

République Algérienne Démocratique Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université KASDI Merbah-Ouargla

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie



Département des Sciences Biologiques

Année 2017/2018

N° d'enregistrement :

.....

Thèse pour l'obtention du Diplôme de Doctorat ès sciences

En Biologie

Thème :

*Activités anti-oxydante, antimicrobienne et antidiabétique de deux espèces spontanées utilisées dans le traitement du diabète dans la région de Ouargla : *Amodaucus leucotrichus* et *Anvillea radiata*.*

Présenté et soutenu publiquement par :

Alia TELLI

le 20/12/2017 devant le jury composé de :

<i>Qualité</i>	<i>Nom et prénom</i>	<i>Grade</i>	<i>Etablissement d'origine</i>
<i>Président</i>	<i>OULD EL HADJ M. D.</i>	<i>Professeur</i>	<i>Univ. Ouargla</i>
<i>Directrice</i>	<i>OULD EL HADJ-KHELIL A.</i>	<i>Professeur</i>	<i>Univ. Ouargla</i>
<i>Co-directrice</i>	<i>ESNAULT M.-A.</i>	<i>Professeur</i>	<i>Université Rennes 1</i>
<i>Examineur</i>	<i>SIBOUKEUR O.E.K.</i>	<i>Professeur</i>	<i>Univ. Ouargla</i>
<i>Examineur</i>	<i>BOURAS N.</i>	<i>Professeur</i>	<i>Univ. Ghardaïa</i>
<i>Examineur</i>	<i>AOUICHAT-BOUGUERRA S.</i>	<i>Professeur</i>	<i>USTHB Alger</i>

“Tout ce que je sais, c’est que je ne sais rien”

Socrate

A ma très chère mère

A la mémoire de mon père

Remerciements

En premier lieu, je remercie ALLAH « Tout puissant » d'avoir m'accordé la force, la patience et le courage de réaliser ce modeste travail.

Je remercie chaleureusement mes directrices de thèse, le Professeur OULD EL HADJ-KHELIL Aminata (Université Kasdi Merbah-Ouargla, Algérie) et le Professeur ESNAULT Marie-Andrée (Université Rennes 1, France) qui m'a laissé toute la liberté nécessaire à l'accomplissement de mes travaux. J'espère que cette thèse sera un remerciement suffisant au soutien et à la confiance dont elles ont fait preuve à mon égard. J'apprécie beaucoup leurs compétences à la fois professionnelles et humaines. Je tiens aussi à vous remercier de m'avoir supporté et pour votre compréhension et vos conseils précieux.

J'ai la chance et l'honneur de travailler durant les années de post graduation (Magister et Doctorat) au sein de l'équipe des plantes médicinales, Laboratoire de Protection des Ecosystèmes en Zones Arides et Semi arides, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Kasdi Merbah-Ouargla. A l'occasion, je tiens à remercier vivement le directeur de ce Laboratoire OULD EL HADJ Mohammed Didi pour son soutien, ses conseils, sa compréhension et pour avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Je vous remercie infiniment.

Ma profonde gratitude va à Madame SIBOUKEUR O.E.K., Professeur au Département de Biologie à la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de l'Université Kasdi Merbah-Ouargla, qui m'a fait l'honneur d'être présente dans le jury de ma thèse.

Je tiens à remercier très sincèrement Monsieur BOURAS N., Professeur au Département de Biologie à la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre de l'Université de Ghardaïa, pour avoir accepté d'être examinateur de ce travail. Je vous remercie aussi pour votre grande gentillesse et votre disponibilité.

Mes vifs remerciements vont à Madame AOUICHAT-BOUGUERRA S., Professeur et responsable du laboratoire de la Physiopathologie Cellulaire et Moléculaire à l'Institut des

Sciences Naturelles de l'Université des Sciences Technologiques Houari Boumediene-Alger (USTHB), pour votre aide, votre disponibilité, vos conseils et aussi pour me faire l'honneur d'examiner ce travail.

Je présente mes remerciements les plus sincères à Monsieur SADINE Salah Eddine, Maître assistant A à la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de l'Université de Ghardaïa, pour sa collaboration et son aide dans la réalisation de ce travail. Sans son aide, un des principaux axes de ce travail ne peut pas voir la lumière, merci beaucoup.

J'exprime ma gratitude à Monsieur KRIMAT Mohammed, Maître assistant A et responsable des laboratoires pédagogiques à la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre de l'Université de Ghardaïa, pour sa disponibilité et son aide.

J'adresse mes remerciements les plus vifs aussi à Monsieur BEN DAOUDI S.M.K., délégué commercial en SIALCHIM à Tlemcen, à Monsieur ATEK M.E., chef de produit HHI (Human Health Information) à Alger, et à Madame KIROUR S., responsable de BIOPURE des produits pharmaceutiques à Ouargla, pour leur gentillesse, leur disponibilité et leur aide.

Mes remerciements vont également aux DAREM Sabrine, ROUIDJI Ishak et ZERGAT Moumin pour leur humeur, amitié, soutien et leur aide dans la récolte des plantes. Merci infiniment mes amis.

Ma gratitude va aussi Noureddine, Hicham, Ali, Ahlem, Cheikh et Meriem, personnels de laboratoires pédagogiques de l'Université de Ghardaïa, pour leur aide, leur patience et leur gentillesse.

Je remercie aussi monsieur ABOUELKACEM Mohammed, membre dans le Laboratoire d'analyse Médicales « Al Amal » Ouargla pour son soutien et son aide.

Mes remerciements vont aussi à Monsieur AMMI SAID M., responsable du laboratoire d'analyse médicale « IBN ROCHD », et à Monsieur REFFIS M. pour leur aide.

Mes remerciements s'adressent également aux personnels de la Maison du Diabète et l'Hôpital Mohammed BOUDIAF et en particulier les personnels de services de l'anatomo-pathologie et de l'archive pour leur aide.

J'exprime ma vive reconnaissance à M^{me} Khawla BENCHERKIF-TELLI qui m'a aidé beaucoup durant la réalisation de ce travail. Merci beaucoup chère cousine.

Je tiens aussi à remercier les patients diabétiques, les herboristes, en particulier Bachir, et les tradipraticiens de la wilaya de Ouargla pour leur participation dans la réalisation de l'enquête ethnobotanique.

Enfin, plus qu'un remerciement, je dédie ce travail à ma famille, sans laquelle ce projet n'aurait jamais pu être mené jusqu'au bout.

Alia TELLI

Activités anti-oxydante, antimicrobienne et antidiabétique de deux espèces spontanées utilisées dans le traitement du diabète dans la région de Ouargla : *Amodaucus leucotrichus* et *Anvillea radiata*.

Résumé:

La présente étude vise à évaluer l'activité hypoglycémiant de deux plantes médicinales parmi les 67 espèces spontanées et cultivées utilisées dans le traitement du diabète de type 2 dans la région de Ouargla. Il s'agit d'*Amodaucus leucotrichus* (Apiaceae) et d'*Anvillea radiata* (Asteraceae). L'extraction des principes actifs a été réalisée selon les modes traditionnels de préparation (décoction, infusion, macération et macération acide). L'hexane a remplacé l'huile d'olive utilisée traditionnellement, afin d'éviter les interférents dus à la présence de cette dernière. L'analyse qualitative des différents extraits a mis en évidence la présence des polyphénols, des flavonoïdes, des tanins, des saponines, des glycosides, des stéroïdes et des terpénoïdes. Les analyses ont également révélé la richesse de la macération aqueuse des graines d'*Amodaucus leucotrichus* en protéines ($23,33 \pm 1,39$ mg/g) et l'infusion de cette espèce en sucres totaux ($81,58 \pm 6,03$ mg/g). Les teneurs les plus élevées en polyphénols totaux et en flavonoïdes sont de $87,64 \pm 7,98$ mg EAG/g et $61,56 \pm 5,85$ mg ER/g respectivement. Ces teneurs sont enregistrées pour l'infusion d'*Anvillea radiata*. La décoction de cette dernière est la plus riche en acides phénols ($3061,13 \pm 165,04$ µg EAC/g) et en tanins hydrolysables ($17,01 \pm 0,57$ mg ET/g). Les alcaloïdes, mis en évidence uniquement chez cette espèce, sont particulièrement présents dans les extraits de la macération acide ($721,85 \pm 74,70$ µg EA/g) et la macération à l'hexane ($497,77 \pm 19,25$ µg EA/g). L'activité anti-oxydante est évaluée par plusieurs tests à savoir l'inhibition de l'acide 2,2'-azino-bis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique) (ABTS), le piégeage du radical 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH), le pouvoir réducteur de fer (FRAP), le piégeage du radical hydroxyle (OH[·]), le piégeage de H₂O₂ et le blanchissement du β-carotène. L'infusion d'*Amodaucus leucotrichus* et la décoction d'*Anvillea radiata* ont souvent le pouvoir antioxydant le plus important exprimé en µM ET/g et en CI₅₀ et CE₅₀. La valeur de CI₅₀ la plus faible ($207,78 \pm 26,67$ µg/ml), en piégeant le DPPH[·], est obtenue par l'infusion d'*Amodaucus leucotrichus*. La meilleure activité, en comparaison avec l'antioxydant de synthèse, est obtenue en réduisant le fer avec CE₅₀ de $22,51 \pm 2,95$ µg/ml et en inhibant le radical OH[·] avec CI₅₀ de $24,59 \pm 2,85$ µg/ml pour la décoction d'*Anvillea radiata*. La majorité des extraits des espèces étudiées ont la capacité de protéger les globules rouges contre à l'attaque radicalaire par le 2,2'-Azobis(2-amidinopropane) dihydrochloride (AAPH). L'activité antimicrobienne évaluée par la méthode de diffusion en milieu solide et par micro-dilution en milieu liquide varie en fonction des extraits, des espèces et des souches testées. La décoction et l'infusion de ces deux espèces sont actifs sur *Candida albicans* et les bactéries Gram+ (13-21 mm). Les autres extraits aqueux en sont totalement inactifs. L'extrait à l'hexane d'*Anvillea radiata* a la meilleure activité inhibitrice de la majorité des souches testées avec des valeurs de CMI allant de $0,07 \pm 0,00$ mg/ml (*Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa*) à $0,51 \pm 0,03$ mg/ml (*Staphylococcus aureus*). L'étude toxicologique des extraits aqueux (décoction et infusion) d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* effectuée *in vivo* sur les animaux a révélé que les extraits aqueux obtenus par décoction et par infusion des deux espèces étudiées ne sont pas toxiques même à une concentration égale à 5000 mg/kg. Cependant, les extraits aqueux d'*Anvillea radiata* semblent avoir un effet sédatif à une concentration supérieure à 2000 mg/kg. L'étude *in vitro* de la toxicité des extraits aqueux montre que l'activité hémolytique de ces extraits à 10 mg/ml est inférieure à 5%. L'infusion d'*Amodaucus leucotrichus* et la décoction d'*Anvillea radiata* ont exhibé une activité antidiabétique par leur capacité à inhiber l'α-amylase et la lipase (*in vitro*) et à réduire le taux du glucose et des triglycérides sanguins (*in vivo*). Ces préparations ont

également amélioré la tolérance au glucose et l'activité des enzymes anti-oxydantes hépatiques (superoxyde dismutase et glutathion réductase) et diminué le taux de malonedialdéhyde (MDA). Une forte corrélation entre les activités biologiques des extraits des deux plantes et leurs teneurs en différents métabolites dosés a été démontrée. La richesse des taxons étudiés en métabolites secondaires contribuant aux différentes activités biologiques exhibées par leurs extraits aqueux les rend prometteur à la découverte de nouveaux remèdes hypoglycémians.

Mots clés : *Amodaucus leucotrichus*, *Anvillea radiata*, activité anti-oxydante, activité antimicrobienne, toxicité, activité antidiabétique.

Antioxidant, antimicrobial and antidiabetic activity of tow wild plants used in the treatment of diabetes in Ouargla region: *Amodaucus leucotrichus* et *Anvillea radiata*.

Abstract:

The present study aims to evaluate the hypoglycemic activity of two medicinal plants among the 67 wild and cultivated species used in the treatment of type 2 diabetes in the region of Ouargla. These are *Amodaucus leucotrichus* (Apiaceae) and *Anvillea radiata* (Asteraceae). The extraction of the active substances was carried out according to the traditional methods of preparation (decoction, infusion, maceration and acid maceration). Hexane replaced the olive oil in the traditional preparation to avoid interfering due to the presence of olive oil. The qualitative analysis of the various extracts revealed the presence of polyphenols, flavonoids, tannins, saponins, glycosides, steroids and terpenoids. The analysis revealed also that the aqueous maceration of *Amodaucus leucotrichus* seeds was the richest in protein (23.33 ± 1.39 mg/g) and the infusion of this species in total sugars (81.58 ± 6.03 mg/g). The highest levels of total polyphenols and flavonoids were 87.64 ± 7.98 mg GAE/g and 61.56 ± 5.85 mg RE/g respectively. These contents are recorded for the infusion of *Anvillea radiata*. The decoction of the latter is the richest in phenolic acids (3061.13 ± 165.04 μ g CAE/g) and hydrolysable tannins (17.01 ± 0.57 mg TAE/g). The alkaloids found in this species are particularly present in acid maceration (721.85 ± 74.70 μ g AE/g) and maceration with hexane (497.77 ± 19.25 μ g AE/g) extracts. The antioxidant activity is evaluated by several tests like the inhibition of 2,2'-azino-bis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonic) acid (ABTS), scavenging of 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl radical (DPPH), iron reducing power (FRAP), hydroxyl radical scavenging (OH \cdot), H $_2$ O $_2$ scavenging and β -carotene bleaching assays. The infusion of *Amodaucus leucotrichus* and the decoction of *Anvillea radiata* often have the most important antioxidant power expressed in μ M TE/g, in IC $_{50}$ and EC $_{50}$. The lowest IC $_{50}$ value (207.78 ± 26.67 μ g/ml), by DPPH \cdot radical scavenging, is obtained with the infusion of *Amodaucus leucotrichus*. The best activity, compared to the synthesis antioxidant, is obtained by reducing iron with EC $_{50}$ value of 22.51 ± 2.95 μ g/ml and by inhibiting the OH \cdot radical with IC $_{50}$ of 24.59 ± 2.85 μ g/ml for the decoction of *Anvillea radiata*. The majority of the studied species extracts have the capacity to protect the red blood cells from the 2,2'-Azobis(2-amidinopropane) dihydrochloride (AAPH) radical attack. The antimicrobial activity evaluated by the diffusion method in solid and by micro-dilution in liquid media varies according to the extracts, the species and the tested strains. The decoction and the infusion of these two species were active against *Candida albicans* and Gram+ bacteria (13-21 mm). The others aqueous extracts were completely inactive. The hexane extract of *Anvillea radiata* has the best inhibitory activity of the majority of tested strains with MIC values ranging from 0.07 ± 0.00 mg/ml (*Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*) to 0.51 ± 0.03 mg / ml (*Staphylococcus aureus*). The toxicological study of *Amodaucus leucotrichus* and *Anvillea radiata* aqueous extracts (decoction and infusion) carried out *in vivo* on animals revealed that the aqueous obtained by decoction and infusion of the two studied species were not toxic even at a concentration of 5000 mg/kg. However, *Anvillea radiata* aqueous extracts seem to have a sedative effect in a concentration greater than 2000 mg/ml. The *in vitro* toxicity study of the aqueous extracts showed that the hemolytic activity of these extracts is less than 5% at 10 mg/ml. the infusion of *Amodaucus leucotrichus* and the decoction of *Anvillea radiata* exhibited anti-diabetic activity by their ability to inhibit α -amylase and lipase (*in vitro*) and to reduce blood glucose and triglycerides levels (*in vivo*). Also, these preparations improved the glucose tolerance and the activity of hepatic antioxidant enzymes (superoxide dismutase and glutathione reductase) and decreased the level of malondialdehyde (MDA). A

strong correlation between the biological activities of the two plants extracts and their contents in different metabolites has been demonstrated. The richness of the taxa studied in secondary metabolites contributing to the various biological activities exhibited by their aqueous extracts makes them promising to discover new hypoglycemic remedies.

Key words: *Amodaucus leucotrichus*, *Anvillea radiata*, antioxidant activity, antimicrobial activity, toxicity, anti-diabetic activity.

الأنشطة المضادة للأوكسدة، للجراثيم و للسكري لنوعين من النباتات النلقائية المستخدمة في علاج السكري في منطقة ورقلة: *radiata Anvillea* و *leucotrichus Ammodaucus*

الملخص:

تهدف الدراسة الحالية إلى تقييم النشاط المخفض لسكر الدم لنبتتين طبيبتين من بين 67 نوعا عفويا ومزروعا تستخدم في علاج داء السكري من النوع الثاني في منطقة ورقلة. و هذين النوعين هما *leucotrichus Ammodaucus* (Apiaceae) و *radiata Anvillea* (Asteraceae). و قد تم استخلاص المكونات النشطة وفقا للطرق التقليدية للتحضير (مغلي، منقوع في ماء مغلي، منقوع في ماء، و منقوع في ماء حامض). وقد حل الهيكسان محل زيت الزيتون المستخدم تقليديا، من أجل تجنب التداخلات بسبب وجود هذا الأخير. كشف التحليل النوعي لمختلف المستخلصات وجود البوليفينول، الفلافونويد، العفص، الصابونين، الجليغوسيدات، الستيرويد و التربنويد. كشف التحليل أيضا غنى المنقوع المائي لبذور *leucotrichus Ammodaucus* بالبروتين (1.39 ± 23.33 ملغ/غ) و غنى منقوعها في الماء المغلي بالسكريات الكلية (6.03 ± 81.58 ملغ/غ). أعلى مستويات للبوليفينول الكلي و الفلافونويد هي على التوالي 7.98 ± 87.58 ملغ/EAG و 61.56 ± 5.85 ملغ/ER سجلت لمنقوع الماء المغلي ل *radiata Anvillea*. مغلى هذا النوع هو الأكثر غنى بأحماض الفينول (165.04 ± 3061.13 ميكروغرام EAC/غ) و العفص (0.57 ± 17.01 ملغ/EAT/غ). القلويدات التي اثبت وجودها في هذا النوع بكميات معتبرة خاصة في مستخلصي النقع الحمضي (74.70 ± 721.85 ميكروغرام EA/غ) و الهكسان (19.25 ± 497.77 ميكروغرام EA/غ). تم تقييم النشاط المضاد للأوكسدة بواسطة عدة اختبارات وهي تثبيط جذر *acide* (ABTS) ($2,2$ -diphenyl-1- محاصرة جذر $2,2'$ -azino-bis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique)، محاصرة جذر *picrylhydrazyl* (DPPH)، القدرة الارجاعية للحديد (FRAP)، محاصرة جذر الهيدروكسيل (OH^\cdot)، محاصرة H_2O_2 وتبييض β كاروتين. منقوع الماء المغلي ل *leucotrichus Ammodaucus* و مغلي *radiata Anvillea* يتميزان غالبا بقدرة مضادة للأوكسدة جد مهمة معبر عنها ب $\mu\text{T ME/g}$ و بقيم CI_{50} و CE_{50} . اصغر قيم CI_{50} (207.78 ± 26.67) سجلت لمنقوع الماء المغلي ل *leucotrichus Ammodaucus* في محاصرته ل DPPH. مقارنة مع مضادات الاكسدة الاصطناعية، مغلى *radiata Anvillea* أظهر أفضل نشاط مرجع للحديد بقيمة CE_{50} مساوية ل 2.95 ± 22.51 ميكروغرام/مل و مثبت للجذر OH^\cdot مع CI_{50} مقدرة ب 2.85 ± 24.59 ميكروغرام/مل. غالبية مستخلصات النوعين المدروسين لديهم القدرة على حماية الكريات الحمراء ضد هجوم الجذر الحر APPH. يختلف النشاط المضاد للميكروبات المقيم بطريقة الانتشار في الوسط الصلب و طريقة التخفيف الجزئي في الوسط السائل وفقا للمستخلصات، لنوع النبات و للسلالة المختبرة. المغلي و المنقوع في الماء المغلي للنوعين المدروسين أظهر نشاطا على *albicans andidaC* و البكتيريا + ramG (13-21mm). المستخلصات المائية الاخرى غير نشطة كليا. مستخلص الهكسان ل *radiata Anvillea* يمتلك أفضل نشاط مثبط لغالبية السلالات المختبرة بقيم ل CMI بين 0.00 ± 0.07 ملغ/مل (*pneumoniae*) و *Klebsiella ruginosa Pseudomonasae* و (0.03 ± 0.51 ملغ/مل) (*aureus Staphylococcus*). دراسة سمية المستخلصات المائية (المغلي و المنقوع في الماء المغلي) لكل من *leucotrichus Ammodaucus* و *radiata Anvillea* تمت *vivo in* على الحيوانات ابنت عدم سمية المستخلصات المائية المحصل عليها عن طريق المغلي و المنقوع في الماء المغلي لهذين النوعين حتى في تركيز مساو ل 5000 ملغ/كغ. غير أن المستخلصات المائية ل *radiata Anvillea* يبدو أن لها تأثير مهدئ في تركيز أكبر من 2000 ملغ/كغ. دراسة سمية المستخلصات المائية *itrov ni* بين أن نشاط انحلال الدم لهذه

المستخلصات أقل من 5% في تركيز 10 ملغ/مل. المنقوع في الماء المغلي ل *leucotrichus Ammodaucus* و المغلي ل *radiata Anvillea* أظهر نشاطا مضادا للسكري وذلك بقدرتها على تثبيط الفا اميلاز و ليباز (*in vitro*) وبتخفيض مستوى السكر و الدهون الثلاثية في الدم (*in vivo*). هذه المستخلصات حسنت تحمل الجلوكوز و نشاط الانزيمات المضادة للاكسدة للكبد (*superoxyde dismutase et glutathion réductase*) و خفضت ايضا تركيز مالونديألدهيد (MDA). هناك ارتباط قوي تم اثباته بين الانشطة البيولوجية و كميات مختلف المركبات الايضية للنوعين المدروسين. غنى الأصناف المدروسة بالمركبات الايضية الثانوية المساهمة في الأنشطة البيولوجية المختلفة التي أظهرتها مستخلصاتها المائية يجعلها واعدة لاكتشاف علاجات جديدة لمرض سكر الدم.

الكلمات المفتاحية: *radiata Anvillea*، *leucotrichus Ammodaucus*، النشاط المضاد للأكسدة، النشاط المضاد للميكروبات، سمية، نشاط مضاد للسكري.

Table de matières

Table de matières

Liste des figures.....	i
Liste des photos.....	v
Liste des tableaux.....	vii
Liste des abréviations.....	ix
Introduction	01
Chapitre I- Diabète sucré et son traitement par les plantes : état de l’art.....	04
1.1. Historique et épidémiologie du diabète.....	04
1.2. Régulation de la glycémie et action de l’insuline.....	06
1.3. Définition et classification du diabète.....	12
1.4. Etiologie, physiopathologie et complication du diabète.....	14
1.5. Diagnostic et traitement du diabète.....	17
1.6. Phytothérapie du diabète.....	21
Chapitre II-Matériel et méthodes.....	42
2.1. Enquête ethnobotanique.....	42
2.2. Matériel végétal.....	42
2.2.1. Choix des plantes.....	42
2.2.2. Systématique, description et utilisation médicinale.....	43
2.2.3. Récolte du matériel végétal.....	46
2.3. Matériel animal.....	47
2.4. Matériel microbien.....	47
2.5. Méthodes.....	47
2.5.1. Préparation des extraits.....	47
2.5.1.1. Décoction.....	47
2.5.1.2. Infusion.....	47
2.5.1.3. Macération.....	48
2.5.1.4. Conservation des différents extraits.....	48
2.5.2. Criblage phytochimique des extraits..... ;	48
2.5.2.1. Protéines.....	49
2.5.2.2. Sucres réducteurs.....	49
2.5.2.3. Phénols et tanins.....	49
2.5.2.4. Flavonoïdes.....	49
2.5.2.5. Saponines.....	49

2.5.2.6. Glycosides.....	49
2.5.2.7. Stéroïdes.....	50
2.5.2.8. Terpénoïdes.....	50
2.5.2.9. Alcaloïdes.....	50
2.5.3. Quantification des métabolites.....	50
2.5.3.1. Métabolites primaires.....	50
a. Dosage des protéines.....	50
b. Dosage des sucres totaux.....	51
2.5.3.2. Métabolites secondaires.....	51
a. Dosage des polyphénols totaux.....	51
b. Dosage des flavonoïdes.....	51
c. Dosage des acides-phénols.....	52
d. Dosage des tanins condensés ou proanthocyanidines.....	52
e. Dosage des tanins hydrolysables.....	53
f. Dosage des alcaloïdes.....	53
2.5.4. Evaluation de certaines activités biologiques.....	54
2.5.4.1. Activité anti-oxydante.....	53
a. Méthode à l'ABTS.....	54
b. Piégeage du radical de DPPH [*]	55
c. Pouvoir réducteur de fer (FRAP).....	56
d. Piégeage du radical hydroxyle (OH [*]).....	56
e. Piégeage de peroxyde d'hydrogène (H ₂ O ₂).....	58
f. Test de blanchissement du β-carotène.....	58
g. Activité antihémolytique.....	59
2.5.4.2. Activité antimicrobienne.....	60
a. Méthode de diffusion sur milieu gélosé.....	60
b. Méthode de micro-dilution.....	60
2.5.5. Etude de la toxicité des plantes choisies.....	61
2.5.5.1. Sur les animaux.....	61
a. Toxicité aiguë.....	61
b. Toxicité subchronique.....	63
2.5.5.2. Activité hémolytique.....	64
2.5.6. Activité antidiabétique <i>in vitro</i>	65

a. Inhibition de l' α -amylase.....	65
b. Inhibition de la lipase.....	65
2.5.7. Activité antidiabétique <i>in vivo</i>	66
2.6. Analyses statistiques.....	69
Chapitre III-Résultats et discussions.....	70
3.1. Données ethnobotaniques sur les plantes utilisées dans le traitement du diabète de type 2 dans la région sud est Algérien.....	71
3.2. Analyses phytochimiques.....	81
3.2.1. Criblage phytochimique.....	81
3.2.2. Rendement d'extraction.....	83
3.2.3. Quantification de certains métabolites.....	86
3.2.3.1. Métabolites primaires.....	86
a. Teneur en protéines.....	86
b. Teneur en sucres totaux.....	88
3.2.3.2. Métabolites secondaires.....	91
a. Teneur en polyphénols totaux.....	91
b. Teneur en flavonoïdes.....	94
c. Teneur en acides phénols.....	98
d. Teneur en tanins condensés.....	100
e. Teneur en tanins hydrolysables.....	104
f. Teneur en alcaloïdes.....	107
3.3. Activités biologiques.....	108
3.3.1. Activité anti-oxydante.....	108
a. Piégeage du radical de l'ABTS.....	108
b. Piégeage du radical DPPH.....	111
c. Pouvoir réducteur du fer (FRAP).....	115
d. Piégeage du radical d'hydroxyle.....	118
e. Piégeage de peroxyde d'hydrogène.....	121
f. Inhibition de blanchissement du β -carotène.....	124
3.3.1.1. Discussion.....	133
g. Activité anti-oxydante <i>in vivo</i> : Activité anti-hémolytique	133
3.3.2. Activité antimicrobienne.....	139
a. Par diffusion sur milieu gélosé.....	139

b. Par micro-dilution sur milieu liquide (détermination de CMI).....	141
3.4. Etude toxicologique.....	143
3.4.1. Toxicité aiguë des extraits aqueux (décoction et infusion) d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> et d' <i>Anvillea radiata</i> sur les souris.....	143
3.4.2. Toxicité subchronique.....	147
3.4.3. Activité hémolytique.....	158
3.5. Activité antidiabétique.....	160
3.5.1. Activité antidiabétique <i>in vitro</i>.....	160
3.5.1.1. Effet inhibiteur sur l' α -amylase.....	160
3.5.1.2. Effet inhibiteur sur la lipase.....	164
3.5.2. Activité antidiabétique <i>in vivo</i>.....	167
3.5.2.1. Effet de l'infusion d' <i>A. leucotrichus</i> et de la décoction d' <i>A. radiata</i> sur le poids des souris.....	167
3.5.2.2. Effet de l'infusion d' <i>A. leucotrichus</i> et de la décoction d' <i>A. radiata</i> sur paramètres biochimiques sanguins.....	169
3.5.2.3. Effet de l'infusion d' <i>A. leucotrichus</i> et de la décoction d' <i>A. radiata</i> sur la tolérance au glucose chez les souris.....	172
3.5.2.4. Effet de l'infusion d' <i>A. leucotrichus</i> et de la décoction d' <i>A. radiata</i> sur le taux de l'hémoglobine glyquée (HbA _{1C}).....	174
3.5.2.5. Effet de l'infusion d' <i>A. leucotrichus</i> et de la décoction d' <i>A. radiata</i> sur le système antioxydant du foie.....	175
a. Effet sur la peroxydation des lipides.....	175
b. Effet sur l'activité de la superoxyde dismutase (SOD) et la glutathion réductase (GR).....	177
2.5.2.7. Effet de l'infusion d' <i>A. leucotrichus</i> et de la décoction d' <i>A. radiata</i> sur les paramètres histologiques.....	179
a. Effet sur le pancréas.....	179
b. Effet sur le foie.....	181
Conclusion et perspectives.....	183
Références bibliographiques.....	187
Annexes.....	215

Liste des figures

N°	Titre	Page
1	Représentation schématique de la structure du récepteur de l'insuline (Clauser, 1988)	10
2	Principales voies de transmission du signal insuline (Roques et Pinget, 1996)	10
3	Voie de signalisation du glucagon dans les cellules hépatiques (Jiang et Zhang, 2003)	11
4	Gènes du CMH ou HLA sur le chromosome 6 confèrent près de 50% de la susceptibilité génétique au diabète de type 1 (Mehers et Gillespie, 2008)	14
5	Schéma représente l'activation des lymphocytes T CD4 par le peptide de proinsuline chez les patients diabétiques de type 1 (Mehers et Gillespie, 2008)	15
6	Physiopathologie du diabète type 2 (Idelman et Verdeti, 2000)	15
7	Structure de l'ABTS et de son radical cation ABTS ^{•+} (Moore et Yu, 2008)	54
8	Structure du radical DPPH [•] et DPPH réduit (Alam <i>et al.</i> , 2013).	55
9	Structure 2,4,6-Tris(2-pyridyl)-1,3,5-triazine ferrique et ferrux (Prior <i>et al.</i> , 2005)	56
10	Chromogène formé par condensation de MDA et TBA (Antolovich <i>et al.</i> , 2002)	57
11	Représentation schématique de la méthode de micro-dilution	61
12	Répartition des espèces recensées dans la région de Ouargla selon la famille botanique.	78
13	Fréquence d'utilisation des différentes parties des plantes médicinales dans la préparation des remèdes dans la région de Ouargla.	80
14	Fréquence des méthodes de préparations des plantes médicinales utilisées dans la région de Ouargla.	80
15	Rendement d'extraction des différents extraits d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> .	83
16	Rendement d'extraction des différents extraits d' <i>Anvillea radiata</i> .	84
17	Teneur en protéines des différents extraits d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> .	86
18	Teneur en protéines des différents extraits d' <i>Anvillea radiata</i> .	87
19	Teneur en sucres totaux des différents extraits d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> .	89
20	Teneur en sucres totaux des différents extraits d' <i>Anvillea radiata</i> .	89
21	Teneur en polyphénols totaux des différents extraits d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> .	91
22	Teneur en polyphénols totaux des différents extraits d' <i>Anvillea radiata</i> .	92
23	Teneur en flavonoïdes des différents extraits d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> .	95
24	Teneur en flavonoïdes des différents extraits d' <i>Anvillea radiata</i> .	96
25	Teneur en acides phénols des différents extraits d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> .	98
26	Teneur en acides phénols des différents extraits d' <i>Anvillea radiata</i> .	99
27	Teneur en tanins condensés ou proanthocyanidines des différents extraits d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> selon la méthode de vanilline-HCl.	101

28	Teneur en tanins condensés ou proanthocyanidines des différents extraits d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> selon la méthode de butanol-HCl.	101
29	Teneur en tanins condensés ou proanthocyanidines des différents extraits d' <i>Anvillea radiata</i> déterminée selon la méthode de vanilline-HCl.	102
30	Teneur tanins condensés ou proanthocyanidines des différents extraits d' <i>Anvillea radiata</i> selon la méthode de butanol-HCl.	102
31	Teneur en tanins hydrolysables des différents extraits d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> .	105
32	Teneur en tanins hydrolysables des différents extraits d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> .	105
33	Teneur en alcaloïdes des différents extraits d' <i>Anvillea radiata</i> .	107
34	Activité anti-oxydante des différents extraits d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> déterminée par le test ABTS ($\mu\text{M ET/g}$).	108
35	Activité anti-oxydante des différents extraits d' <i>Anvillea radiata</i> déterminée par le test ABTS ($\mu\text{M ET/g}$).	108
36	Activité anti-oxydante des différents extraits d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> déterminée par le test DPPH ($\mu\text{M ET/g}$).	112
37	Activité anti-oxydante des différents extraits d' <i>Anvillea radiata</i> déterminée par le test DPPH ($\mu\text{M ET/g}$).	112
38	Activité anti-oxydante des différents extraits d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> déterminée par le test FRAP ($\mu\text{M ET/g}$).	115
39	Activité anti-oxydante des différents extraits d' <i>Anvillea radiata</i> déterminée par le test FRAP ($\mu\text{M ET/g}$).	115
40	Pourcentage d'Inhibition du radical hydroxyle par différents extraits d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> .	118
41	Pourcentage d'Inhibition du radical hydroxyle par différents extraits d' <i>Anvillea radiata</i> .	118
42	Pourcentage d'Inhibition de peroxyde d'hydrogène par différents extraits d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> .	121
43	Pourcentage d'Inhibition de peroxyde d'hydrogène par différents extraits d' <i>Anvillea radiata</i> .	121
44	Cinétique de l'inhibition de blanchissement du β -carotène par les extraits de la population ECoM d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> .	125
45	Cinétique de l'inhibition de blanchissement du β -carotène par les extraits de la population ECoOM d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> .	125
46	Cinétique de l'inhibition de blanchissement du β -carotène par les extraits de la population ECoB d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> .	125
47	Cinétique de l'inhibition de blanchissement du β -carotène par les extraits de la population ECoG d' <i>Anvillea radiata</i> .	125
48	Cinétique de l'inhibition de blanchissement du β -carotène par les extraits de la population ECoON d' <i>Anvillea radiata</i> .	126
49	Cinétique de l'inhibition de blanchissement du β -carotène par les extraits de la population ECoCS d' <i>Anvillea radiata</i> .	126
50	Pourcentage d'inhibition de blanchissement du β -carotène par différents extraits d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> .	126

51	Pourcentage d'inhibition de blanchissement du β -carotène par différents extraits d' <i>Anvillea radiata</i> .	126
52	Inhibition de la croissance de <i>Staphylococcus aureus</i> par différentes concentrations des extraits d'hexane d' <i>A. leucotrichus</i> et d' <i>A. radiata</i> . AB : antibiotique	142
53	Inhibition de la croissance de <i>Candida albicans</i> par différentes concentrations des extraits d'hexane d' <i>A. leucotrichus</i> et d' <i>A. radiata</i> . AB : antibiotique	142
54	Effet de traitement subchronique par l'extrait de la décoction d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> sur le poids des souris. ** : P<0,01	147
55	Effet de traitement subchronique par l'extrait de l'infusion d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> sur le poids des souris. ** : P<0,01	147
56	Effet de traitement subchronique par l'extrait de la décoction d' <i>Anvillea radiata</i> sur le poids des souris. ** : P<0,01.	148
57	Effet de traitement subchronique par l'extrait de l'infusion d' <i>Anvillea radiata</i> sur le poids des souris. ** : P<0,01.	148
58	Pourcentages d'inhibition de l' α -amylase par différents extraits d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> .	160
59	Pourcentages d'inhibition de l' α -amylase par différents extraits d' <i>Anvillea radiata</i> .	160
60	Pourcentages d'inhibition de la lipase par différents extraits d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> .	164
61	Pourcentages d'inhibition de la lipase par différents extraits d' <i>Anvillea radiata</i> .	164
62	Variation du poids moyen des souris durant 28 jours du traitement par l'extrait aqueux préparé par infusion d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> .	167
63	Variation du poids moyen des souris durant 28 jours du traitement par l'extrait aqueux préparé par décoction d' <i>Anvillea radiata</i> .	168
64	Evolution du taux de glucose sanguin en fonction du temps (test de la tolérance orale au glucose) des groupes traités par l'infusion d' <i>A. leucotrichus</i> .	172
	NS : non significatif ; * : P<0,05 ; ** : P<0,01 ; *** : P<0,001 (en comparaison avec le groupe témoin normal)	
65	Evolution du taux de glucose sanguin en fonction du temps (test de la tolérance orale au glucose) des groupes traités par la décoction d' <i>A. radiata</i> . NS : non significatif ; * : P<0,05 ; ** : P<0,01 ; *** : P<0,001 (en comparaison avec le groupe témoin normal)	173
66	Effet de l'infusion d' <i>A. leucotrichus</i> (IF AL) et la décoction d' <i>A. radiata</i> (DC AR) sur taux de l'HbA _{1C} . A : P<0,05 ; B : P<0,01 ; C : P<0,001 (en comparaison avec le groupe témoin diabétique).	174
67	Effet de l'infusion d' <i>A. leucotrichus</i> (If AL) et la décoction d' <i>A. radiata</i> (DC	176

- AR) sur le taux de MDA hépatique.
A : P<0,05 ; B : P<0,01 ; C : P<0,001 (en comparaison avec le groupe témoin diabétique).
- 68 Effet de l'infusion d'*A. leucotrichus* (If AL) et la décoction d'*A. radiata* (DC AR) sur l'activité de la superoxyde dismutase (SOD) hépatique. 177
A : P<0,05 ; B : P<0,01 ; C : P<0,001 (en comparaison avec le groupe témoin diabétique).
- 69 Effet de l'infusion d'*A. leucotrichus* (If AL) et la décoction d'*A. radiata* (DC AR) sur l'activité de la glutathion réductase (GR) hépatique. 178
GSSG : glutathion oxydé ; NS : non significatif ; A : P<0,05 ; B : P<0,01 ; C : P<0,001 (en comparaison avec le groupe témoin diabétique).

Liste des photos

N°	Titre	Page
1	Plante d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> dans son population (a et b), graines (c).	43
2	<i>Anvillea radiata</i> dans son population (a), séchée (b).	45
3	Injection intra-péritonéale de l'alloxane.	67
4	Glucomètre (ACCU-CHEK Performa Nano). 1 : auto-piqueur ; 2 : lecture de glycémie ; 3 : bandelettes.	68
5	Dispositif d'A1C Now ⁺ ® pour le dosage de l'hémoglobine glyquée.	70
6	Micrographie du cœur des souris traités avec différentes doses de la décoction d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> (x400). a : groupe témoin ; b : groupe traité avec 100 mg/kg ; c : groupe traité avec 400 mg/kg ; d : groupe traité avec 700 mg/kg ; e : groupe traité avec 1000 mg/kg ; f : groupe traité avec 1500 mg/kg.	151
7	Micrographie du foie des souris traités avec différentes doses de la décoction d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> (x400). A : groupe témoin ; b : groupe traité avec 100 mg/kg ; c : groupe traité avec 400 mg/kg ; d : groupe traité avec 700 mg/kg ; e : groupe traité avec 1000 mg/kg ; f : groupe traité avec 1500 mg/kg.	151
8	Micrographie du rein des souris traités avec différentes doses de la décoction d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> (x400). a : groupe témoin ; b : groupe traité avec 100 mg/kg ; c : groupe traité avec 400 mg/kg ; d : groupe traité avec 700 mg/kg ; e : groupe traité avec 1000 mg/kg ; f : groupe traité avec 1500 mg/kg ; G : glumérole.	151
9	Micrographie de l'estomac des souris traités avec différentes doses de la décoction d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> (x400). a : groupe témoin ; b : groupe traité avec 100 mg/kg ; c : groupe traité avec 400 mg/kg ; d : groupe traité avec 700 mg/kg ; e : groupe traité avec 1000 mg/kg ; f : groupe traité avec 1500 mg/kg.	152
10	Micrographie du cœur des souris traités avec différentes doses de l'infusion d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> (x400). a : groupe témoin ; b : groupe traité avec 100 mg/kg ; c : groupe traité avec 400 mg/kg ; d : groupe traité avec 700 mg/kg ; e : groupe traité avec 1000 mg/kg ; f : groupe traité avec 1500 mg/kg.	152
11	Micrographie du foie des souris traités avec différentes doses de l'infusion d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> (x400). A : groupe témoin ; b : groupe traité avec 100 mg/kg ; c : groupe traité avec 400 mg/kg ; d : groupe traité avec 700 mg/kg ; e : groupe traité avec 1000 mg/kg ; f : groupe traité avec 1500 mg/kg.	152
12	Micrographie du rein des souris traités avec différentes doses de l'infusion d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> (x400). a : groupe témoin ; b : groupe traité avec 100 mg/kg ; c : groupe traité avec 400 mg/kg ; d : groupe traité avec 700 mg/kg ; e : groupe traité avec 1000 mg/kg ; f : groupe traité avec 1500 mg/kg ; G : glumérole.	153
13	Micrographie de l'estomac des souris traités avec différentes doses de l'infusion d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> (x400). a : groupe témoin ; b : groupe traité avec 100 mg/kg ; c : groupe traité avec 400 mg/kg ; d : groupe traité avec 700 mg/kg ; e : groupe traité avec 1000 mg/kg ; f : groupe traité avec 1500 mg/kg.	153
14	Micrographie du cœur des souris traités avec différentes doses de la décoction	153

	d' <i>Anvillea radiata</i> (x400).	
	a : groupe témoin ; b : groupe traité avec 100 mg/kg ; c : groupe traité avec 400 mg/kg ; d : groupe traité avec 700 mg/kg ; e : groupe traité avec 1000 mg/kg ; f : groupe traité avec 1500 mg/kg.	
15	Micrographie du foie des souris traités avec différentes doses de la décoction d' <i>Anvillea radiata</i> (x400).	154
	A : groupe témoin ; b : groupe traité avec 100 mg/kg ; c : groupe traité avec 400 mg/kg ; d : groupe traité avec 700 mg/kg ; e : groupe traité avec 1000 mg/kg ; f : groupe traité avec 1500 mg/kg.	
16	Micrographie du rein des souris traités avec différentes doses de la décoction d' <i>Anvillea radiata</i> (x400).	154
	a : groupe témoin ; b : groupe traité avec 100 mg/kg ; c : groupe traité avec 400 mg/kg ; d : groupe traité avec 700 mg/kg ; e : groupe traité avec 1000 mg/kg ; f : groupe traité avec 1500 mg/kg ; G : glumérole.	
17	Micrographie de l'estomac des souris traités avec différentes doses de la décoction d' <i>Anvillea radiata</i> (x400).	154
	a : groupe témoin ; b : groupe traité avec 100 mg/kg ; c : groupe traité avec 400 mg/kg ; d : groupe traité avec 700 mg/kg ; e : groupe traité avec 1000 mg/kg ; f : groupe traité avec 1500 mg/kg.	
18	Micrographie du cœur des souris traités avec différentes doses de l'infusion d' <i>Anvillea radiata</i> (x400).	155
	a : groupe témoin ; b : groupe traité avec 100 mg/kg ; c : groupe traité avec 400 mg/kg ; d : groupe traité avec 700 mg/kg ; e : groupe traité avec 1000 mg/kg ; f : groupe traité avec 1500 mg/kg.	
19	Micrographie du foie des souris traités avec différentes doses de l'infusion d' <i>Anvillea radiata</i> (x400).	155
	A : groupe témoin ; b : groupe traité avec 100 mg/kg ; c : groupe traité avec 400 mg/kg ; d : groupe traité avec 700 mg/kg ; e : groupe traité avec 1000 mg/kg ; f : groupe traité avec 1500 mg/kg.	
20	Micrographie du rein des souris traités avec différentes doses de l'infusion d' <i>Anvillea radiata</i> (x400).	155
	a : groupe témoin ; b : groupe traité avec 100 mg/kg ; c : groupe traité avec 400 mg/kg ; d : groupe traité avec 700 mg/kg ; e : groupe traité avec 1000 mg/kg ; f : groupe traité avec 1500 mg/kg ; G : glumérole.	
21	Micrographie de l'estomac des souris traités avec différentes doses de l'infusion d' <i>Anvillea radiata</i> (x400).	156
	a : groupe témoin ; b : groupe traité avec 100 mg/kg ; c : groupe traité avec 400 mg/kg ; d : groupe traité avec 700 mg/kg ; e : groupe traité avec 1000 mg/kg ; f : groupe traité avec 1500 mg/kg.	
22	Micrographie du pancréas des souris de groupe témoin normal (x400).	180
23	Micrographie du pancréas des souris de groupe témoin diabétique non traité (x400).	180
24	Micrographie du pancréas des souris de groupe diabétique traité par la décoction d' <i>A. radiata</i> (700 mg/kg) (x400).	180
25	Micrographie du pancréas des souris de groupe diabétique traité par la décoction d' <i>A. radiata</i> (1000 mg/kg) (x400).	180
26	Micrographie du foie des souris de groupe témoin normal (x400).	182
27	Micrographie du foie des souris de groupe témoin diabétique non traité (x400).	182
28	Micrographie du foie des souris de groupe diabétique traité par la décoction d' <i>A. radiata</i> (700 mg/kg) (x400).	182
29	Micrographie du foie des souris de groupe diabétique traité par la décoction d' <i>A. radiata</i> (1000 mg/kg) (x400).	182

Liste des tableaux

N°	Titre	Page
1	Famille des transporteurs du glucose facilité et sodium-dépendant (Shah <i>et al.</i> , 2012).	7
2	Classification étiologique du diabète sucré selon ADA et OMS 1998 (Spinas et Lehmann, 2001).	13
3	Critères de diagnostic du diabète : avantages et inconvénients (Goldenberg et Punthakee, 2013).	19
4	Différentes classes des hypoglycémiantes oraux	22
5	Quelques molécules hypoglycémiantes identifiées d'origine végétale.	29
6	Calendrier de la récolte des différentes espèces.	46
7	Doses des extraits aqueux (décoction et infusion) d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> et d' <i>Anvillea radiata</i> administrées par voie orale aux souris pour évaluer la toxicité aiguë.	62
8	Doses des extraits aqueux (décoction et infusion) d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> et d' <i>Anvillea radiata</i> administrées par voie orale aux souris pour évaluer la toxicité subchronique.	63
9	Différents lots expérimentaux de souris utilisées pour évaluer l'activité antidiabétique de l'infusion d' <i>A. leucotrichus</i> et de la décoction d' <i>A. radiata</i> .	68
11	Plantes médicinales utilisées dans le traitement du diabète dans la wilaya de Ouargla (Telli <i>et al.</i> , 2016)	72
12	Résultats de criblage phytochimique des différents extraits d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> et d' <i>Anvillea radiata</i> .	81
13	CI ₅₀ (µg/ml) de test d'ABTS des différents extraits d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> .	110
14	CI ₅₀ (µg/ml) de test d'ABTS des différents extraits d' <i>Anvillea radiata</i> .	111
15	CI ₅₀ (µg/ml) du test DPPH des différents extraits d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> .	113
16	CI ₅₀ (µg/ml) du test de DPPH des différents extraits d' <i>Anvillea radiata</i> .	114
17	CE ₅₀ (µg/ml) du test FRAP des différents extraits d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> .	116
18	CE ₅₀ (µg/ml) du test FRAP des différents extraits d' <i>Anvillea radiata</i> .	117
19	CI ₅₀ (µg/ml) de piégeage du radical hydroxyle des différents extraits d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> .	119
20	CI ₅₀ (µg/ml) de piégeage du radical hydroxyle des différents extraits d' <i>Anvillea radiata</i> .	120
21	CI ₅₀ (µg/ml) de piégeage de H ₂ O ₂ des différents extraits d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> .	123
22	CI ₅₀ (µg/ml) de piégeage de H ₂ O ₂ des différents extraits d' <i>Anvillea radiata</i> .	123
23	CI ₅₀ (µg/ml) du test de blanchissement du β-carotène des différents extraits d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> .	128
24	CI ₅₀ (µg/ml) du test de blanchissement du β-carotène des différents extraits d' <i>Anvillea radiata</i> .	128
25	Pourcentage d'inhibition de l'hémolyse des globules rouges traités avec l'AAPH	134

	par les différents extraits d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> .	
26	CI ₅₀ d'inhibition de l'hémolyse des globules rouges traités avec l'AAPH par les différents extraits d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> .	135
27	Pourcentage d'inhibition de l'hémolyse des globules rouges traités avec l'AAPH par les différents extraits d' <i>Anvillea radiata</i> .	136
28	CI ₅₀ d'inhibition de l'hémolyse des globules rouges traités avec l'AAPH par les différents extraits d' <i>Anvillea radiata</i> .	137
29	Diamètres des zones d'inhibition (en mm) des différents extraits d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> et d' <i>Anvillea radiata</i> et de témoin	140
30	Diamètres des zones d'inhibition (en mm) des différents antibiotiques (témoin positif).	140
31	Concentration minimale inhibitrice (CMI) des extraits d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> et d' <i>Anvillea radiata</i> .	141
32	Effets des extraits aqueux d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> et <i>Anvillea radiata</i> administrés par voie orale aux souris.	144
33	Effet de l'administration orale des extraits aqueux d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> et d' <i>Anvillea radiata</i> sur quelques paramètres biochimiques des souris.	145
34	Effet de l'administration orale des extraits aqueux d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> et d' <i>Anvillea radiata</i> sur quelques paramètres biochimiques des souris.	149
35	Pourcentage de l'hémolyse des globules rouges humains par les extraits aqueux d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> et d' <i>Anvillea radiata</i> .	158
36	CI ₅₀ d'inhibition de l' α -amylase par différents extraits d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> , d' <i>Anvillea radiata</i> et l'acarbose.	161
37	CI ₅₀ d'inhibition de l' α -amylase par différents extraits d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> , d' <i>Anvillea radiata</i> et de l'acarbose.	165
38	Effet des extraits d' <i>Amodaucus leucotrichus</i> et d' <i>Anvillea radiata</i> sur les paramètres biochimiques du sang.	170

Liste des abréviations

μM ET/g : micromolaire équivalent Trolox par gramme.
ABTS : acide 2, 2 azinobis-(3-ethylbenzthiazoline)-6-sulphonique
ADA : *American Diabetes Association*
AFD: Association Française du Diabète
AL ECoB: *Amodaucus leucotrichus* récoltée dans la population 3 (Béchar)
AL ECoM : *Amodaucus leucotrichus* récoltée dans la population 1 (El Mansoura)
AL ECoOM: *Amodaucus leucotrichus* récoltée dans la population 2 (Oued Mya)
AMPc : Adénosine MonoPhosphate cyclique
AMPK : Adenosine monophosphate-Activated Protein Kinase
AR ECoCS: *Anvillea radiata* récoltée dans la population 3 (Chaab Sbaa)
AR ECoG: *Anvillea radiata* récoltée dans la population 1 (El Guerrara)
AR ECoON: *Anvillea radiata* récoltée dans la population 2 (Oued N'sa)
ASM: American Society for Microbiology
BHT : butyrylhydroxytulène.
CAT : Catalase
CE₅₀: concentration efficace 50%
CI₅₀: concentration inhibitrice de 50%
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CMI : Concentration Minimale Inhibitrice
DC : Décoction
DPPH : 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl
EA : équivalent d'atropine
EAC: équivalent d'acide caféique
EAG : équivalente d'acide gallique.
EAT : équivalent d'acide tannique
EC : équivalente de catéchine.
ECd : équivalent de cyanidine
ER : équivalent de rutine
ERK : Extracellular-signal Regulated Kinases
FAO : Food and Agriculture Organisation (Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture)
FIC : Informant Consensus Factor ou facteur de consensus informateur
FID : Fédération Internationale du Diabète
FRAP: Ferric Reducing Antioxidant Power.
GHS-Px: Glutathion peroxydase
GLUT4 : glucose transporteur 4
GR : Glutathion Réductase
HLA : Human Leucocyte Antigen
IA-2 et IA-2β: Islet-associated protein-2ou phogrine
IF : Infusion
IP3 : inositol 3-phosphate
MA A : Macération acide
MA H : Macération à l'hexane
MA : Macération aqueuse
MDA : Malondialdéhyde
NCCLS: National Committee for Clinical Laboratory Standards

NF- κ B : Nuclear Facteur κ chain for B cell (facteur de transcription)
NIDDK : National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases
OECD : Organisation for Economic Co-operation and Development
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PI3K/p-Akt: Phosphoinositide-3-kinase/serine/threonine kinase ou Protein kinase B
PPAR γ : Peroxisome proliferator-activated receptor γ
RFC : Relative Frequency of Citation ou fréquence relative de citation
SFM: Société Française de la Microbiologie
SGLT: Sodium-glucose co-transporteur
SOD : SuperOxyde Dismutase
UNECE: United Nations Economic Commission for Europe
UV : Use value ou valeur d'usage

Introduction

L'évolution rapide qui touche plusieurs domaines de la vie de l'être humain, en particulier la production agricole et agroalimentaire, a permis la modification des modes de la vie et la diminution de coût des calories alimentaires (Combris et Soler, 2011 ; OMS/FAO, 2003).

Plusieurs conséquences positives de cette évolution ont été observées, telles que l'accessibilité plus large à une alimentation plus diversifiée et plus sûre, le développement du potentiel biologique et la longévité ou la qualité de vie non seulement dans les pays développés mais aussi dans les pays en développement et les pays à économie en transition (Combris et Soler, 2011 ; OMS/FAO, 2003; Fogel, 1994).

Cependant, cette modification de régimes alimentaires indigènes chez différentes populations, l'urbanisation et la sédentarité fait aggraver la situation sanitaire dans différentes parties dans le monde. Une des conséquences négatives de cette évolution est la prise de poids (surpoids et obésité) (Rorive *et al.*, 2005). L'excès de la masse grasse et l'état inflammatoire chronique lié à l'excès du tissu adipeux abdominal favorisent la survenue de nombreuses maladies telles que les maladies cardiovasculaires et le diabète de type 2 (Schlienger, 2010).

La prévalence du diabète de type 2 est en augmentation en raison de son lien très étroit avec l'obésité (Scheen *et al.*, 2007). En effet, l'obésité est présente chez 80% des patients diabétiques de type 2 (Ziegler et Quilliot, 2000). Cette maladie est caractérisée par un taux de mortalité très élevé et plus important que celui des maladies transmissibles telles que la malaria (paludisme) et le SIDA (FID, 2016 ; OMS, 2015 ; ONUSIDA, 2016). Ce taux élevé de mortalité chez les diabétiques est due aux complications macro et microvasculaires de cette maladie. Ces complications peuvent être diminuées par l'utilisation de l'insuline et/ou des hypoglycémiant oraux. Différentes classes d'hypoglycémiant oraux sont utilisés pour traiter cette maladie, mais des échecs secondaires aux antidiabétiques oraux peuvent être observés chez les diabétiques après quelques mois de traitement rendant ces médicaments inefficaces et insuffisants pour diminuer la glycémie, et par conséquent les complications de cette maladie (Leutenegger *et al.*, 1998 ; Ziegler et Quilliot, 2000 ; Andreelli *et al.*, 2011).

Pour cela, des nouvelles stratégies sont recommandées pour diminuer la glycémie. L'association de deux ou trois classes des hypoglycémiant oraux ou leur association avec l'insuline sont très utilisées dans les cas d'échec (Gin *et al.*, 2003 ; Scheen *et al.*, 2007). En

outre, Ziegler et Quilliot (2000) ont signalé que la diminution de la masse grasse représente une approche thérapeutique logique et utile non seulement de l'obésité mais aussi du diabète. Andreelli *et al.* (2011) ont proposé d'étudier la pharmacogénétique des antidiabétiques oraux pour mieux comprendre la variabilité du traitement et les cas d'échecs conduisant au futur à la pharmacologie personnalisée.

Enfin, la recherche et le développement des nouvelles médications antidiabétique et anti-obésité, à partir d'une source inépuisable de nouvelles molécules biologiquement actives : les plantes médicinales, constitue l'ancienne/récente voie adoptée dans le traitement du diabète et de ses complications. Ces dernières décennies, un grand intérêt est porté sur les études ethnobotanique, phytochimique et pharmacologique des plantes médicinales utilisées traditionnellement dans le traitement des différentes maladies, en particulier le diabète (Frei *et al.*, 1998 ; De-la-Cruz *et al.*, 2007 ; Etuk *et al.*, 2010 ; Mati et de Boer, 2011 ; Tarak *et al.*, 2011 ; Mosaddegh *et al.*, 2012 ; Chang *et al.*, 2013 ; Dey *et al.*, 2015 ; Elekofehinti, 2015 ; Fiscal et Chavez, 2016).

Dans ce contexte, notre étude s'intéresse à évaluer l'activité hypoglycémiant de deux plantes utilisées dans le traitement du diabète de type 2 dans la région de Ouargla. Pour cela, nous avons suivi cette démarche expérimentale :

- inventorer les plantes (spontanées et/ou cultivées) utilisées dans le traitement du diabète dans la région de Ouargla ;
- choisir quelques plantes spontanées ;
- extraire les principes actifs dans les mêmes conditions que les préparations traditionnelles (décoction, infusion et macération) ;
- quantifier certains métabolites connus par leurs potentielles activités biologiques ;
- évaluer l'activité anti-oxydante des différentes préparations par différents tests *in vitro* et *in vivo* ;
- évaluer la capacité des extraits à inhiber la croissance microbienne de certaines souches responsables des ulcères au niveau des pieds (pied diabétique) ;
- évaluer la toxicité et la cytotoxicité des espèces choisies ;
- tester le pouvoir inhibiteur des extraits sur les enzymes responsables de l'hyperglycémie (l' α -amylase et la lipase).

- étudier le pouvoir hypoglycémiant des extraits sur des animaux rendus diabétiques par l'alloxane.

*Chapitre I : Diabète sucré et son traitement par
les plantes médicinales : état de l'art*

1.1. Historique et épidémiologie du diabète

Le diabète sucré est une maladie métabolique connue depuis l'antiquité. Dans l'Égypte ancienne, la première référence au diabète sucré est le célèbre papyrus d'Ebers découvert à Louksor, écrit environ 1550 ans av. J.-C., qui cite les remèdes utilisés pour le traitement d'un des symptômes du diabète : la polyurie. En Inde, la médecine ayurvédique a inventé le terme « urine au miel », un millénaire avant que les Européens n'ajoutent *mellitus* au mot *diabetes* (Jouzier, 2007).

Le nom "diabète" (en grec diabêtês signifiant "qui passe à travers") a été donné par Arétée de Cappadoce. Hippocrate, le père de la médecine, décrivait la "maladie de la soif" sans donner de précisions quant aux causes. Pour Galien (131-201 apr. J.-C.), il s'agit d'une affection des reins qui sont incapables de retenir l'eau (Jouzier, 2007).

En ce qui concerne la médecine arabe, deux éminents médecins, Ibn Sîna (Avicenne) et Maïmonides, ont contribué à la connaissance du diabète. Ibn Sîna (Avicenne) (980-1037) distinguait le goût sucré du résidu brun que laissent les urines diabétiques, comme il a connu le diabète primaire et secondaire ainsi que la gangrène diabétique. Il traitait alors le diabète par un mélange du lupin, de fenugrec et des graines de zédoaire (Jouzier, 2007 ; Chattopadhyay et Eddouks, 2012). Moshe ben Maimon ou Maïmonide (1135-1204), discute les symptômes polydipsie (soif excessive) et polyurie (passage d'un grand volume d'urine) et la fréquence du diabète chez les égyptiens (Jouzier, 2007 ; Chiquete *et al.*, 2001).

Au début du XIX^{ème} siècle, Claude Bernard (1813-1878) découvre la fonction glycogénique du foie et définit une méthode de dosage du glucose dans le sang. A la fin de XIX^{ème}, le rôle du pancréas dans la pathogenèse du diabète a été découvert par Oscar Minkowski (1858-1931) qui a montré qu'un mauvais fonctionnement du pancréas cause le diabète car l'ablation du pancréas suffit à rendre des chiens diabétiques (Jouzier, 2007).

Paul Langerhans (1847-1888), après ces travaux d'anatomie microscopique du pancréas, décrit les petites cellules comme des îles mystérieuses appelées plus tard "îlots de Langerhans" par l'histologiste français Laguesse. Nicolas Paulescu (1869-1931), biochimiste, physiologiste roumain, contribua à la découverte de l'insuline. En 1921, Banting et Best découvrent et isolent cette molécule, l'insuline (Jouzier, 2007 ; Das et Shah, 2011 ; Chattopadhyay et Eddouks, 2012).

En 1936, Himsworth a découvert que le diabète peut être divisé en deux types, en fonction de l'insensibilité à l'insuline ce qui conduira plus tard à la classification du diabète en type 1 et type 2 (Himsworth, 1936).

Les études ultérieures effectuées sur le diabète aboutissent en 1958 à la connaissance de la formule de l'insuline grâce à Sanger et en 1960 aux dosages radio-immunologiques grâce à Berson et Yalow (Lestradet, 1993). L'évolution du domaine des sciences et de génie génétique a permis en 1978 le clonage du gène de l'insuline. En 1982, la première insuline humaine obtenue par génie génétique est apparue sur le marché (AFD, 2011 ; Das et Shah, 2011).

Récemment, le diabète sucré a atteint des rapports épidémiques dans le monde entier. C'est une maladie chronique avec des complications potentiellement fatales. Il représente un fardeau majeur de la santé et un poids économique surtout dans les pays à faible et moyen revenu. Il a causé 5,0 millions de décès en 2015 (une personne meurt de diabète chaque 6 secondes) et coûté entre 673 milliards et 1 197 milliards de dollars en dépenses de soins de santé, soit 12 à 20 % des dépenses totales pour les adultes (FID, 2015). Les dernières estimations de la FID indiquent qu'un adulte sur 11 (415 millions de personnes) est atteint de diabète avec 193 millions de cas non diagnostiqués et ce nombre ne cesse d'augmenter (642 millions personnes diabétiques en 2040) (FID, 2015).

En Afrique du nord et au Moyen-Orient, la richesse et le développement ont conduit à des proportions élevées de diabète, qui touche un adulte sur dix, sachant qu'il est estimé que 4 adultes sur dix atteints du diabète ne sont pas diagnostiqués (FID, 2015).

En Algérie, plus de 4 millions personnes ont le diabète ce qui représente 10% de la population. La région du Centre du pays est en tête concernant le nombre de diabétiques avec 2,3%, suivie de la région Ouest (2,1%) (Chakib, 2011). Les statistiques sur les diabétiques dans la région sud du pays ne sont pas valables mais les données obtenues de la maison de diabète et de l'hôpital Mohammed Boudiaf à Ouargla montrent qu'il y a une augmentation en nombre des patients de diabètes type 2 durant cette dernière décennie. Le nombre de patients diabétiques est passé de 23 patients (13 femmes et 10 hommes) enregistrés en 2004 à 889 patients (444 femmes et 445 hommes) enregistrés en 2014 (Données de la maison de diabète et Hôpital Mohammed Boudiaf de Ouargla).

1.2. Régulation de la glycémie et action de l'insuline

Le glucose est un important métabolite énergétique. Pour certains organes ou cellules tels que le cerveau ou les érythrocytes, il constitue la seule source d'énergie. Il est métabolisé en CO₂, H₂O accompagné de la production de molécules d'ATP. Les sources de glucose sont les glucides alimentaires d'origine exogène et la production endogène par glycogénolyse et néoglucogenèse à partir des substrats non glucidiques tels que le lactate, le glycérol et les acides aminés glucoformateurs (Marshall et Bangert, 2005).

Le passage du glucose de l'alimentation à travers la paroi intestinale vers la circulation sanguine est effectué grâce au simport D-glucose/Na⁺ de la membrane apicale des cellules intestinales (Weinman et Méhul, 2004). Le glucose sanguin passe ensuite dans les cellules des divers organes par des mécanismes de transport facilité de type SGLT et GLUT (Tableau 1) (Shah *et al.*, 2012).

Le GLUT4 qui est le transporteur de glucose insulino-sensible, est présent dans les muscles squelettique et cardiaque et les tissus adipeux. Une quantité importante de ces récepteurs préformés est incluse dans des vésicules intracellulaires qui seront translocalisées et fusionnées avec la membrane cytoplasmique après une stimulation avec de l'insuline (Weinman et Méhul, 2004 ; Marshall et Bangert, 2005).

La plupart des tissus et des organes tels que le cerveau, ont besoin en permanence de glucose, comme source importante d'énergie. Les concentrations sanguines faibles de glucose peuvent provoquer des convulsions, perte de la conscience et la mort. L'hyperglycémie durant une longue durée peut entraîner la cécité, l'insuffisance rénale, les maladies vasculaires et de la neuropathie. Pour ces raisons, les concentrations de glucose dans le sang doivent être maintenues dans des limites restreintes. Le processus de maintien de la glycémie à un état d'équilibre est appelé homéostasie du glucose (Szablewski, 2011). Les deux hormones les plus importantes de l'homéostasie glucidique sont l'insuline et le glucagon (Marshall et Bangert, 2005).

Tableau 1 : Famille des transporteurs du glucose facilité et sodium-dépendant (Shah *et al.*, 2012).

Type	Protéine (gène)	Sites d'expression	Substrat/transports
Facilité/Sodium-indépendant	GLUT1 (SLC2A1)	Endothéliale de cerveau et les barrières epithelial-like de cerveau, cellules gliales, barrières sang-tissu, œil, nerfs périphériques, placenta, glande mammaire allaitante (distribution ubiquitaire dans la plupart des cellules de mammifères)	>>Glucose, galactose, mannose, glucosamine, acide ascorbique
	GLUT2 (SLC2A2)	Rein, intestin grêle (cellules épithéliales), foie, pancréas (îlots), cerveau (astrocytes)	Mannose, galactose, fructose, glucose, glucosamine
	GLUT3 (SLC2A3)	Neurones, testis, placenta, cellules endothéliales de cerveau	Glucose, galactose, mannose, xylose, acide dehydroascorbique
	GLUT4 (SLC2A4) (Insulino-sensible)	Tissu adipeux brun et blanc, muscle (squelettique), graisse, cœur (myocarde), neurones hippocampiques, neurones cérébelleux	Glucose, acide dehydroascorbique, glucosamine
	GLUT5 (SLC2A5)	Intestin (jejunum), rein, testis, microglie de cerveau	Fructose
	GLUT6 (SLC2A6)	Cerveau, périphérique et la rate (leucocytes)	Glucose
	GLUT7 (SLC2A7)	Petit intestin (principalement dans la bordure en brosse membrane-entérocytes), colon, testis, prostate, foie (associé au réticulum endoplasmique)	>Fructose, glucose
	GLUT8 (SLC2A8) (Insulino-sensible ?)	Blastocytes, testis, cerveau (neurones), muscle, adipocytes, gland mammaire ?	Glucose
	GLUT9 (SLC2A9)	Foie, rein (tubule proximal des cellules épithéliales), placenta ?	Glucose, urate
	GLUT10 (SLC2A10)	Foie, pancréas, cœur, poumon, cerveau, muscle squelettique, placenta	Glucose, galactose
	GLUT11 (SLC2A11)	Iso-forme A : cœur, muscle squelettique, rein Isoforme B : placenta, tissu adipeux, rein Iso-forme C : tissus adipeux, cœur, muscle squelettique, pancréas	Fructose, glucose
	GLUT12 (SLC2A12) (Insulino-sensible ?)	Cœur, muscle squelettique, graisse, prostate, glande mammaire allaitante ?, la rate ?, tissu cancéreux du sein (carcinome de Ductal)	Glucose
HMIT (SLC2A13) (co-transporteur)	Cerveau (vésicules intracellulaire des neurones)	H+/myo-inositol	

La suite du Tableau 1

Sodium-Glucose co-transporteur/Sodium-dépendant	SGLT1 (SLC5A1)	Intestin grêle (la membrane de la bordure en brosse), trachée, rein, cœur, cerveau (cellules corticale, pyramidale et neuronale de Purkinje), testis, prostate, glande mammaire	>Glucose, ≥galactose, eau
	SGLT2 (SLC5A2)	Rein (cortex/tubules proximales) cerveau, foie, thyroïde, muscle, cœur	Glucose, galactose
	SGLT3 (SLC5A4/SAAT1)	Intestin grêle, testis, utérus, poumon, cerveau, thyroïde, rein	Glucose, Na ⁺ (H ⁺)
	SGLT4 (SLC5A9)	Intestin, rein, foie, cerveau, poumon, trachée, utérus, pancréas	Glucose, mannose, fructose
	SGLT5 (SLCA10)	Rein (cortex et médulla)	Glucose, galactose
	SGLT6 (SLCA11/KST1/SMIT2)	Cerveau (neurones), moelle épinière, intestin grêle (iléon and jéjunum), rein (cortex et médulla)	Myo-inositol, glucose
	SMIT1 (SLC5A3)	Rein (médulla), plexus choroïde de vaisseau sanguin, glande thyroïdienne, glande pinéale, ganglion de racine dorsale, testis	Myo-inositol, glucose
	NIS (SLC5A5) (simport)	Thyroïde, sein, colon, ovaire	Iodine (Na ⁺ /I ⁻)
	SMVT (SLC5A6)	Cerveau, cœur, rein, poumon, placenta	Multivitamine (biotine, lipote, pantothénate)
	CHT (SLC5A7/CHT1)	Moelle épinière et médulla (vésicules intracellulaires)	Choline

GLUT : Glucose Transporter (de 1 à 12); SLC : Solute carrier family ; HMIT : H⁺/Myo-Inositol co-transporter ; SGLT : Sodium Glucose co-Transporter (de 1 à 6); SMIT : Sodium Myo-Inositol co-Transporter ; NIS : Na⁺/I⁻ symporter ; SMVT : Sodium dependant Multi-Vitamin Transporter ; CHT : high affinity Choline Transporter ; ?: en question.

L'insuline qui est la seule hormone hypoglycémisante dans l'organisme, est un polypeptide de 51 acides aminés avec un poids moléculaire d'environ de 6000 Da. Elle est sécrétée par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas. Elle joue un rôle très important dans la régulation de l'homéostasie du glucose en stimulant les organes périphériques (foie, muscles striés et tissus adipeux) à capter le glucose depuis le compartiment sanguin et à le stocker dans ces organes sous forme de glycogène (foie et muscles) et de lipides (tissus adipeux). Ce phénomène maintient une concentration intracellulaire en glucose basse, et de ce fait un gradient de concentration qui facilite la captation du glucose (Marshall et Bangert, 2005).

L'insuline contrôle le métabolisme des lipides par la stimulation de la lipogénèse et l'inhibition de la lipolyse (Marshall et Bangert, 2005). Elle intervient dans la régulation de la synthèse de NO (monoxyde d'azote) qui intervient dans les phénomènes inflammatoires. Elle fait aussi diminuer la production des radicaux libres induit par l'hyperglycémie (Andreelli *et al.*, 2006). Elle exerce également des fonctions pléiotropes sur le métabolisme des protéines (augmentation de la synthèse et inhibition de la protéolyse), la croissance, le contrôle de l'apoptose et le développement (Capeau, 2003).

Ces actions résultent de la liaison de l'insuline à son récepteur (avec la sous unité α). Le récepteur de l'insuline (RI) qui est un hétérodimère, possède une activité tyrosine-kinase dans le domaine intracellulaire (sous unité β). Après l'activation de RI, deux voies de signalisation existent. La principale voie de la signalisation est celle de la phosphatidyl-inositol-3 phosphokinase (PIP3). Cette voie permet principalement par une cascade de signalisation la translocation des vésicules contenant les transporteurs de glucose GLUT4 sur la membrane cytoplasmique des cellules musculaires et adipeuses ce qui conduit à la diminution de la concentration du glucose dans le sang. La deuxième voie implique la MAP kinase « mitogen-activated protein » qui est commune à de nombreux facteurs de croissance et permet, in fine, d'activer l'expression génique et la prolifération (Capeau, 2003) (Fig. 1 et 2).

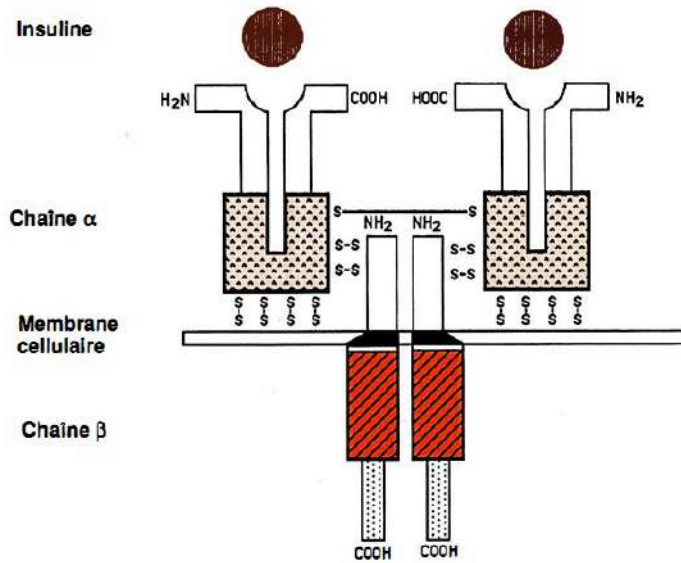


Figure 1 : Représentation schématique de la structure du récepteur de l'insuline RI (Clauser, 1988).

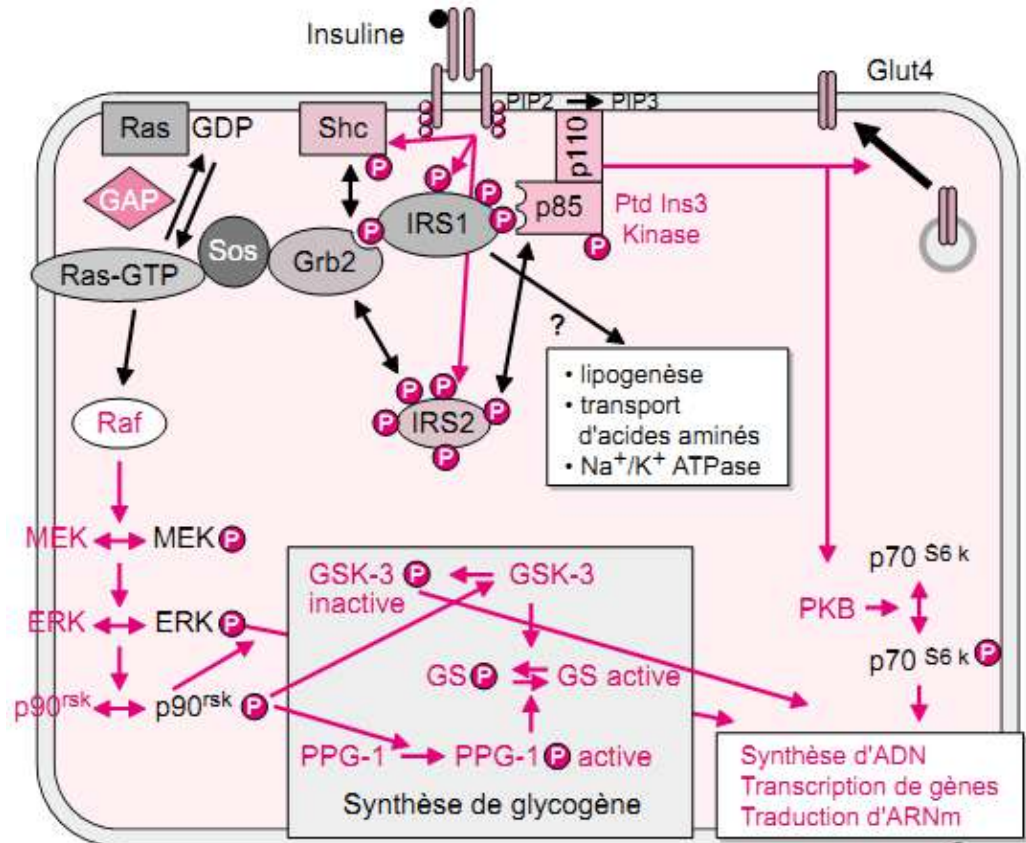


Figure 2 : Principales voies de transmission du signal insuline (Roques et Pinget, 1996).

IRS : *Insulin Receptor Substrate* ; Grb2: *Growth factor receptor-bound protein 2*; GSK-3: *Glycogen Synthase Kinase-3*; PKB : *Protein kinase B*; Shc: *src homologous and collagen protein* avec domaine SH₂; Sos: facteur d'échange nucléotidique (*son of sevenless*); ERK: *Extracellular signal-Regulated Kinase*; Ras-GTP: petite protein G Ras (*Rat Sarcoma*).

Le glucagon est un polypeptide de 29 acides aminés, sécrété par les cellules α des îlots de Langerhans du pancréas. En général, ses effets sont opposés à ceux de l'insuline. Il stimule la glycogénolyse hépatique (mais non musculaire) (Fig. 3), la néoglucogenèse, la lipolyse et la cétogenèse (Marshall et Bangert, 2005).

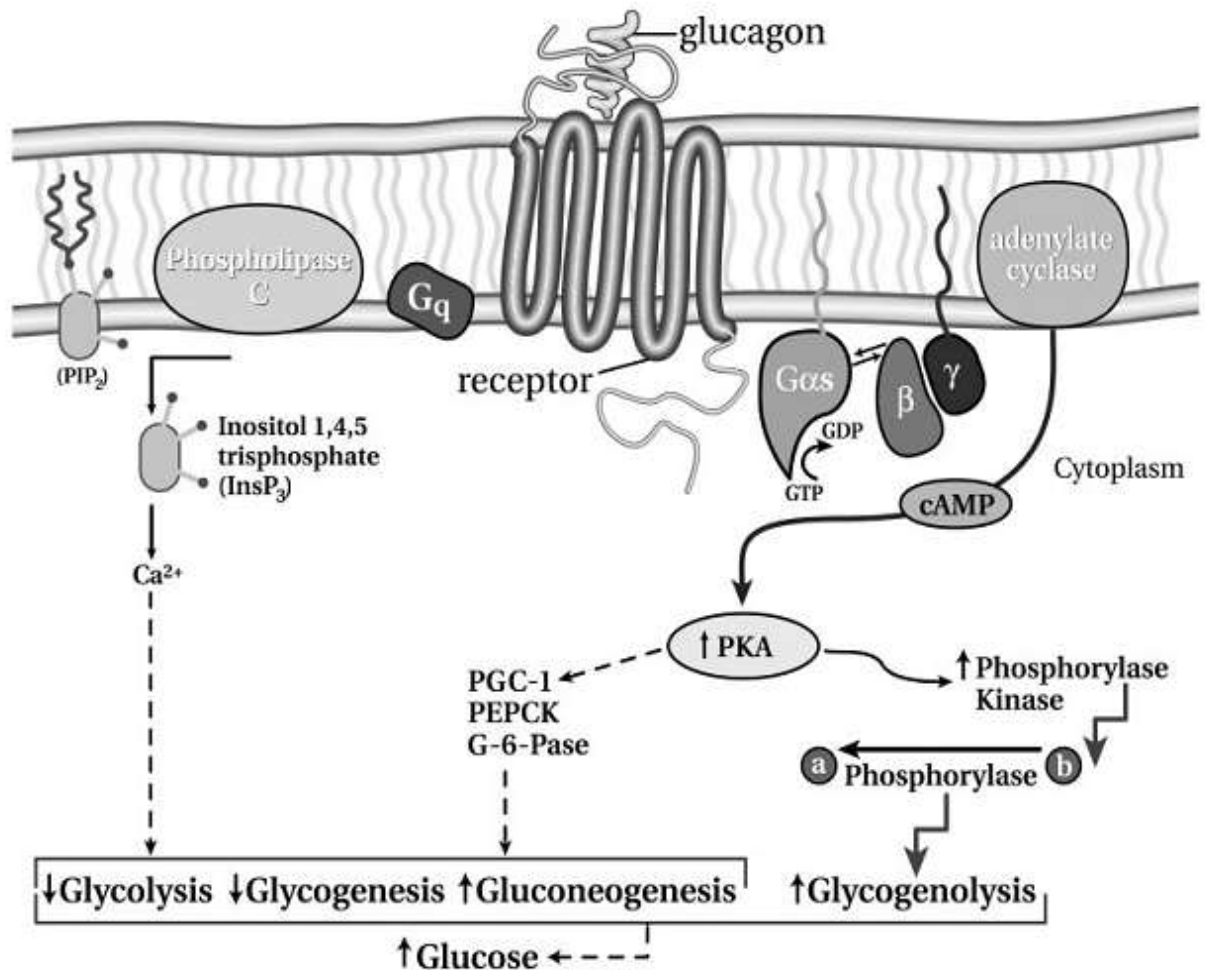


Figure 3 : Voie de signalisation du glucagon dans les cellules hépatiques (Jiang et Zhang, 2003).

PIP₂, phosphatidylinositol 4,5-biphosphate; PGC-1, peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1;

PEPCCK : phosphoenolpyruvate carboxykinase; G-6-Pase, glucose-6-phosphatase.

1.3. Définition et classification du diabète

Le diabète sucré est une affection métabolique, caractérisée par une hyperglycémie chronique (taux du sucre dans le sang trop élevé) liée à une déficience, soit de la sécrétion de l'insuline, soit de l'action de l'insuline, soit des deux (Grimaldi, 2009). L'hyperglycémie chronique est une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l (7 mmol/l), ou une glycémie à n'importe quel moment de la journée supérieure à 2 g/L (11,1 mmol/l), ou encore une glycémie à la deuxième heure de l'hyperglycémie provoquée orale (HGPO) supérieure ou égale à 2 g/l, et ce à deux reprises (Grimaldi *et al.*, 2009). L'intolérance au glucose et le taux de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) ont été aussi utilisés dans le diagnostic du diabète et surtout le "prédiabète" chez les personnes ayant un risque élevé de diabète et des complications liées à la maladie (Goldenberg et Punthakee, 2013).

La classification du diabète a été publiée en 1997 par l'Association Américaine du Diabète (ADA) en proposant des nouveaux critères de diagnostic et un nouveau schéma de classification (Tableau 2). Cette classification remplace celle élaborée en 1979 par le "National Diabetes Data group" et entérinée en 1980 par l'OMS (Rodier, 2001 ; Spinass et Lehmann, 2001 ; Ekoé *et al.*, 2013 ; Goldenberg et Punthakee, 2013). La nouvelle classification répartit le diabète selon l'étiologie. Pour cela, les notions « diabète insulino-dépendant : DID » et « diabète non insulino-dépendant : DNID » ont été remplacées par « diabète type 1 » et « diabète type 2 ». La notion de diabète trophique (malnutrition-related diabetes mellitus) a aussi été abandonnée (Spinass et Lehmann, 2001).

Tableau 2 : Classification étiologique du diabète sucré selon ADA et OMS 1998 (Spinas et Lehmann, 2001).

1. Diabète sucré de type 1

- a. Auto-immun (trouble des cellules β)
- b. Idiopathique (rare, sans élément pour facteur auto-immun)

2. Diabète sucré de type 2 (résistance à l'insuline et défaut de sécrétion d'insuline)

3. Types spécifiques de diabète

a. Défaut génétique de la fonction des cellules β (Maturity Diabetes of the Young : MODY).
Actuellement, cinq défauts différents sont connus dans le diabète de type MODY :

- MODY 1 : défaut de l'Hépatocyte nuclear factor 4 α (HNF-4 α)
- MODY 2 : défaut de la glucosinase
- MODY 3 : défaut de l'HNF-1 α
- MODY 4 : défaut de l'ITP-1 (insulin promotor factor-1)
- MODY 5 : défaut de l'HNF-1 α , diabète mitochondrial, autres

b. Défaut génétique dans l'action de l'insuline (résistance à l'insuline de type A, Lepréchaunisme, syndrome de Rabson-Mendenhall : défaut des récepteurs à l'insuline, diabète lipo-atrophique, autres)

c. Maladies du pancréas exocrine (pancréatite, néoplasie, fibrose kystique, hémochromatose, pancréatopathie fibro-calculuseuse, autres)

d. Endocrinopathies (acromégalie, syndrome de Cushing, phéochromocytome, syndrome de Conn, autres)

e. Induit par les médicaments (stéroïdes, pentamidine, acide nicotinique, diazoxyde, thiazides, inhibiteurs de la protéase, autres)

f. Infections (rougeole congénitale, oreillons, virus Coxsackie, cytomégalovirus)

g. Formes rares de diabète immunogène (syndrome de Stiff-Man, anticorps anti-insuline-récepteurs, autres)

h. Autres syndromes génétiques associés au diabète (trisomie 21, syndrome de Klinefelter, syndrome de Turner, dystrophie myotonique, autres)

4. Diabète gestationnel

1.4. Étiologie, physiopathologie et complications du diabète

L'étiologie du diabète de type 1 est inconnue, mais c'est une maladie auto-immune où le système immunitaire de l'organisme attaque et détruit les cellules bêta des îlots de Langerhans ce qui est authentifiée par la présence d'anticorps anticellules d'îlots, anti-insuline, anti-glutamate décarboxylase (GAD), anti-tyrosine phosphatase IA-2 et IA-2 β . Cette forme est fortement associée aux gènes DQA et DQB du système HLA (Human Leucocyte Antigen) et influencée par les gènes DRB (Fig. 4 et 5). Ici, la destruction des cellules β peut être rapide (enfants et adolescents) ou plus lente (adultes) (Drouin *et al.*, 1999 ; NIDDK, 2014).

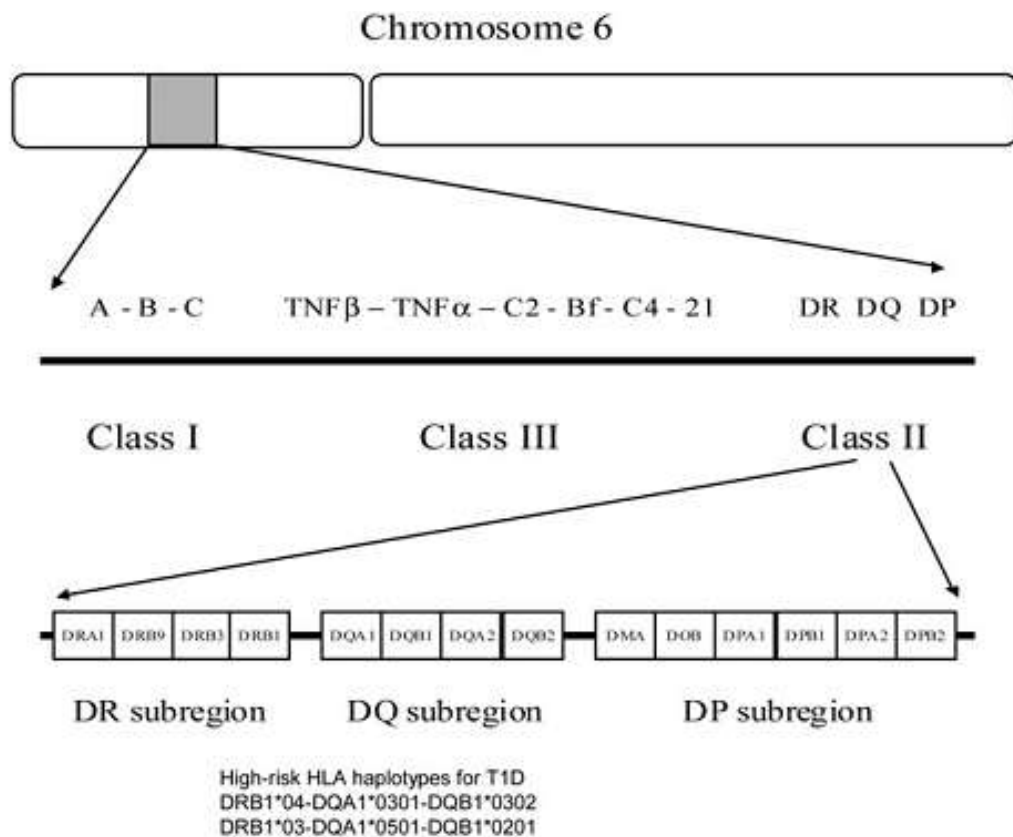


Figure 4 : Gènes du CMH ou HLA sur le chromosome 6 confèrent près de 50% de la susceptibilité génétique au diabète de type 1 (Mehers et Gillespie, 2008).

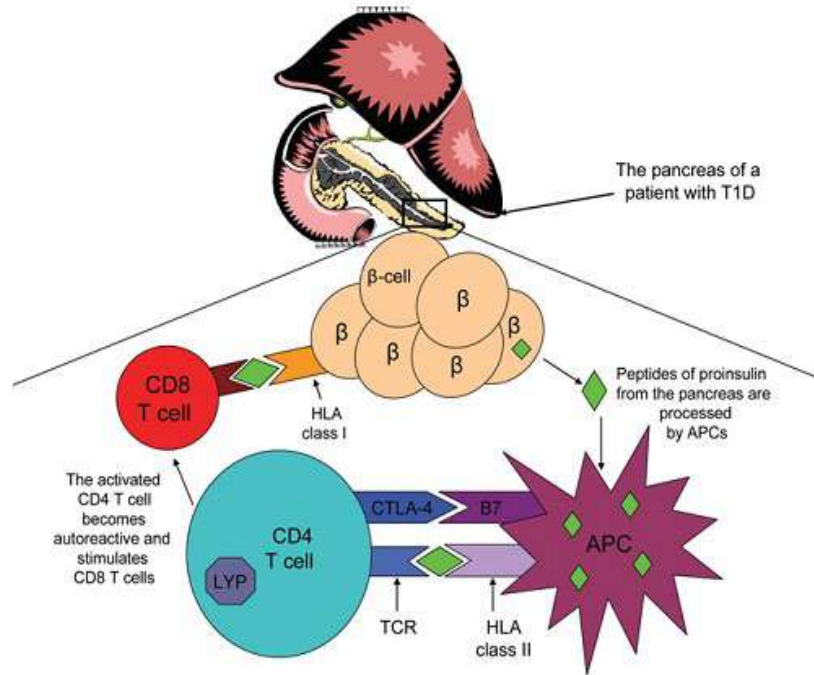


Figure 5 : Schéma représentant l'activation des lymphocytes T CD4 par le peptide de proinsuline chez les patients diabétiques de type 1 (Mehers et Gillespie, 2008).

Les peptides de proinsuline provenant des cellules β du pancréas sont traités par les cellules présentatrices de l'antigène et présentés par les molécules HLA ou CMH de classe II au récepteur de lymphocytes T CD4. Les polymorphismes des CTL-4 (T Lymphocyte Associated Protein 4) et PTPN22 (Protein Tyrosine Phosphatase, Non Receptor type 22) augmentent le risque d'autoactivation des lymphocytes T qui à son tour fait stimuler les lymphocytes T CD8 cytotoxiques d'attaquer les cellules β -pancréatiques exprimant des peptides de proinsuline par les molécules d'HLA de classe I sur leur surface.

Le diabète de type 2 est causé par une combinaison des facteurs génétiques liés à une altération de la sécrétion et de la résistance à l'insuline et les facteurs environnementaux tels que l'obésité, la suralimentation, la manque d'exercice, le stress et le vieillissement (Fig. 6) (Kaku, 2010).

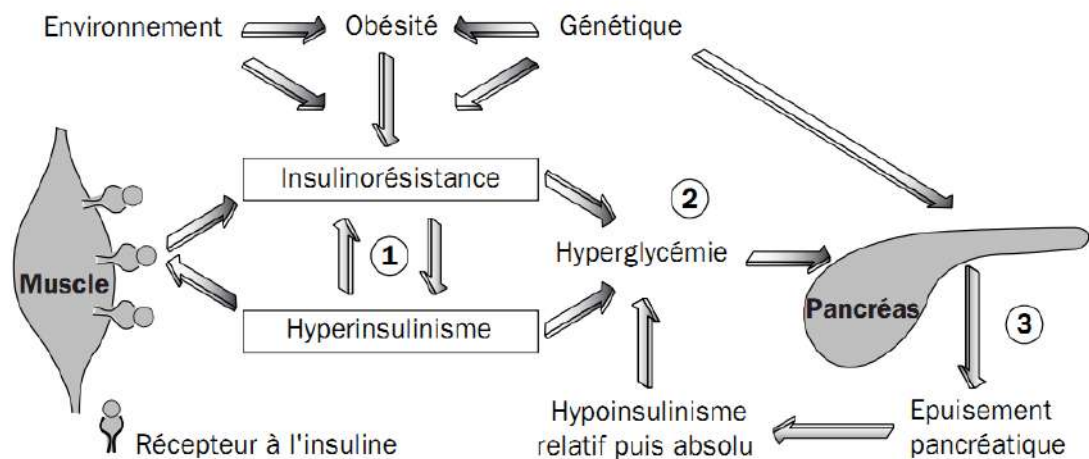


Figure 6 : Physiopathologie du diabète type 2 (Idelman et Verdeti, 2000).

Le caractère principal du diabète est l'hyperglycémie chronique due à l'insulinopénie absolue ou relative associée à l'augmentation des hormones contre-régulation (glucagon, catécholamines, cortisol et hormones de croissance) par l'intermédiaire de trois mécanismes : accélération de la glycogénolyse, diminution de l'utilisation tissulaire du glucose et l'augmentation de la néoglucogénèse (Orban et Ichai, 2008).

L'hyperglycémie entraîne des complications métaboliques et physiologiques contribuant à la morbidité et à la mortalité des patients diabétiques. Ces complications sont macroangiopathiques (les maladies cardiovasculaires et artériopathies des membres inférieurs) et microangiopathiques (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) (Kaul *et al.*, 2012).

L'absence de l'action de l'insuline due à l'insulino-résistance et/ou à l'insulino-sécrétion fait que le taux du glucose augmente, et par conséquent, l'activation des voies métaboliques provoquant des dégâts dans divers organes, ce qui rend ce substrat toxique pour l'organisme. Les voies métaboliques activées sont :

- La voie des polyols : l'aldose réductase réduit le glucose en sorbitol qui est ensuite oxydé en fructose par le sorbitol déshydrogénase (la cause de la neuropathie et la rétinopathie) ;
- la voie des glycations non enzymatiques des protéines : le taux élevé du glucose conduit à la formation des produits de glycation avancés (AGEs : advanced glycosylated end products) par des réactions non enzymatiques (réactions de brunissement de Maillard). Ces produits ont été également associés avec la formation de micro-anévrismes et la perte de péricytes (rétinopathie et néphropathie) ;
- la production des radicaux libres ou stress oxydatif qui est impliqué dans les complications microvasculaires de diabète. L'interaction entre ces voies (voie des polyols, voie de glycation non enzymatique des protéines et la production des radicaux libres) fait accélérer et augmenter la production des radicaux libres par différents mécanismes (glycosylation auto-oxydative, réaction des protéines glyquées avec l'oxygène, augmentation du rapport NADH/NAD⁺ et interaction des AGE avec leurs récepteurs) (Valensi et Cosson, 2006).

