

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى - جيجل

Université Mohammed Seddik Ben Yahia – Jijel

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département: Biologie Moléculaire et
Cellulaire



كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الجزيئية والخلوية

Mémoire de fin de cycle

En vue de l'obtention du diplôme : Master Académique en Biologie

Option : Biochimie

Thème

Evaluation de l'activité antidiabétique et inhibitrice de l'alpha amylase pancréatique et de la xanthine oxydase de la plante *Fraxinus Angustifolia* de la région de Béjaia

Membres de Jury

Présidente: Dr LAHOUEL Asma
Examinatrice: M^{me} CHARBAL Asma
Encadreur : M^{me} Medjahed Zineb

Présenté par :

MEKHALFA Saliha
ASSALA Fahima

Année Universitaire : 2017-2018

Numéro d'ordre :

REMERCIEMENTS

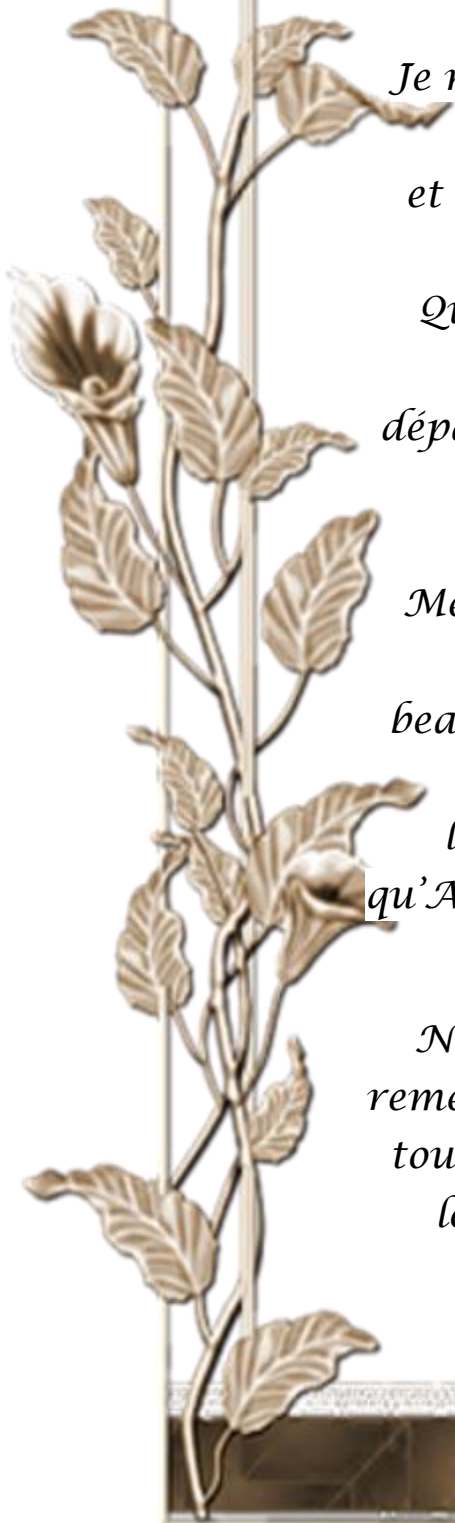
*Je tiens à d'abord à remercier Allah le tout
miséricordieux de
m'avoir donné la patience, le courage et la
volonté qui m'ont permis
d'accomplir ce travail de recherche.*

*Je remercie mon encadreur Mme Medjahed
zineb pour sa disponibilité
et son aide précieuse qu'elle m'a prodiguée
tout au long de l'année.*

*Qu'il me soit permis de remercier tous les
enseignants du
département de Biochimie qui ont assuré ma
formation pendant les
cinq ans de mon cursus.*

*Mes remerciements les plus tendres vont à
mes parents qui m'ont
beaucoup aidé et soutenu pendant toutes les
années de mes études je
leur exprime toute ma reconnaissance
qu'Allah le tout puissant vous récompense par
le prix de son vaste paradis.*

*Nos sentiments de reconnaissances et nos
remerciements vont également à l'encontre de
toute personne qui a participé de près ou de
loin, directement ou indirectement à la
réalisation de ce travail.*





Dédicaces

*Avec tout l'amour éternel et avec
l'intensité de mes
sentiments je dédie ce mémoire à ma chère
et tendre mère,
que Dieu la garde et la protège.
À l'âme de mon père, j'espère qu'il repose en
paix.*

*À mes sœurs, mes frères, mon Fiancé et
toute personne qui m'aime*

Fahima

Dédicaces

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder une bonne santé et une longue vie pleine de joie et de bonheur, à toi mon père.

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; maman que j'adore.

Aux personnes dont j'ai bien aimé la présence dans ce jour, à tous mes frères et mes sœurs, mes nièces, mes neveux et toute la famille Mekhalfa.

Je dédie ce travail dont le grand plaisir leurs revient en premier lieu pour

leurs conseils, aides, et encouragements :

Aux personnes qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés, et qui m'ont accompagnaient durant mon chemin d'études supérieures, mes aimables amis et collègues d'étude.

A mon encadreur Mme. Medjahed Zineb

A mon binôme Fahima

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.

Salîha

Table de matière

Introduction	1
--------------------	---

Partie I : Synthèse bibliographique

Chapitre I : Diabète sucré

I. Diabète	3
I.1. Généralités	3
I.2. Pancréas	3
I.3. Insuline	4
I.3.1. Biosynthèse de l'insuline	4
I.3.2. Mode d'action de l'insuline	5
I.3.3. Classification de diabète	5
I.3.3.1. Diabète de type 1	7
A. Généralités	7
B. Epidémiologie	7
C. Causes	8
C.1 Facteurs génétiques	8
C.2 Facteurs environnementaux	8
D. Traitement	9
I.3.3.2. Diabète de type 2	10
A. Généralités	10
B. Epidémiologie	10
C. Causes	11
C.1 Facteurs génétiques	11
C.2 Facteurs environnementaux	11
D. Traitement	12

Chapitre II : *Fraxinus angustifolia*

II.1. Généralités	13
II.2. Habitat	13
II.3. Classification	14
II.4. Composition chimique	14
II.4.1. Coumarines	14
II.4.2. Sécoiridoïdes	15

II.4.3. Lignines	15
II.4.4. Flavonoïdes	16
II.4.5. Tannins	16
II.5. Propriétés Pharmacologique et usage traditionnel.....	17
II.5.1. Activité diurétique	17
II.5.2. Activité antiviral	17
II.5.3. Activité anti-inflammatoire.....	17
II.5.4. Activité Antimicrobienne	17
II.5.5. Activité antioxydant.....	17
II.5.6. Inhibition de l'activité enzymatique	18
II.5.7. Propriétés de régénération de la peau	18
II.6. Plantes antidiabétiques	18
II.7. Mode d'action des plantes anti diabétique	19
II.8. Exemples des plantes antidiabétiques	19

Partie pratique : Matériel et Méthodes

III.1 Récolte du matériel végétal	23
III.1.2. Séchage, broyage et tamisage	23
III.1.3. Extraction	23
III.2. Analyse quantitative des composés phénoliques.....	24
III.2.1. Détermination de la teneur en Phénols Totaux.....	24
III.2.1.1. Principe	24
III.2.1.2. Mode opératoire	24
III.2.2. Détermination de la teneur en flavonoïdes	24
III.2.2.1. Principe	24
III.2.2.2. Mode opératoire.....	25
III.2.3. Détermination de la teneur en tannins	25
III.2.3.1. Principe.....	25
III.3. Teste d'inhibition de l'activité de la xanthine oxydase.....	26
III.3.1. Principe	26
III.3.2. Mode opératoire.....	26
III.4. Activité anti diabétique	26
III.4.1. Activité anti diabétique <i>In vitro</i>	26
A. Test d'inhibition de l' α -amylase pancréatique	26

A.1.Principe	26
A.2. Mode opératoire	27
III.4.2. Activité anti diabétique <i>In vivo</i>	27
A. Induction du diabète par la streptozotocine (STZ)	27
B. Traitement des souris	28
C. Mesure de la glycémie	29
D. Collecte du sang.....	29
E. Analyse des Paramètres biochimiques	29
E.1. Mesure de la glycémie	29
➤ Principe (QCA).....	29
E.2. Mesure de cholestérol	30
➤ Principe (Biomaghreb)	30
E.3. Mesure de Triglycérides	31
➤ Principe	31
E.4. Dosage de la créatinine (QCA) « Méthode de jaffé modifier	32
➤ Principe.....	32
IV Résultats et discussion	33
IV.1. Détermination du taux d'humidité	33
IV.2. Rendement d'extraction	33
IV.3. Etude ethnobotanique	34
IV.3.1. Parties utilisées	34
IV.3.2. Remèdes recensés.....	34
IV.4. Analyse phytochimique	35
IV.4.1. Dosage des poly phénols totaux.....	35
IV.4.2. Dosage des flavonoïdes	36
IV.4.3. Dosage des tanins	36
IV.5. Inhibition de l'activité de la Xanthine oxydase	37
IV.6. Activité antidiabétique	39
IV.6.1. Activité antidiabétique <i>In vitro</i> par l'inhibition de l'activité de l'alpha amylase	39
IV 6.2. Activité antidiabétique <i>In vivo</i> par l'induction de diabète par la SZT	40
IV.6.2.1.le poids des souris	40
IV.6.2.2. Taux du glucose	41
IV.6.2.3. Dosage des paramètres sanguins	43
A. Cholestérol et triglycérides	43

B. Créatinine.....	44
Conclusion	45

Liste des abréviations

ADA : Américane Diabète Association

AG : acide gras.

CDC : Centres for Disease Control and Prévention.

CHOL : cholestérol

Créa : créatinine

DT1 : diabète type1

DT2 : diabète type2

EEE: extrait éthanoliques d'écorce.

EEF : extrait éthanoliques des feuilles.

FID : la Fédération Internationale du Diabète.

GLUT : transporteur de glucose.

HbA1c : Hémoglobine A1 glyquée.

HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale.

HLA : Human Leucocyte Antigen

IC50 : Concentration inhibitrice à 50 %.

IXO : Inhibiteur de la Xanthine Oxydase.

NDV : le virus de la maladie de Newcastle .

NS : non significatif.

OMS : organisation mondiale de la santé

PH : potentiel d'Hydrogène

SAB : le sérum albumine bovine

SEM : Erreur Standard de la Moyenne

STZ : streptozotocine.

TG : triglycéride

XO : Xanthine Oxydase.

Liste des figures

Figure 1 : Représentation schématique des différents types de cellules au sein des îlots de Langerhans	3
Figure 2 : Structure de l'insuline	4
Figure 3 Synthèse d'insuline et transport intracellulaire	5
Figure 4 : développement de diabète de type I	7
Figure 5 : Physiopathologie de diabète de type 1	9
Figure 6 : Physiopathologie de diabète type2	11
Figure 7 : Photographies de l'arbre des feuilles et l'écorce de <i>Fraxinus angustifolia</i>	13
Figure 8 : Structure chimique de la curcumine	15
Figure 9 : Structure de sécoiridoïdes	15
Figure 10 : Structure de base des lignins	15
Figure 11 : Structure chimique d'un flavonoïde	16
Figure 12 : Structure chimique (a) d'un tanin condensé pro anthocyanidine et (b) d'un Gallotanin (1, 2, 3-tri-O-galloyl- β -D-glucose	16
Figure 13 : Principe de la réduction du réactif de Folin-Ciocalteu	24
Figure 14 : Mécanisme de réaction du chlorure d'aluminium avec les flavonoïdes	25
Figure 15 : Processus enzymatique catalysé par la xanthine oxydase	26
Figure 16 : Structure de la streptozotocine	28
Figure 17 : Parties utilisé par les questionnaire	34
Figure 18 : les partie de la plante utilisé par les les questionnaire	35
Figure 19 : Pourcentage d'inhibition de la Xanthine oxydase par l'extrait éthanolique des feuilles et d'écorces de <i>Fraxinus angustifolia</i>	37
Figure 20 : pourcentage D'inhibition de l'alpha amylase par l'extrait éthanolique des feuilles et d'écorces de <i>Fraxinus angustifolia</i>	39
Figure 21 : poids des souris avant le traitement	40
Figure 22 : Le taux de réduction de la glycémie après 1h de traitement	41
Figure 23 : Le taux de réduction de la glycémie après 2h de traitement.	42
Figure 24 . Le poids des souris après le traitement	43

Liste des tableaux

Tableaux	Titre	Page
Tableau 1	Différents types de diabète sucré6
Tableau 2	Plantes antidiabétiques et leur mécanisme d'action19
Tableau 3	Préparation des solutions28
Tableau 4	Traitement des souris29
Tableau 5	Rendements d'extraction pour les deux parties de la plante33
Tableau 6	Evaluation du contenu en polyphénols Totaux dans divers organe (les feuilles et l'écorce)36
Tableau 7	Evaluation du contenu en Flavonoïde Totaux dans divers organe (les feuilles et les écorces)36
Tableau 8	Evaluation du contenu en Tannins dans divers organe (les feuilles et les écorces)37
Tableau 9	Le pouvoir d'inhibition de xanthine oxydase38
Tableau 10	Le pouvoir d'inhibition de l'alpha amylase40
Tableau 11	Les valeurs de la glycémie après 2jour de traitement42
Tableau 12	Les valeurs des différent paramètre biochimique43

Introduction

Introduction

Le diabète est présent dans tous les pays, sans programmes efficaces de prévention et de gestion, le fardeau de cette maladie ne cessera d'augmenter à travers le monde. L'organisation mondiale de la santé (L'OMS), prévoit une croissance mondiale de la prévalence du diabète, qui devrait atteindre 300 millions de malades en 2025. Cette évolution est plus nette dans les pays en développement, et particulièrement en Afrique subsaharienne (Gning *et al.*, 2007).

En 1979, l'OMS a défini le diabète sucré comme un état d'hyperglycémie chronique résultant de nombreux facteurs, qu'ils soient environnementaux ou génétiques, qui agissent le plus souvent ensemble (Grimaldi, 2005), cette hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de la sécrétion de l'insuline ou de l'action de l'insuline ou de ces deux anomalies associée (Drouin *et al.*, 1999).

Les étiologies de diabète sont multiples et complexe. Les différents types de diabète se manifestent tous cliniquement par une hyperglycémie, mais vont différer dans leurs manifestations aiguës ou chroniques, par leur sévérité et leur âge d'apparition. Ils ont été classés récemment en quatre grands groupes, dont les deux principaux sont les diabètes de type 1 et de type 2 (Drouin *et al.*, 1999).

Le traitement de cette maladie constitue une des plus grandes préoccupations scientifiques à travers le monde. Ceci est en vue de trouver de nouvelles solutions pour prévenir, voire ralentir la survenue des complications organiques et métaboliques résultantes de l'hyperglycémie chronique. Le traitement de référence du diabète de type 1 est l'insulinothérapie, qui reste indispensable au maintien de la glycémie dans les valeurs normales (Dorchy, 1996). Le traitement actuels du diabète de type 2 vise à soigner et non à guérir la maladie. Il repose d'une part sur l'amélioration de la sensibilité à l'action de l'insuline par l'action physique régulière; les mesures diététiques et les médicaments insulino sensibilisateurs ; d'autre part ; sur l'amélioration de la sécrétion d'insuline par les médicaments insulino sécréteurs. De plus le traitement peut comprendre une adjonction d'insuline.

Depuis des milliers d'années, l'homme utilise les plantes trouvées dans la nature, pour traiter et soigner des maladies ; dont le diabète sucré. L'utilisation des plantes en phytothérapie est très ancienne et connaît actuellement une région d'intérêt auprès du public, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), environ 65-80% de la population mondiale à recours au médecine traditionnelle pour satisfaire ses besoins en soins de santé primaire, en raison de la pauvreté et du manque d'accès à la médecine moderne ; Ces plantes médicinales renferment de nombreux principes actifs où certains sont issus du métabolisme

Introduction

secondaire. Les plantes produisent déjà 70% de nos médicaments, déjà environ 170 000 molécules bioactives ont été identifiées à partir de plantes (**Leduc, 2006 ; Harbilas, 2009**).

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'activité antidiabétique de *Fraxinus angustifolia*, une plante citée dans les études ethno pharmacologiques pour le traitement du diabète sucré, mais peu de travaux ont été réalisés pour bien cerner cette activité thérapeutique. Pour cela, cette étude a pour objectif la confirmation de l'utilisation traditionnel de cette plante et pour mieux comprendre le mécanisme d'action de cette plante pour le traitement de diabète.

Notre travail est divisé ainsi, on a commencé par une extraction des composés phénoliques par la méthode de Chiang et ses collaborateurs, (1994). L'extraction est suivie par l'évaluation de la teneur de ses composés phénoliques par plusieurs méthodes. Par la suite on a mené une étude ethnopharmacologique, pour bien orienter notre partie pratique et déceler les différentes utilisations de *Fraxinus angustifolia*, et comme résultat de l'étude, l'utilisation de la plante contre la maladie de la goutte, nous a menée à évaluer l'effet des extrait de notre plante contre l'activité de la xanthine oxydase

Finalement pour atteindre l'objectif de cette étude on a évalué l'activité antidiabétique par deux tests *in vitro* par l'inhibition de l'alpha amylase et *in vivo* chez des souris diabétiques, dont le diabète est induit par la Streptozotocine, et l'étude des paramètres biochimique liés au diabète (glycémie ; cholestérol ; triglycéride et la créatinine).

Synthèse
Bibliographique

Chapitre I

Diabète

I. Diabète

I.1. Généralités

Le diabète est une maladie chronique caractérisée par une mauvaise régulation ou un mauvais contrôle de la glycémie dans le sang. Lors d'une anomalie dans le métabolisme, le patient est exposé à une hyperglycémie qui peut conduire à des complications micro- et macro-vasculaires impliquant neuropathie, rétinopathie, néphropathies et maladies cardiovasculaires (Fowler, 2008).

Le diabète sucré est un type de maladies métaboliques caractérisé par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de la sécrétion de l'insuline ou de l'action de l'insuline ou de ces deux anomalies associées (Drouin et al., 1999).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini le diabète comme étant le taux de la glycémie plasmatique veineuse mesuré à jeun soit $>1,26$ g/l (7,0 mmol/l) à 2 reprises ou mesuré 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose (test d'hyperglycémie provoquée par voie orale [HGPO]) soit $> 2,00$ g/l (11,1 mmol/l) à 2 reprises ou encore le taux de la glycémie mesuré à n'importe quel moment de la journée soit $> 2,00$ g/l (11,1 mmol/l) seulement si elle s'associe à des symptômes du diabète (polyurie, polydipsie et perte de poids inexplicée) (Fox et al., 2006).

I.2. Pancréas

Le pancréas est une glande à la fois exocrine et endocrine. Le pancréas endocrine est constitué par les cellules des îlots de Langerhans dont chaque îlot comprend quatre types de cellules (Figure 1) (les cellules alpha secrètent le glucagon - les cellules bêta secrètent l'insuline - les cellules delta secrètent la somatostatine - les cellules PP secrètent le polypeptide pancréatique (Tortora et Grabowski, 2000).

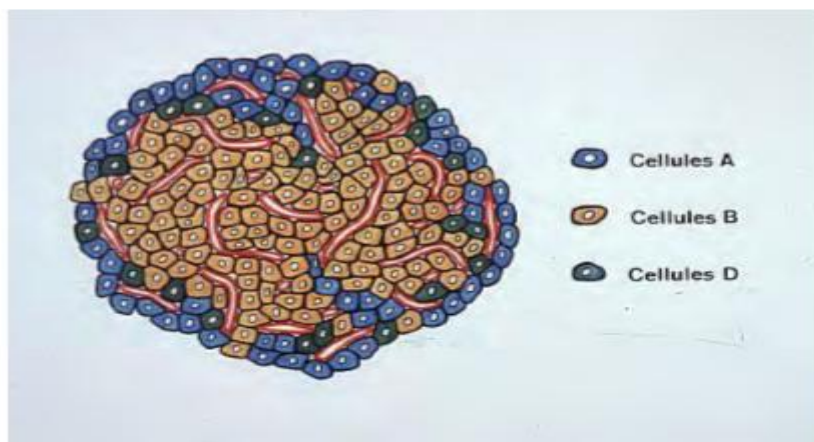


Figure 1 : Représentation schématique des différents types de cellules au sein des îlots de Langerhans (Concannon et al., 2009)

I.3. Insuline

L'insuline est une hormone polypeptidique formée de deux chaînes de 21 et 30 acides aminés, reliées par deux ponts disulfure, (**Figure2**) Cette hormone indispensable à la vie et aux grands équilibres métaboliques Elle est sécrétée par les cellules β des îlots pancréatiques du pancréas et exerce un effet normo glycémiant (**Magnan et al., 2005**).

