

Abréviations

Kg	=	kilogramme
P.C	=	Poids corporel
OMS	=	Organisation Mondiale de la Santé
CCM	=	Chromatographie sur couche mince
G	=	Gramme
ADA	=	American diabetes association
FDA	=	Food and drug administration
UCAD	=	Université Cheikh Anta Diop de Dakar
ADH	=	Anti-Diurétique Hormone
HB	=	hémoglobine
Per os	=	par voie orale
UI	=	unité internationale
NS	=	non significatif
Ml	=	millilitre
Min	=	minute
H	=	heure

SOMMAIRE

	<u>Pages</u>
<u>INTRODUCTION</u>	1
Première partie : Rappels bibliographiques	
<u>CHAPITRE I : GENERALITES SUR LE DIABETE</u>	5
<u>I- DEFINITION - CLASSIFICATION</u> 5	5
<u>II- PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE</u>	6
II.1- DIABETE DE TYPE 1	6
II.1.1- Insulite auto-immune	7
II.1.2- Marqueurs immunologiques	7
II.1.3- Rôle de l'immunité cellulaire	7
II.1.4- Susceptibilité génétique au diabète de type 1	8
II.1.5- Facteurs déclenchants de l'environnement	9
II.2- DIABETE DE TYPE 2	9
II.2.1- Génétique	9
II.2.2- Résistance périphérique à l'insuline	9
II.2.3- Dysfonctionnement des cellules	10
II.2.4- Gluco et lipotoxicité	10
<u>III- ANTI-DIABETIQUES</u>	11
III.1- INSULINE	11
III.1.1- Biosynthèse et métabolisme	11
III.1.2- Sécrétion de l'insuline	12
III.1.3- Mécanismes contrôlant la sécrétion d'insuline.....	12
III.1.4- Mécanisme d'action.....	13
III.1.5- Effets biologiques.....	13
III.2- HYPOGLYCEMIANTS ORAUX	14
III.2.1- Biguanides.....	14
III.2.2- Sulfonylurées.....	16

III.2.3- Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase.....	18
III.2.4- Dérivés de la Thiazolidine-dione.....	21
III.2.5- Inhibiteurs métaboliques	23
<u>IV- PHYTOTHERAPIE ANTIDIABETIQUE</u>	25
<u>CHAPITRE II : GENERALITES SUR <i>V. colorata</i> (Wild) Drake composés</u>	27
<u>I- ETUDES BOTANIQUES</u>	27
I.1- TAXONOMIE	27
I.2- CARACTERES BOTANIQUES	28
I.2.1- Port	28
I.2.2- Feuilles	28
I.2.3- Fleurs	28
I.2.4- Fruits	28
I.3- HABITAT ET REPARTITION GEOGRAPHIQUE	29
<u>II- ETUDES ETHNOBOTANQUES</u>	29
<u>III- ETUDES CHIMIQUES ET TOXICITE</u>	31
<u>IV- ETUDES PHARMACOLOGIQUES</u>	33

Deuxième partie : Travail expérimental

<u>CHAPITRE I : SCREENING PHYTOCHIMIQUE</u>	34
<u>I- RECOLTE, SECHAGE, PULVERISATION</u>	34
<u>II- REACTION DE CARACTERISATION ET RESULTATS</u>	34
II.1- MATERIELS POUR LES TESTS DE CARACTERISATION	34
II.2- LES FLAVONOÏDES	35
II.2.1- Définition	35
II.2.2- Extraction des flavonosides	35
II.2.3- Réactions générales de caractérisation des flavonosides.....	35

II.3- LES TANINS	37
II.3.1- Définition.....	37
II.3.2- Extraction.....	37
II.3.3- Mise en évidence des tanins.....	37
II.3.4- Différenciation des tanins.....	38
II.4- LES HETEROSIDES ANTHRACENIQUES.....	39
II.4.1- Définition.....	39
II.4.2- Réaction de caractérisation : réaction de Borntraeger.....	39
II.5- LES SAPONOSIDES.....	39
II.5.1- Définition.....	39
II.5.2- Détermination de l'indice de mousse.....	40
II.6- LES HETEROSIDES CARDIOTONIQUES.....	41
II.6.1- Définition.....	41
II.6.2- Réaction de caractérisation.....	41
II.7- LES ALCALOÏDES.....	42
II.7.1- Définition.....	42
II.7.2- Extraction et purification des alcaloïdes.....	42
II.7.3- Caractérisation générale.....	43
<u>III- CHROMATOGRAPHIE SUR COUCHE MINCE (CCM).....</u>	<u>44</u>
III.1- LES ALCALOÏDES.....	44
III.1.1- Extraction	44
III.1.2- Chromatographie	44
III.1.3- Résultats	45
III.2- LES FLAVONOSIDES.....	47
III.2.1- Extraction	47
III.2.2- Chromatographie	47
III.2.3- Résultats	47
<u>IV- CONCLUSION.....</u>	<u>50</u>

<u>CHAPITRE II : ETUDE PHARMACOLOGIQUE</u>	51
<u>I- MATERIELS ET METHODES</u>	51
I.1- MATERIELS	51
I.1.1- Cadre d'étude	51
I.1.2- Matériel animal	51
I.1.3- Matériel végétal	52
I.1.4- Matériel de laboratoire et produits chimiques	53
I.2- METHODES	54
I.2.1- Le prélèvement de sang	54
I.2.2- Dosage du glucose	55
I.2.3- mise en place de modèles diabétiques	57
I.2.4- Essais chez des rats normoglycémiques	57
I.2.5- Essais chez des rats en hyperglycémie temporaire	58
I.2.6- Essais chez des rats hyperglycémie permanente	58
I.2.7- Analyse statistique et expression des résultats	59
II.3- ACTION SUR LA GLYCEMIE DES DIFFERENTS EXTRAITS DE V. COLORATA CHEZ DES RATS NORMOGLYCEMIQUES	61
II.5- HYPERGLYCEMIE PROVOQUE PAR VOIE ORALE (H.P.V.O) CHEZ DES RATS APRES PRETRAITEMENT PER OS PAR UN EXTRAIT ACETONIQUE DE VERNONIA COLORATA	63
II.6- ACTIVITE ANTIDIABETIQUE DU GLIBENCLAMIDE (0,3mg/kg de PC) ADMINISTRE QUOTIDIENNEMENT PAR VOIE ORALE CHEZ DES RATS ALLOXANQUES	64
II.7- ACTIVITE ANTIDIABETIQUE D'UN EXTRAIT ACETONIQUE DE VERNONIA COLORATA CHEZ DES RATS ALLOXANQUES	65

II.8- EVOLUTION DE LA MORTALITE DES RATS ALLOXANIKES AVEC ET SANS TRAITEMENT PAR VOIE ORALE PAR LE GLIBENCLAMIDE OU L'EXTRAIT ACETONIQUE DE <i>VERNONIA COLORATA</i>	66
<i>III- DISCUSSION</i>	67
<i>IV- CONCLUSION GENERALE</i>	69
<i>V- BIBLIOGRAPHIE</i>	72



INTRODUCTION

Le diabète est une maladie endocrinienne ubiquitaire qui touche environ 2 % de la population mondiale. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), la prévalence du diabète est en faveur d'une croissance d'environ de 35 % [27]. D'après les projections récentes de Boyle et coll. [7], la population diabétique à travers le monde atteindrait 300 millions ou plus d'ici à 2025. Le diabète de type 2 est une forme insidieuse à développement lent qui apparaît généralement vers la cinquantaine et représente 85 à 90 % des diabétiques. Le diabète de type 2 est traité par des sulfamides hypoglycémians, des biguanides, des inhibiteurs de l' α -glucosidase et des thiazolidinediones.

La phytothérapie antidiabétique connaît à ce jour un essor important du fait de la découverte de plus en plus croissante d'extraits de plantes efficaces dans le traitement du diabète [22-34]. L'utilisation d'extraits de plantes est une pratique courante en médecine traditionnelle africaine.

Vernonia colorata Willd. Drake (Composees), un arbuste de 3 à 4 mètres de haut, pousse dans de nombreux pays d'Afrique (Bénin, Cameroun, Côte-d'Ivoire, Sénégal, Togo etc...) [26]. Ses feuilles ont un usage culinaire au Bénin, Cameroun et au Togo. Des études ethnopharmacologiques ont démontré l'efficacité d'extraits de *V. colorata* dans le traitement de la toxoplasmose, de l'amibiase et dans des infections à *Pseudomonas aeruginosa* [5-25]. Le décocté des feuilles de *V. colorata* est utilisé par les tradipraticiens togolais dans le traitement du diabète. Des travaux

antérieurs effectués dans notre laboratoire ont montré l'activité hypoglycémiante et antidiabétique du décocté des feuilles de *V. colorata* chez des rats normoglycémiques et sur un modèle de diabète induit par l'alloxane, chez le rat.

Cette étude s'inscrit dans la poursuite des travaux préliminaires sur l'activité hypoglycémiante et antidiabétique des feuilles de *V. colorata*.

L'objectif de ce travail est de tester différents extraits (acétonique, méthanolique, hexanique) des feuilles de *V. colorata* pour leurs effets sur le glucose sanguin. Les expériences ont été effectuées chez des rats à jeun depuis 16 heures, et différents modèles ont été utilisés :

- i) Des rats normoglycémiques, pour évaluer l'effet hypoglycémiant sur la glycémie de base.
- ii) Un modèle d'hyperglycémie provoquée par voie orale (H.P.V.O), pour tester l'activité antihyperglycémique.
- iii) Un modèle de diabète chronique chez le rat, induit par l'alloxane, pour évaluer l'activité antidiabétique.

PREMIERE PARTIE :
RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

CHAPITRE I : GENERALITES SUR LE DIABETE

I- DEFINITION - CLASSIFICATION

Selon l’OMS, le diabète se définit comme un état d’hyperglycémie chronique qui peut résulter de nombreux facteurs environnementaux et génétiques agissant souvent de concert. L’hyperglycémie peut être due à un manque d’insuline ou à un excès de facteurs qui s’opposent à son action (glucagon, cortisol etc.).

Sa prévalence est d’environ de 2% [11] et sa gravité n’est plus le fait des complications aiguës plus rares depuis l’avènement de l’insuline. La gravité du diabète est surtout liée aux lésions dégénératives chroniques qui l’accompagnent . Ce sont essentiellement les angiopathies et les neuropathies qui sont responsables d’une morbidité importante et d’une diminution de l’espérance de vie des diabétiques. Selon l’étiologie, l’OMS et l’ADA distinguent différents types de diabètes regroupés dans le tableau I

Tableau I : Classification étiologique du diabète sucré (selon ADA et OMS 1998)

1- Diabète sucré de type 1

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

2- Diabète sucré de type 2 (résistance à l’insuline et défaut de sécrétion d’insuline)

3- Types spécifiques de diabète

- a- Défaut génétique de la fonction des cellules β (Maturity Diabetes of the Young)

MODY. Actuellement, cinq défauts différents sont connus dans le diabète de type MODY :

MODY 1 : défaut du facteur nucléaire 4α de l’hépatocyte (HNF- 4α)

MODY 2 : défaut de la glucokinase

MODY 3 : défaut de l’HNF- 1α

MODY 4 : défaut de l'IPT-1 (facteur 1 du promoteur d'insuline)

MODY 5 : défaut de l'HNF-1a, diabète mitochondrial, autres

b- Défaut génétique dans l'action de l'insuline (résistance à l'insuline de type A).

Le préchaunisme syndrome de Rabson-Mendenhall : défaut des récepteurs de l'insuline, diabète lipo-atrophique, autres.

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

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

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

f- Infections (rougeole congénitale, oreillons, virus Cocksackie, cytomégalovirus).

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

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

4- Diabète gestationnel

II- PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE

II.1- DIABETE DE TYPE 1

Le diabète de type 1 (diabète insulino-dépendant), est lié à une carence insulinique de constitution progressive, mais à vitesse d'évolution très variable. Ceci explique la variabilité de la présentation clinique de la maladie depuis l'acétose révélatrice du diabète « aigu » de l'enfant jusqu'au diabète de type 1 lent du sujet de plus de 35 ans. Cette dernière forme peut évoluer quelques années plus tard comme un diabète de type 2 avant d'extérioriser sa nature insulino-

dépendante. Le diabète de type 1 apparaît bien comme une maladie auto-immune survenant sur un terrain prédisposé.

II.1.1- Insulite auto-immune

L'insulite est un infiltrat de cellules mononucléées entourant et pénétrant l'îlot. L'insulite comporte une infiltration d'abord macrophagique, puis lymphocytaire T (CD_4^+ puis CD_8^+). Elle évolue par poussées. Cette évolution fait coexister dans un même pancréas des îlots endocrines intacts et des îlots très altérés [20].

II.1.2- Marqueurs immunologiques

La présence d'anticorps anti-îlots (ICA) est très spécifique du diabète et un titre élevé est un élément prédictif de diabète à brève échéance. Les déterminants antigéniques contre lesquels sont dirigés ces anticorps sont en voie de clarification. De nombreuses substances constitutives de la cellule insulino-sécrétrice peuvent se comporter comme des auto-antigènes : les plus étudiées sont la GAD (décarboxylase de l'acide glutamique), l'insuline, la proinsuline une phosphatase transmembranaire baptisée ICA-512, une carboxypeptidase etc. Ces anticorps anti-îlots précèdent et accompagnent l'éclosion de la maladie puis disparaissent habituellement dans les premières années de la maladie. Ceci est interprété comme le terme du conflit immunologique qui a atteint son but : la destruction fonctionnelle totale des cellules β pancréatiques.

