



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



UNIVERSITE ABBES LAGHROUR - KHENCHELA

FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

DEPARTEMENT : DE BIOLOGIE

Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de

Master académique

FILIERE : Biologie

OPTION : Biochimie appliquée

Thème

**Etude de l'effet antidiabétique d'une espèce
locale d'*Allium sativum* chez le rat Wistar
(Aspects biochimique et histologique)**

Présenté par :

NASRAOUI Hizia

AGHOGALI WIDAD

REBIAI Mouhamed

Encadré par :

DOUAOUYA Lilia

Setenue le :10 /06 /2015

Jury de soutenance :

Président : M^{me} RAYÏSSE Linda (M.A.A)

Univ. Abbès Laghrou-Khenchela

Encadreur : M^{me} Douaouya Lilia (M.A.A)

Univ. Abbès Laghrou-Khenchela

Examineur : M^{me} DJEMIL Rand (M.A.A)

Univ. Abbès Laghrou-Khenchela

Promotion : Juin 2015

Dedicaces

Je dédie ce travail aux être qui me sont les plus chers au monde:

A Mon très cher père, (mouhamed) qui est ma source d'espoir, du savoir, son courage et sa patience toujours pour moi autant d'exemple.

A ma très chère mère, (adjala) pour tous les sacrifices et leur soutien moral, avec toute mon affection et ma reconnaissance; merci maman.

Aussi Je dédie ce travail:

A ma grand mère

A mes frères pour leur soutient et leur amour: AZIZ, OMAR, et HAFID.

A mes tontes, mes cousins, et toute ma famille surtout mes oncles: TAHAR et NACER

A tontes la famille: Nasraoui

A mes amies: NADJAH, FOUZIA, MERIEM, HANAN, WIDAD.S, Bariza, SAIDA, et Souria.

A toutes mes collègues et amies de la promotion de 2ème année Master Biochimie 2014, Qui j'ai passé mes meilleurs moments Qui resteront un bon souvenir pour toujours.

En fin, je remercie mes amies WIDAD et MOHAMED qui ont contribué à la réalisation de ce modeste travail, et toute sont familles.

N. Hizia

<http://maomao520.yeah.net>

Dédicaces

C'est avec mon énorme plaisir, un cœur ouvert et une joie immense, que je dédie ce modeste travail tout d'abord à mes parents

*(**hafia et mouhamed**) pour leurs amour, leurs sacrifices et leurs encouragements qui ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.*

*A ma très chers frère **nabil**, je suis très reconnaissante et j'aurai tant aimé partager la joie de ma réussite avec lui, merci pour tout ce que vous avez fait pour moi.*

Aussi je dédie ce travail :

*A mes grands pères : **mouhamed et ataher***

*A mes frères et mes sœurs : **fahesse, anoire, samah, et khadedja***

A Mon époux, en signe de gratitude pour m'avoir supporté, soutenu et surtout compris en permanence.

*A toute ma famille **Aghougali et Berkani** surtout : **mahmoud bouzid, alouardi, mouhemed, yassin, mourir et samir.***

*A ma tée chère amie et sœur : **Hizia***

*A mes très chères amies : **iman, lamia, sounia, nadjah, meriem, saida, widad, hanan, fouzia, zakia, manale, soumia, souhila, et Houria.***

A tous mes collègues de la promotion avec qui j'ai partagé les joies et les difficultés durant ces années.

A. Widad

Dédicace

Je dédie ce modeste travail

*À ceux qui m'ont mis au monde après Dieu, mon
cher parent pour leur amour, leurs soutiens et leurs
sacrifices et que Dieu me les garde.*

À mes frères

À mes sœurs

À toute ma famille Rebiai

À mes très chères amies

À mes collègues.

À toute personne qui me connaît et me aime .

R. Mohamed

Remerciements

Nous remercions ALLAH (□) le tout puissant pour la force et la patience qui nous a donné à fin de pouvoir terminer notre étude.

Ce travail a été effectué au laboratoire de la faculté des SNV de l'université Abbès Laghrour - Khenchela- sous la direction de M^{me} Douaouya Lilia (MAA) à l'université de Abbès Laghrour - Khenchela- .

Nous remercions chaleureusement notre encadreur M^{me} Douaouya Lilia pour son aide précieuse et ses conseils éclairés dans la direction de notre travail, ainsi que pour sa grande disponibilité et son immense gentillesse.

Ainsi que tous les enseignants du département de biologie pour leur contribution à notre formation et leur disponibilité à nous orienter.

Nous tenons à remercier Madame Rayïsse Linda , pour l'honneur qu'il ma fait en acceptant de présider ce Jury.

Mes vifs remerciements vont également à Madame Djemil Randa de m'avoir fait l'honneur d'examiner ce travail.

Nous remercions également les personnes du laboratoire de la faculté des SNV qui nous ont facilité la tâche,

Enfin nous remercions toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

MERCI



Résumé

L'objectif de cette étude est l'investigation phytochimique et la recherche de l'effet antidiabétique d'une espèce locale d'*Allium sativum* de la région Bouhmama (Khenchela) chez le rat mâle Wistar adulte en suivant le gain du poids corporel, l'évolution des paramètres biochimiques ainsi que l'étude de l'histologie du pancréas. Il s'agit d'une étude expérimentale menée au laboratoire sur 25 rats répartis en cinq lots de cinq rats chacun dont 4 lots sont rendus diabétiques par l'injection intrapéritonéale de 150 mg/kg d'alloxane. L'extrait méthanolique d'ail est administré chaque jour par voie orale à deux concentrations 250 mg et 500 mg/kg du poids corporel, un lot est traité par la glibenclamide comme étant un médicament de référence à raison de 2.5mg/Kg(P.C) et les rats recevant de l'eau physiologique sont utilisés comme témoins et diabétiques non traités. Après trois semaines de traitement, les rats sont sacrifiés et les différents paramètres sont déterminés.

A partir de l'analyse des résultats, la CCM de l'extrait méthanolique a dévoilé que cette espèce est très riche en flavonoïdes surtout de type flavones et flavonols.

Parallèlement on a observé que les rats diabétiques non traités ont subi une chute du poids corporel significative. L'injection de l'alloxane a provoqué également une perturbation très claire du métabolisme glucidique et lipidique traduisant par une hyperglycémie, une hypo-insulinémie, une hypercholestérolémie, et une augmentation hautement significative de la teneur plasmatique en triglycérides. Cependant, les activités des transaminases (TGO, TGP) ont été augmentées et l'histologie du pancréas a montré une nécrose au niveau des îlots de Langerhans conduisant à leur disparition totale.

Par ailleurs, le traitement des rats diabétiques par l'extrait d'ail a montré un effet antihyperglycémiant dose-dépendant en améliorant tous les paramètres biochimiques et surtout une activité cytoprotectrice vis-à-vis le pancréas en préservant la capacité de la sécrétion d'insuline.

En conclusion; l'extrait d'*Allium sativum* est doué d'une activité antidiabétique remarquable. De ce fait il peut constituer une ressource naturelle pour les futures études sur le diabète sucré et ses complications.

Mots-clés: *Allium sativum*, Diabète, Pancréas, Paramètres biochimiques, Rat.

Abstract

The objective of this study is the phytochemical investigation and the research of the antidiabetic effect of a local species of *Allium sativum* of Bouhmama city (Khenchela) among the rat male adult Wistar while following the body weight gain, the evolution of the biochemical parameters as well as the investigation of the pancreas histology. It is about an experimental study led to the laboratory on 25 distributed rats in five groups of five rats each of which 4 groups are made diabetic by intraperitoneally injection of 150 mg/kg of alloxan. The garlic extract is administrated every day by oral way to two concentrations 250 mg and 500 mg/kg (b.wt), one group is treated with glibenclamide at 2.5mg/kg (b.wt) and the rats receiving the physiological water are used like controls and untreated diabetics. After three weeks of treatment, the rats are sacrificed and the different parameters are determined .

From the analysis of the results, the CCM phytochimic study unveiled that this species is very rich in flavonoides especially with flavones and flavonols.

In parallel, one observed that the untreated diabetic rats have undergone a chute of the important corporal weight. The alloxan injection also invoked a disturbance of the glucidic and lipidic metabolism translating by a hyperglycemia, hypoinsulynemia, a hypercholesterolemia, and a highly meaningful increase of the content plasmatic in triglycerides. However, the activities of the transaminases (GOT, GPT) have been increased and the histology of the pancreas showed a necrosis to the level of the islets of Langerhans driving to their total disappearance.

Furthermore, treatment of diabetic rats with methanolic garlic extract showed a dose-dependent antihyperglycemic effect improving all the biochemical parameters and especially cytoprotectrice activity on the pancreas while preserving the capacity of the insulin secretion.

In conclusion; the extract of *Allium sativum* is endowed with a remarkable antidiabetic activity. From this fact, it can constitute a natural resource for the future studies on the diabetes mellitus and its complications.

Keywords: *Allium sativum*, Diabetes, Pancreas, biochemical Parameters, Rat.

الهدف من هذه الدراسة هو التحقيق الكيميائي النباتي والبحث عن التأثير المضاد لمرض السكري للنوع المحلي *Allium sativum* لمنطقة بوحمامة (خنشلة) لدى فئران ويستار (Wistar) ذكور البالغين وذلك بتتبع وزن الجسم، تطور القياسات البيوكيميائية ودراسة الأنسجة في البنكرياس. هذه الدراسة التجريبية اجريت في المختبر على 25 فأرا مقسمين إلى خمس اقصاص من خمسة فئران في كل منها. 4 اقصاص مصابة بالسكري عن طريق الحقن داخل الصفاق من 150 ملغم / كغم من أوكسانalloxan. يعطى مستخرج الميثانول من الثوم يوميا لفقصين عن طريق الفم بتركيزين 250 ملغ و 500 ملغ / كغم من وزن الجسم، وتم اعطاء جرعة واحدة مع غليبينكلاميد (glibenclamide) للفقص الثالث كدواء شاهد بمعدل 2.5 mg/kg (PC) واستخدمت الفئران المصابة والتي كانت تتلقا الماء الفسيولوجي كشواهد مصابة غير معالجة. بعد ثلاثة أسابيع من العلاج، تمذيب الفئران وتم تحليلها لمقاييس مختلفة.

من تحليل النتائج، وكشف CCM لمستخلص الميثانولتين أن هذا النوع غني جدا بمركبات الفلافونويد خاصة الفلافون ومركبات الفلافونول.

وفي الوقت نفسه لوحظ أن الجرذان المصابة بداء السكري غير المعالجة قد شهدت انخفاض كبير في وزن الجسم. تسبب حقن أوكسان أيضا في اضطراب واضح في الكربوهيدرات والدهون مما أدى إلى ارتفاع السكر في الدم، نقص الأنسولين في الدم، ارتفاع الكولسترول، وزيادة كبيرة للغاية في محتوى الدهون الثلاثية في البلازما. ورافق ذلك زيادة في أنشطة الترانسامينا ZTGO, TGP (les transaminases) وأظهرت أنسجة من البنكرياس نخر في جزر لانجرهانز مما أدى إلى اختفائها التام.

وعلاوة على ذلك، أظهرت معاملة الجرذان المصابة بداء السكري بمستخلص الثوم ان لها تأثير خافض للسكر في الدم و يعتمد ذلك على الجرعة المستعملة وهذا عن طريق تحسين جميع القياسات البيوكيميائية والنشاط سيتوبروتينكريسي للبنكرياس مما أدى إلى الحفاظ على قدرته على افراز الانسولين

في الختام؛ اعطى مستخلص *Allium sativum* نشاطا ملحوظا ومضادا لمرض السكري. ولذلك قد يكون موردا طبيعيا للدراسات المستقبلية حول مرض السكري ومضاعفاته.

Table des matières

Remerciements

Résumés

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction générale01

Etude bibliographique

Chapitre 01 : Le diabète

I. Le diabète sucré	03
I.1. Généralités sur le diabète.....	03
I.2. Définition.....	03
I.3. Critères et diagnostique.....	03
I.4. Classification.....	05
4.1. Diabète de type 1.....	05
4.2. Diabète de type 2.....	05
4.3. Autres type de diabète	06
I.5. Traitement du diabète.....	07
II. Diabète expérimental	08
II. 1. Généralités.....	08
II. 2. Modèles animaux de diabète sucré.....	09
2.1. Modèles chimio- induits	09
2.1.1. Diabète induit par la streptozotocine.....	09
2.1.2. Diabète induit par l'alloxane.....	10
2.1.3. Diabète induit par la cyclophosphamide.....	12
2.1.4. Diabète induit par la diazoxide	13
2.1.5. Diabète induit par la pentamidine.....	13
2.2. Modèles induits chirurgicalement	13

2.3. Modèles induits par inoculation de virus	13
2.4. Modèles induit par pancréatectomie	14
2.5. Modèles induits par modification génétique.....	14

Chapitre 2 : Les plantes médicinales

I. La phytothérapie.....	15
I.1. Définitions.....	15
I.2. -Différents types de la phytothérapie	15
I.3. Les intérêts de la phytothérapie.....	16
II. Les plantes médicinales.....	17
II.1. Définition.....	17
II. 2. Principes actifs des plantes.....	17
II. 3. Domaines d'application des plantes médicinales	18
II. 4. Les plantes médicinales et le diabète.....	20
III. Les flavonoïdes.....	24
III. 1. Définition.....	24
III. 2. Structure chimique.....	24
III. 3. Rôles des flavonoïdes chez les plantes.....	24
III. 4. Intérêt des flavonoïdes.....	25
III. 5. Propriétés des flavonoïdes.....	25

Chapitre 03 : L'ail (Allium sativum . L)

1. Classification botanique	27
2. Description botanique	27
3. Variétés et sous espèces de l'ail.....	28
4. Principaux composés actifs	30
5. L'importance de l'ail.....	31
5.1. La valeur nutritive de l'ail.....	31
5.2. L'intérêt thérapeutique de l'ail	32

Etude expérimentale

Chapitre 04 : Matériels et Méthodes

I. Matériels	36
1. Animaux	36
2. Matériel végétal.....	36
II. Méthodes	36
1. Préparation de l'extrait méthanolique d'ail	36
2. Identification des flavonoïdes par chromatographie sur couche mince (CCM).....	37
3. Test de tolérance au glucose.....	37
4. Induction du diabète.....	38
5. Mode de traitement	38
6. Préparation des prélèvements.....	38
7. Dosages biochimiques sanguins	40
7.1. Dosage du glucose	40
7.2. Dosage de l'insuline.....	41
7.3. Dosage du cholestérol	42
7.4. Dosage des triglycérides.....	44
7.5. Dosage des transaminases TGO/ TGP.....	45
8. Technique histologique	48
9. Etude statistique.....	48

Chapitre 05 : Résultats et discussion

I. Etude phytochimique	50
1. Détermination du rendement d'extraction.....	50
2. Résultats de la CCM de l'extrait méthanolique.....	50

II. Etude *in vivo* de l'activité antidiabétique de l'extrait méthanolique

d'<i>Allium sativum</i>	52
1.Effet des flavonoïdes sur la tolérance au glucose.....	53
2.Variation du poids corporel.....	55
3.L'effet du traitement sur la glycémie et l'insulinémie.....	56
4.L'effet du traitement sur le profil lipidique.....	58
5.L'effet du traitement sur les paramètres enzymatiques hépatiques	60
6.L'effet du traitement sur l'histologie du pancréas.....	62
Conclusion & Perspectives	65
Références bibliographiques	66

Liste des figures

<i>Numéro de la figure</i>	<i>Titre</i>	<i>Page</i>
Figure1	Distribution des différents types de diabète, selon l'étude Entred 2007-2010	5
Figure 2	Structure des sulfamides (carbutamide et glibenclamide)	7
Figure 3	Mécanisme d'action de la streptozotocine	10
Figure 4	Mécanisme d'action de l'alloxane sur les cellules β de Langerhans	12
Figure 5	Structure de base et schéma simplifié des flavonoïdes	24
Figure 6	Les caractéristiques botaniques de l'ail <i>Allium sativum</i>	28
Figure7	L'ail violet ou blanc d'automne	28
Figure 8	L'ail rose de printemps	29
Figure 9	Principaux composés soufrés du l' <i>Allium sativum</i>	30
Figure 10	Réaction de transformation de l'alliine en allicine	30
Figure11	Schéma récapitulatif du protocole experimental	39
Figure12	Photo de chromatogramme résultant de l'analyse d'extrait méthnolique par chromatographie sur gel de silice par le système solvant : Chloroforme : acétate d'éthyle : acide formique (50 : 40 :10) (Révélation à l'UV), $\lambda=365$ nm	52
Figure13	Effet du traitement sur la tolérance au glucose en fonction du temps	54

Figure 14	Effet du traitement sur la variation du poids corporel	56
Figure 15	Effet du traitement sur la glycémie chez les lots expérimentaux	57
Figure 16	Effet du traitement sur l'insulinémie chez les lots expérimentaux	57
Figure 17	Effet du traitement sur le cholestérol chez les lots expérimentaux	59
Figure 18	Effet du traitement sur les triglycérides chez les lots expérimentaux	59
Figure 19	La courbe d'étalonnage de l'Aspartate Aminotransférase (ASAT/TGO)	60
Figure 20	L'effet du traitement sur l'activité enzymatique des TGO chez les lots expérimentaux	61
Figure 21	La courbe d'étalonnage de l'Alanine Aminotransférase (ALAT/TGP)	61
Figure 22	L'effet du traitement sur l'activité enzymatique des TGP chez les lots expérimentaux	62
Figure 23	Photos des coupes histologiques du pancréas endocrine des rats T, DNT, D-250 et D-500 (Coloration : hémalun-éosine).	64

Liste des tableaux

Numéro du tableau	Titre	Page
Tableau 1	- Critères de diagnostic du diabète	4
Tableau 2	- Classification étiologique des diabètes sucrés	6
Tableau 3	- Propriétés chimiques de la streptozocine	9
Tableau 4	- Propriétés chimiques d'alloxane	11
Tableau 5	- Quelques exemples des plantes antidiabétiques	23
Tableau 6	- Pour 100 g d'ail , les nutriments les plus importants d'ail	32
Tableau 7	- Tableau représentant le rendement de l'extraction	52
Tableau 8	- Résultat de la CCM de la fraction méthanolique: Système solvant : Chloroforme /acétate d'éthyle / acide formique (5 /4/1) Adsorbant : gel de silice	53
Tableau 9	- Variation de la tolérance au glucose en fonction du temps après le traitement des rats par les différents types de flavonoïdes.	56
Tableau 10	- Effet du traitement sur la variation du poids corporel (M±s; n=5).	57
Tableau 11	- Impact du traitement sur les taux sérique du glucose et d'insuline(M±s; n=5).	59
Tableau 12	- L'effet du traitement sur la variation de la concentration sérique du cholestérol, des triglycérides (M±s; n=5).	60
Tableau 13	- L'effet du traitement sur l'activité enzymatique des transaminases (TGO/ TGP) chez les lots expérimentaux (M±s; n=5).	62

Liste des tableaux

--	--	--

Liste des abréviations

4-AA : 4-Aminoantipyrine

ADA: l'American Diabète Association

ADP: Adénosine Di Phosphate

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AHA: L'American Heart Association

ALFEDIAM : L'Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies métaboliques

ANAES : L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

ANOVA : Analyse de la variance à un critère de classification

ATP : Adénosine triphosphate

CCM : Chromatographie sur couche mince

CEP : Pharmacopée européenne.

CHE : Cholestérol estérase

CHO : Cholestérol oxydase

DNID : Diabète non insulino-dépendant

DNT: Diabétique non traité.

DNPH : Dinitrophénylhydrazine

D-250: Diabétique traité par l'extrait à la dose 250mg/Kg

D-500: Diabétique traité par l'extrait à la dose 250mg/Kg

D-Mr : Diabétique traité par le médicament de référence

EM : Extrait méthanolique

EMC : Encéphalo- Myo-Carditis

G3P : Glycérol-3- phosphate

G6P-DH : Glucose-6-phosphate déshydrogénase

GK : Glycérol Kinase.

- GLUT4** : Transporteur de glucose
- GOD** : Glucose oxydase
- GPO** : Glycérol Phosphate-Oxydase.
- GPDH** : Glucose-Phosphate Déshydrogénase
- HDL** : High Density Lipoproteins
- HGPO** : Hyperglycémie provoquée par voie orale
- HK** : L'hexokinase
- IAG** : Les inhibiteurs des alpha-glucosidases
- ICH** : Conférence Internationale d'Harmonisation
- IN** : Îlot de Langerhans nécrotique
- KATP** : Canaux potassiques ATP-dépendants
- LDL**: Low Density Lipoproteins
- LPL**: Lipoprotéine lipases
- MNT**: Maladies non transmissibles
- MODY**: Maturity onset Diabetes of the young
- NAD+**: Nicotinamide Adénine Dinucléotide oxydé.
- NADPH, H+**: Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate réduit.
- NaOH** : Hydroxyde du sodium
- O.M.S** : L'organisation mondiale de la santé
- ONAB**: L'Office National des Aliments de Bétails
- P.C** : Poids corperal
- POD**: Péroxydase
- PPAR-y**: Peroxisome proliferator activated receptor
- RT** : Réactif de travail
- SACS** : S-allyl cysteine sulfoxide

STZ : La streptozotocine

T : Témoin

TG : Triglycérides

TGO : Transaminase glutamique oxaloacétique

TGP : Transaminase glutamique pyruvique

TZD : Les thiazolidinédiones

UV : Ultra-Violet.



Introduction

Introduction

Le diabète est une des maladies non transmissibles (MNT) les plus courantes. Il est la quatrième ou cinquième cause de décès dans la plupart des pays à revenu élevé. Des preuves flagrantes montrent que cette maladie est épidémique dans de nombreux pays en développement et récemment industrialisés.

Le diabète est indéniablement un des plus grands défis du 21^e siècle en termes de santé.

Le nombre d'études décrivant les causes possibles du diabète et sa répartition au cours des vingt dernières années est incalculable. Ces études confirment que les pays à faible et moyen revenu paient le plus lourd tribut au diabète **(1)**.

L'évolution de la maladie diabétique est marquée par la possibilité de complications spécifiques, affectant plus particulièrement certains organes cibles : le rein, l'œil, les pieds, le système nerveux périphérique et l'appareil cardio-vasculaire .

Le choix du traitement médicamenteux et les objectifs de traitement doivent être adaptés en fonction du patient (âge, ancienneté du diabète, situations particulières, risque hypoglycémique) **(2)**.

Au niveau des sociétés industrielles, les recherches et les tentatives en pharmacothérapie ont permis d'établir l'insulinothérapie pour lutter contre le diabète juvénile et le contrôle du régime alimentaire associé à la prise de molécules antidiabétiques (sulphonylurés, biguanide, methformine, ...) pour le traitement et la lutte contre le diabète non insulino-dépendant(DNID)**(3 ;4)**.

Dans certaines sociétés traditionnelles non industrialisées (Chine, certains pays africains et latino-américains...), la prise en charge médicamenteuse de pathologies dites chroniques (tel le diabète) est en grande partie assurée par l'utilisation de plantes médicinales et alimentaires . En effet, la vie humaine sur terre est étroitement liée à l'exploitation des plantes.**(5 ,6 ,7)** .

L'utilisation des plantes en thérapeutique (phytothérapie) est très ancienne et connaît actuellement un regain d'intérêt auprès du public. Il est possible d'utiliser les plantes entières ou les produits d'extraction qu'elles fournissent. **(8)**.

Selon l'organisation mondiale de la santé (O.M.S); la médecine traditionnelle se définit comme l'ensemble de toutes les connaissances pratiques explicables ou non pour diagnostiquer ou éliminer un déséquilibre physique, mental en s'appuyant exclusivement sur l'expérience vécue et l'observation, transmises de génération en génération (oralement ou par

écrit) (9).

Aujourd'hui il a été estimé que les principes actifs provenant des végétaux représentent 25% des médicaments prescrits soit un total de 120 composés d'origine naturelle provenant de 90 plantes différentes (10).

Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), les plantes médicinales sont toutes les plantes qui contiennent une ou des substances pouvant être utilisées à des fins thérapeutiques ou qui sont des précurseurs dans la synthèse de drogues utiles (11).

Généralement, tous les agents antidiabétiques causent différents effets secondaires qui varient selon la classe et la génération du médicament (3 ;4). Pour pallier aux effets secondaires de ces traitements antidiabétiques, (12) plus de 1123 plantes sont utilisées traditionnellement pour traiter le diabète sucré (3) .

Cependant, juste une minorité de ces plantes connaissent une évolution scientifique, citons essentiellement, *Momordica charantia*, *Catharanthus roseus*, *Trigonella foenum-graecum*, *Allium cepa*, *Allium sativum*, et autres (13).

De fait, plusieurs phytothérapeutes à travers le monde s'intéressent à la recherche des nouvelles substances d'origine végétale pouvant avoir ce secret.