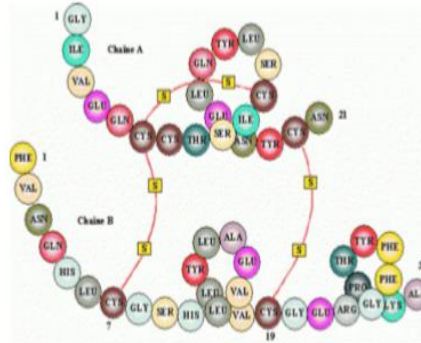


Figure 02 : Structure de l'insuline (Anger, 1955)

I.3.1. Biosynthèse de l'insuline

L'insuline est produite par les cellules des îlots de Langerhans du pancréas endocrine, (**Figure 3**), la biosynthèse de cette hormone passe par plusieurs étapes. Au sein de la cellule, la pro-insuline, précurseur de l'insuline, est formée par réarrangement de la séquence en acides aminés de la pré-pro-insuline. La pro-insuline est ensuite transloquée dans les granules de sécrétion, au niveau de l'appareil de Golgi. Le clivage protéolytique de la pro-insuline, par des proconvertases, aboutit ensuite à une molécule d'insuline de 51 acides aminés, constituée de deux chaînes A et B, et au peptide C, constitué de 31 acides aminés, peptide de connexion n'ayant, pas d'activité biologique connue. (**Magnan et al.,2005 ;Mosbah et Andreelli, 2012**)

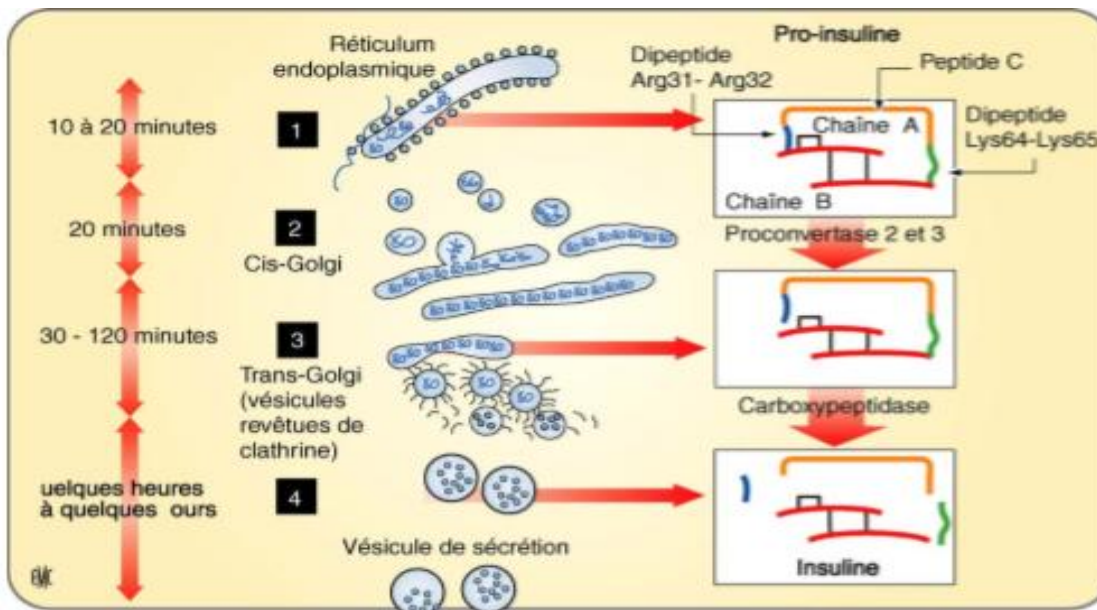


Figure 3 : Synthèse d'insuline et transport intracellulaire (Magnan et al., 2005)

I.3.2. Mode d'action de l'insuline

L'insuline agit sur les tissus cibles, en se fixant sur des récepteurs membranaires spécifiques appartenant à la classe des tyrosines kinases. La fixation de l'insuline change la conformation de la sous unité réceptrice RTK et active sa tyrosine aboutissant à l'autophosphorylation du récepteur et à l'adhésion des molécules intracellulaires. Ces molécules activent une série de processus en cascade au niveau intracellulaire de réaction de phosphorylation et de déphosphorylation entraînant l'effet biologique (stimulation du transport de glucose, effets mitogènes... etc.). L'insuline stimule le transport du glucose par l'intermédiaire des transporteurs du glucose. Parmi les différentes formes de transporteurs identifiées (Glut 1 à Glut 6), seul le Glut 4 présent principalement dans les tissus adipeux et musculaires, voit son activité et sa synthèse accrues par l'effet de l'insuline (Saltiel et Kahn, 2001; Karp et al., 2004).

I.3.3. Classification de diabète

Le diabète sucré regroupe divers troubles métaboliques dont la caractéristique principale est une hyperglycémie. Dès 1997, la Société Américaine de Diabétologie (ADA) a publié ses recommandations relatives à un nouveau schéma de classification pour le diabète (Sizonenko et al., 1996)

On distingue, selon la classification de l'OMS (**Tableau1**)

- **le diabète de type 1** qui est une production insuffisante d'insuline et qui est traitée par une administration quotidienne de celle-ci et dont les symptômes (polyurie, polydipsie, faim constante, perte de poids et fatigue) peuvent apparaître brutalement.
- **le diabète de type 2** qui résulte d'une mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme.
- **Diabètes secondaires** : Peu fréquents, comprennent : les affections génétiques, les infections, les affections du pancréas exocrine, endocrinopathies, causes médicamenteuses (Dehayem, 2011).
- **Le diabète gestationnel** : Un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse. Il touche 4 à 7 % des femmes enceintes, il disparaît après l'accouchement (Vambergue et al., 2002).

Tableau 1 : Différents types de diabète sucré (Drouin et al., 1999)

Stade clinique Type	Glycémie normale Régulation normale du glucose	Hyperglycémie				Distri-bution (%)
		Prédiabète Altération de la tolérance au glucose Ou altération de la glycémie à jeun	Diabète sucré			
			Besoin en insuline non exprimé	Insuline pour contrôle	Besoin en insuline exigé pour la survie	
Type 1 (<i>autoimmune ou idiopathique</i>)	—	—	—	→	→→	5
Type 2 (<i>insulinorésistance et/ou défaut de sécrétion insuline</i>)	—	—	—	→		90*
Autres types spécifiques	—	—	—	→		2,5
Diabète gestationnelles	—	—	—	→		2,5

I.3.3.1. Diabète de type 1

A. Généralités

Le diabète de type 1 ou diabète insulino-dépendant = diabète juvénile = diabète maigre. Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune caractérisée par la destruction des cellules β langerhansiennes. Le diabète se déclare quand plus de 80% des cellules beta du pancréas (îlots de Langerhans), responsables de la sécrétion d'insuline, sont détruites. L'association américaine des diabétiques, classe le diabète de type 1 en deux catégories. Le type 1A résultant d'une attaque auto-immune des îlots de Langerhans, et le type 1B d'origine idiopathique. La physiopathologie de cette maladie est complexe et multifactorielle. (Sizonenko et Griscelli, 1996). Dans sa phase initiale, qui est infraclinique, les lymphocytes T et d'autres cellules inflammatoires envahissent les îlots et les détruisent ; la maladie devient cliniquement évidente avec l'hyperglycémie pathologique (la cétose et des complications à long terme) de l'incapacité de maintenir l'homéostasie du glucose. (George, 2004). La maladie se présente en 3 phases (Figure 4) (Nouet et Coutant, 2005).

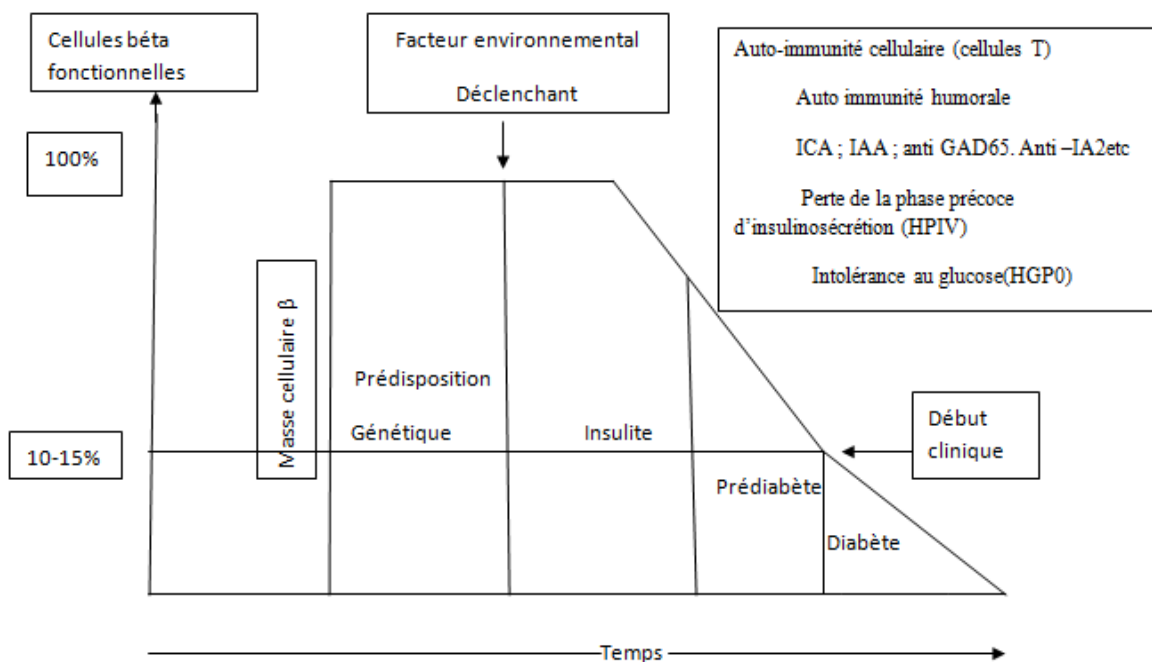


Figure 4 : Développement de diabète de type I (Bouhours et al., 2005)

B. Épidémiologie

Le diabète de type 1 représente environ 10 % de la population diabétique, d'où son appellation ancienne de «diabète juvénile». Au-delà de 18 ans le diabète de type 1 représentait plus de 5,6 % des cas de diabète traité pharmacologiquement en 2007 en métropole (Grimaldi,

2009). Le nombre d'enfants touchés par le diabète dans le monde connaît depuis quelques années, une hausse spectaculaire. Chaque jour dans le monde, 200 enfants développent le diabète de type 1. En Algérie, la prévalence du diabète de type 1 est estimée à 6,63 %. Selon les registres nationaux du DT1, ce chiffre varie d'un pays à l'autre, elle était de 26/100000 et de 22,8/100000 enfants à Oran et à Alger, respectivement. Au niveau de la région de Tlemcen, une prévalence du DT1 était estimée à 3,7 % (**Zaoui et al., 2007**)

En Europe, les taux d'incidence avaient été mesurés au sein d'un réseau de registres et sont apparus très disparates à travers le continent, variant d'un facteur de un à huit. Les taux les plus bas se situaient en Roumanie et en Grèce, les plus élevés en Finlande (dernier taux connu est de 60/100.000 en 2006) et en Sardaigne. L'augmentation des taux a été de 3,2 % par an au cours des années 1990. En France, l'incidence du diabète de type 1 de l'enfant a été mesurée de 1988 à 1997 dans un registre portant sur 15 % de la population française de moins de 20 ans (**Fontbonne, 2007**). Sa prévalence en France en 2009 est de 0,25 %, soit 160 000 sujet et son incidence chez les moins de 15 ans est de 13,5 nouveaux cas pour 100 000 habitants et pour une année. Elle est en augmentation régulière depuis 20 ans (+ 3,7 % par an).

C. Causes

C.1. Facteurs génétiques

Plus de 20 régions différentes du génome humain représentent une certaine liaison avec le diabète de type 1 telles que la région codant pour le HLA sur le chromosome 6p21 et la région codant pour le gène de l'insuline sur le chromosome 11p 15 (**Concannon et al., 2009 ; Arfa et al., 2011**).

C.2. Facteurs environnementaux

Il existe certaines substances chimiques capables de détruire les cellules β , l'alloxane, la streptozotocine, la pentamidine et le pyrinuron (raticide), qui présentent une toxicité directe sur les cellules, et de ce fait ont été suspectés de jouer un rôle dans le déclenchement du mécanisme auto-immun, mais sans aucune preuve tangible (**Raverot, 2003**). L'introduction précoce de protéines de lait de vache, chez des enfants génétiquement prédisposés au diabète de type 1, pourrait constituer un facteur de risque. De même, l'introduction précoce de céréales dans l'alimentation de l'enfant de moins de 4 mois, semblerait être un facteur de risque supplémentaire. (**levy-Marchal et al., 2007 ; Knip et al., 2010**). Les modèles animaux ont montré que les virus pouvaient déclencher le diabète par deux mécanismes : un effet direct sur la destruction des cellules β et/ou l'activation du système immunitaire (rota virus, myxovirusparoditis, rubivirus) (**Figure 5**)

(Coppieters *et al.*, 2012). Le stress peut avancer le développement du diabète de type 1 en stimulant la sécrétion d'hormones hyperglycémiantes, et en modulant l'activité immunologique. (Friedman *et al.*, 2006 ; Vialettes *et al.*, 2006) ;

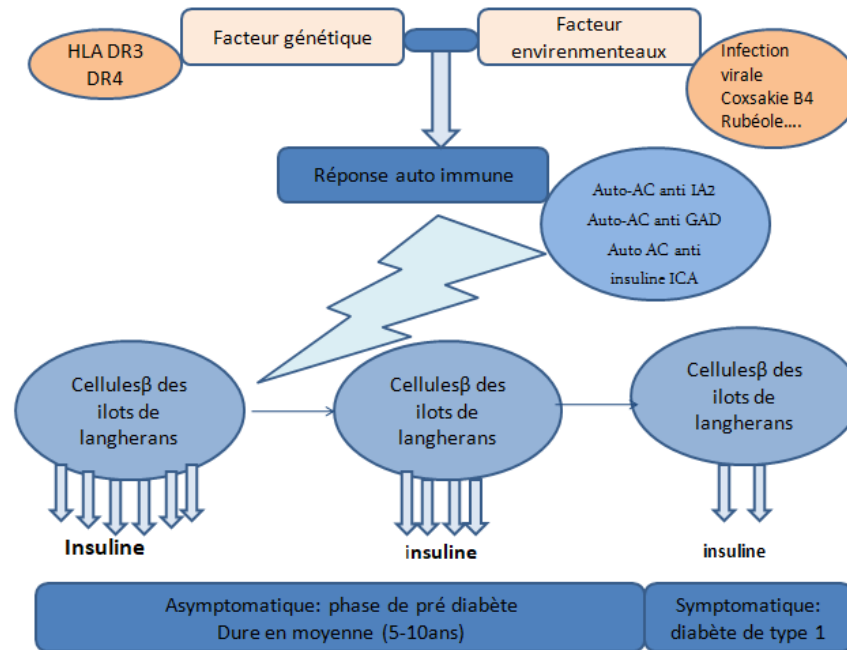


Figure 5 : Physiopathologie de diabète type 1 (Huber, 2015).

D. Traitements

Le traitement du diabète de type 1 nécessite des injections d'insuline sous-cutanées. Ces dernières années, de nouveaux traitements ont fait leur apparition, permettant un meilleur contrôle glycémique et une flexibilité dans la prise alimentaire. Ces traitements intensifiés de type basal-bolus se rapprochent d'une sécrétion physiologique d'insuline. Néanmoins, ils restent très astreignants, nécessitant jusqu'à 7 injections par jour et de multiples contrôles de la glycémie capillaire. Le traitement par pompe à insuline sous-cutané permet de réduire le nombre d'injections tout en gardant les bénéfices de la thérapie basal-bolus. Cependant, il présente des inconvénients, notamment son prix et le risque de grave d'hyperglycémie lors de dysfonction du cathéter ou de la pompe. (Dirlewanger *et al.*, 2007 ; Bergenstal *et al.*, 2010; Szypowska *et al.*, 2012).

I.3.3.2. Diabète de type 2

A. Généralités

Le diabète de type 2 (diabète de la maturité) est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique, débute généralement après l'âge de 40 ans et représente 90 à 95% des cas. La plupart de ces patients sont obèses, et l'obésité en soi, cause un certain degré d'insulinorésistance, cette pathologie hétérogène, (non auto-immune) résulte soit :

- D'une résistance à l'insuline, aggravée par le surpoids
- Un déficit de la sécrétion d'insuline d'origine génétique, aggravé par l'hyperglycémie chronique. (Donath et al., 2011). Ce type de diabète peut rester longtemps asymptomatique d'où un retard fréquent de diagnostic (Boyanov et al., 2003). Parmi Les marqueurs de risque de diabète de type 2 : L'hyper triglycéride, un HDL-cholestérol bas, une hypertension artérielle. (Gautier et al., 2010).

B. Epidémiologie

Le diabète de type 2 représente plus de 90% de l'ensemble des diabètes à l'échelle de la planète; la prévalence du diabète chez les sujets âgés de 20 ans et plus, était de 4,0% en 1995, avec une prévision d'augmentation à 5,4% en 2025, sensiblement identique dans les pays industrialisés et dans les pays en développement En 2001, l'IDF évaluait à 177 millions le nombre de patients diabétiques. L'OMS prévoit une population de 366 millions de diabétiques pour 2030(Wild et al., 2004). Selon le rapport du CDC (Centres for Disease Control and Prévention) en janvier 2011, 26 millions d'Américains sont diabétiques (8,3 % des Américains de tout âge et 11,3% des adultes de plus de 20 ans) et 79 millions d'adultes américains pré-diabétiques (35% des adultes de plus de 20 ans), Selon la Fédération Internationale du Diabète (FID), l'épidémie mondiale du diabète a explosé pour toucher en 2013, 382 millions de personnes, soit 8,3 % de la population adulte. Si cette tendance se poursuit, 550 millions de personnes environ, soit un adulte sur 10, seront atteintes de diabète d'ici 2030, ce qui représente près de 10 millions de nouveaux cas par an. Environ 1,8 million de personnes sont atteintes de diabète en Algérie, avec une prévalence nationale du diabète établie à 6,9%, selon les données du nouveau rapport 2017 de la Fédération internationale du diabète (Babouche, 2017). En 2018 une étude épidémiologique du diabète de type 2 dans la région d'Ain Defla, ont révélé que la prévalence de ce type de diabète est de 3 % (Laissaoui, 2018).

C. Causes

Le diabète résulte de la combinaison de plusieurs facteurs génétiques et environnementaux, ainsi que de facteurs liés au mode de vie

C.1. Facteurs Génétiques

La contribution génétique à l'étiologie du diabète de type 2 est très importante, le risque de développer la maladie est de 30% avec un parent atteint de diabète de type 2 (**Paulsen et al., 1999**). Comme on trouve un pourcentage de (60-90%) de concordance chez les jumeaux homozygotes(**O'Rahilly et al., 2005**).

L'examen d'un grand nombre de gènes candidats participant à la régulation de la sécrétion d'insuline (GLUT2, glucokinase,) ou de son action (récepteur à l'insuline, GLUT4, IRS-1, glycogène synthase...ect.) Est évalué (**Horikawa et al., 2000**).

C.2. Facteurs environnementaux

Près de 80 % des individus souffrant de ce type de diabète ont un excès pondéral, c'est particulièrement l'accumulation de gras dans les organes de l'abdomen qui entraîne une résistance à l'insuline (**West et Kalbfleisch, 1971 ; Hu et al., 2001**).

L'effet diabétogène de l'obésité provient de sa capacité à induire ou à aggraver un insulino Résistance, ce qui impose au pancréas une hypersécrétion permanente d'insuline pour maintenir une Glycémie normale (**Bell et Polonsky, 2001**). (**Figure 6**)

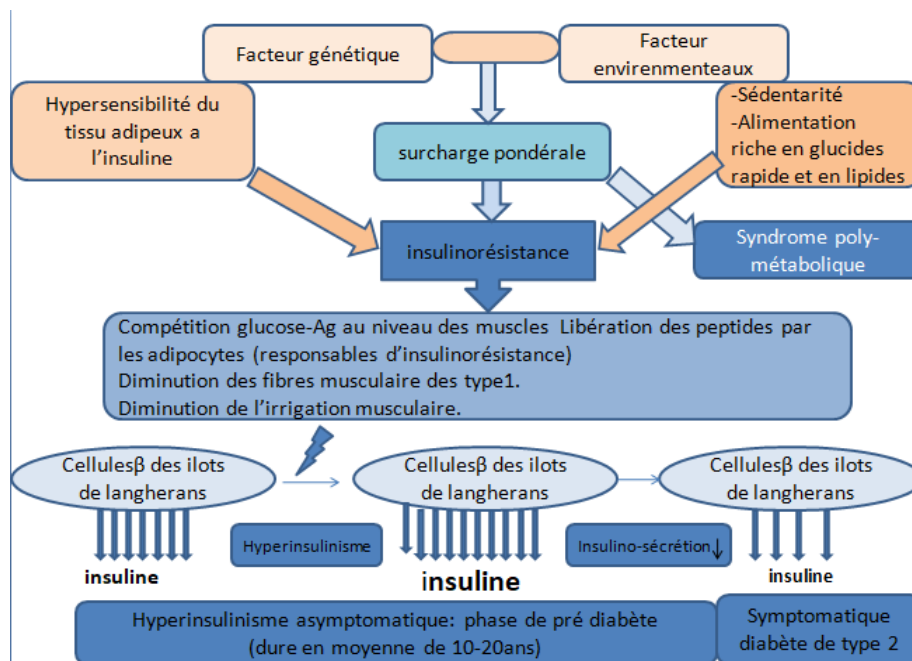


Figure 6 : Physiopathologie de diabète type2 (Romli, 2016)

D.Traitement

Une perte de poids de 5 à 10 % suffit pour réduire de manière significative la résistance à l'insuline et obtenir ainsi un meilleur contrôle de la glycémie (**Van Gaal et al., 1992**), Celle-ci doit s'accompagner d'une alimentation équilibrée et variée. L'activité physique peut aider les personnes diabétiques à Atteindre divers objectifs, et mieux maîtriser leur glycémie (**Wing et al., 2001 ; Chudyk et al., 2011**). D'autre part, les sulfonylurées (ou sulfamides), Les glinides, les biguanides, les thiazolidinediones et les inhibiteurs des alphas glucosidases sont les médicaments les plus utilisés contre ce type de diabète (**Krentz et Bailey, 2005**).

. Inhibiteurs d'alpha glucosidases

Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidases ont fait l'objet de plusieurs travaux de recherche pour pouvoir accéder à une diversité de composés utilisés comme agents thérapeutiques contre les maladies dans lesquelles l' α -glucosidase est impliqué telle que le diabète type2, elle ralentissent l'absorption intestinale des hydrates de carbone et diminuent la concentration de glucose plasmatique après le repas. (**Figure 9**) (**Brogard et al., 1989 ; Naum, 2011 ; EL Blidi, 2006**). Ils agissent par inhibition compétitive et réversible sur ces enzymes, cette action conduit à un retard de l'absorption des glucides alimentaires et une diminution du pic d'hyperglycémie postprandiale. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases ralentissent la digestion des sucres en changeant le site d'absorption vers la partie distale de l'intestin grêle ou vers le colon, parmi ses inhibiteurs on trouve l'acarbose, le miglitol (**Brogard et al., 1989 ; Chiasson, 2002 ; Faure, 2017**).

chapitre II

Fraxinus angustifolia

II. *Fraxinus angustifolia*

II.1. Généralités

Fraxinus angustifolia (Figure 7) appelée communément "le frêne oxyphyllé", "Adardar" ou bien "Taslent" (Rameau et Dumé, 1989). est présente dans les régions méditerranéennes, le sud de l'Europe, l'ouest de l'Asie (jusqu'à l'ouest de l'Iran) et dans le nord de l'Afrique (nord de l'Algérie et du Maroc), croît plutôt dans la moitié sud de la France (Caudullo et Durrant, 2016). *Fraxinus angustifolia* est un arbre de hauteur moyenne de 15 m à 25 m avec une couronne ovoïde un peu irrégulière de 10 m à 15 m de largeur ses feuilles sont caduque opposées imparipennées de 12 m à 25 m de long, a 9 ou 13 folioles (Rameau et Dumé, 1989).

Fraxinus Angustifolia pousse dans les régions humides de tout le nord algérien (Younis et al., 2016), C'est une espèce de la famille des Oléacées., Ses fleurs sans pétales ni septales, la Période de floraison : mars à mai (Beloued, 2009) ils vivent environ 200 ans (kandami et al., 1998).