II.1.3- Rôle de l'immunité cellulaire

Les lymphocytes T sont impliqués dans le processus de « mise à mort » de la cellule β . Après la présentation initiale de l'antigène par une cellule macrophagique au lymphocyte T- CD_4 , il y a une phase d'amplification de la réaction auto-immunitaire et une infiltration lymphocytaire des îlots, d'abord en périphérie, puis

en région centrale de l'îlot. Cette infiltration est en partie déterminée par des molécules d'adhésion cellulaire. Les lymphocytes T peuvent être auto-réactifs vis-à-vis des auto-antigènes constitutifs de la cellule β , du moins dans les modèles animaux. Dans certaines conditions expérimentales, il est possible de transmettre la maladie par injection de lymphocytes T purifiés. Conjointement à ce rôle d'infiltration dans l'îlot, le lymphocyte T-CD₄ est impliqué dans la cytotoxicité vis-à-vis des cellules β pancréatiques par deux mécanismes différents : i) l'activation des lymphocytes T-CD₈ cytotoxiques et la production de cytokines cytotoxiques comme l'IL-1 (interleukine-1) et TNF (tumor necrosis factor). Ces lymphokines induiraient un excès de production de radicaux libres et d'oxyde nitrique responsables de la destruction de la cellule β .

II.1.4- Susceptibilité génétique au diabète de type 1

Le poids de la génétique dans le déterminisme de la maladie est suspecté : 10% des cas sont familiaux, 30% des jumeaux monozygotes sont concordants pour la maladie. Les progrès récents dans les techniques de dépistage des gènes ont permis à partir de familles de diabétiques de type 1 de localiser une vingtaine de sites (gènes pour la plupart non identifiés actuellement) potentiellement impliqués dans la susceptibilité génétique à la maladie. Deux de ces sites repérés depuis plus de 15 ans sont les déterminants majeurs [20].

- La région IDDM-1, située dans le complexe majeur d'histocompatibilité sur le bras court du chromosome 6 est responsable de 50% de la susceptibilité à la maladie. On considère actuellement que c'est le locus DQ des gènes HLA de classe II qui est impliqué ; les allèles DQA₁ 0301 (associé au classique DR₃) et DQ B₁ 0302 (associé au classique DR₄) prédisposent à la maladie ;

- La région IDDM-2 est la région promotrice du gène de l'insuline sur le bras court du chromosome 11.

II.1.5- Facteurs déclenchants de l'environnement

Des éléments environnementaux ont été mis en évidence. Ces facteurs peuvent être isolés, sans qu'aucun ne soit reconnu comme un élément déterminant du diabète de type 1 commun. Ces éléments peuvent être des virus (rubéole, coxsackies-B), des mycobactéries, des toxiques (industriels : le vacor ; médicamenteux : la pentamidine), des aliments. L'allaitement au lait de vache a été mis en cause.

II.2- DIABETE DE TYPE 2

Le diabète de type 2 concerne 85 à 95% des patients diabétiques[20]. C'est une maladie hétérogène où les défauts génétiques de l'effet et de la sécrétion de l'insuline, en rapport avec des facteurs acquis, provoquent une détérioration de l'homéostasie du glucose, ainsi que du métabolisme des graisses et des acides aminés.

II.2.1- Génétique

Des facteurs génétiques jouent un rôle significatif dans l'apparition du diabète de type 2. On admet que le diabète de type 2 se développe sur la base de plusieurs défauts génétiques concomitants (polygénie). Les défauts génétiques qui prédisposent à la maladie peuvent être différents d'un cas à un autre [16].

II.2.2- Résistance périphérique à l'insuline

La résistance périphérique à l'insuline et l'insensibilité périphérique à l'insuline sont des facteurs centraux dans la pathogenèse du diabète de type 2. Il existe une résistance à l'insuline lorsqu'une concentration normale d'insuline conduit à une réponse biologique subnormale. L'insuline est une hormone métabolique pleiotrope qui agit dans les métabolismes des hydrates de carbone, des protéines et des lipides. Pour ce qui concerne le métabolisme des hydrates de

carbone, une sensibilité à l'insuline ne se manifeste pas seulement par une utilisation insuffisante du glucose dans le tissu musculaire et graisseux, mais aussi par une production endogène de glucose augmentée au sein du foie. Dans le domaine du métabolisme protidique et lipidique, l'insensibilité à l'insuline entraîne une diminution de l'incorporation intracellulaire d'acides aminés et une augmentation du catabolisme lipidique avec une augmentation consécutive d'acides gras libres circulants.

II.2.3- Dysfonctionnement des cellules β

On admet actuellement, dans le diabète de type 2, qu'il existe au niveau des cellules β elles-mêmes des défauts intrinsèques de la sécrétion et de la production d'insuline, de sorte qu'une hypersécrétion supplémentaire durable d'insuline ne peut pas être maintenue pour surmonter la résistance à l'insuline et qu'il s'ensuit une défaillance progressive de la fonction des cellules β [16–20].

Dans des conditions physiologiques, la sécrétion d'insuline se déroule en deux phases. Une sécrétion rapide d'insuline en excès intervient 5 à 10 minutes après un stimulus glucosique. Cette première phase est suivie par une seconde sécrétion d'insuline qui se fait de façon progressive. Elle dure tant que le stimulus glucosique est maintenu. Dans le diabète de type 2, un des défauts les plus précoces des cellules β consiste en l'abolition de la phase précoce de la sécrétion d'insuline, manifestée cliniquement par une augmentation massive de la glycémie post prandiale.

II.2.4- Gluco et lipotoxicité

A côté du défaut cellulaire intrinsèque génétique, il existe aussi, dans le diabète de type 2, des défauts significatifs acquis de la sécrétion d'insuline, consécutifs à la gluco-toxicité en rapport avec une désensibilisation et plus tard une

apoptose des cellules β . Une exposition des cellules β à des concentrations élevées d'acides gras (hyperlipacidémie) entraîne après une phase initiale de sécrétion d'insuline augmentée, une réduction des réserves d'insuline des cellules β .

III- ANTI-DIABETIQUES

III.1- INSULINE [16, 23]

III.1.1- Biosynthèse et métabolisme

La synthèse de l'insuline dans les îlots de Langerhans du pancréas humain s'effectue à partir de l'information contenue dans le code génétique situé sur le chromosome 11 [10]. Cette information génétique contenue dans l'ADN, transférée à l'ARN, assure au niveau des ribosomes la mise en séquence des divers acides aminés de la future molécule d'insuline. La cellule β au niveau du réticulum endoplasmique rugueux, fabrique la proinsuline à partir d'un précurseur appelé préproinsuline. La proinsuline, constituée d'une seule chaîne polypeptidique, est transformée dans l'appareil de Golgi en insuline et C-peptide, peptide de connection entre les deux bras de l'insuline. L'insuline et le C-peptide sont stockés sous forme de granules de sécrétion à l'intérieur des cellules β . La libération de l'insuline stockée se fait par un mécanisme dit d'exocytose : la fusion de la membrane du granule de sécrétion avec la membrane cellulaire provoque la libération du contenu du granule dans la circulation sanguine.

La conversion de la proinsuline en quantité équimolaire d'insuline et de C-peptide est due au clivage de l'acide aminé amino-terminal de la chaîne A et de l'acide aminé carboxy-terminal de la chaîne B, ainsi qu'à la perte de deux paires d'acides aminés basiques (Lys-arg N-terminal et arg-arg C-terminal). Les chaînes A et B sont reliées entre elles par deux ponts disulfures A7-B7 et A20-B19. Un pont disulfure est également situé sur la chaîne A, A6-A11.

III.1.2- Sécrétion de l'insuline

La sécrétion se fait :

➤ Selon un mode continu, qui permettant de maintenir un taux basal d'insuline circulante (5-15 $\mu\text{U/ml}$). Cette sécrétion est sous le contrôle complexe des substrats énergétiques en circulation, du système neurovégétatif et du milieu hormonal ambiant ;

➤ En réponse à un stimulus (l'absorption d'aliments principalement) selon un mode de sécrétion biphasique en réponse à un stimulus alimentaire :

- Une phase précoce provenant de la libération d'insuline déjà stockée ;
- Et une phase tardive (30-50 min post prandiale) provenant pour la moitié d'insuline nouvellement synthétisée.

III.1.3- Mécanismes contrôlant la sécrétion d'insuline

La concentration plasmatique de glucose baignant les îlots de Langerhans est déterminante pour la stimulation ou l'inhibition de la sécrétion de l'insuline par la cellule β [36]. Cette stimulation est sous le contrôle de senseurs métaboliques qui, pour les hexoses, sont principalement la glucokinase et le glucose-1,6-diphosphate. Les autres sucres (fructose, mannose) stimulent également, mais dans une moindre mesure, la cellule β . Les sucres non métaboliques (galactose, ribose, xylose) ne stimulent pas la cellule β . Les acides aminés, principalement l'alanine et la lysine sont de puissants s  cr  tagogues insuliniques. La stimulation vagale augmente également la sécrétion de l'insuline et cette augmentation peut être bloquée par l'atropine. Enfin, le glucagon sécrété par la cellule α de l'îlot de Langerhans (cellule voisine de la cellule β) stimule la sécrétion de l'insuline, par voie paracrine (voie directe dans l'espace interstitiel de l'îlot). En revanche, l'adrénaline diminue l'activité de l'adénylate cyclase par la stimulation du récepteur α_2 -adrénergique des cellules β et entraîne une inhibition de la sécrétion de l'insuline. La somatostatine

sécritée par la cellule D de l'îlot (cellule voisine des cellules α et β) inhibe la sécrétion à la fois de l'insuline et du glucagon.

Le rôle de l'axe entéro-insulaire (axe entre l'intestin grêle et l'îlot de Langerhans) est complexe et incomplètement élucidé. Le GIP (gastric inhibitory polypeptide), sécrété principalement par les cellules antrales de l'estomac, est un peptide qui stimule la sécrétion d'insuline en réponse à un stimulus entérique. La cholécystokine (CCK) et le polypeptide intestinal vasoactif (VIP) agissent sur la sécrétion de l'insuline par l'intermédiaire de nerfs peptidergiques.

III.1.4- Mécanisme d'action

Pour exercer son action, l'insuline a besoin de se lier à un récepteur membranaire spécifique. Ce récepteur est une glycoprotéine appartenant à la classe des récepteur-enzymes. On le retrouve au niveau des cellules hépatiques et des adipocytes. Ce récepteur comprend quatre sous unités α et deux sous unités β . L'insuline se fixe sur la sous unité α au niveau N-terminal.

III.1.5- Effets biologiques

L'insuline exerce un effet anabolique et un effet anticatabolique sur la plupart des tissus de l'organisme. Elle gère le métabolisme intermédiaire des différents nutriments (tableau II) [36].

III.2.1.2- Pharmacocinétique

Les biguanides sont bien absorbés par le tube digestif. Le métabolisme est différent selon la préparation. La buformine et la metformine ne sont pas métabolisées chez l'homme et elles sont éliminées par le rein sous une forme biologiquement active. Leur clairance plasmatique est élevée (400 ml/min). Si la clairance rénale est supérieure à 120 ml/min, 50-85% de la dose initiale se retrouve dans les urines dès les premières 24 heures.

III.2.1.3- Mécanisme d'action

La plupart des mécanismes d'action expliquant l'effet hypoglycémiant des biguanides ne sont pas liés à l'augmentation de la sécrétion d'insuline. Les biguanides diminuent l'absorption gastro-intestinale du glucose et des acides aminés, cet effet étant couplé à un léger effet anorexigène. Ils augmentent aussi l'utilisation du glucose par les tissus périphériques (muscle et tissu adipeux), et diminuent la production hépatique du glucose, en favorisant la glycogénolyse. Des études récentes montrent qu'ils ont un effet sur la sensibilité périphérique de l'insuline. A l'échelle moléculaire, les biguanides se concentrent dans les mitochondries et se lient aux membranes phospholipidiques. Le radical guanidine déplace les cations bivalents en particulier le calcium, de leurs liaisons avec les membranes plasmatiques et mitochondriales, ce qui explique certains effets biologiques de ces agents hypoglycémians.

III.2.1.4- Interactions médicamenteuses

- Associations déconseillées : alcool et produits de contraste iodés (risques accrus d'acidose lactique), Danazol (effet diabétogène du Danazol),
- Associations à utiliser avec précautions (hyperglycémie) : corticoïdes diurétiques, neuroleptiques ou progestatifs à forte dose, sympathomimétiques bêta-injectables,

- Associations possibles : Sulfamide hypoglycémiant, inhibiteur des alpha-glucosidases.

III.2.1.5- Effets indésirables

- Troubles digestifs : anorexie, nausées, douleurs abdominales, voire vomissements et/ ou diarrhée (troubles généralement transitoires et prévenus par la prise au cours des repas, augmentation progressive des doses, association à des antispasmodiques ou des pansements digestifs) entraînant un arrêt en cas de persistance.

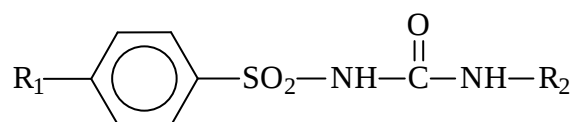
- Malabsorption de la vitamine B₁₂ lors des traitements prolongés, mais la survenue d'une anémie mégaloblastique est exceptionnelle.

- Système rénal et cardiocirculatoire, potentialisation de l'effet de l'ADH sur le tubule rénal, hyponatrémie, rétention hydrosodée.

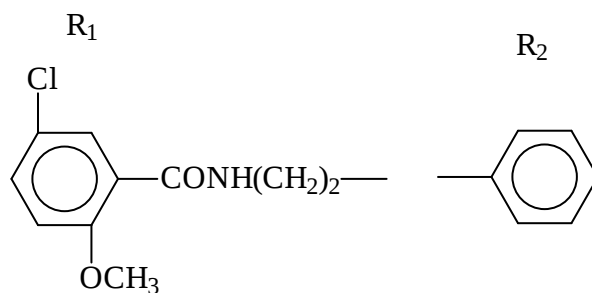
III.2.2- Sulfonylurées

III.2.2.1- Structure

C'est une arylsulfonylurée



Exemple :



Glibenclamide

Chlorpropamide Cl—

—(CH₂)₂CH₃

Tolbutamide CH₃—

—(CH₂)₃CH₃

III.2.2.2- Pharmacocinétique

Le tableau suivant résume les propriétés pharmacocinétiques principales des sulfonylurées les plus utilisées [36].