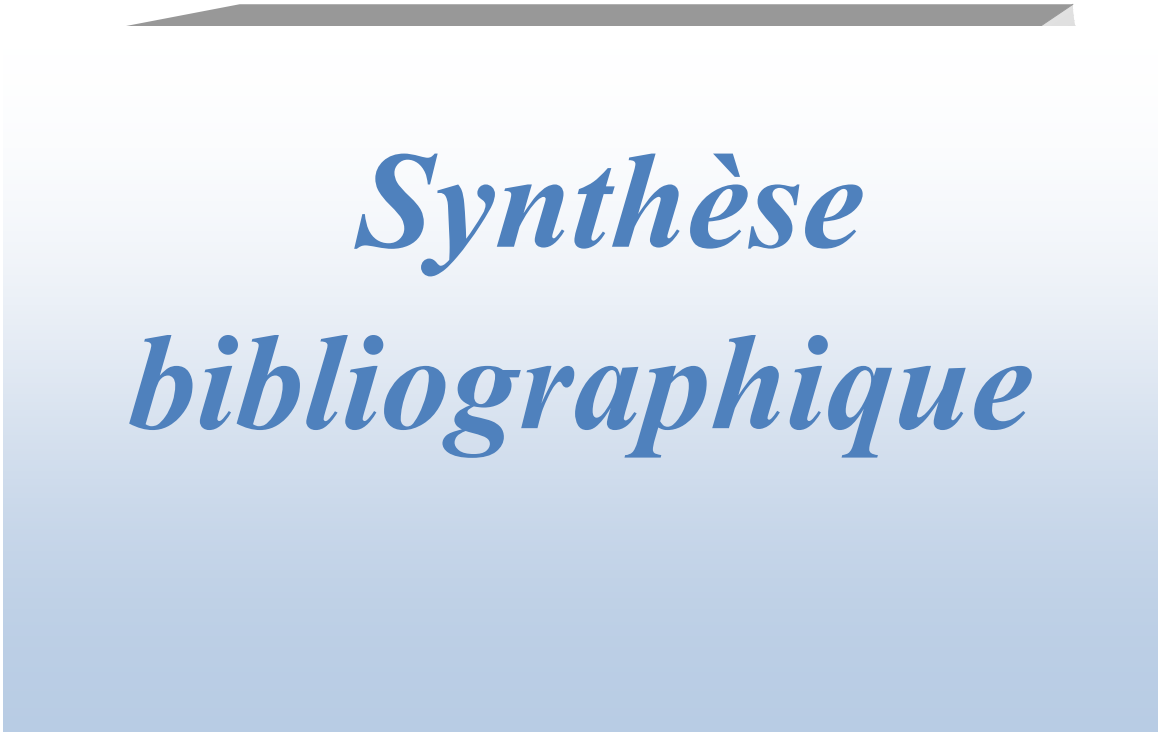
L'ail est une panacée utilisée dans l'alimentation et les préparations médicinales depuis l'antiquité. Ses molécules biologiquement actives lui confèrent plusieurs vertus thérapeutiques.

C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à entreprendre ce travail qui est subdivisé en deux parties essentielles; initié par une synthèse bibliographique où nous apportons dans le premier chapitre des généralités sur le diabète sucré et le diabète expérimental, le deuxième chapitre présente un abrégé de l'histoire et les utilisations des plantes médicinales et surtout celles dites antidiabétiques, le troisième chapitre expose la plante médicinale choisie «*Allium sativum*» et élucide sa composition en principes actifs et leurs activités biologiques.

La partie pratique consiste à déterminer quelques paramètres physicochimiques ainsi que la recherche d'éventuel effet antidiabétique des flavonoïdes issus d'une espèce locale d'*Allium sativum* chez le rat mâle Wistar en évaluant les aspects suivants:

- Etude de la variation du poids corporel.
- Dosage des paramètres biochimiques.
- Etude histologique du pancréas endocrine.

Et en fin on discute les résultats obtenus dans cette étude.



*Synthèse
bibliographique*



Chapitre I : le diabète

I . Le diabète sucré

1. Généralités sur le diabète :

Le diabète sucré constitue un problème de santé universelle touchant toutes les sociétés. On compte plus de 200 millions de diabétiques dans le monde, la prévalence du diabète dépend du vieillissement des populations, des modifications du mode de vie et les progrès du diagnostic **(14)**.

2 .Définition

Le diabète est une maladie fréquente, connue depuis fort longtemps, très répandue en ce début de XXIème siècle .Lorsque la glycémie dans le sang, mesurée à jeun, devient supérieure à 1,26 g par litre, la personne est considérée comme diabétique. Cette maladie est incurable, mais peut néanmoins être traitée efficacement **(15,16)**.

Le diabète est un désordre du métabolisme lipidique, glucidique et protéique attribué à la production diminuée de l'insuline ou à une résistance anormale à cette hormone qui entraîne une hausse du taux de glucose **(17)**.

Le diabète est l'une des quatre maladies non transmissibles (MNT) prioritaires identifiées par l'OMS, aux côtés des maladies cardiovasculaires(qui couvrent les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux), le cancer et les affections respiratoires chroniques.

De nature chronique, le diabète est courant mais aussi coûteux. Il se caractérise par une hyperglycémie (taux élevés de glucose dans le sang) découlant d'un manque d'insuline (diabète de type 1) ou d'une insuffisance ou une résistance à l'insuline (diabète de type 2). Le diabète recèle une composante génétique et certaines personnes sont tout simplement plus susceptibles que d'autres de le développer **(18)**.

3. Critères et diagnostique

De nouveaux critères de diagnostique du diabète sucré ont été proposés, en juin 1997, par l'American Diabètes Association (ADA) sur la base d'études épidémiologiques qui ont permis de corrélér les niveaux de la glycémie et le risque de survenue ultérieure d'une micro angiopathie (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) et des complications cardiovasculaires (coronaropathie et artérite des membres inférieurs). Par la suite, ces critères ont été retenus par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) **(19)**, l'Association de Langue Française pour

l'Etude du Diabète et des Maladies métaboliques (ALFEDIAM) et l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé(ANAES) (Tableau 01) (20).

Tableau 1 : Critères de diagnostic du diabète (21)

1	Glucose plasmatique à jeun ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l). L'état à jeun étant défini par l'absence de prise calorique pendant au moins 8h.
	ou
2	Symptôme d'hyperglycémie et glucose plasmatique ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L), à n'importe quel moment de la journée sans tenir compte du moment du dernier repas. Les symptômes classiques d'hyperglycémie incluent polyurie, polydipsie et perte de poids inexplicée.
	ou
3	Glucose plasmatique ≥ 200 mg/dl (11.1mmol/l) 2h après le test de tolérance orale au glucose. Le test de tolérance orale défini par l'OMS, utilise une charge orale de 75 g de glucose anhydre dilué dans de l'eau.

Les critères de diagnostic modifiés permettent désormais d'établir de trois manières la présence d'un diabète sucré tel qu'ils sont indiqué dans le tableau 1. Chacun doit ce pendant être confirmée ultérieurement (un autre jour) par une des trois méthodes. Il est cependant conseillé de privilégier le diagnostic du diabète sur la mesure de la glycémie à jeun ≥ 126 mg/dl (≥ 7 mmol/l) (20).

Une glycémie plasmatique à jeun de 110 mg/dl (6 mmol/l) a été choisie comme limite supérieure de la normale, de même qu'une valeur de 140 mg/dl (7,8mmol/l) à la deuxième heure d'une HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale (75 g glucose).

Le Comité d'Experts a également identifié un groupe intermédiaire de sujets chez les quels les valeurs glycémiques, bien qu'inférieures aux nouvelles limites, sont considérées comme excessives pour être qualifiées de normales. Les sujets situés dans cette zone «frontière» présentent ce qu'il est désormais convenu d'appeler une «homéostasie glucidique anormale». Il s'agit d'un groupe présentant une intolérance glucidique «classique» (définie par une valeur ≥ 140 et < 200 mg/dl ($\geq 7,8$ mmol/l et $< 11,1$ mmol/l) à la deuxième heure d'une HGPO, et un deuxième groupe de sujets présentant «seulement» une hyperglycémie à jeun ≥ 110 et < 126 mg/dl (22).

4. Classification

La classification nosologique du diabète publiée en 1997 par un groupe d'experts sous la responsabilité de l'Association Américaine du Diabète (ADA) remplace celle élaborée en 1979 par le "National Diabètes Data group" et entérinée en 1980 par l'OMS (23).

On peut diviser le diabète en deux principaux types, type 1 et 2 qui ont de très différentes causes (24).

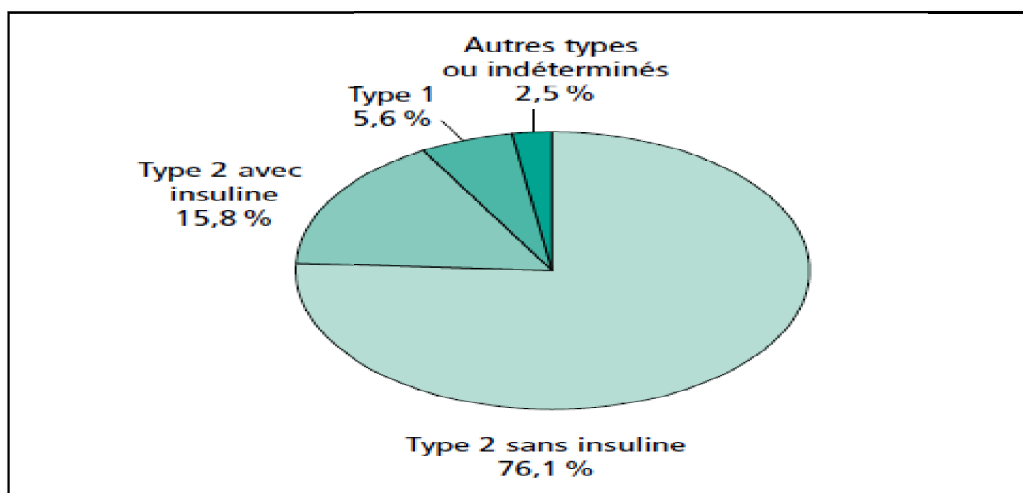


Figure1: Distribution des différents types de diabète, selon l'étude Entred 2007-2010 (25)

4.1. Diabète de type 1 (anciennement insulino-dépendant)

Sa pathogénie est caractérisée initialement par une carence absolue en insuline, dont la cause est une destruction d'origine auto-immune ou d'origine inconnue plus ou moins brutale des cellules bêta de Langerhans. Il touche le sujet jeune. L'étiologie des diabètes de type 1 comprend des facteurs génétiques, mais aussi environnementaux et auto immuns. Un ou plusieurs anticorps sont présents dans 85 à 90 % des cas entre autres des anticorps anti-îlots de Langerhans et anti-insuline. D'autres pathologies auto-immunes peuvent être associées. Dans quelques cas, aucune étiologie n'est retrouvée (diabète idiopathique) (26).

4.2. Diabète de type 2 (anciennement non insulino -dépendant).

Le diabète de type 2 (précédemment appelé diabète non insulino-dépendant ou diabète de la maturité) résulte d'un défaut de la signalisation insulinique empêchant ainsi une régulation correcte de la glycémie ainsi qu'une destruction progressive des cellules beta du pancréas. L'état de résistance à l'insuline accompagné d'un dysfonctionnement de sécrétion de l'insuline joue un rôle déterminant et causal dans le développement de ce type de diabète. De plus, le diabète de type 2 est très souvent associé à l'obésité. En effet, plus de 80% des

diabétiques de type 2 sont obèses. Bien que le mode de vie et la suralimentation semblent être les principaux facteurs déclencheurs de cette maladie, des éléments génétiques sont aussi impliqués. En effet, l'hérédité augmente d'environ 2 à 4 fois le risque de contracter ce type de diabète, si un des parents en a souffert (27).

Le diagnostic se fait le plus souvent lors d'un examen systématique. En effet, le diabète de type 2 est asymptomatique. Le retard au diagnostic est d'environ 5 ans. Ainsi, dans 20 % des cas, il existe une complication du diabète au moment du diagnostic(20).

4.3. Autres type de diabète

Les autres types de diabètes spécifiques sont regroupés dans le tableau 2

Tableau 2 : Classification étiologique des diabètes sucrés (28)

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabète gestationnel ▪ Diabète génétique monogénique <ul style="list-style-type: none"> ✓ MODY ✓ Diabète mitochondrial ▪ Atteinte anatomique du pancréas endocrine <ul style="list-style-type: none"> ✓ Pancréatique chronique (calcifier ou non) ✓ Pancréatectomie totale ✓ Cancer du pancréas ✓ Hémochromatose ✓ Mucoviscidose ▪ Inhibition fonctionnelle de l'insulinosecretion <ul style="list-style-type: none"> ✓ Hypokaliémies (diurétique sulfamides , laxatifs , hyperaldosteronismes ...) ✓ Diabète transitoire induit par un jeûne prolongé avec dénutrition ✓ Phéochromocytome (rare ; l'hypersécrétion de catécholamines entraîne aussi une insulinoresistance) ✓ Somatostatine (rarissime) ▪ Diabète du glucagonome (rarissime) . Il s'accompagne de lésions cutanées spécifiques ▪ Défauts génétiques de l'action de l'insuline : Insulinoresistance primitive profonde <ul style="list-style-type: none"> Acanthosis nigricans ✓ Anomalie ou absence de récepteurs de l'insuline ✓ Diabète lipoatrophique ✓ Anomalies primitives post récepteurs ▪ Insulinoresistance secondaire <ul style="list-style-type: none"> ✓ Hypercorticisme (corticoïdes , plus rarement hypercorticisme) ✓ Acromégalie ▪ Diabète iatrogènes <ul style="list-style-type: none"> ✓ Corticoïdes (sous toutes les formes) ✓ Diurétiques hypokaliémisants , laxatifs ✓ Progestatifs de synthèse de type norstéroïdes ✓ Sympathomimétiques (Salbutamol) ✓ Anti protéases utilisés dans le traitement du SIDA ✓ Vacor , pentamidine ✓ Interféron (discute)

5. Traitement du diabète

Un bon contrôle glycémique du diabète sucré est recommandé pour retarder, voir prévenir la survenue et ralentir la progression des complications (29). Pour atteindre ces objectifs, plusieurs thérapies sont à notre disposition. Un régime alimentaire bien équilibré en glucides, en protéines et en lipides (30) ainsi que l'exercice physique (31) sont des composantes essentielles du traitement du diabète sucré.

Encore, l'insulinothérapie occupe une place importante dans l'arsenal thérapeutique du diabète de type 1 (30) et du diabète de type 2 (32). Ce dernier nécessite chez la majorité des patients et surtout pendant les premiers stades, une prise en charge médicamenteuse et cela par l'intervention des antidiabétiques oraux qui sont classés selon leur mode d'action en trois catégories :

- Les sulfamides hypoglycémisants stimulent la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas en les sensibilisant à l'action du glucose (33).
- Les biguanides classés en deuxième lieu n'agissent pas sur la sécrétion insulinaire, ce sont des potentialisateurs d'effets de l'insuline (34).
- Les inhibiteurs des alpha-glucosidases constituent la troisième classe des antidiabétiques oraux. Ils atténuent la glycémie post-prandiale par leur action directe comme agent inhibiteur des alpha-glucosidases intestinales en ralentissant la digestion des polysaccharides (35).

- **Les traitements médicamenteux**

- ✓ **Les insulinosécréteurs**

- **Les sulfamides :**

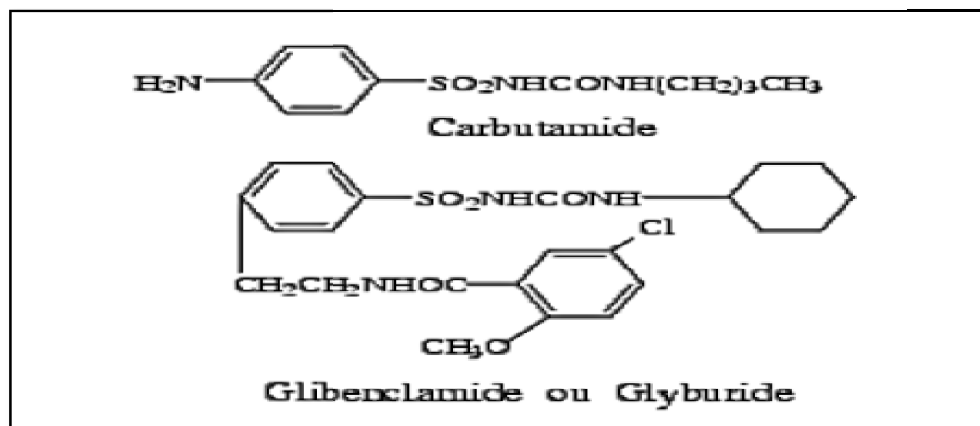


Figure 2 : structure des sulfamides (carbutamide et glibenclamide) (36)

Commercialisés sont lecarbutamide (Glucidoral®), le gliclazide (Diamicron®), le glibenclamide (Daonil®), leglipizide (Glibénese®) et le glimépiride (Amarel®).

Les sulfamides hypoglycémiant stimulaient la sécrétion d'insuline en fermant les canaux potassiques ATP-dépendants (KATP) des cellules β -pancréatiques des îlots de Langerhans via leur liaison à SUR1 (Récepteur Sulfamides), sous-unité de ces canaux ioniques. La dépolarisation consécutive permet l'ouverture de canaux calciques, l'augmentation cytosolique de Ca^{2+} induisant la sécrétion d'insuline.

Une autre cible intracellulaire a été évoquée, par une équipe japonaise cette seconde cible est Epac2, un facteur d'échange de la guanine pour Rap1 (37).

II. Diabète expérimental

1. Généralités

Les études sur la physiologie du pancréas endocrine ont été réalisées chez l'humain, mais également très fréquemment dans des organismes modèles, la plupart du temps le rat ou la souris. Diverses techniques ont pu être appliquées à ces organismes, notamment des techniques chirurgicales pour effectuer la perfusion du pancréas. La fonction endocrine du pancréas dans le contexte pathologique du diabète a pu être abordée avec ces organismes dans différents modèles expérimentaux de diabètes (38).

Afin d'étudier l'étiologie du diabète et en raison de la gravité de ses nombreuses répercussions métaboliques et dégénératives, l'utilisation des modèles expérimentaux, qui sont utilisés depuis plusieurs décennies, représente autant de voies d'accès de la compréhension de la genèse et les complications de cette pathologie. Les modèles animaux du diabète peuvent être soit spontanés, soit provoqués. Ils sont constitués des Rongeurs de laboratoire (Souris, Rat, Cobaye....) et des grands Mammifères (Porc, Chien,.....).

Les modèles spontanés sont rares chez l'animal et le type de diabète n'est pas forcément semblable à celui trouvé chez l'homme, certaines souches d'animaux diabétiques principalement des Rongeurs ont cependant été créés à des fins médicales.

Les modèles induits sont obtenus par administration d'un agent toxique sur le pancréas endocrine ou par pancréatectomie, leur utilisation est réduisant car il est théoriquement possible d'induire un diabète chez n'importe quel modèle quelle que soit sa

taille (39).

2. Modèles animaux de diabète sucré

Les modèles animaux utilisés en recherche biomédicale peuvent être classés en cinq groupes:

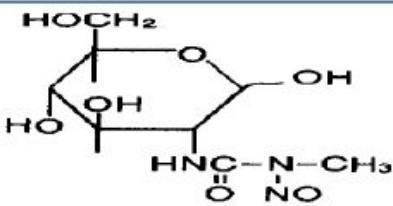
2.1. Modèles chimio- induits :

2.1.1. Diabète induit par la streptozotocine :

a. Définition de la streptozotocine

Le diabète sucré peut être induit chez l'animal par différentes techniques dont l'injection de la STZ qui est largement utilisée (40). La streptozotocine est un antibiotique isolé à partir de *Streptomyces achromogenes*. (41) de bouillon de fermentation (42) (streptozotocine ou Izostazin ou Zanosar (STZ) (43,44) ou estreptozocina, ou, streptozocinium (44).

Tableau 3 : Propriétés chimiques de la streptozotocine (44, 42, 45, 46)

La formule chimique	
Nom chimique	2-Deoxy-2-[[[(methylnitrosoamino)-carbonyl] amino]-D-glucopyranose .
Formule moléculaire	C ₈ H ₁₅ N ₃ O ₇
Masse moléculaire	265.221 g/mol
La demi-vie	35-40 minutes

B .Mode d'action de la streptozotocine

Le mécanisme d'action de cet agent diabétogène reste encore mal connu. Cependant, les études antérieures ont montré son action sur les îlots de Langerhans en réduisant la masse des cellules β et par conséquent une insulinopénie caractéristique d'une hyperglycémie chronique ou transitoire (40, 47).

La dose choisie de la STZ est variable selon la voie d'administration, l'animal et surtout la pathologie voulue (48,47). Par exemple, dans les essais préliminaires, il est important de garder la vitalité de l'animal où on injecte de faibles doses de STZ (dose inférieure ou égale à 60mg/kg par IV) (49).

Plusieurs travaux réalisés en vue de mieux comprendre le mécanisme pathogène de la STZ, ont montré que ce produit diminue la défense antioxydante de la cellule, particulièrement une inhibition de l'activité superoxyde (50, 51,52).

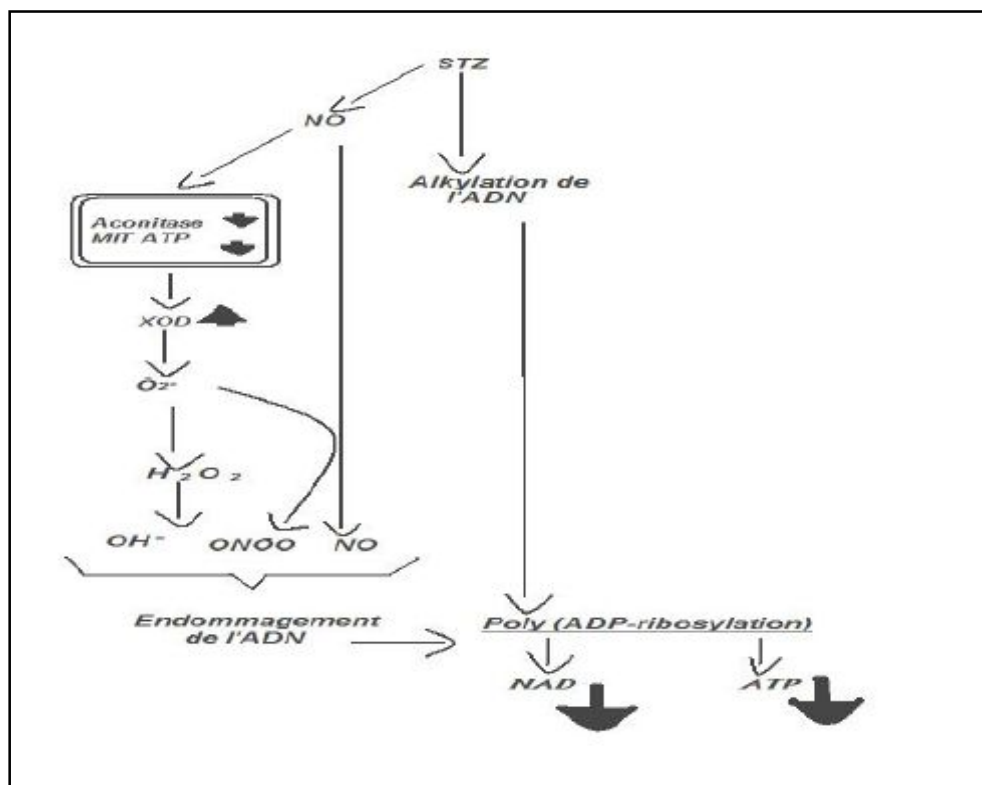


Figure 3: Mécanisme d'action de la streptozotocine (40)

2.1.2. Diabète induit par l'alloxane:

a. Définition de l'alloxane:

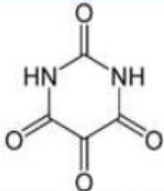
L'alloxane est un composé organique basé sur un squelette de l'hétérocyclique de la pyrimidine (53).

L'alloxane, le 2, 4, 5,6-tetraoxypyrimidine, est une pyrimidine oxygénée. Cette molécule est préparée par oxydation de l'acide urique sous l'action de l'acide nitrique (40).

C'est le produit chimique le plus couramment utilisé pour l'induction du diabète mellitus.

C'est un agent bien connu largement utilisé pour induire un diabète de type 1 chez les animaux tels que : les lapins, les rats, les souris et les chiens (54).

Tableau 4 : Propriétés chimiques d'alloxane (55)

La formule chimique	
Nom chimique	2, 4, 5,6(1H, 3H)-pyrimidine tétraone monohydrate.
Structure chimique	C ₄ H ₂ N ₂ O ₄
Masse moléculaire	160,09 g/mol.
Point de fusion	253°C.

b. Mode d'action de l'alloxane:

L'alloxane, par une analogie structurale au glucose, pénètre à travers les transporteurs de glucose GLUT2 des cellules β pancréatiques. Au cytosol, l'alloxane est réduit en acide dialurique. Cette réduction est assurée par plusieurs agents tels que le glutathion réduit, la cystéine, l'acide ascorbique et les groupements SH des protéines. L'alloxane se relie avec deux groupements thiol du site actif de la glucokinase formant un pont disulfure et inactivant l'enzyme (56).

L'alloxane inhibe la sécrétion de l'insuline glucose-dépendante et augmente la perméabilité des membranes des cellules β (57). Cette substance toxique diminue le taux de l'hormone de croissance au niveau de l'adénohypophyse (58).