Figure 7 : Photographies de l'arbre des feuilles et d'écorce de *Fraxinus angustifolia*

II.2. Habitat

Les feuilles et leurs folioles ont une odeur nulle, leur saveur est acide et amère. Le fruit est une samare d'une forme ovale, ils poussent sur des sols humides aérés dont le pH est compris entre 5 et 8, et terrains bas inondés, dans les climats tempérés. Le frêne est un arbre endémique de nord Afrique, cependant, il peut survivre dans les zones plus froides que sa gamme naturelle lorsqu'il est planté en Europe centrale (Kandamir et al., 1998 ; Bruneton, 1999). Dans les régions méditerranéennes, La distribution est plus inégale et réduite au long

des rivières ou des zones humides, mais aussi pour les sites plus secs à des altitudes plus élevées (Hegnauer,1969; Murray *et al.*, 1982)

II.3. Classification

Règne :	Végétal
Groupe	Angiospermes
Classe	: Dicotylédones
Sous-classe :	Astérides
Ordre :	Oléales
Famille :	Oléacées
Genre :	Fraxinus
Espèce :	<i>Fraxinus angustifolia</i>
Sous-espèce :	<i>Angustifolia</i>
Nom commun :	frêne oxyphylle , (Wallander, 2001)

II.4. Composition chimique

Les études phytochimiques sur les espèces de *Fraxinus* révèlent la présence d'un éventail de composé chimique comprenant La présence de coumarines, de sécoiridoïdes et de phényléthanoïde.

II.4.1. Coumarines

Les coumarines sont des composés aromatiques naturels, portant un groupement benzo-pyrone dans leur structure (Figure13)(Shen *et al.*, 1993 ; Karriev *et al.*, 1975), ils sont présentes sous forme libre ou sous forme de glucosides chez toutes les espèces de *Fraxinus* étudiées (Iossifova *et al.*, 1997 ; Zhang *et al.*, 2001). D'après les études menées par plusieurs auteurs, les coumarines possèdent diverses propriétés biologiques, tel que : agents anti coagulants anticancéreux, antimicrobiens, anti inflammatoires (Curini, 2003 ; Shen *et al.*, 1993 ; Iossifova *et al.*, 1997).

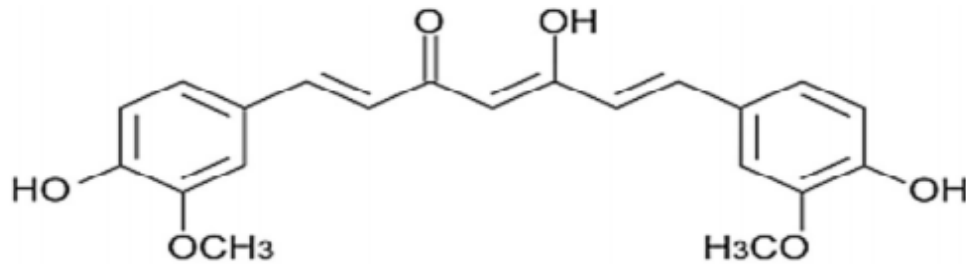


Figure 8: Structure chimique de la curcumine (Najjar et al., 2017).

II.4.2. Sécoiridoïdes

Les Sécoiridoïdes sont divisés en différentes classes selon la position de la liaison ester, (Hosny. M, 1998). ils constituent les métabolites importants des Oléacée (Greger et al., 1980 ; Tsukamoto et al., 1984)

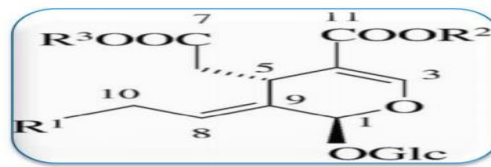


Figure 9 : Structure de sécoiridoïdes. (Hosny, 1998)

II.4.3. Lignines

Les lignans de *Fraxinus* se trouve libres ou sous forme lié aux glucosides, sont principalement de type tétrahydrofurofurane (Laine et al., 2007 ; Grazula et Budzisz, 2009). Ces composés sont issus de la condensation de deux unités phénylpropaniques (C6-C3). Il existe une grande variété de lignans qui se distinguent par le type de liaison entre les deux unités (Bursal et Gülçin, 2011)

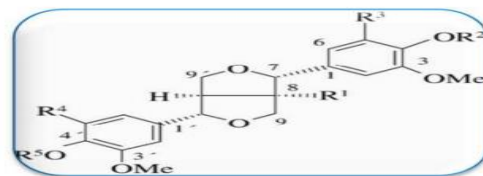


Figure 10 : Structure de base des lignins (Greger et Hofer, 1980 ; Tsukamoto et al., 1984).

II.4.4. Flavonoïdes

Les Flavonoïdes sont présents principalement dans les graines, la peau des fruits, écorces ou les fleurs (**Fraga et al., 2010**). Ils peuvent être divisés en plusieurs sous-familles, selon le degré d'oxydation de l'hétérocycle oxygène (**Hosny, 1998 ; Kostova et al., 2000**).

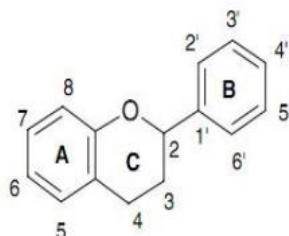


Figure 11 : Structure chimique d'un flavonoïde (**Karabín M., et al., 2015**)

II.4.5. Tannins

Cette classe désigne le groupe des substances phénoliques polymériques, ayant une masse moléculaire comprise entre 500 et 3000 qui présente, à côté des réactions classiques des phénols, la propriété de précipiter les alcaloïdes, la gélatine et d'autres protéines (**Haslam, 1996 ; Cowan, 1999**). Les tannins sont caractérisés par une saveur astringente (**Scalbert, 1991**). Il existe deux groupes de tanins : les tanins hydrolysables et les tanins condensés. Les premiers sont des esters du D-glucose et de l'acide gallique ou de ses dérivés (**Figure 12a**), et les seconds sont des polymères constitués d'unités flavane reliées par des liaisons entre les carbones C4 et C8 ou C4 et C6 (**Figure 12b**) (**Rezaire, 2012**).

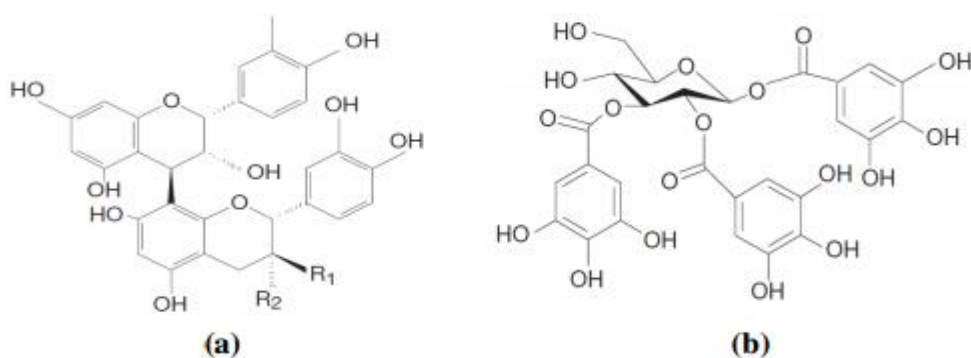


Figure 12 : Structure chimique (a) des tanins condensés (proanthocyanidine) et (b) gallotanin (1,2,3-tri-O-galloyl-β-D-glucose) (**Altiok et al., 2008**).

II.5. Propriétés pharmacologique et usage traditionnel

Selon plusieurs études, le genre *Fraxinus*, possèdent des multiples propriétés biologiques dues a son contenu en métabolites secondaires, il est utilisé en médecine traditionnelle pour soulager diverses maladies.

II.5.1. Activité diurétique

L'extrait de feuilles de *Fraxinus* facilite l'excrétion rénale due à la présence des flavonoïdes, et provoque une augmentation dose-dépendante significative de l'excrétion des ions sodium et chlorure, potassium et de l'urée (Casadebaig *et al.*, 1989).

II.5.2. Activité antiviral

D'après des travaux antérieurs, les coumarines isolées de *F. ornus* ont des propriétés antivirals contre le virus de la grippe, le virus de la maladie de Newcastle (NDV) et les pseudovirus (Galabov *et al.*, 1996).

II.5.3. Activité anti-inflammatoire

Il a été démontré que les composés phénoliques notamment les flavonoïdes sont de puissants inhibiteurs des enzymes responsables de inflammation à savoir, la cyclooxygénase et la lipoloxgénase. (Strehl *et al.*, 1995). Les extraits hydrosolubles et méthanoliques de l'écorce de *F. japonica* ainsi que les constituants de l'écorce tel que l'esculetin et l'esculine inhibe la formation de l'œdème chez les rats induit par le carraghénane (Yamagami *et al.*, 1968). L'extrait éthanolique de l'écorce de *F. excelsior* ont prouvées des propriétés antiinflammatoires et antirhumatismales (Kruedener *et al.*, 1995).

II.5.4. Activité Antimicrobienne

Les extraits de l'écorce et les feuilles de *F. excelsior* exhibent un effet antimicrobien, par l'inhibition de la croissance microbienne de *Bacillus subtilis*, ainsi que la croissance de certains champignons. D'autres études, ont prouvé l'effet inhibiteur des extraits de l'écorce de *F. ornus* contre certaines bactéries (Naimie, Angew, 1964 ; Martin *et al.*, 1966). Cette activité est due à la présence de certains métabolites secondaires comme les coumarines et les glucosides sécoiridoïdes (Iossifova, 2000).

II.5.5. Activité antioxydante

Selon l'enquêtes de Meyer et ses collaborateurs réaliser sur l'extrait alcoolique de *F. excelsior* et l'extrait éthanolique de *F. ornus* et ses principaux constituants coumariniques possèdent une activité antioxydante (Marinova *et al.*, 1994 ; Meyer *et al.*, 1995). Dans la même étude, la présence des substances anti oxydantes qui ont été révélées par l'analyse

CCM. (Vesbascoside, calceolarioside et isoacteoside) ont également prouvé des propriétés antioxydantes.

II.5.6. Inhibition de l'activité enzymatique

L'inhibition de l'activité enzymatique par les extraits de fraxinus a été évalué contre plusieurs enzymes à savoir -inhibition de l'AMPc-phosphodiesterase par les composés coumariniques (fraxine, isofraxidine, esculetine, fraxétine et les lignanes pinosésinol) de l'écorce de *F. japonica* (Tsukamoto et al., 1984; Tsukamoto et al., 1985 ; Nishibe et al., 1986). L'inhibition de la lipoxigénase de plusieurs constituants de fraxinus (coumarine esculetine, l'esculetine, la scopolétine, la fraxétine et la fraxine), a été étudié, il a été prouvé que ses composés inhibe la formation des leucotriènes de l'acide arachidonique par la lipoxigénase et améliorent les conditions allergiques (Sekiya et al., 1982 ; Arichi et al., 1986).

II.5.7. Propriétés de régénération de la peau

Klouchek et ses collaborateurs ont étudié les propriétés de régénération cutanée de l'extrait d'écorce et de son composant principal, l'esculine, chez les rats mâles ayant des plaies. Les animaux traités avec l'extrait d'écorce présentaient une épithélisation intense des plaies par rapport aux groupes témoins (Klouchek, et al., 1994).

II.6. Plantes antidiabétiques

Les plantes médicinales (**Tableau 2**) sont employées pour maintenir l'équilibre chez les diabétiques, dans beaucoup de pays selon l'OMS, 80 % des populations du monde, particulièrement dans les pays en voie de développement, ont recours à la médecine traditionnelle pour leurs soins de base (De Smet et al., 2002 ; Bagnes et al., 2004). De nombreuses plantes sont considérées traditionnellement comme antidiabétiques, certaines sont à l'origine de la mise au point de médicaments tel que la metformine grâce à Galéga Officinales (Oubré et al., 1997 ; Grover et al., 2002).

L'Algérie bénéficie d'un climat très diversifié, les plantes poussent en abondance dans les régions côtières, montagneuses et également sahariennes. Ces plantes constituent des remèdes naturels potentiels qui peuvent être utilisés en traitement curatif et préventif (Mahmoudi, 1986 ; Beloued, 1998). Plusieurs études ont rapporté qu'un grand nombre de plantes médicinales sont utilisées pour le traitement de diverses maladies (Hammiche et Maiza, 2006). Dans la région de Tlemcen, les informations ethnobotaniques recueillies par Benmehdi, (2000) confirment l'importante dépendance de la population locale vis-à-vis les plantes médicinales pour traiter le diabète. Plus de 80 espèces de plantes médicinales ont été

Répertoriées dans cette région et sont utilisées seules ou en combinaison avec les médicaments de synthèses (Benmehdi, 2000).

II.7. Modes d'actions des plantes antidiabétiques

Les plantes possèdent plusieurs principes actifs qui leurs permettent d'avoir plusieurs sites d'actions sur l'organisme. Les plantes antidiabétiques ont une action hypoglycémiant, dont le mécanisme diffère ainsi que le principe actif responsable.

Une très grande variété de mécanismes est impliquée dans la baisse du niveau de glucose du sang ceci est dû à la grande variété des classes chimiques des constituants hypoglycémiant provenant des plantes qui peuvent agir par différents mécanisme, les plantes médicinales hypoglycémiantes utilisées n'ont pas d'effet secondaire dans la majorité des réponses, certains effets indésirables ont été mentionnés, comme des douleurs abdominales, des vomissements et des diarrhées mais d'intensité modérée. Certaines plantes sont déclarées toxiques comme la coloquinte, selon les herboristes, malgré leur efficacité prouvée *in vitro* sur le diabète en induisant la sécrétion d'insuline (Edwin, 2008).

II.8. Exemples des plantes antidiabétiques

Tableau 2 : Plantes antidiabétiques et leurs mécanismes d'action

Nom	La partie utilisée	La famille	Mode d'action
<i>Acacia nilotica</i>	de feuilles	fabaceae	augmentatio de léficacité de fixation de glocose diminution de la difusion de glocose et l'inhibition de l' α -amylase (barapatre et al., 2015)
<i>Artemisia herba-alba</i> Asso.	feuilles	Astéraceae	Prévention de l'insulinorésistance (Koga et al., 2006 ;Hamza et al., 2010)
<i>Capparis decidua</i>	Les fruits	Capparaceae	a un effet inhibiteur satisfaisant sur les enzymes α -amylase et α -glucosidase(

			Zia-Ul-Haq et al., 2011)
<i>Cyperus rotundus</i>	de rhizomes	<i>Cyperaceae</i>	amélioration du poids corporel et une réduction des paramètres biochimiques tels que GPT, GOT, TC et TTG (Singh et al., 2015)
<i>Citrullus colocynthis</i>	Les feuille, les graines	Cucurbitaceae	Insulinosécrétion des cellules productrices d'insuline résiduelles ou d'augmentation de la capacité des cellules pour maintenir le glucose (Hannan et al., 2007)
<i>Citrullus colocynthis (L.) Schrad.</i>	Graines	<i>Cucurbitaceae</i>	Action Insulinotrope. (Benriba et al., 2009 ;Hui, et al., 2009)
<i>Ficus sycomorus Linn</i>	L écorces de tige	Moracées	stimulent les cellules β régénération, augmenter la sécrétion d'insuline (Lamba, 2000)
<i>Faidherbia albida</i>	L écorces de tige	Fabaceae	Amélioré les marqueurs sérique de foie, la consommation d'aliment et des liquide, et le poids corporel (Umar et al., 2014)
<i>Ficus sycomorus Linn</i>	Rhizomes	GingerZingiberaceae	Augmentation de la sécrétion de l'insuline (Akhani, et al., 2004)
<i>Hyphaene thebaica</i>	les graines	<i>Arecaceae</i>	amélioré la tolérance au glucose et à l'insuline et

			abaissé significativement les niveaux d'hémoglobine glycosylée dans le sang (Salib et al., 2013)
<i>Geigeria alata</i>	les racines	Asteraceae	Diminue le taux sériques de TTG, augmenté les taux sériques d'insuline, amélioré la fonction des cellules β et inhibitrices de l' α -glucosidase (Hafizur et al., 2012)
<i>Khaya senegalensis</i>	les racines	Méliciées	améliore la capacité de tolérance au glucose et la fonction β -cellulaire, diminue l'insulinorésistance stimule synthés hépatique du glycogène (Atawodi et al., 2009)
<i>Kigelia africana</i>	de feuilles	<i>Bignoniaceae</i>	un effet inhibe de α -amylase (Dhriti et al., 2014)
<i>Nigella sativa</i>	les graines	<i>Ranunculoiceae</i>	réduire la résistance de l'insuline et la gluconéogenèse hépatique, améliorer le renouvellement des cellules β des îlots de Langerhans (Nmila et al., 2000)
<i>Rosmarinus officinalis L.</i>	Feuilles	<i>Lamiaceae</i>	Inhibition de l' α glucosidase. (Benariba et al., 2013)
<i>Sesamum indicum</i>	les graines	Pedaliaceae	Inhibe les enzymes α -amylase et α -glucosidase

			(Wichitsranoi et al., 2011)
<i>Trigonella foenum graecum L</i>	Leguminoseae Graines	Leguminoseae	Augmentation du glycogène hépatique. -Stimulation du transport du glucose dans l'adipocyte. -Diminution de la digestion des glucides. (Hannan et al., 2007)
<i>Trigonella foenum graecum L.</i>	Graines	<i>Leguminoseae</i>	Augmentation du glycogène hépatique. -Stimulation du transport du glucose dans l'adipocyte. -Diminution de la digestion des glucides. (Akhani et al., 2004)
<i>Zingiber officinale L.</i>	Rhizomes	<i>Ginger Zingiberaceae</i>	Augmentation de la sécrétion de l'insuline (Awad et al., 2011)

Partie pratique

Matériel et Méthode

III. Matériel et Méthode

III.1. Récolte du matériel végétal

Les feuilles de *Fraxinus angustifolia* ont été récoltées en Juin 2017, et L'écorce en octobre de la même année dans la forêt d'Azrun Bechar à Amizour située à l'est de la wilaya de Béjaïa, loin de toute pollution.

II.1.2. Séchage, broyage et tamisage

Les feuilles de la plante ont été séchées dans le but d'éliminer une grande partie d'eau existant dans un végétal frais, afin de mieux conserver les molécules à une température ambiante dans un endroit aéré à l'abri de la lumière puis broyées à l'aide d'un broyeur électrique. Le tamisage a été réalisé avec des tamiseurs métalliques de différentes granulométries, afin de récupérer une poudre fine homogène dont le diamètre des particules est inférieur à 63µm.

10 g de poudre des feuilles et d'écorce ont été pesées et mises dans l'étuve à 100° jusqu'à la stabilisation du poids.

II.1.3. Extraction

Une extraction à l'éthanol a été entreprise selon le protocole d'Atmani et ses collaborateurs (2009). Cette méthode comprend trois grandes étapes: la première étape est une macération de la poudre des feuilles et l'écorce dans l'éthanol à 95% pendant 24h sous agitation avec un rapport de 1g de matière pour 4ml d'éthanol. Après décantation, le surnageant obtenu a été séché à l'étuve. Après évaporation totale et stabilisation du poids de l'extrait, ce dernier a été conservé dans un congélateur à -20°C.

$$\text{Taux d'extraction (\%)} = [(P1-P0)/S] \times 100$$

Où : P1 : Poids de l'extrait après évaporation (g).

P0 : Poids vide du cristalliseur ou la boîte de pétri (g).

S : Poids de la poudre ou l'extrait sec de la phase précédente (g).

II.2. Analyse quantitative des composés phénoliques.

II.2.1. Détermination de la teneur en Phénols Totaux

II.2.1.1. Principe

Les teneurs en composés phénoliques totaux ont été évaluées suivant la méthode colorimétrique de Folin-Ciocalteu (Montereau, 1972). Le réactif de Folin-Ciocalteu est constitué d'un mélange d'acide phosphotungstique (H₃PW₁₂O₄₀) et phosphomolibdique (H₃PMO₁₂O₄₀), il est réduit par les phénols en un mélange d'oxydes bleus de tungstène (W₈O₂₃) et de molybdène (Mo₈O₂₃), (Ribéreau-Gayon et al. 1982). Cette coloration bleue dont l'intensité est proportionnelle aux taux de composés phénoliques présents dans le milieu donne un maximum d'absorption à 765nm.

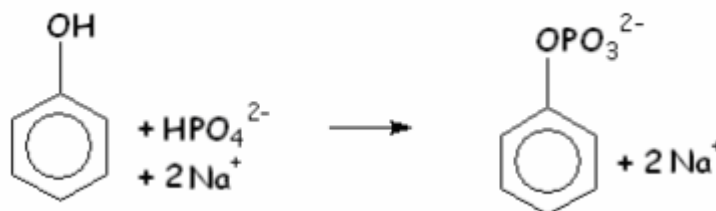


Figure 13 : Principe de la réduction du réactif de Folin-Ciocalteu (Fkih, 2007).

II.2.1.2. Mode opératoire

0,1 ml de solution d'extrait (concentration) ont été ajoutés à 0,5 ml du réactif de Folin (0,1 N), et 1,5 ml de carbonate de sodium à (20%). Après 1h d'incubation à température ambiante, l'absorbance a été mesurée à 765 nm. La quantité des phénols totaux a été calculée à partir d'une courbe d'étalonnage (Annexe 1), en utilisant l'acide gallique (1 -25 $\mu\text{g/ml}$) et la concentration des phénols totaux est exprimée en μg équivalent acide gallique/ mg d'extrait sec (Montereau, 1972)

II.2.2. Détermination de la teneur en flavonoïdes

II.2.2.1. Principe

les flavonoïdes contenus dans l'extrait de *Fraxinus angustifolia* estimés par la méthode de chlorures d'aluminium (AlCl_3) décrite par (Mimica-dukic et al., 1998 ; Maksimovic et al., 2005). Le chlorure d'aluminium réagit avec les groupements hydroxydes OH des phénols.

, entraînant ainsi la formation d'un complexe jaune très stable qui absorbe à 430 nm (Zhishenet *al.*, 1999).

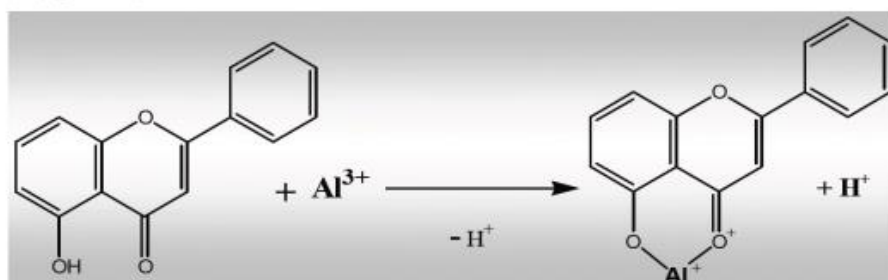


Figure 14 : Mécanisme de réaction du chlorure d'aluminium avec les flavonoïdes (Ribereau-Gayon, 1968).

