine renferme également des C-flavonoïdes (vitexine, vicénines, tricine, narigénine, dérivés de l'orientine...), des saponosides stéroïdiques, des hétérosides furostanoliques (trigonéosides Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa et IIIB, A, D) probablement responsables de l'amertume de la drogue, ainsi que de la trigonelline, des traces d'amide de l'acide nicotinique

et une huile essentielle. L'odeur particulière est due aux nombreux constituants volatils (sesquiterpènes, alcanes, lactones) et à la sotolone (3-hydroxy-4,5-diméthyl-2[5H]-furanone) (Shang *et al.*, 1998; Yoshikawa *et al.*, 1997; Bruneton, 2009).

II.2.3. Pharmacologie ou pharmacopée traditionnelle

En Europe, la graine de fenugrec est traditionnellement utilisée par voie orale pour faciliter la prise de poids et par voie externe comme émollient sous forme de cataplasme dans le traitement des inflammations locales : furoncles, abcès, durillons et eczémas (Bruneton, 2009). En médecine populaire, ces graines sont utilisées par voie interne comme émollient dans les inflammations des voies respiratoires supérieures, comme fortifiant et pour favoriser la digestion. La médecine traditionnelle attribue à la drogue des propriétés hypoglycémiantes et galactagogues (Basch *et al.*, 2003).

Des tests effectués chez l'animal montrent qu'un extrait aqueux administré par voie orale accélère la guérison des ulcères gastriques et présente un effet immunomodulateur (Pandian *et al.*, 2002; Bin-Hafeez *et al.*, 2003).

De plus, la médecine traditionnelle attribue au fenugrec des propriétés hypoglycémiantes. Cette activité a été démontrée chez l'animal et chez l'homme. Des études réalisées sur des lapins (Alarcon-Aguilara *et al.*, 1998), des chiens (Ribes *et al.*, 1984), des rats diabétiques (Riyad *et al.*, 1988; Sameer *et al.*, 2006) ont confirmé cette activité ainsi que sur des volontaires (Bordia *et al.*, 1997; Sharma *et al.*, 1990). Les propriétés hypolipidémiantes ont été démontrées lors d'essais sur des animaux (Al-Habori *et al.*, 1998) et confirmées chez l'homme (Sowmya et Rajyalakshmi, 1999). Les graines possèdent également un rôle antioxydant (Ravikumar et Anuradha, 1999). Le Tableau 11 résume certaines des études faites sur le fenugrec en relation avec le diabète.

Tableau 11 : Autres travaux portant sur le fenugrec en relation avec le diabète

Utilisation	Partie utilisée, mode d'administration, dose et durée du traitement	Modèle utilisé	Effets obtenus	Référence
ETUDES RÉALISÉES SUR DES ANIMAUX				
Action antidiabétique	fibres isolées, saponines et autres protéines des graines du fenugrec en association avec le traitement par l'insuline introduits avec le repas pendant 21 jours	chiens rendus diabétiques par l'alloxane	- action anti-hyperglycémique et anti-glucosurique - réduction du glucagon et la somatostatine plasmatique	(Ribes <i>et al.</i> , 1986).
Effet sur la prise alimentaire, effet métabolique	extrait des graines du fenugrec (extrait non protéique et non lipidique, renfermant : 12,5 % de saponosides stéroïdiques, 0,002 % de 3-hydroxy-4,5 diméthyl-2 (5H)-furanone, 4,8 % d'acides aminés libres) administration orale 10 et 100 mg/300 g de poids corporel pendant 14 jours mélangés au régime	rats mâles normaux	- augmentation significative de la ration nutritive (environ 20 %) - accroissement de l'insuline plasmatique - diminution du taux de cholestérol total, des VLDL et des LDL	(Petit <i>et al.</i> , 1993)
Action antidiabétique	poudre de graine mélangée au régime, 2 et 8 g/kg/j de poids corporel pendant 2 semaines	rats normaux et rendus diabétiques par l'alloxane	- réduction de la glycémie, cette réduction est dose-dépendante	(Khosla <i>et al.</i> , 1995).
Action antidiabétique	poudre de graine et extrait méthanolique de graine, fraction des fibres solubles de graine (Soluble Dietary Fiber) (SDF), 250 mg des extraits administrés simultanément avec le glucose chez les rats normaux : glycémie mesurée après 0, 30 et 75 min 250 mg des extraits administrés 30 min avant l'administration du glucose chez les rats normaux : glycémie mesurée après 0, 60 et 105 min 10 mg de la fraction Tf ₆ administrée aux souris normales (glycémies mesurées après 0, 60 et 120 min) et diabétiques (glycémies mesurées après 0, 15, 30, 45 et 75 min)	rats normaux et rendus diabétiques par la streptozotocine	- poudre totale des graines et extraits méthanolique montrent une activité hypoglycémiant chez le rat normal et diabétique - fraction SDF sans effet sur la glycémie à jeun chez les rats normaux et diabétiques sauf introduction simultanément avec du glucose	(Ali <i>et al.</i> , 1995)
Action antidiabétique	extrait aqueux des feuilles de fenugrec, 0,06 ; 0,2 ; 0,5 ; 1g/kg en intra-péritonéale et 1, 2 et 8 g/kg par voie orale, glycémies mesurées après 1, 2, 4 et 24 heures extrait éthanolique, 0,8 g/kg en intra-péritonéale	rats normaux et rendus diabétiques par l'alloxane	- extrait aqueux : réduction significative du taux de glucose chez les rats normaux et diabétiques - extrait éthanolique : pas d'effet chez les rats normaux, réduction significative du taux de glucose après 2 et 24 heures chez les rats diabétiques	(Abdel-Barry <i>et al.</i> , 1997)

Utilisation	Partie utilisée, mode d'administration, dose et durée du traitement	Modèle utilisé	Effets obtenus	Référence
Effet sur le taux de la créatine kinase dans les tissus (cœur, muscle et foie)	poudre de graine introduite dans le régime (5 % W/W) pendant 3 semaines	rats rendus diabétiques par l'alloxane	- poudre de graine normalise la diminution de l'activité de la créatine kinase à des valeurs comparables à celles des contrôles - réduction de la glycémie et du poids des rats diabétiques	(Genet <i>et al.</i> , 1999)
Action antidiabétique	graines additionnées au régime (20 %), traitement avec graines après installation du diabète pendant 10 semaines sans période de pré-traitement pré-traitement par régime supplémenté pendant 5 semaines avant installation du diabète suivi d'un traitement de 6 semaines après induction du diabète	rats rendus diabétiques par la streptozotocine	- effet antidiabétique apparent si pré-traitement par les graines	(Riyad <i>et al.</i> , 1988)
Effet sur le taux du glycogène (squelette, muscle, foie, rein et cerveau), effet sur les enzymes (glucokinase (GK), hexokinase (HK) et phosphofructokinase (PFK))	graine, 1 g/kg	rats rendus diabétiques par la streptozotocine	- diminution de la glycémie - augmentation du poids des reins et du foie des rats diabétiques comparés aux témoins, poids des organes non corrigé par le fenugrec - augmentation du glycogène (x 10) au niveau des reins - diminution de 75 et 68 % au niveau du muscle et du foie - effet sur le glycogène en partie lié à l'effet préventif du fenugrec - correction de l'altération de : GK, HK et PEK	(Vats <i>et al.</i> , 2003)
Action antidiabétique	fraction (SDF), administration de 0,5 g/kg/j pendant 28 jours	rats soumis à un régime riche en sucres	- diminution du taux de fructosamine, triglycérides, LDL-cholestérol et agrégation plaquettaire - pas d'effets sur HDL-cholestérol	(Hannan <i>et al.</i> , 2003)
Action anti-cataracte	extrait éthanolique de graine, 2 g/kg/j	rats rendus diabétiques par l'alloxane	- effet anti-cataracte et antihyperglycémiant	(Vats <i>et al.</i> , 2004)
Effet sur la glycémie et l'histopathologie du pancréas	feuilles broyées et mélangées au régime (12,5 % poids de la plante) chaque jour pendant 15 jours	rats rendus diabétiques par l'alloxane	- pas d'effet sur la glycémie et sur l'histomorphologie du pancréas	(Jelodar <i>et al.</i> , 2005)
Action antidiabétique	poudre des graines seule et en association avec le vanadate pendant 3 semaines	rats rendus diabétiques par l'alloxane	- traitement par fenugrec seul partiellement efficace dans le rétablissement des altérations du diabète - traitement du diabète par association fenugrec/vanadate plus efficace pour la normalisation de la glycémie et correction de l'altération de la distribution des transporteurs GLUT 4	(Sameer <i>et al.</i> , 2006)

Utilisation	Partie utilisée, mode d'administration, dose et durée du traitement	Modèle utilisé	Effets obtenus	Référence
ETUDES RÉALISÉES SUR DES CELLULES ISOLÉES				
Effet métabolique	4-hydroxy-isoleucine extraite des graines, 100 µmol/l et 1 mmol/l	cellules de Langerhans isolées de rats et de l'homme	- augmentation de la libération d'insuline induite par le glucose par une action directe dose-dépendante sur les îlots de Langerhans	(Sauvaire <i>et al.</i> , 1998).
ETUDES RÉALISÉES CHEZ L'HOMME : ESSAIS CLINIQUES				
Traitement du diabète	poudre de graine (50 g au déjeuner et 50 g au dîner) pendant 10 jours	sujets diabétiques type 1 (10 sujets)	- réduction significative de la glycémie à jeun - amélioration du test d'intolérance au glucose (OGTT) avec réduction de 54 % de l'excrétion du glucose dans les urines - réduction du taux de cholestérol total, LDL et VLDL cholestérol, taux de HDL inchangé	(Sharma <i>et al.</i> , 1990).
Effets sur le bilan lipidique, glycémie et agrégation plaquettaire, fibrinogène et activité fibrinolytique	Graine à la dose de 2,5 g 2 fois/j pendant 3 mois	sujets sains (n=30), patients non insulino-dépendants (n=20) et atteints d'insuffisance coronarienne (n=30)	- chez les sujets sains : pas d'effet sur bilan lipidique et glycémie - chez les patients diabétiques atteints d'insuffisance coronarienne : diminution de la glycémie et de certains paramètres lipidiques, cholestérol total et triglycérides, sans changement du HDL-cholestérol - chez les sujets diabétiques sans atteinte d'insuffisance coronarienne : réduction de la glycémie (à jeun et post-prandiale), dans les cas sévères de diabète, réduction légère et non significative - pas d'effets sur agrégation plaquettaire, fibrinogène et activité fibrinolytique	(Bordia <i>et al.</i> , 1997)
Hypocholestérolémiant	poudre de graines germées, 12,5 g et 18,0 g/j pendant 1 mois	sujets adultes des deux sexes, végétariens et hypocholestérolémiant (n=20)	- réduction du cholestérol total et LDL-cholestérol - pas de changement trouvé pour HDL-cholestérol, VLDL et triglycérides	(Sowmya et Rajyalakshmi, 1999)
Action antidiabétique	extrait hydro-alcoolique des graines du fenugrec, 1 mg/j pendant 2 mois (n=12 sujets), témoins soumis à régime, exercice physique et placebo (n=13 sujets)	sujets diabétiques type 2 (n=25)	- traitement par extrait hydro-alcoolique : amélioration de la glycémie, diminution de l'insulinorésistance chez les patients atteints d'un diabète de type 2 modéré - effet favorable également sur hypertriglycémie	(Gupta <i>et al.</i> , 2001)

II.3. *Centaurium erythraea* Rafn.

Famille : Gentianaceae

Genre : *Centaurium*

Noms vernaculaires algérien et français : Mraret lahnache, petite centaurée



(<http://pages.softnetmedia.eu/floremaroc/webapp/index.php?page=plante&plante=114>)

II.3.1. Description botanique

La petite centaurée est une plante herbacée annuelle ou bisannuelle qui pousse en Europe, en Afrique du Nord, dans l'Ouest de l'Asie et acclimatée en Amérique du Nord. La tige dressée de 30 cm de hauteur, grêle et quadrangulaire porte à la base des feuilles obovales en rosette et les feuilles du haut opposées, sessiles et oblongues. Ramifiée au sommet, elle montre des cimes corymbiformes de fleurs de type 5, à corolle rose vif. Le fruit est une capsule allongée bivalve avec de nombreuses graines (Bruneton, 2009; Wichtl et Anton, 2003).

II.3.2. Composition chimique

La plante renferme des hétérosides secoiridoidiques très amers en faible quantité : la swertiamarine, le swéroside (Kumarasamy *et al.*, 2003a), le gentiopicroside (Kumarasamy *et al.*, 2003b), le gentioflavoside, la centapicine et la décacylcentapicine (Nickolova-Danyanova et Handjieva, 1996). Des xanthones (1,3,5 trihydroxyxanthone, 1,3,7 trihydroxyxanthone) (Peters *et al.*, 1998), et de nombreuses méthylxanthones (1,6-dihydroxy-3,5-diméthoxyxanthone, 3-hydroxy-1,5,6-triméthoxyxanthone et 1,3,5-trihydroxy-2-méthoxyxanthone, 1,5-hydroxy-3-méthoxyxanthone, 1-hydroxy-3,5,6-triméthoxyxanthone, 1-

hydroxy-3,5,6,7-tétraméthoxyxanthone ou 8-déméthyl-eusomine, 1-hydroxy-3,5,6,7,8-pentaméthoxyxanthone ou eustomine, 1-hydroxy-3,7,8-triméthoxyxanthone et 1,8-dihydroxy-3,5,6,7-tétraméthoxyxanthone) ont également été mises en évidence (Schimmer et Mauthner, 1996; Valentão *et al.*, 2002; Valentão *et al.*, 2000). Des acides phénoliques (acides sinapique, férulique et para-coumarique) (Valentão *et al.*, 2001), des phytostérols, et une coumarine (5-formyl-2,3-dihydroisocoumarine) existent en faible quantité (Valentão *et al.*, 2003).

II.3.3. Pharmacologie ou pharmacopée traditionnelle

En Europe, la petite centaurée est traditionnellement utilisée pour stimuler l'appétit, pour faciliter la prise de poids et dans les troubles dyspeptiques. En médecine traditionnelle, elle sert de fortifiant et de tonique. Au Maroc, cette plante est utilisée en infusion pour le traitement des palpitations et du diabète sucré (Bellakhdar, 1997).

Les études pharmacologiques chez l'animal ont montré d'autres propriétés. L'extrait aqueux de la plante possède des propriétés anti-inflammatoires et antipyrétiques (Berkan *et al.*, 1991). L'activité antioxydante de l'infusion des parties aériennes a également été démontrée (Valentão *et al.*, 2001; Valentão *et al.*, 2003), de même, l'extrait aqueux exerce un effet diurétique (Haloui *et al.*, 2000). *In vitro* l'extrait méthanolique des feuilles de la plante possède une activité hépatoprotectrice en diminuant le taux sanguin des transaminases (SGOT et SGPT) et de la lactate déshydrogénase (LDH) (Mroueh *et al.*, 2004). L'extrait chloroformique de la plante exerce *in vitro* une action inhibitrice de deux enzymes digestives l' α -amylase et l' α -glucosidase (Loizzo *et al.*, 2008).

L'utilisation de la plante dans le traitement du diabète a été rapportée uniquement par des enquêtes ethnobotaniques (Jouad *et al.*, 2001; Bnouham *et al.*, 2002; Eddouks *et al.*, 2007).

TROISIEME PARTIE :
EFFET DES EXTRAITS DES 3
PLANTES SÉLECTIONNÉES SUR UN
MODÈLE ANIMAL DE DIABÈTE DE
TYPE 2 EXPÉRIMENTAL

I. INTRODUCTION

L'usage en médecine humaine des plantes médicinales réputées pour des activités thérapeutiques ou préventives dans certaines maladies aiguës ou chroniques nécessite des études scientifiques avec une mise à l'épreuve des plantes recensées pour ces effets. Dans ce contexte, il est fait appel à la pharmacologie afin de rechercher les activités anticancéreuses, anti-inflammatoires, antivirales ou antidiabétiques *in vivo* et *in vitro*. La phytochimie s'ajoute également à la pharmacologie afin d'isoler et d'identifier les composés actifs des plantes pouvant avoir un effet sur certaines maladies. Pour cela, après la sélection de trois plantes susceptibles d'avoir d'effets antidiabétiques à partir des deux enquêtes ethnobotaniques et la préparation des extraits hydro-alcooliques, l'effet de l'administration orale de ces extraits de plantes sélectionnées a été étudié chez la souris C57BL/6J sur un modèle de diabète de type 2 induit par le régime riche en graisses et en sucres.

II. MATÉRIELS ET MÉTHODES

II.1.1. Préparation et conservation des extraits de plantes sélectionnées

Les 3 plantes sélectionnées, l'armoise blanche (parties aériennes), la petite centaurée (parties aériennes) et le fenugrec (graine) ont été achetées auprès d'un herboriste à Constantine (Algérie). Les plantes se présentaient sous forme sèche et ont été conservées à l'abri de la lumière.

Les plantes ont été authentifiées par le Dr. Barkat MALIKA, botaniste à l'Institut de Nutrition et Technologie Agro-alimentaire, à l'Université Mentouri de Constantine (Algérie), (cf. Annexe 4) (Quzel et Santa, 1962-1963). Chaque plante est traitée de manière identique.

Après pulvérisation, la plante est mise à macérer pendant 2 x 24 heures, sous agitation de manière discontinue, dans un mélange éthanol/eau (8:2, v/v ; poids plante/poids solvant : 1/5). Après filtration sur papier Whatman n° 1, le macérat est concentré sous pression réduite à une température de 50°C (Merghem et *al.*, 1995), puis lyophilisé (lyophilisateur ALPHA 1-4 avec module de commande LPC-1M, CHRIST). L'extrait sec obtenu est pesé et conservé dans des bocaux en verre opaque à température ambiante et à l'abri de la lumière (Tableau 12).

Tableau 12 : Rendement d'extraction

Plante	Partie utilisée	Poids extrait sec g/kg	Rendement %	Aspect poudre Solubilité
Armoise blanche	Parties aériennes	153,84 g	15,38	Marron foncé Soluble dans l'eau
Petite centaurée	Parties aériennes	173,38 g	17,34	Jaune d'or Soluble dans l'eau
Fenugrec	Graine	106,88 g	10,69	Jaune Soluble dans l'eau

II.1.2. Expérimentation animale

L'étude expérimentale a été effectuée au Département de Pharmacologie de l'Université Victor Segalen Bordeaux 2. Cette partie est consacrée à tester l'effet préventif et curatif des extraits des plantes médicinales sélectionnées sur un modèle de diabète expérimental de type 2.

II.1.2.1. Animaux

L'étude a été réalisée sur 100 souris mâles C57BL/6J. Les animaux âgés de 3 semaines et pesant 24 g proviennent de l'élevage de la société Janvier (Le Genest-Saint-Isle, France). Dès leur arrivée, les souris sont réparties de manière aléatoire par cage de 10, et maintenues dans des conditions de stabulation strictement contrôlées avec un cycle jour/nuit de 12 heures, une température constante de $22 \pm 2^\circ\text{C}$ avec libre accès à l'eau et à la nourriture.

Dès leur réception les animaux ont été numérotés en plaçant une boucle au niveau de l'oreille, puis ils ont été soumis avant l'expérimentation à une période d'adaptation. Les animaux ont été habitués aux conditions de travail et des diverses manipulations en vue l'expérience (entretien, alimentation, gavage, pesée, etc....).

Après cette semaine d'adaptation, les souris sont réparties de manière aléatoire en deux groupes, l'un recevant le traitement en préventif (cf. § III.1) et le second en curatif (cf. § III.2).

Les principes de manipulation des animaux ont été respectés (NIH Publication n° 85-23 révisé en 1985).

II.1.2.2. Régime alimentaire utilisé pour l'induction du diabète de type 2

II.1.2.2.1. Régime standard

Le régime standard se présente sous forme de granulés fournis par Scientific Animal Food and Engineering (Augy, France) dont la composition est la suivante : 16 % de protéines, 60 %

ENA (extrait non azoté c'est-à-dire les carbohydrates), 3 % de lipides, 5 % de minéraux et vitamines, 12 % d'humidité. L'apport calorique est de 2900 Kcal/kg (Tableau 13).

II.1.2.2.2. Régime d'induction du diabète : régime cafétéria

Le régime cafétéria standardisé (hyperlipidique : 100 % matières grasses animales, hyperglucidiques : sucres simples + sucres complexes et normoprotéique) conçu pour provoquer un diabète expérimental de type 2 est préparé par Scientific Animal Food and Engineering (Augy, France). Il est composé de : 15,94 % de protéines, 18,63 % de saccharose et maltodextrines, 26,93 % de saindoux, 25,68 % ENA, 2,14 % de minéraux et cendres, 10,68 % d'humidité. L'apport calorique du régime cafétéria est de 5067,7 Kcal/kg, 250 g de granulés standards par kilogramme de préparation cafétéria ont été additionnés pour éviter une poussée dentaire chez les souris, ce qui donne un apport calorique total de 5792,7 Kcal/Kg pour ce régime (Tableau 13).

Tableau 13 : Régimes alimentaires utilisés

	Régime standard	Régime cafétéria
Energie (Kcal/100 g)	290,0	507,7
Eléments nutritionnels (%)		
- Protéines	16,0	15,9
- Matières grasses		
• végétales	3,0	-
• animales (saindoux)	-	26,9
- Sucres complexes	60,0	25,6
- Saccharose et maltodextrines	-	18,6
- Vitamines et minéraux	5,0	2,1
- Humidité	12,0	10,6

II.1.2.3. Administration des extraits de plantes médicinales

Les extraits de chacune des 3 plantes sont solubilisés dans l'eau distillée. Ils sont administrés de façon quotidienne par gavage intra-gastrique à la dose de 2 g/kg de poids sous un volume de 300 µl, soit depuis le début de l'alimentation riche en graisses et en sucres (approche préventive) soit à partir de la 17^{ème} semaine lorsque le diabète est établi (approche curative).

II.1.2.4. Paramètres mesurés pendant l'expérimentation

II.1.2.4.1. Suivi hebdomadaire

II.1.2.4.1.1. Consommation alimentaire

La consommation alimentaire est déterminée par cage (10 souris/cage) par la mesure de la quantité (en g) restante à la fin de chaque semaine et convertie en énergie à partir de la composition nutritionnelle : 4 Kcal/g pour les protéines et glucides, 9 Kcal/g pour les lipides.

II.1.2.4.1.2. Poids

Les souris sont pesées chaque semaine en utilisant une balance électronique (10^{-3}) Tefal Gourmet (Tefal, Ecully, France).

II.1.2.4.1.3. Glycémie

La glycémie est mesurée chaque semaine à l'aide d'un glucomètre (FreeStyle papillon mini, Abbott, Rungis, France) pour chaque souris. La prise de sang se fait par incision au niveau de la queue sur les souris non anesthésiées, après mise à jeun pendant 4 heures avec libre accès à l'eau.

II.1.2.4.2. Suivi mensuel

Des dosages mensuels sont effectués pour trois paramètres (glycémie, insuline et triglycérides) sur du sang prélevé au niveau du sinus rétro-orbital sur toutes les souris non anesthésiées, après une mise à jeun de 4 heures avec libre accès à l'eau. Le prélèvement est effectué à l'aide de micropipettes Pasteur, introduite au niveau de l'angle de l'oeil. Le sang recueilli (200 μ L) dans des tubes Ependorff contenant de l'EDTA (Sigma, Steinheim, Allemagne) est immédiatement centrifugé à 4°C (25000 tr/min pendant 20 minutes). Le plasma recueilli est aliquoté et conservé à -80°C jusqu'au dosage des échantillons.

II.1.3. Fin de l'expérimentation

II.1.3.1. Prélèvement et préparation des échantillons enfin d'expérimentation

Après mise à jeun pendant 4 heures avec accès libre à l'eau. Les souris sont anesthésiées par injection intra-péritonéale de pentobarbital (100 μ L/100 mg, Hospira, Auvergne, France).

Le thorax est ouvert et le sang est prélevé par ponction intracardiaque à l'aide d'une seringue héparinée et placé dans un tube hépariné. Le sang est immédiatement centrifugé à 4°C (25000

tr/min pendant 20 minutes), le plasma recueilli est aliquoté dans trois tubes et conservé à -80°C jusqu'au dosage. Les organes des animaux sont retirés et conservés à - 80°C pour d'éventuelles explorations.

II.1.3.2. Paramètres mesurés à la fin de l'expérimentation

Au terme de l'expérimentation, les paramètres métaboliques mesurés mensuellement (glycémie, triglycémie et insuliniémie) sont également effectués. En revanche, la leptiniémie, le cholestérol total et le HDL-cholestérol sanguins sont mesurés uniquement à la fin de l'étude.

Tous les dosages sont effectués à l'aide de kits commerciaux. Les mesures de l'absorbance en point final sont effectuées à l'aide d'un lecteur de plaque (Multiskan ascent, Labsystems, France).

- La glycémie est déterminée par la technique enzymatique à la glucose oxydase et peroxydase (Kit Glucose RTU™ Biomérieux, Marcy l'Etoile, France).
- L'insuliniémie est dosée par une méthode immuno-enzymatique par compétition entre l'insuline non marquée et l'insuline marquée à l'acétylcholinestérase (Kit SPI-BIO Insuline Rat Enzyme Immunoassay, Montigny Le Bretonneux, France).
- Les triglycérides sont mesurées par la méthode enzymatique colorimétrique en point final à la lipase, glycérokinase, glycérophosphate oxydase et peroxydase. (Kit Triglycéride Enzymatique PAP 150, Biomérieux, Marcy l'Etoile, France).
- Le cholestérol total et le HDL cholestérol sont déterminés par la méthode enzymatique colorimétrique en point final au cholestérol oxydase et peroxydase (Kit Cholestérol RTU, Biomérieux, Marcy l'Étoile, France).
- La leptine est dosée par une méthode immuno-enzymatique par la méthode sandwich en mode indirect (Kit Mouse/Rat Leptin SPI-BIO, Montigny Le Bretonneux, France).
- L'insulinorésistance est évaluée par le calcul de l'indice de *homeostasis model assessment* (HOMA) en tenant compte des valeurs de la glycémie et du taux d'insuline selon la formule suivante (Matthews *et al.*, 2006).

$$\text{HOMA-IR} = \text{Insuline (mUI/L)} \times \text{glycémie (mmol/L)} / 22,4$$

II.1.4. Analyse statistique

L'analyse statistique a été effectuée par le logiciel SAS Software (SAS Institute, version 9.1, North Carolina, USA). Les résultats sont exprimés en moyenne \pm un écart-type. Ils sont analysés par un modèle de régression mixte multivarié sur données répétées (proc MIXED) pour comparer les lots à chaque temps pour le poids, la glycémie, les triglycérides, l'insuline et l'insulinorésistance. Une valeur de $p < 0,05$ a été retenue comme seuil de significativité.

III. ETUDE DE L'EFFET DES EXTRAITS DES TROIS PLANTES SÉLECTIONNÉES SUR LE DIABÈTE DE TYPE 2 EXPÉRIMENTAL

III.1. Approche préventive du diabète de type 2 chez la souris

Une première étude a pour objectif de déterminer si l'introduction dès le début des extraits de plantes : *Trigonella foenum-graecum* L (TFG), *Centaurium erythraea* Rafn (CE) et *Artemisia herba-alba* Asso (AHA) avec un régime déséquilibré (régime cafétéria) est susceptible de s'opposer au développement des anomalies métaboliques.

III.1.1.1. Matériels et méthodes

L'effet antihyperglycémiant éventuel de ces extraits de plantes est vérifié chez ce modèle de diabète de type 2. Après 7 semaines d'âge, les souris sont réparties en 5 groupes.

Le premier groupe témoin est soumis au régime standard (A4), le deuxième reçoit le régime cafétéria (cf. §II-1-2-2-2). Les trois lots traités reçoivent en même temps le régime cafétéria (RC) et un traitement par les extraits des trois plantes médicinales sélectionnées. L'administration de ces extraits se fait directement dans l'estomac par un gavage intra-gastrique des extraits (solubilisés dans l'eau) à une dose de 2 g/kg de poids chaque jour, à heures régulières, pendant 34 semaines. Les souris ont été divisées en 5 groupes de 10 souris chacun :

- souris témoins sains (Souris contrôle) : reçoivent le régime standard (A4)
- souris témoins (Souris cafétéria contrôle) : reçoivent le régime cafétéria uniquement
- souris cafétéria + extrait de l'armoise blanche (AHA) en préventif (P) : reçoivent le régime cafétéria et en même temps le traitement par l'extrait AHA (Souris cafétéria + PAHA)
- souris cafétéria + extrait du fenugrec (TFG) en préventif (P) : reçoivent le régime cafétéria et en même temps le traitement par l'extrait du fenugrec (TFG) (Souris cafétéria + PTFG)
- souris cafétéria + extrait de la petite centaurée (CE) en préventif (P) : reçoivent le régime cafétéria et en même temps le traitement par l'extrait CE (Souris cafétéria + PCE).