L'alloxane exerce son action diabétogène quand il est administré par voie parentérale: intraveineuse, intra péritonéale ou sous-cutanée. La dose requise de l'alloxane pour induire un diabète dépend de l'espèce animale, la voie d'administration et l'état nutritionnel. Les îlots de l'espèce humaine sont nettement plus résistants à l'alloxane que ceux du rat et de la souris. La dose intra-péritonéale inférieure à 150 mg / kg en poids brut peut être insuffisante pour induire un diabète chez le rat. Animaux à jeun sont plus sensibles à l'alloxane, alors que l'augmentation du glucose dans le sang fournit une protection partielle (40).

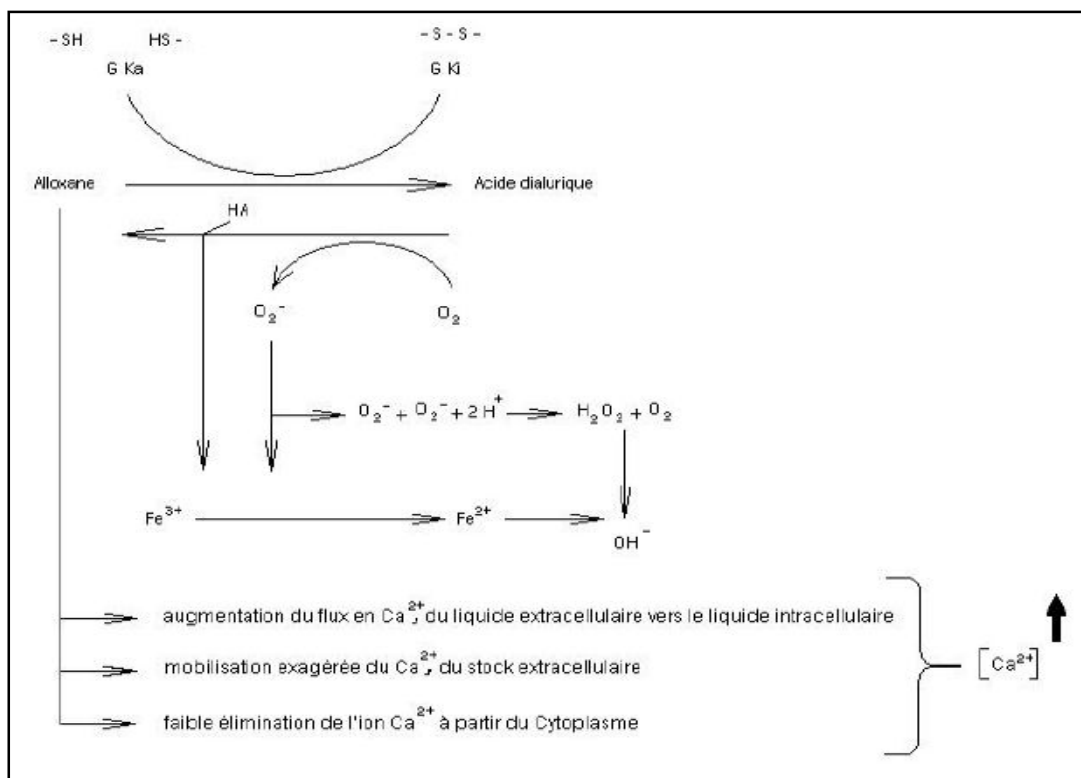


Figure 4: Mécanisme d'action de l'alloxane sur les cellules β de Langerhans(40)

2.1.3. Diabète induit par la cyclophosphamide :

La cyclophosphamide est un agent alkylant comme la STZ, il agit en réalisant des liaisons covalentes avec l'ADN provoquant une inhibition de la transcription et de la réplication de la macromolécule et aboutissant à la destruction cellulaire. L'injection de fortes doses de cyclophosphamide déclenche l'apparition d'un diabète, uniquement chez la souris NOD pré diabétique. Enfin il été montré que la cyclophosphamide pouvant abroger des mécanismes régulateurs qui préviennent l'activation des cellules T diabétogènes (59,60).

2.1.4. Diabète induit par la diazoxide :

C'est une molécule dérivée des diurétiques thiazidiques, douée d'une action antihypertensive. Son action hyperglycémiant est due à :

- L'inhibition de la sécrétion d'insuline sans destruction des cellules B.
- L'augmentation de la sécrétion médullosurrénalienne. (élévation du taux des catécholamines).
- Augmentation de la sécrétion du glucagon.

Le Diazoxide est soluble en milieu alcalin, et il cristallise en milieu acide ou neutre (61).

2.1.5.. Diabète induit par la pentamidine :

La pentamidine est un médicament anti- protozoaire employé chez l'Homme dans le traitement des pneumopathies à *Pneumocystis carinii* ; dans la maladie du sommeil et, chez l'animal et chez l'homme, dans le traitement de la leishmaniose. Son utilisation chez le Rat et chez la Souris a induit un diabète irréversible, dose dépendant et temps- dépendant. L'action diabétogène de ce médicament, provoquée par la toxicité sur les cellules bêta serait obtenue moins rapidement qu'avec la STZ ou l'alloxane(62).

2.2. Modèles induits chirurgicalement :

Les modèles animaux induits chirurgicalement les plus utilisés dans la recherche sur le diabète humain soient les grands Mammifères. Le métabolisme glucidique est en effet assez proche de celui de l'Homme. Leur forme autorisant certaines interventions irréalisables chez les Rongeurs de laboratoire et leur durée de vie, supérieure à celle d'un Rongeur, permettant de suivre à plus long terme les effets d'un traitement (63).

L'induction chirurgicale d'un diabète permet de travailler sur l'autogreffe d'îlots, contrairement à la chimio induction qui détruit le pancréas sans que l'isolement des îlots ne soit possible, il s'agit du seul modèle réalisable pour étudier l'autogreffe.

Exemple : le Porc possède un grand avantage anatomique : la morphologie de son pancréas permet la réalisation aisée d'une pancréatectomie totale. Ou partielle sans duodénectomie associée (64,65).

2.3. Modèles induits par inoculation de virus :

Certaines infections virales peuvent engendrer un diabète assez bien chez l'Homme que chez l'animal. L'exemple le plus connu est l'infection de la Souris par le virus EMC (Encéphalo- Myo-Carditis). Ce virus entraîne un diabète en pénétrant dans la cellule B ; l'ADN viral s'intégrant au génome de la cellule B hôte provoque une altération des fonctions de des cellules et notamment de la synthèse et de la sécrétion d'insuline (65).

2.4. Modèles induit par pancréatectomie :

La méthode de pancréatectomie chirurgicale induite chez le rat permet de réaliser une ablation de 90% du pancréas endocrine. Les animaux pancréatectomisés maintiennent un poids normal. La glycémie à jeun reste d'abord normale mais, 6 à 7 semaines après pancréatectomie, elle s'élève légèrement et il apparaît, chez ces animaux, une intolérance au glucose (66).

2.5. Modèles induits par modification génétique :

Les techniques de génie génétique ont permis d'obtenir des animaux permettant l'étude du diabète. Le modèle le plus utilisé est le rat Zucker, il présente une obésité, une insulino-résistance, une hyper insulinémie, une hyperlipidémie mais une glycémie normale. Son pancréas est hypertrophique, hyperplasique et hypersecrétoire. On peut également inactiver certains gènes codant pour des molécules intervenant dans le métabolisme insulinique et observer les résultats obtenus concernant :

- La réduction de l'activité de la glucokinase dans la cellule B.
- La suppression du transporteur de glucose (Knock ou GLUT4 mice).
- L'expression de l'insuline humaine. (67).



*Chapitre II : Les plantes
médicinales*

Les plantes médicinales

I. La phytothérapie

1. Définitions

La phytothérapie consiste en l'usage des plantes pour la prévention ou le traitement des maladies, dans des cas aigus ou de façon à modifier une sensibilité individuelle à déclarer un type de maladie. Elle est, aujourd'hui encore, la médecine la plus employée à travers le monde(68). Ce terme vient du grec : « phytos » : la plante et « therapiae » : la thérapie (69).

Le principe de base de la phytothérapie est de soigner un organisme dans sa globalité, en cherchant à résoudre également la cause, sans se contenter de traiter uniquement les symptômes, en s'appuyant d'une part sur l'analyse des principes actifs contenu dans les plantes ou une parties de celle-ci des plantes, et la compréhension de leur mode d'action, et d'autre part sur les résultats constatés par les malades(68).

On trouve des écrits de médecine chinoise traditionnelle vieux de plusieurs millénaires, des traités de phytothérapies créés durant la Grèce Antique notamment les écrits d'Hippocrate, ou encore datant occidentaux, la phytothérapie se trouve concurrencée, au début du XXème siècle, par la médecine moderne et l'efficacité des nouveaux médicaments, eux-mêmes fabriqués à partir de plantes. C'est aujourd'hui une médecine reprise en considération qui compte de nombreuses spécialités(68).

2 -Différents types de la phytothérapie

***Aromathérapie** : est une thérapeutique qui utilise les essences des plantes, ou huiles essentielles, substances aromatiques secrétées par de nombreuses familles de plantes, ces huiles sont des produits complexes à utiliser souvent à travers la peau.

***Gemmothérapie** : se fonde sur l'utilisation d'extrait alcoolique de tissus jeunes de végétaux tels que les bourgeons et les radicelles.

***Herboristerie** : correspond à la méthode de phytothérapie la plus classique et la plus ancienne. L'herboristerie se sert de la plante fraîche ou séchée; elle utilise soit la plante entière, soit une partie de celle-ci (écorce, fruits, fleurs). La préparation repose sur des méthodes simples, le plus souvent à base d'eau : décoction, infusion, macération. Ces préparations existent aussi sous forme plus moderne de gélule, de poudre de plante sèche que le sujet avale.

***Homéopathie** : a recours aux plantes d'une façon prépondérante, mais non exclusive; les trois quarts des souches sont d'origine végétale, le reste étant d'origine animale et minérale.

***Phytothérapie pharmaceutique** : utilise des produits d'origines végétales obtenus par extraction et qui sont dilués dans de l'alcool éthylique ou un autre solvant. Ces extraits sont dosés en quantités suffisantes pour avoir une action soutenue et rapide. Ils sont présentés sous forme de sirop, de gouttes, de gélules, de lyophilisats..., (70).

3. Les intérêts de la phytothérapie

Tout d'abord, la phytothérapie est une indication de premier plan, c'est-à-dire qu'elle peut représenter un mode thérapeutique à elle seule. On retrouve par exemple cela avec le millepertuis dans la dépression légère, l'aubépine dans les troubles mineurs du rythme cardiaque, le ginkgo et la vigne rouge dans l'insuffisance veineuse, ou encore les plantes à mucilages ou à dérivés anthracéniques dans la constipation. La phytothérapie est aussi utilisée en thérapeutique de second plan, comme adjuvant en complément d'un traitement plus puissant. Par exemple, dans le cas d'une hypertension artérielle mineure, on peut employer une préparation à base des feuilles d'olivier en plus d'un traitement antihypertenseur. Enfin, la phytothérapie est utilisée en traitement de troisième plan, en traitement de terrain. Elle permet alors de prendre en charge une maladie dans sa globalité, et également en prévention. C'est le cas par exemple pour l'utilisation de plantes immunostimulantes (comme l'échinacée), ou encore des plantes riches en vitamines et oligoéléments(71).

Aujourd'hui les plantes sont de plus en plus utilisées par l'industrie pharmaceutique, il est impossible d'imaginer le monde sans la quinine qui est employée contre la malaria ou sans la Digoxine qui soigne le cœur, ou encore l'éphédrine que l'on retrouve dans de nombreuses prescriptions contre les rhumes (72).

Le grand intérêt de la phytothérapie est la bonne tolérance des plantes, lorsque celles-ci sont utilisées aux bonnes posologies. De plus, l'utilisation des plantes en tant que médicaments est souvent basée sur des observations empiriques et des traditions qui datent parfois de milliers d'années. Les effets secondaires, le plus souvent peu marqués, sont donc généralement mieux connus que pour les molécules de synthèse (73). Malgré les énormes progrès réalisés par la médecine moderne, la phytothérapie offre de multiples avantages. N'oublions pas que de tout temps à l'exception de ces cent dernières années (72).

Aujourd'hui, les traitements à base des plantes reviennent au premier plan, car l'efficacité des médicaments tels que les antibiotiques (considérés comme la solution quasi universelle aux infections graves) décroît, les bactéries et les virus se sont peu à peu adaptés aux médicaments et leur résistent de plus en plus. La phytothérapie qui repose sur des remèdes naturels est bien acceptée par l'organisme, et souvent associée aux traitements classiques. Elle connaît de nos jours un renouveau exceptionnel en occident, spécialement dans le traitement des maladies chroniques comme l'asthme ou l'arthrite (72).

II. Les plantes médicinales

1. Définition

En botanique et en pharmacie, les plantes médicinales sont reconnues pour offrir par leur administration, un effet bienfaisant et thérapeutique sur l'organisme. Employées depuis la plus haute antiquité, souvent en relation avec des pratiques magiques, leurs propriétés réelles ont, à toute époque, et exagérées, ou niées, ou déformées selon les croyances en vigueur. A l'époque moderne, les profits de la biochimie et de l'analyse organique, ainsi que ceux de la physiologie végétale, ont permis de commencer un tri scientifique dans la masse des actions attribuées aux simples, détruisant certaines légendes, mais établissant solidement certains usages empiriques anciens. Il est assuré que, pour obtenir des résultats utiles, il convient de se documenter au moyen d'ouvrages sérieux en vue de l'identification botanique des plantes choisies et de la vérification de leurs propriétés : certaines espèces ont des actions parfois différentes, et même contraires de celles qui leur avaient été attribuées traditionnellement. Même pour les plantes médicinales qui répondent bien à leur renommée, le choix des variétés, celui du terrain sur lequel elles poussent, de la saison ou de l'heure du jour où on les cueille, sont des facteurs très importants, pouvant modifier jusqu'à 100 p. 100 la teneur en principes actifs physiologiquement (74).

2- Principes actifs des plantes

Chaque espèce contient un certain nombre de substances, les quelles procèdent du métabolisme de la plante et s'élaborent comme produits secondaires, et on a quelques exemples sur certains principes actifs:

* **Gommes** : Lorsque l'on saigne certaines plantes comme l'hévéa ou l'acacia, on obtient du latex ou de la gomme arabique, matières nées d'un fluide dont la fonction est de limiter les pertes en eau du végétal dont ils sont issus.

* **Principe amères** : Substances naturelles très diverses ayant en commun cette saveur particulière (Absinthe, artichaut, cardon, chicorées, pissenlit) .Toutes ces substances ont une action stimulante sur la production de suc gastrique, favorisant la digestion.

* **Tanin** : Substance amorphe contenue dans de nombreux végétaux, employées dans la fabrication de cuirs car elle rend les peaux imputrescibles. Elle possède en outre de propriétés antiseptiques mais également antibiotiques, astringentes, anti inflammatoires, anti diarrhéique, hémostatique et vasoconstrictrices (diminution du calibre des vaisseaux sanguins).

* **Huiles essentielles** : Elles résultent d'un mélange de molécules de différentes natures à l'intérieur des groupes des tanins. On trouve dans cette catégorie des éléments tels que la bêta carotène, précurseur de la vitamine A. Comme pour les vitamines E et K, ces substances sont hydrosolubles et contiennent des propriétés biologiques essentielles.

* **Alcaloïdes** : Composés organiques azotés et basiques, ils sont produits exclusivement par les plantes ; On peut citer :

-la morphine

-la caféine.

-la strychnine ou la quinine.

On dénombre plus de 3000 alcaloïdes aux propriétés pharmacologiques importantes. (75).

3. Domaines d'application des plantes médicinales

Les substances naturelles issues de végétaux ont des intérêts multiples mis à profit dans l'industrie : en alimentation, en cosmétologie et en pharmacie. Parmi ces composés on retrouve dans une grande mesure les métabolites secondaires qui se sont surtout illustrés en thérapeutique. La pharmacie utilise encore une forte proportion de médicaments d'origine végétale et la recherche trouve chez les plantes des molécules actives nouvelles, ou des matières premières pour la semi synthèse (76).

Il y a eu donc un réveil vers un intérêt progressif dans l'utilisation des plantes médicinales dans les pays développés comme dans les pays en voie de développement, parce que les herbes fines guérissent sans effet secondaire défavorable. Ainsi, une recherche de nouvelles drogues est un choix normal (77).

- ❖ Utilisation en médecines en tant que médicament pour l'homme ; exemple :
 - ✓ en urologie, dermatologie, gastrites aiguës, toux, ulcères d'estomac, laxatifs, sommeil et désordre nerveux. (78)
 - ✓ Systèmes cardiovasculaires, ex : Flavoce est un médicament constitué par la flavone non substitué en combinaison avec la rutine et isoquercétine est utile dans le traitement de l'athérosclérose. (79)
 - ✓ Drogues immunostimulantes, antispasmodiques et anti-inflammatoires (*Melaleuca alternifolia*, *Echinacea angustifolia*, *Chrysanthemum parthenium*, *Achillea millefolium...etc.*)(78, 80, 81)
 - ✓ Contre le diabète (*Azadirachta indica*). (81)
 - ✓ Les maladies du stress, des activités antioxydantes; tels le thé noir, le thé vert et le cacao sont riches en composé phénoliques, parmi lesquels la flavine, le resveratrol, le gallate et epigallocatechineprocyanidine, très étudié en raison de leur rôle en tant qu'agent chémopréventifs basés sur leurs capacités antioxydantes(82). D'excellentes capacités à inhiber les réactions oxydatives ont été mises en évidence pour les huiles essentielles de romarin, sauge, thym, origan, sarriette, clou de girofle, gingembre et curcuma. (83, 84, 85)
 - ✓ Activité antimicrobienne, antivirale, antiparasitaire: Les produits naturels des plantes depuis des périodes très anciennes ont joué un rôle important dans la découverte de nouveaux agents thérapeutiques ex: la quinine obtenue à partir du quinquina "*Cinchona*" a été avec succès employée pour traiter le malaria (86), l'arbre de thé (*Melaleuca alternifolia*) est renommé pour ses propriétés : antibactériennes, anti-infectieux, antifongiques, antivirales (78). Aussi comme antiviral (*Azadirachta indica*, *Aleovera*, *Andrographis paniculata*, *Withania somnifera*, *Astrogalus membranaceus*, *curcuma longa* ...etc) (81,87) mais aucune plante n'est aussi efficace que les médicaments antirétroviraux pour arrêter la réplication du VIH (88), antibactérienne(*Azadirachta indica*),

antifongiques (*Adenocalyma alleaceum*, *Allium ampeloprasum*, *Allium ramosum*, *Allium sativum*, *Tulbaghia violacea*, *Capsicum annuum*, *Capsicum chinense*, *Capsicum frutescens*)(89).

- ❖ En Agriculture exemple : l'arbre *Azadirachta indica*, qui se développe dans le sous-continent indien, est une des plantes médicinales les plus importantes au Bangladesh, de 12 à 18 mètres de hauteur avec un périmètre atteignant jusqu'à 1,8 à 2,4 mètres. Les huiles de cet arbre ont des utilisations dans l'agriculture dans le contrôle de divers insectes et nématodes (vers parasites) (81).
- ❖ En alimentation
- ❖ Assaisonnements, des boissons, des colorants (78, 90) et des composés aromatiques (91). Les épices et les herbes aromatiques utilisées dans l'alimentation sont pour une bonne part responsables des plaisirs de la table (92), considérées comme condiments et aromates, la popularité des épices et herbes aromatiques a été et reste très liée à leurs propriétés organoleptiques. La notion de saveur des épices et aromates recouvre l'ensemble des perceptions olfacto-gustatives. Ces perceptions résultent de stimuli générés par une multitude de composés organiques dont certains sont volatils et constituent ce qu'on appelle en général l'huile essentielle, les autres non volatils, sont plus particulièrement responsables de la saveur et de la couleur (93, 94, 95).
- ❖ En cosmétique
- ✓ Des produits de beauté, parfums et articles de toilette, produits d'hygiène (90).
- ❖ Des suppléments diététiques (91).

4. Les plantes médicinales et le diabète

La plante représente la forme majeure de traitement traditionnel dans le monde entier. Elle est caractérisée par ses effets positifs avec moins d'effets secondaires graves. L'usage de la médecine traditionnelle est très répandu et revêt une importance sanitaire et économique croissante. Dans les pays en voie de développement, l'utilisation courante de la médecine traditionnelle est accessible et abordable, particulièrement pour les patients les plus pauvres du monde vu le coût élevé de certains médicaments ainsi que leur indisponibilité sur le marché (36).

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

Environ 1200 plantes, couvrant 725 genres différents et 183 familles de plantes dans le monde sont jugées bénéfiques pour les diabétiques et utilisées à travers le monde .la plupart d'entre elles auraient des propriétés hypoglycémiantes(*Trigonella foenum-graecum*, *Ginseng*, *Allium cepa* et *Allium sativum*...),mais la plupart du temps ,ces affirmations sont isolées et peu d'entre elles ont fait l'objet d'une vérification scientifique .En effet des études ont démontré et confirmé l'activité hypoglycémique de plusieurs plantes chez différents modèles animaux , les mécanismes et l'activité hypoglycémique de certaines plantes ont été étudiés et élucidés.

Ainsi les plantes médicinales sont une ressource potentielle des agents antidiabétiques même si elles ne semblent pas pouvoir produire un substitut oral efficace d'origine botanique pour l'insuline. D'ailleurs la metformine dérivée d'une approche d'usage traditionnelle de *Galéga officinal* est un agent antidiabétique oral largement utilisé pour le contrôle du diabète type 2 en inhibant la néoglucogénèse hépatique, en réduisant la résorption intestinale du glucose et des acides aminés et en potentialisant l'effet de l'insuline ou des sulfamides hypoglycémiantes.

5- Quelques exemples

Des composés ont été identifiés à partir d'une série de plantes ayant subi une évaluation scientifique, leur nature, leur mode d'action ainsi que leur source végétales sont classés dans le tableau suivant .

Tableau 5 : Quelques exemples des plantes antidiabétiques

Composé	Nature chimique	Source	Mécanisme d'action possible
Polypeptide P	Polypeptide	<i>Momorticach arantia</i>	Insulinomimétique administré par voie sous cutanée chez des diabétiques de type 1(97).
Charantine	Hétéroside stéroïdique	<i>Momorticacharantia</i> (98) <i>Momorticafoetida</i> (97)	Mécanisme d'action exacte reste inconnu. Des études ont rapporté que: le jus de <i>M charantia</i> peut améliorer la tolérance au glucose chez les diabétiques de type 2 (99). L'extrait aqueux de <i>M charantia</i> diminue la glycémie post prandial avec une réduction du taux HbA1c (100). Augmente l'utilisation hépatique du glucose et inhibe la néoglucogenèse, il réprime l'insulinorésistance en augmentant le taux de transporteurs membranaire de glucose (101).

Catharantine Leurosine Lochnerine Vindoline Vindilinine	Alcaloïdes	<i>Catharanthus roseus</i>	Il était difficile d'étudier ces composés vue leur toxicité élevée (97).
Allyl-propyl disulfide	Dérivés de la cystéine	<i>Allium cepa</i>	Ce composé semble agir par compétition avec l'insuline sur son récepteur (97, 98,101).
Ginsenosides	Hétérosidestéroïdique	<i>Panax ginseng</i>	La plante provoque une augmentation du nombre des transporteurs de glucose au niveau du foie avec stimulation de la synthèse de l'insuline (101).

III- Les flavonoïdes

1. Définition

Ce sont des métabolites secondaires ubiquitaires des plantes(102). Le terme flavonoïdes désigne une très large gamme de composés naturels appartenant à la famille des poly phénols, ils sont considérés comme des pigments quasi universels des végétaux, souvent responsables de la coloration des fleurs et des fruits (103).

On les trouve d'une manière très générale dans toutes les plantes vasculaires où ils peuvent être localisés dans divers organes : racines, tiges, bois, cuticule foliaire et dans les cellules épidermiques des feuilles (104).

2. Structure chimique

Les flavonoïdes sont des dérivés du noyau flavone ou 2-phénylchromone(102) à 15 atomes de carbone ($C_6-C_3-C_6$), constitué de deux noyaux aromatiques, que désignent les lettres A et B, reliés par un hétérocycle oxygéné, que désigne la lettre C(105), portant des fonctions phénols libres, éthers ou glycosides (96).

On signale que le noyau flavone est lui même un dérivé du noyau flavane de base(102).

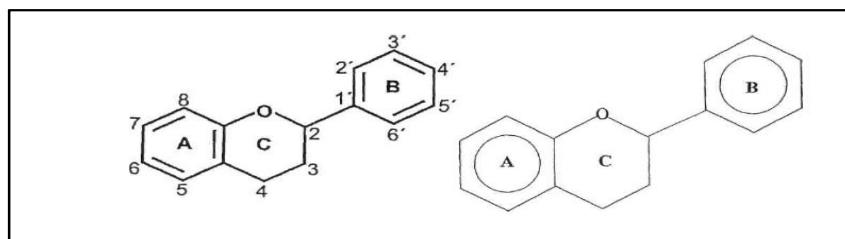


Figure 5. Structure de base et schéma simplifié des flavonoïdes (105)

3. Rôles des flavonoïdes chez les plantes

Les flavonoïdes sont des pigments quasiment universels des végétaux. Ils sont responsables de la coloration des fleurs, des fruits et parfois feuilles. Quand ils ne sont pas directement visibles, ils contribuent à la coloration par leur rôle de co-pigments.