II.2.2.2. Mode opératoire

1 ml de solution d'extrait a été mise dans un tube à essai avec 0,5 ml de chlorure d'aluminium. Après 10 min d'incubation à une température ambiante l'absorbance de mélange est lue à 430 nm, la rutine (**Annexe 2**) est utilisée comme un standard à différentes concentrations de 1-25 µg/ml. La teneur en flavonoïdes des extraits de plante étudiées est exprimée en milligramme (mg) équivalent rutine/mg d'extrait sec (Minica-dukic *et al.*, 1998 ; Maksimovic *et al.*, 2005)

II.2.3. Détermination de la teneur en tannins

II.2.3.1. Principe

La quantification des flavonoïdes a été effectuée par une méthode adaptée par (Hagerman *et brother*, 1978), le principe de cette méthode est basée sur la formation d'un précipité entre la BSA (albumine du sérum bovin) et les tannins. Le précipité a été récupéré et dissout par un détergent (SDS/TEA)

II.2.3.2. Mode opératoire

Un volume de 1 ml de la solution BSA a été ajouté à 500 µl de solution d'extrait pour former, après 24 h d'incubation à 4°C, un précipité de complexe tannins-BSA. Ensuite les solutions ont été centrifugées à (3000 rpm) pendant 15 min. Le surnageant a été éliminé et le précipité a été dissout dans 2 ml de SDS/TEA, par la suite 500 µl de FeCl₃ ont été ajoutés à ce mélange. Après 2 h d'incubation, l'absorbance a été mesurée à 510 nm. L'acide tannique (**Annexe 3**), est utilisé comme étalon (1- 25 µg/ml). La teneur en tannins des extraits de plante étudiée est exprimée en milligramme (mg) équivalent acide tannique/ mg d'extrait sec (Hagerman *et brother*, 1978).

II.3. Teste d'inhibition de l'activité de xanthine oxydase

II.3.1. Principe

L'activité de xanthine oxydase est mesurée selon la méthode de hasenah et *al.*, (2006) Le principe de cette méthode se repose sur le dosage de l'acide urique qui est libéré lors de l'hydrolyse de la xanthine par xanthine oxydase en présence de l'inhibiteur de cet enzyme (extrait des feuilles et de l'écorce). La réaction est arrêtée par allopurinol (Miller, 1959) l'absorbance est déterminée à 290 nm.

Le pourcentage d'inhibition est calculé d'après la formule suivante

$$\% \text{ inhibition} = 1 - (X/Y) \cdot 100$$

x : l'activité de l'enzyme en présence de l'extrait de plante

y : l'activité de l'enzyme en absence de l'extrait de plante

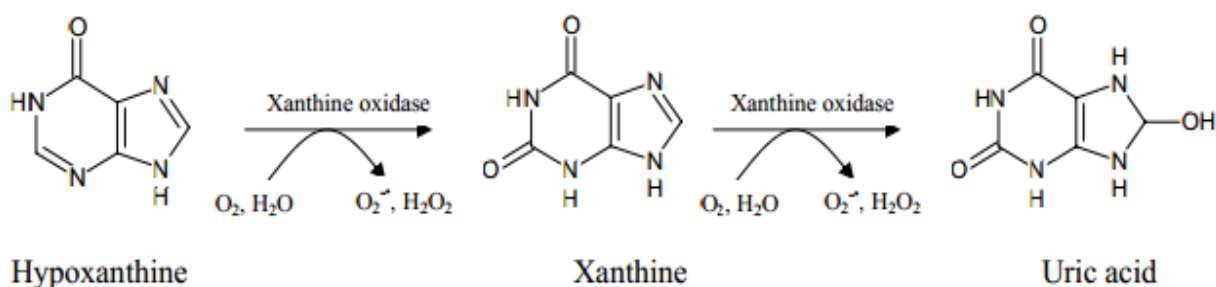


Figure 15 : Processus enzymatique catalysé par la xanthine oxydase (Hille et Nishino, 1995)

III.3.2. Mode opératoire

L'activité inhibitrice de xanthine oxydase a été réalisé selon la méthode de Sandars et al 1978 Le mélange réactionnel contenait 724 µl tampon bicine (50 mM, pH = 8), 200 µl de xanthine (84mg/ml) et 66 µl de xanthine oxydase (37,7 µM/ml). L'absorption à 295 nm, indiquant la formation d'acide urique.

III.4. Activité anti diabétique

III.4.1. Activité anti diabétique *In vitro*

A. Test d'inhibition de l'α-amylase pancréatique

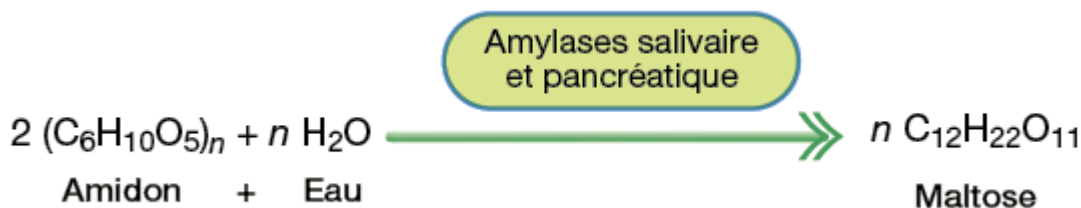
A.1.Principe

L'activité de l'alpha amylase est mesurée selon la méthode de hasenah et *al.*, (2006)

Le principe de cette méthode est reposé sur le dosage des sucres réducteurs qui sont libérés lors de l'hydrolyse de l'amidon par l'alpha amylase en présence de l'inhibiteur de cet enzyme. la réaction est arrêtée par l'acide 3-5dinitrosalicylique (DNS) (Miller 1959) l'absorbance est déterminée à 540 nm.

Le pourcentage d'inhibition d'après la formule suivante :

$$\% \text{ inhibition} = 1 - (\text{AT}/\text{AC}) \cdot 100$$



A.2. Mode opératoire

Le test d'inhibition de l'α-amylase a été réalisé en utilisant la méthode chromo génique adoptée de Sigma-Aldrich, adaptée (Bernfeld , 1955). L'α-amylase pancréatique a été dissoute dans l'eau distillée glacé (de 4 unités / ml), l'inhibition de α amylase est effectué en présence de 40 µl d'extrait (feuille, écorce), elle est basée sur l'acide dinitrosalicylique (DNS) Qui bloque la réaction enzymatique, et formé un complexe avec le maltose donnant une coloration rouge est mesurée à 450 nm. 400 µl de substrat d'amidon (0,5%, dans tampon phosphate pH =6,9 plus chlorure de sodium) ont été mélangés avec 40 µl extrait à des concentrations défiréentes (15 jusqu'à 25 µg /ml) 160 µl d'eau distillé, puis on ajoute 200 µl d'alpha amylase. Les tubes ont été incubés à 25 °C pendant 3 minutes. Après 3 minutes 200 µl de mélanges ont été retirés puis ajoutés dans d'autre tubes séparé contenant 100 µl de solution de réactif colorant (96 mm 3, 5- acide dinitrosalicylique,) pour arrêter la réaction , le mélange est incubé à 100°C pendant 10 min. Après refroidissement, 10 ml d'eau distillé ont été ajoutés. La lecture de l'absorbance de chaque solution est effectué à l'aide d'un spectrophotomètre à une longueur d'onde 450 nm contre un blanc, ce qui permet d'étudier l'activité enzymatique de l'alpha amylase et déterminer le type d'inhibition des deux extraits étudiés

II.4.2. Activité anti diabétique *In vivo*

A. Induction du diabète par la streptozotocine (STZ)

Vingt-cinq souris femelles albinos ont été répartis en 5 lots. La streptozotocine est un analogue de nitrosourée dans lequel la fraction N-méthyl-N-nitrosourée (MNU) (figure 4) est liée au carbone-2 d'un hexose. L'action toxique de la streptozotocine et des composés alkylants chimiquement apparentés nécessite leur absorption dans les cellules. Les nitrosourées sont généralement lipophiles et l'absorption tissulaire à travers la membrane plasmique est rapide; cependant, en raison de la substitution par l'hexose, la streptozotocine est moins lipophile. La streptozotocine s'accumule sélectivement dans la cellule bêta pancréatique via le transporteur de glucose GLUT2 de faible affinité dans la membrane plasmique.



Figure 16 : Structure de la streptozotocine

- Les souris seront diabétiques après 3 injections intrapéritonéal par la streptozotocine préparée dans le tampon trisodique (60 mg/kg).
- La glycémie a été mesurée après chaque injection afin de confirmer l'installation de diabète

B. Traitement des souris

Les souris ont été répartie en cinq groupe, chaque groupe contiens 5 souris ; ces groupe ont été traité par des différent dose des extrait des feuilles et d'écorce et le Diabénil comme une molécule de référence (**Tableaux 3**) (**Tableaux 4**)

Tableaux 3 :Préparation des solutions

Traitement	Manière de préparions des solutions
Diabénil	¼ de comprimé dans 30 ml d'eau physiologie
Extrait des feuilles 50 mg/kg	15 mg d'extrait dans 3ml d'eau physiologique
Extrait des feuilles 100 mg/kg	30 mg d'extrait dans 3ml d'eau physiologique

Extrait d'écorce 50 mg/kg	15 mg d'extrait dans 3ml d'eau physiologique
Extrait d'écorce 100 mg/kg	30 mg d'extrait dans 3ml d'eau physiologique

Tableau 4 : Traitement des souris

Groupe	traitement
Groupe 1	traitées par 10 ml/kg d'extrait des feuilles à dose de 50 mg/kg
Groupe 2	traitées par 10 ml/kg d'extrait des feuilles à dose de 100 mg/kg
Groupe 3	traitées par 10 ml/kg l'extrait d'écorce à dose de 50 mg/kg
Groupe 4	traitées par 10 ml/kg d'extrait d'écorce à Dose de 100 mg/kg
Groupe 5	traitées par 10 ml/kg par la solution de Diabénil (50 mg/kg)

C. Mesure de la glycémie

On a mesuré la glycémie par l'utilisation de glucomètre après une heure (1h) et après Deux heure (2h) de l'administration des différentes concentrations des feuilles et de l'écorce ainsi que de Diabénil.

D. Collecte du sang

Les souris ont été sacrifiées après 2jours de traitement par des lames bistouri, ensuite on a récupérer le sang à partir de la veine jugulaire dans des tubes héparines

E. Analyse des Paramètres biochimiques

E .1. Mesure de la glycémie

➤ **Principe (QCA)**

L'oxydation du glucose en acide gluconique est catalysée par le glucose produisant également du peroxyde d'hydrogène. Le peroxyde d'hydrogène réagit avec la 4-aminoantipyrine et l'acide P-hydroxybenzoïque en présence de peroxydase pour donner un dérivé quinonique coloré ; dont la coloration est proportionnelle à la concentration de glucose dans l'échantillon.



➤ **Mode opératoire**

10µL de sérum des souris on été ajouté a 1000µL de réactif ; le Mélange est incubé dans un bain marie pendant 5min à 37°C, l'absorbance a été mesurée à 505 nm.

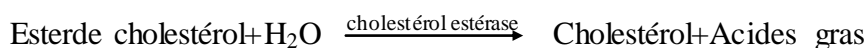
➤ **Composition de Réactif**

Tampon phosphate pH6.8	100Mm
Ac .p-hydroxybenzoïque	39.5Mm
4-amino-antipyrine	0.8mM
Phénol	4.5mM
Glucose oxydase	≥18KU/L
Peroxydase	≥1.1KU/L

E .2. Mesure de cholestérol

➤ **Principe (Biomaghreb)**

Le cholesterol est mesuré après hydrolyse enzymatique puis oxydation . l'indicateur quinoneimine est formé à partir du peroxyde d'hydrogène et du amino 4 antipyrine en présence de phenol et de peroxydase.Determination enzymatique selon les réactions suivantes :



La quantité de quinoneimine formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol

➤ **Mode opératoire**

10µL de sérum des souris ont été ajoutées à 1000µL de réactif ; le Mélange est incubé dans un bain marie pendant 5min à 37° C l'absorbance a été mesurée 505 nm.

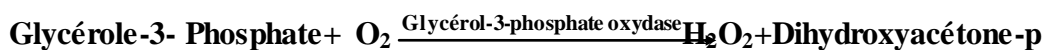
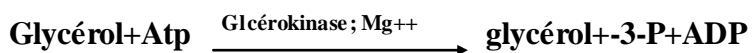
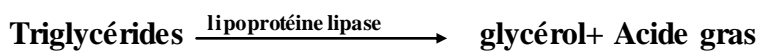
➤ **Composition de Réactif**

Réactifs 1	Pipes pH 6.9	90 mmol/l
Solution tampon	phenol	26 mmol/l
Réactif 2	cholestérol oxydase	300U/l
	Peroxydase	1250U/L
	Cholestérol esterase	300U/L
	Amino -4-antipyrine	0.4 mmol/l
Réactif3		200 mg/dl / Standard

E.3. Mesure de Triglycérides

➤ **Principe**

Les triglycérides sont déterminés selon les réactions suivantes :



➤ **Mode opératoire**

1000µl de Réactif ont été ajoutées au 10µL de sérum mélanger et incubé pendant 10 minutes à 37 °C l'absorbance a été mesurée à 505 nm.

E.4. Dosage de la créatinine (QCA) « Méthode de jaffé modifier »**➤ Principe**

En milieu alcalin ; la créatinine forme avec l'A. picrique le picrate alcalin de créatinine ; qui est déterminé photométriquement. La couleur produite dans la réaction est proportionnelle à la concentration de créatinine dans l'échantillon dans des conditions d'essai optimales.

➤ Mode opératoire

1000 μL de réactif ont été ajoutées à 100 μL de sérum ; mélanger, transférer à la cuvette de lecture. Noter l'extinction au bout de 20 et 80 secondes. L'absorbance a été mesurée à 546 nm

➤ Composition de Réactif

Acide picrique 55mM

Carbonate de sodium 50Mm

NaOH 0.40M

Conservateurs et stabilisants

Partie pratique

Résultats et discussion

IV. Résultats et discussion

IV.1. Détermination du taux d'humidité

Les végétaux sont très riches en eau, ce qui favorise l'altération des principes actifs s'y trouvant à travers l'activation de nombreuses enzymes, en particulier les phénols-oxydases et les glycosidases (Tantoush *et al.*, 2012). Pour cela, un séchage rapide avant leurs conditionnements a été réalisé dans une étuve à 100° C. Les taux d'humidité obtenus après séchage sont 9% et 7% respectivement, pour les feuilles et l'écorce. Ce faible taux d'humidité favorise une meilleure extraction des composés bioactifs. En effet, un taux d'humidité élevé altère les activités biologiques des plantes médicinales. La durée de conservation des feuilles dépend de certains facteurs intrinsèques, dont l'activité de l'eau et des microorganismes responsables de leurs altérations (Kan *et al.*, 2010).

IV.2. Rendement d'extraction

L'extraction des composés phénoliques a été effectuée selon le Protocole de Atmani et ses collaborateurs, (2009). Une poudre très fine d'un diamètre égale à 63 µm pour augmenter la surface d'échange entre le solvant et la poudre (Jayakumar *et al.*, 2009), a été macérée avec l'éthanol. Le rendement d'extraction est exprimé en pourcentage. Les résultats obtenus sont montrés dans le **Tableau 5**

Tableau 5 : Rendements d'extraction pour les deux parties de la plante

Les extraits	Les solvants	Les rendement %
Extrait des feuilles	L'éthanol	5,62%
Extrait de l'écorce	L'éthanol	3,4 %

D'après le tableau ci-dessus, les pourcentages d'extraction des feuilles et d'écorce de *F.angustifolia* sont 5,62 % et 3.4 % respectivement. Comme on peut bien le constater le rendement d'extraction pour l'extrait des feuilles est supérieur à celui de l'écorce, cela peut être expliqué par la nature des composés actifs existants dans les feuilles et l'écorce, ainsi que leurs différentes proportions dans les deux parties de la plante. En effet, il a été établi que les polyphénols ne se distribuent pas d'une façon uniforme dans les différentes parties de la plante (Kukic *et al.*, 2006).

IV.3. Etude ethnobotanique

IV.3.1. Parties utilisées

Elles concernent les parties de la plante utilisées par les personnes âgées, les tradipraticiens et les industriels. Ce sont principalement les feuilles fraîches ou séchées, l'écorce et le bois. (**Figure 17**)

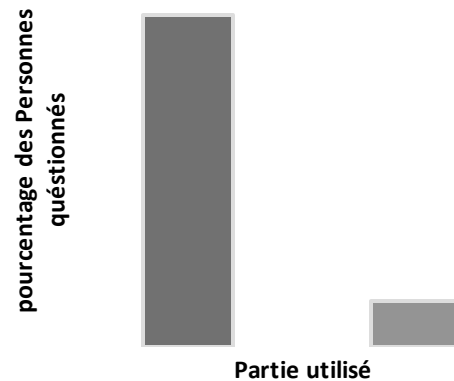


Figure 17 : Les parties utilisées des feuilles et d écorces par les questionnaires

IV.3.2. Remèdes recensés

Soixante treize personnes (éleveurs, agriculteurs, herboristes) ont été questionnées par rapport à l'utilisation de *Fraxinus angustifolia*. Seule l'utilisation citée par au moins 3 personnes est prise en considération. D'après les résultats obtenus, l'utilisation des feuilles fraîches est destinée dans la majorité du temps pour l'alimentation de bétails. En effet, 40% des personnes questionnées ont répondu pour l'utilisation des feuilles fraîches comme aliments de bétails (**Annexes 2**), 11 % contre la maladie de la goutte, 26 % contre la grippe, 5 % contre le rhumatisme. 5% contre la tension artérielle. L'utilisation industrielle du bois, quant à elle, est indiquée par 21 %, pour la fabrication des articles ménagers traditionnels (**Figure 18**)

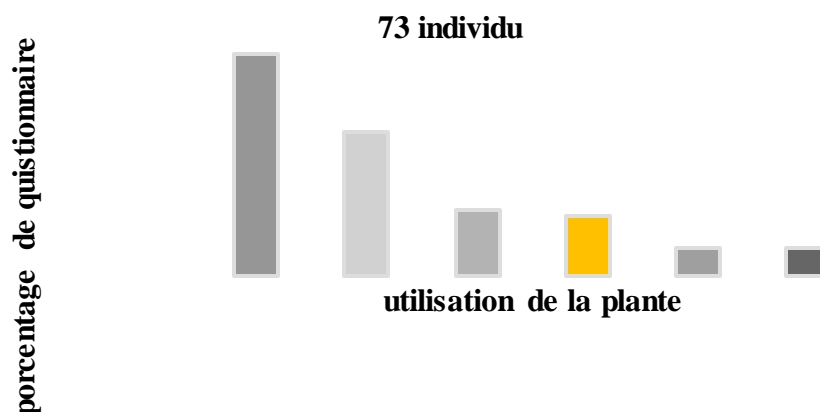


Figure 18 : Les parties de la plante utilisations par les questionnaires

IV.4. Analyse phytochimique

IV.4.1. Dosage des poly phénols totaux

La teneur des polyphénols totaux a été évaluée par la méthode colorimétrique de Folin-Ciocalteu adapté par Montereau, (1972). Les résultats du dosage des polyphénols totaux présentent des valeurs moyennes de $9,20 \pm 0,66$ mg EAG/g extrait pour les feuilles et une valeur $3,20 \pm 0,0005$ mg EAG/g extrait pour l'écorce. Les résultats présentés dans le (Tableau 6) montrent que l'extrait de feuille à l'éthanol est plus riche en poly phénol que l'extrait d'écorce .

Des travaux qui sont basés sur la même espèce et la même méthode d'extraction et de dosage ont exprimés des teneurs plus élevés (Medjahed et al., 2015), à savoir une valeur de $194,05 \pm 14,08$ mg EAG/g extrait pour les feuilles et une valeur de $715,96 \pm 59,62$ mg EAG/g extrait pour l'écorce, cette différence pourrait être expliquée par rapport à l'année de la récolte, qui est différente, bien précisément le changement climatique entre les deux périodes (2013 pour les travaux de Medjahed et ses collaborateurs, 2015 et 2017 pour le présent travail).

Des résultats d'autres travaux de Atmani et ses collaborateurs, (2009) et Ayouni et ses collaborateurs, (2016) ont trouvé que l'extrait des feuilles et les écorces récolté a Azru n bechar et celui récolte a Neftah respectivement, présentent des teneurs en polyphénols totaux de $21,86 \pm 1,15$ mg EAG/g extrait pour les feuilles et $24,84 \pm 0,57$ mg EAG/g extrait pour les écorces, des valeurs qui sont proches de celles retrouvées dans le présent travail.

Tableau 6 : Evaluation du contenu en polyphénols Totaux dans divers organe (les feuilles et l'écorce)

	poly phénol	
	Ecorces	feuilles
EE	3,20 ±0.0005	9,20 ±0.66

IV.4.2. Dosage des flavonoïdes

La détermination de taux des flavonoïdes des extraits des feuilles et d'écorce de *Fraxinus angustifolia* a été déterminé selon la méthode de Maksimovic et ses collaborateurs, (2005)

Les résultats de dosage des flavonoïdes ont révélé des valeurs de 44.14±2.3 mg E rutine /g extrait pour les feuilles et 11.54± 1.5 mg E rutine /g extrait pour l'écorce. (Tableau 7)

Selon les travaux de Medjahed et ses collaborateurs, (2015), la teneur en flavonoïdes pour les deux extraits est de 100,29±17,60 mg E rutine /g extrait et 50,00± 17,64 mg EQ/g extrait, des valeurs encore une autre fois supérieure à celles obtenue dans le présent travail, cela peut être expliqué par rapport aux conditions géographiques et climatiques qui peuvent entraîner des différences importantes dans les teneurs en poly phénols totaux et Flavonoïdes (Xia et al., 2014). Tandis que les teneurs en flavonoïdes trouvés par d'autres travaux (Atmani et al. 2009 ; Ayouni et al., 2016) 2,18 ± 0,13 mg E rutine /g extrait ; 2,71 ± 0,15 mg E rutine /g extrait, donc elle est inférieure par rapport à les teneurs retrouvées dans le présent travail.

Tableau 7 : Evaluation du contenu en Flavonoïde Totaux dans divers organe (les feuilles et les écorces)

	Flavonoïdes	
	Ecorces	Feuilles
EE	11,54± 1,5	44,14±2,3

IV.4.3. Dosage des tanins

La méthode de Hagerman et brother,(1978) a été adapté pour évaluer le taux des tannins, la teneur en tannins des extraits des feuilles et d'écorce a été déterminée en équivalent d'acide tannique les valeurs obtenues sont 72.05±2,35 mg EAT/g d'extrait et 79±1,37 mg EAT/g d'extrait pour les feuilles et l'écorce respectivement,(Tableau 8) ses valeurs proche à celles retrouvées par les travaux de Atmani et ses collaborateurs (2009) ; Ayouni et ses collaborateurs, (2016), 91,41 ± 3,33 mg EAT/g extrait et 138,07 ± 5,77mg EAT/g extrait, cette différence est

probablement due à la déférence aux de l'âge de la plante, la période de la récolte, la nature du sol et le climat (Ayouni *et al.*, 2016).

à partir des résultats obtenus pour les différents dosages on peut conclure que les extraits des feuilles et d'écorce de *Fraxinus angustifolia* sont riches en polyphénols totaux, tanins et en flavonoïdes.