Le poids, la prise alimentaire et la glycémie sont mesurés chaque semaine. Les mesures de la glycémie, les triglycérides et l'insuline ont été effectués. La leptine, le cholestérol total et le HDL-cholestérol ont été mesurés en fin d'expérimentation (Figure 7).

Prélèvements sanguins

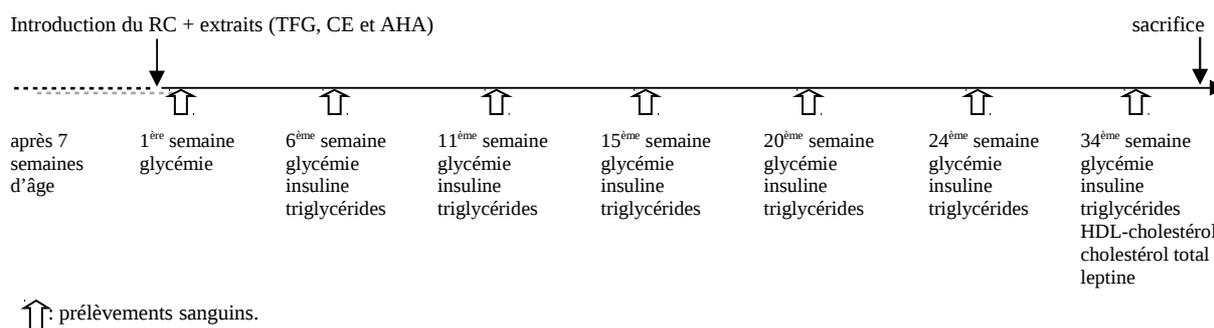


Figure 7: Séquences des paramètres mesurés en approche préventive

Le poids, la prise alimentaire et le taux de glucose sanguin ont été mesurés en suivi chaque semaine tout au long des 34 semaines d'expérimentation.

III.1.1.2. Résultats de l'effet des extraits des plantes étudiées en préventif

Les résultats résumés dans le Tableau 14 montrent une baisse significative de la glycémie avec une baisse faible, non significative, du poids et une amélioration significative de l'insulinorésistance chez les groupes traités par les extraits comparés au groupe cafétéria.

Tableau 14 : Effets des extraits TFG, CE et AHA sur le poids, la glycémie, l'insulinémie et l'insulinorésistance (HOMA) chez les souris C57BL/6J après 34 semaines d'expérimentation

Groupes	Poids (g) ^a	Glycémie (mg/dL) ^a	Insuline (ng/mL) ^a	HOMA-IR ^a
Souris contrôles	35,9 ± 3,4	131 ± 24,2	0,6 ± 0,2	6,3 ± 2,50
Souris cafétéria contrôle	49,0 ± 5,2 ^b	203,3 ± 38,9 ^b	7,7 ± 3,5 ^b	119 ± 67,8 ^b
Souris cafétéria + PTFG	40,7 ± 8,2 ^c	180,8 ± 24,1	1,6 ± 1,2 ^c	17,1 ± 16,8 ^c
Souris cafétéria + PCE	43,2 ± 13,5	130,7 ± 16,9 ^c	3,1 ± 4,2 ^c	22,9 ± 35,2 ^c
Souris cafétéria + PAHA	41,6 ± 7,6 ^c	110,6 ± 21,7 ^c	1,5 ± 2,0 ^c	8,9 ± 14,6 ^c

^a Les valeurs sont la moyenne ± l'écart type de 10 souris dans chaque groupe

^b P < 0,05, vs souris contrôle

^c P < 0,05, vs souris cafétéria contrôle

III.1.1.2.1. Effet sur la prise alimentaire et le poids

III.1.1.2.1.1. Effet sur la prise alimentaire

Au début du traitement, les valeurs de la prise alimentaire (Tableau 15 ; Figure 8) ne présentent pas de différence entre les groupes contrôles et les groupes traités par les extraits. Chez les souris contrôles, la prise alimentaire n'a pas varié au cours de l'expérimentation, elle était au-dessous de 1000 kcal/groupe/semaine. Chez les souris cafétéria, ce paramètre a cependant augmenté après la 4^{ème} semaine de la mise sous régime cafétéria, traduisant une

installation d'une hyperphagie chez ces souris non traitées.

Chez les souris cafétéria traitées aux extraits des plantes TFG, CE et AHA, les valeurs de la prise alimentaire augmentent de la même manière que chez les souris cafétéria, mais commencent à baisser à partir de la 15^{ème} semaine et jusqu'à la fin de l'expérimentation. Ces extraits réduisent la prise alimentaire.

III.1.1.2.1.2. Effet sur le poids corporel

Le poids des souris contrôles évolue pour atteindre un poids normal et cela tout au long de l'étude. Cependant, le groupe de souris soumis au régime cafétéria non traitées montre une augmentation de ce paramètre (Tableau 16 ; Figure 9 ; Photos 1, 2), le pourcentage de variation de la masse corporelle chez le groupe des souris cafétéria ($122,2 \pm 25,4$ %) est supérieur à celui observé chez le groupe des souris contrôles ($52,7 \pm 10,8$ %) ($p < 0,05$). Cette prise de poids devient plus importante à partir de la 10^{ème} semaine d'expérimentation. A la fin de l'étude, on observe que le poids du groupe des souris cafétéria non traitées est supérieur à celui des souris contrôles.

Dans les groupes de souris recevant les extraits TFG, CE et AHA dont l'augmentation des poids sont respectivement $89,9 \pm 30,4$ %; $89,5 \pm 52,9$ % et $96,4 \pm 31,8$ % le traitement n'améliore pas le pourcentage de variation en masse corporelle lorsqu'ils sont comparés au groupe des souris cafétéria non traitées ($p < 0,05$). On ne note pas de différence significative entre les trois extraits testés par leur action sur le poids.

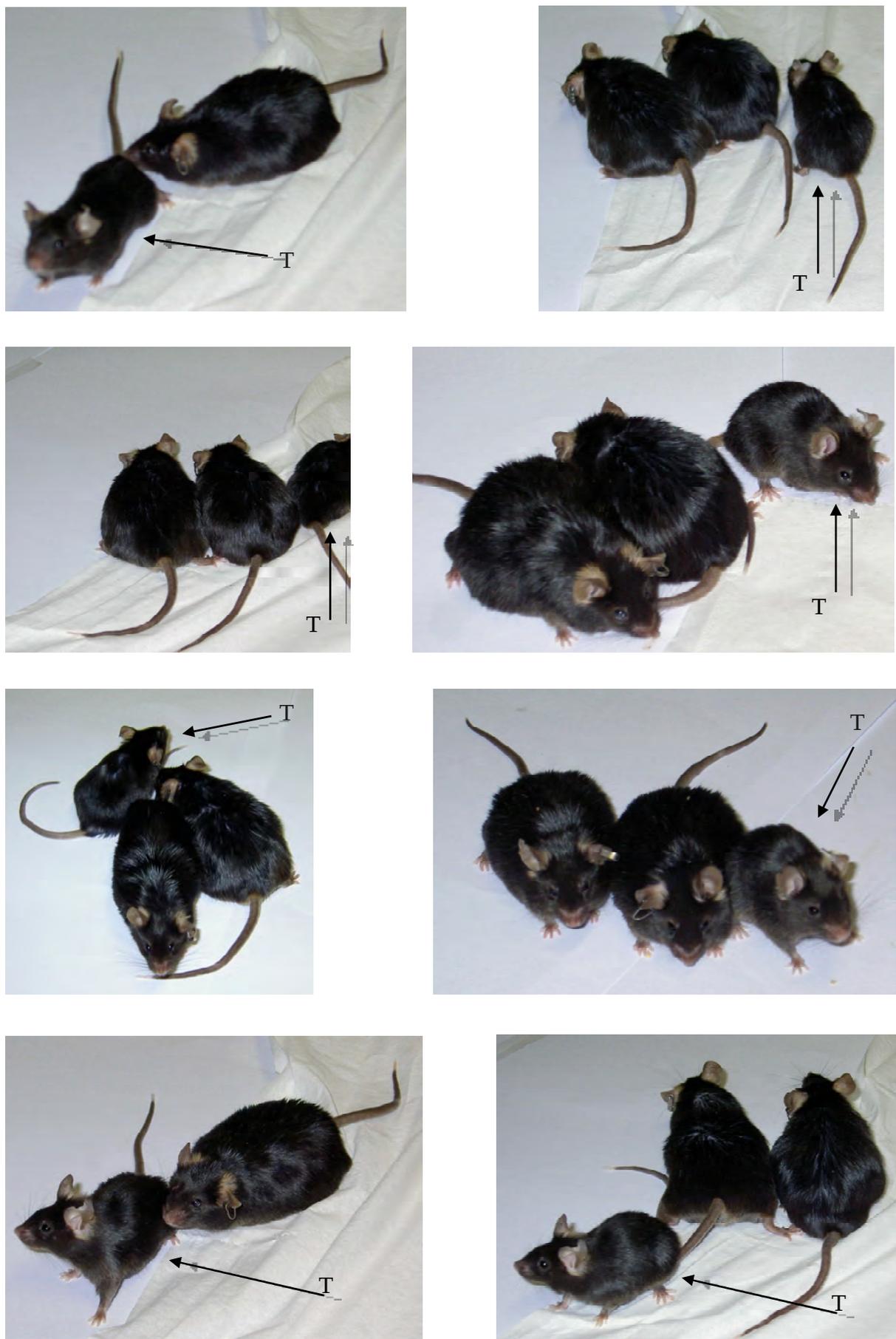


Photo 1 : Souris obèses traitées par les extraits de plantes comparées aux témoins (T)



Photo 2 : Souris obèse non traitée comparée à une souris témoin (T)

Tableau 15 : Prise alimentaire des souris C57BL/6J durant les 34 semaines de traitement préventif par les extraits TFG, CE et AHA

Semaines d'expérimentation	Prise alimentaire en Kcal/groupe/semaine ^a								
	0	4 ^{ème}	10 ^{ème}	14 ^{ème}	18 ^{ème}	22 ^{ème}	26 ^{ème}	30 ^{ème}	34 ^{ème}
Souris contrôle	870,0	872,9	870,0	812,0	797,5	783,0	797,5	957,0	870,0
Souris cafétéria contrôle	566,0	572,6	2219,6	2919,3	3192,6	2962,9	2781,8	3466,3	3240,6
Souris cafétéria + PTFG	486,5	572,6	2371,7	2346,3	3217,9	2179,1	1520,3	2128,4	1723,0
Souris cafétéria + PCE	511,8	577,7	1586,2	2478,1	2741,6	1844,6	1307,5	1920,6	1469,6
Souris cafétéria + PAHA	506,8	638,5	1844,6	2011,9	2746,7	1859,8	1505,1	1550,7	1266,9

^aLes valeurs sont la moyenne \pm l'écart type de 10 souris dans chaque groupe

Tableau 16 : Poids moyen des souris C57BL/6J durant les 34 semaines de traitement préventif par les extraits TFG, CE et AHA

Semaines d'expérimentation	Poids en g ^a								
	0	4 ^{ème}	10 ^{ème}	14 ^{ème}	18 ^{ème}	22 ^{ème}	26 ^{ème}	30 ^{ème}	34 ^{ème}
Souris contrôle	23,5 \pm 1,3	27,9 \pm 2,0	30,5 \pm 3,0	31,7 \pm 2,6	34,4 \pm 2,7	35,4 \pm 3,2	35,8 \pm 2,0	36,7 \pm 3,9	35,9 \pm 3,4
Souris cafétéria contrôle	22,1 \pm 1,0	22,3 \pm 1,9	30,5 \pm 2,5	35,5 \pm 4,3	41,7 \pm 5,4 ^b	44,6 \pm 5,6 ^b	47,3 \pm 5,7 ^b	48,5 \pm 5,1 ^b	49,0 \pm 5,2 ^b
Souris cafétéria + PTFG	21,4 \pm 1,6	21,3 \pm 1,9 ^b	27,0 \pm 3,3	29,9 \pm 4,2 ^c	34,2 \pm 5,2 ^c	37,0 \pm 6,7 ^c	38,0 \pm 8,2 ^c	40,0 \pm 9,6 ^c	40,7 \pm 8,2 ^c
Souris cafétéria + PCE	22,6 \pm 0,9	23,6 \pm 1,6	30,3 \pm 3,8	36,1 \pm 5,7	39,4 \pm 6,9	42,3 \pm 9,2 ^b	43,4 \pm 10,2 ^b	44,4 \pm 12,5 ^b	43,2 \pm 13,5 ^b
Souris cafétéria + PAHA	21,4 \pm 1,6	23,0 \pm 1,7	29,1 \pm 3,8	33,1 \pm 5,8	38,3 \pm 6,7	39,5 \pm 7,4	40,5 \pm 7,9 ^c	42,2 \pm 8,5	41,7 \pm 7,6 ^c

^aLes valeurs sont la moyenne \pm l'écart type de 10 souris dans chaque groupe

^bP < 0,05, vs souris contrôle

^cP < 0,05, vs souris cafétéria contrôle

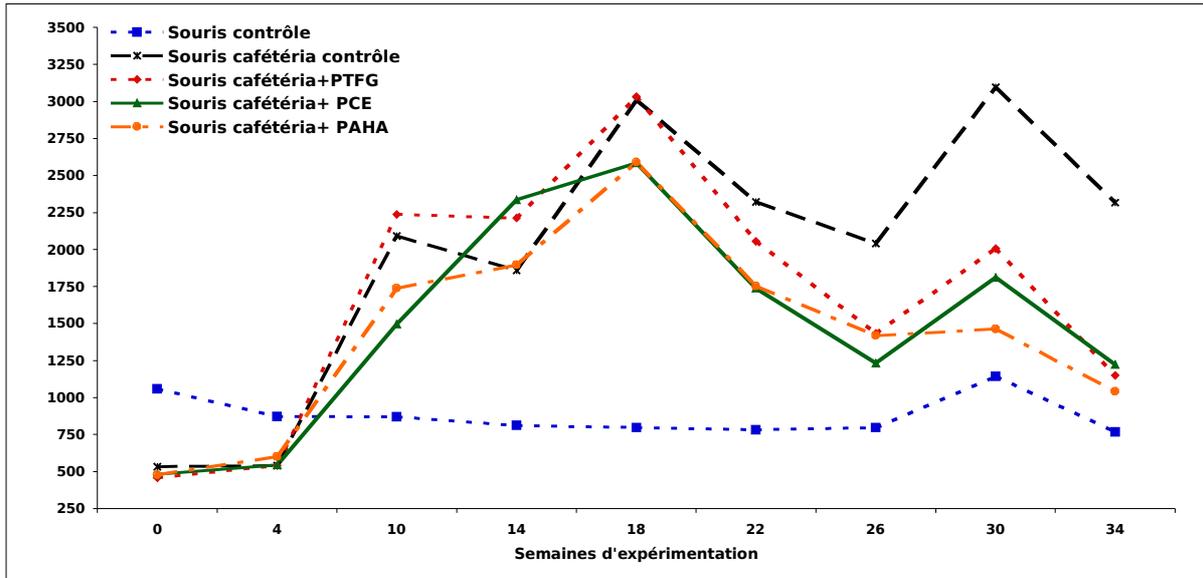


Figure 8 : Effet de l'administration du traitement préventif des extraits TFG, CE et AHA sur la prise alimentaire

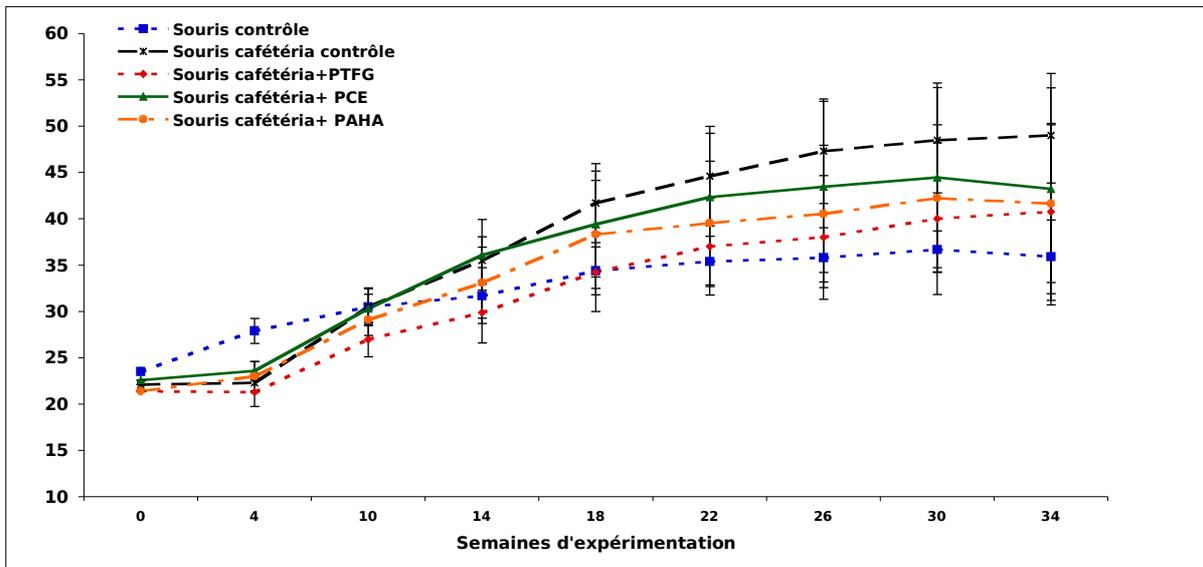


Figure 9 : Effet de l'administration du traitement préventif des extraits TFG, CE et AHA sur le poids

III.1.1.2.2. Effet sur les paramètres sanguins

III.1.1.2.2.1. Effet sur la glycémie

Les souris contrôles montrent une évolution progressive de leur glycémie qui atteint des valeurs normales et cela tout au long de l'étude, contrairement aux souris cafétéria qui montrent une augmentation de ce paramètre à partir de la 10^{ème} semaine et déclenchent un diabète à partir de la 14^{ème} semaine de mise sous régime cafétéria.

Les glycémies des souris cafétéria non traitées sont significativement supérieures ($p < 0,05$) à ceux des souris contrôles (Tableau 17 et Figure 10). Les souris cafétéria non traitées ont augmenté leur glycémie en moyenne de $(54,2 \pm 33,2 \%)$ confirmant l'installation du diabète. Pour les groupes de souris cafétéria traitées avec les extraits de plantes, les résultats montrent une absence d'augmentation de la glycémie des souris traitées par l'extrait CE $(-1,7 \pm 25,7 \%)$ par rapport à celle du départ, ceci est significativement différent des souris cafétéria, mais non pas des contrôles. Il en est de même, pour les souris cafétéria traitées par l'extrait AHA $(-2,3 \pm 33,8 \%)$.

L'effet antihyperglycémiant des extraits CE et AHA débute à la 14^{ème} semaine et se prolonge tout au long de l'expérimentation pour atteindre des taux non différents significativement comparés aux souris contrôles.

Les souris cafétéria traitées avec l'extrait TFG, l'effet est moins net, les glycémies se situant entre les glycémies des souris cafétéria traitées par les extraits AHA et CE et les souris cafétéria non traitées. La comparaison des groupes traités par les extraits de plantes montre que les extraits CE et AHA n'ont pas de différence significative pour leur action sur la glycémie et que ces deux extraits sont plus efficaces que l'extrait TFG ($p < 0,05$).

Tableau 17 : Glycémie des souris C57BL/6J durant 34 semaines de traitement préventif par les extraits TFG, CE et AHA

Semaines d'expérimentation	Glycémies en mg/dL ^a								
	0	4 ^{ème}	10 ^{ème}	14 ^{ème}	18 ^{ème}	22 ^{ème}	26 ^{ème}	30 ^{ème}	34 ^{ème}
Souris contrôle	141,6±15,9	117,0±22,0	105,1±15,7	133,0±19,7	112,2±10,0	116,6±23,0	110,9±28,9	128,2±13,4	131,0±24,3
Souris cafétéria contrôle	122,9±27,2	149,3±16,8	141,7±28,2	189,2±35,8	190,2±23,2	202,5±24,4	209,7±35,3	227,9±63,3	203,3±39,0
Souris cafétéria + PTFG	166,4±29,3	126,3±27,1	131,0±25,7	189,3±14,4	145,9±37,2	151,7±29,0	153,1±24,0	169,6±20,6	180,9±24,1
Souris cafétéria + PCE	139,8±29,8	106,5±5,6	147,1±36,3	159,9±31,2	126,9±28,8	132,1±25,8	136,1±29,0 ^c	145,0±15,1	130,8±17,0
Souris cafétéria + PAHA	118,4±27,2	125,2±11,0	157,2±39,8	154,4±25,7	132,9±37,8	125,5±25,5	130,4±31,2 ^c	141,0±17,8	110,7±21,7

^a Les valeurs sont la moyenne ± l'écart type de 10 souris dans chaque groupe

^b P < 0,05, vs souris contrôle

^c P < 0,05, vs souris cafétéria contrôle

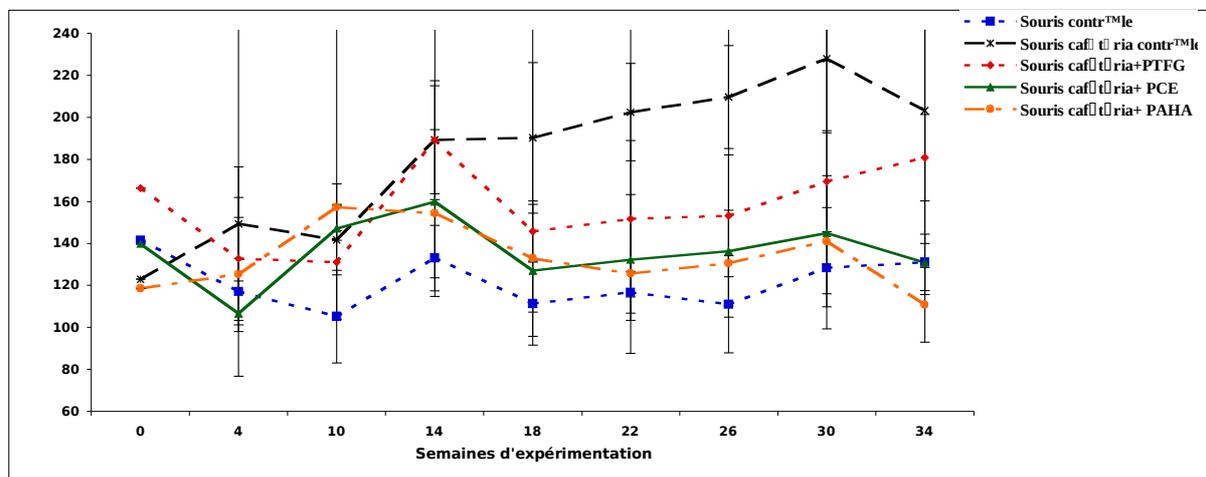


Figure 10 : Effet de l'administration du traitement préventif des extraits TFG, CE et AHA sur la glycémie durant les 34 semaines d'expérimentation

III.1.1.2.2.2.

Effet sur l'insulinémie et l'insulinorésistance

Les taux d'insulinémie des souris cafétéria non traitées sont significativement plus élevés ($p < 0,05$; Tableau 18) comparés aux souris contrôles et aux souris cafétéria traitées par les extraits des trois plantes TFG, CE et AHA. On ne note pas de différence significative entre le groupe des souris contrôles et les souris cafétéria traitées. La valeur moyenne de l'insulinorésistance calculée à la fin de l'expérimentation par homeostasis model assessment (HOMA) est significativement supérieure chez les souris cafétéria non traitées comparée aux souris contrôles ($p < 0,05$), et approximativement 8 à 12 fois supérieure à celle observée chez les souris cafétéria traitées par les extraits des trois plantes TFG, CE et AHA ($p < 0,05$, Tableau 19). Les extraits des trois plantes agissent de façon similaire par leur action sur le

taux d'insuline et sur l'insulinorésistance.

Tableau 18 : Insulinémies des souris C57BL/6J durant les 34 semaines de traitement préventif par les extraits TFG, CE et AHA

Semaine d'expérimentation	Insuline en ng/mL ^a					
	6 ^{ème}	11 ^{ème}	15 ^{ème}	20 ^{ème}	24 ^{ème}	34 ^{ème}
Souris contrôle	0,2 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,5 ± 0,8	0,7 ± 0,3
Souris cafétéria contrôle	0,2 ± 0,1	0,6 ± 0,3	2,0 ± 0,5 ^b	3,1 ± 1,8 ^b	2,2 ± 0,8 ^b	7,8 ± 3,5 ^b
Souris cafétéria + PTFG	0,3 ± 0,1	0,6 ± 0,2	0,6 ± 0,5 ^c	1,3 ± 0,8 ^c	2,0 ± 1,0 ^c	1,6 ± 1,2 ^c
Souris cafétéria + PCE	0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,3	0,9 ± 1,1 ^c	0,6 ± 0,8 ^c	1,4 ± 1,2 ^c	3,1 ± 4,2 ^c
Souris cafétéria + PAHA	0,2 ± 0,1	0,9 ± 0,6	0,7 ± 0,5 ^c	1,1 ± 0,5 ^c	1,1 ± 0,5 ^c	1,5 ± 2,0 ^c

^a Les valeurs sont la moyenne ± l'écart type de 10 souris dans chaque groupe

^b P < 0,05, vs souris contrôle

^c P < 0,05, vs souris cafétéria contrôle

Tableau 19 : Insulinorésistance (HOMA-IR) calculée chez les souris C57BL/6J durant les 34 semaines de traitement préventif par les extraits TFG, CE et AHA

Semaine d'expérimentation	HOMA-IR ^a					
	6 ^{ème}	11 ^{ème}	15 ^{ème}	20 ^{ème}	24 ^{ème}	34 ^{ème}
Souris contrôle	0,8 ± 1,4	2,5 ± 1,6	2,8 ± 2,1	5,4 ± 2,3	3,9 ± 9,8	6,3 ± 2,50
Souris cafétéria contrôle	1,7 ± 1,2	7,0 ± 4,4	20,6 ± 14,7 ^b	38,3 ± 26,6 ^b	24,2 ± 17,8 ^b	119 ± 67,8 ^b
Souris cafétéria + PTFG	1,4 ± 1,7	5,3 ± 4,0	8,2 ± 8,6	9,7 ± 11,1 ^c	16,7 ± 16,7 ^c	17,1 ± 16,8 ^c
Souris cafétéria + PCE	0,4 ± 0,9	3,9 ± 4,2	12,1 ± 19,9	3,3 ± 3,3 ^c	10,8 ± 10,3 ^c	22,9 ± 35,2 ^c
Souris cafétéria + PAHA	0,8 ± 1,0	7,7 ± 7,8	5,9 ± 7,0	4,9 ± 5,3 ^c	7,1 ± 8,0 ^{bc}	8,9 ± 14,6 ^c

^a Les valeurs sont la moyenne ± l'écart type de 10 souris dans chaque groupe

^b P < 0,05, vs souris contrôle

^c P < 0,05, vs souris cafétéria contrôle

III.1.1.2.2.3.

Effet sur la leptinémie

A la fin de l'expérimentation les souris contrôles montrent des taux de leptinémie significativement inférieurs à ceux observés chez les souris cafétéria contrôles et les souris cafétéria traitées par les extraits des plantes (p < 0,05).

On observe (Tableau 20) qu'il n'y a pas de différence entre les valeurs de la leptinémie entre les souris cafétéria non traitées et le groupe des souris cafétéria traitées avec les extraits des trois plantes. Il semble que les plantes TFG, CE et AHA n'affectent pas de manière significative le taux de leptinémie chez les souris cafétéria traitées avec ces plantes.