Dans certains cas, la zone d'absorption de la molécule est située dans le proche ultraviolet : la coloration n'est alors perçue que par les insectes qui sont ainsi efficacement attirés et guidés vers le nectar et donc contraints à assurer le transport du pollen (106). On peut également noter que les flavonoïdes, en repoussant certains

insectes par leur goût désagréable, peuvent jouer un rôle dans la protection des plantes.

Les flavonoïdes montrent d'autres propriétés intéressantes dans le contrôle de la croissance et du développement des plantes en interagissant d'une manière complexe avec diverses hormones végétales de croissance. Certains d'entre eux jouent également un rôle de phytoalexines, c'est-à-dire des métabolites que la plante synthétise en grande quantité pour lutter contre une infection causée par des champignons ou par des bactéries (107).

De plus ils sont impliqués dans la photosensibilisation, la morphogenèse, la détermination sexuelle, la photosynthèse et la régulation des hormones de croissance des plantes(108).

4. Intérêt des flavonoïdes

Les flavonoïdes sont l'un des plus grands groupes de métabolites secondaires qui jouent un rôle important dans les plantes. Ils interviennent comme des composés de défense ainsi que dans la signalisation de la reproduction, de la pathogenèse et de la symbiose (109),(110). Les flavonoïdes végétaux sont impliqués dans le mécanisme d'intervention contre l'infection par des micro-organismes (111) ou l'attaque par les herbivores (112). Les flavonoïdes sont également impliqués dans la production de nodosités des racines comme un système de fixation de l'azote après l'infection par la bactérie *Rhizobium* dans une variété de plantes légumineuses (113). Ils sont des sources de pigments pour la coloration des composés de fleurs (114) et jouent un rôle important dans les interactions avec les insectes (115). Vu l'intérêt pharmacologique des flavonoïdes, de nombreux travaux semblent indiquer qu'ils possèdent des propriétés anti-oxydantes (116,117), anti-inflammatoires (118,119), anti-VIH (120,121), antitumorales spécialement lorsqu'ils sont utilisés conjointement avec d'autres agents chimiothérapeutiques(122,123), antiviraux(124), antibactériens(125), antiallergiques(126).

5. Propriétés des flavonoïdes

***Propriétés physiologiques**

Le rôle physiologique des flavonoïdes est mal connu; en raison de leurs structures polyphénoliques, ils pourraient jouer un rôle dans les chaînes d'oxydo-réduction et modifier certaines réactions concernant la croissance, la respiration et la morphogenèse. De nombreux flavonoïdes, en raison de leur richesse en groupes

phénols, sont capables de se fixer sur certaines protéines et enzymes, et de modifier ainsi les équilibres enzymatiques; ils interviendraient à différents stades du développement, notamment lors de la germination.

***Propriétés biologiques**

Une des propriétés majeures des flavonoïdes est de contribuer à la couleur des plantes et notamment à celle des fleurs. Or, c'est par la couleur de ses fleurs que la plante exerce un effet attracteur sur les insectes et les oiseaux pollinisateurs, assurant par ce biais une étape fondamentale de sa reproduction. On peut également noter que les flavonoïdes, en repoussant certains insectes par leur goût désagréable, peuvent jouer un rôle dans la protection des plantes (127).

***Propriétés thérapeutiques**

Historiquement, les flavonoïdes présentent un intérêt thérapeutique qui date de la découverte de **la vitamine C** par Szent Gyorgyi (Prix Nobel, 1937) (128), chercheur de l'Université de Szeged (Hongrie), qui a constaté que les symptômes hémorragiques du scorbut, liés à la fragilité ou l'hyperperméabilité des vaisseaux, étaient guéris par des extraits de paprika ou de jus de citron, riches en vitamine C et flavonoïdes. Cette action a été appelée propriété vitaminique P (P étant la première lettre du mot perméabilité). De nos jours, les propriétés des flavonoïdes sont largement étudiées dans le domaine médical où on leur reconnaît des activités antivirales, anti-tumorales (129), anti carcinogènes (130), anti-inflammatoires (131), hypotenseurs et diurétiques (132), antioxydantes(133).

Les flavonoïdes peuvent aussi empêcher le diabète ou du moins le réduire en inhibant l'enzyme aldose réductase (134). Ong et Khoo ont reporté que la myricétine possède un effet hypoglycémiant chez des animaux diabétiques (135,136). Certains flavonoïdes peuvent entraver l'athérosclérose et par conséquent réduisent le risque des maladies cardiovasculaires (137).



Chapitre III :
Allium sativum

L'ail : *Allium sativum*

1. Classification botanique

Selon Fritsch et Friesen L'ail (*Allium sativum* L.) appartient à (138) :

- ❖ Règne : Plantae
- ❖ Sous Règne : Tracheobionta
- ❖ Division : Magnoliophyta
- ❖ La classe : Liliopsida
- ❖ Sous classe : Liliidae
- ❖ Super ordre : Liliianae
- ❖ Ordre : Liliales
- ❖ Famille : Alliaceae
- ❖ Sous Famille : Allioideae
- ❖ Tribu : Allieae
- ❖ Genre : *Allium*
- ❖ Espèce : *Allium sativum* L.

Non scientifique : *Allium sativum* L.

Nom commun : Ail, ail cultivé, ail à tige tendre, thériaque des pauvres.

Nom vernaculaire arabe : ثوم

Parties utilisés : Bulbes.

2. Description botanique

Du point de vue botanique, la plante que nous connaissons sous le nom d'ail est en réalité une des trois cents espèces du genre *Allium*. Son nom complet est l'ail cultivé, de son nom scientifique *Allium sativum* (139) .

Il s'agit d'une plante herbacée bulbeuse de la famille des *Alliaceae* (anciennement classée sous les *Liliaceae*) où sont aussi classés les oignons, l'échalote, la ciboulette ou encore le poireau. La plante présente de nombreuses feuilles de dix à cinquante centimètres de hauteur selon les espèces. Ses fleurs blanches à rougeâtres sont réunies en ombelle arrondie, mais sont peu nombreuses. Le fruit est, pour sa part, fréquemment absent. Sa racine se compose de plusieurs bulbilles, plus communément connues sous le nom de gousses, qui sont recouvertes d'une enveloppe blanchâtre constituée par les bases des feuilles (140).

L'ail s'adapte aux différents climats, mais il le préfère plutôt doux. La plante se cultive dans tous les potagers avec une affinité pour les terres argilo-siliceuses, qui sont riches en matières organiques et en calcaire. La plante ne nécessite pas beaucoup d'eau. D'ailleurs, les bulbes redoutent les terres trop lourdes, trop humides et glaiseuses, dans lesquelles ils pourrissent. Les plants sont enterrés entre deux et cinq centimètres de profondeur et espacés d'une quinzaine de centimètres. Quelque soit la période de plantation (automne ou printemps), la récolte a lieu de juillet à août. Le bulbe est arrivé à maturité quand les feuilles commencent à jaunir et à se faner. Une fois arraché, il faudra le conserver dans un endroit sec et à l'abri de la lumière pour éviter qu'il ne germe (140 ;141).



Figure 6 : Les caractéristiques botaniques de l'ail *Allium sativum* (142)

3. Variétés et sous espèces de l'ail

Le choix des variétés se fait en fonction de la période de plantation, de la région et de la durée de conservation souhaitée.

3.1. L'ail d'automne

violet ou blanc, cet ail à gros bulbes est capable de germer à partir de la fin novembre. On peut donc le planter d'octobre à mi-décembre. Il est idéal pour récolter tôt et pour consommer en vert, en particulier pour les variétés ultra-précoces. On peut également bien le conserver à condition de le maintenir dans une pièce chaude et sèche, comme la cuisine (143).



Figure7 : L'ail violet ou blanc d'automne(143)

3.2. L'ail de printemps

C'est l'ail rose, avec ou sans bâton (hampe florale au centre des feuilles), à plus forte dormance, capable de germer seulement à partir de fin janvier. On le plante donc à cette période. Il n'atteint sa complète maturité qu'à partir de juillet. Dans les régions méridionales on peut planter cet ail en novembre ou décembre : la récolte sera avancée de 8 à 10 jours.

L'ail rose se prête particulièrement bien à une longue conservation. Ses bulbes sont moins volumineux que ceux de l'ail d'automne (143).



Figure 8 : l'ail rose de printemps(143)

L'ail cultivé (*Allium sativum*) fait partie de la famille des liliacées. On distingue généralement deux sous espèces, soit l'ail à tige dure ou « ail à bâton » (*Allium sativum ophioscorodon*) et l'ail à tige tendre (*Allium sativum sativum*) :

- a- **L'ail à tige dure** : produit de longues tiges florales (la « hampe ») et des bulbilles tout au bout des hampes. En règle générale, les variétés à tige dure comme l'ail rocamboule se comportent mieux dans les climats plus frais. Ils produisent ainsi des gousses plus grosses et plus faciles à peler. Parmi les variétés connues d'ail d'automne, on retrouve notamment « Spanish Roja », « German Red », « Carpathian » et « Music » (144).
- b- **L'ail à tige tendre** : ne produit des bulbilles que de manière exceptionnelle, comme lorsqu'il est soumis à un stress. L'ail à tige tendre, en revanche, comme Artichoke, n'est pas recommandé pour la culture dans les régions septentrionales. Il existe de nombreuses souches, développées au fil des ans par les différentes compagnies qui le produisent aux fins de déshydratation et les producteurs qui le vendent sous forme de bulbes frais. Une des raisons pour lesquelles on préfère l'ail à tige tendre en production industrielle, c'est que la plantation peut être mécanisée. En effet, comme il ne produit pas de hampe, on peut planter les bulbes la tête en bas. Les gousses d'ail à tige dure doivent être plantées la tête en haut. L'ail à tige dure compte de plus nombreuses variétés que l'ail à tige tendre. Les variétés « California Early » et « California Late » constituent 90 % de la production d'ail à tige tendre (144).

4. Principaux composés actifs

L'ail est riche en **glucides, sélénium, et vitamines A, B, C et E**. Il renferme des **composés soufrés (allicine, ajoène)**. On attribue à certains de ces composés plusieurs rôles. C'est le cas entre autres des composés sulfurés, associés à la fois à la prévention du cancer et des maladies cardiovasculaires. Soulignons que les molécules phytochimiques de l'ail ne sont pas toutes actives dans l'organisme et que certaines restent encore à être découvertes. Mentionnons que les principes actifs contenus dans l'ail frais travaillent de façon synergique afin de produire différents effets sur la santé (145).

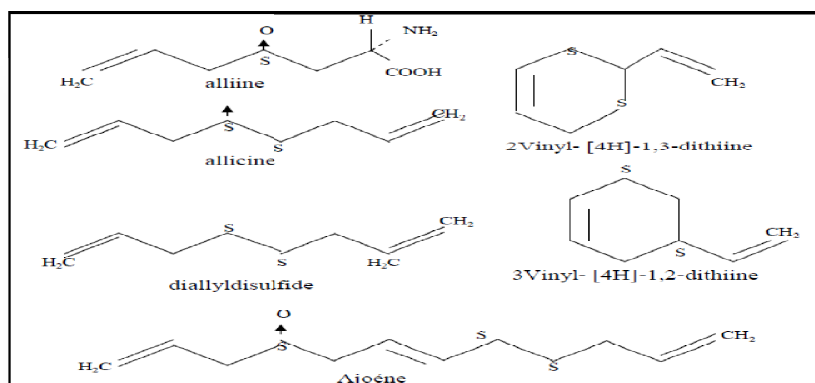


Figure9 : Principaux composés soufrés du l'*Alliumsativum*

Les composés sulfurés sont des substances nommées ainsi car elles contiennent un ou des atomes de soufre dans leur structure chimique. Les composés sulfurés sont libérés lorsque l'ail est coupé, broyé ou écrasé. À ce moment, l'alliine (une molécule inactive et inodore de l'ail) entre en contact avec un enzyme et se transforme en allicine, qui est la molécule responsable de l'odeur caractéristique de l'ail(146).

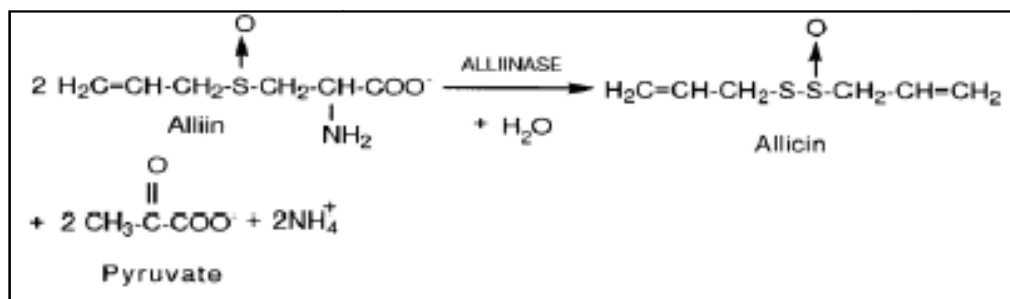


Figure 10 : réaction de transformation de l'alliine en allicine

L'allicine est un des composés sulfurés prédominants dans l'ail (responsable de son odeur caractéristique et de son action physiologique). Il est produit lors d'une réaction enzymatique de l'alliine, qui est un produit chimique inerte, en réponse à une agression (ail coupé, broyé ou écrasé). Cette substance a été isolée par des chercheurs suisses en 1920. Par la suite, l'allicine est transformée en d'autres composés sulfurés tels que le diallyl sulfide, le diallyl disulfide et l'ajoène. Ce sont principalement ces composés qui pourraient empêcher certaines cellules cancéreuses de se multiplier et ainsi protéger l'organisme contre de potentiels agents cancérogènes (147).

5. L'importance de l'ail

Les gousses d'ail, utilisées comme légumes et aromates dans le monde entier, ont une grande importance économique. Les feuilles vertes peuvent se manger comme celle des oignons. Une grande partie de la récolte est séchée puis réduite en poudre ou en granulés(148).

5.1. La valeur nutritive de l'ail

Il s'agit d'un légume-condiment et le condiment le plus répandu au monde. Comme tout végétal il contient des fibres. Pour 100 g L'ail frais et cru apporte 130 K calories, les minéraux les plus présents sont: le soufre (200 mg), le phosphore (134 mg) et le calcium (38 mg). L'ail contient également de la vitamine B et de la vitamine C, ainsi que du potassium, du sélénium, du manganèse et du cuivre (149).

il fournit une alimentation riche en eau et en glucides (surtout en fructose, saccharose) et aussi en protéines surtout les acides aminés soufrés, cystéines, méthionine (150).

Tableau 6 : Pour 100 g d'ail, les nutriments les plus importants d'ail(151)

Énergie	135 kcal
Eau	64 g
Glucides	27, 5 g
Lipides	0,1 g
Protides	6 g
Fibres	3 g
Vitamines C	30 mg
Vitamines B6	1,2 mg
Vitamine E	0,1 mg
Fer	1,4 mg
Calcium	38 mg
Magnésium	21 mg
Potassium	446 mg
Sodium	10 mg
Souffre	200 mg

Consommé en petite quantité, l'ail fournit peu de nutriments. Par contre, consommé en plus grandes quantités au cours d'une journée, l'ail s'avère être une source de quelques nutriments. Par exemple, un bulbe d'ail (soit environ 40 ml ou 24 g d'ail) représente une bonne source de manganèse et de vitamine B6, ainsi qu'une source de phosphore, de fer, de **cuivre**, de sélénium et de vitamine C (138).

5.2. L'intérêt thérapeutique de l'ail

L'ail est utilisé depuis plusieurs centaines d'années pour traiter divers problèmes de santé. Un très grand nombre d'études ont été réalisées afin de mieux connaître les principes actifs de l'ail et leurs effets physiologiques. Dans ces études, l'ail est utilisé sous différentes formes : frais, déshydraté, ainsi que sous forme d'extrait, d'huile ou de teinture (138).

Le naturaliste romain, Pline l'Ancien décrit dans son histoire naturelle, pas moins de 61 remèdes à base d'ail. Les vertus de l'ail sont effectivement connues depuis la plus haute antiquité. Elles sont dues, en grande partie, à des composés phytochimiques soufrés : l'alliine et ses dérivés, responsables de la saveur spécifique de l'ail. Ces composés sont bénéfiques pour le système cardiovasculaire car ils participent à l'abaissement du LDL-cholestérol (le

"mauvais") et améliorent la fluidité du sang. L'ail a aussi des propriétés diurétique, antiallergique et antimicrobienne. Il participe au développement des défenses immunitaires et a un rôle dans la prévention des cancers digestifs (oesophage, estomac, côlon) **(152)**.

5.2.1. Propriétés antioxydantes

Chung (2006) a comparé l'action antioxydante de plusieurs composés de l'ail : la désoxyalliine, l'alliine, l'allicine, et le diallyl disulfide. Ces quatre molécules captent les hydroxyles HO[•], mais seule l'alliine capte les superoxydes O₂⁻ (alors que l'allicine empêche leur formation).

Les flavonoïdes de l'ail sont également reconnus pour leur capacité antioxydante. Les radicaux oxygénés libres, dont font partie les hydroxyles et superoxydes, sont connus pour leur action sur le vieillissement et la formation de cellules cancéreuses. Les antioxydants permettant de neutraliser ce type de composés **(153)**.

5.2.2. Propriétés anti-inflammatoires

Ban et son équipe (2009) ont mis en évidence l'activité anti-inflammatoire et antiarthritique de la thiacremonone, un composé organosoufré de l'ail. Les diallyl disulfide et trisulfide ainsi que l'huile d'ail, administrées à des doses précises, diminuent l'apoptose et l'ulcération de cellules intestinales endommagées. Cependant, si la quantité conseillée est outrepassée, des effets toxiques sont observés**(154)**.

5.2.3. Propriétés antimicrobiennes

Fujisawa et al. (2009) ont comparé l'effet antibactérien d'un extrait d'ail frais et d'allicine purifiée. Ils ont mis en évidence l'effet légèrement supérieur du premier sur *Staphylococcus aureus*.

L'allicine a un pouvoir équivalent à 8 % de la vancomycine, un antibiotique courant, contre cette même bactérie. L'allicine est cependant inhibée totalement par les composés contenant un groupement sulfhydrile (-SH), tels que la cystéine, le glutathion ou la coenzyme A **(155)**.

Récemment, Harjai et al. (2010) ont montré que l'ail bloque le quorum sensing et qu'il atténue la virulence de *Pseudomonas aeruginosa*, pathogène responsable de maladies nosocomiales. **(156)**. L'utilisation d'ail comme antibactérien naturel dans des préparations tomates a également été proposée **(157)**.

5.2.4. Propriétés hypoglycémiantes

Selon Kiesewetter et al. (1991), le taux de glucose sanguin d'un groupe de 120 individus complémentés durant 4 semaines avec de la poudre d'ail diminue en moyenne de 11,6 % (158).

5.2.5. Propriétés hypocholestérolémiantes, diminution du taux de lipides sanguins et de l'athérosclérose

Un extrait d'ail (dans du chloroforme ou dans un mélange acétone/chloroforme) inhibe la synthèse du cholestérol de 44 à 52 % *in vitro*. Les composés soufrés ajoène, méthylajoène, allicine, 1,3-vinyldithiine et diallyldisulfide, pris individuellement, inhibent celle-ci dans des proportions situées entre 37 et 72 % (159).

D'après Matsuura (2001), les saponines de l'ail inhibent l'absorption du cholestérol dans la lumière de l'intestin, probablement par formation d'un complexe entre les deux molécules. Un second effet constaté est la diminution du cholestérol LDL dans le plasma sanguin, sans diminuer le taux de HDL chez un animal souffrant d'hypercholestérolémie (160).

5.2.6. Maladies cardiovasculaires

L'American Heart Association (AHA) publie des recommandations alimentaires permettant de prévenir le risque de maladies cardiovasculaires, par exemple une consommation élevée de fruits et de légumes, ainsi que le choix de produits céréaliers à grains entiers et de produits laitiers faibles en matières grasses (161). En se basant sur de nombreux résultats de recherches, l'AHA propose une liste d'aliments spécifiques présentant un certain effet cardioprotecteur. L'ail fait partie de ces aliments (au même titre que les noix, le soya, les légumineuses et le thé) et sa consommation s'ajoute donc aux recommandations de base de l'AHA dans une optique de prévention des maladies cardiovasculaires (162).

5.2.7. Propriétés anticancéreuses

Plusieurs études épidémiologiques indiquent un effet positif de la consommation d'ail sur la prévention de certains cancers. L'ail, comme tout les alliacées, aurait un potentiel protecteur contre divers cancers de l'estomac et colo-rectal (côlon, prostate, ovaires...). D'abord, les résultats d'une méta-analyse portant sur 18 études épidémiologiques publiées entre 1966 et 1999 démontrent une diminution de 30 % du risque du cancer colorectal et d'environ 50 % du risque de cancer de l'estomac en cas de consommation élevée d'ail (163).

Parmi toutes les études relevées, une telle consommation équivalait approximativement à 18 g d'ail cru et cuit par semaine (soit environ six gousses). Les études effectuées dans ce sens préconisent une consommation régulière de l'ail frais **(164)**.

5.2.8. Propriétés diurétique et soutien du foie

Cet effet est très probablement dû à la présence en quantités relativement importantes de composés soufrés. Ces derniers, favorisent la détoxification et l'élimination des toxines au niveau du foie **(165)**.



*Etude
expérimentale*



Chapitre IV :
Matériel et Méthodes

I. Matériels

1. Animaux :

Nous avons travaillé sur 25 rats mâles *Ratus ratus* de la souche Wistar, provenant de l'institut Pasteur (Centre d'élevage, El Kouba). A leur arrivée, ces rats pesaient entre 150 et 200g.

2. Enceinte d'élevage :

Les rats sont élevés dans des cages collectives en plastique grillagées munie par une mangeoire et d'un biberon d'eau. Ces cages ont été nettoyées régulièrement et tapissées d'une litière qui est changée chaque jour. Les rats sont acclimatés pendant 10 jours aux conditions de l'animalerie à une température de $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$, une hygrométrie de 60% et une photopériode normale. Ces animaux ont libre accès à la nourriture et à l'eau.

3. Matériel végétal (*Allium sativum* L.)

Le matériel végétal est constitué d'une racine à bulbe d'ail, cette dernière est récoltée de la région Bouhmama de la wilaya de Khenchela en 2014. La plante fraîchement récoltée est conservée à l'ombre dans un endroit sec et aéré.

II. Méthodes

1. Préparation de l'extrait méthanolique d'ail :

L'extrait est préparé en fragmentant rapidement l'ail (flocons d'environ 5 mm d'épaisseur) et en le séchant à l'air libre dans un endroit sec et aéré, puis pulvérisé en poudre.

600 g de la poudre sont mise à macérer dans un mélange méthanol/eau (7:3V/V) pendant 24 heures à température ambiante. Cette opération est répétée trois fois avec renouvellement du solvant. L'extrait hydroalcoolique est récupéré dans un premier temps après filtration du mélange, le méthanol est éliminé du filtrat par évaporation sous pression réduite en utilisant un rotavapeur (INGOS) à la température 50°C permettant ainsi d'obtenir l'extrait méthanolique qui est conservé à $+5^{\circ}\text{C}$.

2. Identification des flavonoïdes par chromatographie sur couche mince (CCM)

La chromatographie sur couche mince est une technique de séparation des constituants d'un mélange complexe par entraînement à l'aide d'une phase mobile (solvant) le long d'une phase stationnaire (gel de silice), en se basant sur les phénomènes d'adsorption et de partage. Pour analyser l'extrait méthanolique, une CCM a été utilisée sur plaques de gel de silice avec indicateur fluorescent (20×20 cm, 60 F254) dont un système de migration constitué de :

Acétate d'éthyle : acide formique : eau (65 : 25 : 10 V/V/V)

5µl de l'extrait (100mg/ml) sont déposés et les plaques sont en suite introduites dans la chambre de migration préalablement saturée par les vapeurs de la phase mobile.

Après développement, les plaques sont séchées sous hotte, puis visualisées séparément par une révélation physique sous lampe UV à 254 et 365 nm.

Les rapports frontaux des spots issus de la séparation sont calculés et comparés à ceux des témoins permettant ainsi l'identification des constituants de différents extraits.

3. Test de tolérance au glucose

Le pouvoir hypoglycémiant est mesuré afin de déterminer la dose la plus efficace de l'extrait qui est mis en suspension dans une solution de sérum physiologique (NaCl 0.9%) puis administrés à des rats par voie orale (250 et 500mg d'extrait/kg) une heure avant le gavage gastrique d'une solution de glucose à la dose de 4 g/kg. Les animaux témoins sont répartis en groupe témoin recevant une solution physiologique, un groupe hyperglycémique recevant une solution de glucose (4 g/kg). L'évolution de la glycémie est suivie avant et chaque demi heure sur une durée de 2 heures du traitement.