Tableau 8: Evaluation du contenu en Tannins dans divers organe (les feuilles et les écorces)

	Tannins	
	Ecorces	feuilles
EE	79±1,37	72.05±2,35

IV.5. Inhibition de l'activité de la Xanthine oxydase

La figure 19 montre les variations du pourcentage d'inhibition de la Xanthine oxydase (IOX) par l'extrait éthanolique des feuilles et d'écorces de *Fraxinus angustifolia* à la concentration de 15, 20, 25 µg/ml.

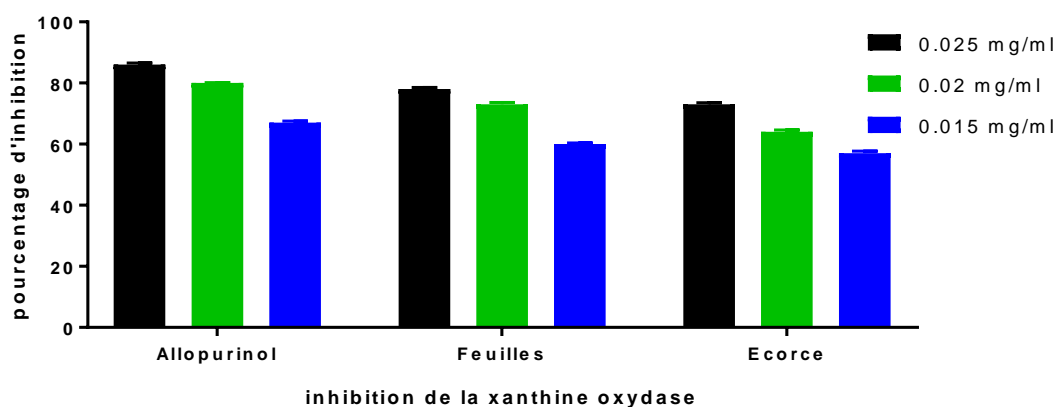


Figure 19 : pourcentage d'inhibition de la Xanthine oxydase par l'extrait éthanolique des feuilles et d'écorces de *Fraxinus angustifolia*

Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type. Test de student : (ns) désigne un effet non significatif, * $P < 0,05$ désigne un effet significatif, ** $P < 0,01$ désigne un effet hautement significatif, *** $P < 0,01$ désigne un effet très hautement significatif ; comparaison avec allopurinol (extrait des feuilles), # $P < 0,05$ désigne un effet significatif, ## $P < 0,01$ désigne un effet hautement significatif, ### $P < 0,001$ désigne un effet très hautement significatif ; comparaison avec allopurinol (extrait d'écorces).

Pour évaluer l'activité inhibitrice de la Xanthine oxydase des extraits de *F. angustifolia*. L'allopurinol est utilisé comme substance de référence (Figure 19) ; Un analogue de substrat,

bloquant la dernière étape de la synthèse de l'acide urique à partir des purines. Le pourcentage d'inhibition de XO a été évalué pour des concentrations variables des extraits des feuilles et d'écorce de *Fraxinus angustifolia*. Les résultats montrent un effet inhibiteur par les extraits des feuilles et d'écorce comparable à celui de l'allopurinol avec des valeurs de $IC_{50} = 8,88 \pm 0,092 \mu\text{g} / \text{ml}$ pour les feuilles et $11,25 \pm 0,080 \mu\text{g} / \text{ml}$ l'écorce a pour concentrations de $25 \mu\text{g} / \text{ml}$, (**Tableau 9**) par contre en comparant les deux parties de la plante on trouve que l'extrait des feuilles présente un meilleur effet inhibiteur. (**Annexe II**) Des études menées par Hudaib et ses collaborateurs, (2011) montrent une $IC_{50} = 53,7 \mu\text{g} / \text{ml}$ des extraits d'une plante oléacées contre la xanthine oxydase. Cette forte activité est liée à la présence des composés phénoliques, il existe alors une bonne corrélation entre l'activité antioxydant et les teneurs en composés phénoliques selon l'auteur.

Les flavonols sont de puissants inhibiteurs. En outre, plus le nombre de groupes hydroxyle aromatiques dans un flavonoïde est grand, plus l'inhibition du flavonoïde contre la xanthine oxydase est forte. L'augmentation du nombre de groupes hydroxyle signifie l'augmentation de l'hydrophobicité du substrat qui est l'amidon, ce qui favorise l'occupation de site actif de l'enzyme (Iio et al., 1985).

Les flavonoïdes, exercent des propriétés anti oxydantes et sont de puissants inhibiteurs de l'activité de la xanthine oxydase en inhibant à la fois la production de l'acide urique et celle du radical super oxyde (Spanou et al., 2012). Ils pourraient être un remède prometteur contre la maladie de la goutte humaine et l'ischémie en diminuant à la fois la concentration de l'acide urique et de super oxyde dans les tissus humains. Cos et ses collaborateurs, (1997) ont montré qu'il existe une relation entre la structure chimique de ces composés et leur pouvoir inhibiteur, cette forte activité peut être attribuée à la présence de dihydroflavonols et les flavonols qui est considérés comme des piègeurs de super oxyde, en raison de présence d'un groupe hydroxyle en C-3 dans le cycle B et en C-3, comme on peut l'attribuer aux groupes hydroxyles en C-5 et C-7 et la double liaison entre C-2 et C-3.

Tableau 9: le pouvoir d'inhibition de xanthine oxydase

	Les feuilles	Les écorces	Allopurinol
IC ₅₀	8,88 ±0,092	11,25 ±0,080	5,79±0,097

IV.6. Activité antidiabétique

IV.6.1. Activité antidiabétique *In vitro* par l'inhibition de l'activité de l'alpha amylase

La figure 20 montre les variations du pourcentage d'inhibition de l'alpha amylase par l'extrait éthanolique des feuilles et d'écorces de *Fraxinus angustifolia* à la concentration de 15, 20, 25 µg/ml.

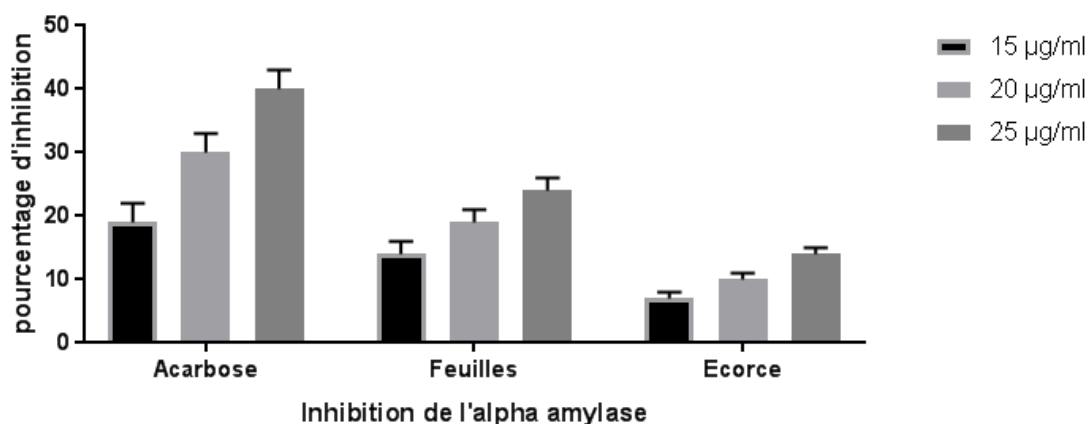


Figure 20 : pourcentage d'inhibition de l'alpha amylase par l'extrait éthanolique des feuilles et d'écorces de *Fraxinus angustifolia*

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart type. Test de student : (ns) désigne un effet non significatif, * $P < 0,05$ désigne un effet significatif, ** $P < 0,01$ désigne un effet hautement significatif, *** $P < 0,01$ désigne un effet très hautement significatif ; comparaison avec l'acarbose (extrait des feuilles), # $P < 0,05$ désigne un effet significatif, ## $P < 0,01$ désigne un effet hautement significatif, ### $P < 0,001$ désigne un effet très hautement significatif ; comparaison avec l'acarbose (extrait d'écorces).

Les inhibiteurs de l' α -amylase ont pour le contrôle de l'hyperglycémie (**Figure 20**) car ils retardent la digestion des hydrates de carbone, ce qui réduit par conséquent le taux de glucose plasmatique postprandial. L'Acarbose, le premier inhibiteur de l' α -Amylase à être identifié, est actuellement utilisé pour le traitement du diabète de type 2. Dans le but de trouver un inhibiteur naturel de l' α -amylase, nous avons étudié l'effet des extraits de *Fraxinus angustifolia* sur l'activité inhibitrice de l'alpha amylase à des concentrations variables. Les résultats de l'inhibition de l'activité de l'alpha amylase sont représentés de deux manières à savoir les pourcentages d'inhibition et les IC_{50} . L'acarbose (des concentrations de 15-25 µg / ml) a montré des pourcentages d'inhibition qui varient entre 19 %- 40 % et une IC_{50} de $18,09 \pm 0,105$ µg/ml (**AnnexeII**) ; Tandis que l'extrait des feuilles (25 µg /ml) présente une valeur de 24% une IC_{50} de $48,7 \pm 0,051$ µg /ml et l'extrait d'écorce (25 µg /ml) présente un pourcentage de 14% et une IC_{50} de $65,71 \pm 0,036$ µg /ml. Par comparaison on peut dire que les taux d'inhibition de

l'activité de l'alpha amylase par les extraits de plante et l'acarbose présentent des valeurs presque similaires. (**Tableau 10**)

Des études sur l'activité inhibitrice de l'alpha amylase, menées par (Iniyan et ses collaborateurs 2010) et (Wickramaratne et ses collaborateurs 2016), ont montrés des valeurs des IC_{50} inférieures à celles retrouvées dans ce présent travail (IC_{50} $36,05 \pm 4,01 \mu\text{g/ml}$ et $16,16 \pm 2,23$ respectivement).

Il a été prouvé que certaines substances inhibent la XO en bloquant la fixation du substrat aux sites actifs de l'enzyme (**Sanders et al. 1997**). Par conséquent, l'inhibition de l'activité de la XO par les extraits de *F.angustifolia* peut se traduire par la présence d'un ou de plusieurs composés agissant sur les sites actifs, Mo et FAD, de l'enzyme. De nombreuses études ont évalué l'effet inhibiteur de plusieurs extraits de plantes sur l'activité de la XO (**Zhu et al., 2004**). Il a été conclu aussi que cette activité inhibitrice peut être attribuée à la présence de composés bioactifs variés tels que les polyphénols, les flavonoïdes et les tannins (**Da Silva et al., 2004**).

Tableau 10 : Le pouvoir d'inhibition d'alpha amylase

	LES FEUILLES	LES ECORCE	CARBOSE
IC50	48,7 \pm 0,051	65,71 \pm 0 ,036	18,09 \pm 0,105

IV.6.2. Activité antidiabétique *In vivo* par l'induction de diabète par la SZT

IV.6.2.1. Le poids des souris

Les souris ont été pesées avant le traitement (**Figure 21**)

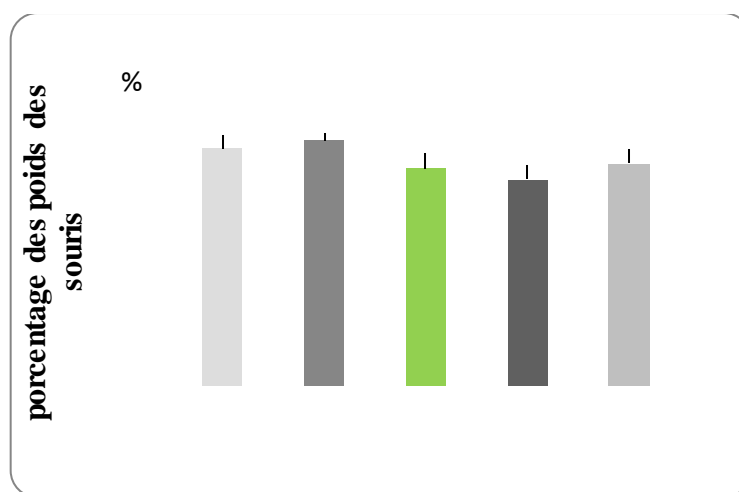


Figure 21 : Poids des souris avant le traitement

IV.6.2.2. Taux du glucose

L'effet hypoglycémiant maximal est observé après la deuxième heure en particulier après l'injection intra péritonéal de l'extrait éthanolique d'écorce qui a conduit à une réduction plus importante du taux de glucose dans le sang par rapport au traitement par l'extrait éthanolique des feuilles.

Les résultats de la glycémie mesurer pour les 5 lots (control, et 4 groupe traité par les deux partie de *Fraxinus angustifolia*, à deux concentrations 50 mg/kg et 100 mg/kg) montrent une baisse progressive de la glycémie de base au bout de deux heures. (**Figure 22**)

L'extrait de l'écorce a une concentration de 100mg/kg présente le meilleur effet antidiabétique avec un taux de réduction de glycémie de 74,34% au bout de la deuxième heure par rapport au diabénil avec un pourcentage de 72%

Après le 2ème jour de l'injection intra péritonéal des extraits, le taux de glucose reste réduit, les résultats sont montrés dans le **tableau 11**

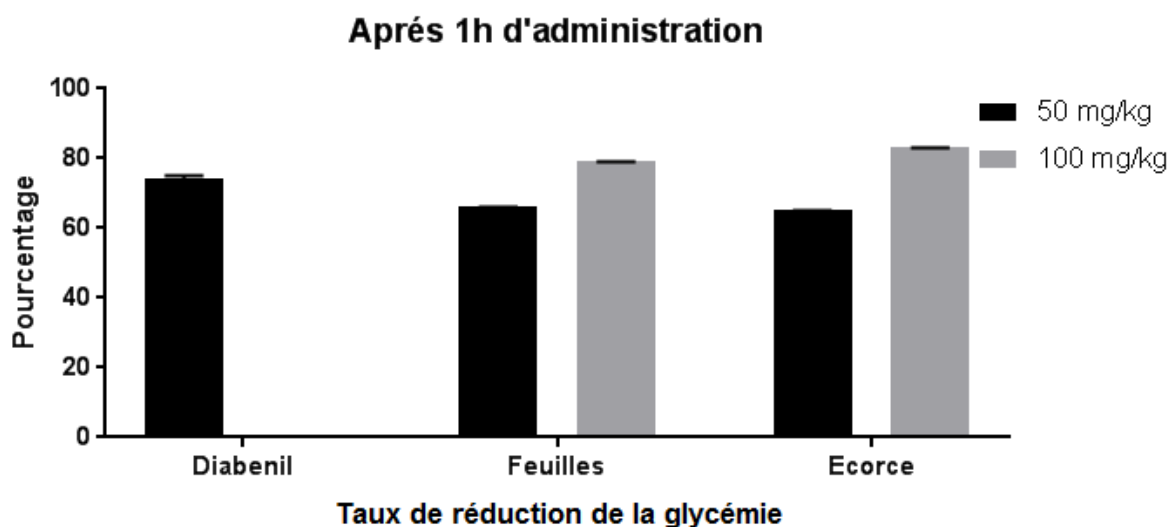


Figure 22: le taux de réduction de la glycémie après 1h de traitement

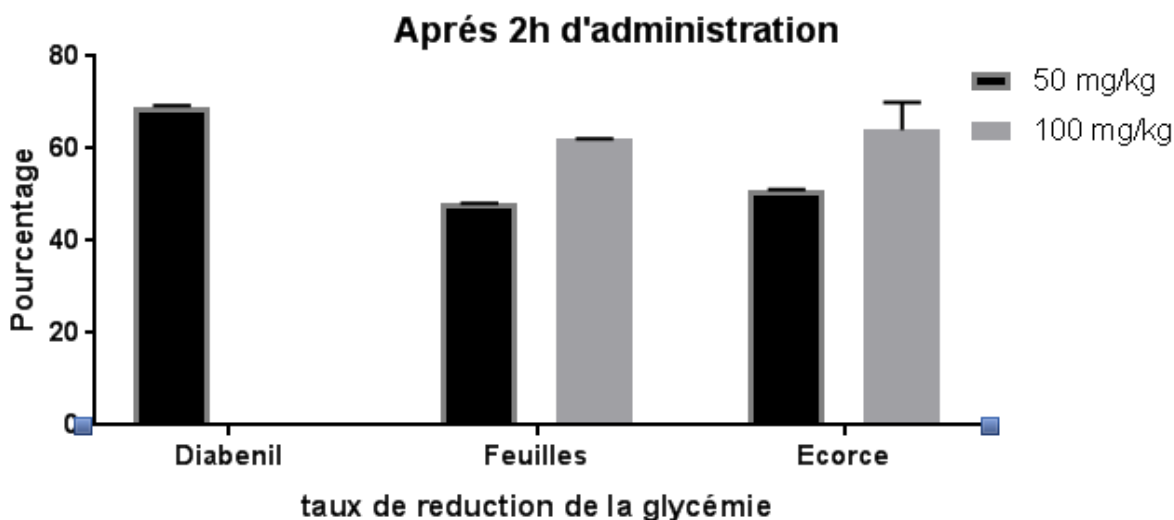


Figure 23: Le taux de réduction de la glycémie après 2h de traitement

Tableaux 11 : Les valeurs de la glycémie après 2 jour de traitement (estimé par mg /dl)

Les feuilles 15	Les feuilles 30	L'écorce15	L'écorce30	Diabénil
0,51	1,02	1,4	1 ,28	2,04
0,74	1,52	0,29	0,76	1,51
0,52	2,37	1,47	0,79	0,66
0,69	0,91	0,71	0,5	0,28

La rutine et le flavonoïde précédemment identifié dans des extraits d'écorce de *F. angustifolia* (Kostova et Iossifova, 2007), a montré un effet hypoglycémiant considérable chez les rats diabétiques, dont le diabète est induit par la STZ (Henrique et al., 2010). Cunha et al. (2008) ont décelé une corrélation positive entre la diminution de la glycémie et l'insulino sécrétion. D'autre part, plusieurs études (Esmaeili et Yazdanparas, 2004 Shipra et al., 2009) ont expliqué la diminution de la glycémie par la capacité des flavonoïdes à stimuler la régénération des cellules β du pancréas. ont été remarqué aussi la diminution des poids des souris (Figure 24) .

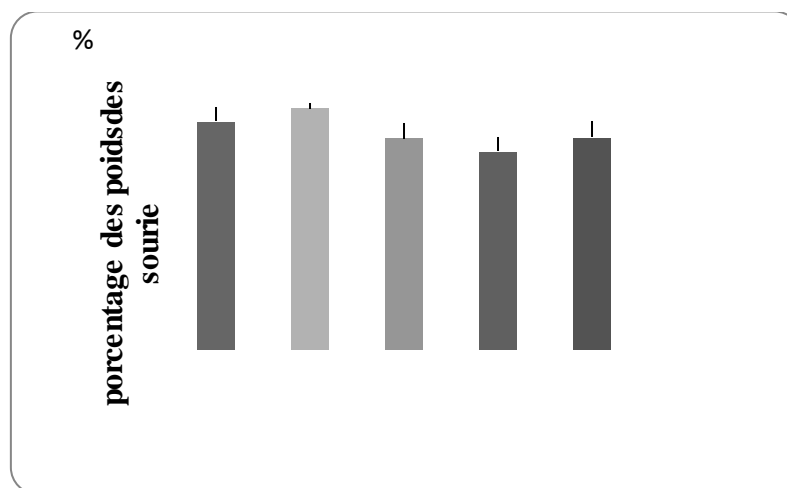


Figure 24: Le poids des souris après le traitement

IV.6.2.3. Dosage des paramètres sanguins

A. Cholestérol et triglycérides

L'injection intra péritonéal de diabénil et de l'extrait éthanolique des deux concentrations pour chaque partie, (50 mg/kg et 100 mg/kg). Les résultats (Tableau 12)

Tableau 12 : Les valeurs des différents paramètres biochimiques

Les valeurs inscrites au tableau sont des moyennes « m » et les SEM avec un nombre d'échantillon de « n=5 » glucose (mg/dl), cholestérol (mg/dl), triglycérides (mg/dl), créatinine (mg/dl),

	CHOL mg/dl	TG mg /dl	GLY mg/dl	CREAmg /dl
Feuille 15	2,20±0,09	1,98±0,30	0,76±0,46	4±0,25
feuille 30	1,87±0,43	2,27±0,18	1,43±0,41	4,2±0,52
écorce 15	1,70±0,16	1,49±0,36	0,97±0,51	4,4±0,20
écorce 30	1,50±0,2	1,60±0,23	0,95±0,4	5±0,37
Diabénil	1,69±0,93	1,64±0,35	0,98±0,76	4,6±0,19

ont montré une diminution considérable des taux de triglycérides et cholestérols notamment à la dose de 100 mg/kg de l'extrait de l'écorce (cholestérolémie =1,50, et triglycérides =1,60), par rapport aux groupes traités par le diabénil (=1,69 et =1,64 respectivement).

D'après des études réalisées sur l'effet diabétogène de la streptozotocine, un chargement du foie marqué par l'augmentation de la concentration hépatique de TG et AG libres qui est du à

leur mobilisation du tissu adipeux vers le foie et à la diminution de leur dégradation (**Djaouti, 2014**).

Une autre étude sur la même espèce présentes des résultats légèrement différents par rapport à notre étude (**Medjahed et al., 2015**), cela peut être expliqué par rapport aux concentration des extraits utilisés qui est différentes entre les deux travaux (200 mg/kg ,20 mg /kg), l'effet anti-hyperglycémiant obtenu est dose-dépendant, et il est probablement due à certains constituants qui peuvent agir comme inhibiteurs de certaines enzymes telles que l'hydroxy méthyle glutaryl-CoA « HMG COA » réductase ;enzyme clé de la synthèse du cholestérol (**Maxwell et al., 2003**).

B. Créatinine

Pour la créatinine plasmatique nos résultats montrent une valeur de 4,6 mg /ml pour le groupe diabénil), et une valeur de 4,2 mg/mg pour les lots traités par les deux doses des extraits. La concentration de la créatinine dans le sang dépend de la capacité de l'élimination rénale et de la masse musculaire. Son évaluation permet d'avoir des données sur un dysfonctionnement de la filtration rénale (**Atkins et al., 2005**), l'auteur montre que l'hyperglycémie parmi les facteurs de risque de développement d'une néphropathie diabétique.

Nos résultats montrent une corrélation entre le taux de la créatinine plasmatique de control positive (Diabénil) et les lots traités par les deux extraits, on peut déduit que cette plante a un effet protecteur sur la fonction rénal (**Tsinaliset Binet, 2006**). Ces résultats concordent avec ceux de Medjahed et al. (2015).