Tableau 20 : Leptinémie des souris C57BL/6J traitées en préventif par les extraits TFG, CE et AHA à la 34^{ème} semaine d'expérimentation

	Leptine (pg/mL) ^a
Souris contrôle	538,7 ± 464,0
Souris cafétéria contrôle	2466,4 ± 1139,2 ^b
Souris cafétéria + PTFG	1879,2 ± 1032,7
Souris cafétéria + PCE	1572,8 ± 1659,6

Souris cafétéria + PAHA	2149,2 ± 1283,0
-------------------------	-----------------

^a Les valeurs sont la moyenne ± l'écart type de 10 souris dans chaque groupe

^b P < 0,05, vs souris contrôle

^c P < 0,05, vs souris cafétéria contrôle

III.1.1.2.2.4. Effet sur le bilan lipidique

Le dosage des paramètres lipidiques (Tableau 21) montre que les triglycérides chez les souris contrôles (31,9 ± 17,3 mg/dL) sont différents significativement (p < 0,05 ; Figure 11) des souris cafétéria non traitées (59,8 ± 21,4 mg/dL). On note cependant une différence significative (p < 0,05) pour ce paramètre entre les souris cafétéria non traitées et les souris cafétéria traitées avec les extraits des trois plantes.

Dans le groupe des souris cafétéria traitées par les extraits de plantes TFG, CE et AHA, les valeurs des triglycérides ne sont pas différentes significativement à celles observées chez les souris contrôles.

En ce qui concerne le cholestérol total, on observe que ce dernier, chez le groupe des souris cafétéria non traitées est significativement supérieur (p < 0,05 ; Figure 12) à celui du groupe des souris contrôles et le groupe des souris cafétéria traitées par les extraits de plantes. Dans le Tableau 21, on note une différence significative (p < 0,05 ; Figure 13) entre les valeurs du HDL-cholestérol entre le groupe des souris contrôles et le groupe des souris cafétéria non traitées et également celui traité avec les extraits des trois plantes TFG, CE et AHA. Cependant, on observe qu'il n'y a pas de différence significative pour ce paramètre entre le groupe des souris cafétéria non traitées et le groupe des souris cafétéria traitées avec les extraits des trois plantes TFG, CE et AHA.

Selon les résultats résumés dans le Tableau 22 des triglycérides en suivi durant les 34 semaines d'expérimentation, nous constatons à la 20^{ème} semaine une baisse des triglycérides chez les souris traitées par les extraits qui ne sont pas différents significativement des souris contrôles, avant ce temps les taux n'ont pas changé.

Tableau 21 : Bilan lipidique des souris C57BL/6J traitées en préventif par les extraits TFG, CE et AHA à la 34^{ème} semaine d'expérimentation

	Triglycérides mg/dL ^a	Cholestérol total g/L ^a	HDL-cholestérol g/L ^a
--	-------------------------------------	---------------------------------------	-------------------------------------

Souris contrôle	31,9 ± 17,3	0,8 ± 0,1	1,5 ± 0,3
Souris cafétéria contrôle	59,8 ± 21,4 ^b	1,9 ± 0,4 ^b	1,2 ± 0,3
Souris cafétéria + PTFG	29,9 ± 15,8 ^c	1,2 ± 0,1 ^{bc}	1,3 ± 0,3
Souris cafétéria + PCE	17,9 ± 7,0 ^c	1,4 ± 0,3 ^{bc}	1,3 ± 0,1
Souris cafétéria + PAHA	38,9 ± 17,5 ^c	1,3 ± 0,1 ^{bc}	1,4 ± 0,2

^a Les valeurs sont la moyenne ± l'écart type de 10 souris dans chaque groupe

^b P < 0,05, vs souris contrôle

^c P < 0,05, vs souris cafétéria contrôle

Tableau 22 : Taux des triglycérides des souris C57BL/6J traitées en préventif par les extraits TFG, CE et AHA durant les 34 semaines d'expérimentation

Semaine d'expérimentation	mg/dL ^a					
	6 ^{ème}	11 ^{ème}	15 ^{ème}	20 ^{ème}	24 ^{ème}	34 ^{ème}
Souris contrôle	47,9±4,8	52,9±14,2	56,8±10,8	29,0±8,7	48,9±12,8	31,9±17,3
Souris cafétéria contrôle	60,84±9,0	71,8±12,9	60,8±10,9	48,9±12,1 ^b	63,5±13,9	59,8±21,4 ^b
Souris cafétéria + PTFG	59,8±12,1	73,8±25,3	65,8±20,7	18,9±12,9 ^c	52,9±11,0	29,9±15,8 ^c
Souris cafétéria + PCE	47,9±12,7	71,8±33,4	50,9±16,7	27,9±17,8 ^c	57,8±9,0	17,9±7,0 ^c
Souris cafétéria + PAHA	67,8±16,4 ^b	87,8±33,7 ^b	40,9±14,4 ^c	26,9±6,7 ^c	54,9±17,9	38,9±17,5 ^c

^a Les valeurs sont la moyenne ± l'écart type de 10 souris dans chaque groupe.

^b P < 0,05, vs souris contrôle

^c P < 0,05, vs souris cafétéria contrôle

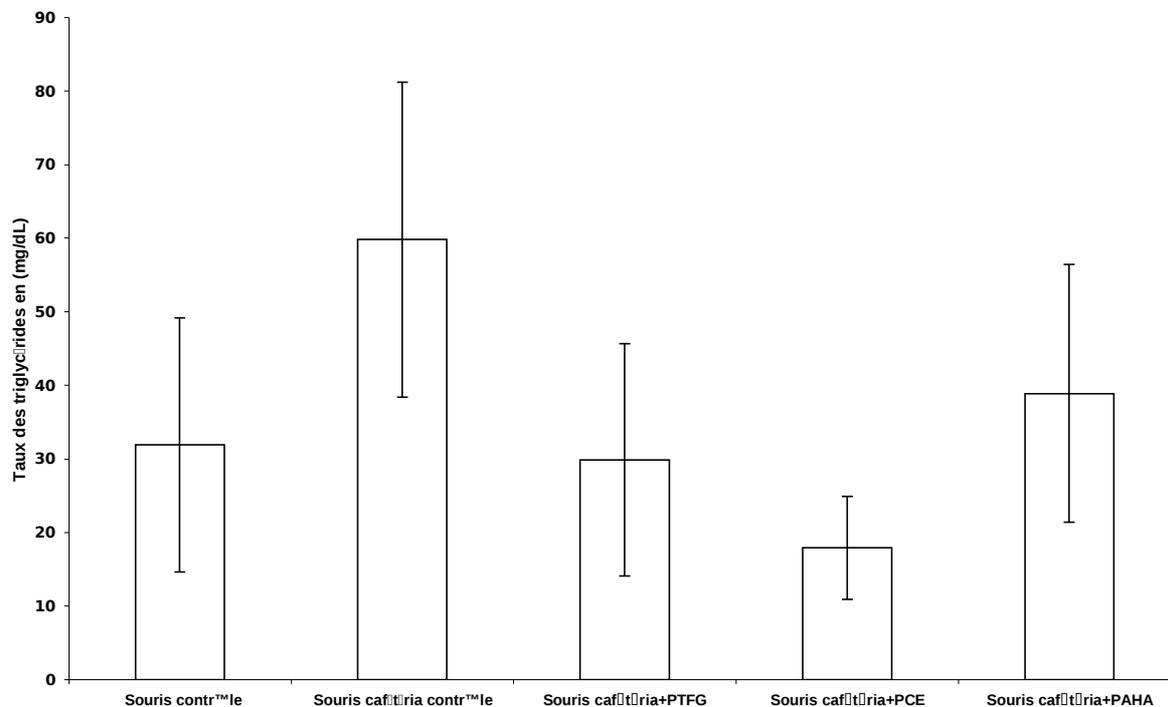


Figure 11 : Taux des triglycérides à la 34^{ème} semaine des souris C57BL/6J traitées en préventif

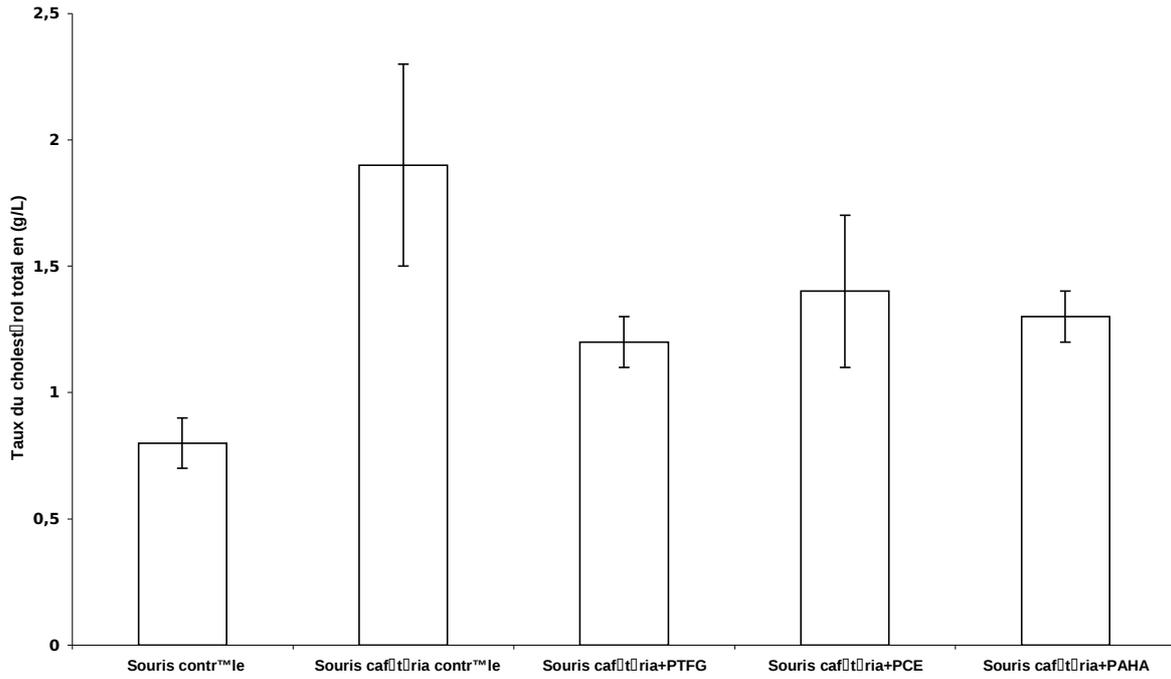


Figure 12 : Taux du cholestérol total à la 34^{ème} semaine des souris C57BL/6J traitées en préventif

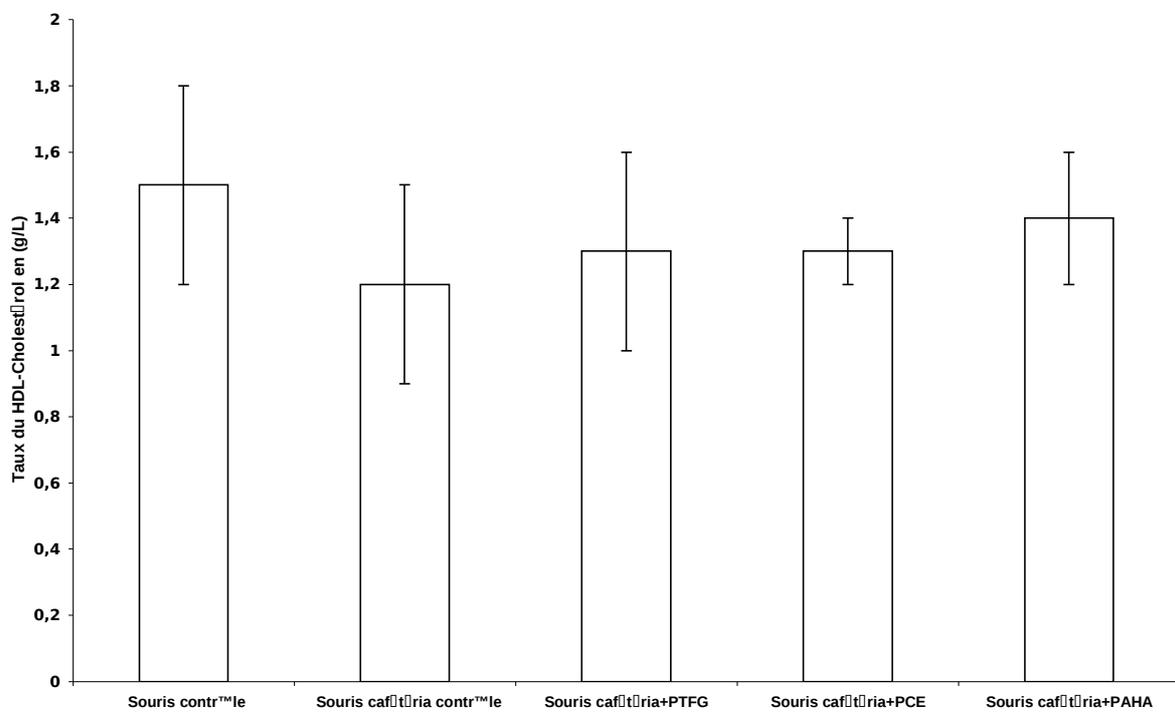


Figure 13 : Taux du HDL-cholestérol à la 34^{ème} semaine des souris C57BL/6J traitées en préventif

III.1.1.3. Synthèse des résultats de l'approche préventive

Les effets des extraits des trois plantes testées sont les suivants :

- 1. la prise alimentaire** : les extraits des trois plantes diminuent la prise alimentaire à partir de la 18^{ème} semaine. Cette baisse persiste jusqu'à la fin de l'étude,
- 2. le poids** : bien que l'on observe une diminution du poids des groupes de souris cafétéria traitées par les extraits des trois plantes qui serait due à une moindre prise alimentaire, cette tendance n'est pas différente significativement par rapport au groupe des souris cafétéria non traitées.
- 3. la glycémie** : on observe une très nette baisse de la glycémie chez les groupes traités avec les extraits CE et AHA qui frôle même les valeurs limites inférieures et cela malgré l'élévation du poids qui n'est pas différente significativement du groupe des souris cafétéria non traitées. L'extrait AHA semble être le plus efficace des extraits testés.
L'extrait TFG présente un effet modeste à la 18^{ème} semaine mais l'effet ne persiste pas à la fin de l'étude. Cet extrait semble moins agir sur ce paramètre comparé aux extraits CE et AHA,
- 4. l'insuline** : les extraits des trois plantes n'augmentent pas la sécrétion d'insuline, les groupes de souris traitées par les extraits ne montrent pas de différence significative par

rapport au groupe des souris contrôles.

5. **P'insulinorésistance** : les extraits des trois plantes s'opposent à l'insulinorésistance. Le HOMA calculé des souris traitées par ces extraits n'est pas différent significativement à celui des souris contrôles. Il est de 5 à 13 fois plus bas que le HOMA calculé chez le groupe des souris cafétéria non traitées,
6. **la leptinémie** : les extraits n'agissent pas sur le taux de la leptine. Aucune différence significative n'est observée en fonction du traitement par les extraits,
7. **le bilan lipidique** : les extraits des trois plantes agissent sur le taux des triglycérides et rendent ce taux non différent significativement à celui observé chez le groupe des souris contrôles.

Le traitement par les extraits diminue également le taux du cholestérol total chez les groupes de souris cafétéria traitées comparés au groupe des souris cafétéria non traitées.

Il semble que les trois extraits de plantes n'ont pas d'effet sur le HDL-cholestérol.

III.1.1.4. Discussion

Les extraits réduisent la prise alimentaire à partir de la 18^{ème} semaine d'expérimentation, où on observe que cette dernière est diminuée dans les groupes des souris cafétéria traitées par rapport au groupe non traitées et cela jusqu'à la fin de l'expérimentation. Les extraits sembleraient avoir un effet tardif sur la prise alimentaire ce qui laisse suggérer qu'ils ont un effet anorexigène à la dose de 2 g/kg.

Les extraits n'ont pas d'effet net sur le poids puisqu'ils ne sont différents ni des contrôles ni des souris diabétiques non traitées. Les extraits des trois plantes agissent de la même manière sur la masse corporelle et on ne note pas de différence significative pour ce paramètre.

-

Les groupes des souris traitées par les extraits montrent des glycémies améliorées à partir de la 14^{ème} semaine et cet effet antihyperglycémiant des extraits CE et AHA persiste jusqu'à la fin de l'étude, les deux extraits ne montrent pas de différence par leur action sur la glycémie. L'extrait TFG ne montre pas d'effet persistant en fonction du temps pour ce paramètre, peut-être dû à un manque de puissance dans ce lot traité. Cet extrait est moins efficace que les extraits CE et AHA.

A la 20^{ème} semaine (cf. Annexe 5) de traitement on observe que les extraits des trois plantes s'opposent à l'augmentation de la glycémie et l'insulinémie sans changement de poids et de la prise alimentaire par une amélioration de l'insulinorésistance (Hamza *et al.*,2010).

Cet effet antihyperglycémiant nous laisse suggérer que ces extraits exerceraient leurs effets chez les souris cafétéria traitées par l'amélioration de l'insulinorésistance. Les extraits des trois plantes semblent ne pas affecter la sécrétion de l'insuline, mais semblent agir sur l'insulinorésistance, ceci appuie plus l'hypothèse que nos extraits agiraient par une action extra-pancréatique.

Les extraits testés ne montrent pas d'effet sur le taux de leptine. Cela peut s'expliquer par la masse corporelle élevée observée chez ces groupes de souris ayant une obésité suite au régime auquel ils étaient soumis.

En ce qui concerne l'effet des extraits de plantes sur les lipides sériques, on observe chez les groupes de souris traitées par les extraits, que le taux des triglycérides et du cholestérol total diminuent significativement par rapport au groupe de souris cafétéria non traitées. Les extraits testés ont un effet sur ces deux paramètres, ce qui réduit les risques d'hypertriglycéridémie qui peuvent être la cause de diabète et d'hypertension. On ne note cependant pas d'effet sur le HDL-cholestérol. L'effet de nos extraits sur les triglycérides et le cholestérol total est important puisque les souris traitées sont soumises à un régime hypercalorique comprenant 18,63 % de saccharose et maltodextrines, 26,93 % de saindoux, et 25,68 % ENA. On observe une amélioration voire une baisse de ces paramètres à des valeurs normales voisines de celles observées chez le groupe des souris contrôles. Cet effet peut s'expliquer par l'amélioration de la glycémie et de l'insulinorésistance.

III.1.1.5. Conclusion

En préventif, les extraits des trois plantes agissent sur la prise alimentaire, diminuent la glycémie malgré un poids élevé, ce qui montre l'efficacité de nos extraits testés par amélioration de l'insulinorésistance et non de l'insulinosécrétion. Les extraits ont un effet métabolique immédiat et un effet nutritionnel tardif à la 34^{ème} semaine.

On ne note également pas de différence entre les extraits AHA et CE qui sont plus efficaces par leur action sur la glycémie que l'extrait TFG, cet extrait semble avoir un effet moins net sur la glycémie que les deux autres. Cependant, on ne note pas de différence entre ces trois extraits pour leur action sur le poids, la sécrétion d'insuline et l'insulinorésistance.

Le traitement par les extraits permet de s'opposer effectivement au développement du diabète dans ce modèle expérimental de diabète de type 2 chez la souris. Mais qu'en est-il lorsque le diabète est déjà établi ? Dans ce cas, on se rapproche plus de l'état clinique où le diabète est traité plus que prévenu, d'où la deuxième approche portant sur des souris C57BL/6J rendues diabétiques puis traitées par les extraits des trois plantes persistant dans leur régime déséquilibré.

III.2. Approche curative des extraits de plantes chez les souris rendues diabétiques

L'utilisation du traitement chez l'homme se faisant lorsque le diabète est déjà installé, il reste de le tester chez l'animal dans des conditions similaires. Pour cela, nous nous sommes fixés comme objectif de vérifier l'effet antidiabétique des extraits de plantes sur un modèle animal de diabète de type 2 établi, induit par le régime cafétéria chez la souris C57BL/6J.

III.2.1.1. Matériels et méthodes

Un nombre de 50 souris ont été séparées en 5 groupes de 10 souris chacun à partir de la 7^{ème} semaine d'âge, un lot témoin soumis au régime standard et les autres lots au régime cafétéria. Après installation du diabète à la 17^{ème} semaine, un lot est maintenu sous régime cafétéria uniquement et constitue le lot témoin diabétique non traité. Les trois autres lots continuent d'être soumis au régime cafétéria, mais reçoivent le traitement par les extraits de plantes (solubilisés dans de l'eau) à une dose de 2 g/kg de poids, par un gavage intra-gastrique journalier, à heures régulières et jusqu'à la fin de l'expérimentation (35 semaines).

La répartition des lots est donc la suivante :

- souris témoins sains (Souris contrôles) : reçoivent le régime standard
- souris témoins diabétiques (Souris cafétéria) : restent sous régime cafétéria uniquement tout au long des 35 semaines
- souris diabétiques traitées avec l'extrait AHA : reçoivent le régime cafétéria et traitées en curatif (C) par l'extrait AHA (Souris cafétéria + CAHA)
- souris diabétiques traitées avec l'extrait TFG : reçoivent le régime cafétéria et traitées en curatif (C) par l'extrait TFG (Souris cafétéria + CTFG)
- souris diabétiques traitées avec l'extrait CE : reçoivent le régime cafétéria et traitées en curatif (C) par l'extrait CE (Souris cafétéria + CCE).

Le poids et la prise alimentaire ont été mesurés chaque semaine. Les prélèvements sanguins ont été effectués au début de l'expérimentation afin de mesurer la glycémie avant la mise sous régime cafétéria, puis à la 9^{ème}, 16^{ème} et 17^{ème} semaine pour documenter le diabète. A partir de la 17^{ème} semaine, nous avons effectué un suivi chaque semaine de la glycémie et cela jusqu'à la fin de l'expérimentation. Les triglycérides et l'insuline sont mesurées chaque mois alors

que la leptine, le cholestérol total et le HDL-cholestérol à la fin de l'expérimentation (Figure 14).

Prélèvements sanguins :

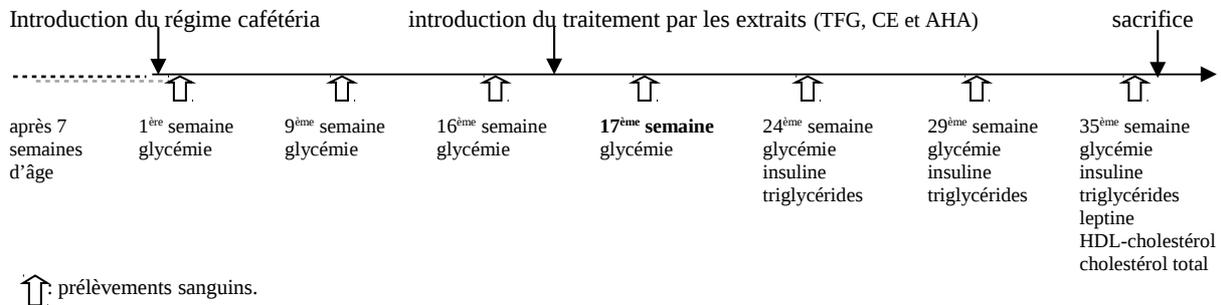


Figure 14 : Séquence des paramètres mesurés en approche curative

Le poids, la prise alimentaire sont mesurés chaque semaine tout au long de l'expérimentation. A partir de la 17^{ème} semaine la glycémie est mesurée chaque semaine.

III.2.1.2. Résultats de l'effet des extraits des plantes étudiées en curatif

Le Tableau 23 montre que le traitement par les extraits de plantes TFG, CE et AHA, comparativement aux souris cafétéria, une réduction de la glycémie, une légère amélioration du poids qui reste non significative pour les groupes traités par les extraits TFG et AHA et une diminution de l'insulinorésistance.

Tableau 23 : Effets des extraits TFG, CE et AHA sur le poids, la glycémie, l'insulinémie et l'insulinorésistance (HOMA) chez les souris C57BL/6J après 35 semaines d'expérimentation

Groupes	Poids (g) ^a	Glycémie (mg/dL) ^a	Insuline (ng/mL) ^a	HOMA-IR ^a
Souris contrôle	35,4 ± 2,6	125,3 ± 22,2	0,7 ± 0,4	7,6 ± 3,5
Souris cafétéria contrôle	53,3 ± 3,9 ^b	229,0 ± 20,8 ^b	3,3 ± 14,3 ^b	38,5 ± 30,3 ^b
Souris cafétéria+ CTFG	49,0 ± 7,7 ^b	170,4 ± 24,1 ^{bc}	1,7 ± 1,3 ^c	19,2 ± 15,7 ^c
Souris cafétéria + CCE	45,3 ± 10,5 ^{bc}	143,8 ± 23,9 ^c	0,9 ± 0,7 ^c	9,0 ± 7,7 ^c
Souris cafétéria + CAHA	49,2 ± 6,3 ^b	139,5 ± 14,2 ^c	1,7 ± 0,7 ^c	15,6 ± 9,1 ^c

^a Les valeurs sont la moyenne ± l'écart type de 10 souris dans chaque groupe, le groupe cafétéria : 9 souris

^b P < 0,05, vs souris contrôle

^c P < 0,05, vs souris cafétéria contrôle

III.2.1.2.1. Effets sur la prise alimentaire et le poids corporel

III.2.1.2.1.1. Effet sur la prise alimentaire

Le groupe des souris contrôles ne montre pas de variation dans leur prise alimentaire (Tableau

24 et Figure 15) qui reste inférieure à celle consommée chez le groupe des souris cafétéria non traitées (souris diabétiques) et les souris cafétéria traitées par les extraits TFG, CE et AHA.

La Figure 14 montre qu'après traitement par les extraits des trois plantes, la prise alimentaire a diminué chez les groupes des souris cafétéria traitées (souris diabétiques traitées) par les extraits TFG, CE et AHA lorsqu'elle est comparée à celle observée chez les souris cafétéria non traitées (souris diabétiques).

III.2.1.2.1.2. Effet sur le poids corporel

Le poids des souris sous régime normal est resté dans les limites attendues pour l'âge. Le régime cafétéria induit une différence significative ($p < 0,05$; Tableau 25 ; Figure 16 ; Photos 1, 2) du poids chez les souris. Le pourcentage de variation chez ce groupe ($132,6 \pm 20,0 \%$) entre le début de l'étude (T0) et la fin de l'étude (T35) est supérieur à celui observé chez le groupe des souris contrôles ($47,8 \pm 17,8 \%$) durant la même période. La variation de la masse corporelle du groupe des souris cafétéria non traitées ($22,2 \pm 13,1 \%$) entre le T17 (moment de l'introduction des extraits) et T35 reste supérieure à celle des souris contrôles ($7,7 \pm 3,9 \%$).

A la fin de l'expérimentation, le poids des souris cafétéria traitées par les extraits de plantes AHA et TFG, n'est pas différent du poids des souris cafétéria non traitées. La variation de la masse corporelle est de $19,8 \pm 5,2 \%$; $18,7 \pm 9,4 \%$ respectivement, après introduction des extraits (entre T17 et T35). En revanche, les souris traitées par l'extrait CE ($0,9 \pm 13,6 \%$) ont en fin d'expérimentation un poids significativement inférieur à celui des souris cafétéria non traitées.