4. Induction du diabète :

Le diabète est induit chez les rats par injection intra-péritonéale d'une solution de monohydrate de l'alloxane (Sigma) à raison de 150 mg/kg du poids corporel dissoute dans l'eau physiologique (165).

Après 72h de l'injection, les rats avec la glycémie à jeun supérieure à 180 mg/dl ont été sélectionnés pour l'étude.

5. Mode de traitement :

Dans la présente étude; 25 rats mâles (20 diabétique et 5 normaux) ont été répartis en 5 lots de 5 rats chacun aussi homogènes que possible en fonction de leurs poids. Le traitement a été administré aux rats par voie orale d'une façon quotidienne à un temps fixe (10.00h matin) pendant 21 jours.

- **Lot T** : Témoin sain reçoit l'eau physiologique.
- **Lot DNT** : Diabétique non traité reçoit l'eau physiologique.
- **Lot D-250** : Diabétique traité ; reçoit l'extrait d'ail à la concentration 250 mg/ kg.
- **Lot D-500** : Diabétique traité ; reçoit l'extrait d'ail à la concentration 500 mg/ kg.
- **Lot D-Mr** : Diabétique traité par le médicament de référence (glibenclamide) à raison de 2,5mg/Kg P.C

Le poids corporel des rats a été pris le long de la période du traitement.

6. Préparation des prélèvements

Après 21 jours du traitement, les rats sont sacrifiés le matin à jeun. Le sang est immédiatement recueilli dans des tubes sec qui subissent une centrifugation 3000 tours/ min pendant 10 minutes. Le sérum obtenu a servi au dosage direct de la glycémie et l'insulinémie ainsi que les autres paramètres biochimiques.

Après la dissection des rats, le pancréas est prélevé dont un fragment mis dans du formole à 10% pour l'étude histologique.

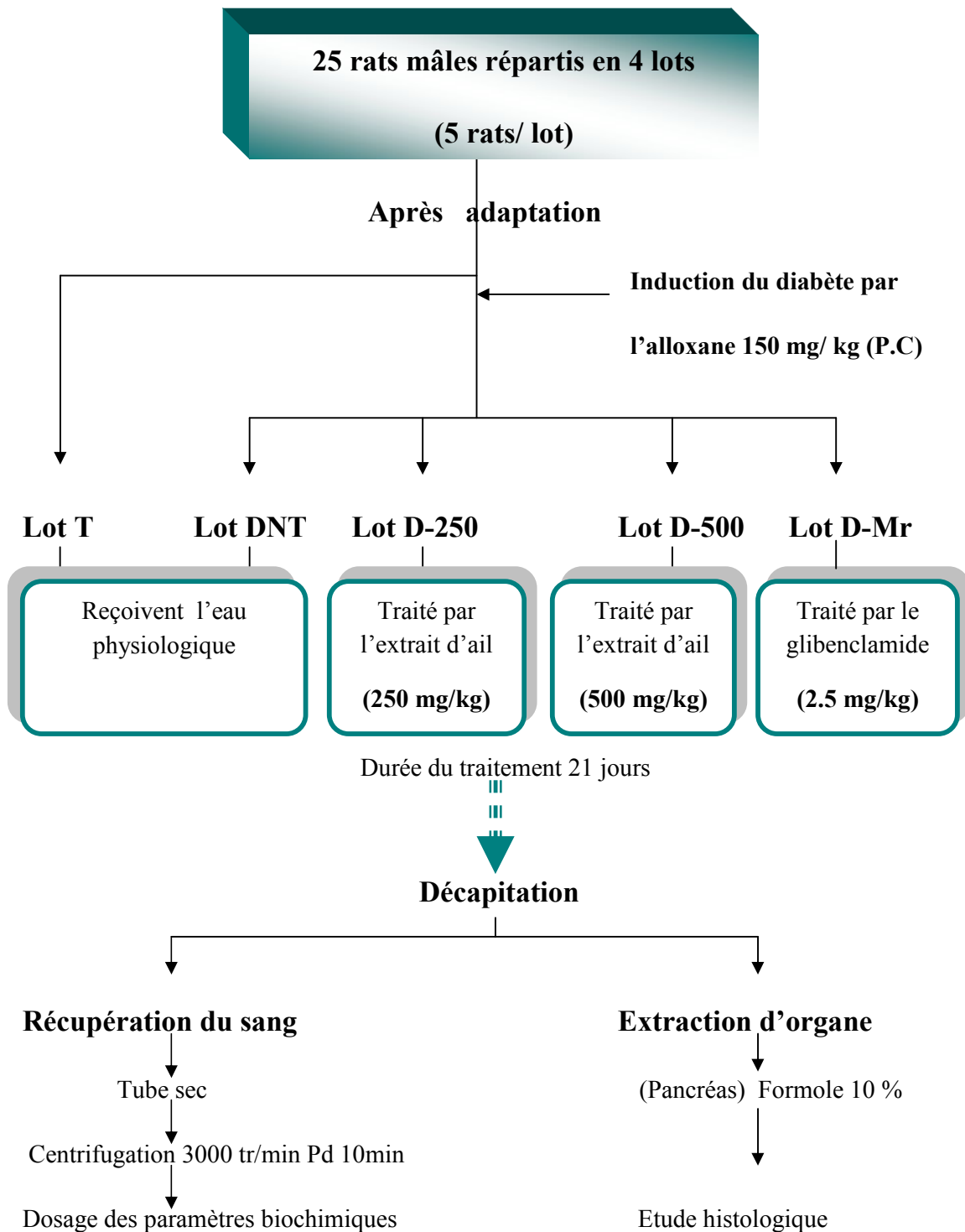


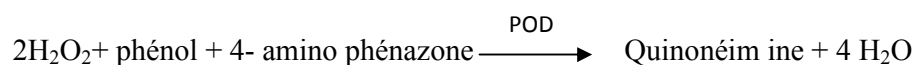
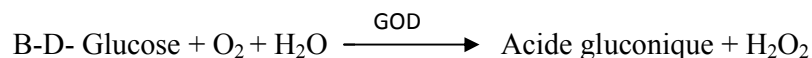
Figure11 : Schéma récapitulatif du protocole expérimental

7. Dosages biochimiques sanguins

7.1. Dosage du glucose : selon la fiche technique Spinreact

a- Principe :

Le glucose est mesuré après une oxydation enzymatique en présence du glucose oxydase. Le peroxyde d'hydrogène formé réagit grâce à l'action catalytique d'une peroxydase, avec un phénol et la 4- amino- phénazone pour former un composé rouge violet de quinonéimine qui sert d'indicateur coloré, selon les réactions suivantes(166,167):



b- Echantillon : Sérum

c- Les réactifs utilisés :

Réactifs	Composition	Concentration
Réactif (R1) Tampon	TRIS pH 7,4 phénol	92 mmol/ L 0,3 mmol/ L
Réactif (R2) Enzymes	Glucose oxydase (GOD) Peroxydase (POD) 4- aminophénazone (4- AP)	15000 U/L 1000 U/L 2,6 m mol/ L
Etalon	Glucose	100 mg/dl

d- Mode opératoire :

	Blanc	Etalon	Echantillon
Réactif (ml)	1,0	1,0	1,0
Etalon (µl)	-	10	-
Echantillon (µl)	-	-	10

-Mélanger et incuber pendant 10 min à 37°C.

-Lire l'absorbance optique à 500 nm de l'étalon et de l'échantillon contre le blanc dans les 30 minutes.

e- Calcul :

La concentration du glucose plasmatique est calculée par la formule suivante :

$$[\text{Glucose}] \text{ (mg/dl)} = \frac{(A)\text{échantillon}}{(A)\text{étalon}} \times 100 \text{ (concentration de l'étalon)}$$

7.2. Dosage de l'insuline : selon la fiche technique Cobas

a- Principe :

Le dosage d'insuline plasmatique a été effectué par ECLIA sur les analyseurs Elecsys et cobas e. Cette méthode «sandwich» emploie deux types d'anticorps : un entre eux est monoclonal anti-insuline biotine et l'autre étant marqué au ruthénium(168).

b- Echantillon : Sérum

c- Les réactifs utilisés :

Réactifs	Composition	Concentration
M	Microparticules tapissées de Streptavidine (6,5ml)	0,72 mg/ ml
R1	Acanti-insuline biotine (10ml) Tampon MES	1mg/ml 50 mmol/L
R2	Acanti-insuline Ru (10ml) Tampon MES	1,75 mg/L 50 mmol/L

d- Mode opératoire :

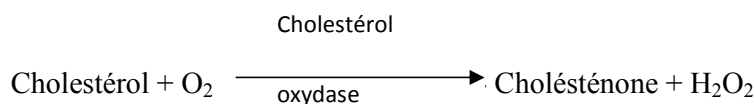
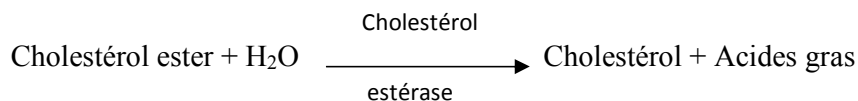
- **1^{ère} incubation** : dans une prise d'essai de 20 µL, l'échantillon est mis en présence d'un Ac monoclonal anti- insuline spécifique biotnylé et d'un Ac monoclonal anti- insuline spécifique marqué au ruthénium. Il se forme un «sandwich».
- **2^{ème} incubation** : les microparticules tapissées de Streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunitaire est fixé à la phase solide par une liaison Streptavidine-biotine.
- Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de Procell.
- Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.

e- Calcul :

Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans le code-barres du réactif.

7.3. Dosage du cholestérol : selon la fiche technique Spinreact**a- Principe :**

Le cholestérol présent dans l'échantillon forme un complexe coloré selon les réactions suivantes(169 ,170):



b- Echantillon : Sérum**c- Les réactifs utilisés :**

Réactifs	Composition	Concentration
R ₁	PIPES pH 6,9	90 mmol/ L
Tampon	Phénol	26 mmol /L
R ₂	Cholestérol estérase (CHE)	300 U/L
Enzymes	Cholestérol oxydase (CHOD)	300 U/L
	Peroxydase (POD)	1250 U/L
	4- Aminophénazone (4- AP)	0,4 m mol/ L
Etalon	Cholestérol	200 mg/ dl

- **Préparation du réactif de travail (RT) :**

- Dissoudre le contenu du réactif R2 dans la fiole du réactif R1.
- Mélanger bien et doucement jusqu'à la dissolution complète. Ce réactif est stable 4 mois à 2-8°C ou 40 jours à 15-25°C.

d- Mode opératoire :

	Blanc	Etalon	Echantillon
RT (ml)	1,0	1,0	1,0
Etalon (µl)	-	10	-
Echantillon (µl)	-	-	10

-Mélanger et incuber les tubes pendant 10 min à la température ambiante.

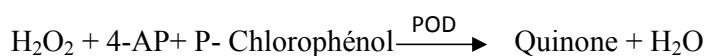
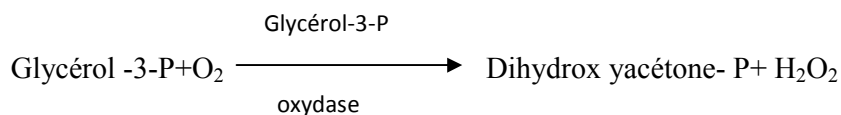
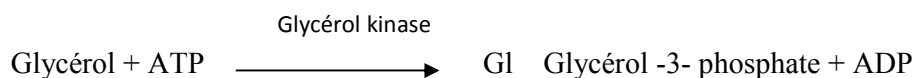
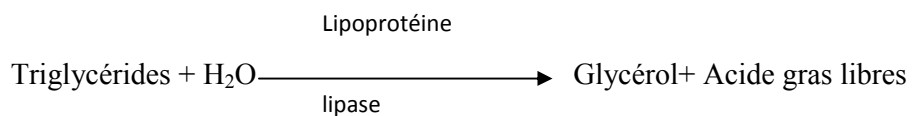
-Lire l'absorbance (A) de l'échantillon et de l'étalon à 505 nm contre le blanc, la couleur est stable pendant une heure.

e- Calcul :

$$[\text{Cholestérol}] \text{ (mg/dl)} = \frac{(A)\text{échantillon}}{(A)\text{étalon}} \times 200 \text{ (concentration de l'étalon).}$$

7.4. Dosage des triglycérides : selon la fiche technique Spinreact**a- Principe :**

Les triglycérides sont déterminés après une hydrolyse enzymatique par les lipases. L'indicateur est une quinone formée d'après les quatre réactions suivantes(171,172):

**b- Echantillon :** Sérum**c- Les réactifs utilisés :**

Réactifs	Composition	Concentration
R ₁ Tampon	GOOD pH 7,5 P- chlorophénol	50 mmol/L 2 mmol/ L
R ₂ Enzymes	Lipoprotéine Lipase (LPL) Glycérol kinase (GK) Glycérol-3- P- Oxydase (GPO) Peroxydase 4-Aminophénazone (4-AP) ATP	150000 U/L 500 U/L 2500 U/L 440U/L 0,1 m mol/ L 0,1 m mol/ L
Etalon	Triglycérides	200 m mol/L

- **Préparation du réactif de travail (RT) :**

- Dissoudre le contenu du réactif R2 dans la fiole de réactif R1.
- Mélanger bien la solution jusqu'elle devient homogène. Ce réactif est stable pendant 6 semaines à 2-8°C ou une semaine à la température ambiante.

d- Mode opératoire :

	Blanc	Etalon	Echantillon
RT (ml)	1,0	1,0	1,0
Etalon (µl)	-	10	-
Echantillon (µl)	-	-	10

- mélanger et incuber les tubes pendant 10 min à 15-25°C.
- Lire l'absorbance (A) de l'échantillon et de l'étalon contre le blanc à 505 nm dans les 30 minutes.

e- Calcul :

$$[\text{Triglycérides}] \text{ (mg/dl)} = \frac{(A)_{\text{échantillon}}}{(A)_{\text{étalon}}} \times 200$$

7.5. Dosage des transaminases TGO/ TGP : Selon la fiche technique Spinreact

a- Principe :

Les transaminases TGO et TGP présentes dans le sérum catalysent le transfert du groupement amine du glutamate vers l'oxaloacétate et le pyruvate dans des réactions réversibles. L'activité de ces enzymes est proportionnelle à la quantité de pyruvate ou l'oxaloacétate formée après une réaction avec 2, 4-Dinitrophénylhydrazine (DNPH) dans un milieu alcalin(173,174).

b- Echantillon : Sérum

c- Les réactifs utilisés :

Réactifs	Composition	Concentration
R1 a	D-L Aspartate	100 mmol/ L

Substrat du TGO	α - cétooglutarate pH 7,4	2 mmol/ L
R1 b	D-L Alanine	200 mmol/ L
Substrat du TGP	α - cétooglutarate pH 7,4	2 mmol/ L
R2 (Révélateur)	2.4-Dinitrophénylhydrazine (DNPH)	1 m mol/ L
Etalon TGO/ TGP	Etalon du pyruvate	1,2 m mol/ L
Réactif optionnel	Hydroxyde du sodium (NaOH)	0,4 N

d- Mode opératoire :

	TGO	TGP
R1 a (ml)	0,5	-
R1 b (ml)	-	0,5

- Mélanger et incuber les tubes pendant 5 min à 37°C puis ajouter.

Echantillon (μ l)	100	100
------------------------	-----	-----

- Mélanger les tubes et les revenez au bain marie pendant 30 min puis ajouter :
- Agiter et laisser à la température ambiante pendant 20 min.

Tube	1	2	3	4	5	6
Eau distillée (ml)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
R1 a/ R2 b (ml)	1,0	0,9	0,8	0,7	0,6	0,5
Etalon (ml)	0,0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
DNFH (ml)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

- Mélanger bien et laisser les tubes à la température ambiante pendant 5 min.
- Enfin, lire l'absorbance initiale (A) contre l'eau distillée à 505 nm.

e- Calcul :

L'absorbance obtenue est rapportée sur une courbe d'étalonnage préalablement tracée .

❖ Courbe d'étalonnage:

- ✓ Mélanger et incuber les tubes pendant 20 min à 15-25°C.

NaOH 0.4N	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
-----------	------	------	------	------	------	------

- ✓ Mélanger et incuber pendant 20 min.
 ✓ Lire l'absorbance (A) à 505 nm contre l'eau distillée.

TGO (U/L)	0	11	27	46	72	104
TGP (U/L)	0	12	24	40	62	-

8. Technique histologique :

Les coupes histologiques du pancréas ont été réalisées suivant la technique classique du Houlot (175).

Pour chaque rat, on prélève un fragment du pancréas de 0,5 cm³, ces fragments sont mis directement dans du Formol à 10% qui est un fixateur couramment utilisé. Puis ces morceaux sont retirés et coupés à l'aide du couteau tranchant à fin de réaliser des prélèvements pour l'étude histologique avec une surface de 1-2 cm² et une épaisseur proche de 1,5 mm. Les pièces obtenues sont alors mis dans des cassettes spéciales à parois tournées afin de permettre le passage des liquides.

- Déshydratation :

Les échantillons sont ensuite déshydratés pendant 12 heures au minimum pour éliminer l'eau des tissus, cette opération nécessite le passage du tissu dans des bains d'éthanol de concentration croissante (70%, 80%, 90% et 100%).

- Inclusion :

Les pièces anatomiques sont alors plongées dans des bains de paraffine liquide, puis on procède à l'étape de l'enrobage qui consiste à inclure le tissu imprégné dans un bloc de paraffine qui, en se solidifiant, va permettre sa coupe. La réalisation des coupes minces de quelques microns (5 µm en moyenne) sont possibles grâce d'un microtome. Ces coupes

sériées sont reliées entre elle sous forme des rubans ; les quels sont par la suite étalés sur des lames porte-objets, dépliés et fixés sur les lames par l'utilisation d'une eau gélatineuse chauffée.

- Coloration :

Selon la technique à l'hémalum-éosine, la coloration suit les étapes suivantes:

- 1- Déparaffiner et hydrater les lames à l'eau de robinet puis rincer à l'eau distillé.
- 2- Immerger dans un bain d'hématoxyline de Harris (15 min) qui colore en bleu violacée les structures basophiles (noyaux).
- 3- Différencier les coupes dans l'alcool acide (100 ml éthanol à 70% + 50 ml HCl) puis les rincer à l'eau de robinet.
- 4- Bleuir dans un bain d'eau ammoniacale (100 ml d'eau distillé + 2 ml d'ammoniaque).
- 5- Immerger dans un bain d'Eosine (15 secondes à 2 min) qui colore les structures acidophiles (cytoplasme).
- 6- Déshydrater, éclaircir et monter les lames à Eukitt. Tous ces bains sont séparés par des lavages à l'eau de robinet.
- 7- Enfin, passer à l'observation au microscope photonique, lequel est équipé d'un appareil photographique.

9. Etude statistique

L'étude statistique a été réalisée par le logiciel statistique Minitab version 16. Les résultats sont représentés sous la forme (moyenne \pm écart type) et les différences ont été considérées significatives à $P \leq 0,05$

A l'aide du test *t* du Student, nous avons comparé les moyennes des paramètres étudiés du lot témoin vis-à-vis celles du lot diabétique non traité.

En outre, nous avons évalué l'effet du traitement par l'extrait d'ail sur tous les variables des lots traités par rapport au lot DNT, en appliquant l'analyse de la variance à un critère de classification ANOVA (comparaison inter lots).



Chapitre V :
Résultats & Discussion

I. Etude phytochimique

1. Détermination de rendement d'extraction:

Pour l'échantillon, nous avons calculé le rendement de l'extraction, les résultats obtenus sont présentes dans le tableau suivant:

Tableau7 : Tableau représentant le rendement de l'extraction

Le poids du matériel végétal en (g)	L'extrait méthanolique	Le poids en (g)	Le rendement en (%)	Couleur et aspect
600	EM	317,9	52,98	Marron visqueux

Le calcul des rendements par rapport au poids sec de la poudre végétale (Tableau7) a montré que l'extrait méthanolique représente un rendement élevé avec 52,98 %. Selon Newman (176) et Markham (177) les flavonoïdes que pourraient contenir les différentes fractions issue de l'extrait méthanolique seraient comme suit :l'extrait n-butanolique est plus riche en flavonoïdes les plus polaires (di ,tri et tétra glycosylés),l'extrait éther de pétrole qui est en générale constitué de flavonoïdes aglycones hautement méthoxylés et l'extrait d'acétate d'éthyle contient les flavonoïdes aglycones et flavonoïdes glycosylés en particulier monoglycosylés.

Car la macération est une méthode discontinue, le solvant devrait être remplacé jusqu'à ce que la matière végétale soit épuisée (178), il est difficile de comparer ces résultats avec ceux de la bibliographie de manière générale. En effet, le rendement n'est pas relatif ; il dépend de la méthode et des conditions dans lesquelles l'extraction a été effectuée.

2. Résultat de la CCM de l'extrait méthanolique :

Par ses faibles contraintes techniques, son emploi simple et son coût modeste, la CCM est un outil de choix pour l'analyse phytochimiques de routine d'extraits bruts, de fractions, ainsi que de produits purs isolés. De ce fait nous avons opté pour cette technique dans le but de caractériser les différents constituants d'*Allium sativum*.

La CCM nous a permis d'avoir les empreintes flavoniques de la plante des différentes phases issues d'extrait brut méthanolique. Un système de solvant a été utilisé, le chromatogramme résultant comportent une série de spots (figure12), l'identification des composés était basée sur la comparaison des R_fs des taches apparues sur CCM observés

sous lampe UV.

Le tableau 8 comporte les Rf des différents spots apparus ainsi que la couleur révélée sous une lampe UV.

Quinze spots ont été ségrégués des dépôts de l'extrait méthanolique par le système (Chloroforme : acétate d'éthyle : acide formique (50 : 40 :10 V/V/V) appartenant aux différentes classes polyphénoliques, mais une grande partie appartiennent probablement surtout aux classes des flavonols et flavones.

Tableau 8: résultat de la CCM de la fraction méthanolique:

Système solvant : Chloroforme /acétate d'éthyle / acide formique (5 /4/1)

Adsorbant : gel de silice

Couleur sous UV 365(nm)	Rf	Type flavonoïde possible
Violet	0,07	Flavones
Mauve	0,15	Flavonols, isoflavones, flavanones
Violet	0,22	Flavones
Bleu blanc fluorescent	0,35	Flavonols
Jaune	0,42	Flavonols
Jaune	0,48	Flavonols
Violet	0,55	Flavones
Mauve	0,59	Anthocyanidine 3-glycosides
Bleu sombre	0,66	Flavonones, aurones
Bleu blanc fluorescent	0,69	Flavonols, flavones, isoflavones, flavanones
Mauve	0,71	Flavonones ,aurones
Violet	0,75	Flavones
Jaune	0 ,78	Flavones
Bleu	0 ,80	Flavonols
Jaune	0,82	Flavonols



Figure 12: Photo de chromatogramme résultant de l'analyse d'extrait méthanolique par chromatographie sur gel de silice par le système solvant : Chloroforme : acétate d'éthyle : acide formique (50 : 40 :10) (Révélation à l'UV), $\lambda=365$ nm

II. Etude *in vivo* de l'activité antidiabétique de l'extrait méthanolique d'*Allium sativum*

L'effet du diabète chez les rats est évalué par la comparaison entre le lot témoin T et celui diabétique non traité DNT et l'effet du traitement par deux doses de l'extrait méthanolique d'*Allium sativum* et le médicament de référence est estimé par la comparaison entre les lots traités (D-250, D-500 et D-Mr) et le lot diabétique non traité (DNT) en appliquant l'analyse de la variance à un critère de classification (ANOVA).

L'utilisation des plantes médicinales est aujourd'hui la forme de médecine la plus répandue à travers le monde. Le recours au traitement par les plantes ainsi que la recherche des nouvelles substances à activités biologiques constituent une des plus grandes préoccupations scientifiques. De ce fait, plusieurs travaux ont été réalisés pour l'évaluation des secrets des plantes médicinales dont la présente étude qui est consacrée à la recherche d'éventuels effets antidiabétiques à partir d'un extrait d'une espèce locale d'*Allium sativum*.

La voie d'administration choisie dans notre étude est la voie orale par ce que c'est une voie d'administration physiologique, elle offre certain nombre de critères, d'efficacité

et de commodité. De plus elle ne nécessite aucun matériel particulier. De point de vue pharmacologique, la voie orale est la plus couramment utilisée (70 à 80% des médicaments sont administrés *per os*). Cette voie est, généralement, bien acceptée par les patients (179).

Plusieurs techniques sont couramment utilisées afin de produire, chez l'animal, un état comparable au diabète sucré, en vue de le mieux comprendre ou de trouver de nouvelle thérapie. Le diabète sucré peut être induit chez une variété large d'espèces animales par différentes techniques dont l'injection de l'alloxane qui est abondamment utilisée (40,180). Cet agent diabétogène entraîne un effet cytotoxique sélectif des cellules β des îlots de Langerhans par le biais de la génération des radicaux superoxyde (56, 181,182). Bien étudié, son impact sur le métabolisme des hydrocarbures, l'alloxane provoque une altération du métabolisme glucidique, lipidique et protéique due à la défaillance en insuline (182). De plus, l'injection de l'alloxane est à l'origine d'une chute de poids comme a été vu dans nos résultats (183,184).