Tableau III : Caractéristiques cinétiques et posologie de quelques Sulfonylurées

Principe actif DCI	Posologie quotidienne moyenne (mg)	Bio-disponibilité orale (%)	Doses maximales journalières (mg)	Volume de distribution (l/kg)	1/2 vie biologique (h)	Liaison protéique (%)	Durée d'action (h)	Excrétion rénale inchangée	métabolites
Chlorpropamide	100-500	>90	500	0.090-0.27	36	88-96	Jusqu'à 60	6-60%	Actifs et inactifs
Glibenclamide	2.5-15	≈83	15	0.3	7	99	Jusqu'à 24	~1%	Inactifs
Glibornuride	12.5-75	≈90	100	0.25	8	95	Jusqu'à 24	~1%	Inactifs
Gliclazide	80-240	>90	320		12	94	Jusqu'à 24	>20%	Inactifs
Glipizide	2.5-20	>90	30	0.16	4	92-99	Jusqu'à 24	~10%	Inactifs
Tolbutamide	500-2000	≈93	3.000	0.1-0.15	4-8	95-97	5-12	~1%	Inactifs

III.2.2.3- Mécanismes d'action

Les sulfonylurées agissent au niveau des cellules β pancréatiques des îlots de Langerhans par mobilisation de l'insuline disponible. Elles agissent en bloquant les canaux potassiques sensibles à l'ATP (K⁺_{ATP}). Il s'en suit une dépolarisation de la membrane plasmique avec comme conséquence une entrée de calcium dans les cellules β pancréatiques. Il s'en suit une exocytose des granules de stockage de l'insuline.

III.2.2.4- Interactions médicamenteuses

Elles sont très nombreuses :

- Associations contre-indiquées : miconazole (hyperglycémies sévères), procaine.
- Associations déconseillées : alcool, anti-inflammatoires stéroïdiens pyrazolés, danazol, IMAO non sélectifs, kétotifène, perhexilline.
- Associations à utiliser avec précautions : phénytoïne, diurétique, probénicide, phénitoïne, diazoxide, salicylés, glucocorticoïdes.
- Associations possibles : biguanides, inhibiteurs des alpha-glucosidases.

III.2.2.5- Effets indésirables

- Inappétence, nausées, vomissements,
- Ictère cholestatique,
- Effet antabuse (surtout glibenclamide, glipizide, tolbutamide),
- Exanthème maculopapuleux, prurit, photodermatose,
- Anémie hémolytique, aganulocytose,
- Potentialisation de l'effet de l'ADH sur le tubule rénal, hyponatrémie, rétention hydrosodée.

III.2.3- Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase

III.2.3.1- Structure

L'acarbose est constitué d'un cyclitol en C7 renfermant une double liaison éthylénique avec trois hydroxyles en 4,5 et 6 et une fonction alcool primaire en position allylique sur le carbone 3. Ce cyclitol est relié par son carbone 1 à l'azote d'un amino-sucré : le 4,6-désoxy-4 aminoglucose. L'ensemble cyclitol et viosamine est appelé : Acarviosine. Cette dernière est liée par son C-1 hémiacétalique au C-4 d'un maltose [38].

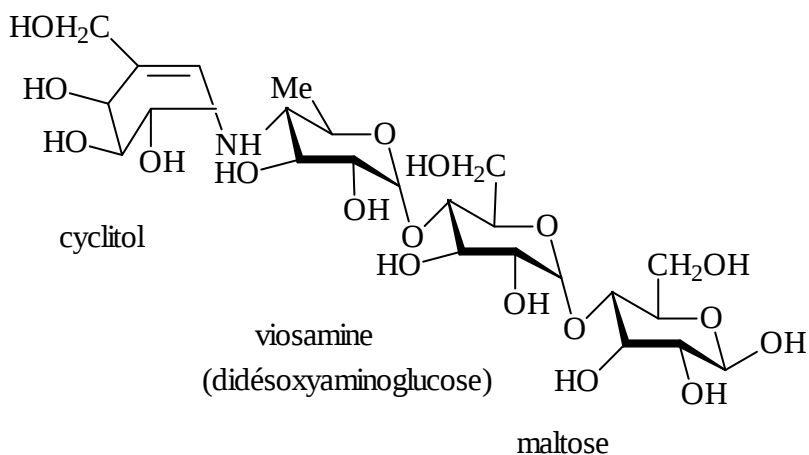


Figure 1 : Structure de l'acarbose

Le Miglitol est un inhibiteur de l'alpha-glucosidase dérivé de la nojirimycine et de sa forme réduite, la 1 désoxynojirimycine

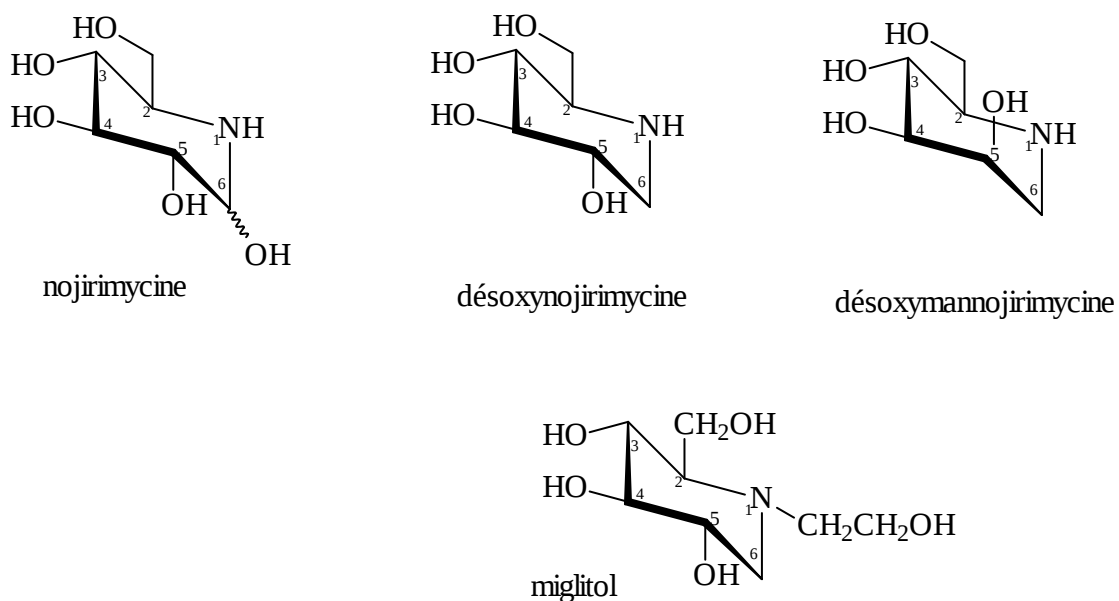


Figure 2 : Nojirimycine, désoxynojirimycine, désoxymannojirimycine et miglitol

III.2.3.2- Pharmacocinétique

Résorption digestive variable (1% pour l'Acarbose, 60-90% pour le Miglitol) ; fixation faible aux protéines plasmatiques (4-15%) ; dégradation intestinale de l'Acarbose par des amylases bactériennes et la muqueuse digestive et élimination par voie fécale (51%) et urinaire (35%) ; absence de métabolisation pour le Miglitol éliminé sous forme inchangée dans les urines [13].

III.2.3.3- Mécanisme d'action

Ce sont des inhibiteurs compétitifs et réversibles des alpha-glucosidases intestinales, enzymes de la bordure en brosse des entérocytes hydrolysant les poly-, oligo- et di-saccharides en monosaccharides absorbables (glucose, fructose). Ces inhibiteurs jouent le rôle d'un faux substrat et retardent ainsi l'hydrolyse des glucides complexes (amidon, saccharose). Ceci a pour conséquence, un étalement dans le temps du passage sanguin du glucose avec réduction de l'hyperglycémie post prandiale sans entraîner une hyperinsulinémie.

III.2.3.4 Effets indésirables

- Troubles digestifs (minimisés par une posologie progressive permettant à la flore bactérienne de s'adapter au traitement, diminuant généralement au cours du traitement, mais pouvant nécessiter une réduction des doses) : flatulence et météorisme (19 %), diarrhée (3,8 %), inconfort abdominal (1,7 %).
- Elévation isolée et asymptomatique des transaminases réversibles à l'arrêt (quelques cas avec l'acarbose à des doses supérieures aux doses préconisées).
- Surdosage : diarrhée.

III.2.4- Dérivés de la Thiazolidine-dione

III.2.4.1- Structure

Parmi les dérivés de la thiazolidine-2,4-dione sélectionnés à partir de tests réalisés sur divers modèles murins, quatre au moins font ou ont fait l'objet d'essais cliniques : la ciglitazone, la pioglitazone, le CS045 et l'englitazone. Si les trois premiers sont structuralement très voisins avec, sur la position 5 de la thiazolidine, un substituant benzyle para oxygéné ; l'englitazone est un peu différent : l'oxygène est inclus dans un système 3,4-dihydro-2H-1 benzopyrane et le carbone 2, porteur de substituant benzyle est de géométrie R (tableau IV) [38].

Tableau IV : Quelques dérivés de la thiazolidine-dione à substituant benzyle para oxygéné améliorant la sensibilité à l'insuline

$ \begin{array}{c} \text{R-CH}_2 \\ \\ \text{S} \quad \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{NH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array} $	
dénomination (numéro de code)	R
ciglitazone (U 63 28, ADD 3 878)	
pioglitazone (CP 72 427, U 72 107)	
troglitazone (CS 045)	
englitazone racémique (CP 72 467-02, CP 68 722)	

III.2.4.2- Pharmacocinétique

La Rosiglitazone commercialisée sous le nom de Avandia® est bien absorbée par voie orale avec ou sans nourriture. Le pic de concentration plasmatique est atteint en une heure environ et la demi-vie d'élimination est de 3 à 4 heures. Le

médicament est métabolisé par le foie par l'intermédiaire des cytochromes CYP2C8. Il est éliminé par le rein aux deux tiers et au tiers par le foie [31].

III.2.4.3- Mécanisme d'action

Le mécanisme apparaît être une augmentation de la sensibilité des tissus cibles à l'insuline. Les études chez l'animal ont montré le fait que ces substances potentialisent l'action de l'insuline pour augmenter la captation de glucose et son oxydation à la fois dans les cellules musculaires squelettiques et les adipocytes. Elles semblent également réduire le débit hépatique du glucose, de même que la synthèse lipidique dans le muscle et les adipocytes [18-38].

III.2.4.4- Effets indésirables

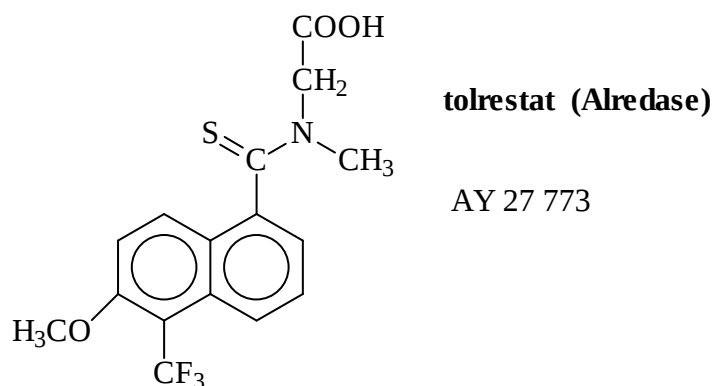
La troglitazone a été approuvée aux Etats-Unis, par la « food and drug administration » (FDA), mais uniquement pour une utilisation chez les insulino-résistants qui reçoivent de l'insuline. Elle semble être dépourvue d'effets indésirables aux doses utilisées (200 à 600 mg/j) bien qu'une anémie ait été notée. Mais en mars 2000, il a été retiré du marché, du fait de sa toxicité hépatique et du risque de décès. Certains effets indésirables ont été notés avec la rosiglitazone : œdème, insomnie, légère anémie [18-31].

III.2.5- Inhibiteurs métaboliques

Inhibiteurs de l'aldose réductase

III.2.5.1- Structure

N-[(S-(trifluorométhyl)-6-méthoxy-1 naphtalényle)]-N-méthylglycine. Il est commercialisé notamment en Irlande, sous le nom d'Alredase [38].



III.2.5.2- Pharmacocinétique

Les études chez l'animal montrent la bonne et rapide absorption par voie orale, la fixation protéique atteint 98% chez le rat.

Chez l'homme, la métabolisation concerne deux sites : l'atome de soufre, capable de s'oxyder en sulfoxyde, le groupe méthoxyle, susceptible de déméthylation ; des sulfoconjugués se forment à partir de la fonction phénol ainsi libérée. Le groupe trifluorométhyl confirme sa stabilité métabolique. Seul le sulfoxyde et l'oxotolrestat conservent une bonne activité in vivo ; les autres métabolites (adéméthyltolrestat, O-déméthylloxotolrestat) sont inactifs.

III.2.5.3- Mécanisme d'action

Le tolrestat est un inhibiteur réversible très puissant de l'aldose réductase. Il agit en inhibant l'enzyme cellulaire qui convertit le glucose en fructose, puis en sorbitol [38].

III.2.5.4- Effets indésirables

- Troubles digestifs
 - Flatulence
 - Diarrhée
 - Douleurs abdominales surtout en début de traitement.

IV- PHYTOTHERAPIE ANTIDIABETIQUE

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

Quelques une de ces plantes sont regroupées dans le tableau V.