De plus, l'hyperglycémie augmente la susceptibilité des diabétiques envers différentes types d'infections. Les sites les plus touchés sont le tractus urinaire et la peau surtout au niveau des membres inférieurs ce qui peut conduire à l'amputation d'un ou des deux pieds (Lipsky *et al.*, 2004 ; Gangawane *et al.*, 2016).

- Ces complications peuvent être réduites par le suivi d'un traitement intensif, un régime alimentaire bien respecté et une activité physique régulière. En effet, chez les patients diabétiques de type 1, la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie sont réduites respectivement de 70, 40 et 70% durant 5 ans grâce à un traitement insulinique intensif. La réduction de ces complications chez les diabétiques de type 2 est de 29% durant 10 ans avec un traitement antidiabétique intensif (Valensi et Cosson, 2006).

1.5. Diagnostic et traitements du diabète

Les critères de diagnostic du diabète, leurs avantages et leurs inconvénients sont résumés dans le tableau 3 (Goldenberg et Punthakee, 2013).

Pour le diagnostic de diabète, il suffit de faire le dosage répété de la glycémie à jeun. La simplicité et la reproductibilité de ce test en font un outil de dépistage efficient. Le seuil glycémique à jeun est fixé à 7 mmol/L, soit 1,26 g/L à deux reprises (Grimaldi *et al.*, 2009). La mesure de la glycémie 2 heures après l'ingestion de 75 g de glucose (HGPO) a été aussi utilisée dans le diagnostic de diabète. L'HGPO n'était effectuée que pour une glycémie à jeun inférieure à 1,40 g/L. Pour une glycémie à jeun supérieure à 1,40 g/L (7,7 mmol/L) d'hyperglycémie provoquée orale n'est pas nécessaire (Grimaldi *et al.*, 2009). Par ailleurs l'intolérance aux hydrates de carbone ou au glucose (IG) est définie comme une augmentation plus forte de la glycémie postprandiale avec retour plus lent à la glycémie de base. Elle est la zone comprise entre 1,40 g/L et 2 g/L à la deuxième heure de l'HGPO. L'IG est plus étroitement liée aux événements cardiovasculaires que l'anomalie de la glycémie à jeun. Toutefois, les personnes qui présentent à la fois une anomalie de la glycémie à jeun et une intolérance au glucose sont plus exposées au diabète ainsi qu'aux maladies cardiovasculaires (Tableau 3) (Goldenberg et Punthakee, 2013).

L'hémoglobine glyquée (HbA_{1C}) est le meilleur prédicteur des complications micro (rétinopathie) et macrovasculaires (maladies cardiovasculaires) (Grimaldi *et al.*, 2009 ; Goldenberg et Punthakee, 2013). La valeur seuil d' HbA_{1C} est $\geq 6,5\%$ (Tableau 3). Toutefois, Goldenberg et Punthakee (2013) ont prouvé que la valeur seuil de l'HbA_{1C} varie en fonction des groupes ethniques. Les Afro-Américains, les Amérindiens, les Hispano-Américains et les Asiatiques ont des valeurs d'HbA_{1c} supérieures à celles des personnes de race blanche. Chez les

Afro-Américains, la fréquence de la rétinopathie commence à augmenter à des taux d'HbA_{1C} plus faible (entre 5,4 et 5,9%) que chez les Américains de race blanche (Tsugawa *et al.*, 2012).

Après le diagnostic du diabète, il est important de reconnaître le type du diabète. Pour cela, il est nécessaire de doser l'insulinémie, peptide C, les anticorps anti-îlots, de demander une échographie ou un scanner du pancréas utiles pour l'enquête étiologique. Cette dernière se fonde essentiellement sur les données suivantes :

- L'âge du patient ;
- son poids et son histoire pondérale ;
- la répartition des graisses appréciée par la mesure du périmètre abdominal ;
- l'existence éventuelle d'une cétonurie ;
- l'hérédité familiale de diabète ;
- les antécédents personnels de maladie auto-immune, notamment thyroïdienne ;
- les antécédents de diabète gestationnel ou d'accouchements de « gros bébé » (poids de naissance supérieur à 4 kg à terme ou supérieur au 90^e percentile quel que soit le terme).
- la notion de glycémie déjà trouvée un peu élevée dans les années précédentes ;
- l'association éventuelle à une hypertension artérielle essentielle ou à une hyperlipidémie avec hypertriglycémie ;
- la prise de médicaments potentiellement diabétogènes : corticoïdes, bien sûr, sous toutes les formes, notamment les infiltrations articulaires, mais aussi pommades dont l'usage n'est pas toujours signalé spontanément par le patient ; pilule œstro-progestative, diurétiques thiazidiques,...etc. (Grimaldi *et al.*, 2009).

Tableau 3 : Critères de diagnostic du diabète : avantages et inconvénients (Goldenberg et Punthakee, 2013).

Paramètre	Valeurs seuils	Avantages	Inconvénients
Glycémie à jeun (GJ) : aucun apport calorique depuis au moins 8 heures	$\geq 7,0$ mmol/L	<ul style="list-style-type: none"> - Norme établie - Rapide et facile - Echantillon unique - Prédicteur des complications microvasculaires 	<ul style="list-style-type: none"> - Echantillon instable - Importantes variations quotidiennes - Peu commode - Indicateur de l'homéostasie du glucose à un moment unique
Glycémie 2 heures après l'ingestion de 75 g de glucose (HGPO)	$\geq 11,1$ mmol/L	<ul style="list-style-type: none"> - Norme établie - Prédicteur des complications microvasculaires 	<ul style="list-style-type: none"> - Echantillon instable - Importantes variations quotidiennes - Peu commode - Désagréable au goût - Coût
L'HbA _{1c}	Tau d'HbA _{1c} $\geq 6,5\%$ (chez les adultes)	<ul style="list-style-type: none"> - Commode (peut être mesuré à tout moment) - Echantillon unique - Prédicteur des complications microvasculaires - Meilleur prédicteur des complications macrovasculaires que GJ et HGPO - Légères variations quotidiennes - Indicateurs de la glycémie sur une longue période 	<ul style="list-style-type: none"> - Coût - Trompeur en présence de divers troubles (hémoglobinopathies, carence en fer, anémie hémolytique, maladie hépatique ou rénale grave) - Change en fonction de l'âge et de l'origine ethnique - Nécessité d'un test normalisé et validé - Non recommandé pour le diagnostic chez les enfants, les adolescents et les femmes enceintes, ni lorsque le diabète type 1 est soupçonné

La diminution de la symptomatologie et la prévention des complications aiguës et à long terme du diabète sont les principaux objectifs du traitement. Ce dernier se base essentiellement sur le type du diabète (Durand et Le Jeune, 2014).

Le diabète de type 1 nécessite une prise en charge initiale en milieu hospitalier spécialisé pour l'adaptation de l'insulinothérapie associée avec un régime alimentaire approprié (Grimaldi *et al.*, 2009 ; Durand et Le Jeune, 2014). La greffe des îlots et l'utilisation des cellules souches semblent être prometteuse (Gillard *et al.*, 2004 ; Weir, 2008 ; Kessler et Moreau, 2010).

En ce qui concerne le diabète de type 2, un régime alimentaire hypocalorique riche en fibres alimentaires (Annexes 1 et 2) ainsi qu'une activité physique régulière constituent les premiers volets de traitement. En effet, la diététique constitue un élément essentiel du traitement du diabète de type 2 (Grimaldi *et al.*, 2009).

Actuellement, il ne s'agit plus d'un régime hypoglycémique, mais d'un régime normoglycémique modérément hypocalorique grâce à une réduction des graisses surtout saturées et de

les remplacer par les huiles et les aliments riches en corps gras insaturés en particulier les familles $\omega 6$ et $\omega 3$. Ce régime est conseillé par les nutritionnistes pour l'ensemble de la population et non seulement les diabétiques (Grimaldi *et al.*, 2009 ; Durand et Le Jeune, 2014).

Récemment, les notions de sucres lents (amidon) et sucres rapides (saccharose, lactose, fructose) sont révisées et remplacées par la rapidité de l'ascension glycémique après l'ingestion de glucides qui dépend essentiellement du temps de transit gastrique et de l'accessibilité aux enzymes digestives (Grimaldi *et al.*, 2009).

La rapidité de la vidange gastrique est diminuée par l'augmentation de la teneur en lipides et en protéines, et par la richesse en fibres alimentaires (charge glycémique). Pour cela, des nouvelles notions ont été utilisées dernièrement qui sont l'index glycémique (la capacité d'un aliment riche en glucides à élever la glycémie en comparaison avec un sucre standard le glucose) et la charge glycémique (la charge glycémique est le produit de la quantité des glucides disponibles dans l'aliment et l'index glycémique de cet aliment). Plusieurs paramètres peuvent avoir un effet sur l'index glycémique des différents aliments tels que : la variété de l'aliment, le mode de cuisson, le degré de mûrissement et de vieillissement, la taille des particules, la rétrogradation, la teneur en protéines et en fibres alimentaires...etc. (Foster-Powell *et al.*, 2002 ; Swan, 2005 ; Ferland et Poirier, 2006).

Le régime alimentaire et l'activité physique peuvent être associé ou non aux hypoglycémisants oraux. Il y a plusieurs familles d'hypoglycémisants oraux qui sont regroupés en fonction du mode d'action en trois groupes : le premier groupe agit sur l'insulino-résistance, le deuxième agit sur l'insulino-sécrétion et le troisième inhibe les enzymes α -amylase et α -glucosidase (Tableau 4). Dans les cas les plus sévères, les patients diabétiques de type 2 ont besoin d'utiliser l'insuline pour contrôler mieux leur glycémie à cause de la résistance développée contre toutes les classes des hypoglycémisants oraux (Marshall et Bangert, 2005; Grimaldi *et al.*, 2009).

L'efficacité du traitement nécessite une surveillance clinique par l'examen du patient, et par le dosage de la glycémie et des différents marqueurs qui permettent de dépister de signes précoces de complications pour les traiter efficacement. L'éducation des patients diabétiques qui est essentielle permet, des changements de comportement dans les habitudes alimentaires, de maîtriser et de vivre avec cette maladie chronique sans avoir des complications sévères. Par

conséquent, les diabétiques doivent faire l'auto-surveillance de la glycémie et le dosage de l'HbA_{1C} ce qui permet d'améliorer et de modifier leur style de vie (Marshall et Bangert, 2005 ; Berard *et al.*, 2013 ; Clayton *et al.*, 2013).

L'accroissement des connaissances et de la compréhension du diabète et de sa pathophysiologie ces dernières années, a encouragé les compagnies pharmaceutiques à développer des médicaments plus efficaces. En effet, une nouvelle approche thérapeutique, qui peut contourner les effets indésirables des hypoglycémifiants oraux classiques (sulfonylurées) en améliorant la sécrétion de l'insuline par un mécanisme glucose-dépendant, est très intéressante. Deux nouveaux médicaments disponibles sont destinés à atteindre ces objectifs ; il s'agit de glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) (Tableau 4) (Kaul *et al.*, 2012 ; Krentz, 2012 ; Durand et Le Jeune, 2014).

D'autres classes des molécules ayant la propriété de réduire le taux de glucose sanguin sont en phase de développement : les inhibiteurs de Sodium-glucose co-transporteur type 2 (SGLUT2), les immuno-modulateurs, les modulateurs de *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor* (PPAR), les modulateurs de *Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ* (SPPARMS), les modulateurs des récepteurs de sulfonylurées, les activateurs de la glucokinase, les agonistes de *G protein-coupled receptor 119* (GPR119), les modulateurs de *Glucocorticoid pathway*, les analogues *Ultra-long-acting insulin* et des nouvelles formulations d'insuline (insuline inhalé et insuline oral) (Kaul *et al.*, 2012; Krentz, 2012).

1.6. Phytothérapie du diabète

Le diabète est une maladie chronique, compliquée et divergente, car son traitement n'est pas limité au contrôle de la glycémie mais aussi au contrôle des paramètres lipidiques, de la tension artérielle et des facteurs thrombotiques (Mohammed *et al.*, 2014 ; Mohammed *et al.*, 2015).

Les traitements actuels de diabète de type 2 permettent de maintenir un taux normal de la glycémie soit par l'inhibition des α -glucosidase et α -amylase, soit par la stimulation de pancréas pour sécréter plus d'insuline ou bien par l'augmentation de la sensibilité des organes périphériques à l'insuline. L'utilisation des hypoglycémifiants oraux participent aussi à la diminution des complications graves de cette maladie (Long, 2003).

Tableau 4: Différentes classes des hypoglycémiantes oraux

Classe	Molécules	Nom commercial	Posologie	Mode d'action	Indication	Contre indication	Effets indésirables	Références
Biguanidines	Metformine	Générique	1-3 g/j en 2-3 prises	- diminuent la production hépatique du glucose, l'absorption intestinale du glucose - augmente la consommation périphérique du glucose et la sensibilité à l'insuline	- Diabète non insulino-dépendant - Diabète insulino-traité	- Insuffisance rénale ; - Acidocétose diabétique ; - Alcoolisme ; - Grossesse et allaitement.	- Troubles digestifs dose-dépendants ; - Malabsorption de la vitamine B12 ; - Acidose lactique.	- Grimaldi <i>et al.</i> , 2009 ; - Durand et Le Jeune, 2014 ; - Codario, 2011 ; - Krentz, 2012 ;
		Glucophage						
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	Acarbose	Generiques/ Glucor	150-300 mg/j en 3 prises	- ralentissent la digestion de l'amidon	- Diabète type 2	- Hypersensibilité connue aux produits ; - Insuffisance rénale ; - Maladies inflammatoires du colon ; - Grossesse et allaitement.	- Troubles digestifs - Elévation isolée et des transaminases.	- Grimaldi <i>et al.</i> , 2009 ; - Codario, 2011 ; - Krentz, 2012 ; - Durand et Le Jeune, 2014.
	Migitol	Diastabol	150-300 mg/j en 3 prises					
Sulfamides hypoglycémiantes ou Sulfonylurées	Glibenclamide	Génériques	2,5-15 mg/j en 2-3 prises	Cette classe stimule l'insulino-sécrétion.	- Diabète type 2	- Intolérance au lactose ; - Allergie ; - Insuffisance rénale ; - Insuffisance hépato-cellulaire ; - Grossesse et allaitement.	- Hypoglycémies ; - Effet antabuse ; - Troubles digestifs, hépatites cholestatiques	- Grimaldi <i>et al.</i> , 2009 ; - Codario, 2011 ; - Krentz, 2012 ; - Durand et Le Jeune, 2014.
		Daonil	Génériques Amaral					
	Glimépiride	30-120 mg/j en 1 prise						
	Gliciazide	Génériques Diamicron	2,5-20 mg/j en 2-3 prises					
	Glipizide	Génériques Glibenes/ Minidiab Ozidia	5-20 mg/j en 1 prise					

La suite du Tableau 4

Métaglinides ou Glinides	Repaglinide	Génériques Novanarm	0,5-16 mg/j (max 4 mg/prise)	Les molécules de cette classe stimulent l'insulino-sécrétion.	- Diabète type 2 ; - En association avec le metformine.	- Hypersensibilité connue au repaglinide ; - Diabète type 1 ; - Acidocétose diabétique ; - Insuffisance hépatique ; - Grossesse et allaitement.	- Hyperglycémies ; - Troubles digestifs ; - Elévation des enzymes hépatiques ; - Réactions cutanées allergiques.	- Grimaldi <i>et al.</i> , 2009 ; - Krentz, 2012 ; - Durand et Le Jeune, 2014.
Incrétinomimétiques I : Dipeptidylpeptidase-4	Saxagliptine	Onglyza	5 mg/j en 1 prise	Les molécules de cette classe inhibent le dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) par l'augmentation du taux de Glucagon Like Peptide 1	- Diabète type 2 ; - En bithérapie orale en association avec le metformine, sulfamide ; - En trithérapie en association avec metformine et sulfamides.	- Hypersensibilité ; - Diabète type 1 ; - Insuffisance cardiaque ; - Grossesse et allaitement ; - Maladie pancréatique.	- Troubles infectieux ; - Troubles gastro-intestinaux ; - Affections rhumatologiques ; - Troubles sanguins et lymphatiques ; - Elévation des transaminases ; - Hypersensibilité.	- Grimaldi <i>et al.</i> , 2009 ; - Codario, 2011 ; - Krentz, 2012 ; - Durand et Le Jeune, 2014 ;
	Vidagliptine	Galvus/Jaira	100 mg/j en 2 prises					
	Sitagliptine	Januvia/Xele via	100 mg/j en 1 prise					
Incrétinomimétiques II : Glucagon-like peptide-1	Exénatide	Byetta	10-20 µg/j en 2 injections	Les molécules de cette classe potentialisent l'insulino-sécrétion	- Diabète type 2 ; - En bithérapie et trithérapie orale en association avec le metformine, sulfamide.	- Hypersensibilité ; - Grossesse et allaitement.	- Nausées et vomissements anorexie, céphalées ; - Hypoglycémie ; - Risque de pancréatite et thyroïdite ;	- Grimaldi <i>et al.</i> , 2009 ; - Krentz, 2012 ; - Durand et Le Jeune, 2014 ;
	Liraglutide	Victoza	0,6-1,8 mg/j en 1 injection					

Malgré tout, ces médicaments ont des effets indésirables très remarquables pouvant conduire parfois à une intoxication, à une insuffisance cardiaque, au coma ou à la mort de patients diabétiques (Le Feuvre, 2004 ; Halimi *et al.*, 2008 ; Fourrier et Seidowsky, 2010 ; Montini *et al.*, 2012). Par ailleurs, l'efficacité de ces médicaments à améliorer le taux de la glycémie et le taux de l'HbA_{1c} diminue dans le temps, rendant ainsi l'insulinothérapie nécessaire pour mieux contrôler les facteurs de risque chez les patients longuement atteints de cette pathologie (Eliasson *et al.*, 2007).

Actuellement, la recherche de nouvelles molécules efficaces sans effet secondaire constitue un vrai challenge pour les systèmes médicaux. Les plantes qui constituent une source inépuisable des nouvelles molécules bioactives, sont utilisées traditionnellement depuis très longtemps pour la guérison et la prévention de différentes maladies, notamment par les différentes populations des pays en développement (Carillon, 2009).

Les études ethnopharmacologiques réalisées dans différentes régions du monde ont prouvé que la phytothérapie du diabète est pratiquée par plus de 80% de la population, en particulier dans les pays en développement (Carillon, 2009).

Marles et Farnsworth (1995) ont montré que plus de 1200 espèces ont été utilisées dans le traitement traditionnel du diabète au niveau mondial. Ces espèces représentent plus de 725 genres appartenant à 183 familles, s'étendant phylogénétiquement à tout le règne végétal à partir des algues marines et des champignons jusqu'aux plantes supérieures telles que les Composées (Asteraceae). Les familles les plus citées sont les Fabaceae et les Asteraceae avec 127 et 98 espèces citées respectivement (Merles et Farnsworth, 1995). Cependant, au total, les études expérimentales n'ont démontré une réelle activité hypoglycémisante que pour approximativement 350 espèces (Marles et Farnsworth, 1995 ; Alarcon-Aguilar *et al.*, 2002).

Plusieurs espèces végétales sont utilisées pour la prévention ou le traitement du diabète par les autochtones Africains, Américains, Sud Américains, Chinois et les Indiens de l'Asie (Mentreddy, 2007). La médecine traditionnelle chinoise et la médecine ayurvédique indienne, les plus anciennes pratiques médicales dans le monde, ont mentionné l'utilisation des plantes pour traiter et prévenir différentes maladies. En Inde, parmi 2500 espèces utilisées pour des fins thérapeutiques, 800 plantes ont présenté un potentiel antidiabétique dont les plus communes et efficaces sont : *Acacia arabica*, *Aegle marmelose*, *Agrimonia eupatoria*, *Allium cepa*, *Allium sativum*, *Aloe vera*, *Azadirachta indica*, *Benincasa hispida*, *Beta vulgaris*, *Caesalpinia*

bonducella, Citrullus colocynthis, Coccinia indica, Eucalyptus globules, Ficus benghalensis, Gymnema sylvestre, Hibiscus rosa-sinesis, Ipomoea batatas, Jatropha curcas, Mangifera indica, Momordica charantia, Morus alba, Mucuna pruriens, Ocimum sanctum, Pterocarpus marsupium, Punica granatum, Syzygium cumini, Tinospora cordifolia, et Trigonella foenum-graecum (Grover *et al.*, 2002 ; Rizvi et Mishra, 2013).

En Chine, plus de 70% des patients sont traités par l'herbologie chinoise traditionnelle en plus des médicaments occidentaux (Wang et Wylie-Rosett, 2008). La médecine chinoise à base de plantes ou la phytothérapie chinoise est le principal mode de traitement de la médecine traditionnelle qui a été enrichie depuis plus de 4000 ans d'observation, d'investigation et d'expérience clinique. La philosophie de cette médecine traditionnelle est enracinée dans les cultures chinoises du taoïsme (un des trois piliers de la pensée chinoise « suivre la voie de la nature »), du confucianisme (« nourrir l'humanité et la moralité ») et du bouddhisme (« libérer de la souffrance ») (Zhao *et al.*, 2006).

Les recettes utilisées dans le traitement du diabète sont généralement très complexes et renferment plusieurs ingrédients. Ces ingrédients sont modifiés de façon hebdomadaire pour s'adapter à l'âge et au sexe de patient, aux symptômes, aux caractères anthropologiques, à l'emplacement géographique et au milieu de vie. Environ 1200 recettes et 150 plantes ont été documentés depuis 1980 (Zhao *et al.*, 2006).

Jia *et al.* (2003) ont aussi rapporté que des centaines de plantes et de recette ont été utilisées en médecine traditionnelle chinoise comme antidiabétiques. Les drogues herbales chinoises sont utilisées préférablement en combinaison de manière que ces espèces vont, ensemble, augmenter l'action antidiabétique et diminuer la toxicité et les effets secondaires (Jia *et al.*, 2003).

En Europe, environ 100 millions d'individus (20% de la population) utilisent la médecine alternative et complémentaire ou la médecine parallèle. Cette médecine est considérée par les patients comme une approche de santé permettant d'individualiser le traitement selon les besoins spécifiques des patients, ce qui manque souvent dans la médecine conventionnelle (CAMBRELLA, 2012).

L'utilisation des plantes médicinales pour gérer le diabète dans les sociétés occidentales a disparu après l'introduction de l'insuline (Swanston-Flatt *et al.*, 1989). L'usage de la médecine

traditionnelle persiste dans les zones non-industrialisées et chez certains groupes, comme les populations américano-mexicaine. En effet, l'étude ethnobotanique effectuée au Texas auprès de 662 patients a prouvé que 49% de ces patients ont utilisé la médecine parallèle qui incluait 61 espèces. Les plus citées sont *Opuntia streptacanthus*, *Cnidoscolus chayamabsa*, *Eriobotrya japonica* et *Aloe vera* (Noël *et al.*, 1997).

Au Mexique, 306 espèces appartenant à 235 genres et 93 familles sont utilisées comme agents hypoglycémiantes. Les familles les plus citées sont les Asteraceae (47 espèces), les Fabaceae (27 espèces), les Cactaceae (16 espèces), les Solanaceae et les Euphorbiaceae (10 espèces) et Laminaceae (9 espèces) (Andrade-Cetto et Heinrich, 2005).

En Afrique, la médecine traditionnelle est pratiquée par environ 80% de la population dans différents pays, en particulier dans les régions rurales (Eddouks *et al.*, 2007 ; Mohammed *et al.*, 2014 ; Orch *et al.*, 2015). A partir de leur étude bibliographique sur les plantes anti-diabétiques en Afrique, Mohammed *et al.* (2015) dénombrent un total de 185 espèces appartenant à 75 familles ayant fait l'objet d'une recherche sur leurs effets antidiabétiques. Parmi ces espèces, 51% proviennent de l'Afrique de l'Ouest et 21,91% de l'Afrique du Nord.

Au Moyen-Orient et en Afrique du Nord, les indicateurs bibliométriques ont montré que les résultats de la recherche dans le domaine de la médecine intégrative et complémentaire sont faibles dans la plupart des pays arabes et n'ont commencé à augmenter que cette dernière décennie (Zyoud *et al.*, 2015).

Dans leur étude bibliographique sur les plantes hypoglycémiantes de Jordanie et en se basant sur la littérature et les bases de données (SciFinder, PubMed, ScienceDirect et Scirus), Al-Aboudi et Afifi (2011) ont constaté qu'il y a 69 espèces végétales hypoglycémiantes mentionnées par les patients diabétiques. Parmi elles, 40 espèces ayant fait l'objet d'expériences *in vivo* et *in vitro* possèdent des activités hypoglycémiantes. Cinq espèces ne présentent pas d'activité hypoglycémiante *in vivo*, tandis que 24 espèces ne sont pas étudiées pour une telle activité. Les activités inhibitrices des α -amylase/ α -glucosidase ont été montrées pour 20 espèces (Al-Aboudi et Afifi, 2011).

En Arabie Saoudite, les espèces les plus fréquemment utilisées par les patients diabétiques dans la région de Riyadh sont : la myrrhe (*Commiphora myrrha*), la graine noire

(*Nigella sativa*), helteet (préparation renfermant plusieurs espèces végétales), fenugrec (*Trigonella foenum-graecum*) et aloès (*Aloe vera*) (Al-Rowais, 2002).

Concernant les pays Maghrébins, la majeure partie des études ethnobotaniques et ethnopharmacologiques a été réalisée dans différentes régions du Maroc. Selon l'étude bibliographique réalisée par Eddouks *et al.* (2007), l'utilisation des plantes pour traiter le diabète au Maroc varie d'une région à une autre. Le point commun à toutes les études est le pourcentage d'utilisation par les patients qui est presque identique, 67,5 % (Maroc oriental), 76 % (Fès-Boulemane) et 80 % (région de Tafilalet). Cinquante-quatre plantes antidiabétiques ont été répertoriées dans la région de Fès-Boulemane, 38 dans le Maroc oriental et le Rif, 37 dans la région de Tafilalet et 13 dans la région de Taounate. Certaines sont tirées directement du Coran et des manuscrits religieux. C'est le cas notamment de *Lawsonia inermis*, *Trigonella foenum-graecaem*, *Ziziphus lotus*, *Punica granatum*, *Myrtus communis*, *Nigella sativa*, *Allium sativum*, *Allium cepa*, *Olea europea*, *Ficus garcia*, *Zingiber officinale* et *Ziziphus*. Un nombre important des plantes citées sont communes avec d'autres pharmacopées traditionnelles surtout celles du Bassin méditerranéen (Eddouks *et al.*, 2007).

En Tunisie, Leporatti et Ghedira (2009) ont rapporté l'usage de 9 espèces hypoglycémiantes. Ben Othman *et al.* (2013) ont signalé que la gomme arabique est très utilisée par les patients diabétiques. Aidi Wannes et Marzouk (2016) ont mentionné 19 espèces anti-diabétiques en se basant sur les travaux réalisés sur ces espèces (études ethnopharmacologique et expérimentale) entre 1999 et 2016.

Les études ethnobotaniques et ethnopharmacologiques effectuées en Algérie n'ont été publiées que récemment. L'enquête réalisée dans la région de Tlemcen (Ouest l'Algérien) par Allali *et al.* (2008) a montré que plus de 60% des patients diabétiques utilisent les plantes pour diminuer leur taux du glucose sanguin et ainsi, minimiser les complications du diabète. Parmi les 58 espèces mentionnées, les espèces les plus utilisées sont : *Trigonella foenum-graecum* (Leguminosae), *Citrullus colocynthis* (Cucurbitaceae), *Saccocalyx satureioïdes* (Labiatae), *Berberis vulgaris* (Berberidaceae), *Aloe vera* (Liliaceae) et *Globularia alypum* (Globulariaceae).

Dans les régions du Nord-Ouest et Sud-Ouest de l'Algérie, l'étude de Azzi *et al.* (2012) réalisée auprès de 470 patients diabétiques les a conduit à inventorier 60 espèces antidiabétiques appartenant à 32 familles. Les espèces fréquemment citées sont : *Trigonella foenum-graecum*,

Rosmarinus officinalis, Citrullus colocynthis, Tetraclinis articulata, Artemisia herba-alba, origanum compactum et Punica granatum.

L'étude ethnobotanique, effectuée à la wilaya de Souk Ahras (Nord-Est Algérien) sur les plantes utilisées dans le traitement du diabète et l'hypertension artérielle, a permis de recenser 59 espèces appartenant à 35 familles dont 44 espèces sont utilisées par les patients diabétiques (Bouzabata, 2012).

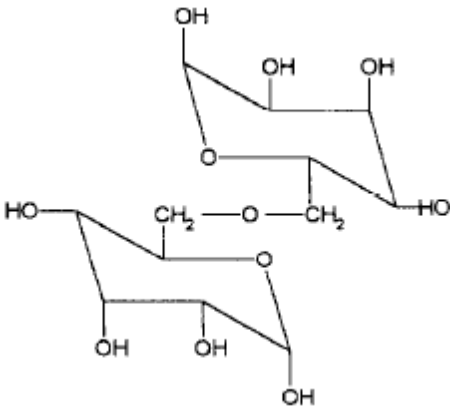
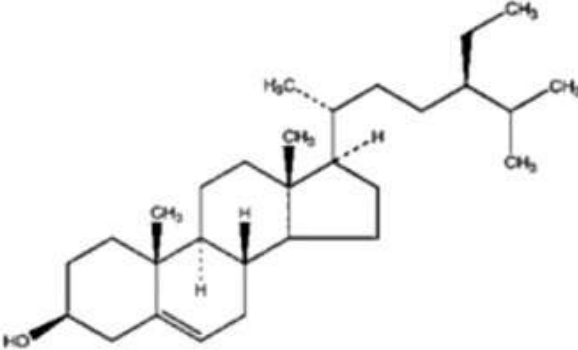
En outre, si certaines plantes sont utilisées pour le traitement, d'autres sont utilisées comme des compléments par les patients diabétiques (Rios *et al.*, 2015). Les études expérimentales, phytochimiques, biochimiques et pharmacologiques effectuées sur l'activité anti-diabétique *in vivo* et *in vitro* ont montré que différentes classes des métabolites peuvent intervenir comme des agents hypoglycémiantes par différents modes d'action (Marles et Fransworth, 1995).

De nombreux médicaments conventionnels dérivent de molécules présentes dans les plantes médicinales. Le metformine est un agent hypoglycémiant efficace dérivant de la guanidine obtenue à partir de Galega officinalis. Cette molécule étant très toxique pour l'utilisation clinique, l'alkyl biguanides synthaline A et synthaline B ont été introduits en Europe en 1920 comme agent antidiabétique oral (Dey *et al.*, 2002).

Malgré le nombre important des plantes utilisées traditionnellement pour traiter le diabète dans le monde (1200 espèces), seul un petit nombre de ces espèces a reçu une évaluation scientifique et médicale pour déterminer leur efficacité. L'activité hypoglycémiantes de certaines plantes a été confirmée sur des modèles animaux et humains diabétiques de type 2 (Dey *et al.*, 2002 ; Dragan *et al.*, 2014).

Certaines études ont réussi à identifier la molécule hypoglycémiantes et son mode d'action. L'activité hypoglycémiantes des plantes médicinales a ainsi pu être attribuée à la présence de composés phénoliques (lignanes, acides phénoliques, flavonoïdes et tanins), des terpénoïdes, des alcaloïdes, des saponines, des glycosides, des peptides, des acides aminés et des polysaccharides. Le tableau 5 illustre les principales molécules végétales hypoglycémiantes, leur origine et leur mode d'action.

Tableau 5 : Quelques molécules hypoglycémiantes identifiées d'origine végétale.

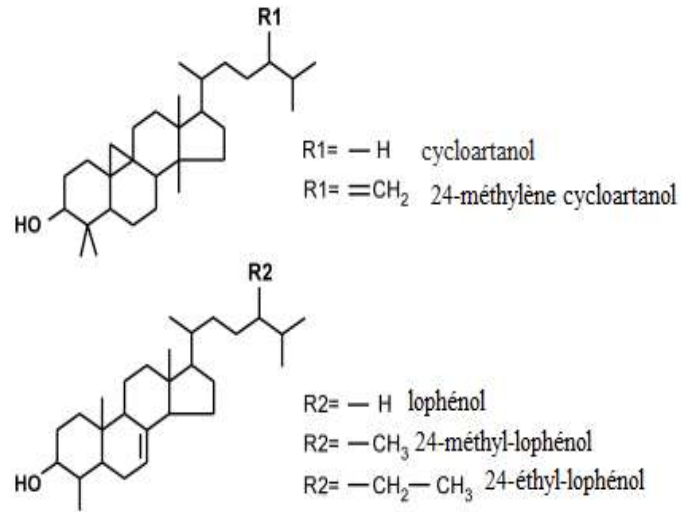
Espèce	Famille	Molécule hypoglycémiante (structure, nom, classe)	Mode d'action	Référence bibliographique
<i>Acrocomia mexicana</i>	Palmaceae (Arecaceae)		Diminue le taux de la glycémie mais le mécanisme est inconnu	Pérez <i>et al.</i> , 1997
<i>Adathoda vasica</i>	Acanthaceae		Régulation de transport de glucose (GLUT4)	Sujatha <i>et al.</i> , 2010
		(3β)-stigmast-5-en-3-ol (stérol)		

La suite du Tableau 5

<p><i>Aesculus hippocastanum</i> L.</p>	<p>Hippocastanaceae</p>		<p>Inhibition de l'absorption du glucose</p>	<p>de Kimura <i>et al.</i>, 2006 ; Abudayeh <i>et al.</i>, 2015</p>
<p><i>Allium cepa</i></p>	<p>Liliaceae</p>		<p>Non déterminé</p>	<p>Mishra <i>et al.</i>, 2010</p>
<p><i>Allium sativum</i></p>	<p>Liliaceae</p>	<p>Allyl propyl disulfide (alcène soufré)</p>	<p>Non déterminé</p>	<p>Mishra <i>et al.</i>, 2010</p>
			<p>Alline (alcaloïde)</p>	

La suite du Tableau 5

Diminuent le taux de glucose sanguin et de l'Hb_{A1C} mais le mécanisme n'est pas déterminé
Tanaka *et al.*, 2006



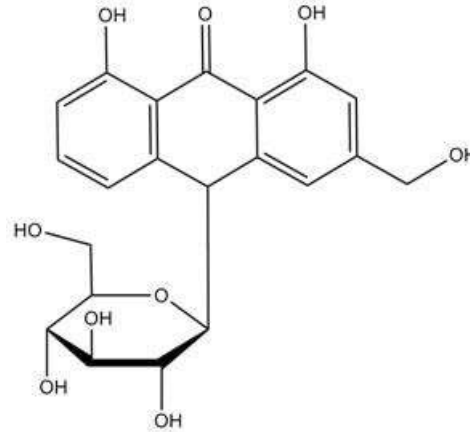
Aloe vera

Liliaceae

Cinq phytostérols (stérol)

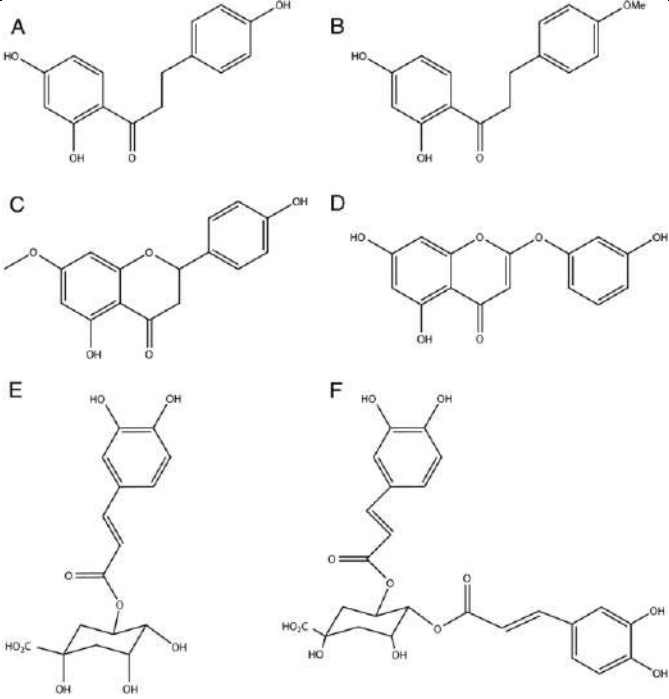
Non déterminé

Mishra *et al.*, 2010

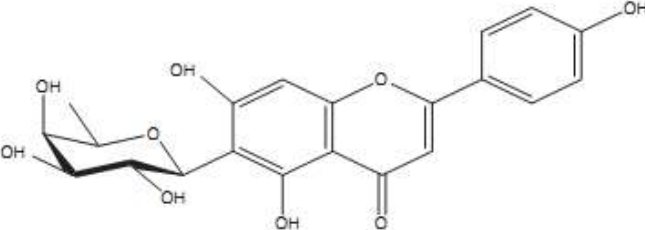
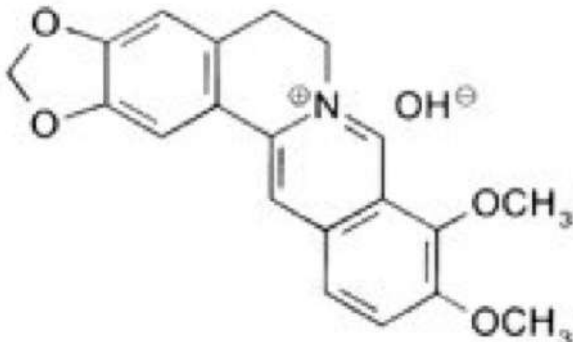
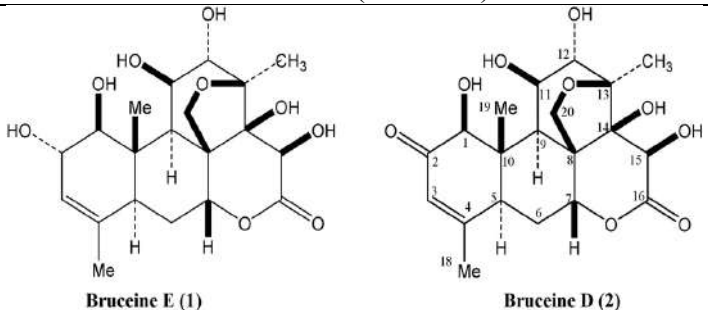


Aloïne (glycoside)

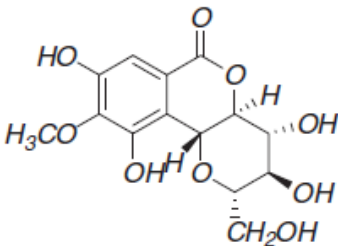
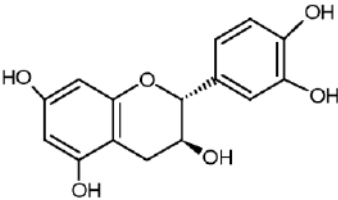
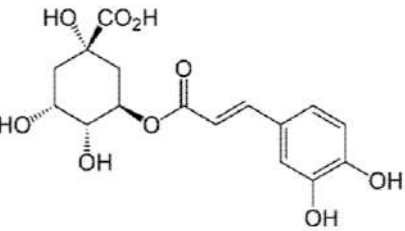
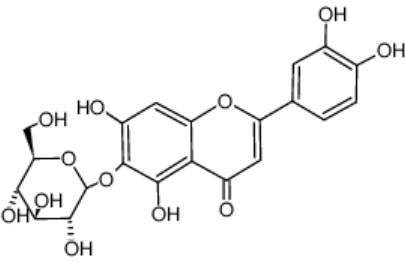
La suite du Tableau 5

<i>Artemisia dracunculus</i>	Asteraceae	 <p>Davidigenine (A); 2',4'-dihydroxy-4-methoxy-dihydrochalcone (B); sakuranetine (C); acide 4,5-di-Ocaffeoylquinique (D); acide 5-O-caffeoylquinique (E) and 6-demethoxycapillarisin (F) (polyphénols).</p>	Non déterminé	Eisenman <i>et al.</i> , 2011
<i>Artemisia sphaerocephala</i> Krasch	Asteraceae	Polysaccharide riche en D-mannose, acide D-glucuronique, acide D-galacturinique, D-glucose, D-xylose, D-galactose, L-arabinose	Diminue le taux du glucose et la concentration de l'insuline mais le mécanisme est inconnu	Ren <i>et al.</i> , 2014

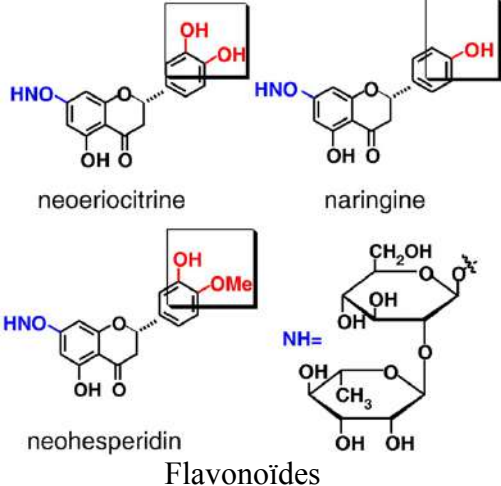
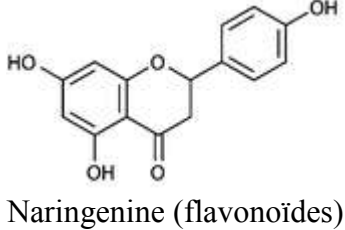
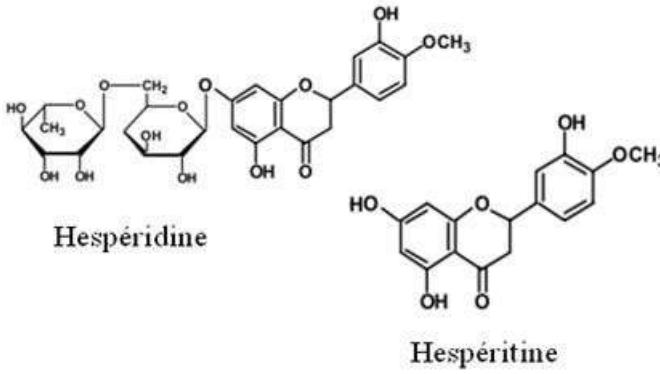
La suite du Tableau 5

		Fractions riches en fibres insolubles (polysaccharides)	Adsorbent le glucose ce qui retarde sa diffusion	Chau <i>et al.</i> , 2004
<i>Averrhoa carambola</i>	Oxalidaceae	 <p>Apigénine-6-C-β-fucopyranoside (flavonoïdes)</p>	Diminue l'absorption du glucose et stimule différentes voies métaboliques dans les muscles striés	Cazarolli <i>et al.</i> , 2012
<i>Berberis vulgaris</i>	Berberidaceae	 <p>Berbérine (alcaloïde)</p>	Module les activités d'ERK, P38, MAPK	Cui <i>et al.</i> , 2009 ; Wang <i>et al.</i> , 2011
<i>Brucea javanica</i>	Simaroubaceae	 <p>Bruceine E (1) Bruceine D (2)</p> <p>Quassinoides</p>	Sécrétagogue de l'insuline	Noorshahida <i>et al.</i> , 2009

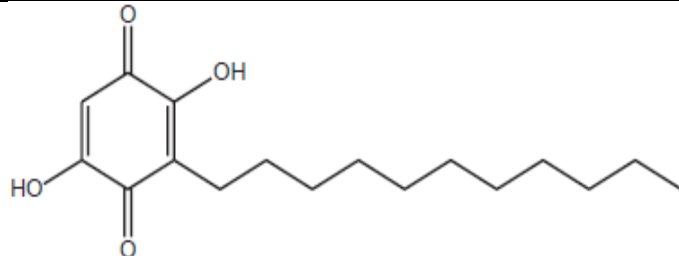
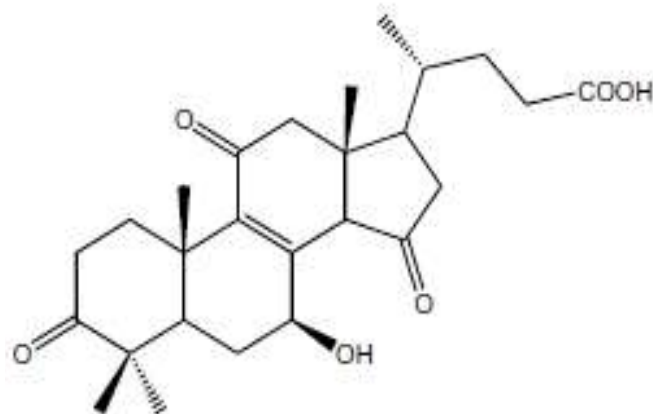
La suite du Tableau 5

<i>Caesalpinia digyna</i>	Fabaceae	 <p>Bergénine</p>	Non déterminé	Kumar <i>et al.</i> , 2012
<i>Camillea sinensis</i>	Theaceae	 <p>Catéchine (flavonoïdes)</p>	Agit comme ligands du « peroxisome prolferator-activated receptor » ce qui améliore la résistance à l'insuline	Dragan <i>et al.</i> , 2015
<i>Cecropia obtusifolia</i>	Cecropiaceae	 <p>Acide chlorogénique (acides phénols)</p>	Inhibition de la gluconéogenèse, glucose-6-P transférase	Andrade-Cetto et Vázquez, 2010
<i>Cecropia peltata</i>		 <p>Isoorientine (flavonoïdes)</p>		

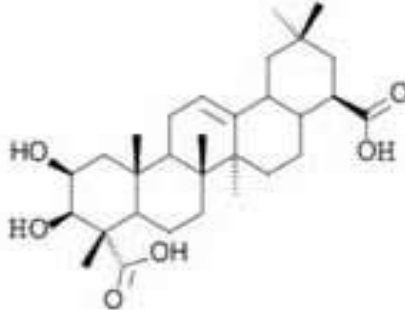
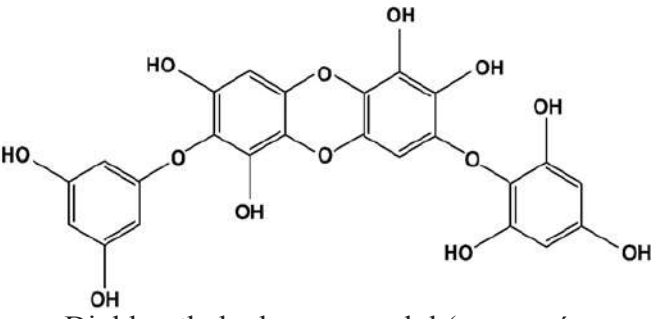
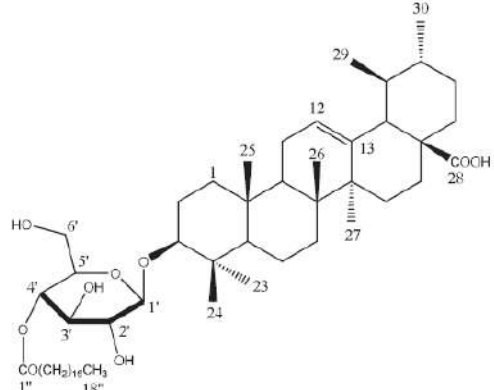
La suite du Tableau 5

<i>Citrus bergamia</i>	Rutaceae	 <p>neohesperidin</p> <p>naringine</p> <p>neohesperidin</p> <p>Flavonoïdes</p>	Non déterminé	Mollace <i>et al.</i> , 2011
<i>Citrus lemon</i>		 <p>Naringine (flavonoïdes)</p>	Active la protéine kinase activée par l'AMPc	Zygmunt <i>et al.</i> , 2010
<i>Fruits des Citrus</i>	Rutaceae	 <p>Hesperidine</p> <p>Hesperitine</p> <p>Flavonoïdes</p>	Inhibent la néoglucogénèse et régulent le métabolisme des acides gras et du cholestérol	Dragan <i>et al.</i> , 2015

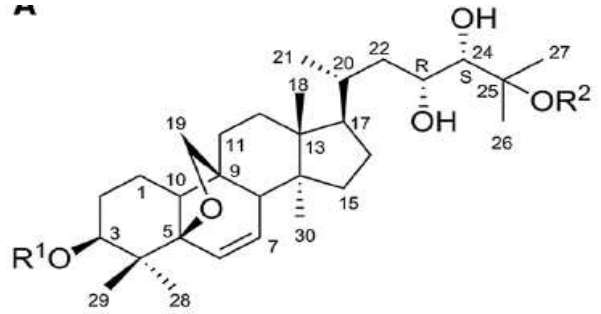
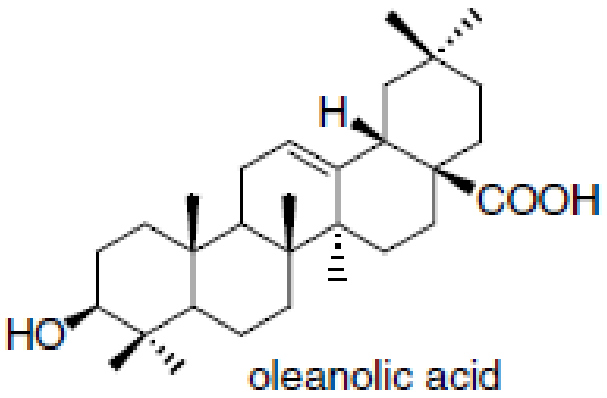
La suite du Tableau 5

<i>Coprinus comatus</i>	Basidiomycète des Agaricaceae	Sélénium-polysaccharides		Diminue le taux du glucose, augmente l'activité de la SOD, de la GHS-Px et de la CAT	Yu <i>et al.</i> , 2009
<i>Euclea undulata</i> <i>Thunb. var. myrtina</i>	Ebenaceae	Acide α -amyrin-3O- β -(5-hydroxy) férulique, bétuline, lupéol et épi-catéchine (composés phénoliques)		Inhibition de l' α -glucosidase	Deutschländer <i>et al.</i> , 2011
<i>Embelia ribes</i>	Myrsinaceae)	 Embeline (2,5-dihydroxy-3-undecyl-1,4-benzoquinone)		Activation de la voie de signalisation PI3K/p-Akt, PPAR γ et la translocation des GLUT4	Gandhi <i>et al.</i> , 2013
<i>Eugenia jambolana</i>	Myrtaceae	Flavonoïde des graines		Non déterminé	Sharma <i>et al.</i> , 2008
<i>Ganoderma lucidum</i>	Basidiomycète de Polyporaceae	 Acide lucidenique (stéroïdes)		Active la protéine kinase activée par l'AMP	Watanabe <i>et al.</i> , 2011

La suite du Tableau 5

<i>Helicteres isora</i>	Sterculiaceae		<p>Induit la phosphorylation du phosphatidyl inositol 3 kinase, protéine kinase et glycogène synthase kinase. GLUT4</p>	Bhavsar <i>et al.</i> , 2009
Saponine (triterpénoïdes)				
<i>Ishige okamurae</i> <i>Algue brune</i>	Ishigeaceae		<p>Inhibiteur de l'α-glucosidase et l'α-amylase</p>	Hoe <i>et al.</i> , 2009
Diphlorethohydroxycarmalol (composés phénoliques)				
<i>Lantana camara</i>	Verbenaceae		Non déterminé	Kazmi <i>et al.</i> , 2012
Acide stéaroyl glucosyl ursolique (urs-12-en-3β-ol-28-oic acid 3β-D-glucopyranosyl-4'-Octadecanoate)				

La suite du Tableau 5

<i>Marrubium vulgare</i>	Lamiaceae	Extrait méthanolique riche en flavonoïdes	Diminue le taux du glucose mais le mécanisme est inconnu	Elberry <i>et al.</i> , 2015
<i>Momordica charantia</i> (melon amer)	Cucurbitaceae	 <p>Cucurbitane glycosylé (triterpène)</p>	Stimule GLUT4 et active la voie AMPK	Tan <i>et al.</i> , 2008
		Insulin-like polypeptide, polypeptide P	Action similaire à celle de l'insuline par injection sous cutanée	Dey <i>et al.</i> , 2002
<i>Morus indica</i>	Moraceae	Les polyphénols des feuilles	Diminution de la concentration sérique de pyruvate et lactate	Andallu et Varadacharyulu, 2007
<i>Olea europea</i>	Oleaceae	 <p>oleanolic acid</p>	Inhibition de la glycogène-phosphorylase	Chen <i>et al.</i> , 2006
		Acide oléanolique (terpénoïdes)		

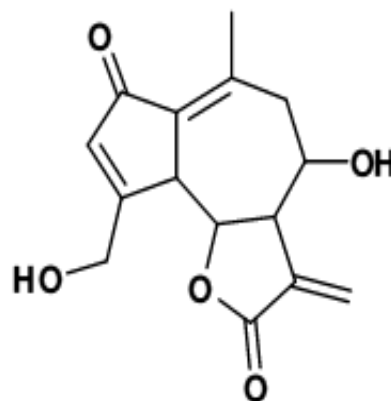
La suite du Tableau 5

Non déterminé

Perez *et al.*, 2000

Parmentiera edulis

Bignonia



Guaianolide (lactucin-8-O-methylacrylate)

Non déterminé

Deng *et al.*, 2012

Polygonatum odoratum

Liliaceae

Fraction de n-butanol riche en saponine

Augmente la sensibilité à l'insuline et inhibe l' α -amylase

Jurenka, 2008

Punica granatum

Punicaceae

Extrait des fleurs (riche en anthocyanines)

Non déterminé

Genta *et al.*, 2010

Smallanthus sonchifolius

Asteraceae

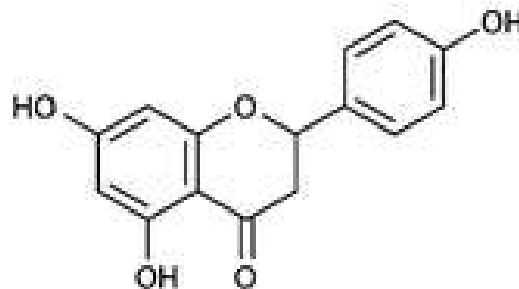
Acide caféique, acide chlorogénique et trois acide dicaféoilquinique, enhydrine (sesquiterpène lactone) de la fraction n-butanol

Active la protéine kinase activée par l'AMPc

Zygmunt *et al.*, 2010

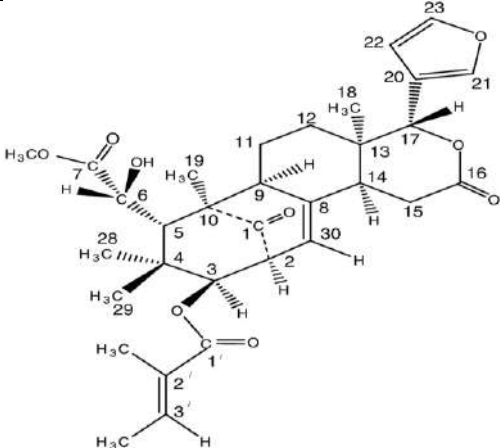
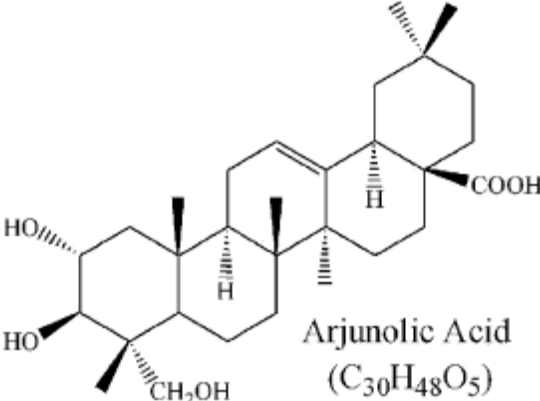
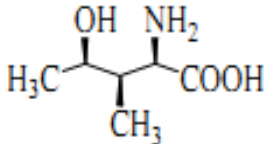
Solanum lycopersicum

Solanaceae



Naringenine

La suite du Tableau 5

<i>Swietenia macrophylla</i>	Meliaceae	 <p>Swietenine (tetranortriterpénoloïde)</p>	Non déterminé	Dewanjee <i>et al.</i> , 2009
<i>Terminalia arjuna</i>	Combretaceae	 <p>Arjunolic Acid (C₃₀H₄₈O₅)</p>	Activité anti-oxydante	Manna <i>et al.</i> , 2009
		Acide arjunolique		
<i>Trigonella foenum-graecum</i>	Fabaceae		Insulino-tropique	Patil et Jain, 2014
		4-hydroxyisoleucine (acide aminé)		

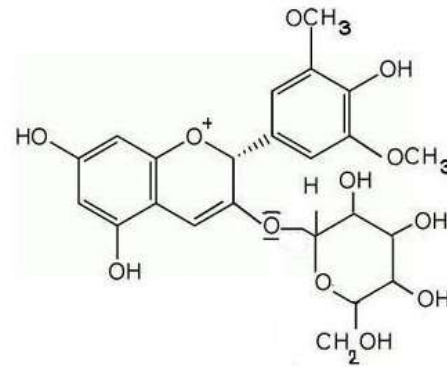
La suite du Tableau 5

Non déterminé

Grace *et al.*, 2009

Vaccinium angustifolium

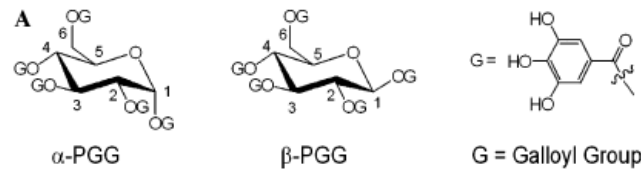
Ericaceae



Anthocyanine

Molécule de synthèse a une structure similaire à celle d'acide tannique

/



Active IP3-kinase, stimule GLUT4 (insulin memitique)

Li *et al.*, 2005

1,2,3,4,6-penta-O-galloyl-D-glucopyranose
Acide D-saccharique-1,4-lactone

Plusieurs plantes

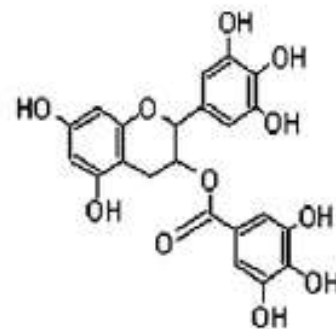
/

Effet sur les cellules β

Bhattacharya *et al.*, 2011

Inhibiteur de l' α -glucosidase

Chen *et al.*, 2011



Epigallocatechine gallate

Chapitre II-Matériel et méthodes

2. Matériel et méthodes

2.1. Enquête ethnobotanique

L'objectif principal de cette étude est de déterminer l'activité hypoglycémiante de certaines plantes médicinales utilisées dans le traitement du diabète type 2. Avant de choisir les plantes présentant le plus d'intérêt pour répondre à cet objectif, il était nécessaire d'inventorier les espèces utilisées traditionnellement par la population de la région de Ouargla pour traiter le diabète et/ou ses symptômes, en particulier l'ulcère de pieds (pieds diabétique). Pour cela, une enquête ethnobotanique a été réalisée dans cette région. Celle-ci a été réalisée à l'aide d'un questionnaire semi-structuré, administré lors d'entretiens en face-à-face avec 289 patients diabétiques, 25 herboristes et 10 tradipraticiens. L'enquête a été réalisée sur 8 zones, Ouargla (centre ville), Sidi Khouiled, Hassi Ben Abdellah, Frane, N'Goussa, El Hadjeira, Alalia et Touggourt durant la période allant de Janvier 2010 à Décembre 2012.

Les espèces spontanées utilisées par la population locale pour le traitement du diabète ont été récoltées avec deux herboristes et un tradipraticien sur 5 zones du Sahara septentrional, Oued N'sa (Ouargla et Ghardaïa), Hassi El Khefif, Alalia et Guerrara. Les espèces collectées ont servi à préparer un herbier déposé au laboratoire de Préservation des Ecosystèmes en Zones Arides et Semi Arides, Faculté des Sciences de la et de la Vie, Université Kasdi Merbah Ouargla.

L'identification botanique de ces espèces a été faite par l'utilisation des clés d'Ozenda (2004), Quézel et Santa (1962 et 1963), Sahki et Sahki (2004). La nomenclature utilisée est celle du site web de « Angiosperm Phylogeny Website » (<http://www.mobot.org/MOBOT/Research/APweb/welcome.html>).

La valorisation des données est effectuée par le calcul de certains index ethnobotaniques qui sont : la fréquence relative de citation (RFC, relative frequency of citation) (Vitalini *et al.*, 2013), la valeur d'usage (UV, use value) (Phillips et Gentry, 1993) et le facteur de consensus informateur (FIC, informant consensus factor) (Heinrich *et al.*, 1998 ; Thomas, 2008).

2.2. Matériel végétal

2.2.1. Choix des plantes

L'étude ethnobotanique a permis de sélectionner les espèces présentant le plus grand intérêt sur la base de trois critères:

- Leur fréquence de citation ;
- Leur endémisme ;
- Le fait qu'il soit peu ou pas étudié.

Ainsi, les espèces choisies sont : *Amodaucus leucotrichus* Coss & Durieu et *Anvillea radiata* Coss & Durieu.

2.2.2. Systématique, description botanique et utilisation médicinale

a. *Amodaucus leucotrichus*

Règne : Plantae

Embranchement : Magnoliophyta

Sous-embranchement : Magnoliophytina

Classe : Rosopsida

Sous-classe : Cornidae

Ordre : Araliales

Sous-ordre : Aralianae

Famille : Apiaceae

Genre : *Amodaucus*

Espèce : *Amodaucus leucotrichus* Coss. & Dur.

Nom vernaculaire : *Oumdryga*

Amodaucus leucotrichus est une plante glabre, annuelle ; tiges dressées, finement striées, feuilles très divisées, à lanières étroites, un peu charnues ; ombelles à 2-4 rayons, involucre à bractées très divisées, petites ; fruits très velus, portant de longs poils crépus, jaune-roux à la base, puis blancs, et longs de 8-10 mm, plante à très forte odeur d'anis. Cette espèce est assez commune dans tout le Sahara (Ozenda, 2004).



Photo 1 : Plante d'*Amodaucus leucotrichus* dans son population (a et b), graines (c).

Amodaucus leucotrichus Coss. & Dur. est une espèce endémique de l'Afrique de Nord, appartenant à la famille des Apiaceae. Les graines de cette espèce sont utilisées, dans la médecine traditionnelle, pour traiter le froid et la fièvre (Muckensturm *et al.*, 1997), les douleurs et les maladies gastriques (Merzouki *et al.*, 2000 ; Hammiche et Maiza, 2006) ainsi que le diabète (Telli *et al.*, 2016). Elle est aussi utilisée pour aromatiser certaines préparations alimentaires, en particulier le thé.

Peu d'études ont été effectuées sur les différentes activités biologiques des extraits de cette plante et sur ses molécules bioactives. En effet, Muckensturm *et al.* (1997) ont identifié une lactone guaianolide appelé ammolactone-A de l'extrait de di-éthyle éther des graines d'*Amodaucus leucotrichus*. Beghalia *et al.* (2009) ont montré que l'extrait aqueux d'*Amodaucus leucotrichus* a modulé négativement le développement et l'agglomération des cristaux d'oxalate de calcium et par conséquent la formation des calculs rénaux. Les huiles essentielles des graines d'*Amodaucus leucotrichus* présentent une capacité très importante à inhiber la croissance de certaines souches pathogènes en particulier *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumonia* (Gherraf *et al.*, 2013).

b. *Anvillea radiata* Coss. & Durieu

Règne : Plantae

Embranchement : Tracheophyta

Sub-embranchement : Spermatophytina

Classe : Magnoliopsida

Superordre : Asteranae

Ordre : Asterales

Famille : Asteraceae

Tribus : Inuleae

Genre : *Anvillea*

Espèce : *Anvillea radiata* Coss. & Durieu

Nom vernaculaire : *Noug*

Anvillea radiata est une espèce de la famille des Asteraceae. C'est un petit arbuste ligneux, très ramifié de 20 à 50 cm de haut. Les feuilles sont vert-bleuté, en forme de triangle allongé, atténuées à la base en pétiole et à limbe fortement denté. Le capitule est grand,

de 4 à 5 cm de diamètre y compris les longues ligules. Il est entouré de feuilles supérieures rayonnantes qui se transforment progressivement en bractées qui sont coriaces. Les fleurs sont de couleur jaune-orangée. Les paillettes du réceptacle sont tronquées au sommet et prolongées en une sole. Les akènes du capitule sont prismatiques, ceux de la périphérie possèdent trois angles et ceux du centre quatre angles. Cette espèce est endémique au Sahara et s'installe dans les dépressions sablo-argileuses (Ozenda, 2004).



Photo 2 : *Anvillea radiata* dans son population (a), séchée (b).

Anvillea radiata est une parmi les espèces les plus utilisées traditionnellement dans le traitement des différentes maladies. Au Maroc, *A. radiata* est utilisée comme cholagogue (Merzouki *et al.*, 2000). Bellakhdar (1997) a mentionné l'utilisation de cette espèce pour calmer les coliques, les troubles gastro-intestinales, pour traiter le foie et les maladies de l'utérus et les pertes blanches ainsi que comme un excellent réchauffant. L'utilisation d'*A. radiata* pour traiter le diabète et les troubles dermatologiques a été signalée par Jamila et Mostafa (2014). En Algérie, cette espèce est utilisée pour guérir les maladies de l'estomac, du foie et le diabète (Ould El Hadj *et al.*, 2003; Hammiche et Maiza, 2006). Elle est très utilisée par la population locale de la région sud est Algérien dans le traitement de différentes maladies telles que le diabète, l'hypertension artérielle, les maladies gastro-intestinales, l'insomnie et certains types d'infections.

Peu d'études ont été effectuées sur les différentes activités biologiques des extraits de cette plante et sur ses molécules bioactives. Celle d'El Hassany *et al.* (2004) a permis d'identifier dans l'extrait méthanolique de la partie aérienne d'*A. radiata* de nouvelles molécules de la classe des sesquiterpènes (germacranolides), à savoir germacranolides 8 α , 9 α -epoxyparthenolide,

9 α -hydroxyparthenolide et parthenolid-9-one, dotés d'activité antibactérienne en inhibant la croissance de *Bacillus cereus*, *Streptococcus C*, *Enterococcus faecalis*, *proteus vulgaris* à des concentration de 50 et 100 $\mu\text{g}/\text{disque}$. D'autres nouvelles molécules de la classe des sesquiterpènes (germacranolides) ont été aussi isolées et identifiées dans l'extrait chloroformique de la partie aérienne d'*A. garcinii*. Ces molécules ont une activité anti-tumorale très intéressante (Sattar *et al.*, 1996). Dendougui *et al.* (2006) ont réussi à isoler 13 flavonoïdes à partir de l'extrait de hydrométhanolique de la partie aérienne d'*A. radiata*, dont 4 parmi eux sont des aglycones et 9 flavonols glycosylés.

La poudre d'*A. radiata* à 10% (p/v) inhibe complètement le développement mycélien de *Penicillium italicum* (Askarne *et al.*, 2012). L'extrait éthanolique d'*A. garcinii* présente une activité hypoglycémiant très intéressante chez des rats diabétiques dont le diabète est induit par le streptozotocine (Kharjul *et al.*, 2014).

2.2.3. Récolte du matériel végétal

La récolte des différentes espèces choisies est effectuée selon le calendrier présenté dans le tableau 6.

Tableau 6 : Calendrier de la récolte des différentes espèces.

Espèce	Lieu de la récolte	Partie récoltée	Période de la récolte
<i>Amodaucus leucotrichus</i>	El Mansoura (Ghardaïa)	Graines	19 Mars 2012
	Oued Mya (Ouargla)		03 Avril 2012
	Béchar (Béchar)		17 Avril 2012
<i>Anvillea radiata</i>	El Guerrara (Ghardaïa)	Aérienne	07 Avril 2012
	Oued N'sa (Ghardaïa)		12 Avril 2012
	Ch'aab Esbaa (Ghardaïa)		21 Avril 2012

2.3. Matériel animal

Les souris males albinos de souche NMRI âgées de 6 à 8 semaines élevées au niveau de laboratoire de biologie animale de l'université de Ghardaïa. L'élevage a été effectué dans des cages à température régulée (23 ± 2 °C) et la photopériode était de 12 heures.

2.4. Matériel microbien

Pour évaluer l'activité antimicrobienne de nos plantes, les souches microbiennes choisies sont celles qui infectent fréquemment les ulcères du pied diabétique à savoir : *Staphylococcus aureus* (ATCC 43300), *Escherichia coli* (ATCC 10536), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Klebsiella pneumoniae* (CIP 8291), *Pseudomonas aeruginosa* (CIP A22) et une levure *Candida albicans* (IPA200). Ces souches sont fournies par l'institut Pasteur et le laboratoire de Biologie des Systèmes microbiennes (LBSM), Ecole normale Supérieure (ENS), Kouba, Alger.

2.5. Méthodes

2.5.1. Préparations des extraits

Les extraits destinés aux essais sur les animaux et les bactéries et la levure ont été préparés dans les mêmes conditions décrites par les patients et les herboristes (décoction, infusion et macération) selon les méthodes traditionnelles de préparation. Les analyses phytochimiques et l'évaluation de l'activité anti-oxydante par différents tests sont effectuées sur les extraits des deux espèces étudiées de trois populations différentes. Quant aux activités antimicrobiennes et antidiabétiques, nous avons utilisé le mélange des trois populations pour chaque espèce, compte tenu de la non disponibilité du matériel végétal.

2.5.1.1. Décoction

Pour la décoction, le matériel végétal est ajouté à un volume d'eau distillée avec un rapport p/v : 1/100, puis ce mélange est porté à ébullition pendant 5 min. Après un repos de 5 min, le mélange est filtré sur filtre Wattman n°1.

2.5.1.2. Infusion

Pour la préparation de l'infusion, une quantité de matériel végétal est additionnée à un volume de l'eau distillée portée à 100 °C (p/v : 1/100) pendant 5 min, puis ce mélange est filtré.

2.5.1.3. Macération

Pour la macération, trois solvants ont été utilisés. Le premier type de macération est effectué avec de l'eau distillée. Une quantité de matériel végétal est mélangée avec un volume de l'eau distillée (p/v : 1/100) pendant 24 heures à température ambiante et à l'obscurité, puis le mélange est filtré.

Le deuxième type de macération est effectué avec l'eau distillée mais cette fois, elle est acidifiée avec l'acide acétique (0,1%, v/v et pH 4,8). Après la filtration, le pH est ajusté à 6,2 avec une solution de NaOH (0,01 M).

Le troisième solvant utilisé est l'hexane qui remplace l'huile d'olive utilisée dans la préparation traditionnelle. L'hexane a été utilisé pour éviter les effets ou les interactions des molécules présentes dans l'huile d'olive avec celles de la plante, ce qui ne nous permet pas de doser ou d'évaluer les activités biologiques des principes liposolubles de la plante de manière efficace.

2.5.1.4. Conservation des différents extraits

Les extraits obtenus ont été concentrés au rotavapor à 50 °C jusqu'à l'obtention des résidus secs. Ces derniers sont solubilisés soit dans l'eau distillée, soit dans l'eau physiologique en fonction des besoins. Ensuite, ils sont conservés à 4 °C pour être utilisés dans le même jour ou plus tard le maximum deux jours après. La solubilisation des résidus hexaniques est rendue possible par le diméthyle sulfoxyde (DMSO) à 5% (v/v). Des contrôles avec du DMSO seul ont été faits afin de mesurer l'impact de cette molécule connue pour être un oxydant (Fourey *et al.*, 1985).

2.5.2. Criblage phytochimique des extraits

Des analyses phytochimiques préliminaires ont été effectuées afin de mettre en évidence certains métabolites (primaires et secondaires) dans les différents extraits des plantes en utilisant des méthodes standard comme décrites ci-dessous.

2.5.2.1. Protéines

La mise en évidence des protéines peut être effectuée par plusieurs tests, mais le test utilisé dans cette étude est celui à la ninhydrine. L'apparition de la couleur violette correspond à la présence des acides aminés et des protéines (Yadav et Agarwala, 2011).

2.5.2.2. Sucres réducteurs

La présence des sucres réducteurs a été faite en utilisant la liqueur de Fehling. Le précipité rouge brique formé indique la présence des sucres réducteurs (Yadav et Agarwala, 2011).

2.5.2.3. Phénols et tanins

Pour mettre en évidence des phénols et des tanins, l'extrait est mélangé avec 2 ml d'une solution de FeCl_3 (2%). Une coloration bleu noirâtre ou verte plus ou moins foncée indique la présence des phénols et des tanins (Bidie *et al.*, 2011 ; Yadav et Agarwala, 2011).

2.5.2.4. Flavonoïdes

Le test de Shinoda est réalisé afin de mettre en évidence les flavonoïdes. L'extrait est mélangé avec une quantité de tournures de magnésium et quelques gouttes d'HCl concentré sont additionnées. La couleur rose orangée ou violacée, apparue quelques minutes après, indique la présence des flavonoïdes (Farnsworth, 1966 ; Bidie *et al.*, 2011; Yadav et Agarwala, 2011).

2.5.2.5. Saponines

L'extrait est mélangé avec 5 ml de l'eau distillée dans un tube à essai. Le tube est agité vigoureusement. La formation d'une mousse persistante après 15 min confirme la présence des saponosides (Farnsworth, 1966 ; Bidie *et al.*, 2011; Yadav et Agarwala, 2011).

2.5.2.6. Glycosides

La mise en évidence des glycosides est effectuée par le test de Borntrager. Un volume de 2 ml d'extrait est mélangé avec 3 ml de chloroforme. La phase chloroformique obtenue est

traitée avec un volume égal de 10% d'une solution d'ammoniaque. La couleur rose indique la présence des glycosides (Tiwari *et al.*, 2011 ; Sahira Banu et Cathrine, 2015).

2.5.2.7. Stéroïdes

La présence des stéroïdes ou des phytostérols dans les différents extraits des espèces étudiées est réalisée selon la réaction de Liebermann-Burchard (Kenny, 1952). L'extrait est mélangé avec 2 ml de chloroforme puis ce mélange est filtré. Quelques gouttes d'acide acétique anhydre sont ajoutées au filtrat obtenu. Ce mélange est bouilli puis refroidis. Ensuite, un volume d'acide sulfurique concentré est ajouté. L'anneau brun produit à la jonction des deux phases prouve la présence des stéroïdes (Tiwari *et al.*, 2011).

2.5.2.8. Terpénoïdes

La mise en évidence des terpénoïdes est effectuée selon la méthode décrite par Yadav et Agarwala (2011). L'extrait sec est dissout dans 2 ml de chloroforme et évaporé jusqu'à l'obtention des résidus secs. A ces résidus 2 ml d'acide sulfurique concentré sont additionnés et chauffé pendant 2 min. La couleur grisâtre confirme la présence des terpénoïdes.

2.5.2.9. Alcaloïdes

Les alcaloïdes sont mis en évidence par les tests de Mayer et de Wagner. L'extrait est mélangé avec 2 ml d'HCl (1%) et chauffé doucement. Les réactifs de Mayer et de Wagner ont été ensuite additionnés à ce mélange. La turbidité du précipité résultant est considérée comme une évidence de la présence des alcaloïdes (Farnsworth, 1966 ; Yadav et Agarwala, 2011).

2.5.3. Quantification des métabolites

Pour la quantification des différents métabolites, nous avons utilisé le même spectrophotomètre UV-Visible (JENWAY 6315).

2.5.3.1. Métabolites primaires

a. Dosage des protéines

Le dosage des protéines est effectué par la méthode de Bradford (1976) en utilisant le bleu de Coomassie (G-250) comme réactif. Ce dernier réagit avec les acides aminés basiques

(notamment l'arginine) et aromatiques (phénylalanine, tyrosine et tryptophane) des protéines pour former un complexe de couleur bleue. L'absorbance de cette couleur est mesurée à 595 nm par un spectrophotomètre UV-Visible. Un étalonnage est préparé en utilisant l'albumine de sérum de bœuf (BSA, bovine serum albumine) (50-250 µg/ml). Les résultats sont exprimés en mg de protéines/g de poids sec de matériel végétal.

b. Dosage des sucres totaux

La détermination du taux des sucres totaux est réalisée par la méthode de Dubois *et al.* (1956). Cette méthode se base sur la réaction des échantillons avec le phénol et l'acide sulfurique (H₂SO₄) ce qui conduit à la formation d'un complexe de couleur jaune. La lecture des absorbances est effectuée à 485 nm par un spectrophotomètre UV-Visible. Les teneurs en sucres totaux (en mg/g du poids sec de matériel végétal) sont déterminées en référence à une gamme étalon du glucose allant de 0 à 80 µg/ml.

2.5.3.2. Métabolites secondaires

a. Dosage des polyphénols totaux

Le dosage des polyphénols totaux a été fait par la méthode de Folin-Ciocalteu décrite par Singleton et Rossi (1965). Chaque extrait (40 µl) ou la gamme d'acide gallique (0-800 µg/ml) est mélangé avec 1,8 ml de réactif Folin-Ciocalteu (dilué 10 fois avec de l'eau distillée). Après un repos de 5 min, 1,2 ml de la solution de Na₂CO₃ (7,5 %) est ajouté au mélange. Après une homogénéisation vigoureuse puis un repos de 60 min à l'obscurité, à température ambiante, l'absorbance est mesurée à 765 nm par un spectrophotomètre UV-Visible. Les résultats sont exprimés en mg équivalent d'acide gallique EAG/g de poids sec (PS) de matériel végétal (Shui et Leong, 2006).

b. Dosage des flavonoïdes

Le dosage des flavonoïdes a été réalisé selon la méthode colorimétrique de Kim *et al.* (2003). Un volume de 1 ml de l'extrait est dilué avec 4 ml d'eau distillée. Ensuite, 0,3 ml de solution de nitrite de sodium NaNO₂ (5%) est ajouté. Après 5 min, 0,3 ml de la solution de chlorure d'aluminium AlCl₃ (10%) est ajouté. Le mélange est laissé au repos pendant 5 min, puis 2 ml de la solution d'hydroxyde de sodium NaOH (1 M) sont additionnés. Le volume de ce mélange est complété à 10 ml avec de l'eau distillée. Après agitation, l'absorbance est mesurée

immédiatement à 510 nm par un spectrophotomètre UV-Visible. La gamme étalon est préparée avec la rutine (0,05-0,5 mg/ml) et les résultats sont exprimés en mg équivalent de rutine ER/g de poids sec de matériel végétal.

c. Dosage des acides-phénols

L'estimation des acides-phénols est effectuée selon la méthode d'Arnov (Szauffer-Hadjrych et Goślińska, 2004). Un volume de 1 ml d'échantillon est mélangé à 5 ml de l'eau distillée, puis 1 ml d'HCl (0,5 M), 1 ml de réactif d'Arnov (solution aqueuse de molybdate de sodium et nitrite de sodium 10%) et 1 ml d'hydroxyde de sodium (1 M) sont additionnés. Le volume du mélange réactionnel est complété à 10 ml avec de l'eau distillée. La lecture de l'absorbance est faite à 490 nm par un spectrophotomètre UV-Visible. L'acide caféique a été utilisé comme référence pour la préparation de la courbe d'étalonnage avec des concentrations allant de 0 à 200 µg/ml. Les résultats sont exprimés en µg équivalent d'acide caféique EAC/g de poids sec de matériel végétal.

d. Dosage des tanins condensés ou proanthocyanidines

La quantification des tanins condensés ou les proanthocyanidines est réalisée par deux méthodes.

La première méthode est celle décrite par Sun *et al.* (1998) utilisant la vanilline-HCl. A 0,2 ml de l'extrait, 1 ml de la solution fraîchement préparée de la vanilline 1% (p/v) en acide acétique glacial et HCl (98:2, v/v) est ajouté. Après incubation à 30°C pendant 20 min, l'absorbance est mesurée à 510 nm par un spectrophotomètre UV-Visible. L'étalonnage est réalisé avec de la catéchine (de 0 à 1 mg/ml) et le taux des tanins condensés est calculé en mg équivalent de catéchine EC/g de poids sec de matériel végétal.

La deuxième méthode est effectuée selon la procédure décrite par Bucic-Kojić *et al.* (2009), Škerget *et al.* (2005) et Avallone *et al.* (1997). Un volume de 2 ml d'extrait est mélangé avec 20 ml de la solution de sulfate ferrique (77 mg FeSO₄. 7H₂O dans 500 ml d'HCl/n-butanol : 2/3). Le mélange est incubé à 95 °C pendant 15 min. Après incubation, le mélange est refroidi et l'absorbance est mesurée à 540 nm par un spectrophotomètre UV-Visible. La gamme d'étalonnage est préparée avec de la cyanidine (0 à 0,5 mg/ml) et les résultats sont exprimés en mg équivalent de cyanidine/g de poids sec de matériel végétal.

e. Dosage des tanins hydrolysables

Les tanins sont caractérisés par leur capacité à précipiter les protéines. Cette propriété est utilisée pour déterminer leur teneur dans l'extrait végétal. Ils vont complexer et précipiter l'albumine de sérum de bœuf (BSA). Ensuite, le culot tanin-protéine est ré-dissout et les tanins sont dosés par le chlorure ferrique, dont l'ion Fe^{3+} est réduit par les phénols (Kumari et Kakkar, 2008).

On mélange un volume d'extrait aqueux ou d'étalon (acide tannique de 0 à 0,5 mg/ml) avec deux volumes de la solution de BSA à une concentration de 1mg/ml (BSA est préparé dans un tampon acétate : CH_3COOH de 0,5 M, NaCl de 0,17 M ; pH 5,0). Après 15 min de repos à température ambiante, le mélange est centrifugé 15 min à 5 000g. Le surnageant est alors éliminé et le culot est dissout dans une solution de dodécylsulfate de sodium SDS (1%, p/v) et de triéthanolamine à 5% (v/v) dans l'eau. Un volume de 1 ml de chlorure de fer (10 mM) est alors ajouté. Au bout de 15 min, la lecture de l'absorbance est effectuée à 510 nm au spectrophotomètre UV-Visible (Hagerman et Butler, 1978 ; Kumari et Kakkar, 2008). Les résultats sont exprimés en mg équivalent d'acide tannique (EAT) par g de matériel végétal sec.

f. Dosages des alcaloïdes

Après l'évaporation de l'eau au rotavapor, chaque extrait est dissout dans 2 ml d'HCl (2N). Un volume de 1 ml de cette solution chlorhydrique est extrait 3 fois avec 10 ml de chloroforme à chaque fois. La solution de chloroforme obtenue est évaporée puis les résidus sont ré-dissouts dans l'eau et le pH est ajusté au pH 7 avec une solution de NaOH (0,1 N). Ensuite, 5 ml d'une solution de vert de bromocrésol et 5 ml de tampon phosphate-citrate (0,8 M, pH 4,7) ont été additionnés. Après agitation vigoureuse, le mélange a été extrait trois fois avec un volume total de 10 ml de chloroforme. L'absorbance est alors lue à 470 nm en utilisant un spectrophotomètre UV-Visible et le taux des alcaloïdes totaux est calculé en utilisant une courbe d'étalonnage d'atropine. Les résultats sont exprimés en μg équivalent d'atropine EA/g de poids sec de matériel végétal (Shamsa *et al.*, 2008).

2.5.4. Evaluation des activités biologiques des deux espèces étudiées

Pour valoriser les différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus* et *Anvillea radiata*, plusieurs méthodes ont été utilisées afin d'évaluer leurs différentes activités biologiques telles que l'activité anti-oxydante, l'activité antimicrobienne et l'activité antidiabétique.

2.5.4.1. Activité anti-oxydante

L'évaluation de l'activité anti-oxydante des différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus* et *Anvillea radiata* a été réalisée par des tests appropriés.

a. Méthode à l'ABTS

La mesure de l'activité anti-oxydante est effectuée en utilisant la méthode dite à l'ABTS (acide 2,2'-azino-bis (3-éthylbenzothazoline-6-sulphonique)) décrite par Re *et al.* (1999). Cette méthode mesure la capacité d'un antioxydant à réagir avec des radicaux cations $ABTS^{\cdot+}$ produits par voie chimique (Fig. 7). Le radical cation $ABTS^{\cdot+}$ a une couleur vert-bleu caractéristique. Il devient incolore quand il est réduit par des substances donneuses des protons. Cette méthode quantifie la capacité d'une molécule ou d'un extrait à piéger les radicaux en mesurant l'absorbance du mélange réactionnel antioxydant/radical au spectrophotomètre à 734 nm. Les résultats sont exprimés par référence à un standard, qui est communément le Trolox (Moore et Yu, 2008).

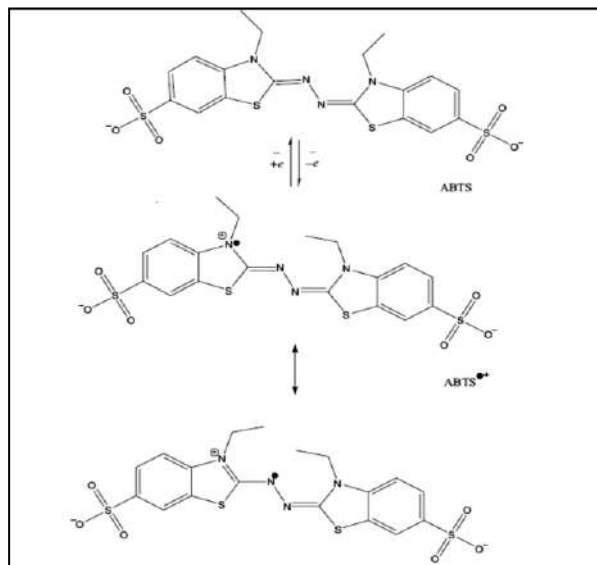


Figure 7 : Structure de l'ABTS et de son radical cation $ABTS^{\cdot+}$ (Moore et Yu, 2008).

La solution du radical de l'ABTS^{•+} est préparée par la réaction entre une solution d'ABTS 7 mM et une solution de persulfate de potassium K₂S₂O₈ 2,45 mM incubées à 23 °C pendant 12 à 16 heures, à l'obscurité. La solution d'ABTS^{•+} est diluée avec l'éthanol (80%) jusqu'à l'obtention d'une absorbance égale à 0,700±0,020 à 734 nm (Cai *et al.*, 2004). Un volume de 3,9 ml de cette solution est mélangé avec 0,1 ml de l'échantillon testé, préparé à différentes concentrations (10, 25, 50, 75, 100, 200, 400, 800 µg/ml). Le mélange est agité vigoureusement. Après un repos de 6 min à 23 °C, l'absorbance est mesurée à 734 nm. La courbe d'étalonnage est obtenue en utilisant une solution éthanolique de Trolox (acide carboxylique 6-hydroxy-2,5,7,8-tetraméthylchroman) à différentes concentrations (0 à 500 µM). Les résultats sont exprimés en µM équivalent de Trolox ET/g de poids sec de matériel végétal.

b. Piégeage du radical de DPPH[•]

La méthode de piégeage du radical de DPPH[•] (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) est un test de décoloration qui mesure la capacité de l'antioxydant à réagir directement avec le radical DPPH[•]. Le radical DPPH[•] est un radical libre organique riche en azote, stable d'une couleur violette foncée. Lorsqu'il est réduit en sa forme non radicalaire par l'antioxydant, il devient incolore (Moore et Yu, 2008) (Fig. 8).

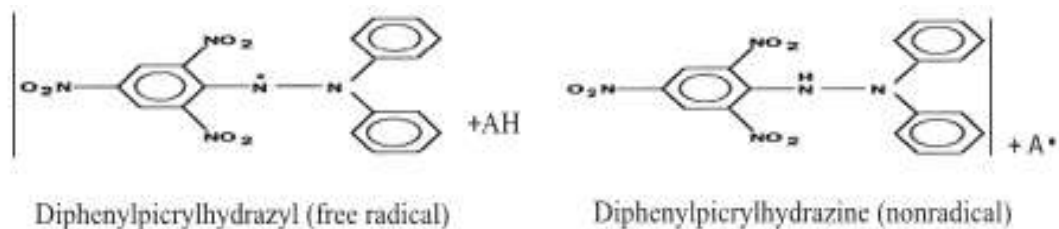


Figure 8 : Structure du radical DPPH[•] et DPPH réduit (Alam *et al.*, 2013).

L'activité anti-oxydante des échantillons est mesurée par la détermination de la capacité des différents extraits à piéger le radical de DPPH[•] comme décrit par Brand-Williams *et al.* (1995) avec quelques modifications. Un volume de 0,1 ml des différents extraits à différentes concentrations (10, 25, 50, 75, 100, 200, 400, 800 µg/ml) est mélangé avec 3,9 ml d'une solution méthanolique de DPPH[•] (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) à 63,4 µM. La cinétique d'inhibition de DPPH est suivie à 15 min, 30 min et 45 min. Le temps choisi est 30 min afin de mesurer les changements d'absorbance (517 nm) et par conséquent d'évaluer la capacité anti-oxydante des

différentes préparations. Le Trolox a été utilisé comme standard (0 à 500 μM) et permet d'évaluer l'activité anti-oxydante en équivalent de Trolox (TEAC).

c. Pouvoir réducteur du fer (FRAP, ferric reducing ability of plasma)

Le pouvoir réducteur du fer (Fe^{3+}) est déterminé dans les différents extraits, selon la méthode de Benzie et Strain (1996) avec de légères modifications (Jaitak *et al.*, 2010). Le principe de cette méthode est basé sur la réduction de 2,4,6-Tris(2-pyridyl)-1,3,5-triazine ferrique (TPTZ- Fe^{3+}) au 2,4,6-Tris(2-pyridyl)-1,3,5-triazine ferreux (TPTZ- Fe^{2+}), une forme colorée obtenue en présence d'un agent antioxydant (Fig. 9). Le réactif FRAP est préparé à partir du tampon acétate (0,3 M, pH 3,6), du TPTZ 10 mM en solution dans de l'HCl 40 mM et d'une solution de FeCl_3 (20 mM) en proportion de 10 :1 :1 (v/v) respectivement. Une quantité de 1 mg de chaque extrait sec est dissout dans 5 ml d'éthanol aqueux (70%) puis cette solution est diluée pour obtenir différentes concentrations (10, 25, 50, 75, 100, 200, 400, 800 $\mu\text{g/ml}$). Un volume de 50 μl de chaque solution est ajouté à 1,5 ml de réactif FRAP. Après 4 min, l'absorbance du mélange réactionnel est mesurée à 593 nm par rapport au témoin constitué de l'éthanol aqueux à 70% (Jaitak *et al.*, 2010). Le Trolox est utilisé comme standard (0 à 800 μM) et les résultats sont exprimés en μM équivalent de Trolox.

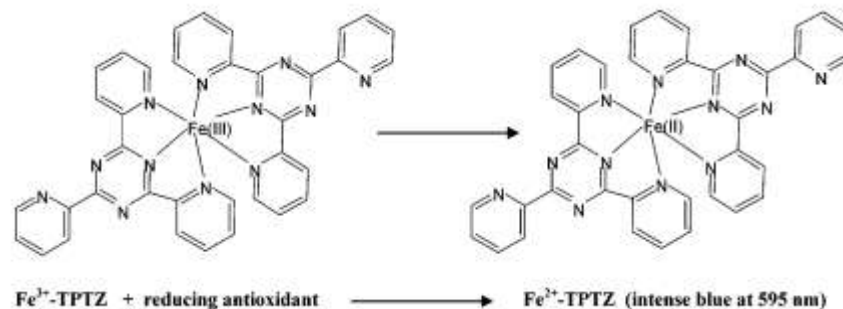


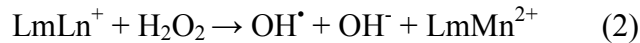
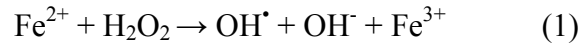
Figure 9 : Structure 2,4,6-Tris(2-pyridyl)-1,3,5-triazine ferrique et ferreux (Prior *et al.*, 2005).

d. Piégeage du radical hydroxyle (OH^\bullet)

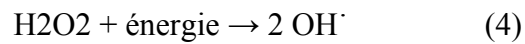
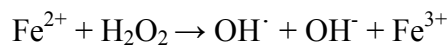
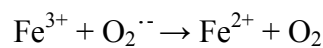
Le radical hydroxyle est un radical parmi les espèces réactives les plus connus et le plus générés dans les systèmes biologiques. Cette espèce peut être générée *in vivo* par de nombreuses réactions comprenant la réaction de Fenton (1), réaction Fenton-like (2), réaction d'Herber-Weiss (3) et par radiolyse de l'eau oxygénée et de l'eau (4 et 5). Le radical d'hydroxyle peut être

impliqué dans les dommages oxydatifs cellulaires qui peuvent causer plusieurs maladies chroniques (Moore et Yu, 2008).

Les différentes réactions génératrices du radical hydroxyle sont :



(LmLn⁺ comprenant de nombreux métaux de transition dans des états oxydés)



La méthode de Halliwell *et al.* (1987) est utilisée pour déterminer l'activité de piégeage du radical OH[•]. Cette méthode est basée sur la génération de radical d'hydroxyle OH[•] en présence de Fe²⁺ avec de la vitamine C comme catalyseur. Le radical d'hydroxyle généré dégrade le D-désoxyribose en malondialdéhyde (MDA) (Fig. 10). Ce dernier forme un complexe chromogène rose lors de chauffage avec l'acide thiobabaturique (TBA) (Halliwell et la., 1987).

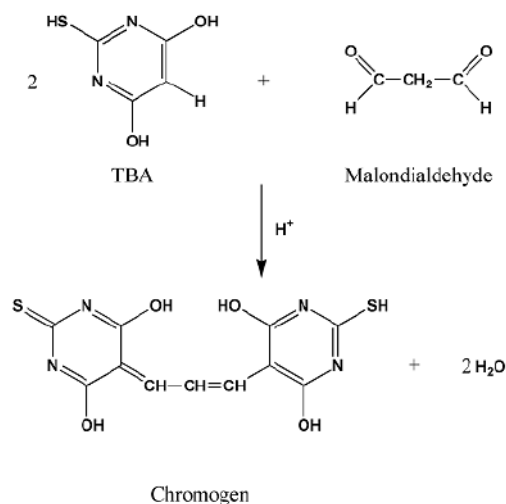


Figure 10 : Chromogène formé par condensation de MDA et TBA (Antolovich *et al.*, 2002).