La créatinine est considérée comme le meilleur marqueur endogène de la filtration glomérulaire (**Atkins et al. 2005**)

Conclusion

Conclusion

Conclusion

Notre étude portée sur l'évaluation de l'effet de l'extrait éthanolique des feuilles et d'écorces de *Fraxinus angustifolia* contre l'activité antidiabétique

L'extrait éthanolique des deux parties de cette plante est montré riche en polyphénols flavonoïdes et tannins et présente une activité hypoglycémiant prouvée par l'inhibition de l'alpha amylase d'une part et la réduction de taux de la glycémie chez les souris diabétiques d'autre part, le meilleur effet inhibiteur contre la xanthine oxydase (78%, 73%) et l'alpha amylase (24% , 14%) a été enregistrée à la concentration de 25 µg/ml pour l'extrait des feuilles et de l'écorce par rapport au Allopurinol et l'acarbose respectivement. (86% ,40%)

L'injection intra péritonéale de streptozotocine à la dose de 60 mg/kg de poids corporel chez les souris femelles Adultes a induit des perturbations métaboliques : glucidique, lipidique et dans le fonctionnement de certains organes. en revanche le traitement des souris diabétiques par l'extrait (des feuilles, de l'écorce) de *Fraxinus angustifolia*, corrige ces perturbations et diminue le risque d'installation de diabète.

L'injection de la streptozotocine induit une augmentation de la concentration du glucose, du cholestérol, des triglycérides et des lipides totaux. par contre, le traitement par les deux extrait a induit également une diminution de ces concentrations en comparaison a la molécule de référence.

Les souris diabétiques ont été traités par l'extrait éthanolique des feuilles et d'écorce, ont montrés une diminution dans le taux de la glycémie, qui est du à la composition riche de ses extraits en composés phénoliques.

En fin, on peut dire que les extraits éthanoïques des feuilles et d'écorce de *Fraxinus angustifolia*, réduisent significativement le taux du glucose et de lipide chez les souris diabétiques. Cette action est liée à leur composition chimique caractérisée par la présence des flavanoïdes, et des glucosides.

Afin de compléter cette étude, il serait souhaitable d'identifier les molécules qui présentent une activité antidiabétiques par des approches analytiques, pour enfin étudier leur mécanisme d'action à l'échelle moléculaire.

*Références
bibliographiques*

A

Abdelmeguid, NE, Fakhoury, R., Kamal, SM, et Al Wafai, RJ (2010). Effets de *Nigella sativa* et de thymoquinone sur les changements biochimiques et subcellulaires dans les cellules β pancréatiques de rats diabétiques induits par la streptozotocine. *Journal du diabète* , 2 (4), 256-266.

Akhani, SP, Vishwakarma, SL, et Goyal, RK (2004). Activité antidiabétique de *Zingiber officinale* chez des rats diabétiques de type I induits par la streptozotocine. *Journal de pharmacie et de pharmacologie* , 56 (1), 101-105

Twaij, HA et Al-Badr, AA (1988). Activité hypoglycémiante d'*Artemisia herba alba*. *Journal of ethnopharmacology* , 24 (2-3), 123-126.

Altıok, E., Bayçın, D., Bayraktar, O., & Ülkü, S. (2008). Isolement des polyphénols à partir des extraits de feuilles d'olivier (*Olea europaea* L.) par adsorption sur fibroïne de soie. *Technologie de séparation et de purification* , 62 (2), 342-348

Anna, V., Van Der Ploeg, HP, Cheung, NW, Huxley, RR, et Bauman, AE (2008). Corrélats sociodémographiques de la tendance croissante de la prévalence du diabète sucré gestationnel dans une grande population de femmes entre 1995 et 2005. *Diabetes care* , 31 (12), 2288-2293.

Hamilton-Miller, JM (1995). Propriétés antimicrobiennes du thé (*Camellia sinensis* L.). *Agents antimicrobiens et chimiothérapie* ,39 (11), 2375.

Appendino, G., Mercuri, E., Fuzzati, N, L., Arnoldi, M., Stavri, S., Gibbons, M., Ballero, A., Arfa, L., Abid, A., Kéfi, R., Nouira, S. (2008). Base génétique du diabète. XI ème congrès de la Société Tunisienne de médecine interne. www.stmi.org.tn. Janvier 2011 Biochemistry (Moscow), 76.PP. 622-635.

Kostova, I., et Iossifova, T. (2007). Composants chimiques des espèces de *Fraxinus*. *Fitoterapia* , 78 (2), 85-106.

Atawodi, SE., Atawodi, JC., Pala, Y., Idakwo P. (2009). Évaluation du profil polyphénolique et des propriétés antioxydantes des feuilles, des écorces de tige et de racine de *Khaya senegalensis* A Juss. *Electronic J. Biol.* 5: 80-84.30

Atkins, R., Branti, E., Lewis, J., Hunsicker, G., Braden, G., Champion de Crespigny, P., de Zeeuw, D., Ferrarig, P., Locatelli, F., Wiegmann, T., Lewis, E. (2005) proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 45, 281-287.

Atmani, D., Nassima Chaher, N., Meriem, B., Karima, A., Hakima, L. (2009). Capacité antioxydante et teneur en phénol de certaines plantes médicinales algériennes. *Food Chem* doi: 10.1016/j.foodchem.2008.05.077.

Ayouni, k., berboucha-rahmani, m., kim, k.k., atmani, dj., verpoorte, r., hae choi, y . (2016) outil métabolomique pour identifier les composés antioxydants des extraits de feuilles et d'écorce de tige de fraxinus angustifolia . ind crops prod;<http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2016.01.00>

B

Bagnis, C. I., Deray, G., Baumelou, A., Le Quintrec, M., & Vanherweghem, J. L. (2004). Herbs and the kidney. *American journal of kidney diseases*, 44(1), 1-11..

Bahekar, S. S., & Shinde, D. B. (2004). Samarium (III) catalyzed one-pot construction of coumarins. *Tetrahedron letters*, 45(43), 7999-8001.

Bailey, C. J., Gross, J. L., Pieters, A., Bastien, A., & List, J. F. (2010). Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 375(9733), 2223-2233.

Barapatre .A,Aadil .KR, Tiwary BN, Jha H. (2015). Activités antioxydantes et antidiabétiques in vitro de la lignine biomodifiée du bois d'Acacia nilotica. *Int. J. Biol. Macromolec.* 75: 81-89.

Bell, G. I., & Polonsky, K. S. (2001). Diabetes mellitus and genetically programmed defects in β -cell function. *Nature*, 414(6865), 788..

Beloued, A. (2009). Plantes médicinales d'algérie. Dépt de botanique a l'institut national agronomique d'el-harrach-alger. Office des publication universitaires, édition : 2(01).

Beloued, A. (1998). Plantes médicinales d'Algérie OPU, Alger.

Benariba, N., Djaziri, R., Hupkens, E., Louchami, K., Malaisse, W. J., & Sener, A. (2013). Insulinotropic action of Citrullus colocynthis seed extracts in rat pancreatic islets. *Molecular medicine reports*, 7(1), 233-236.

Benariba, N., Djaziri, R., Zerriouh, B. H., Boucherit, K., Louchami, K., Sener, A. & Malaisse, W. J. (2009). Antihyperglycemic effect of Citrullus colocynthis seed

Benmehdi, H. (2000). Valorisation de certaines plantes médicinales à activité hypoglycémiantes comme la coloquinte. *Mémoire de magistère en chimie organique appliquée. Département de chimie faculté des sciences Université Tlemcen.*

Bernfeld, B. (1955). Sur une méthode de dosage des amylases. *Methods in Enzymology. Academic Press, New York*, 149-154.

Bobinac, M., ANDRAŠEV, S., & ŠJAJČIĆ-NIKOLIĆ, M. I. R. J. A. N. A. (2010). Elements of growth and structure of narrow-leaved ash (*Fraxinus angustifolia* Vahl) annual seedlings in the nursery on fluvisol. *Periodicum biologorum*, 112(3), 341-351.

Bouhours-Nouet, N., & Coutant, R. (2005). Clinique et diagnostic du diabète de l'enfant. *EMC-Pédiatrie*, 2(3), 220-242.

Bourbouze A (1980). L'élevage dans la montagne marocaine. Organisation de l'espace et utilisation des parcours par les éleveurs du Haut Atlas. Institut National Agronomique & Institut Agronomique et Vétérinaire Hassan II, Paris Grignon & Rabat, 322 p.

Boyanov, M. A., Boneva, Z., & Christov, V. G. (2003). Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *The Aging Male*, 6(1), 1-7.

Brogard. J.M. Willemin.b, Blickli.j.f, Lamalle.a.m, Stahl.a. (1989). Inhibiteurs des alphaglucosidases une nouvelle approche thérapeutique du diabète et des hypoglycémies fonctionnelles. *Revue Médecine Interne* ; 10 : P.365-374.

Bruneton. J. (1999) .Pharmacognosie, Phytochimie et Plantes médicinales, 3ème Edition, Tec et Doc, Paris, http://fr.wikipedia.org/wiki/Coumarine#cite_note-Clark-5, 1999.

Bursal, E., & Gülçin, İ. (2011). Polyphenol contents and in vitro antioxidant activities of lyophilised aqueous extract of kiwifruit (*Actinidia deliciosa*). *Food Research International*, 44(5), 1482-1489.

C

Calis, I., Hosny, M., and Lahloub, MF. (1993). secoiridoids from *Fraxinus angustifolia*. *Phytochemistry* ; 33 (6): 1453-1456.

Casadebaig ,J., Jacob, M., Cassanas, G., Gandy, D., Baylac, G.(1989). Puech A. J *Ethnopharmacol*; 26:211.

Caudullo, G., Durrant, HT. (2016). *Fraxinus angustifolia* in Europe: distribution, habitat, Usage and threats .*European Atlas of Forest Tree Specie*

Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et Markolf.H.F,Ayraham.K.M, Markkul.L. (2002).Acarbose for prevention of type 2 diabètes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial;359(9323).PP.2072-2077.

Chrysoula ,s., aristidis, s. (2012). veskoukis, thalia kerasioti, maria kontou, apostolos angelis, nektarios aligiannis, alexios-leandros skaltsounis, and dimitrios kouretas. **Chrysoula. S, Aristidis S. Veskoukis, Thalia Kerasioti, Maria Kontou, Apostolos Angelis,**

Nektarios Aligiannis, Alexios-Leandros Skaltsounis, and Dimitrios Kouretas(2012). 7(3): e32214.

Chudyk, A et Petrella, RJ. (2011). Effects of exercise on cardiovasculair risk factors in type 2 diabètes: a meta-analysis. *Diabètes Care* ; 34:1228e37.

Cowan, M. M. (1999). Plant products as antimicrobial agents. *Clin. Microbial. Rev.*, 22: 564 582.

Curini .M.F., Epifano, F., Maltese, M. C., Marcotullio, S., Prieto-González, J. C., Rodríguez. Aust. J. Chem, 2003, 56, 59-60.

D

Dhriti V, Chowdary PV, Rahul J, G Vishank, Shivaji BB..(2014). Activité de piégeage des radicaux libres et anti-diabétique de *Kigelia pinnata*. *Monde J. Pharm. Pharm. Sci.* 3: 1249-1262

Donath, M. Y., & Shoelson, S. E. (2011). Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(2), 98.

Dirlwanger, M., Perrenoud, L., Castellsague-Perolini, M., & Schwitzgebel, V. M. (2007). The diabetic child and the specifics of insulin therapy. *Revue medicale suisse*, 3(107), 994-1000.

Dorchy, H. (1996). Traitement du diabète de type 1 chez l'enfant et l'adolescent. *La Revue du praticien*, 46(5), 577-586.

Drouin, P., Blickle, J. F., Charbonnel, B., Eschwege, E., Guillausseau, P. J., Plouin, P. F., ... & Sauvanet, J. P. (1999). Diagnostic et classification du diabète sucré: les nouveaux critères Rapport des experts de l'ALFEDIAM. *La Revue Francophone de Gériatrie et de Gériatologie*, 54(6), 16-25.

E

El-Abhar, HS, & Schaalán, MF (2014). Phytothérapie dans le diabète: revue des perspectives mécanistes potentielles. *Journal mondial du diabète* , 5 (2), 176.

El Blidi, L. (2006). *Synthèse chimioenzymatique et évaluation d'inhibiteurs potentiels de glycosidases, analogues de la valiolamine* (Doctoral dissertation, Université Blaise Pascal-Clermont-Ferrand II).

Esmaeili, MA, et Yazdanparast, R. (2004). Effet hypoglycémiant de *Teucrium polium*: études avec des îlots pancréatiques de rat. *Journal of Ethnopharmacology* , 95 (1), 27-30.

F

Fkih, S. (2007) Study of the effect of gamma irradiation on phenolic compounds and pesticides residues.

Fox, K. M., Bolinder, B., Chen, J., & Kumar, S. (2006). Prevalence of inadequate glycemic control among patients with type 2 diabetes in the United Kingdom general practice research database: a series of retrospective analyses of data from 1998 through 2002. *Clinical therapeutics*, 28(3), 388-395. Fraga. C.G.; Galleano, M.; Verstraeten, S.V.; Oteiza, P. I. (2010). Basic biochemical

Friedman, S., Vila, G., & Mouren-Simeoni, M. C. (1996). Diabète insulinodépendant et psychiatrie. *Encycl Med Chir (Psychiatrie)*, 87, 1-7.

G

George S. (2004). Eisenbarth Immunology of type 1 diabetes, second Edition, edited. Eureka .com and Kluwer Academic/Plenum Publishers Revue du Rhumatisme, 74 (7), 624-626.

Galabov, A. S., Iosifova, T., Vassileva, E., & Kostova, I. (1996). Antiviral activity of some hydroxycoumarin derivatives. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 51(7-8), 558-562.

Gning, M., Thiam, ., Fall. K. ,Ba-fall. P.S., Mbaye, L. fourcade (2007) .le diabète sucré en afrique subsaharienne aspects épidémiologiques, difficultés de prise en charge; 67 : 607-611

Grazul, M., & Budzisz, E. (2009). Biological activity of metal ions complexes of chromones, coumarins and flavones. *Coordination Chemistry Reviews*, 253(21-22), 2588-2598.

Gréger, H., & Hofer, O. (1980). New unsymmetrically substituted tetrahydrofurofuran lignans from *Artemisia absinthium*: Assignment of the relative stereochemistry by lanthanide induced chemical shifts. *Tetrahedron*, 36(24), 3551-3558.

Grimaldi André. (2009). Traité de diabétologie. 2e édition. Ed. Médecine Sciences, Flammarion.P1044.

Fontbonne.A, Jean-Jacques Robert. (2007). Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. Du diabète juvénile aux diabètes de l'enfant. Journée mondiale du diabète, 44-45.

Grover, J.K., Yadav, S., Vats, V. (2002). Medicinal plants of India with anti-diabetic Potential. *J. of Ethnopharmacol.*81:81-100

H

Hafizur, R.M., Babiker ,R., Yagi ,S., Chishti ,S., Kabir ,N., Choudhary, M.I .(2012). The antidiabetic effect of *Geigeria alata* is mediated by enhanced insulin secretion, modulation of β -cell function, and improvement of antioxidant activity in streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Endocrinol.* 214:329-335.

Hammiche, V., Maiza ,K. (2006). Traditional medicine in Central Sahara: Pharmacopoeia of Tassili N'ajjer. *J. ethnopharmacol*, 105: 358-367.

Hamza, N., Berke, B., Cheze, C., Agli, A.-N., Robinson, P., Gin, H. & Moore, N. (2010). Prevention of type 2 diabetes induced by high fat diet in the c57bl/6j mouse by two medicinal plants used in traditional treatment of diabetes in the east of Algeria. *Journal of Ethnopharmacology*, 128(2), 513-518.

Hannan, J., Ali, L., Rokeya, B., Khaleque, J., Akhter, M., Flatt, P., Abdel-Wahab, Y. (2007). Soluble dietary fibre fraction of *Trigonella foenum-graecum* (fenugreek) seed improves glucose homeostasis in animal models of type 1 and type 2 diabetes by delaying carbohydrate digestion and absorption, and enhancing insulin action. *British Journal of Nutrition*, 97(3), 514-521.

Harbilas ,D., Martineau, L.C., Harris, C.S., Adeyiwola-Spoor D.C.A., Saleem A., Lambert J., Caves D., Johns T., Prentki M., Cuerrier A., Arnason J.T., Bennett S.A.L., and Haddad P.S. (2009). Evaluation of the anti-diabetic potential of selected medicinal plant extracts from the Canadian Boreal Forest used to treat symptoms of diabetes: Part II. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 87: 479–492.

Hasenah ,A., Houghton, P., and Amala, S. (2006). α -Amylase inhibitory activity of some Malaysian plants used to treat diabetes; with particular reference to *Phyllanthus amarus* *Journal of Ethnopharmacology*;107: 449-445.

Haslam.E. (1996). Natural polyphenols (vegetable tannins) as drugs: possible modes of action. *J. Nat Pro*, 59: 205 215.

Hegnauer R. (1969). *Chemotaxonomic der pflanzen*. V. Basel und Stuttgart, vol. 5. Birkhäuser Verlag . p. 237

Hill, R. and T,Nishino. (1995) Flavoprotein structure and mechanism. 4. Xanthine oxidase and xanthine dehydrogenase. *Faseb J*, 9(11): p. 995-1003.

Hosny, M. *Phytochemistry* (1998); 47:1569.

Hu FB., Manson JE., Stampfer MJ., Colditz G., Liu S., Solomon CG., Willett WC. (2001) .Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women.*NEngl J Med* 345, 790-797.

Hui, H., Tang, G., Go & V. L. (2009). Hypoglycemic herbs and their action mechanisms. *Chinese Médecine*, 4(1), 1- 11.

I

Iniyam ,G., Tamil, B., Dineshkumar.,1 M, Nandhakumar, M., Senthilkumar, and A. Mitra(2010) ; In vitro study on α -amylase inhibitory activity of an Indian medicinal plant, *Phyllanthus amarus*.42(5): 280–282.

Iossifova ,I, Kostova ,I., Evstatieva, L. (1997). *Biochemistry System Ecol* ;25:271.

Iossifova T. (2000) .PhD Thesis.:110

J

Jarald E., Joshi S.B., Jain D.C. (2008). Diabetes and herbal medici. *Iranian Journal of Pharmacology and therapeutics*; 7: 97-106.

Jimenez, C ., Riguera R. (1994). *Nat Prod Rep*: 591.

Jorma Ilonen, M.D., D.M.Sc., Erkki Savilahti, M.D., D.M.Sc., Outi Vaarala, M.D., D.M.Sc., Antti Reunanen, M.D., D.M.Sc., Kari Teramo, M.D., D.M.Sc., Anu-Maaria Hämäläinen, M.D., D.M.Sc., Johanna Paronen, M.D., D.M.Sc., Hans-Michae Dosch, M.D., Timo Hakulinen, Ph.D. , and Hans K. Åkerblom, M.D., D.M.Sc (2010) ;Dietary Intervention in Infancy and Later Signs of Beta-Cell Autoimmunity ; 363:1900-1908 .

Jorma Ilonen, M.D., D.M.Sc., Erkki Savilahti, M.D., D.M.Sc., Outi Vaarala, M.D., D.M.Sc., Antti Reunanen, M.D., D.M.Sc., Kari Teramo, M.D., D.M.Sc., Anu-Maaria Hämäläinen, M.D., D.M.Sc., Johanna Paronen, M.D., D.M.Sc., Hans-Michael Dosch, M.D., Timo Hakulinen, Ph.D., and Hans K. Åkerblom, M.D., D.M.Sc. (2010). Dietary Intervention in Infancy and Later Signs of Beta-Cell Autoimmunity ; 363:1900-1908

K

kandami, a., gura, h., kutbay and kilin. (1998). Structure of fraxinus Angustifolia subsp. oxycarpa forests in the central Black sea Region Tr. J. of Botan phytosociological and ecological. y 22:157-162

Kandamir, A., Guray, H., kutbay. And kilinc. (1998). Phytosociological and Ecological structure of fraxinus Angustifolia Subsp. oxycarpa forests in the central Black sea Region Tr. J. of Botan. y 22: 157-162.

Karabín, M., Tereza, Hudcová., Lukáš, Jelínek., Pavel, Dostálek. (2015). Biotransformations and biological activities of hop flavonoids. Department of Biotechnology, Faculty of Food and Biochemical Technology, University of Chemistry and Technology, Prague, Technická 5, 166 28 Prague 6, Czech Republic.

Karam, J.H., N.M. (2007). Pancreatic hormones and antidiabetic drugs. New York, USA : The McGraw-Hill Companies, INC ; chapter 41

Karp, G., Wissocq, J., Bouharmont, J. (2004). Biologie Moléculaire Et Cellulaire. 2eme édition Paris : De Boeck, P : 648-649-650 (852).

Kashikar, V.S., Kotkar, T. (2011). Indigenous remedies for diabetes mellitus. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 3: 22-29.

Ken, T., Coppieters., Tobias Boettler., and Matthias von Herrath. (2012). Virusinfections in type 1 diabetes. Cold Spring Harb Perspect Med; 2:a007682 .

Khan, M.F., P, Dixit., N, Jaiswal., Tamrakar, A.K., Srivastava, A.K., Maurya, R. (2012). Constituants chimiques des rameaux de Kigelia pinnata et leur effet modulateur de la translocation GLUT4 dans les cellules musculaires squelettiques. Fitoterapia 83: 125-129.

Klouchek, E., Kostova, I., Popov, A. (1994) C R Acad Bulg Sci; 47:125

Knip, M., Virtanen, S., Seppä, K., Ilonen, J. (2010). Dietary Intervention in Infancy and Later Signs of Beta-Cell Autoimmunity. N Engl J Med; 363 : 1900-8 .

Koga, K., Shibata, H., Yoshino, K. & Nomoto, K. (2006). Effects of 50% ethanol extract from rosemary (Rosmarinus officinalis) on α -glucosidase inhibitory activity and the elevation of plasma glucose level in rats, and its active compound. Journal of Food Science, 71(7), S507-S512.

Kostova, I., Dinchev, D., Mikhova B, Iossifova T (2000). *Phytochemistry*; 53:827

Kostova, IN., Nikolov, NM., Chipilska, LN. (1993). *J Ethnopharmacol*; 39:205.

Krentz et Bailey. (2005). Oral antidiabétique agents: current role in type 2 diabetes mellitus ,65(3):385-411

Kruedener, S., Schneider ,W., Elsner ,EF. (1995). *Drug Res*; 45:169.

Kutbay, h,g., kilinç, m., kandemir, Ali. (1998). Phytosociological and Ecological Structure of *Fraxinus Angustifolia* Subsp. *oxycarpa* Forests in the Central Black Sea Region. *Tr. J. of Botany*, 22 :157-162.

L

Laine , E., Hano, C., Lamblin, F. (2007). Les lignans phytoestrogènes du lin sont-ils des bienfaiteurs méconnus. *Phytothérapie*, 5: 121–128.