Tableau V : Quelques plantes antidiabétiques de la pharmacopée africaine [2-15-16-21]

Familles	Binôme latin	Groupes chimiques ou principes actifs	Drogues
<i>Acanthaceae</i>	<i>Ipomea batatas</i> Lam.	Ipomeanine	Tiges
<i>Anacardiaceae</i>	<i>Anacardium occidentale</i> Linn	Flavonoïdes	Ecorces
	<i>Sclerocarya birrea</i> Mochst	Quercetine	Feuilles
<i>Apocynaceae</i>	<i>Catharanthus roseus</i>	Alcaloïdes	Tiges, feuilles
<i>Bignoniaceae</i>	<i>Tecoma stans</i>	Técomine et Tecostamine	
<i>Caricaceae</i>	<i>Carica papaya</i> Linn.	Carpaïne	Feuilles
<i>Celastraceae</i>	<i>Maytenus senegalensis</i>	Anthocyanes	Feuilles
<i>Cesalpinaceae</i>	<i>Tamarindus indica</i> Linn	Orientine, Vitexine	Feuilles
<i>Crucifères</i>	<i>Brassica alerata</i>	Composés soufres	Feuilles
	<i>Phaseolus vulgaris</i>		
<i>Cucurbitaceae</i>	<i>Momordica charantia</i> Linn.	Momordicine	Tiges, Feuilles

	<i>Momordica foetida</i>	Momordicine	Tiges, Feuilles
<i>Ericaceae</i>	<i>Vaccinum myrtillus</i>	Flavonoïdes	Feuilles
<i>Euphorbiaceae</i>	- <i>Bridela ferruginea</i> Benth	Tanins galiques	Feuilles
	- <i>Chrozophora senegalensis</i> (Lam) A. Juss	Flavonoïdes, Triterpènes	Tiges, Feuilles
	- <i>Eucalyptus globulus</i> Labill		Feuilles
	- <i>Phyllanthus nurri</i> Linn	Quercetine	Feuilles, fruits
<i>Icacinaceae</i>	<i>Ikacina senegalensis</i>	-	Feuilles
<i>Lauraceae</i>	<i>Persea americana</i> Mill	Persiteol	Feuilles, fruits
<i>Liliaceae</i>	- <i>Allium cepa</i> Linn	Allicine	Bulbes
	- <i>Allium sativum</i> Linn	Allicine	Bulbes
<i>Myrtaceae</i>	- <i>Eugenia jambolana</i> Lam.	-	Graines
	- <i>Hygropohila auriculata</i> Heins	Lupéol	Tiges, feuilles
<i>Musaceae</i>	<i>Musa paradisia</i> Linn.		Feuilles
<i>Moraceae</i>	- <i>Morus alba</i>	Phystosteroglycosides et	Feuille
	- <i>Morus nigra</i>	anthocyanes	Feuilles
	- <i>Ficus glomerato</i>	Glycosides	feuilles
	- <i>Ficus regligiosa</i>	Stéroliques	
<i>Meliaceae</i>	<i>Azadiracha indica</i> A. Juss	Nuribinr, Sugiol	Feuilles
<i>Rhamnaceae</i>	<i>Zizyphus mauritiana</i>	Rutine	Feuilles
<i>Saprindaceae</i>	<i>Blighia sapida</i> koning	Hypoglycines A et B	Fruits, graines
<i>Scrophulariaceae</i>	<i>Scoparia dulcis</i>	Ameline	Tiges, feuilles

CHAPITRE II : GENERALITES SUR *Vernonia colorata* (Wild) Drake **composés**

I- ETUDES BOTANIQUES

I.1- TAXONOMIE [26]

Binôme latin :	<i>Vernonia colorata</i>
Synonymes :	<i>Eupatorium coloratum</i> (Willd) <i>Vernonia senegalensis</i> (Less)
Famille :	Composées ou Astéracées
Embranchement :	Spermaphytes (= Phanérogames)
Sous-embranchement :	Angiospermes
Classe :	Gamopétales
Ordre :	Synanthérales (= Astérales, composales)

Noms vernaculaires dans quelques pays

Sénégal :	<u>Bassari</u> :	Atata luffluf
	<u>Bambara</u> :	Ko safuna
	<u>Diola</u> :	Butahat
	<u>Mandingue</u> :	Bâtara bururé
	<u>Sérère</u> :	Mam
	<u>Wolof</u> :	Docteur, Zidor, Lugu
Bénin [1] :	<u>Adja</u> :	Gbolwihé
	<u>Fon et Gou</u> :	Alimaklou, Gblé
Cameroun :	<u>Douala</u> :	Ndolé
Togo :	<u>Ewé</u> :	Aloma

I.2- CARACTERES BOTANIQUES

I.2.1- Port

Arbrisseau de 3 à 4 m de hauteur, à fût ramifié près de la base, à bois très tendre, blanc, avec de nombreuses branches dressées, évasées, à moelle développée et rameaux à pubescence rouille.[1-26]

I.2.2- Feuilles

Pétiolées, entières, ondulées, à limbe étroit vers la base, souvent dissymétrique, l'un des côtés du limbe descendant plus bas que l'autre ; 7 à 9 nervures latérales [26-32].

I.2.3- Fleurs

En panicule terminale corymbiforme de 5 à 12 cm de largeur. Capitules larges de 7 à 8mm, ayant à la base des bractées écailles ovales ; fleurs blanches toutes tubulaires [26].

I.2.4- Fruits

Akènes glabres, longs de 3 mm ayant une dizaine de côtes fines couvertes de petites glandes blanchâtres.

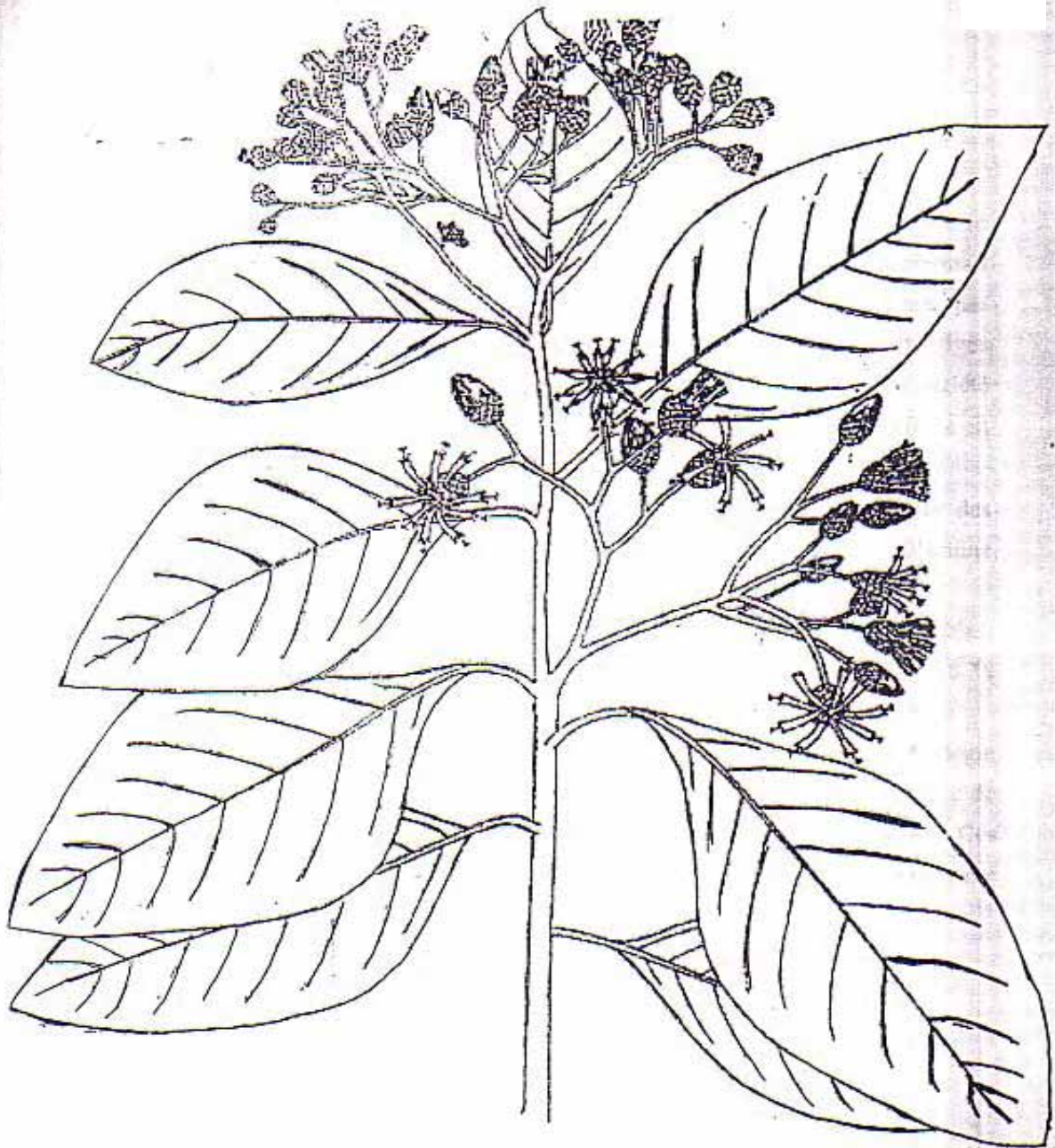


Figure 3 : vernonia colorata (Willd) Drake Composée

I.3- HABITAT ET REPARTITION GEOGRAPHIQUE

Espèce répandue dans toute l'Afrique tropicale, en particulier dans les savanes préforestières, les galeries forestières et les forêts secondaires. On le retrouve au Sénégal, en Guinée, au Mali, en Gambie, en Sierra Léone, au Libéria, en Côte d'Ivoire, au Ghana, au Togo, au Bénin, au Nigeria, au Niger, au Cameroun, au Congo, en Angola, en Afrique orientale [26].

II- ETUDES ETHNOBOTANQUES

La plante est utilisée à plusieurs niveaux de la médecine traditionnelle africaine, d'où son nom de « soigne tout ».

Les feuilles servent à faire des frictions contre les douleurs, les démangeaisons, les mycoses et les maladies de la peau d'origine parasitaire.

Les feuilles très amères, sont employées en décoction comme fébrifuge. La décoction est administrée par petites doses le long de la journée, l'amertume étant atténuée par du miel ou du sucre. La décoction des feuilles est également employée en lotions chaudes et en frictions corporelles en cas de fièvre.

La décoction est également utilisée après l'accouchement. Les femmes boivent la décoction de feuilles qui est censée affecter le lait et agir comme aide préventive contre les vers qui risqueraient d'être transmis à l'enfant. Les femmes le frottent sur la poitrine pour faciliter le sevrage.

La décoction des feuilles est également utilisée pour traiter le paludisme, notamment en Côte d'Ivoire. Le jus des feuilles sert au traitement des affections gastro-intestinales et de la blennorragie.

Les malades sujets aux syncopes et crises épileptiques sont soumis sous un pagne bien étendu, aux inhalations de la décoction des feuilles et des inflorescences.

Hormis l'aspect thérapeutique, les feuilles sont utilisées dans l'alimentation. Elles sont utilisées pour préparer des sauces dans certains pays comme le Cameroun, le Nigeria, le Bénin et le Togo. L'amertume diminuant avec la cuisson, les jeunes feuilles sont employées comme potagères : elles seraient antiscorbutiques, digestives et toniques.

Pour toutes les entéralgies, on fait prendre une macération de feuilles ou de racines qui a durée 24 heures. Cette préparation est très amère.

L'écorce de la tige et des racines est très amère et plus ou moins astringente : on l'emploie contre la fièvre avec diarrhée. Les écorces des tiges, du tronc et des racines sont employés en préparation, souvent avec des épis de maïs (variété rouge), dans le cas de la bilharziose, d'impuissance masculine et de stérilité féminine.

Contre la blennorragie, on donne la décoction de la racine, avec celle du *Rauwolfia vomitoria*, à plusieurs reprises pendant la journée.

Dans certaines régions, on brûle les rameaux pour en tirer du sel. Les rameaux sont aussi employés comme cure-dent-brosses, mais aussi mâchés comme stomachique tonique et excitant.

Le bois sert à faire des arcs. La plante est très employée comme purgatif en boisson et en lavement. On prépare un lavement avec les feuilles macérées et filtrées auxquelles on ajoute du poivre et des épices.

III- ETUDES CHIMIQUES ET TOXICITE

Githen, sous la dénomination de *V. senegalensis* signale dans les racines de l'espèce ouest-africaine la présence d'un alcaloïde et Haerdi, sous la dénomination

exacte de ***V. colorata***, fait état de réactions positives obtenues lors de la recherche d'alcaloïdes (par le réactif de Mayer et celui de Dragendorff) et de saponosides avec l'espèce du Tanganyika [32].

Paris de son côté a réalisé une étude plus poussée sur l'échantillon de Côte d'Ivoire. il a constaté que la plante ne renfermait pas d'alcaloïdes mais des principes amers. L'un d'eux a été séparé à l'état brut par précipitation au moyen d'éther de pétrole d'un extrait acétate d'éthyle de tiges feuillées.

D'autre part, Patel et Rowson dans l'espèce nigériane, n'ont pas trouvé d'alcaloïdes, mais ont obtenu des réactions positives en faveur de la présence de glucoside à action cardiaque [26].

Toubiana a isolé en 1969 de ***V. colorata***, deux nouveaux composés cristallisés : le Vernolide ($C_{19}H_{22}O_7$) et l'hydroxyvernolide ($C_{19}H_{22}O_8$) de structure dilactone sesquiterpénique [26].

Les graines de ***V. colorata*** renferment 3,1% d'huile dont 45% d'insaponifiables. Les glycérides renferment 12% d'acide oléique, 15% d'acide linoléique et 38% d'acide gras oxydés [26].

Des expérimentations réalisées au laboratoire de Pharmacognosie et Biologie Végétale de l'UCAD ont montré la présence de saponosides, d'hétérosides cardiotoniques, ainsi que de tanins catéchiques [32].

Les expérimentations pratiquées sur l'animal par Paris ont montré la toxicité de ***V. colorata*** pour la souris, la dose 100 p. 100 mortelle étant de 10g/kg. La toxicité propre du principe amer isolé semble, par contre peu élevée. Sur le chien, par injection intraveineuse, l'extrait se montre hypotenseur.