Tableau 24 : Prise alimentaire des souris C57BL/6J durant les 34 semaines de traitement en curatif par les extraits TFG, CE et AHA

Semaines d'expérimentation	Prise alimentaire en Kcal/groupe/semaine ^a									
	1 ^{ère}	5 ^{ème}	9 ^{ème}	13 ^{ème}	17 ^{ème}	21 ^{ème}	25 ^{ème}	29 ^{ème}	33 ^{ème}	35 ^{ème}
Souris contrôle	603,2	771,4	690,2	907,7	794,6	832,3	843,9	704,7	852,6	986,0
Souris cafétéria contrôle	515,9	950,7	1815,5	2140,4	2541,7	2909,6	2780,6	1911,0	1868,0	2484,4
Souris cafétéria + CTFG	525,5	1103,6	2341,0	2321,9	2680,3	2818,8	1963,6	1466,7	1380,7	1672,2
Souris cafétéria + CCE	549,4	869,5	1891,9	2302,8	2083,0	2140,4	1461,9	1323,4	1280,4	1433,3
Souris cafétéria + CAHA	539,8	874,3	1958,8	2551,3	2503,5	2255,0	1796,4	1266,0	1289,9	1433,3

^a Les valeurs sont la moyenne \pm l'écart type de 10 souris dans chaque groupe, le groupe cafétéria contrôle : 9 souris

Tableau 25 : Poids moyen des souris C57BL/6J durant les 35 semaines de traitement curatif par les extraits TFG, CE et AHA

Semaines d'expérimentation	Poids en g ^a									
	1 ^{ère}	5 ^{ème}	9 ^{ème}	13 ^{ème}	17 ^{ème}	21 ^{ème}	25 ^{ème}	29 ^{ème}	33 ^{ème}	35 ^{ème}
Souris contrôle	24,0 \pm 1,7	27,4 \pm 2,3	28,5 \pm 2,4	30,2 \pm 2,6	32,9 \pm 2,8	34,0 \pm 2,8	33,8 \pm 3,1	34,1 \pm 2,8	34,1 \pm 2,7	35,4 \pm 2,6
Souris cafétéria contrôle	23,2 \pm 1,4	26,3 \pm 1,1	31,0 \pm 2,1	37,4 \pm 3,8 ^b	44,0 \pm 4,4 ^b	47,3 \pm 3,5 ^b	50,1 \pm 3,3 ^b	52,5 \pm 3,0 ^b	53,1 \pm 2,2 ^b	53,3 \pm 3,5 ^b
Souris cafétéria + CTFG	23,6 \pm 1,0	26,5 \pm 1,3	31,4 \pm 2,0	35,2 \pm 3,3 ^b	40,8 \pm 5,5 ^b	42,0 \pm 5,4 ^b	45,6 \pm 6,6 ^b	46,9 \pm 7,3 ^b	47,5 \pm 7,7 ^b	49,0 \pm 7,7 ^b
Souris cafétéria + CCE	23,9 \pm 1,5	25,9 \pm 1,4	32,1 \pm 3,2 ^b	38,0 \pm 4,9 ^b	44,5 \pm 5,5 ^b	43,6 \pm 6,2 ^b	44,5 \pm 7,4 ^b	43,5 \pm 8,9 ^b	44,2 \pm 9,9 ^b	45,3 \pm 10,5 ^b
Souris cafétéria + CAHA	23,5 \pm 0,8	26,1 \pm 0,9	32,5 \pm 2,2 ^b	36,0 \pm 2,8 ^b	41,4 \pm 4,8 ^b	43,3 \pm 5,9 ^b	45,2 \pm 5,7 ^b	45,4 \pm 5,9 ^b	46,3 \pm 6,4 ^b	49,2 \pm 6,3 ^b

^a Les valeurs sont la moyenne \pm l'écart type de 10 souris dans chaque groupe, le groupe cafétéria contrôle : 9 souris

^b P < 0,05, vs souris contrôle

^c P < 0,05, vs souris cafétéria contrôle

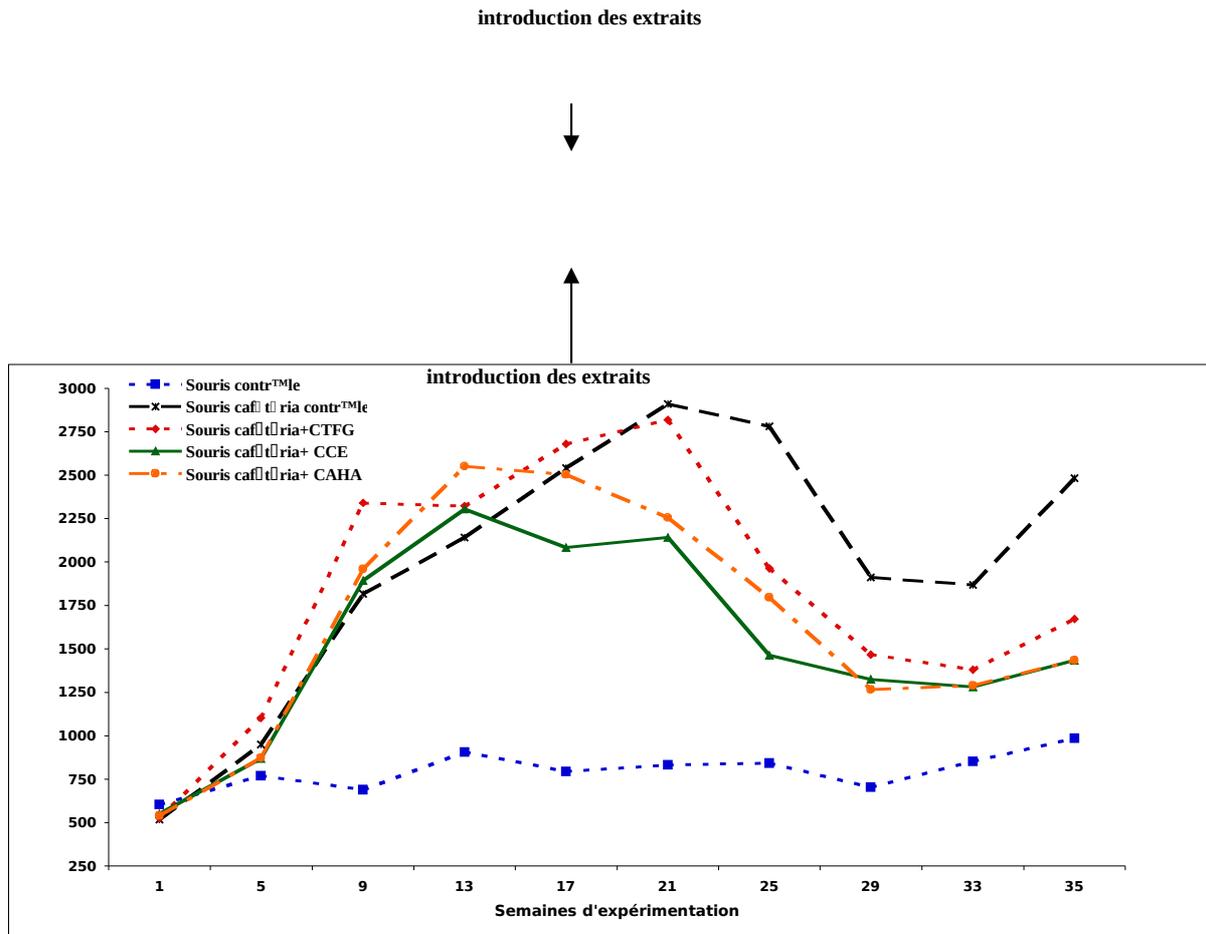


Figure 15 : Effet de l'administration du traitement curatif des extraits TFG, CE et AHA sur la prise alimentaire

introduction des extraits



↑

introduction des extraits

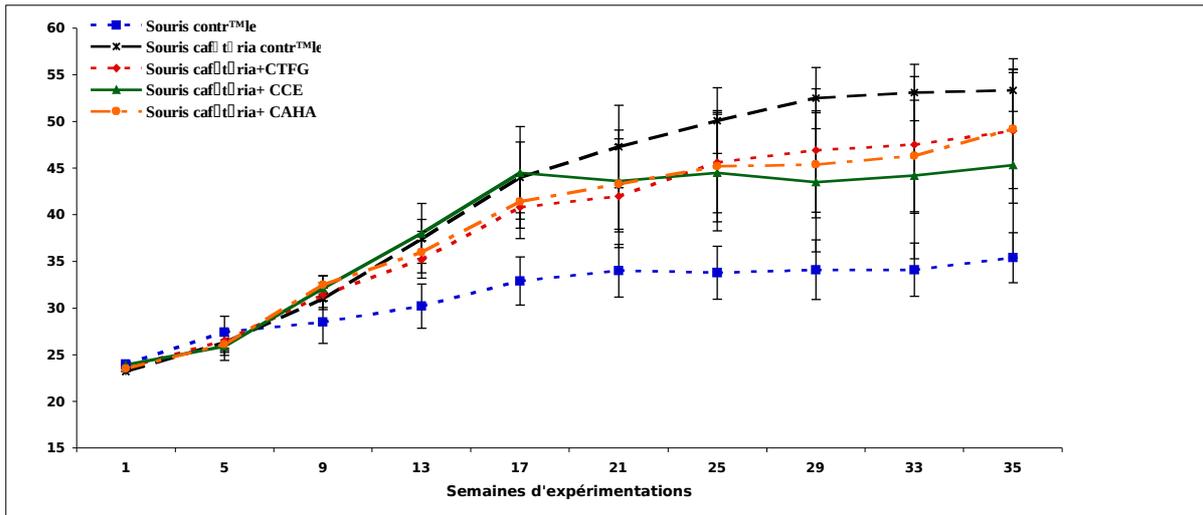


Figure 16 : Effet de l'administration du traitement curatif des extraits TFG, CE et AHA sur le poids

III.2.1.2.2. Effet sur les paramètres sanguins**III.2.1.2.2.1. Effet sur la glycémie**

La glycémie des souris contrôles n'a pas changé et reste dans l'intervalle des valeurs glycémiques normales tout au long de l'étude.

Chez les souris cafétéria non traitées (diabétiques non traitées), la variation de la glycémie observée par rapport à celle du départ (contrôle) et qui est significativement supérieure ($p < 0,05$; Tableau 26), traduit le désordre glycémique installé chez ce groupe de souris diabétiques. Cette dysrégulation de la glycémie apparaît à partir de la 9^{ème} semaine.

Par contraste, en comparaison avec le groupe des souris cafétéria non traités, il apparaît une réduction significative ($p < 0,05$; Figure 17) de la glycémie après traitement par les extraits de plantes.

L'extrait CE fait baisser la glycémie chez les souris cafétéria après traitement de $25,4 \pm 16,7$ %. Le traitement par l'extrait AHA réduit également la glycémie des souris cafétéria traitées par cet extrait de $12,1 \pm 27,1$ %. Alors que l'extrait de TFG s'oppose à la poursuite de l'augmentation de la glycémie observée chez les souris cafétéria traitées par cet extrait, celle-ci reste élevée par rapport aux souris contrôles.

Les extraits CE et AHA sont plus efficaces que l'extrait TFG par leur action sur la glycémie ($p < 0,05$), qui diminue, pour rejoindre des valeurs similaires à celles des souris contrôles.

Tableau 26 : Glycémie des souris C57BL/6J durant 35 semaines de traitement curatif par les extraits TFG, CE et AHA

Semaine de traitement	Glycémie (en mg/dL ^a)						
	Avant traitement	17 ^{ème} sem	21 ^{ème} sem	25 ^{ème} sem	29 ^{ème} sem	33 ^{ème} sem	35 ^{ème} sem
Souris contrôle	130,5±30,8	122,0±16,3	124,9±26,9	121,0±16,2	123,0±12,5	123,6±27,6	125,3±22,2
Souris cafétéria contrôle	141,6±36,8	182,5±28,2 ^b	180,8±23,1 ^b	209,5±29,2 ^b	212,4±21,3 ^b	214,3±24,9 ^b	229,0±38,3 ^b
Souris cafétéria + CTFG	139,8±29,8	164,6±28,5 ^b	153,6±24,5 ^b	179,2±29,0 ^b	193,2±31,6 ^b	181,0±46,4 ^b	170,4±24,1 ^b
Souris cafétéria + CCE	118,4±27,2	197,7±37,4 ^b	151,8±17,3 ^b	143,0±24,5 ^c	159,8±26,2 ^b	146,9±27,8 ^c	143,8±23,9 ^c
Souris cafétéria + CAHA	135,2±27,2	172,1±52,9 ^b	153,6±32,0 ^b	153,8±20,3 ^b	169,9±13,8 ^b	159,2±24,9 ^b	139,5±14,2 ^c

^a Les valeurs sont la moyenne \pm l'écart type de 10 souris dans chaque groupe, le groupe cafétéria contrôle : 9 souris

^b $P < 0,05$, vs souris contrôle

^c $P < 0,05$, vs souris cafétéria contrôle

Introduction des extraits



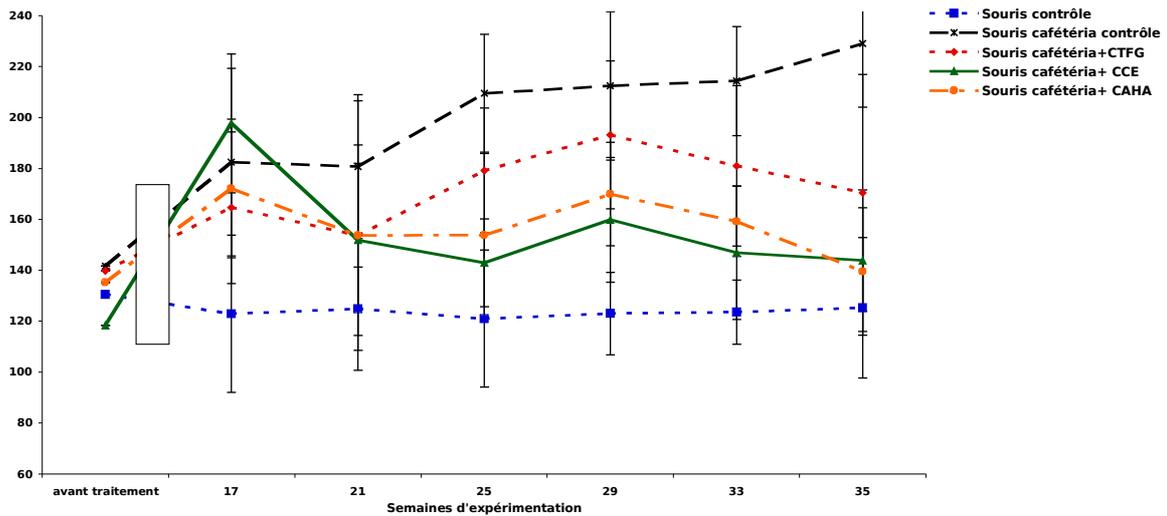


Figure 17 : Effet de l'administration de traitement curatif des extraits TFG, CE et AHA sur la glycémie durant les 35 semaines d'expérimentation

III.2.1.2.2.2. Effet sur l'insulinémie et l'insulinorésistance

Chez les souris contrôles, l'insulinémie reste stable (Tableau 27), au même titre que la glycémie, et donc le HOMA. Chez les souris cafétiéria non traitées, l'insulinémie augmente significativement. Si les extraits TFG et AHA diminuent environ de moitié l'insulinémie, l'extrait CE permet de ramener les concentrations d'insuline aux valeurs des contrôles.

Tableau 27 : Insulinémie des souris C57BL/6J durant les 35 semaines de traitement en curatif par les extraits TFG, CE et AHA d'expérimentation

Semaine de traitement	Insuline en ng/mL ^a		
	8 ^{ème}	13 ^{ème}	19 ^{ème}
Souris contrôle	0,8 ± 0,5	0,6 ± 0,4	0,9 ± 0,4
Souris cafétiéria contrôle	3,8 ± 1,7 ^b	6,3 ± 5,2 ^b	3,3 ± 0,6 ^b
Souris cafétiéria + CTFG	2,3 ± 1,8	4,2 ± 4,7	1,8 ± 1,3 ^c
Souris cafétiéria + CCE	1,8 ± 1,7 ^c	1,6 ± 1,7 ^c	0,9 ± 0,7 ^c
Souris cafétiéria + CAHA	2,1 ± 1,3	2,4 ± 0,6	1,7 ± 1,6 ^c

^a Les valeurs sont la moyenne ± l'écart type de 10 souris dans chaque groupe, le groupe cafétiéria contrôle : 9 souris

^b P < 0,05, vs souris contrôle

^c P < 0,05, vs souris cafétiéria contrôle

En parallèle, l'indice de HOMA calculé chez le groupe des souris cafétiéria non traitées est significativement plus élevé (p < 0,05 ; Tableau 28) que celui du groupe des souris contrôles et les groupes des souris traitées par les extraits des trois plantes. Ces groupes de souris cafétiéria traitées par les extraits ne montrent pas de différence significative pour ce paramètre, comparés au groupe des souris contrôles. Il semble que les plantes agissent à partir de la 13^{ème} semaine de traitement, alors qu'à la 8^{ème} semaine les souris traitées par les extraits de plantes

ne sont pas différentes significativement des souris contrôles et du groupe des souris cafétéria non traitées. La baisse de la glycémie s'accompagne d'une diminution des concentrations locales d'insuline, témoignant de l'effet des plantes sur l'insulinorésistance plus que sur l'insulinosécrétion. Cette insulinorésistance, permet de confirmer que l'effet de l'extrait CE est supérieur à celui des autres extraits. Ceci peut être en relation avec l'amélioration du poids de ce groupe ou alors l'effet propre de l'extrait sur l'insulinorésistance.

Tableau 28 : Insulinorésistance (HOMA-IR) calculée chez les souris C57BL/6J durant les 35 semaines de traitement curatif par les extraits TFG, CE et AHA

Semaine de traitement	Insulinorésistance (HOMA)		
	8 ^{ème}	13 ^{ème}	19 ^{ème}
Souris contrôle	7,8 ± 4,2	5,3 ± 3,7	7,6 ± 3,5
Souris cafétéria contrôle	31,6 ± 33,6	65,5 ± 29,3 ^b	38,5 ± 30,3 ^b
Souris cafétéria + CTFG	14,9 ± 12,5	23,3 ± 28,6	19,2 ± 15,7 ^c
Souris cafétéria + CCE	15,1 ± 20,1	14,7 ± 19,7 ^c	9,0 ± 7,7 ^c
Souris cafétéria + CAHA	23,3 ± 16,9	26,6 ± 11,9 ^c	15,6 ± 9,1 ^c

^a Les valeurs sont la moyenne ± l'écart type de 10 souris dans chaque groupe, le groupe cafétéria contrôle : 9 souris

^b P < 0,05, vs souris contrôle

^c P < 0,05, vs souris cafétéria contrôle

III.2.1.2.2.3. Effet sur la leptinémie

La leptinémie du groupe des souris cafétéria non traitées est significativement supérieure (p < 0,05) à celle du groupe des souris contrôles. Ce paramètre ne montre pas de différence significative entre le groupe des souris cafétéria non traitées par les extraits et les groupes des souris cafétéria traitées par les extraits (Tableau 29).

Tableau 29 : Leptinémie des souris C57BL/6J traitées en curatif par les extraits TFG, CE et AHA à la 35^{ème} semaines d'expérimentation

	Leptine (pg/mL) ^a
Souris contrôle	239,5 ± 53,0
Souris cafétéria contrôle	3266,5 ± 830,7 ^b
Souris cafétéria + CTFG	2314,2 ± 1186,8 ^b
Souris cafétéria + CCE	2223,9 ± 2101,8 ^b
Souris cafétéria + CAHA	2609,9 ± 1012,4 ^b

^a Les valeurs sont la moyenne ± l'écart type de 10 souris dans chaque groupe, le groupe cafétéria contrôle : 9 souris

^b P < 0,05, vs souris contrôle

^c P < 0,05, vs souris cafétéria contrôle

III.2.1.2.2.4. Effet sur le bilan lipidique

Après traitement des souris par les extraits de plantes étudiées, le dosage des paramètres lipidiques (Tableau 30 ; Figure 18) montre que le taux des triglycérides observé chez les

souris cafétéria non traitées est significativement supérieur ($p < 0,05$) à celui observé chez le groupe des souris contrôles et les groupes des souris traitées par les extraits de plantes TFG, CE et AHA. Cette action des extraits des trois plantes sur le taux des triglycérides est observée à partir de la 13^{ème} semaine de traitement avec ces extraits (Tableau 31).

On ne note cependant pas de différence significative pour le taux des triglycérides entre le groupe des souris contrôles et les groupes traitées par les extraits de plantes TFG, CE et AHA.

En ce qui concerne le cholestérol total, chez le groupe des souris cafétéria non traitées il est supérieur ($p < 0,05$, Figure 19) à celui du groupe des souris contrôles. Le traitement des souris cafétéria par les extraits de plantes diminue significativement le cholestérol total lorsqu'il est comparé à celui des souris cafétéria non traitées.

D'après la Figure 20, on observe qu'il n'y a pas de différence significative entre les valeurs du HDL-cholestérol chez les souris contrôles, les souris cafétéria non traitées et traitées par les extraits de plantes CE et AHA. On note cependant un effet de l'extrait TFG sur le taux du HDL-cholestérol. Les extraits des trois plantes agissent sur les triglycérides et le cholestérol total, mais n'affectent pas de manière significative le HDL-cholestérol à l'exception de l'extrait TFG qui montre un effet sur ce paramètre. En ce qui concerne l'effet des extraits sur les triglycérides en suivi, nous constatons à la 13^{ème} semaine du traitement, une baisse des triglycérides chez les lots traités comparés au groupe des souris cafétéria non traitées, cette baisse est significative ($p < 0,05$) et persiste jusqu'à la fin de l'expérimentation. Cet effet est le même pour les trois extraits de plantes et on ne note pas de différence significative (Tableau 31) par leur action sur ce paramètre.

Tableau 30 : Bilan lipidique chez les souris C57BL/6J traitées en par les extraits TFG, CE et AHA curatif à la 35^{ème} semaines d'expérimentation

	Triglycérides (mg/dL) ^a	Cholestérol total (g/L) ^a	HDL-cholestérol (g/L) ^a
--	---------------------------------------	---	---------------------------------------

Souris contrôle	29,9 ± 19,7	0,7 ± 0,1	1,4 ± 0,2
Souris cafétéria contrôle	62,8 ± 18,3 ^b	1,8 ± 1,1 ^b	1,2 ± 0,1
Souris cafétéria + CTFG	17,9 ± 9,7 ^{bc}	1,3 ± 0,2 ^{bc}	1,6 ± 0,2 ^c
Souris cafétéria + CCE	16,0 ± 6,5 ^{bc}	1,2 ± 0,3 ^{bc}	1,4 ± 0,5
Souris cafétéria + CAHA	18,9 ± 11,1 ^{bc}	1,2 ± 0,1 ^{bc}	1,5 ± 0,1

^a Les valeurs sont la moyenne ± l'écart type de 10 souris dans chaque groupe, le groupe cafétéria contrôle : 9 souris

^b P < 0,05, vs souris contrôle

^c P < 0,05, vs souris cafétéria contrôle

Tableau 31 : Taux des triglycérides des souris C57BL/6J traitées en préventif par les extraits TFG, CE et AHA durant les 35 semaines d'expérimentation

Semaine de traitement	Triglycérides (en mg/dL) ^a		
	8 ^{ème}	13 ^{ème}	19 ^{ème}
Souris contrôle	52,9 ± 9,4	50,9 ± 9,0	29,9 ± 19,7
Souris cafétéria contrôle	71,8 ± 23,8 ^b	93,8 ± 37,7 ^b	62,8 ± 18,3 ^b
Souris cafétéria + CTFG	65,8 ± 12,0	55,8 ± 5,0 ^c	17,9 ± 9,7 ^c
Souris cafétéria + CCE	53,9 ± 7,5 ^c	37,9 ± 6,7 ^c	16,0 ± 6,5 ^c
Souris cafétéria + CAHA	63,8 ± 13,9	51,9 ± 9,3 ^c	18,9 ± 11,1 ^c

^a Les valeurs sont la moyenne ± l'écart type de 10 souris dans chaque groupe, le groupe cafétéria contrôle : 9 souris

^b P < 0,05, vs souris contrôle

^c P < 0,05, vs souris cafétéria contrôle

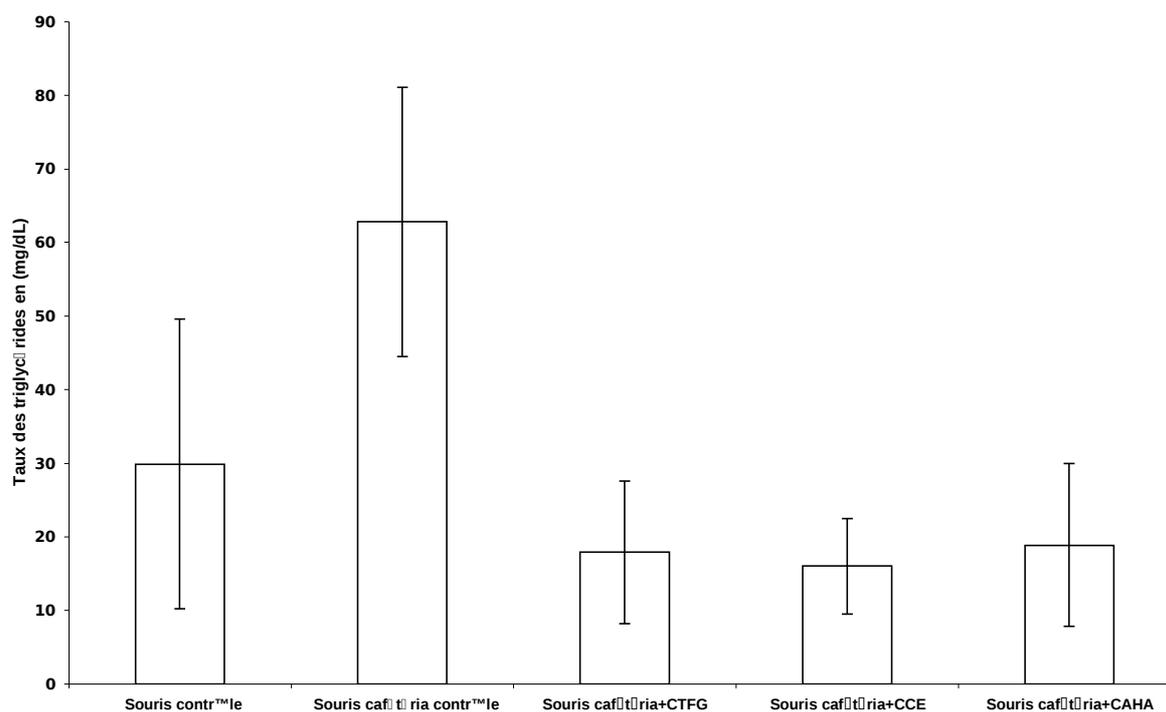


Figure 18 : Taux des triglycérides à la 35^{ème} semaine des souris C57BL/6J traitées en curatif

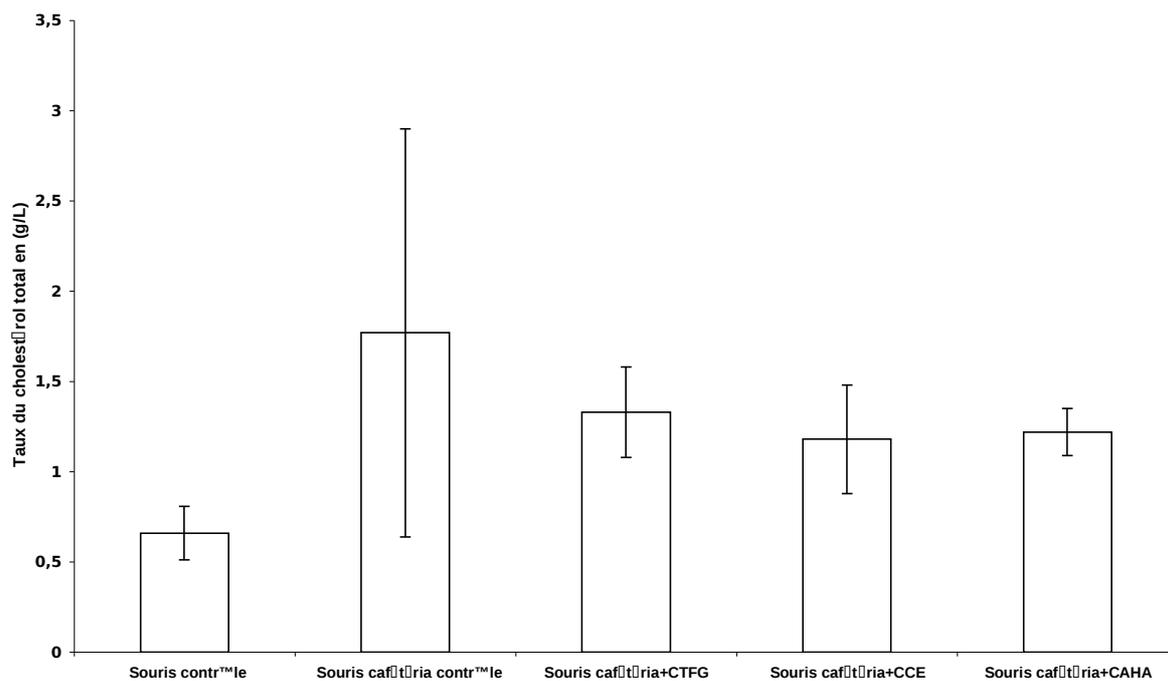


Figure 19 : Taux du cholestérol total à la 35^{ème} semaine des souris C57BL/6J traitées en curatif