Dans notre étude, nous avons injecté une dose de 150 mg/kg d'alloxane par voie intrapéritonéale et une glycémie supérieure à 400 mg/dl était notée. Le diabète induit par cette substance a, également, entraîné chez les rats une polyphagie, polydipsie et une polyurie. Ces signes observés chez l'animal confirment l'installation du diabète sucré.

1. Effet des flavonoïdes sur la tolérance au glucose

L'administration de 4g/kg du glucose a provoqué chez les rats un état d'hyperglycémie. Les résultats de l'évaluation de la tolérance au glucose chez ces rats hyperglycémiques traités par les différentes doses de flavonoïdes sont rassemblés dans le tableau 9, et la Figure13.

Tableau 9 : Variation de la tolérance au glucose en fonction du temps après le traitement des rats par les différents types de flavonoïdes.

Temps \ Rats traités	0min	30min	60min	90 min	120min
Témoin normal Sol. Physiolog.	0.76 ± 0.08	0.75 ± 0.08	0.81 ± 0.02	0.85 ± 0.05	0.82 ± 0.03
Témoin hyperglycémique	0.86 ± 0.06	1.13 ± 0.08	1.44 ± 0.05	1.65 ± 0.12	1.07 ± 0.06
Groupe traité Par l'extet : dose 250mg/kg	0.80 ± 0.04 ^{ns}	1.00 ± 0.08 ^{ns}	1.17 ± 0.04 ^{**}	0.65 ± 0.12 ^{***}	0.46 ± 0.02 ^{***}
Groupe traité Par l'extet : dose 500mg/kg	0.83 ± 0.10 ^{ns}	0.95 ± 0.06 [*]	1.12 ± 0.15 ^{**}	0.55 ± 0.12 ^{***}	0.40 ± 0.02 ^{***}

Chaque valeur correspond à la moyenne ± Ecart type., test de Student : ns $p > 0.05$,

* : Différence significative ($P \leq 0,05$).

** : Différence hautement significative ($P \leq 0,01$).

*** : Différence très hautement significative ($P \leq 0,001$).

Groupes comparés au témoin hyperglycémique.

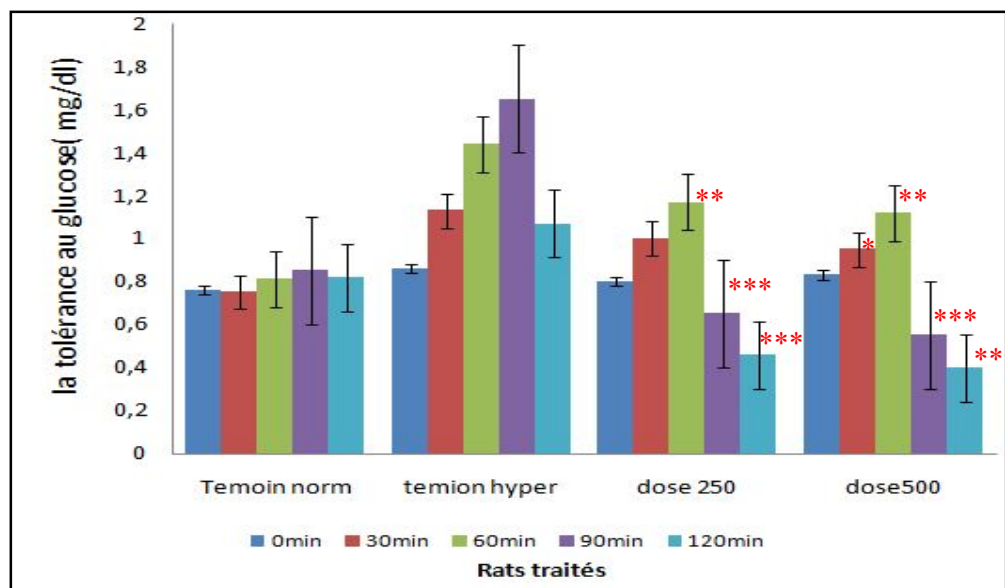


Figure 13: Effet du traitement sur la tolérance au glucose en fonction du temps

Une hyperglycémie est observée chez les deux groupes traités des rats une heure après gavage de la solution glucosée (30min-60min). En parallèle, une régulation de la glycémie est observée après le pic (90min-120min).

Nous constatons un effet bénéfique des doses 250mg/kg et 500mg/kg lorsque les rats sont prétraités par ces substances : l'hyperglycémie est tardive chez cette catégorie de rats prétraités par rapport aux rats non traités (90 min contre 60 min respectivement).

Cet effet est hautement significatif ($p < 0.001$) pour tous les rats traités par les flavonoïdes par rapport au groupe témoin (traitement avec l'eau physiologique à 9‰ de NaCl).

Par ailleurs, on assiste à une réduction de la glycémie après 120 min du gavage relativement au témoin. En effet, la dose 250mg/kg et la dose 500mg/kg ont réduit la glycémie à 0.46 ± 0.02 g/l et 0.40 ± 0.02 g/l, respectivement d'une manière significative) en comparaison avec les témoins normaux. Le glucose s'est probablement fixé sur les fonctions OH des flavonoïdes pour réduire la teneur en glycémie.

2. Variation du poids corporel

Tableau 10: Effet du traitement sur la variation du poids corporel (M \pm s; n=5)

Lot Paramètre	T	DNT	D-250	D-500	D-Mr
Poids initial (g)	180,1 \pm 1,98	187,5 \pm 6,22	179,3 \pm 1,18	190,1 \pm 9,66	185,5 \pm 7, 8
Gain ou perte du poids (g)	10,1 \pm 3,68	-6,1 \pm 3,18***	3,1 \pm 1,98	8,1 \pm 0,98***	5,1 \pm 1,25**

** : Différence hautement significative ($P \leq 0,01$).

*** : Différence très hautement significative ($P \leq 0,001$).

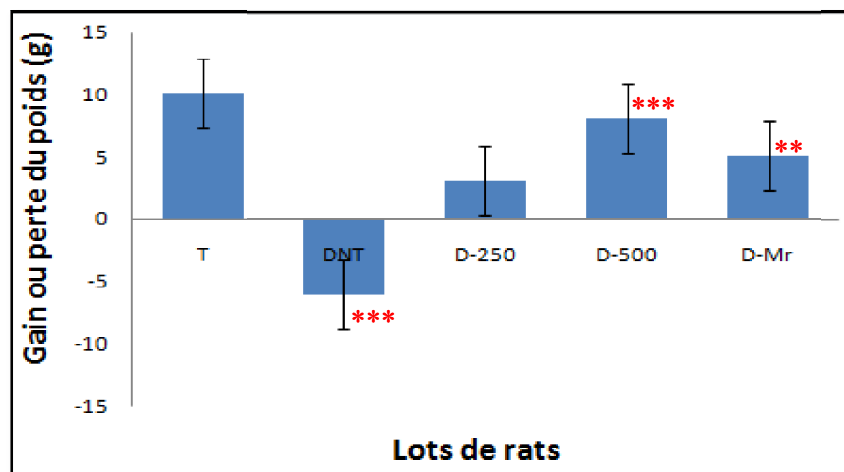


Figure 14: Effet du traitement sur la variation du poids corporel

D'après le tableau 10, On a enregistré un déficit pondéral chez les rats diabétiques non traités (DNT). Cet effet peut être dû au manque d'insuline qui conduit à la dégradation des protéines structurales qui sont connues par leur contribution au poids corporel (185). En revanche, on constate que le traitement par les extraits d'ail a amélioré le gain du poids corporel en comparaison avec le lot diabétique non traité (DNT), mais cette amélioration reste statistiquement non significative pour le lot traité par l'extrait à la dose 250mg/Kg du poids corporel. En revanche, le lot diabétique traité par l'extrait à dose doublée montre une augmentation très hautement significative du poids corporel et plus efficace que celle observée chez le lot traitant par la glibenclamide. Ce résultat du gain du poids a été rapporté avec d'autres plantes connues par leur activité antidiabétique telles que *Ficus bengalensis* et *Trigonella foenum greacum* (186,187).

3. Effet du traitement sur la glycémie et l'insulinémie

Tableau 11: Impact du traitement sur les taux sérique du glucose et d'insuline

(M±s; n=5)

Lot Paramètre	T	DNT	D-250	D-500	D-Mr
Glucose (mg/dl)	114,1±5,77	295,5***±18,22	199,3**±1,18	140,1***±9,66	124,5***,±5,69
Insuline (U/L)	0,355 ±3,4	0,190±0,2***	0,213* ±4,3	0,291±6,01***	0,325±1,25***

* : Différence significative ($P \leq 0,05$).

** : Différence hautement significative ($P \leq 0,01$).

*** : Différence très hautement significative ($P \leq 0,001$).

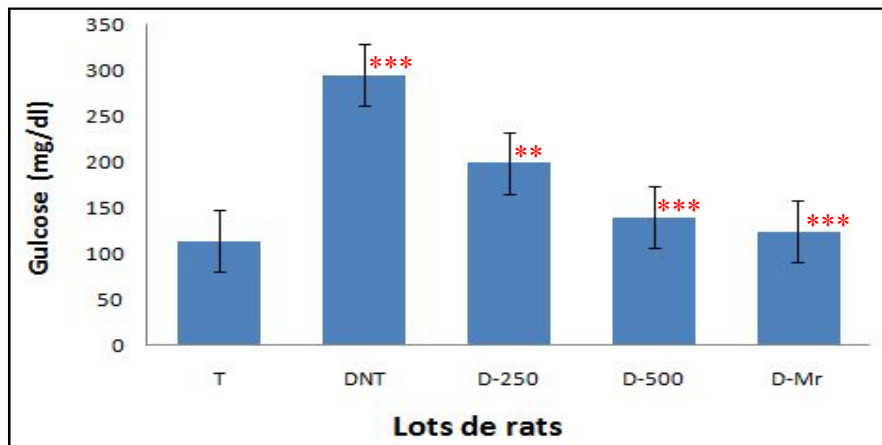


Figure 15: Effet du traitement sur la glycémie chez les lots expérimentaux

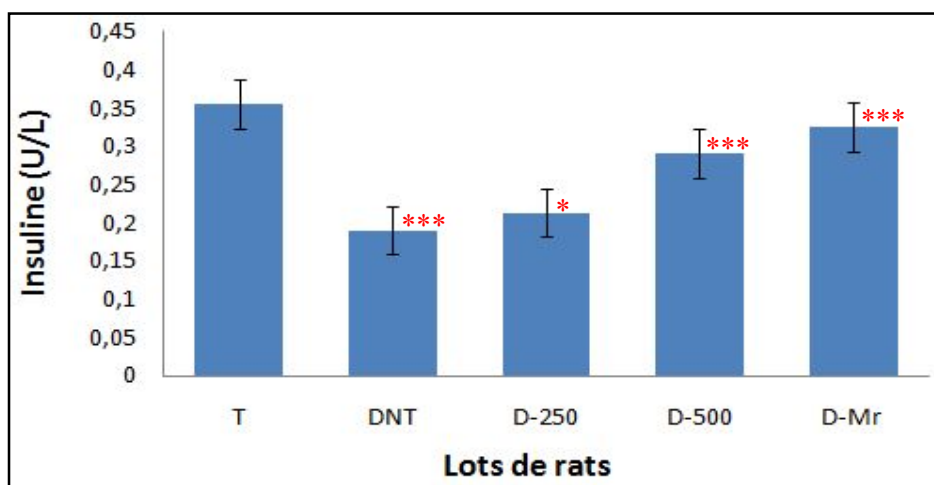


Figure 16: Effet du traitement sur l'insulinémie chez les lots expérimentaux

Après le traitement des rats diabétiques par l' extrait d'ail pendant 21 jours et après leur sacrifice; l'analyse des résultats a montré une diminution significative de la concentration sérique du glucose chez les rates **D-500** . L'effet antidiabétique est confirmé dans des travaux effectués sur des rats (**188, 189,190**), sur des souris (**191**) et même sur des lapins (**192**). En accord avec les résultats obtenus ; plusieurs études ont montré que cet effet peut être attribué aux composés de type allicine (**193,194 , 195,196**), ou à d'autres composés soufrés [di (2-propenyl) disulphide et 2-propenyl propyl disulphide]. L'alliine ou S-allyl cysteine sulfoxide (SACS) est un composé soufré qui a stimulé in vitro la sécrétion de l'insuline a partir de la cellule bêta isolée d'un rat normal (**190**). Donc le mécanisme de l'effet antidiabétique implique une stimulation directe ou indirecte de la sécrétion de l'insuline (**197**), cependant dans notre cas l'effet antihyperglycémique de l'*Allium sativum* est peut être lié à sa fonction cytoprotectrice vis-à-vis des cellules β des îlots de Langerhans conduisant à la libération de l'insuline.

4. L'effet du traitement sur le profil lipidique

Tableau12: L'effet du traitement sur la variation de la concentration sérique du cholestérol, des triglycérides (M \pm s; n=5).

Lots Paramètres	T	DNT	D-250	D-500	D-Mr
Cholestérol (mg/dl)	75,61 \pm 5,49	103,69 \pm 11,53	88,61* \pm 12,72	79,99*** \pm 6,29	79,03*** \pm 3,19
Triglycérides (mg/dl)	75,2 \pm 17,35	110,61 \pm 16,13	65,75*** \pm 18, 85	40,96*** \pm 9,32	50,26*** \pm 4,22

* : Différence significative par rapport au DNT ($P \leq 0,05$).

** : Différence hautement significative par rapport au DNT ($P \leq 0,01$).

*** : Différence très hautement significative par rapport au DNT ($P \leq 0,001$).

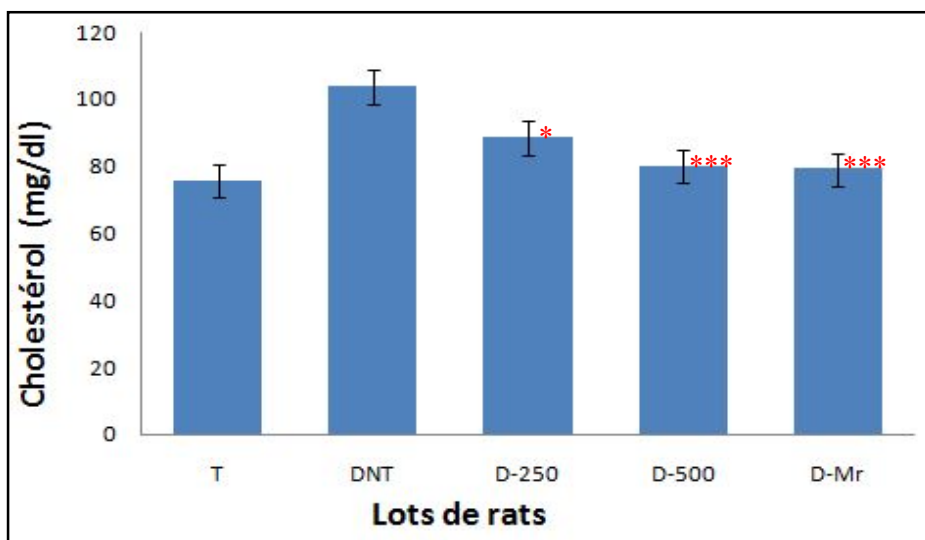


Figure 17: Effet du traitement sur le cholestérol chez les lots expérimentaux

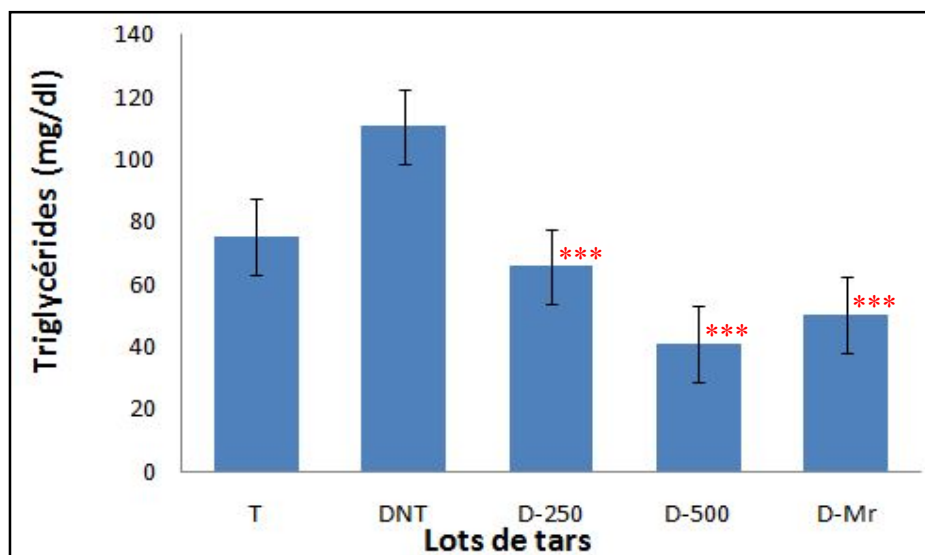


Figure 18: Effet du traitement sur les triglycérides chez les lots expérimentaux

Les résultats obtenus révèlent aussi une augmentation bien claire de la concentration sérique du profil lipidique chez les rats diabétiques non traités. Cette augmentation peut s'expliquer par la dégradation intense des composés lipidiques des tissus adipeux pour assurer l'énergie nécessaire aux fonctions vitales de l'organisme. L'administration orale de l'extrait d'ail et notamment la dose 500mg/kg a diminué considérablement la cholestérolémie et le taux sérique des triglycérides chez les rats diabétiques. Ce constat est en accord étroit avec celle d'autres études menées sur des animaux qui indiquent que l'ail frais, l'essence et la protéine d'ail isolée peuvent en effet

offrir une protection contre les troubles cardiovasculaires, notamment l'athérosclérose en améliorant les profils lipidiques, y compris l'inhibition de la synthèse hépatique du cholestérol, des acides gras ainsi que l'agrégation plaquettaire in vitro (198,199 , 200,201). En outre, l'activité hypocholestérolémiante de l'ail est probablement due aux certains constituants qui peuvent agir comme inhibiteurs de certains enzymes telles que l'hydroxy méthyl glutaryl-CoA réductase qui participe à la synthèse du cholestérol. Cette idée est confirmée in vitro sur une culture primaire des hépatocytes (202).

5. L'effet du traitement sur les paramètres enzymatiques hépatiques :

Tableau13 : L'effet du traitement sur l'activité enzymatique des transaminases (TGO/ TGP) chez les lots expérimentaux (M±s; n=5).

Activités enzymatiques	Lots expérimentaux				
	T	DNT	D-250	D-500	D-Mr
TGO (U/L)	31,48 ± 5,2	45,4±10,8	37,73± 6,58	29,76**±3,93	27,16**±2, 3
TGP (U/L)	25,99±5,32	35,73±5,6	32,39±3,92	26,38**±4,29	26,06**±6,1

* : Différence significative par rapport au DNT ($P \leq 0,05$).

** : Différence hautement significative par rapport au DNT ($P \leq 0,01$).

*** : Différence très hautement significative par rapport au DNT ($P \leq 0,001$).

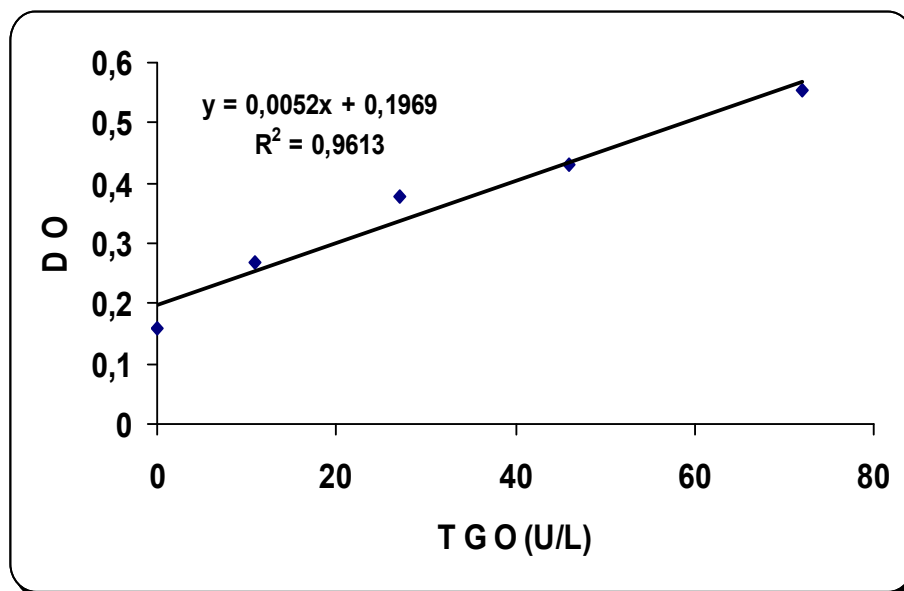


Figure19 : La courbe d'étalonnage de l'Aspartate Aminotransférase (ASAT/TGO)

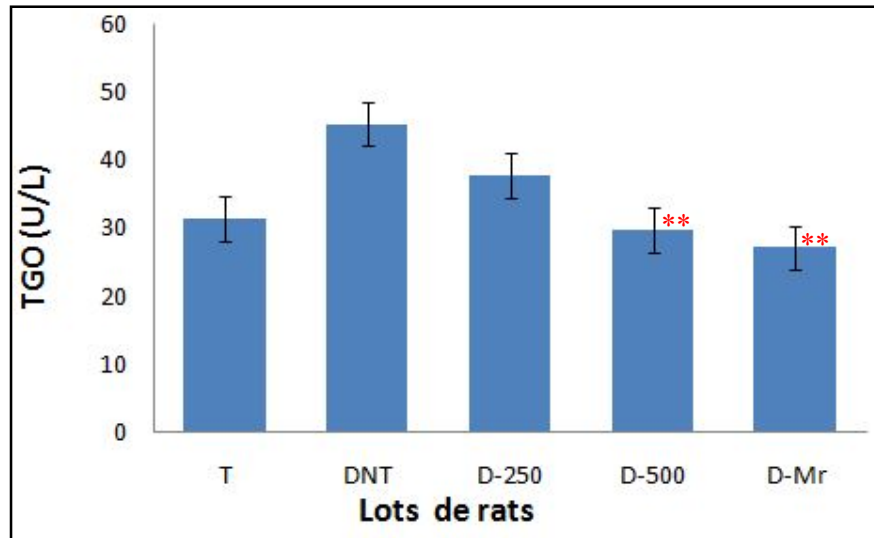


Figure 20: L'effet du traitement sur l'activité enzymatique des TGO chez les lots expérimentaux

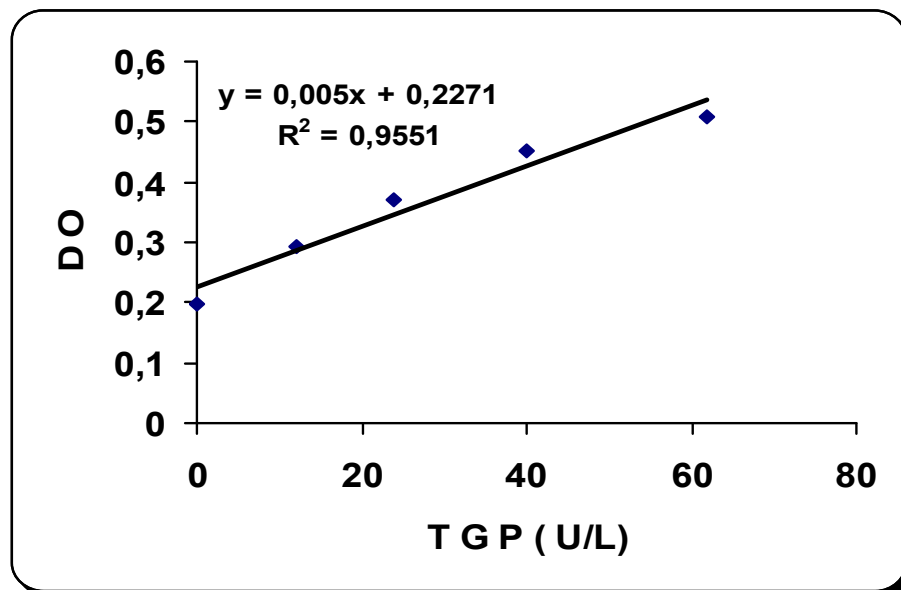


Figure21 : La courbe d'étalonnage de l' Alanine Aminotransférase (ALAT/TGP)

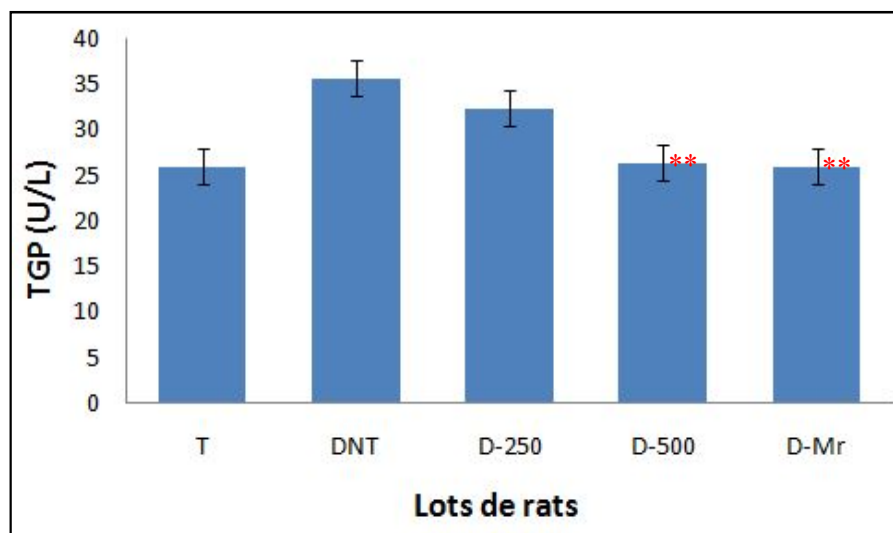


Figure 22: L'effet du traitement sur l'activité enzymatique des TGP chez les lots expérimentaux

En ce qui concerne les paramètres enzymatiques, nous avons remarqué une augmentation significative de l'activité des transaminases (TGO et TGP) dans le sérum des rats diabétiques non traités par rapport à celle du témoin. Ce qui explique l'accumulation des acides aminés comme l'alanine le glutamate dans le sérum provenant de la dégradation des composés protéiques du corps. De ce fait, ces acides aminés peuvent se transformer sous l'action des transaminases sériques en composés carboxyliques tel que α cétoglutarate et l'acide pyruvique. Ce qui implique alors une forte activité enzymatique de TGO et TGP. Ceci peut être expliqué aussi par l'effet hépatotoxique de l'alloxane. En revanche, le traitement des rats diabétiques par l'extrait d'ail a rétabli les valeurs à la normale. Ces résultats sont en accord avec d'autres études (188, 189,203).