Le mélange réactionnel, qui contient les différents extraits des plantes choisies (10, 25, 50, 75, 100, 200, 400,800 µg/ml) ainsi que du désoxyribose (3,75 mM), de l'H₂O₂ (1 mM), du

tampon phosphate potassique (20 mM, pH 7,4), du FeCl₃ (0,1 mM), de l'EDTA (0,1 mM) et de l'acide ascorbique (0,1 mM), est incubé au bain-marie à 37 °C pendant une heure. Au mélange réactionnel sont ajoutés 1 ml d'acide thiobarbiturique (TBA) (1%, p/v) et 1 ml d'acide trichloroacétique (TCA) (2,8%, p/v). L'ensemble est chauffé au bain-marie à 100 °C pendant 20 min. L'absorbance de la solution est mesurée par un spectrophotomètre à 532 nm. Le pourcentage d'inhibition de la dégradation du désoxyribose est calculé par la formule suivante :

$$\% \text{ d'inhibition [radical d'hydroxyle OH}^*] = [1 - (\text{absorbance de l'échantillon} / \text{absorbance de contrôle})] \times 100$$

e. Piégeage du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂)

Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) n'est pas réactif mais peut causer une cytotoxicité par génération du radical hydroxyle dans les cellules. Pour cela, il est important d'éliminer cette molécule (Ebrahimzadeh *et al.*, 2010). La capacité des extraits aqueux des différentes plantes à piéger H₂O₂ est mesurée par la méthode de Ruch *et al.* (1989). La solution de H₂O₂ (40 mM) est préparée dans un tampon phosphate de potassium salin PBS (pH 7,4). La concentration de H₂O₂ est déterminée par un spectrophotomètre à 230 nm. Les extraits des plantes étudiées de différentes concentrations (10, 25, 50, 75, 100, 200, 400, 800 µg/ml) (3,4 ml) sont ajoutés à la solution de H₂O₂ à 20 °C (0,6 ml, 40 mM). L'absorbance est mesurée 10 min plus tard par rapport à un témoin qui contient les différentes concentrations des extraits aqueux en PBS sans H₂O₂. La quercétine est utilisée comme standard. Le pourcentage de piégeage de H₂O₂ est calculé par la formule suivante :

$$\% \text{ d'inhibition (H}_2\text{O}_2) = [1 - (\text{absorbance de l'échantillon} / \text{absorbance de contrôle})] \times 100$$

f. Test de blanchissement du β-carotène

Les acides gras polyinsaturés, comme l'acide linoléique, sont la cible privilégiée de l'attaque par le radical hydroxyle ce qui génère des radicaux peroxydes (Favier, 2003). Ces radicaux vont oxyder le β-carotène entraînant la disparition de sa couleur rouge, mais en présence d'un antioxydant ces radicaux sont neutralisés. Le pouvoir des différents extraits à inhiber la dégradation oxydative du β-carotène (décoloration) par les produits d'oxydation de l'acide linoléique est déterminé par la méthode décrite par Kelen et Bektas (2007). Une solution stock de β-carotène/acide linoléique est préparée. Une quantité de 0,5 mg du β-carotène est

dissoute dans 1 ml de chloroforme, la solution obtenue est introduite dans un ballon contenant 25 µl d'acide linoléique et 200 mg de Tween 20. Le chloroforme est évaporé en utilisant l'évaporateur rotatif (Heidolph). Ensuite, 100 ml de l'eau oxygénée sont ajoutés et l'ensemble est vigoureusement agité. Un volume de 350 µl de l'extrait ou d'un antioxydant de référence de concentration de 2 mg/ml (butylhydroxytoluène BHT, α-tocophérol et quercétine) sont additionnés à 2,5 ml de l'émulsion précédente. Le mélange est incubé à la température ambiante, pendant 48 heures et l'absorbance est mesurée à 490 nm après 20 min durant les deux premières heures puis après 4 h, 6 h, 8 h, 12 h, 24 h et 48 h. Les capacités anti-oxydantes des différents échantillons ont été comparées avec celles des antioxydants de référence (butylhydroxytoluène BHT, α-tocophérol et quercétine). L'inhibition de la peroxydation des lipides (IPL) est calculée en utilisant l'équation suivante :

$$\text{IPL}(\%) = (\text{teneur en } \beta\text{-carotène après 2 heures de l'essai} / \text{teneur initiale en } \beta\text{-carotène}) \times 100$$

g. Activité antihémolytique

L'efficacité des extraits aqueux des plantes à protéger les érythrocytes à l'attaque radicalaire est évaluée selon la méthode décrite par Manna *et al.* (2002). Ce test consiste à soumettre un échantillon du sang total à une agression radicalaire dans des conditions strictement contrôlées et standardisées. Celle-ci est générée par l'utilisation d'un initiateur de radicaux, l'AAPH [2,2'-azo-bis (2-amidinopropane) dihydrochloride]. Les échantillons du sang frais héparinisés obtenus des donneurs sains (laboratoire des analyses médicales Ibn Rochd, Ghardaïa) sont centrifugés pendant 10 min à 1000 g, le plasma est éliminé et le culot est lavé trois fois avec un tampon phosphate de sodium salin (10 mM et pH 7,4) isotonique (NaCl, 0,9%) puis les cellules sont suspendues dans le même tampon pour obtenir un hémocrite de 2%. L'attaque radicalaire est induite par l'addition de 1 ml d'AAPH (200 mM) à 2 ml de la suspension érythrocytaire préalablement incubée (15 min) avec les extraits aqueux des différentes espèces étudiées. Après deux heures d'incubation à 37 °C, le mélange réactionnel est centrifugé à 1100 g pendant 10 min. L'absorbance permettant de suivre l'hémolyse est mesurée à 540 nm. L'inhibition de l'hémolyse est calculée par l'équation suivante :

$$\% \text{ d'inhibition de l'hémolyse} = [(A_{\text{AAPH}} - A_{\text{S}}) / A_{\text{AAPH}}] \times 100$$

Où :

A_{AAPH} = l'absorbance de contrôle sans l'ajout de l'extrait ;

A_{S} = l'absorbance de l'échantillon contenant l'extrait.

2.5.4.2. Activité antimicrobienne

L'évaluation de l'activité antimicrobienne est effectuée par la méthode de diffusion sur milieu gélosé et par la méthode de micro-dilution en milieu liquide.

a. Méthode de diffusion sur milieu gélosé

Dans cette méthode, la surface de l'agar est inoculée avec l'inoculum normalisé (turbidité ajustée entre 0,08 et 0,12 à 625 nm) de microorganisme testé. Ensuite, des disques de papier Wattman n°1 (de 6 mm de diamètre) imprégnés d'une quantité bien déterminée de l'extrait étudié, sont placés sur la surface de la gélose. Une fois que les disques sont placés sur la gélose, les boîtes de Pétri sont incubées à 37 °C pendant 18 à 24 heures ou 48 heures (pour la levure). Après une nuit ou plus d'incubation, le diamètre de chaque zone d'inhibition (diamètre de disque compris) est mesuré en mm et noté (NCCLS, 2004a ; NCCLS, 2004b ; ASM, 2005). Pour chaque extrait, une série de dilution a été effectuée afin de déterminer la plus petite concentration capable d'inhiber la croissance microbienne (1, $\frac{3}{4}$, $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$, et 1/10, 0). Des antibiotiques ont été utilisés comme témoin positif : acide nalidixique (NA), amoxicilline+acide clavulanique (AMC), tétracycline (TE), céfuroxime (CXM), nitroscoline (NTX) et oxacilline (OX). L'eau et le DMSO ont été utilisés comme témoins négatifs.

b. Méthode de microplaque en milieu liquide

Pour déterminer la CMI (concentration minimale inhibitrice) des différents extraits végétaux, ce test est réalisé en utilisant une microplaque de 96 puits selon la méthode décrite par Perumal *et al.* (2012), NCCLS (2004c) et NCCLS (2004d). Les puits des colonnes A jusqu'à H de chaque rangée (1 à 12) sont remplis avec 100 µl de bouillon de Muller Hinton stérile. Un volume de 50 µl de la gamme de dilution de l'extrait végétal testé est ajouté dans les puits des colonnes B jusqu'à G de chaque rangée et des dilutions de 1, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16 et 1/32. Les rangées de 1 à 6 de chaque colonne sont utilisées pour l'extrait d'*A. leucotrichus* et les restes pour l'extrait d'*A. radiata*. Les puits de la colonne H ont servi de témoins positifs (les antibactériens 5 mg/ml Gentamycine+5 mg/ml Colistine ou antifongique Fluconazole 10 mg/ml). Les rangées de la colonne A ne renferment aucun extrait ni agent antimicrobien. Enfin, 100 µl de la suspension microbienne contenant 10^6 UFC/ml sont additionnés à tous les puits et bien mélangés. Les microplaques sont incubées à 37 °C pendant 24 heures (Fig. 11). La CMI des

différents extraits est détectée après l'ajout de 50 µl d'une solution d'iodonitrotétrazolium chlorure INT (0,2 mg/ml) à tous les puits et incubés à 37 °C pendant 30 min. L'iodonitrotétrazolium chlorure (INT), initialement de couleur jaune, est un indicateur de la croissance microbienne après sa réduction en formazane de couleur rouge rosé. La croissance microbienne est déterminée en observant le changement de la couleur d'INT (rouge rosée de formazane quand il y a croissance et une solution claire quand il n'y a pas de croissance). La CMI correspond à la plus faible concentration en agent actif capable d'inhiber totalement la croissance d'un microorganisme donné (NCCLS, 2004c ; NCCLS, 2004d ; Perumal *et al.*, 2012 ; SFM, 2014).

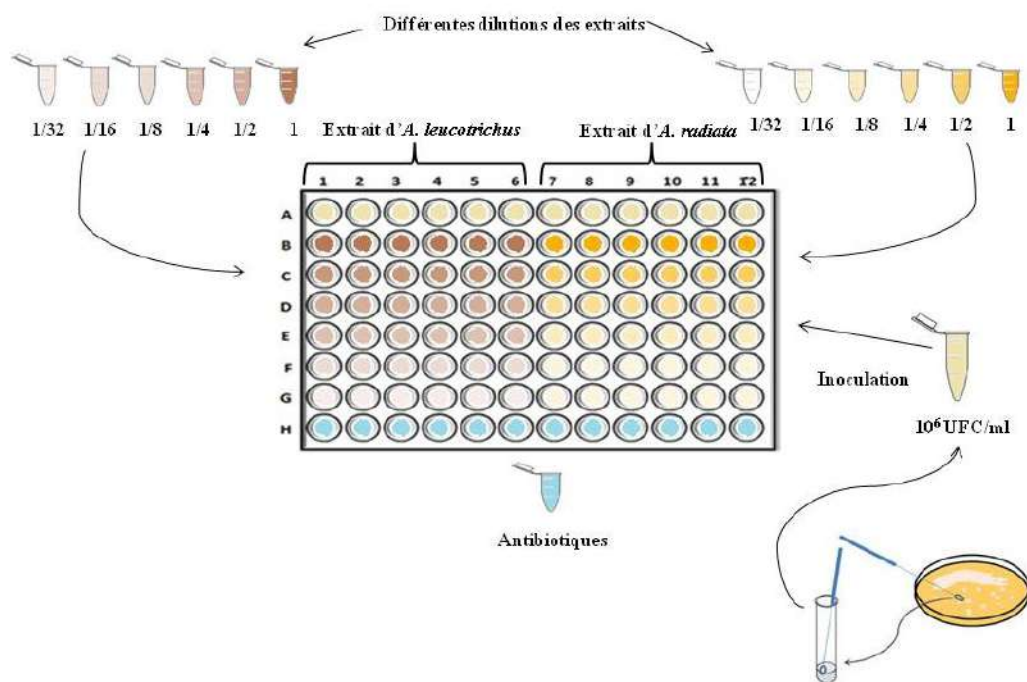


Figure 11 : Représentation schématique de la méthode de micro-dilution.

2.5.5. Etude de la toxicité des plantes choisies

2.5.5.1. Sur les animaux

La toxicité des plantes choisies dans ce travail n'est pas connue dans la littérature consultée. C'est pourquoi, nous avons utilisé des souris afin de déterminer la DL_{50} des extraits aqueux (décoction et infusion) d'*Amodaucus leucotrichus* et *Anvillea radiata*.

a. Toxicité aiguë

Pour évaluer la toxicité aiguë des extraits aqueux (décoction et infusion) d'*Amodaucus leucotrichus* et *Anvillea radiata*, l'administration des extraits est réalisée par voie orale de 1 ml.

La méthode utilisée est celle décrite par Litchfield et Wilcoxon (1949). Les souris mâles pesant 20 à 33 g ont été subdivisées en 17 lots de six individus (n=6). Un lot sert de témoin est traité avec l'eau physiologique et 4 lots sont utilisés pour les 4 doses de chaque extrait aqueux. Chaque animal est identifié par un numéro et une lettre en utilisant l'encre permanente.

Les poudres des extraits secs des espèces étudiées sont solubilisées dans l'eau physiologique (8 g de la poudre dans 20 ml de l'eau physiologique). Les doses administrées sont 0, 2000, 3000, 4000 et 5000 mg/kg. Les 17 groupes ont reçu une seule dose le matin en se basant sur le poids des souris le jour même comme décrit dans le tableau 7. Les animaux traités sont observés chaque heure après le traitement durant le premier jour puis chaque jour durant les cinq jours qui suit le traitement en utilisant une grille de score adaptée (annexe 3). A la fin de l'expérimentation, les animaux sont sacrifiés pour prélever le sang afin de réaliser différentes analyses biochimiques.

Tableau 7 : Doses des extraits aqueux (décoction et infusion) d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* administrées par voie orale aux souris pour évaluer la toxicité aiguë.

Extrait	Groupe	Dose (mg/kg)	Nombre des souris par dose	Poid moyen des souris (g/lot)	Doses tot. Moy. Adm. (mg)
Témoin	1	0	6	29,23±1,68	0,00±0,00
Décoction d' <i>A. leucotrichus</i>	2	2000	6	21,77±1,25	108,83±6,28
	3	3000	6	32,87±2,54	246,55±19,08
	4	4000	6	24,38±1,12	243,80±11,20
	5	5000	6	27,06±1,33	338,25±16,63
	Infusion d' <i>A. leucotrichus</i>	6	2000	6	31,89±1,97
7		3000	6	22,48±1,04	168,60±7,83
8		4000	6	25,73±1,32	257,33±13,20
9		5000	6	28,56±1,47	357,00±18,38
Décoction d' <i>A. radiata</i>	10	2000	6	30,67±2,18	153,38±10,90
	11	3000	6	23,81±1,03	178,60±7,75
	12	4000	6	26,44±1,69	264,40±16,90
	13	5000	6	26,92±1,33	336,53±16,65
Infusion d' <i>A. radiata</i>	14	2000	6	28,87±1,61	144,35±8,08
	15	3000	6	27,77±1,85	208,28±13,90
	16	4000	6	29,49±1,98	294,93±19,83
	17	5000	6	21,17±1,21	264,65±15,15

b. Toxicité subchronique

Pour évaluer la toxicité subchronique des extraits aqueux (décoction et infusion) d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata*, les souris ont été subdivisées en 21 lots de six individus (n=6). Après solubilisation des poudres des extraits secs (décoction et infusion) dans un volume de 10 ml d'eau physiologique (NaCl 0,9%), un volume de 1 ml de cette solution est administré aux animaux des 20 premiers lots à différentes concentrations (100, 400, 700, 1000, 1500 mg/kg/j) (Tableau 8) par voie orale. Le 21^{ème} lot traité par l'eau physiologique seule sert de témoin (Tableau 8) (Litchfield et Wilcoxon, 1949). Le comportement des souris a été observé chaque jour en utilisant la même grille de score adaptée (Annexe 3).

Tableau 8 : Doses des extraits aqueux (décoction et infusion) d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* administrées par voie orale aux souris pour évaluer la toxicité subchronique.

Extrait	Groupe	Dose (mg/kg)	Nombre des souris par dose	Poid moyen des souris (g)/lot	Doses Moy. (mg)	tot. Adm.
Témoin	1	0	6	21,33±1,23	0,00±0,00	
Décoction d' <i>A. leucotrichus</i>	2	100	6	27,48±1,57	06,88±0,40	
	3	400	6	23,81±1,05	23,80±1,08	
	4	700	6	29,12±1,94	50,98±3,40	
	5	1000	6	22,73±1,32	56,83±3,30	
	6	1500	6	26,53±1,89	99,50±7,10	
Infusion d' <i>A. leucotrichus</i>	7	100	6	24,87±1,28	06,23±0,33	
	8	400	6	28,44±2,13	28,45±2,13	
	9	700	6	25,17±1,79	44,05±3,13	
	10	1000	6	25,83±1,67	64,58±4,18	
	11	1500	6	22,22±1,58	83,33±5,95	
Décoction d' <i>A. radiata</i>	12	100	6	21,95±1,37	05,48±0,35	
	13	400	6	29,28±2,23	29,28±2,23	
	14	700	6	22,88±1,41	40,05±2,48	
	15	1000	6	27,55±1,89	68,88±4,73	
	16	1500	6	26,85±1,78	100,68±6,68	
Infusion d' <i>A. radiata</i>	17	100	6	28,33±2,08	07,08±0,53	
	18	400	6	28,69±1,89	28,70±1,90	
	19	700	6	20,96±1,06	36,33±1,85	
	20	1000	6	25,39±1,75	63,48±4,38	
	21	1500	6	29,97±2,54	112,40±9,53	

A la fin de traitement, les animaux ont été sacrifiés par décapitation. Le sang de chaque animal a été prélevé dans un tube sans anticoagulant afin de doser les paramètres biochimiques (glucose, triglycérides, cholestérol, LDL, HDL, urée, créatinine et aminotransférases). Certains organes ont été prélevés (foie, cœur, rein et estomac) afin de réaliser des coupes histologiques. La réalisation de ces coupes est effectuée au service d'anatomopathologie de l'hôpital Mohamed Boudiaf de Ouargla.

2.5.5.2. Sur les globules rouges : Activité hémolytique

L'activité hémolytique des extraits aqueux des plantes étudiées a été réalisée selon la méthode décrite par (Yang *et al.*, 2005). 5 ml de sang ont été prélevés d'une personne saine (groupe O⁺) (laboratoire des analyses médicales Ibn Rochd de Ghardaïa). Les globules rouges ont été collectés après plusieurs lavage avec une solution stérile de tampon phosphate de sodium (pH 7,2). Les cellules sont mises en suspension dans un tampon salin de phosphate de sodium à 0,5% d'hématocrite (v/v).

Un volume de 0,5 ml de la suspension cellulaire est mélangé avec 0,5 ml des extraits des plantes (100, 250, 500, 1000, 2500, 5000 et 10000 µg/ml). Le mélange est incubé à 37 °C pendant 60 min. Ce mélange est centrifugé à 1500 rpm durant 10 min en centrifugeuse réfrigérée. L'hémoglobine libéré dans le surnageant est mesuré par spectrophotométrie UV-Visible à 540 nm. Le tampon salin de phosphate de sodium et l'eau distillée sont utilisés comme contrôles hémolytiques respectivement pour le minima et le maxima. Chaque expérience est répétée trois fois pour chaque concentration des différents extraits des plantes choisies. Le pourcentage d'hémolyse est calculé selon la formule suivante :

$$\text{Pourcentage d'hémolyse} = [(A_t - A_{\min}) / (A_{\max} - A_{\min})] \times 100$$

Où :

A_t : l'absorbance de l'échantillon testé ;

A_{\min} : l'absorbance de contrôle minimal (tampon phosphate);

A_{\max} : l'absorbance de contrôle maximal (eau distillée).

2.5.5.3. Activité antidiabétique *in vitro*

L'évaluation de l'activité antidiabétique des différents extraits est déterminée *in vitro* en utilisant deux enzymes clés impliquées dans la digestion des glucides et des lipides qui sont l' α -amylase et la lipase pancréatiques. L'extrait qui présente les meilleures activités inhibitrices de ces deux enzymes est utilisé pour évaluer l'activité antidiabétique *in vivo*.

a. Inhibition de l' α -amylase

L'étude de l'activité inhibitrice de l' α -amylase par les différents extraits est effectuée selon la méthode décrite par Apostolidis *et al.* (2007). L' α -amylase utilisée dans cette étude est d'origine porcine (EC 3.2.1.1). Le milieu réactionnel est constitué de 500 μ l de chaque extrait à différentes concentrations et 500 μ l de tampon phosphate de potassium 0,02 M (pH 6,9) contenant du NaCl 0,006 M) et de l' α -amylase (0,5 mg/ml). L'ensemble est incubé à 25 °C, pendant 10 min. Après cette pré-incubation, 500 μ l d'une solution d'amidon (1%) dans le même tampon phosphate sont ajoutés. Les mélanges réactionnels sont de nouveau incubés à 25 °C, 10 min. La réaction est arrêtée avec 1 ml de réactif coloré d'acide dinitrosalicylique DNS (1g DNS, 20 ml NaOH 2M, 30 g tartrate double de Na et K dissouts dans 100 ml d'eau distillée). Les mélanges sont placés pendant 5 min au bain-marie bouillant puis refroidis à la température ambiante. Après dilution 10 fois avec de l'eau distillée, l'absorbance est mesurée à 540 nm. Le Glucor (Acarbose) a été utilisé comme standard (0 à 100 μ g/ml) (Gopinath *et al.*, 2013). Le pourcentage d'inhibition de l' α -amylase est calculé par la formule suivante :

$$\% \text{ d'inhibition} = \left(\frac{A_{\text{témoin}} - A_{\text{extrait}}}{A_{\text{témoin}}} \right) \times 100$$

b. Inhibition de la lipase

L'inhibition de l'activité catalytique de la lipase est déterminée selon la méthode décrite par Zheng *et al.* (2010). La lipase pancréatique porcine (EC 3.1.1.3) à 1 mg/ml est préparée dans un tampon phosphate de potassium (0,1 mM, pH 6,0), la solution est stockée à -20 °C. Pour déterminer l'activité inhibitrice de la lipase, 500 μ l d'extrait (0,2 mg/ml) (aux différentes concentrations), solubilisé dans le tampon phosphate de potassium (0,1 mM, pH 7,2 combiné avec du Tween 80 à raison de 0,6 ml/100 ml) sont pré-incubés avec 4400 μ l de la solution enzymatique pendant une heure à 30 °C. La réaction enzymatique est initiée par l'ajout de 0,1 ml

de p-nitrophénylbutyrate (25 mM), pour un volume final de 5 ml. Après incubation à 30 °C pendant 5 min, le taux de 2,4-dinitrophénol libéré dans la réaction est mesuré au spectrophotomètre à 360 nm. Le Xenical (orlistat) (0 à 100 µg/ml) est utilisé comme inhibiteur de référence de la lipase. L'activité de témoins négatifs avec et sans inhibiteur a été mesurée. L'activité inhibitrice est calculée selon la formule suivante :

$$\% \text{ d'inhibition} = \left(1 - \frac{B-b}{A-a}\right) \times 100$$

Où :

A : Activité de l'enzyme sans inhibiteur ;

a : Témoin négatif sans inhibiteur ;

B : Activité de l'enzyme avec l'inhibiteur ;

b : Témoin négatif avec inhibiteur.

2.5.5.4. Activité antidiabétique *in vivo*

L'évaluation de l'activité hypoglycémiant des extraits aqueux des plantes choisies est effectuée sur des souris diabétiques. Le diabète chez ces souris est induit par l'injection intra-péritonéale d'une solution d'alloxane [2,4,5,6 (1H,3H)-Pyrimidinetétrone monohydrate] (130 mg/kg de poids) (Photo 3). Cette solution est préparée juste avant l'administration dans une solution physiologique (NaCl 0,9%). L'évaluation du glucose sanguin est effectuée trois jours (72 heures) après l'injection. Les souris dont le taux de glucose sanguin est supérieur à 2 g/L sont considérées diabétiques et réparties en groupe de 6 individus.



Photo 3 : Injection intra-péritonéale de l'alloxane.

Les extraits utilisés pour évaluer l'activité hypoglycémiant *in vivo* sont l'infusion d'*Amodaucus leucotrichus* et la décoction d'*Anvillea radiata*. Le choix de ces deux extraits est basé sur les résultats obtenus avec l'activité antidiabétique *in vitro* ainsi que les activités anti-oxydantes. Les extraits ayant montré une meilleure activité antidiabétique et anti-oxydante ont été retenus pour cette expérimentation. Onze groupes de 6 souris ont été utilisés afin d'évaluer l'activité hypoglycémiant de ces deux extraits présenté dans le tableau 9. La mesure de la glycémie est réalisée chaque jour pendant quatre semaines à l'aide d'un glucomètre (ACCU-CHEK Performa Nano) (photo 4) avant et après gavage. Après 28 jours de traitement, le test de la tolérance orale au glucose des différents groupes est réalisé et le taux du glucose est mesuré à 0, 30, 60, 120 et 180 min après le traitement. Le changement du poids des souris des différents groupes est contrôlé dès le premier jour jusqu'à la fin de l'expérimentation. Les doses de traitement ont été ajustées pour chaque lot et pour chaque individu en fonction du changement du poids.



Photo 4: Glucomètre (ACCU-CHEK Performa Nano). 1 : auto-piqueur ; 2 : lecture de glycémie ; 3 : bandelettes.

Tableau 9 : Différents lots expérimentaux de souris utilisées pour évaluer l'activité antidiabétique de l'infusion d'*A. leucotrichus* et de la décoction d'*A. radiata*.

Lot n°	Le type de lot	Traité par	Durée de traitement
01	contrôle normal	1ml/j d'eau physiologique par voie orale	4 semaines
02	contrôle diabétique	1ml/j d'eau physiologique par voie orale	4 semaines
03	Diabétique traité par l'infusion d' <i>A. leucotrichus</i>	1ml/j de l'extrait à 100 mg/kg dans une solution physiologique	4 semaines
04	Diabétique traité par l'infusion d' <i>A. leucotrichus</i>	1ml/j de l'extrait à 400 mg/kg dans une solution physiologique	4 semaines
05	Diabétique traité par l'infusion d' <i>A. leucotrichus</i>	1ml/j de l'extrait à 700 mg/kg dans une solution physiologique	4 semaines
06	Diabétique traité par l'infusion d' <i>A. leucotrichus</i>	1ml/j de l'extrait à 1000 mg/kg dans une solution physiologique	4 semaines
07	Diabétique traité par la décoction d' <i>A. radiata</i>	1ml/j de l'extrait à 100 mg/kg dans une solution physiologique	4 semaines
08	Diabétique traité par la décoction d' <i>A. radiata</i>	1ml/j de l'extrait à 400 mg/kg dans une solution physiologique	4 semaines
09	Diabétique traité par la décoction d' <i>A. radiata</i>	1ml/j de l'extrait à 700 mg/kg dans une solution physiologique	4 semaines
10	Diabétique traité par la décoction d' <i>A. radiata</i>	1ml/j de l'extrait à 1000 mg/kg dans une solution physiologique	4 semaines
11	Diabétique traité par Biguanidine	1ml/j de biguanidine à 2,1 mg/kg dans une solution physiologique	4 semaines

Des prélèvements de sang ont été réalisés à partir de la veine de la queue à 0, 14 et 28 jours pour le dosage du glucose, des triglycérides, du cholestérol et des lipoprotéines (LDL et HDL) (Sigma diagnostics). A la fin de l'expérience, les souris sont sacrifiées par décapitation cervicale et le pancréas et la moitié du foie sont rapidement prélevés et lavés à l'eau physiologique froide, pesés et conservés dans du formol à 10% pour la réalisation des coupes histologiques. La deuxième moitié du foie est conservée dans du glycérol puis congelée. Elle

sera utilisée pour le dosage de malondialdéhyde (MDA) (Annexe 4) et l'évaluation de l'activité de superoxyde dismutase (SOD) (Annexe 5) et la glutathion réductase (GR) (Annexe 6)

Le sang prélevé dans des tubes héparinés est centrifugé à 7500 tours/min pendant 10 min, le plasma est séparé et stocké à -20 °C jusqu'à son utilisation pour le dosage des paramètres biochimiques [glucose, cholestérol, triglycérides, High Density Lipoprotien (HDL) et Low Density Lipoprotein (LDL), aspartate aminotransférase (AST) et alanine aminotransférase (ALT)]. Pour doser l'hémoglobine glycosylée, le culot qui renferme les globules rouges est rincé puis mis en suspension dans de l'eau distillée pour libérer l'hémoglobine après l'éclatement des cellules. Celle-ci est quantifiée par A1C Now[®] (Photo 5). Les résultats sont exprimés en pourcentage (%).



Photo 5: Dispositif d'A1C Now[®] pour le dosage de l'hémoglobine glyquée.

2.6. Analyses statistiques

Les résultats ont été exprimés en moyenne \pm écart type de plusieurs répliques analytiques (3 à 6). L'analyse de la variance à un seul et deux facteurs (ANOVA) est utilisée pour comparer les valeurs des moyennes obtenues avec les différents extraits. La détermination de CE₅₀ et de CI₅₀ des différents tests réalisé est effectuée par régression linéaire. Pour déterminer la corrélation entre les méthodes utilisées pour l'évaluation des différentes activités biologiques et

la contribution des différents métabolites dosés dans ces différentes activités, le coefficient de corrélation de Pearson a été calculé. La comparaison entre les groupes des souris est réalisée par l'analyse de la variance à un seul facteur suivi par le test t de Student et $(\text{Chi})^2$. Le test de Newman-Keuls de multiples comparaisons a été utilisé pour analyser la signification statistiques des données obtenues des groupes expérimentaux et témoins, $P < 0,05$. Toutes les analyses ont été réalisées par XLSTAT 2009.

Chapitre III-Résultats et discussion

3.1. Données ethnobotaniques sur les plantes médicinales utilisées dans le traitement du diabète de type 2 dans la région de Ouargla

Les études ethnobotaniques constituent un pas essentiel et important non seulement dans la conservation du savoir faire traditionnel et la préservation de la diversité biologique, mais aussi un point de départ pour la recherche des nouvelles thérapeutiques des différentes maladies (Siew *et al.*, 2014 ; Houéhanou *et al.*, 2016 ; Ladoh-Yemeda *et al.*, 2016). L'enquête ethnobotanique réalisée dans la région de Ouargla fournit de nombreux renseignements concernant l'utilisation des plantes médicinales, en particulier celles du Sahara, dans le traitement du diabète de type 2.

Dans la région de Ouargla, plus de 60% (176 parmi 289 personnes) des patients questionnés ont fréquemment utilisé les plantes pour traiter les symptômes du diabète. Les résultats obtenus montrent aussi que les deux sexes (homme et femme) ont l'habitude d'utiliser les plantes médicinales pour traiter cette maladie.

Le tableau 11 illustre les données relatives à la partie de la plante utilisée et le mode de préparation ainsi que les différents indices ethnobotaniques des espèces citées par les personnes questionnées (patients, herboristes et tradipraticiens).

Tableau 11 : Plantes médicinales utilisées dans le traitement du diabète dans la wilaya de Ouargla (Telli *et al.*, 2016)

Nom de l'espèce	Nom vernaculaire (dialecte Arabe)	Partie utilisée	Spontanée ou cultivée	Mode de préparation	de	Nombre de citations	RFC	UV	Fic	Administration
AMARANTHACEAE										
<i>Anabasis articulata</i> (Forssk.) Moq.	Baguel	PA	Spontanée	DC		88	0.27	4.11	0.25	OR
<i>Atriplex halimus</i> L.	G'taf	FE	Spontanée	DC, IF		05	0.02	2.00	-	OR
<i>Haloxylon scoparium</i> POMEL	Remth	PA	Spontanée	DC, IF		35	0.11	2.54	-	OR, L
<i>Traganum nudatum</i> Del.	Domran	PA	Spontanée	DC, PO		07	0.02	2.14	-	OR, AE
ANACARDIACEAE										
<i>Pistacia atlantica</i> Desf.	Btom, Botma	FR, EX	Spontanée	DC, PO		56	0.17	2.79	-	OR, L, AE
APIACEAE										
<i>Ammodaucus leucotrichus</i> Coss.*	Oumdryga	PA, GR	Spontanée	IF, PO		99	0.31	4.83	0.34	OR, AE
<i>Carum carvi</i> L.	Karwia	FR	Cultivée	DC		74	0.23	3.35	0.11	OR
<i>Coriandrum sativum</i> L.	Kosber	FE, GR	Cultivée	DC, IF		54	0.17	2.85	-	OR, L
<i>Cuminum cyminum</i>	Kamoun	FR	Cultivée	DC, IF		79	0.24	3.89	0.17	OR
<i>Foeniculum vulgare</i> Mill.	Besbas	GR, PA	Cultivée	IF, PO, Frais		54	0.17	2.80	-	OR, AE
<i>Thapsia garganica</i> L. (NR)	O'chbet Nafeâ	RA, PE	Spontanée	DC, IF		73	0.23	3.11	0.10	OR

La suite du tableau 11

ASTERACEAE									
<i>Anvillea radiata</i> Coss & Durieu *	Nougd	PA	Spontanée	DC, IF	121	0.37	5.00	0.46	OR, L
<i>Artemisia campestris</i> L.	Alala, Tegofté	PA	Spontanée	DC, PO	78	0.24	4.01	0.16	OR, AE
<i>Artemisia herba-alba</i> Asso	Chih	PA	Spontanée	DC, PO	95	0.29	4.21	0.31	OR, AE
<i>Cotula cinerea</i> Delile *	Gartoufa, chihia	PA	Spontanée	DC, IF	40	0.12	2.02	-	OR, L
<i>Matricaria pubescens</i> Sch. Bip	Gartoufa	PA	Spontanée	DC, IF	55	0.17	2.34	-	OR, L
<i>Nauplius graveolens</i> * (Forssk.) Wiklund	Tafs, Nougd	PA	Spontanée	DC, IF, CA	77	0.24	3.87	0.14	OR, L, AE
<i>Rhanterium adpressum</i> * Coss. & Durieu	Arfaj	PA	Spontanée	DC, IF	50	0.15	1.99	-	OR
BRASSICACEAE									
<i>Lepidium sativum</i> L.	Hab errachad	GR	Cultivée	DC, PO	12	0.04	1.57	-	OR, AE
<i>Oudneya africana</i> R.Br. *	Hennat l'ibel	FE, GR	Spontanée	DC, PO	17	0.05	1.68	-	OR, AE
CAPPARACEAE									
<i>Capparis spinosa</i> L.	Kabbar	FR	Spontanée	DC	82	0.25	3.45	0.20	OR
CLEOMACEAE									
<i>Cleome arabica</i> L.	Nettil	PA	Spontanée	DC, IF	63	0.19	2.00	-	OR, L
CUCURBITACEAE									
<i>Citrullus colocynthis</i> (L.) Schrad.	Hajja	FR, GR	Spontanée	IF, M, Frais	96	0.30	4.75	0.32	OR, L, AE, SP

La suite du tableau 11

CUPRESSACEAE									
<i>Juniperus phoenicea</i> Pall.	Arâar	FE, FR	Spontanée	DC, CA	75	0.23	3.33	0.12	OR, AE
EUPHORBIACEAE									
<i>Euphorbia guyoniana</i> *Boiss. & Reut.	Lebbina, Oumlbina	PA	Spontanée	IF	69	0.21	3.08	0.04	OR
FABACEAE									
<i>Acacia Senegal</i> (L.) Willd.	Louban, A'alk	EX	Cultivée	M	44	0.14	3.28	-	OR
<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	Arksousse	RA	Cultivée	DC, IF	76	0.23	3.91	0.13	OR
<i>Lupinus albus</i> L.	Termes	GR	Cultivée	IF, PO	16	0.05	2.37	-	OR, AE
<i>Retama raetam</i> (Forssk.) Webb	Retam	FR, GR	Spontanée	DC, IF, PO	63	0.19	3.00	-	OR, AE
<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.	Helba	GR	Cultivée	DC, M, CA	82	0.25	3.51	0.20	OR, AE
LAMIACEAE									
<i>Ajuga iva</i> (L.) Schreb	Chandgoura	PE	Spontanée	DC, PO	61	0.19	2.48	-	OR, AE
<i>Marrubium vulgare</i> L.	Mirriwa, Mogl essif	PA	Spontanée	IF, PO	14	0.04	2.23	-	OR, AE
<i>Marrubium deserti</i> (Noë) Coss * ω	Djaâda, Mirriwa sahraoui	PA	Spontanée	IF, DC, CA	11	0.03	2.18	-	OR, L, AE
<i>Ocimum basilicum</i> L.	H'bak, rihan	FE	Cultivée	DC, IF	78	0.24	3.13	0.16	OR
<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	Iklil eljabal, Azir	PA	Spontanée /Cultivée	DC, IF, PO	67	0.21	2.89	0.02	OR, AE

La suite du tableau 11

<i>Salvia officinalis</i> L.	Mariamia	PA	Spontanée /cultivate	IF, PO, DC	20	0.06	2.29	-	OR, L, AE
<i>Teucrium polium</i> L. ω	Jâida	FE	Spontanée	DC, IF, PO	87	0.27	3.67	0.24	OR, AE
<i>Thymus vulgaris</i> L.	Zaâtar	PA	Spontanée	IF	81	0.25	3.98	0.19	OR
LAURACEAE									
<i>Cinnamomum verum</i> J. Presl	Karfa	ETI	Cultivée	DC	68	0.21	2.13	0.03	OR
LILIACEAE									
<i>Aloe vera</i> (L.) Burm.f.	Sebbar, Soubeira	FE	Cultivée	Jus des feuilles, CA	31	0.10	2.31	-	OR, AE
<i>Asphodelus fistulosus</i> L.	Tazia	FE	Spontanée	PO	22	0.07	1.09	-	AE
<i>Allium cepa</i> L.	Bsal	BU, GR	Cultivée	Jus de bulbes, DC	75	0.23	2.78	0.12	OR, AE
<i>Allium sativum</i> L.	Toum	BU	Cultivée	bulbes frais ou jus de bulbes	73	0.23	2.44	0.10	OR, AE
LYTHRACEAE									
<i>Punica granatum</i> L.	Roumman	PE, FL	Cultivée	DC, CA, PO	65	0.20	2.97	-	OR, AE
MYRISTICACEAE									
<i>Myristica fragrans</i> Houtt.	Jowzat atteeb	GR	Cultivée	IF, PO	19	0.06	1.18	-	OR, AE
MYRTACEAE									
<i>Eucalyptus globulus</i> Labill	Kalitous	FE	Cultivée	DC	59	0.18	1.79	-	OR, L

La suite du tableau 11

OLEACEAE									
<i>Olea europaea</i> L.	Zitoun	FE, GR	Cultivée	DC, PO	82	0.25	2.92	0.20	OR, AE
OROBANCHACEAE									
<i>Cistanche violacea</i> (Desf.) Hoffmanns. & Link*	Danoun	TI	Spontanée	DC, IF, PO	37	0.11	1.42	-	OR, AE
PALMAE									
<i>Phoenix dactylifera</i> L.	Nakhla	FE, GR	Cultivée	IF, PO, BR	84	0.26	3.00	0.22	OR, AE
PEDALIACEAE									
<i>Sesamum indicum</i> L.	Jinjlan, semsem	GR	Cultivée	PO, IF	06	0.02	1.00	-	AE, OR
PIPERACEAE									
<i>Piper nigrum</i> L.	Felfel akhal	FR	Cultivée	IF, PO, CA	13	0.04	1.45	-	OR, AE, L
PLANTAGINACEAE									
<i>Globularia alypum</i> L.	Tesselgha	FE	Spontanée	DC, CA	66	0.20	2.67	0.00	OR, AE
<i>Plantago ciliata</i> Desf.	Lelma	GR, FE	Spontanée	PO, IF	09	0.03	1.78	-	AE, OR
PLUMBAGINACEAE									
<i>Limoniastrum guyonianum</i> Boiss.*	Zeyta	FE, Gall	Spontanée	DC, IF	21	0.06	1.33	-	OR, AE
POACEAE									
<i>Cymbopogon schoenanthus</i> (L) Spreng	Lemmad	PA	Spontanée	DC, PO	25	0.08	1.07	-	OR, L, AE
<i>Cynodon dactylon</i> (L.) Pers.	Nedjem	PA, RA	Spontanée	DC, IF	04	0.01	1.75	-	OR, L
<i>Hordeum vulgare</i> L.	Châir	GR	Cultivée	DC, CA	70	0.22	2.33	0.06	OR, AE
<i>Stipagrostis pungens</i> (Desf.) De Winter	Eddrine	PA	Spontanée	DC, PO	33	0.10	1.13	-	OR, L, AE

La suite du tableau 11

RANUNCULACEAE										
<i>Nigella sativa</i> L.	Sanouj, habba sawda	GR	Cultivée	DC, IF, PO	61	0.19	2.65	-	OR, AE	
RHAMNACEAE										
<i>Ziziphus lotus</i> L.	Sedra, Nebag	FE, FR	Spontanée	DC, PO	60	0.19	2.65	-	OR, AE	
RUTACEAE										
<i>Ruta tuberculata</i> Forssk.	Feijel	PA	Spontanée	IF	43	0.13	2.34	-	OR, L	
TAMARICACEAE										
<i>Tamarix gallica</i> L.	Tarfa	FE	Spontanée	DC	69	0.21	3.03	0.04	OR, L	
THYMELAEACEAE										
<i>Thymelaea microphylla</i> Coss. & Durieu.	Methnan or Methnan Elbahloul	PA	Spontanée	IF	77	0.24	3.88	0.14	OR	
ZINGIBERACEAE										
<i>Zingiber officinalis</i> Boehm	Zinjabil, Skinjebir	RH	Cultivée	IF	21	0.06	2.59	-	OR	
ZYGOPHYLLACEAE										
<i>Peganum harmala</i> L.	Harmel	FE, GR	Spontanée	IF	85	0.26	4.11	0.23	OR, AE	
<i>Zygophyllum album</i> L.f.	Agga, Aggaya, Bougriba	FE	Spontanée	DC	83	0.26	3.89	0.21	OR, L	
<i>Zygophyllum geslinii</i> Coss *	Agga, Aggaya, Bougriba	FE	Spontanée	DC	83	0.26	3.95	0.21	OR, L	

*: espèce endémique; ω: collectée dans la région de Djanet; NR: non récoltée.

Partie utilisée: PA: partie aérienne; BU: bulbe; EX: exsudat; FE: Feuille; FL: fleurs; FR: fruits; GR: graines; PE: péricarpe; RA: racine; RH: rhizome; TI: tige; ETI: écorce des tiges; et PE: plante entière.

Mode de préparation: BR: brûlé; CA: cataplasme; DC: décoction; IF: infusion; M: macération; and PO: poudre.

Indices ethnobotaniques: RFC: *Relative frequency citation*; UV: *Use value*; FIC: *factor informants' consensus*

Administration: AE: application externe; L: lotion; OR: orale; et SP: sous les pieds;

Les données de cette étude nous permettent de recenser 67 espèces végétales regroupées en 62 genres et appartenant à 32 familles botaniques dont les plus représentées sont les Lamiaceae (8 espèces), Asteraceae (7 espèces) et Apiaceae (6 espèces) suivie par les familles des Fabaceae (5 espèces), Chenopodiaceae (4 espèces), Liliaceae (4 espèces) et Poaceae (4 espèces) (Fig. 12). Les autres familles sont représentées par une seule espèce. Tahraoui *et al.* (2007) ont également montré que ces trois familles sont les plus fréquemment représentées dans la médecine traditionnelle de la région sud est de Maroc. En Algérie, Sari *et al.* (2012) ont aussi rapporté la dominance des Lamiaceae et des Astéraceae.

Les plantes spontanées représentent plus de 64% (43 espèces) de la totalité des espèces mentionnées dans cette étude, alors que les plantes cultivées ne représentent que 35,82% (24 espèces). Parmi les espèces spontanées, 34 taxons sont du Sahara septentrional et composent 50% de toutes les espèces, dont 13 (19,40%) sont endémiques de l'Afrique de Nord, du Sahara ou du Sahara septentrional.

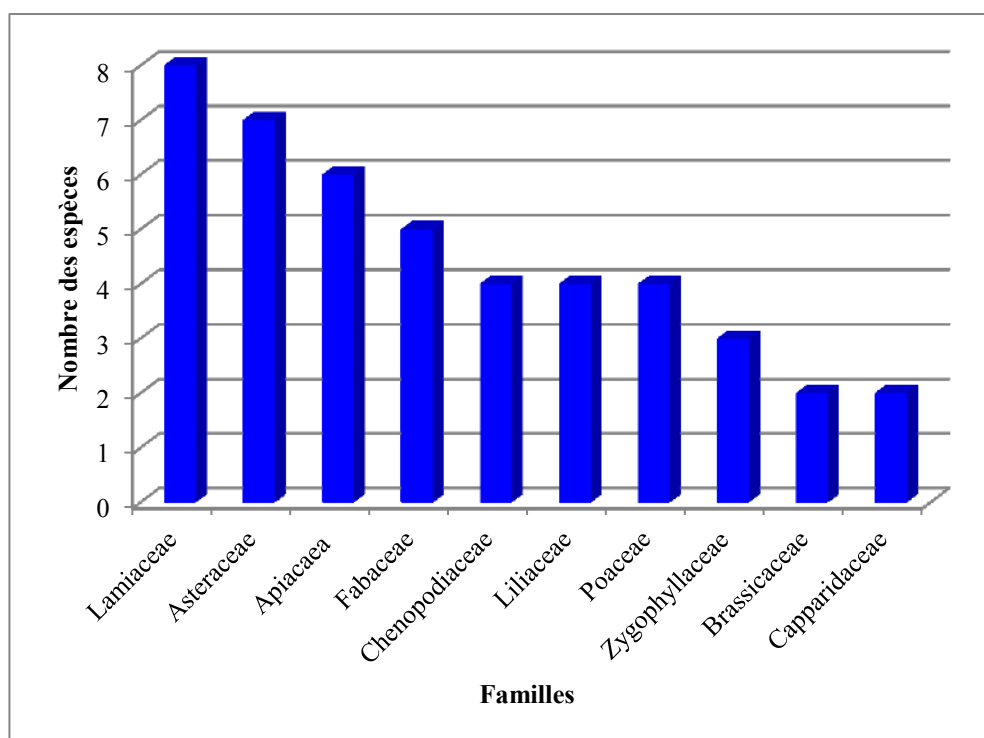


Figure 12 : Répartition des espèces utilisées dans la région de Ouargla selon la famille botanique.

Parmi les 13 espèces les plus fréquemment citées, 3 espèces seulement sont cultivées : *Olea europaea*, *Phoenix dactylifera* et *T. foenum-graecum*. Les plantes citées dans cette étude ne

sont pas utilisées seulement pour diminuer le taux du glucose sanguin mais aussi dans le traitement des ulcères des pieds telles que *Asphodelus fistulosus*, *Cuminum cyminum*, *Globularia alypum*, *Hordeum vulgare*, *Juniperus phoenicea*, *Lepidium sativum*, *Lupinus albus*, *Marrubium vulgare*, *Nauplius graveolens*, *Nigelle sativa*, *Piper nigrum*, *Ocimum basilicum*, *Oudneya africana*, *P. dactylifera*, *Punica granatum*, *Retama raetam*, *Rosmarinus officinalis*, *Salvia officinalis*, *T. foenum-graecum* et *Zygophyllum album*. Aucune donnée expérimentale n'est disponible sur l'activité antidiabétique pour 20 espèces, dont 9 sont endémiques. Trois espèces sont citées pour la première fois comme des plantes hypoglycémiantes, il s'agit de *Matricaria pubescens*, *Oudneya africana* et *Rhanterium adpressum* (Telli *et al.*, 2016).

Les valeurs de RFC les plus élevées sont enregistrées pour *Anvillea radiata* (RFC=0,37) et *Ammodaucus leucotrichus*(RFC=0,31) (Tableau 11). En se basant sur le Fic, les espèces qui ont le plus haut accord chez les répondants, sont *A. radiata* (Fic=0,46), *A. leucotrichus* (Fic=0,34), *C. colocynthis* (Fic=0,32) et *A. herba-alba* (Fic=0,31). Les plus faibles accords sont observés pour *A. fistulosus* (Fic=0,00), *R. officinalis* (Fic=0,02) et *Cinnnamomum verum* (Fic=0,03). *A. radiata* présente la valeur d'usage la plus importante (UV=5) suivie par *A. leucotrichus* (UV=4,83), *C. colocynthis* (UV=4,75) et *A. herba-alba* (UV=4,21) (Telli *et al.*, 2016). Ces quatre espèces, en particulier *C. colocynthis* et *A. herba-alba* sont souvent utilisées pour traiter le diabète non seulement par la population locale en Algérie mais aussi par la population du pays voisin, Maroc (Jamila et Mostafa, 2014 ; Bnouham *et al.*, 2012 ; Tahraoui *et al.*, 2007 ; Eddouks *et al.*, 2002 ; Jouad *et al.*, 2001 ; Ziyat *et al.*, 1997).

La figure 13 présente la fréquence d'utilisation des différentes parties de la plante pour la préparation des remèdes. Les organes les plus utilisés sont la partie aérienne (23 espèces), feuilles (19 espèces), graines (18 espèces) et les fruits (9 espèces). La partie aérienne et les feuilles constituent le siège de la photosynthèse et la production des différents métabolites. La fréquence d'utilisation de ces parties peut être justifiée par leur richesse en molécules bioactives ainsi que leur accessibilité facile en grande quantité pour les herboristes et les patients (Telli *et al.*, 2016).

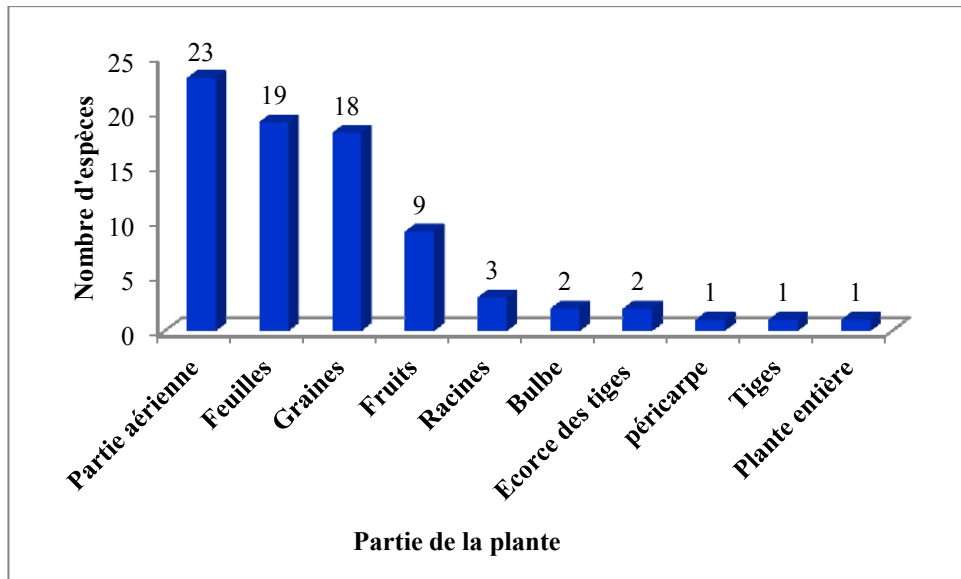


Figure 13 : Fréquence d'utilisation des différentes parties des plantes médicinales dans la préparation des remèdes dans la région de Ouargla.

Selon la figure 14, nous constatons que la préparation des plantes est effectuée par plusieurs méthodes telles que la décoction, l'infusion, la macération et le cataplasme. Les modes de préparations les plus utilisés par les enquêtés sont la décoction (47 citations) suivi par l'infusion (38 citations). Ces différentes préparations ont été utilisées soit pour application externe (traitement de l'ulcère du pied), soit pour utilisation interne (diminuer le taux du glucose sanguin). Il est également à noter que les plantes peuvent être mélangées avec du miel, du lait (en particulier le lait camelin), des œufs ou du vinaigre.

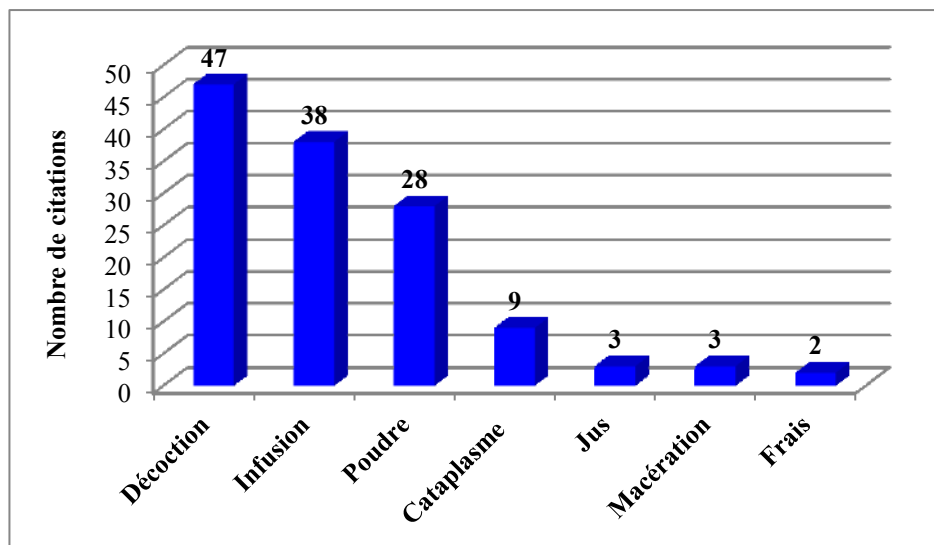


Figure 14 : Fréquence des méthodes de préparations des plantes médicinales utilisées dans la région de Ouargla.

Les quantités des plantes utilisées dans la préparation des différentes recettes sont très variées et les mesures utilisées (poigné, cuillère à café, cuillère à soupe, gouttes, tasse...etc.) sont généralement inférieures à la dose thérapeutique (Jouad *et al.*, 2003).

La durée du traitement varie entre 48 heures à plus d'un mois. La plupart des enquêtés n'ont aucune idée sur les plantes toxiques où seulement 15% des questionnés qui ont mentionné quelques espèces connues par leur toxicité. En plus de la dose et la durée du traitement qui ne sont pas respectées, cette constatation peut aussi expliquer les accidents d'intoxication par les plantes médicinales.

Ces résultats montrent la richesse et la diversité de la connaissance de l'utilisation des plantes médicinales dans le traitement du diabète dans la région de Ouargla. Certaines espèces sont caractérisées par un fort consensus d'utilisation pour le traitement de cette maladie. Deux de ces espèces sont analysées dans cette étude.

3.2. Analyses phytochimiques

3.2.1. Criblage phytochimique

Le criblage phytochimique réalisé sur les différents extraits des deux espèces sélectionnées pour cette étude a permis de mettre en évidence la présence de quelques groupes chimiques représentés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Résultats de criblage phytochimique des différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata*.

	<i>Amodaucus leucotrichus</i>					<i>Anvillea radiata</i>				
	DC	IF	MA	MA A	HMA	DC	IF	MA	MA A	HMA
Protéines	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-
Sucres réducteurs	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-
Phénols et tanins	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-
Flavonoïdes	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-
Saponines	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-
Glycosides	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-
Stéroïdes	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+
Terpénoïdes	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Alcaloïdes	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+

+ : présence ; - : absence.

Il ressort de ces résultats que les différents extraits aqueux d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* renferment la majorité des molécules polaires (protéines, sucres réducteurs, phénols, tanins, flavonoïdes) et même apolaires (stéroïdes et terpénoïdes), surtout dans les extraits obtenus par la décoction et l'infusion (Tableau 12).

Il apparait que la température élevée facilite l'extraction des molécules apolaires. En effet, cette température affecte négativement les différentes propriétés de l'eau telles que la densité, les liaisons hydrogène et la constante diélectrique induisant ainsi la solubilité des molécules apolaires et l'augmentation de leur passage vers la phase aqueuse (Akiya *et al.*, 2002).

Le tableau 12 fait également ressortir que la recherche des stéroïdes et des terpénoïdes s'est montrée positive pour les extraits hexaniques des deux espèces *Amodaucus leucotrichus* et *Anvillea radiata*, alors que les alcaloïdes ne sont présents que dans les différents extraits d'*Anvillea radiata*.

La variation de la composition chimique des plantes peut être influencée par plusieurs facteurs tels que la situation géographique, l'organe prélevé, la période, le moment de prélèvement et les conditions de stockage (Kone *et al.*, 2009). Les résultats obtenus avec *Anvillea radiata* sont similaires à ceux de Djellouli *et al.* (2013) et Cheriti *et al.* (2013). Hamada et Ladjel (2015) ont signalé l'absence des alcaloïdes dans cette espèce. Par ailleurs, l'absence de certains métabolites secondaires dans les graines d'*Amodaucus leucotrichus* par rapport aux feuilles de cette même espèce analysée par Belboukhari *et al.* (2013), tels que les alcaloïdes et la présence d'autres dans les graines et pas dans les feuilles, tels que les stéroïdes insaturés et les terpènes suggèrent le rôle privilégié de ces composés dans le fonctionnement de chaque organe et dans les interactions plante-plante, plante-microorganisme, plante-insecte et plante-animale (Harborne, 1973 ; Wink, 1987 ; Wink, 2010).

La décoction et l'infusion sont les méthodes ayant permis l'extraction d'un grand nombre de métabolites de la partie aérienne de *Anvillea radiata* et des graines d'*Amodaucus leucotrichus*, révélant ainsi, en accord avec d'autres études les intérêts pharmacologiques de ces deux espèces.

3.2.2. Rendement d'extraction

Les rendements d'extraction des différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus* et *Anvillea radiata* sont présentés dans les figures 15 et 16.

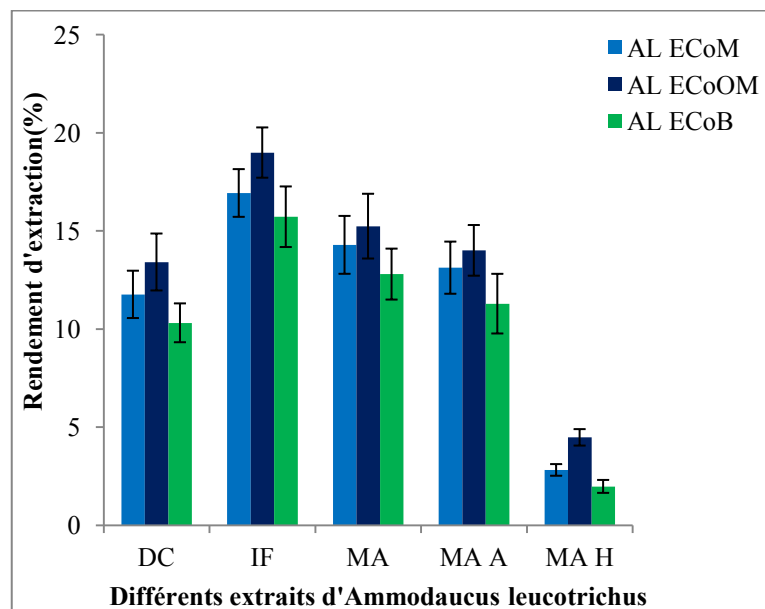


Figure 15 : Rendement d'extraction des différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus*.

La figure 15 fait apparaître des variations remarquables des rendements d'extraction en fonction des méthodes de préparation d'*Amodaucus leucotrichus* et à moindre importance, entre les différentes populations de cette même espèce.

Le plus grand rendement d'extraction est celui de l'infusion des graines d'*Amodaucus leucotrichus* qui s'élève à $18,99 \pm 1,28\%$ pour la population ECoOM, les rendements des autres populations, variant entre $15,72 \pm 1,54\%$ et $16,93 \pm 1,22\%$ (Fig. 15).

La macération des poudres de graines des différentes populations d'*Amodaucus leucotrichus* a permis d'obtenir des rendements d'extraction allant de $12,79 \pm 1,30\%$ à $15,24 \pm 1,65\%$, celui de la population ECoOM étant toujours le plus élevé. Ces valeurs sont légèrement plus faibles (de $11,29 \pm 1,52$ à $14,00 \pm 1,29\%$) lorsque le milieu de macération est acidifié (pH 4,8) (Fig. 15).

La figure 15 fait aussi ressortir que les rendements d'extraction par décoction, plus faibles que ceux des méthodes précédemment citées varient entre $10,31 \pm 0,99\%$ et $13,41 \pm 1,45\%$.

L'utilisation de l'hexane comme solvant d'extraction n'a conduit qu'à des rendements relativement faibles, ne dépassant pas $4,47\pm 0,42\%$ pour la population ECoOM. Ceux des populations ECoM et ECoB sont de $2,81\pm 0,30\%$ et $1,97\pm 0,33\%$ respectivement (Fig. 15).

Les différences des rendements d'extraction enregistrées entre les trois populations étudiées sont constatées dans tous les modes de préparation. La population ECoOM révèle les meilleurs rendements suivis par ceux des ECoM et ECoB.

Ce sont toujours les extraits obtenus par infusion qui présentent les meilleurs rendements pour la deuxième espèce étudiée, *Anvillea radiata* (Fig. 16). La valeur la plus importante est enregistrée pour la population ECoCS, évaluée de $20,60\pm 1,48\%$, suivie par celles des populations ECoG et ECoON qui sont de $18,52\pm 1,44\%$ et $15,42\pm 0,86\%$ respectivement.

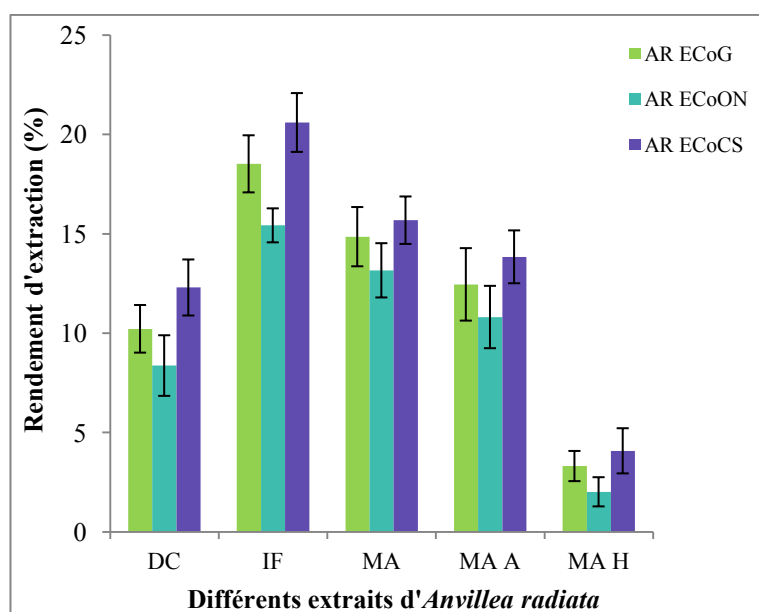


Figure 16 : Rendement d'extraction des différents extraits d'*Anvillea radiata* .

Il ressort aussi de la figure 16 que les extraits d'*Anvillea radiata* obtenus par macération ont des rendements inférieurs à ceux obtenus par infusion et que l'acidification fait diminuer légèrement le rendement d'extraction. Les extraits obtenus par macération ($15,68\pm 1,19\%$) et macération acide ($13,84\pm 1,33\%$) de la population ECoCS révèlent les meilleurs rendements par rapport aux extraits des autres populations.

Les extraits d'*Anvillea radiata* obtenus par décoction ont les rendements d'extraction les plus faibles allant de $8,37 \pm 1,53\%$ pour l'ECoON à $12,30 \pm 1,41\%$ pour l'ECoCS, en comparaison avec les autres préparations aqueuses (Fig. 16).

Les rendements les plus faibles sont obtenus avec les extraits préparés par macération à l'hexane ne dépassant pas $4,08 \pm 1,14\%$ pour l'ECoCS (Fig. 16).

L'analyse statistique des résultats des deux espèces étudiées révèle que le mode d'extraction a un effet hautement significatif ($P < 0,0001$) sur le rendement d'extraction, alors que l'espèce n'a pas d'influence significative sur ce paramètre. Nous constatons aussi des différences significatives entre les populations, en particulier entre la population ECoOM et la population ECoB ($P < 0,01$) pour *Amodaucus leucotrichus* et entre la population ECoON et la population ECoCS ($P < 0,01$) pour *Anvillea radiata*.

L'importance du rendement d'extraction par infusion serait liée à l'élévation de la température. En effet, Majhenic *et al.* (2007) ont démontré que l'extraction à température élevée permettait d'obtenir des rendements plus élevés en extraits secs en comparaison avec ceux obtenus à température ambiante. Cette augmentation est favorisée par l'intensification de la solubilité et du coefficient de diffusion des molécules extraites (Al-Farsi *et al.*, 2007 ; Jerez *et al.*, 2006 ; Silva *et al.*, 2007). Ainsi, le chauffage peut aider à ramollir les tissus secs et lignifiés de la plante, ce qui permet le passage des différentes molécules vers les solvants d'extraction (Al-Farsi et Lee, 2007). Cependant, le traitement thermique prolongé, comme dans le cas de la décoction, conduirait à la déperdition de certains composés thermosensibles (Chemat et Lucchesi, 2005).

La polarité du solvant semble aussi influencer le rendement d'extraction. En général, les rendements les plus élevés sont obtenus avec les solvants polaires tels que l'eau, le méthanol et l'éthanol (Merkom *et al.*, 2007 ; Iloki-Assanga *et al.*, 2015). L'acidification du milieu de macération ; conduisant à la modification de la polarité du milieu d'extraction serait à l'origine de la diminution du rendement d'extraction.

Les différences constatées entre les différentes populations pourraient être liées à leurs écotopes. En effet, les espèces choisies dans cette étude sont récoltées dans des lits d'Oueds, des regs et des dépressions, caractérisés par des sols dont la capacité à retenir l'eau est variable.

Baameur *et al.* (2015) ont montré que la distribution des espèces végétales au Sahara est étroitement liée aux caractéristiques physico-chimiques du sol. Ils ont aussi signalé que le lit d'Oued et le reg qui sont les écotopes les plus riches et les plus diversifiés en espèces, sont caractérisés par une teneur importante en gypse.

3.2.3. Quantification de certains métabolites

3.2.3.1. Métabolites primaires

a. Teneur en protéines

La teneur en protéines est déterminée par la méthode colorimétrique de Bradford. Les résultats obtenus sont présentés dans les figures 17 et de 18. Ces figures montrent que les extraits d'*Amodaucus leucotrichus* en particulier ceux obtenus par macération sont les plus riches en protéines en comparaison avec les autres préparations et avec les extraits d'*Anvillea radiata*.

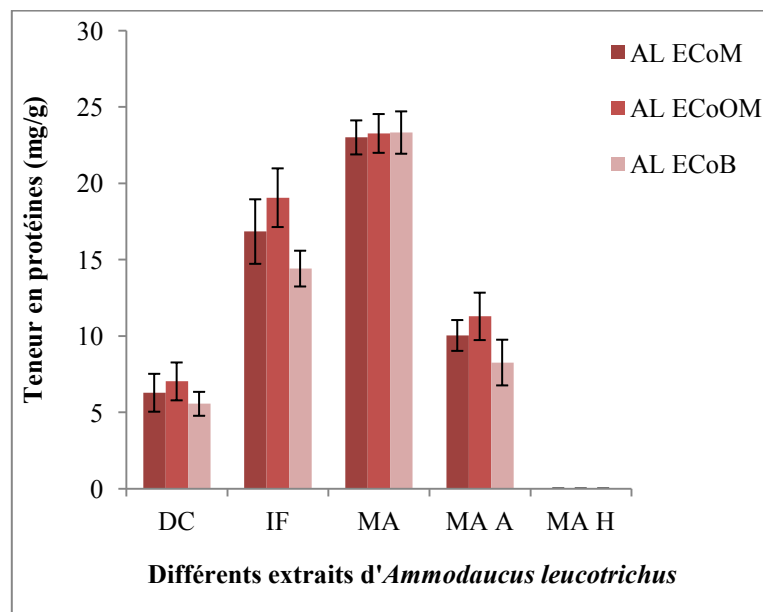


Figure 17 : Teneur en protéines des différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus*.

Il ressort des résultats présentés dans la figure 17 que les extraits préparés par la macération aqueuse des graines d'*Amodaucus leucotrichus* ont les taux des protéines les plus importants par rapport aux autres extraits. Les valeurs sont comprises entre $23,01 \pm 1,11$ (ECoM) et $23,33 \pm 1,39$ mg/g (ECoB).

Les extraits d'*Amodaucus leucotrichus* obtenus par infusion ont des concentrations en protéines inférieures à celles des extraits de la macération. Les concentrations varient entre $14,72 \pm 1,17$ mg/g (ECoB) et $19,06 \pm 1,92$ (ECoOM) (Fig. 17).

Il apparaît que l'acidification de l'eau permet d'extraire un taux faible des protéines à partir des graines d'*Amodaucus leucotrichus* en comparaison avec les deux types d'extraction précédents. La teneur la plus élevée est enregistrée pour la population ECoOM avec un taux de $11,29 \pm 1,55$ mg/g suivie par celles des populations ECoM ($10,04 \pm 1,01$ mg/g) et ECoB ($8,26 \pm 1,50$ mg/g) (Fig. 17).

Les extraits d'*Amodaucus leucotrichus* obtenus par décoction ont les taux les plus faibles des protéines variant entre $7,03 \pm 1,24$ mg/g (ECoOM) et $5,56 \pm 0,78$ mg/g (ECoB) par rapport aux autres préparations aqueuses (Fig. 17).

Les extraits d'*Amodaucus leucotrichus* obtenus par macération à l'hexane sont caractérisés par l'absence des protéines (Fig. 17).

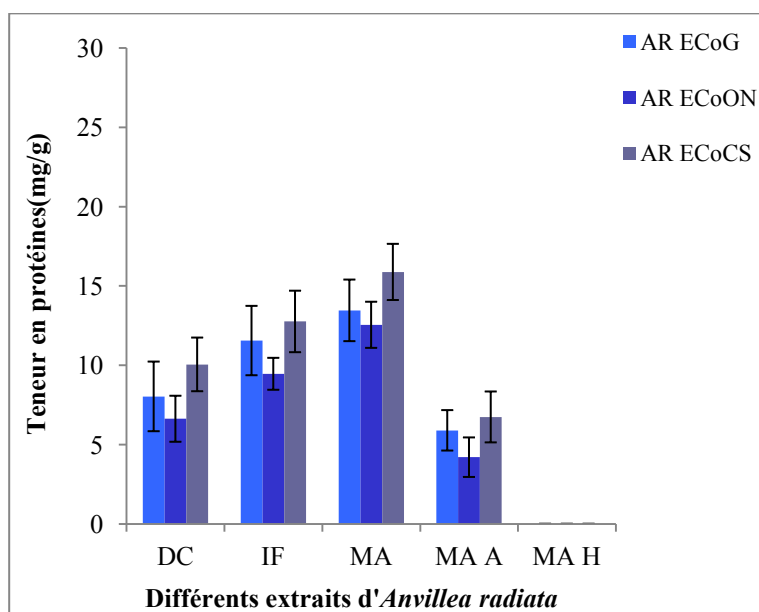


Figure 18 : Teneur en protéines des différents extraits d'*Anvillea radiata* .

Les résultats présentés dans la figure 18 montrent que les taux des protéines d'*Anvillea radiata* varient d'un type de préparation à un autre. Les teneurs en protéines les plus élevés sont obtenus par la macération aqueuse d'*Anvillea radiata* et que les valeurs sont comprises entre $12,55 \pm 1,45$ mg/g (ECoON) et $15,88 \pm 1,77$ mg/g (ECoCS).

L'infusion d'*Anvillea radiata* présente des taux des protéines inférieurs à ceux obtenus par la macération allant de $9,46 \pm 1,01$ mg/g (ECoON) à $12,76 \pm 1,94$ mg/g (ECoCS), suivie par la décoction qui a des teneurs en protéines comprises entre $6,62 \pm 1,45$ mg/g (ECoON) et $10,05 \pm 1,69$ mg/g (ECoCS) (Fig. 18).

Les extraits d'*Anvillea radiata* obtenus par macération acide ont les concentrations en protéines les plus faibles qui sont de $4,20 \pm 1,25$ mg/g, $5,90 \pm 1,27$ mg/g et $6,74$ mg/g pour les populations ECoON, ECoG et ECoCS respectivement (Fig. 18).

Les extraits d'*Anvillea radiata* obtenus par macération à l'hexane ne renferment pas des protéines (Fig. 18).

Les analyses statistiques réalisées ont montré qu'il y a des différences significatives entre les différents extraits ($P < 0,05$) et aussi entre les espèces ($P < 0,05$), alors que les différences entre les populations ne sont pas significative. L'interaction entre ces facteurs ne présente pas des différences significatives.

Les différences notées entre les différentes préparations peuvent être expliquées par le fait que la température élevée fait dénaturer les protéines et l'exposition des groupements hydrophobes à la surface ce qui conduit à l'agrégation et à la précipitation de ces molécules en comparaison avec la température ambiante (Cheng *et al.*, 2016). Concernant les différences enregistrées entre les deux espèces, les graines sont des organes de stockage des protéines de réserve (source des acides aminés) et des enzymes nécessaires au développement de l'embryon avant l'apparition des premières feuilles qui permettent à la future plante de faire la photosynthèse (Spencer, 1984).

b. Teneur en sucres totaux

La quantité des sucres totaux dans les différentes préparations est évaluée et les résultats sont présentés dans les figures 19 et 20.

La figure 19 montre que les taux les plus importants des sucres totaux sont obtenus avec les extraits d'*Amodaucus leucotrichus* préparés par infusion suivi par ceux des extraits de la décoction. Les extraits de la population ECoOM sont les plus riches dont les teneurs sont de $81,58 \pm 6,03$ mg/g pour l'infusion et de $53,23 \pm 4,09$ mg/g pour la décoction.

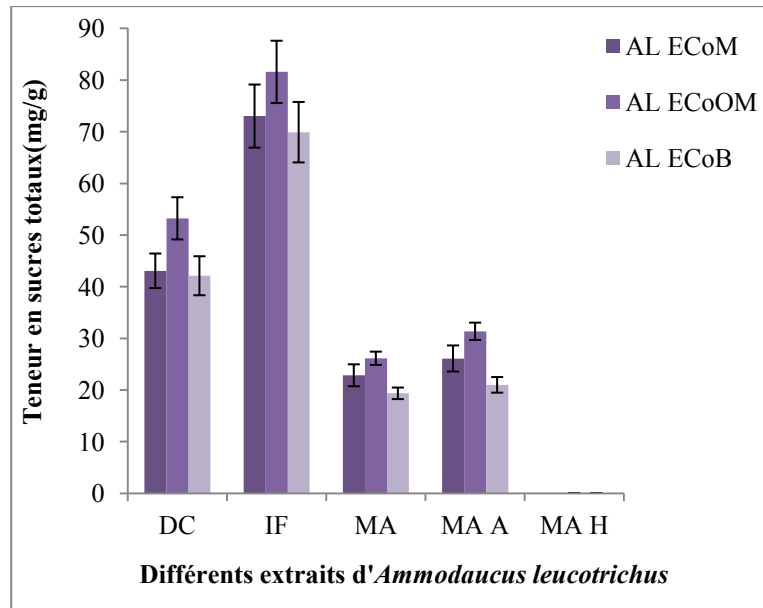


Figure 19 : Teneur en sucres totaux des différents extraits d'*Ammodaucus leucotrichus*.

Les extraits préparés par macération et macération acide ont des teneurs en sucres totaux proches et inférieures à celles de l'infusion et de la décoction. Les meilleures concentrations sont enregistrées pour les extraits de la population ECoOM qui sont de $26,13 \pm 1,29$ mg/g et $31,36 \pm 1,67$ mg/g pour la macération et la macération acide respectivement (Fig. 19).

Les sucres sont absents dans les extraits de l'hexane d'*Ammodaucus leucotrichus* (Fig. 19).

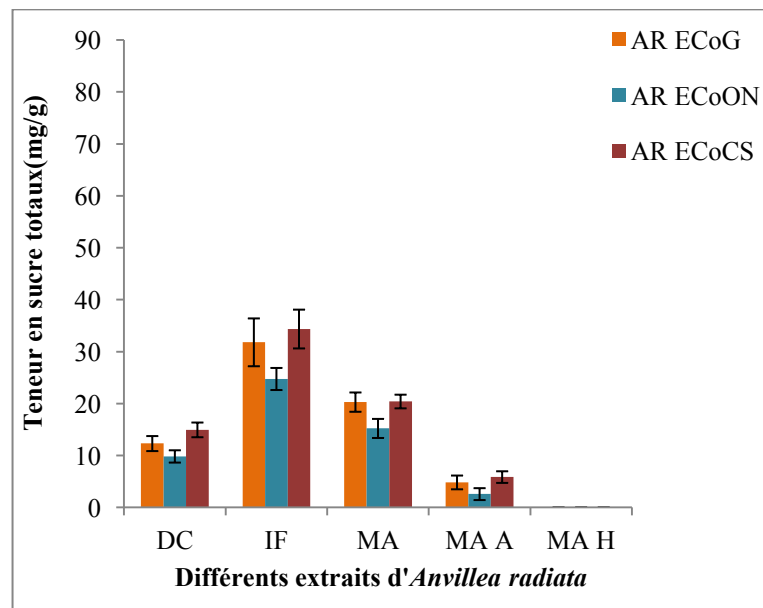


Figure 20 : Teneur en sucres totaux des différents extraits d'*Anvillea radiata*.

Selon les figures 19 et 20, nous constatons que les extraits d'*Amodaucus leucotrichus* sont les plus riches en sucres totaux par rapport à ceux d'*Anvillea radiata* .

Les résultats obtenus montrent que les teneurs en sucres totaux varient considérablement entre les différents extraits d'*Anvillea radiata* . Les extraits obtenus par infusion font extraire une quantité importante des sucres totaux dont les valeurs sont comprises entre $24,77 \pm 2,13$ mg/g pour l'ECoON et $34,38 \pm 3,73$ mg/g pour l'ECoCS (Fig. 20).

Les extraits d'*Anvillea radiata* obtenus par macération aqueuse présentent des teneurs en sucres totaux inférieures à celles des extraits obtenus par infusion. Le taux le plus élevé qui est égal à $20,43 \pm 1,31$ mg/g, est enregistré pour l'extrait de l'ECoCS (Fig. 20).

Les extraits obtenus par décoction et par macération acide sont caractérisés par des teneurs en sucres totaux faibles dont les taux sont compris entre $9,86 \pm 1,18$ mg/g (ECoON) et $14,97 \pm 1,42$ mg/g (ECoCS) pour la décoction et entre $2,60 \pm 1,15$ mg/g (ECoON) et $5,88 \pm 1,12$ mg/g (ECoCS) pour la macération acide (Fig. 20).

Il ressort aussi de la figure 20 qu'il n'y a pas de sucres dans les extraits d'*Anvillea radiata* obtenus par macération à l'hexane.

L'analyse de variance effectuée prouve qu'il y a des différences significatives entre les différentes méthodes de préparation ($P < 0,05$) et entre les espèces ($P < 0,01$). Néanmoins, la population et l'interaction entre les facteurs n'ont pas une influence sur le taux des sucres totaux pour les deux espèces.

Ces résultats peuvent être expliqués par la richesse des graines d'*Amodaucus leucotrichus* en polysaccharides de réserve tels que l'amidon. Comme les graines sont des organes de stockage et ces polysaccharides jouent des rôles très importants dans la protection et aussi durant la germination de ces graines comme source d'énergie (Hirst *et al.*, 1965 ; Buckeridge, 2010).

Il apparaît que la température a une grande influence sur l'extraction des polysaccharides. En effet, plusieurs études ont montré que la température élevée améliore le rendement d'extraction des polysaccharides en comparaison avec la température ambiante (Chen *et al.*, 2013 ; Mo *et al.*, 2013 ; Zou *et al.*, 2014 ; Plaza et Turner, 2015).

En outre, le pH affecte aussi le taux d'extraction des polysaccharides. Cortiella et Peña-Neira (2017) ont montré que l'augmentation du pH de solvant, en particulier l'eau, fait améliorer le rendement d'extraction des polysaccharides des peaux de raisins par la rupture des ponts calciques établis entre les chaînes polysaccharidiques.

3.2.3.2. Métabolites secondaires

a. Teneur en polyphénols totaux

La quantité des polyphénols totaux dans les différentes préparations est évaluée et les résultats sont présentés dans les figures 21 et 22.

D'après ces résultats, nous constatons que les teneurs en polyphénols totaux les plus élevées sont obtenus avec les différents extraits d'*Anvillea radiata* en comparaison avec celles des extraits d'*Amodaucus leucotrichus*.

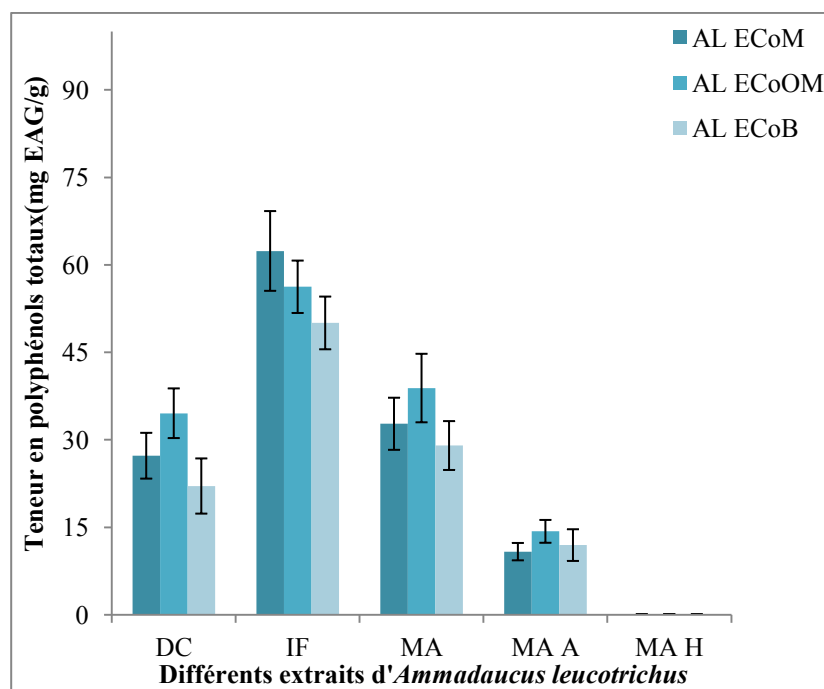


Figure 21 : Teneur en polyphénols totaux des différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus*.

La figure 21 fait ressortir que les extraits d'*Amodaucus leucotrichus* les plus riches en polyphénols sont ceux obtenus par infusion avec des taux allant de $50,03 \pm 4,52$ mg EAG/g (ECoB) à $62,710 \pm 4,440$ mg EAG/g (ECoM).

Les extraits d'*Amodaucus leucotrichus* obtenus par macération et par décoction ont des teneurs en polyphénols proches et inférieures à celles des extraits d'infusion suivis par celles des extraits préparés par macération acide. Les extraits de l'ECoOM des différentes préparations ont les taux les plus élevés en comparaison avec ceux des autres populations. Les concentrations sont de $38,87 \pm 5,87$ mg EAG/g, $34,55 \pm 4,26$ mg EAG/g et $14,29 \pm 1,96$ mg EAG/g pour la macération, la décoction et la macération acide respectivement (Fig. 21).

Les extraits d'*Amodaucus leucotrichus* préparés par macération à l'hexane présentent des teneurs en polyphénols très basses avec des valeurs variant entre $0,03 \pm 0,00$ mg EAG/g (ECoB) et $0,06 \pm 0,00$ mg EAG/g (ECoOM) (Fig. 21).

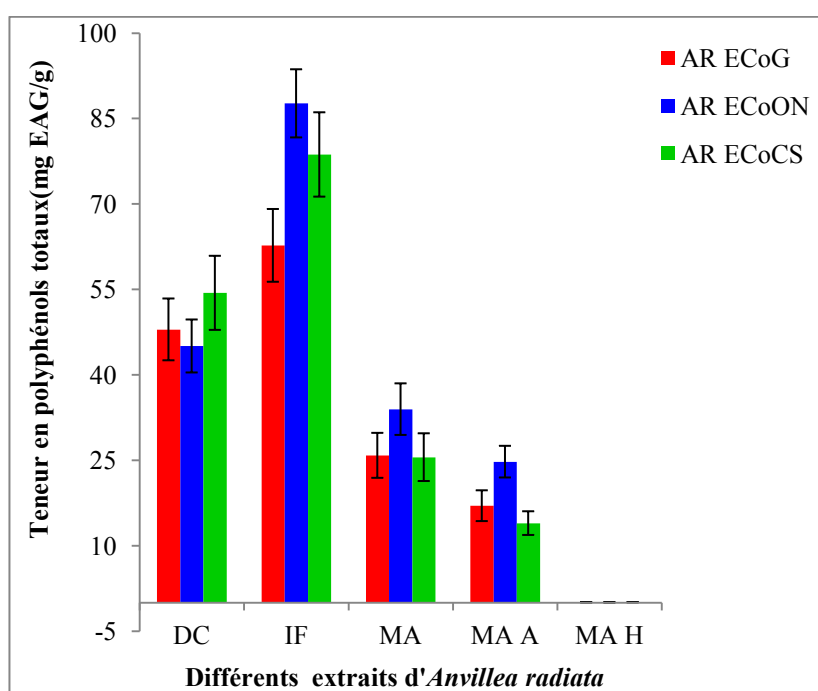


Figure 22 : Teneur en polyphénols totaux des différents extraits d'*Anvillea radiata* .

Au vu des résultats présentés dans la figure 22, il apparaît que les extraits d'*Anvillea radiata* préparés par infusion ont les taux les plus importants en composés phénoliques dont les valeurs sont comprises entre $62,71 \pm 6,39$ mg EAG/g pour ECoG et $87,64$ mg EAG/g pour ECoON.

Les extraits d'*Anvillea radiata* préparés par décoction présentent des teneurs en composés phénoliques inférieures à celles des extraits de l'infusion mais plus importantes que

celles des autres préparations. La meilleure concentration est enregistrée pour l'extrait de l'ECoCS qui est égale à $54,37 \pm 6,50$ mg EAG/g (Fig. 22).

Les extraits d'*Anvillea radiata* issus de la macération et de la macération acide ont des taux de composés phénoliques faibles en comparaison avec les autres préparations aqueuses dont les valeurs allant de $25,52 \pm 4,19$ mg EAG/g (ECoCS) à $33,95 \pm 4,53$ mg EAG/g (ECoON) pour la macération et de $13,94 \pm 2,08$ mg EAG/g (ECoCS) à $24,73 \pm 2,78$ mg EAG/g (ECoON) pour la macération acide (Fig. 22).

Les taux les plus faibles des polyphénols sont obtenus avec les extraits d'hexane variant entre $0,02 \pm 0,00$ mg EAG/g (ECoON) et $0,04 \pm 0,00$ mg EAG/g (ECoCS) (Fig. 22).

Les analyses de variance réalisées montrent qu'il y a des différences significatives entre les deux espèces et entre les modes d'extraction ($P < 0,05$) ainsi que l'interaction entre ces deux facteurs. La population n'a pas une influence significative sur la teneur en composés phénoliques pour les deux espèces.

Ces différences semblent être dues au fait que la partie utilisée dans l'extraction pour *Anvillea radiata* est la partie aérienne et que cette partie renferme les feuilles et les tiges jeunes. Ces dernières sont les lieux de la photosynthèse et selon la bibliographie sont les plus riches en composés phénoliques en comparaison avec les autres parties de la plante. Ils jouent des rôles très importants dans la protection de ces organes photosynthétique contre les effets nocifs des rayonnements solaires, en particulier le rayonnement ultra-violet. Ces rayonnements interviennent dans la production des radicaux d'hydroxyle par la radiolyse de l'eau. Une production importante des radicaux libres sans moyen de protection peut conduire à la mort de la plante (Gamon et Surfus, 1999 ; Winkel-Shirley, 2002 ; Tattini *et al.*, 2005 ; Alonso-Amelot *et al.*, 2007 ; Agati et Tattini, 2010 ; Wargent *et al.*, 2013).

D'autres paramètres peuvent aggraver l'effet agressif des rayonnements solaires tels que la température élevée et la sécheresse (Tattini *et al.*, 2004 ; Dahal *et al.*, 2015 ; Tattini *et al.*, 2015).

Il apparaît clairement que l'eau chaude utilisée pour l'infusion est la préparation qui permet d'avoir une teneur en polyphénols totaux plus élevée ce qui peut être expliqué par la lyse

des cellules dans l'eau chaude et la libération d'un maximum des composés phénoliques (Gião *et al.*, 2007).

Il ressort de ces résultats aussi que le pH a un effet sur le taux des composés phénoliques extraits. Cet effet est très peu étudié. En effet, Librán *et al.* (2013) ont montré que le pH affecte la quantité des polyphénols extraite par le solvant et que le meilleure pH qui permet de donner un rendement très intéressant est supérieure ou égale à 8 pour un extrait aqueux et que les solutions aqueuses à pH acide ne donnent pas des rendement important en polyphénols.

Aussi, la faible spécificité du réactif de Folin-Ciocalteu est l'inconvénient principal du dosage colorimétrique. Le réactif est extrêmement sensible à la réduction de tous les groupes d'hydroxyles non seulement celles des composés phénoliques, mais également peut réagir encore avec les acides aminés aromatiques des protéines (surtout avec le tryptophane), les glucides réducteurs comme le glucose et le fructose et la vitamine C (problèmes d'interférences), donnant un taux phénolique apparent élevé (Vuorela, 2005 ; Boizot et Charpentier, 2006 ; Gomez-Caravaca *et al.*, 2006; Tawaha *et al.*, 2007).

Les conditions d'extraction et les solvants utilisés ont des effets remarquables sur le taux des composés phénoliques extraits. En plus, la quantité des polyphénols dans les plantes dépend de nombreux facteurs intrinsèque (génétique) et extrinsèque (environnemental, récolte, séchage et stockage) (Bammou *et al.*, 2015).

Les résultats obtenus avec *Anvillea radiata* sont nettement inférieurs à ceux obtenus par Bammou *et al.* (2015) où la teneur de l'extrait aqueux en phénols totaux dépasse 93 mg EAG/g. Djeridane *et al.* (2010) ont montré que l'extrait méthanolique d'*Anvillea radiata* a une teneur en composés phénoliques égale à 14,36 mg EAG/g de poids sec. Concernant *Amodaucus leucotrichus*, nous constatons que les résultats obtenus sont proches aux résultats obtenus par Sifi *et al.* (2015).

b. Teneur en flavonoïdes

La quantité des flavonoïdes dans les différentes préparations est évaluée et les résultats sont présentés dans les figures 23 et 24.

Il est à noter que les différents extraits aqueux d'*Anvilea radiata* ont des concentrations en flavonoïdes supérieures à celles des extraits aqueux d'*Amodaucus leucotrichus* (Fig. 23 et 24).

Il ressort des résultats présentés dans la figure 23 que les teneurs en flavonoïdes d'*Amodaucus leucotrichus* varient d'un extrait à un autre et que les préparations aqueuses sont plus riches en flavonoïdes que l'extrait hexanique.

Les préparations aqueuses d'*Amodaucus leucotrichus* obtenues par infusion ont les meilleures concentrations en flavonoïdes comprises entre $25,22 \pm 2,52$ mg ER/g (ECoB) et $35,28 \pm 2,09$ mg ER/g (ECoM) (Fig. 23).

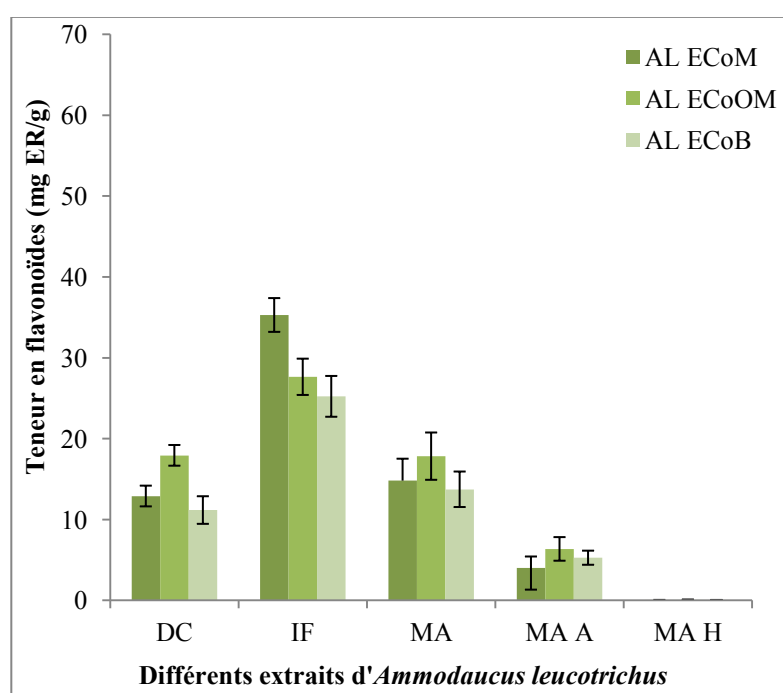


Figure 23 : Teneur en flavonoïdes des différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus*.

Les extraits d'*Amodaucus leucotrichus* préparés par décoction et par macération présentent des teneurs en flavonoïdes très proches et inférieures à celles obtenues avec l'infusion. Les valeurs les plus importantes sont enregistrées pour les extraits de l'ECoOM qui sont de l'ordre de $17,93 \pm 1,28$ mg ER/g et de $17,83 \pm 2,92$ mg ER/g pour la décoction et la macération respectivement (Fig. 23).

La macération acide d'*Amodaucus leucotrichus* est la préparation aqueuse qui présente la plus faible teneur en flavonoïdes allant de $4,03 \pm 1,39$ mg ER/g (ECoM) à $5,36$ mg ER/g (ECoOM) en comparaison avec les autres extraits aqueux (Fig. 23).

La macération à l'hexane d'*Amodaucus leucotrichus* permet d'extraire une très faible quantité des flavonoïdes variant entre $0,04 \pm 0,00$ mg ER/g pour l'ECoB et $0,07 \pm 0,00$ mg ER/g pour l'ECoOM (Fig. 23).