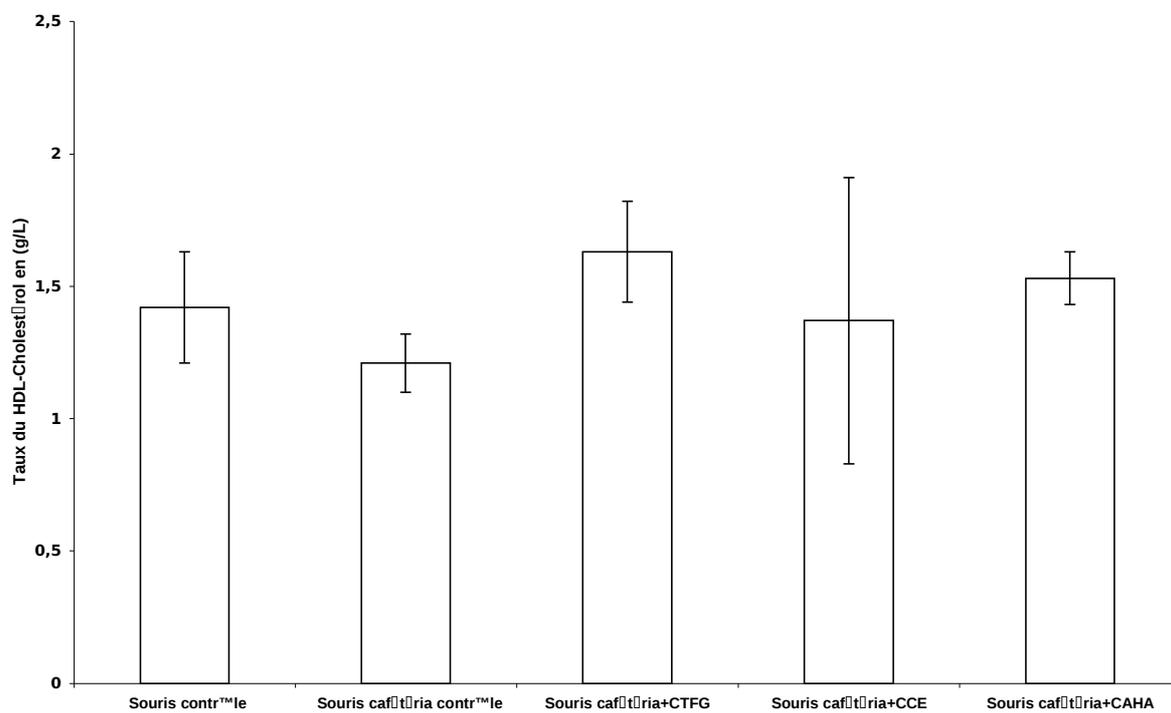


Figure 20 : Taux du HDL-cholestérol à la 35^{ème} semaine des souris C57BL/6J traitées en curatif

III.2.1.3. Synthèse des résultats de l'approche en curative

Les effets des trois plantes testées *in vivo* sur un modèle de diabète de type 2 induit par le régime cafétéria se résument ainsi :

- 1- effet sur la prise alimentaire :** après introduction des extraits des trois plantes, la prise alimentaire des groupes de souris cafétéria traitées est diminuée par rapport au groupe des souris cafétéria non traitées,
- 2- effet sur le poids :** les extraits des plantes TFG, AHA diminuent légèrement le poids corporel, mais cette baisse reste non significative par rapport au groupe des souris cafétéria non traitées. L'extrait CE semble agir le plus sur le poids, où la différence est significative pour ce paramètre par rapport au groupe des souris cafétéria non traitées,
- 3- effet sur la glycémie :** on note une baisse de ce paramètre après introduction de ces extraits. Les groupes traités par les extraits CE et AHA ne montrent pas de différence significative comparés au groupe des souris contrôles,
- 4- effet sur l'insuline :** les extraits des plantes testées TFG, CE et AHA n'agissent pas sur la sécrétion d'insuline. Les groupes traités ne montrent pas de différence significative par rapport au groupe des souris contrôles,
- 5- effet sur l'insulinorésistance :** on note une amélioration de l'insulinorésistance des groupes traités qui montrent un indice de HOMA de 2 à 4 fois plus bas comparés au

groupe des souris cafétéria non traitées en particulier le groupe CE, où le HOMA est normalisé par rapport au groupe contrôle. Les groupes traités ne montrent pas de différence significative par rapport au groupe des souris contrôles,

6- effet sur la leptinémie : aucun effet n'a été démontré sur la leptinémie,

7- effet sur le bilan lipidique : présence d'un effet des extraits des plantes sur le taux des triglycérides. Ces extraits font baisser ce paramètre à des taux inférieurs à ceux observés chez le groupe des souris contrôles. Les extraits TFG, CE et AHA agissent également sur le cholestérol total, les taux sont plus bas comparés au groupe des souris cafétéria non traitées. Il n'y a pas d'effet des trois extraits sur le HDL-cholestérol.

III.2.1.4. Discussion

Le traitement des souris cafétéria diabétiques a été initié à partir de la 17^{ème} semaine et après installation du diabète par gavage intra-gastrique journalier à la dose de 2 g/kg. Les extraits de plantes testés ont une activité antihyperglycémiant.

Les extraits de plantes réduisent la prise alimentaire entre la 17^{ème} et 29^{ème} semaine, puis la prise alimentaire reprend à la fin de l'étude. Après introduction du traitement à la 17^{ème} semaine, la prise alimentaire a diminué chez le groupe des souris traitées par les extraits comparativement à celle observée chez le groupe des souris cafétéria non traitées, ce qui suggère que les extraits testés ont un effet anorexigène dans l'intervalle 17^{ème}- 29^{ème} semaine.

Dans les groupes des souris traitées par les extraits TFG et AHA, le gain de poids diminue par rapport au groupe des souris cafétéria non traitées mais cette diminution reste non significative. Les extraits TFG et AHA ne montrent pas de différence significative par leur action sur ce paramètre. Le groupe des souris traitées par l'extrait CE montre cependant une évolution corrigée du poids par rapport au groupe des souris cafétéria non traitées.

Des études ont montré que l'extrait aqueux de AHA diminue la prise alimentaire avec un maintien du gain du poids chez les rats alloxans (Al-Shamaony *et al.*, 1994; Marrif *et al.*, 1995; Tastekin *et al.*, 2006; Mansi *et al.*, 2007). Twaij et Al-Badr. (1988) ont montré que l'extrait aqueux de AHA ne produit aucun changement de la prise alimentaire sur le même

modèle de diabète.

Les extraits améliorent et font baisser la glycémie des souris cafétéria diabétiques, à des valeurs qui ne sont pas significativement différentes du groupe des souris contrôles à l'exception de l'extrait TFG qui ne montre pas cette différence par rapport à ce groupe à la fin de l'étude.

Les extraits testés n'agissent pas sur la sécrétion d'insuline. La baisse de la glycémie après administration des extraits des plantes sélectionnées serait due à l'augmentation de la sensibilité des tissus à l'insuline. Cette augmentation commencerait dès que les extraits ont prouvé leur efficacité sur l'insulinorésistance calculée par l'indice de HOMA, 4 fois plus bas que celui observé chez le groupe des souris cafétéria non traitées. Les mécanismes entraînant la diminution de la glycémie peuvent être également en relation avec l'amélioration du bilan lipidique et/ou par l'inhibition des enzymes digestifs au niveau intestinal.

Les extraits testés n'ont pas d'action sur le taux de leptine sanguin, ce dernier est corrélé positivement à la corpulence. La quasi totalité des cas d'obésité sont associés à une leptinémie élevée. Dans notre étude les groupes de souris sous régime cafétéria ont développé une obésité pouvant être en cause dans l'élévation des taux de leptine.

Le bilan lipidique montre une diminution significative des triglycérides et du cholestérol total alors que le taux du HDL-cholestérol demeure inchangé après traitement par les extraits de plantes. Cette correction des paramètres lipidiques peut s'expliquer par l'amélioration de l'insulinorésistance et de la glycémie. Cet effet hypolipidémiant s'explique également par la diminution de la synthèse du cholestérol et des acides gras et/ou la suppression de la mobilisation des acides gras. Pour l'extrait CE, cet effet peut être en relation avec la diminution du poids chez ce groupe de souris.

En outre, l'effet sur l'absorption du glucose dans notre étude, l'amélioration de l'insulinorésistance après administration des extraits pourraient être due à l'augmentation de la sensibilité des tissus à l'insuline et/ou par un effet métabolique.

III.2.1.5. Conclusion

Les extraits des trois plantes sélectionnées, administrées par voie orale journalièrement à la dose de 2 g/kg durant 19 semaines de traitement, réduisent la glycémie des souris cafétéria diabétiques après traitement, de manière significative, ce qui suggère et confirme l'activité antihyperglycémiant de ces extraits chez ce modèle animal de diabète de type 2.

L'apport de ces produits à un effet sur la prise alimentaire. On observe parallèlement une amélioration de la glycémie, l'insulinémie et l'insulinorésistance (HOMA-IR). Les extraits testés TFG et AHA ne semblent pas agir sur le poids, seul l'extrait CE montre un effet sur ce paramètre.

En traitement curatif, on ne note pas de différence entre les extraits AHA et CE qui sont les plantes les plus efficaces par leur action sur la glycémie par rapport au TFG. On ne note pas de différence d'action des trois extraits pour les paramètres : poids, sécrétion d'insuline et insulinorésistance.

A partir de ces résultats, il apparaît que les extraits de plantes médicinales testés exercent un effet métabolique et thérapeutique sur le diabète de type 2 induit par le régime cafétéria.

Dans les deux études, en curatif comme en préventif, les extraits hydro alcooliques des plantes médicinales sélectionnées après combinaison des deux enquêtes ethno-

pharmacologiques réalisées seraient efficaces dans l'amélioration de la glycémie dans un modèle de diabète de type 2 induit par un régime hypercalorique (cafétéria).

En conclusion, le régime cafétéria entraîne des modifications déjà observées dans l'étude précédente, en particulier l'émergence d'une obésité et d'un diabète insulino-résistant, avec une augmentation de la lipidémie et surtout d'hypercholestérolémie. Le traitement par les extraits CE, AHA et TFG entraînent une diminution modeste du surpoids par rapport à l'importance de l'effet sur la glycémie et la résistance à l'insuline. Il n'y a pas d'effet sur la leptine.

III.3. Discussion générale

Les études que nous avons réalisées sont les premières qui testent l'effet curatif et préventif des extraits des trois plantes AHA, CE et TFG *in vivo* sur un modèle de diabète de type 2 induit par le régime cafétéria chez des souris C57BL/6J. La CE n'a jamais fait l'objet d'études pharmacologiques en relation avec le diabète. La AHA et TFG avaient été étudiées uniquement en curatif sur un modèle de diabète de type 1 et généralement pour une durée relativement courte (Abdel-Barry *et al.*, 1997; Marrif *et al.*, 1995; Al-Shamaony *et al.*, 1994; Al-khazraji *et al.*, 1993; Riyad *et al.*, 1988).

Le principal marqueur du diabète de type 2 est l'insulinorésistance : malgré une augmentation de l'insulinémie, la glycémie continue à s'élever. Cette insulinorésistance se mesure par le HOMA.

L'objectif actuel du traitement du diabète de type 2 est la réduction de la glycémie. Ceci peut être obtenu par plusieurs moyens isolés ou combinés :

- a) l'augmentation de la sécrétion d'insuline : c'est le mode d'action des sulfamides hypoglycémiantes (tolbutamide) qui se manifeste par une augmentation de l'insuline, avec un risque d'hypoglycémie, sans modifications du HOMA,
- b) une diminution de l'absorption intestinale du glucose (acarbose et miglitol) qui se manifeste par une diminution de la glycémie avec comme conséquence une diminution de l'insulinorésistance (Rachmani *et al.*, 2004),
- c) un effet sur l'utilisation périphérique du glucose (biguanides, metformine et PPAR glitazones), avec une diminution des sécrétions du glucose, une restauration de la sensibilité à l'insuline et une diminution du HOMA (Cheng et Fantus, 2005).
- d) une action analogue à celle des hormones gastro-intestinales : le GLP1 et les inhibiteurs de la DPP4 qui améliorent la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose, rétablissent la compétence des cellules β résistantes au glucose, inhibent également la sécrétion du glucagon et diminuent la vidange gastrique.

Les plantes ont amélioré l'insulinorésistance sans modification dans la même proportion de la prise de poids. Ceci plaide pour une action directe sur le métabolisme du glucose des soit par diminution de l'absorption intestinale des glucides, soit par augmentation de la consommation

périphérique du glucose.

L'un et l'autre aboutissent à une diminution de l'insulinorésistance et à une diminution de la glycémie et de l'insulinémie.

Les résultats présentés dans ce travail confirment que le régime « high fat » induit une insulinorésistance chez les souris C57BL/6J qui montrent des caractéristiques métaboliques similaires à celles observées chez le diabète de type 2 humain avec une augmentation de la glycémie et du poids (Ahren *et al.*, 1997).

D'autres auteurs (Surwit *et al.*, 1988) rapportent que le modèle des souris C57BL/6J est un meilleur modèle du diabète de type 2 humain que les autres modèles *in vivo* induits par des mutations génétiques ou des toxiques chimiques, tels que l'alloxane ou la streptozotocine qui induisent plutôt un diabète de type 1 avec une certaine sécrétion d'insuline (Szkudelski, 2001). Chez les rats streptozotocine, la densité cellulaire ainsi que le diamètre des îlots de Langerhans sont très réduits, ce qui traduit une altération au niveau des îlots du pancréas suite à l'action de la streptozotocine. Plusieurs investigations indiquent en effet que les radicaux libres issus de l'oxygène jouent un rôle essentiel dans le mécanisme de l'altération cytotoxique des îlots impliqués dans l'action diabétogénique de la streptozotocine (Baynes, 1991; Takasu *et al.*, 1991). En conséquence, l'installation de l'hyperglycémie provoquerait des effets délétères sur la fonction des cellules β (Moran *et al.*, 1997; Gleason *et al.*, 2000).

Les résultats obtenus dans notre étude sont conformes aux données de la bibliographie. Il est connu en effet qu'une alimentation « cafétéria » induit une augmentation du poids aussi bien chez les humains que chez les modèles animaux (West et York, 1998).

Le diabète de type 2 chez l'homme associe les facteurs génétiques, l'obésité et l'induction naturelle par un régime généralement hypercalorique avec des taux élevés de lipides, sucres simples et des taux faibles en fibres alimentaires. Nous mettons en évidence dans ce travail, que ce régime est capable d'induire une modulation de la glycémie chez les animaux.

D'une manière générale, les extraits hydro alcooliques de l'armoise blanche, de la petite centaurée et du fenugrec ont montré un effet bénéfique sur le diabète expérimental de type 2 induit par le régime cafétéria. L'ensemble des résultats obtenus montrent que les trois extraits ont un effet hypoglycémiant en curatif et antihyperglycémiant en préventif. L'extrait du fenugrec semble ne pas avoir d'action sur la glycémie en préventif à la fin de

l'expérimentation.

Chez les groupes de souris soumis au régime cafétéria, les extraits AHA, CE et TFG réduisent significativement la glycémie, les triglycérides, le cholestérol total, l'insuline et l'insulinorésistance. Ces valeurs ne sont pas différentes significativement à celles du groupe des souris contrôles nourries au régime standard, malgré un poids qui n'est pas significativement différent à celui des souris cafétéria. L'extrait CE montre une amélioration du poids lorsque les souris sont traitées en curatif par cet extrait.

Nous avons constaté une réduction de la prise alimentaire des groupes des souris traitées par les extraits de plantes. Ces derniers ont un effet rapide sur la prise alimentaire quand les souris sont traitées en curatif et un effet retardé lorsqu'il s'agit du traitement en préventif.

Nous avons également observé que les extraits testés n'ont pas d'effet sur le taux de leptinémie et le HDL-cholestérol que ce soit en traitement curatif ou préventif.

Dans ce modèle de diabète induit par le régime cafétéria, les extraits de plantes ont un effet préventif et curatif apparent sur l'insulinorésistance sans affecter le poids. On note cependant une réduction de la prise alimentaire, ce qui suggère que les extraits des trois plantes participent à un ralentissement de la prise alimentaire et préviennent l'installation de l'hyperphagie. Les extraits de plantes comme la metformine réduisent la prise alimentaire sans conséquences sur le poids. Les extraits ainsi testés dans notre étude pourraient agir de la même manière que la metformine qui réduit le glucose, en partie par un mécanisme impliquant une augmentation de l'utilisation de glucose par les cellules (Zhou *et al.*, 2001). En plus, la metformine administrée oralement à 250 mg/kg chez le rat dont l'intestin est perfusé *in situ*, diminue également significativement l'absorption de glucose (Ikeda *et al.*, 2000).

La réduction de la glycémie n'est pas obtenue par une insulinosécrétion puisque les taux d'insuline des souris traitées n'a pas changé, le mécanisme impliqué dans cet effet pharmacologique est extra-pancréatique. Ces résultats laissent suggérer que ces extraits exerceraient leurs effets antihyperglycémiques et hypoglycémiques chez les souris diabétiques

en agissant sur l'insulinorésistance ou par une action sur le métabolisme du glucose. Parmi les hypothèses suggérées une diminution de l'absorption intestinale des glucides ou une meilleure captation périphériques de glucose (effet sur l'insulinorésistance).

La réduction de l'absorption intestinale de glucose a fait l'objet d'études parmi lesquelles l'étude de l'effet hypoglycémiant de *Salvia lavandulifolia* qui confirme que cet effet, résulte en partie d'une inhibition de l'absorption intestinale de glucose (Zarzuelo *et al.*, 1990). Plusieurs plantes hypoglycémiantes n'agissent pas au contraire par inhibition de l'absorption intestinale de glucose.

Certaines plantes médicinales exercent leurs effets antihyperglycémiantes via l'augmentation de l'utilisation périphérique de glucose. C'est le cas de l'extrait de racine de *Pandanus odoratus* (Peungvicha *et al.*, 1996), le même mécanisme est impliqué dans l'effet hypoglycémiant observé pour *Salvia lanvandulifolia* (Zarzuelo *et al.*, 1990).

L'administration de l'extrait AHA induit une réduction de la glycémie avec un effet clair sur l'insulinorésistance (indice de HOMA : 2 à 4 et 5 à 13 fois plus bas comparé au groupe des souris caféteria non traitées en curatif et en préventif respectivement). L'extrait AHA semblerait exercer son effet pharmacologique par une augmentation de la sensibilité à l'insuline et, par conséquent, la réduction de l'insulinorésistance associée au diabète de type 2.

Des auteurs (Al-Lami et Farjou, 1990; Al-Shamaony *et al.*, 1994; Marrif *et al.*, 1995) ont montré que l'extrait aqueux de AHA, produit une réduction significative de la glycémie chez des rats et des lapins alloxanes et, chez des lapins et des souris normaux. Mansi *et al.* (2007) ont montré le même résultat sur des rats normaux et alloxanes. Les auteurs ont expliqué l'effet de l'extrait AHA par une possible présence d'action sur la déficience en insuline, d'une diminution de la sécrétion du glucagon ou d'une augmentation de celle de l'insuline, de la stimulation directe de la glycolyse au niveau des tissus périphériques, d'une diminution de l'absorption du glucose au niveau intestinal. Nous avons obtenu les mêmes résultats par rapport à l'effet de l'extrait AHA sur la glycémie bien que la préparation de l'extrait, la dose utilisée ainsi que le modèle de diabète utilisé soient différents.

Tastekin *et al.* (2006) avaient rapporté que l'extrait aqueux de la AHA produit également un

effet hypoglycémiant chez des rats alloxanes, effet hypoglycémiant comparable à celui de la répaglinide et l'insuline. Le mode d'action possible pour ces auteurs était la possibilité que l'extrait AHA augmente l'utilisation périphérique du glucose ou inhibe le mécanisme de réabsorption du glucose au niveau du tube contourné proximal.

La partie utilisée de la plante de AHA a été également le sujet de certaines études. Al-Khazraji *et al.* (1993) ont montré que l'extrait aqueux des feuilles a un effet hypoglycémiant alors que l'extrait méthanolique de la partie aérienne de la plante n'en a pas. Ces résultats peuvent s'expliquer par la nature des agents actifs qui ne peuvent pas être extraits par le méthanol, ou dûs à la présence d'antagonistes des agents actifs dans cet extrait méthanolique. Il est donc important d'analyser les différents extraits organiques avant de donner des conclusions concernant les caractéristiques chimiques des agents actifs.

Dans ce contexte des auteurs (Al-Lami et Farjou, 1990) rapportent que l'effet hypoglycémique de la AHA est dû aux flavonoïdes et autres substances qui agissent par l'augmentation de l'utilisation périphérique au niveau des tissus, comme le foie et le muscle. Leurs résultats appuient cet argument puisque l'extrait augmente l'activité de la glucokinase et l'ATPase hépatique chez les lapins alloxanes.

Toutes ces études ont été réalisées sur des modèles de diabète de type 1 induit par l'alloxane. Nous avons confirmé ces effets sur un modèle de diabète de type 2 induit par un régime riche en graisses, et montré dans ce modèle une amélioration de l'insulinorésistance, mais nous ne pouvons pas encore préciser le site d'action : digestif ou périphérique.

Le mode d'action par lequel l'extrait AHA agit est jusqu'à maintenant non précisé. Dans notre travail, on démontre que l'effet hypoglycémiant et antihyperglycémiant par lequel l'extrait AHA agit est dû à l'amélioration de l'insulinorésistance.

Les résultats obtenus pour l'extrait CE montrent également une diminution de la glycémie, d'insuline, un effet préventif sur le poids mais dans le modèle curatif c'est le produit le plus actif sur le poids. On ne note pas de modification sur la leptinémie.

Il n'existe pas d'études expérimentales en relation avec la CE sur le diabète. Cependant, des auteurs (Loizzo *et al.*, 2008) rapportent *in vitro* que l'extrait chloroformique de la CE inhibe

l'activité enzymatique de l' α -amylase et l' α -glucosidase *in vitro*. Cet effet peut retarder la dégradation de l'amidon et des oligosaccharides pouvant être la cause d'une diminution de l'absorption de glucose et, par conséquent, l'élévation de la glycémie post-prandiale. Chez l'homme, l' α -amylase est présente au niveau de la salive et dans les sécrétions pancréatiques. Cette enzyme est responsable du clivage des malto-oligosaccharides en maltose, qui est par la suite le substrat de l' α -glucosidase intestinale (Ramasubbu *et al.*, 2004).

Il a été rapporté que les composés naturels suivants : tannins, terpènes, flavonoïdes et polysaccharides possèderaient des propriétés inhibitrices α -amylases (Kim *et al.*, 2000; Ali *et al.*, 2006). Certains de ces composés actifs, présents dans les extraits de nos plantes, seraient responsables de l'inhibition des enzymes α -amylases et α -glucosidases et, par conséquent, contribueraient par ce mécanisme à la réduction de l'absorption intestinale du glucose. Ce mécanisme d'action est en concordance avec nos résultats pour l'extrait CE mais également pour l'extrait AHA et TFG. Cela suggère un effet antidiabétique à travers un effet métabolique similaire à celui de l'acarbose et ces analogues utilisés dans le traitement du diabète (Shimabukuro *et al.*, 2006).

De ce fait les effets antihyperglycémiant et hypoglycémiant observé, pourraient être dus en partie à la diminution de l'absorption intestinale de glucose et s'expliquer par le fait que les extraits de ces plantes testées renferment des principes ou composés actifs. Ces derniers semblent agir au niveau intestinal en bloquant le transport du glucose du compartiment luminal vers la circulation sanguine et, de ce fait, diminuer le taux de glucose sanguin. Pour en avoir la confirmation, il faudrait tester l'effet d'une charge aiguë en glucides sur la glycémie *in vivo*.

Les résultats présentés n'excluent cependant pas l'implication d'autres mécanismes intervenant dans la régulation métabolique du glucose, dont l'amélioration de l'insulinorésistance montrée par les valeurs de l'indice de HOMA.

Les graines ou des fractions des graines du fenugrec dans le traitement du diabète sur un modèle de diabète de type 1 ont été plus souvent testées en curatif qu'en préventif (Ribes *et al.*, 1986 ; Ali *et al.*, 1995 ; Vats *et al.*, 2003 ; Sammer *et al.*, 2006).

Dans notre étude, l'extrait hydro alcoolique du fenugrec montre une action hypoglycémiante

en traitement curatif et ne semble pas agir en préventif sur la glycémie, alors que nous avons noté une amélioration de l'insulinorésistance, sans variation des taux d'insulinémie. Ces résultats suggèrent que l'extrait du fenugrec n'agit pas sur la sécrétion d'insuline mais plutôt par amélioration de l'insulinorésistance.

Des résultats de la littérature ont montré une augmentation du poids corporel des rats traités par l'extrait alcoolique des graines du fenugrec (Riyad *et al.*, 1988; Vats *et al.*, 2004). Dans notre étude, l'augmentation du poids est due au régime cafétéria utilisé. Nous ne pouvons pas conclure que l'extrait du fenugrec explique cette augmentation suite à la richesse du régime en graisses animales et en sucres. Ces deux études portaient sur un modèle de rats alloxane et streptozotocine. Ces substances chimiques produisent un diabète de type 1 avec chute de poids qui s'améliore après traitement par l'extrait du fenugrec. L'administration chronique des graines du fenugrec augmente la consommation alimentaire et provoque un gain de poids (Petit *et al.*, 1993). A l'inverse du modèle utilisé ici, le modèle de type 1 se caractérise par une perte de poids et la prise de poids est un élément favorable.

L'effet hypoglycémiant des graines du fenugrec observé chez des rats et des chiens normaux et rendus diabétiques par l'alloxane est en effet dû à l'inhibition intestinale de la glucosidase (Riyad *et al.*, 1988; Vats *et al.*, 2004) et à la sécrétion d'insuline (Petit *et al.*, 1993). Il est possible que sa richesse en fibres alimentaires joue un rôle dans l'effet antidiabétique du fenugrec (Ribes *et al.*, 1984). Cette fraction des fibres alimentaires solubles du fenugrec (Soluble dietary fibre) avait également été testée sur un modèle de rats streptozotocine (Hannan *et al.*, 2003), le résultat montrait une diminution de la fructosamine sans changement des taux d'insuline ce qui montre que la fraction des fibres agit sur l'absorption du glucose et non par une action sur les cellules β pancréatiques.

Nos résultats ont montré un effet hypoglycémiant par amélioration de l'insulinorésistance ce qui suggère que l'extrait TFG agit par une réduction des enzymes digestifs, ce qui diminue l'absorption du glucose au niveau intestinal. Dans ce même contexte, le fenugrec exercerait son effet hypoglycémiant chez des rats normaux et diabétiques par inhibition de la glucosidase intestinale (Riyad *et al.*, 1988).

Chez l'homme, la consommation de la poudre des graines délipidées ainsi que l'administration de l'extrait hydro alcoolique des graines, diminue la glycémie et améliore

l'insulinorésistance (Sharma *et al.*, 1990; Gupta *et al.*, 2001;) ; ces résultats sont comparables aux nôtres.

Certains travaux réalisés sur quelques plantes médicinales, afin de rechercher et de vérifier leurs propriétés antidiabétiques, suggèrent que parmi les mécanismes impliqués dans cette activité on retrouverait une stimulation de la sécrétion d'insuline. L'effet antihyperglycémiant rapporté d'*Allium cepa* (Sharma *et al.*, 1997), de *Citrillus colocynthis* (Nmila *et al.*, 2000) serait en partie dû à la stimulation de l'insulinosécrétion. Dans ce même contexte, l'*Aloe vera* exercerait son effet hypoglycémiant chez les rats normaux et les rats normaux surchargés en glucose par une stimulation de la sécrétion d'insuline (Ajabnoor, 1990).