6. L'effet du traitement sur l'histologie du pancréas :

L'étude histologique du pancréas coloré à l'hémalum-éosine du rat témoin (T) montre la présence de quelques îlots de Langerhans (Gr.100x), alors que la vue détaillée (Gr.400x) montrant la forme bien limitée et la taille d'un îlot. En revanche, les coupes du pancréas des rats (DNT et D-250) présentent des îlots de Langerhans en voie de dégénérescence (Gr.400x).

Le pancréas des rats rendus diabétiques présente des îlots nécrotiques avec une destruction des populations cellulaires, notamment les cellules β . Ceci est dû, mentionné précédemment, à l'effet cytotoxique de l'alloxane qui se comporte comme un agent relatif

d'inhibition enzymatique ayant des conséquences négatives sur la sécrétion exocrine pancréatique, procès accompagné par un diabète typique dû à la défection apparue de la sécrétion insulinique **(181)**. En revanche, L'histologie pancréatique du rat diabétique traité par la dose 500 mg/kg de l'extrait d'ail et celui traité par le médicament de référence sont presque semblables à celle du rat (T) par la distribution et la forme des îlots de Langerhans. Il est, peut être, constatable que l'*Allium sativum* possède des effets préventifs sur la dépréciation du pancréas. Cette conclusion trouve son utilité également dans une étude où ils ont visualisé l'efficacité de cet extrait d'ail sur la protection du tissu cardiaque dans le stress oxydatif **(204)**.

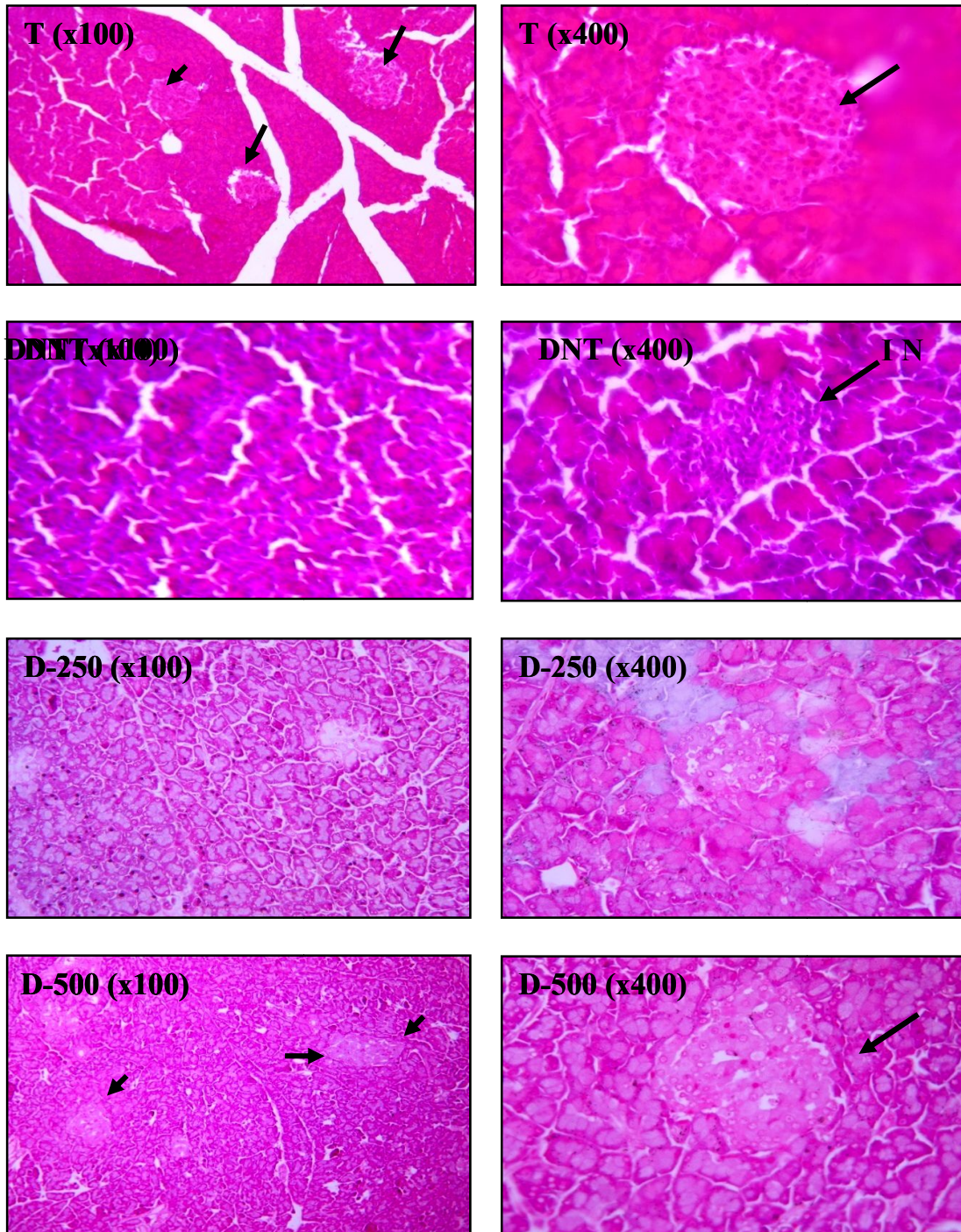


Figure23 : Photos des coupes histologiques du pancréas endocrine des rats T, DNT, D-250 et D-500 (Coloration : hémalun-éosine).

➔ : Îlots de Langerhans.

I N : Îlot de Langerhans nécrotique (en voie de dégénérescence).



*Conclusion et
perspectives*

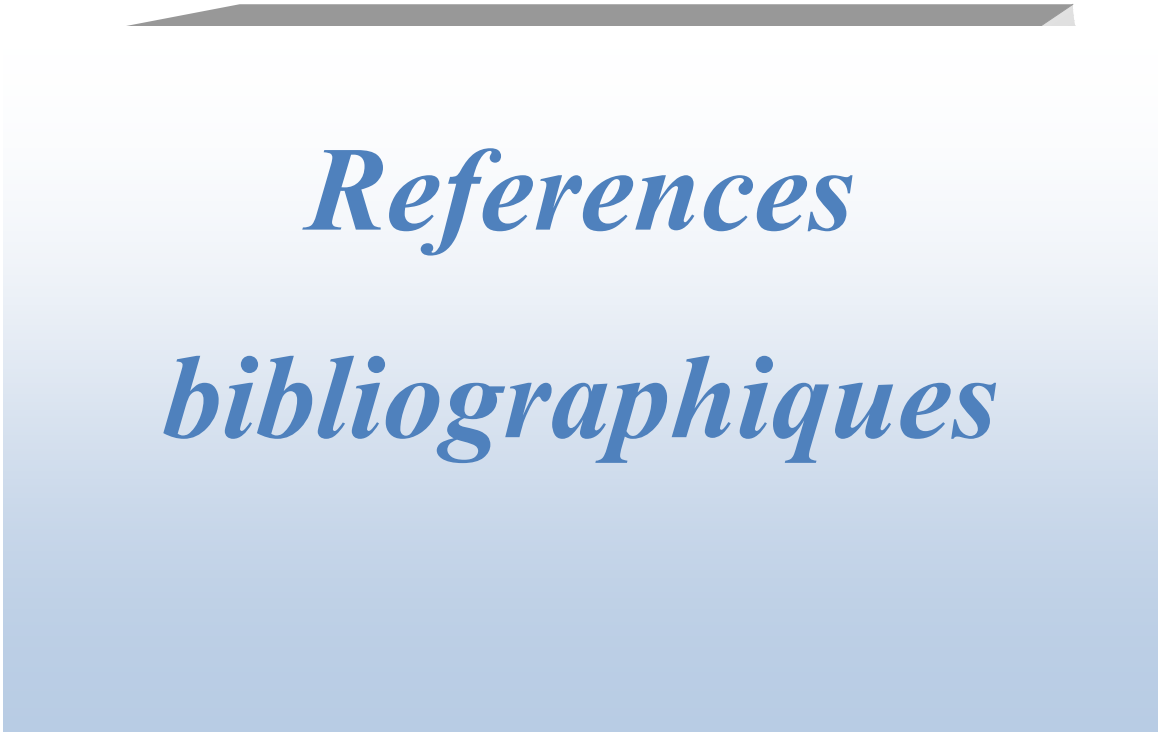
Conclusion & Perspectives

Les plantes médicinales constituent une source inépuisable des substances et composés naturels bioactifs. Notre étude a concerné la caractérisation phytochimique et la recherche d'activité antidiabétique à partir d'une espèce locale d'*Allium sativum* et à la lumière des résultats obtenus, on peut conclure que:

- ❖ La CCM a dévoilé que cette espèce constitue un ensemble riche en flavonoïdes.
- ❖ L'injection intrapéritonéale de l'alloxane à 150 mg/kg de poids corporel chez les rats mâles adultes a induit des perturbations du métabolisme glucidique, lipidique, procès accompagné par un déficit pondéral remarquable.
- ❖ Le diabète alloxanique a provoqué également des altérations histologiques du pancréas révélées par la dégénérescence des îlots de Langerhans et la mort cellulaire par nécrose dus aux radicaux libres générés.
- ❖ L'administration orale régulière de l'extrait d'ail à raison de 250 mg et 500 mg/kg aux rats diabétiques pendant 21 jours a maintenu voire amélioré la croissance pondérale. Elle a montré un effet anti-hyperglycémiant dose-dépendant qui est semblable à celui du médicament de référence.
- ❖ En ce qui concerne les paramètres lipidiques, cholestérolémie et triglycéridémie; le traitement par l'extrait méthanolique d'*Allium sativum* a rétabli les valeurs aux normes.
- ❖ Pour l'activité enzymatique, l'extrait d'ail utilisé a restauré l'activité des transaminases (TGO et TGP).
- ❖ Notre espèce locale d'*Allium sativum* a montré un remarquable effet cytoprotecteur du pancréas contre les radicaux super oxyde générés par l'alloxane.

En perspectives, il serait intéressant de développer cette recherche d'un point de vue opérationnel par approfondissement de la connaissance sur:

- ✓ L'identification et l'isolement des composés actifs pour augmenter l'efficacité de l'extrait.
- ✓ Etude comparative phytochimique et biologique avec d'autres espèces.
- ✓ Appréciation de l'activité antioxydante de cette espèce locale d'*Allium sativum* à travers l'analyse de tous les éléments de la cascade enzymatique du système de détoxification.



References
bibliographiques

Références Bibliographiques

- 1. Fédération Internationale du Diabète, 2013.** Atlas du Diabète de la FID. Sixième édition.
- 2. Haute Autorité de santé, 2007.** Guide _ Affection de longue durée. Diabète de type 2. Pages (5_11)
- 3. Marles, R.J., Farnsworth, N.R., 1995.** Antidiabetic plants and their active constituents. *Phytomedicine* 2: 137–189.
- 4. Dey lucey MD., Anoja S., Attele DDS., Chun-Su Yuan MD., 2002.** Alternative therapies for type 2 diabetes. *Alternative medicine Review.* 7(1): 45-58.
- 5. Sharma B., Viswanath G., Salunke R., Roy P., 2008.** Effects of flavonoid-rich extract from seeds of *Eugenia jambolana* (L.) on carbohydrate and lipid metabolism in diabetic mice. *Food Chemistry* 110: 697–705.
- 6. Singh J., Kakkar P., 2009.** Antihyperglycemic and antioxidant effect of *Berberis aristata* root extract and its role in regulating carbohydrate metabolism in diabetic rats. *J. Ethnopharmacol.* doi:10.1016/j.jep.02.038.
- 7. Zhou I., Zhou S., Tang J., Zhang K., Guang L., Huang Y., Xu Y., Ying Y., Zhang L., Li D., 2009.** Protective effect of berberine on beta cells in streptozotocin- and high-carbohydrate/high-fat diet-induced diabetic rats. *European Journal of Pharmacology* 606 : 262–268.
- 8. Marc T. ; Gerard W. ; Denis L (2001).** Classification des anti-inflammatoires in Guide pharmacologie. Etudiants et professionnels paramédicaux. 4eme Edition. 426 P.
- 9. Adjanohoum J.E.; Aké Assi L.; Floret J J.; Guinko S.; Koumaré M.; Ahyi A.; M.R.; Raynal J. (1979).** Médecine traditionnelle et Pharmacopée Contribution aux études ethnobotaniques et florestiques au Mali. ACCT, Paris. 291 P.
- 10. Hostettmann K. (1997).** Tout savoir sur le pouvoir des plantes, source de médicaments. Ed. Fabre S A, Lausanne, Suisse, 253 P.
- 11. Sofowora A. (2010).** Plantes médicinales et médecine traditionnelle d’Afrique. Edition Karthala : 22.
- 12. Raccah D., 2004.** Epidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. *EMC-Endocrinologie.* 1(1): 29-42.
- 13. Medjdoub Houria.2006.** Etude Phytochimique et Activité Biologique de *Zygophyllum geslini* Coss. Université de Tlemcen.
- 14. O.M.S :** Organisation mondiale de la santé. 1980. Institut des sciences médicales, maladies des glandes endocrines et du métabolisme. Ed. Office des publications universitaires, pp : 492.

- 15. Buyschaert M., Vandeleene B., Parus I., Hermans MP., 1999.** Le diabète sucré d'une réalité d'aujourd'hui à un défi de demain. *Louvain Med.*118: S189-S195.
- 16. Raccach D., 2004.** Epidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. *EMC-Endocrinologie.* 1(1): 29-42.
- 17. Kebieche Mohamed.,2009.** Activité biochimique des extraits flavonoïdiques de la plante *Ranunculus repens L* : effet sur le diabète expérimental et l'hépatotoxicité induite par l'Epirubicine. Thèse de Doctorat de l'Université Mentouri Constantine : 5.
- 18. Jean Claude Mbanya.,2011.** Plan mondial contre le diabète. Fédération internationale du diabète.6.
- 19. Alberti K.G., Zimmet P.J., 1998.** Definition and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO Consultation. *Diabet. Med.*, 15 (7): 539-553.
- 20. Azzi Rachid.,2013.** Contribution à l'étude de plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel du diabète sucré dans l'Ouest algérien : enquête ethnopharmacologique ; Analyse pharmaco-toxicologique de Figuier (*Ficus carica*) et de coloquinte (*Citrullus colocynthis*) chez le rat Wistar. Thèse de Doctorat de l'Université Abou Bekr Belkaid – Tlemcen-.11-12.
- 21. ADA (American Diabetes Association), 2009.** Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.
- 22. ADA (American Diabetes Association), 2008.** Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*; 31(1): S55-S60.
- 23. Rodier M., 2001.** Définition et classification du diabète. *Endocrinologie - CHU – Nîmes.* 25 ; 2 :91-93.
- 24. Recep,O, Sera,S. Zerrin,O,Fahri,K.Meltem,C.2008.** The influence of type-1 diabetes mellitus on dentition and oral health in children and adolescents. *Yonsei Med J.*Vol 49:357 – 365.
- 25. Anne Fagot-Campagna, Isabelle Romon, Sandrine Fosse, Candice Roudier.,2010.** Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. Institut de veille sanitaire.1.).
- 26. Lahlou Hazar.,2011.** Diabete et grossesse (Etude prospective à propos de 140 cas). Thèse de Doctorat de l'universite sidi mohammed ben abdellah.15.
- 27. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW., 2005.** *Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy.* *Lancet.* Apr 9-15;365(9467):1333-46.
- 28. Alberti K. & Zimmet PZ, 1998.** Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Provosional Report of WHO Consultation. *Diabetic Medecine* ; 15: 539-53.

- 29. Jaspreet V, Sivakami S, Shahani S, Sulhar AC, Banavalikar MM, Biyani MK.** Antihyperglycemic effect of three extracts from *Momordica charantia*. *J of ethnopharmacology*. 2003; 88: 107-111.
- 30. Gin H et Rigalleau V.** Diabétiques et diabète. *EMC- Endocrinology nutrition*. 1999; 10-366-R-10: 6p.
- 31. Charbonnel B, Cariou B.** Diabète non insulino-dépendant: indications thérapeutiques. *Médecine thérapeutique*. 1997 ; 3 : 103-111.
- 32. Dirckx JH.** The Honeyed Siphon: Diabetes Mellitus Past, Present and Future. *Perspectives Fall*. 1998; 35-41.
- 33. Dey lucey MD, Anoja S, Attele DDS, Chun-Su Yuan MD.** Alternative therapies for type 2 diabetes. *Alternative medicine Review*. 2002; 7(1): 45-58.
- 34. Thulé PM.** Mechanisms of current therapies for diabetes mellitus type 2. *Adv Physiol Educ*. 2012 ; 36: 275-283.
- 35. Hermans MP.** Diabète de type 2 et adaptation thérapeutique. *Louvain Med*. 1998; 118 : S2-S8.
- 36. Anonyme 1 : Allain P. Les médicaments. 3ème Edition. Mise à jour Aout 2008 :<http://www.pharmacorama.com/privacy.php>)**
- 37. Faure S., 2009.** Une nouvelle cible pour les sulfamides hypoglycémisants. *Actualités pharmaceutiques* ; 48 (491) : 10.
- 38. Glauser D., 2007 .** Patterns d'expression des gènes dans la cellule β du pancréas : rôle des gènes de réponse précoce dans l'intégration temporelle des stimuli métaboliques. These de doctorat. Université de Genève.
- 39. Cheta D., 1998.** Animal models of type I (insulin-dépendant) diabetes mellitus. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab*; 11:11-19.
- 40. Szkudelski T. 2001.** The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas. *Physiol. Res*50: 536-546.
- 41. Emre Y., 2007 .** Influence de la protéine découplante mitochondriale UCP2 sur la signalisation et le métabolisme des macrophages. These de doctorat. Université Paris 5.
- 42. Alejandro D. Bolzán., Martha S., Bianchi., 2002.** Genotoxicity of Streptozotocin. *Mutation Research* . 512 : 121-134.
- 43. Akbarzadeh A., Norouzi D., Mehrabi MR., Jamshidi SH., Farhangi A., Verdi A., et al., 2007.** Induction of diabetes by streptozotocin in rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 22 (2) : 60-64.
- 44: [en ligne] [<http://www.goldbio.com>] (Consulté le 19/06/ 2014).**

45. [En ligne] [<http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.27273.html>] (Consulté le 14 /08/2014).
- 46.[Enligne][http://shoppers-healthcare-portal.a88a1f4b.s3.amazonaws.com/AgilityUGC/5ecb80e5-c9c2-4c4e-a960ba057394058c/FR_PM00021302_2013.PDF] (Consulté le19 /06/2014).
47. **Chen V, Ianuzzo CD, Fong BC, Spitzer JJ (1984)** The effects of acute and chronic diabetes on myocardial metabolism in rats. *Diabetes* 33(11):1078-84.
48. **Junod A, Lambert AE, Stauffacher W, Renold AE., 1969.** Diabetogenic action of streptozotocin: relationship of dose to metabolic response. *J of Clinical Investigation.* 48:2129-2139.
49. **Jarrin M., Sánchez H., Fernández P., García-Layana A., López M., 2002.** Streptozotocin Induced Diabetes in Wistar Rat: Is it a Good Model of Diabetic Retinopathy?. *Invest Ophthalmol.* 43: E-Abstract 1334.
50. **Gandy SE, Buse MG, Crouch RK., 1982.** Protective role of superoxide dismutase against diabetogenic drugs. *America society for clinical investigation.* 70: 650-658.
51. **Rajasekaran S, Sivagnanam K, Subramaniam S., 2005.** Antioxidant effect of *Aloe vera* gel extract in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Pharmacological Reports.* 57: 90-96.
52. **Robbins MJ, Sharp RA, Slonim AE, Burr IM., 1980.** Protection against streptozotocin-induced diabetes by superoxide dismutase. *Diabetologia.* 18:55-58.
53. **Grankvist K., Marklund SL., Taljedal IB., 1981.** CuZn-superoxide dismutase, Mnsuperoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in pancreatic islets and other tissues in the mouse. *Biochem. J,* 199: 393-398.
- 54 . **Etuk EU., 2010.** Animals models for studying diabetes mellitus. *Agric. Biol. J. N. Am.,*1(2): 130-134.
- 55 . **Hashemi M., Dostar Y., Rohani S., Saraji A ., Bayat M ., 2009 .** Influence of Aloxaes on the Apoptosis of Pancreas B-Cells of Rat. *World Journal of Medical Sciences .* 4 (2): 70-73.
56. **Lenzen, S., Pauten, U., (1988).** *History and mechanism of action.* *Diabetologia* 31:337-342.
57. **Watkins D., Cooperstein SJ., Lazarow A., 1964 .** Effect of alloxan on permeability of pancreatic islet tissue in vitro.
58. **Hazelwood RL., Hazelwood BS., 1964.** Influence of alloxan diabetes on growth hormone content of the rat hypophysis. *AJP.* 206(5) :1137-1144.
59. **Charlton B. & Bacelj A, 1989.**Cyclophosphamide-induced diabetes in NOD/WEHI mice. Evidence for suppression in spontaneous autoimmune diabetes mellitus. *Diabetes;* 38:441-447.
60. **Yasumami R. & Bach J.F, 1988.** Anti suppressor effect of cyclophosphamide on the development of spontaneous diabetes in NOD mice. *Eur. Immunol;* 18:481-484.
61. **Bennet, W and Sundberg, B. (1999).**Incompatibility between human blood and isolated islets of langerhans: a finding with implication for clinical intraportal islet transplantation? *Diabetes;* 48:1907-1914.
62. **Sai. P. &Boillot. D., 1983.** Pentamidine, a new diabetogenic drug in laboratory rodents. *Diabetologia;* 25:418-423.
63. **Oser K. & Falko J.M, 1984.** Diabetogenic effect of pentamidine. In vitro and in vivo studies in a patient with malignant insulinoma. *Am. J. Med;* 77:41-46.

64. **Morel P. & Kanfmann D.B, 1991.**Total pancreatectomy in the pig for islet transplantation. Technical alternatives .*Transplantation*; 52:11-15.
65. **Stump K.C. & Smindli M.M, 1988.** Pancreatectomized swine as a model of diabetes mellitus. *Lab. Anim. Sci*; 38:439-443. Therapeutic perspective., 1998. *Acta. Diabetol*; 35(3):117-29.
66. **Oser, K and al.,1984.** Oser K. & Falko J.M, 1984. Diabetogenic effect of pentamidine. In vitro and in vivo studies in a patient with malignant insulinoma. *Am. J. Med*; 77:41-46 .
67. **Verchere C.B.,1996.** Consequences of humain rapp expression in transgenic mice in lessons from animal diabetes VI (Shaffrir E).131-148.
- 68.**Larousse.2009.**Phytothérapie.
<http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/phytotherapie/15365>[Accessed February 13, 2012].
69. **Belfadel A . 2013.** Etude phytochimique et évaluation in vitro de l'activité antibactérienne de la partie aérienne de la plante médicinale « *Rutamontana*». Mémoire de master en microbiologie, Université AbbèsLaghrouKhenchela, 1-4.
70. **Strang C. 2006.** Larousse medical. Ed Larousse.
- 71.**Duriez F. (2000)** Dictionnaire des médicaments naturels. Paris : Seuil Pratique.
- 72.**Iserin(2001)** Encyclopédie des plantes médicinales ; Ed.Larousse-Bordas, Paris. 14.
73. **Arnal-Schnebelen B. (2004)** La place de la phytothérapie dans l'arsenal des traitements mis en oeuvre par les médecins généralistes. Paris : Pierre Fabre.
- 74.**UniversalisEncyclopedia (CD), 2006.**
75. **Perroti. C., Caraffa N. & Aili. S. (1999).** Se soigner par les plantes, édition Berti ;Page : vii, ix, 1-90.
- 76.**BahorunT .(1997)** Substances Naturelles Actives: La Flore Mauricienne. Une Source D'approvisionnementPotentielle. AMAS.Food and Agricultural Research Council.Réduit.Mauritius.
77. **Scientific Correspondence. (2003)** Broad spectrum antimycotic drug for the treatment of ringworm infection in human beings. 85(1), 30-34.
78. **Svoboda K.P.et Hampson J.B. (1999)** Bioactivity of essential oils of selected temperate aromatic plants: antibacterial. Antioxidant ,antiinflammatory and other related pharmacological activities. Plant Biology Department, SAC Auchincruive, Ayr, Scotland, UK;KA6 5HW.
79. **Narayana K. R; Reddy M. S; Chaluvadi M. R. Krishna D. R. (2001)** bioflavonoids Classification, Pharmacological, Biochemical Effects and Therapeutic Potential. IndianJournal of Pharmacology. 33, 2-16.
- 80.**Pedneault K; Léonhart S; Angers P; Gosselin A; Ramputh A; Arnason J. T. et Dorais M. (2001)** Influence de la Culture Hydroponique de Quelques Plantes Médicinales sur la croissance etla Concentration en Composés Secondaires des Organes Végétale. Université Laval, Qc, Canada. 2q.