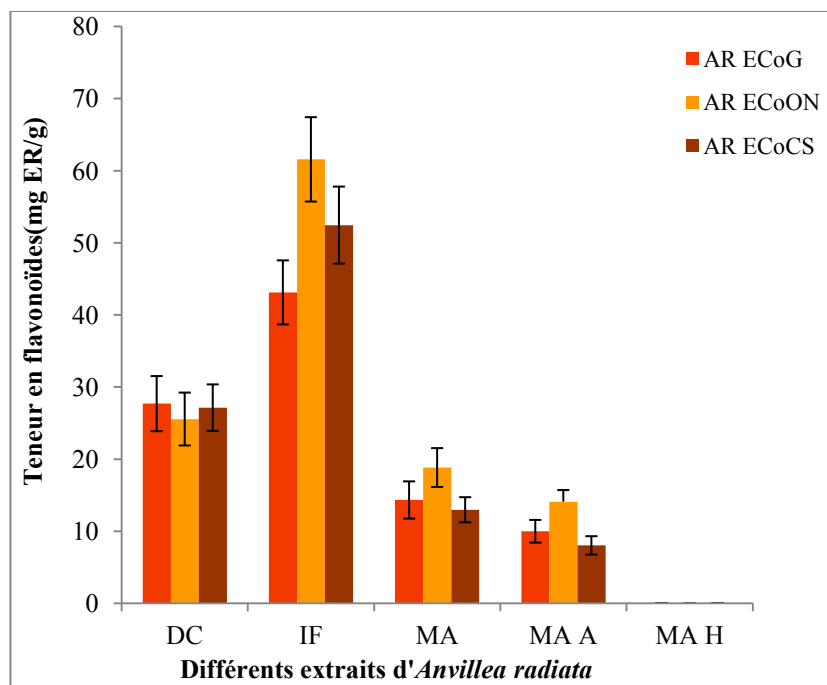


Figure 24 : Teneur en flavonoïdes des différents extraits d'*Anvillea radiata* .

Quant aux teneurs en flavonoïdes d'*Anvillea radiata* , nous constatons que les extraits de l'infusion ont les teneurs les plus importantes en flavonoïdes qui varient entre $43,11 \pm 4,44$ mg ER/g pour l'ECoG et $61,56 \pm 5,85$ ER/g pour l'ECoON (Fig. 24).

Les autres modes d'extraction présentent des teneurs plus ou moins faibles en flavonoïdes par rapport à l'infusion. La figure 24 fait ressortir que les taux de flavonoïdes des extraits d'*Anvillea radiata* préparés par décoction représentent environ la moitié de ceux obtenus avec les extraits de l'infusion, allant de $25,56 \pm 3,67$ mg ER/g (ECoON) à $27,69 \pm 3,82$ mg ER/g (ECoG) (Fig. 24).

Les extraits d'*Anvillea radiata* issus de la macération et de la macération acide ont des teneurs en flavonoïdes proches et inférieures à celles obtenues avec les extraits de l'infusion et de la décoction. les valeurs sont comprises entre $12,98 \pm 1,74$ mg ER/g (ECoCS) et $18,83 \pm 2,69$ mg ER/g (ECoON) pour la macération et entre $8,04 \pm 1,28$ mg ER/g (ECoCS) et $14,10 \pm 1,61$ mg ER/g (ECoON) (Fig. 24).

Les teneurs les plus faibles sont enregistrées pour la macération à l'hexane *Anvillea radiata*, n'excédant pas 0,04 mg ER/g (ECoG) (Fig. 24).

Les analyses de la variance montrent que le mode d'extraction et l'espèce ont une influence significative ($P < 0,05$) sur les teneurs en flavonoïdes, alors que l'effet de la population n'est pas significatif ($P > 0,05$).

Nos résultats laissent apparaître que les flavonoïdes représentent plus de 50% de la quantité des polyphénols totaux pour la majorité des extraits aqueux des deux espèces investiguées, et par conséquent, constituent la principale sous classe des composés phénoliques. Les taux élevés des polyphénols et des flavonoïdes peuvent être dus à l'augmentation du métabolisme de ces composés en réponse aux conditions climatiques extrêmes de ces plantes sahariennes (Djeridane *et al.*, 2006).

La concentration des flavonoïdes dans les extraits de la plante est liée à la solubilité qui dépend non seulement de la polarité du solvant d'extraction mais aussi du nombre et de la position des groupements hydroxyles libres, au poids moléculaire et de la glycosylation (Mohammedi et Atik, 2011 ; Iloki-Assanga *et al.*, 2015).

Concernant les différences enregistrées entre les deux espèces, il a été mentionné que le taux des composés phénoliques chez la famille des Asteraceae était plus important que chez les autres familles (Djeridane *et al.*, 2006).

Ces résultats sont proches des résultats obtenus par Martins *et al.* (2016) pour *Pimpinella anisum* L. (anise) ($28,08 \pm 0,17$ mg/g). Christova-Bagdassarian *et al.* (2013) ont trouvé des concentrations en flavonoïdes très faibles pour cinq espèces de la famille d'Apiaceae qui sont *Foeniculum vulgare* (68,10 mg EC/100 g PS), *Anethum graveolens* (49,10 mg EC/100g), *Pimpinella anisum* (17,43 mg EC/100 g PS), *Caurm carvi* (11,77 mg EC/100g PS) et *Coriandrum sativum* (11,10 mg /100 g PS). Aussi, ces résultats sont nettement supérieurs aux résultats obtenus par Sifi *et al.* (2015) qui sont de l'ordre de $1,46 \pm 0,39$ mg EQ/g. Pour *Anvillea radiata*, les valeurs obtenues sont plus élevées que celles signalées par Mebarki *et al.* (2013).

c. Teneur en acides phénols

La quantité des acides phénols dans les différentes préparations est évaluée et les résultats sont présentés dans les figures 25 et 26.

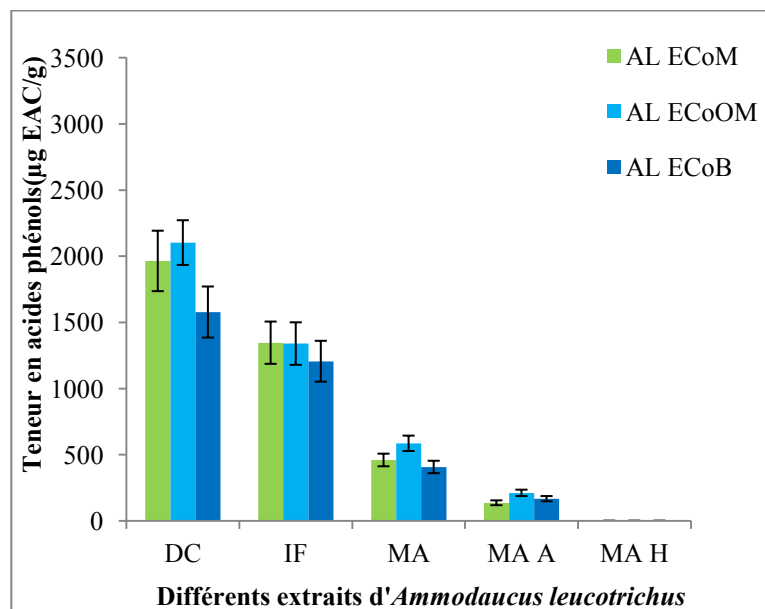


Figure 25 : Teneur en acides phénols des différents extraits d'*Ammodaucus leucotrichus*.

L'examen des résultats présentés dans la figure 25 montre que les extraits d'*Ammodaucus leucotrichus* les plus riches en acides phénols sont ceux obtenus par décoction suivis par ceux obtenus par infusion. Les concentrations les plus élevées sont de l'ordre de $2102,30 \pm 168,91 \mu\text{g EAC/g}$ pour la décoction (ECoOM) et $1345,91 \pm 159,74 \mu\text{g EAC/g}$ (ECoM) pour l'infusion.

Les extraits d'*Ammodaucus leucotrichus* issus de la macération et de la macération acides ont les teneurs en acides phénols les plus faibles. Les extraits de l'ECoOM présentent les concentrations les plus importantes qui sont égales $585,56 \pm 58,04 \mu\text{g EAC/g}$ et $211,13 \pm 24,08 \mu\text{g EAC/g}$ pour la macération et la macération acide respectivement (Fig. 25).

Les extraits d'*Ammodaucus leucotrichus* préparés par macération à l'hexane sont dépourvus des acides phénols (Fig. 25).

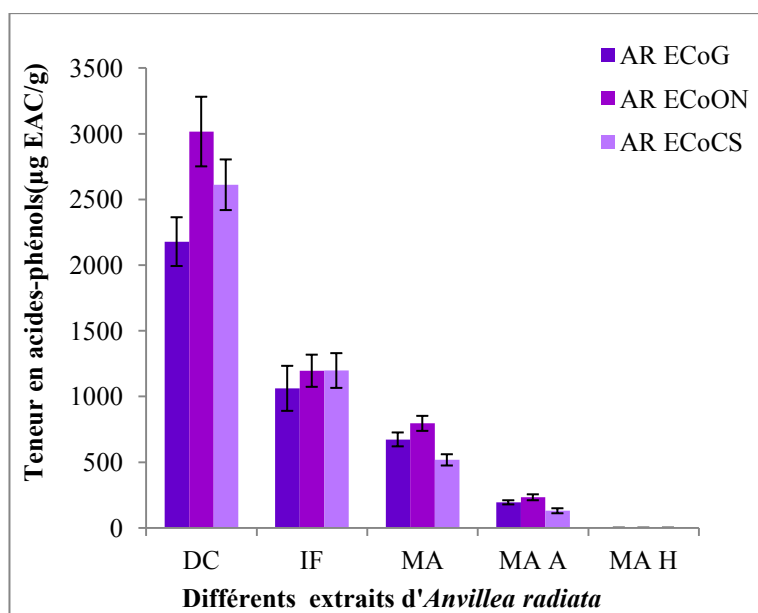


Figure 26 : Teneur en acides phénols des différents extraits d'*Anvillea radiata* .

Il ressort des résultats présentés dans la figure 26 que la décoction d'*Anvillea radiata* a les teneurs en acides phénols les plus importantes. L'extrait de l'ECoON a enregistré le taux le plus élevé qui est de l'ordre de $3016,13 \pm 264,92 \mu\text{g EAC/g}$.

L'infusion ne permet d'extraire qu'environ la moitié de la quantité obtenue avec la décoction. Les teneurs en acides phénols des extraits d'*Anvillea radiata* de l'infusion sont comprises entre $1061,57 \pm 171,32 \mu\text{g EAC/g}$ (ECoG) et $1197,27 \pm 132,27 \mu\text{g EAC/g}$ (ECoCS) (Fig. 26).

Le rendement d'extraction des acides phénols d'*Anvillea radiata* par macération est faible en comparaison avec les deux modes précédents de préparation. Il est aussi à noter que l'acidification de milieu d'extraction fait diminuer plus la quantité extraite des acides phénols. Les valeurs les plus hautes sont enregistrées pour les extraits de l'ECoON ($795,19 \pm 57,17 \mu\text{g EAC/g}$ et $232,59 \pm 22,56 \mu\text{g EAC/g}$ pour la macération et la macération acide respectivement) (Fig. 26).

La macération à l'hexane d'*Anvillea radiata* ne renferme pas des acides phénols (Fig. 26).

Dent *et al.* (2013) ont étudié l'effet de différents paramètres sur le taux d'extraction des différents composés phénoliques de *Salvia officinalis*. Dans leur étude, ils ont montré que

l'extrait obtenu avec l'eau chaude (90 °C) présente des teneurs élevées en acides phénoliques en comparaison avec les autres extraits. Aussi, Mukhopadhaya *et al.* (2006) ont montré que le rendement d'extraction des composés phénoliques atteint son maximum à 90 °C.

La solubilité des acides phénols dépend de leur nature chimique dans la plante, qui varie de composés simples à fortement polymérisés. Cette diversité structurale est responsable de la grande variabilité des propriétés physico-chimiques influençant sur l'extraction. Les matières végétales peuvent contenir des quantités variables de principes actifs qui délivrent que sous l'action prolongée de la chaleur (la décoction) surtout pour les parties dures (bois, écorces, tiges et racines) (Garcia-Salas *et al.*, 2010; Koffi *et al.*, 2010).

Les composés phénoliques d'*Amodaucus leucotrichus* ne sont pas étudiés en comparaison avec leurs huiles essentielles. La présence de cette quantité des acides phénols au niveau des graines est très importante et supérieure même à la quantité de toutes les substances phénoliques présentes chez certaines espèces de la famille Apiaceae telles que *Foeniculum vulgare* (115,96 mg EC/100 g PS), *Anethum graveolens* (69,87 mg EC/100g), *Pimpinella anisum* (46,17 mg EC/100 g PS), *Caurm carvi* (25,96 mg EC/100g PS) et *Coriandrum sativum* (17,04 mg /100 g PS) (Christova-Bagdassarian *et al.*, 2013). Les résultats des teneurs en acides phénols d'*Anvillea radiata* sont proches à ceux obtenus par Djeridane *et al.* (2010) qui sont de l'ordre de 3,38 mg/g.

d. Teneur en tanins condensés

La quantité des tanins condensés dans les différentes préparations est évaluée et les résultats sont présentés les figures 27, 28, 29 et 30. Le taux des tanins condensés ou proanthocyanidines a été évalué par deux méthodes différentes.

Les résultats présentés dans les figures 27 et 28 font apparaitre qu'il y a des variabilités significatives ($P < 0,05$) dans les teneurs en tanins condensés d'*Amodaucus leucotrichus* entre les différents modes de préparations utilisés ainsi que la méthode adoptée pour doser ces composés.

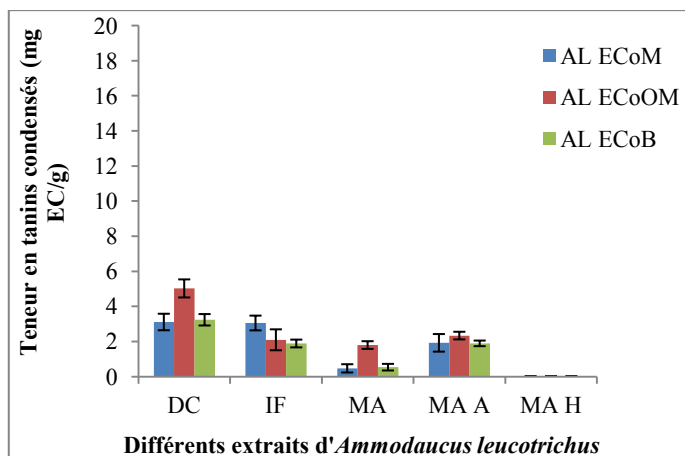


Figure 27 : Teneur en tanins condensés ou proanthocyanidines des différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus* selon la méthode de vanilline-HCl.

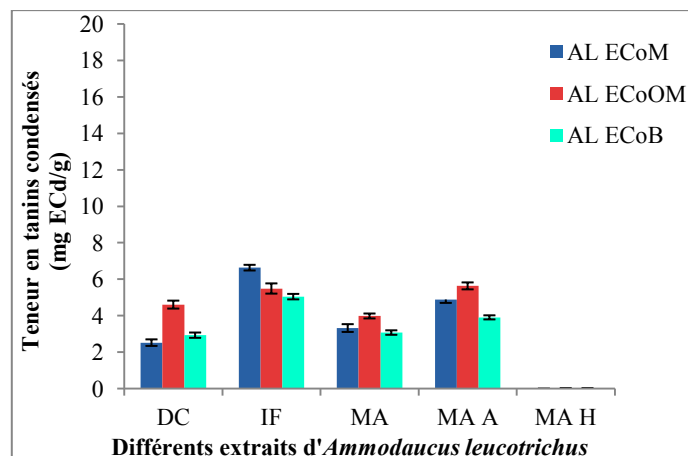


Figure 28 : Teneur en tanins condensés ou proanthocyanidines des différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus* selon la méthode de butanol-HCl.

Nous observons que la décoction fait extraire une quantité importante des tanins condensés, en particulier à partir de la partie aérienne d'*Anvillea radiata*. Les taux les plus élevés des tanins condensés d'*Amodaucus leucotrichus* déterminés par la méthode vanilline-HCl sont obtenus avec les extraits de la décoction (compris entre $3,11 \pm 0,47$ mg EC/g et $5,02 \pm 0,51$ mg EC/g), suivis par ceux des extraits préparés par infusion (compris entre $1,88 \pm 0,22$ mg EC/g et $3,05 \pm 0,42$ mg EC/g) et par macération acide (compris entre $1,89 \pm 0,16$ mg EC/g et $2,33 \pm 0,22$ mg EC/g), alors que les extraits de la macération présentent des teneurs faibles en tanins condensés ne dépassant pas $1,79 \pm 0,22$ mg EC/g (ECoOM) (Fig. 27).

Cependant, la deuxième méthode de dosage nous montre que les extraits d'*Amodaucus leucotrichus* préparés par infusion (allant de $5,04 \pm 0,15$ mg ECd/g à $6,63 \pm 0,16$ mg ECd/g) et macération acide (allant de $3,90 \pm 0,11$ mg ECd/g à $5,63 \pm 0,19$ mg ECd/g) présentent les teneurs les plus importants en comparaison avec les autres préparations. Les extraits d'*Amodaucus leucotrichus* obtenus par décoction et par macération ont des teneurs en tanins condensés proches mais inférieures à celles des extraits de l'infusion et de la macération acide. Les taux des tanins condensés les plus importants sont ceux des extraits de l'ECoOM, qui sont de l'ordre de $4,60 \pm 0,22$ mg ECd/g pour la décoction et $3,98 \pm 0,14$ mg ECd/g pour la macération (Fig. 28).

L'hexane ne permet pas d'extraire les tanins condensés ou bien la quantité extraite n'est pas détectée par ces méthodes colorimétriques (Fig. 27 et 28).

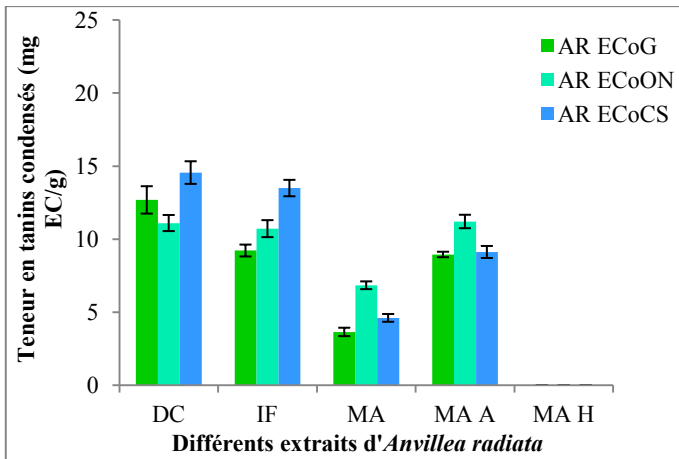


Figure 29 : Teneur en tanins condensés ou proanthocyanidines des différents extraits d'*Anvillea radiata* déterminée selon la méthode de vanilline-HCl.

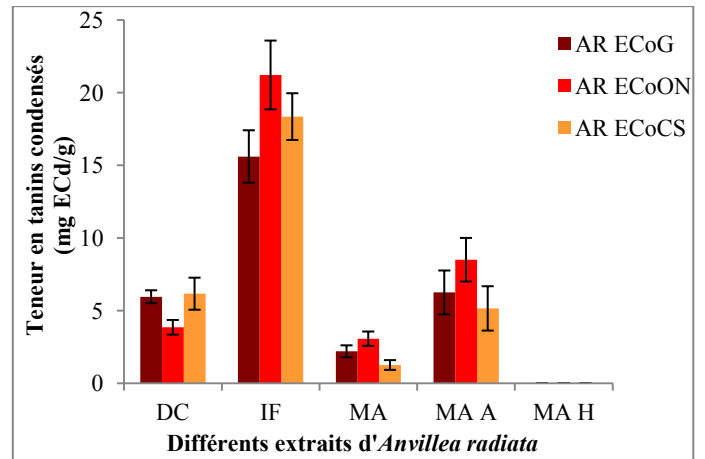


Figure 30 : Teneur tanins condensés ou proanthocyanidines des différents extraits d'*Anvillea radiata* selon la méthode de butanol-HCl.

Le dosage des tanins condensés ou proanthocyanidines des différents extraits d'*Anvillea radiata* fait ressortir des différences significatives ($P < 0,01$) entre les deux méthodes. Selon la méthode de vanilline-HCl, les contenus des tanins condensés les plus élevés sont enregistrés pour les extraits d'*Anvillea radiata* obtenus par décoction suivis par ceux des extraits obtenus par infusion. Les valeurs oscillent entre $11,10 \pm 0,55$ mg EC/g (ECoON) et $14,56 \pm 0,77$ mg EC/g (ECoCS) pour la décoction et entre $9,22 \pm 0,41$ mg EC/g (ECoG) et $13,50 \pm 0,56$ mg EC/g (ECoCS) pour l'infusion. Les teneurs en tanins condensés des extraits d'*Anvillea radiata* de la macération acide sont comparables à celles obtenus avec l'infusion variant entre $8,95 \pm 0,19$ mg EC/g (ECoG) et $11,21 \pm 0,46$ mg EC/g (ECoON) (Fig. 29).

Par contre, la deuxième méthode de dosage (butanol-HCl) montre que les extraits d'*Anvillea radiata* préparés par infusion sont les plus riches en tanins condensés dont les valeurs sont comprises entre $15,61 \pm 1,80$ mg ECd/g (ECoG) et $21,21 \pm 2,37$ mg ECd/g (ECoON). Les teneurs en tanins condensés des extraits d'*Anvillea radiata* de la décoction et de la macération acide sont proches mais inférieures à celles de l'infusion. Les concentrations les plus élevées sont de $6,17 \pm 1,10$ mg ECd/g (ECoCS) pour la décoction et de $8,50 \pm 1,50$ mg ECd/g (ECoON). Les teneurs en tanins condensés les plus faibles sont enregistrées pour les extraits d'*Anvillea radiata* de la macération avec des taux allant de $1,26 \pm 0,34$ mg ECd/g (ECoCS) à $3,07 \pm 0,49$ mg ECd/g (ECoON) (Fig. 30).

Les extraits d'*Anvillea radiata* obtenus par la macération à l'hexane sont dépourvus en ces métabolites selon les deux méthodes de dosage (Fig. 29 et 30).

Au vu des résultats obtenus par les deux méthodes, nous observons que la deuxième méthode donne des taux en tanins condensés plus élevés en comparaison avec la première méthode. En effet, l'analyse de variance montre qu'il y a des différences significatives entre les deux méthodes utilisées pour le dosage des tanins condensés ou proanthocyanidines ($P < 0,01$).

Des différences sont aussi enregistrées entre les différents modes de préparation et entre les deux espèces étudiées, mais les différences observées entre les populations ne sont pas significatives ($P > 0,05$).

L'extraction des tanins condensés dépend de leur nature chimique, du solvant utilisé et des conditions de l'extraction (Chavan *et al.*, 2001). L'augmentation de la température favorise d'une part la diffusion et la solubilité des substances extraites, d'autre part elle détruit certaines substances fragiles (Jokic *et al.*, 2010). Cette augmentation des teneurs en tanins condensés dans les extraits de la décoction et de l'infusion peut être expliquée par la destruction des polyphénols oxydases (PPO) qui baissent la teneur en polyphénols par l'oxydation ; ainsi, la rupture de la liaison entre les polyphénols et d'autres substances (protéines, polysaccharides...) permet d'augmenter la solubilité des composés phénoliques (Lutz *et al.*, 2011). En ce qui concerne les solvants, Chavan *et al.* (2001) ont montré qu'un système de solvants renfermant l'acétone/eau (70/30) acidifié par l'HCl concentré (1% : v/v) a permis d'extraire le maximum des tanins condensés de *Lathyrus maritimus*. Ces auteurs ont aussi montré que les rendements les plus faibles des tanins condensés ont été obtenus avec l'eau et l'eau acidifiée (Chavan *et al.*, 2001).

Les tanins condensés ou les proanthocyanidines sont des oligomères et des polymères d'unités polyhydroxyflavane. Les monomères fréquemment rencontrés sont hydroxylés en C3, il s'agit de : fistinidol, robinetinidol, catéchine, épicatechine, gallocatéchine et épigallocatéchine (Porter, 1992). Ils constituent un groupe hétérogène des molécules possédant le caractère commun de former « les phlobaphènes » insolubles après traitement par des acides minéraux dilués à chaud en milieu aqueux (Roux et Evelyn, 1958). Plusieurs méthodes sont utilisées dans la quantification des tanins condensés parmi ces méthodes celles de la vanilline-HCl et de butanol-HCl. Ces deux méthodes ont des avantages et des inconvénients. Dans la méthode de la vanilline-HCl, le cycle A d'anthocyanidines réagit avec un aldéhyde aromatique tel que la

vanilline. Cette méthode est rapide mais elle manque de reproductibilité due au type du solvant utilisé, la nature et la concentration de l'acide, le temps de la réaction, la concentration de la vanilline et le type de standard utilisé (Schofield *et al.*, 2001).

La deuxième méthode utilisée est celle de butanol-HCl. Cette méthode consiste à hydrolyser les proanthocyanidines en anthocyanidines par le mélange butanol-HCl à chaud en présence des ions de Fe^{3+} (Schofield *et al.*, 2001 ; Amarowicz et Pegg, 2006). Plusieurs facteurs peuvent être affectés l'estimation de la quantité des tanins condensés ou proanthocyanidines chez les plantes. La quantité de l'eau dans le mélange réactionnel est critique dans la formation de la couleur rouge car l'augmentation du volume d'eau conduit à la disparition de la couleur. La présence de Fe^{3+} comme catalyseur est un facteur important dans le développement de la couleur, mais la concentration élevée de cet ion conduit à la suppression de l'absorbance due soit à l'inhibition de la dépolymérisation des tanins condensés par l'acide, soit à la dégradation des anthocyanidines. Aussi, le nombre des groupements hydroxyle sur les cycles A et B affecte la longueur d'onde de l'absorbance maximale et le coefficient d'extinction des anthocyanidines. Le standard utilisé pour la préparation de la courbe d'étalonnage peut conduire à une hétérogénéité des résultats concernant le taux des tanins condensés d'une plante donnée. La quantité des tanins condensés peut être sous estimée comme il y a des tanins condensés insolubles dans les solvants communément utilisés pour l'extraction de ces molécules (Dalzell et Kerven, 1998 ; Porter *et al.*, 1986 ; Schofield *et al.*, 2001).

La reproductibilité de ces deux méthodes dépend aux conditions expérimentales pour chaque méthode, à la procédure d'extraction et aux solvants utilisés. Le choix du test de dosage nécessite l'optimisation des paramètres influençant telle ou telle méthode.

e. Teneur en tanins hydrolysables

La quantité des tanins hydrolysables dans les différentes préparations est évaluée et les résultats sont présentés dans les figures 31 et 32.

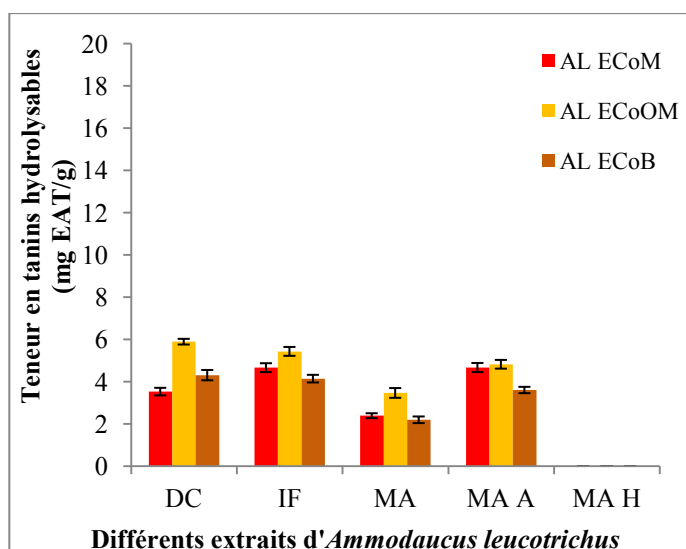


Figure 31 : Teneur en tanins hydrolysables des différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus*.

La figure 31 montre que les teneurs en tanins hydrolysables des différents extraits aqueux d'*Amodaucus leucotrichus* sont proches et que les meilleures valeurs sont enregistrées pour l'ECoOM ne dépassant pas $5,89 \pm 0,13$ mg EAT/g pour la décoction.

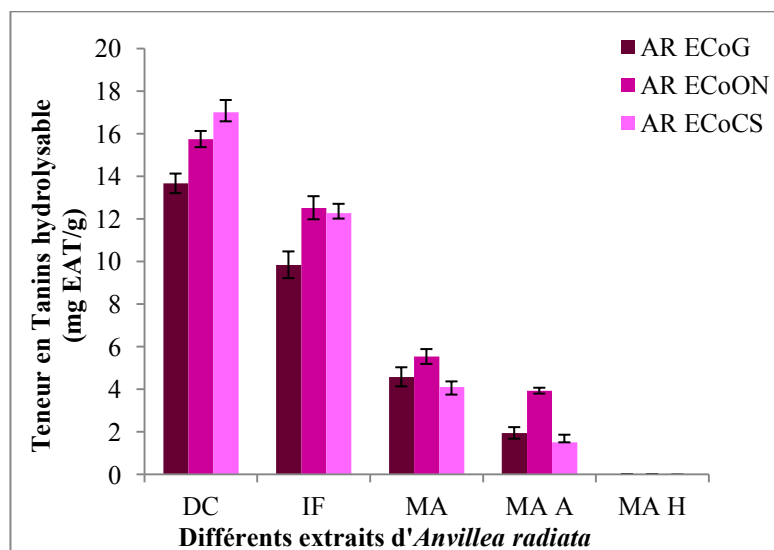


Figure 32 : Teneur en tanins hydrolysables des différents extraits d'*Anvillea radiata*.

La décoction et l'infusion d'*Anvillea radiata* ont les teneurs en tanins hydrolysables les plus importantes en comparaison avec les autres préparations et en comparaison avec *Amodaucus leucotrichus*. Les taux des tanins hydrolysables de la décoction d'*Anvillea radiata* varient entre $13,660 \pm 0,460$ mg AT/g pour l'ECoG à $17,007 \pm 0,567$ mg ET/g pour l'ECoCS. L'extrait d'hexane ne renferme pas ce type de métabolite (Fig. 32).

Les résultats obtenus ont montré que l'extraction effectuée par l'eau chaude (décoction et infusion) donne les meilleurs rendements en tanins hydrolysables. En effet, Markom *et al.* (2007) ont prouvé que l'eau donne le meilleur rendement d'extraction des tanins hydrolysables de *Phyllanthus niruri* Linn. en comparaison avec les solvants organiques en particulier les solvants apolaires tels que l'hexane et l'éther de pétrole. Ces auteurs ont aussi prouvé que la température a un effet positif sur le taux des tanins extraits. Giron et Piemonte (2011) ont aussi montré que le taux des polyphénols le plus important est obtenu avec l'eau à 60-80 °C. Au point d'ébullition du solvant, sa tension superficielle et sa viscosité sont considérablement réduites par rapport à la température plus basse, et par conséquent le solvant peut atteindre plus facilement les sites actifs à l'intérieur de la matrice et d'extraire une quantité importante des molécules (Markom *et al.*, 2007 ; Markom *et al.*, 2010).

Malgré le risque de la dégradation et l'oxydation des molécules par la température élevée mais elle est nécessaire pour augmenter la solubilité et le taux de transfert de la masse (Dai et Mumper, 2010). Comme le temps d'extraction utilisé dans cette étude est très court (5 min), ceci réduit le risque de perdre une grande quantité de ces composés sous l'effet de la combinaison de ces deux paramètres. En effet, Azizah *et al.* (2009) ont montré qu'à partir de la sixième minute plus de 53% des composés phénoliques ont perdu par l'effet de la température.

La différence enregistrée entre les deux espèces semble être due à la différence entre les familles et aussi les parties utilisées pour chaque espèce. Plusieurs études comparatives réalisées sur le taux des tanins dans les différents organes de la même espèce ont montré qu'il y a des différences significatives en point de vue qualitatif et quantitatif concernant la distribution des composés phénoliques dans la plante. Ces études ont aussi prouvé que le génotype de la plante, stade de développement du tissu, l'état de maturité et les conditions environnementales ont des effets considérables sur le taux des différents métabolites secondaires, en particulier les tanins (Del Baño *et al.*, 2004 ; Kalinova *et al.*, 2006 Aouidi *et al.*, 2009 ; Zovko Končić *et al.*, 2010 ; Berbehenn et Peter Constabel, 2011 ; Chew *et al.*, 2011 ; Sasikala *et al.*, 2011 ; Aidi Wannes et Merzouk, 2013 ; Aguru *et al.*, 2014 ; Sowmya *et al.*, 2015).

En plus, les tanins hydrolysables se trouvent au niveau des parois des cellules végétales (Berbehenn et Peter Constabel, 2011). La présence des tanins au niveau des feuilles et des tiges jeunes, et en particulier près des tissus vasculaire (phloème), semble être participée dans la protection de la plante contre l'invasion des pathogènes et pour dissuader les insectes (Robil et

Tolentino, 2015), et aussi comme un écran solaire ultraviolet pour les feuilles (Alonso-Amelot *et al.*, 2007).

Au niveau des graines, Robil et Tolentino (2015) ont prouvé que le taux des tanins diminue avec la maturité des fruits suggérant que la diminution des tanins peut être rendue les fruits plus acceptables ce qui par conséquent fait potentialiser la dispersion des graines.

f. Teneur en alcaloïdes

La quantité des alcaloïdes dans les différentes préparations d'*Anvillea radiata* est évaluée et les résultats sont présentés dans les figures 33.

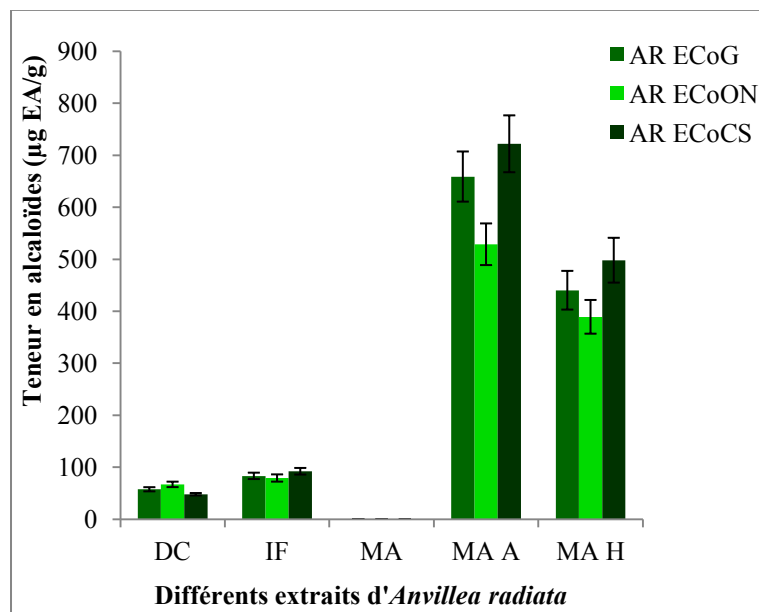


Figure 33 : Teneur en alcaloïdes des différents extraits d'*Anvillea radiata*.

Il est à noter que la macération acide présente les taux les plus élevés des alcaloïdes en comparaison avec les autres préparations. La macération acide d'*Anvillea radiata* récoltée dans la population CS a le taux le plus important en alcaloïdes qui est de l'ordre de $721,85 \pm 54,70 \mu\text{g EA/g}$ suivi par celui de la macération à l'hexane avec un taux de $497,97 \pm 43,10 \mu\text{g EA/g}$. La décoction et l'infusion de cette espèce ont des taux faibles en alcaloïdes. La macération d'*Anvillea radiata* ne renferme pas ces molécules (Fig. 33).

Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que les alcaloïdes sont des molécules alcalines et plus ou moins apolaires, pour cela les meilleurs rendements de ces molécules sont obtenus avec les extraits d'hexane et de l'eau légèrement acidifiée. En effet, Baerheim Svendsen

et Verpoorte (1983) et Sadoon *et al.* (2014) ont montré que l'extraction des alcaloïdes s'améliore par l'utilisation des solvants organiques immiscibles avec l'eau ou un système de solvants (généralement éthanol/eau) acidifié par HCl diluée.

3.3. Activités biologiques

3.3.1. Activité anti-oxydante

Compte tenu de la complexité et de la multifonctionnalité des composés phytochimiques, un seul test n'est pas suffisant pour caractériser leurs pouvoirs antioxydants, d'où le choix de plusieurs tests pour l'évaluation de cette activité.

a. Piégeage du radical cation ABTS^{•+}

La capacité des différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* à inhiber le radical cation ABTS^{•+} est évaluée et les résultats exprimés en μM équivalent Trolox/g de poids sec de matériel végétal sont présentés dans les figures 34 et 35.

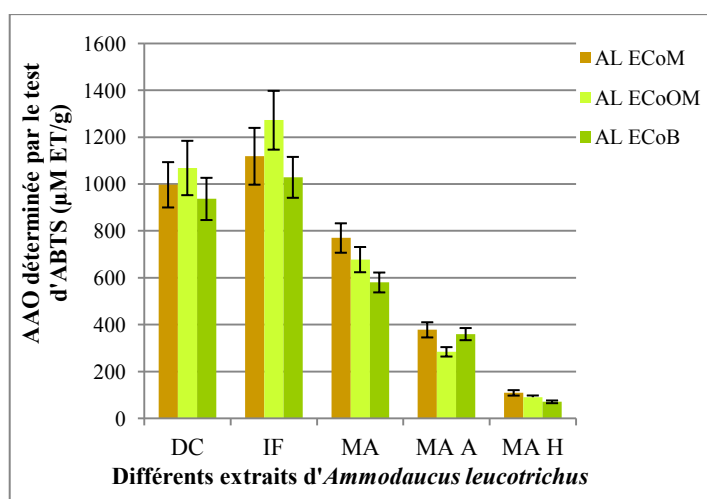


Figure 34 : Activité anti-oxydante des différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus* déterminée par le test ABTS ($\mu\text{M ET/g}$).

L'activité anti-oxydante varie considérablement entre les différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus*. Elle comprise entre $70,94 \mu\text{M ET/g}$ et $1272,59 \mu\text{M ET/g}$ (Fig. 34).

La figure 34 fait apparaître que les extraits les plus actifs sont ceux obtenus par infusion dont l'activité varie entre $1272,59 \pm 125,45 \mu\text{M ET/g}$ pour l'ECoOM et $1028,87 \pm 87,29 \mu\text{M ET/g}$ pour l'ECoB.

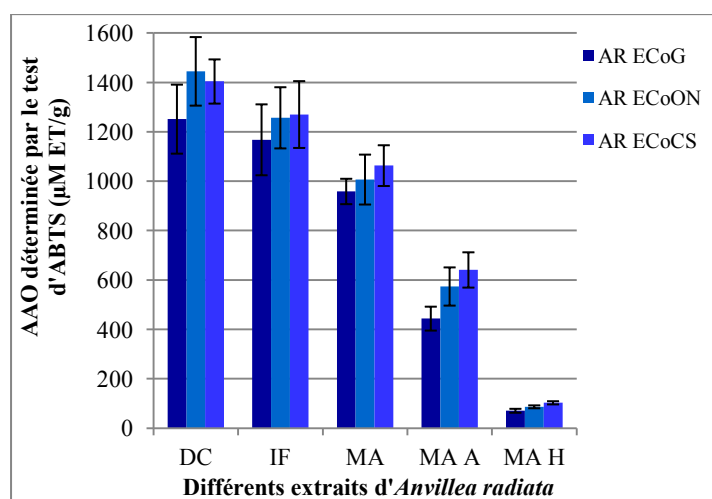


Figure 35 : Activité anti-oxydante des différents extraits d'*Anvillea radiata* déterminée par le test ABTS ($\mu\text{M ET/g}$).

Les extraits obtenus par décoction présentent des pouvoirs inhibiteurs d'ABTS^{•+} inférieurs à ceux de l'infusion. Leurs valeurs sont comprises entre 1068,87±115,96 et 936,83±90,10 pour l'ECoOM et l'ECoB respectivement (Fig. 34).

Les extraits obtenus par les deux types de macération ont des faibles activités inhibitrices de l'ABTS^{•+} en comparaison avec l'infusion et la décoction. Cette activité est évaluée entre 769,98±62,79 µM ET/g (ECoM) et 580,27±42,41 µM ET/g (ECoB) pour la macération et entre 378,15±32,38 µM ET/g (ECoM) et 284,32±20,05 µM ET/g (ECoOM) pour la macération acide (Fig. 34).

Les plus faibles activités inhibitrices de l'ABTS^{•+} sont obtenues avec les extraits à l'hexane qui varient de 109,15±11,59 µM ET/g pour l'ECoM à 70,94±5,83 µM ET/g pour l'ECoB (Fig. 34).

L'activité réductrice du radical cation d'ABTS^{•+} des différents extraits d'*Anvillea radiata* est présentée dans la figure 35. Il apparaît que les extraits obtenus par décoction ont les pouvoirs inhibiteurs les plus importants ; allant de 1445,22±138,82 µM ET/g pour l'ECoON à 1251,68±139,75 µM ET/g pour l'ECoG, suivi par ceux de l'infusion ; allant de 1270,29±135,23 µM ET/g pour l'ECoON à 1167,96±143,56 µM ET/g pour l'ECoG et de macération ; allant de 1063,42±82,55 µM ET/g pour l'ECoCS à 958,74±51,40 µM ET/g pour l'ECoG.

L'acidification du solvant de l'extraction a une influence sur l'activité anti-oxydante de l'extrait obtenu. En effet, les résultats présentés dans la figure 37 montrent que la macération acide a une activité inhibitrice de l'ABTS^{•+} variant entre 640,89±71,46 µM ET/g pour l'ECoCS et 443,79±48,38 µM ET/g pour l'ECoG, plus faible que celle de la décoction, de l'infusion et de la macération (Fig. 35).

Les extraits d'*Anvillea radiata* obtenus par macération avec l'hexane présentent des activités inhibitrices de l'ABTS^{•+} de l'ordre de 102,86±6,44, 86,61±5,86 et 70,61±7,99 µM ET/g pour les populations ECoCS, ECoON et ECoG respectivement. Ces valeurs sont nettement plus faibles que celles des extraits aqueux (Fig. 35).

Le potentiel antioxydant des différents extraits aqueux d'*Anvillea radiata* est plus élevé à celui obtenu avec les extraits aqueux d'*Amodaucus leucotrichus*.

L'analyse statistique effectuée a prouvé qu'il y a des différences significatives entre les différents extraits et entre les deux espèces ($P < 0,05$) mais les différences enregistrées entre les différents populations ne sont pas significatives.

Les concentrations des différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* ayant permis l'inhibition de 50% du radical cation d'ABTS^{•+} sont consignées dans les tableaux 13 et 14.

Pour *Amodaucus leucotrichus*, nous constatons que la totalité des CI_{50} des différents extraits sont supérieures à celles des standards le Trolox et BHT, signifiant que ces extraits sont moins efficace dans l'inhibition du radical cation d'ABTS^{•+} en comparaison avec les standards utilisés. La plus faible CI_{50} est enregistrée pour l'infusion de la population ECoOM égale à $379,24 \pm 18,28 \mu\text{g/ml}$ qui est proche à celle de BHT ($345,21 \pm 28,41 \mu\text{g/ml}$) (Tableau 13).

Tableau 13: CI_{50} ($\mu\text{g/ml}$) de test d'ABTS des différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus*.

Extrait \ Ecotype	ALECoM	ALECoOM	ALECoB
Décoction	517,86±24,62	438,29±17,17	532,76±26,33
Infusion	441,82±11,72	379,24±18,28	482,24±19,47
Macération	827,64±24,50	907,29±25,04	944,80±41,84
Macération acide	1259,22±49,79	1413,73±49,31	1642,68±59,01
Macération d'hexane	2045,57±58,77	2459,61±49,08	2841,50±53,99
Standards			
Trolox	289,33±20,67		
BHT	345,21±28,41		

La décoction et l'infusion de la partie aérienne d'*Anvillea radiata* ont exhibé une très bonne activité réductrice d'ABTS^{•+} dont les CI_{50} sont comprises entre $159,42 \pm 11,68 \mu\text{g/ml}$ pour la décoction de l'ECoON et $312,37 \pm 14,73 \mu\text{g/ml}$ pour l'infusion de l'ECoG (Trolox et BHT) (Tableau 14).

Tableau 14: CI_{50} ($\mu\text{g/ml}$) de test d'ABTS des différents extraits d'*Anvillea radiata*.

Extrait \ Ecotype	ARECoG	ARECoON	ARECoCS
Décoction	238,04±21,06	159,42±11,68	189,93±18,07
Infusion	312,37±14,73	237,33±18,26	280,80±17,06
Macération	655,93±20,67	577,78±17,26	536,50±24,07
Macération acide	1014,85±28,93	906,44±30,57	857,29±27,55
Macération d'hexane	2631,16±44,51	2387,02±68,97	2159,27±65,29
Standards			
Trolox	289,33±20,67		
BHT	345,21±28,41		

Une corrélation très significative est observée entre les concentrations des différents métabolites, en particulier les polyphénols totaux ($0,782 \leq r \leq 0,907$, $P < 0,0001$), les flavonoïdes ($0,692 \leq r \leq 0,930$, $P < 0,001$), les tanins condensés ($0,616 \leq r \leq 0,825$, $P < 0,015$) et hydrolysables ($0,612 \leq r \leq 0,929$, $P < 0,0001$) et les valeurs de l'activité anti-oxydante pour les deux espèces. Il apparait aussi que les protéines et les sucres totaux contribuent dans l'inhibition du radical cation d'ABTS^{•+} (annexe 8). Cependant, le coefficient de corrélation entre l'activité anti-oxydante évaluée par la méthode à l'ABTS et la teneur en alcaloïdes d'*Anvillea radiata* est fortement négatif ($r = -0,755$, $-0,769$ et $-0,796$ pour les populations ECoCS, ECoON et ECoG respectivement, $P < 0,001$) (annexe 8).

b. Piégeage du radical DPPH[•]

La diminution de l'absorbance d'une solution alcoolique de DPPH[•] à 517 nm, réduit par les extraits des espèces étudiées est déterminée. Les résultats obtenus sont présentés dans les figures 36 et 37.

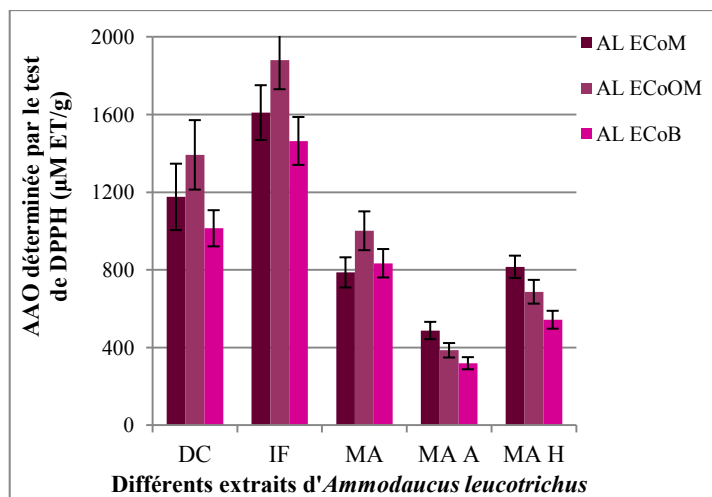


Figure 36 : Activité anti-oxydante des différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus* déterminée par le test DPPH ($\mu\text{M ET/g}$).

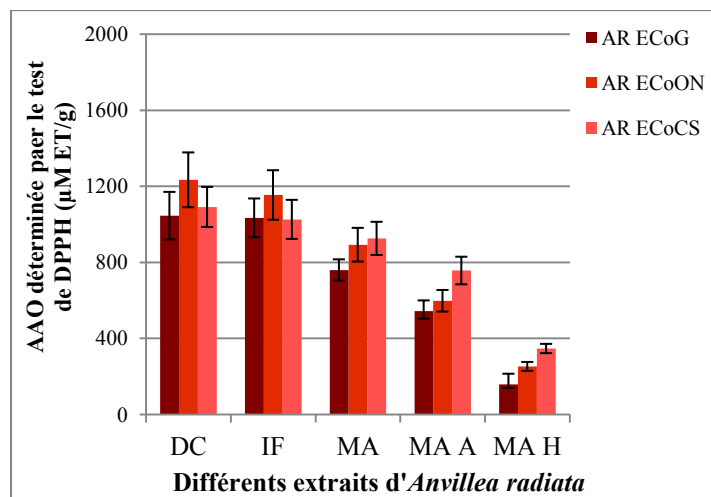


Figure 37 : Activité anti-oxydante des différents extraits d'*Anvillea radiata* déterminée par le test DPPH ($\mu\text{M ET/g}$).

Pour *Amodaucus leucotrichus*, les extraits préparés par infusion ont le potentiel le plus important à piéger le radical DPPH \cdot . Les résultats exprimés en $\mu\text{M ET/g}$ varient de $1881,12 \pm 150,72 \mu\text{M ET/g}$ pour l'ECoOM à $1463,83 \pm 123,35 \mu\text{M ET/g}$ pour l'ECoB. Viennent par la suite ceux des extraits obtenus par décoction qui sont compris entre $1392,20 \pm 178,94 \mu\text{M ET/g}$ pour l'ECoOM et $1014,01 \pm 93,22 \mu\text{M ET/g}$ pour l'ECoB (Fig. 36).

Les extraits obtenus par macération présentent une activité modérée à réduire le radical DPPH \cdot . L'extrait de la population ECoOM a un effet réducteur évalué à $1001,16 \pm 99,99 \mu\text{M ET/g}$. Cette activité est la plus élevée ; en comparaison avec celles des autres populations. L'ECoM a l'effet le plus faible égale à $786,69 \pm 77,89 \mu\text{M ET/g}$ (Fig. 36).

L'activité anti-radicalaire des extraits obtenus par macération hexanique est supérieure à celle des extraits de la macération acide. Les valeurs les plus élevées sont enregistrées pour le même population ECoM qui sont de l'ordre de $815,57 \pm 57,41 \mu\text{M ET/g}$ pour la macération d'hexane et $487,49 \pm 44,51 \mu\text{M ET/g}$ pour la macération acide.

Il ressort des résultats, présentés dans les figures 36 et 37, que les différents extraits d'*Anvillea radiata* ont des capacités faibles à piéger le DPPH \cdot en comparaison avec celles des différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus* (Fig. 36 et Fig. 37).

Nous constatons que les extraits d'*Anvillea radiata* préparés par décoction et infusion ont des potentiels anti-radicalaires très proches. Les activités inhibitrices les plus importantes de DPPH[·] sont enregistrées pour l'ECoON et qui sont 1234,09±144,16 µM ET/g et 1154,32±130,21 µM ET/g pour la décoction et l'infusion respectivement (Fig. 37).

La capacité anti-oxydante des extraits d'*Anvillea radiata* obtenus par macération est moins importante en comparaison avec celles observées pour les extraits de la décoction et de l'infusion. Il est à noter que l'extrait de l'ECoCS est le plus puissant (926,10±87,21 µM ET/g) (Fig. 37).

La macération acide et la macération à l'hexane d'*Anvillea radiata* ont les pouvoirs inhibiteurs de DPPH[·] les plus faibles. Les extraits de l'ECoCS ont les valeurs les plus élevées pour les deux types d'extraction en comparaison avec ceux des autres populations. Elle est de 757,02±72,69 µM ET/g pour la macération acide et de 346,88±24,41 µM ET/g pour la macération à l'hexane (Fig. 37).

L'activité anti-oxydante des différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* a été aussi évaluée en déterminant la CI₅₀ (µg/ml). Les résultats sont représentés dans les tableaux 15 et 16.

Tableau 15: CI₅₀ (µg/ml) du test DPPH des différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus*.

Extrait \ Ecotype	ALECoM	ALECoOM	ALECoB
Décoction	436,39±33,90	357,30±29,42	497,47±27,29
Infusion	265,56±11,71	207,78±26,67	318,43±21,97
Macération	794,51±38,54	506,11±27,78	600,36±30,02
Macération acide	1265,34±56,50	1453,78±66,23	1480,67±70,60
Macération d'hexane	612,10±30,81	838,15±31,62	895,24±40,30
Standards			
Trolox	349,33±28,56		
BHT	127,75±10,87		

A partir des valeurs de CI₅₀, nous constatons que les extraits obtenus par infusion d'*Amodaucus leucotrichus* dont les CI₅₀ sont comprises entre 207,78±26,67 µg/ml et 318,43±21,97 µg/ml sont les plus puissants en comparaison avec le Trolox (antioxydant de synthèse) dont la CI₅₀ est de 349,33±28,56 µg/ml.

Tableau 16: CI_{50} ($\mu\text{g/ml}$) du test de DPPH des différents extraits d'*Anvillea radiata*.

Extrait \ Ecotype	ARECoG	ARECoON	ARECoCS
Décoction	543,11±40,41	452,60±30,29	526,27±38,26
Infusion	561,10±26,14	510,35±23,37	590,76±20,63
Macération	744,03±35,47	686,85±35,85	626,09±32,48
Macération acide	1027,83±69,60	945,55±36,01	850,13±43,87
Macération d'hexane	2834,61±82,67	2489,52±79,93	2190,95±82,84
Standards			
Trolox	349,33±28,56		
BHT	127,75±10,87		

En ce qui concerne *Anvillea radiata*, il apparaît que les valeurs de CI_{50} des différents extraits sont supérieures à celle de l'antioxydant de synthèse, le Trolox ($349,33\pm 28,56 \mu\text{g/ml}$) (Tableau 16).

Les différences enregistrées entre les différents extraits et aussi entre les deux espèces sont significatives ($P < 0,05$). Les différences observées entre les différents populations ne sont pas significatives. La détermination des coefficients de corrélation entre l'activité anti-radicalaire des différents extraits et leurs différents métabolites permet de mettre en évidence la participation des différents métabolites dans la réduction de DPPH \cdot par donation d'un électron (annexe 9).

c. Pouvoir réducteur de fer (FRAP)

La présence d'un antioxydant donneur d'électron conduit à la réduction du Fe^{3+} en Fe^{2+} et par conséquent à la modification de la couleur du mélange réactionnel en présence de TPTZ. La quantité de Fe^{2+} est déterminée en mesurant l'absorbance à 593 nm.

Les résultats du pouvoir réducteur de fer des différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* sont présentés dans les figures 38 et 39.

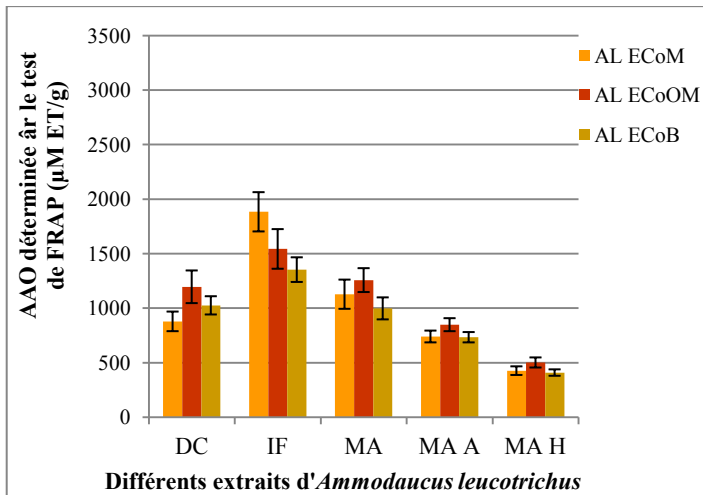


Figure 38 : Activité anti-oxydante des différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus* déterminée par le test FRAP ($\mu\text{M ET/g}$).

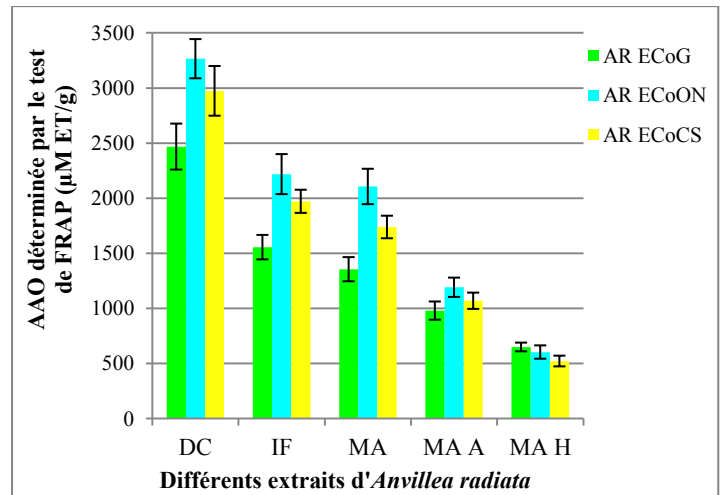


Figure 39 : Activité anti-oxydante des différents extraits d'*Anvillea radiata* déterminée par le test FRAP ($\mu\text{M ET/g}$).

La figure 38 montre que les extraits obtenus par infusion des graines d'*Amodaucus leucotrichus* ont la capacité réductrice de fer la plus élevée. La valeur la plus importante est enregistrée pour l'ECoM qui est égale à $1883,42 \pm 180,05 \mu\text{M ET/g}$.

La décoction et la macération d'*Amodaucus leucotrichus* ont une activité anti-oxydante proche mais elle est inférieure à celle de l'infusion. Les extraits les plus puissants sont ceux de la population ECoOM qui ont un pouvoir réducteur de $1195,56 \pm 149,79 \mu\text{M ET/g}$ et $1256,89 \pm 109,45 \mu\text{M ET/g}$ respectivement pour la décoction et la macération (Fig.38).

La macération acide et la macération à l'hexane de l'espèce étudiée présentent la capacité réductrice de fer la plus faible en comparaison avec les autres extraits. L'activité la plus importante est enregistrée pour les extraits de la population d'ECoOM qui sont respectivement de $847,96 \pm 59,55 \mu\text{M ET/g}$ et $501,46 \pm 46,13 \mu\text{M ET/g}$.

D'après les résultats présentés dans les figures 38 et 39, il apparaît que les extraits d'*Anvillea radiata* sont plus efficaces dans la réduction de fer en comparaison avec les extraits d'*Amodaucus leucotrichus*.

L'activité réductrice de fer la plus importante pour *Anvillea radiata* est enregistrée pour les extraits préparés par décoction. L'extrait de la population ECoON révèle le pouvoir réducteur le plus élevé de $3265,45 \pm 177,99 \mu\text{M ET/g}$ suivi par celui de l'ECoCS

(2973,65±225,62 $\mu\text{M ET/g}$) et à moindre degré celui de l'ECoG (2467,50±208,89 $\mu\text{M ET/g}$) (Fig. 39).

Les extraits obtenus par infusion et macération ont des capacités réductrices de fer comparables. Les extraits de l'ECoON présentent les meilleurs pouvoirs réducteurs qui sont de 2217,80±181,74 $\mu\text{M ET/g}$ et 2105,73±160,67 $\mu\text{M ET/g}$ pour l'infusion et la macération respectivement (Fig. 39).

La macération acide a une capacité réductrice faible suivie par celle de la macération à l'hexane. Les extraits de l'ECoON pour la macération acide (1190,63±87,66 $\mu\text{M ET/g}$) et de l'ECoG pour la macération à l'hexane (648,50±39,62 $\mu\text{M ET/g}$) ont un potentiel réducteur élevé en comparaison avec les extraits des autres populations (Fig. 39).

Les tableaux 17 et 18 représentent les valeurs de CE_{50} des différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata*.

Tableau 17: CE_{50} ($\mu\text{g/ml}$) du test FRAP des différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus*.

Extrait \ Ecotype	ALECoM	ALECoOM	ALECoB
Décoction	530,92±41,5	423,27±51,65	487,71±48,79
Infusion	181,60±59,50	235,38±49,93	290,72±60,07
Macération	442,01±41,82	376,65±53,42	489,09±25,18
Macération acide	579,97±47,33	570,00±42,77	581,34±51,47
Macération d'hexane	995,14±53,22	928,80±71,87	1094,41±,21
Standards			
Trolox	121,34±10,03		
Acide ascorbique	17,45±1,56		

Les CE_{50} les plus faibles sont enregistrées pour les extraits obtenus par infusion. Elles varient entre 181,60±59,50 $\mu\text{g/ml}$ (ECoG) et 290,72±60,07 $\mu\text{g/ml}$ (ECoCS). Toutefois, les valeurs des CE_{50} des antioxydants standards (Trolox et acide ascorbique) dont les valeurs sont de 121,34±10,03 et 17,45±1,56 respectivement, sont inférieures à celles des différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus*, indiquant que ces extraits sont moins efficaces en comparaison avec les antioxydants standards (Tableau 17).

Tableau 18 : CE₅₀ (µg/ml) du test FRAP des différents extraits d'*Anvillea radiata*.

Extrait \ Ecotype	ARECoG	ARECoON	ARECoCS
Décoction	73,81±4,80	22,51±2,95	45,46±3,15
Infusion	209,63±16,64	128,25±7,18	176,76±8,53
Macération	286,67±13,03	146,64±11,97	189,51±11,53
Macération acide	625,95±44,62	368,64±38,07	460,58±26,69
Macération d'hexane	1138,43±100,23	1457,41±107,68	1874,75±113,09
Standards			
Trolox	121,34±10,03		
Acide ascorbique	38,45±1,56		

En ce qui concerne *Anvillea radiata*, il est à noter que les extraits obtenus par décoction sont les plus puissants dans la réduction de fer avec des valeurs de CE₅₀ allant de 22,51±2,95 µg/ml (ECoON) à 73,81±4,80 µg/ml (ECoG). Ils sont plus actifs que les antioxydants standards : Trolox et acide ascorbique dont les CE₅₀ sont de 121,34±10,03 et 38,45±1,56 µg/ml respectivement (Tableau 18).

Les différences enregistrées entre les espèces étudiées et les différents extraits sont significative (P<0,05), mais les différences observées entre les populations ne sont pas significatives (P>0,05).

Le test de corrélation établi entre le pouvoir réducteur des différents extraits et les quantités des différents métabolites montre que la corrélation entre l'activité anti-oxydante évaluée par FRAP et les différents métabolites est hautement positive ($0,613 \leq r \leq 0,979$) (annexe 10).

Nous constatons pour *Amodaucus leucotrichus* que les polyphénols totaux et les flavonoïdes sont les molécules qui contribuent le plus dans la réduction de fer avec des coefficients de corrélation de $0,942 \leq r \leq 0,979$ et $0,938 \leq r \leq 0,966$ respectivement (annexe 10).

Les molécules qui interviennent le plus dans la réduction de fer pour *Anvillea radiata* sont les acides phénols ($0,933 \leq r \leq 0,967$) et les tanins hydrolysables ($0,930 \leq r \leq 0,949$) (annexe 10).

d. Piégeage du radical hydroxyle

La capacité des différents extraits, d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata*, à piéger le radical d'hydroxyle est évaluée et les résultats obtenus sont présentés dans les figures 40 et 41.

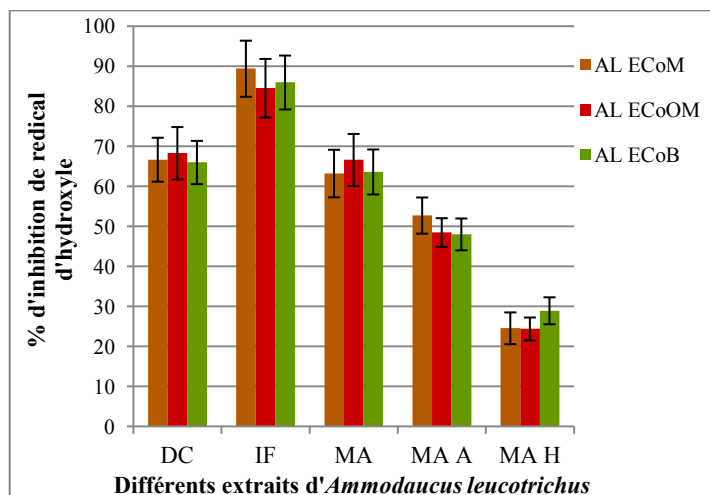


Figure 40 : Pourcentage d'Inhibition du radical hydroxyle par différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus*.

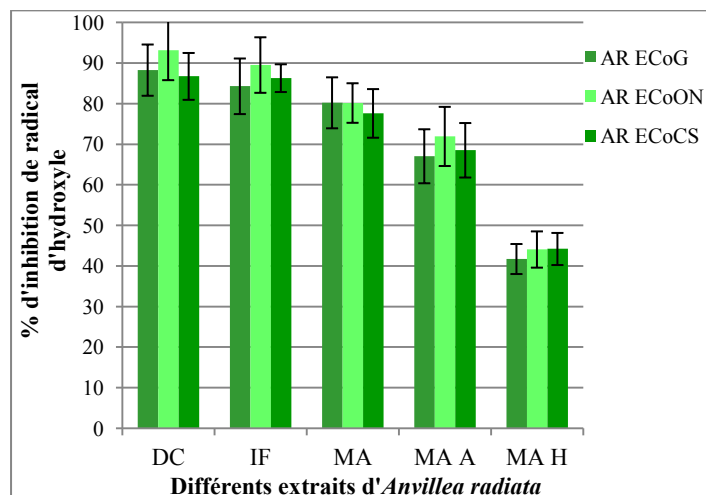


Figure 41 : Pourcentage d'Inhibition du radical hydroxyle par différents extraits d'*Anvillea radiata*.

Selon la figure 40, les extraits d'*Amodaucus leucotrichus* présentent des capacités à piéger le radical d'hydroxyle très variées d'un extrait à un autre. La meilleure activité inhibitrice d' OH^\cdot est obtenue avec les extraits préparés par infusion allant de $89,42 \pm 7,01\%$ (ECoM) à $84,54 \pm 7,33\%$ (ECoOM).

La décoction et la macération d'*Amodaucus leucotrichus* ont des pouvoirs piègeurs d' OH^\cdot proches. Les meilleurs pourcentages d'inhibition, pour ces deux modes de préparation sont enregistrés pour l'ECoOM, avec $68,29 \pm 6,56\%$ pour la décoction et $66,63 \pm 6,50\%$ pour la macération (Fig. 40).

Aussi, nous constatons que les extraits d'*Amodaucus leucotrichus* obtenus par la macération acide présentent des pouvoirs piègeurs d' OH^\cdot inférieurs à ceux des autres extraits aqueux allant de $52,73 \pm 4,51\%$ pour l'ECoM à $48,02 \pm 3,98\%$ pour l'ECoB (Fig. 40).

La capacité inhibitrice d'OH[·] la plus faible est constatée pour les extraits d'hexane. L'extrait de l'ECoB a la capacité la plus intéressante en comparaison avec les extraits des autres populations qui est de l'ordre de 28,94±3,37% (Fig. 40).

D'après les résultats présentés dans la figure 41, nous observons que tous les extraits aqueux des différents populations d'*Anvillea radiata* présentent, en général, une capacité anti-oxydante très remarquable dépassant 60% dans le piégeage d'OH[·].

Le pourcentage le plus élevé d'inhibition d'OH[·] est enregistré pour la décoction de la population ECoON (93,13±7,31%), suivi par celui de l'infusion de même population ECoON (89,54±6,84%) et celui de la macération de la population ECoG (80,23±6,28%). La macération acide présente aussi une capacité inhibitrice d'OH[·] potentielle qui est de l'ordre de 71,95±7,29% pour l'ECoON (Fig. 41).

Les pouvoirs piègeurs d'OH[·] les plus faibles sont observés dans les extraits d'hexane allant de 44,21±3,95% pour l'ECoCS à 41,74±3,70% pour l'ECoG (Fig. 41).

Les tableaux 19 et 20 regroupent les valeurs de CI₅₀ des différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* dans l'inhibition d'OH[·].

Tableau 19: CI₅₀ (µg/ml) de piégeage du radical hydroxyle des différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus*.

Extrait \ Ecotype	ALECoM	ALECoOM	ALECoB
Décoction	336,67±17,79	313,04±23,08	336,90±24,94
Infusion	126,51±11,14	158,47±8,35	146,06±11,68
Macération	271,40±14,15	260,53±17,64	270,52±17,01
Macération acide	420,01±32,70	461,83±27,70	462,25±31,65
Macération d'hexane	645,94±38,50	723,98±40,02	722,22±32,82
Standards			
Trolox	139,93±10,76		
BHT	208,00±19,64		
α-tocophérol	14,02±1,27		

Au vu des résultats présentés dans le tableau 19, il apparaît que les extraits d'*Amodaucus leucotrichus* obtenus par infusion sont les plus actifs avec des CI₅₀ allant de 126,51±11,14 µg/ml (ECoM) à 158,47±8,35 µg/ml (ECoOM) et qui sont comparables à celles des standards Trolox et

BHT (CI_{50} sont de $139,93 \pm 10,76 \mu\text{g/ml}$ et $208,00 \pm 19,64 \mu\text{g/ml}$ respectivement). Cependant, ces valeurs sont nettement supérieures à la CI_{50} d' α -tocophérol.

Quant aux valeurs de CI_{50} des autres extraits, nous constatons que ces extraits sont faibles dans l'inhibition du radical d'hydroxyle avec des valeurs de CI_{50} comprises entre $260,53 \pm 17,64 \mu\text{g/ml}$ (infusion de l'ECoOM) à $723,98 \pm 40,02 \mu\text{g/ml}$ (macération à l'hexane de l'ECoOM) (Tableau 19).

Tableau 20: CI_{50} ($\mu\text{g/ml}$) de piégeage du radical hydroxyle des différents extraits d'*Anvillea radiata*.

Extrait \ Ecotype	ARECoG	ARECoON	ARECoCS
Décoction	32,96±3,41	24,59±2,85	42,49±4,74
Infusion	49,56±4,04	33,73±3,79	42,43±4,13
Macération	79,89±5,05	80,35±6,12	99,51±4,29
Macération acide	269,32±11,31	228,84±13,08	265,27±14,42
Macération d'hexane	713,69±23,12	688,27±30,13	687,61±25,51
Standards			
Trolox	139,93±10,76		
BHT	208,00±19,64		
α-tocophérol	14,02±1,27		

Pour *Anvillea radiata*, les valeurs de CI_{50} des extraits obtenus par décoction, infusion et macération confirment qu'ils possèdent la meilleure activité inhibitrice du radical hydroxyle en comparaison avec celles des extraits obtenus par macération acide et macération à l'hexane ainsi que celles des antioxydants de synthèse (Trolox et BHT) (Tableau 20). Ces valeurs restent supérieures à celle de l' α -tocophérol ($14,02 \pm 1,27 \mu\text{g/ml}$).

Statistiquement, les différences observées entre les deux espèces et les différents extraits sont significatives ($P < 0,05$) mais les différences remarquées entre les différentes populations ne sont pas significatives.

Le calcul des coefficients de corrélation entre l'activité anti-oxydante déterminée par le test de piégeage d' OH^\cdot et les différents métabolites permet de montrer que la corrélation est très hautement positive entre ces paramètres (annexe 11).

Pour *Amodaucus leucotrichus*, nous constatons que la corrélation la plus importante est établie entre le test de piégeage du radical d'hydroxyle et les teneurs en polyphénols totaux et en flavonoïdes avec des coefficients de corrélation de $0,923 \leq r \leq 0,959$ et $0,886 \leq r \leq 0,957$ respectivement.

Il apparait que la corrélation est très forte entre les teneurs en composés phénoliques, tanins condensés et tanins hydrolysables et le pouvoir piégeur d'OH[•] des différents extraits d'*Anvillea radiata*. Les valeurs de r varient de 0,731 pour les tanins condensés à 0,871 pour les tanins hydrolysables (annexe 11).

e. Piégeage de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂)

Les figures 42 et 43 présentent la capacité des différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* à piéger le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂).

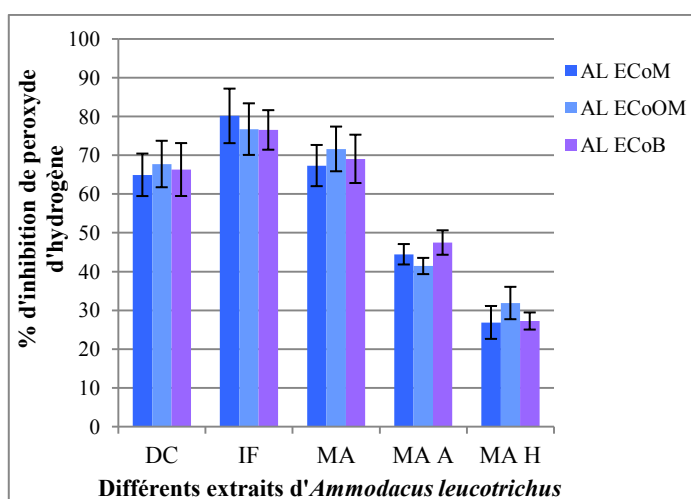


Figure 42 : Pourcentage d'Inhibition de peroxyde d'hydrogène par différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus*.

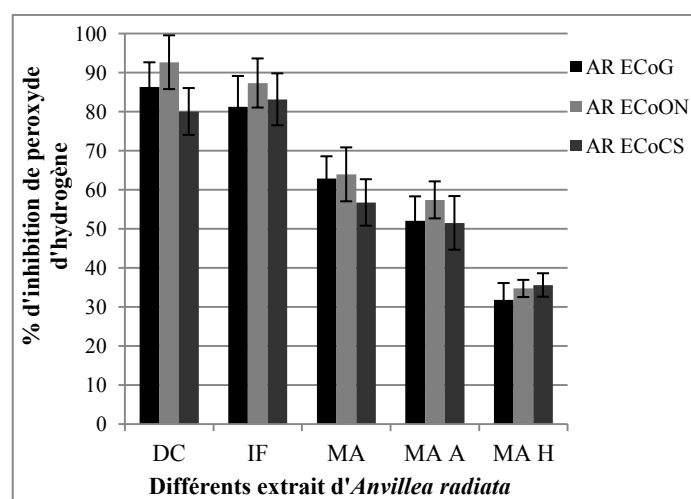


Figure 43 : Pourcentage d'Inhibition de peroxyde d'hydrogène par différents extraits d'*Anvillea radiata*.

Les différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus* sont capables de piéger le peroxyde d'hydrogène en dépendant au type d'extrait (Fig. 42).

Les résultats obtenus révèlent une bonne activité des extraits préparés par infusion à neutraliser le peroxyde d'hydrogène allant de $80,15 \pm 7,03\%$ (ECoM) à $76,73 \pm 6,65\%$ (ECoOM). Les extraits obtenus par macération et par décoction possèdent des capacités à piéger H₂O₂

proches, mais elles sont inférieures à celles obtenus avec l'infusion. Les meilleurs pourcentages d'inhibition sont enregistrés pour les extraits de l'ECoOM, qui sont de l'ordre de $71,62 \pm 5,77\%$ pour la macération et $67,73 \pm 5,99\%$ pour la décoction (Fig. 42).

La macération acide présente une activité anti-oxydante faible ne dépassant pas 50% et inférieure à celle obtenue avec la macération. L'extrait de l'ECoB a le pourcentage le plus important ($47,48 \pm 3,15\%$) en comparaison avec les extraits des autres populations.

Les pouvoirs piègeurs de H_2O_2 les plus faibles sont obtenus avec les extraits d'hexane allant de $31,87 \pm 4,17\%$ (ECoOM) à $26,86 \pm 4,24\%$ (ECoB) (Fig. 42).

En ce qui concerne *Anvillea radiata*, nous constatons que les différents extraits aqueux de cette espèce sont très efficaces dans le piégeage de H_2O_2 avec des pourcentages d'inhibition supérieurs à 50% (Fig. 43).

La capacité à piéger le H_2O_2 la plus intéressante est obtenue avec la décoction de l'ECoON qui est de l'ordre de $92,67 \pm 6,88\%$ suivie par celle de l'infusion du même population, ECoON égale à $87,34 \pm 6,29\%$ (Fig. 43).

La macération et la macération acide ont présenté des pouvoirs piègeurs de H_2O_2 importants qui varient de $63,94 \pm 6,91\%$ (ECoON) à $56,74 \pm 5,95\%$ (ECoCS) pour la macération et de $57,40 \pm 4,75\%$ (ECoON) à $51,50 \pm 6,88\%$ (ECoCS) pour la macération acide.

Les extraits préparés par macération à l'hexane ont la capacité à piéger le H_2O_2 la plus faible qui varie de $35,59 \pm 3,00$ (ECoCS) à $31,82 \pm 4,27$ (ECoG).

Les résultats regroupés dans les tableaux 21 et 22 présentent les valeurs de CI_{50} de piégeage de H_2O_2 des extraits d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata*.

D'après les résultats présentés dans le tableau 21, il apparaît que les valeurs de CI_{50} les plus faibles sont enregistrées pour les extraits d'*Amodaucus leucotrichus* obtenus par infusion allant de $191,10 \pm 19,45 \mu\text{g/ml}$ (ECoM) à $237,43 \pm 23,15 \mu\text{g/ml}$ (ECoB). Ces valeurs sont plus élevées à celles des antioxydants de synthèse : Trolox et BHT (CI_{50} égale à $151,51 \pm 13,78 \mu\text{g/ml}$ et $28,33 \pm 2,29 \mu\text{g/ml}$ respectivement).

Tableau 21: CI_{50} ($\mu\text{g/ml}$) de piégeage de H_2O_2 des différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus*.

Extrait \ Ecotype	ALECoM	ALECoOM	ALECoB
Décoction	569,44±36,77	508,71±38,23	525,74±42,55
Infusion	191,10±19,45	236,68±22,36	237,43±23,15
Macération	407,95±28,25	357,10±27,10	379,48±21,92
Macération acide	752,22±39,07	831,09±53,33	905,05±46,13
Macération d'hexane	1025,56±59,25	1122,48±40,10	1182,85±47,49
Standards			
Trolox	151,51±13,78		
BHT	28,33±2,29		

Les autres extraits d'*Amodaucus leucotrichus* ont des valeurs de CI_{50} très élevées ce qui montrent que ces extraits sont plus ou moins efficaces dans le piégeage de H_2O_2 .

Tableau 22: CI_{50} ($\mu\text{g/ml}$) de piégeage de H_2O_2 des différents extraits d'*Anvillea radiata*.

Extrait \ Ecotype	ARECoG	ARECoON	ARECoCS
Décoction	131,09±17,48	54,58±5,30	256,07±24,51
Infusion	282,21±26,77	128,52±17,30	226,37±27,40
Macération	509,80±30,33	456,64±34,02	619,27±32,91
Macération acide	729,78±37,94	634,48±35,67	738,16±40,70
Macération d'hexane	1022,25±41,98	965,91±40,03	954,05±42,06
Standards			
Trolox	151,51±13,78		
BHT	28,33±2,29		

Il ressort, des résultats illustrés dans le tableau 22, que les extraits d'*Anvillea radiata* obtenus par décoction et par infusion de la population ECoON ont les valeurs de CI_{50} les plus faibles dans le piégeage de H_2O_2 , qui sont de 54,58±5,30 $\mu\text{g/ml}$ et 128,52±17,30 $\mu\text{g/ml}$ respectivement. L'extrait de l'ECoG obtenu par décoction a aussi une capacité à inhiber H_2O_2 très intéressante exprimée en CI_{50} qui est égale à 131,09±17,48 $\mu\text{g/ml}$. Ces valeurs sont inférieures à celle obtenue avec l'antioxydant de synthèse, le Trolox (151,51±13,78 $\mu\text{g/ml}$), mais elles sont nettement supérieures à celle obtenue avec le deuxième antioxydant de synthèse, BHT (28,33±2,29 $\mu\text{g/ml}$).

Les autres extraits d'*Anvillea radiata* ont des CI_{50} très élevées en comparaison avec celles des antioxydants standards (Trolox et BHT) (Tableau 22).

Les analyses statistiques réalisées ont prouvé qu'il y a des différences significatives entre les différents extraits et entre les deux espèces étudiées ($P < 0,05$), mais les différences enregistrées entre les populations ne sont pas significatives ($P > 0,05$).

L'influence des différents métabolites sur le test de piégeage de H_2O_2 est mesurée et les coefficients de corrélation sont présentés dans l'annexe 12. Les résultats obtenus montrent la contribution des polyphénols totaux ($0,901 \leq r \leq 0,953$, $P < 0,0001$) et des flavonoïdes ($0,860 \leq r \leq 0,958$, $P < 0,0001$) d'*Amodaucus leucotrichus* dans la capacité des différents extraits à piéger le H_2O_2 . Il est aussi à noter que les autres métabolites ont une influence sur le pouvoir piégeur de H_2O_2 des différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus* avec des coefficients de corrélation allant de 0,590 pour les tanins hydrolysables à 0,850 pour les sucres totaux.

Les molécules, qui ont une influence très remarquable sur la capacité anti-oxydante des différents extraits d'*Anvillea radiata*, sont les polyphénols totaux ($0,830 \leq r \leq 0,926$, $P < 0,0001$) et les tanins hydrolysables ($0,903 \leq r \leq 0,956$, $P < 0,0001$) (annexe 12). Les autres métabolites ont aussi un effet sur l'activité anti-oxydante des différents extraits avec des coefficients de corrélation variant de 0,514 pour les proanthocyanidines à 0,882 pour les flavonoïdes.

Par contre, les alcaloïdes ont corrélés négativement avec l'activité anti-oxydante des différents extraits d'*Anvillea radiata* déterminée par le test de piégeage de H_2O_2 ($-0,642 \leq r \leq -0,679$, $P < 0,01$).

f. Inhibition de blanchissement du β -carotène

L'aptitude des différents extraits des plantes étudiées à inhiber la peroxydation des lipides est évaluée par la méthode de décoloration du β -carotène, mais la présence d'un antioxydant peut neutraliser les radicaux libres dérivés de l'acide linoléique et par conséquent prévenir l'oxydation et le blanchissement du β -carotène (Alam *et al.*, 2013 ; Gupta, 2015).

Le suivi de la réaction de l'oxydation de l'acide linoléique par mesure de l'abaissement de l'absorbance dans le temps est réalisé et les résultats obtenus sont présentés dans les figures 44-49.

D'après ces résultats, il apparaît qu'il y a une diminution des absorbances au cours du temps, ce qui prouve l'oxydation continue du β -carotène par les radicaux résultant de l'oxydation de l'acide linoléique par le peroxyde d'hydrogène. Cependant, la présence des extraits ou des antioxydants standards (BHT, α -tocophérol et quercétine) diminue différemment le degré de l'oxydation et par conséquent l'inhibition de la décoloration du β -carotène en comparaison avec le témoin négatif (l'eau et l'hexane) (Fig. 44-49).

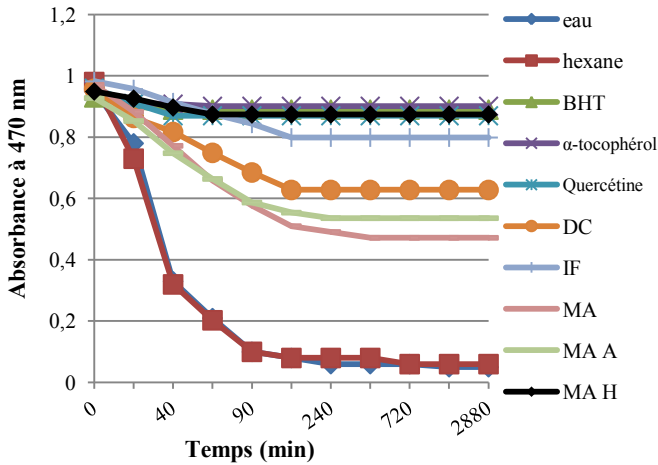


Figure 44 : Cinétique de l'inhibition de blanchissement du β -carotène par les extraits de la population ECoM d'*Amodaucus leucotrichus*.

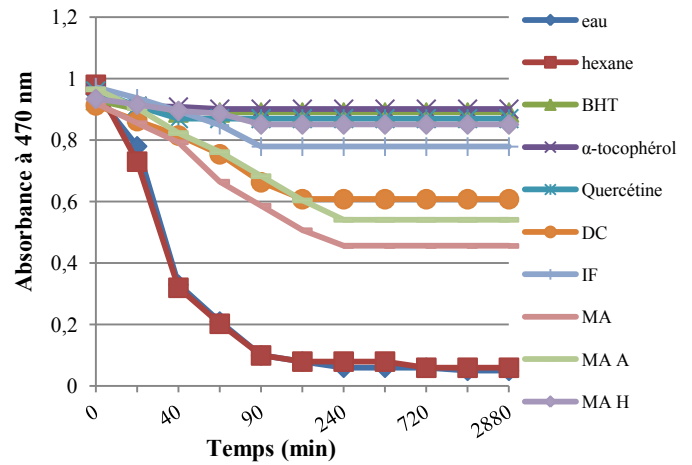


Figure 45 : Cinétique de l'inhibition de blanchissement du β -carotène par les extraits de la population ECoOM d'*Amodaucus leucotrichus*.

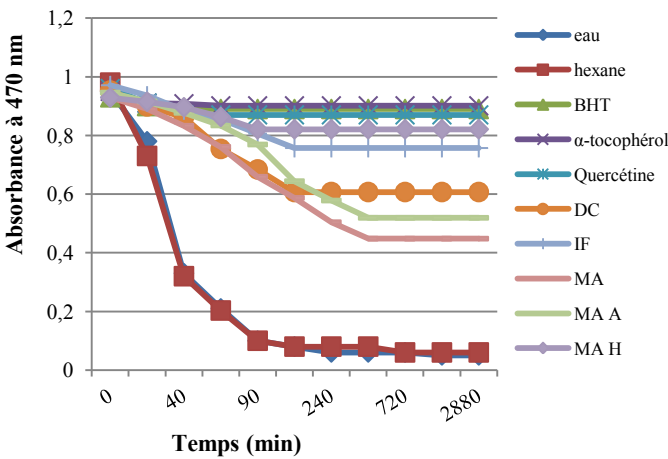


Figure 46 : Cinétique de l'inhibition de blanchissement du β -carotène par les extraits de la population ECoB d'*Amodaucus leucotrichus*.

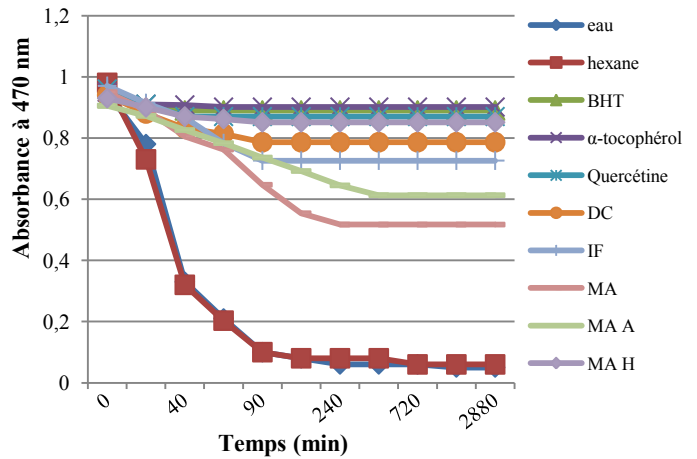


Figure 47 : Cinétique de l'inhibition de blanchissement du β -carotène par les extraits de la population ECoG d'*Anvillea radiata*.

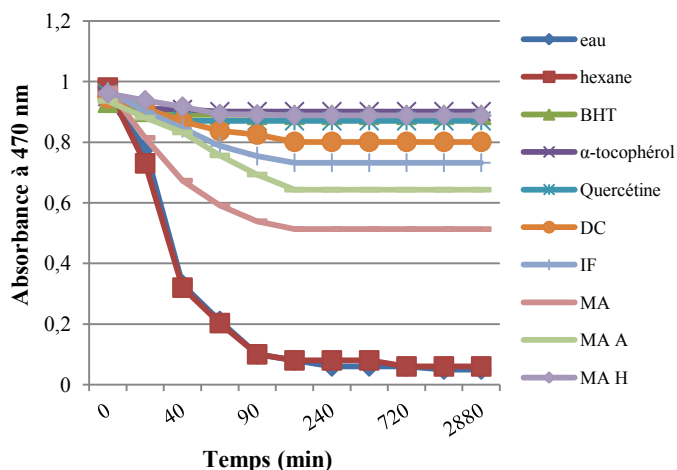


Figure 48 : Cinétique de l'inhibition de blanchissement du β -carotène par les extraits de la population ECoON d'*Anvillea radiata*.

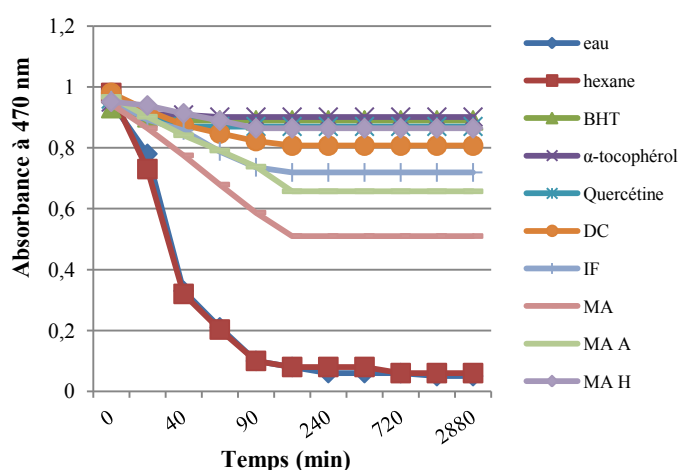


Figure 49 : Cinétique de l'inhibition de blanchissement du β -carotène par les extraits de la population ECoCS d'*Anvillea radiata*.

Pour les deux espèces, nous constatons que les extraits obtenus par macération à l'hexane ont un pouvoir inhibiteur de blanchissement du β -carotène comparable à ceux des antioxydants standards. En effet, les figures 50 et 51 montrent que ces extraits ont les pourcentages d'inhibition les plus importants dépassant, en général, 90%.

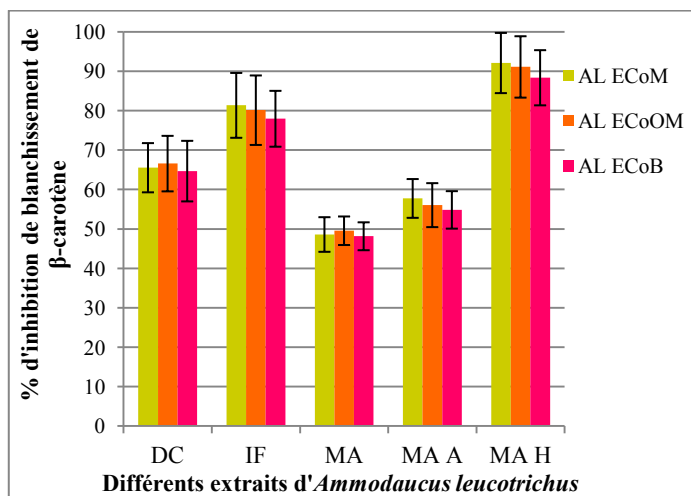


Figure 50 : Pourcentage d'inhibition de blanchissement du β -carotène par différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus*.

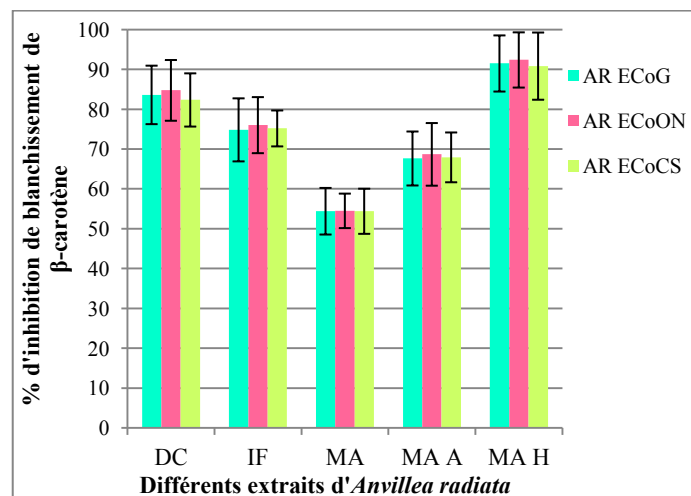


Figure 51 : Pourcentage d'inhibition de blanchissement du β -carotène par différents extraits d'*Anvillea radiata*.

Les extraits aqueux de ces deux espèces présentent des activités inhibitrices de blanchissement du β -carotène inférieures à celles obtenus avec les extraits d'hexane (Fig. 50 et 51).

Il ressort des résultats présentés dans la figure 50 que les extraits aqueux d'*Amodaucus leucotrichus*, caractérisés par des capacités inhibitrices de blanchissement du β -carotène très intéressantes, sont ceux obtenus par infusion avec des pourcentages d'inhibitions allant de $77,96\pm 7,08\%$ (ECoB) à $81,36\pm 8,22\%$ (ECoM).

La décoction et la macération acide de cette espèce ont des pouvoirs inhibiteurs de blanchissement du β -carotène dépassant 50%. Les meilleurs pourcentages d'inhibition enregistrés pour ces deux types d'extraits sont en respectives $66,59\pm 7,04\%$ (ECoOM) et $57,76\pm 4,92\%$ (ECoM) (Fig. 50).

Les extraits aqueux d'*Amodaucus leucotrichus* obtenus par macération ont les plus faibles pourcentages d'inhibition de blanchissement du β -carotène. Parmi les extraits des trois populations, l'extrait de l'ECoOM présente le pourcentage le plus important qui est de l'ordre de $49,57\pm 3,62\%$ (Fig. 50).

En ce qui concerne *Anvillea radiata*, il est à noter que tous les extraits aqueux ont des pourcentages d'inhibition de blanchissement du β -carotène supérieurs à 50% mais restent inférieurs à ceux des extraits d'hexane (Fig. 51).

L'activité inhibitrice de blanchissement du β -carotène la plus élevée est enregistrée pour l'extrait d'*Anvillea radiata* obtenu par décoction de la population ECoON ($84,76\pm 7,63\%$), suivie par celle de l'extrait obtenu par infusion du même population EcoON ($76,03\pm 7,04\%$) (Fig. 51).