Platel et Rowson ont testé l'action toxicardiaque et tonicardiaque d'un extrait de feuilles, racines et tiges sur le cœur de crapaud par comparaison avec des extraits de ***Digitalis purpurea*** (feuilles), de ***Strophantus kombe*** (graines), de ***Mansonia altissima*** (écorces) et d'***Erythrophleum guineense*** (écorces). Le test en

faveur de l'action toxicardiaque a été négatif, celui en faveur de l'action tonicardiaque a été positif.

IV- ETUDES PHARMACOLOGIQUES

L'activité in vitro des extraits de plante est effectuée sur *Toxoplasma gondii* cultivé dans des cellules MRC5 et quantifiée par Elisa. Les extraits aqueux obtenus à partir de *V. colorata* sont les plus actifs sur la croissance de *T. gondii*. Une activité jusqu'à 10 fois supérieure est obtenue avec des extractions par divers solvants organiques tels que le dichlorométhane, l'acétone et l'éthanol [17]. L'extrait méthanolique de *V. colorata* s'est montré actif sur *Pseudomonas aeruginosa* [25]. Des infusions et décoctions de *V. colorata* ont un apparent effet inhibiteur sur *Plasmodium falciparum* [4].

Des études menées par Gasquet M., Bamba D. et al. ont montré une différence de comportement d'activité amoebicide du vernolide qui est actif in vitro et de l'hydroxyvernalide qui l'est in vitro, qu'il s'agisse indifféremment d'une amibiase intestinale ou d'un abcès amibien hépatique [17] Ces études ont montré également que ces deux substances n'ont pas d'action ténicide, mais présentent une faible activité oxyuricide.

Des études menées aux laboratoires de Pharmacognosie et de Pharmacologie ont démontré une activité antispasmodique d'extraits aqueux de *V. colorata* sur le duodénum isolé de rat et l'iléon de cobaye [32].

Kheraro rapporte que le composé vernolide présente une activité cytostatique [26].

DEUXIEME PARTIE :
TRAVAIL EXPERIMENTAL

CHAPITRE I : SCREENING PHYTOCHIMIQUE

I- RECOLTE, SECHAGE, PULVERISATION

Les feuilles de *Vernonia colorata* ont été récoltées au mois de novembre 2002 dans les jardins situés au niveau de la V.D.N

Les feuilles ont été séchées à la température ambiante du laboratoire de Pharmacologie de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'odontostomatologie de l'UCAD pendant deux semaines.

Après séchage, ces feuilles ont été pulvérisées à l'aide d'un pulvérisateur de type Brabender. On a obtenue une poudre verte sternutatoire. Sur cette poudre, on a procédé à la recherche des hétérosides flavoniques, des tanins, des alcaloïdes, des saponosides, des hétérosides cardiotoniques et des hétérosides anthracéniques.

On a effectué également la chromatographie sur couche mince (CCM) pour les alcaloïdes et les flavonoïdes.

II- REACTION DE CARACTERISATION ET RESULTATS

II.1- MATERIELS POUR LES TESTS DE CARACTERISATION

- Verrerie
- Bain-marie Electrothermal E₇9QN
- Etuve
- Chauffe ballon
- Alcool (éthanol, méthanol)
- Chloroforme
- Carbonate de calcium
- Chlorure ferrique 2%
- Réactif de Stiasny (Formaldéhyde chlorhydrique)
- Ammoniaque au 1/2
- Acide chlorhydrique concentré

- Acide sulfurique à 10%
- Réactifs de Bouchardat, Dragendorff et de Mayer
- Réactifs de Baljet, Kedde et de Raymond-Marthoud

II.2- LES FLAVONOÏDES

II.2.1- Définition

Ce sont des pigments naturels de couleur jaune, généralement polyphénoliques. Ils sont le plus souvent sous forme d'hétérosides appelés flavonosides dont les génines sont des dérivés de la phénylchromone, la chromone étant la benzo-γ-pyrone. Les flavonosides sont doués d'activités diurétiques et vitaminiques P

II.2.2- Extraction des flavonosides

➤ **Principe**

Les flavonosides sont extractibles par l'alcool ou par l'eau chaude ; ils sont peu solubles dans l'eau froide.

➤ **Mode opératoire**

On met 3g de poudre avec 75 ml d'eau dans une fiole. Le mélange est porté à ébullition pendant 15 minutes. On filtre et on laisse refroidir.

II.2.3- Réactions générales de caractérisation des flavonosides

II.2.3.1- Coloration en milieu alcalin

➤ **Principe**

En milieu alcalin, les flavonosides se dissolvent facilement en donnant des colorations allant du jaune au brun.

➤ **Mode opératoire**

A 2ml de l'extrait, on ajoute quelques millilitres de soude au 1/10^e dans un tube à essai.

➤ **Résultat**

On a eu une coloration jaune orangé, donc le test est positif.

II.2.3.2- Coloration par le perchlorure de fer (FeCl_3)

➤ **Principe**

Les flavonosides, du fait de la présence de fonctions phénoliques dans leurs génines, donnent des colorations variées avec des solutions diluées de FeCl_3 .

➤ **Mode opératoire**

A 2ml de la solution extractive on ajoute 2 à 3 gouttes d'une solution diluée de FeCl_3 à 2%.

➤ **Résultats**

On a obtenu une coloration verdâtre. Donc le test est positif.

II.2.3.3- Réaction de la cyanidine

➤ **Principe**

En solution alcoolique, en présence d'hydrogène naissant, produit in situ par action de l'acide chlorhydrique sur du magnésium, les flavonosides donnent des colorations variées allant du rouge-orangé au violet.

➤ **Mode opératoire**

On introduit dans un tube 2ml de l'extrait. On ajoute 2ml d'alcool chlorhydrique (alcool à 96° = 2 volumes ; eau = 2 volumes ; HCl concentré = 1 volume).

➤ **Résultats**

Coloration orange, puis violette, donc la réaction est positive.

II.3- LES TANINS

II.3.1- Définition

Les tanins sont des composés polyphénoliques ayant la propriété de tanner la peau, c'est à dire de la rendre dure et imputrescible en se fixant sur les protéines. On distingue deux grands groupes de tanins :

- Les tanins hydrolysables ou tanins pyrogalliques qui sont des esters d'oses et d'acides phénols (acides galliques en particulier) ;
- Les tanins condensés, non hydrolysables ou tanins catéchiques qui dérivent des catéchols et des proanthocyanidols par condensation.

II.3.2- Extraction

Dans un erlenmeyer, on met 3g de poudre à laquelle on ajoute 50ml d'eau bouillante. On laisse infuser pendant 30 minutes, puis on filtre.

II.3.3- Mise en évidence des tanins

II.3.3.1- Caractérisation par le chlorure ferrique

➤ Mode opératoire

A 5ml de filtrat, on ajoute quelques gouttes d'une solution de chlorure ferrique à 2%. On agite ensuite.

➤ Résultat

On a eu une coloration brun-vert. Donc le test est positif.

II.3.3.2- Caractérisation par l'acide phosphotungstique

➤ Mode opératoire

On dilue l'infusé au 1/10. A 1 ml de la solution, on ajoute :

- 1ml d'une solution d'acide phosphotungstique
- 9ml d'une solution aqueuse de carbonate de sodium à 25%

➤ **Résultat**

On a obtenue une coloration bleu du mélange. Ce résultat est positif.

II.3.4- Différenciation des tanins

II.3.4.1- Précipitation par le réactif de Stiasny

➤ **Principe**

Les tanins condensés précipitent à chaud par addition à l'infusé du réactif de Stiasny (formaldéhyde chlorhydrique). Dans le filtrat, on peut mettre en évidence les tanins hydrolysables par addition de FeCl_3 à 2%.

➤ **Mode opératoire**

A 8ml de filtrat, on ajoute 4ml de réactif de Stiasny. On chauffe le mélange au bain-marie à ébullition pendant 30 minutes.

➤ **Résultat**

On note la présence de précipités, donc la présence de tanins condensés. On filtre, puis au filtrat on ajoute de l'acétate de sodium jusqu'à saturation. Ensuite on met quelques gouttes de FeCl_3 à 2%. On obtient une coloration bleu-noire, donc la présence de tanins hydrolysables.

II.3.4.2- Oxydation des tanins condensés

➤ **Principe**

Par chauffage en milieu chlorhydrique, les tanins condensés s'oxydent en phlobaphènes colorés en rouge.

➤ **Mode opératoire**

On mélange 5ml de l'infusé avec 1ml de HCl . On porte à ébullition ce mélange.

➤ **Résultats**

On obtient une coloration rouge. Notre test est positif.

II.4- LES HETEROSIDES ANTHRACENIQUES.

II.4.1- Définition

Les hétérosides anthracéniques sont des substances phénoliques dérivés de l'anthracène à divers stades d'oxydation (anthranol, anthrone et anthraquinone) ; ils existent dans la plante sous des formes libres (génines) ou sous des formes combinées (hétérosides). Ils sont utilisés comme laxatifs ou purgatifs.

II.4.2- Réaction de caractérisation : réaction de Borntraeger

➤ Principe

Les génines anthracéniques donnent en présence d'un alcali, une coloration rouge ; cette coloration est intense avec les génines oxydées.

➤ Mode opératoire

A une pincée de poudre, on ajoute 20ml d'eau et 1ml d'HCl concentré. On porte le tout au bain-marie bouillant pendant 15 minutes. On laisse refroidir, puis on filtre. On extrait avec 10ml de CHCl_3 dans une ampoule à décanter. On évapore la solution chloroformique. On ajoute au résidu 2ml d'ammoniaque au 1/2.

➤ Résultat

Coloration jaune. Après passage au bain-marie, il n'y a pas eu de changement de coloration. Ce test est négatif.

II.5- LES SAPONOSIDES.

II.5.1- Définition

Les saponosides ou saponines sont des hétérosides très répandus dans le règne végétal. Ils ont en commun leur structure et surtout un ensemble de propriétés physico-chimiques et physiologiques :

- abaisse la tension superficielle de solutions, d'où leur pouvoir aphrogène dans l'eau
- saveur acre

- pouvoir sternutatoire
- pouvoir hémolytique et toxicité sur les animaux à sang froid.

II.5.2- Détermination de l'indice de mousse

➤ **Principe**

La drogue est extraite par décoction aqueuse, puis la teneur en saponosides sera évaluée par la détermination de « l'indice de mousse » sur le décocté.

➤ **Mode opératoire**

- Préparation du décocté

Dans une fiole jaugé à 250ml, on met 1g de poudre et 100ml d'eau. on porte le mélange à ébullition modérée pendant une demi-heure. On filtre et après refroidissement on ajuste le volume à 100ml.

- Mesure de « l'indice de mousse »

Dans une série de 10 tubes calibrés, numérotés de 1 à 10, on répartit successivement 1,2,3... 10ml du décocté.

Dans chaque tube, on ajuste le volume à 10ml par addition d'eau distillée.

On agite chaque tube pendant 15 secondes dans le sens de la longueur.

On laisse reposer 15 minutes et on mesure la hauteur de la mousse : le tube X dans lequel la hauteur de mousse est de 1cm, sert de base au calcul de l'indice.

Xml de décocté à 1% = $\frac{X}{100}g$ de drogue.

Ils sont dilués dans 10ml, la concentration dans le tube est donc $\frac{X}{1000}$.

L'indice de mousse sera alors $\frac{1000}{X}$

➤ **Résultat**

Dans le tube n°3, nous avons obtenu une hauteur de mousse égale à 1cm. Ce tube servira donc de base au calcul de l'indice de mousse. Nous avons : 3ml de décocté à 1% = $\frac{3}{100}g$ de drogue. Ils sont dilués dans 10ml.

La concentration dans le tube est donc : $\frac{3}{100}/10 = \frac{3}{1000}$

L'indice de mousse est de $\frac{1000}{3} = 333,33$

L'indice de mousse mesure le pouvoir aphrogène d'une plante directement lié à sa teneur en saponosides.

II.6- LES HETEROSIDES CARDIOTONIQUES.

II.6.1- Définition

Les hétérosides cardiotoniques sont constitués d'une génine et d'une fraction osidique. Outre leur analogie de structure, ils ont en commun leurs utilisations dans les insuffisance cardiaques.

II.6.2- Réaction de caractérisation

➤ **Principe**

Après extraction, les hétérosides cardiotoniques sont caractérisés par les réactions colorées de Kedde, Baljet et de Raymond-Marthoud.

➤ **Mode opératoire**

- **Délipidation**

On met 50ml d'hexane sur 3g de poudre. On laisse le mélange au repos pendant 24 heures. Après filtration, on ajoute au résidu 50ml d'hexane et on laisse reposer à nouveau, puis on filtre.

- **Extraction**

On introduit la poudre délipidée dans un tube à essai, on y ajoute 10ml du mélange chloroforme/ éthanol (4v/1v). on laisse macérer en agitant de temps en temps, puis on filtre.

- **Caractérisation**

On répartit le filtrat dans 3 tubes à hémolyse :

- Tube 1 + 0,5ml réactif de Baljet + 5 gouttes lessive de soude
- Tube 2 + 0,5ml réactif de Kedde + 5 gouttes lessive de soude
- Tube 3 + 0,5ml réactif de Raymond-Marthoud + 5 gouttes lessive de soude

➤ **Résultat**

Tube 1 : coloration rouge-orangé

Tube 2 : coloration rouge pourpre stable

Tube 3 : coloration violette fugace

Donc les réactions sont positives.

II.7- LES ALCALOÏDES.

II.7.1- Définition

Les alcaloïdes constituent un groupe chimique très hétérogène, difficile à définir précisément. Le terme alcaloïde est généralement appliqué aux substances organiques basiques azotées et douées de propriétés physiologiques.

II.7.2- Extraction et purification des alcaloïdes

➤ **Principe**

Les deux méthodes classiques d'extraction des alcaloïdes mettent à profit la différence de solubilité des alcaloïdes bases et des alcaloïdes sels.

A l'état de base, les alcaloïdes sont solubles dans les solvants organiques. A l'état de sel ils sont solubles dans l'eau et insolubles dans les solvants organiques.