- 81. Amjad Hossain M. (2005)** Neem seed oil: Bangladesh. Examples of the Development of Pharmaceutical Products from Medicinal Plants. Bangladesh Council of Scientific and Industrial Research (BCSIR). 10, 59-63.
- 82. Lee K. W; Kim Y. J; Lee H. J. et Lee C. Y. (2003)** Cocoa Has More Phenolic Phytochemicals and Higher Antioxidant Capacity than Teas and Red Wine. *J. Agric. Food Chem.* 51, 7292-7295.
- 83. Cuvelier M-E; Berset C. et Richard H. (1990)** Use of a new test for determining comparative antioxidant activity of BHA, BHT, α - and γ -tocopherols and extracts from rosemary and sage. *Sci. Aliments.* 10, 797-806.
- 84. Cuvelier M-E; Richard H. et Berset C. (1992)** Comparaison of antioxidant activity of some acid phenols: structure-activity relationship. *Biosci. Biotechnol.* 56, 324-325.
- 85. Cuvelier M-E; Richard H. et Berset C. (1996)** Antioxidative activity and phenolic composition of pilot-plant and commercial extracts of sage and rosemary. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 73, 645-652.
- 86. Dastidar S. G; Manna A; Kumar K A; Mazumdar K; Dutta N. K; Chakraborty A. N; Motohashi N. et Shirataki Y. (2004)** studies on the antibacterial potentiality of isoflavones. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 23, 99-102.
- 87. Lyons L. et Nambiar D. (2005)** Un guide pratique des plantes médicinales pour les personnes vivant avec le VIH. CATIE. 60p.
- 88. Lyons L. et Nambiar D. (2005)** Un guide pratique des plantes médicinales pour les personnes vivant avec le VIH. CATIE. 60p.
- 89. Wilson C. L; Solar J. M; El Ghaouth A. et Wisniewski M. E. (1997)** Rapid evaluation of plant extracts and essential oils for antifungal activity against *Botrytis cinerea*. *Plant Dis.* 81, 204-210.
- 90. Porter N. (2001)** Essential oils and their production. *Crop & Food Research.* Number 39.
- 91. Smallfield B. (2001)** Introduction to growing herbs for essential oils, medicinal and culinary purposes. *Crop & Food Research.* Number 45, 4p.
- 92. Delaveau P. (1987)** Les Epices. Histoire, description et usage des différents épices, aromates et condiments. Albin Michel Editeur. 372p.
- 93. Richard H. et Multon J. L. (1992)** Les arômes alimentaires. Tec & Doc, Lavoisier, Paris. 438 p.
- 94. Takeoka G. (1998)** Flavor chemistry of vegetables. In *Flavor chemistry. Thirty years of progress.* Teranishi R. et al. (ED.). Cluwer Academic/Plenum Publishers, New York. 287-304.
- 95. Belitz H. D. et Grosch W. (1999)** Food chemistry. Second edition. Springer-Verlag. Berlin Heidelberg. 992p.
- 96. OMS.** Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2002-2005.
- 97. Marles, R.J and Farnwork, N.R. (1994).** Plants as sources antidiabetic agents. *Econ Med Plant Res*; 6:179-187.

98. Dey Lucey, M.D., Anaja, S., Attele, D.D.S and Chun-Su Yuan, M.D. (2002). Alternative therapy for type 2 diabetes. *Alternative Medicine Review*; 7(1):45-48.
99. Welihinda, J., Karunanayakake, E.H and Sheriff Jayasinghe, K.S. (1986). Effect of Momoricacharantia on glucose tolerance in maturity onset diabetes. *J. Ethnopharmacology*; 17:277-282.
100. Srivastava, Y., Venkatakrishna-Bhatt, H and Verma, Y. (1993). Antidiabetic and adaptogenic properties of Momoricacharantia extract. An experimental and clinical evaluation. *PhytotherRes*; 285-289.
101. Al-Achi, A. (2005). Herbsthateffectblood glucose levels. *Women's Health in Primary Care*; 8:325-330.
102. Milane H. (2004). La quercétine et ses dérivés : molécules à caractère prooxydant ou capteurs de radicaux libres ; études et applications thérapeutiques. Docteur en Sciences de l'Université Louis Pasteur. Domaine : Pharmacochimie, p 268.
103. Ghestem A., Segun E., Paris M., Orecchioni A-M. (2001). Le préparateur en pharmacie : Botanique-Pharmacognosie Phytothérapie - Homéopathie. Lavoisier Tec et Doc, Paris, 273p
104. Marfak A., (2003). Radiolyse Gamma des Flavonoïdes. Etude de Leur Réactivité avec Les Radicaux issus des Alcools : Formation de depsides. Thèse de doctorat. Université de LIMOGES. 187 p
105. Dacosta, E. (2003) Les phytonutriments bioactifs. Yves Dacosta (Ed). Paris, 317p.
106. Bruneton, J. (1999) Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 3ème Edition. Tec & Doc (Ed). Paris, 575p.
107. Marfak, A. (2003) Radiolyse gamma des flavonoïdes. Etude de Leur reactivite avec les radicaux issus des Alcools: formation de depsides. Thèse de doctorat. Limoges.
108. Lhuillier, A. (2007) Contribution a l'étude phytochimique de quatre plantes malgaches : *Agauriasalicifolia* Hook.f ex Oliver, *Agauriapolyphylla* Baker (*Ericaceae*), *Tambourissatrichophylla* Baker (*Monimiaceae*) et *Embeliaconcinna* Baker (*Myrsinaceae*). Thèse de doctorat. Toulouse.
109. Maxwell C. A., Philips D. A. (1990): *Plant Physiology* 93, 1552.
110. Barz W., Welle R., in: H.A. Stafford (Ed.). (1990): *Flavonoid Metabolism*, CRC Press, Boca Raton, FL, USA, p. 139. 360.
111. Middleton E. M., Teramura A. H. (1993): *Plant Physiology* 103 741.
112. Wang C. Y., Huang H. Y., Kuo K.-L., Hsieh Y. Z. (1998): *Journal of Chromatography A* 802 225.
113. Etherington J. R. (1983): *Wetland Ecology*, Edward Arnold Publishers, UK .p. London.
114. Goto T., Kondo T. (1991): *Angewandte Chemie* 30 17.
115. Biggs D. R., Lane G.A. (1978): *Phytochemistry* 17 1683.
116. Rice-Evans C. A., Miller N. J., Paganga G. (1997): *Trends Plant Science* 2.
117. Van d. B. R., Haenen G., van d. B. H., van d. V.W., Bast A. (2000): *The predictive value of antioxidant capacity of structurally related flavonoids using the Trolox equivalent antioxidant capacity (TEAC) assay*. *Food Chemistry* 70 391.
118. Read M. A. (1995): *Flavonoids: naturally occurring anti-inflammatory agents*

Vascular. American Journal of Pathology 147(2), 235-237.

119. Middleton E., Kandaswami C. (1992): *Effects of flavonoids on immune and inflammatory functions*. Biochemical Pharmacology 43, 1167-1179.

120. Matsuda H., Morikawa T., Toguchida I., Harima S., Yoshikawa M. (2002): Chemical and Pharmaceutical Bulletin 50, 972.

121. Hu C. Q., Chen K., Shi Q., Kilkuskie R. E., Cheng Y. C., Lee K. H. (1994): Journal of Natural Products 57 42.

122. Shi R. X., Ong C. N., Shen H. M. (2005): Cancer Research 65 7815.

123. Shi R. X., Ong C. N., Shen H. M. (2004): Oncogene 23 7712.

124. Amaral A. C. F., Kuster R. M., Gonçalves J. L. S. and Wigg M. D. (1999): Fitoterapia 70 293-295.

125. Mori A., Nishiro C. and Tawata S. (1987): Phytochemistry 18 (26), 2231-2234.

126. Nijveldt R. J., van Nood E., van Hoorn D. E. C., Boelens P. G., van Norren K., van Leeuwen P. A. M. (2001): *Flavonoids: a review of probable mechanisms of actions and potential applications*. American Journal of Clinical Nutrition 74 418.

127. Hu. C. Q; Chen. H; Chi. Q, 1994, *Journal of Natural Products*, 57, 42.

128. Ozenda. P, 1983, *Flore du Sahara*, 2nd édition, C.N.R.S, Paris, 432

129. Omar, S. A. S and Bhat, N. R, 2008, Alteration of the *Rhantherium epapposum* plant community in Kuwait and restoration measures, *International Journal of Environmental Studies*, 65: 139-155.

130 .Hellyer. P and Aspinall. S, 2005, *The Emirates: A Natural History*, Trident Press Limited, London.

131 .Vincent. P, 2008, *Saudi Arabia: An Environmental Overview*, Taylor and Francis, London.

132 .Shama. I; Younis and Adam. S. E. I, 2008, Evaluation of Toxicity of *Rhantherium epapposum* in Wistar Rats, *Journal of Pharmacology and Toxicology*, 3(2), 134-140.

133. J Yaghami. M. S and Kolbadipou. S, Flavour and Fragrance Journal. 1987, 2(1), 29-32

134. Chaudhry. P.S, Cabrera. J, Juliani. H.R, Varma. S.D. 1983. Inhibition of human lens aldose reductase by flavonoids, sulindac and indomethacin. *Biochem Pharmacol.* 32: 1995.

135. Ong. K.C, Khoo. H.E. 1997. Biological Effects of Myricetin. *General Pharmacol.* 29: 121-126. 196.

136. Ong. K.C, Khoo. H.E. 2000. Effects of myricetin on glycemia and glycogen metabolism in diabetic rats. *Life Sci.* 67: 1695-1705.

137. Hertog. M.G, Feskens. E.J, Hollman. P.C, Katan. M.B, Kromhout. D.D.

138. FRITSCH R et FRIESEN N. (2002). Allium crop sciences: Evolution, Domestication and Taxonomy. Ed. HD, Pp 15-23.)

139. Le réseau des botanistes francophones. (2000-2009). Base de donnée nomenclaturales de la flore de la France par Benoît Bock. *Tela-botanica, le réseau des botanistes francophones.*)

140. Floriane Settini. (2010). L'ail, une plante aux multiples vertus ?. haute école de santé Genève. 2-4.)

141. Michèle Serre. (2010). Culture. *Saveur du monde.*)

142. **Allen.** (2009). La culture de l'ailJ.
143. **Association des producteurs de plants certifiés d'ail et d'échalote.,2008.**
144. **Janet Bachmann.** (2001). Cultiver l'ail biologique.
145. **Meredith T. J.** (2008). *The complete book of garlic.* London : Timber Press.
146. **Blanc J.-P.** (2002). *Table alimentaire.* Générales First.
147. **Lanzotti V.** (2006). The analysis of onion and garlic, *Journal of Chromatography A*, **1112** : 3-22.
148. **Blancke R .** (2001).Guide des fruits et légumes tropicaux. Ed Eugen Ulmer, Paris, France, p 165
149. **Véronique de saint front.** (2011). L'ail, l'aliment santé. Toulouse.
150. **Zimmermann D.** (2000). Grand Dictionnaire de cuisine. Ed. Phébus. Paris, France. Pp91-92.
151. **Santé Canada.** (2005). *Fichier canadien sur les éléments nutritifs.*
152. **Richard Brand.** (1992). L'ail, une semence à part.
153. **CHUNG L.Y.** (2006). The antioxidant properties of garlic compounds: allyl cysteine, alliin, allicin, and allyl disulfide. *Journal of Medicinal Food*, **9** (2): 205-213.
154. **Chiang Y., Jen L., Su H., Lü C., Sheen L., Liu C.** (2006). Effects of garlic oil and two of its major organosulfur compounds, diallyl disulfide and diallyl trisulfide, on intestinal damage in rats injected with endotoxin. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **213**(1): 46-54.
155. **Fujisawa, H., K. Watanabe, Suma K., Origuchi K., Matsufuji H., Seki T., Ariga T.** (2009). Antibacterial Potential of Garlic-Derived Allicin and Its Cancellation by Sulfhydryl Compounds. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, **73** (9) : 1948-1955.
156. **Harjai, K., Kumar R., Singh S.** (2010). Garlic blocks quorum sensing and attenuates the virulence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Fems Immunology and Medical Microbiology*, **58** (2): 161-168.
157. **Du W.X., Olsen C.W., Avena-Bustillos, R.J., McHugh T.H., Levin C.E., Mandrell R., Friedman M.** (2009). Antibacterial Effects of Allspice, Garlic, and Oregano Essential Oils in Tomato Films Determined by Overlay and Vapor- Phase Methods. *Journal of Food Science*, **74** (7): M390-M397.
158. **Sendl A., Schliack M., Löser R., Stanislaus F., Wagner H.** (1992). Inhibition of cholesterol synthesis in vitro by extracts and isolated compounds prepared from garlic and wild garlic. *Artherosclerosis*, **94** (1) : 79-85.
159. **Matsuura H.** (2001). Saponins in Garlic as Modifiers of the Risk of Cardiovascular Disease. *Journal of Nutrition*, **131** : 1000S-1005S.

- 160. Locong, A. et D. Ruel.** (2003). *Guide des interactions médicaments, nutriments et produits naturels*. Les Presses de l'Université Laval, Québec.
- 161. Andrew Chevallier.** (1997). *Encyclopédie des plantes médicinales, Sélection Reader's Digest*,
- 162. Koch, Heinrich P., Lawson Larry D .** (1996). *Garlic. The Science and Therapeutic Application of Allium sativum L. and Related Species*, Baltimore, Williams and Wilkins.
- 163. Béliveau R, Gingras D.** (2005). *Les aliments contre le cancer*. La prévention et le traitement du cancer par l'alimentation. Éd. du Trécarré, Canada.
- 164. Penelope Ody.,** 1995. *Les plantes médicinales, encyclopédie pratique*, , Sélection Reader's Digest.
- 165. Ananthan, R., Baskar, C and Narmatha Bai, V.** (2003). Antidiabetic effect of *Gymnema montanum* Peaves: effect on lipid peroxidation induced oxidative stress in experimental diabetes. *Pharmacological Research*; **48**:551-556.
- 166. Kaplan, L.A. Glucose. Kaplan A.** (1984). *Clin Chem the C.V Mosby CO*. St Louis. Toronto. *Princeton*; 1032-1036.
- 167. Trinder, P.** (1969). *Ann Clin Biochem*. **6**:24-33.
- 168. Monti L.D., Sandoli E.P., Phan V.C.** (1995). A sensitive and reliable method for assaying true human insulin without interaction with human proinsulin-like molecules. *Acta Diabetol*; 32- 57.
- 169. Naito, H.K.** Cholesterol. Kaplan A. (1984). *Clin Chem the C.V Mosby CO*. St Louis. Toronto. *Princeton*; 1194-11206 and 437.
- 170. Meiattini, F.** (1978). The 4-hydroxybenzoate / 4- aminophanazone chromogenic System. *Clin chem*; **24(12)**:2161-2165.
- 171. Buccolo, G.** (1973). Quantitative determination of serum triglycerides by use of enzymes. *Clin Chem*; **19(5)**:476-482.
- 172. Fossati, P.** (1982). *Clin Chem*. **28(10)**:2077-2080.
- 173. Murray, R.L.** Aspartate aminotransferase. Kaplan, A. (1984). *Clin Chem the C.V*. 1112-116.
- 174. Reitman, S and Frankel, S.J.** (1957). *Clin Path*. 28-56.
- 175. Houlot, R.** (1984). Techniques d'histopathologie et de cytopathologie. *Ed Maloine*; 19-21 and 225-227.
- 176. Kaplan, L.A.** Lipids. (1984). *Clin Chem*. 918-919.
- 177. Collet, M.J.** (1965). Dosage des lipides sériques par la méthode sulfo-phospho- vanillique (1) de E. Chabrol et R. Charonnat. *Académie nationale de médecine*; **149**:331-338.
- 178. Kaplan, A.** Urea. (1984). *Clin Chem the C.V*. 1257-1260 , 437 and 418.

179. Bourin, M et Jolliet, P. (1999). Pharmacologie générale et pratique. *Ed ellipse, Paris*. 142p.
180. Anderson, H.R and Stitt, A.W. (1993). Induction of alloxan / streptozotocin diabetes in dogs: a revised experimental technique. *Lab Anim*; **27**:281-285.
181. Hincu, M., Pantea, S., Anca, M., Coman, E.M et Mehedinti, T. (2006). L'effet de l'alloxane sur l'histologie du tissu pancréatique. *Fascicula XVII, Anul V*.
- 182.- Liu, Z., Li, J., Zeng, Z., Liu, M and Wang, M. (2007). The antidiabetic effects of Cysteinyl Metformin, a newly synthesized agent, in alloxan- and streptozocin-induced diabetic rats. *Chemico-Biological Interactions*.
183. Chaudhry, J., Ghosh, N.N., Roy, K and Chandra, R. (2007). Antihyperglycemic effect of a new thiazolidinedione analogue and its role in ameliorating oxidative stress in alloxan-induced diabetic rats. *Life Sciences*; **80**:1135-1142.
184. Gokce, G and Haznedaroglu, M Z. (2008). Evaluation of antidiabetic, antioxidant and vasoprotective effects of *Posidonia oceanica* extract. *Journal of Ethnopharmacology*; **115**: 122–130.
185. Rajkumar, L and Govindarajulu, P. (1991). Increased degradation of dermal collagen in diabetic rats. *Indian J Exp Biol*; **29**:1081-3.
186. Solomon, G., Raosaheb, K.K and Najma, Z.B. (1999). *Indian J Exp Biol*; **37**:200 –202.
187. Sheeja, C and August, K.T. (1995). *Indian J Exp Biol*; **33**:608 –611.
188. Eidi, A., Eidi, M and Esmali, E. (2005). Antidiabetic effect of garlic (*Allium sativum*) in normal and streptozotocin-induced diabetic rats.
189. El-Demerdash, F.M., Yousef, M.I and Abou El-Naga, N.I. (2004). Biochemical study on the hypoglycaemic effects of onion and garlic in alloxan- induced diabetic rats.
190. Augusti, K.T and Sheela, C.G. (1996). Antiperoxide effect of S-allyl cysteine sulfoxide, an insulin secretagogue, in diabetic rats. *Experientia*; **52**:115–120.
191. Kumar, G.R and Reddy, K.P. (1999). Reduced nociceptive responses in mice with alloxan induced hyperglycemia after garlic (*Allium sativum*) treatment. *Indian Journal of Experimental Biology*; **37**:662-666.
192. Jain, R.C and Vyas, C.R. (1975). Garlic in alloxan-induced diabetic rabbits. *American Journal of Clinical Nutrition*; **28**:684–685.
193. Chang, M.L.W and Johnson, M.A. (1980). Effect of garlic on carbohydrate metabolism and lipid synthesis in rats. *J. Nutr*; **110**:931–936.
194. Mathew, P.T and Augusti, K.T. (1973). Studies on the effect of allicin (diallyl disulphide-oxide) on alloxan diabetes: part I-hypoglycaemic action and enhancement of serum insulin effect and glycogen synthesis. *Indian J. Biochem. Biophys*; **10**:209–212
195. Sheela, C.G and Augusti, K.T. (1992). Antidiabetic effects of S-allyl cysteine sulphoxide isolated from garlic *Allium sativum* Linn. *Indian J. Exp. Biol*; **30**:523–526.

- 196. Modak, M., Dixit, P., Londhe, J., Ghaskadbi, S and Devasagayam, T.P.A. (2007).** Indian herbs and herbal drugs used for the treatment of diabetes. *J. Clin. Biochem. Nutr*; **40**: 163–173.
- 197. 155- Carson, J.F. (1987).**Chemistry and biological properties of onion and garlic. *Food Rev. Internat*; **3**: 71–103.
- 198. Thomson, M., Al-Qattan, K.K., Bordia, T and Muslim, A. (2006).**Supplement: Significance of garlic and its constituents in cancer and cardiovascular disease. Including garlic in the diet may help lower blood glucose, cholesterol, and triglycerides. *J. Nutr.***136**:800S-802S.
- 199. Lanzotti, V. (2006).**The analysis of onion and garlic. *J. Chromatogr. A*; **1112(1-2)**:3-22.
- 200. Mathew, B.C., Daniel, R.S and Augusti, K.T. (1996).**Hypolipidemic effect of garlic protein substituted for casein in diet of rats compared to those of garlic oil. *Indian J Exp Biol*; **34**:337-40.
- 201. Yeh, Y.Y and Yeh, S.M. (1994).**Garlic reduces plasma lipids by inhibiting hepatic cholesterol and triacylglycerol synthesis. *Lipids*; **29**:189-93.
- 202. Gebhardt, R and Beck, H. (1996).**Differential inhibitory effects of garlic-derived organosulfur compounds on cholesterol biosynthesis in primary rat hepatocyte cultures. *Lipids*; **31**:1269-76.
- 203. Ohaeri, O.C. (2001).**Effect of garlic oil on the levels of various enzymes in the serum and tissue of streptozotocin diabetic rats. *Bioscience and Reproduction*; **21**:19-24.
- 204. Banerjee, S.K., Dinda, A.K., Manchanda, S.C and Maulik, S.K. (2002).**Chronic garlic administration protects heart against oxidative stress induced by ischemic reperfusion injury. *BMC. Phamacol*; **2**: 2-16 .

Noms et prénoms : <i>NASRAOUI Hizia</i> <i>AGHOGALI Widad</i> <i>REBIAI Mohamed</i>	Date de soutenance : 08/06/2015
Master Académique en : Biochimie Appliquée	
<p style="text-align: center;">Titre</p> <p style="text-align: center;">Etude de l'effet antidiabétique d'une espèce locale d'<i>Allium sativum</i> chez le rat Wistar (Aspects biochimique et histologique)</p>	
<p style="text-align: center;">Résumé</p> <p>L'objectif de cette étude est l'investigation phytochimique et la recherche de l'effet antidiabétique d'une espèce locale d'<i>Allium sativum</i> de la région Bouhmama (Khenchela) chez le rat mâle Wistar adulte en suivant le gain du poids corporel, l'évolution des paramètres biochimiques ainsi que l'étude de l'histologie du pancréas. Il s'agit d'une étude expérimentale menée au laboratoire sur 25 rats répartis en cinq lots de cinq rats chacun dont 4 lots sont rendus diabétiques par l'injection intrapéritonéale de 150 mg/kg d'alloxane. L'extrait méthanolique d'ail est administré chaque jour par voie orale à deux concentrations 250 mg et 500 mg/kg du poids corporel, un lot est traité par la glibenclamide comme étant un médicament de référence à raison de 2.5mg/Kg(P.C) et les rats recevant de l'eau physiologique sont utilisés comme témoins et diabétiques non traités. Après trois semaines de traitement, les rats sont sacrifiés et les différents paramètres sont déterminés.</p> <p>A partir de l'analyse des résultats, la CCM de l'extrait méthanolique a dévoilé que cette espèce est très riche en flavonoïdes surtout de type flavones et flavonols.</p> <p>Parallèlement on a observé que les rats diabétiques non traités ont subi une chute du poids corporel significative. L'injection de l'alloxane a provoqué également une perturbation très claire du métabolisme glucidique et lipidique traduisant par une hyperglycémie, une hypo-insulinémie, une hypercholestérolémie, et une augmentation hautement significative de la teneur plasmatique en triglycérides. Cependant, les activités des transaminases (TGO, TGP) ont été augmentées et l'histologie du pancréas a montré une nécrose au niveau des îlots de Langerhans conduisant à leur disparition totale.</p> <p>Par ailleurs, le traitement des rats diabétiques par l'extrait d'ail a montré un effet antihyperglycémiant dose-dépendant en améliorant tous les paramètres biochimiques et surtout une activité cytoprotectrice vis-à-vis le pancréas en préservant la capacité de la sécrétion d'insuline.</p> <p>En conclusion; l'extrait d'<i>Allium sativum</i> est doué d'une activité antidiabétique et remarquable. De ce fait il peut constituer une ressource naturelle pour les futures études sur le diabète sucré et ses complications.</p>	
<p>Mots-clés: <i>Allium sativum</i>, Diabète, Pancréas, Paramètres biochimiques, Rat.</p>	