Les effets observés des extraits des plantes résultent de la présence de composés naturels actifs qui pourraient agir directement sur la glycémie, sur l'utilisation du glucose au niveau des tissus ou encore par l'inhibition de l'activité des enzymes impliquées dans la digestion de l'amidon. Ces effets bénéfiques seraient attribués aux propriétés antioxydantes de certains de ces principes actifs. Le groupe de composés naturels suspectés responsable de ces activités, serait celui des polyphénols ou autres composés que les polyphénols qui pourraient agir soit simultanément ou isolément dans cette activité hypoglycémiant et antihyperglycémiant.

Dans le cas de l'armoise blanche, il s'agirait des flavonoïdes (Feuerstein *et al.*, 1986; Boriky *et al.*, 1996), elle contient également des triterpènes, des caroténoïdes, de l'acide caféique, de l'acide férulique et d'autres acides phénoliques. Les flavonoïdes et les acides phénoliques possèdent une activité antihyperglycémiant (Peungvicha *et al.*, 1996). Les terpènes, également présents dans l'armoise blanche sont une classe de composés avec des effets marqués dans l'amélioration du diabète de type 2 (Luo *et al.*, 1999).

Les composés actifs de l'extrait de la CE seraient les composés phénoliques, des xanthonnes et des acides phénols (Valentão *et al.*, 2001). Il a été rapporté que le contenu phénolique de l'extrait méthanolique de la CE, exprimé en acide chlorogénique, est de 66,8 mg/g (Loizzo *et al.*, 2008). Cette acide est l'un des principaux composés phénoliques du café, également retrouvé dans certaines plantes pouvant être isolé dans les feuilles ou fruits. Ce composé est connu pour son action antioxydante et le ralentissement du relargage du glucose dans le flux sanguin après les repas (Johnston *et al.*, 2003). Il pourrait peut-être jouer un rôle préventif dans l'apparition du diabète de type 2 (Paynter *et al.*, 2006) et pour la prévention des maladies cardiovasculaires (Morton *et al.*, 2000).

Dans le cas du fenugrec, le 4-hydroxyisoleucine 5 est un dérivé d'acide aminé qui diminue significativement le taux des triglycérides plasmatiques (33 %), le cholestérol total (22 %) et des acides gras libres (14 %). Cette réduction est accompagnée d'une diminution dans le rapport HDL-cholestérol/cholestérol total (39 %) chez un modèle de hamsters présentant une dyslipidémie induite par un régime « high fat diet » (Narender *et al.*, 2006).

Ribes *et al.* (1986) ont montré que les propriétés antidiabétiques des graines du fenugrec sont contenues dans le testa et l'endosperme et que la sous-fraction « a » qui possède cette activité est riche en fibres (79,6 %). Ces auteurs rapportent également que les graines peuvent contenir d'autres composés actifs pharmacologiquement. Il se peut que la teneur élevée en fibres alimentaires solubles (50 %) contribue à l'effet antidiabétique (Ribes *et al.*, 1987).

La trigonelline inhibe la cortisone qui provoque l'hyperglycémie chez des lapins si elle est administrée (250 mg/kg) simultanément ou deux heures avant la cortisone. Aucun effet n'a été observé de la trigonelline administrée deux heures après la cortisone. La trigonelline (50 mg/kg) produit une réduction significative de la glycémie chez des rats alloxanes durant 24 heures (Mishkinisky *et al.*, 1974). Les graines contiennent également des flavonoïdes possédant une activité hypoglycémiant (Peungvicha *et al.*, 1996).

Les flavonoïdes qui entrent dans la composition de nos plantes testées modulent le transport de glucose par son propre transporteur intestinal le GLUT 2 (Song *et al.*, 2002). Ces auteurs suggèrent que les flavonoïdes pourraient être impliqués dans le mécanisme d'inhibition du transport de glucose. Cette inhibition a été confirmée par la baisse de la glycémie après administration de la quercétine (flavonoïde) à des rats diabétiques. Ces données montrent le rôle des flavonoïdes dans l'inhibition des transporteurs de glucose, GLUT 2 et leur isoforme (Song *et al.*, 2002).

Il a été décrit que certains composés naturels exerceraient leurs effets antihyperglycémiant en stimulant le transport de glucose *in vitro*. Parmi ces composés, on distingue des tannins, des terpènes, des acides aminés (Murakami *et al.*, 1993; Mohammad *et al.*, 2006). Nos extraits testés pourraient avoir cet effet du fait que les plantes testées contiennent ces constituants testés précédemment.

On retrouve en plus de ces composés certains éléments minéraux : zinc, manganèse et autres, présents en trace dans *Mucuma pruriens* qui auraient un effet insulino-mimétique direct dans l'utilisation périphérique de glucose (Akhtar *et al.*, 1990).

En parallèle, les extraits de plantes AHA, CE et TFG agissent sur le bilan lipidique en réduisant le taux de triglycérides, du cholestérol total. La correction de l'insulinorésistance semble liée à la réduction du taux des triglycérides. Les extraits de plantes testés n'ont cependant pas d'effet sur le HDL-cholestérol qui reste inchangé.

Pour l'extrait AHA, ces résultats sont en accord avec ceux obtenus dans 2 études (Al-Shamaony *et al.*, 1994; Mansi *et al.*, 2007). Ces résultats ont montré que l'administration de l'extrait aqueux de AHA à des lapins et à des rats alloxanes produit une diminution du taux de triglycérides par l'augmentation de l'utilisation du glucose et par conséquent, la suppression de la mobilisation des lipides.

L'effet hypolipidémiant de l'armoise blanche avait été expliqué par son pouvoir antioxydant, dont les auteurs (Ben Abid *et al.*, 2007) avaient montré que la décoction de la AHA augmente le statut antioxydant, l'activité de la glutathione peroxydase, le statut du zinc et du cuivre. Cette décoction diminue la glycémie, le taux des lipides sanguins, du fer et prévient l'augmentation du poids chez des rats. La décoction de la AHA avait montré un effet antioxydant plus important que le thé vert et le thé rouge, ce qui avait permis de conclure que la AHA peut constituer un bon adjuvant pour combattre l'obésité, l'hyperglycémie, l'hypertriglycéridémie, l'hypercholestérolémie et plus particulièrement le stress oxydatif. Ce potentiel effet antioxydant peut être lié à la présence de flavonoïdes hydrophiles (hispiduline, cirsimaritrine, cirsilineol) et des polyphénols (tannins catéchiques) présents dans la AHA. De plus, la présence d'une quantité importante dans la décoction de la AHA des tannins catéchiques (4 g/L) est connue par son effet antioxydant par différents mécanismes incluant la réduction du statut en fer et/ou l'amélioration du statut du zinc et du cuivre. Il a été montré également que la décoction de la AHA diminue significativement l'absorption du fer et augmente celle du cuivre due aux tannins qui peuvent former des complexes insolubles polyphénols-fer au niveau du tractus intestinal, ce qui produit une moindre absorption du fer (Ben Abid *et al.*, 2007).

Pour la CE, on ne note pas de données comparables à nos résultats pour son effet sur le

diabète. L'amélioration des paramètres lipidiques par l'extrait CE serait probablement attribué à son pouvoir antioxydant important. Cet effet a été vérifié par des auteurs qui suggèrent que les propriétés antioxydantes de la CE sont dus soit à l'élimination des radicaux libres superoxydes, soit par inhibition non compétitive de la xanthine oxydase (Valentão *et al.*, 2001). Les principaux composés impliqués dans cette action sont des composés phénoliques (acide hydroxycinnamique à savoir l'acide coumarique, férulique et l'acide sinapique) présents dans l'extrait aqueux de la CE. D'autres travaux ont démontré *in vivo* l'implication des mitochondries et la xanthine oxydase dans la production de radicaux libres associée à l'hyperglycémie (Bravard *et al.*, 2008).

Plusieurs études *in vitro* et *in vivo* ont rapporté que le stress oxydatif ainsi que la peroxydation des lipides représentent un mécanisme en plus par lequel l'hyperglycémie chronique aggrave le dysfonctionnement des cellules β dans le diabète de type 2 (Friedman *et al.*, 2003; Laight *et al.*, 2000).

Le traitement, par l'extrait TFG, montre en curatif comme en préventif la réduction du taux des triglycérides et du cholestérol total alors que le taux du HDL-cholestérol reste inchangé. Ces résultats sont en accord avec des études réalisées chez l'homme (Bordia *et al.*, 1997; Gupta *et al.*, 2001; Sharma *et al.*, 1990; Sowmya et Rajyalakshmi, 1999) et chez le modèle animal de diabète de type 1 (Petit *et al.*, 1993; Hannan *et al.*, 2003) et de type 2 (Al-Habori *et al.*, 1998).

Nos résultats sont concordants également avec ceux présentés par (Ribes *et al.*, 1987), qui montrent que la sous-fraction du fenugrec est riche en saponines et a un effet hypocholestérolémiant et hypotriglycéridémiant chez des chiens alloxanes, sans modifications significatives dans les concentrations du HDL-cholestérol. La fraction gum-fibres extraite des graines du fenugrec réduit de 26 % le cholestérol, ce qui implique le rôle des fibres dans l'action hypocholestérolémiante. Ce même auteur suggère que la moitié de l'effet hypocholestérolémiant du fenugrec est dû aux saponines et l'autre moitié à la fraction gum-fibres. La baisse des triglycérides peut être due à la diminution de la synthèse des VLDL au niveau hépatique. Le fenugrec peut avoir une action sur la sécrétion d'insuline, ce qui peut réguler la concentration des VLDL et des triglycérides (Petit *et al.*, 1993; Sharma, 1986). Il a également été rapporté que les saponines ingérées sont hydrolysées en diosgénines qui interfèrent avec l'absorption du cholestérol (Sauvaire *et al.*, 1991).

L'effet hypolipidémiant peut être expliqué par le retardement de l'absorption des glucides et des lipides dû à la présence des fibres alimentaires (Ribes *et al.*, 1984; Hannan *et al.*, 2003).

L'effet bénéfique dans l'amélioration des paramètres lipidiques par les extraits des trois plantes testées serait attribué probablement à leurs propriétés antioxydantes. Ces effets bénéfiques pourraient également résulter d'une action directe des extraits des plantes sur le métabolisme lipidique d'une part et/ou indirectement suite à l'amélioration de la glycémie chez les souris diabétiques d'autre part.

Il a aussi été rapporté que l'insulinorésistance et l'obésité centrale sont des facteurs essentiels du syndrome métabolique associés à des taux élevés des triglycérides et de faibles taux d'HDL-cholestérol qui est le lipide caractéristique de ce syndrome (Ford, 2004). L'hypertriglycémie est toujours associée à des conséquences métaboliques, l'hyperinsulinémie, l'insulinorésistance et la tolérance à l'insuline. Elle constitue une étape importante qui précède le développement du dysfonctionnement des îlots (Ginsberg, 1994; Kelpe *et al.*, 2002).

Les résultats obtenus montrent que les extraits de plantes étudiées n'ont pas d'effet sur le taux de leptine mais agissent plutôt indirectement en réduisant la prise alimentaire, cet effet est immédiat en curatif et tardif en préventif.

Les extraits de *Artemisia herba-alba* et de la *Centaurium erythraea* sont les extraits de plantes les plus efficaces.

III.4. Conclusion générale et perspectives

La phytothérapie en Algérie reste fondamentalement populaire. Les agents et les acteurs sont des thérapeutes non académiques et non institutionnels, alors que la phytothérapie clinique n'est pas d'un usage courant. L'approche ethnopharmacologique est d'une grande importance dans ce domaine et pourrait conduire à la découverte de nouveaux médicaments pour le traitement pharmacologique du diabète.

Les résultats des deux enquêtes ethnobotaniques nous ont permis de sélectionner les plantes à étudier en priorité : l'armoise blanche (*Artemisia herba-alba* Asso), la petite centaurée (*Centaurium erythraea* Rafn.) et le fenugrec (*Trigonella foenum-graecum* L.).

Le traitement par ces extraits de plantes a montré un effet en préventif, à l'exception de l'extrait du fenugrec qui n'a pas montré d'effet sur la glycémie en fin d'expérimentation comme en curatif chez la souris dans ce modèle de diabète de type 2 induit par le régime cafétéria chez des animaux susceptibles.

Les extraits de plantes médicinales sélectionnées exercent un effet métabolique et thérapeutique sur ce modèle. En curatif, les extraits de plante testés montrent un effet anorexigène et métabolique immédiat, en préventif l'effet sur la prise alimentaire est tardif alors que l'effet métabolique est rapide.

Cet effet hypoglycémiant et antihyperglycémiant des extraits de plantes médicinales testées peut s'expliquer par l'augmentation de l'utilisation du glucose dans les différents tissus, sans provoquer de variations dans les taux plasmatiques de l'insuline et/ou par un effet métabolique.

Les résultats obtenus sont encourageants puisque ces extraits ont montré un effet anorexigène, hypoglycémiant, antihyperglycémiant et également un effet sur l'insulinorésistance. Ce profil peut être celui de produits intéressants dans le traitement du diabète. Les effets observés des extraits de plantes résulteraient de la présence de principes actifs, des études visant à analyser ces extraits seraient nécessaires pour identifier le ou les composants ayant ces effets ainsi que leurs modes d'action et la dose dépendance (propriétés pharmacologiques et thérapeutiques). Ainsi ce travail devra être complété par une extraction bioguidée des principes actifs qui serait

plus facile si les mécanismes d'action sont connus. Après étude de la toxicité de ces trois extraits, l'étape suivante logique serait la démonstration de l'effet chez l'homme par la réalisation d'essais cliniques. Ceci pourrait confirmer l'effet curatif des extraits identiques ou des principes actifs naturels. Ceci imposerait de passer d'un mode de préparation artisanal par les patients à partir de quantité non déterminées (incertitude de doses) à une préparation de type phytopharmaceutique (doses prédéterminées par infusion dans des volumes déterminés et avec un temps d'infusion calculé), ou de tester des gélules contenant des plantes broyées ou des extraits secs qui seraient un modèle préférentiel pour une étude clinique. Bien évidemment, si des substances actives peuvent être identifiées et purifiées, ces produits suivraient les étapes habituelles du développement pharmaceutique.

Enfin, les études ethnobotaniques nous ont indiqué d'autres plantes potentiellement intéressantes qui pourraient également faire l'objet d'une démarche exploratoire systématiquement similaire.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

ANNEXE 1

QUESTIONNAIRE DESTINÉ AUX PATIENTS DIABÉTIQUES

N° :

Nom :

Prénom :

Adresse :

1- Type de diabète : DNID DID

2- Niveau d'instruction :

illettré primaire moyen secondaire supérieur

3- Utilisez-vous certaines pratiques pour traiter le diabète ?

oui non

4- Qu'est-ce que vous utilisez ?

.....

5- Sous quelle forme ?

granulé plante peau mélange autre

.....

.....

6- Partie de la plante ou autre utilisée ?

feuilles tige racine toute la plante graine fleur autre

7- Comment sont prises ces plantes ou ces pratiques ?

pâte solide infusion gomme à mâcher autre

.....

8- Mode de préparation ?

.....

.....

9- La plante subit-elle un (ou des) pré-traitement(s) ?

Le(s)quel(s) ?

.....

10- Additionnez-vous d'autres substances ?

oui non

Lesquelles ?

11- Le traitement (par les plantes ou autres) est-il actuel ou ancien ?

actuel ancien

Traitement actuel : utilisation pendant quelle durée ?.....

Traitement ancien : utilisation pendant quelle durée ?.....

12- Fréquence d'utilisation ?

/j ; /semaine ; /mois ; autre

13- Moment de consommation en heures ?

.....;.....;.....;.....;.....;.....;.....

14- Consommez-vous ces préparations ?

à jeun avant repas après repas

15- Quantité consommée en une prise ?

verre d'eau verre de thé verre de café autre

16- Goût ?

amer sapide astringent autre

17- Obtenu auprès de qui ?

Provenance.....

Conseillé par.....

18- Traitement ayant lieu avec un traitement médical ?

oui non

19- Quel est ce traitement ?

hypoglycémiant insuline les deux

20- Y a-t-il une hygiène de vie alimentaire particulière en parallèle de cette prise ?

oui non

21- Régime : aliments interdits ?

-.....;-.....;-.....;-.....;-.....

22- Effets sur la santé après la prise de ces remèdes ?

..... ; ; ; ; ; ;

..... ; ; ; ; ; ;

23- Effets secondaires de ces remèdes ?

..... ; ; ; ; ; ;

..... ; ; ; ; ; ;

24- Pensez-vous que ces remèdes sont efficaces ?

oui non

ANNEXE 2

QUESTIONNAIRE DESTINÉ AUX HERBORISTES

N° :

1- Herboriste :

2- Adresse :

3- Qui propose l'achat de ces plantes ?

client herboriste les deux

4- Si les diabétiques demandent la(es) plante(s) :

4-1- Quelle(s) la(s) plante(s) demandée(s) par les diabétiques ? (nom vernaculaire ou autres appellations)

..... ; ; ; ;

..... ; ; ; ;

..... ; ; ; ;

..... ; ; ; ;

4-2 Quelle(s) est(sont) la(es) plante(s) la(es) plus demandée(s) (la(es) plus fréquemment(s) utilisée(s)) par les diabétiques ?

.....

5- Selon les herboristes :

5-1 Quelles sont les plantes qui ont un effet sur le diabète ou sont hypoglycémiantes ?

.....

.....

5-2 Quelle(s) est(sont) la(es) plante(s) la(es) plus efficace(s) ?

.....

5-3 Comment sont-elles consommées ?

- entière

- feuilles

- racines

- graines

- tige

- écorces

- fleurs

- gomme

- huile

5-4 Quelles sont les quantités qui doivent être prises ?

* Quantité sous forme de plantes :

1 cuillère à café

..... ; ; ; ;

1 cuillère à soupe

..... ; ; ; ;

en poids :

..... ; ; ; ;

pas fixe

..... ; ; ; ;

- autres :

* Quantité consommée après préparation :

un verre de thé

..... ; ; ; ;

un verre d'eau (si 2 ou 3 il faut le mentionner)

..... ; ; ; ;

Autres : ; ;

5-5 Fréquence d'utilisation ?

Plantes						
Fréquence d'utilisation						

5-6 Moments de prise des plantes médicinales hypoglycémiantes ?

à jeun

après le petit déjeuner

après le déjeuner

l'après-midi

après le dîner

au lieu de l'eau

aléatoire

5-7 Présence ou non d'un(des) effet(s) indésirable(s) ?

Plante	Effet indésirable(s)
 ; ; ;
 ; ; ;
 ; ; ;
 ; ; ;

5-8 Nom(s), provenance, période de récolte des plantes médicinales utilisées pour traiter le diabète?

Plante	Nom	Provenance	Période de récolte

5-9 Traitements que les plantes médicinales subissent avant prise ?

Plante	Traitement

ANNEXE 3

Composition des mélanges de plantes utilisés pour le traitement du diabète selon les herboristes de Constantine et Sétif

Tableau 1 : Composition du mélange 1

Mélange 1	
Nom français	Nom vernaculaire
Ginseng	Zandjabile
-	ELbrir
-	Kasaïne
Mangue	Mango
Céleri	Krafes

Tableau 2 : Composition du mélange 2

Mélange 2	
Nom français	Nom vernaculaire
Petite centaurée	Morraret lahnech
Marjolaine	Mardakouche
Sauge	Meryamia
Frêne	Derdare
Globulaire	Taselgha
Noyer	Eswak (Eldjouze)

Tableau 3 : Composition du mélange 3

Mélange 3	
Nom français	Nom vernaculaire
Ase fétide	Hantit
Cresson alénois	Hab erched
Grenadier	Kchour eromane
Oliban	Louben

Tableau 4 : Composition du mélange 4

Mélange 4	
Nom français	Nom vernaculaire
-	Djoufel
-	Mazika
Ortie	Korras
-	Kasaïne
Eucalyptus	Kalitous

Tableau 5 : Composition du mélange 5

Mélange 5	
Nom français	Nom vernaculaire
Lupin	Termes
Fenugrec	Halba
Aloe du cap	Mor et sbar

Tableau 6 : Composition du mélange 6

Mélange 6	
Nom français	Nom vernaculaire
Myrthe	EL morra
Grenadier	Kchour eromane
Nigelle	Sanouj, haba saouda

Composition du mélange 7

Mélange shuguer : aucune composition mentionnée sur l'emballage.

ANNEXE 4

Inventaire des plantes recensées auprès des patients diabétiques et auprès des herboristes

Tableau 1 : Plantes antidiabétiques citées par des patients de Constantine, Algérie

Nom	N° d'inventaire	Nom scientifique	Nom français
Aggaya, Elogga	NH-P01	<i>Zygophyllum album</i> L., <i>zygophyllaceae</i>	Zygophyllum blanc
Alk esnoubar	NH-P02	<i>Pinus halepensis</i> Mill., <i>Pinaceae</i>	Résine du pin d'alep
Alouz elmor	NH-P03	<i>Amygdalus amara</i> Hayne, <i>rosaceae</i>	Amandier amer
Araar	NH-P04	<i>Juniperus communis</i> L., <i>cupressaceae</i>	Genévrier commun
Arouk essadra	NH-P05	<i>Zizyphus</i> sps., <i>rhamnaceae</i>	Jujubier
Asalk	NH-P06	<i>Spinacia oleracea</i> L., <i>chenopodiaceae</i>	Epinard
Basal	NH-P07	<i>Allium cepa</i> L., <i>alliaceae</i>	Oignon
Chagret meriem	NH-P08	<i>Artemisia absinthium</i> L., <i>asteraceae</i>	Absinthe
Chaiir, talbina nabawiya	NH-P10	<i>Hordeum vulgare</i> L., <i>poaceae</i>	Orge
Chandgoura	NH-P09	<i>Ajuga iva</i> (L.) Schreb., <i>lamiaceae</i>	Ivette musquée
Chih	NH-P11	<i>Artemisia herba-alba</i> Asso, <i>asteraceae</i>	Armoise blanche
Edafla	NH-P12	<i>Nerium oleander</i> L., <i>apocynaceae</i>	Laurier rose
Enounkha	NH-P13	<i>Ammoides verticillata</i> (Desf.) Briq. <i>apiaceae</i>	Ammoïde verticillé
Essalha, tasalfa, tasalgha	NH-P14	<i>Globularia alypum</i> L., <i>globulariaceae</i>	Globulaire
Eswak	NH-P15	<i>Juglans regia</i> L., <i>juglandaceae</i>	Noyer
Fagous elhmir	NH-P16	<i>Ecballium elaterium</i> (L.) A.Rich., <i>cucurbitaceae</i>	Concombre d'âne
Fijel	NH-P17	<i>Ruta graveolens</i> L., <i>rutaceae</i>	Rue fetide
Fliou	NH-P18	<i>Mentha pulegium</i> L., <i>lamiaceae</i>	Menthe pouliot
Hab elmoulouk	NH-P19	<i>Prunus cerasur</i> (L.), <i>rosaceae</i>	Cerisier
Halba	NH-P20	<i>Trigonella foenum-graecum</i> L., <i>fabaceae</i>	Fenugrec
Halfa	NH-P21	<i>Macrochloa tenacissima</i> Kunth, <i>poaceae</i>	Alfa
Hanna	NH-P22	<i>Lawsonia inermis</i> L., <i>lythraceae</i>	Henné
Harayague, Horraig	NH-P23	<i>Urtica urens</i> L., <i>urticaceae</i>	Ortie
Hdadj, handehel	NH-P24	<i>Citrullus colocynthis</i> (L.) Schrad., <i>cucurbitaceae</i>	Coloquinte
Ikilil	NH-P25	<i>Rosmarinus officinalis</i> L., <i>lamiaceae</i>	Romarin
Kamoune	NH-P26	<i>Carum cuminum</i> L., <i>apiaceae</i>	Cumin
Kchour eromane	NH-P27	<i>Punica granatum</i> L., <i>lythraceae</i>	Grenadier
Kharoub	NH-P28	<i>Ceratonia siliqua</i> L., <i>fabaceae</i>	Caroubier
Khorchaf	NH-P29	<i>Cynara cardunculus</i> L., <i>asteraceae</i>	Cardon
Khortal	NH-P30	<i>Avena sativa</i> L., <i>poaceae</i>	Avoine
Kousbor	NH-P32	<i>Coriandrum sativum</i> L., <i>apiaceae</i>	Coriandre
Loubane	NH-P33	<i>Boswellia sacra</i> Flueck., <i>burseraceae</i>	Encens
Maadnousse	NH-P34	<i>Petroselinum crispum</i> (Mill.) Nyman, <i>apiaceae</i>	Persil
Mariwat, Tamariwat	NH-P35	<i>Marrubium vulgare</i> L., <i>lamiaceae</i>	Marrube blanc
Matnan	NH-P36	<i>Thymelaea microphylla</i> L., <i>thymelaeaceae</i>	Daphné caméléé
Meriamia, swak ennbi, salmia	NH-P37	<i>Salvia officinalis</i> L., <i>lamiaceae</i>	Sauge
Mor et sbor	NH-P38	<i>Aloe ferox</i> Mill., <i>aloaceae</i>	Aloès du Cap
Morra	NH-P39	<i>Commiphora myrrha</i> Engl., <i>burseraceae</i>	Myrrhe
Mouloukhia	NH-P40	<i>Corchorus olitorius</i> L., <i>Tiliaceae</i>	Corète potagère
Miraret lahnache, kantalion	NH-P41	<i>Centaurium erythraea</i> Rafn, <i>gentianaceae</i>	Petite centaurée
Naanaa	NH-P42	<i>Mentha piperita</i> L., <i>lamiaceae</i>	Menthe poivrée
Quorfa	NH-P31	<i>Cinnamomum zeylanicum</i> Blume, <i>lauraceae</i>	Cannelier
Rand	NH-P43	<i>Laurus nobilis</i> L., <i>lauraceae</i>	Laurier noble
Rehan	NH-P44	<i>Myrtus communis</i> L., <i>myrtaceae</i>	Myrte commun
Riche ettoute	NH-P55	<i>Rubus idaeus</i> L.	Framboisier
Riche ezaarour	NH-P45	<i>Mespilus germanica</i> L., <i>rosaceae</i>	Néflier commun
Riche ezzitoune	NH-P46	<i>Olea europaea</i> L., <i>oleaceae</i>	Olivier
Sana makia	NH-P47	<i>Cassia angustifolia</i> Vahl., <i>fabaceae</i>	Séné
Sasnou	NH-P48	<i>Arbutus unedo</i> L., <i>ericaceae</i>	Arbousier
Sinouj	NH-P49	<i>Nigella sativa</i> L., <i>ranunculaceae</i>	Nigelle
Tai lahmar	NH-P50	<i>Camellia sinensis</i> Kuntze, <i>theaceae</i>	Thé noir
Tai lakhdar	NH-P51	<i>Camellia sinensis</i> Kuntze, <i>theaceae</i>	Thé vert
Zâafrane	NH-P52	<i>Crocus sativus</i> L., <i>iridaceae</i>	Safran
Zâaitra	NH-P53	<i>Thymus vulgaris</i> L., <i>lamiaceae</i>	Thym
Zâatar	NH-P54	<i>Origanum vulgare</i> L., <i>lamiaceae</i>	Origan
PLANTES CITÉES DANS LES MÉLANGES			
Elbalout	NH-P55	<i>Quercus</i> sps	Chêne
Elguamh	NH-P56	<i>Triticum turgidum</i> L.	Blé
Hab errachad	NH-P57	<i>Lepidium sativum</i> L.	Cresson alénois
Hantit	NH-P58	<i>Ferula assa-foetida</i> L.	Ase fétide
Sadrat elhandi	NH-P59	<i>Opuntia microdasys</i> (L.) Mill.	Figurier de barbarie
Toum	NH-P60	<i>Allium sativum</i> L.	Ail

Tableau 2 : Plantes antidiabétiques inventoriées chez les herboristes de Constantine et de Sétif, Algérie

Nom vernaculaire algérien	N° d'inventaire	Nom scientifique	Nom français
Aggaya, Elogga	NH-H01	<i>Zygophyllum album</i> L., <i>zygophyllaceae</i>	Zygophyllum blanc
Araar	NH-H02	<i>Juniperus communis</i> L., <i>cupressaceae</i>	Genévrier
Basal	NH-H03	<i>Allium cepa</i> L., <i>alliaceae</i>	Oignon
Chagret meriem	NH-H04	<i>Artemisia absinthium</i> L., <i>asteraceae</i>	Absinthe
Chaiir, talbina nabawiya	NH-H06	<i>Hordeum vulgare</i> L., <i>poaceae</i>	Orge
Chandgoura	NH-H05	<i>Ajuga iva</i> (L.) Schreb., <i>lamiaceae</i>	Ivette musquée
Chih	NH-H07	<i>Artemisia herba-alba</i> Asso., <i>asteraceae</i>	Armoise blanche
Fijel	NH-H08	<i>Ruta graveolens</i> , L., <i>rutaceae</i>	Rue des montagnes
Fliou	NH-H09	<i>Mentha pulegium</i> L., <i>lamiaceae</i>	Menthe pouliot
Halba	NH-H10	<i>Trigonella foenum-graecum</i> L., <i>fabaceae</i>	Fenugrec
Harayague, korraig	NH-H11	<i>Urtica urens</i> L., <i>urticaceae</i>	Ortie
Hdadj, handehel	NH-H12	<i>Citrullus colocynthis</i> (L.) Schrad., <i>cucurbitaceae</i>	Coloquinte
Iklil	NH-H13	<i>Rosmarinus officinalis</i> L., <i>lamiaceae</i>	Romarin
Kousbor	NH-H14	<i>Coriandrum sativum</i> L., <i>apiaceae</i>	Coriandre
Kroumb	NH-H15	<i>Brassica oleracea</i> L., <i>brassicaceae</i>	Chou
Loubane	NH-H16	<i>Boswellia sacra</i> Flueck., <i>burseraceae</i>	Encens
Mariwat, Tamariwat	NH-H17	<i>Marrubium vulgare</i> L., <i>lamiaceae</i>	Marrube blanc
Matnan	NH-H18	<i>Thymelaea microphylla</i> L., <i>thymelaeaceae</i>	Daphné camelée
Mor et sbor	NH-H19	<i>Aloe ferox</i> Mill., <i>aloaceae</i>	Aloès du Cap
Morra	NH-H20	<i>Commiphora myrrha</i> Engl., <i>burseraceae</i>	Myrrhe
Mirraret lahnache, kantalion	NH-H21	<i>Centaurium erythraea</i> Rafn., <i>gentianaceae</i>	Petite centaurée
Quorfa	NH-H24	<i>Cinnamomum zeylanicum</i> Blume., <i>lauraceae</i>	Cannelle
Rand	NH-H22	<i>Laurus nobilis</i> L., <i>lauraceae</i>	Laurier noble
Rehan	NH-H25	<i>Myrtus communis</i> L., <i>myrtaceae</i>	Myrte commun
Salmia, Meriamia, swak ennbi	NH-H23	<i>Salvia officinalis</i> L., <i>lamiaceae</i>	Sauge
Sinoudj	NH-H26	<i>Nigella sativa</i> L., <i>ranunculaceae</i>	Nigelle
Termes	NH-H27	<i>Lupinus albus</i> L., <i>fabaceae</i>	Lupin blanc
Zâatar	NH-H28	<i>Origanum vulgare</i> L., <i>lamiaceae</i>	Origan
Zandjabil	NH-H29	<i>Zingiber officinale</i> Rosc., <i>zingiberaceae</i>	Gingembre

ANNEXE 5

Publications et communications sue le sujet de thèse

PUBLICATIONS

N. Hamza, B. Berké, C. Chèze, A. Agli, H. Gin, N. Moore (2009). Phytothérapie et diabète : plantes hypoglycémiantes les plus utilisées par des sujets diabétiques. In H. Greche & A. Ennabili (éd.). Recherches sur les plantes aromatiques et médicinales. Actes du congrès international des 22-24 mars 2007, Mezraoua (Taounate) & Fès, Maroc, 255-258.