Les extraits d'*Anvillea radiata* préparés par macération acide présentent des capacités inhibitrices de blanchissement du β -carotène supérieures à celles obtenus avec les extraits de la macération. Les pourcentages les plus importants sont observés pour l'ECoON étant $68,70\pm 7,86\%$ pour la macération acide et $54,54\pm 4,33\%$ pour la macération (Fig. 51).

La macération à l'hexane d'*Anvillea radiata* présente la meilleure capacité inhibitrice de blanchissement du β -carotène variant entre $90,85\pm 8,44\%$ (ECoCS) et $92,40\pm 6,93\%$ (Fig. 51).

Les valeurs de CI_{50} , exprimées en $\mu\text{g/ml}$, des différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* sont déterminées et les résultats sont regroupés dans les tableaux 23 et 24.

Tableau 23: CI₅₀ (µg/ml) du test de blanchissement du β-carotène des différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus*.

Extrait \ Ecotype	ALECoM	ALECoOM	ALECoB
Décoction	528,88±27,78	519,19±42,85	531,93±37,52
Infusion	206,07±20,74	235,94±25,55	313,66±31,98
Macération	938,86±48,99	912,93±42,07	1013,00±67,75
Macération acide	739,85±40,87	752,93±36,64	778,74±45,34
Macération d'hexane	10,25±2,13	13,12±2,89	25,91±2,33
Standards			
α-tocophérol	80,01±5,69		
BHT	37,77±3,45		
Quercétine	24,29±2,22		

Comme la faible valeur de CI₅₀ signifie la forte activité anti-oxydante, les extraits d'hexane d'*Amodaucus leucotrichus* présentent une bonne activité inhibitrice de blanchissement du β-carotène allant de 10,25±2,13 µg/ml pour l'ECoM à 25,91±2,33 µg/ml pour l'ECoB. Ces valeurs sont comparables à celle de quercétine (24,29±2,22 µg/ml) et inférieurs à celles de BHT (37,77±3,45 µg/ml) et de l'α-tocophérol (80,01±5,69 µg/ml). Les autres extraits d'*Amodaucus leucotrichus* présentent une faible activité anti-oxydante, les CI₅₀ varient entre 206,07±20,74 µg/ml de l'infusion (ECoM) et 1013,00±67,75 µg/ml de la macération (ECoB) (Tableau 23).

Tableau 24: CI₅₀ (µg/ml) du test de blanchissement du β-carotène des différents extraits d'*Anvillea radiata*.

Extrait \ Ecotype	ARECoG	ARECoON	ARECoCS
Décoction	85,44±6,06	75,50±6,50	95,14±7,86
Infusion	215,04±32,97	213,02±34,13	212,99±24,12
Macération	883,75±78,27	882,00±60,62	884,08±82,94
Macération acide	433,68±42,90	433,36±57,97	433,25±47,36
Macération d'hexane	11,91±2,56	8,66±3,75	13,03±3,66
Standards			
α-tocophérol	80,01±5,69		
BHT	37,77±3,45		
Quercétine	24,29±2,22		

Au vu des résultats présentés dans le tableau 24, nous observons que les extraits d'hexane d'*Anvillea radiata* ont la capacité inhibitrice de blanchissement du β-carotène la plus importante avec des CI₅₀ de 8,66±3,75 µg/ml (ECoON), 11,91±2,56 µg/ml (ECoG) et

13,03±3,66 µg/ml (ECoCS). Ces résultats sont nettement inférieurs à ceux des antioxydants standards : quercétine, BHT et α -tocophérol (24,29±2,22 µg/ml, 37,77±3,45 µg/ml et 80,01±5,69 µg/ml respectivement). Aussi, les extraits obtenus par décoction ont des CI_{50} plus au moins comparables à celle de l' α -tocophérol et supérieures à celles de BHT et de la quercétine. Les autres extraits ont des pouvoirs inhibiteurs de blanchissement du β -carotène très faibles en comparaison avec les antioxydants standards.

Les différences enregistrées entre les différentes préparations sont révélées positives, et aussi les différences observées entre les deux espèces ($P < 0,05$). Cependant, les différences entre les populations ne sont pas significatives ($P > 0,05$).

La participation des différents métabolites dans l'inhibition de blanchissement du β -carotène est évaluée par la mesure des coefficients de corrélation. Les résultats obtenus montrent qu'il y a une corrélation négative avec ce test et la teneur en protéines pour les deux espèces ($-0,556 \leq r \leq 0,707$; $P < 0,05$). Les autres métabolites ont des coefficients de corrélation très faibles ce qui prouve que les molécules quantifiées dans cette étude n'ont pas une influence sur l'inhibition de blanchissement du β -carotène (annexe 13).

3.3.1.1. Discussion

L'évaluation de l'activité anti-oxydante est réalisée par plusieurs tests chimiques décrits dans la littérature. En raison de leur simplicité opérationnelle et leur reproductibilité, les tests ABTS, DPPH et FRAP sont fréquemment utilisés dans la détermination de pouvoirs antioxydants des molécules pures ou des extraits bruts des plantes. D'autres méthodes sont également utilisées pour mesurer la capacité anti-oxydante. Ces méthodes sont basées sur l'utilisation des agents oxydants rencontrés dans les systèmes biologiques (espèces réactives de l'oxygène : ERO). Les antioxydants naturels ou synthétiques permettent par transfert d'électron ou de proton à inhiber la production, à limiter la réaction de propagation ou à détruire les espèces réactives de l'oxygène, ce qui par conséquent à prévenir des maladies résultant de stress oxydatif (diabète, maladies cardiovasculaires, cancer, maladies neuro-dégénératives,...etc.) (Favier, 2003; Huang *et al.*, 2005 ; Apak *et al.*, 2007 ; Alam *et al.*, 2013 ; Gupta, 2015 ; Apak *et al.*, 2016).

Les tests ABTS, DPPH et FRAP sont parmi les tests basés sur le transfert d'électron de l'antioxydant à l'agent oxydant. Les résultats obtenus ont montré que les extraits préparés par décoction et infusion d'*Anvillea radiata* sont les plus actifs dans l'inhibition du radical cation d'ABTS^{•+} et dans la réduction de fer. Ceux d'*Amodaucus leucotrichus* les sont moins. Ces résultats peuvent être expliqués par la richesse des extraits aqueux obtenus par décoction et par infusion en composés phénoliques, en particulier en flavonoïdes (représentant plus de 50% de la totalité des composés phénoliques), qui est confirmée par la forte corrélation de ces tests avec les teneurs en flavonoïdes et aussi en tanins (annexes 8 et 10).

La propriété anti-oxydante des flavonoïdes est conférée aux groupements hydroxyles des cycles B et C. Ces groupements peuvent agir comme des agents réducteurs, donneurs d'hydrogène, piègeurs des radicaux et même chélateurs des ions métalliques (Carocho et Ferreira, 2013). Aussi, Re *et al.* (1999) et Mira *et al.* (2002) ont signalé que la structure catéchol du cycle B des flavonoïdes et la présence d'un groupement hydroxyle sur le carbone 3, un groupement carbonyle sur le C4 avec un système conjugué des doubles liaisons permettent aux flavones à réduire le radical cation d'ABTS^{•+} et les ions de fer (Fe³⁺).

Les tanins galliques et les tanins catéchiques sont des polymères des composés phénoliques caractérisés par leur richesse en groupements hydroxyles et connus par leurs remarquables pouvoirs chélateur des ions métalliques et piègeur des radicaux libres. L'importante capacité réductrice d'ABTS^{•+} et les ions de fer (Fe³⁺) est probablement due au nombre élevé des groupements hydroxyles, en particulier en position ortho présents dans la structure des tanins que ce soit gallique ou catéchique (Koleckar *et al.*, 2008).

La faible activité à piéger le DPPH des différents extraits des ces deux espèces peut être justifiée par le fait que l'activité anti-oxydante d'un extrait ne dépend pas seulement à la quantité des molécules anti-oxydantes mais aussi à leur qualité. Plusieurs études ont montré la relation étroite entre la structure des composés phénoliques et leur pouvoir antioxydant. La glycosylation et la substitution des groupements hydroxyles par des groupements méthoxy réduisent l'activité anti-oxydante des flavonoïdes en comparaison avec leurs aglycones. En effet, Rice-Evans *et al.* (1996) ont mentionné que la glycosylation au niveau de groupement 3-hydroxyle du cycle C conduit à la diminution de la capacité anti-oxydante de ces molécules.

Le nombre des groupements hydroxyles de cycle B surtout en position ortho-diphénylque arrangement fait améliorer le pouvoir antioxydant des flavonoïdes en comparaison avec la position méta (Rice-Evans *et al.*, 1996). Gupta (2015) a signalé que la présence des groupements méthoxy au niveau du cycle B des flavonoïdes fait réduire la capacité anti-oxydante de ces molécules. Brands-Williams *et al.*, (1995) ont aussi montré que la présence de deux groupements hydroxyles sur le cycle benzène en position ortho et para confère aux acides phénols une importante capacité à piéger le DPPH'.

Le radical d'hydroxyle est l'une des puissantes espèces réactives de l'oxygène dans le système biologique qui réagit avec les lipides, les protéines et les acides nucléiques ce qui conduit à la destruction de ces molécules et à la lyse des cellules. L'inhibition de ce radical est cruciale dans la prévention des maladies induites par le stress oxydant. Ce radical est généré de peroxyde d'hydrogène par la réaction de Fenton ou par la réaction de Haber-Weiss (Nimse et Pal, 2015). Le piégeage du radical hydroxyle est basé sur le transfert d'un atome d'hydrogène (Gupta, 2015). Il apparait clairement que les différentes classes des composés phénoliques (flavonoïdes, acides phénols et tanins hydrolysables) participent dans le piégeage du radical hydroxyle comme les coefficients de corrélation sont supérieurs à 0,6 (annexe 11).

L'inhibition du radical hydroxyle par les composés phénoliques, en particulier les flavonoïdes et les tanins est fortement liée à la structure de ces composés. La présence des groupements hydroxyles libres dans la structure des composés phénoliques permettent le transfert d'un proton vers le radical hydroxyle (Terml et Šmejkal, 2016). Hagerman *et al.* (1998) ont rapporté que les composés phénoliques de haut poids moléculaire ont plus la capacité à inhiber les radicaux libres et que leur efficacité dépend au poids moléculaire, au nombre des cycles aromatiques et au nombre des groupements hydroxyles. Cependant, Huang *et al.* (2005) ont indiqué que ce test peut aussi mesurer le pouvoir chélateur de fer au lieu de déterminer la capacité inhibitrice du radical hydroxyle comme la plupart des antioxydants ont la propriété de chélater les métaux.

Le peroxyde d'hydrogène est une molécule inerte à basse concentration, mais peut générer le radical hydroxyle dans les conditions physiologiques (Huang *et al.*, 2005). Le piégeage de cette molécule fait bloquer la production du radical hydroxyle. Nos résultats montrent que le piégeage de peroxyde d'hydrogène est fortement corrélé avec les teneurs en flavonoïdes, en acides phénols et en tanins hydrolysables (annexe 12). Sroka et Cisowski (2003)

ont prouvé que l'acide 3,4,5-trihydroxybenzoïque (acide gallique) et 1,2,3-trihydroxybenzène (pyrogallol) qui ont trois groupements hydroxyles en position ortho, ont exhibé une très forte capacité à piéger le peroxyde d'hydrogène. La présence des groupements hydroxyle en position ortho et para donnent au radical aryloxy formé après l'oxydation des flavonoïdes ou des acides phénols une grande stabilité, éventuellement par liaison hydrogène et par délocalisation d'électron (Apak *et al.*, 2007).

Malgré la faible reproductibilité du test de blanchissement du β -carotène, nous avons réalisé ce test afin d'évaluer la capacité des différents extraits des espèces étudiées à inhiber la peroxydation des lipides. Le blanchissement du β -carotène est basé sur le transfert d'un atome d'hydrogène de l'antioxydant vers le radical alkoxy ($RO\cdot$) ou peroxy ($ROO\cdot$) (Gupta, 2015). Les résultats obtenus ont montré l'efficacité des extraits hexaniques des espèces investiguées dans l'inhibition de blanchissement du β -carotène en comparaison avec les extraits aqueux.

En plus, la corrélation entre le contenu phénoliques et l'activité anti-oxydante des différents extraits est très faible à l'exception des protéines. Moure *et al.* (2006), dans leur étude sur l'activité anti-oxydante des hydrolysats des protéines de soja, ont montré que les hydrolysats de poids moléculaire <10 kDa ont les meilleurs pouvoirs antioxydants même en émulsion. Aussi, la capacité de ces hydrolysats à inhiber le blanchissement du β -carotène est comparable à celle de l'antioxydant de synthèse (Moure *et al.*, 2006). La faible corrélation avec les autres métabolites est probablement due à la haute spécificité de ce test pour les composés lipophiles (Gachkar *et al.*, 2007). Le mélange réactionnel utilisé pour mesurer l'activité inhibitrice de blanchissement du β -carotène est une émulsion. Le pouvoir antioxydant des différents extraits dépend de la réactivité, de la concentration et de la localisation des différents métabolites aux interphases (Apak *et al.*, 2007).

Ces résultats montrent la richesse des différents extraits des plantes investiguées en molécules ayant la capacité à inhiber les agents oxydants par différents mécanismes.

g. Activité anti-hémolytique

Dans ce travail, l'effet des différents extraits de deux plantes étudiées sur les érythrocytes traités par le radical AAPH ainsi que l'effet de la concentration d'extrait sur la résistance anti-radicalaire de la membrane de ces cellules sont évalués.

A partir des résultats présentés dans le tableau 25, il ressort que le traitement par tous les extraits d'*Amodaucus leucotrichus* fait augmenter le pourcentage d'inhibition de l'hémolyse par l'AAPH par rapport au témoin négatif. Il apparaît aussi qu'il y a un effet dose dépendant de ces extraits sur l'accroissement de la résistance de la membrane cellulaire des globules rouges vis-à-vis à l'attaque radicalaire.

Les extraits entraînant une diminution significative de l'hémolyse des globules rouges sont ceux d'hexane, de l'infusion et de la décoction. Ces extraits présentent des pourcentages d'inhibition très élevés en particulier ceux de la population ECoOM, qui sont respectivement de $68,23 \pm 6,67\%$, $61,98 \pm 5,15\%$ et $54,10 \pm 5,37\%$ à une concentration égale à 1000 $\mu\text{g/ml}$.

Il est à noter aussi que les extraits obtenus par macération et par macération acide présentent des taux d'inhibition intéressants mais restent faibles en comparaison avec les autres extraits (Tableau 25).

Tableau 25 : Pourcentage d'inhibition de l'hémolyse des globules rouges traités avec l'AAPH par les différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus*.

Ecotype	C (µg/ml)	0	100	200	400	800	1000
	Extrait						
ALECoM	DC	0,00±0,00	10,43±1,12 ^{a,*}	18,83±1,72 ^{a,**}	29,48±2,67 ^{a,n'}	41,01±4,08 ^{b,**}	53,59±4,83 ^{b,*}
	IF	0,00±0,00	12,36±1,21 ^{a,*}	29,46±2,34 ^{a,**}	37,78±3,43 ^{a,*}	51,33±4,53 ^{b,*}	59,37±5,33 ^{c,*}
	MA	0,00±0,00	7,33±0,71 ^{a,*}	16,78±1,62 ^{a,**}	29,94±2,24 ^{a,n'}	36,67±3,22 ^{b,*}	48,11±4,33 ^{a,*}
	MA A	0,00±0,00	7,69±0,75 ^{a,*}	15,03±1,46 ^{a,**}	28,27±2,58 ^{a,*}	34,86±3,17 ^{b,**}	45,28±4,28 ^{b,**}
	MA H	0,00±0,00	19,97±1,78 ^{a,*}	32,27±2,88 ^{a,**}	53,33±5,09 ^{b,**}	60,04±5,89 ^{c,**}	67,78±6,54 ^{c,**}
ALECoOM	DC	0,00±0,00	11,00±1,07 ^{a,*}	19,91±1,85 ^{a,*}	30,83±2,97 ^{b,**}	41,88±4,12 ^{b,*}	54,10±5,37 ^{b,**}
	IF	0,00±0,00	12,98±1,19 ^{a,*}	30,74±3,04 ^{b,**}	38,00±3,48 ^{a,*}	53,05±5,03 ^{b,**}	61,98±5,15 ^{c,**}
	MA	0,00±0,00	8,12±0,76 ^{a,*}	17,33±1,22 ^{a,*}	30,79±2,99 ^{b,*}	37,12±3,47 ^{b,**}	49,00±4,56 ^{b,**}
	MA A	0,00±0,00	8,49±0,82 ^{a,*}	15,77±1,35 ^{a,*}	29,56±2,75 ^{b,*}	35,35±2,88 ^{a,*}	46,08±4,23 ^{a,**}
	MA H	0,00±0,00	21,05±1,87 ^{a,**}	33,54±3,26 ^{b,**}	54,91±5,33 ^{c,**}	60,86±5,81 ^{b,**}	68,23±6,67 ^{b,**}
ALECoB	DC	0,00±0,00	9,07±0,78 ^{a,*}	18,16±1,67 ^{a,**}	28,00±2,59 ^{a,*}	40,13±3,89 ^{a,*}	52,23±5,21 ^{b,*}
	IF	0,00±0,00	11,00±0,91 ^{a,*}	28,88±2,65 ^{b,**}	36,67±3,58 ^{b,*}	50,29±4,77 ^{a,**}	58,30±5,33 ^{b,*}
	MA	0,00±0,00	6,89±0,52 ^{n,*}	15,33±1,44 ^{b,**}	28,25±2,45 ^{b,*}	35,51±3,33 ^{a,*}	47,22±4,48 ^{a,**}
	MA A	0,00±0,00	7,03±0,57 ^{a,*}	14,74±1,31 ^{b,*}	27,77±2,50 ^{c,*}	34,17±3,16 ^{b,*}	45,00±4,41 ^{b,*}
	MA H	0,00±0,00	19,21±1,86 ^{a,**}	31,11±3,08 ^{b,**}	52,01±4,93 ^{c,**}	59,25±5,78 ^{b,**}	66,04±6,33 ^{a,**}

1. Les différences enregistrées entre les concentrations (0 à 1000) : n : non significative ; a : significative (P<0,05) ; b : hautement significative (P<0,01) ; c : très hautement significatives (P<0,001).

2. Les différences enregistrées entre les modes d'extraction : n' : non significative ; * : significative (P<0,05) ; ** : hautement significative (P<0,01) ; *** : très hautement significative (P<0,001).

Les concentrations inhibitrices de 50% d'hémolyse des globules rouges par les différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus* sont regroupées dans le tableau 26. Selon ces résultats, les différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus* présentent des valeurs de CI supérieures à celles des standards utilisés dans cette étude (vitamine C et quercétine). Les valeurs de CI les plus faibles sont comprises entre 344,77±29,67 (ECoOM) et 369,02±38,33 (ECoB). Ces valeurs sont enregistrées pour les extraits d'*Amodaucus leucotrichus* obtenus par macération à l'hexane (Tableau 26).

Tableau 26 : CI_{50} d'inhibition de l'hémolyse des globules rouges traités avec l'AAPH par les différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus*.

Extrait \ Ecotype	ALECoM	ALECoOM	ALECoB
Décoction	923,44±90,33	904,73±91,48	949,41±93,89
Infusion	758,32±74,48	726,21±78,81	777,40±81,33
Macération	1026,08±110,08	1007,19±105,57	1056,00±108,52
Macération acide	1095,66±104,28	1074,16±109,36	1117,07±112,29
Macération d'hexane	358,37±31,42	344,77±29,67	369,02±38,33
Standards			
Acide ascorbique	223,33±25,47		
Quercétine	78,93±8,56		

Les pourcentages d'inhibition de l'hémolyse des globules rouges traités avec l'AAPH par les différents extraits d'*Anvillea radiata* sont présentés dans le tableau 27. Il ressort de ces résultats qu'il y a des variabilités significatives dans l'inhibition de l'hémolyse par les différents extraits d'*Anvillea radiata* en comparaison avec le témoin négatif, ce qui montre la richesse de ces extraits en molécules protégeant la membrane cellulaire contre l'attaque radicalaire. Il apparait aussi que l'augmentation des pourcentages d'inhibition dépend à la concentration de l'extrait (Tableau 27).

Les extraits d'*Anvillea radiata* préparés par macération à l'hexane augmentent les pourcentages d'inhibition à des valeurs oscillant entre 56,67±5,49% (ECoG) et 57,89±5,48% (ECoON) à une concentration ne dépassant pas 200 µg/ml. Après cette concentration, les taux d'inhibition de l'hémolyse commencent à diminuer pour atteindre ses valeurs minimales variant entre 16,68±1,18% (ECoON) et 19,06±1,47 % (ECoCS) à 1000 µg/ml (Tableau 27).

L'inhibition de l'hémolyse des globules rouges n'atteint un pourcentage dépassant 50% qu'à une concentration égale 800 µg/ml et 1000 µg/ml pour les extraits aqueux d'*Anvillea radiata* obtenus par décoction et par l'infusion respectivement. Les autres préparations aqueuses présentent des pourcentages d'inhibition faibles et inférieurs à 50% même à 1000 µg/ml (Tableau 27).

Tableau 27 : Pourcentage d'inhibition de l'hémolyse des globules rouges traités avec l'AAPH par les différents extraits d'*Anvillea radiata*.

Ecotype	C (µg/ml)	0	100	200	400	800	1000
	Extrait						
ARECoG	DC	0,00±0,00	14,33±1,28 ^{a,*}	21,34±1,89 ^{a,*}	38,28±3,19 ^{a,**}	51,22±4,33 ^{a,**}	67,78±5,67 ^{b,**}
	IF	0,00±0,00	12,97±1,15 ^{a,*}	19,83±1,77 ^{a,*}	29,17±2,25 ^{a,**}	40,13±3,89 ^{b,**}	52,44±4,81 ^{b,**}
	MA	0,00±0,00	6,33±0,46 ^{n,*}	13,67±1,18 ^{a,*}	20,08±1,11 ^{a,**}	32,77±3,21 ^{a,**}	45,57±4,39 ^{a,**}
	MA A	0,00±0,00	5,44±0,48 ^{n,*}	11,29±1,10 ^{a,*}	16,41±1,05 ^{a,**}	29,96±2,88 ^{b,*}	40,03±3,93 ^{b,**}
	MA H	0,00±0,00	37,77±3,41 ^{b,***}	56,67±5,49 ^{c,***}	43,33±4,18 ^{b,**}	25,11±2,15 ^{b,*}	18,73±1,20 ^{b,***}
ARECoON	DC	0,00±0,00	16,53±1,37 ^{a,**}	22,22±1,88 ^{a,*}	39,79±3,36 ^{b,**}	55,87±5,50 ^{c,**}	70,48±6,75 ^{c,***}
	IF	0,00±0,00	12,81±1,06 ^{a,*}	20,04±1,67 ^{a,*}	29,95±2,22 ^{a,**}	40,72±3,78 ^{b,**}	55,85±4,86 ^{b,**}
	MA	0,00±0,00	6,38±0,55 ^{n,**}	13,90±1,33 ^{a,*}	20,48±1,16 ^{b,*}	33,00±3,16 ^{b,**}	46,05±4,51 ^{a,**}
	MA A	0,00±0,00	6,12±0,53 ^{n,*}	12,09±1,16 ^{a,**}	17,18±1,54 ^{a,*}	30,44±3,09 ^{c,**}	41,50±4,02 ^{b,**}
	MA H	0,00±0,00	39,13±3,78 ^{b,***}	57,89±5,48 ^{c,***}	40,91±4,10 ^{b,**}	23,83±2,21 ^{a,**}	16,68±1,18 ^{c,***}
ARECoCS	DC	0,00±0,00	14,88±1,34 ^{b,*}	21,21±2,10 ^{a,n}	32,81±3,13 ^{b,*}	44,98±4,50 ^{b,**}	64,67±5,48 ^{c,**}
	IF	0,00±0,00	11,38±1,11 ^{a,*}	18,59±1,23 ^{a,n}	28,31±2,67 ^{b,*}	39,33±3,33 ^{b,*}	51,72±4,33 ^{c,**}
	MA	0,00±0,00	5,91±0,45 ^{n,**}	12,88±1,14 ^{a,*}	19,01±1,83 ^{a,**}	31,00±2,83 ^{b,*}	44,17±4,10 ^{b,**}
	MA A	0,00±0,00	5,50±0,38 ^{n,**}	11,67±1,08 ^{a,*}	15,89±1,44 ^{a,**}	28,86±2,83 ^{b,*}	39,77±3,28 ^{b,**}
	MA H	0,00±0,00	36,51±3,33 ^{b,***}	56,89±5,78 ^{c,***}	42,78±4,06 ^{b,**}	24,63±2,38 ^{b,**}	19,06±1,47 ^{c,***}

1. Les différences enregistrées entre les concentrations (0 à 1000) : n : non significative ; a : significative (P<0,05) ; b : hautement significative (P<0,01) ; c : très hautement significatives (P<0,001).

2. Les différences enregistrées entre les modes d'extraction : n' : non significative ; * : significative (P<0,05) ; ** : hautement significative (P<0,01) ; *** : très hautement significative (P<0,001).

Le tableau 28 présente les concentrations inhibitrices de 50% de l'hémolyse par les différents extraits d'*Anvillea radiata*. Il ressort de ces résultats que les CI₅₀ les plus faibles sont obtenues avec les extraits d'*Anvillea radiata* préparés par macération à l'hexane. Ces valeurs qui sont comprise entre 161,62±16,33 µg/ml (ECoON) et 166,32±15,89 µg/ml (ECoCS), sont inférieures à celle obtenue avec la vitamine C (223,33±25,47 µg/ml), mais elles sont supérieures à celle de deuxième standard utilisé (CI₅₀ de la quercétine égale 78,93±8,56µg/ml).

Les préparations d'*Anvillea radiata* obtenues par décoction et infusion présentent des CI₅₀<1 mg/ml. Les deux autres préparations aqueuses d'*Anvillea radiata* ont des CI₅₀>1 mg/ml (Tableau 28).

Tableau 28 : CI₅₀ d'inhibition de l'hémolyse des globules rouges traités avec l'AAPH par les différents extraits d'*Anvillea radiata*.

Extrait \ Ecotype	ARECoG	ARECoON	ARECoCS
Décoction	709,67±68,36	663,96±62,33	779,57±71,71
Infusion	936,56±85,09	898,97±81,56	894,14±82,78
Macération	1141,39±102,57	1128,67±120,24	1188,37±123,33
Macération acide	1310,27±142,21	1256,14±128,83	1314,54±141,11
Macération d'hexane	165,56±17,23	161,62±16,33	166,32±15,89
Standards			
Acide ascorbique	223,33±25,47		
Quercétine	78,93±8,56		

Il est à noter que les facteurs (espèce, extrait et concentration) ont des effets significatifs sur le pourcentage d'inhibition de l'hémolyse des globules rouges, alors que la population n'a pas d'influence significative.

Le calcul des coefficients de corrélation entre les teneurs en différents composés et l'activité anti-hémolytique est effectué et les résultats sont présentés dans l'annexe 14. Nous constatons que l'activité anti-hémolytique des extraits d'*Amodaucus leucotrichus* est significativement corrélée avec les taux des protéines ($0,587 \leq r \leq 0,576$; $P < 0,02$), des tanins condensés ($0,553 \leq r \leq 0,800$; $P < 0,03$) et des tanins hydrolysables ($0,637 \leq r \leq 0,701$; $P < 0,01$).

En ce qui concerne *Anvillea radiata*, il apparaît qu'il y a une corrélation significative entre l'activité anti-hémolytique exprimée en CI₅₀ et les teneurs en protéines pour les trois populations ($0,626 \leq r \leq 0,656$; $P < 0,01$), alors que la corrélation avec les autres métabolites n'est pas significative à l'exception des tanins condensés pour l'ECoON ($r = 0,710$; $P < 0,004$).

La membrane de l'érythrocyte est riche en acides gras polyinsaturés. L'oxydation de ces molécules par un radical libre tel que l'AAPH induisant leur peroxydation ce qui conduit à des chaînes d'oxydation des molécules de la bicouche lipidique, et par conséquent, à l'hémolyse des globules rouges (Niki *et al.*, 1988 ; Niki, 1990 ; Sato *et al.*, 1999).

L'effet protecteur des différents composés tels que les vitamines (C et E), les flavonoïdes et les caroténoïdes a été prouvé par plusieurs études (Skinner *et al.*, 1971 ; Kitagawa *et al.*, 2004 ; Lee *et al.*, 2004 ; Takebayashi *et al.*, 2008 ; Takebayashi *et al.*, 2010). L'étude réalisée par Khalili *et al.* (2014), sur les différents extraits de dix espèces connues par leur activité anti-

oxydante, a montré que ces espèces ont présenté une capacité anti-hémolytique très intéressante et que cette activité a été fortement corrélée avec la quantité des polyphénols totaux. Gangwar *et al.* (2014) ont montré que l'extrait hydroéthanolique des fruits de *Mallotus philippensis* riche en composés phénoliques prévient les globules rouges humains contre l'hémolyse. L'isopulegone est un monoterpène présent dans les huiles essentielles de différentes plantes aromatiques. Cette molécule est caractérisée par sa capacité à prévenir la peroxydation des lipides induite par l'AAPH à des concentrations très faibles (Silva *et al.*, 2012).

L'efficacité des extraits hexaniques des deux espèces étudiées peut être justifiée par le fait que ces extraits sont riches en molécules apolaires, telles que les stéroïdes et les terpénoïdes, ayant la capacité à inhiber l'hémolyse des érythrocytes. En effet, l'intervention des molécules apolaires dans la protection des globules rouges a été signalée par Takebayashi *et al.* (2010). Chisté *et al.* (2014) ont aussi montré que les caroténoïdes (β -carotène, zeaxanthine, lutéine et lycopène) qui sont des pigments liposolubles, sont cinq fois plus efficaces que la quercétine, le Trolox et la vitamine C dans la protection des globules rouges.

L'action hémolytique des extraits hexaniques d'*Anvillea radiata* à des concentrations supérieures à 200 $\mu\text{g/ml}$ peut être expliquée par la présence des molécules hémolytiques en faible quantité et que plus la concentration de l'extrait augmente plus le taux de ces molécules augmente et par conséquent le pouvoir hémolytique devient très important. En plus, cet effet hémolytique peut être accentué par la présence de l'agent émulsifiant qui comporte comme un pro-oxydant. Takebayashi *et al.* (2010) ont confirmé que la concentration de DMSO (diméthyle sulfoxyde) ne doit pas dépasser 5%, car il peut affecter l'activité des antioxydants lipophiles ainsi que leur localisation au niveau de la membrane érythrocytaire. L'étude réalisée par Yi *et al.* (2017) a montré que le DMSO fait augmenter le taux de l'hémolyse de manière dose-dépendant. Ils ont aussi mentionné que le temps d'incubation avec le DMSO a un effet sur le taux d'hémoglobine libérée.

Les résultats constatés sont prometteurs pour l'activité anti-hémolytique des différents extraits des taxons investiguées pouvant être due à la richesse de ces espèces en molécules bioactives.

3.3.2. Evaluation de l'activité antimicrobienne

Les différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* ont été testés sur des souches microbiennes intervenant dans les ulcères des pieds diabétiques. L'évaluation est effectuée par deux méthodes ; une qualitative basée sur la mesure du diamètre de la zone d'inhibition en mm (méthode de diffusion sur milieu gélosé), et l'autre quantitative basée sur la recherche de la plus faible concentration (CMI : concentration minimale inhibitrice), des extraits, qui inhibent la croissance microbienne (méthode de micro-dilution sur milieu liquide).

a. Par diffusion sur milieu gélosé

Les résultats obtenus, illustrés dans le tableau 29, montrent que tous les extraits présentent des capacités inhibitrices de la croissance microbienne plus au moins intéressantes sur les souches testées à l'exception des extraits obtenus par macération et macération acide. Cependant, il est à noter que la macération acide d'*Anvillea radiata* présente une faible activité antimicrobienne sur *Pseudomonas aeruginosa* et *Candida albicans*.

Escherichia coli mets a montré une sensibilité intermédiaire voir résistante aux extraits aqueux obtenus par décoction et par infusion des deux espèces étudiées avec des diamètres d'inhibition compris entre 7 et 12 mm. *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* et *Candida albicans* sont les souches les plus sensibles aux extraits aqueux d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* préparés par décoction et par infusion (13-21 mm). *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa* sont résistantes à la décoction d'*Amodaucus leucotrichus*. Les extraits d'hexane d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* sont les plus actifs sur toutes les souches testées (21-39 mm).

L'activité d'une gamme des antibiotiques est évaluée sur les souches testées et les résultats sont présentés dans le tableau 30. Les diamètres des zones d'inhibition sont entre 12 et 30 mm. Aussi, l'inactivité de DMSO, utilisé dans la solubilisation des résidus des extraits, est testé (Tableau 29).

Tableau 29 : Diamètres des zones d'inhibition (en mm) des différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* et de témoin négatif.

	<i>Amodaucus leucotrichus</i> (500 µg/disque)					<i>Anvillea radiata</i> (500 µg/disque)					DMSO
	DC	IF	MA	MA A	MA H	DC	IF	MA	MA A	MA H	
Bactérie Gram +											
<i>Staphylococcus aureus</i>	17,11±0,97	19,58±1,47	6	6	29,53±1,89	19,89±1,43	15,27±1,33	6	6	33,67±2,18	6
<i>Bacillus subtilis</i>	14,80±1,09	16,77±1,31	6	6	24,01±2,21	17,29±1,63	13,34±1,25	6	6	36,00±3,27	6
Bactérie Gram -											
<i>Escherichia coli</i>	7,33±0,45	8,91±0,39	6	6	22,08±2,42	12,01±1,16	10,33±0,88	6	6	21,21±1,97	6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8,22±0,34	13,33±1,17	6	6	25,67±2,38	15,03±1,41	14,45±1,33	6	6	37,00±3,38	6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9,98±0,79	15,61±1,33	6	6	28,78±2,57	18,23±1,72	17,37±1,70	6	10,10±1,11	39,20±3,67	6
Levure											
<i>Candida albicans</i>	15,27±1,23	18,33±1,69	6	6	31,09±2,81	21,33±1,93	16,89±1,27	6	11,41±1,28	35,59±3,63	6

Tableau 30 : Diamètres des zones d'inhibition (en mm) des différents antibiotiques (témoin positif).

	Antibiotiques					
	NA	AMC	TE	CXM	NTX	OX
Bactérie Gram +						
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	13,12±1,07	-	-	30,39±3,23	-
<i>Bacillus subtilis</i>	17±1,09	13,00±1,18	20,05±1,73	30,95±2,83	22,78±2,10	12,90±0,89
Bactérie Gram -						
<i>Escherichia coli</i>	14,67±1,06	27,01±2,59	30,12±2,97	17,17±1,38	23,33±2,01	19,67±1,33
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13,49±1,31	26,00±1,87	27,88±2,51	15,33±1,23	22,77±2,04	14,07±1,28
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23,37±2,17	29,10±2,25	24,94±1,88	31,08±3,21	28,42±2,71	21,21±1,98
Levure						
<i>Candida albicans</i>	-	-	-	-	25,33±2,19	-

NA : Acide nalidixique ; AMC : Amoxicilline+acide clavulanique ; TE : Tétracycline ; CXM : Céfuroxime ; NTX : Nitroscoline ; OX : Oxacilline.

b. Par micro-dilution sur milieu liquide (détermination de CMI)

Les valeurs de CMI sont déterminées pour les extraits qui présentent des zones d'inhibition ≥ 12 mm dans la méthode de diffusion des disques sur milieu solide. Ces valeurs sont présentées dans le tableau 31. Aussi, les figures 52 et 53 présentent l'inhibition de la croissance de *Staphylococcus aureus* et *Candida albicans* par les extraits d'hexane d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata*.

Tableau 31 : Concentration minimale inhibitrice (CMI) des extraits d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata*.

	<i>Amodaucus leucotrichus</i> (mg/ml)			<i>Anvillea radiata</i> (mg/ml)		
	DC	IF	MA H	DC	IF	MA H
Bactérie Gram +						
<i>Staphylococcus aureus</i>	4,02±0,38	3,78±0,40	1,13±0,08	3,49±0,32	5,40±0,58	0,51±0,03
<i>Bacillus subtilis</i>	6,33±0,69	4,56±0,41	2,62±0,22	4,58±0,44	6,91±0,57	0,20±0,01
Bactérie Gram -						
<i>Escherichia coli</i>	-	-	2,89±0,26	6,99±0,54	-	3,03±0,27
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	6,87±0,64	2,34±0,18	5,52±0,48	6,43±0,61	0,07±0,00
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	5,88±0,53	1,35±0,09	3,98±0,33	4,32±0,36	0,07±0,00
Levure						
<i>Candida albicans</i>	5,17±0,48	3,94±0,37	0,89±0,06	2,87±0,24	5,11±0,49	0,34±0,02

Les souches les plus sensibles à l'infusion d'*Amodaucus leucotrichus* et à la décoction d'*Anvillea radiata* sont *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* et *Candida albicans* avec des valeurs de CMI entre 2,87±0,24 mg/ml et 4,58±0,44 mg/ml. L'extrait d'hexane d'*Anvillea radiata* est le plus actif sur les souches testées à l'exception d'*Escherichia coli* avec des valeurs de CMI < 1mg/ml. La décoction d'*Amodaucus leucotrichus* et l'infusion d'*Anvillea radiata* sont les extraits les moins actifs contre ces souches avec des CMI > 4 mg/ml. *Escherichia coli* s'est montrée sensible à l'extrait d'hexane d'*Amodaucus leucotrichus* (2,89±0,26 mg/ml).



Figure 52 : Inhibition de la croissance de *Staphylococcus aureus* par différentes concentrations des extraits d'hexane d'*A. leucotrichus* et d'*A. radiata*.

AB : antibiotique

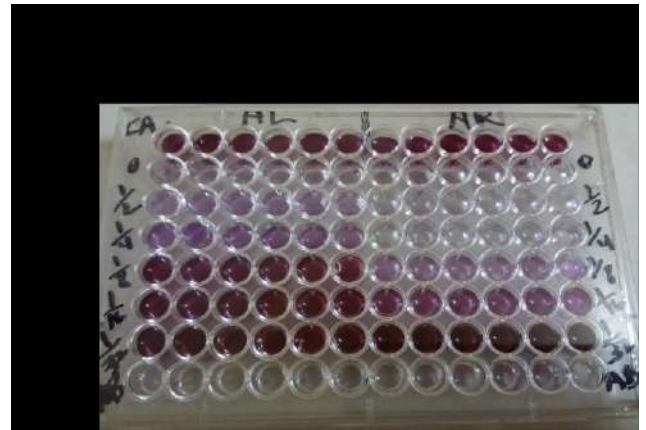


Figure 53 : Inhibition de la croissance de *Candida albicans* par différentes concentrations des extraits d'hexane d'*A. leucotrichus* et d'*A. radiata*.

AB : antibiotique

L'activité antimicrobienne de tous ces extraits a été démontrée. La comparaison entre les diamètres de la zone d'inhibition et les valeurs de CMI obtenues nous permet de suggérer que la taille de la zone d'inhibition ne reflète pas la réelle efficacité antibactérienne d'un composé (Cimanga *et al.*, 2002). Cependant, les valeurs de CMI élevées ne signifient pas que ces extraits sont inactifs parce que, selon Lewis et Ausubel (2006), une molécule isolée à partir des plantes est considérée comme antimicrobienne si elle inhibe la croissance des microorganismes pour des valeurs de CMI comprises entre 0.1 et 1 mg/ml. Pour les antibiotiques d'origine microbienne, les CMI qui sont comprises entre 0,01 à 10 µg/ml sont suffisantes pour engendrer une activité inhibitrice.

Les résultats obtenus par Njume *et al.* (2011) et Sharief Mohammad *et al.* (2017) ont montré que les extraits obtenus par les solvants organiques (méthanol, éthanol et acétone) ont une activité inhibitrice de la croissance microbienne plus importante que celle de l'infusion.

L'efficacité de l'extrait préparé avec l'hexane dans l'inhibition de la croissance des souches testées peut être due à la présence des terpénoïdes, des stéroïdes et des alcaloïdes ainsi que des flavonoïdes aglycones. Kunle *et al.* (2003) ont montré que l'extrait de l'hexane de *Lippia multiflora* a la meilleure activité inhibitrice de la croissance microbienne et que cet extrait est riche en terpénoïdes, notamment le carvacrol. Malgré le caractère hydrophile des

lipopolysaccharides (LPS) de la membrane externe des bactéries à Gram négatif rendant ainsi cette membrane imperméable aux molécules hydrophobes, les molécules apolaires présentes dans l'extrait de l'hexane ont la capacité à inhiber la croissance bactérienne mieux que celles polaires présentes dans les extraits aqueux. Celle-ci peut être due à la synergie établie entre les différentes molécules de cet extrait ce qui fait potentialiser leur action antibactérienne. Comme exemple de ces molécules, on cite la berbérine et la flavonoligane. La berbérine est un antimicrobien cationique hydrophobe ayant comme cible l'ADN (Amin *et al.*, 1969). Cette molécule est facilement extrudée par les pompes d'efflux membranaire des bactéries (moyen de résistance naturelle des bactéries Gram négatif). Pour augmenter l'action inhibitrice de la berbérine, les plantes synthétisent une autre molécule inhibitrice des pompes d'efflux NorA, il s'agit de la 5'-méthoxyhydnocarpine (Stermitz *et al.*, 2000).

Nous n'avons pas trouvé des études sur l'activité antimicrobienne des extraits aqueux d'*Amodaucus leucotrichus*. L'étude trouvée est celle effectuée sur l'activité antimicrobienne des huiles essentielles réalisée par Gherraf *et al.* (2013).

En ce qui concerne *Anvillea radiata*, Bammou *et al.* (2015) ont trouvé que l'extrait aqueux de la partie aérienne de cette espèce présente des valeurs de CMI comparables à nos résultats allant de 3,33 mg/ml à 6,66 mg/ml

D'après nos résultats, on déduit que la méthode de préparation de l'extrait, la polarité de solvant et l'espèce ont une influence sur la nature des molécules extraites et par conséquent sur leurs activités biologiques.

3.4. Etude toxicologique

3.4.1. Toxicité aiguë des extraits aqueux (décoction et infusion) d'*Amodaucus leucotrichus* et *Anvillea radiata* sur les souris

Les effets des traitements à base d'extraits aqueux d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* administrés aux souris par voie orale sont illustrés dans le tableau 32.

Tableau 32 : Effets des extraits aqueux d'*Amodaucus leucotrichus* et *Anvillea radiata* administrés par voie orale aux souris.

Espèce	Extrait	Dose de l'extrait (mg/kg)	Nombre des souris mortes/nombre total	Observations
Témoin	Eau physiologique	0	0/6	Pas de signes
<i>Amodaucus leucotrichus</i>	Décoction	2000	0/6	Pas de signes
		3000	0/6	Pas de signes
		4000	0/6	Pas de signes
		5000	0/6	Pas de signes
	Infusion	2000	0/6	Pas de signes
		3000	0/6	Pas de signes
		4000	0/6	Pas de signes
		5000	0/6	Pas de signes
<i>Anvillea radiata</i>	Décoction	2000	0/6	Pas de signes
		3000	0/6	Pas de signes
		4000	0/6	Somnolent avec durée de sommeil dépasse 18 heures
		5000	0/6	Somnolent avec durée de sommeil dépasse 23 heures
	Infusion	2000	0/6	Pas de signes
		3000	0/6	Pas de signes
		4000	0/6	Somnolent avec durée de sommeil dépasse 18 heures
		5000	0/6	Somnolent avec durée de sommeil dépasse 23 heures

Les extraits aqueux d'*Amodaucus leucotrichus* administrés par voie orale aux souris, à des concentrations très élevées, n'ont induit aucun signe d'intoxication. En plus, aucun cas de mortalité n'a été enregistré dans tous les groupes traités. Cependant, les extraits aqueux d'*Anvillea radiata* ont augmenté la durée de sommeil des souris de 18 à 23 heures à des concentrations de 3000 et 5000 mg/kg respectivement (Tableau 32). Environ 50% des animaux traités des groupes 16 et 20 somnolent après 6 heures d'administration de 4000 mg/kg d'extrait aqueux d'*Anvillea radiata*. On constate également une diminution de leur déambulation, mais leur respiration reste normale. Les autres individus traités sont hypo-actifs avec les yeux ouverts. On constate également que 100% des animaux des groupes 17 et 21 somnolent après de 4 h 15 à 4 h 37 min d'administration des extraits. Après une longue durée de sommeil, les souris se

réveillent sans signes anormaux. Après quelques minutes, tous les animaux ont repris leur habitude normale (Tableau 32).

Le traitement des souris par les extraits aqueux d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* n'ont pas induits des modifications significatives dans le profilé biochimique en comparaison avec le témoin (Tableau 33).

De légères modifications ont été relevées sur quelques paramètres biochimiques, entre autres la diminution des bilans glucidique et lipidique, alors que les bilans azoté et enzymatique restent plus ou moins constants.

Tableau 33 : Effet de l'administration orale des extraits aqueux d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* sur quelques paramètres biochimiques des souris.

Extrait	Paramètre	Témoin	2000 mg/kg	3000 mg/kg	4000 mg/kg	5000 mg/kg
Décoction d' <i>Amodaucus leucotrichus</i>	GLC (mg/dl)	107,33±9,68	102,86±10,23	99,57±9,06	100,61±8,87	93,78±7,56
	TRG (mg/dl)	58,33±2,89	54,47±2,66	56,04±2,85	56,67±3,54	58,33±3,28
	CHL (mg/dl)	126,67±10,88	122,83±9,09	123,71±11,18	119,29±9,47	126,31±10,09
	LDL (mg/dl)	45,16±3,28	47,87±3,59	45,73±4,04	44,13±3,37	46,83±3,79
	HDL (mg/dl)	70,98±6,36	70,72±5,29	70,85±6,93	71,05±5,33	70,47±4,98
	Urée (mg/dl)	51,89±4,02	50,63±3,87	51,33±4,58	51,78±3,22	50,64±4,11
	Créa (mg/dl)	0,76±0,04	0,75±0,05	0,76±0,04	0,75±0,05	0,74±0,06
	AST (U/I)	114,43±10,57	112,22±9,34	111,89±10,33	113,41±9,86	114,28±9,97
	ALT (U/I)	58,33±4,12	56,78±3,81	55,67±4,24	57,15±4,89	56,98±4,59
Infusion d' <i>Amodaucus leucotrichus</i>	GLC (mg/dl)	107,33±9,68	104,46±10,82	97,32±9,88	94,87±9,78	83,51±7,56
	TRG (mg/dl)	58,33±2,89	56,43±2,81	53,94±1,98	55,38±3,11	58,83±2,87
	CHL (mg/dl)	126,67±10,88	125,54±10,23	113,48±9,78	117,67±10,31	129,13±11,21
	LDL (mg/dl)	45,16±3,28	45,33±2,87	46,89±3,22	47,47±4,08	46,00±3,57
	HDL (mg/dl)	70,98±6,36	71,49±6,32	70,04±6,78	70,68±6,45	71,28±6,74
	Urée (mg/dl)	51,89±4,02	50,07±4,23	50,83±4,93	51,12±4,57	51,87±4,38
	Créa (mg/dl)	0,76±0,04	0,74±0,05	0,77±0,04	0,75±0,06	0,75±0,05
	AST (U/I)	114,43±10,57	116,53±10,06	112,89±9,89	115,33±10,21	114,59±10,27
	ALT (U/I)	58,33±4,12	55,43±4,67	58,33±5,03	56,87±4,74	57,33±5,28
Décoction d' <i>Anvillea radiata</i>	GLC (mg/dl)	107,33±9,68	95,47±9,33	101,11±10,02	99,35±9,63	88,73±7,33
	TRG (mg/dl)	58,33±2,89	58,17±3,81	54,94±4,08	57,33±4,11	56,58±3,89
	CHL (mg/dl)	126,67±10,88	124,27±9,48	128,67±10,88	125,03±10,89	126,01±11,51
	LDL (mg/dl)	45,16±3,28	45,86±4,03	45,11±3,85	46,67±4,04	46,27±3,63
	HDL (mg/dl)	70,98±6,36	70,33±6,33	69,87±5,81	70,68±6,59	70,82±6,21
	Urée (mg/dl)	51,89±4,02	50,33±4,67	51,77±5,19	50,59±4,89	51,73±5,11
	Créa (mg/dl)	0,76±0,04	0,73±0,05	0,77±0,04	0,76±0,06	0,76±0,07
	AST (U/I)	114,43±10,57	119,61±10,01	122,09±10,82	123,33±10,17	121,33±11,43
	ALT (U/I)	58,33±4,12	59,93±4,22	58,81±5,10	57,26±4,95	59,73±5,33

La suite du tableau 33

Infusion d' <i>Anvillea radiata</i>	GLC (mg/dl)	107,33±9,68	100,67±9,89	104,29±10,12	96,96±9,56	90,08±8,89
	TRG (mg/dl)	58,33±2,89	56,51±3,79	57,77±4,67	55,91±3,88	57,83±4,08
	CHL (mg/dl)	126,67±10,88	131,11±10,10	134,38±12,33	135,29±10,89	135,71±12,18
	LDL (mg/dl)	45,16±3,28	46,31±4,33	47,27±3,85	45,89±3,93	46,53±4,37
	HDL (mg/dl)	70,98±6,36	70,02±5,88	71,35±6,87	70,33±6,67	71,22±5,84
	Urée (mg/dl)	51,89±4,02	51,37±4,78	51,79±4,03	50,21±4,48	51,29±4,56
	Créa (mg/dl)	0,76±0,04	0,75±0,06	0,74±0,07	0,76±0,06	0,75±0,07
	AST (U/I)	114,43±10,57	112,67±10,08	113,55±10,27	113,83±10,11	111,94±10,33
	ALT (U/I)	58,33±4,12	57,33±4,78	56,81±5,18	57,38±5,28	56,06±5,10

L'administration des extraits aqueux d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* à différentes doses ne causent aucun signe clinique de toxicité. Les paramètres biochimiques étudiés tels que le glucose, les triglycérides, le cholestérol, les aminotransférases (ALT et AST), l'urée et la créatinine sont des bons indicateurs du fonctionnement du cœur, du foie et des reins (Munda, 2007 ; Grenier-Michaud *et al.*, 2011). Les taux de ces paramètres n'étant pas modifiés par rapport au témoin prouvent que ces extraits ne sont pas toxiques.

La non toxicité des taxons étudiés peut être liée à l'absence ou à la faible concentration des molécules connues par leur toxicité dans les familles des Apiaceae et Asteraceae telles que les alcaloïdes (coniine et lycopsamine) (Erenler *et al.*, 2011 ; Bosi *et al.*, 2013), les flavonoïdes (lutéoline-7-O-glucoside et quercétine-3-O-glucoside) (Akroum *et al.*, 2009) et les terpénoïdes (fenchone, cardenolides) (Teuscher *et al.*, 2005 ; Agarwal *et al.*, 2011).

La somnolence induite par des doses élevées d'*Anvillea radiata* nous permet de déduire que cette espèce présente un effet sédatif, qui peut être dû à l'action des alcaloïdes (cyclopeptides), des flavonoïdes (apigénine) ou des terpénoïdes (Neoisopulegol et (+)-p-menth-1-en-9-ol) sur les récepteurs de GABA_A (Acide γ -Amino-Butyrique) ou sur le site de GABA_A-Benzodiazepine au niveau du système nerveux central (El-Seedi *et al.*, 2006 ; de Sousa *et al.*, 2007 ; Jäger et Saaby 2011 ; Oloruntob *et al.*, 2014). La toxicité de cette espèce n'a pas été signalée et sa propriété sédatif n'est pas mentionnée dans la littérature. Par ailleurs, l'effet sédatif d'*Anvillea radiata* a été mentionné par certains patients questionnés lors de la réalisation de l'enquête ethnopharmacologique sur les plantes hypoglycémiantes dans la région de Ouargla.

Les fortes doses d'extraits de plantes appliquées aux souris se sont révélées non toxiques, malgré que l'OECD les classe dans la catégorie 5, une catégorie considérée très toxique (OECD, 2001 ; UNECE, 2011).

3.4.2. Toxicité subchronique

Durant les 28 jours de traitement avec les différentes doses (100, 400, 700, 1000 et 1500 mg/kg) des extraits aqueux d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata*, aucune mortalité ni signes d'intoxication n'ont été observés.

L'effet de l'administration orale des extraits aqueux d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* sur les poids des souris durant les 28 jours est présenté dans les figures 54, 55, 56 et 57.

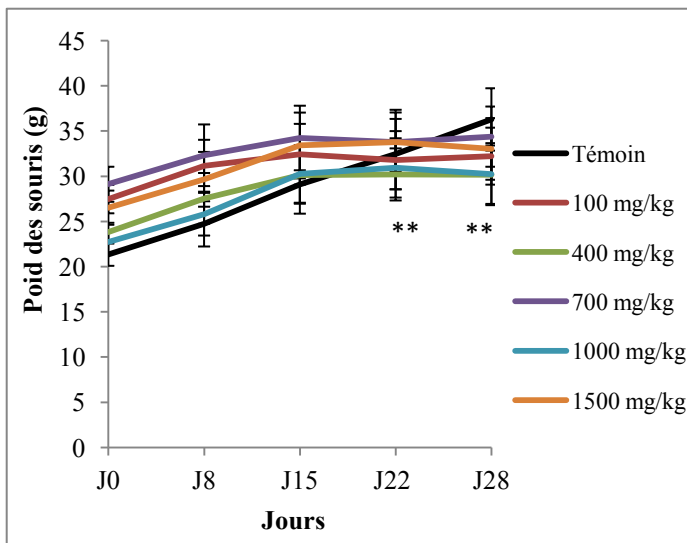


Figure 54 : Effet de traitement subchronique par l'extrait de la décoction d'*Amodaucus leucotrichus* sur le poids des souris. ** : $P < 0,01$

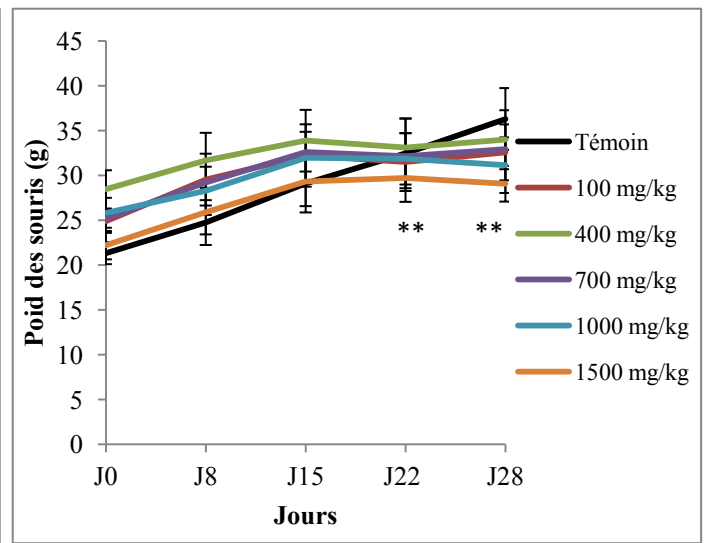


Figure 55 : Effet de traitement subchronique par l'extrait de l'infusion d'*Amodaucus leucotrichus* sur le poids des souris. ** : $P < 0,01$

Durant les deux premières semaines, le poids des souris traitées par les différentes concentrations (100, 400, 700, 1000 et 1500 mg/kg) des extraits aqueux (décoction et infusion) d'*Amodaucus leucotrichus* augmente progressivement en fonction du temps en comparaison avec ceux des témoins. Après ces quinze jours d'exposition aux doses répétées des extraits d'*Amodaucus leucotrichus*, il n'y a pas de différences significatives enregistrées entre les groupes traités et le groupe témoin ($P > 0,05$). Du 15^{ème} jour jusqu'au 28^{ème} jour, nous constatons que les poids des souris des groupes traités par les extraits aqueux d'*Amodaucus leucotrichus* restent stables ($P < 0,01$) (Fig. 54 et Fig. 55).

Les figures 56 et 57 montrent que les animaux des lots témoin et traités avec différentes concentrations (100, 400, 700, 1000 et 1500 mg/kg) des extraits aqueux (décoction et infusion) d'*Anvillea radiata* présentent une augmentation constante du poids corporel durant les deux premières semaines de traitement. Cependant, aucune différence significative n'est enregistrée dans le gain du poids corporel des souris pendant cette période ($P > 0,05$).

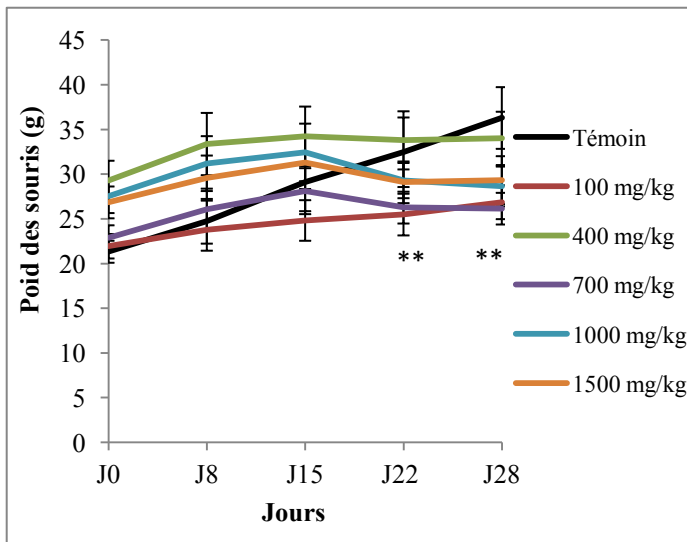


Figure 56 : Effet de traitement subchronique par l'extrait de la décoction d'*Anvillea radiata* sur le poids des souris. **: $P < 0,01$.

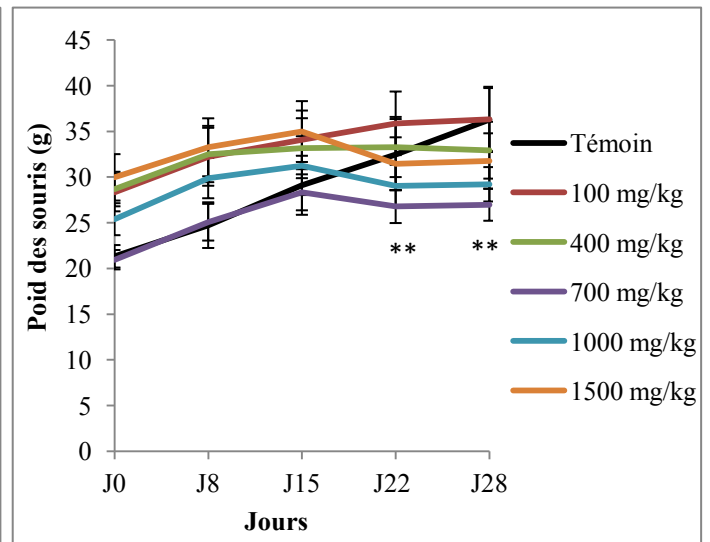


Figure 57 : Effet de traitement subchronique par l'extrait de l'infusion d'*Anvillea radiata* sur le poids des souris. **: $P < 0,01$.

Pendant la troisième semaine de traitement, une diminution du poids corporel est constatée pour les souris des groupes traités avec les doses 400, 700, 1000 et 1500 mg/kg en comparaison avec le groupe témoin. La dernière semaine est caractérisée par la stabilité du poids corporel des souris de ces groupes (400, 700, 1000 et 1500 mg/kg). Il y a des différences hautement significatives ($P < 0,01$) entre les groupes traités et le groupe témoin, mais les différences enregistrées entre les groupes traités ne sont pas significatives ($P > 0,05$). Les souris du groupe traité avec une concentration de 100 mg/kg des extraits aqueux d'*Anvillea radiata* sont caractérisées par une augmentation du poids corporel durant les quatre semaines de traitement comparable à celle du lot témoin (Fig. 56 et Fig. 57).

Le tableau 34 montre que l'administration des extraits aqueux (décoction et infusion) d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* pendant quatre semaines aux souris fait diminuer significativement les taux du glucose, de cholestérol, des triglycérides, de LDL et des enzymes hépatiques (AST et ALT) surtout chez les souris des groupes traités avec des doses élevées de ces extraits (700, 1000 et 1500 mg/kg) en comparaison avec le témoin. Cependant, ces extraits ne provoquent pas de changements significatifs dans les taux de l'urée et de la créatinine. Il est à noter aussi que le taux de HDL augmente significativement en particulier chez les animaux traités avec des doses élevées des différents extraits (1000 et 1500 mg/kg).

Tableau 34 : Effet de l'administration orale des extraits aqueux d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* sur quelques paramètres biochimiques des souris.

Extrait	Paramètre	Témoin	100 mg/kg	400 mg/kg	700 mg/kg	1000 mg/kg	1500 mg/kg
Décoction d' <i>Amodaucus leucotrichus</i>	GLC (mg/dl)	107,33±10,33	102,86±9,87	94,44±9,67 ^B	91,61±7,55 ^B	73,78±6,77 ^C	54,48±5,23 ^C
	TRG (mg/dl)	58,33±3,27	54,47±2,59 ^A	50,04±2,77 ^B	47,87±2,83 ^C	43,33±2,17 ^C	39,92±1,81 ^C
	CHL (mg/dl)	137,77±8,45	112,33±9,17 ^A	100,77±8,13 ^B	90,24±8,47 ^B	82,33±7,09 ^C	77,65±6,72 ^C
	LDL (mg/dl)	45,16±1,88	48,67±2,28	45,33±1,94	40,45±2,65 ^A	37,31±1,78 ^A	35,25±2,92 ^B
	HDL (mg/dl)	70,68±3,57	68,33±4,53	73,38±2,87	73,07±3,87	74,97±5,23 ^A	76,51±5,95 ^A
	Urée (mg/dl)	51,43±3,12	50,04±4,37	52,29±4,67	51,78±3,83	52,64±3,28	50,91±4,22
	Créa (mg/dl)	0,76±0,05	0,74±0,06	0,76±0,04	0,75±0,05	0,74±0,07	0,75±0,06
	AST (U/I)	128,38±12,03	125,28±10,56	121,28±9,67 ^A	118,89±11,39 ^A	115,91±10,07 ^A	112,43±10,64 ^B
	ALT (U/I)	62,65±4,59	59,83±5,37	57,71±4,92 ^A	55,97±5,33 ^A	54,49±5,12 ^B	51,24±4,89 ^B
Infusion d' <i>Amodaucus leucotrichus</i>	GLC (mg/dl)	103,14±9,38	98,67±9,59	90,57±9,01 ^A	81,33±8,29 ^B	64,43±6,37 ^C	52,01±4,89 ^C
	TRG (mg/dl)	65,71±5,44	62,68±5,88	55,92±4,39 ^A	49,90±4,33 ^B	42,47±3,87 ^B	37,56±2,94 ^B
	CHL (mg/dl)	129,98±4,45	110,10±9,39 ^A	101,19±8,82 ^A	92,62±7,88 ^C	86,67±7,23 ^C	80,04±7,87 ^C
	LDL (mg/dl)	50,04±4,56	51,11±4,98	44,28±3,49 ^B	39,44±2,64 ^B	36,67±3,14 ^C	35,58±3,29 ^C
	HDL (mg/dl)	72,67±6,33	70,03±7,07	72,89±7,21	71,94±6,76	75,18±6,93 ^A	77,81±7,33 ^A
	Urée (mg/dl)	52,67±4,29	51,51±5,09	52,44±4,92	51,03±4,58	51,83±5,14	52,73±4,89
	Créa (mg/dl)	0,74±0,07	0,75±0,05	0,75±0,06	0,76±0,06	0,75±0,06	0,76±0,07
	AST (U/I)	132,56±11,87	126,33±11,11 ^A	119,77±10,85 ^A	115,81±10,18 ^A	111,01±9,32 ^B	110,27±10,19 ^B
	ALT (U/I)	65,65±5,33	60,78±5,67	56,85±5,07 ^A	52,36±5,18 ^A	50,76±4,87 ^A	50,04±4,33 ^B
Décoction d' <i>Anvillea radiata</i>	GLC (mg/dl)	110,00±9,81	104,56±10,25	95,03±8,89 ^B	84,18±8,52 ^B	70,29±7,10 ^C	63,33±6,14 ^C
	TRG (mg/dl)	69,26±5,98	67,77±6,63	58,88±4,87 ^B	51,11±5,09 ^C	42,61±3,93 ^C	38,89±3,22 ^C
	CHL (mg/dl)	130,08±9,33	128,98±10,27	121,10±10,18 ^B	100,01±8,88 ^C	87,77±8,65 ^C	78,78±7,67 ^C
	LDL (mg/dl)	52,22±4,67	49,98±4,58	46,69±3,99 ^A	41,33±4,01 ^B	38,03±3,47 ^B	34,67±3,38 ^B
	HDL (mg/dl)	67,78±6,33	68,91±6,59	70,78±6,64 ^A	74,57±7,29 ^B	78,83±7,44 ^B	79,67±7,33 ^A
	Urée (mg/dl)	49,81±3,79	50,67±4,83	51,93±5,06	52,31±5,10	52,08±4,89	50,12±4,83
	Créa (mg/dl)	0,73±0,06	0,73±0,08	0,75±0,06	0,76±0,07	0,75±0,06	0,73±0,05
	AST (U/I)	138,58±12,92	127,78±12,31 ^A	116,67±10,93 ^A	110,33±10,47 ^A	112,01±9,72 ^B	112,78±10,69 ^B
	ALT (U/I)	67,13±6,84	62,03±5,75	54,92±5,56 ^A	50,22±5,39 ^A	48,81±4,61 ^A	48,92±5,17 ^A

La suite du Tableau 34

Infusion d' <i>Anvillea radiata</i>	GLC (mg/dl)	107,33±10,33	103,58±10,21 ^{NS}	95,49±9,32 ^B	86,33±8,27 ^C	71,61±8,13 ^C	57,93±6,04 ^C
	TRG (mg/dl)	58,33±3,27	59,91±5,79 ^{NS}	53,65±4,83 ^A	48,88±5,18 ^B	40,08±4,33 ^C	38,24±3,84 ^C
	CHL (mg/dl)	137,77±8,45	122,33±12,71 ^A	113,77±10,01 ^B	98,24±9,23 ^C	89,33±9,01 ^C	79,28±8,18 ^C
	LDL (mg/dl)	45,16±1,88	48,67±2,28 ^{NS}	45,33±1,94 ^{NS}	42,59±1,73 ^{NS}	40,83±1,89 ^A	37,25±1,69 ^B
	HDL (mg/dl)	70,68±3,57	70,87±2,93	71,38±2,87	73,83±3,16	74,77±3,61	75,97±3,57
	Urée (mg/dl)	51,43±3,12	51,11±4,87	51,82±5,19	52,22±5,17	53,33±4,94	50,16±5,21
	Créa (mg/dl)	0,76±0,05	0,76±0,07	0,75±0,06	0,74±0,07	0,73±0,07	0,76±0,08
	AST (U/I)	128,38±12,03	131,12±12,61 ^A	125,56±11,89 ^A	117,77±11,93 ^A	110,41±10,11 ^B	112,83±11,67 ^B
	ALT (U/I)	62,65±4,59	66,67±6,86 ^A	61,03±5,87 ^A	56,67±6,04 ^A	52,23±5,33 ^B	52,85±5,47 ^B

L'examen histopathologique du cœur, du foie, des reins et de l'estomac montre qu'il n'y a pas de lésions ou des changements pathologiques attribués au traitement avec les extraits aqueux d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* (Photos 6-21).

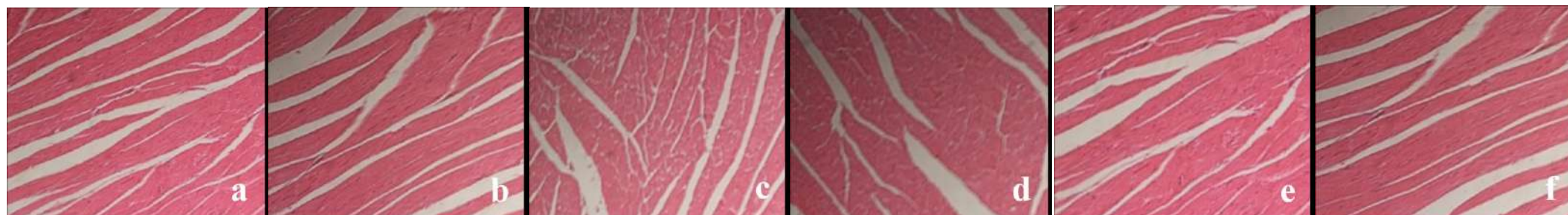


Photo 6 : Micrographie du cœur des souris traités avec différentes doses de la décoction d'*Amodaucus leucotrichus* (x400).

a : groupe témoin ; **b :** groupe traité avec 100 mg/kg ; **c :** groupe traité avec 400 mg/kg ; **d :** groupe traité avec 700 mg/kg ; **e :** groupe traité avec 1000 mg/kg ; **f :** groupe traité avec 1500 mg/kg.

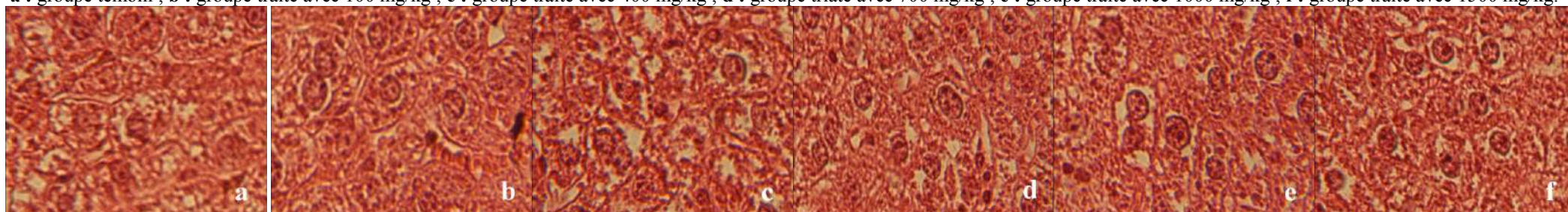


Photo 7 : Micrographie du foie des souris traités avec différentes doses de la décoction d'*Amodaucus leucotrichus* (x400).

a : groupe témoin ; **b :** groupe traité avec 100 mg/kg ; **c :** groupe traité avec 400 mg/kg ; **d :** groupe traité avec 700 mg/kg ; **e :** groupe traité avec 1000 mg/kg ; **f :** groupe traité avec 1500 mg/kg.

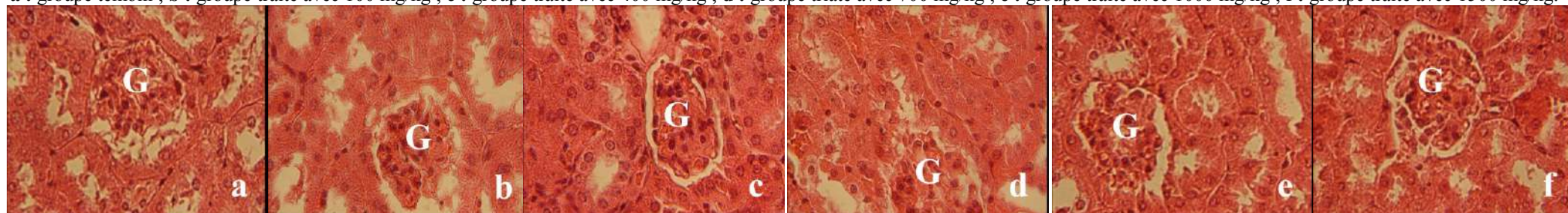


Photo 8 : Micrographie du rein des souris traités avec différentes doses de la décoction d'*Amodaucus leucotrichus* (x400).

a : groupe témoin ; **b :** groupe traité avec 100 mg/kg ; **c :** groupe traité avec 400 mg/kg ; **d :** groupe traité avec 700 mg/kg ; **e :** groupe traité avec 1000 mg/kg ; **f :** groupe traité avec 1500 mg/kg ; **G :** glomérole.

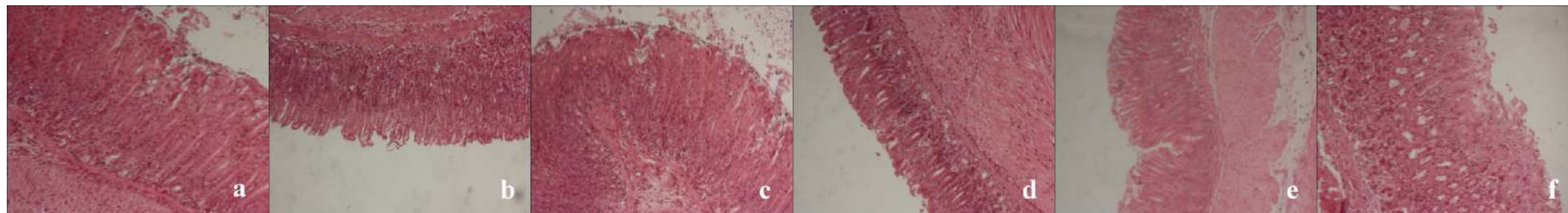


Photo 9 : Micrographie de l'estomac des souris traités avec différentes doses de la décoction d'*Amodaucus leucotrichus* (X400).

a : groupe témoin ; **b :** groupe traité avec 100 mg/kg ; **c :** groupe traité avec 400 mg/kg ; **d :** groupe traité avec 700 mg/kg ; **e :** groupe traité avec 1000 mg/kg ; **f :** groupe traité avec 1500 mg/kg.

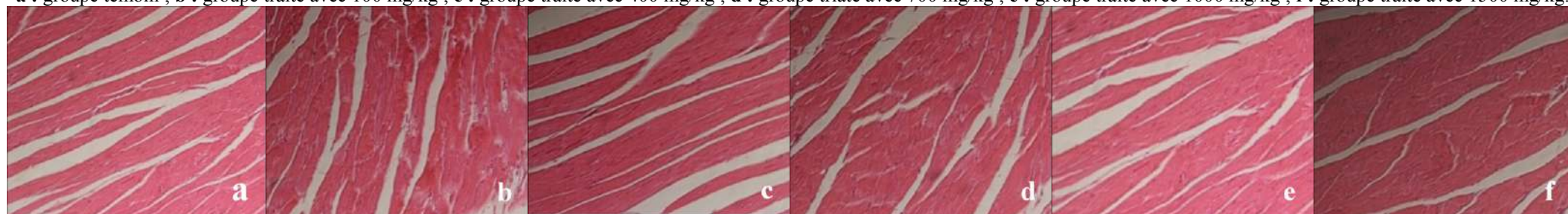


Photo 10 : Micrographie du cœur des souris traités avec différentes doses de l'infusion d'*Amodaucus leucotrichus* (x400).

a : groupe témoin ; **b :** groupe traité avec 100 mg/kg ; **c :** groupe traité avec 400 mg/kg ; **d :** groupe traité avec 700 mg/kg ; **e :** groupe traité avec 1000 mg/kg ; **f :** groupe traité avec 1500 mg/kg.

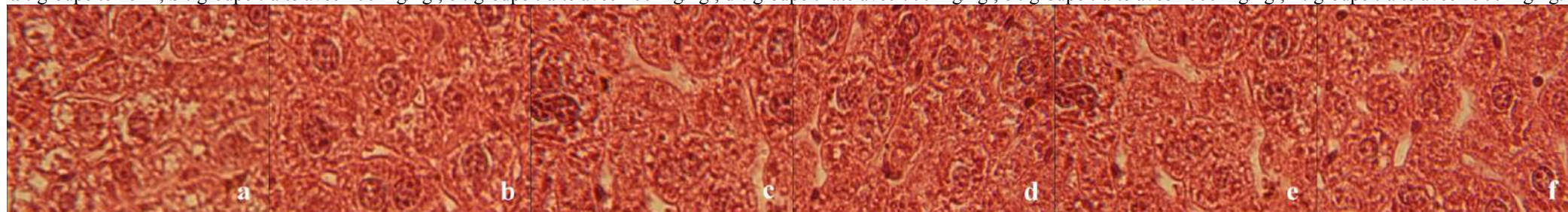


Photo 11 : Micrographie du foie des souris traités avec différentes doses de l'infusion d'*Amodaucus leucotrichus* (x400).

a : groupe témoin ; **b :** groupe traité avec 100 mg/kg ; **c :** groupe traité avec 400 mg/kg ; **d :** groupe traité avec 700 mg/kg ; **e :** groupe traité avec 1000 mg/kg ; **f :** groupe traité avec 1500 mg/kg.

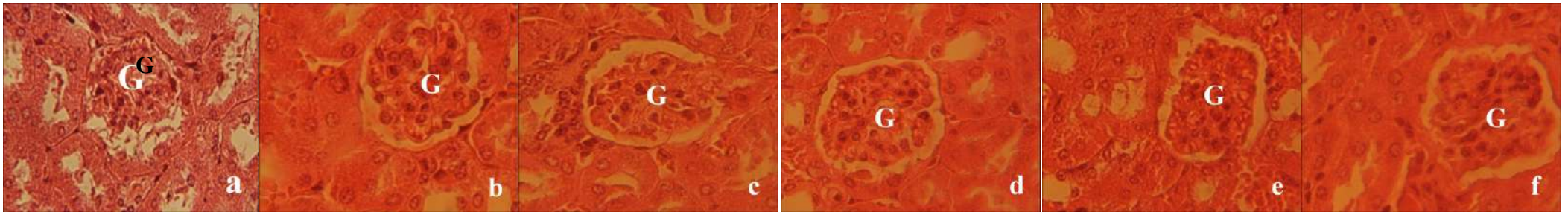


Photo 12: Micrographie du rein des souris traités avec différentes doses de l'infusion d'*Amodaucus leucotrichus* (x400).

a : groupe témoin ; **b :** groupe traité avec 100 mg/kg ; **c :** groupe traité avec 400 mg/kg ; **d :** groupe traité avec 700 mg/kg ; **e :** groupe traité avec 1000 mg/kg ; **f :** groupe traité avec 1500 mg/kg ; **G :** glomérole.

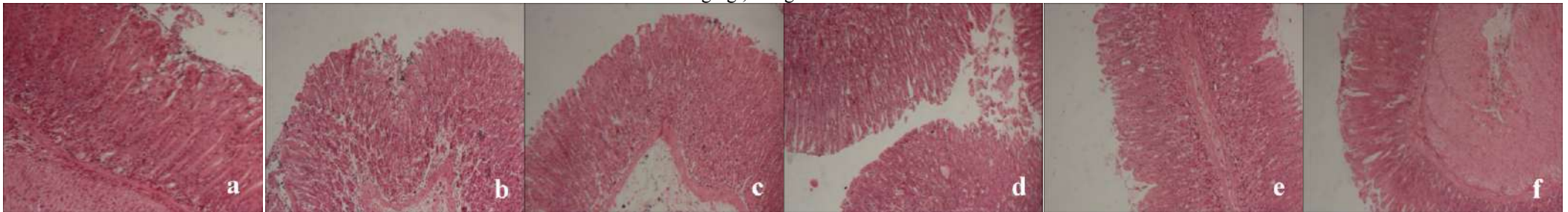


Photo 13: Micrographie de l'estomac des souris traités avec différentes doses de l'infusion d'*Amodaucus leucotrichus* (x400).

a : groupe témoin ; **b :** groupe traité avec 100 mg/kg ; **c :** groupe traité avec 400 mg/kg ; **d :** groupe traité avec 700 mg/kg ; **e :** groupe traité avec 1000 mg/kg ; **f :** groupe traité avec 1500 mg/kg.

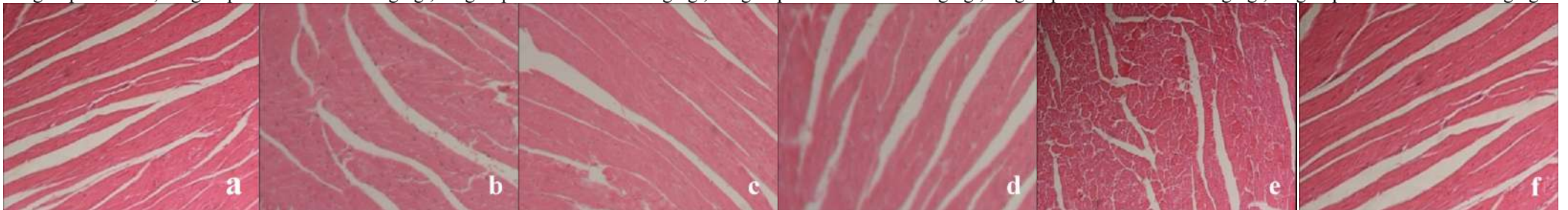


Photo 14: Micrographie du cœur des souris traités avec différentes doses de la décoction d'*Anvillea radiata* (x400).

a : groupe témoin ; **b :** groupe traité avec 100 mg/kg ; **c :** groupe traité avec 400 mg/kg ; **d :** groupe traité avec 700 mg/kg ; **e :** groupe traité avec 1000 mg/kg ; **f :** groupe traité avec 1500 mg/kg.

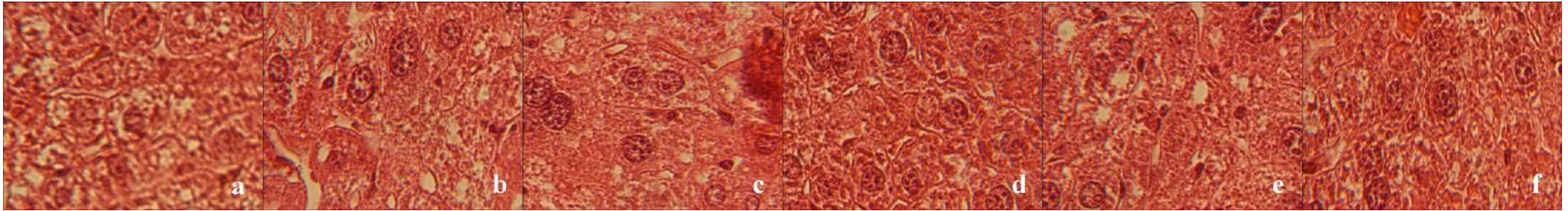


Photo 15 : Micrographie du foie des souris traitées avec différentes doses de la décoction d'*Anvillea radiata* (x400).

a : groupe témoin ; **b :** groupe traité avec 100 mg/kg ; **c :** groupe traité avec 400 mg/kg ; **d :** groupe traité avec 700 mg/kg ; **e :** groupe traité avec 1000 mg/kg ; **f :** groupe traité avec 1500 mg/kg.

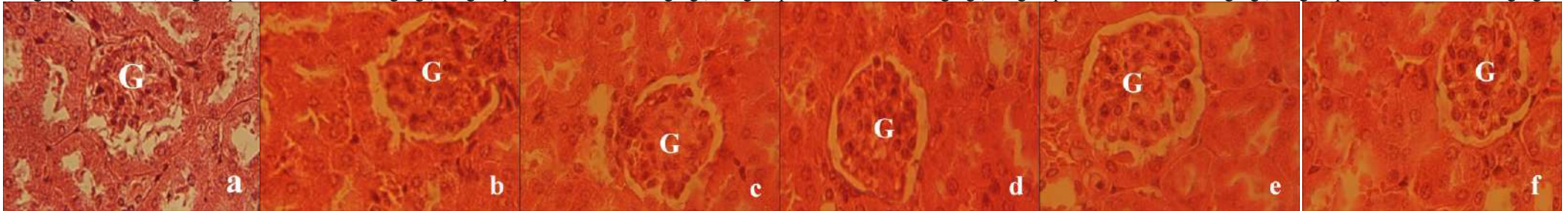


Photo 16 : Micrographie du rein des souris traitées avec différentes doses de la décoction d'*Anvillea radiata* (x400).

a : groupe témoin ; **b :** groupe traité avec 100 mg/kg ; **c :** groupe traité avec 400 mg/kg ; **d :** groupe traité avec 700 mg/kg ; **e :** groupe traité avec 1000 mg/kg ; **f :** groupe traité avec 1500 mg/kg ; **G :** glomérule.

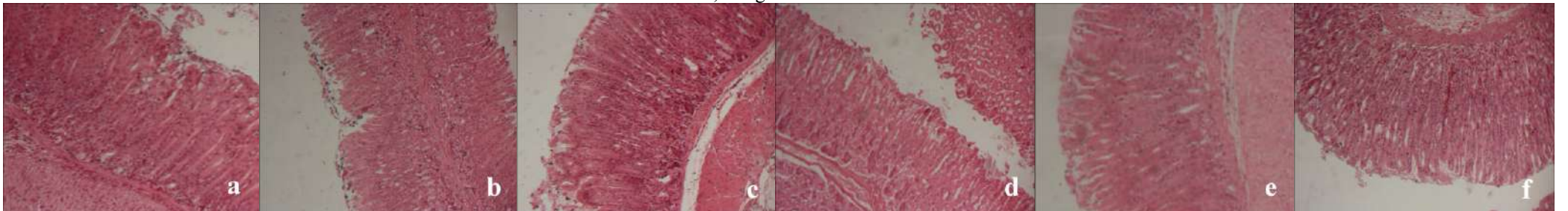


Photo 17 : Micrographie de l'estomac des souris traitées avec différentes doses de la décoction d'*Anvillea radiata* (x400).

a : groupe témoin ; **b :** groupe traité avec 100 mg/kg ; **c :** groupe traité avec 400 mg/kg ; **d :** groupe traité avec 700 mg/kg ; **e :** groupe traité avec 1000 mg/kg ; **f :** groupe traité avec 1500 mg/kg.

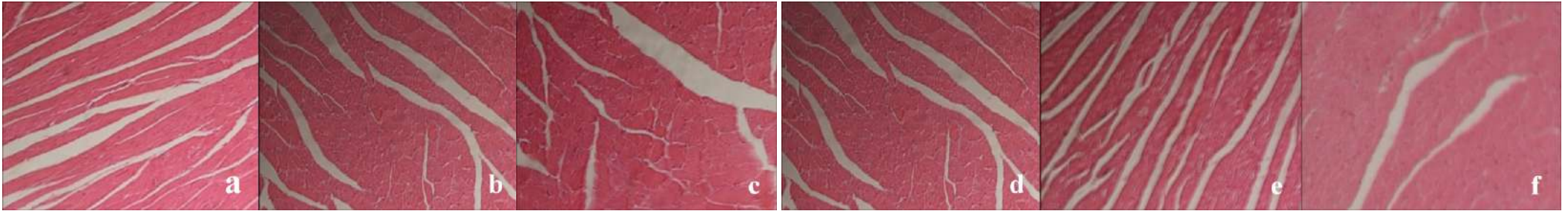


Photo 18 : Micrographie du cœur des souris traitées avec différentes doses de l'infusion d'*Anvillea radiata* (x400).

a : groupe témoin ; **b :** groupe traité avec 100 mg/kg ; **c :** groupe traité avec 400 mg/kg ; **d :** groupe traité avec 700 mg/kg ; **e :** groupe traité avec 1000 mg/kg ; **f :** groupe traité avec 1500 mg/kg.

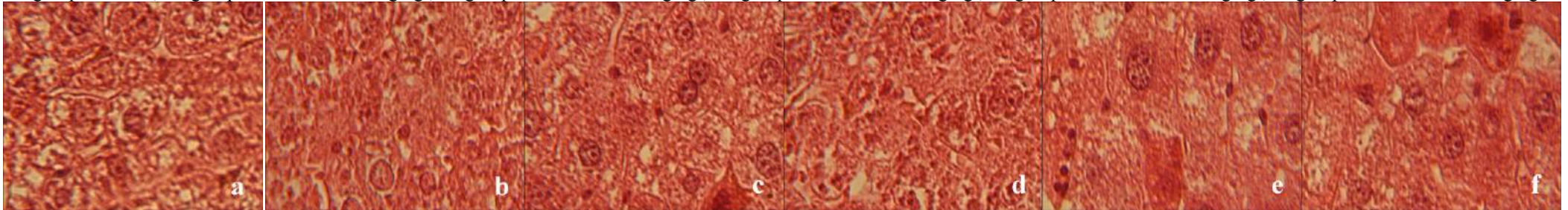


Photo 19 : Micrographie du foie des souris traitées avec différentes doses de l'infusion d'*Anvillea radiata* (x400).

a : groupe témoin ; **b :** groupe traité avec 100 mg/kg ; **c :** groupe traité avec 400 mg/kg ; **d :** groupe traité avec 700 mg/kg ; **e :** groupe traité avec 1000 mg/kg ; **f :** groupe traité avec 1500 mg/kg.

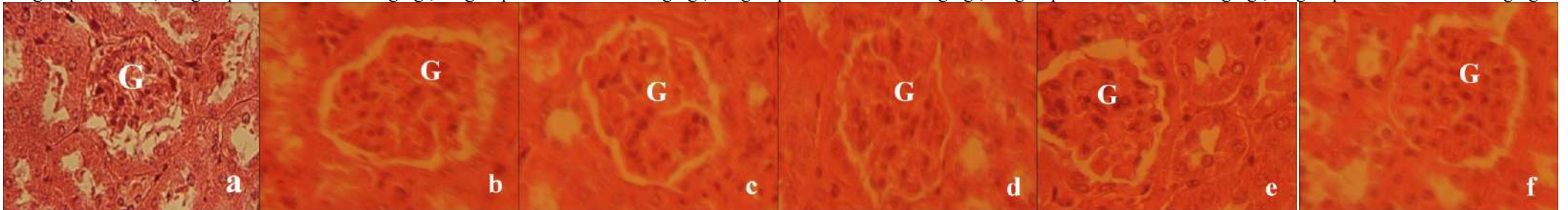


Photo 20 : Micrographie du rein des souris traitées avec différentes doses de l'infusion d'*Anvillea radiata* (x400).

a : groupe témoin ; **b :** groupe traité avec 100 mg/kg ; **c :** groupe traité avec 400 mg/kg ; **d :** groupe traité avec 700 mg/kg ; **e :** groupe traité avec 1000 mg/kg ; **f :** groupe traité avec 1500 mg/kg ; **G :** glomérule.

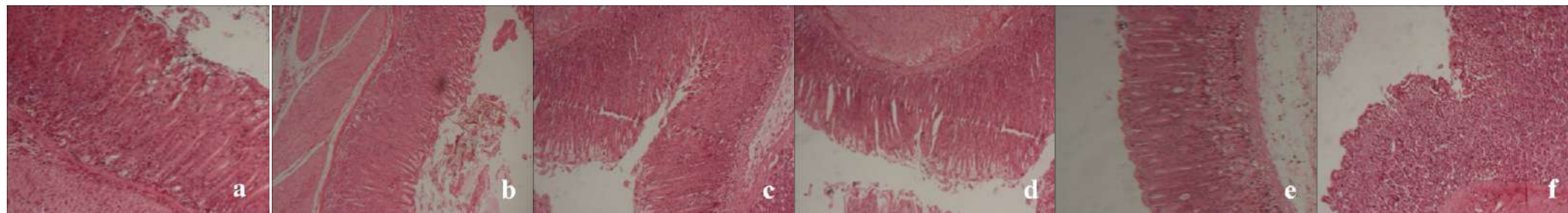


Photo 21 : Micrographie l'estomac des souris traités avec différentes doses de l'infusion d'*Anvillea radiata* (x400).

a : groupe témoin ; **b** : groupe traité avec 100 mg/kg ; **c** : groupe traité avec 400 mg/kg ; **d** : groupe traité avec 700 mg/kg ; **e** : groupe traité avec 1000 mg/kg ; **f** : groupe traité avec 1500 mg/kg.

Les résultats obtenus montrent que l'administration des extraits aqueux d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* ne conduit pas à la mortalité des souris ou à l'apparition des signes de toxicité. L'augmentation, la diminution puis la stabilité du poids des souris traitées avec des doses élevées des extraits aqueux d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* ne sont pas dues à la suppression de l'appétit des animaux car la prise de nourriture est normale, mais elles semblent être dues à la présence des molécules qui ont des effets sur les différentes voies métaboliques chez les souris, en particulier au niveau des tissus adipeux. Il est confirmé que le tissu adipeux viscérale est fortement corrélé avec le poids corporel total et l'adiposité de l'animal (Kuda *et al.*, 2004). Ces résultats nous permettent de suggérer que cette espèce a un effet antiobésité. Cet effet est probablement dû à l'inhibition de la synthèse et l'accumulation des acides gras et des triglycérides dans les tissus adipeux ou à la présence des fibres dans les extraits aqueux de ces deux espèces, ce qui permet la perte fécale d'énergie (Lee *et al.*, 2011 ; Tian *et al.*, 2011).

La diminution des taux de glucose, de cholestérol, des triglycérides et de LDL montre que les extraits aqueux de ces deux espèces ont des effets hypoglycémiant et hypolipidémiant.

Les transaminases (AST et ALT) sont des marqueurs des lésions hépatique et cardiaque (Atsamo *et al.*, 2011). La diminution des taux de ces enzymes en fonction de la concentration des différents extraits aqueux peut indiquer que les extraits aqueux d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* ont des effets hépato-protecteurs. Cette hypothèse est confirmée par l'analyse histopathologique du foie qui montre qu'il n'y a pas d'altérations dans la structure du foie des souris traitées avec différents concentrations des extraits aqueux de ces deux espèces. Comme il n'y a pas d'études toxicologiques de ces deux espèces, cette hypothèse reste à confirmer.

Les fonctions rénales des animaux, évaluées par le dosage de l'urée et la créatinine dans le sang, ne semblent pas affectées par les différents traitements, suggérant ainsi que les fonctions des reins ne sont pas altérées, ce qui est confirmé par l'analyse histologique qui montre qu'il n'y a pas de lésions au niveau des glomérules.

Ces résultats prouvent que ces deux espèces ne sont pas toxiques même à des doses très élevées suggérant ainsi que ces espèces peuvent être utilisés sans risques pour des fins thérapeutiques chez l'être humain.

3.4.3. Activité hémolytique

L'hémolyse des globules rouges humains induit par les extraits aqueux (décoction et infusion) d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* est évaluée en mesurant la libération de l'hémoglobine à partir des globules rouges à 540 nm. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 35.

Tableau 35 : Pourcentage de l'hémolyse des globules rouges humains par les extraits aqueux d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata*.