Laissaoui aicha. (2018). Etude épidémiologique et biologique du diabète dans la région d'ain defla (algérie). Sciences alimentaires et nutrition humaine. Université Hassiba benbouali de chlef. Thèse présentée pour l'obtention du diplôme de doctorat LMD.P 97

Lamba ,SS., Buch, KY., Lewis ,H., Lamba, J. (2000). Phytochemicals as Potential Hypoglycaemic agents. *Nat. Prod. Chem.* 21: 457-495

Lambrev, J., Bachvarova ,T., Adjarova E. (1961). *Nauchni Trudove Visch Selskostopanski Institute "V Kolarov"* ; 9:311.

Leduc,C., Coonishish,J,,Haddad.P,Cuerrier.A. (2006). "Plants used by the Cree Nation of Eeyou Istchee (Quebec, Canada) for the treatment of diabetes: A novel approach in quantitative ethnobotany." *J Ethnopharmacol*, 105(1-2): 55-63.

Levy-marchal.c ., a. fagot-campagna., m , daniel (2007)Surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant- Rapport INSERM et Invs, 19.

Li. T. S, Z. Zhang., F, Yang, C., Fu, J. (1998). *Chem. Research (s)*, 38-39.

Louiza .dj. (2014). effets de la modulation de la masse grasse sur la production d'adiponectine chez la souris : conséquences sur le métabolisme hépatique des lipides

M

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

Manolov,I, N., D Danchev., Arch, Pharm. Med. Chem. (2003). 2, 83-94

.

Marinova, EM., Yanishlieva ,NV., Kostova ,IN. (1994). Food Chem; 51:125.

Martin JT, Baker EA, Byrde JW. (1966) .Ann Appl Biol; 57:501.mechanisms behind the health benefits of polyphenols. Molecular Aspects of Medicine.

Maxia. J. Nat. Prod. (2004), 67, 2108-2110.

Maxwell, k.n., socio, r.e., duncan, e.m., sehayek, e., and breslow, j.l. (2003). Novel putative srebp and lxr target genes identified by microarray analysis in liver of cholesterol-fed mice. *Journal of lipid research* 44, 2109-2119.

Medjahe,z., Atmani-kilani .d, Atmani.dj ., marie-laure fauconnier. (2015).hepatoprotective and ant diabetic activities of fraxinus angustifolia vahl extracts in animal models: characterization by high performance liquid chromatography analysis Meyer B, Schneider W, Elstner EF. (1995). Drug Res; 45:174.

Michael J.et Fowler, MD. (2008). Complications microvasculaires et macrovasculaires du diabète; 26 (2): 77 – 82.

Miller, G .L. (1959) .Use of dinitrosalicylic acid reagent for determination of reducing sugar.Analytical chemistry .31(3):424-428

Mohammad, M. H., Khaled ,A. Tawaha ., Mohammad ,K., Mohammad, Areej M, Assaf ., Ala Y. Issa ., Feras Q. Alali , 1 Talal A. Aburjai ,et Yasser K. Bustanji (2011). Activité inhibitrice de la xanthine oxydase des extraits méthanoliques de plantes médicinales jordaniennes sélectionnées. 7 (28): 320-324.

Mosbah ,H et Andreelli.F. (2012). Physiologie de la sécrétion d'insuline. Service de diabétologie, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Médecine des maladies Métaboliques. APHP, Paris. Vol. 6 - N°3.

Mukherjee, P.K., Maiti ,K., Mukherjee, k., Houghton, P.J. (2006).Leads from Indian medicinal plants with hypoglycemic potentials. *J. of Ethnopharmacol*, 106: 1-28.4267(5edition).

Murray RDH., Mendez, J., Braun ,SA. (1982). the natural coumarins. Chichester: John Wiley and Sons; p. 513.

N

Najjar, F. M., Ghadari, R., Yousefi, R., Safari, N., Sheikhasani, V., Sheibani, N. and Moosavi-Movahedi, A. A. (2017). Studies to reveal the nature of interactions*Angustifolia*. *Phytochemistry* ; 33 (6): 1453-1456.

Naumoff D.G. (2011). Hierarchical classification of glycoside hydrolases

Nirmali Wickramaratne. M, J. C. PUNCHIHEWA, and D. B. M. WICKRAMARATNE .(2016). In-vitro alpha amylase inhibitory activity of the leaf extracts of *Adenantha pavonina* ; 16: 466.

Nishibe S., Tsukamoto., H, Hisada S., Nikaido, T., Omoto ,T., Sankawa U.(**1986**). Shoyakugaku Zasshi;40:89.

Nmila .R .,Rchid ,H .,Roye M .,Manteghetti M,petit P,tijane M ,Ribes G,sauvaire Y.(2000) .

O

O'Rahilly, S., Barroso, I., Wareham ,NJ. (**2005**). Genetic factors in type 2 diabetes: the end of the beginning? Science, 307, 370-373.

Oubré,A.Y., Carlson, T.J., King, S.R., Reaven, G.M. (**1997**). From plant to patient an ethnomedicalapproach to the identification of news drugs for the treatment of NIDDM. Diabetologia; 40: 614-617.

P

Patrick Concannon, Steingrimur Stephen Rich, Gerald T Nepom. (**2009**). Genetics of type 1Adiabetes.NEnglJ Med 360:1646-54.

Paul Cos., Li Ying, Mario Calomme, Jia P. Hu, Kanyanga Cimanga, Bart Van Poel, Luc Pieters, Arnold J. Vlietinck, and Dirk Vanden Bergh(**1997**). Structure-Activity Relationship and Classification of Flavonoids as Inhibitors of Xanthine Oxidase and Superoxide Scavengers. J. Nat. Prod. 1998, 61, 71-76

Paulsen, P., Kyvik, KO., Vaag., A, Beck-Nielsen H. (**1999**). Heritability of type II (non-insulindépendent) diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance-a population-based twin study.Diabetologia, 42, 139-145.

R

Rameau, J.C et Dumé .G . (**1989**).Flore forestière française : Tome 1. Plaines et collines. Institut pour le développement forestier, 457-459.

Raverot gérald. (**2003**). Diabète sucré de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte.Endocrinologie-Metabolisme.Paris. Concours médical, p.49-96

Rezaire.A. (**2012**). Activité anti-oxydante, et caractérisation phénolique du fruit de palmier amazonien Oenocarpusbataua (patawa). Thèse de doctorat. École doctor alepluri disciplinaire : Santé, Environnement et Sociétés dans les Amériques. Université des Antilles et de la Guyane. 186 p.

Ribéreau-Gayon. P. (**1968**). Les tannins, les composés phénoliques des végétaux. Paris.

EdDunod.173-201.

Rios, J.L., Francini ,F., Schinella, G.R. (**2015**). Natural products for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Planta Med, 81: 975-94.

S

Salah, Z., Christian.,B, Kaoual, M.(2007) .Approche épidémiologique du diabète en milieux urbain et rural dans la région de Tlemcen (ouest algérien). P .15-21

Salib, JY., Michael. ,HN, Eskande EF (2013). Anti-diabetic properties of flavonoid compounds isolated from *Hyphaene thebaica* epicarp on alloxan induced diabetic rats. *Pharmacogn. Res.* 5:22-29.

Saltiel A.RetKahn C.R. (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature.*, 414:799-806.

Sanger, F., Brown H, Kitai R. (1955). The structure of pig and sheep insulins. *Biochem J*;60:556–65.

Sander,S., Eisenthal ,R.S., Harrison. (1997) .R. NADH oxidase activity of human xanthine oxidoreductase – generation of superoxide anion. *Eur J Biochem.* ; 245:541–548.

Scalbert, A. (1991). Antimicrobial properties of tannins. *Phytochemistry*, 0: 3875-3883.
Scherer, R. et Godoy, H.T. (2009). Antioxidant activity index (AAI) by the 2, 2-diphenyl-1-Picrylhydrazyl method. *Food Chem*, 112: 654–658.

Sébastien.F (2017).Les inhibiteurs des alpha-glucosidases .Actualités Pharmaceutiques. Faculté de santé, département pharmacie, Université d'Angers, 16 boulevard Daviers France, vol 56 .PP18-20.

Sekiya, K., Okuda, H., Arichi ,S. (1982).*Biochem Biophys Acta*; 713:618.

Shen YCetChen CH. (1993) *J Nat Prod*; 56:1905.

Singh, P., Khosa, RL., Mishra ,G., Jha KK. (2015). Activité antidiabétique de l'extrait éthanolique de rhizomes de *Cyperus rotundus* chez des Souris diabétiques induites par la streptozotocine. *J. Pharm. Bioallié. Sci.* 7: 289-292.

Singh.B. U., Singh S., Kochhar A. (2012).Therapeutic potential of antidiabetic nutraceuticals. *Phytopharmacology*, 2: 144-169.

Sizonenko ,P et Griscelli C. (1996). *Précis de pédiatrie.* Paris. p. 1047-51.

Skerget, m. kotnik, p., hadolin, m., hras, a.r., simonic, m., knez, z.(2005). Phenols, proanthocyanidins, flavones and flavonols in some plant materials and their antioxidant activities. *Food chemistry* 89, 191–198.

Smet ,PA .De. (2002). Herbal remedies. *N Engl J Med* 347(25):2046-56.

Solène. h. (2015).le diabète de type 1 et ses défis alimentaires quotidiens : apport de l'insulinothérapie fonctionnelle avec l'exemple de samy. Sciences pharmaceutiques. Université de bordeaux .Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie, n°

Streh., E., Schneider, W., Elstner, EF. (1995). Drug Res; 45:172

Szypowska, A., Ramotowska,A., Dzygto ,K., Golicki D. (2012). Management of endocrine disease: Beneficial effect of real-time continuous glucose monitoring system on glycemic control in type 1 diabetic patients. Systematic review and metaanalysis of randomized trials Eur J Endocrinol; 166:567 e74 .

T

Tortora , G et Grabowski SR. (2000). Principe d'anatomie et de physiologie. 3è éditions. Paris,,1121p.

Tsinali ,d., binet i. (2006).appréciation de la fonction rénale : créatinémie, urée, et filtration glomérulaire. Forum. Med. Suisse. 6. 414-19

Tsukamoto, H., Hisada, S., Nishibe, S. (1984) .Chem Pharm Bull; 32:4482.

Tsukamoto H, Hisada S, Nishibe S. (1985). Chem Pharm Bull; 33:4069

U

Umar, IA., Mohammad ,A., Ndidi États-Unis, Abdulazeez AB, Olica ,WC., Adam M (2014). Effet antihyperglycémique et antihyperlipidémique de l'extrait d'écorce de tige aqueuse d'Acacia albida Delile chez des rats diabétiques induits par l'alloxane. Asiatique J. Biochem 9: 170-178.

V

Vambergue , A.-S., Valat, P., Dufour, M., Cazaubiel, P., Fontaine , F., Puech. (2002). Physiopathologie du diabète gestationnel, Vol 31, N° SUP 6. pp. 3-10

Van Gaal ,L., Wauters ,M., De Leeuw I. (1997).The beneficial effects of modest weight loss on cardiovascular risk factors. Int J Obes Relat Metab Disord; 21: S5-9), (3) (Goldstein D. Beneficial health effects of modest weight loss. Int J Obes Relat Metab Disord 1992 ; 16 : 397-415).

Vialettes, B., Atlan, C., Conte-D., Raccach ,D., Simonin G. (2006). Diabète sucré de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. Complications. Endocrinologie nutrition. Faculté

de médecine de Marseille. P : 1-45.

W

Wallander ,E. (2001). Evolution of wind-pollination in *Fraxinus* (Oleaceae) – an ecophylogenetic approach. PhD thesis. Göteborg University, Sweden.

West KM, Kalbfleisch JM. (1971) .Influence of nutritional factors on prevalence of diabetes. Diabetes. 20, 99-108.

Wichitsranoi, J., Weerapreeyakul ,N., Boonsiri, P., C Settasatian, N Settasatian, N Komanasin, Sirijaichingkul S, Teerajetgul Y, N Rangkadilok, Leelayuwat N (2011). Effets antihypertenseurs et antioxydants de la farine de sésame noire alimentaire chez les humains pré-hypertendus. Nutr. J. 10:82

Wild, S., Roglic ,G., Green, A., Sicree ,R., King, H . (2004).Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 ; 27(5):1047-53.

Wing RR1, Goldstein, MG., Acton ,KJ., Birch, LL., Jakicic, JM., Sallis, JF Jr., Smith-West D, Jeffery RW, Surwit RS. (2001).Behavioral science research in diabetes: Lifestyle changes related to obesity, eating behavior, and physical activity. Diabetes Care 24:117e23.

X

Xia, x., cao, j., zheng, y., wang, q., xiao, j.(2014). Flavonoid concentrations and bioactivity of flavonoid extracts from 19 species of ferns from china. Industrialcrops and product 58, 91–98.

Y

Yamagami ,I., Suguki ,Y., Ito K.. (1968).Nippon Yakurigaki Zasshi;64:714.

Younis, T., Khan, M.R., Sajid, M. (2016). Protective effects of fraxinus xanthoxyloides (Wall) leaves against CCl4 induced hepatic toxicity in rat. Biology Medcin Central, 16:407.

Yukio .H, Naohisa Oda, Nancy J. Cox, Xiangquan Li, Marju Orho-Melander, Manami Hara,

Yoshinori Hinokio, Tom H. Lindner, Hirosato Mashima, Peter E H Schwarz, Laura Del Bosque-Plata, Yohko Horikawa, Yukie Oda, Issei Yoshiuchi, Susan Colilla, Kenneth S. Polonsky, Shan Wei, Patrick Concannon, Naoko Iwasaki, Jan Schulze, Leslie J. Baier, Clifton Bogardus, Leif Groop, Eric Boerwinkle, Craig L. Hanis, Graeme I. Bell.(2000) .Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. Nat Genet. 26, 163-175.

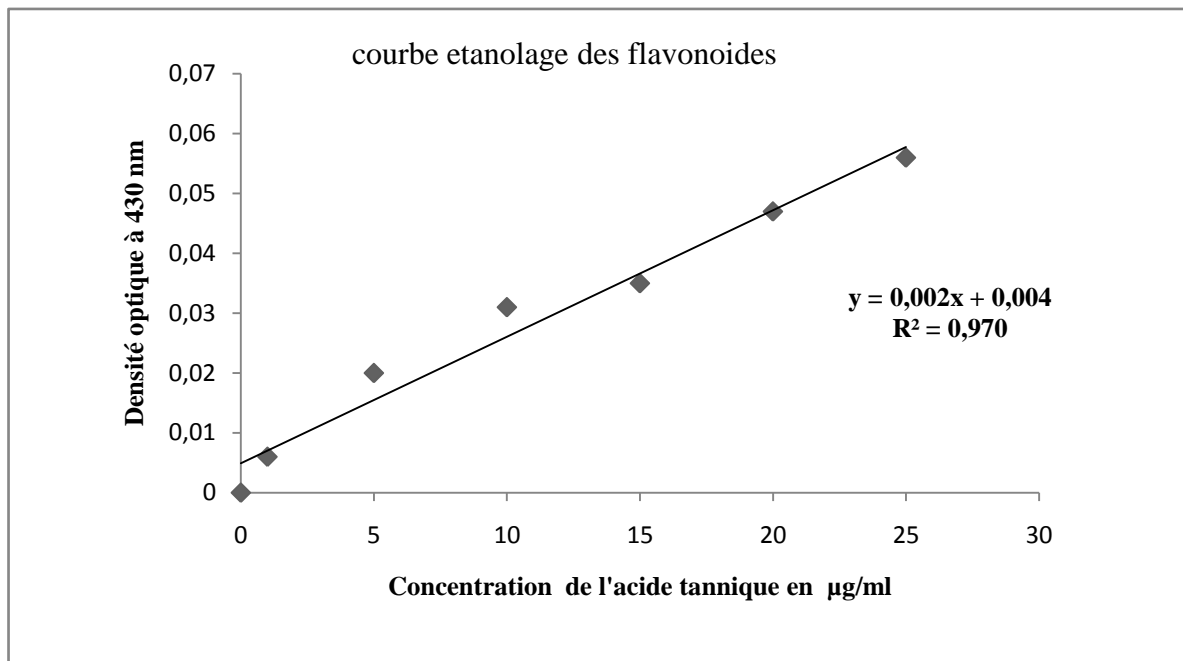
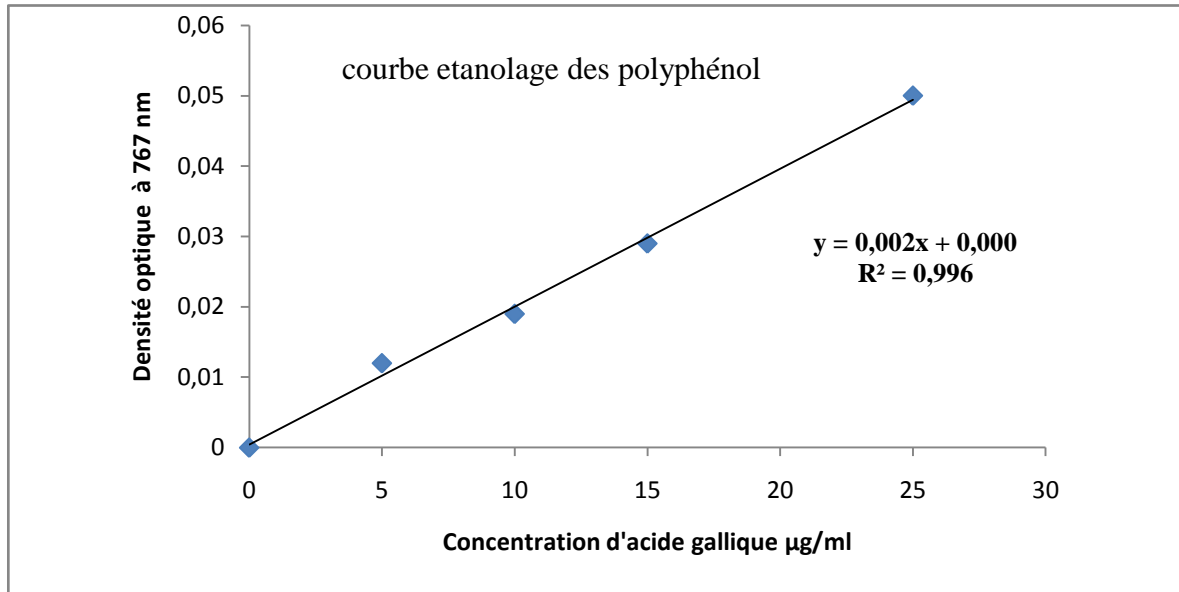
Z

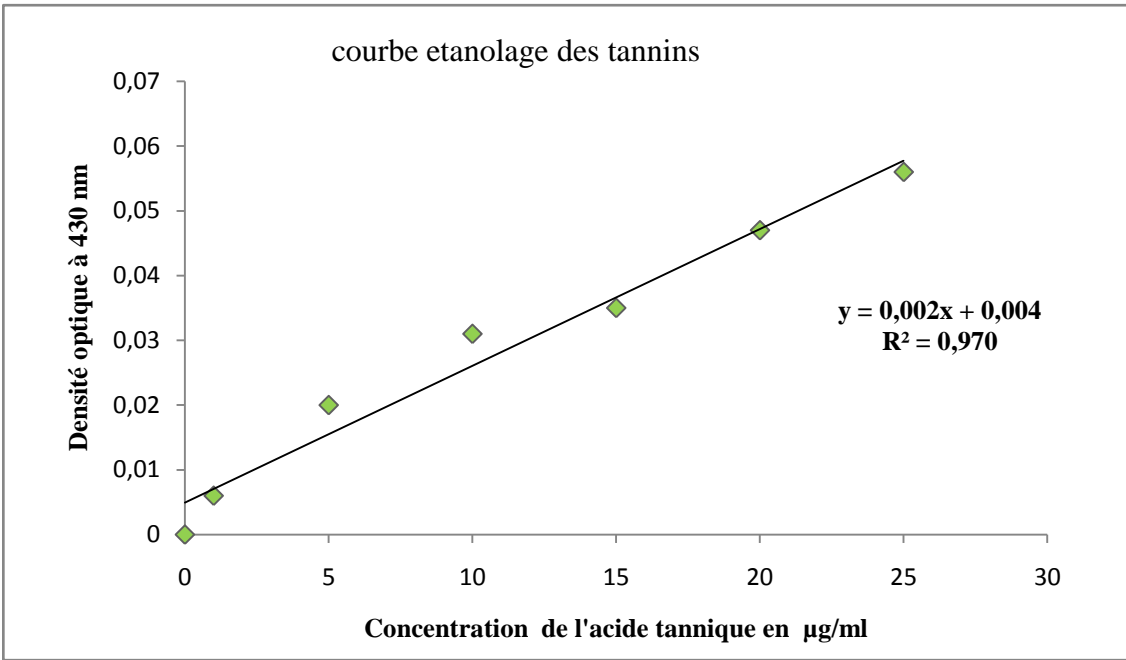
Zia-Ul-Haq M, Cavar S, Qayum M, Imran I, de Feo V.(2011). Études de composition: activités antioxydantes et antidiabétiques de Capparis decidua (Forsk.) Edgew. Int. J. Mol. Sci. 12: 8846-8861.