N. Hamza, B. Berke, C. Cheze, A. Agli, P. Robinson, H. Gin, N. Moore (2010). Prevention of type 2 diabetes induced by high fat diet in the C57BL/6J Mouse by two medicinal plants used in traditional treatment of diabetes in the east of Algeria. Journal of Ethnopharmacology 128, 513-518.

COMMUNICATIONS

N. Hamza, B. Berké, C. Chèze, A. Agli, H. Gin, N. Moore. Phytothérapie et diabète : enquête de consommation des plantes auprès des sujets diabétiques à Constantine (Algérie). Communication orale au congrès international sur les plantes médicinales, CIPAM, Fès (Maroc) 22-24 mars 2007.

N. Hamza, B. Berké, R. Le Garrec, C. Chèze, A. Agli, H. Gin, N. Moore. Phytothérapie : enquête sur l'utilisation de plantes antidiabétiques auprès d'herboristes de Sétif et de Constantine (Algérie). Communication affichée au congrès international sur les plantes médicinales et aromatiques, CIPAM, Oudjda (Maroc) 29-30 mai 2008.

N. Hamza, B. Berké, R. Le Garrec, C. Chèze, A. Agli, N. Moore, H. Gin. Analyse des effets métaboliques de deux extraits de plantes médicinales traditionnellement utilisées chez des patients diabétiques au Maghreb, sur un modèle de souris cafétéria. Communication affichée au congrès ALFEDIAM, Strasbourg, mars 2009.

N. Hamza, B. Berké, C. Chèze, R. Le Garrec, A. Agli, N. Moore, H. Gin. Effet hypoglycémiant de deux extraits de plantes médicinales traditionnellement utilisées dans l'Est algérien, sur un modèle de souris diabétique. Communication affichée, rencontres nationales de la Société française de pharmacie de la Méditerranée Latine, Bourges (France), septembre 2009.

N. Hamza, B. Berké, C. Chèze, A. Agli, H. Gin, N. Moore. Prevention of type 2 diabetes induced by high fat diet in the C57BL/6J mouse by medicinal plants used in treatment of diabetes in Algeria. Communication affichée au congrès de Physiologie, de la pharmacologie et de thérapeutique, Bordeaux (France) 23-24-25 mars 2010.

N. Hamza, B. Berké, C. Chèze, A. Agli, H. Gin, N. Moore. Metabolic effect of *Trigonella foenum-graecum* semen on C57BL/6J mice fed cafeteria diet. Communication affichée au congrès de Biodiversité, chimie des substances naturelles et médicaments, Besançon (France) 15-18 juillet 2010.

H. Greche & A. Ennabili (éd.) 2009. *Recherches sur les plantes aromatiques et médicinales*. Actes du congrès international des 22-24 mars 2007, Mezraoua (Taounate) & Fès, Maroc, 255-258.

Phytothérapie et diabète : plantes hypoglycémiantes les plus utilisées par des sujets diabétiques

Nawel Hamza^{1,2}, Bénédicte Berké², Catherine Chèze², Agli Abdel-Nacer¹, Henri Gin³,
Nicholas Moore²

¹Département de Nutrition et des Technologies Agro-alimentaire INATAA, Université Mentouri, 25000 Constantine, ALGÉRIE. ²Département de Pharmacologie, Université Segalen Bordeaux 2, 33076 Bordeaux. ³Service de Nutrition Diabétologie et Maladies Métaboliques, USN Haut-Lévêque, 33604 Pessac, FRANCE. nawelc2001@yahoo.fr

Introduction

Le diabète sucré est un désordre métabolique chronique, dû soit à une carence insulinaire (diabète de type 1), soit à une résistance insulinaire (diabète de type 2) caractérisée non seulement par un métabolisme glucidique perturbé, mais aussi par un métabolisme déséquilibré des lipides.

Depuis de nombreuses années, les scientifiques s'intéressent aux principes actifs majeurs des plantes ou aux aliments d'origine végétale et tentent de prouver leurs effets bénéfiques pour la santé (Mathiew, 1983).

La pratique familiale de la "phytothérapie" n'est pas sans danger. Pour évaluer celui-ci, il est donc souhaitable de réaliser des études pharmacotoxicologiques et épidémiologiques plus poussées (Mathiew, 1983).

Les plantes médicinales poussent en abondance en Algérie. Dans les régions côtières, montagneuses ou sahariennes, elles constituent une manne de remèdes naturels, curatifs ou préventifs (Belouad 1998, Mahmoudi 1986).

Ainsi, nous avons effectué une enquête auprès des malades diabétiques pour recenser les plantes utilisées dans un but hypoglycémiant. Dans ce travail, nous présentons les plantes les plus fréquemment citées par les sujets diabétiques, ainsi que les données sur leur mode d'utilisation.

Matériel et méthodes

Nous avons effectué une enquête par le biais d'un questionnaire auprès de sujets diabétiques.

Lieu de l'enquête

Pour effectuer notre enquête, nous avons choisi le centre de diabète "le Jour" situé dans un quartier dit "Belle vue" dans la Wilaya de Constantine. Ce centre accueille chaque jour près de 250 patients soit pour des consultations ou un suivi médical, soit pour faire des analyses.

Contenu de l'enquête

L'enquête a été effectuée sur la base d'un questionnaire qui comprend 3 parties :

- Identification : informations sur le diabétique (nom, résidence, type de diabète et date d'apparition de la maladie).
- Plante : information sur la plante utilisée (nom vernaculaire, partie utilisée, mode de préparation, durée du traitement et posologie).
- Traitement et régime alimentaire : information sur le traitement médical et le régime suivi par les diabétiques.

N. Hamza *et al.* / Phytothérapie et diabète.

Unité statistique

Les unités statistiques de l'échantillon sont les personnes diabétiques des deux sexes âgées d'au moins 18 ans.

Taille de l'échantillon

L'étude a porté sur un échantillon de 1020 diabétiques ; cette taille a été déterminée selon la formule suivante :

$$K = U_{\alpha} P (1-P) / N$$

avec

$$N = U_{\alpha} P (1-P) / K$$

U_{α} : valeur de l'écart réduit, associée au risque d'erreur de 5%, égal à 1,96.
 P : prévalence estimée du diabète, égale à 2%.
 K : degré de précision, fixé à 1%.
 N : nombre de sujets nécessaires à l'étude.

Saisie et traitement des données

Le logiciel utilisé pour la saisie et le traitement des données est EPI-INFO, version 5.01.

Résultats et discussion

Identification

Notre étude a porté sur 1020 diabétiques dont 28,3% d'hommes et 71,7% de femmes habitant la Wilaya de Constantine.

L'âge de la population étudiée se situe entre 18 et 97 ans. La tranche d'âge la plus touchée par le diabète est celle située entre 58 et 67 ans.

Type du diabète

Dans la population étudiée, la répartition est la suivante : 70% sont des diabétiques non insulino-dépendants (DNID), 28,6% correspondent aux sujets diabétiques insulino-dépendants (DID) et 1,4% montrent une simple intolérance au glucose.

Plantes les plus utilisées

Selon les déclarations, les plantes les plus utilisées dans un but hypoglycémiant sont "chih", "rihan", "thé vert", "zaatar", "louben", "mor et sbor" (Tableau 1). Cependant, nous avons noté que les diabétiques prennent ces plantes en mélange et qui, selon eux, semble efficace sur la glycémie.

Tableau 1. Plantes les plus utilisées par les diabétiques. J, jour ; s, semaine.

Nom latin	Nom algérien	Nom français	Partie de plante utilisée	Posologie
<i>Aloe vera</i> L.	Mor et sbor	Aloès	Suc	1 à 3 prises/j, 2 prises/s
<i>Artemisia herba-alba</i> Asso.	Chih	Armoise blanche	Feuilles, plante entière	1 à 3 prises/j, 2 prises/s, à la place de l'eau
<i>Boswellia sacra</i> Flueck.	Louben	Oliban	Gomme	1 à 3 prises/j, 2 prises/s, à la place de l'eau
<i>Camellia sinensis</i>	Tai lakhdar	Thé vert	Feuilles	1 prise /j, 2 prises /s
<i>Marrubium vulgare</i> L.	Meriwet	Marrube blanc	Feuilles	1 à 3 prises/j, 2 prises/s, à la place de l'eau
<i>Myrtus communis</i> L.	Rihan	Myrte commun	Feuilles, plante entière	1 à 3 prises/j, à la place de l'eau
<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	Iklil	Romarin	Feuilles, plante entière	1 à 3 prises/j, à la place de l'eau
<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.	Elhalba	Fenugrec	Graines, plante entière	1 à 3 prises/j, 2 prises/s, à la place de l'eau

N. Hamza *et al.* / Phytothérapie et diabète.

Parties des plantes les plus utilisées

La plante entière est utilisée dans le cas de l'armoise blanche (10.6%) et du romarin (3.8%). Les feuilles le sont pour le marrube blanc (7.6%), le myrte commun (5.2%), le thé vert (4%) et également pour l'armoise blanche (2.6%). En outre, les diabétiques utilisent l'oliban qui est une gomme (Tableau 1).

Préparation des plantes les plus utilisées

Les plantes sont essentiellement utilisées sous forme d'infusion : l'armoise blanche (11.4%), le marrube blanc (6.4%), le myrte commun (5.4%), le thé vert (4.0%) et le romarin (3.8%). L'oliban (5.6%) et l'aloès du Cap (3.2%) sont utilisés soit sans préparation comme gomme à mâcher, soit sous forme d'infusion.

Prétraitements des plantes

Les plantes utilisées ont été séchées, triées et conservées de manière appropriée par un herboriste dans la majorité des cas. Cependant, toutes ces plantes sont rincées par les sujets diabétiques avant utilisation. Les personnes interrogées déclarent broyer le fenugrec, l'aloès du Cap et l'oliban.

Posologie des plantes les plus utilisées

Pour les préparations citées, la fréquence des prises est de 1 à 3 prises par jour ou par semaine. Les personnes interrogées ont déclaré également utiliser à la place de l'eau certaines plantes et gommages sous forme d'infusion (Tableau 1). Dans ce cas, il est plus difficile de déterminer de manière exacte la posologie.

Les tisanes sont prises en quantités importantes, le plus souvent un verre d'eau selon les déclarations des diabétiques.

Moment de prise des plantes les plus utilisées

Les sujets diabétiques prennent majoritairement les tisanes après les repas ; les plantes concernées sont l'armoise blanche (9.4%), l'oliban (6.2%), le marrube blanc (5.2%), le myrte commun (4%), le fenugrec (2.2%), le thé vert (3.6%), le romarin (2.8%) et l'aloès du Cap (1.8%). Mais ils utilisent également ces plantes à jeun, avant les repas ou d'une manière aléatoire.

La prise de ces tisanes, après le repas a pour but de réguler la glycémie à la suite d'un repas copieux ou composé d'aliments interdits aux diabétiques.

Goût des plantes les plus utilisées et quantités consommées

L'enquête montre que la totalité des plantes : armoise blanche, romarin, marrube blanc, myrte commun, thé vert, fenugrec, ainsi que l'oliban et l'aloès du Cap ont un goût amer. Cette amertume peut être en relation avec la richesse de ces plantes en polyphénols (Richard 1992, Rousseau 2003).

Effets des plantes les plus utilisées par les diabétiques sur la santé

Les diabétiques déclarent que toutes les plantes citées ont une grande efficacité, et disent observer une différence avant et après traitement. Cependant, très peu de diabétiques (0.8%) rapportent des effets secondaires de type diarrhées pour l'aloès du Cap, généralement utilisée en cas de constipation.

Conclusion

Les diabétiques utilisent un nombre important de plantes à visée hypoglycémique. Selon les déclarations des personnes interrogées, les plantes les plus utilisées sont l'armoise blanche, le fenugrec, le romarin, l'oliban, le marrube blanc, l'aloès du Cap, le myrte commun et le thé vert.

N. Hamza *et al.* / Phytothérapie et diabète.

Ces plantes sont prises le plus souvent sous forme de tisanes dont le goût le plus marqué est l'amertume.

L'utilisation des plantes médicinales doit être rationalisée, le bénéfice/risque déterminé. Des études portant sur ces objectifs sont donc nécessaires, ainsi qu'une meilleure connaissance des principes actifs et de leur mode d'action.

Références

Belouad A (1998) Plantes médicinales d'Algérie. Office des publications Universitaires, Algérie, 273 p.

Mahmoudi Y (1986) La thérapeutique par les plantes les plus communes en Algérie. Palis des livres, Blida, 105 p.

Mathiew P (1983) La nouvelle phytothérapie. Édition ROMAT, 58 p.

Richard H (1992) Epices et aromates. Tech. & Doc., Lavoisier, Paris, 339 p.

Rousseau N (2003) First international conference on polyphenol and health. INRA, Vichy, France, 18-21.

Résumé

L'objectif de ce travail consiste à recenser les plantes les plus utilisées dans un but hypoglycémiant par des sujets diabétiques de la Wilaya de Constantine (Algérie). L'enquête a été faite auprès de 1020 diabétiques. La répartition de ces derniers selon le type de diabète montre que les diabétiques non insulino-dépendants représentent 70% des sujets interrogés, contre 28.6% et 1.4% respectivement de diabétiques insulino-dépendants et d'intolérance au glucose. Les plantes les plus utilisées sont l'armoise blanche, le fenugrec, le romarin, l'oliban, le marrube blanc, l'aloès du Cap, le myrte commun et le thé vert. Les sujets diabétiques déclarent utiliser ces plantes en infusion principalement après les repas. La quantité consommée correspond généralement à un verre d'eau. Les patients rapportent que ces plantes ont un goût amer.

Mots-clés : Diabète, sujets diabétiques, enquête, plantes, effet hypoglycémiant.



Prevention of type 2 diabetes induced by high fat diet in the C57BL/6J mouse by two medicinal plants used in traditional treatment of diabetes in the east of Algeria

Nawel Hamza^{a,b}, Bénédicte Berke^a, Catherine Cheze^a, Abdel-Nacer Agli^b, Philip Robinson^a, Henri Gin^a, Nicholas Moore^{a,*}

^a Département de Pharmacologie, Université Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, France

^b Département de Nutrition, INATA, Université Mouloudi de Constantine, Constantine, Algérie

^c Service de Nutrition Diabétologie et Maladies Métaboliques, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 7 September 2009

Received in revised form 2 December 2009

Accepted 3 January 2010

Available online 11 January 2010

Keywords:

Diabetes prevention

Artemisia herba-alba

Centaurium erythraea

High fat diet

Type 2 diabetes

Mouse

ABSTRACT

Aim of the study: The preventive effect of the hydro-alcoholic extracts of *Artemisia herba-alba* Asso (AHA) and *Centaurium erythraea* Rafn (CE) two medicinal plants used in traditional treatment of diabetes in the north-eastern Algeria, were evaluated in animal models of type 2 diabetic induced with a standardized high fat diet (HFD).

Materials and methods: Plant extracts were administered orally by gavage at a dose of 2 g/kg bodyweight daily for 20 weeks to male C57BL/6J mice fed HFD. Animals were weighed and plasma glucose measured weekly and insulin at the end of study using standard ELISA methods.

Results: After 6 weeks, blood glucose levels increased in HFD control mice. At end of study (20 weeks) in groups treated with AHA or CE extracts vs. HFD control group there was a significant reduction in mean (\pm SD) fasting blood glucose (respectively 108.0 \pm 42.0 and 120.4 \pm 45.1 vs. 183.1 \pm 19.1 mg/dl, $p < 0.05$), triglyceride concentrations (26.9 \pm 5.7 and 27.9 \pm 17.8 vs. 48.9 \pm 12.1 mg/dl, $p < 0.05$) and serum insulin levels (1.1 \pm 1.0 and 0.6 \pm 0.7 vs. 3.1 \pm 1.8 ng/ml, $p < 0.05$). Plant extracts also markedly reduced insulin resistance as measured by the homeostasis model assessment (HOMA) compared to HFD controls (AHA: 4.4 \pm 5.3, CE: 3.0 \pm 3.3 vs. HFD control 38.3 \pm 26.6, $p < 0.05$). The plant extracts had no effect on caloric intake or body weight.

Conclusion: AHA had been shown to have a hypoglycaemic effect in diabetes but this is the first demonstration of a preventive effect of AHA and CE on HFD-induced diabetes.

© 2010 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Type 2 diabetes is a chronic disease related to defective insulin secretion, to insulin resistance, or to both, often resulting from excess body weight and physical inactivity. The worldwide prevalence of diabetes for all age groups was estimated to be 2.8% in 2000 and it is projected to be 4.4% in 2030 (Wild et al., 2004). Besides insulin, or all hypoglycaemic drugs that are currently used to treat type 2 diabetes include sulphonylurea derivatives, biguanides, thiazolidinediones and alpha glucosidase inhibitors (Cheng and Fantus, 2005). These agents have undesirable side effects: thiazolidinediones induce obesity, osteoporosis and sodium retention (De

Souza et al., 2001; Grey, 2008), whereas hypoglycaemia is a major concern for users of sulphonylurea derivatives (Bodmer et al., 2008; Burge et al., 1998) and the only available biguanide (metformin) puts patients at risk of developing lactic acidosis (Bodmer et al., 2008; Tahami et al., 2007). Medicinal plants are also traditionally used in many countries to control diabetes. If and when their action on diabetes is confirmed, these plants may play an important role in the treatment of this disease beyond their areas of traditional use. Consequently, many medicinal plants have been investigated with the aim of discovering potential hypoglycaemic agents (Hannan et al., 2003; Maghrani et al., 2003; Mansi et al., 2007; Shirwaikar et al., 2005).

In Algeria, a wide range of medicinal plants are used in folk medicine for the treatment of different diseases and many are used for the treatment of diabetes (Allali et al., 2008). In the present study the two most used plants were selected from the results of an ethno-botanical survey of patients in the Constantine province and traditional herbalists in the Constantine and Sétif provinces of

* Corresponding author at: Département de Pharmacologie, INSERM U657, Université Victor Segalen Bordeaux 2, Bât 1A, Campus Zone Nord, Case 36, 33076 Bordeaux Cedex, France. Tel.: +33 5 57 57 35 00; fax: +33 5 57 57 46 33.
E-mail address: nicholas.moore@pharmaco.u-bordeaux2.fr (N. Moore).

north-eastern Algeria: *Artemisia herba-alba* Asso and *Centaurium erythraea* Rafn.

Artemisia herba-alba Asso (AHA), or Chih as it is commonly named in Algeria, is a plant of the Lamiaceae family that is widely used in folk medicine in different countries. Allali et al. (2008) and Bnouham et al. (2002) found that AHA is used for the treatment of diabetes in Algeria and Morocco, respectively, by ethno-botanical surveys. The antihyperglycaemic effect of this plant has been previously reported (Al-Khazraji et al., 1993; Al-Shamaany et al., 1994; Mansi et al., 2007; Marif et al., 1995; Tastekin et al., 2006; Twaj and Al-Badr, 1988). These studies were field studies, and/or have tested plant extracts on a alloxan model of diabetes, which is less representative of type 2 diabetes than the high fat, "fast food" or "cafeteria" diet models. AHA is also used as an anthelmintic (Boriky et al., 1996), for treatment of gastric disturbances, and recently an antifungal activity has been reported (Feurtestein et al., 1986; Saleh et al., 2006).

Centaurium erythraea Rafn (CE), of the Gentianaceae family, is known in Algeria as Mzeref labnach. CE has been used in traditional medicine; the aerial parts are reputed to possess depurative, sedative and antipyretic properties, it is also used to relieve indigestion and to treat jaundice, wounds and sores. The anti-inflammatory and antipyretic effects of an aqueous extract of the plant have already been observed experimentally in rats (Kumarasamy et al., 2003; Valentão et al., 2002, 2001). The infusion of the aerial parts posses an antioxidant activity and it is used to reduce blood pressure, gastrointestinal tract smooth muscle spasms, inflammation and oedema (Loizzo et al., 2008; Valentão et al., 2001). CE chloroform extract has been found to have an inhibitory activity on both α -amylase and α -glucosidase (Loizzo et al., 2008). Haloui et al. (2000) have shown the diuretic properties of an aqueous extract of CE in rats, and several papers have been published on the chemical composition of CE extracts (Kumarasamy et al., 2003; Valentão et al., 2003). Though it has been reported as used for the treatment of diabetes in ethno-botanical surveys in Morocco (Bnouham et al., 2002; Eddouks et al., 2007; Jouad et al., 2002), a search of the literature found no documentation of an antidiabetic effect of CE.

In the present study the preventive effects of the hydro-alcoholic plant extracts of AHA and CE in type 2 diabetes induced by a high fat diet in mice were investigated.

2. Materials and methods

2.1. Plant material

Centaurium erythraea (CE) and *Artemisia herba-alba* (AHA) were purchased from a herbalist in north-eastern Algeria (Constantine Province). The plants were authenticated by Dr. Barkal Malika, a botanist at the biotechnology department, Institute of Nutrition and Agro-alimentary Technology, Mentouri University, Algeria, where voucher specimens (*Centaurium erythraea*, NH-H21, *Artemisia herba-alba*, NH-H 07) have been deposited in the Nutrition Department.

2.2. Preparation of extracts

The dried aerial parts of plants were homogenized to a fine powder. Extracts of plants were prepared as follows: the powdered AHA and CE were soaked in a water-ethanol (2:8, v:v) solution (1:5, plant weight:solvent volume) for twice 24 h, with occasional shaking. After filtration through Whatman N° 1 filter paper, the filtrate was evaporated under reduced pressure at 50 °C and then freeze-dried. The dried extracts of AHA and CE were respectively 153 g and 173 g per kg of powdered material and were stored at room temperature in opaque bottles.

2.3. Animals

C57BL/6j mice male, especially bred to develop significant diet-induced sugar imbalance reflective of type 2 diabetes and severe obesity (Surwit et al., 1988), were obtained from Elevage Janvier (Le Genest-Saint-Isle, France) at 3 weeks of age. The animals were housed in polypropylene cages, maintained under standard conditions with a 12-h light-dark cycle and had free access to food and water. All mice were fed a standard diet (STD) for a period of 1 week after arrival (adaptation period), after which they were randomly divided into four groups (10 mice/cage). Thereafter, one group was fed STD (healthy controls) and three groups were fed high fat diet (HFD). One of the groups fed HFD received AHA extracts, a second group, CE extracts (treated groups), and the third fed HFD alone (HFD controls). Extracts were administered daily (2 g/kg body weight as an aqueous suspension) directly into the stomach using a gastric tube. Animals were maintained on their respective diets for 20 weeks. No adverse effect was noted with regards to the behaviour and general health of the animals exposed to the plant extracts. Principles of laboratory animal care (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals), published by the US National Institutes of Health (NIH Publication 85-23 revised 1996) were followed.

2.4. Diets used

2.4.1. Standard diet (STD)

STD consisted of 16% protein, 60% carbohydrates, 3% fat, 5% minerals and ash, and 12% moisture (Scientific Animal Food and Engineering, Augy, France). This was stored at ambient temperature (Table 1).

2.4.2. High fat diet (HFD)

HFD was composed of high fat (26.9%), high simple carbohydrate (18.6%), normal protein (15.9%) and low minerals (2.1%) (Scientific Animal Food and Engineering, Augy, France). This was stored at 4 °C.

Feeding C57BL/6j mice such a high fat diet is a well-characterized model that results in hyperglycaemia, hyperinsulinaemia, insulin resistance, defective islet compensation, and impaired glucose tolerance (Ahren et al., 1997; Surwit et al., 1995; Winzell et al., 2004).

2.5. Consumption and calorie profile

The amount of food consumed every week per cage (10 mice/cage) was measured by weighing the remaining food. The energy values for each diet were calculated from the macronutrient composition using values of 4 kcal/g for carbohydrate and protein, and 9 kcal/g for fat.

Table 1
Composition of diets used in the study.

	Standard diet (STD)	High fat diet (HFD)
Energy (kcal/100g)	2800	3077
Nutritional elements (%)		
Protein	16.0	15.9
Fat	—	—
Vegetable	3.0	—
Animal (lard)	—	20.0
Complex carbohydrate	60.0	25.6
Simpler and monosaccharide	—	18.6
Minerals and vitamins	5.0	2.1
Moisture	12.0	10.6

2.6. Body weight

Each animal in each group was weighed weekly using electronic scales (Tefal Gourmet, Tefal, Ecully, France).

2.7. Blood glucose, triglyceride and plasma insulin levels

Mice were fasted for 4 h (with free access to drinking water) before blood sampling. Blood samples were collected by retro-orbital sinus puncture of non-anesthetized mice with capillary tubes. Approximately 200 μ L of fresh blood were collected on 50 μ L of 4 mM EDTA (Sigma, Steinheim, Germany). On the final day of the study, blood was collected by heart puncture from anesthetized mice in fasting condition (4 h with free access to drinking water). Plasma samples were obtained by centrifugation of the blood at 25,000 rpm for 20 min at 4 °C, and these were aliquoted and stored frozen (-80 °C) until analysed.