Espèce	Ecotype	C (µg/ml)	100	250	500	1000	2500	5000	10000
		Extrait							
<i>Amodaucus leucotrichus</i>	ALECo1	DC	0,00	0,00	0,00	0,45±0,04	1,08±0,09	2,85±0,19	3,49±0,41
		IF	0,00	0,00	0,00	0,56±0,04	1,31±0,12	3,17±0,23	3,78±0,52
	ALECo2	DC	0,00	0,00	0,00	0,57±0,04	1,21±0,07	2,98±0,22	3,63±0,41
		IF	0,00	0,00	0,00	0,78±0,05	1,56±0,12	3,37±0,31	4,04±0,55
	ALECo3	DC	0,00	0,00	0,00	0,49±0,03	1,16±0,09	2,79±0,24	3,55±0,40
		IF	0,00	0,00	0,00	0,68±0,04	1,48±0,09	3,24±0,29	3,97±0,44
<i>Anvillea radiata</i>	ARECo1'	DC	0,00	0,00	0,00	0,00	0,37±0,01	1,56±0,28	3,78±0,39
		IF	0,00	0,00	0,00	0,00	0,41±0,02	1,83±0,23	3,12±0,43
	ARECo2'	DC	0,00	0,00	0,00	0,00	0,31±0,02	1,77±0,27	3,51±0,37
		IF	0,00	0,00	0,00	0,00	0,36±0,01	1,55±0,31	3,04±0,42
	ARECo3'	DC	0,00	0,00	0,00	0,00	0,45±0,02	1,89±0,26	3,00±0,36
		IF	0,00	0,00	0,00	0,00	0,58±0,03	1,01±0,38	3,25±0,42

Ce test est utile pour déterminer si l'activité cytotoxique est liée à un dommage direct sur la membrane ou non. Les résultats obtenus montrent que presque tous les extraits aqueux ont des taux hémolytiques négligeables. En effet, nous constatons que les extraits aqueux d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* ne présentent pas d'activité hémolytique à des concentrations ≤ 500 µg/ml. Pour une concentration égale à 1000 µg/ml, les extraits aqueux d'*Amodaucus leucotrichus* ont un taux d'hémolyse inférieur à 1%, alors que les extraits aqueux d'*Anvillea radiata* n'ont pas une activité hémolytique à cette concentration. De 2500 à 10000 µg/ml, l'activité hémolytique augmente mais reste faible (<5%) pour les extraits aqueux des deux espèces étudiées (Tableau 35).

Les globules rouges ont été utilisés comme modèle cellulaire pour évaluer la cytotoxicité des différentes molécules en particulier celles isolées à partir plantes médicinales afin de déterminer la non toxicité de ces plantes (Pagano et Faggio, 2015). Plusieurs composés organiques (naturel et synthétique) sont capables de déstabiliser la membrane des globules rouges et conduit à leur lyse. Des peptides riches en cystéine (Thionines) (Tailor *et al.*, 1997 ; Tam *et al.*, 2015) et des saponines isolés à partir des plantes ainsi que des β -peptides et des cyclolipopeptides de synthèse ont des activités biologiques très intéressantes (Arvidsson *et al.*, 2005 ; Vilà *et al.*, 2016) mais ils ont aussi un pouvoir hémolytique remarquable.

Les saponines, qui sont des stéroïdes ou triterpénoïdes glycosylés, sont parmi les molécules d'origine végétale les plus connues par leur caractère hémolytique. Ce caractère est étroitement lié à la propriété amphiphile de ces molécules due à la présence de la fraction glucidique. En effet, Voutquenne *et al.* (2002) ont montré que non seulement le nombre des unités d'ose et/ou dérivés d'ose qui ont une influence sur la capacité hémolytique des saponines mais aussi la position de liaison de ces unités avec les saponines.

Le mécanisme d'action des saponines n'est pas bien décrit dans la littérature. L'activité hémolytique des saponines est considérée comme le résultat de l'affinité de la fraction aglycone de ces molécules aux stérols membranaires, en particulier le cholestérol en formant un complexe insolubles (des micelles saponines-cholestérol), ce qui conduit à la déstabilisation de la bicouche lipidique avec formation des pores permanente dans la membrane, et par conséquent à la lyse cellulaire (Francis *et al.*, 2002). Les saponines ont aussi affecté l'interaction entre les protéines transmembranaires et le cytosquelette (Baumann *et al.*, 2000).

Malgré la présence des saponines dans les extraits aqueux des espèces étudiées, mais nous constatons que ces extraits ne sont pas toxiques. L'absence de l'activité hémolytique de ces extraits peut être justifiée par le fait que les saponines ne sont pas glycosylés ou peut être le nombre des unités de sucre et à la position de la glycosylation (Lacaille-Dubois et Wagner, 1996 ; Voutquenne *et al.*, 2002). Aussi, la nature complexe des extraits semble avoir un effet sur le mélange réactionnel et rend difficile l'explication définitive de ces observations.

Autian (1975) a signalé qu'une hémolyse <5% rend les biomatériaux autorisés et sans danger en clinique. Pour cela, nous pouvons considérer que ces plantes ne sont pas toxiques et peuvent être utilisées sans danger sur la santé humaine.

3.5. Activité antidiabétique

L'évaluation de la capacité hypoglycémiant de *Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* est effectuée *in vitro* et *in vivo*.

3.5.1. Activité antidiabétique *in vitro*

Deux enzymes digestives, l' α -amylase et la lipase, ont été utilisées afin d'évaluer l'activité antidiabétique *in vitro* des extraits des espèces étudiées. Dans cette partie, le potentiel inhibiteur des différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* est étudié.

a. Effet inhibiteur sur l' α -amylase

Les capacités inhibitrices des différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* de l' α -amylase ont été évaluées et les résultats obtenus sont présentés dans les figures 58 et 59.

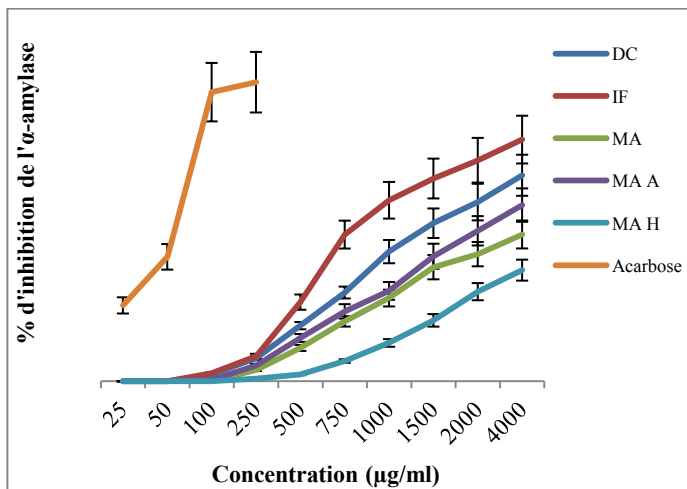


Figure 58 : Pourcentages d'inhibition de l' α -amylase par différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus*.

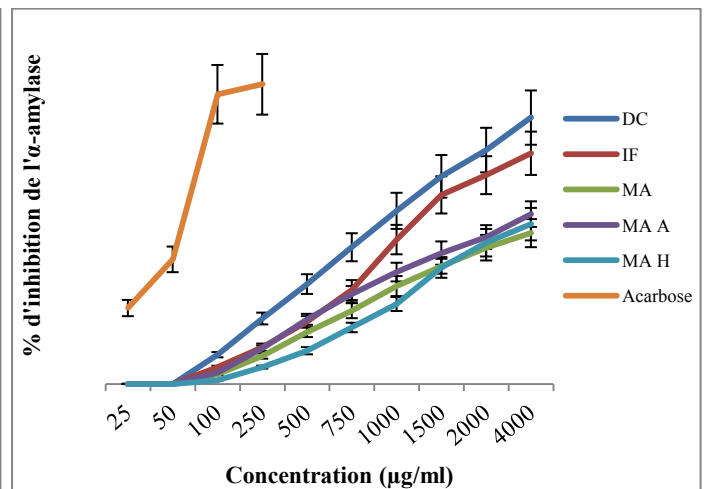


Figure 59 : Pourcentages d'inhibition de l' α -amylase par différents extraits d'*Anvillea radiata*.

Il ressort des résultats, présentés dans la figure 58, que l'extrait aqueux d'*Amodaucus leucotrichus* obtenu par infusion a le meilleur pouvoir inhibiteur de l' α -amylase ($80,80 \pm 7,99\%$), suivi par ceux obtenus par décoction ($68,87 \pm 6,87\%$) et par macération acide ($58,89 \pm 5,59\%$) à une concentration égale à $4000 \mu\text{g/ml}$. La macération aqueuse et la macération d'hexane présentent des capacités inhibitrices de l' α -amylase faibles en comparaison avec les autres préparations.

L'action inhibitrice des différents extraits d'*Anvillea radiata* sur l'activité de l' α -amylase est présentée dans la figure 59. Il apparaît clairement que les extraits aqueux préparés par décoction et infusion présentent les effets inhibiteurs les plus remarquables avec des pourcentages d'inhibition de $88,89\pm 9,06\%$ et $76,98\pm 7,23\%$ respectivement à une concentration de l'extrait égale à $4000\ \mu\text{g/ml}$. Les autres extraits (macération, macération acide et macération d'hexane) ont suivi le même sens d'évolution avec des pourcentages d'inhibition très proches et inférieurs à ceux de la décoction et de l'infusion ($50,33\pm 4,69\%$, $56,67\pm 4,28\%$ et $53,33\pm 5,42\%$ respectivement).

L'acarbose est utilisé comme inhibiteur standard de l' α -amylase. Les résultats obtenus prouvent que cette molécule fait inhiber 100% l' α -amylase à une concentration inférieure à $250\ \mu\text{g/ml}$ (Fig. 58 et 59).

Le tableau 36 regroupe les valeurs de CI_{50} des différents extraits dont 50% d'inhibition ont abouti. Les plus faibles valeurs de CI_{50} sont enregistrées pour l'infusion d'*Amodaucus leucotrichus* et la décoction d'*Anvillea radiata* qui sont $833,60\pm 75,58\ \mu\text{g/ml}$ et $801,43\pm 73,33\ \mu\text{g/ml}$ respectivement. Les autres extraits ont des valeurs de $CI_{50} > 1\ \text{mg/ml}$. Ces valeurs sont plus élevées à celle de l'acarbose ($78,95\pm 6,28\ \mu\text{g/ml}$) ce qui montre une activité inhibitrice modérée des différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata*.

Cependant, la détermination de CI_{50} en $\mu\text{g EAG/ml}$ montre que presque tous les extraits aqueux ont des pouvoirs inhibiteurs de l' α -amylase très importants et comparables à celle de l'acarbose où l'infusion et la décoction des deux espèces étudiées présentent les effets inhibiteurs les plus élevées (Tableau 36).

Tableau 36 : CI_{50} d'inhibition de l' α -amylase par différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus*, d'*Anvillea radiata* et l'acarbose.

Extrait	CI_{50} ($\mu\text{g/ml}$) (poids sec de l'extrait)		CI_{50} ($\mu\text{g EAG/ml}$) (polyphénols)	
	<i>Amodaucus leucotrichus</i>	<i>Anvillea radiata</i>	<i>Amodaucus leucotrichus</i>	<i>Anvillea radiata</i>
DC	$1950\pm 187,77^{a,**}$	$801,43\pm 73,33^{c,**}$	$12,05\pm 0,96^{b,*}$	$4,04\pm 0,37^{c,**}$
IF	$833,60\pm 75,58^{c,**}$	$1472,67\pm 131,31^{b,**}$	$5,33\pm 0,45^{b,**}$	$40,15\pm 4,25^{b,**}$
MA	$3553,61\pm 347,07^{b,n}$	$3375,58\pm 326,67^{b,n}$	$118,79\pm 9,83^{b,*}$	$98,55\pm 9,82^{b,*}$
MA A	$2763,86\pm 261,12^{b,n}$	$2794,38\pm 284,41^{b,n}$	$94,87\pm 9,80^{b,*}$	$95,75\pm 8,71^{a,*}$
MA H	$5303,33\pm 543,33^{b,**}$	$3148,25\pm 322,22^{b,**}$	Nd	Nd
Standard				
Acarbose	$78,95\pm 6,28$			

Nd : non déterminé

Les analyses de variance à un seul critère de classification montrent qu'il y a des différences significatives entre les différents types d'extraits et aussi entre les deux taxons étudiés ($0,05 \leq P < 0,001$).

Le test de corrélation réalisé entre la CI_{50} d'inhibition de l' α -amylase des différents extraits et les teneurs en différents métabolites prouvent qu'il y a une corrélation fortement négative entre ces paramètres. Pour *Amodaucus leucotrichus*, il apparaît que les polyphénols totaux ($r = -0,823$; $P < 0,0001$), les proanthocyanidines ($r = -0,875$; $P < 0,0001$) et les tanins hydrolysables ($r = -0,925$; $P < 0,0001$) des extraits aqueux semblent avoir participé dans l'inhibition de l' α -amylase. Les métabolites des extraits aqueux d'*Anvillea radiata* peuvent être inhibés l' α -amylase sont les polyphénols totaux ($r = -0,754$; $P < 0,001$), les acides phénols ($r = -0,864$; $P < 0,0001$) et les tanins hydrolysables ($r = -0,913$; $P < 0,0001$). En ce qui concerne l'extrait d'hexane, nous constatons qu'il y a une corrélation très forte entre l'inhibition de l' α -amylase et la teneur en alcaloïdes ($r = -0,833$; $P < 0,004$).

Plusieurs études ont montré que les extraits des plantes médicinales et en particulier les extraits aqueux peuvent améliorer le taux de la glycémie. Un des mécanismes possibles est l'inhibition de l' α -amylase et l' α -glucosidase par différents métabolites (Abeysekera *et al.*, 2007 ; Bhutkar et Bhise, 2012 ; El Beshbishy et Bahashwan, 2012).

De nombreux principes actifs des plantes, appartenant aux différentes classes des métabolites (composés phénoliques, alcaloïdes, polysaccharides, terpénoïdes, peptides,...etc.), ont démontré bioactives contre l'hyperglycémie (de Sales *et al.*, 2012).

Les composés phénoliques tels que les tanins, les acides phénols et les flavonoïdes ont la capacité d'inhiber l' α -amylase. Les tanins sont des puissants agents chélateurs des métaux. Aussi, ils peuvent former des complexes insolubles avec les protéines ce qui conduit à leur précipitation (Makkar *et al.*, 1987 ; Dawra *et al.*, 1988 ; Derbel et Ghedira, 2005). Ces molécules ont un potentiel effet inhibiteur sur l' α -amylase. En effet, l'étude réalisée par Gonçalves *et al.* (2011) a prouvé que les tanins condensés ont la capacité à inhiber l' α -amylase et que cette capacité est en relation étroite avec le degré de polymérisation des tanins.

L'acide rosmarinique est un composé diphenolique très répandu dans différentes familles, notamment Boraginaceae et Lamiaceae. Cette molécule est caractérisée par sa capacité à inhiber

l' α -amylase et que cette capacité est corrélée avec la concentration de cette molécule (McCue et Shetty, 2004). En outre, l'étude effectuée par Narita et Inouye (2009) a montré que l'acide chlorogénique inhibe l' α -amylase porcine avec des valeurs de CI_{50} comprises entre 0,07 et 0,08 mM.

Les flavonoïdes constituent la classe la plus diversifiée chimiquement et la plus active biologiquement des métabolites secondaires avec plus de 4000 molécules identifiées (Nijveldt *et al.*, 2001; Treutter, 2006). De nombreuses études ont présenté l'effet inhibiteur de ces molécules sur l' α -amylase. La lutéoline, la myricétine et la quercétine sont des puissants inhibiteurs de l' α -amylase avec des valeurs de CI_{50} inférieures à 500 μ M (Tadera *et al.*, 2006). Le trans-chalcone (1,3-diphényl-2-propen-1-one) est un inhibiteur compétitif de l' α -amylase porcine avec K_i de 48 μ M (Najafian *et al.*, 2011). Lo Piparo *et al.* (2008) ont montré que les flavonols (quercétine) et les flavones (lutéoline) ont présenté une activité inhibitrice de l' α -amylase humaine qui dépend, d'un côté à la liaison hydrogène établie entre le groupement hydroxyle des flavonols et flavones et les résidus catalytiques du site actif de l'enzyme; de l'autre côté à la formation d'un système π conjugué qui stabilise l'interaction avec le site actif.

Les alcaloïdes exhibent un potentiel pouvoir inhibiteur de l' α -amylase à cause de la présence de l'azote dans leur structure. De ce fait, le berbérine qui est un isoquinoline alcaloïde inhibe l' α -amylase fongique ce qui, par conséquent, inhibe la croissance d'*Aspergillus flavus* (Tintu *et al.*, 2012). Le mahanimbine (carbazole alcaloïdes) des feuilles de *Murraya koenigii* a un effet hypoglycémiant grâce à l'inhibition de l' α -amylase (Dineshkumar *et al.*, 2010).

L'activité inhibitrice de l' α -amylase des extraits de ces deux espèces n'a pas été étudiée avant ni les principes actifs ayant cette activité. Néanmoins, la présence des différents métabolites (protéines, sucres, polyphénols, acides phénols, tanins condensés et hydrolysables) dans leurs extraits ainsi que la corrélation existant entre ces paramètres nous permettent de dire ces métabolites participent dans l'inhibition de l' α -amylase.

Ces différentes molécules, qui sont présents dans nos extraits, sont responsables de l'inhibition de l' α -amylase réduisant ainsi la dégradation de l'amidon et diminuant l'absorption du glucose et par conséquent l'élévation de la glycémie postprandiale. Il est possible que ces composés participent en synergie dans l'inhibition de l' α -amylase. Ces résultats justifient l'utilisation de ces deux espèces comme des plantes hypoglycémiantes. Leur richesse en

différents métabolites les rend prometteurs dans la découverte des nouvelles molécules antidiabétiques.

b. Effet inhibiteur sur la lipase

Les résultats de l'effet inhibiteur des différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* sur l'activité de la lipase sont présentés dans les figures 60 et 61.

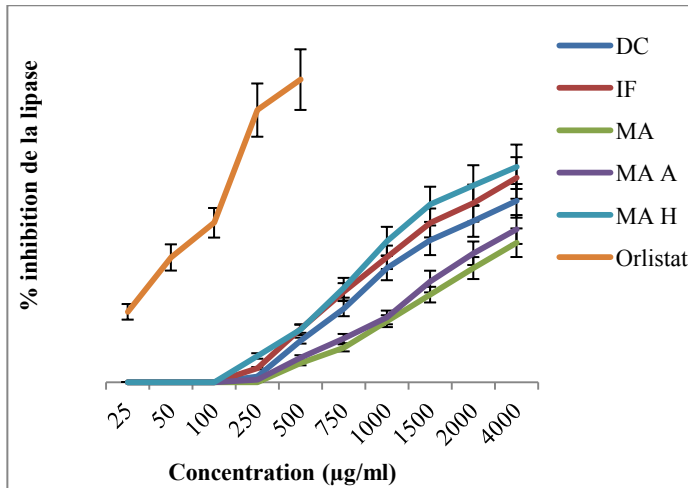


Figure 60 : Pourcentages d'inhibition de la lipase par différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus*.

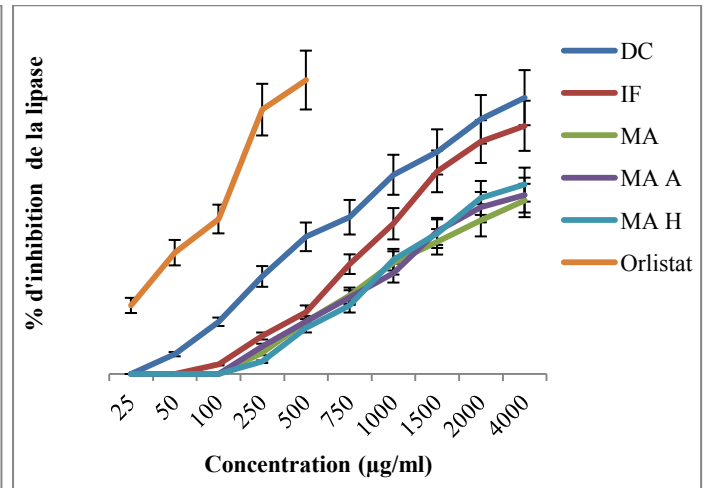


Figure 61 : Pourcentages d'inhibition de la lipase par différents extraits d'*Anvillea radiata*.

Selon les résultats présentés dans la figure 60, nous constatons que l'extrait à l'hexane d'*Amodaucus leucotrichus* révèle une activité importante avec plus de 58% d'inhibition de la lipase à une concentration de 1500 µg/ml. A cette concentration, les autres extraits ne dépassent pas 46% d'inhibition à l'exception de l'extrait aqueux obtenu par infusion (52,67%). Les autres extraits aqueux ne dépassent 50% d'inhibition qu'à partir d'une concentration de 4000 µg/ml. La macération aqueuse d'*Amodaucus leucotrichus* a une faible capacité inhibitrice de la lipase ne dépassant pas 46% à 4000 µg/ml (Fig. 60).

Pour *Anvillea radiata*, il est à noter que l'extrait aqueux obtenu par la décoction a l'activité la plus importante à inhiber la lipase avec un pourcentage d'inhibition de 53,33% à une concentration de 750 µg/ml. L'extrait aqueux préparé par infusion atteint le pourcentage de 51,12% d'inhibition à une concentration égale à 1000 µg/ml. La macération, la macération acide et la macération à l'hexane d'*Anvillea radiata* ont des pourcentages d'inhibition de 52,30%, 56,76% et 59,90% respectivement à une concentration de 2000 µg/ml (Fig. 61).

L'Orlistat ou Xenical est un médicament utilisé dans le traitement de l'obésité. Ce médicament bloque l'action de la lipase (Ozcelik *et al.*, 2004). Cette molécule est utilisée comme inhibiteur de référence de la lipase. Les résultats d'inhibition de la lipase par Orlistat, présentés dans les figures 60 et 61, montrent que cette molécule peut inhiber environ 50% de la lipase à une concentration de 100 µg/ml.

Les valeurs de CI₅₀ des différents extraits sont déterminées en µg/ml de poids sec de l'extrait et en µg EAG/ml quantité des polyphénols totaux (Tableau 37). Les valeurs les plus faibles de CI₅₀ sont obtenues avec les extraits aqueux d'*Anvillea radiata* préparés par décoction et infusion qui sont 738,33±7,21 µg/ml et 1139,41±131,31 µg/ml respectivement. Nous constatons aussi que tous les extraits d'*Anvillea radiata* ont des valeurs de CI₅₀<2 mg/ml à l'exception de la macération aqueuse.

La macération d'hexane (1201,20±118,89 µg/ml) et l'infusion (1317,60±134,04 µg/ml) d'*Amodaucus leucotrichus* ont les valeurs de CI₅₀ les plus faibles, suivies par celle de la décoction qui est de l'ordre de 1964,32±171,24 µg/ml. La macération et la macération acide présentent des valeurs de CI₅₀>4000 µg/ml. Toutes ces valeurs sont supérieures à celle de l'Orlistat (98,53±9,98 µg/ml).

Toutefois, les valeurs de CI₅₀ déterminées en µg EAG/ml montrent que les extraits aqueux d'*Anvillea radiata* ont des capacités inhibitrices de la lipase supérieures à celle de l'anti-lipase standard. En ce qui concerne les extraits d'*Amodaucus leucotrichus*, seulement l'infusion et la décoction qui ont des pouvoirs inhibiteurs importants de la lipase, alors que les autres extraits présentent des valeurs de CI₅₀ plus élevées à celle de standard (Tableau 37).

Tableau 37 : CI₅₀ d'inhibition de l'α-amylase par différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus*, d'*Anvillea radiata* et de l'acarbose.

Extrait	CI ₅₀ (µg/ml) (poids sec de l'extrait)		CI ₅₀ (µg EAG/ml) (polyphénols)	
	<i>Amodaucus leucotrichus</i>	<i>Anvillea radiata</i>	<i>Amodaucus leucotrichus</i>	<i>Anvillea radiata</i>
DC	1964,32±171,24 ^{b,**}	738,33±75,21 ^{c,***}	26,67±2,75 ^{b,***}	1,39±0,08 ^{c,***}
IF	1317,60±134,04 ^{a,*}	1139,41±131,31 ^{b,*}	18,83±1,69 ^{c,**}	11,78±0,95 ^{b,**}
MA	4169,09±406,67 ^{c,**}	2174,28±231,12 ^{b,**}	168,08±15,94 ^{b,**}	37,41±3,90 ^{b,**}
MA A	4019,09±413,33 ^{b,**}	1877,33±164,49 ^{b,**}	151,51±15,33 ^{b,***}	21,33±2,03 ^{b,***}
MA H	1201,20±118,89 ^{a,**}	1967,33±142,58 ^{b,**}	nd	Nd
Standard				
Orlistat	98,53±9,98			

Nd : non déterminé

Les analyses statistiques réalisées ont prouvé qu'il y a des différences significatives entre les différents extraits de la même espèce et aussi entre les différents extraits des deux espèces ($0,0001 \leq P < 0,05$).

La corrélation entre les valeurs de CI_{50} et les teneurs en différents métabolites a été déterminée et les résultats obtenus sont illustrés dans l'annexe 15. Au vu de ces résultats, il ressort qu'il y a une corrélation très faible entre les teneurs des différentes classes des composés phénoliques et les valeurs de CI_{50} des différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus*. Il apparaît que cette importante activité inhibitrice des extraits d'*Amodaucus leucotrichus* semble être due à d'autres molécules telles les terpénoïdes et les glycosides qui ne sont pas quantifiées dans cette étude. Concernant *Anvillea radiata*, on constate que les valeurs de CI_{50} sont négativement corrélées avec les teneurs en polyphénols totaux ($r = -0,736$; $P < 0,002$), acides phénols ($r = -0,857$; $P < 0,0001$), tanins condensés ($r = -0,750$; $P < 0,001$) et hydrolysables ($r = -0,897$; $P < 0,0001$). L'effet inhibiteur de l'extrait d'hexane d'*Anvillea radiata* présente une corrélation fortement négative avec la teneur en alcaloïdes ($r = -0,906$; $P < 0,004$).

L'apport calorifique excessif et l'absence de l'activité physique conduisent à l'obésité qui est la cause principale des problèmes graves de la santé comme le diabète et les maladies cardiovasculaires (Bose *et al.*, 2007 ; Hruby *et al.*, 2016). Ce problème est traité par l'inhibition de la lipase ou par l'inhibition ou la retardation de l'absorption intestinale des lipides (Ado *et al.*, 2013 ; Kawser Hossain *et al.*, 2016).

Dans la présente étude, nous avons trouvé que l'administration durant 28 jours des extraits aqueux, préparés par décoction et infusion, diminuent le taux des triglycérides dans le sang (étude toxicologique). Ce résultat nous a conduit à évaluer l'activité inhibitrice *in vitro* de la lipase. Les résultats obtenus nous permettent de conclure que la diminution de taux des triglycérides est probablement due en partie à l'inhibition de la lipase. Cette inhibition par les différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* semble être due par un ou plusieurs métabolites présents dans ces extraits.

Plusieurs travaux effectués sur l'inhibition de la lipase par différents extraits des plantes médicinales ont prouvé que les métabolites secondaires, en particulier les composés phénoliques et les terpénoïdes présentent des puissants pouvoirs inhibiteurs de cette enzyme (Zheng *et al.*, 2007 ; Gondoin *et al.*, 2010 ; Ikarashi *et al.*, 2011).

La capacité inhibitrice de la lipase de ces deux espèces n'est pas mentionnée dans la littérature. Aussi, l'utilisation de ces deux plantes dans le traitement de l'obésité n'a jamais été signalée dans les études ethnobotaniques et ethnopharmacologiques.

La capacité remarquable des différents extraits d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* à inhiber la lipase montre que ces deux espèces ont une potentielle action anti-obésité.

3.5.2. Activité antidiabétique *in vivo*

L'évaluation de l'activité antidiabétique *in vivo* est effectuée sur les animaux de laboratoire en respectant tous les règles nationales et internationales de l'utilisation des animaux.

3.5.2.1. Effet de l'infusion d'*A. leucotrichus* et la décoction d'*A. radiata* sur le poids des souris

Les résultats présentés dans la figure 62 montrent des changements observés dans le poids corporel des souris normales, diabétiques non traitées, diabétiques traitées par le biguanidine et diabétiques traitées par l'extrait aqueux d'*Amodaucus leucotrichus*.

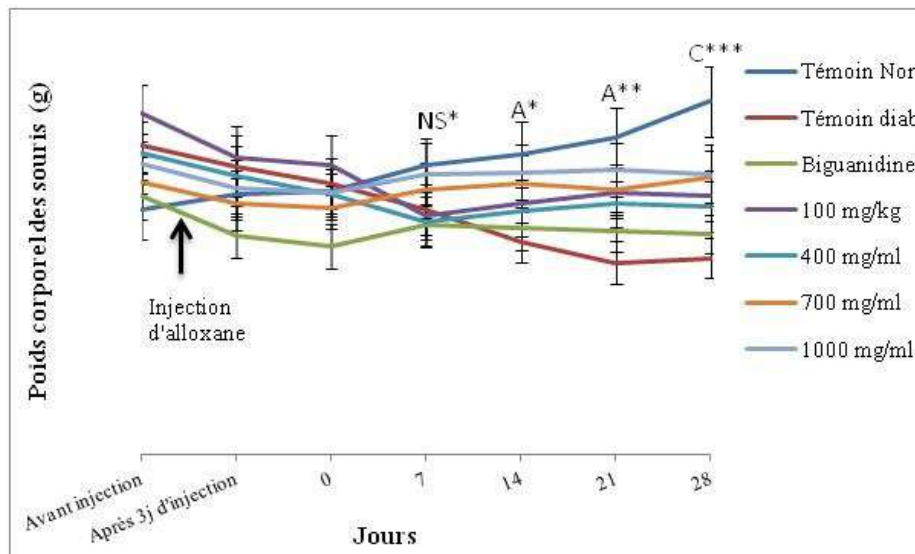


Figure 62 : Variation du poids moyen des souris durant 28 jours du traitement par l'extrait aqueux préparé par infusion d'*Amodaucus leucotrichus*.

NS : non significatif ; A : $P < 0,05$; B : $P < 0,01$; C : $P < 0,001$ (en comparaison avec le groupe témoin diabétique) ;
 * : $P < 0,05$; ** : $P < 0,01$; *** : $P < 0,001$ (en comparaison avec le groupe témoin normal).

Après 3 jours de l'injection de l'alloxane, nous constatons qu'il y a une diminution des poids corporels des souris des lots diabétiques. Un gain normal du poids corporel est observé dans le groupe témoin normal durant la période de l'étude (28 jours). Une diminution remarquable du poids corporel est constatée dans le groupe témoin diabétique (non traité). Durant la première semaine de traitement, une légère augmentation de poids est observée pour les souris des groupes traités par les différentes doses de l'infusion d'*Ammodaucus leucotrichus* (400, 700 et 1000 mg/kg) et celui traité par le biguanidine. De 7^{ème} jour jusqu'au 28^{ème} jour, les poids corporels des souris de ces groupes restent stables. Les poids corporels des souris traités par l'infusion d'*Amodaucus leucotrichus* à la dose de 100 mg/kg continuent à diminuer jusqu'au 7^{ème} jour de traitement. Après trois de semaines de traitement par cette dose, une augmentation de poids est observée pour ce groupe (Fig. 62).

L'effet de traitement par différentes concentrations de l'extrait aqueux obtenu par décoction d'*Anvillea radiata* sur le poids corporel des souris diabétiques est présenté dans la figure 63.

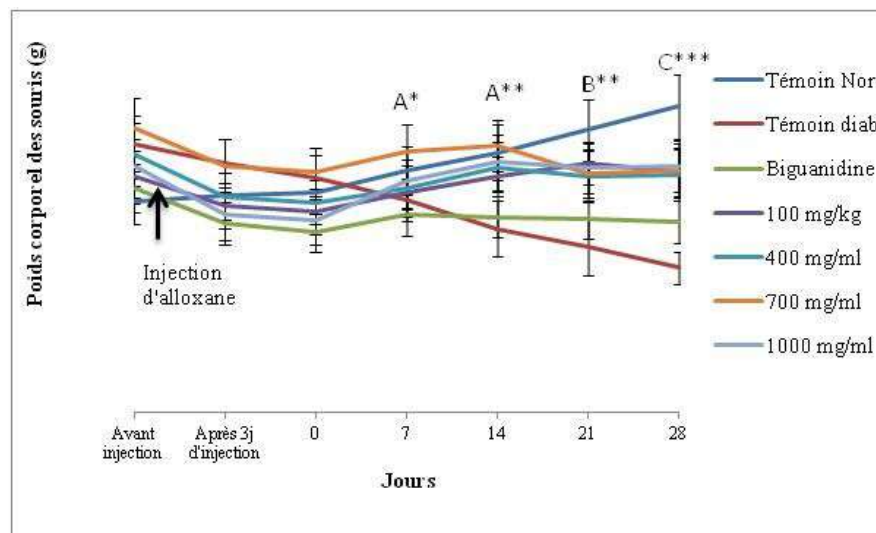


Figure 63 : Variation du poids moyen des souris durant 28 jours du traitement par l'extrait aqueux préparé par décoction d'*Anvillea radiata*.

A : $P < 0,05$; B : $P < 0,01$; C : $P < 0,001$ (en comparaison avec le groupe témoin diabétique) ; * : $P < 0,05$; ** : $P < 0,01$; *** : $P < 0,001$ (en comparaison avec le groupe témoin normal).

Durant les deux premières semaines de traitement, les animaux des lots traités par différentes concentrations (400, 700 et 1000 mg/kg) de l'extrait aqueux préparé par décoction d'*Anvillea radiata* présentent une augmentation constante du poids corporel comparable à celle

des souris de groupe témoin normal. Pendant la troisième semaine, une diminution du poids corporel est observée pour les animaux de ces groupes. Une stabilité de poids corporel caractérise la dernière semaine de traitement similaire à celle de groupe traité par le guanidine. Les animaux de groupe traité par 100 mg/kg de l'extrait aqueux préparé par décoction d'*Anvillea radiata* sont caractérisés par l'augmentation de poids corporel durant les trois premières semaines de traitement comparable à celle de groupe témoin normal. Les poids corporels des souris de ce groupe restent stables durant la dernière semaine de traitement (Fig. 63).

La diminution du poids corporel au cours du diabète est due à des processus cataboliques tels que la glycogénolyse, la lipolyse et la protéolyse (Prabhakar et Doble, 2008).

Le metformine ou biguandine a de multiples effets antidiabétiques, tels que l'inhibition de la gluconéogenèse, fait retarder l'absorption gastro-intestinale du glucose, réduit l'apport alimentaire ou prévient le gain du poids corporel chez les patients obèses atteints du diabète de type 2 et chez les modèles animaux d'obésité. Cependant, son mécanisme d'action n'est pas entièrement compris au niveau moléculaire (Yasuda *et al.*, 2004).

3.5.2.2. Effet de l'infusion d'*A. leucotrichus* et la décoction d'*A. radiata* sur les paramètres biochimiques sanguins

L'effet des extraits aqueux d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* sur les paramètres biochimiques du sang sont présentés dans le tableau 38.

Le tableau 38 montre que l'administration des extraits aqueux d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* pendant quatre semaines aux souris fait diminuer significativement les taux du glucose, de cholestérol, des triglycérides et de LDL avec des pourcentage de réduction variant entre 27,43% (cholestérol) et 57,10% (glucose), en particulier après traitement par la décoction d'*A. radiata*.

L'activité des enzymes hépatiques (AST et ALT) est diminuée surtout chez les souris des groupes traités avec des doses élevées de ces extraits (700 et 1000 mg/kg) en comparaison avec le témoin diabétique. Nous constatons aussi que les taux de l'urée et de la créatinine sont élevés chez les souris diabétiques non traités, mais ces taux diminuent à des valeurs comparables à celles de témoin normal après quatre semaines de traitement notamment chez les animaux traités avec des concentrations élevées de l'extrait aqueux d'*Anvillea radiata*.

Tableau 38 : Effet des extraits d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* sur les paramètres biochimiques du sang.

Extrait	Paramètre	Témoin Nor	Témoin diab	Biguanidine	100 mg/kg	400 mg/kg	700 mg/kg	1000 mg/kg
Infusion d' <i>A. leucotrichus</i>	GLC (mg/dl)	110,00±9,81	287,41±24,33	157,56±16,20 ^{B***}	238,67±22,59 ^{A***}	190,57±20,03 ^{A**}	171,33±18,29 ^{B**}	158,43±16,37 ^{C*}
	TRG (mg/dl)	69,26±5,98	122,56±11,87	79,33±8,43 ^{B**}	117,68±15,88 ^{ns***}	110,92±12,39 ^{A**}	94,90±9,33 ^{B**}	72,47±7,87 ^{B*}
	CHL (mg/dl)	130,08±9,33	167,78±16,89	137,76±13,96 ^{B*}	164,10±17,39 ^{ns**}	159,19±16,82 ^{A**}	142,62±12,88 ^{C*}	129,67±7,23 ^{C*}
	LDL (mg/dl)	52,22±4,67	75,63±7,67	56,67±5,89 ^{B,ns}	74,11±7,98 ^{ns**}	64,28±6,49 ^{B**}	59,44±5,64 ^{B*}	50,67±5,14 ^{C, ns}
	HDL (mg/dl)	67,78±6,33	58,03±5,93	63,33±6,79 ^{A*}	60,03±7,07 ^{ns*}	72,89±7,21 ^{C*}	74,94±6,76 ^{C*}	79,18±6,93 ^{C**}
	Urée (mg/dl)	49,81±3,79	65,08±6,23	51,11±5,32 ^{B, ns}	63,51±6,09 ^{ns***}	57,44±5,92 ^{A**}	54,03±5,58 ^{A*}	51,83±5,14 ^{B, ns}
	Créa (mg/dl)	0,73±0,06	0,93±0,08	0,75±0,07 ^{B, ns}	0,85±0,05 ^{B**}	0,79±0,06 ^{B*}	0,76±0,06 ^{B,ns}	0,75±0,06 ^{B, ns}
	AST (U/I)	132,56±11,87	169,91±14,94	141,41±13,98 ^{B**}	162,33±17,11 ^{A***}	149,77±14,85 ^{A**}	137,81±12,18 ^{B*}	121,01±11,32 ^{C**}
	ALT (U/I)	65,65±5,33	98,83±7,33	72,58±8,33 ^{B*}	96,78±9,87 ^{ns***}	85,85±9,07 ^{A***}	73,36±7,18 ^{B**}	64,76±6,87 ^{C, ns}
Décoction d' <i>A. radiata</i>	GLC (mg/dl)	110,00±9,81	287,41±24,33	157,56±16,20 ^{B***}	224,56±10,25 ^{B***}	181,03±18,89 ^{B***}	152,18±17,52 ^{C**}	123,29±13,10 ^{C*}
	TRG (mg/dl)	69,26±5,98	122,56±11,87	79,33±8,43 ^{B**}	118,77±12,63 ^{A***}	106,88±10,87 ^{B***}	91,11±9,09 ^{C**}	68,61±6,93 ^{C, ns}
	CHL (mg/dl)	130,08±9,33	167,78±16,89	137,76±13,96 ^{B*}	165,98±17,27 ^{ns***}	152,10±16,18 ^{B**}	136,01±13,88 ^{C*}	121,77±12,65 ^{C**}
	LDL (mg/dl)	52,22±4,67	75,63±5,67	56,67±5,89 ^{B,ns}	72,98±7,58 ^{ns***}	59,69±5,99 ^{A*}	49,33±4,01 ^{B, ns}	38,03±3,47 ^{C***}
	HDL (mg/dl)	67,78±6,33	58,03±5,93	63,33±6,79 ^{A*}	68,91±6,59 ^{A, ns}	70,78±6,64 ^{A, ns}	74,57±7,29 ^{B*}	81,83±7,44 ^{B**}
	Urée (mg/dl)	49,81±3,79	65,08±6,23	51,11±5,32 ^{B, ns}	61,67±4,83 ^{ns**}	54,93±5,06 ^{A*}	49,31±5,10 ^{B, ns}	48,08±4,89 ^{B, ns}
	Créa (mg/dl)	0,73±0,06	0,93±0,08	0,75±0,07 ^{B, ns}	0,84±0,08 ^{B**}	0,77±0,06 ^{C*}	0,75±0,07 ^{C, ns}	0,70±0,06 ^{C, ns}
	AST (U/I)	132,56±11,87	169,91±14,94	141,41±13,98 ^{B**}	160,26±17,03 ^{A***}	143,68±15,78 ^{B**}	128,73±12,87 ^{C, ns}	117,77±11,67 ^{C**}
	ALT (U/I)	65,65±5,33	98,83±7,33	72,58±8,33 ^{B*}	95,54±9,93 ^{ns***}	82,23±8,78 ^{A***}	68,83±6,67 ^{A, ns}	53,33±5,64 ^{A**}

Nor : normal ; Diab : diabétique

^{ns} : non significatif ; ^A : P<0,05 ; ^B : P<0,01 ; ^C : P<0,001 (en comparaison avec le groupe témoin diabétique) ; ^{ns} : non significatif ; * : P<0,05 ; ** : P<0,01 ; *** : P<0,001 (en comparaison avec le groupe témoin normal).

Il est aussi à noter que le taux de HDL augmente significativement en particulier chez les animaux traités avec des doses élevées des différents extraits (700 et 1000 mg/kg) en comparaison avec le témoin normal et le témoin diabétique non traité (Tableau 39).

Il est très connu que l'alloxane est une molécule diabétogénique et toxique non seulement sur le pancréas mais aussi sur les autres tissus et organes. Au niveau du pancréas, l'alloxane conduit spécifiquement à la nécrose des cellules β sécrétrices de l'insuline conduisant ainsi à l'augmentation du taux de glucose sanguin (Bilić, 1975 ; Lenzen, 2008). La faible action de l'insuline est associée à un ensemble des troubles métaboliques comprenant l'altération de métabolismes glucidique, lipidique et protéique ce qui peut expliquer les taux élevés de glucose, de triglycérides, de cholestérol et de LDL chez les souris diabétiques. L'administration de l'infusion d'*Amodaucus leucotrichus* et la décoction d'*Anvillea radiata* fait diminuer significativement les taux de ces paramètres. Les activités hypoglycémiantes, hypolipidémiques de ces extraits semblent être dues aux composés phénoliques agissant par différents mécanismes. Un des mécanismes prouvé dans cette étude est l'inhibition des enzymes digestives (l' α -amylase et la lipase). Il est possible que les composés phénoliques mis en évidence dans ces extraits participent par leur propriété anti-oxydante dans la diminution de stress oxydatif induit par l'alloxane (Lenzen Ankur et Shahjad, 2012) dans les différents tissus réduisant les complications micro-vasculaires et macro-vasculaires.

Un nombre important des réactions métaboliques et de détoxifications ont lieu au niveau du foie. L'altération et la lyse des cellules de cet organe conduit à la libération des enzymes hépatiques (AST et ALT) dans le sang. La lyse des cellules hépatiques peuvent être effectuées par les maladies, trauma physique ou par intoxication. Il a été rapporté que l'augmentation de l'activité des enzymes hépatiques chez les animaux diabétiques est un indicateur de l'intoxication par l'alloxane (Ragavan et Krishnakumari, 2005 ; Piero *et al.*, 2011). L'administration orale de l'infusion d'*Amodaucus leucotrichus* et la décoction d'*Anvillea radiata* fait diminuer significativement le taux de ces deux enzymes à des concentrations supérieures à 400 mg/kg. Des résultats similaires ont été obtenus avec plusieurs plantes médicinales utilisées dans le traitement du diabète (Alarcon-Aguilar *et al.*, 2000 ; Kameswara *et al.*, 2001 ; Wang *et al.*, 2006 ; Aslan *et al.*, 2010 ; Njagi *et al.*, 2012 ; Njagi *et al.*, 2015). Ces résultats nous permettent de suggérer que les deux espèces analysées dans cette étude ont une action hépato-protective.

3.5.2.3. Effet de l'infusion d'*A. leucotrichus* et la décoction d'*A. radiata* sur la tolérance au glucose chez les souris

La tolérance orale au glucose des animaux des différents groupes est évaluée et les résultats sont présentés dans la figure 64.

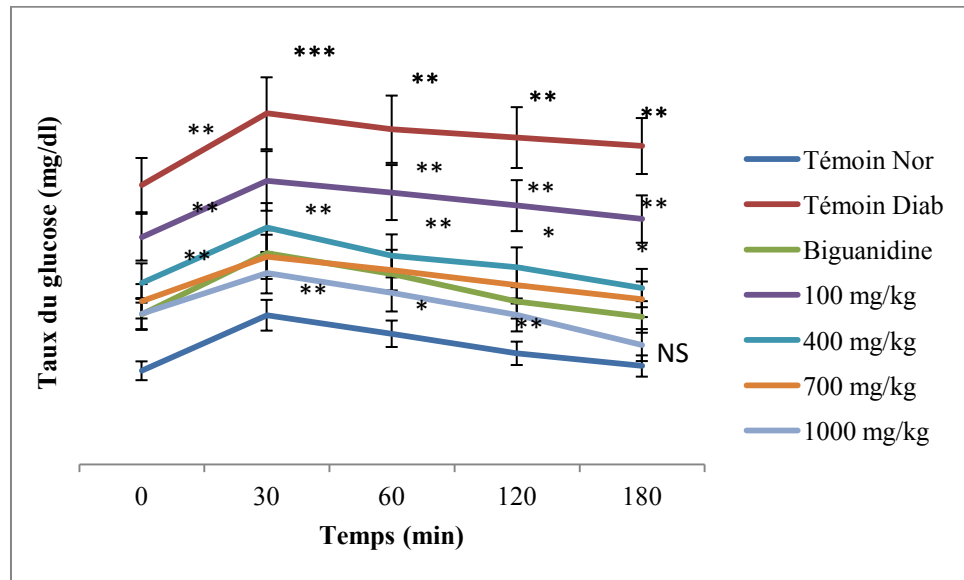


Figure 64 : Evolution du taux de glucose sanguin en fonction du temps (test de la tolérance orale au glucose) des groupes traités par l'infusion d'*A. leucotrichus*.

NS : non significatif ; * : $P < 0,05$; ** : $P < 0,01$; *** : $P < 0,001$ (en comparaison avec le groupe témoin normal)

Après 28 jours de traitement, les souris traitées par différentes concentrations de l'infusion d'*Amodaucus leucotrichus* présentent des taux bas en glucose en comparaison avec le témoin diabétique non traité ($P < 0,05$), en particulier les groupes traités avec des concentrations élevées de l'extrait (700 et 1000 mg/kg). Après 3 heures de l'administration du glucose, le groupe des souris traitées par la concentration élevée (1000 mg/kg) de l'infusion d'*Amodaucus leucotrichus* exhibe un taux du glucose proche à celui de groupe témoin normal ($P > 0,05$).

La figure 65 montre l'effet de l'administration de la décoction d'*Anvillea radiata* sur la tolérance au glucose chez les souris des différents lots.

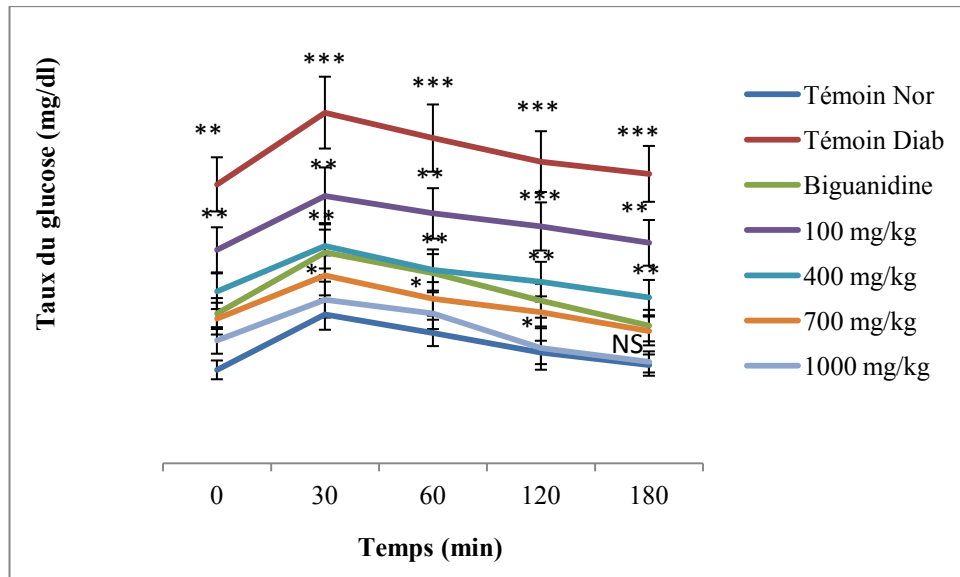


Figure 65 : Evolution du taux de glucose sanguin en fonction du temps (test de la tolérance orale au glucose) des groupes traités par la décoction d'*A. radiata*.

NS : non significatif ; * : $P < 0,05$; ** : $P < 0,01$; *** : $P < 0,001$ (en comparaison avec le groupe témoin normal)

Il ressort des résultats présentés dans la figure 65 que le traitement par la décoction d'*Anvillea radiata* fait améliorer significativement ($P < 0,05$) la tolérance au glucose chez les souris des groupes traités en comparaison avec les individus de groupe des diabétiques non traités. Le groupe des souris traitées avec de l'extrait aqueux d'*Anvillea radiata* à 1000 mg/kg présente un taux du glucose similaire à celui de groupe témoin normal après 3 heures d'administration du glucose ($P > 0,05$). Il apparaît également que les groupes traités avec des concentrations de 400 et 700 mg/kg ont des taux du glucose proches à celui de groupe témoin normal (Fig. 65).

Il semble que la richesse des extraits aqueux des deux plantes étudiées en différents métabolites participe dans la diminution du taux postprandial de glucose par l'augmentation de l'utilisation périphérique du glucose. D'autres mécanismes pourront avoir lieu au niveau des différents tissus. Il a été prouvé que les métabolites secondaires des plantes peuvent agir à différents niveaux (insuline sécrétagogue, insuline mimétique, activation des facteurs de transcription, ...etc.) (Cui *et al.*, 2009 ; Noorshahida *et al.*, 2009 ; Wang *et al.*, 2011 ; Patel *et al.*, 2012) permettant le passage de glucose sanguin vers les organes et son stockage sous forme de glycogène ou des lipides. Il apparaît aussi que ces métabolites inhibent les espèces réactives de l'oxygène intervenant dans la destruction des cellules β ce qui, par conséquent fait protéger ces

cellules et améliorer la sécrétion de l'insuline. Dey *et al.* (2015) ont signalé que le traitement des souris diabétiques (diabète induit par l'alloxane) par l'extrait méthanolique de *Nerium indicum* pendant 20 jours conduit à l'augmentation du taux de l'insuline. Ils ont indiqué que cette augmentation est le résultat du pouvoir antioxydant de cet extrait qui fait diminuer la cytotoxicité des radicaux libres sur les cellules β . Rajiv Gandhi et Sasikumar (2012) ont aussi montré l'élévation du taux de l'insuline chez les rats diabétiques traités par l'extrait méthanolique de *Merremia emarginata*. Ces auteurs ont suggéré que cette élévation a pu être due à la stimulation ou à la régénération des cellules β sécrétrices de l'insuline.

3.5.2.4. Effet de l'infusion d'*A. leucotrichus* et de la décoction d'*A. radiata* sur le taux de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1C})

L'effet de l'infusion d'*A. leucotrichus* et la décoction d'*Anvillea radiata* sur le taux de l'HbA_{1C} est évalué et les résultats sont présentés dans la figure 66.

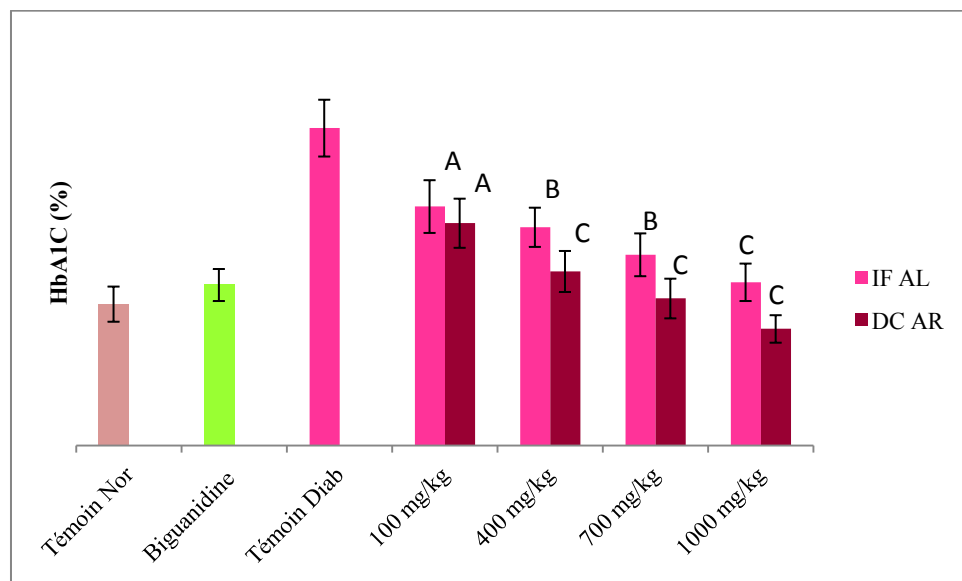


Figure 66 : Effet de l'infusion d'*A. leucotrichus* (IF AL) et la décoction d'*A. radiata* (DC AR) sur taux de l'HbA_{1C}.

A : P<0,05 ; B : P<0,01 ; C : P<0,001 (en comparaison avec le groupe témoin diabétique).

L'examen des résultats présentés dans la figure 66 montre que les deux préparations aqueuses des deux espèces étudiées diminuent le taux de l'HbA_{1C} chez les souris diabétiques traités. Il apparaît que la décoction d'*Anvillea radiata* est plus efficace dans la diminution du

taux de l'HbA_{1C} en comparaison avec l'infusion d'*Amodaucus leucotrichus*. En effet, les valeurs les plus faibles de l'HbA_{1C} sont enregistrées pour les groupes des souris traitées par la décoction d'*Anvillea radiata* 400, 700 et 1000 mg/kg avec des pourcentages de réduction de 45,14%, 53,65% et 63,23% respectivement.

L'HbA_{1C} est un des paramètres utilisés dans le diagnostic et le suivi à long terme de l'équilibre glycémique chez les patient atteints du diabète sucré (Gillery *et al.*, 1998). La glycosylation non enzymatique des protéines est un des mécanismes liés à l'hyperglycémie et les complications vasculaires du diabète (Bordas-Fronfrède et Chevenne, 1998). Chez les diabétiques, l'excès du glucose présent dans le sang réagit avec l'hémoglobine et se fixe sur l'acide aminé (extrémité N-terminal) de l'une des deux (parfois des deux) chaînes polypeptidiques β de la molécule. Le processus de la glycation est irréversible (Naudin, 2009).

Dans cette étude, le taux de l'HbA_{1C} est abaissé significativement chez les souris traitées par l'infusion d'*Amodaucus leucotrichus* et par la décoction d'*Anvillea radiata*. L'abaissement de la quantité de l'HbA_{1C} peut être résultat de la diminution du taux de glucose sanguin.

3.5.2.5. Effet de l'infusion d'*A. leucotrichus* et la décoction d'*A. radiata* sur le système antioxydant du foie

Le malondialdéhyde (MDA), la superoxyde dismutase (SOD) et la glutathion réductase (GR) sont parmi les biomarqueurs utilisées pour évaluer l'état de stress des différents organes d'un organisme vivant sous les conditions stressantes.

a. Effet sur la peroxydation des lipides

La peroxydation des lipides dans le foie est déterminée par la mesure du taux de MDA. Les résultats obtenus sont présentés dans la figure 67.

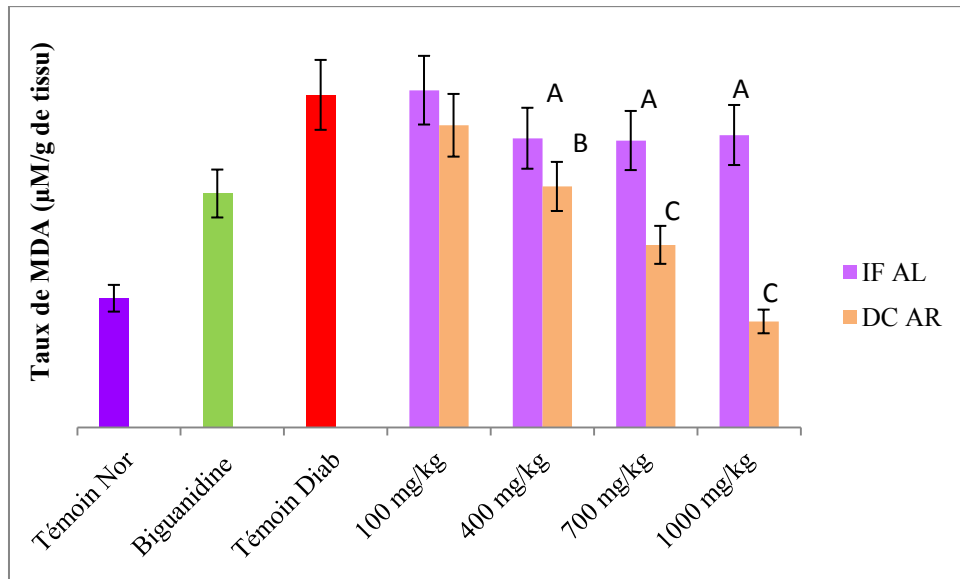


Figure 67 : Effet de l'infusion d'*A. leucotrichus* (If AL) et la décoction d'*A. radiata* (DC AR) sur le taux de MDA hépatique.

A : $P < 0,05$; B : $P < 0,01$; C : $P < 0,001$ (en comparaison avec le groupe témoin diabétique).

Il ressort des résultats présentés dans la figure 67 que le taux de MDA est très élevé dans le groupe diabétique témoin en comparaison avec le groupe témoin normale. L'administration de l'infusion d'*Amodaucus leucotrichus* à 400 mg/kg aux souris des groupes traités fait abaisser légèrement (13,05%) le taux de MDA. Nous constatons aussi que le taux de MDA ne change pas après cette concentration. En ce qui concerne *Anvillea radiata*, il apparaît que la décoction de cette espèce est plus efficace que la biguanidine dans la réduction de la peroxydation des lipides dans le foie et que cet effet est dose-dépendant. Les pourcentages d'inhibition de la peroxydation des lipides sont 27,54%, 45,11% et 68,13% pour les doses de 400 mg/kg, 700 mg/kg et 1000 mg/kg respectivement.

Le taux élevé de MDA et l'activité inhibitrice de la peroxydation des lipides par les extraits confirment que l'administration de l'alloxane augmente le stress oxydatif chez les souris diabétiques. Nous avons précédemment montré dans cette étude que les extraits aqueux d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* ayant des pouvoirs piègeurs des radicaux libres très intéressants, ce qui explique leur action inhibitrice de la peroxydation des lipides. Cependant, la faible activité inhibitrice de l'infusion d'*Amodaucus leucotrichus* n'est pas bien comprise, car cet extrait présente une importante activité inhibitrice de blanchissement du β -

carotène (*in vitro*). Il semble que le métabolisme des différentes molécules présentes dans cet extrait fait diminuer leur pouvoir antioxydant ou les rend inactives.

b. Effet sur l'activité de la SOD (superoxyde dismutase) et la glutathion réductase (GR)

L'activité de la SOD du foie des souris des différents groupes (témoin et traités) a été mesurée et les résultats sont présentés dans la figure 68.

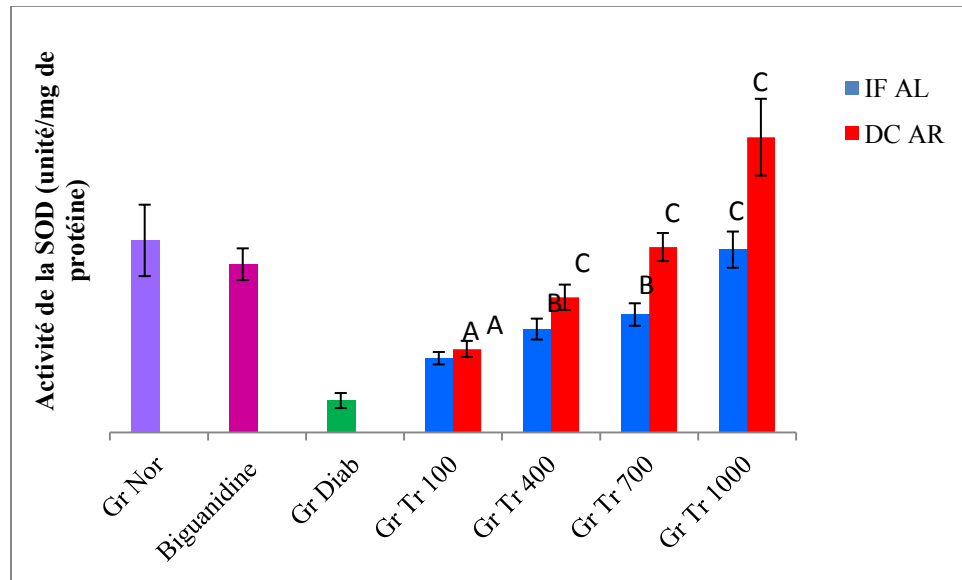


Figure 68: Effet de l'infusion d'*A. leucotrichus* (If AL) et la décoction d'*A. radiata* (DC AR) sur l'activité de la superoxyde dismutase (SOD) hépatique.

A : $P < 0,05$; B : $P < 0,01$; C : $P < 0,001$ (en comparaison avec le groupe témoin diabétique).

Les résultats présentés dans la figure 68 montrent que l'activité de la SOD hépatique diminue chez les souris de groupe témoin diabétique non traité en comparaison avec l'activité de celle des souris de groupe témoin normal. Le traitement par la biguanidine, l'infusion d'*Amodaucus leucotrichus* et la décoction d'*Anvillea radiata* augmente l'activité de cette enzyme en comparaison avec le groupe témoin diabétique. Il apparaît aussi que la décoction d'*Anvillea radiata* fait augmenter l'activité de la SOD mieux que l'infusion d'*Amodaucus leucotrichus* avec un pourcentage d'amélioration dépassant 61% à 100 mg/kg et que ce pourcentage atteignant 82,86% à 700 mg/kg (Fig. 68).

L'effet de l'infusion d'*Amodaucus leucotrichus* et la décoction d'*Anvillea radiata* sur l'activité de la glutathion réductase (GR) est évalué et les résultats sont présentés dans la figure 69.

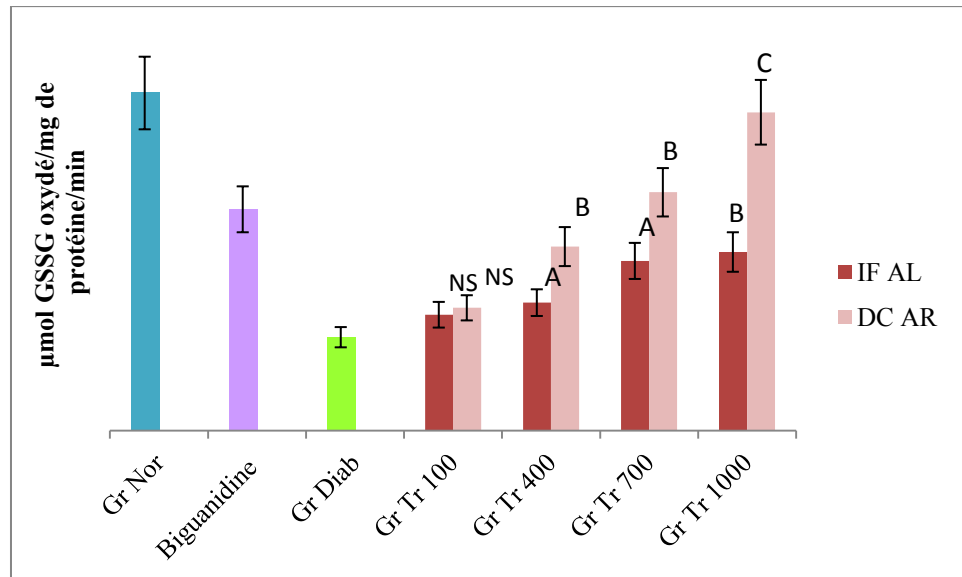


Figure 69 : Effet de l'infusion d'*A. leucotrichus* (IF AL) et la décoction d'*A. radiata* (DC AR) sur l'activité de la glutathion réductase (GR) hépatique.

GSSG : glutathion oxydé ; NS : non significatif ; A : $P < 0,05$; B : $P < 0,01$; C : $P < 0,001$ (en comparaison avec le groupe témoin diabétique).

La figure 69 montre que le groupe témoin diabétique présente une faible activité de la GR par rapport à celle de groupe témoin normale et que le pourcentage de réduction de l'activité de cette enzyme est égal à 72,35%. L'administration de la biguanidine et les extraits aqueux des espèces étudiés augmente l'activité de la GR chez les groupes diabétiques traités en comparaison avec le groupe témoin diabétique. Un changement hautement significatif ($P < 0,01$) de l'activité de la GR est observé chez les souris diabétiques des groupes traités par différentes concentrations de la décoction d'*Anvillea radiata* avec des pourcentages d'accroissement de 23,94%, 49,26%, 60,83% et 70,67% pour les doses de 100 mg/kg, 400 mg/kg, 700 mg/kg et 1000 mg/kg. L'administration de l'infusion d'*Amodaucus leucotrichus* fait aussi améliorer l'activité de la GR mais les pourcentages d'amélioration restent faibles en comparaison avec ceux des groupes traités par *Anvillea radiata* et celui traité par la biguanidine.

L'hyperglycémie cause la production excessive des espèces réactives de l'oxygène qui provoquent des lésions moléculaires et cellulaires contribuant au développement des différentes

complications du diabète (de Carvalho Vidigal *et al.*, 2012 ; Dey *et al.*, 2015 ; Li *et al.*, 2015). Comme le diabète est induit par l'alloxane, l'état de stress oxydatif est aggravé par l'auto-oxydation de dérivé de l'alloxane l'acide dialurique produisant H_2O_2 et $O_2^{\cdot\cdot}$ et par réaction de Fenton le radical OH^{\cdot} (Winterbourne *et al.*, 1989). L'hyperglycémie chronique conduit à un déséquilibre entre oxydant/antioxydant chez les diabétiques diminuant ainsi l'activité des enzymes anti-oxydantes. Cette observation a été signalée par plusieurs auteurs (Ragavan et Krishnakumari, 2005 ; Rajiv Gandhi et Sasikumar, 2012 ; Saio *et al.*, 2012 ; Dey *et al.*, 2015). La diminution de l'activité des enzymes anti-oxydantes hépatiques peut être due à la glycosylation non enzymatique de ces enzymes (Kennedy et Bynes, 1984) ou peut être à leur altération par les espèces réactives de l'oxygène. L'administration des extraits aqueux des deux espèces investiguées semble améliorer l'équilibre entre antioxydant/antioxydant par l'inhibition des radicaux libres.

Ces résultats montrent que ces deux plantes peuvent exercer une activité hépatoprotective.

3.5.2.6. Effet sur le pancréas

Les effets de l'alloxane ainsi que le traitement par les extraits aqueux d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata* sont étudiées. Dans cette partie, nous avons présenté seulement les meilleurs résultats, alors que les autres ne sont pas pris en considération.

Ces résultats montrent que l'alloxane détruit les ilots de Langerhans (Photo 23). La lésion des cellules pancréatiques est le résultat de la production des radicaux libres et l'augmentation massive de la concentration cytosolique de Ca^{2+} induits par l'alloxane et son produit de réduction, l'acide dialurique (Ankur et Shahjad, 2012).

Après 28 jours d'administration de la décoction d'*Anvillea radiata* aux souris diabétiques, l'observation histologique montre que cet extrait aqueux en particulier en concentrations élevées (700 et 1000 mg/kg) conduit à la régénération des ces cellules des ilots de Langerhans (Photos 24 et 25) et aussi à l'apparition des petits ilots de Langerhans entre les acini chez certains animaux traités.

La régénération des ilots de Langerhans semble être due à la coopération de plusieurs molécules avec plusieurs mécanismes. Un des mécanismes mis en évidence dans cette étude est

Photo 22 : Micrographie du pancréas de souris de groupe témoin normal (x400).

Photo 23 : Micrographie du pancréas de souris de groupe témoin diabétique non traité (x400).

Photo 24 : Micrographie du pancréas de souris de groupe diabétique par la décoction d'*A. radiata* (700 mg/kg) (x400).

Photo 25 : Micrographie du pancréas de souris de groupe diabétique par la décoction d'*A. radiata* (1000 mg/kg) (x400).

l'inhibition des radicaux libres par les métabolites secondaires notamment les composés phénoliques. Il est possible qu'il y ait des molécules stimulant la multiplication des cellules β préexistantes. Les composés phénoliques et les alcaloïdes présents dans la décoction d'*Anvillea radiata* semblent avoir un effet déclenchant la multiplication et la différenciation de ces cellules. Les mêmes observations ont été signalées par Singh et Gupta (2007) chez des rats diabétiques traités par l'extrait acétonique de *Momordica charantia*. Oh (2015) a rapporté que plusieurs métabolites secondaires peuvent avoir un effet sur le fonctionnement du pancréas et la sécrétion de l'insuline tels que la quercétine (flavonoïdes), la berbérine (alcaloïdes), génistéine (isoflavones) et épigallocatechine-3-gallate (ester d'acide phénol et de flavanol).

3.5.2.7. Effet sur le foie

Les photos 26, 27, 28 et 29 présentent les coupes histologiques du foie des souris des différents groupes (témoin et expérimentaux).

L'étude histopathologique du foie des souris diabétiques non traitées montre que le cytoplasme des cellules hépatiques renferme plusieurs vacuoles rondes et blanches. Selon la littérature, ces vacuoles sont riches en lipides. Ces vacuoles n'apparaissent que dans les cas du diabète non contrôlé et la consommation d'alcool (foie gras). Lucchesi *et al.* (2015) ont montré que le diabète induit chez les rats par l'alloxane a déclenché des changements morphologiques et ultra-structuraux du foie, qui rassemblent beaucoup les maladies humaines allant de la stéatose à stéatohépatite et à la fibrose hépatique.

Chez l'être humain, la résistance à l'insuline est considérée comme l'élément central dans le développement de la stéatose non alcoolique (Lemoine et Serfaty, 2009). Le traitement des souris diabétiques par la décoction d'*Anvillea radiata* montre que cet extrait permet la disparition de ces vacuoles lipidiques et le tissu rend sa morphologie normale comparable à celui de témoin normal. Ces résultats nous permettent à suggérer que les principes actifs d'*Anvillea radiata* peuvent agir non seulement sur la multiplication des cellules β et par conséquent la sécrétion de l'insuline mais aussi sur la sensibilité à l'insuline des tissus et des organes périphériques. Il apparait aussi que l'inhibition de la lipase prouvée précédemment joue un rôle important dans la diminution de l'accumulation des lipides dans les cellules hépatiques.

Photo 26 : Micrographie du foie de souris de groupe témoin normal (x400).

Photo 27 : Micrographie du foie de souris de groupe témoin diabétique non traité (x400).

Photo 28 : Micrographie du foie de souris de groupe diabétique par la décoction d'*A. radiata*
(700 mg/kg) (x400).

Photo 29 : Micrographie du foie de souris de groupe diabétique par la décoction d'*A. radiata*
(1000 mg/kg) (x400).

Conclusion et perspectives

La recherche de l'activité hypoglycémiante des plantes spontanées sahariennes utilisées traditionnellement par la population locale de la région de Ouargla dans le traitement du diabète nous a conduit à réaliser une enquête ethnobotanique auprès des patients diabétiques, des herboristes et des tradipraticiens, afin de recensées les espèces antidiabétiques utilisées. Les résultats de cette étude nous a permis de choisir deux espèces spontanées selon leur fréquence de citation, leur endémisme et le fait qu'elles soient peu ou pas étudiées. Il s'agit d'*Amodaucus leucotrichus* et d'*Anvillea radiata*. Trois populations de chaque espèce, récoltés dans les régions de Ouargla, de Ghardaïa et de Béchar ont fait l'objet de nos investigations.

L'extraction des principes actifs a été effectuée selon les modes traditionnels de préparation à savoir, la décoction, l'infusion, la macération et la macération acide. L'hexane a été utilisé pour remplacer l'huile d'olive dans la préparation traditionnelle.

Le criblage phytochimique a mis en évidence la présence des différentes classes chimiques de molécules bioactives tels que les phénols, les tanins, les terpénoïdes, les stéroïdes, les glycosides, les sucres réducteurs et les protéines dans les différents extraits des deux espèces étudiées à l'exception de l'extrait hexanique, ne renfermant que des stéroïdes et des terpénoïdes. Les alcaloïdes ne sont détectés que dans les extraits d'*Anvillea radiata*.

Amodaucus leucotrichus est caractérisée par la richesse en protéines de son extrait obtenu par macération. L'infusion de cette espèce présente la teneur la plus élevée en sucres totaux. Ces taux élevés de protéines et de sucres totaux peuvent être expliqués par le fait que les graines sont un organe de stockage de ces métabolites nécessaires au développement de l'embryon.

Les teneurs des différentes préparations en polyphénols et en flavonoïdes sont très appréciables, plus particulièrement celle de l'infusion pour les deux espèces étudiées. Les extraits aqueux obtenus par décoction de ces deux plantes ont les taux les plus élevés en acides phénols, en tanins condensés et en tannins hydrolysables. Les extraits de la macération acide et de la macération à l'hexane des trois populations d'*Anvillea radiata* contiennent les teneurs les plus importantes en alcaloïdes. Les teneurs en différents composés phénoliques d'*Anvillea radiata* sont plus élevées que celles d'*Amodaucus leucotrichus*. La richesse de cette espèce en principaux métabolites secondaires lui confère des activités biologiques plus intéressantes.

L'évaluation de l'activité anti-oxydante des différents extraits des deux espèces étudiées par les différents tests s'est révélée positive. Une similitude est observée entre les différents tests. L'intensité de cette activité varie en fonction des extraits et en fonction des espèces. La décoction d'*Anvillea radiata* est l'extrait ayant exhibé l'activité anti-oxydante la plus importante exprimée en $\mu\text{M ET/g}$ pour les tests ABTS et FRAP, alors que c'est l'infusion d'*Amodaucus leucotrichus* qui possède l'activité anti-oxydante la plus élevée en particulier avec le test de DPPH. Ces deux extraits ont la plus grande efficacité de piégeage du radical OH^\cdot et de H_2O_2 .

Les extraits aqueux obtenus par décoction et par infusion des deux espèces étudiées présentent des CI_{50} et des CE_{50} souvent supérieures à celles des antioxydants standards (Trolox, BHT, acide ascorbique, α -tocophérol et quercétine). L'extrait le plus efficace dans l'inhibition de blanchissement du β -carotène est celui de l'hexane pour les deux taxons. Le pouvoir antioxydant des extraits d'*Anvillea radiata* est plus important que celui des extraits d'*Amodaucus leucotrichus*. La corrélation positive entre la composition phénolique et l'activité anti-oxydante de cette espèce confirme ce constat. Aussi, la différence constatée entre les différents extraits et entre ces deux taxons, serait liée à la nature (hydrophile ou hydrophobe) des molécules contribuant à l'activité anti-oxydante et à la concentration totale des composés phénoliques.

La résistance des globules rouges humains prétraités par les différents extraits à l'attaque radicalaire est étudiée. La richesse des extraits des deux espèces investiguées en différentes molécules empêchent l'hémolyse des globules rouges. À des concentrations élevées, l'extrait à l'hexane d'*Anvillea radiata* présente une activité hémolytique très remarquable. L'effet hémolytique de cet extrait peut être attribué à la présence des alcaloïdes, des stéroïdes et des terpénoïdes.

Les souches les plus sensibles aux extraits aqueux obtenus par décoction et par infusion des deux espèces étudiées sont *Staphylococcus aureus* et *Bacillus subtilis*. L'extrait à l'hexane d'*Anvillea radiata* présente les concentrations inhibitrices minimales de la croissance microbienne les plus faibles, en particulier contre les bactéries Gram-. La souche bactérienne qui présente une sensibilité faible ou nulle vis-à-vis des différents extraits de ces deux espèces est *Escherichia coli*. La composition de la paroi des bactéries Gram positif de peptidoglycannes, permettant la diffusion des molécules hydrosolubles dissoutes dans les extraits de la décoction et

de l'infusion et la présence des terpénoïdes, des stérols et des alcaloïdes dans l'extrait à l'hexane pouvant diffuser à travers la membrane externe des bactéries Gram négatif peut expliquer l'intéressante activité antimicrobienne des extraits considérés.

L'évaluation de la toxicité des préparations aqueuses obtenues par décoction et par infusion des espèces étudiées par des tests *in vivo* et *in vitro* a révélé des résultats intéressants. L'administration de ces extraits aqueux aux souris n'induit aucun signe de toxicité ni de mortalité même à une concentration égale à 5000 mg/kg. Cependant, les extraits aqueux d'*Anvillea radiata* semblent avoir un effet sédatif à des concentrations élevées (>2000 mg/kg). L'évaluation de la cytotoxicité de ces extraits aqueux sur les globules rouges a montré que ces préparations ont une activité hémolytique très faible ne dépassant pas 5% à 10000 µg/ml. L'absence de la toxicité de ces deux plantes étudiées malgré la présence de certains métabolites connus par leur toxicité peut être justifiée par l'antagonisme entre les molécules, le degré de polymérisation et la présence de la fraction glucidique dans la structure de ces métabolites.

L'activité hypoglycémiantes des espèces étudiées a pu être mise en évidence *in vitro* par l'inhibition de l' α amylase et de la lipase et *in vivo* par la diminution de la glycémie et des triglycérides sanguins des souris. Les meilleures activités inhibitrices des deux enzymes et hypoglycémiantes de la décoction d'*Anvillea radiata* et de l'infusion d'*Amodaucus leucotrichus* et l'amélioration de la tolérance au glucose et des marqueurs de stress oxydant (SOD, GR et MDA) ainsi que la régénération des cellules β chez les individus traités justifient l'utilisation traditionnelle de ces deux taxons dans le traitement du diabète.

Les tests de corrélation réalisés entre les teneurs en différents métabolites et les activités biologiques ont montré que les composés phénoliques jouent un rôle très important *in vitro* et *in vivo* dans l'inhibition des radicaux libres, de la croissance microbienne et de l'activité enzymatique (alpha amylase et lipase).

Perspectives

A l'issu des résultats obtenus, il serait souhaitable de compléter cette étude par des recherches plus approfondies afin :

- d'isoler et d'identifier les molécules qui ont inhibé l' α -amylase et la lipase et de déterminer le type d'inhibition ;

- d'identifier les molécules ou les classes de molécules des deux espèces ayant participé dans la diminution du taux de glucose et des triglycérides dans le sang ;
- de déterminer la ou les molécules, en particulier celles d'*Anvillea radiata* ayant des propriétés anti-oxydantes et régénératives des tissus altérés ;
- d'évaluer la propriété anti-inflammatoire des différents extraits de ces deux espèces ;
- d'effectuer des tests de toxicités appropriés à l'être humain et à des doses supérieures à 5g/kg;
- de tester les extraits les plus intéressants sur les êtres humains ;
- d'isoler et d'identifier la ou les molécules de l'extrait hexanique d'*Anvillea radiata* ayant inhibé la croissance de la majorité des souches testées dans cette étude.

Cette approche pourrait contribuer à l'élaboration de remèdes naturels antidiabétiques et anti-obésité avec moins d'effets indésirables.

Références bibliographiques

1. Abeysekera W.K.S.M., Chandrasekara A. & Liyanage P.K., 2007. Amylase and glucosidase enzyme inhibitory activity of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) an *in vitro* study. *Tropical Agriculture Research*, 19:128-135.
2. Abudayeh Z.H.M., Al Azzami K.M., Neddaf M., Karpiuk U.V. & Kislichenko V.S., 2015. Determination of four major saponins in skin and endosperm of seeds of horse chestnut (*Aesculus hippocastanum* L.) using high performance liquid chromatography with positive confirmation by thin layer chromatography. *Adv. Pharm. Bull.*, 5(4): 587-591.
3. Ado M.A., Abas F., Mohammed A.S. & Ghazali H.M., 2013. Anti- and pro-lipase activity of selected medicinal, herbal and aquatic plants, and structure elucidation of an anti-lipase compound. *Molecules*, 18: 14651-14669.
4. AFD, 2011. Association Française de diabète: www.afd.asso.fr
5. Agarwal V., Sharma A. K. Upadhyay A., Singh G. & Gupta R., 2012. Hypoglycemic effects of *Citrullus colocynthis* roots. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*, vol. 69, No. 1: 75-79.
6. Agati G. & Tattini M., 2010. Multiple functional roles of flavonoids in photoprotection. *New phytologist*, 186: 786-793.
7. Aguoru C.U., Ameh S.J. & Olasan O., 2014. Comparative phytochemical studies on the presence and quantification of various bioactive compounds in the three major organs of okoko plant (*Cissus populnea* Guill & Perr) in Benue State north central Nigeria, western Africa. *European Journal of Advanced Research in Biological and Life Sciences*, 2(2): 22-31.
8. Aidi Wannes W. & Marzouk B., 2016. Research progress of Tunisian medicinal plants used for acute diabetes. *Journal of Acute diseases*, 5(5): 357-363.
9. Aidi Wannes W. Merzouk B., 2013. Differences between myrtle fruit parts (*Myrtus communis* var. *italica*) in phenolics and antioxidant contents. *Journal of Food Biochemistry*, 37: 585-594.
10. Akiya N. & Savage P.E., 2002. Chemical reactions in high-temperature water. *Chem. Rev.*, 102: 2725-2750.
11. Akroum S., Bendjeddou D., Satta D. & Lalaoui K., 2009. Antibacterial activity and acute toxicity effect of flavonoids extracted from *Mentha longifolia*. *American-Eurasian Journal of Scientific Research*, 4(2): 93-96.
12. Al-Aboudi A. & Afifi F. U., 2011. Plants used for the treatment of diabetes in Jordan: A review of scientific evidence. *Pharmaceutical Biology*, 49(3): 221-239, DOI: 10.3109/13880209.2010.501802: <http://dx.doi.org/10.3109/13880209.2010.501802>.
13. Alam Md. N. Bristi N.J. & Rafiquzzaman Md., 2013. Review on *in vivo* and *in vitro* methods of antioxidant activity. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 21: 143-152.
14. Alarcon-Aguilar F.J., Roman-Ramos R., Flores-Saenz J.L. & Aguirre-Garcia F., 2002. Investigation on the hypoglycaemic effects of extracts of four Mexican medicinal plants in normal and alloxan-diabetic mice. *Phytotherapy Research*, 16: 383-386.
15. Alarcón-Aguilar, F.J., Jiménez, M., Reyes-Chilpa, R., Román Ramos, R., 2000. Hypoglycaemic effect of extracts and fractions from *Psacalium decompositum* in healthy and alloxan-diabetic mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 72: 21-27.

16. Al-Farsi M. A. & Lee C. Y., 2007- Optimization of phenolics and dietary fibre extraction from date seeds. *Journal of Food Chemistry*, vol. 108: 977-985.
17. Al-Farsi M., Lasavar C., Al-Abid M., Al-Shoaily K., Al-Amry M. & Al-Rawahy F., 2007- Compositional and functional characteristics of dates, syrups, and their by-products. *Journal of Food Chemistry*, vol. 104: 943-947.
18. Allali H., Benmehdi H., Dib M.A., Tabti B., Ghalem S., Benabadji N., 2008. Phytotherapy of Diabetes in West Algeria. *Asian Journal of Chemistry* 20, 2701-2710.
19. Alonso-Amelot M.E., Oliveros-Bastidas A. & Calcagno-Pisarelli M. P., 2007. Phenolics and condensed tannins of high altitude *Pteridium arachnoideum* in relation to sunlight exposure, elevation, and rain regime. *Biochemical Systematics and Ecology*, 35: 1-10.
20. Al-Rowais N.A., 2002. Herbal medicine in the treatment of diabetes mellitus. *Saudi Med. J.*, 23(11): 1327-1331.
21. Alscher R.G., Erturk N. & Heath L., 2002. Role of superoxide dismutase (SODs) in controlling oxidative stress in plants. *Journal of Experimental Botany*, 53(372): 1331-1341.
22. Amarowicz R. & Pegg R.B., 2006. Content of proanthocyanidins in selected plant extracts as determined via n-butanol/HCl hydrolysis and colorimetric assay or by HPLC- A short report. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*, 15/16(3): 319-322.
23. Amin A.H., Subbaiah T.V. & Abbasi K.M., 1969. Berberine sulfate: antimicrobial activity, bioassay and mode of action. *Can. J. Microbiol.*, 15: 1067-1076.
24. Andallu B. & Varadacharyulu N.C., 2007. Gluconeogenic substrates and hepatic gluconeogenic enzymes in streptozotocin-diabetic rats: effet of Mulberry (*Morus indica* L.) leaves. *Journal Of Medicinal Food*, 10(1): 41-48.
25. Andrade-Cetto A. & Heinrich M., 2005. Mexican plants with hypoglycaemic effect of used in the treatment of diabetes. *Journal of Ethnopharmacology*, 99: 325-348.
26. Andrade-Cetto A. & Vázquez R. C., 2010. Gluconeogenesis inhibition and phytochemical composition of two *Cecropia* species. *Journal of Ethnopharmacology*, 130(1): 93-97.
27. Andreelli F., Jacquier D. & Keufer F., 2006. Propriétés anti-inflammatoires de l'insuline chez les patients en réanimation. *Réanimation*, 15 : 467-473.
28. Andreelli F., Jacquier D., Dierick-Gallet A., & Amouyal C., 2011. Pharmacogénétique des antidiabétiques. *Médecine des maladies Métaboliques*, vol. 5, N° 5 : 512-519.
29. Ankur R. & Shahjad A., 2012. Alloxan induced diabetes: mechanisms and effects. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 3(2): 819-823.
30. Antolovich M., Prenzler P.D., Patsalides E., McDonald S. & Robards K., 2002. Methods for testing antioxidant activity. *Analyst*, 127: 183-198.
31. Aouidi F., Perraud-Gaime I., Roussos S. & Hamdi M., 2009. Etude de la répartition quantitative des phénols totaux dans l'olivier en fonction des organes et leur degré de maturité. *Olivebioteq proceedings ; 3^{ème} édition*, Sfax, Tunisie : 376-379.
32. Apak R., Güçlü K., Demirata B., Özyürek M., Çelik S.E., Bektaşoğlu B., Berker K. I. & Özyurt D., 2007. Comparative evaluation of various total antioxidant capacity assays applied to phenolic compounds with the CUPRAC assay. *Molecules*, 12: 1496-1547.
33. Apak R., Özyürek M., Güçlü K. & Çapanoğlu E., 2016. Antioxidant activity/capacity measurement. 1. Classification, physicochemical principales, mechanisms and electron transfer. *J. Agric. Food Chem.*, 64: 997-1027.

34. Apostolidis E., Kwon Y.-I. & Shetty K., 2007. Inhibitory potential of herb, fruit, and fungal-enriched cheese against key enzymes linked to type 2 diabetes and hypertension. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, 8: 46-54.
35. Arvidsson P.I., Ryder N.S., Weiss H.M., Hook D.F., Escalante J. & Seebach D., 2005. Exploring the antibacterial and hemolytic activity of shorter- and longer-chain β -, $\alpha\beta$ - and γ -peptides and β -peptides from β^2 -3-aza- and β^3 -2-methylidene-amino acids bearing proteinogenic side chains—a survey. *Chemistry & Biodiversity*, 2: 401-420.
36. Aslan M., Orhan N., Orhan D.D. & Ergun F., 2010. Hypoglycemic activity and antioxidant potential of some medicinal plants traditionally used in Turkey for diabetes. *Journal of Ethnopharmacology*, 128: 384-389.
37. ASM, 2005. American Society for Microbiology. www.asm.org/
38. Atsamo A.D., Nguenefack T.B., Datté J.Y. & Kamanyi A., 2011. Acute and subchronic toxicity assessment of the aqueous extract from the stem bark of *Erythrina senegalensis* DC (Fabaceae) in rodents. *Journal of Ethnopharmacology*, 134: 697-702.
39. Autian J., 1975. Biological model systems for the testing of the toxicity of biomaterials. In: *Polymers in Medicine and Surgery*. Springer, pp. 181-203.
40. Avallone R., Plessi M., & Monzani A., 1997. Determination of chemical composition of carob (*Ceratonia siliqua*): protein, fat, carbohydrates, and tannins. *Journal of Food Composition and Analysis*, 10: 166-172.
41. Azizah A.H., Wee K.C., Azizah O. & Azizah M., 2009. Effect of boiling and stir frying on total phenolics, carotenoids and radical scavenging activity of pumpkin (*Cucurbita moschato*). *International Food Research Journal*, 16: 45-51.
42. Azzi R., Djaziri R., Lahfa F., Sekkal F. Z., Benmehdi H., Belkacem N., 2012. Ethnopharmacological survey of medicinal plants used in the traditional treatment of diabetes mellitus in the North Western and South Western Algeria. *Journal of Medicinal Plants Research* 6, 2041-2050.
43. Baameur M., Abdelguerfi, Daddi Bouhoun M., Saadi H. & Ould El Hadj M., 2015. Distribution study of some species of spontaneous flora in two Sahara regions of the north-east of Algeria (Ouargla and Ghardaïa). *International Journal of Biodiversity and Conservation*, 7(1): 41-49.
44. Baerheim Svendsen A. & Verpoorte R., 1983. Isolation of alkaloids. Chapter in “Chromatography of alkaloids part A: thin layer chromatography. *Journal of Chromatography Library*, vol. 23A:51-57. Ed. Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam-Oxford-New York.
45. Baldé N.M., Youla A., M.D. Baldé, Kaké A., Diallo M.M., Baldé M.A. and Mougendre D., 2006. Herbal medicine and treatment of diabetes in Africa: an example from Guinea. *Diabetes Metab.*, 32 : 171-175.
46. Bammou M., Sellam K., El Rhaffari L., Bouhlali E.D.T., Daoudi A., Ibjibijen J. & Nassiri L., 2015. Bioactivity of *Anvillea radiata* Coss & Dur. Collected from the southeast of Morocco. *European Scientific Journal*, vol. 11, N° 21:

47. Barbehenn R.V. & Peter Constabel C., 2011. Tannins in plant-herbivore interactions. *Phytochemistry*, 72(13):1551-1565.
48. Baumann E., Stoya G., Völkner A., Richter W., Lemke C. & Linss W., 2000. Hymolysis of human erythrocytes wit saponin effects the membrane structure. *Acta Histochem.*, 102: 21-35.
49. Bechiri A., Chekroun E., Azzi R.& Djaziri R., 2015. *In vitro* evaluation of α -amylase inhibitory activity of some medicinal plants used in treatment of diabetes mellitus in Algeria and their effect on postprandial hyperglycemia in normal rats. *International Journal of Phytomedicine*, 7: 171-175. <http://www.arjournals.org/index.php/ijpm/index>.
50. Beghalia M., Ghalem S., Allali H., Belouatek A. & Marouf A., 2009. Effects of an aqueous extract from *Amodaucus leucotrichuson* calcium oxalate crystallization *in vitro*. *Medicinal Plants*, 1(1): 37-39.
51. Belboukhari N., Bourmita Y., Cheriti A. & Mir K., 2013. Profil phytochimique et evaluation medicinal d'une préparation traditionnelle saharienne. *PCBS Journal*, vol. 7, No. 2 : 83-86.
52. Bellakhdar J., 1997. La pharmacopée Marocaine traditionnelle. Médecine arabe ancienne et savoirs populaires. Edition le Fennec et Ibis Press.
53. Bellakhdar, J., Claisse, R., Fleurentin, J., Younos, C., 1991. Repertory of standard herbal drugs in the Moroccan pharmacopoeia. *Journal of Ethnopharmacology* 35, 123-143.
54. Ben Othman R., Ibrahim H., Mankai A., Abid N., othmani N., Jenhani N., Tertek H., Trabelsi N., Trimesh A. & Ben Mami F., 2013. Use of hypoglycemic plants by Tunisian diabetic patients. *Alexandria Journal of Medicine*, 49: 261-264.
55. Benzie I. F. F., & Strain J. J., 1999. Ferric reducing/antioxidant power assay: Direct measure of total antioxidant activity of biological fluids and modified version for simultaneous measurement of total antioxidant power and ascorbic acid concentration. *Methods in Enzymology*, 299: 15–27.
56. Berard L.D., Blumer I., Houlden R., Miller D. et Woo V., 2013. Surveillance du contrôle de la glycémie. *Canadian Journal of Diabetes*, 37 : S398-S402.
57. Bhattacharya S., Manna P., Gachhui R. & Sil P.C., 2011. D-saccharic acid-1,4-lactone ameliorates alloxan-induced diabetes mellitus and oxidative stress in rats through inhibiting pancreatic beta-cells from apoptosis via mitochondrial dependent pathway. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 257(2): 272-283.
58. Bhavsar S.K., Föller M., Gu S., Vir S., Shah M.B., Bhutani K.K. Santani D.D. & Lang F., 2009. Involvement of the PI3K/AKT pathway in hpoglycemic effects of saponins from *Helicteres isora*. *Journal of Ethnopharmacology*, 126: 386-396.
59. Bhutkar M.A. & Bhise S.B., 2012. *In vitro* assay of alpha amylase inhibitory activity of some indigenous plants. *Int. J. Chem. Sci.*, 10(1): 457-462.
60. Bidie A. dit Philippe, N'Guessan B. B., Yapo A. F., N'Guessan J.D. & Djaman A. J., 2011. Activité antioxydante de dix plantes médicinales de la pharmacopée ivoirienne. *Sciences et Nature*, vol. 8 N° 1 :1-11.
61. Bilić N., 1975. The mechanism of alloxan toxicity : an indication for alloxan complexes in tissues and alloxan inhibition of 4-acetamido-4'-isothiocyanato-stilbene-2,2'-disulphonic acid (SITS) bending for the liver cell membrane. *Diabetologia*, 11:39-43.