Annexe

Annexe

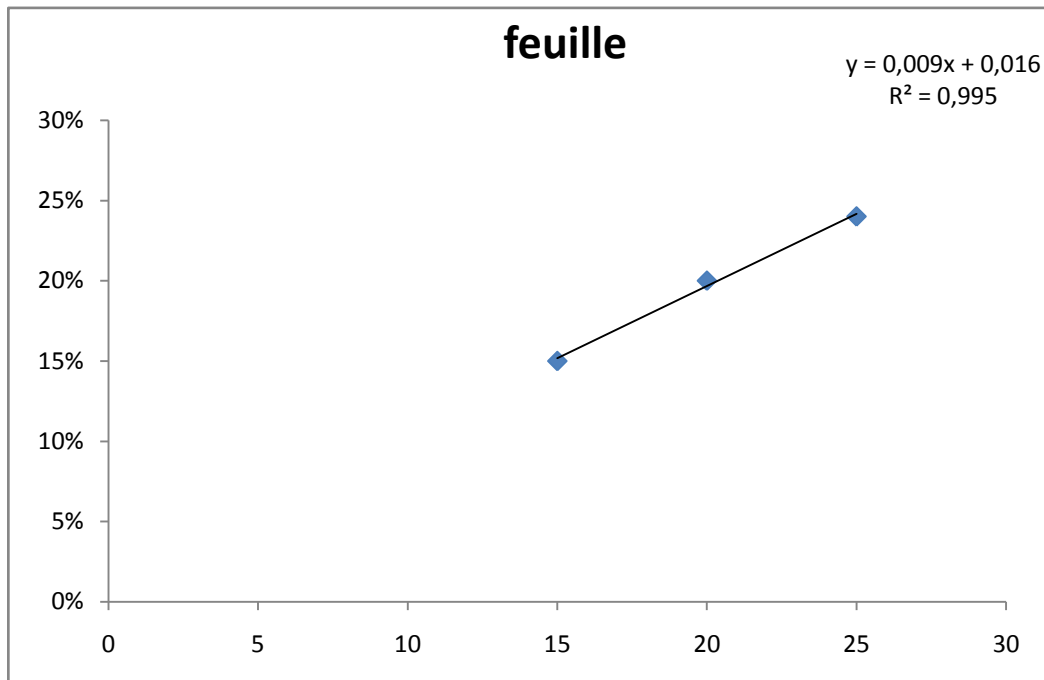
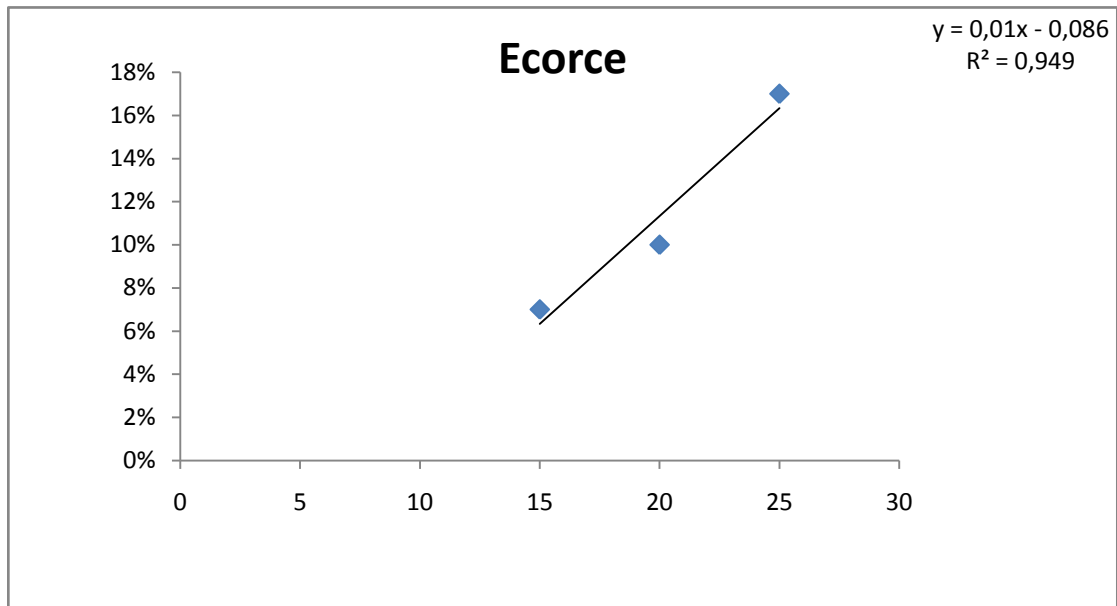
Annexes I : Courbes d'étalonnage.

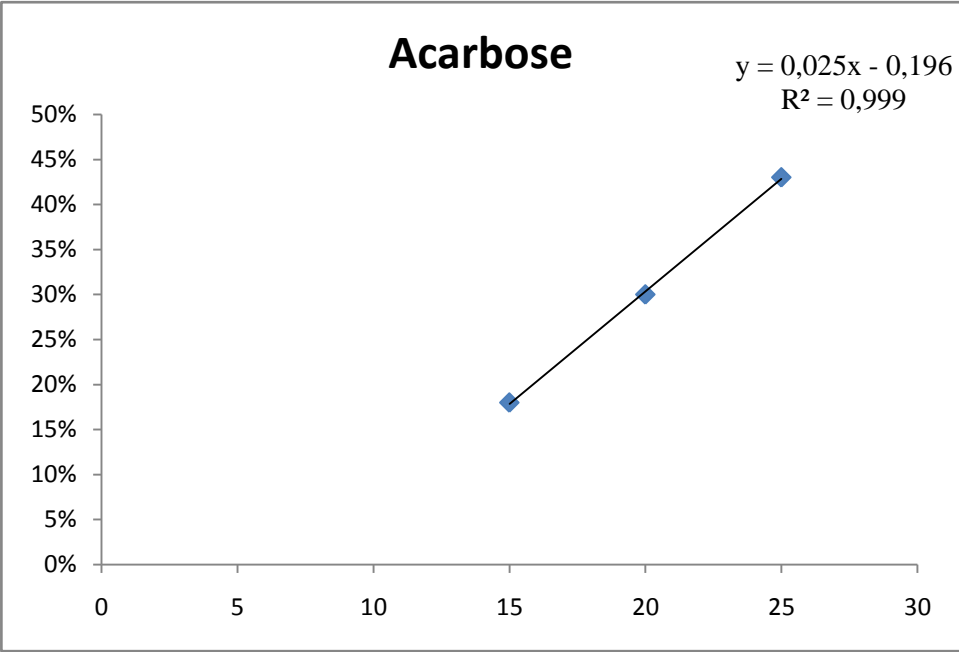




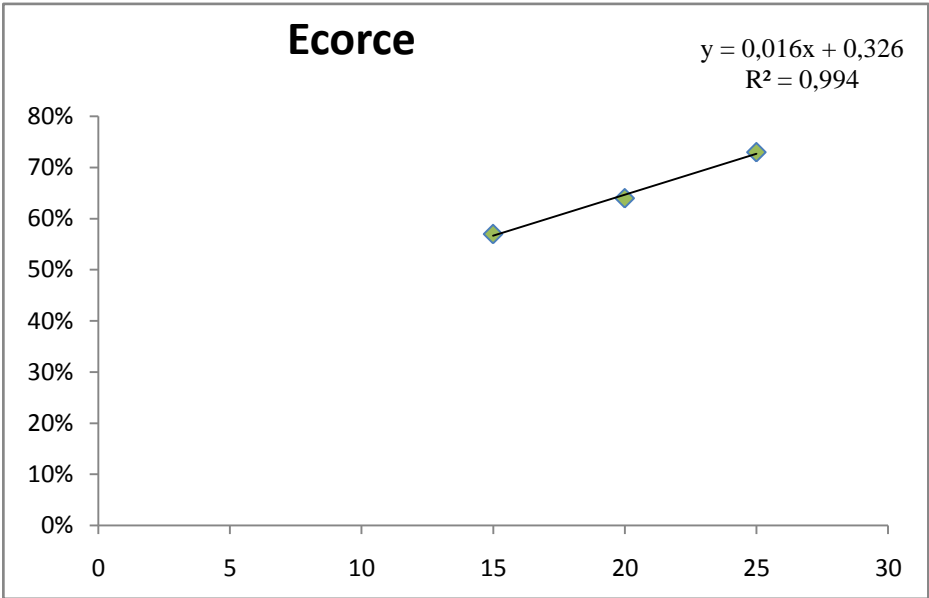
Annexes II :

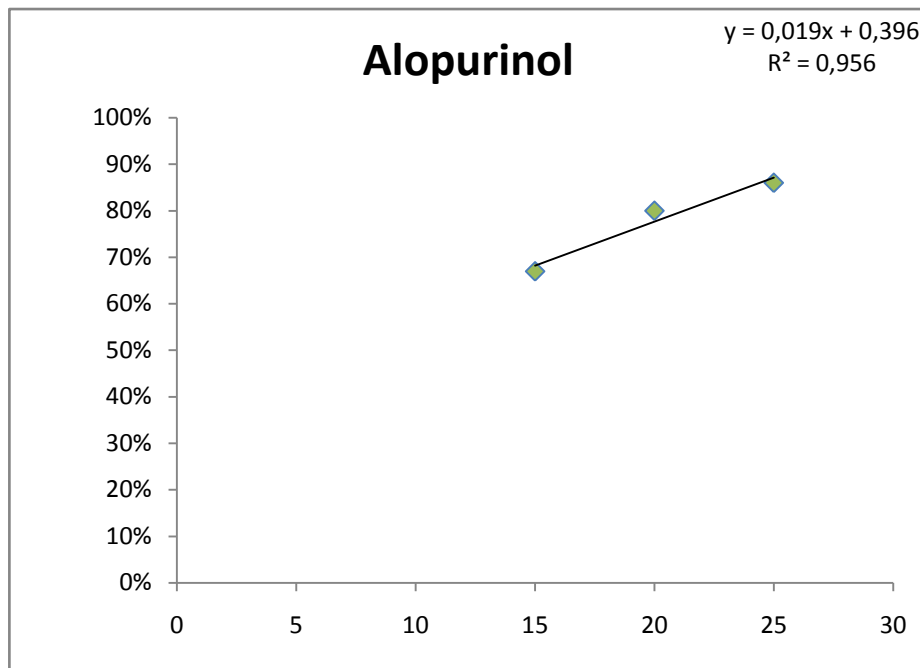
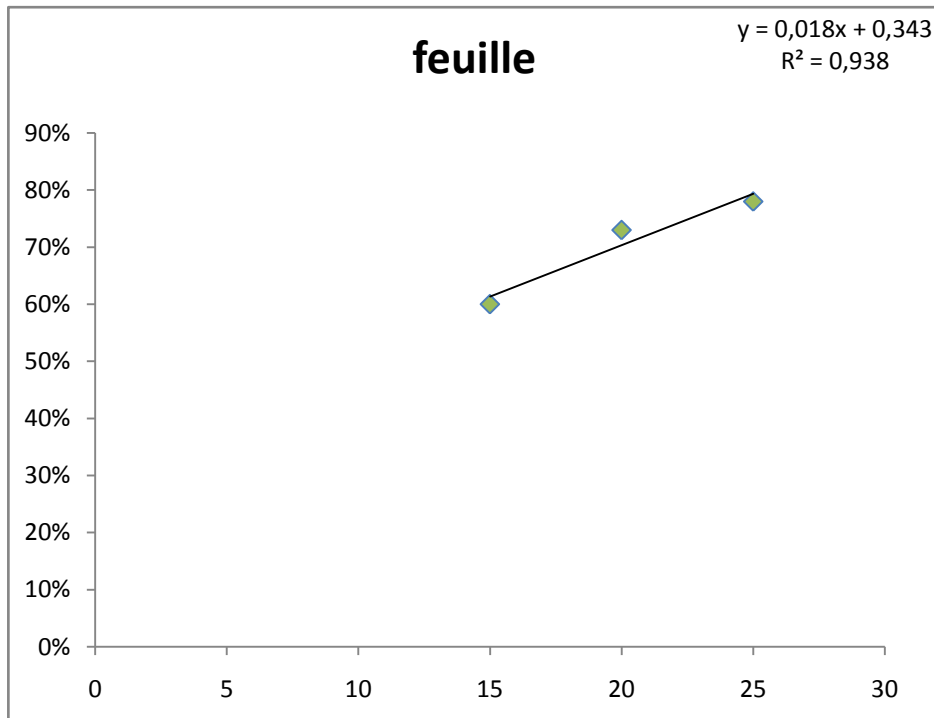
Taux d'inhibition de (alpha amylase)





Taux d'inhibition de xanthine oxydase





Annexes III :

Etude ethnobotanique

Nom et Prénom	sexe	âge	région	Effet	Partie utilisé	Manière de préparation
B , H	homme	28ans	Jijel	Diurétique	Les feuilles	Infusion
B,A	homme	46 ans	Jijel	Diurétique	Les feuilles	Infusion
R,I	homme	49ans	Jijel	Traitement du rhumatisme	Les feuilles	Infusion+ miel
M,S	Homme	30ans	Jijel	Traitement du rhumatisme	Les feuilles	Infusion+ miel
R ,m	femme	35ans	Jijel	Traitement du rhumatisme	Les feuilles	Infusion+ miel
F, Z	femme	32ans	Taher	Traitement de la grippe	Les feuilles	Aspirer la vapeur de Infusion
B ,R	homme	41ans	Taher	Traitement de la grippe	Les feuilles	Aspirer la vapeur de Infusion
H ,A	homme	56ans	Taher	Hypotension	Les feuilles	Infusion
B,N	Homme	38ans	Taher	Hypotension	Les feuilles	Infusion
K,Z	Homme	35ans	Taher	Traitement du rhumatisme	Les feuilles	Infusion + Miel
B, Z	Femme	69ans	Chekfa	Hypotension	Les feuilles	Infusion
B, F	Femme	38ans	chekfa	Diurétique	Les feuilles	Infusion
B,F	Femme	69ans	chekfa	hypotension	Les feuilles	Infusion
M, N	Homme	64ans	chekfa	Traitement de la grippe	Les feuilles	Infusion
B, l	Homme	60 ans	taher	Aliment de bétail	Les feuilles	Fraiche
M, k	Femme	55ans	taher	Traitement de la grippe	Les feuilles	Infusion
B, F	Femme	59ans	taher	Aliment de bétail	Les feuilles	Fraiche
B, Y	Homme	68ans	taher	Aliment de bétail	Les feuilles	Fraiche
B, D	Femme	71ans	taher	Aliment de bétail	Les feuilles	Fraiche
M,M	Femme	72ans	taher	Aliment de bétail	Les feuilles	Fraiche
H,B	Femme	50ans	taher	Aliment de bétail	Les feuilles	Fraiche
L,S	Homme	80ans	taher	Aliment de bétail	Les feuilles	Fraiche
K , H	Homme	84ans	taher	Aliment de bétail	Les feuilles	Fraiche
K , M	Homme	64ans	taher	Aliment de bétail	Les feuilles	Fraiche

K,S	Homme	62 ans	taher	Aliment de bétail	les feuilles	Fraiche
B , A	Femme	60 ans	taher	les outils de cuisine	L'écorce	/
M, Z	Femme	68ans	taher	les outils de cuisine	L'écorce	/
D, Y	Femme	55ans	jjjel	les outils de cuisine	L'écorce	/
M ,T	Homme	81ans	Constantine	Aliment de bétail	Les feuilles	Fraiche
B,A	Femme	54ans	Constantine	Aliment de bétail	Les feuilles	Fraiche
Z, H	Homme	60 ans	Constantine	Aliment de bétail	Les feuilles	Fraiche
B,A	Femme	71 ans	Alger	Aliment de bétail	Les feuilles	Fraiche
E, T	Femme	71ans	Constantine	Aliment de bétail	Les feuilles	Fraiche
A ,A	Homme	82 ans	taher	Aliment de bétail	Les feuilles	Fraiche
L, F	Homme	69ans	jimar	Traitement de la grippe	Les feuilles	Aspirer la vapeur de Infusion
B,K	Femme	63ans	jimar	Traitement de la grippe	Les feuilles	Aspirer la vapeur de Infusion
B,M	HOMME	74 ans	Awlad askar	Traitement de la grippe	Les feuilles	Aspirer la vapeur de Infusion
B,K	Femme	72ans	chakfa	Traitement de la grippe	Les feuilles	Aspirer la vapeur de Infusion
B, F	Femme	78ans	chakfa	Traitement de la grippe	Les feuilles	Aspirer la vapeur de Infusion
B, H	Femme	70 ans	Constantine	Traitement de la grippe	Les feuilles	Aspirer la vapeur de Infusion
B, D	Femme	68 ans	Chakfa	Traitement de la grippe	Les feuilles	Aspirer la vapeur de Infusion
D, F	Femme	67ans	Chakfa	Traitement de la grippe	Les feuilles	Aspirer la vapeur de Infusion
B, A	Homme	66 ans	Chakfa	Traitement de la grippe	Les feuilles	Aspirer la vapeur de Infusion
B,A	Femme	76ans	Taher	Traitement de la grippe	Les feuilles	Aspirer la vapeur de Infusion
B, D	Femme	86 ans	Taher	Aliment de bétail	Les feuilles	Fraiche
D, A	Femme	83 ans	Taher	Aliment de bétail	Les feuilles	Fraiche
A, A	Homme	51ans	Taher	Aliment de bétail	Les feuilles	Fraiche
M,S	Homme	50ans	Taher	Aliment de bétail	Les feuilles	Fraiche
D , H	Homme	69ans	Taher	Aliment de bétail	Les feuilles	Fraiche
B, E	Femme	74ans	Taher	les outils de cuisine	L'écorce	/
B , F	Femme	79 ans	Chakfa	les outils de cuisine	L'écorce	/
A, S	Homme	75ans	Chakfa	les outils de cuisine	L'écorce	/
T, k	Femme	81ans	Chakfa	les outils de cuisine	L'écorce	/
B, J	Femme	82ans	Chakfa	les outils de cuisine	L'écorce	/
A ,A	Femme	78 ans	Chakfa	les outils de cuisine	L'écorce	/
D , D	Femme	75ans	Chakfa	Traitement de la grippe	les feuilles	Aspirer la vapeur de Infusion
B, N	Femme	80ans	Chakfa	Traitement de la grippe	Les feuilles	Aspirer la vapeur de Infusion
B,F	Femme	66ans	Chakfa	Traitement de la grippe	les feuilles	Aspirer la vapeur de Infusion

M, F	Femme	69ans	Ckakfa	Traitement de la grippe	les feuilles	Aspirer la vapeur de Infusion
D,H	Femme	80ans	Chakfa	Traitement de la grippe	Les feuilles	Aspirer la vapeur de Infusion
G, W	Femme	69ans	Chakfa	Diurétique	Les feuilles	Infusion
B,S	Femme	83ans	Chakfa	Diurétique	Les feuilles	Infusion
B, A	Femme	53ans	Taher	Diurétique	Les feuilles	Infusion
B, Z	Femme	78ans	Chakfa	Diurétique	Les feuilles	Infusion
F, H	Femme	85ans	Chakfa	Diurétique	Les feuilles	Infusion
B, F	Femme	67ans	Chakfa	Aliment de bétail	Les feuilles	Fraiche
B, F	Femme	76ans	Cakfa	Aliment de bétail	Les feuilles	Fraiche
G, A	Femme	75ans	Taher	Aliment de bétail	Les feuilles	Fraiche
G, S	Femme	84ans	Taher	Aliment de bétail	Les feuilles	Fraiche
B, A	Femme	70ans	Tah	Aliment de bétail	Les feuilles	Fraiche
B, A	Homme	73ans	Chakfa	Aliment de bétail	Les feuilles	Fraiche
B, A	Homme	68ans	Chakfa	Aliment de bétail	Les feuilles	Fraiche
D, A	Femme	72ans	Chakfa	Aliment de béta	Les feuilles	Fraiche

Résumé

Les plantes médicinales représentent aujourd'hui une source incontournable pour la découverte de nouvelles molécules thérapeutiques, très efficaces contre de nombreuses maladies. Dans ce contexte nous nous sommes intéressés à l'étude de *Fraxinus angustifolia*. L'étude de la composition phytochimique de *Fraxinus angustifolia* a révélé un taux de polyphénols égale $9,20 \pm 0,66$ pour les feuilles et $3,20 \pm 0,05$ mg eq d'acide gallique/g d'extrait pour l'écorce, et un taux des flavonoïdes $44,14 \pm 2,3$ mg eq de la routine /g d'extrait pour les feuille et $11,54 \pm 1,5$ pour l'écorce, De plus *Fraxinus angustifolia* contient de Taninns $72,05 \pm 2,35$ mg eq d'acide Tannique/g d'extrait pour Les feuilles et $79 \pm 1,37$ pour l'écorce . Les tests *in vitro* basés sur l'inhibition de l'alpha amylase et la xanthine oxydase ; montre qui il ya une activité inhibitrice des extrait des feuilles et d'écorce contre la xanthine oxydase avec une valeur de 78% et 73% respectivement comparativement à l'allopurinol 86% et de l'alpha amylase avec un pourcentage de 24% et 14% comparativement à l'acarbose 40 % à été enregistré à la concentrations de $25 \mu\text{g/l}$. Les tests *in vivo* pour l'activité antidiabétique réalisée sur des souris dont le diabète est provoqué par l'injection de la streptozotocine, les résultats revele une réduction de taux de la glycemie prometteuse par rapport a la molécule de référence étudiée (diabénil) avec un Valeur de réduction de 31,20% pour les feuilles et 40% pour l'écorce enregistrée a concentration de 50mg/kg par apport au diabénil 47,94% et 36,2% pour les feuilles et 44% pour l'écorce respectivement enregistrée a concentration de 100mg/kg

Mots clés : Antidiabétique, alpha amylase, xanthine oxydase, *Fraxinus angustifolia*

Abstract

Medicinal plants represent today an unavoidable source for the discovery of new therapeutic molecules, which are very efficacious against many diseases. In this context, we have interested to study *Fraxinus angustifolia*, The study of the phytochemical composition of *Fraxinus angustifolia* revealed a polyphenol content equal to 9.20 ± 0.66 for the leaves and 3.20 ± 0.05 mg eq of gallic acid / g of extract of bark, and a rate of flavonoids 44.14 ± 2.3 mg eq of the rutin / g extract for the leaf and 11.54 ± 1.5 for the bark, in addition *Fraxinus angustifolia* contains tannin for 72.05 ± 2.35 mg tannic acid / g extract of leaves and 79 ± 1.37 for the bark. *In vitro* tests based on inhibition of alpha amylase and xanthine oxidase; shows that there is an inhibition activity of leaf extract and bark against xanthine oxidase with a value of 78% and 73% respectively compared to allopurinol 86% and alpha amylase with a percentage of 24% and 14% compared at acarbose 40% was recorded at concentrations of $25 \mu\text{g} / \text{l}$. The *in vivo* tests for the antidiabetic activity carried out in streptozotocin induced diabetic mice , the results revealed a reduction in the rate of glycemia promising compared to the reference molecule studied (diabenil) with a value reduction of 31,20% for the leaves and 40% for the bark recorded at a concentration of 50 mg / kg by addition to the diabenil 47,94% and 36,2% and 44% for the leaves and the bark respectively recorded at concentration of 100 mg / kg

Key words: Antidiabetic, alpha amylase, xanthine oxidase, *Fraxinus angustifolia*

ملخص

تمثل النباتات الطبية الآن مصدرا أساسيا لاكتشاف جزيئات علاجية جديدة وفعالة ضد العديد من الأمراض . تحت هذا السياق نتدرج دراستنا هذه التي قمنا من خلالها بدراسة نبات *Fraxinus Angustifolia* المشهور بتأثيره الإيجابي على عدة أمراض دراسة التركيبية الكيميائية لهذه النبتة يكشف عن وجود البوليفينول بنسبة $9,20 \pm 0,6$ والفلافونويدات بنسبة $3,20 \pm 0,05$

تعتمد الدراسة المخبرية على تثبيط أكسنتين أكسيداز وألفا أميلاز والتي تبين أن هناك نشاط مثبط لمستخلص الأوراق واللحاء ضد أكسنتين أكسيداز بنسبة 78% مقارنة بالوبيرنول 86% وألفا أميلاز بنسبة 24% و 14% على التوالي مقارنة باكربوز 40% عند التركيز $25 \mu\text{g/ml}$ وكذلك نشاطها المثبط لمرض السكري والذي تم اجراؤه على فئران مريضة بالسكري بسبب حقن Streptozotocine. أظهرت النتائج انخفاضا في نسبة السكر مقارنة بالجزيء المرجعي المدروس (Diabénil) $47,94\%$ و $36,2\%$; بالنسبة للأوراق و 44% بالنسبة للحاء من أجل تركيز 100mg/kg