➤ **Mode opératoire**

On introduit dans une fiole, 3g de poudre à laquelle on ajoute 20ml d' H_2SO_4 à 10%. On agite et on laisse reposer 30 minutes, puis on filtre sur papier.

II.7.3- Caractérisation générale

➤ **Principe**

Ce sont des réactions de précipitation : en solution aqueuse acide (pH entre 1 et 2), les sels d'alcaloïdes donnent avec les complexes iodés de métaux lourds des précipités colorés caractéristiques.

➤ **Mode opératoire**

On met dans 3 tubes à hémolyse, 1ml de l'extrait. On ajoute 2 à 3 gouttes de réactifs de :

- Bouchardat (solution iodo-iodurée) dans le premier
- Dragendorff (solution iodo-bismuthite de potassium) dans le deuxième.
- Valser Mayer (solution de mercuri-iodure de potassium) dans le troisième.

➤ **Résultat**

Tube 1 : précipité brun

Tube 2 : précipité orange

Tube 3 : précipité blanc-jaunâtre

Donc les résultats sont positives.

III- CHROMATOGRAPHIE SUR COUCHE MINCE (CCM)

III.1- LES ALCALOÏDES

III.1.1- Extraction

- On humecte 1g de la poudre de *Vernonia colorata* avec quelques gouttes d'ammoniaque diluée au 1/2.
- On agite avec 15ml de chloroforme pendant 10 minutes.
- On filtre en recueillant la solution dans une capsule (solution d'alcaloïdes bases).
- On évapore le chloroforme au bain-marie et on reprend le résidu par 0,5ml de méthanol

III.1.2- Chromatographie

- Support : Silicagel (0,2cm d'épaisseur ; plaque de 10 x 20cm)
- Solvant : chloroforme ; diéthylamine (45V/5V)
- Dépôts : solution extractive : 10 fois
 - Solution d'atropine : 2 fois
 - Solution de quinine : 2 fois
 - Solution de scopolamine : 2fois.
- Révélation

Après séchage de la plaque, on pulvérise avec le réactif de Dragendorff convenablement dilué.

III.1.3- Résultats

Front de solvant = 15,3cm = D

2 taches pour l'Atropine

$$d_1A = 9,4\text{cm} \quad Rf_1A = \frac{d_1A}{D} = \frac{9,4}{15,3} \approx 0,61$$

$$d_2A = 11,7\text{cm} \quad Rf_2A = \frac{d_2A}{D} = \frac{11,7}{15,3} \approx 0,76$$

1 tache pour Quinine

$$d_1Q = 5,9\text{cm} \quad Rf_1Q = \frac{d_1Q}{D} = \frac{5,9}{15,3} \approx 0,38$$

1 tache pour Scopolamine

$$d_1S = 10,5\text{cm} \quad Rf_1S = \frac{d_1S}{D} = \frac{10,5}{15,3} \approx 0,69$$

3 taches pour l'échantillon

$$d_1 = 3,3\text{cm} \quad Rf_1 = \frac{d_1}{D} = \frac{3,3}{15,3} \approx 0,21$$

$$d_2 = 11,1\text{cm} \quad Rf_2 = \frac{d_2}{D} = \frac{11,1}{15,3} \approx 0,72$$

$$d_3 = 12,1\text{cm} \quad Rf_3 = \frac{d_3}{D} = \frac{12,1}{15,3} \approx 0,79$$

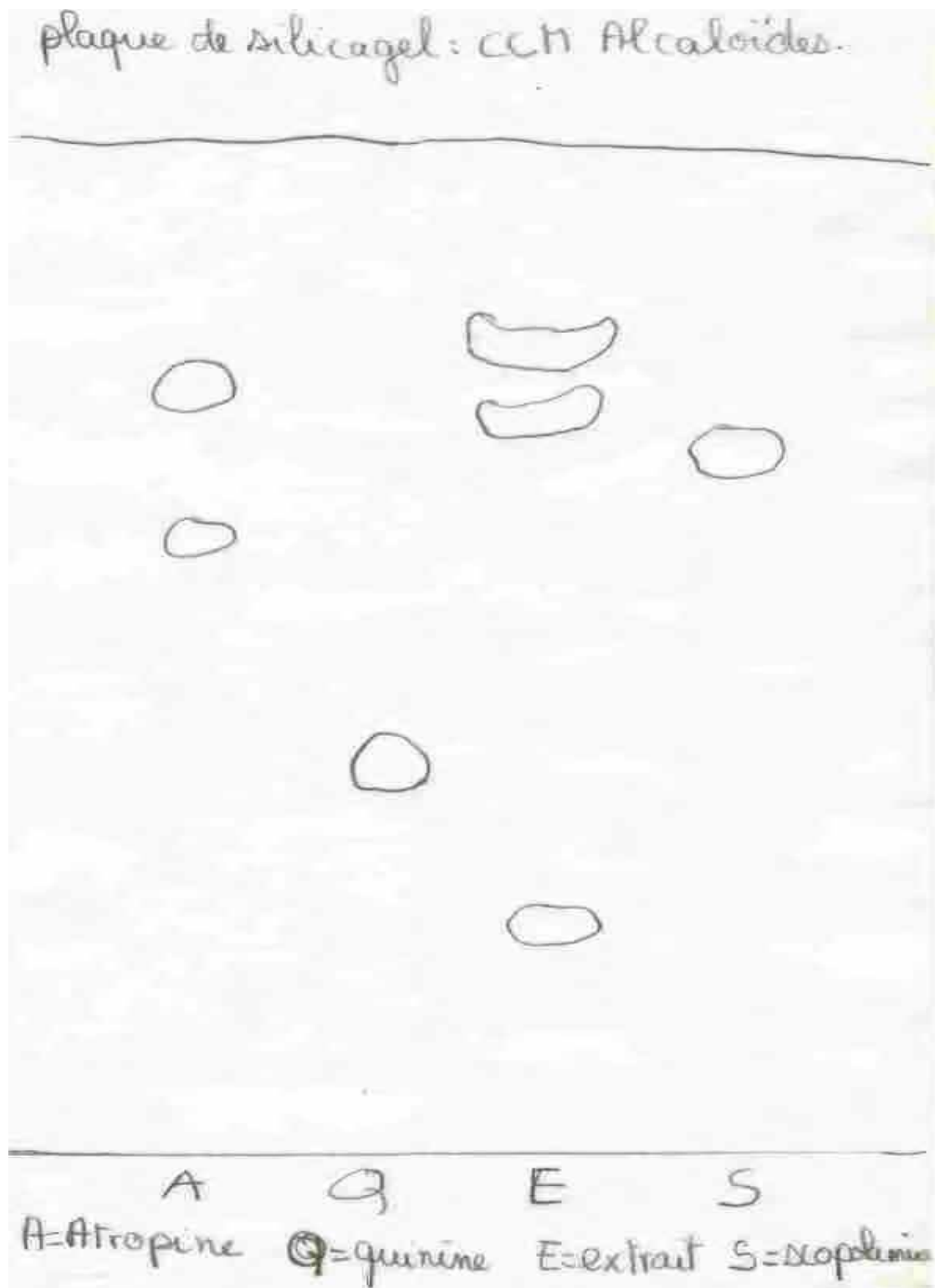


Figure 4 : Résultat su plaque de silicagel

$$d_2 = 10,3\text{cm} \quad \text{Rf}_2\text{E} = \frac{d_2 E}{D} = \frac{10,3}{15,1} \approx 0,68$$

$$d_3 = 11,2\text{cm} \quad Rf_3E = \frac{d3E}{D} = \frac{11,2}{15,1} \approx 0,74$$

$$d_4 = 12,5\text{cm} \quad Rf_4E = \frac{d4E}{D} = \frac{12,5}{15,1} \approx 0,83$$

$$d_5 = 13,8\text{cm} \quad Rf_5E = \frac{d5E}{D} = \frac{13,8}{15,1} \approx 0,91$$

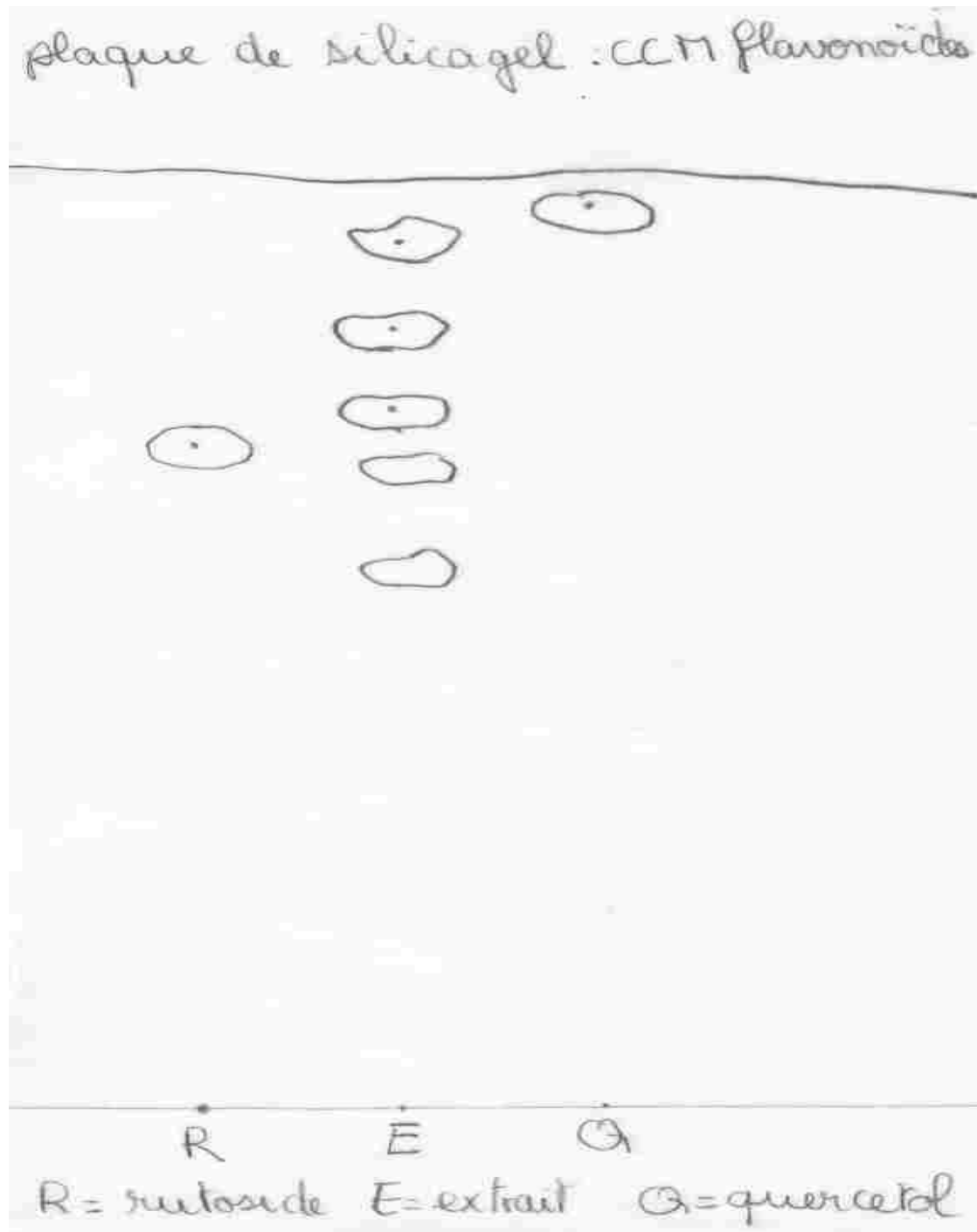


Figure 5 : Résultat su plaque de silicagel

IV- CONCLUSION

Les recherches chimiques que nous avons effectuées montrent la présence d'alcaloïdes, de tanins, d'hétérosides cardiotoniques, de saponosides.

Nous avons par contre noté l'absence d'hétérosides anthracéniques rejoignant les résultats de Haerdi [26], mais contredit ceux de Paris. Les résultats positifs en faveur de la présence d'hétérosides cardiotoniques confirment ceux de Patel et Rowson dans l'espèce nigériane [26].

En ce qui concerne les saponosides, leur mise en évidence dans *V. colorata* (Willd) Drake est en concordance avec les travaux déjà effectués sur cette plante [32].

En effet l'indice de mousse est de 333,33. A titre comparatif, le Codex indique que l'indice de mousse de la racine de Polygala est égale à 3000. L'intérêt de l'indice de mousse c'est qu'il mesure le pouvoir aphrogène d'une plante directement lié à sa teneur en saponosides.

La chromatographie montre la présence de composés similaires à la scopolamine et à l'atropine pour les alcaloïdes ; pour les flavonoïdes, on note la présence de composés similaires à la rutoside et au quercetol.

CHAPITRE II : ETUDE PHARMACOLOGIQUE

I- MATERIELS ET METHODES

I.1- MATERIELS

I.1.1- Cadre d'étude

Cette étude a été réalisée au Laboratoire de Physiologie, Pharmacologie et Pharmacodynamie de la faculté de Médecine, Pharmacie et Odonto-stomatologie de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar (UCAD).

I.1.2- Matériel animal

Des rats mâles et femelles de souche Wistar ont été utilisés. Ces animaux ont été adoptés et nourris à l'animalerie du Laboratoire de Pharmacologie de l'UCAD.

I.1.2.1- Critères d'inclusion des rats

- Rats ayant un poids compris entre 130 et 170 g
- Rats n'ayant pas de lésions au niveau des yeux

I.1.2.2- Critères de non inclusion des rats

- Les ratons
- Les femelles gravides ou allaitantes
- Les rats présentant des lésions au niveau des yeux

Les rats sélectionnés ont été marqués par des traits au niveau de la queue. Ils ont été répartis en groupe de 5 dans des cages tapissées de copeaux. Ils étaient nourris deux fois par jour et avaient un libre accès à l'eau. ils étaient nourris avec « l'aliment poulette » des moulins SENTENAC de Dakar, aliment composé de :

- maïs, mil, tourteaux d'arachide, farine de poisson

Composé minéral vitaminé

- matières minérales : 7,5%
- matières cellulosiques : 8%

- matières protéiques brutes : 14,5% minimum
- matières grasses : 2%
- vitamine A : 1 000 000 UI
- vitamine D₃ : 200 000 UI
- vitamine E : 1 000 mg

I.1.3- Matériel végétal

Les extraits ont été réalisés avec les feuilles pulvérisées de *vernonia colorata* cueillies dans les jardins au niveau de la VDN à Dakar.