62. Blamaran A. K., Singh J., Dash S. & Maity T. K., 2010. Antihyperglycemic and hypolipidemic effects of *Melothria maderaspatana* and *Coccinia indica* in streptozotcine induced diabetes in rats. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 18: 173-178.
63. Bnouham M., Benalla W., Bellahcen S., Hakkou Z., Ziyat A., Mekhfi H., Aziz M. and Legssyer A., 2012. Antidiabetic and antihypertensive effect of a polyphenolrich fraction of *Thymelaea hirsuta* L. in a model of neonatal streptozotocin-diabetic and NG-nitro-l-arginine methyl ester-hypertensive rats. *Journal of Diabetes* 4, 307-313.
64. Boizot N. et Charpentier J.-P., 2006- Méthode rapide d'évaluation du contenu en composés phénoliques des organes d'un arbre forestier. *Le Cahier des Techniques de l'INRA*, numéro spécial : 79-82.
65. Bordas-Fondfrède M. & Chevenne D., 1998. Intérêt des dosages d'insuline, peptide C et hémoglobine glyquée dans le suivi des patients diabétiques. *Revue Française des Laboratoires*, 312 : 52-55.
66. Bose K. Bhadra M. & Mukhopadhyay A., 2007. Casues and consequences of obesity. *Anthropologist Special volume N° 3*: 223-240.
67. Bosi C.F., Rosa D.W., Grougnet R., Lemonakis N., Halabalaki M., Skaltsounis A.L. & Biavatti M.W., 2013. Pyrrolizidine alkaloids in medicinal tea of *Ageratum conyzoides*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 23(3) : 425-432.
68. Bouzabata A., 2013. Traditional treatment of high blood pressure and diabetes in Souk Ahras District. *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy* 5, 12-20.
69. Bradford M. M., 1976. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical Biochemistry*, 72: 248-254.
70. Brands-Williams W., Cuvelier M. E., Berset C., 1995. Use of free radical method to evaluate antioxidant activity. *Lebens Wiss. Technol.*, 18: 25-30.
71. Brands-Williams W., Cuvelier M.E. & Berset C., 1995. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *Lebensm-Wiss. u.-Technol.*, 28: 25-30.
72. Bucić-Kojić A., Planinić M., Tomas S., Jakobek L. & Šeruga M., 2009. Influence of solvent and temperature on extraction of phenolic compounds from grape seed, antioxidant activity and colour of extract. *International Journal of Food Science and Technology*, 44: 2394-2401.
73. Buckgridge M. S., 2010. Seed cell wall storage polysaccharides: Models to understand cell wall biosynthesis and degradation. *plant Physiology*, 154: 1017-1023.
74. Buege J.A. & Aust S.D., 1978. Microsomal lipid peroxidation. *Methods in enzymology*, 52: 302-310.
75. Cai Y., Luo Q., Sun M., & Corke H., 2004. Antioxidant activity and phenolic compounds of 112 traditional Chinese medicinal plants associated with anticancer. *Life Sciences*, 74: 2157–2184.
76. CAMBRELLA, 2012. European policy brief : The roadmap to future CAM research in Europe. www.cambrella.eu
77. Capeau J., 2003. Voies de signalisation de l'insuline : mécanismes affectés dans l'insulino-résistance. *Médecine/Sciences*, vol. 19, N° 8-9 : 834-839.

78. Carillon A., 2009. La place de la phytothérapie dans les systèmes de la santé à XXI^os. Conférence SIPAM-Djerba, Mars 2009 : 1-7. https://www.simepi.info/IMG/pdf/article-A-CARILLON-SIPAM_2009-V1.pdf.
79. Carlberg I & Mannervik B., 1985. Glutathione reductase. *Methods in Enzymology*, 113: 484-490.
80. Carocho M. & Ferreira I.C.F.R., 2013. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. *Food and Chemical Toxicology*, 51: 15-25.
81. Cazarolli L. H., Kappel V. D., Pereira D. F., Moresco H. H., Brighente I. M. C., Pizzolatti M. G. & Silva F. R. M. B., 2012. Anti-hyperglycemic action of apigenin-6-C- β -fucopyranoside from *Averrhoa carambola*. *Fitoterapia*, 83: 1176-1183.
82. Chakib M., 2011. Prévalence du diabète en Algérie : La valse des chiffres. *Santé-Mag.* N° 1, p31.
83. Chang C.L.T., Lin Y., Bartolome A.P., Chen Y.-C., Chiu S.-C. & Yang W.-C., 2013. Herbal therapies for type 2 diabetes mellitus: chemistry, biology and potential application of selected plants and compounds. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, volume 2013 (33 pages). <http://dx.doi.org/10.1155/2013/378657>.
84. Chattopadhyay D. & Eddouks M., 2012. *Phytotherapy in the management of diabetes and hypertension*. Ed. Bentham Science Publishers, 258 p.
85. Chau C.-F., Chen C.-H. & Lin C.-Y., 2004. Insoluble fiber-rich fraction derived from *Averrhoa carambola*. *Lebensm.-Wiss. u.-Technol.*, 37: 331-335.
86. Chavan U.D., Shahidi F., Naczki M., 2001. Extraction of condensed tannins from beach pea (*Lathyrus maritimus* L.) as affected by different solvents. *Food Chemistry*, 75: 509-512.
87. CHEMAT F. & LUCCHESI M. E., 2005. Extractions assistées par micro-ondes des huiles essentielles et des extraits aromatiques *J. Soc. Ouest-Afr. Chim.*, 20: 77-99.
88. Chen J., Lai P., Shen H., Zhen H. & Fang R., 2013. Effect of extraction methods on polysaccharides of *Clitocybe maxima* stripe. *Advance Journal of Food Science and Technology*, 5(3): 370-373.
89. Chen J., Liu J., Zhang L., Wu G., Hua W., Wu X. & Sun H., 2006. Pentacyclic triterpenes. Part 3 : synthesis and biological evaluation of oleanolic acid derivatives as novel inhibitors of glycogen phosphorylase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16(1): 2915-2919.
90. Chen Y., Wu C.-M., Dai R.-J., Li L., Yu Y.-H., Li Y., Meng W.-W., Zhang L., Zhang Y. & Deng Y.-L., 2011. Combination of HPLC chromatogram and hypoglycemic effect identifies isoflavones as the principal active fraction of *Belamcanda chinensis* leaf extract in diabetes treatment. *Journal of Chromatography B*, 879: 371-378.
91. Cheng H.-J., Zhang L.-M., Duan H.X., Li J. & Dai Y.-J., 2016. Optimization of extraction technology of the alkali-soluble components of barley malt roots and its composition analysis. *Medicine and Biopharmaceutical* Downloaded from www.worldscientific.com
92. Cheriti A., Belboukhari N. & Hacini S., 2013. Ethnopharmacological survey and phytochemical screening of some medicinal Asteraceae of Algerian Sahara. *PCBS Journal*, vol. 7 No. 2: 52-56.
93. Chew Y.L., Chan E.W.L., Tan P.L., Lim Y.Y., Stanilas J. & Goh J.K., 2011. Assessment of phytochemical content, polyphenolic composition, antioxidant and antibacterial activities of

- Leguminosae medicinal plants in Peninsular Malaysia. BMC, 11:12. <http://www.biomedcentral.com/1427-6882/11/12>.
94. Chiquete E., Nuño González P. & Panduro Cerda A., 2001. Perspectiva histórica de la diabetes mellitus. Comprendiendo la enfermedad investigación en Salud, vol. III, núm. 99: 5-10. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Guadalajara, México. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=14239902>.
95. Chisté R.C., Freitas M., Mercadante A.Z. & Fernandes E., 2014. Carotenoids are effective inhibitors of *in vitro* hemolysis of human erythrocytes, as determined by a practical and optimized cellular antioxidant assay. Journal of Food Science, 79(9): H1841-H1847.
96. Christova-Bagdassarian V.L., Bagdassarian K.S., Atanassova M.S. & Ahmed M. A., 2014. Phenolic profile, antioxidant and antimicrobial activities from the Apiaceae family (dry seeds. Mintage Journal of Pharmaceutical & Medical Sciences, 2(4): 26-32.
97. Cimanga K., Kambu K., Tona L., Apers S., De Bruyne T., Hermans N., Totté J., Pieters L. & Vlietinck A.J., 2002. Correlation between chemical composition and antibacterial activity of essential oils of some aromatic medicinal plants growing in the Democratic Republic of Congo. Journal of Ethnopharmacology, 79: 213-220.*
98. Clauser E., 1988. Le récepteur de l'insuline, second messenger de l'insuline. Médecine/Sciences, 4 : 72-82.
99. Clayton D., Woo V., Yale J.-F., 2013. Hypoglycémie. Canadian Journal of Diabetes, 37: S437-S440.
100. Codario R.A., 2011. Type 2 diabetes, pre-diabetes and the metabolic syndrome. Ed. Springer Science+Business Media, New York, 367 p.
101. Combris P. et Soler L.G., 2011. Consommation alimentaires : tendances de long terme et questions sur leur durabilité. Innovations Agronomiques, 13 : 149-160.
102. Cortiella M. G. & Peña-Neira Á., 2017. Extraction of Soluble Polysaccharides from Grape Skins. Cien. Inv. Agr., 44(1):83-93.
103. Cui G., Qin X., Zhang Y., Gong Z., Ge B. & Zang Y. Q., 2009. Berberine differentially modulates the activities of ERK, p38 MAPK, and JNK to suppress Th17 and Th1 cell differentiation in type 1 diabetic mice. The Journal of Biological chemistry, vol. 284, No 41: 28420-28429.
104. Dahal K., Martyn G. D., Vanlerberghe G. C., 2015. Improved photosynthetic performance during severe drought in *Nicotiana tabacum* overexpressing a nonenergy conserving respiratory electron sink. New Phytologist, 208(2): 382–395.
105. Dai J. & Mumper R.J., 2010. Plant phenolics: extraction, analysis and their antioxidant and anticancer properties. Molecules, 15: 7313-7352.
106. Dalzell S.A. & Kerven G.L., 1998. A rapid method for the measurement of Leucaenaspp proanthocyanidins by the proanthocyanidin (butanol/HCl) assay. Journal of the Science of Food and Agriculture, 78(3): 405–416.
107. Das A. K. & Shah S., 2011. History of diabetes: from ants to analogs. Supplement to JAPI, vol. 59: 6-7.
108. Dawra R.K., Makkar H.P.S. & Singh B., 1988. Protein-binding capacity of microquantities of tannins. Analytical Biochemistry, 170: 50-53.

- 109.** de Carvalho Vidigal F., Guedes Cocate P., Gonçalves Pereira L. & Gonçalves Alfenas C., 2012. The role of hyperglycemia in the induction of oxidative stress and inflammatory process. *Nutr. Hosp.*, 27(5): 1391-1398.
- 110.** De Sales P.M., de Souza P.M., Simeoni L.A., de Oliveira Magalhães, Silveira D., 2012. α -amylase inhibitors: a review of raw material and isolated compounds from plant source. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, 15(1): 141-183.
- 111.** De Sousa D.P., Raphael E., Brocksom U. & Brocksom T.J., 2007. Sedative effect of monoterpene alcohols in mice: a preliminary screening. *Z. Naturforsch.*, 62c: 563-566.
- 112.** del Baño M.J., Lorente J., Castillo J., Benavente-García O., Marín M.P., Del Río J.A., Ortuño A., Ibarra I., 2004. Flavonoid distribution during the development of leaves, flowers, stems, and roots of *Rosmarinus officinalis*: postulation of a biosynthetic pathway. *J Agric Food Chem.*, 52(16):4987-4992.
- 113.** De-la-Cruz H., Vilcapoma G. & Zevallos P.A., 2007. Ethnobotanical study of medicinal plants used by the Andean people of Canta, Lima, Peru. *Journal of Ethnopharmacology*, 111: 284-294.
- 114.** Dendougui H., Jay M., Benayache F. and Benayache S., 2006. Flavonoids from *Anvillea radiata* Coss. & Dur. (Asteraceae). *Biochemical Systematics and Ecology*, 34: 718-720.
- 115.** Deng Y., He K., Ye X., Chen X., Huang J., Li X., Yuan L., Jin Y., Jin Q. & Li P., 2012. Saponin rich fractions from *Polygonatum odoratum* (Mill.) Druce with more potential hypoglycemic effects. *Journal of Ethnopharmacology*, 141(1): 228-233.
- 116.** Dent M., Dragović-Uzelac V., Penić M., Brnčić M., Bosiljkov T. & Levaj B., 2013. The effect of extraction solvents, temperature and time on the composition and mass fraction of polyphénols in Dalmatian wild sage (*Salvia officinalis* L.) extracts. *Food Technol. Biotechnol.*, 51(1): 84-91.
- 117.** Derbel S. & Ghedira K., 2005. Les phytonutriments et leur impact sur la santé. *Phytothérapie*, 1 : 28-34.
- 118.** Deutschländer M. S., Lall N., Van de Venter M. & Dewanjee S., 2012. The hypoglycemic activity of *Euclea undulate* Thunb. var. *myrtina* (Ebenaceae) root bark evaluated in streptozotocin-nicotinamid induced type 2 diabetes rat model. *South African Journal of Botany*, 80: 9-12.
- 119.** Dewanjee S., Maiti A., Das A. K., Mandal S. C. & Dey S. P., 2009. Swietenine : A potential oral hypoglycemic from *Swietenia macrophylla* sedd. *Fitoterapia*, 80: 249-251.
- 120.** Dey L., Attele A.S. & Yuan C.S., 2002. Alternative therapies for type 2 diabetes. *Altern. Med. Rev.*, 7(1): 45-58.
- 121.** Dey P., Ranjan Saha M., Roy Chowdhuri S., Sen A., Poddar Sarkar M., Haldar B. & Kumar Chaudhuri T., 2015. Assessment of anti-diabetic activity of an ethnopharmacological plant *Nerium oleander* through alloxan induced diabetes in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 161: 128-137.
- 122.** Di Stasi L.C., Oliveira G.P., Carvalhaes M.A., Queiroz-Junior M., TIEN O.S., Kakinami S.H. and Reis M.S., 2002- Medicinal plants popularly used in the Brazilian Tropical Atlantic Forest. *Fitoterapia*, 73: 69-91.

123. Dineshkumar D., Mitra A. & Mahadevappa M., 2010. Antidiabetic and hypolipidemic effects of manhanimbine (carbazole alkaloid) from *Murraya koenigii* (Rutaceae) leaves. *International Journal of Phytomedicine*, 2: 22-30.
124. Djellouli M., Moussaoui A., Benmehdi H., Ziane L., Belabbes A., Badraoui M., Slimani N., & Hamidi N., 2013. Ethnopharmacological study and phytochemical screening of three plants (Asteraceae family) from the region of South west Algeria. *Asian Journal of Natural & Applied Sciences*, Vol. 2, N° 2. www.leena-luna.co.jp.
125. Djeridane A., Yousfi M., Brunel J. M. and Stocker P., 2010. Isolation and characterization of a new steroid derivative as a powerful antioxidant from *Cleome arabica* in screening the *in vitro* antioxidant capacity of 18 Algerian medicinal plants, *Food and Chemical Toxicology*, 48(10): 2599-2606.
126. Djeridane A., Yousfi M., Nadjemi B., Boutassouna D., Stocker P. & Vidal N., 2006. Antioxidant activity of some algerian medicinal plants extracts containing phenolic compounds. *Food Chemistry*, 97: 654–660.
127. Dragan S., Andrica F., Serban M.-C. & Timar R., 2015. Polyphénols-rich natural products for treatment of diabetes. *Current Medicinal Chemistry*, 22(1): 14-22.
128. Drouin P., Blickle J. F., Charbonnel B., Eschwege E., Guillausseau P. J., Plouin P. E., Daninos J. M., Balarac N. & Sauvanet J. P., 1999. Diagnostic et classification du diabète sucré les nouveaux critères. *Diabetes & Métabolisme (Paris)*, 25 : 72-83.
129. Dubois M., Gilles K.A., Hamilton J.K., Rebers P.A. & Smith F., 1956. Colorimetric method for determination of sugars and related substances. *Analytical Chemistry*, 28 (3): 350-356.
130. Durand D. et Le Jeune C., 2014. Dorosz : Guide pratique des médicaments. 34^e édition. Ed. Maloine, Paris, France. 1906 p.
131. Ebrahimzadeh M.A., Nabavi S.F., Nabavi S.M., Eslami B. & Asgarirad H., 2010. Antioxidant and free radical scavenging activity of *Leonurus cardiaca* subsp. *Persicus*, *Grammosciadium platycarpum* and *Onosma demawendicum*. *Journal of Biotechnology*, 9(51): 8865-8871.
132. Eddouks M., Maghrani M., Lemhadri A., Ouahidi M.-L., Jouad H., 2002. Ethnopharmacological survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes mellitus, hypertension and cardiac diseases in the south-east region of Morocco (Tafilalet). *Journal of Ethnopharmacology*, 82: 97-103.
133. Eddouks M., Ouahidi M.L., Farid O., Moufid A., Khalidi A. & Lemhadri A., 2007. L'utilisation des plantes médicinales dans le traitement du diabète au Maroc. *Phytothérapie*, 5 : 194-203.
134. Eisenman S. W., Poulev A., Struwe L., Raskin I. & Ribnicky D. M., 2011. Qualitative variation of anti-diabetic compounds in different tarragon (*Artemisia dracuncululus* L.) cytotypes. *Fitoterapia*, 82(7): 1062-1074.
135. Ekoé J.-M. Punthakee Z., Ransom T., Prebtani A. P. H. et Goldenberg R., 2013. Dépistage du diabète de type 1 et de type 2. *Can. J. Diabetes*, 37 : S373-S376.
136. El Beshbishy H.A. & Bahashwan S.A., 2012. Hypoglycemic effect of basil (*Ocimum basilium*) aqueous extract is mediated through inhibition of α -glucosidase and α -amylase activities: an *in vitro* study. *Toxicology and Industrial Health*, 28(1): 42-50.

137. El Hassany B., El Hanbali F., Akssira M., Mellouki F. & Barrero A., 2004. Germacranolides from *Anvillea radiata*. *Fitoterapia*, 75(6): 573-576.
138. Elberry A.A., HArraz F.M., Ghareib S.A., Gabr S.A., Nagy A.A. & Abdel-Sattar E., 2015. Methanolic extract of *Marrubium vulgare* ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia in streptozotocin-induced diabetic rats. *International Journal of Diabetes Mellitus*, 3(1): 37-44.
139. El-Hilaly J., Hmammouchi M. and Lyoussi B., 2003. Ethnobotanical studies and economic evaluation of medicinal plant in Taounate province (Northern Morocco). *Journal of Ethnopharmacology*, 86: 149-158.
140. Eliasson B., Eeg-Olofsson K., Cedeholm J., Nilsson P.M., Gudbjörnsdóttir S., NDR., 2007. Antihyperglycaemic treatment of type 2 diabetes : results form national diabetes register. *Diabetes and Metabolism*, 33: 269-276.
141. El-Seedi H.R., Zahra M.H., Goransson U. & Verpoorte R., 2006. Cyclopeptide alkaloids. *Phytochem. Rev.*, DOI 10.1007/s11101-006-9029-x.
142. Erenler A.K., Baydin A., Duran L., Yardan T. & Turkoz B., 2011. A case of respiratory failure due to poison hemlock poisoning presented to an emergency department. *Hong Kong Journal of Emergency Medicine*, 18(4): 35-38.
143. Erenler A.K., Duran L., Yardan T. & Turkoz B., 2011. A case of respiratory failure due to poison hemlock poisoning presented to an emergency department. *Hong Kong J. Emerg. Med.*, vol. 18(4): 235-238.
144. Etuk E.U., Bello S.O., Isezuo S.A. & Mohammed B.J., 2010. Ethnobotanical survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes mellitus in the north western region of Nigeria. *Asian J. Exp. Biol. Sci.*, vol. 1(1): 55-59.
145. Farnsworth N. R., 1966. Biological and phytochemical screening of plants. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 55(3): 225-276.
146. Favier A., 2003. Le stress oxydant : Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Actualité Chimique* (2003) : 108-115.
147. Ferland A. & Poirier P., 2006. L'indice glycémique des aliments : Relation avec obésité et diabète de type 2. *Le Clinicien* : 63-67, http://www.diabetes.ca/files/Diabetes_GL-FINAL2_CPG03.pdf.
148. FID: Fédération Internationale du Diabète, 2015. <http://www.diabetesatlas.org/>.
149. FID: Fédération Internationale du Diabète, 2016. <http://www.diabetesatlas.org/>.
150. Fiscal R.R. & Chavez A.C.C., 2016. Ethnobotanical profiling of the commonly utilizes plants for hypertension ans diabetes in the province of Laguna. e-Proceeding of the 4th Global Summit on Education (e-ISBN 978-967-0792-07-1). 14-15 March 2016, Kuala Lumpur, MALAYSIA. Organized by <http://worldconferences.net/home>.
151. Fogel R.W., 1994. Economic Growth, Population Theory, and Physiology: The Bearing of Long-Term Processes on the Making of Economic Policy. Nobel Prize Lecture. *American Economic Review* 84(3), 369-395.
152. Foster-Powell K., Holt S.H.A. & Brand-Miller J.C., 2002. International table of glycemic index and glycemic load. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 76: 5-56.
153. Fourrier F. & Seidowsky A., 2010. Intoxication par le metformine : mécanismes de toxicité et prise en charge. *Réanimation*, 19 : 539-544.

154. Foureys J.L., Hamaide T., Yaacoub E. & Le Perchec P., 1985. Propriété oxydante de la fonction sulfoxyde greffée sur polymère. *Eur. Polym. J.*, 21(3) : 221-225.
155. Francis G., Kerem Z., Makkar H.P.S. & Becker K., 2002. The biological action of saponins in animal systems: a review. *British Journal of Nutrition*, 88: 587-605.
156. Frei B., Baltisberger M., Sticher O. & Heinrich M., 1998. Medical ethnobotany of Zapotecs of the Isthmus-Sierra (Oaxaca, Mexico): Documentation and assessment of indigenous uses. *Journal of Ethnopharmacology*, 62: 149-165.
157. Gachkar L., Yadegari D., Rezaei M.B., Taghizadeh M., Astaneh S.A. & Rasooli I., 2007. Chemical and biological characteristics of *Cuminum cyminum* and *Rosmarinus* essential oils. *Food Chemistry*, 102(3): 989-904.
158. Gamon J. A. & Surfus J. S., 1999. Assessing Leaf Pigment Content and Activity with a Reflectometer. *The New Phytologist*, Vol. 143, No. 1, Special Issue: Variation in Leaf Structure: 105-117.
159. Gandhi G.R., Stalin A., Balakrishna K., Iqnacimuthu S., Paulrai M.G. & Vishal R., 2013. Insulin sensitization via partial agonism of PPAR γ and glucose uptake through translocation and activation of GLUT4 in PI3K/p-Akt signaling pathway by embelin in type 2 diabetic rats. *Biochem. Biophys. Acta*, 1830(1): 2243-2255.
160. Gangawane AK, Bhatt B. & Sunmeet M., 2016. Skin Infections in Diabetes: A Review. *J Diabetes Metab* 7: 644. <http://dx.doi.org/10.4172/2155-6156.1000644>.
161. Gangwar M., Gautam M.K., Sharma A.K., Tripathi Y.B., Goel R.K. & Nath G., 2014. Antioxidant capacity and radical scavenging effect of polyphénols rich *Mallotus philipenensis* fruit extract on human erythrocytes: an *in vitro* study. *The Scientific World Journal*, volume 2014, article ID 279451, 12 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/279451>.
162. Garcia-Slas P., Morales-Soto A., Sequra-Carretero A. & Fernández-Gutiérrez A., 2010. Phenolic compound extraction systems for fruit and vegetable samples. *Molecules*, 15(12): 8813-8826.
163. Genta S.B., Cabrera W.M., Mercado M.I., Grau A., Catalán C.A. & Sánchez S.S., 2010. Hypoglycemic activity of leaf organic extracts from *Samolanthus sonchifolius*: constituents of the most active fractions. *Chemico-Biological interactions*, 185(2): 143-152.
164. Gherraf, N., Zellagui A., Kabouche A., Lahouel M., Salhi R. & Rhouati S., Chemical constituents and antimicrobial activity of essential oils of *Ammodaucus leucotricus*. *Arabian Journal of Chemistry* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.09.013>.
165. Giannopolitis C.N. & Ries S.K., 1977. Superoxide dismutases : I. occurrence in higher plants. *Plant Physiol.*, 59: 309-314.
166. Gião M.S., González-Sanjósé M. L., Rivero-Pérez M. D., Pereira C. I., Pintado M. E. & Malcata F. X., 2007. Infusions of Portuguese medicinal plants: Dependence of final antioxidant capacity and phenol content on extraction features. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 87(14): 2638–2647.
167. Gillard P., Lannoo M., Keymeulen B. et Mathieu C., 2004. Traitement du diabète par la greffe d'îlots. *Actualités néphrologiques*. Ed. FLAMMARION Médecine-Sciences (www.medecine.flammarion.com).
168. Gillery P., Bordas-Fondfrède M., Chapelle J.-P., Hue G. & Périer C., 1998. Hémoglobien glyquée : le temps de standardisation est venu. *Annales de Biologie Clinique*, 56(3) : 249-251.

169. Gin H., Roudaut M.F., Vergnot V., Baillet L. & Rigalleau V., 2003. Effect of metformin on fibrinolytic parameters in insulin-treated, type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab*, 29: 505-508.
170. Gironi F. & Piemonte V., 2011. Temperature and solvent effects on polyphenol extraction process from chestnut tree wood. *Chemical Engineering Research and Design*, 89: 857-862.
171. Goldenberg R. & Punthakee Z., 2013. Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique. *Can. J. Diabetes*, 37 : S369-S372.
172. Gome B. M., Kouakou K., Toure A. & Traore F., 2011. Etude de la toxicité aiguë et subchronique de l'extrait aqueux de *Passiflora foetida* Linn. (Passifloraceae) chez les rats et les souris. *Int. J. Biol. Chem. Sci.*, 5 (5): 1777-1789.
173. Gomez-Caravaca A.M., Gomez-Romero M., Arráez-Román D., Segura-Carretero A. & Fernández-Gutiérrez A., 2006. Advances in the analysis of phenolic compounds in products derived from bees. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 41(4): 1220-1234.
174. Gonçalves R., Mateus N. & Freitas V., 2011. Inhibition of α -amylase activity by condensed tannins. *Food Chemistry*, 125: 665-672.
175. Gondoin A., Grussu D., Stewart D. & McDougall G.J., 2010. White and green tea polyphénols inhibit pancreatic lipase *in vitro*. *Food Research International*, 43: 1537-1544.
176. Grace M.H., Ribnicky D.M., Kuhn P., Poulev A., Yousef G.G. & Lila M.A., 2009. Hypoglycemic activity of a novel anthocyanin-rich formulation from lowbush blueberry *Vaccinium angustifolium* action. *Phytomedicine*, 16(5): 406-415.
177. Grenier-Michaud S., Cloutier L. & Nantal P., 2011. Comprendre le fonctionnement rénal : une composante essentielle de la surveillance paraclinique. *Perspective Infirmière*, 8(3) : 30-35.
178. Grimaldi A., 2009. *Traité de diabétologie*, 2^e édition. Ed. Médecine-Sciences, Flammarion. 1044 p.
179. Grimaldi A., Hartemann-Heurtier A., Jacqueminet S., Bosquet F., Masseboeuf N., Halborn M. et Sachon C., 2009. *Guide pratique du diabète*, 4^e édition. Ed. Elsevier Masson. 313 p.
180. Grover J.K., Yadav S. & Vats V., 2002. Medicinal plants of India with anti-diabetic potential. *Journal of Ethnopharmacology*, 81: 81-100.
181. Gupta D., 2015. Methods for determination of antioxidant capacity: a review. *IJPSR*, 6(2): 546-566.
182. Hagerman A. E., riedl K.M., Jones G.A., Sovik K.N., Ritchard N.T., Hartzfeld P. & Riechel T.L., 1998. High molecular weight plant polyphenolics (Tannins) as biological antioxidants. *J. Agric. Food Chem.*, 46: 1887-1892.
183. Hagerman A.E. & Butler L.G., 1978. Protein precipitation method for the quantitative determination of tannins. *J. Agric. Food Chem.*, 26(4): 809-812.
184. Halimi S., Debaty I., Villaret L. & Muller M., 2008. Les nouveaux traitements du diabète de type 2 : quelle place pour les incrétines et le rimonabant par rapport aux précédents ? *La revue de médecine interne*, 29 : 881-890.
185. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. & Aruoma O.I., 1987. The desoxyribose method: A simple 'test tube' assay for determination of rate constants for reactions of hydroxyl radicals. *Anal. Biochem.*, 165: 215-219.

- 186.** Hamada D. & Ladjel S., 2015. Chemical composition, *in vitro* antimicrobial and antioxidant activities of the methanolic extract of *Anvillea radiata* Asteraceae. RJPBCS, 6(2): 1367-1373.
- 187.** Hamdan I. I. & Afif F. U., 2010. Capillary electrophoresis as a screening tool for alpha amylase inhibitors in plant extracts. Saudi Pharmaceutical Journal, 18: 91-95.
- 188.** Hammiche V., Maiza K., 2006. Medicine in central Sahara: pharmacopoeia of Tassili N'ajjer. Journal of Ethnopharmacology 105, 358-367.
- 189.** Harborne J.B., 1973. Phytochemical methods: A guide to modern techniques of plant analysis. Chapman and Hall Ed., New York, USA. 286 p.
- 190.** Heinrich M., Robles M., West J.E., Ortiz de Montellano B.R., Rodriguez E., 1998. Ethnopharmacology of Mexican Asteraceae (Compositae). Annual Review of Pharmacology and Toxicology 38, 539-565.
- 191.** Heo, S. J., Hwang, J. Y., Choi, J. I., Han, J. S., Kim, H. J., & Jeon, Y. J. (2009). Diphlorethohydroxycarmalol isolated from *Ishige okamurae*, a brown algae, a potent α -glucosidase and α -amylase inhibitor, alleviates postprandial hyperglycemia in diabetic mice. European Journal of Pharmacology, 615, 1613–1623.
- 192.** Himsworth H. P., 1936. Diabetes mellitus: Its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. Lancet, 1:127-130.
- 193.** Hirst E.L. Rees D.A. & Richaedson N.G., 1965. Seed polysaccharides and their role in germination: A survey of the polysaccharide components of mustard seeds with special references to the embryos. Biochem. J., 95: 453-458.
- 194.** Houéhanou D.T., Assogbadjo A.E., Chadare F.J., Zanzo S. & Sinsin B., 2016. Approches méthodologiques synthétisées des études d'ethnobotanique quantitative en milieu tropical. Annales des Sciences Agronomiques 20-spécial Projet Undesert-UE : 187-205.
- 195.** Hruby A., Manson J.E., Qi L., Malik V.S., Rimm E.B., Sun Q., Willett W.C. & Hu F.B., 20 Determinants and consequences of obesity. AJPH, special section: Nurses' health study contributions, 106: 1656-1662.
- 196.** Huang D., Ou B. & Prior R.L., 2005. The chemistry behind antioxidant capacity assays. J. Agric. Food Chem., 53: 1841-1856.
- 197.** Idelman S. & Verdeti J., 2000. Endocrinologie et communications cellulaires. Ed. EDP Sciences, Grenoble, 584 p.
- 198.** Ikarashi N., Takeda R., Ito K., Ochiai W., & Sugiyama K., 2011. The inhibition of lipase and glucosidase activities by acacia polyphénols. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, volume 2011, article ID 272075, 8 pages. Doi:10.1093/ecam/neq043.
- 199.** Iloki-Assanga S.B., Lewis-luján L.M., Lara-Espinoza C.L., Gil-Salido A.A., Fernandez-Angulo D., Rubio-Pino J.L. & Haines D.D., 2015. Solvent effects on phytochemical constituent profiles and antioxidant activities, using four different extraction formulations for analysis of *Bucida buceros* L. and *Phoradendron californicum*. BMC Res. Notes, 8: 396.
- 200.** Jäger A.K. & Saaby L., 2011. Flavonoids and the CNS. Molecules, 16: 1471-1485.
- 201.** Jaitak V., Sharma K., Kalia K., Kumar N., Singh H. P., Kaul V. K. & Singh B., 2010. Antioxidant activity of *Potentilla fulgens*: An alpine plant of western Himalaya. Journal of Food Composition and Analysis, 23: 142-147.

- 202.** Jamila F., Mostafa E., 2014. Ethnobotanical survey of medicinal plants used by people in Oriental Morocco to manage various ailments. *Journal of Ethnopharmacology* 154, 76-87.
- 203.** Jarez M., Pinelo M., Sineiro J. & José Núñez M., 2006- Influence of extraction conditions on phenolic yields from pine bark : assessment of procyanidins polymerization degree by thiolysis. *Journal of Food Chemistry*, vol. 94: 406-414.
- 204.** Jia W., Gao W. & Tang L., 2003. Antidiabetic herbal drugs officially approved in china. *Phytotherapy Research*, 17: 1127-1134.
- 205.** Jiang G. & Zhang B. B., 2003. Glucagon and regulation of glucose metabolism. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 284: E671-E678.
- 206.** Jokić S., Velić D., Bilić M., Bucić-Kojić A., Planinić M. & Tomas S., 2010. Modeling of the process of solid-liquid extraction of total polyphenols from soybeans. *Czech J. Food Sci.*, 28(3): 206-212.
- 207.** Jouad H., Haloui M., Rhiouani H., El-Hilaly, J., Eddouks, M., 2001. Ethnobotanical survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes, cardiac and renal diseases in the North centre region of Morocco (Fez-Boulemane). *Journal of Ethnopharmacology*, 77: 175-182.
- 208.** Jouad H., Maghrani M., El Hassani R.A. and Eddouks M., 2003. Hypoglycemic activity of aqueous extract of *Eucalyptus globulus* in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants* 10, 19-28.
- 209.** Jouzier E., 2007. Diabète et philatélie, I-Historique. *Bull. Soc. Pharm. Bourdeaux*, 146 : 159-178.
- 210.** Jurenka J., 2008. Therapeutic applications of pomegranate (*Punica pranatum* L.): A review. *Alternative Medicine Review*, vol. 13, N° 2: 128-144.
- 211.** Kaku K., 2010. Pathophysiology of type 2 diabetes and its treatment policy. *JMAJ*, vol. 53 (1): 41-46.
- 212.** Kalinova J., Triska J. & Vrchotova N., 2006. Distribution of vitamin E, squalene, epicatechin and rutin in common buckwheat plants (*Fagopyrum esculentum* Moench). *J. Agric. Food Chem.*, 54: 5330-5335.
- 213.** Kaul K., Tarr J. M., Ahmad S. I., Kohner E. M. & Chibber R., 2012. Introduction to diabetes mellitus. Chapter in *Diabetes: An old disease, a New insight*. Ed. Landes Bioscience and Springer Science+Business Media, New York, USA, 515 p.
- 214.** Kawser Hossain M., Abdal Dayem A., Han J., Yin Y., Kim K., Saha S.K., Yang G.-M., Choi H.Y. & Cho S.G., 2016. Molecular mechanisms of the anti-obesity and anti-diabetic properties of flavonoids. *International Journal of Molecular Sciences*, 17: 569. Doi: 103390/ijms17040569.
- 215.** Kazmi I., Rahman M., Afzal M., Gupta G., Saleem S., Afzal O., Shaharyar Md.A., Nautiyal U., Ahmed S. & Anwar F., 2012. Anti-diabetic potential of ursolic acid stearyl glucoside: A new triterpenic glycosidic ester from *Lanata camara*. *Fitoterapia*, 83: 142-146.
- 216.** Kelen M. & Bektas T., 2007. Screening of antioxidative properties and total phenolic compounds of various extracts of three different seed of grape varieties (*Vitis vinifera* L.) from Turkish flora. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 10 (3): 403-408.
- 217.** Kennedy L. & Bynes J.W., 1984. Non-enzymatic glycosylation and chronic complications of diabetes: an overview. *Diabetologia*, 26: 93-98.

218. Kenny A.P., 1952. The determination of cholesterol by the Liebermann-Burchard reaction. *Biochem. J.*, 52: 611-619.
219. Kessler L. & Moreau F., 2010. Nouveautés thérapeutiques dans le diabète de type 1 : Situation actuelle et perspectives. *mt*, 16 (2) :87-95.
220. Khalili M., Ebrahimzadeh M. & Safdari Y., 2014. Antihaemolytic activity of thirty herbal extracts in mouse red blood cells. *Arh. Hig. Rada. Toksikol.*, 65: 399-406.
221. Kharjul M., Vidyasagar G. and Kharjul A., 2014. Antidiabetic potential of ethanolic extracts of *Citrus maxima* and *Anvillea garcinii*. *International Journal of Pharmaceutical Innovations*, 4(1): 8-18.
222. Kim D.-O., Jeong S. W. & Lee C. Y., 2003. Antioxidant capacity of phenolic phytochemicals from various cultivars of plums. *Food Chemistry*, 81: 321-326.
223. Kimura H., Ogawa S., Jisaka M., Kimura Y., Katsube T. & Yokota K., 2006. Identification of novel saponins from edible seeds of Japanese horse chestnut (*Aesculus turbinata* BLUME) after treatment with wooden ashes and their nutraceutical activity. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 41: 1657-1665.
224. Kitagawa S., Sakamoto H. & Tano H., 2004. Inhibitory effects of flavonoids on free radical-induced hemolysis and their oxidative effects on hemoglobin. *Chem. Pharm. Bull.*, 52(8): 999-1001.
225. Koffi E., Sea T., Dodehe Y., Soro S., 2010; Effect of solvent type on extraction of polyphenols from twenty three Ivorian plants. *Journal of Animal and Plant Science*, 5(3): 550-558.
226. Kolečkar V., Kubikova K., Rehakova Z., Kuca K., Jun D., Jahodar L. & Opletal L., 2008. Condensed and hydrolysable tannins as antioxidants influencing the health. *Mini-Reviews in Medicinal chemistry*, 8: 436-447.
227. Kone M., Bleyere N.M., Yapo A.P., Vangah M.O. & Ehile E.E., 2009. Evaluation de la toxicité d'un extrait aqueux de *Sacoglottis gabonensis*(Baille) urban (Humiriaceae) chez les rongeurs, une plante utilisée dans le traitement de l'ulcère de Buruli en Côte d'Ivoire. *Int. J. Biol. Chem. Sci.*, 3(6): 1286-1296.
228. Krentz A.J., 2012. Drug therapy for type 2 diabetes: An Adis pocket reference. Ed. Springer Healthcare, London, 102 p.
229. Kuda T., Iwai A., & Yano T., 2004. Effect of red pepper *Capsicum annum* var. *conoides* and garlic *Allium sativum* on plasma lipid levels and cecal microflora in mice fed beef tallow. *Food and Chemical Toxicology*, 42(10): 1695–1700.
230. Kumar R., Patel D.K., Prasad S.K., Laloo D. Krishnaamurth S. & Hemalatha S., 2012. Type 2 antidiabetic activity of bergenin from the roots of *Caesalpinia digyna* Rottler. *Fetoterapia*, 83: 395-410.
231. Kumari A. et Kakkar P., 2008. Screening of antioxidant potential of selected barks of Indian medicinal plants by multiple *in vitro* assays. *Biomedical and Environmental Sciences*, 21: 24-29.
232. Kunle O., Okogun J., Egamana E., Emojevwe E., Shok M., 2003. Antimicrobial activity of various extracts and carvacrol from *Lippia multiflora* leaf extract. *Phytomedicine*, 10(1): 59-61.

- 233.** Lacaille-Dubois M.A. & Wagner H., 1996. A review of the biological and pharmacological activities of saponins. *Phytomedicine*, 2(4): 363-386.
- 234.** Ladoh-Yemeda C.F., Vandi D., Dibong S.D., Mpondo Mpondo E., Wansi J.D., Betti J.L., Choula F., Ndongo D. & Tomedi Eyango M., 2016 Étude ethnobotanique des plantes médicinales commercialisées dans les marchés de la ville de Douala, Cameroun. *Journal of Applied Biosciences*, 99:9450–9468.
- 235.** Lahsissene H. and Kahouadji A., 2010- Usages thérapeutiques traditionnels des plantes médicinales dans le Maroc occidental : cas de la région de Zaër. *Phytothérapie*, 8 : 210–7.
- 236.** Le Feuvre C., 2004. Effets cardiovasculaires de la rosiglitazone. *Presse Med.*, 33 : 735-745.
- 237.** Lee J., Koo N. & Min D.B., 2004. Reactive oxygen, aging and antioxidative nutraceuticals. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 3: 21-33.
- 238.** Lee M.-S., Kim I.-H., Kim T.-C. & Kim Y., 2011. Reduction of body weight by dietary garlic is associated with an increase in uncoupling protein mRNA expression and activation of AMP-activated protein kinase in diet-induced obese mice. *The journal of Nutrition*, 141: 1947-1953.
- 239.** Lemoine M. & Serfaty L., 2009. Stéatohépatite métabolique: comment la diagnostiquer ? *la Lettre de l'Hépatogastroentérologue*, XII (3): 80-85.
- 240.** Lenzen S., 2008. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, 51: 216-126.
- 241.** Leporatti M.L et Ghedira K., 2009. Comparative analysis of medicinal plants used in traditional medicine in Italy and Tunisia. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 5:31 (8 pages).
- 242.** Lestradet H., 1993. Histoire des sciences médicales XXVII-N° 1 : 61-68.
- 243.** Leutenegger M., Bertin E. & Grulet H., 1998. L'échappement aux hypoglycémiantes oraux du diabète de type 2 : intérêts et limites de l'insulinothérapie optimisée transitoire. *Diabetes & Metabolism (Paris)*, 24 : 80-84.
- 244.** Lewis K. & Ausubel F.M., 2006. Prospects for plant-derived antibacterials. *Nature Biotechnology*, 24(12): 1504-1507.
- 245.** Li L., Xu J., Mu Y., Han L., Liu R., Cai Y. & Huang X., 2015. Chemical characterization and anti-hyperglycaemic effects of polyphenol enriched longan (*Dimocarpus longan* Lour.) pericarp extracts. *Journal of Functional Foods*, 13: 314-322.
- 246.** Li Y., Kim J., Li J., Liu F., Liu X., Himmeldrik K., Ren Y., Wagner T.E. & Chen X., 2005. Natural anti-diabetic compound 1,2,3,4,6-penta-O-galloyl-D-glucopyranose binds insulin receptor and activates insulin-mediated glucose transport signaling pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 336(2): 430-437.
- 247.** Librán C.M., Mayor L., Garcia-Castello E.M. & Vidal-Brotons D., 2013. Polyphénols extraction from grape wastes: solvent and pH effect. *Agricultural Sciences*, 4: 56-62.
- 248.** Lipsky B. A., Berendt A.R., Gunner Deery H., Embil J.M., Joseph W.S., Karchmer A.W., LeFrock J.L., Lew D.P. Mader J.T., Norden C. & Tan J.S., 2004. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Guidelines for Diabetic Foot Infections*. *CID*, 39: 885-910.
- 249.** Litchfield J.T. et Wilcoxon F., 1949. A simplified method of evaluating dose-effect. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 96: 99-113.

- 250.** Lo Piparo E., Scheib H., Frei N., Williamson G., Grigorov M. Chou C.J., 2008. Flavonoids for controlling starch digestion: structural requirements for inhibiting human α -amylase. *J. Med. Chem.*, 51: 3555-3561.
- 251.** Long H., 2003. Les antidiabétiques oraux: la famille s'agrandit. *Le Clinicien* (Octobre 2003):93-102.
<http://www.stacomunications.com/journals/pdfs/clinicien/clpdfoct03/drelongantidiabetiques.pdf>.
- 252.** Lucchesi A.N., Cassettari L.L. & Spadella C.T., 2015. Alloxan-induced diabetes causes morphological and ultrastructural changes in rat liver that resemble the natural history of chronic fatty liver disease in humans. *Journal of Diabetes Research*, volume 2105, Article ID 494578, 11 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/494578>.
- 253.** Lutz M., Henríquez C. & Escobar M., 2011. Chemical composition and antioxidant properties of mature and baby artichokes (*Cynara scolymus* L.), raw and cooked. *J. Food Comp. Anal.*, 24:49-54.
- 254.** Majhenic L., Kerget M.S. & Knez Z., 2007. Antioxidant and antimicrobial activity of guarana seed extracts. *Food Chemistry*, 104: 1258-1268.
- 255.** Makkar H.P.S., Dawra R.K. & Singh B., 1987. Protein precipitation assay for quantitation of tannins: determination of protein in tannin-protein complex. *Analytical Biochemistry*, 166: 435-439.
- 256.** Malone R.A., 1977. Pharmacological approaches to natural products screening and evaluation. In Warner H. (org.) *New natural products and plant drugs with pharmacological, biological or therapeutical activity*. Berlin: Springer-Verlag, p. 24-53.
- 257.** Manna C., D'Angelo S., Migliardi V., Loffredi E., Mazzoni O., Morrica P., Galletti P. & Zappia V., 2002. Protective effect of the phenolic fraction from virgin olive against oxidative stress in human cells. *J. Agric. Food Chem.*, 50 : 6521-6526.
- 258.** Manna P., Sinha M. & Sil P.C., 2009. Protective role of arjunolic acid in response to streptozotocin-induced type 1 diabetes via the mitochondrial dependent and independent pathways. *Toxicology*, 257 (1-2): 53-63.
- 259.** Markom M., Hasan M., Daud W., Singh H. & Jahim J., 2007. Extraction of hydrolysable tannins from *Phyllanthus niruri* Linn. : Effects of solvents and extraction methods. *Separation Purif. Technol.*, 52: 487-496.
- 260.** Markom M., Hasan M., Wan Daud W.R., 2010. Pressurized water extraction of hydrolysable tannins from *Phyllanthus niruri* Linn. *Separation Science and Technology*, 45: 548-553.
- 261.** Marles R. J. & Farnsworth N. R., 1995. Antidiabetic plants and their active constituents. *Phytomedicine*, 2 (2): 137-189.
- 262.** Marshall W.J. et Bangert S.K., 2005. *Biochimie médicale : physiopathologie et diagnostic*. Ed. Elsevier, Paris, 385 p.
- 263.** Martins N., Barros L., Santos-Buelga C. & Ferreira I.C.F.R., 2016. Antioxidant potential of two Apiacea plant extract: a comparative study focused on the phenolic composition. *Industrial Crops and Products*, 79: 188-194.
- 264.** Mati E. & de Boer H., 2011. Ethnobotany and trade of medicinal plants in the Qaysari Market, Kurdish Autonomous region, Iraq. *Journal of Ethnopharmacology*, 133: 490-510.

- 265.** McCue P. & Shetty K., 2004. Inhibitory effects of rosemarinic acid extract on porcine pancreatic amylase *in vitro*. *Asia Pacific J. Clin. Nutr.*, 13(1): 101-106.
- 266.** Mebarki L., Kaid Harche M., Benlarbi L., Rahmani A. & Sarhani A., 2013. *Anvillea radiata* as a source of natural antifungal compounds. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 7(46): 2947-2952.
- 267.** Mehers K.L. & Gillespie K.M., 2008. The genetic basis for type 1 diabetes. *British Medical Bulletin*, 88: 115-129.
- 268.** Mentreddy S.R., 2007. Medicinal plant species with potential anti-diabetic properties. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 87(5): 743-750.
- 269.** Merzouki A, Ed-Derfoufi F., Molero Mesa J., 2000. Contribution to the knowledge of Rifian traditional medicine. II: Folk medicine in Ksar Lakbir district (NW Morocco). *Fitoterapia* 71, 278-307.
- 270.** Michel F., Bonnefont-Rousselot D., Mas E., Draï J. & Théron P., 2008. Biomarqueurs de la peroxydation lipidique : aspects analytiques. *Ann. Biol. Clin.*, 66(6) : 605-620.
- 271.** Mira L., Fernandez T., Santos M., Rocha R., Florêncio M.H. & Jenings K.R., 2002. Interactions of flavonoids with iron and copper ions : a mechanism for their antioxidant activity. *Free Radical Research*, 36(11): 11199-1208.
- 272.** Mishra S.B., Rao CH.V., Vijayakumar M., Verma A. & Alok S., 2010. An analytical review of plants for anti diabetic activity with their phytoconstituents & mechanism of action. *IJPSR*, 1(1): 29-47.
- 273.** Mo M., Hu S., Xu X., Ma Z., Ni Y., Wei Y. & Nie J., 2013. Optimization of extraction technology of polysaccharide of *Tricholoma giganteum*. *Pharmacology & Pharmacy*, 4: 1-5.
- 274.** Mohamed A. E.-H. H., El-Sayed M. A., Hegazy M. E., El-Helaly S. E., Esmail A. M. & Mohamed N. S., 2010. Chemical constituents and biological activities of *Artemisia herba-alba*. *Rec. Nat. Prod.*, 4(1): 1-25.
- 275.** Mohameed A., Ibrahim M. A., Islma Md. S., 2014. African medicinal plants with antidiabetic potentials: A review. *Planta Med.*, 80: 354-377.
- 276.** Mohammed A., Kumar D. & Rizvi S. I., 2015. Antidiabetic potential of some less commonly used plants in traditional medicinal systems of India and Nigeria. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, Vol. 4, Issue 1: 78-85.
- 277.** Mohammedi Z. & Atik F., 2011. Impact of solvent extraction type on total polyphénols content and biological activity from *Tamarix aphylla* (L.) Karst. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 2(1): 609-615.
- 278.** Mollace V., Scco I., Janda E., Malara C., Ventrice D., Colica C., Visalli V., Muscoli S., Ragusa S., Muscoli C., Rotiroti D. & Romeo F., 2011. Hypolipemic and hypoglycaemic activity of bergamot polyphénols: from animal models to human studies. *Fetoterapia*, 82: 309-316.
- 279.** Montini F., Rondeau E., Peltier J., Mesnard L., Jouzel C. & Ridet C., 2012. Acidose lactique à la metformine. *Presse Med.*, 41 : 907-916.
- 280.** Moore J. & Yu L., methods for antioxidant capacity estimation of wheat and wheat-based food products in wheat antioxidants. Ed. John Wiley & Sons, (Inc., Hoboken, New Jersey, 2008).

- 281.** Mosaddegh M., Naghibi F., Moazzeni H., Pirani A. Esmaeili S., 2012. Ethnobotanical survey of herbal remedies traditionally used in Kohghiluyeh va Boyer Ahmed province of Iran. *Journal of Ethnopharmacology*, 141: 80-95.
- 282.** Moure A., Domínguez H. & Parajó J.C., 2006. Antioxidant properties of ultrafiltration-recovered soy protein fractions from industrial effluents and their hydrolysates. *Process Biochemistry*, 41: 447-456.
- 283.** Muckensturm B., Diyani F., Le Nouën D., Fkih-Tetouani S. & Reduron J.-P., 1997. Ammolactone, a guaianolide from a medicinal plant, *Amodaucus leucotrichus*. *Phytochemistry*, 44(5): 907-910.
- 284.** Mukhopadhyay S., Luthria D.L. & Robbins R.J., 2006. Optimization of extraction process for phenolic acids from black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) by pressurized liquid extraction. *J. Sci. Food Agric.*, 86:156-162.
- 285.** Munda P., 2007. Valeur des tests du fonctinnement du foie. *ASA, SVV*, 7 : 24-31.
- 286.** Najafian M., Ebrahim-Habibi A., Hezareh N., Yaghmaei P., Parivar K. & Larijani B., 2011. Trans-chalcone: a novel small molecule inhibitor of mammalian alpha-amylase. *Mol. Biol. Rep.*, 38:1617-1620.
- 287.** Najam-us-Saqib Q., Qayyum R. & Abdul Waheed, 2013. Acute and chronic toxicity study of eetye acetate fraction of *Caralluma tuberculata* in mice. *IJPCS*, 2(4): 99-104.
- 288.** Narita Y. & Inouye K., 2009. Kinetic analysis and mechanism on the inhibition of chlorogenic acid and its components against porcine pancreas α -amylase isozymes I and II. *J. Agric. Food Chem.*, 57: 9218-9225.
- 289.** Naudin C., 2009. Hémoglobine glyquée « HbA_{1C} » : synonyme glycohéoglobine. *Revue Francophone des laboratoires*, 416 : 29-30.
- 290.** NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards), 2004b. Method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts; approved guideline M44-A, Wayne, Pennsylvania.
- 291.** NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards), 2004d. Method for antifungal broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts, 2nd ed., approved guideline M27-A2, Wayne, Pennsylvania.
- 292.** NCCLS-National Committee for Clinical Laboratory Standards 2004a. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, 7th ed., Approved Standard M2-A8, Wayne, Pennsylvania.
- 293.** NCCLS-National Committee for Clinical Laboratory Standards 2004c. Method for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacterial that grow aerobically, 7th ed., Approved Standard M7.A6. Wayne, Pennsylvania.
- 294.** NIDDK, 2014. Causes of diabetes. NIH publication N° 14-5164: 1-16. www.diabetes.niddk.nih.gov.
- 295.** Nijveldt R.J., van Nood E., van Hoorn E.C., Boelens P.G., van Norren K. & van Leeuwen P.A.M., 2001. *Am. J. Clin. Nutr.*, 74: 418-425.
- 296.** Niki E., 1990. Free radical initiations as source of water or lipid soluble peroxy radicals. *Methods in Enzymology*, 186: 100-108.

297. Niki E., Komuro E., Takahashi M., Urano S., Ito E. & Terao K., 1988. Oxidative hemolysis of erythrocytes and its inhibition by free radical scavengers. *The Journal of Biological Chemistry*, 263(36): 19609-19614.
298. Nimse S. B. & Pal D., 2015. Free radical, natural antioxidants and their reaction mechanisms. *Royal Society of Chemistry Adv.*, 5:27986-28006.
299. Njagi J.M., Ngugi M.P., Kibiti C.M., Ngeranwa J., Njue W., Gathumbi P. & Njagi E., 2015. Hypoglycemic effect of *Helichrysum odoratissimum* in alloxan induced diabetic mice. *The Journal of Phytopharmacology*, 4(1): 30-33.
300. Njagi J.M., Ngugi M.P., Kibiti C.M., Ngeranwa N.J., Njagi E.N., Njue M.W., *et al.*, 2012. Hypoglycemic effects of *Caesalpinia volkensii* on alloxan-induced diabetic mice. *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, 5:69-74.
301. Njume C., Jide A. A. & Ndip R. N., 2011. Aqueous and organic solvent-extracts of selected South African medicinal plants possess antimicrobial activity against drug-resistant strains of *Helicobacter pylori*: inhibitory and bactericidal potential. *Int. J. Mol. Sci.*, 12: 5652-5665.
302. Noël P.H., Pugh J.A., Larme A.C. & Marsh G., 1997. The use of traditional plants medicines for non-insulin dependant diabetes mellitus in south Texas. *Phytotherapy Research*, 11: 512-517.
303. Noorshahida A., Wong T. W. & Choo C. Y., 2009. Hypoglycemic effect of quassinoids from *Brucea javanica* (L.) Merr (Simaroubaceae) seeds. *Journal of Ethnopharmacology*, 124: 586-591.
304. OECD. OECD Guideline for Testing of Chemicals, No 423: Acute Oral Toxicity-Acute Toxic Class Method. OECD Publishing, 2001. www.OECD.org.
305. Oh Y.S., 2015. Plant-derived compounds targeting pancreatic beta cells for the treatment of diabetes. *Advanced-Based Complementary and Alternative Medicine*, volume 2015, Article ID 629863, 12 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/629863>.
306. Olalekan E.O., Saponins: Anti-diabetic principles from medicinal plants-A review, *Pathophysiology* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathophys.2015.02.001>
307. Olalekan E.O., Saponins: Anti-diabetic principles from medicinal plants-A review, *Pathophysiology* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathophys.2015.02.001>.
308. Oloruntobi I.J., Ajayi O.I. & Rufus I.O., 2014. Anxiolytic, sedative and hypothermic effects of aqueous leaf extract of *Vernonia amygdalina* Del. (Asteraceae) in albino mice. *British Journal of Pharmaceutical Research*, 4(18): 2210-2225.
309. OMS, 2015. Rapport sur le paludisme dans le monde 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205422/1/WHO_HTM_GMP_2016.2_fre.pdf?ua=1.
310. OMS/FAO, 2003. Rapport d'une consultation de l'OMS/FAO d'experts sur le régime alimentaire, la nutrition et la prévention des maladies chroniques. OMS, Série de rapports techniques, N° 916 (142 pages) (version française). http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42754/1/WHO_TRS_916_fre.pdf?ua=1.
311. ONUSIDA, 2016. Fiche d'information-Dernière statistiques sur l'état de l'épidémie de SIDA. <http://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet>.
312. Orban J.-C. & Ichai C., 2008. Complications métaboliques aiguës du diabète. *Réanimation*, 17 : 761-767.

- 313.** Orch H., Douira A. & Zidane L., 2015. Etude ethnobotanique des plantes médicinales utilisées dans le traitement du diabète, et des maladies cardiaques dans la région d'Izarène (Nord du Maroc). *J. Appl. Biosci.*, 86 : 7940-7956.
- 314.** Ould El Hadj M. D., Hadj-Mahammed M. and Zabeirou H., 2003. Place des plantes spontanées dans la médecine traditionnelle de la région de Ouargla (Sahara septentrional est). *Courrier du Savoir* n° 3, 47-51.
- 315.** Ozcelik O., Dogan H. & Kelestimur H., 2004. Effects of weight-reduction program with orlistat on serum leptin levels in obese women: A 12 week, randomized, Placebo-controlled study. *Current Therapeutic Research*, 65(2): 127-137.
- 316.** Ozenda P., 2004. Flore et végétation du Sahara. Ed. CNRS, Paris, 665 p.
- 317.** Pagano M. & Faggio C., 2015. The use of erythrocyte fragility to assess xenobiotic cytotoxicity. *Cell Biochemistry & Function*, 33: 351-355.
- 318.** Patel D. K., Prasad S.K., Kumar R. & Hemalatha S., 2012. An overview on antidiabetic medicinal plants having insulin mimetic property. *Asian Pacific of Tropical Biomedicine*: 320-330.
- 319.** Patil S. & Jain G., 2014. Holistic approach to *Trigonella foenum-graecum* in phytochemistry and pharmacology- A review. *Current Trends in Technology and Science*, vol. 3, Issue 1: 34-48.
- 320.** Perez R.M., Perez C., Zavala M.A., Perez S., Hernandez H. & Lagunes F., 2000. Hypoglycemic effects of lactucin-8-O-methylacrylate of *Parmentiera edulis* fruit. *Journal of Ethnopharmacology*, 71(3): 391-394.
- 321.** Pérez, S.G., Perez-Gutierrez, R.M., Pérez, G., Zavala, C.S., Vargas, R., 1997. Coyolosa, a new hypoglycemic from *Acrocomia mexicana*. *Pharmaceutics Acta Helvetiae*, 72: 105–111.
- 322.** Perumal S., Pillai S., Cai L.W., Mahmud R. & Ramanathan S., 2012. Determination of minimum inhibitory concentration of *Euphorbia hirta* (L.) by tetrazolium microplate assay. *Journal of Natural Products*, 5: 68-76.
- 323.** Phillips O.L., Gentry A.H. 1993. The useful plants of Tambopata, Peru: Statistical hypotheses test with a new quantitative technique. *Economic Botany*, 47, 15-32.
- 324.** Piero NM, Joan MN, Cromwell KM, Joseph NJ, Wilson NM, *et al.* (2011) Hypoglycemic Activity of Some Kenyan Plants Traditionally used to Manage Diabetes Mellitus in Eastern Province. *J. Diabetes Metab.* 2:155. [doi:10.4172/2155-6156.1000155](https://doi.org/10.4172/2155-6156.1000155).
- 325.** Plaza M. & Turner C., 2015. Pressurized hot water extraction of bioactives. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 71: 39-54.
- 326.** Plaza M. & Turner C., Pressurized hot water extraction of bioactives, *Trends in Analytical Chemistry* (2015), <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.trac.2015.02.022>.
- 327.** Porter L.J., 1992. Structure and chemical properties of condensed tannins. In *Plant Polyphenols: Synthesis, Properties, Significance*; Hemingway, R.W., Laks, P.E., Eds. Plenum Press: New York, pp 245-258.
- 328.** Porter L.J., Hirstich L.N., Chan B.G., 1986. The conversion of procyanidins and prodelphinidins to cyanidin and delphinidin. *Phytochemistry*, 25: 223-230.
- 329.** Prabhakar P.K. & Doble M. A., 2008. Target based therapeutic approach towards diabetes mellitus using medicinal plants. *Curr Diabetes Rev*, 4:291-308.

- 330.** Prior R.L., Wu X. & Schaich K., 2005. Standardized methods for determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements. *J. Agric. Food Chem.*, 53: 4290-4302.
- 331.** Quézel P., Santa S., 1962. Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. Tome I. Ed. Centre national de la recherche scientifique, Paris. 1-570.
- 332.** Quézel P., Santa S., 1963. Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. Tome II. Ed. Centre national de la recherche scientifique, Paris. 571-1170.
- 333.** Ragavan B. & Krishnakumari S., 2005. Effect of Terminalia arjuna stem bark extract on the activities of marker enzymes in alloxan induced diabetic rats. *Ancient Science of Life*, XXV (1): 8-15.
- 334.** Rajiv Gandhi G. & Sasikumar P., 2012. Antidiabetic effect of Merremia emarginata Burm. F. in streptozotocin induced diabetic rats. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.*, 2(4): 281-286.
- 335.** Rao K. B. & Rao Ch.A, 2001. Hypoglycemic and antihyperglycemic activity of Syzygium alternifolium (Wt.) Walp. Seed extracts in normal and diabetic rats. *Phytomedicine*, 8(2): 88-93.
- 336.** Re R., Pellegrini N., Pannala A., Yang M. & Rice-Evans C., 1999. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical action decolorization Assay. *Free Radical Biology & Medicine*, 26(9/10): 1231-1237.
- 337.** Re R., Pellegrini N., Proteggente A., Pannala A., Yang M. & Rice-Evans C., 1999. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radical Biology & Medicine*, 26(9/10): 1231-1237.
- 338.** Ren D., Zhao Y., Nie Y., Yang N., & Yang X., 2014. Hypoglycemic and hepatoprotective effects of polysaccharides from Artemisia sphaerocephala Krasch seeds. *International Journal of Biological Macromolecules*, 69 : 296-306.
- 339.** Rice-Evans C.A., Miller N.J. & Paganga G., 1996. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radical Biology & Medicine*, 20(7): 933-956.
- 340.** Rios J. L., Francini F. & Shinella G. R., 2015. Natural products for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Planta Med.*, 81: 975-994.
- 341.** Rizvi S.I. & Mishra N., 2013. Traditional Indian medicines used for the management of diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Research*, vol. 2013 (11 pages). <http://dx.doi.org/10.1155/2013/712092>.
- 342.** Robil J.L.M. & Tolentino V.S., 2015. Histological localization of tannins at different developmental stages of vegetative and reproductive organs in *Medinilla magnifica* (Melastomataceae). *Flora*, 217: 82-89.
- 343.** Rodier M., 2001. Définition et classification du diabète. *Médecine Nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique*, 25 (2) : 91-93.
- 344.** Roques M. & Pinget M., 1996. Les voies de transmission du signal insuline. *Médecine/Sciences*, 12 : 1247-1252.
- 345.** Rorive M., Letiexhe M.R., Scheen A.J. & Ziegler O., 2005. Obésité et diabète de type 2. *Rev. Med. Liège*, 60 :5-6 : 374-382.
- 346.** Roux D.G. & Evelyn S.R., 1958. Condensed tannins: Biogenesis of condensed tannins based on leuco-anthocyanins. *Biochemical Journal*, 69(4) : 530-538.

347. Ruch R.J., Cheng S.J. & Klaunig J.E., 1989. Prevention of cytotoxicity and inhibition of intracellular communication by antioxidant catechins isolated from Chinese green tea. *Carcinogenesis*, 10, No 6: 1003-1008.
348. Sadoon A.H., Liu X. & Zhang J., 2014. Extraction of alkaloids from *C. komarovii* Al. Iljinski. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 13(15): 905-907.
349. Sahira Banu K. & Cathrine L., 2015. General techniques involved in phytochemical analysis. *IJARCS*, 2(4): 25-32.
350. Sahki A. & Sahki R., 2004. *Le Hoggar : promenade botanique*. Ed. Atelier Esope, Lyon/Chamonix, 311 p.
351. Saio V., Syiem D. & Sharma R., 2012. Effect of *Potentilla fulgens* on lipid peroxidation and antioxidant status in alloxan-induced diabetic mice. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 003(002): 249-254.
352. Sari, M., Sarri, D., Hendel, N., Boudjelal, A., 2012. Ethnobotanical study of therapeutic plants used to treat arterial hypertension in the Hodna region of Algeria. *Glob. J. Res. Med. Plants Indig. Med.*, 1: 411-417.
353. Sasikala V., Saravana S. & Parimelazhagan T., 2011. Evaluation of antioxidant potential of different parts of wild edible plant *Passiflora foetida* L. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1(4): 89-96.
354. Sato Y., Sato K. & Suzuki Y., 1999. Mechanism of free radical-induced hemolysis of human erythrocytes: comparison of calculated rate constants of hemolysis with experimental rate constants. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 366(1): 61-69.
355. Sattar E. A., Galal A.M. and Mossa G.S., 1996. Antitumor Germacranolides from *Anvillea garcinii*. *J. Nat. Prod.*, 59 : 403-405.
356. Scheen A.J., Padermecker R.P., Philips J.C., Rorive M., De Flines J., Ernest PH. & Paquot N., 2007. Le traitement du diabète de type 2: entre insulinosensibilisateurs et insulinosécrétagogues. *Rev. Med. Liège*, 62 : 40-46.
357. Schlienger J.-L., 2010. Consequences pathologiques de l'obésité. *Presse Med.*, 39 : 913-920. www.em-consulte.com/revue/lpm.
358. Schofield P., Mbugua D.M. & Pell A.N., 2001. Analysis of condensed tannins: a review. *Animal Feed Science and Technology*, 91: 21-40.
359. SFM, 2014. Société Française de Microbiologie. www.sfm-microbiologie.org
360. Shafi S. & Tabassum N., 2013. Acute oral toxicity and hypoglycaemic study of ethanolic extract of *Portulaca oleracea* (whole plant) in swiss albino mice. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5(4): 389-393.
361. Shah K., DeSilva S. & Abbruscato T., 2012. The role of glucose transporters in brain disease: diabetes and alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 13: 12629-12655.
362. Sharief Mohammad N, Geneto M., Deresh Abateneh D., Salahuddin M., Dilshad Manzar M. & Rao U.M., 2017. Antibacterial and phytochemical study of *Acanthus ilicifolius* L. stem extracts. *World Journal of Pharmaceutical research*, 6(3): 1629-1640.
363. Shamsa F., Monsef H., Ghamoosh R., Verdian-Rizi M., 2008. Spectrophotometric determination of total alkaloids in some Iranian plants. *Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*, 32: 17-20.

- 364.** Sharma B., Balmajumder C. & Roy P., 2008. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of flavonoids rich extract from *Eugenia jambolana* seeds on streptozotocin induced diabetic rats. *Food and Chemical Toxicology*, 46(7): 2376-2383.
- 365.** Shui G. & Leong L. P., 2006. Residue from star fruit as valuable source for functional food ingredients and antioxidant nutraceuticals. *Food Chemistry*, 97, 277–284.
- 366.** Siew Y.-Y., Zareisedehizadeh S., Seetoh W.-G., Neo S.-Y., Tan C.-H. & Koh H.-L., 2014. Ethnobotanical survey of usage of fresh medicinal plants in Singapore. *Journal of Ethnopharmacology*, 155:1450–1466.
- 367.** Sifi, I., Benaddou, F.Z., Yousfi, M. (2015). Antioxidant and antimicrobial activities of phenolic extracts of endemic plants *Marrubium deserti* and *Amodaucus leucotrichus* from Algeria, World Academy of Science, Engineering and Technology. *International Journal of Biotechnology and Bioengineering*, 2 (1).
- 368.** Silva E. M., Rogez H. & Larondelle Y., 2007- Optimisation of extraction of phenolics from *Inga edulis* leaves using response surface methodology. *Journal of Separation and Purification Technology*, vol. 55: 381-387.
- 369.** Silva O.A., de Oliveira F.R.A.M., Lima T.C., de Sousa D.P., de Souza A.A. & de Freitas R.M., 2012. Evaluation of the antioxidant effects *in vitro* of the isopulegone. *Free Radicals and Antioxidants*, 2(4): 50-55.
- 370.** Singh N. & Gupta M., 2007. Regeneration of beta cells in islets of Langerhans of pancreas of alloxan diabetic rats by acetone extract of *Momordica charantia* (Linn.) (bitter gourd) fruits. *Indian J. Exp. Biol.*, 45(12): 1055-1062.
- 371.** Singleton V.L. et Rossi J.A., 1965. Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic phosphotungstic acid reagents. *Am. J. Enol. Viticult.*, 16: 144-158.
- 372.** Škerget M., Kotnik P., Hadolin M., Rižner Hraš A. & Knez Ž., 2005. Phenols, proanthocyanidins, flavones and flavonols in some plant materials and their antioxidant activities. *Food Chemistry*, 89:191-198.
- 373.** Skinner W.A., Johnson H.I., Ellis M. & Parkhurst R.M., 1971. Relationship between antioxidant and antihemolytic activities of vitamin E derivatives *in vitro*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 60(4): 643-645.
- 374.** Sowmya S., Perumal P.C., Anusooriya P., Vidya B., Pratibha P., Malarvizhi D. & Gopalakrishnan V.K., 2015. Comparative preliminary phytochemical analysis various different parts (stem, leaf and fruit) of *Cayratia trifolia* (L.). *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, 5(1): 218-223.
- 375.** Spencer D., 1984. The physiological role of storage proteins in seeds. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, 304: 275-285.
- 376.** Spinass G. A. et Lehmann R., 2001. Diabète sucré : diagnostic, classification et pathogénèse. *Forum Med Suisse*, N° 20 : 519-525.
- 377.** Sroka Z. & Cisowski W., 2003. Hydrogen peroxide scavenging, antioxidant and anti-radical activity of some phenolic acids. *Food and Chemical Technology*, 41: 753-758.
- 378.** Stermitz F.R., Lorenz P., Tawara J.N., Zenewicz L.A. & Lewis K., 2000. Synergy in a medicinal plant: antimicrobial action of berberine potentiated by 5'-methoxyhydrnocarpin, a multidrug pump inhibitor. *PNAS*, 97(4): 1433-1437.

- 379.** Sujatha S., Anand S., Sangeetha K. N., Shilpa K., Balakrishnan A. & Lakshmi B. S., 2010. Biological evaluation of (3 β)-stigmast-5-en-3-ol as potent anti-diabetic agent in regulating glucose using *in vitro* model. *International Journal of Diabetes mellitus*, 2: 101-109.
- 380.** Sun B., Ricardo-da-Silva J. M. & Spranger I., 1998. Critical factors of vanillin assay for catechins and proanthocyanidins. *J Agric. Food Chem.*, 46 (10): 4267-4274.
- 381.** Swan D., 2005. L'index glycémique: ses avantages et son utilité dans le traitement du diabète. *Info Diabète*, 24 : 1-3.
- 382.** Swanston-Flatt S.K., Day C., Flatt P.R., Gould B.J. & Bailey C.J., 1989. Glycaemic effects of traditional European plant treatments for diabetes. *Studies in normal and streptozotocin diabetic mice*. *Diabetes Research*, 10: 69-73.
- 383.** Szablewski L., 2011. Glucose Homeostasis–Mechanism and Defects, *Diabetes - Damages and Treatments*, Prof. Everlon Rigobelo (Ed.), ISBN: 978-953-307-652-2, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/diabetes-damages-and-treatments/glucose-homeostasis-mechanism-anddefects>.
- 384.** Szauffer-Hajdrych M. & Goślińska, 2004. The quantitative determination of phenolic acids and antimicrobial activity of *Symphoricarpos albus* (L.) Blake. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*, 61(1): 69-74.
- 385.** Tadera K., Minami Y., Takamatsu K., Matsuoka T., 2006. Inhibition of α -glucosidase and α -amylase by flavonoids. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 52: 149-153.
- 386.** Tahraoui A., El-Hilaly J., Israili Z.H., Lyoussi B., 2007. Ethnopharmacological survey of plants used in the traditional treatment of hypertension and diabetes in south-eastern Morocco (Errachidia province). *Journal of Ethnopharmacology*, 110: 105-117.
- 387.** Tailor R.H., Acland D.P., Attenborough S., Cammue B.P.A., Evans I.J., Osborn R.W., Ray J.A., Rees S.B. & Broekaert W.F., 1997. A novel family of small cysteine-rich antimicrobial peptides from seed of *Impatiens balsamina* is derived from a single precursor protein. *The Journal of Biological Chemistry*, 272(39): 24480-24487.
- 388.** Takebayashi J., Chen J. & Tai A., 2010. A method for evaluation of antioxidant activity based on inhibition of free radical-induced erythrocytes hemolysis. Chapter in *Advanced Protocols in Oxidative Stress II, Methods in Molecular Biology*, vol. 594. Ed. Humana Press, a part of Springer Science+Business Media, 436 p. DOI 10.1007/978-1-60761-411-1_20.
- 389.** Takebayashi J., Yagi Y., Ishii R., Abe S., Yamada K. & Tai A., 2008. Antioxidant properties of 2-O- β -D-glucopyranosyl-L-ascorbic acid. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 72(6): 1558-1563.
- 390.** Tam J.P., Wang S., Wong K.H. & Tan W.L., 2015. Antimicrobial peptides from plants. *Pharmaceuticals*, 8: 711-757.
- 391.** Tan M.-J., Ye J.-M., Turner N., Hohnen-Behrens C., Ke C.-Q., Tang C.-P., Weiss H.-C., Gesing E.-R. & Rowland A., 2008. Antidiabetic activities of triterpenoids isolated from bitter melon associated with activation of the AMPK pathway. *Chemistry & Biology*, 15(3): 263-273.
- 392.** Tanaka M., Misawa E., Ito Y., Habara N., Nomaquchi K., Yamada M., Toida T., Hayasawa H., Takase M., Inaqaki M. & Hiquchi R., 2006. Identification of five phytosterols from *Aloe vera* gel as anti-diabetic compounds. *Biol. Pharm. Bull.*, 29(7): 1418-1422.

- 393.** Tarak D., Namsa N.D., Tangjang S., Arya S.C., Rajbonshi B., Samal P.K. & Mandal M., 2011. An inventory of the ethnobotanicals used as anti-diabetic by rural community of Dhemaji district of Assam, northeast India. *Journal of Ethnopharmacology*, 138: 345-350.
- 394.** Tattini M., Galardi C., Pinelli P., Massai R., Remorini D., Agati G., 2004. Differential accumulation of flavonoids and hydroxycinnamates in leaves of *Ligustrum vulgare* under excess light and drought stress. *New Phytologist*, 163: 547-561.
- 395.** Tattini M., Guidi Lucia., Morassi-Bonzi L., Pinelli P., Remorini D., Degl'Innocenti E., Giordano Cristiana., Massai R. & Agati G., 2005. On the role of flavonoids in the integrated mechanisms of Blackwell Publishing, Ltd. response of *Ligustrum vulgare* and *Phillyrea latifolia* to high solar radiation. *New Phytologist*, 167: 457-470.
- 396.** Tattini, M., Loreto F., Fini A., Lucia Guidi L., Brunetti C., Velikova V., Gori A. & Ferrini F., 2015. Isoprenoids and phenylpropanoids are part of the antioxidant defense orchestrated daily by drought-stressed *Platanus × acerifolia* plants during Mediterranean summers. *New Phytologist*, Vol. 207, Issue 3: 613-626.
- 397.** Tawaha, K., Alali, F.Q., Gharaibeh, M., Mohammad, M. and El-Elimat, T. 2007. Antioxidant activity and total phenolic content of selected Jordanian plant species. *Food Chemistry* 104: 1372-1378.
- 398.** Telli A., Esnault M.-A., Ould El Hadj Khelil A., 2016. An ethnopharmacological survey of plants used in traditional diabetes treatment in south-eastern Algeria (Ouargla province). *Journal of Arid Environments*, 127: 82-92.
- 399.** Terml J. & Šmejkal K., 2016. Flavonoids as potent scavenger of hydroxyl radicals. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 15: 720-738.
- 400.** Teuscher E., Anton R. & Lobstein A., 2005. *Plantes aromatiques : épices, aromates, condiments et huiles essentielles*, Tec & Doc, Paris, 522 pp.
- 401.** Thomas, E. 2008. *Quantitative Ethnobotanical Research on Knowledge and Use of Plants for Livelihood among Quechua, Yuracaré and Trinitario Communities in the Andes and Amazon Regions of Bolivia*. PhD-thesis. Faculty of Bioscience Engineering, Ghent University, Belgium, 496 pp.
- 402.** Tian W.-X., Ma X.-F., Zhang S.-Y., Sun Y.-H. & Li B.-H., 2011. Fatty acid synthase inhibitors from plants and their potential application in the prevention of metabolic syndrome. *Clin. Oncol. Cancer Res.*, 8: 1-9.
- 403.** Tintu I., Dileep K.V., Augustine A. & Sadasivan C., 2012. *Chem. Boil. Drug Des.*, 80: 554-560.
- 404.** Tiwari P., Kaur M., Kaur G. & Kaur H., 2011. Phytochemical screening and extraction: A review. *International Pharmaceutica Scientia*, 1(11): 98-106.
- 405.** Treutter D., 2006. Significance of flavonoids in plant resistance : a review. *Environ. Chem. Lett.*, 4: 147-157.
- 406.** Tsugawa Y., Mukamal K.J., Davis R.B., Taylor W.C. & Wee C.C., 2012. Should the hemoglobin A_{1C} diagnostic cutoff differ between blacks and whites? *Ann. Intern. Med.* 157(3): 153-159.
- 407.** UNECE: United Nations Economic Commission for Europe, 2011. Globally harmonized system of classification and labelling of chemicals (GHS).

(<http://www.unece.org/fileadmin/DAM/trans/danger/publi/ghs/ghsrev04/English/ST-SG-AC1030-Rev4e.pdf>) (Accessed 08.09.13.).

- 408.** Valensi P. & Cosson E., 2006. Pathophysiologie des complications du diabète. Réalités Cardiologiques, N° 213-Cahier 1 (5 pages). <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2011/01/023.pdf>.
- 409.** Vilà S., Badosa E., Montesinos E., planas M. & Feliu L., 2016. Synthetic cyclopeptides selective against microbial, plant and animal cell targets by incorporation of D-amino acids or histidine. PLoS ONE, 11(3): e0151639. doi:1371/journal.pone0151639.
- 410.** Voutquenne L., Lavaud C., Massiot G. & Le Men-Olivier L., 2002. Structure-activity relationships of hemolytic saponins. *Pharmaceutical Biology*, 40:1-9.
- 411.** Vuorela S., 2005. Analysis, isolation and bioactivities of rapeseed phenolics. Dissertation: University of Helsinki.
- 412.** Wang E. & Wylie-Rosett, 2008. Review of selected Chinese herbal medicine in treatment of type 2 diabetes. *The Diabetes Educator*, 34(4): 645-654.
- 413.** Wang H., Mu W., Shang H., Lin J. & Lei X., 2014. The antihyperglycemic effects of *Rhizoma coptidis* and mechanism of actions: a review of systematic reviews and pharmacological research. *BioMed Research International*, Article ID 798093, 10 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/798093>.
- 414.** Wang T., Wang N., Song H., Xi X., Wang J., Hao A. & Li T., 2011. Preparation of an anhydrous reverse micelle delivery system to enhance oral bioavailability and anti-diabetic efficacy of berberine. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 44: 127-135.
- 415.** Wang Y., Campbell T., Perry B., Beaurepaire C., Ling Q., 2006. Hypoglycemic and insulin-sensitizing effects of berberine in high-fat diet and streptozotocin-induced diabetic rats. *Metabolism Clinical and Experimental*, 60(2): 298-305.
- 416.** Wargent J.J. & Jordan B.R., 2013. From ozone depletion to agriculture: understanding the role of UV radiation in sustainable crop production. *New Phytologist*, 197: 1058-1076.
- 417.** Watanabe K., Shuto T., Sato M., Onuki K., Mizunoe S., Suzuki S., Sato T., Koga T., Suico M.A., Kai H. & Ikeda T., 2011. Lucidenic acids rich extract from antlered form of *Ganoderma lucidum* enhances TNF α induction in THP-1 monocytic cells possibly via modulation of MAP kinases p38 and JNK. *Biochemical Biophysical Research Communications*, 408(1): 18-24.
- 418.** Weinman S. & Méhul P., 2004. *Toute la biochimie*. Ed. Dunod, Paris, 452 p.
- 419.** Weir G., 2008. Les cellules souches détiennent-elles la clé de la guérison future du diabète ? *diabète Voice*, 53 (2) : 29-31.
- 420.** Wink M., 1987. Physiology of the accumulation of secondary metabolites with special reference to alkaloids. Chapter in *Cell culture and somatic cell genetics of plants*. Vol. 4. Academic press Ed., USA. 17-42 p.
- 421.** Wink M., 2010. Introduction: Biochemistry, physiology and ecological functions of secondary metabolites. *Annual Plant Reviews*, 40: 1-19.
- 422.** Winkl-Shirley B., 2002. Biosynthesis of flavonoids and effects of stress. *Current opinion in plant biology*, 5: 218-223.
- 423.** Winterbourn C.C., Cowden W.B. & Sutton H.C., 1989. Auto-oxidation of dialuric acid, divicine and isouramil. *Biochemical Pharmacology*, 38(4): 611-618.

424. Yadav R.N.S. and Agarwala M., 2011. Phytochemical analysis of some medicinal plants. *Journal of Phytology*, 3(12): 10-14.
425. Yang Z. G., Sun H. X. & Fang W. H., 2005. Haemolytic activity and adjuvant effect of *Astragalus membranaceus* saponins (AMS) on the immune response to ovalbumin in mice. *Vaccine*, 23 (44): 5196-5203.
426. Yasuda N., Inoue T., Nagakura T., Yamazaki K., Kira K., Saeki T. & Tanaka I., 2004. Metformin causes reduction of food intake and body weight gain and improvement of glucose intolerance in combination with dipeptidyl peptidase IV inhibitor in Zucker fa/fa rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 310(2): 614-619.
427. Yi X., Liu M., Luo Q., Zhuo H., Cao H., Wang J. & Han Y., 2017. Toxic effects of dimethyl sulfoxide on red blood cells, platelets and vascular endothelial cells *in vitro*. *FEBS Open Bio.*, 7: 485-494.
428. Yu J., Cui P.-J., Zeng W.-L., Xie X.-L., Liang W.-J., Lin G.-B. & Zeng L., 2009. Protective effect of selenium-polysaccharides from the mycelia of *Coprinus comatus* on alloxane-induced oxidative stress in mice. *Food Chemistry*, 117: 42-47.
429. Zhao H.-L., Tong P. C. Y. & Chan J. C. N., 2006. Traditional Chinese medicine in the treatment of diabetes. *Nutritional management of diabetes mellitus and dysmetabolic syndrome*. Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Program, vol 11: 15-29.
430. Zheng C.-D., Duan Y.-Q., Gao J.-M. & Ruan Z.-G., 2010. Screening for anti-lipase properties of 37 traditional Chinese medicinal herbs. *J. Chin. Med. Assoc.*, 73 (6): 319-324.
431. Zheng Q., Li W., Han L. & Koike K., 2007. Pancreatic lipase-inhibiting triterpenoids saponins from *Gypsophila oldhamiana*. *Chem. Pharm. Bull.*, 55(4): 646-650.
432. Ziegler O. & Quilliot D., 2000. Traitement médicamenteux de l'obésité et diabète de type 2. *Diabetes & Metabolism (Paris)*, 26 : 34-41.
433. Ziyyat A., Legssyer A., Mekhfi H., Dassouli A., Serhrouchni M. and BENJELLOUN W., 1997. Phytotherapy of hypertension and diabetes in oriental Morocco. *Journal of Ethnopharmacology*, 58: 45-54.
434. Zou Y.-F., Zhang B.-Z., Inngjerdingen K.T., Barsett H., Diallo D., Michaelsen T. E., El-zoubair E. & Paulsen B. S., 2014. Polysaccharides with immunomodulating properties from the bark of *Parkia biglobosa*. *Carbohydrate Polymers*, 101: 457-463
435. Zovko Končić M., Kremer D., Gruz J., Strnad M., Biševac G., Kosalec I., Šamec D., Piljac-Žegarac J. & Karlović K., 2010. Antioxidant and antimicrobial properties of *Moltkia petraea* (Tratt.) Griseb. Flower, leaf and stem infusions. *Food and Chemical Toxicology*, 48: 1537-1542.
436. Zygmunt K., Faubert B., MacNeil J. & Tsiani E., 2010. Naringenin, a citrus flavonoid, increase muscle cell glucose uptake via AMPK. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 398: 178-183.
437. Zyoud S.H., Al-Jabi S.W. & Sweileh W.M., 2015. Scientific publications from Arab world in leading journals of integrative and complementary medicine: a bibliometric analysis. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15: 308 (10 pages).

Annexes

Annexe 1a : Aliments riches en glucides à index glycémique élevé (Durend et Jeunne, 2014).

(teneurs en g pour 100 g ou 100 ml)			
Sucre (1 sucre n° 4= 5 g).....	100	Chocolat.....	56-63
Bonbons.....	95	Lait concentré sucré.....	53
Sucreries et confiseries.....	95	Gâteaux.....	45-75
Fruits confits.....	94	Pâtisseries.....	45-75
Caramels.....	87	Dragées.....	44
Sirops.....	83	Brioches.....	40
Pâtes de fruits.....	82	Liqueurs.....	30
Biscuits secs.....	65-85	Fruits au sirop.....	20-30
Miel.....	77	Compotes.....	20-30
Pain d'épices.....	75	Glaces.....	20-22
Marrons glacés.....	72	Croissants.....	22
Confiture.....	70	Nectars de fruits.....	15-20
Marmelades.....	70	Yaourts aux fruits.....	20
Gelée de fruits.....	70	Vins cuits.....	14
Crème de marrons.....	70	Coca-cola, sodas.....	10-12
Fruits secs.....	65-70	Jus de fruits 100% non sucrés.....	5-20
Nougat.....	65	Fruits frais.....	5-20

Annexe 1b : Equivalence glucidiques (Durend et Jeunne, 2014).

Céréales et féculents → quantité apportant 20 g de glucides			
Pain (1/5 de baguette).....	40 g	Sarrasin (pesé cru).....	30 g
Biscottes.....	3 biscottes	Semoules (pesées crues).....	25 g
Pommes de terre.....	100 g	Tapioca (pesé cru).....	23 g
Légumes secs cuits.....	100 g	Flocons d'avoine.....	30 g
Légumes secs (pesés crus).....	35 g	Marrons et châtaignes.....	50 g
Fruits frais → quantité apportant 15 g de glucides			
Fruits à 5%.....	300 g	Fruits à 15%.....	100 g
Airelle, citron, groseille, melon, myrtille, pastèque, rhubarbe		Brugnon, cassis, cerise, mangue, mûre, poire	
Fruits à 10%.....	150 g	Fruits à 20%.....	75 g
Abricot, ananas, coing, fraise, framboise, goyave, grenade, mandarine, orange, pamplemousse, papaye, pêche, pomme, prunes.		Banane, figue, jujube, litchi, raisin	
Laitage → quantité apportant 15 g de glucides (+ protides et calcium)			
Lait (entier, ½ écrémé, écrémé) 300 ml (=10,5 g de protides + 375 mg de calcium)			
Yaourts nature ou à 0% 2 yaourts (=12,5g de protides + 350 mg de calcium)			
Fromage blanc (non sucré) 500 g (=40 g de protides + 800 mg de calcium)			

Annexe 2 : Régime hypocalorique (Durand et Jeunne, 2014).**Indication**

Surcharge pondérale simple ou compliquée de diabète, dyslipidémie, HTA

Régime de base apportant 1000 calories/jour (peu recommandé)

Ce régime apporte environ 65 g de protides, 30 g de lipides et 110 g de glucides, ces apports devant être répartis en 3 repas, soit 15% de ration protidique, 30% de lipides et 56% de glucides.

Petit Déjeuner

- Lait écrémé (2 dl) ou 2 yaourts ou 200 g de fromage blanc ≤ 20 matière grasse
- 30 g de pain ou 2 biscottes

Déjeuner

- Crudités : 100 g sans huile (une sauce acalorique peut être faite avec huile de paraffine + jus de citron, avec ou sans sel, poivre, vinaigre, moutarde)
- Viande maigre : 100 à 150 g ou équivalent
- Légumes verts : 200 à 300 g
- Yaourt maigre ou nature ou 100 g de fromage blanc ≤ 20 matière grasse
- Fruits frais (150 g) ou fruits secs (30 g)

Diner

- Mêmes quantités qu'au déjeuner, en remplaçant, si on le souhaite, les crudités par une soupe de légumes (sans pommes de terre, ni vermicelles, ni pâtes)

Autres apports

- Boissons : 1,5 l d'eau par jour au minimum + café ou thé non sucré si souhaité
- Sucres : utiliser uniquement un édulcorant si souhaité
- Condiments autorisés : concentré de tomate, jus de citron, vinaigre, poivre, sel en quantité modérée, moutarde, ail, paprika, herbes aromatiques, épices
- En cas de faim entre les repas : 1 œuf dur ou 1 yaourt ou 1 laitage écrémé

Suppléments pour 1200 à 1600 calories/jour

- Pour 1200 calories/jour : ajouter 50 g de pain + 10 g de matière grasse (beurre ou margarine ou huile)
- Pour 1400 calories/jour : ajouter 50 g de pain + 15 g de matière grasse + 100 g de féculents + 30 g de fromage $< 45\%$ matière grasse

Equivalences nutritionnelles

100 g de viande maigre = 125 g de poisson = 2 œufs de poule
 40 g de pain = 3 biscottes = 100 g de féculents
 100 ml de lait écrémé = 100 g de fromage blanc à 0% = 1 yaourt
 10 g de beurre ou de margarine = ½ cuillerée à soupe d'huile

Annexe 4 : Dosage de malondialdéhyde (MDA).

Le dosage de malondialdéhyde (MDA) est développé sur la base de sa dérivation avec l'acide thiobabéturique (TBA). La condensation de ces deux molécules donne naissance à un produit facilement dosable par spectrophotométrie en raison de sa forte absorbance (Michel *et al.*, 2008). Le dosage de MDA est effectué selon la méthode de Buege et Aust (1978). Cette méthode consiste à mélanger un volume de l'homogénat avec deux volumes d'une solution de TCA (15% : p/v), TBA (0,375% : p/v) et HCl (0,25 N). le mélange est incubé au bain-marie à 90 °C pendant 10 min. après le refroidissement de ce mélange, le précipité est éliminé par centrifugation. L'absorbance est mesurée à 535 et la concentration de MDA est déterminée en utilisant le sel de malondialdéhyde tétrabutyl ammonium comme référence pour la courbe d'étalonnage.

Annexe 5 : Détermination de l'activité de superoxyde dismutase (SOD).

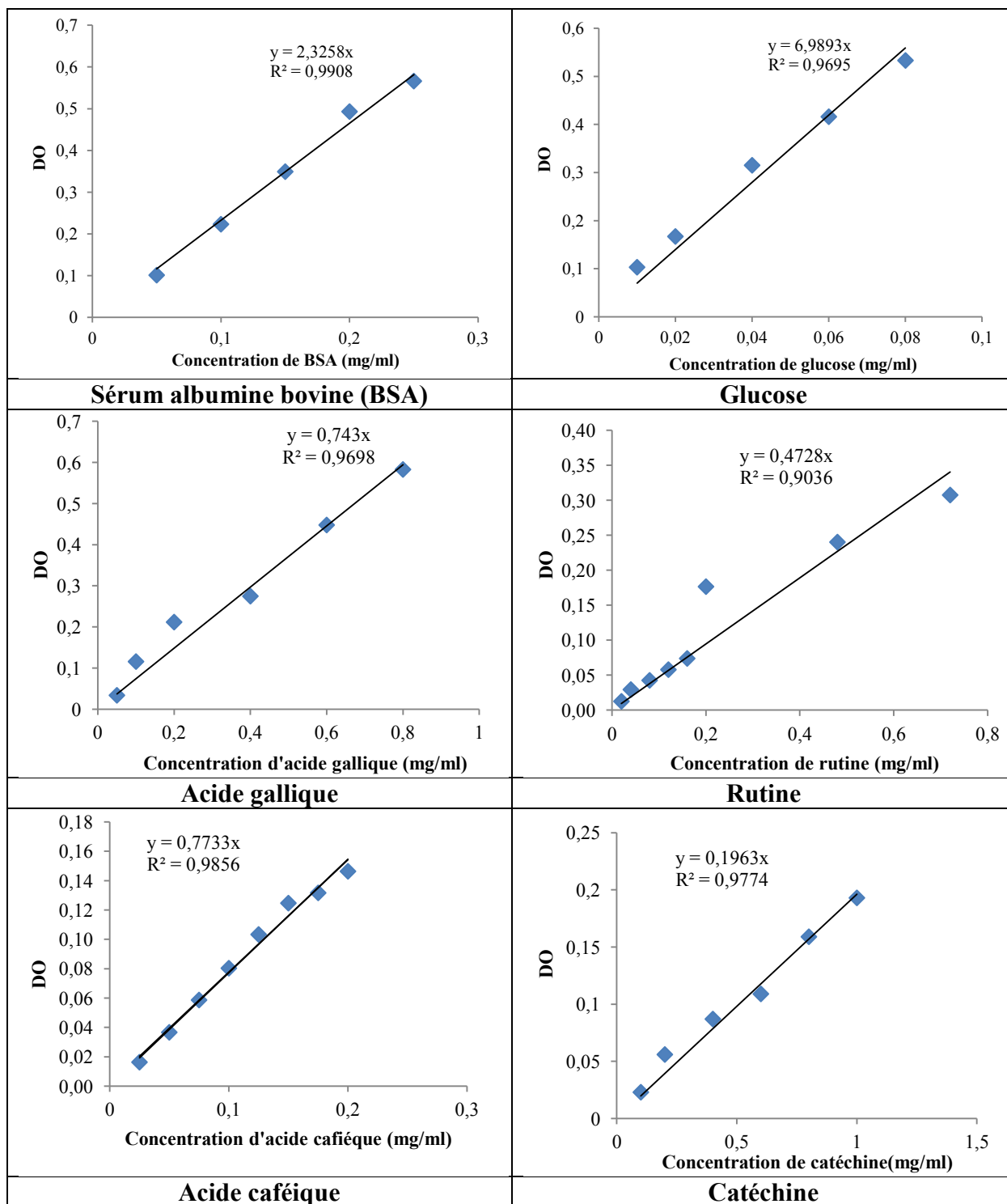
La superoxyde dismutase est une enzyme anti-oxydante qui provoque la dismutation du radical $O_2^{\cdot -}$ en H_2O_2 et O_2 (Alscher *et al.*, 2002). Après broyage et homogénéisation de 1g du foie, la suspension cellulaire est centrifugée à 4°C. Le surnageant obtenu est utilisé pour déterminer l'activité de SOD selon la méthode décrite par Giannopolitis et Ries (1977). La photochimique activité de la SOD est testée en utilisant la méthionine, le riboflavine et l'iodonitrotétrazolium chloride (INT). Le mélange réactionnel est composé de 1,3 μ M riboflavine, 13 mM méthionine, 63 μ M NBT, 0,05 M de carbonate de sodium (pH 10,2) et un volume approprié de l'homogénat. La réaction est suivie à 560 nm.