For weekly glucose level testing, blood samples were obtained from the tails of animals fasted for 4 h but allowed free access to drinking water. Blood glucose levels were determined every week by using a glucometer (FreeStyle papillon mini, Abbott, Rungis, France) and every month by using a commercial enzymatic kit (Glucose RTU™, Biomérieux, Marcy l'Étoile, France). Insulin levels were measured from frozen plasma samples using the Rat Insulin Enzyme Immunoassay Kit (SP9-BIO, Montigny Le Bretonneux, France). Plasma triglyceride concentrations were determined by using the Triglycerides Enzymatic PAP 150, kit (Biomérieux, Marcy l'Étoile, France).

2.8. Index of insulin resistance

The index of insulin resistance estimated by the homeostasis model assessment (HOMA) was calculated using relationships between the blood glucose and insulin levels according to the following formula (Matthews et al., 1985):

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Insulin (mU/L)} \times \text{Blood glucose (mmol/L)}}{22.4}$$

2.9. Statistical analysis

Statistical analyses were performed using the SAS software (SAS Institute, version 9.1, North Carolina, USA). Descriptive variables are presented as mean and standard deviation (SD). Mixed multivariate regression models for repeated measurements (proc MIXED) were used to compare groups at each time for body weight, blood glucose, triglyceride, plasma insulin and insulin resistance. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

3. Results

3.1. Calorie intake and body weight

At the end of the study (5 months) the calorie intake was higher in the HFD controls than in the STD control group. There were no clear differences in calorie intake between HFD controls and treated HFD groups (mice fed HFD + CE or HFD + AHA; Fig. 1).

The mean body weight at the end of the study was significantly higher in the HFD controls than in the STD control group ($p < 0.05$). No statistical difference ($p > 0.05$) was found between the HFD controls and either treated HFD groups (mice fed HFD + CE or HFD + AHA; Table 2; Fig. 2).

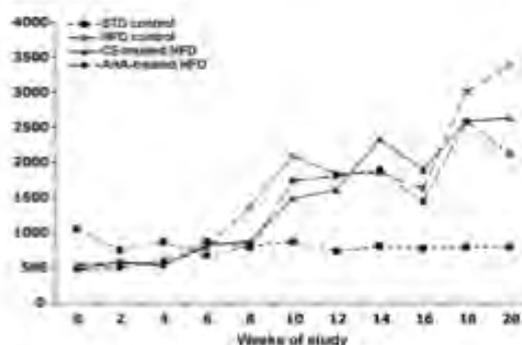


Fig. 1. Calorie intake. Animals were 4 weeks of age at the start of the study; a control group was fed standard diet (STD) (■); three groups of animals were fed a high fat diet (HFD); one group was fed HFD alone (●) and the two other groups were fed HFD and treated daily with plant extracts CE (▲) and AHA (◆) at the dose of 2.5/g body weight. Values represent quantities measured every week for 10 animals, over the 5 months of study.

3.2. Blood glucose and triglyceride concentrations

At the end of the study the mean fasting blood glucose level of the HFD controls was significantly higher than that of the STD control group and either treated HFD groups ($p < 0.05$). No significant difference in blood glucose levels was found between the STD control group and either treated HFD groups. At weeks 14–20, AHA- and CE-treated groups had significantly ($p < 0.05$) lower blood glucose levels than HFD controls (Fig. 3).

The plasma triglyceride concentrations at the end of the study were significantly higher in the HFD controls than in the STD group and either treated HFD group ($p < 0.05$). No significant difference in triglyceride levels was found between the STD control group and either treated HFD groups (Fig. 4).

3.3. Plasma insulin concentrations and insulin resistance index

The plasma insulin concentrations were significantly higher in the HFD controls than in the STD control group or in either treated HFD group ($p < 0.05$; Table 2).

Mean values of insulin resistance calculated at the end of the study by the homeostasis model assessment (HOMA) were signifi-

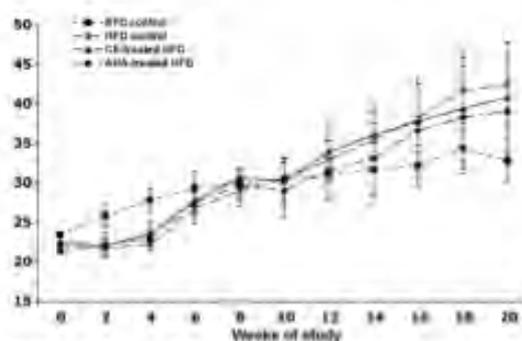


Fig. 2. Effect of CE and AHA extracts on C57BL/6J mice body weight. At the start of the study, mice were 4 weeks old. The STD control (■), HFD control (●) and HFD treated with CE (▲) and AHA (◆) groups were weighed weekly. Values are the mean weight of 10 animals, error bars represent \pm SD. Statistically significant differences at the end of study ($p < 0.05$): HFD control vs. STD control; CE group vs. STD control.

116

N. Roman et al. / Journal of Ethnopharmacology 128 (2010) 513–518

Table 2

Effect of plant extracts on body weight, blood glucose, serum insulin and index of insulin resistance in C57BL/6J mice after 20 weeks. mean (\pm SD) of 10 animals in each group.

	Weight (g)	Blood glucose (mg/dl)	Insulin (μ g/ml)	HOMA-IR
STD control	32.9 (\pm 1.7)	115.5 (\pm 29.0)	0.6 (\pm 0.2)	0.5 (\pm 0.3)
HFD control	42.5 (\pm 5.1) ^a	165.1 (\pm 19.1) ^a	2.4 (\pm 1.6) ^a	16.3 (\pm 12.6) ^a
CE-treated HFD	40.0 (\pm 7.5) ^a	120.4 (\pm 45.1) ^b	0.9 (\pm 0.7)	3.0 (\pm 3.3) ^b
AHA-treated HFD	39.1 (\pm 7.1)	106.0 (\pm 42.0)	1.1 (\pm 1.0)	4.4 (\pm 5.3) ^b

STD control: group fed standard diet (STD); HFD control: group fed high fat diet (HFD) alone; CE-treated HFD: group fed high fat diet (HFD) and treated with *Cuscuta orbiculata* (CE); AHA-treated HFD: group fed high fat diet (HFD) and treated with *Artemisia herba-alba* (AHA).

^a Homostasis model assessment (HOMA), index of insulin resistance.

^b $p < 0.05$ vs. STD control.

^c $p < 0.05$ vs. HFD control.

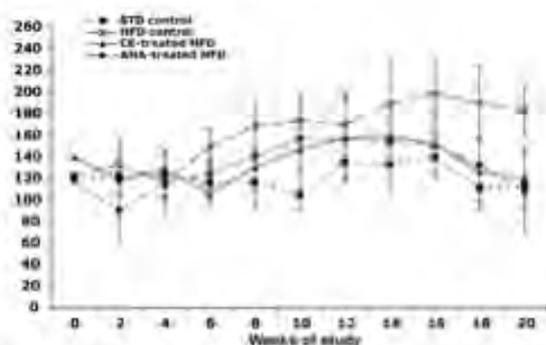


Fig. 3. Effect of administration of CE and AHA extracts on blood glucose levels over 20 weeks. Blood glucose concentrations (mg/dl) were measured after a 4-h fast. Controls: STD control (●), HFD control (○); HFD treated with CE (▲) or AHA (△). Values are mean blood glucose for 10 animals; error bars represent \pm SD. Statistically significant difference at end of study ($p < 0.05$); HFD control vs. STD control; HFD control vs. groups treated with CE or AHA.

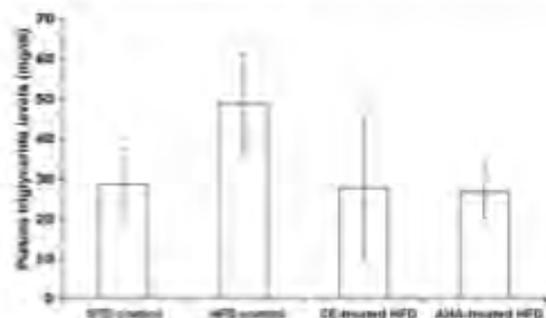


Fig. 4. Plasma triglyceride levels. Plasma triglyceride concentrations (mg/dl) were determined for each group at the end of the study after a 4 h fast. Values are mean triglyceride for 10 animals; error bars represent \pm SD. Statistically significant differences at end of study ($p < 0.05$); HFD control vs. STD control; HFD control vs. groups treated with CE or AHA.

cantly higher in the HFD controls than in the STD group ($p < 0.05$), and approximately 8- and 12-fold higher than in the AHA- and CE-treated HFD groups, respectively ($p < 0.05$). No significant difference was found between STD group and either (treated HFD groups ($p > 0.05$).

4. Discussion

In mice fed a high fat diet, AHA and CE significantly inhibited the increased blood glucose, triglyceride, insulin and insulin resis-

tance seen in untreated mice, to levels that were not significantly different from those found in mice fed a standard diet. In contrast, body weight and calorie intake were not different between treated and untreated animals fed the HFD.

The results reported here confirm that HFD does induce insulin resistance in C57BL/6J mice and mimics the metabolic characteristics of human type 2 diabetes, with increase in blood glucose and body weight, as described by (Ahren et al., 1997). In contrast, models using pancreatotoxic drugs, such as alloxan or streptozotocin, induce a condition that is closer to type 1 diabetes, even when some insulin secretion is still present (Szkulski, 2001).

In the present high fat diet model, the plant extracts investigated had a clear preventive effect on the appearance and development of insulin resistance, without affecting body weight or calorie intake. The reduction of blood glucose was not obtained by increased insulin secretion, but most probably by an effect on insulin resistance or glucose metabolism. Administration of AHA extract improved glucose levels with markedly decreased insulin resistance (8-fold lower than the HFD controls). AHA seemed to have the pharmacological effect of restoring sensitivity to insulin and therefore, reducing the insulin resistance that is associated with type 2 diabetes. Al-Shamaony et al. (1994), Mansi et al. (2007) and Marif et al. (1995) have found a significant hypoglycaemic effects of aqueous AHA extract in alloxan-induced diabetic rats, rabbits and mice. The authors have discussed that in alloxan-induced diabetes the AHA extract may reverse the catabolic features of insulin deficiency, decrease the release of glucagon or increase that of insulin, stimulate directly glycolysis in peripheral tissues, increase glucose removal from blood or reduce glucose absorption from the gastrointestinal tract. Similar results were obtained here with regards to decreasing blood glucose despite the fact that different extract preparation, doses and diabetes induction methods were used. Tastekin et al. (2006) have reported that aqueous extract from AHA also produced hypoglycaemic effect in alloxan-induced diabetic rats and its hypoglycaemic effect was comparable with those of repaglinide and insulin. The authors have hypothesized that the hypoglycaemic effect of AHA could possibly be due to increased peripheral glucose utilization or inhibition of the proximal tubular reabsorption of glucose in kidneys. Whereas the authors of the previous studies only emit hypotheses on possible actions of AHA extract, the present study shows that the effects of AHA extract on blood glucose are associated with reduced insulin resistance. Other putative mechanisms of action of AHA would require further studies.

We found similar results with CE, which also increased sensitivity to insulin in our mice fed a high fat diet. Few studies have been performed previously with CE and we found no *in vivo* experimental investigation of the effects of CE on type 2 diabetes in the literature. Loizzo et al. (2008) have reported that CE chloroform extract inhibit α -amylase and α -glucosidase enzymes *in vitro*. This effect would delay the degradation of starch and oligosaccharides, which would in turn cause a decrease in the absorption of glucose

and consequently inhibit the increase in postprandial blood glucose (Lee et al., 2007). In the human species, α -amylase is present in both salivary and pancreatic secretion. This enzyme is responsible for cleaving large malto-oligosaccharides to maltose, which is then a substrate for intestinal α -glucosidase (Ramastibbu et al., 2004). Acarbose, another drug commonly used to treat diabetes, is an inhibitor of α -glucosidase (Shimadzu et al., 2006). Though we have no experimental data for or against this hypothesis, such a mechanism of action is also compatible with our results.

In addition, the plant extracts investigated reduced the hypertriglyceridemia associated with the HFD that is an independent risk factor for coronary heart disease. This could be the result of decreased insulin resistance with AHA and CE extracts. This supports Al-Shamany et al. (1994) and Mansi et al. (2007) who have found that administration of aqueous extract of AHA to alloxan-induced diabetic rats or rabbits decreased serum lipid levels by increasing the utilization of glucose, thereby depressing the mobilization of fat. Insulin resistance and central obesity are essential elements of the metabolic syndrome and are associated with the characteristic high triglyceride levels and low HDL-C (Ford, 2004). Hypertriglyceridemia is also associated with the metabolic consequences of hyperinsulinemia, insulin resistance and insulin tolerance and precedes development of islet dysfunction (Ginsberg, 1994; Kelpet et al., 2002).

5. Conclusion

This study shows that in a model of type 2 diabetes induced by a high fat diet in diabetes-prone mice, these extracts of plants traditionally used to treat diabetes in Algeria demonstrate a preventive effect on the main characteristics of type 2 diabetes: insulin resistance. They also reduce triglycerides, a desirable effect in these high-risk subjects.

Now that this proof of concept has been established, further work will concentrate on the mechanism of action of the extracts, and the isolation of active ingredients.

The identification of bioactive compounds in herbal medicines is one of the main pathways in drug discovery, historical or modern. Considering our encouraging results, we hope we may have opened another such pathway.

Acknowledgements

The authors are grateful to Dr. Barkat Malika (Département de Biotechnologie, Université Mentouri de Constantine, Algérie) for plant identification and Letitia Balineau (Abbott France) for gift of Test Strips. The authors would also like to thank Béatrice Martinez, Evelyne Desidet, Mireille Canal-Raffin, Raphaële Le Garrec, for their technical assistance and Régis Lassalle, Jérémy Jové for the statistical analyses (Département de Pharmacologie, INSERM U657, Université Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, France).

References

Ahren, B., Simonsson, E., Schevnick, A.J., Møller, H., Myssen, U., Sundler, F., 1997. Dissociated insulinotropic sensitivity to glucose and calcium in high-fat diet-induced insulin resistance in C57BL/6J mice. *Metabolism* 46, 97–106.

Al-Khazani, S.M., Al-Shamany, L.A., Twaij, H.A., 1993. Hypoglycemic effect of *Artemisia herba alba* L. Effect of different parts and influence of the solvent on hypoglycemic activity. *Journal of Ethnopharmacology* 40, 163–169.

Al-Shamany, L., Al-Khazani, S.M., Twaij, H.A., 1994. Hypoglycemic effect of *Artemisia herba alba* L. Effect of a valuable extract on some blood parameters in diabetic animals. *Journal of Ethnopharmacology* 43, 167–171.

Allali, H., Benmelal, H., Dib, M.A., Tassi, B., Ghalem, S., Benabd, N., 2008. Phytotherapy of diabetes in west Algeria. *Asian Journal of Chemistry* 20, 2701–2710.

Boudouma, M., Idelkhi, H., Ligssey, A., Ziyat, A., 2002. *Ethnopharmacology Review Medicinal plants in the treatment of diabetes in Morocco*. *International Journal of Diabetes and Metabolism* 10, 33–50.

Bodmer, M., Meier, C., Kahlenhül, S., Jick, S.S., Meier, C.R., 2006. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetic drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care* 31, 2886–2891.

Burley, D., Ferrada, M., Tabi, M., Keravis, G., Rousseau, P., 1996. *Eudemar* (arabinoside from *Artemisia herba alba*, *Phytochemistry* 45, 309–311).

Burgo, M.R., Schmitz-Foretinno, K., Fischetti, C., Quilly, C.B., Schade, D.S., 1998. A prospective trial of risk factors for sulfonylurea-induced hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Journal of American Medical Association* 279, 137–143.

Cheng, A.Y., Fantis, I.G., 2005. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Canadian Medical Association Journal* 172, 213–220.

De Souza, C.J., Eckhardt, M., Gagen, K., Dong, M., Chen, W., Laurent, D., Burley, B.F., 2001. Effects of progesterone on adipose tissue remodeling within the setting of obesity and insulin resistance. *Diabetes* 50, 1863–1871.

Eddouks, M., Ouadi, M.L., Faouzi, O., Moudil, A., Khalidi, A., Lamlouji, A., 2007. Utilisation des plantes médicinales dans le traitement du diabète en Algérie. *Phytotherapie* 5, 190–203.

Feuerstein, I., Müller, D., Höbert, K., Dorn, A., Segal, R., 1980. The constituents of essential oils from *Artemisia herba alba* population of Israel and Sinai. *Phytochemistry* 25, 2343–2347.

Ford, E.S., 2004. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-cause: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III Mortality Study. *Atherosclerosis* 173, 109–114.

Ginsberg, H.N., 1996. Lipoprotein metabolism in diets relationship to atherosclerosis. *Molecular and Clinical Nutrition* 78, 7–20.

Gry, A., 2008. Skeletal consequences of thiazolidinedione therapy. *Osteoporosis International* 19, 128–137.

Hailou, M., Louedec, L., Michel, J.B., Lyoussi, B., 2000. Experimental diuretic effects of *Rosmarinus officinalis* and *Centaurium erythraea*. *Journal of Ethnopharmacology* 71, 405–472.

Hassan, I.M., Rokaya, B., Faruqi, G., Nahar, N., Mostafazaman, M., Azad Khan, A.K., Ali, L., 2003. Effect of soluble dietary fibre fraction of *Trigonotis flavum* on glycemic, insulinemic, lipolytic and platelet aggregation status of Type-2 diabetic model rats. *Journal of Ethnopharmacology* 88, 73–77.

Inadi, H., Magreani, M., Eddouks, M., 2002. Hypoglycemic effect of *Salvia frutescens* L. and *Colobium algatum* L. in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 41, 351–356.

Kelpe, C.L., Johnson, L.M., Poulos, V., 2002. Increasing triglyceride synthesis inhibits glucose-induced insulin secretion in isolated rat islets of Langerhans: a study using adenoviral expression of thacylglycerol acyltransferase. *Endocrinology* 143, 3326–3332.

Komarasamy, Y., Nahar, L., Sarkar, S.D., 2003. Bioactivity of geniposide from the aerial parts of *Centaurium erythraea*. *Fitoterapia* 74, 451–454.

Lee, Y.A., Cho, E.J., Tanaka, T., Yoshizawa, T., 2007. Inhibitory activities of procyanidins from *Prostris* against oxidative stress and digestive enzymes related to diabetes. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 53, 287–292.

Luizzo, M.R., Saab, A.M., Tamis, R., Menichini, F., Bories, M., Piccolo, V., Staffa, G.A., de Castro, B., Bouquard, P.J., 2008. *In vitro* inhibitory activities of plants used in Lebanese traditional medicine against angiotensin converting enzyme (ACE) and digestive enzymes related to diabetes. *Journal of Ethnopharmacology* 119, 100–110.

Maghazani, M., Lamlouji, A., Joadi, H., Michel, J.B., Eddouks, M., 2003. Effect of the dried plant *Rosmarinus officinalis* on glycemia in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 87, 21–25.

Mansi, K., Arribas, M., Nasr, H., 2007. The hypoglycemic effects of *Artemisia oryza* (A herb) in alloxan induced diabetic rats. *International Journal of Pharmacology* 3, 487–493.

Mavrit, H.I., Ali, B.H., Hassan, K.M., 1995. Some pharmacological studies on *Artemisia herba alba* (Asso.) in rabbits and mice. *Journal of Ethnopharmacology* 49, 51–55.

Montminy, D.R., Hosker, J.P., Rudenski, A.S., Naylor, B.A., Treacher, D.F., Turner, R.C., 1985. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28, 412–419.

Ramastibbu, N., Ragunath, C., Mishra, P.L., Thomas, L.M., Gymani, G., Kantha, L., 2004. Human salivary α -amylase Type8 situated at subsite-2 is critical for enzyme activity. *European Journal of Biochemistry* 271, 2517–2528.

Sahel, M.A., Belal, M.H., El-Baroty, G., 2008. Fungicidal activity of *Artemisia herba alba* Asso (Asteraceae). *Journal of Environmental Science and Health Part B* 44, 237–244.

Shimadzu, M., Higa, N., Glimm, I., Yamakawa, H., Takano, N., 2006. Effects of a single administration of acarbose on postprandial glucose excursions and endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients: a randomized crossover study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91, 837–842.

Shrivastava, A., Rajendran, K., Punitha, S., 2005. Antidiabetic activity of alcohol-soluble extract of *Cissampelos* (stem) in streptozotocin-miconazole-induced type 2 diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 97, 369–374.

Srivast, R.S., Pringlos, M.N., Rohm, J., Sutherland, A., Perrin, A.E., Oparil, E.C., Kuhn, C.M., Revilla-Scribe, M., 1995. Differential effects of fat and sucrose on the development of obesity and diabetes in C57BL/6J and A/J mice. *Metabolism* 44, 645–651.

Srivast, R.S., Kuhn, C.M., Cochran, C., McCabbin, J.A., Pringlos, M.N., 1988. Diet-induced type II diabetes in C57BL/6J mice. *Diabetes* 37, 1163–1167.

Schneider, T., 2001. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in β cells of the rat pancreas. *Physiological Research* 30, 537–546.

Author's personal copy

518

N. Hamza et al. / Journal of Ethnopharmacology 128 (2010) 513–518

- Tahrani, A.A., Varughese, G.I., Scarpello, J.H., Hanna, F.W., 2007. Metformin, heart failure, and lactic acidosis: is metformin absolutely contraindicated? *British Medical Journal* 335, 508–512.
- Tastekin, D., Atasever, M., Adiguzel, G., Keles, M., Tastekina, A., 2006. Hypoglycaemic effect of *Artemisia herba alba* in experimental hyperglycaemic rats. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy* 50, 235–238.
- Twajj, H.A., Al-Badr, A.A., 1988. Hypoglycemic activity of *Artemisia herba alba*. *Journal of Ethnopharmacology* 24, 123–126.
- Valentão, P., Andrade, P.B., Silva, E., Vicente, A., Santos, H., Bastos, M.L., Seabra, R.M., 2002. Methoxylated xanthenes in the quality control of small centaury (*Centaureum erythraea*) flowering tops. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 50, 460–463.
- Valentão, P., Andrade, P.B., Silva, A.M., Moreira, M.M., Seabra, R.M., 2003. Isolation and structural elucidation of 5-formyl-2,3-dihydroisocoumarin from *Centaureum erythraea* aerial parts. *Natural Product Research* 17, 361–364.
- Valentão, P., Fernandes, E., Carvalho, F., Andrade, P.B., Seabra, R.M., Bastos, M.L., 2001. Antioxidant activity of *Centaureum erythraea* infusion evidenced by its superoxide radical scavenging and xanthine oxidase inhibitory activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 49, 3476–3479.
- Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., King, H., 2004. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27, 1047–1053.
- Winzell, M.S., Nogueiras, R., Dieguez, C., Ahren, B., 2004. Dual action of adiponectin on insulin secretion in insulin-resistant mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 321, 154–160.

RESUME

Les plantes médicinales sont d'usage fréquent en Algérie, en particulier pour le traitement du diabète de type 2. Deux enquêtes ethnobotaniques réalisées auprès de patients et d'herboristes nous ont permis de sélectionner plusieurs plantes d'intérêt potentiel parmi toutes celles citées par ces deux sources : l'armoise blanche (*Artemisia herba-alba* Asso) (AHA), la petite centaurée (*Centaurium erythraea* Rafn.) (CE) et le fenugrec (*Trigonella foenum-graecum* L.) (TFG) qui sont les plus fréquemment utilisées.

Pour vérifier la réalité des effets biologiques, nous avons donc testé les extraits hydro-alcooliques de chacune de ces plantes sur un modèle de diabète de type 2 induit par un régime riche en graisses et en sucres chez des souris C57BL/6J, dans une optique préventive et curative.

Les extraits sont préparés par macération hydro-alcoolique de la partie aérienne des plantes pour l'armoise blanche et la petite centaurée et, de la graine pour le fenugrec, suivie d'une évaporation puis d'une lyophilisation.

Le diabète est induit par un régime riche en graisses et en sucres qui aboutit chez la souris non traitée à une prise de poids ($122,2 \pm 25,4$ % ; $132,6 \pm 20,0$ % en préventif et en curatif respectivement), à une hyperglycémie avec une hyperinsulinémie et une insulino-résistance ainsi qu'à une hypertriglycéridémie.

Les extraits de plantes sont administrés de façon quotidienne par gavage intra-gastrique à la dose de 2 g/kg de poids soit depuis le début de l'alimentation riche en graisses et en sucres (approche préventive), soit à partir de la 17^{ème} semaine lorsque le diabète est établi (approche curative).

Les extraits de plantes montrent un effet anorexigène tardif en préventif et immédiat lors du traitement en curatif.

En approche préventive, seuls les extraits d'armoise blanche (AHA) et de petite centaurée (CE) évitent l'augmentation de la glycémie et l'apparition d'une insulino-résistance, ainsi qu'une moindre prise de poids, et sont sans effet sur le HDL-cholestérol et la leptine. L'extrait de fenugrec (TGF) n'a pas eu d'effet préventif sur la glycémie.

En approche curative, les trois extraits AHA, CE et TGF normalisent la glycémie et l'insulino-résistance, sans effet notable sur le poids. Ils ont également un effet sur les autres paramètres étudiés à l'exception du HDL-cholestérol et de la leptine.

Ces extraits de plantes peuvent donc s'opposer aux effets d'un régime riche en graisses et en sucres sur le développement d'un diabète de type 2 (AHA et CE), ou le traiter (AHA, CE et TFG), sans affecter pour autant la prise de poids. Ils semblent donc soit inhiber l'absorption du glucose, soit en augmenter le métabolisme périphérique sans augmenter la sécrétion d'insuline.

La nature et le mécanisme d'action des composés actifs impliqués dans ces effets restent à déterminer, de même qu'il faut confirmer les effets antidiabétiques chez l'homme.

Mots clés : enquête ethnobotanique, plante médicinale, herboriste, *Artemisia herba-alba*, *Centaurium erythraea*, *Trigonella foenum-graecum*, régime high fat, souris C57BL/6J, diabète de type 2, traitement curatif, traitement préventif.

ABSTRACT

Medicinal plants are frequently used in Algeria, in particular for the treatment of type 2 diabetes.

Two ethno-botanical surveys of patients and traditional herbalists have permitted to select many plants with potential effect. The three plants most frequently cited were studied: *Artemisia herba-alba* Asso (AHA), *Centaurium erythraea* Rafn. (CE) and *Trigonella foenum-graecum* L. (TFG).

In order to verify the reality of the biological effects, we have tested preventive and curative effects of hydro-alcoholic extracts of these plants in type 2 diabetes induced by a high fat diet in C57BL/6J mice.

Extracts of plants were prepared by hydro-alcoholic maceration of the aerial parts of AHA and CE and seed of TFG followed by evaporation and were then freeze-dried.

High fat diet in untreated mice resulted in increasing body weight ($122,2 \pm 25,4$ % or $132,6 \pm 20,0$ % in preventive and curative groups respectively), hyperglycaemia with insulin resistance and hypertriglyceridemia. Plants extracts were administered orally by gavage at a dose of 2 g/Kg bodyweight daily from the start of the high fat diet (preventive), or at the 17th week when diabetes was established (curative). Plants extracts show a late anorexigenic effect in preventive treatment but an immediate effect in curative treatment.

In the preventive treatment, only AHA and CE extracts prevent the onset of hyperglycaemia, insulin resistance, with the least body weight increase, no effect on HDL-cholesterol or leptine. TFG extract had no effect in preventive treatment on glycaemia.

In curative treatment, AHA, CE and TFG extracts normalized glycaemia and insulin resistance with no notable effect on body weight. Beside these, extracts had other effects on studied parameters except HDL-cholesterol and leptine.

Plants extracts can oppose the effects of high fat diet and the development of type 2 diabetes (AHA and CE) or treat (AHA, CE and TFG) established diet with little or no effect on body weight.

The extracts appear to inhibit absorption of the glucose or increase its peripheral metabolism without increasing insulin secretion. The nature and the action mechanisms of the compounds involved need to be specified, and the effect of these plants confirmed in human diabetics subjects.

Keywords: Ethno-botanical surveys, medicinal plants, herbalist, *Artemisia herba-alba*, *Centaurium erythraea*, *Trigonella foenum-graecum*, high fat diet, C57BL/6J mice, type 2 diabetes mellitus, preventive treatment, curative treatment.