❖ Préparation des extraits

➤ Extrait méthanolique

250g de poudre (obtenue comme décrite dans le chapitre chimie : récolte, séchage, pulvérisation) + 1 litre de méthanol dans un ballon, on fait bouillir pendant 5 minute. On laisse refroidir et on filtre, ensuite on reprend le résidu avec 500ml de méthanol. Après chauffage, filtration, on reprend une deuxième fois le résidu avec 500ml de méthanol. On recueille tous les filtrats dans un même récipient.

➤ Extrait hexanique

Même procédé que pour l'extrait méthanolique, mais on utilise de l'hexane à la place du méthanol.

➤ Extrait acétonique

Même procédé que pour l'extrait méthanolique, mais à la place du méthanol, on utilise l'acétone.

Les extraits obtenus sont évaporés à sec au rotavapor.

I.1.4- Matériel de laboratoire et produits chimiques

I.1.4.1- Matériel

- Un pulvérisateur de type Brabender pour pulvériser les feuilles
- Une balance de précision de type Sartorius pour peser la poudre
- Un chauffe ballon
- Un ballon de 2 litres de volume
- Un entonnoir
- Du papier filtre
- Un becher pour recueillir le filtrat
- Un ballon rodé
- Un rotavapor pour l'évaporation à sec des extraits.
- Une balance type Testut pour peser les rats
- Un chronomètre pour déterminer les temps de prélèvement et de gavage
- Des seringues en plastique de 5ccmunies de sonde métallique pour le gavage

des rats

- Une seringue de 2cc pour l'injection sous-cutanée d'alloxane
- Des pipettes de verre pour le prélèvement
- Des tubes Venoject avec fluorure et oxalate de potassium
- Une centrifugeuse
- Un spectrophotomètre de type SECOMAN
- Un bain thermostaté à 37°C

I.1.4.2- Produits chimiques utilisés

- De l'hexane
- De l'acétone
- du méthanol

- Des comprimés de Glibenclamide (Daonil®) dosés à 5mg pour préparer la solution de Glibenclamide
- Du sérum physiologique administré aux rats du groupe contrôle et utilisé comme véhicule
- Du glucose (D) utilisé pour provoquer une hyperglycémie temporaire
- Du monohydrate d'alloxane utilisé pour provoquer le diabète permanent chez les rats
- Un kit biosystème (Lot 141AB ; ref 11538) a été utilisé pour le dosage du glucose par la méthode à la glucose oxydase
- Des bandelettes réactives de type Kéto-diastix® utilisées pour la détermination de la glycosurie chez les rats diabétiques
- Du Dakin pour nettoyer les yeux (et du coton)

I.2- METHODES

L'activité antidiabétique des différents extraits de *Vernonica colorata* a été étudiée en déterminant chez des rats Wistar la glycémie de base et les variations dans le temps engendrées par l'administration de ces différents extraits. Pour cela nous avons identifié l'extrait qui a la plus grande activité hypoglycémiant sur des rats normoglycémiques. Cet extrait sera utilisé pour la suite de l'étude sur les rats hyperglycémiques.

I.2.1- Le prélèvement de sang

Le sang a été prélevé au niveau du sinus rétro orbitaire de l'animal à l'aide d'une pipette. La pipette a été au préalable trempée dans une solution d'anticoagulant avant d'être introduite au sinus rétro orbitaire. Après prélèvement, la pipette est rincée à l'eau physiologique.

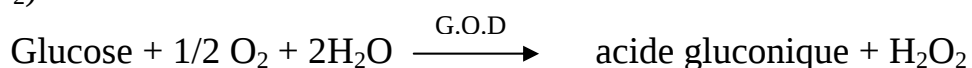
Le sang est conservé dans des tubes Venoject avec fluorure et oxalate de potassium. Les tubes ont été centrifugés à la vitesse de 3000 tours/min pendant 5 minutes. Le taux de glucose dans le plasma a été dosé par la méthode enzymatique à la glucose oxydase.

I.2.2- Dosage du glucose

Le dosage du glucose a été réalisé par la méthode à la glucose oxydase. Le kit Biosystème® (Lot : 141AB ; réf : 11538) a été utilisé.

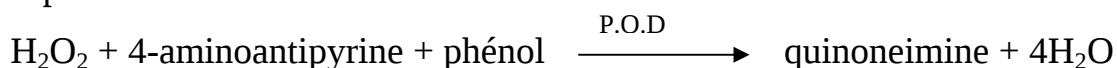
I.2.2.1- Principe du dosage du glucose par la méthode à la glucose oxydase

En milieu aqueux et en présence d'oxygène, la glucose oxydase (G.O.D) catalyse l'oxydation du glucose en acide gluconique et en peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) lors de la réaction.



En présence d'une peroxydase (P.O.D), le peroxyde d'hydrogène est décomposé et oxyde un chromogène la 4-aminoantipyrine qui est incolore à l'état réduit.

La quinoneimine formée présente une coloration rose dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en glucose. Cette intensité est mesurée au spectrophotomètre à 500 nm.



I.2.2.2- Mode opératoire

- Amener le réactif à la température du laboratoire
- A l'aide d'une pipette, répartir dans les tubes

Tableau VI: dosage du glucose

Tubes Réactifs	Blanc	Etalon	Echantillon
Glucose standard (S)	-	10µl	-
Echantillon	-	-	10µl
Réactif (A)	1,0ml	1,0ml	1,0ml

- bien mélanger et incuber les tubes pendant 10 minutes à température ambiante (16-25°) ou pendant 5 minutes au bain-marie à 37°C
- mesurer l'absorbance (A) de l'étalon et de l'échantillon face au blanc à 500nm

Composition

- Le kit renferme un réactif (A) et un étalon (S) qui sont prêts à l'emploi

(A) réactif : phosphate 70 mmol/l, phénol 5 mmol/l
 Glucose oxydase > 10 U/ml, peroxydase > 1U/ml
 4-aminoantipyrine 0,4 mmol/l, pH 7,5

(S) glucose standard : glucose 100mg/dl (5,55 mmol/l)

I.2.2.3- Calcul

La concentration en glucose de l'échantillon est calculée en utilisant la formule générale :

$$\text{Concentration de l'échantillon (mg/dl)} = \frac{A_{\text{échantillon}}}{A_{\text{étalon}}} \times C_{\text{étalon}}$$

1.2.3- Mise en place de modèles diabétiques

♦ *Diabète temporaire*

Le diabète temporaire a été provoqué par administration per os de glucose à 50% à la dose de 4g/kg de P.C

♦ *Diabète alloxanique*

L'administration de monohydrate d'alloxane, par voie sous cutanée à la dose de 120mg/kg de P.C, aux rats entraîne la destruction des cellules β du pancréas, responsable d'une hyperglycémie permanente dans les jours suivant l'administration.

1.2.4- Essais chez des rats normoglycémiques

Des rats ont été mis à jeun pendant 16 heures, puis répartis en six groupes de cinq.

- **Groupe 1** : administration par voie orale de l'extrait méthanolique à la dose de 30mg/kg de poids corporel
- **Groupe 2** : administration per os de l'extrait hexanique à la dose de 30mg/kg de poids corporel
- **Groupe 3** : administration per os de l'extrait acétonique à la dose de 30mg/kg de poids corporel
- **Groupe 4** : administration per os de l'extrait acétonique à la dose de 100mg/kg de poids corporel
- **Groupe 5** : administration per os de glibenclamide à la dose de 0,30mg/kg
- **Groupe 6** : administration per os de 10ml/kg de P.C d'eau physiologique

Un prélèvement sanguin est effectué chez tous les rats avant l'administration des différents produits (glycémie à jeun). Après administration de produits, on fait un prélèvement sanguin toutes les six heures pendant six heures et on effectue le dosage du glucose dans chaque prélèvement.

I.2.5- Essais chez des rats en hyperglycémie temporaire

Des rats ont été répartis en quatre groupes de cinq après un jeun de 16 heures

- **Groupe 1** : le groupe de contrôle a reçu de l'eau physiologique (10ml per os)
- **Groupe 2** : le groupe de référence a reçu du glibenclamide (0,3mg/kg de PC per os)
- **Groupes 3 et 4** : traités avec l'extrait acétonique de *V. colorata* (30mg/kg ; 100mg.kg de PC per os).

Au temps T-90mn (1h30mn avant l'administration du glucose), un prélèvement de sang est effectué. Les rats ont été ensuite gavés avec l'eau physiologique, le glibenclamide ou l'extrait acétonique de *V. colorata* suivant les groupes précités.

Au temps T0, un prélèvement de sang est effectué, les rats sont ensuite gavés avec une solution de glucose à 50% per os, à la dose de 4g/kg de PC.

Des prélèvements sont ensuite effectués toutes les 30 minutes pendant 2 heures.

I.2.6- Essais chez des rats hyperglycémie permanente

Vingt cinq rats ont été traités par injection sous-cutanée de monohydrate d'alloxane à la dose de 120mg/kg de PC en solution dans du sérum physiologique. Quarante huit heures après administration de l'alloxane, la glycosurie des rats a été déterminée à l'aide de bandelettes réactives de type Kéto-diaxix.

Les animaux ayant présenté une glycosurie franche ont été retenus pour l'expérimentation et répartis en trois groupes de sept.

- Un groupe contrôle traité à l'eau physiologique (10ml/kg/j per os pendant 7 jours)
- Un groupe glibenclamide (0,3mg/kg/j per os pendant 7 jours)

➤ Un groupe traité avec l'extrait acétonique de *V. colorata* à la dose de 100mg/kg/j per os pendant 7 jours

Des prélèvements de sang ont été effectués à J₀ (premier jour du traitement) à J₂ (troisième jour du traitement) à J₄ (cinquième jour du traitement) et à J₆ (septième jour du traitement). Après arrêt du traitement on continue le prélèvement jusqu'à J₁₀.

I.2.7- Analyse statistique et expression des résultats

Les résultats de la glycémie sont exprimés sous la forme de moyenne $\pm$ erreur standard à la moyenne (moy $\pm$ esm). Une analyse de variance est effectuée sur l'ensemble des résultats pour vérifier la comparabilité des groupes de départ. Le test Scheffe est utilisé pour la comparaison des moyennes entre les différents groupes.

Un test de Ki-deux est utilisé pour la comparaison des pourcentages de mortalité.

II- RESULTATS

II.1- RENDEMENT DES EXTRACTIONS (R)

➤ Extrait méthanolique

$$\text{Rendement (R}_M\text{)} = \frac{\text{quantité d'arrivée}}{\text{quantité de départ}} \times 100$$

$$(R_M) = \frac{38,412g}{250g} \times 100 = 15,36\%$$

➤ Extrait hexanique

$$(R_H) = \frac{9,99g}{250g} \times 100 \approx 4\%$$

➤ Extrait acétonique

$$(R_A) = \frac{5,51g}{250g} \times 100 = 2,20\%$$

II.2- ACTIVITE HYPOGLYCEMIANTE D'UNE DOSE UNIQUE DE GLIBENCLAMIDE (0,3mg de PC) ADMINISTREE PAR VOIE ORALE CHEZ DES RATS NORMOGLYCEMIQUES

L'administration per os de l'eau physiologique à la dose de 10ml/kg de PC n'entraîne pas une modification significative de la glycémie de base chez les rats.

La glycémie varie de T0, T1h, T2h, T3h, T4h, T5h à T6h de $0,80 \pm 0,01g/l$; $0,82 \pm 0,02g/l$; $0,84 \pm 0,01g/l$; $0,83 \pm 0,03g/l$; $0,85 \pm 0,01g/l$; $0,83 \pm 0,01g/l$ à $0,80 \pm 0,02g/l$ (n = 5) (n.s).

L'administration de glibenclamide (0,3mg/kg per os) fait varier la glycémie de façon significative au bout de 2 heures d'observation et ce, pendant 6 heures. La glycémie passe de $0,84 \pm 0,01g/l$ à $0,70 \pm 0,02g/l$ entre T0 et T2h, puis passe à $0,66 \pm 0,01g/l$ à T3h ; $0,63 \pm 0,04g/l$ à T4h ; $0,59 \pm 0,01g/l$ à T5h et $0,56 \pm 0,03g/l$ à T6h (tableau VI ; figure 6).

II.3- ACTION SUR LA GLYCEMIE DES DIFFERENTS EXTRAITS DE *V. COLORATA* CHEZ DES RATS NORMOGLYCEMIQUES

L'administration per os des extraits méthanolique et hexanique à la dose de n'entraîne pas une modification significative de la glycémie. Par contre, l'administration de l'extrait acétonique à 30mg/kg entraîne une variation de la glycémie de $0,84 \pm 0,03\text{g/l}$ à $0,71 \pm 0,05\text{g/l}$ entre T0 et T2h.

A la dose de 100mg/kg, la glycémie passe de $0,85 \pm 0,02\text{g/l}$ à $0,70 \pm 0,3\text{g/l}$ entre T0 et T2h, puis à $0,67 \pm 0,04\text{g/l}$ à T3h, $0,71 \pm 0,03\text{g/l}$ à T4h (tableau VI ; figure 6).