Annexe 6 : Détermination de l'activité de glutathion réductase (GR).

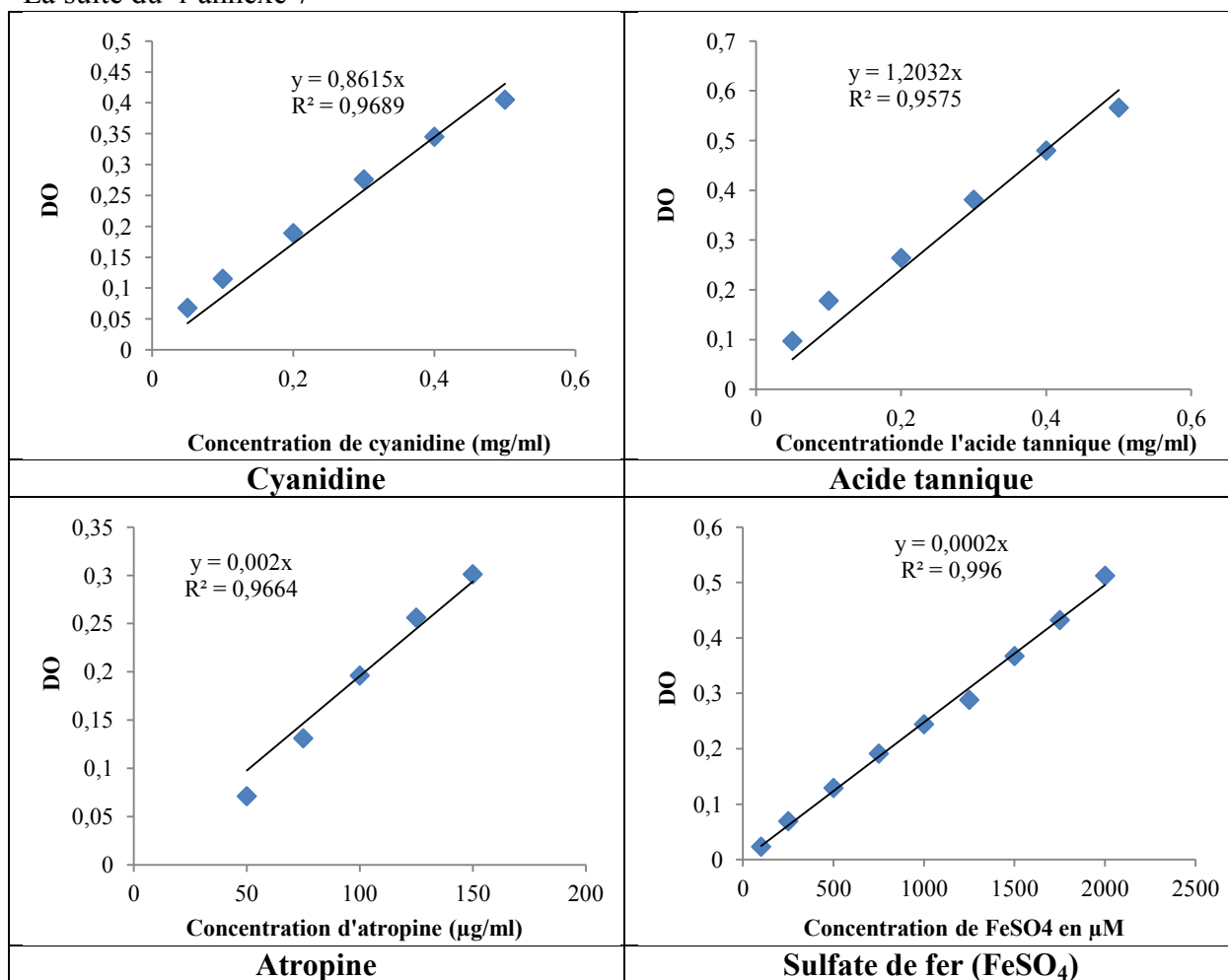
La glutathion réductase est un des biomarqueurs de l'état oxydatif de l'organisme. C'est une flavoprotéine catalysant la réduction NADPH-dépendant de glutathion disulfure oxydé (GSSG) en glutathion réduit (GSH). L'évaluation de l'activité de GR dans l'homogénat est réalisée selon la méthode de Carlberg et Mannervik (1985). L'oxydation de NADPH est suivie par spectrophotomètre à 340 nm. Le mélange réactionnel est constitué de 0,5 ml de tampon phosphate, 50 μ l NADPH, 50 μ l GSSG et le volume est complété à 1 ml de l'eau déionisée. La réaction est initiée par l'ajout de l'enzyme (l'homogénat) au mélange et la diminution de

l'absorbance à 340 nm est suivie à 30 °C. L'activité de GR est exprimée en unité par milligramme de protéines.

Annexe 7 : Courbes d'étalonnage



La suite du l'annexe 7



Annexe 8 : Coefficients de corrélation entre les teneurs en différents métabolites et les valeurs de CI₅₀ du test à l'ABTS

Espèce Variables	<i>Amodaucus leucotrichus</i>			<i>Anvillea radiata</i>		
	ABTS (ECoM)	ABTS (ECoOM)	ABTS (ECoB)	ABTS (ECoG)	ABTS (ECoON)	ABTS (ECoCS)
ABTS	r=1 P=0	r=1 P=0	r=1 P=0	r=1 P=0	r=1 P=0	r=1 P=0
Sucres totaux	r=0,858 P<0,0001	r=0,908 P<0,0001	r=0,928 P<0,0001	r=0,781 P<0,001	r=0,734 P<0,002	r=0,776 P<0,001
Protéines	r=0,562 P<0,029	r=0,503 P=0,056	r=0,410 P=0,129	r=0,792 P<0,000	r=0,721 P<0,002	r=0,803 P<0,000
Polyphénols	r=0,862 P<0,0001	r=0,907 P<0,0001	r=0,830 P<0,000	r=0,888 P<0,0001	r=0,782 P<0,001	r=0,823 P<0,000
Flavonoïdes	r=0,857 P<0,0001	r=0,930 P<0,0001	r=0,860 P<0,0001	r=0,863 P<0,0001	r=0,692 P<0,004	r=0,765 P<0,001
Acides phénols	r=0,840 P<0,0001	r=0,861 P<0,0001	r=0,907 P<0,0001	r=0,852 P<0,0001	r=0,836 P<0,000	r=0,798 P<0,000
Tanins condensés M1	r=0,724 P<0,002	r=0,616 P<0,015	r=0,715 P<0,003	r=0,708 P<0,003	r=0,742 P<0,002	r=0,825 P<0,000
Tanins condensés M2	r=0,612 P<0,015	r=0,598 P<0,018	r=0,739 P<0,002	r=0,589 P<0,021	r=0,437 P=0,103	r=0,571 P<0,026
Tanins hydrolysables	r=0,612 P<0,015	r=0,756 P<0,001	r=0,819 P<0,000	r=0,894 P<0,0001	r=0,929 P<0,0001	r=0,857 P<0,0001
Alcaloïdes	-	-	-	r=-0,796 P<0,000	r=-0,769 P<0,001	r=-0,755 P<0,001

Annexe 9 : Coefficients de corrélation entre les teneurs en différents métabolites et les valeurs de CI_{50} du test DPPH

Espèce Variables	<i>Amodaucus leucotrichus</i>			<i>Anvillea radiata</i>		
	DPPH (ECoM)	DPPH (ECoOM)	DPPH (ECoB)	DPPH (ECoG)	DPPH (ECoON)	DPPH (ECoCS)
DPPH	r=1 P=0	r=1 P=0	r=1 P=0	r=1 P=0	r=1 P=0	r=1 P=0
Sucres totaux	r=0,799 P<0,000	r=0,830 P<0,000	r=0,841 P<0,0001	r=0,773 P<0,001	r=0,739 P<0,002	r=0,733 P<0,002
Protéines	r=0,174 P=0,536	r=0,363 P=0,183	r=0,354 P=0,195	r=0,765 P<0,001	r=0,718 P<0,003	r=0,812 P<0,000
Polyphénols	r=0,806 P<0,000	r=0,839 P<0,0001	r=0,861 P<0,0001	r=0,916 P<0,0001	r=0,804 P<0,000	r=0,788 P<0,000
Flavonoïdes	r=0,838 P<0,0001	r=0,856 P<0,0001	r=0,888 P<0,0001	r=0,903 P<0,0001	r=0,746 P<0,001	r=0,702 P<0,004
Acides phénols	r=0,745 P<0,001	r=0,774 P<0,001	r=0,840 P<0,001	r=0,833 P<0,000	r=0,797 P<0,000	r=0,730 P<0,002
Tanins condensés M1	r=0,605 P<0,017	r=0,373 P=0,171	r=0,342 P=0,212	r=0,791 P<0,000	r=0,737 P<0,002	r=0,823 P<0,000
Tanins condensés M2	r=0,381 P=0,161	r=0,331 P=0,229	r=0,496 P=0,060	r=0,684 P<0,005	r=0,497 P=0,060	r=0,553 P<0,033
Tanins hydrolysables	r=0,281 P=0,310	r=0,488 P=0,065	r=0,465 P=0,081	r=0,894 P<0,0001	r=0,941 P<0,0001	r=0,794 P<0,000
Alcaloïdes	-	-	-	r=-0,694 P<0,004	r=-0,754 P<0,001	r=-0,670 P<0,006

Annexe 10 : Coefficients de corrélation entre les teneurs en différents métabolites et les valeurs de CI₅₀ du test FRAP

Espèce Variables	<i>Amodaucus leucotrichus</i>			<i>Anvillea radiata</i>		
	FRAP (ECoM)	FRAP (ECoOM)	FRAP (ECoB)	FRAP (ECoG)	FRAP (ECoON)	FRAP (ECoCS)
FRAP	r=1 P=0	r=1 P=0	r=1 P=0	r=1 P=0	r=1 P=0	r=1 P=0
Sucres totaux	r=0,894 P<0,0001	r=0,843 P<0,0001	r=0,902 P<0,0001	r=0,430 P=0,110	r=0,581 P<0,023	r=0,577 P<0,024
Protéines	r=0,695 P<0,004	r=0,756 P<0,001	r=0,618 P<0,014	r=0,480 P=0,070	r=0,613 P<0,015	r=0,626 P<0,013
Polyphénols	r=0,979 P<0,0001	r=0,942 P<0,0001	r=0,945 P<0,0001	r=0,728 P<0,002	r=0,618 P<0,014	r=0,752 P<0,001
Flavonoïdes	r=0,963 P<0,0001	r=0,938 P<0,0001	r=0,966 P<0,0001	r=0,654 P<0,008	r=0,535 P<0,040	r=0,628 P<0,012
Acides phénols	r=0,489 P=0,064	r=0,655 P<0,008	r=0,734 P<0,002	r=0,967 P<0,0001	r=0,933 P<0,0001	r=0,935 P<0,0001
Tanins condensés M1	r=0,545 P<0,036	r=0,489 P=0,069	r=0,503 P=0,056	r=0,770 P<0,001	r=0,650 P<0,009	r=0,803 P<0,000
Tanins condensés M2	r=0,803 P<0,000	r=0,689 P<0,005	r=0,830 P<0,000	r=0,360 P=0,187	r=0,217 P=0,436	r=0,393 P=0,147
Tanins hydrolysables	r=0,597 P<0,019	r=0,745 P<0,001	r=0,758 P<0,001	r=0,949 P<0,0001	r=0,930 P<0,0001	r=0,933 P<0,0001
Alcaloïdes	-	-	-	r=-0,660 P<0,007	r=-0,769 P<0,001	r=-0,744 P<0,001

Annexe 11 : Coefficients de corrélation entre les teneurs en différents métabolites et les valeurs de CI_{50} du test de piégeage du radical hydroxyle.

Espèce Variables	<i>Amodaucus leucotrichus</i>			<i>Anvillea radiata</i>		
	OH [•] (ECoM)	OH [•] (ECoOM)	OH [•] (ECoB)	OH [•] (ECoG)	OH [•] (ECoON)	OH [•] (ECoCS)
OH [•]	r=1 P=0	r=1 P=0	r=1 P=0	r=1 P=0	r=1 P=0	r=1 P=0
Sucres totaux	r=0,921 P<0,0001	r=0,893 P<0,0001	r=0,889 P<0,0001	r=0,724 P<0,002	r=0,685 P<0,005	r=0,770 P<0,001
Protéines	r=0,659 P<0,008	r=0,724 P<0,002	r=0,591 P<0,020	r=0,827 P<0,000	r=0,742 P<0,002	r=0,818 P<0,000
Polyphénols	r=0,923 P<0,0001	r=0,959 P<0,0001	r=0,947 P<0,0001	r=0,827 P<0,000	r=0,768 P<0,001	r=0,808 P<0,000
Flavonoïdes	r=0,886 P<0,0001	r=0,957 P<0,0001	r=0,940 P<0,0001	r=0,769 P<0,001	r=0,692 P<0,004	r=0,746 P<0,001
Acides phénols	r=0,685 P<0,005	r=0,719 P<0,003	r=0,746 P<0,001	r=0,737 P<0,002	r=0,724 P<0,002	r=0,699 P<0,004
Tanins condensés M1	r=0,744 P<0,001	r=0,567 P<0,028	r=0,514 P<0,050	r=0,731 P<0,002	r=0,826 P<0,000	r=0,835 P<0,000
Tanins condensés M2	r=0,826 P<0,000	r=0,759 P<0,001	r=0,818 P<0,000	r=0,574 P<0,025	r=0,500 P=0,058	r=0,594 P<0,019
Tanins hydrolysables	r=0,769 P<0,001	r=0,808 P<0,000	r=0,758 P<0,001	r=0,824 P<0,000	r=0,871 P<0,0001	r=0,777 P<0,001
Alcaloïdes	-	-	-	r=-0,663 P<0,007	r=-0,638 P<0,010	r=-0,656 P<0,008

Annexe 12 : Coefficients de corrélation entre les teneurs en différents métabolites et les valeurs de CI₅₀ du test de piégeage de peroxyde d'hydrogène

Espèce Variables	<i>Amodaucus leucotrichus</i>			<i>Anvillea radiata</i>		
	H ₂ O ₂ (ECoM)	H ₂ O ₂ (ECoOM)	H ₂ O ₂ (ECoB)	H ₂ O ₂ (ECoG)	H ₂ O ₂ (ECoON)	H ₂ O ₂ (ECoCS)
H ₂ O ₂	r=1 P=0	r=1 P=0	r=1 P=0	r=1 P=0	r=1 P=0	r=1 P=0
Sucres totaux	r=0,850 P<0,0001	r=0,756 P<0,001	r=0,798 P<0,000	r=0,714 P<0,003	r=0,699 P<0,004	r=0,775 P<0,001
Protéines	r=0,719 P<0,003	r=0,744 P<0,001	r=0,717 P<0,003	r=0,677 P<0,006	r=0,553 P<0,032	r=0,597 P<0,019
Polyphénols	r=0,925 P<0,0001	r=0,953 P<0,0001	r=0,901 P<0,0001	r=0,922 P<0,0001	r=0,830 P<0,000	r=0,926 P<0,0001
Flavonoïdes	r=0,860 P<0,0001	r=0,958 P<0,0001	r=0,878 P<0,0001	r=0,877 P<0,0091	r=0,744 P<0,001	r=0,882 P<0,0001
Acides phénols	r=0,692 P<0,004	r=0,705 P<0,003	r=0,738 P<0,002	r=0,862 P<0,0001	r=0,838 P<0,0001	r=0,793 P<0,000
Tanins condensés M1	r=0,615 P<0,015	r=0,488 P=0,065	r=0,496 P=0,060	r=0,805 P<0,000	r=0,792 P<0,000	r=0,876 P<0,0001
Tanins condensés M2	r=0,700 P<0,004	r=0,590 P<0,021	r=0,797 P<0,000	r=0,661 P<0,007	r=0,514 P<0,050	r=0,745 P<0,001
Tanins hydrolysables	r=0,629 P<0,012	r=0,656 P<0,008	r=0,748 P<0,001	r=0,930 P<0,0001	r=0,956 P<0,0001	r=0,903 P<0,0001
Alcaloïdes	-	-	-	r=-0,679 P<0,005	r=-0,642 P<0,010	r=-0,650 P<0,009

Annexe 13 : Coefficients de corrélation entre les teneurs en différents métabolites et les valeurs de CI₅₀ du test de Blanchissement du β-carotène

Espèce Variables	<i>Amodaucus leucotrichus</i>			<i>Anvillea radiata</i>		
	β-carotène (ECoM)	β-carotène (ECoOM)	β-carotène (ECoB)	β-carotène (ECoG)	β-carotène (ECoON)	β-carotène (ECoCS)
β-carotène	r=1 P=0	r=1 P=0	r=1 P=0	r=1 P=0	r=1 P=0	r=1 P=0
Sucres totaux	r=0,007 P=0,982	r=-0,038 P=0,892	r=0,039 P=0,890	r=-0,364 P=0,182	r=-0,346 P=0,207	r=-0,348 P=0,204
Protéines	r=-0,580 P<0,023	r=-0,556 P<0,031	r=-0,611 P<0,015	r=-0,663 P<0,007	r=-0,707 P<0,003	r=-0,705 P<0,003
Polyphénols	r=-0,040 P=0,887	r=-0,040 P=0,431	r=-0,128 P=0,649	r=-0,098 P=0,728	r=-0,173 P=0,537	r=-0,026 P=0,927
Flavonoïdes	r=0,051 P=0,857	r=-0,220 P=0,555	r=-0,082 P=0,772	r=0,041 P=0,885	r=-0,120 P=0,669	r=-0,035 P=0,901
Acides phénols	r=-0,002 P=0,996	r=-0,166 P=0,862	r=-0,018 P=0,950	r=0,113 P=0,688	r=-0,138 P=0,623	r=0,178 P=0,526
Tanins condensés M1	r=-0,032 P=0,910	r=-0,049 P=0,137	r=-0,212 P=0,448	r=-0,036 P=0,899	r=-0,320 P=0,245	r=-0,045 P=0,874
Tanins condensés M2	r=-0,281 P=0,310	r=-0,552 P<0,033	r=-0,419 P=0,121	r=-0,028 P=0,920	r=-0,159 P=0,570	r=0,021 P=0,940
Tanins hydrolysables	r=-0,384 P=0,158	r=-0,465 P=0,081	r=-0,378 P=0,165	r=0,070 P=0,804	r=0,040 P=0,887	r=0,150 P=0,594
Alcaloïdes	-	-	-	r=0,209 P=0,455	r=0,287 P=0,300	r=0,244 P=0,381

Annexe 14 : Coefficients de corrélation entre les teneurs en différents métabolites et les valeurs de CI₅₀ de l'activité anti-hémolytique (ANTI-HL)

Espèce Variables	<i>Amodaucus leucotrichus</i>			<i>Anvillea radiata</i>		
	ANTI-HL (ECoM)	ANTI-HL (ECoOM)	ANTI-HL (ECoB)	ANTI-HL (ECoG)	ANTI-HL (ECoON)	ANTI-HL (ECoCS)
ANTI-HL	r=1 P=0	r=1 P=0	r=1 P=0	r=1 P=0	r=1 P=0	r=1 P=0
Sucres totaux	r=0,284 P=0,305	r=0,293 P=0,289	r=0,253 P=0,364	r=0,393 P=0,147	r=0,355 P=0,194	r=0,350 P=0,201
Protéines	r=0,577 P<0,024	r=0,578 P<0,024	r=0,545 P<0,036	r=0,643 P<0,010	r=0,626 P<0,012	r=0,656 P<0,008
Polyphénols	r=0,205 P=0,982	r=0,325 P=0,237	r=0,263 P=0,344	r=0,274 P=0,323	r=0,345 P=0,208	r=0,175 P=0,532
Flavonoïdes	r=0,155 P=0,582	r=0,321 P=0,243	r=0,272 P=0,327	r=0,269 P=0,332	r=0,313 P=0,256	r=0,183 P=0,513
Acides phénols	r=0,183 P=0,513	r=0,229 P=0,413	r=0,208 P=0,457	r=0,037 P=0,897	r=-0,022 P=0,938	r=0,010 P=0,970
Tanins condensés M1	r=0,334 P=0,224	r=0,552 P<0,033	r=0,486 P=0,066	r=0,442 P=0,099	r=0,701 P<0,004	r=0,412 P=0,127
Tanins condensés M2	r=0,554 P<0,032	r=0,800 P<0,000	r=0,656 P<0,008	r=0,373 P=0,171	r=0,394 P=0,147	r=0,211 P=0,450
Tanins hydrolysables	r=0,701 P<0,004	r=0,699 P<0,004	r=0,645 P<0,009	r=0,099 P=0,725	r=0,167 P=0,552	r=0,056 P=0,843
Alcaloïdes	-	-	-	r=-0,001 P=0,982	r=-0,083 P=0,769	r=-0,047 P=0,868

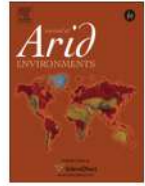
Annexe 15 : Coefficients de corrélation entre les teneurs en différents métabolites et les valeurs de CI_{50} de l'activité anti- α -amylase

Variables \ Espèce	<i>Amodaucus leucotrichus</i>	<i>Anvillea radiata</i>
	Anti- α -amylase	Anti- α -amylase
Anti- α -amylase	r=1 P=0	r=1 P=0
Sucres totaux	r=-0,953 P<0,0001	r=-0,407 P=0,132
Protéines	r=-0,418 P=0,121	r=-0,184 P=0,512
Polyphénols	r=-0,823 P<0,000	r=-0,754 P<0,001
Flavonoïdes	r=-0,819 P<0,000	r=-0,690 P<0,004
Acides phénols	r=-0,748 P<0,001	r=-0,864 P<0,0001
Tanins condensés M1	r=-0,798 P<0,000	r=-0,792 P<0,000
Tanins condensés M2	r=-0,875 P<0,0001	r=-0,539 P<0,038
Tanins hydrolysables	r=-0,925 P<0,0001	r=-0,913 P<0,0001
Alcaloïdes	-	r=0,399 P=0,141

Annexe 16 : Coefficients de corrélation entre les teneurs en différents métabolites et les valeurs de CI_{50} de l'activité anti-lipase

Variables \ Espèce	<i>Amodaucus leucotrichus</i>	<i>Anvillea radiata</i>
	Anti-lipase	Anti-lipase
Anti-lipase	r=1 P=0	r=1 P=0
Sucres totaux	r=-0,953 P<0,0001	r=-0,370 P=0,175
Protéines	r=-0,418 P=0,121	r=-0,137 P=0,625
Polyphénols	r=-0,823 P<0,000	r=-0,726 P<0,002
Flavonoïdes	r=-0,819 P<0,000	r=-0,656 P<0,008
Acides phénols	r=-0,748 P<0,001	r=-0,857 P<0,0001
Tanins condensés M1	r=-0,798 P<0,000	r=-0,750 P<0,001
Tanins condensés M2	r=-0,875 P<0,0001	r=-0,498 P=0,059
Tanins hydrolysables	r=-0,925 P<0,0001	r=-0,897 P<0,0001
Alcaloïdes	-	r=0,393 P=0,148

Publication



An ethnopharmacological survey of plants used in traditional diabetes treatment in south-eastern Algeria (Ouargla province)



Alia Telli ^a, Marie-Andrée Esnault ^{b,*}, Aminata Ould El Hadj Khelil ^a

^a Laboratory of Protection of Ecosystem in Arid and Semi-arid Area, University of KASDI Merbah, PB 511, Ghardaia Road, Ouargla, Algeria

^b Mechanisms and Origin of Biodiversity Team, UMR 6553-Ecobio, University of Rennes1, 263 Av. du Général Leclerc, Campus de Beaulieu, 35042 Rennes, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 25 February 2015

Received in revised form

3 November 2015

Accepted 10 November 2015

Available online xxx

Keywords:

Ethnomedicinal knowledge

Wild plants

Diabetes mellitus

Endemic species

Ouargla region

Septentrional Sahara

ABSTRACT

An ethnopharmacological survey was performed in the Ouargla region (northeast of Algerian Sahara) to document ethnomedicinal knowledge and to catalogue the medicinal plants used to treat diabetes mellitus. We conducted in-person interviews of 289 diabetic patients, 25 herbalists and 10 healers in eight different areas of the Ouargla region. The results indicate that phytotherapy was always practiced to treat disease (60.90%), especially diabetes. Among the type 2 diabetes interviewees, 58 patients (44.27%) used only medicinal plants. Seventy-nine percent of plant users (176) were satisfied with herbal medicine i.e. 74% of the men and only 45.90% of the women. This could be explained by a high education level for the women. A total of 67 plant species that belong to 32 families were mentioned and were used to prepare 130 different formulations for treating diabetes and foot ulcers. Among the 13 most frequently cited species, only 3 were cultivated. More than 34 of the species are wild septentrional Sahara species. Thirteen species (19.40%) are endemic; three of them are reported for the first time as hypoglycaemic plants: *Matricaria pubescens*, *Oudneya africana* and *Rhanterium adpressum*. For nine species, we could not locate experimental data on anti-diabetic activity. Sixty six species are used to treat diabetes, while fifty one are used to treat symptoms that might be related to diabetes (especially foot ulcers). *Anvillea radiata*, *Ammodaucus leucotrichus*, *Artemisia herba-alba* and *Citrullus colocynthis* have the highest values of relative frequency citation (RFC), informant consensus factor (Fic) and use value (UV). They are the most used plant to decrease level of blood glucose and to treat foot ulcer. The new endemic plant species highlighted in the study could reveal an interest for further phytochemical and pharmacological studies.

© 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a global public health problem and is currently emerging as a global epidemic. International Diabetes Federation (IDF)'s most recent estimates indicate that 8.3% of adults (382 million people) suffer from diabetes, and the number of people with the disease is predicted to rise beyond 592 million in less than 25 years (IDF, 2013). However, with 175 million cases currently undiagnosed, many people with diabetes are unknowingly progressing towards complications (IDF, 2013). Moreover, 80% of the affected population lives in low- and middle-income countries, such as Algeria, due to an increase in the sedentary lifestyle,

consumption of an energy-rich diet and obesity (IDF, 2013; Abo et al., 2008; Steyn et al., 2004). The diabetes incidence in the Maghreb population is approximately 12%. In Algeria, more than 4 million people have diabetes. The central region of the country includes the most diabetics with 2.3% followed by the western region with 2.1% (Chakib, 2011). Currently, statistics on the southern region of Algeria are unavailable, but the data show an increase in the number of type 2 diabetes patients (Diabetes House data in Ouargla). Twenty three patients were registered in 2004 (13 women and 10 men) and 889 (444 women and 445 men) in 2014. Furthermore, the number of diabetic patient who lost one or both feet through amputation increased from 11 in 2004 to 46 in 2014 (Mohammed Boudiaf Hospital data in Ouargla).

Diabetes mellitus is characterized by chronically high glucose levels in the blood due to irregularities in insulin levels; further, patients have an altered cellular homeostasis that produces diffuse vascular damage and multi-organ dysfunction. Glycaemia and

* Corresponding author.

E-mail addresses: alia.telli@gmail.com (A. Telli), marie-andree.esnault@univ-rennes1.fr (M.-A. Esnault), aminatakhelil@yahoo.fr (A. Ould El Hadj Khelil).

insulinemia levels must be controlled to avoid all the complications induce by diabetes. Many hypoglycaemiant agents, such as biguanides and sulfonylureas, are used separately or with insulin to treat this disease. However, these medications can cause serious side effects. These challenges have motivated researchers to find new efficacious molecules to control diabetes that cause fewer side effects in old and new sources of natural drugs (plants) (Alarcon-Aguilar et al., 2002). Recently, several ethnobotanical studies performed in different parts of world showed that more than 1200 plants are used worldwide for empirical diabetes treatment (Alarcon-Aguilar et al., 2002; Trojan-Rodrigues et al., 2012). However, only approximately 350 have been demonstrated to present hypoglycaemiant activity.

Despite its large surface, diverse climate leading to biodiversity and the presence of different ethnic groups with diverse medicinal plant traditions, the number of ethnopharmacological surveys that have been conducted in Algeria is low (Benderradji et al., 2014; Benhamou and Fazouane, 2013; Boudjelal et al., 2013; Hammiche and Maiza, 2006; Sari et al., 2012). Only three surveys focused on traditional treatments for diabetes. Bouzabata (2013) identified 59 species of plants traditionally used to treat diabetes in the north east of Algeria (Souk Ahras district); Azzi et al. (2012) identified 60 species in the south west and Allali et al. (2008) 58 species in the region of Tlemcen (north western region). In neighbouring Morocco, many ethnobotanical surveys have been performed in different areas in order to describe local pharmacopoeia (for example Abouri et al., 2012; Azaizeh et al., 2003; Bellakhdar et al., 1991; Benkhniguet et al., 2011; El-Hilaly et al., 2003; Jamila and Mostafa, 2014; Merzouki et al., 2000; Sijelmassi, 1993) and to determine traditional phytotherapy of diabetes (Ziyyat et al., 1997; Jouad et al., 2001; Bnouham et al., 2012; Eddouks et al., 2002).

The oasis of Ouargla is located in the northern Algerian Sahara where the use of plant for treating diseases is not documented and more especially for treating diabetes. The region has experienced important urban mutations and socio-economic radical changes with the discovery of oil and gas. The oasis is nearby two big oil fields. In 1900, Blanchet reported that there were three kinds of people in the Ouargla region, the sedentary inhabitant producing dates also known as *Madaniya* "people of the city"; the nomads carrying dates of Ouargla to the local markets and bringing back grain; the parasites that lend to each other. Since the energy revolution connected to the oil exploitation, the technological and economic evolution led to the nomad settlement. Currently, there is no nomad anymore in this region and new health problems appear such as the increase of the diabetes. So, social, cultural and economic changes, the aging of traditional healers and herbalists and the scarcity of some Saharan species due either to weather conditions either to human action, has led to the loss of local knowledge and skills.

Extensive comprehensive studies have not been performed on the use of local plants based on oral tradition in the southern Algerian Sahara. Ould el Hadj et al. (2003) and Maiza et al. (1993) investigated medicinal plants used to treat different ailments and presented only preliminary reports. Hence, our aim was to document the traditional use of plants for treating diabetes mellitus by traditional healers and the local population. The Ouargla region includes the most populated oasis in the Algerian Sahara and was the basis for this study.

2. Material and methods

2.1. Study area: condition, climate and population

The Ouargla region (wilaya of Ouargla) is located in north-east Algerian Sahara, which is one of the largest and most arid deserts

in the world (Fig. 1). It is located in the great Oriental Erg, and its administrative centre, Ouargla, is 850 km from the capital, Algiers. The wilaya is bordered by 5 other wilayas on the north by Djelfa and El Oued; on the south by Illizi and Tamanrasset; on the west by Ghardaia; and on the east by Tunisia. Currently, this province has 21 municipalities grouped into 10 Dairas.

The climate is desert and is hyper-arid with very light and irregular rainfall, which varies between 0.01 mm and 17.2 mm each year and which reached 33.52 mm in 2013. The temperatures vary greatly daily (day and night) and annually (summer and winter). The average temperatures are 9.7 °C in January and 50 °C in July (ANDI, 2013). Evapotranspiration also varies with an average of 112 mm in January and 380 mm in July (ONM, 2011). The main geographical components of the Ouargla province are the great sand sea called Oriental Erg, the Hamada (rocky plateaus), the Regs (gravel area), depressions (Daya, Wadi beds, Sebkhia and Chott) and valleys (the fossil valley of Oued Mya and the valley of Oued Righ), (Lethielleux, 1984; ANDI, 2013). The plant biodiversity is more important in Regs and Wadi beds (Baameur et al., 2015). The province is mainly inhabited by three ethnic groups, M'zabit (Ibadites), Ouarglis and Arabs (Lethielleux, 1984). In addition to the local population, other ethnic groups have recently populated the wilaya; the population migrations are due to the attractive, booming industrial area and associated jobs. The population of the province was estimated to be 558 563 inhabitants with a density of 3.4 inhabitants per square kilometre (ONS, 2007). Thirty five percent of the population is aged under 15 years. The workforce represents more than 21% of which the administrative and service sectors lead with 53.36% of the workforce, followed by the agricultural sector with 16.5% (ANDI, 2013). The human economy was traditionally based on the cultivation of the date palm.

2.2. Ethnobotanical survey

Ethnobotanical data were obtained from 25 local herbalists, 10 healers and 289 patients suffering from diabetes in eight areas of the region: Ouargla city centre, Sidi Khouiled, Hassi Ben Abdallah, Frane, N'Goussa, El Hadjeira, Alalia and Touggourt (city). These areas are located approximately between (30°–33° N 4°–6° E). The health authorities in the region were contacted for permission and to collaborate with the medical teams authorized to identify and include diabetes patients in this study. The patients were interviewed consistent with ethical rules, and they received information on the study objectives. The survey was performed in the province from January 2010 to December 2012.

A questionnaire was administered to patients through face-to-face interviews (supplementary date). The language used was the local Arabic dialect, spoken by the interviewer. The questionnaire was designed to obtain the following information: (a) general data on the informant (name, sex, age, educational level); (b) plants used (i.e., vernacular names and the part of the plant or organ used); (c) method of medicinal preparation, such as maceration or decoction; and (d) route of administration as well as treatment duration. We interviewed 10 healers and 25 herbalists to verify the patient claims regarding plant use and for plant identification.

We collected wild plants used by the local populations for treating diabetes in five areas of the septentrional Sahara: Oued N'sa (in the portion near Ouargla and Ghardaïa), Hassi El Kheff, Alalia and Guerrara. For each species, specimens were collected, numbered and stored at the Laboratory of Preservation of Ecosystems in arid and semi-arid areas (Faculty of Nature and Life Sciences, University of Ouargla). These species were collected with two herbalists and one healer to confirm that the collected species were the species that are traditionally used and sold. Only 71 patients (289 people surveyed) were familiar with the Sahara plants;

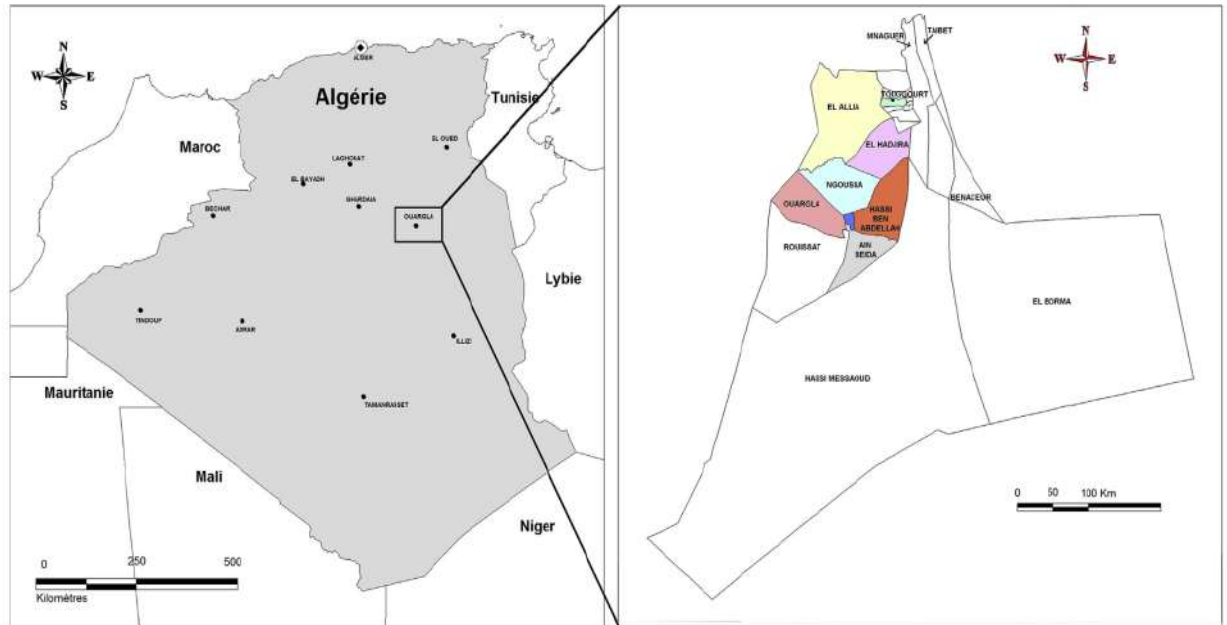


Fig. 1. The geographic location of the studied region (Ouargla province).

the majority of the patients lived in rural regions.

The species were botanically identified using adapted floras for the Sahara (Ozenda, 2004; Quézel and Santa, 1962, 1963; Sahki and Sahki, 2004). The Ouargla region is characterized by a weak biodiversity (500 plant species) and a very sparse vegetation (Ozenda, 2004). The plant family was assigned according to the Angiosperm Phylogeny Website (<http://www.mobot.org/MOBOT/Research/APweb/welcome.html>).

2.3. Quantitative analysis

a) Relative frequency of citation (RFC)

This index shows the local importance of each species. It is given by the frequency of citation (FC, the number of informants mentioning the use of the species) divided by the total number of informants participating in the survey (N), without considering the use-categories (Vitalini et al., 2013).

$$RFC = FC/N (0 < RFC < 1)$$

b) Use value (UV)

The use value (UV) index provides the relative importance of each known species by informants. UV for each species was calculated according to the simplified formula of Phillips and Gentry (1993):

$$UVs = \sum_{i=1}^n \frac{Uis}{ns}$$

where Uis equals the number of medicinal uses of species s mentioned by informant i and n is the total number of informants.

c) Informant consensus factor (Fic)

The informant consensus factor was first introduced by Trotter

and Logan (1986). It indicates how far the information is homogeneous. It gives the relationship between the number of responses in each disease category (n_{resp}) minus the number of plant taxa used to treat that specific disease category (n_c) and the number of responses in each category minus 1. Thus, the Fic was calculated according to Heinrich et al. (1998) as follows:

$$Fic = \frac{n_{resp} - n_c}{n_{resp} - 1}$$

A value close to 1 indicates a high intra-cultural consensus (i.e. most participants use the same species for the same ailment category) and a value close to 0 indicates a high variation in the use of species (Thomas, 2008).

3. Results and discussion

3.1. Description of the population interviewed

Among the 289 patients surveyed in this study, 46.71% were men, and 53.28% were women. The number of patients in the urban zones (Ouargla city centre and Touggourt) was higher than in the rural areas (Sidi Khouiled, Hassi Benabdellah, Frane, N'Goussa, Elhedjeira, and Alalia). In fact, among the 289 persons investigated, 164 lived in urban areas (89 patients in Ouargla city and 75 patients in Touggourt), but 125 patients lived in rural areas (Fig. 2). Seventy-three women (25.26%) and eighteen men (6.23%) had high education levels (high school or university).

For diabetes pathology, the patients interviewed suffered from type 1 (13.84%; i.e. 40 patients) and type 2 diabetes mellitus (67.82%; i.e. 196 patients), and 18.34% (53 patients) did not know the type (Fig. 3). A considerable number of patients irregularly controlled or did not control their blood glucose level (52.83%).

It is widely accepted that healthy nutrition and physically exercise are the bases for treating type 2 diabetes (Polikandrioti and Dokoutsidou, 2009). In the present survey, more than 87 patients were inactive and did not follow a regular diet. Among these

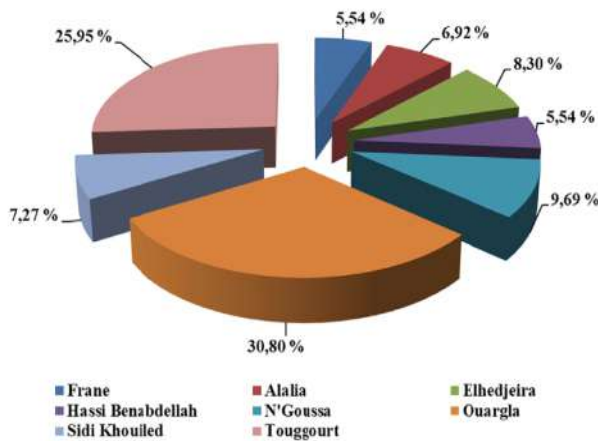


Fig. 2. Distribution of all the 289 patients according to the study area.

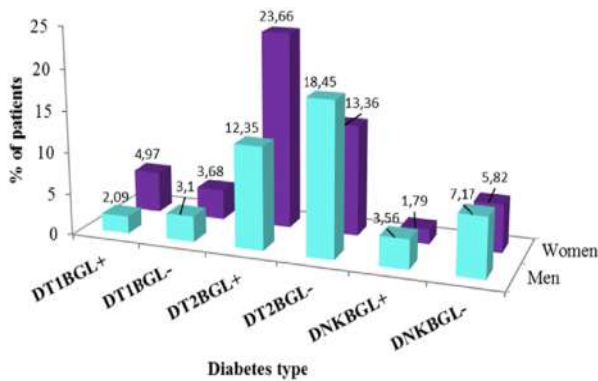


Fig. 3. Distribution of the 289 patients according to diabetes type, sex and blood glucose level control. (DT1: diabetes type 1; DT2: type 2 diabetes; DNK: do not know the type; BGL+: controls their blood glucose level; and BGL-: do not control their blood glucose level).

patients, 28 used insulin because oral hypoglycaemic agents became insufficient for decreasing the blood glucose level.

In 50% of the patients, their diabetes was associated with other diseases, such as hypertension (7.27%, i.e., 21 patients), cardiac disease (4.50%, i.e., 13 patients) and renal disease (3.11%, i.e., 9 patients). Diabetic foot was the most frequent complication (22.15%, 64 patients) (Fig. 4); 12.80% had other diseases.

3.2. Diabetes phytotherapy in the Ouargla region

From the 289 diabetics questioned, 176 (60.90%) used medicinal plants to decrease their blood glucose levels, representing 74% of

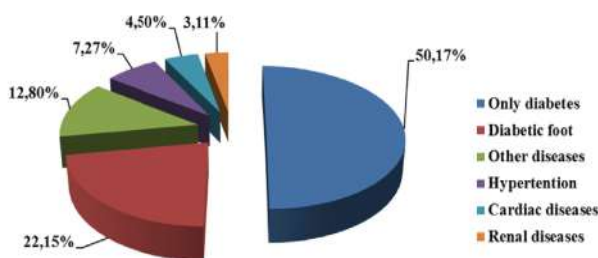


Fig. 4. Distribution of the 289 patients according to the disease associated with diabetes.

Table 1
Description of the plants users (176 patients).

	Number	Percentage
Sex ratio		
Men	114	64.77
Women	62	35.22
Age ranges		
Less than 20 years	12	6.82
Between 20 and 39 years	45	25.57
Between 40 and 59 years	79	44.89
Over than 60 years	40	22.72
Education level		
Illiterate	58	32.95
Primary	44	25.00
Secondary	29	16.48
High school	15	8.52
University	12	6.82
Quranic school (Kottab)	18	10.23
Work conditions		
Professionally active	65	36.93
Professionally inactive	87	49.43
Retired	24	13.63
Rural or urban location		
Rural area	104	59.09
Men	46	26.14
Women	58	32.95
Urban area	72	40.91
Men	68	38.63
Women	4	02.27
Diabetes types of plants users		
Type 1	24	13.63
Type 2	131	74.43
Do not know the type	21	11.93
Blood glucose level (BGL)		
Control BGL	83	47.16
Do not control BGL	40	22.72
Sometimes control BGL	53	30.11

the men and only 45.90% of the women (Table 1). Most patients were between 40 and 59 years old (44.89%); 15.34% were educated through high school or attended a university, and only 36.93% were professionally active.

The data show the importance of traditional medicine, including phytotherapy, in northeast Algerian Sahara. Algeria is one of the Maghreb countries where phytotherapy is frequently practiced by the population (Allali et al., 2008). Many studies in different regions of the world show that the percentage of plant use oscillates between 55 and 90% based on the country where the survey was performed (Bellakhdar, 1997; Ziyat et al., 1997; Jouad et al., 2001; Di Stasi et al., 2002; Eddouks et al., 2002; El-Hilaly et al., 2003; Baldé et al., 2006; Allali et al., 2008).

Despite the higher rate of women in the study (53.28% of the 289 patients), more men were plant users (84.44% of the total of men) than women (40.26%). This could be explained by the high education and professional levels in women. Among women who did not use plants (92), 58 women had a high education level. Furthermore, women indicated their fear of diabetes complications, especially foot ulcers, during the interviews; this result seems to contradict many ethnobotanical studies, which indicate that a higher percentage of women use plants compared with men (Jouad et al., 2001; Eddouks et al., 2002; Lahsissene and Kahouadji, 2010). However, in certain rural regions, women continue to use medicinal plants more than men; 55.76% of the plant users in rural area were women. In other areas, most interviewed healers were women (6) and lived in rural areas.

The average age was high (57 years; SD: 29.5; 17–97 years range). However, in all age ranges, the number of plant users depended on sex, age and socio-cultural level. The elderly patients used more phytotherapy than younger patients; this age category

was more exposed, particularly to type 2 diabetes (Ziyyat et al., 1997; Jouad et al., 2001), even though the population distribution, between 17 and 97, shows that type 2 diabetes has become an adolescent disease (9.69%) (Jevalikar and Mithal, 2009; Mouraux and Dorchy, 2005; Polak, 2003). Socio-cultural level seems to affect plant use considerably. In fact, more patients who did not go to school (32.95%) or only had some primary schooling (25%) were plant users than patients who had attended a higher education institutions (15.34%). Certain patients who used medicinal plants with caution had attended a traditional school (Quranic School or Kottab) (10.23%).

Among the type 2 diabetic patients (58 patients), 44.27% only employed medicinal plants, but 55.73% combined them with conventional medicine drugs. However, 6.11% of type 1 diabetic patients frequently used medicinal plants with an insulin treatment. Generally, using hypoglycaemic plants to treat diabetes mellitus is dangerous, especially for type 1 diabetes mellitus. Certain medicinal plants have induced hypoglycaemic accidents in type 1 diabetic patients and resulted misdiagnosis in type 2 diabetic patients (Baldé et al., 2006); the authors reported that patients did not recognize the potential risks of plants. Moreover, in their study, patients were admitted in an emergency setting due to uncontrolled glycaemia (Baldé et al., 2006). Only 47.16% of the patients in our study regularly controlled their blood glucose level.

Most of the plant user patients were satisfied with using herbal medicine (79.00%); however, 28.94% thought that plant use improved their blood glucose level. Nineteen patients used herbal remedies to improve the effects of oral agents because they had developed resistance to all classes of oral hypoglycaemic agents and did not want to use insulin. The literature supports the notion that medicinal plant extracts have a therapeutic effect in diabetic patients via hypoglycaemic (Van de Venter et al., 2008) and antioxidant effects (Al-Jaber et al., 2011).

3.3. Cataloguing medicinal plants for diabetes in the Ouargla region

We identified 67 medicinal plants that are traditionally used to treat diabetes mellitus and diabetic foot problems in Ouargla region, which were cited by patients, herbalists or healers. Table 2 summarizes the data related to the part of the plant used and the preparation method as well as the different ethnobotanical indices (RFC, UV, Fic). Most known references on similar uses and pharmacological evidence in the literature are listed. The data are in alphabetical order according to the family name. The species include 62 genera and 32 families. Forty-three species were wild, and 24 were cultivated. Among the wild species, 34 were from the septentrional Sahara and compose 50% of all the species. Thirteen species (19.40%) were endemic to North Africa, Sahara or septentrional Sahara. The most represented families were Lamiaceae (8 species), Asteraceae (7 species) and Apiaceae (6 species). Five species belong to the Fabaceae family and 4 species to Chenopodiaceae, Liliaceae and Poaceae. Tahraoui et al. (2007) also showed that the families Lamiaceae, Asteraceae and Apiaceae are most frequently represented in traditional medicine in south-eastern Morocco. In Algeria, Sari et al. (2012) reported also the dominance of Lamiaceae and Asteraceae. The dominance of these plant families especially Asteraceae might be explained by the species composition of the Saharan flora. The most well represented families are the Poaceae, Fabaceae and Asteraceae (Ozenda, 2004). Thomas et al. (2009) reported that this popularity has been attributed to the wide array of bioactive components they contain. In addition, the species of these families are aromatic and rich in bioactive molecules (e.g. sesquiterpene lactones) (Heinrich et al., 1998). The other families are represented by a single or two species. These findings are consistent with other ethnobotanical

studies performed in Algeria and in the Mediterranean area (Raja et al., 1997; Merzouki et al., 2000; Tahraoui et al., 2007; Abouri et al., 2012; Boudjelal et al., 2013). Some common species (about twenty - twenty five only) were also referenced in the three surveys focusing on traditional treatments for diabetes in Algeria such as *Artemisia herba-alba*, *Citrullus colocynthis*, *Trigonella foenum-graecum* (Allali et al., 2008; Azzi et al., 2012; Bouzabata, 2013). The healers and herbalists confirmed the list of species noted by the patients in diseases related to diabetes. A few additional species were only cited by the healers and herbalists.

Among the 13 most frequently cited species, only 3 were cultivated: *Olea europaea*, *Phoenix dactylifera* and *T. foenum-graecum*. The wild species were *A. herba-alba*, *Capparis spinosa*, *Anabasis articulata*, *C. colocynthis*, *Thymus vulgaris*, *Teucrium polium*, *Pegannum harmala*, and the 4 endemic species, *Ammodaucus leucotrichus*, *Anvillea radiata*, *Rhanterium adpressum* and *Zygophyllum geslinii*. Most plants have been studied experimentally, and their hypoglycaemic activity has been demonstrated (Table 2). The hypoglycaemic activity of several molecules from different metabolite classes was demonstrated. Thus, the S-methyl cysteine sulphoxide, a sulphur containing amino acid from the onion, *Allium cepa* as well as the oleuropein (phenol) and the oleanolic acid (triterpenoid) from *O. europaea* were involved (Kumari et al., 1995; Sato et al., 2007). The ethanolic leaf extract of *P. dactylifera* L. displayed high inhibition effects against α -amylase and α -glucosidase (Laouini et al., 2013). The family of the Cucurbitaceae is characterized by its richness in compounds exhibiting biological activities. Thus, the proteinaceous extract of *Citrullus colocynthis* L. inhibited the α -amylases (Valizadeh et al., 2013) and a feeding supplementation normalized the blood glucose level (Sebbagh et al., 2009).

Certain plants used to treat diabetes were also used to treat the foot ulcer often developed by people with diabetes; these plants were *Asphodelus fistulosus*, *Cuminum cyminum*, *Globularia alypum*, *Hordeum vulgare*, *Juniperus phoenicea*, *Lepidium sativum*, *Lupinus albus*, *Marrubium vulgare*, *Nauplius graveolens*, *Nigelle sativa*, *Piper nigrum*, *Ocimum basilicum*, *Oudneya africana*, *P. dactylifera*, *Punica granatum*, *Retama raetam*, *Rosmarinus officinalis*, *Salvia officinalis*, *T. foenum-graecum* and *Zygophyllum album*. However, in animal models, upon testing certain plants, such as *Teucrium polium* and *Pistacia atlantica*, for potential anti-diabetic activity, no hypoglycaemic activity was observed, or they induced hyperglycaemia (Afifi et al., 2005; Hamdan and Afifi, 2004). No experimental data are available on anti-diabetic activity for 20 species, including 9 that are endemic. Three species are cited for the first time as hypoglycaemic plants, *Matricaria pubescens*, *O. africana* and *R. adpressum*.

Only thirteen species were used by type 1 diabetic patients: *Ammodaucus leucotrichus*, *Thapsia garganica*, *A. radiata*, *Artemisia campestris*, *A. herba-alba*, *Anabasis articulata*, *Atriplex halimus*, *C. colocynthis*, *L. albus*, *T. foenum-graecum*, *Ziziphus lotus*, *P. harmala* and *Z. album*.

The highest RFC values were 0.37 for *A. radiata* and 0.31 for *A. leucotrichus* (Table 2). Based on informant consensus, the species which have the highest agreement among the respondent, are *A. radiata* (Fic = 0.46), *A. leucotrichus* (Fic = 0.34), *C. colocynthis* (Fic = 0.32) and *A. herba-alba* (Fic = 0.31). The lowest agreement between respondents was observed for *A. fistulosus* (Fic = 0.00), *R. officinalis* (Fic = 0.02), *Cinnamomum verum* (Fic = 0.03) and *Euphorbia guyoniana* (Fic = 0.04). *A. radiata* showed the highest use value (UV = 5.00), followed by *A. leucotrichus* (UV = 4.83), *C. colocynthis* (UV = 4.75) and *A. herba-alba* (UV = 4.21). These four species particularly *C. colocynthis* and *A. herba-alba*, characterized by high values of these quantitative indice, were often used to manage diabetes not only by local populations in Algeria but by the populations of its neighbour, Morocco (Bnouham et al., 2012; Eddouks et al., 2002; Jamila and Mostafa, 2014; Jouad et al., 2001;

Table 2

Medicinal plants used for treating diabetes in the Ouargla province.

Name of plants and voucher specimens	Vernacular name (Arabic dialect)	Part used	Wild or Cultivated	Mode of use	Number of citations	RFC	UV	Fic	Administration	Literature reference
AMARANTHACEAE <i>Anabasis articulata</i> (Forssk.) Moq. (TA-18)	Baguel	AP	Wild	DC	88	0.27	4.11	0.25	OR	β -Sitoglucoside saponin was separated from <i>Anabasis rutilata</i> decreased glycaemia in diabetic mice after 6 h of treatment (Kambouche et al., 2011).
<i>Atriplex halimus</i> L. (TA-12)	G'taf	LE	Wild	DC, IF	05	0.02	2.00	–	OR	Aharonson et al. (1969) proved that the press juice and water extract from green leaves of <i>Atriplex halimus</i> showed a significant hypoglycaemic activity in normal and alloxan-diabetic albino rats. No data
<i>Haloxylon scoparium</i> POMEL (TA-05)	Remth	AP	Wild	DC, IF	35	0.11	2.54	–	OR, L	No data
<i>Traganum nudatum</i> Del. (TA-20)	Domran	AP	Wild	DC, PW	07	0.02	2.14	–	OR, AE	No data
ANACARDIACEAE <i>Pistacia atlantica</i> Desf. (TA-10)	Btom, Botma	FR, EX	Wild	DC, PW	56	0.17	2.79	–	OR, L, AE	The aqueous extract of <i>Pistacia atlantica</i> did not show significant hypoglycaemic activity (Hamdan and Afifi, 2004).
APIACEAE <i>Ammodaucus leucotrichus</i> Coss.* (TA-21)	Oumdryga	AP, SD	Wild	IF, FW	99	0.31	4.83	0.34	OR, AE	No data
<i>Carum carvi</i> L. (TA-103)	Karwia	FR	Cultivated	DC	74	0.23	3.35	0.11	OR	The ethanolic extract of <i>C. carvi</i> showed hypoglycaemic activity in normal and diabetic rats (Eidi et al., 2010).
<i>Coriandrum sativum</i> L. (TA-99)	Kosber	LE, SD	Cultivated	DC, IF	54	0.17	2.85	–	OR, L	Akbar Waheed et al. (2006) found that <i>Coriandrum sativum</i> has significant hypoglycaemic activity in diabetic patients.
<i>Cuminum cyminum</i> (TA-22)	Kamoun	FR	Cultivated	DC, IF	79	0.24	3.89	0.17	OR	The methanolic extract of <i>C. cyminum</i> caused a reduction in blood glucose (Jagtap and Patil, 2010).
<i>Foeniculum vulgare</i> Mill. (TA-45)	Besbas	SD, AP	Cultivated	IF, PW, Raw	54	0.17	2.80	–	OR, AE	The fixed oil extract of <i>Foeniculum vulgare</i> seed did not significantly reduce the blood glucose level in diabetic mice (Özbek et al., 2003).
<i>Thapsia garganica</i> L. (NC)	O'chbet Nafeâ	RT, WhP	Wild	DC, IF	73	0.23	3.11	0.10	OR	No data
ASTERACEAE <i>Anvillea radiata</i> Coss & Durieu* (TA-19)	Noug	AP	Wild	DC, IF	121	0.37	5.00	0.46	OR, L	No data
<i>Artemisia campestris</i> L. (TA-34)	Alala, Tegoft	AP	Wild	DC, PW	78	0.24	4.01	0.16	OR, AE	The aqueous extract of <i>Artemisia campestris</i> leaf decreased the blood glucose level in alloxan-induced diabetic rats (Sefi et al., 2010).
<i>Artemisia herba-alba</i> Asso (TA-47)	Chih	AP	Wild	DC, PW	95	0.29	4.21	0.31	OR, AE	The aqueous extract of <i>A. herba-alba</i> areal part to alloxan diabetic rabbits produced significant hypoglycaemic activity (Twaij and Al-Badr, 1988).
<i>Cotula cinerea</i> Delile* (TA-29)	Gartoufa, chihia	AP	Wild	DC, IF	40	0.12	2.02	–	OR, L	No data
<i>Matricaria pubescens</i> Sch. Bip (TA-33)	Gartoufa	AP	Wild	DC, IF	55	0.17	2.34	–	OR, L	No data
<i>Nauplius graveolens</i> * (Forssk.) Wiklund (TA-28)	Tafs, Noug	AP	Wild	DC, IF, CA	77	0.24	3.87	0.14	OR, L, AE	No data
<i>Rhanterium adpressum</i> * Coss. & Durieu (TA-14)	Arfaj	AP	Wild	DC, IF	50	0.15	1.99	–	OR	No data
BRASSICACEAE <i>Lepidium sativum</i> L. (TA-106)	Hab errachad	SD	Cultivated	DC, PW	12	0.04	1.57	–	OR, AE	The aqueous extract of <i>L. sativum</i> seeds decreased the blood glucose level in streptozotocin induced diabetic rats (Eddouks et al., 2005)
<i>Oudneya africana</i> R.Br.** (TA-03)	Hennat l'ibel	LE, SD	Wild	DC, PW	17	0.05	1.68	–	OR, AE	No data
CAPPARACEAE <i>Capparis spinosa</i> L. (TA-02)	Kabbar	FR	Wild	DC	82	0.25	3.45	0.20	OR	The aqueous ethanol extract of <i>C. spinosa</i> fruits showed significant hypoglycaemic activity in diabetic patients (Fallah Huseini et al., 2013).
CLEOMACEAE <i>Cleome arabica</i> L. (TA-09)	Nettil	AP	Wild	DC, IF	63	0.19	2.00	–	OR, L	No data
CUCURBITACEAE <i>Citrullus colocynthis</i> (L.) Schrad. (TA-61)	Hajja	FR, SD	Wild	IF, M, Raw	96	0.30	4.75	0.32	OR, L, AE, UF	The fruit extract of <i>Colocynthis vulgaris</i> showed hypoglycaemic activity in albino rabbits (Adam Sakine et al., 2011).
CUPRESSACEAE <i>Juniperus phoenicea</i> Pall. (TA-53)	Arâar	LE, FR	Wild	DC, CA	75	0.23	3.33	0.12	OR, AE	The methanolic extract of <i>Juniperus phoenicea</i> exhibited hypoglycaemic activity in streptozotocin-diabetic rats (Abdel-Rahim et al., 2011).
EUPHORBIACEAE <i>Euphorbia guyoniana</i> * Boiss. & Reut. (TA-49)	Lebbina, Oumlbina	AP	Wild	IF	69	0.21	3.08	0.04	OR	No data
	Louban, A'alk	EX	Cultivated	M	44	0.14	3.28	–	OR	The gum Acacia has an effect hypoglycaemic in healthy human (Sharma, 1985).

(continued on next page)

Table 2 (continued)

Name of plants and voucher specimens	Vernacular name (Arabic dialect)	Part used	Wild or Cultivated	Mode of use	Number of citations	RFC	UV	Fic	Administ-ration	Literature reference
FABACEAE										
<i>Acacia Senegal</i> (L.) Willd. (TA-97)										
<i>Glycyrrhiza glabra</i> L. (TA-88)	Arksousse	RT	Cultivated	DC, IF	76	0.23	3.91	0.13	OR	Hydrophobic flavonoids from <i>Glycyrrhiza glabra</i> have abdominal fat-lowering and hypoglycaemic effects in obese diabetic mice (Nakagawa et al., 2004).
<i>Lupinus albus</i> L. (TA-75)	Termes	SD	Cultivated	IF, PW	16	0.05	2.37	–	OR, AE	Bertoglio et al. (2011) reported the glucose-lowering effect of lupin γ -conglutin in human subjects.
<i>Retama raetam</i> (Forsk.) Webb (TA-41)	Retam	FR, SD	Wild	DC, IF, PW	63	0.19	3.00	–	OR, AE	The aqueous extract of <i>Retama raetam</i> reduced the blood glucose in normal and streptozotocin-diabetic rats (Maghrani et al., 2003).
<i>Trigonella foenum-graecum</i> L. (TA-83)	Helba	SD	Cultivated	DC, M, CA	82	0.25	3.51	0.20	OR, AE	The alcoholic extract of <i>Trigonella foenum-graecum</i> L. reduced the blood glucose level in normal and alloxan-diabetic rats (Vats et al., 2002).
LAMIACEAE										
<i>Ajuga iva</i> (L.) Schreb (TA-121)	Chandgoura	WhP	Wild	DC, PW	61	0.19	2.48	–	OR, AE	El-Hilaly et al. (2006) reported that the aqueous extract of <i>Ajuga iva</i> showed hypoglycaemic and hypolipidemic effects in normal and diabetic rats.
<i>Marrubium vulgare</i> L. (TA-126)	Mirriwa, Mogl essif	AP	Wild	IF, PW	14	0.04	2.23	–	OR, AE	Herrera-Arellano et al. (2004) proved that the aqueous extract of <i>M. Vulgare</i> showed a low antilipemic and antihyperglycaemic activities.
<i>Marrubium deserti</i> * (Noë) Coss (TA-55) ω	Djaada, Mirriwa sahraoui	AP	Wild	IF, DC, CA	11	0.03	2.18	–	OR, L, AE	No data
<i>Ocimum basilicum</i> L. (TA-137)	H'bak, rihan	LE	Cultivated	DC, IF	78	0.24	3.13	0.16	OR	The methanolic extract of four species of <i>Ocimum</i> showed hypoglycaemic activity in diabetic rats (Bihari et al., 2011).
<i>Rosmarinus officinalis</i> L. (TA-130)	Iklil eljabal, Azir	AP	Wild/ cultivated	DC, IF, PW	67	0.21	2.89	0.02	OR, AE	The ethanolic extract of <i>Rosmarinus officinalis</i> leave decreased the blood glucose level in alloxan-diabetic rabbits (Bakirel et al., 2008).
<i>Salvia officinalis</i> L. (TA-74)	Mariamia	AP	Wild/ cultivated	IF, PW, DC	20	0.06	2.29	–	OR, L, AE	The ethanolic extract of sage leave exhibited hypoglycaemic activity in streptozotocin-diabetic rats (Eidi and Eidi, 2009).
<i>Teucrium polium</i> L. (TA-77) ω	Jäida	LE	Wild	DC, IF, PW	87	0.27	3.67	0.24	OR, AE	<i>Teucrium polium</i> extract lacked any favourable in vitro anti- α -amylase and anti- α -glucosidase effect (Kasabri et al., 2011).
<i>Thymus vulgaris</i> L. (TA-69)	Zaatar	AP	Wild	IF	81	0.25	3.98	0.19	OR	The methanolic extract and ethyle acetate fraction of <i>Thymus quinquecostatus</i> Celak contained strong antidiabetic activity (Hyun et al., 2014).
LAURACEAE										
<i>Cinnamomum verum</i> J. Presl (TA-91)	Karfa	STB	Cultivated	DC	68	0.21	2.13	0.03	OR	The daily consumption of cinnamon by people with diabetes 2 reduced the mean fasting serum glucose level (Khan et al., 2003).
LILIACEAE										
<i>Aloe vera</i> (L.) Burm.f. (TA-200)	Sebbar, Soubeira	LE	Cultivated	Leave juice, CA	31	0.10	2.31	–	OR, AE	The extract of <i>Aloe vera</i> produced significant decrease in blood glucose level in diabetic patients (Yagi et al., 2009).
<i>Asphodelus fistulosus</i> L. (TA-25)	Tazia	LE	Wild	PW	22	0.07	1.09	–	AE	No data
<i>Allium cepa</i> L. (TA-90)	Bsal	BU, SD	Cultivated	Bulb juice, DC	75	0.23	2.78	0.12	OR, AE	The essential oil of <i>Allium cepa</i> significantly decreased blood glucose level and increased insulin level in diabetic rats (El-Soud and Khalil, 2010).
<i>Allium sativum</i> L. (TA-91)	Toum	BU	Cultivated	Fresh bulbs or bulb juice	73	0.23	2.44	0.10	OR, AE	The extract of <i>Allium sativum</i> significantly decreased the blood glucose level in diabetic rats (Eidi et Esmaeli, 2006).
LYTHRACEAE										
<i>Punica granatum</i> L. (TA-113)	Roumman	PE, FL	Cultivated	DC, CA, PW	65	0.20	2.97	–	OR, AE	The extract of <i>Punica granatum</i> exhibited hypoglycaemic activity in streptozotocin-diabetic rats (Bhaskar and Kumar, 2012).
MYRISTICACEAE										
<i>Myristica fragrans</i> Houtt. (TA-167)	Jowzat atteeb	SD	Cultivated	IF, PW	19	0.06	1.18	–	OR, AE	<i>Myristica fragrans</i> possesses potential anti-diabetic effect (Somani and Singhai, 2008).
MYRTACEAE										
<i>Eucalyptus globulus</i> Labill (TA-66)	Kalitous	LE	Cultivated	DC	59	0.18	1.79	–	OR, L	<i>E. globulus</i> extract reduced the blood glucose level in alloxan-diabetic rats (Soussi et al., 2009).
OLEACEAE										
<i>Olea europaea</i> L. (TA-123)	Zitoun	LE, SD	Cultivated	DC, PW	82	0.25	2.92	0.20	OR, AE	The extract of olive leave decreased the blood glucose level in streptozotocin-diabetic rats (Kaeidi et al., 2011).
OROBANCHACEAE										
<i>Cistanche violacea</i> (Desf.) Hoffmanns. & Link* (TA-48)	Danoun	ST	Wild	DC, IF, PW	37	0.11	1.42	–	OR, AE	No data
PALMAE										
<i>Phoenix dactylifera</i> L. (TA-94)	Nakhla	LE, SD	Cultivated	IF, PW, BR	84	0.26	3.00	0.22	OR, AE	Leaf extract of <i>Phoenix dactylifera</i> have anti-diabetic potential (Mard et al., 2010).
PEDALIACEAE										
<i>Sesamum indicum</i> L. (TA-129)	Jinjan, semsem	SD	Cultivated	PW, IF	06	0.02	1.00	–	AE, OR	Treatment of sesame seed cake normalised the blood glucose level in high fructose-diet induced type 2 diabetes in rats (Bigoniya et al., 2012).
	Felfel akhal	FR	Cultivated		13	0.04	1.45	–	OR, AE, L	

Table 2 (continued)

Name of plants and voucher specimens	Vernacular name (Arabic dialect)	Part used	Wild or Cultivated	Mode of use	Number of citations	RFC	UV	Fic	Adminis-tration	Literature reference
PIPERACEAE <i>Piper nigrum</i> L. (TA-187)				IF, PW, CA						The treatment of alloxan-diabetic rats by aqueous extract of <i>Piper nigrum</i> seeds lead to lowering blood glucose level (Kaleem et al., 2005).
PLANTAGINACEAE <i>Globularia alypum</i> L. (TA-109)	Tesselgha	LE	Wild	DC, CA	66	0.20	2.67	0.00	OR, AE	The aqueous extract of <i>Globularia alypum</i> represents an effective blood glucose lowering (Jouad et al., 2002)
<i>Plantago ciliata</i> Desf. (TA-59)	Lelma	SD, LE	Wild	PW, IF	09	0.03	1.78	–	AE, OR	No data
PLUMBAGINACEAE <i>Limoniastrum guyonianum</i> Boiss.* (TA-15)	Zeyta	LE, Gall	Wild	DC, IF	21	0.06	1.33	–	OR, AE	No data
POACEAE <i>Cymbopogon schoenanthus</i> (L) Spreng (TA-68)	Lemmad	AP	Wild	DC, PW	25	0.08	1.07	–	OR, L, AE	The extract of <i>Cymbopogon citratus</i> showed hypoglycaemic activity in rats (Adeneye and Agbaje, 2007).
<i>Cynodon dactylon</i> (L.) Pers. (TA-70)	Nedjem	AP, RT	Wild	DC, IF	04	0.01	1.75	–	OR, L	No data
<i>Hordeum vulgare</i> L. (TA-100)	Châir	SD	Cultivated	DC, CA	70	0.22	2.33	0.06	OR, AE	Barley water has an antihyperglycaemic activity in diabetic rats (Yousef et al., 2006).
<i>Stipagrostis pungens</i> (Desf.) De Winter (TA-81)	Eddrine	AP	Wild	DC, PW	33	0.10	1.13	–	OR, L, AE	No data
RANUNCULACEAE <i>Nigella sativa</i> L. (TA-117)	Sanouj, habba sawda	SD	Cultivated	DC, IF, PW	61	0.19	2.65	–	OR, AE	The <i>Nigella sativa</i> oil has a hypoglycaemic activity by a stimulatory effect on β cell to increase insulin secretion (Fararh et al., 2002).
RHAMNACEAE <i>Ziziphus lotus</i> L. (TA-03)	Sedra, Nebag	LE, FR	Wild	DC, PW	60	0.19	2.65	–	OR, AE	Other species of <i>Ziziphus</i> genera showed hypoglycaemic activity in animal models (Abdel-Zaher et al., 2005).
RUTACEAE <i>Ruta tuberculata</i> Forssk. (TA-45)	Feijel	AP	Wild	IF	43	0.13	2.34	–	OR, L	The extract of <i>Ruta graveolens</i> exhibited antihyperglycaemic property via its insulingenic effect (Ahmed et al., 2010).
TAMARICACEAE <i>Tamarix gallica</i> L. (TA-56)	Tarfa	LE	Wild	DC	69	0.21	3.03	0.04	OR, L	No data
THYMELAEACEAE <i>Thymelaea microphylla</i> Coss. & Durieu. (TA-26)	Methnan or Methnan Elbahloul	AP	Wild	IF	77	0.24	3.88	0.14	OR	<i>Thymelaea hirsuta</i> has anti-diabetic activity in streptozotocin-diabetic rats (Bnouham et al., 2012).
ZINGIBERACEAE <i>Zingiber officinalis</i> Boehm (TA-140)	Zinjabil, Skinjebir	RH	Cultivated	IF	21	0.06	2.59	–	OR	The extract of ginger decreased significantly the level of blood sugar in streptozotocin-diabetic rats (Al-Qattan et al., 2008).
ZYGOPHYLLACEAE <i>Peganum harmala</i> L. (TA-01)	Harmel	LE, SD	Wild	IF	85	0.26	4.11	0.23	OR, AE	The ethanol extract of <i>Peganum harmala</i> reduced the blood sugar level in streptozotocin-induced diabetic rats (Singh et al., 2012).
<i>Zygophyllum album</i> L.f. (TA-31)	Agga, Aggaya, Bougriba	LE	Wild	DC	83	0.26	3.89	0.21	OR, L	The aqueous extract of <i>Zygophyllum album</i> reduced blood glucose level in diabetic mice (El Ghoul et al., 2012).
<i>Zygophyllum geslinii</i> Coss* (TA-55)	Agga, Aggaya, Bougriba	LE	Wild	DC	83	0.26	3.95	0.21	OR, L	The ethanolic extract of <i>Zygophyllum geslinii</i> aerial part had an anti-diabetic activity (Medjdoub and Tabti, 2012).

A representative sample of each species was collected and conserved in the herbarium of the institute and numbered using a code (within brackets).

*: endemic species; ω : collected in the Djanet region; NC: not collected.

Literature reference: "No data", no citation or very rarely cited.

Part used: AP: aerial parts; BU: bulb; EX: exudates; FR: fruits; FL: flower; LE: leaves; PE: pericarp; RT: root; RH: rhizome; SD: seeds; ST: stem; STB: stem bark; and WhP: whole plant.

Mode of use: BR: burned; CA: cataplasm; DC: decoction; IF: infusion; M: maceration; and PW: powder.

Ethnobotanical index: RFC: Relative frequency citation; UV: Use value; FIC: factor informants' consensus.

Administration: AE: applied externally; L: lotion; OR: oral; and UF: under feet.

Tahraoui et al., 2007; Ziyat et al., 1997).

All organ or organ parts could be used depending on the species (Fig. 5). The most used parts were the aerial portion (23 species), leaves (19 species), seeds (18 species) and fruits (9 species). The aerial portion and leaves are active in photosynthesis and metabolite production. Moreover, for herbalists or patients, they were most easily accessible and with the greatest quantity (Bonet et al., 1999), which may be the why they are frequently cited in many areas (Raja et al., 1997; Agelet and Vallès, 2001; Macía et al., 2005; Mosaddegha et al., 2012). Medicinal plant users in Ouargla were not

fully aware of certain medicinal facts. Despite recorded errors in selecting the proper plant part for use, most informants addressed the true plant part based on traditional heritage rather than scientific knowledge, which suggests poor experience determining the appropriate prescription (Al-Qura'n, 2009). In addition, a combination of different parts of one or many species in the same preparation may yield variable pharmacological interactions (synergy or antagonism); Van Vuuren and Viljoen (2008) demonstrated that combining various parts of the plant *Croton gratissimus* Burch. yielded synergistic interactions.

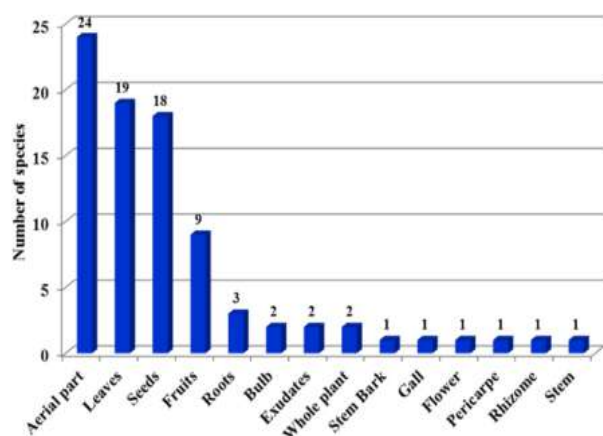


Fig. 5. Distribution of plant parts used for preparing herbal remedies in the Ouargla province.

3.4. Different uses for medicinal plants in diabetes

Medicinal plants are used internally or externally depending on the pathology. Internal use consists mainly of drugs that decrease the blood glucose level. External use mostly includes preparations for treating foot ulcers. We identified 130 formulations. Decoction and/or infusion are almost the common medicinal plant preparation methods for internal use; however, we do not know the differences between the two methods or their effects on the final product (Al-Qura'n et al., 2009). Additional preparation and use methods were recorded, including direct application of powdered plant material, paste or cataplasm (Fig. 6). The active ingredients were extracted using water, which is the universal extraction solvent. Occasionally, plant material may be mixed with milk (especially camel milk mixed or not with camel urine), olive oil, honey, syrups, vinegar or eggs.

The patients used different measurement units (e.g., a handful, teaspoon, tablespoon, capsule, drops, cup, etc.). Frequently, the doses used were less than the therapeutically effective dose (Jouad et al., 2003). The duration of plant use varied between 48 h and over a month; in certain cases, plants were used daily. In addition, more than 50% of patients using medicinal plants did not respect the dose precision or the use duration, which may explain accidental intoxication using remedies (Eddouks et al., 2002; Jouad et al., 2001).

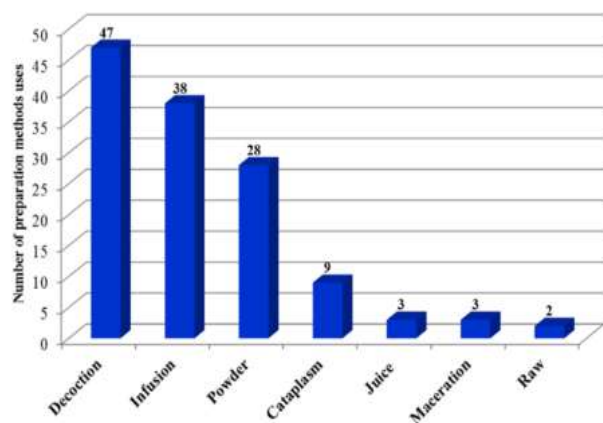


Fig. 6. Plant preparation methods using traditional herbal medicine in Ouargla province.

This survey also showed that most patients do not understand plant toxicity based on the dose or specific toxic species. Almost all studies that catalogue medicinal plants report only the therapeutic plants and do not indicate the plants that the traditional herbal healers and herbalists know are toxic (Jouad et al., 2001).

In this study, only 15% of the total medicinal plant users had information on toxic plants. However, among the species used by the patients, eleven are known as toxic; these species are *A. articulata* (Baguel), *C. colocynthis* (Hajja), *E. guyoniana* (Libbina), *G. alypum* (Tesselgha), *Myristica fragrans* Houtt. (Jowzat atteeb) (Hallucinogenic), *P. harmala* (Harmel), *Ruta tuberculata* (Forssk), *T. garganica* (O'chbet nafe'a), *Thymelaea microphylla* (Methnan or Methnan Elbahloul), *Z. album* and *Zygophyllum geslini* (Agga or Bougriba).

4. Conclusions

This survey shows that people in Ouargla continue to use medicinal plants to treat different ailments, especially diabetes mellitus. The number of plants species used that support hypoglycaemic conditions is important; however, certain such plants have not been scientifically studied to confirm their anti-diabetic activity. Our preliminary results are encouraging, and we are moved to explore the scientific bases for certain folk medicines to obtain more information on the active metabolites, especially for diabetes, the incidence of which has dramatically grown in recent years.

While preparing this survey, we found many healers without knowledge or experience in traditional medicine, which is risky for patients; moreover, all the interviewed healers were elderly, but young people have turned away from traditional pharmacopeia. These factors threaten 'know-how' in the region. Therefore, it is necessary to attempt to avoid definitive erosion of this knowledge to preserve cultural heritage and conserve information on useful plants, which may be relevant for developing new medicinal sources or may otherwise benefit the population. In addition, this ethnopharmacological survey may form the basis for formulating policy on biodiversity conservation in the Ouargla region, which is characterized by an arid and fragile ecosystem that depends on rainfall.

Acknowledgements

We gratefully acknowledge the local people in the study area for sharing their traditional knowledge as well as the medical staff, herborists and patients who responded to the investigation. We especially express thanks to the local healers for their extraordinary support during the survey. Great thanks to C. Ben Cheick providing language help.

This work was funded by the International Program between France and Algeria (Tassili 11MDU822) and by the University of Ouargla, Algeria.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaridenv.2015.11.005>.

References

- Abdel-Rahim, E.A., El-Beltagi, H.S., Fayed, S.A.S., 2011. Comparative studies on the influences of *Juniperus phoenicea* and *Hyphaene thebaica* as hypoglycemic factors in diabetic rats. *Adv. Food Sci.* 33, 128–132.
- Abdel-Zaher, A.O., Salim, S.Y., Assaf, M.H., Abdel-Hady, R.H., 2005. Antidiabetic activity and toxicity of *Zizyphus spina-christi* leaves. *J. Ethnopharmacol.* 101, 129–138.

- Abo, K.A., Fred-Jaiyesimi, A.A., Jaiyesimi, A.E.A., 2008. Ethnobotanical studies of medicinal plants used in the management of diabetes mellitus in South Western Nigeria. *J. Ethnopharmacol.* 115, 67–71.
- Abouri, M., El Mousadik, A., Msanda, F., Boubaker, H., Saadi, B., Cherifi, K., 2012. An ethnobotanical survey of medicinal plants used in the Tata Province. *Moroc. Int. J. Med. Plant Res.* 1, 99–123.
- Adam Sakine, M.N., Mahmoud, Y., Gbenou, J., Agbodjogbe, W., Moudachirou, M., 2011. Effet antihyperglycémiant des extraits de *Boscia senegalensis* (Pers.) Lam. ex Poiret et de *Colocynthis vulgaris* (L.) Schrad. *Phytothérapie* 9, 268–273.
- Adeneye, A.A., Agbaje, E.O., 2007. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of fresh leaf aqueous extract of *Cymbopogon citratus* Stapf. in rats. *J. Ethnopharmacol.* 112, 440–444.
- Afifi, F.U., Al-Khalidi, B., Khalil, E., 2005. Studies on the in vivo hypoglycemic activities of two medicinal plants used in the treatment of diabetes in Jordanian traditional medicine following intranasal administration. *J. Ethnopharmacol.* 100, 314–318.
- Agelet, A., Vallès, J., 2001. Studies on pharmaceutical ethnobotany in the region of Pallars (Pyrenees, Catalonia, Iberian Peninsula). Part I. General results and new or very rare medicinal plants. *J. Ethnopharmacol.* 77, 57–70.
- Aharonson, Z., Shani Mishkinsky, J., Sulman, F.G., 1969. Hypoglycaemic effect of the salt bush (*Atriplex halimus*)- a feeding source of the sand rat (*Psammomys obesus*). *Diabetologia* 5, 379–383.
- Ahmed, O.M., Abdel Moneim, A., Abul Yazid, I., Mahmoud, A.M., 2010. Anti-hyperglycemic, antihyperlipidemic and antioxidant effects and the probable mechanisms of action of *Ruta graveolens* infusion and rutin in nicotinamide-streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetol. Croat.* 39, 15–35.
- Al-Jaber, N.A., Awaad, A.S., Moses, J.E., 2011. Review on some antioxidant plants growing in Arab world. *J. Saudi Chem. Soc.* 15, 293–307.
- Al-Qattan, K., Thomson, M., Ali, M., 2008. Garlic (*Allium sativum*) and ginger (*Zingiber officinale*) attenuate structural nephropathy progression in streptozotocin-induced diabetic rats. *e-SPEN Eur. e-J. Clin. Nutr. Metab.* 3, e62–e71.
- Al-Qura'n, S., 2009. Ethnopharmacological survey of wild medicinal plants in Showbak, Jordan. *J. Ethnopharmacol.* 123, 45–50.
- Alarcon-Aguilar, F.J., Roman-Ramos, R., Flores-Saenz, J.L., Aguirre-García, F., 2002. Investigation on the hypoglycemic effects of extracts of four Mexican medicinal plants in normal and alloxan-diabetic mice. *Phytother. Res.* 16, 383–386.
- Allali, H., Benmehdi, H., Dib, M.A., Tabti, B., Ghalem, S., Benabadi, N., 2008. Phytotherapy of diabetes in west Algeria. *Asian J. Chem.* 20, 2701–2710.
- ANDI, 2013. <http://www.andi.dz/PDF/monographies/Ouargla.pdf>.
- Azaizah, H., Fulder, S., Khalil, K., Said, O., 2003. Ethnobotanical knowledge of local Arab practitioners in the Middle Eastern region. *Fitoterapia* 74, 98–108.
- Azzi, R., Djaziri, R., Lahfa, F., Sekkal, F.Z., Benmehdi, H., Belkacem, N., 2012. Ethnopharmacological survey of medicinal plants used in the traditional treatment of diabetes mellitus in the North Western and South Western Algeria. *J. Med. Plants Res.* 6, 2041–2050.
- Baameur, M., Abdelguerfi, A., Daddi Bouhoun, M., Saadi, H., Ould El Hadj, M., 2015. Distribution study of some species of spontaneous flora in two Saharan regions of north-east of Algeria (Ouargla and Ghardaïa). *Int. J. Biodivers. Conserv.* 7, 41–49.
- Bakirel, T., Bakirel, U., Üstüner Keles, O., Güneş Ülgen, S., Yardibi, H., 2008. In vivo assessment of antidiabetic and antioxidant activities of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) in alloxan-diabetic rabbits. *J. Ethnopharmacol.* 116, 64–73.
- Baldé, N.M., Youla, A., Baldé, M.D., Kaké, A., Diallo, M.M., Baldé, M.A., Maugendre, D., 2006. Herbal medicine and treatment of diabetes in Africa: an example from Guinea. *Diabetes Metab.* 32, 171–175.
- Bellakhdar, J., 1997. La pharmacopée Marocaine traditionnelle. Médecine arabe ancienne et savoirs populaires. Edition le Fenec et Ibis Press.
- Bellakhdar, J., Claisse, R., Fleurentin, J., Younos, C., 1991. Repertory of standard herbal drugs in the Moroccan pharmacopoeia. *J. Ethnopharmacol.* 35, 123–143.
- Benderradji, L., Rebbas, K., Ghabbane, M., Bounar, R., Brini, F., Bouzerzour, H., 2014. Ethnobotanical study of medicinal plants in djebel Messaad region (M'sila, Algeria). *Glob. J. Res. Med. Plants Indig. Med.* 3, 445–459.
- Benhamou, A., Fazouane, F., 2013. Ethnobotanical study, phytochemical characterization and healing effect of *Carthamus coereleus* L. rhizomes. *Int. J. Med. Aromatic Plants* 3, 61–68.
- Benkhniguel, O., Zidane, L., Fadli, M., Elyacoubi, H., 2011. Etude ethnobotanique des plantes médicinales dans la région de Mechraâ Bel Ksiri (Région du Gharb du Maroc). *Acta Bot. Barcinonensia* 53, 191–216.
- Bertoglio, J.C., Calvo, M.A., Hancke, J.L., Burgos, R.A., Riva, A., Morazzoni, P., Ponzzone, C., Magni, C., Duranti, M., 2011. Hypoglycemic effect of lupin seed γ -conglutin in experimental animals and healthy human subjects. *Fitoterapia* 82, 933–938.
- Bhaskar, A., Kumar, A., 2012. Antihyperglycemic, antioxidant and hypolipidemic effect of *Punica granatum* L flower extract in streptozotocin induced diabetic rats. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* S1764–S1769.
- Bigoniya, P., Nishad, R., Shekhar Singh, C., 2012. Preventive effect of sesame seed cake on hyperglycemia and obesity against high fructose-diet induced Type 2 diabetes in rats. *Food Chem.* 133, 1355–1361.
- Bihari, C.G., Manaswini, B., Keshari, P.S., Kumar, T.S., 2011. Phytochemical investigation & evaluation for antidiabetic activity of leafy extracts of various *Ocimum* (Tulsi) species by alloxan induced diabetic model. *J. Pharm. Res.* 4, 28–29.
- Blanchet, P., 1900. L'oasis et le pays de Ouargla. *Ann. Géogr.* 9 (44), 141–158.
- Bnouham, M., Benalla, W., Bellahcen, S., Hakkou, Z., Ziyat, A., Mekhfi, H., Aziz, M., Legssyer, A., 2012. Antidiabetic and antihypertensive effect of a polyphenol-rich fraction of *Thymelaea hirsuta* L. in a model of neonatal streptozotocin-diabetic and NG-nitro-L-arginine methyl ester-hypertensive rats. *J. Diabetes* 4, 307–313.
- Bonet, M.A., Parada, M., Selga, A., Valles, J., 1999. Studies on pharmaceutical ethnobotany in the regions of L'Alt Emporda and Les Guilleries (Catalonia, Iberian Peninsula). *J. Ethnopharmacol.* 68, 145–168.
- Boudjelal, A., Henchiri, C., Sari, M., Sarri, D., Hendel, N., Benkhalel, A., Ruberto, G., 2013. Herbalists and wild medicinal plants in M'Sila (North Algeria): an ethnopharmacology survey. *J. Ethnopharmacol.* 148, 395–402.
- Bouzabata, A., 2013. Traditional treatment of high blood pressure and diabetes in Souk Ahras District. *J. Pharmacogn. Phytother.* 5, 12–20.
- Chakib, M., 2011. Prévalence du diabète en Algérie: La valse des chiffres. *Santé-Mag* 1, p31.
- Di Stasi, L.C., Oliveira, G.P., Carvalhaes, M.A., Queiroz-Junior, M., Tien, O.S., Kakinami, S.H., Reis, M.S., 2002. Medicinal plants popularly used in the Brazilian Tropical Atlantic Forest. *Fitoterapia* 73, 69–91.
- Eddouks, M., Maghrani, M., Lemhadri, A., Ouahidi, M.-L., Jouad, H., 2002. Ethnopharmacological survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes mellitus, hypertension and cardiac diseases in the south-east region of Morocco (Tafilalet). *J. Ethnopharmacol.* 82, 97–103.
- Eddouks, M., Maghrani, M., Zeggwagh, N.-A., Michel, J.B., 2005. Study of the hypoglycaemic activity of *Lepidium sativum* L. aqueous extract in normal and diabetic rats. *J. Ethnopharmacol.* 97, 391–395.
- Eidi, A., Eidi, M., 2009. Antidiabetic effects of sage (*Salvia officinalis* L.) leaves in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 3, 40–44.
- Eidi, A., Eidi, M., Esmaeili, E., 2006. Antidiabetic effect of garlic (*Allium sativum* L.) in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine* 13, 624–629.
- Eidi, A., Eidi, M., Haeri Rohani, A., Basati, F., 2010. Hypoglycemic effect of ethanolic extract of *Carum carvi* L. Seeds in Normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Med. Plants* 9, 106–113.
- El Ghoul, J., Smiri, M., Chrab, S., Boughattas, N.A., Ben-Attia, M., 2012. Anti-hyperglycemic, antihyperlipidemic and antioxidant activities of traditional aqueous extract of *Zygophyllum album* in streptozotocin diabetic mice. *Pathophysiology* 19, 35–42.
- El-Hilaly, J., Hmammouchi, M., Lyoussi, B., 2003. Ethnobotanical studies and economic evaluation of medicinal plant in Taounate province (Northern Morocco). *J. Ethnopharmacol.* 86, 149–158.
- El-Hilaly, J., Tahraoui, A., Israili, Z.H., Lyoussi, B., 2006. Hypolipidemic effects of acute and sub-chronic administration of an aqueous extract of *Ajuga iva* L. whole plant in normal and diabetic rats. *J. Ethnopharmacol.* 105, 441–448.
- El-Soud, N.A., Khalil, M., 2010. Antioxidative effects of *Allium cepa* essential oil in streptozotocin induced diabetic rats. *Maced. J. Med. Sci.* 3, 344–351.
- Fallah Huseini, H., Hasani-Ranjbar, S., Nayebi, N., Heshmat, R., Khaliqi Sigaroodi, F., Ahvazi, M., Abbasi Alaei, B., Kianbakht, S., 2013. *Capparis spinosa* L. (Caper) fruit extract in treatment of type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Complement. Ther. Med.* 21, 447–452.
- Fararh, K.M., Atoji, Y., Shimizu, Y., Takewaki, T., 2002. Insulinotropic properties of *Nigella sativa* oil in Streptozotocin plus Nicotinamide diabetic hamster. *Res. Veterinary Sci.* 73, 279–282.
- Hamdan, I.I., Afifi, F.U., 2004. Studies on the in vitro and in vivo hypoglycemic activities of some medicinal plants used in treatment of diabetes in Jordanian traditional medicine. *J. Ethnopharmacol.* 93, 117–121.
- Hammiche, V., Maiza, K., 2006. Medicine in central Sahara: pharmacopoeia of Tassili N'ajjer. *J. Ethnopharmacol.* 105, 358–367.
- Heinrich, M., Robles, M., West, J.E., Ortiz de Montellano, B.R., Rodriguez, E., 1998. Ethnopharmacology of Mexican Asteraceae (Compositae). *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 38, 539–565.
- Herrera-Arellano, A., Aguilar-Santamaría, L., Garcia-Hernández, B., Nicasio-Torres, P., Tortoriello, J., 2004. Clinical trial of *Cecropia obtusifolia* and *Marubium vulgare* leaf extracts on blood glucose and serum lipids in type 2 diabetics. *Phytomedicine* 11, 561–566.
- Hyun, T.K., Kim, H.-C., Kim, J.-S., 2014. Antioxidant and antidiabetic activity of *Thymus quinquecostatus* Celak. *Ind. Crops Prod.* 52, 611–616.
- IDF: International Diabetes Federation, 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
- Jagtap, A.G., Patil, P.B., 2010. Antihyperglycemic activity and inhibition of advanced glycation end product formation by *Cuminum cyminum* in streptozotocin induced diabetic rats. *Food Chem. Toxicol.* 48, 2030–2036.
- Jamila, F., Mostafa, E., 2014. Ethnobotanical survey of medicinal plants used by people in Oriental Morocco to manage various ailments. *J. Ethnopharmacol.* 154, 76–87.
- Jevalikar, G., Mithal, A., 2009. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Apollo Med.* 6, 357–362.
- Jouad, H., Haloui, M., Rhiouani, H., El-Hilaly, J., Eddouks, M., 2001. Ethnobotanical survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes, cardiac and renal diseases in the North centre region of Morocco (Fez-Boulemane). *J. Ethnopharmacol.* 77, 175–182.
- Jouad, H., Maghrani, M., Eddouks, M., 2002. Hypoglycaemic effect of *Rubus fruticosus* L. and *Globularia alypum* L. in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Ethnopharmacol.* 81, 351–356.
- Jouad, H., Maghrani, M., El Hassani, R.A., Eddouks, M., 2003. Hypoglycemic activity of aqueous extract of *Eucalyptus globulus* in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Herbs, Spices Med. Plants* 10, 19–28.
- Kaeidi, A., Esmaeili-Mahani, S., Sheibani, V., Abbasnejad, M., Rasouljan, B., Hajjalizadeh, Z., Afrazi, S., 2011. Olive (*Olea europaea* L.) leaf extract attenuates early diabetic neuropathic pain through prevention of high glucose-induced apoptosis: In vitro and in vivo studies. *J. Ethnopharmacol.* 136, 188–196.