Tableau VI : Valeurs moyennes de la glycémie chez des rats normoglycémiques toutes les heures après administration d'une dose unique de véhicule, du glibenclamide ou de différents extraits de *Vernonia colorata*

Heures Groupes	T0	T1h	T2h	T3h	T4h	T5h	T6h
Contrôle eau physiologique (10ml/kg)	0,80 $\pm 0,01$	0,82 $\pm 0,02$	0,84 $\pm 0,01$	0,83 $\pm 0,03$	0,85 $\pm 0,01$	0,83 $\pm 0,01$	0,80 $\pm 0,02$
Référence glibenclamide (0,3mg/kg PC)	0,84 $\pm 0,01$	0,83 $\pm 0,02$	0,70 $\pm 0,02$	0,66 $\pm 0,01$	0,63 $\pm 0,04$	0,59 $\pm 0,01$	0,56 $\pm 0,03$
Traité 1 Extrait méthanolique (30mg/kg PC)	0,85 $\pm 0,02$	0,86 $\pm 0,02$	0,83 $\pm 0,02$	0,86 $\pm 0,01$	0,85 $\pm 0,02$	0,85 $\pm 0,02$	0,86 $\pm 0,02$
Traité 2 Extrait hexanique (30mg/kg PC)	0,84 $\pm 0,02$	0,89 $\pm 0,02$	0,93 $\pm 0,02$	1,00 $\pm 0,04$	1,11 $\pm 0,10$	0,93 $\pm 0,02$	0,97 $\pm 0,02$
Traité 3 Extrait acétonique (30mg/kg PC)	0,84 $\pm 0,03$	0,87 $\pm 0,05$	0,71 $\pm 0,05$	0,94 $\pm 0,07$	1,02 $\pm 0,06$	0,93 $\pm 0,07$	1,14 $\pm 0,09$
Traité 4 Extrait acétonique (100mg/kg PC)	0,85 $\pm 0,02$	0,86 $\pm 0,03$	0,70 $\pm 0,3$	0,67 $\pm 0,04$	0,71 $\pm 0,03$	0,84 $\pm 0,01$	0,95 $\pm 0,02$

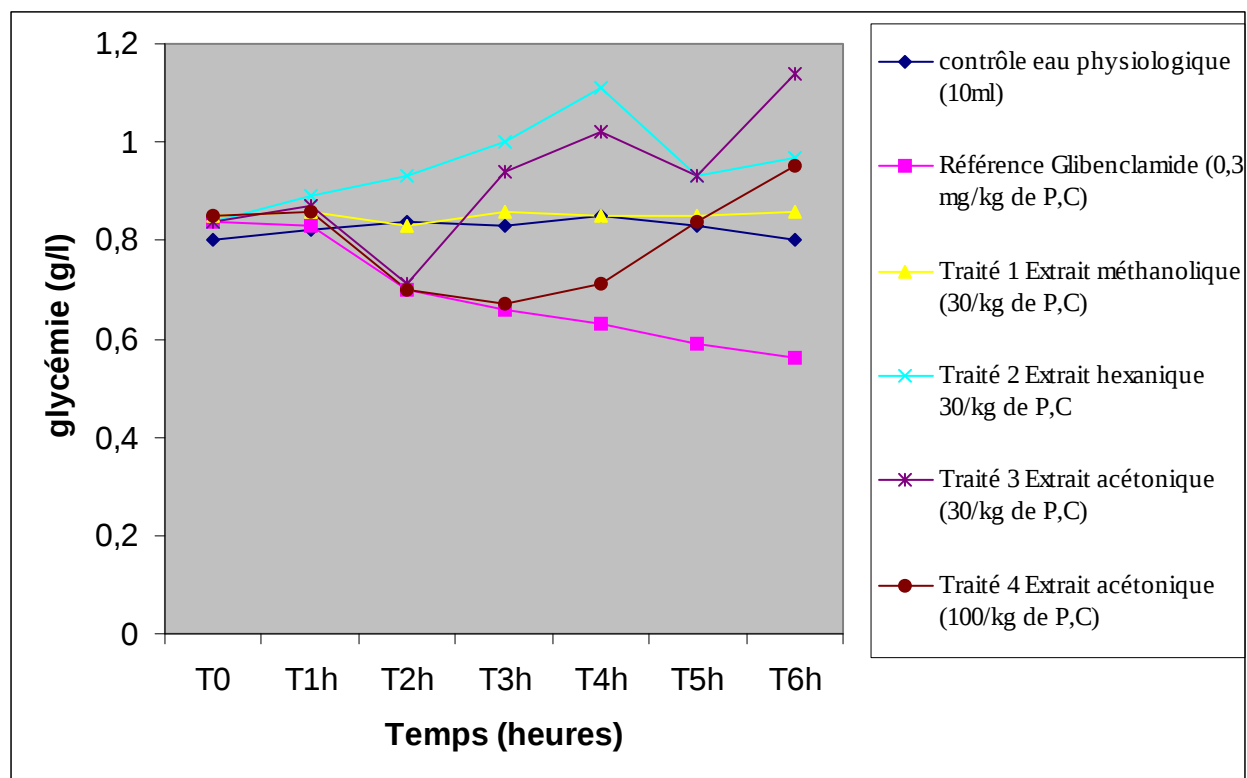


Figure 6 : variations de la glycémie en fonction du temps des rats normo glycémiques après prétraitement par le véhicule, le glibenclamide ou les différents extraits de *v. colorata*

Ce tableau montre que l'extrait acétonique a une plus grande activité hypoglycémiante, ainsi pour la suite de l'étude nous allons utiliser cet extrait acétonique chez les rats hyperglycémiques.

II.4- ACTIVITE ANTIDIABETIQUE DU GLIBENCLAMIDE SUR UN MODELE D'HYPERGLYCEMIE PROVOQUE PAR VOIE ORALE (H.P.V.O)

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale avec une solution de glucose de 4g/l chez des rats à jeun depuis 16 heures, entraîne une hyperglycémie franche 30 minutes après administration. La glycémie passe de $0,67 \pm 0,01$ g/l à T0 à $0,98 \pm 0,11$ g/l à T30min. A T60min, la glycémie n'est plus que de $0,92 \pm 0,07$ g/l

(n.s). Un prétraitement par le glibenclamide (0,3mg/kg) à T-90min prévient de façon significative le pic hyperglycémique observé lors de l'hyperglycémie provoquée par voie orale (tableau VII, figure 7).

II.5- HYPERGLYCEMIE PROVOQUE PAR VOIE ORALE (H.P.V.O) CHEZ DES RATS APRES PRETRAITEMENT PER OS PAR UN EXTRAIT ACETONIQUE DE *VERNONIA COLORATA*

Un prétraitement par un extrait acétonique à la dose de 30 et 100mg/kg de PC prévient de façon significative le pic hyperglycémique observé lors de l'H.P.V.O (tableau VII, figure 7).

Tableau VII : Valeurs moyennes des glycémies (g/l) des rats différents lots toutes les 30 minutes pendant 2 heures après administration du glucose à T0.

Prétraitement des rats par le véhicule, le glibenclamide ou l'extraits acétonique de Vernonia colorata à T-90 min

Temps Groupes	T-90min	T0	T30min	T60min	T90min	T120min
Contrôle eau physiologique (10ml/kg)	0,88 ± 0,02	0,91 ± 0,02	1,33 ± 0,04	1,70 ± 0,6	1,65 ± 0,07	1,92 ± 0,04
Référence glibenclamide (0,3mg/kg PC)	0,85 ± 0,02	0,67 ± 0,01	0,98 ± 0,11	0,92 ± 0,07	0,83 ± 0,07	1,00 ± 0,08
Traité 1 Extrait acétonique (30mg/kg PC)	0,79 ± 0,02	0,91 ± 0,03	1,15 ± 0,06	1,10 ± 0,16	0,99 ± 0,11	1,2 ± 0,09
Traité 2 Extrait acétonique (100mg/kg PC)	0,81 ± 0,03	0,62 ± 0,03	0,85 ± 0,05	0,82 ± 0,06	0,89 ± 0,07	0,93 ± 0,13

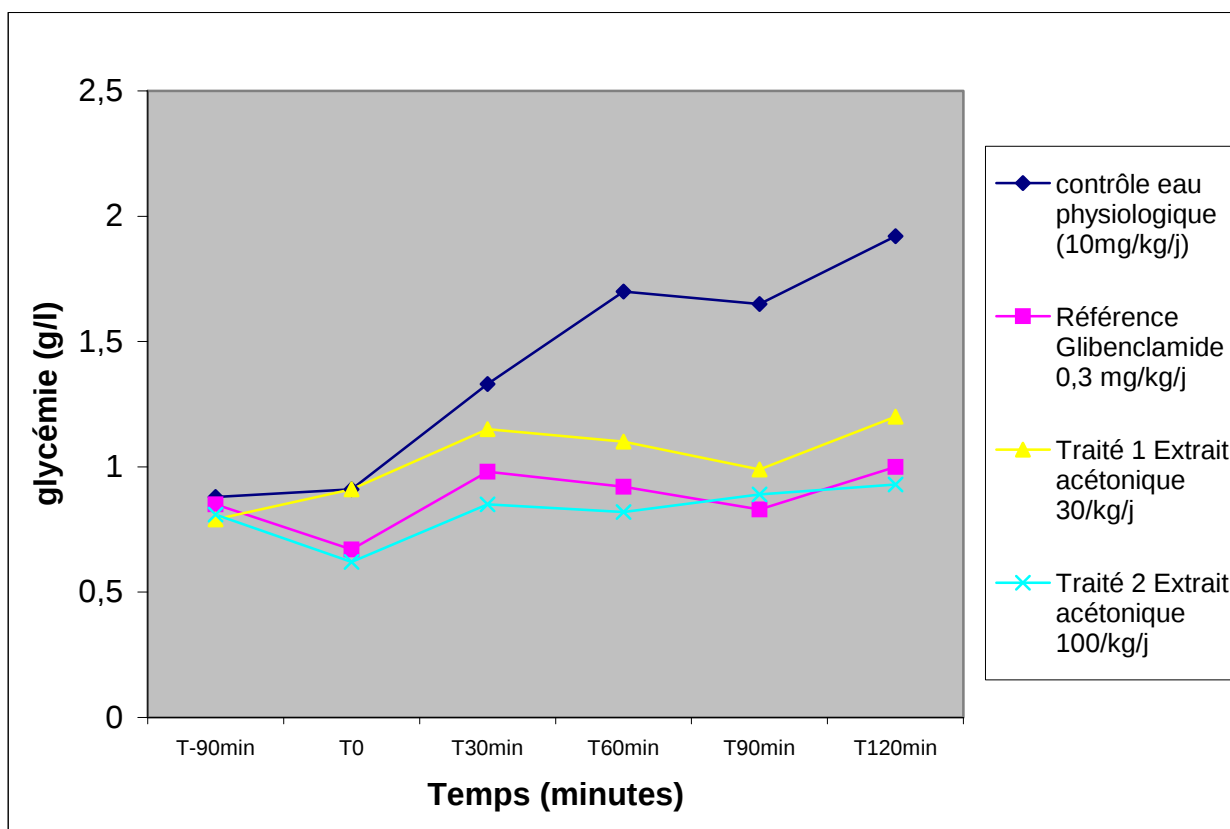


figure 7 : variations de la glycémie en fonction du temps sur un modèle d'H.P.V.O après prétraitement par le véhicule, le glibenclamide ou l'extrait acétonique de *v. colorata*

II.6- ACTIVITE ANTIDIABETIQUE DU GLIBENCLAMIDE (0,3mg/kg de PC) ADMINISTRE QUOTIDIENNEMENT PAR VOIE ORALE CHEZ DES RATS ALLOXANQUES

Chez des rats alloxaniques, l'administration quotidienne du sérum physiologique n'entraîne pas une modification significative de la glycémie au bout de 7 jours d'observation. La glycémie varie de $3,76 \pm 0,22\text{g/l}$; $3,17 \pm 0,06\text{g/l}$; $3,55 \pm 0,21\text{g/l}$ à $3,40 \pm 0,17\text{g/l}$ (n.s) respectivement à J0 ; J2 ; J4 et J6.

L'administration quotidienne de glibenclamide chez les rats diabétiques a entraîné une baisse significative de la glycémie. Elle varie de $3,93 \pm 0,14\text{g/l}$ à J0 à $2,71 \pm 0,14\text{g/l}$ à J2 pour atteindre $1,33 \pm 0,19\text{ g/l}$ à J4, puis $0,89 \pm 0,05\text{g/l}$ comparable à celles des rats normoglycémiques (tableau VIII, figure 8).

II.7- ACTIVITE ANTIDIABETIQUE D'UN EXTRAIT ACETONIQUE DE *VERNONIA COLORATA* CHEZ DES RATS ALLOXANIKES

L'administration quotidienne d'un extrait aqueux de *V. colorata* chez des rats alloxaniques induit une baisse significative de la glycémie au bout de 7 jours. Cette baisse est également fonction de la dose d'extrait acétonique de *V. colorata*. A la dose de 100mg/kg de PC, la glycémie passe de $3,64 \pm 0,29\text{g/l}$ à J0 à $2,12 \pm 0,39\text{g/l}$ à J2, puis à $1,28 \pm 0,10\text{g/l}$ à J4 et à $0,91 \pm 0,04\text{g/l}$ à J6 (tableau VIII, figure 8).

Tableau VIII : Valeurs moyennes de la glycémie (g/l) des rats alloxaniques en présence ou en absence du véhicule, du glibenclamide ou de l'extrait acétonique de *Vernonia colorata*

Temp s	Arrêt traitement					
	J0	J2	J4	J6	J8	J10
Groupes						
Contrôle eau physiologique (10ml/kg/j)	3,76 $\pm 0,22$	3,17 $\pm 0,06$	3,55 $\pm 0,21$	3,40 $\pm 0,17$	3,43 $\pm 0,05$	3,55 $\pm 0,10$
Référence glibenclamide (0,3mg/kg/j)	3,93 $\pm 0,14$	2,71 $\pm 0,14$	1,33 $\pm 0,19$	0,89 $\pm 0,05$	1,63 $\pm 0,19$	2,89 $\pm 0,07$
Traité 1 Extrait acétonique (100mg/kg/j)	3,64 $\pm 0,29$	2,12 $\pm 0,39$	1,28 $\pm 0,10$	0,91 $\pm 0,04$	1,76 $\pm 0,34$	3,00 $\pm 0,05$

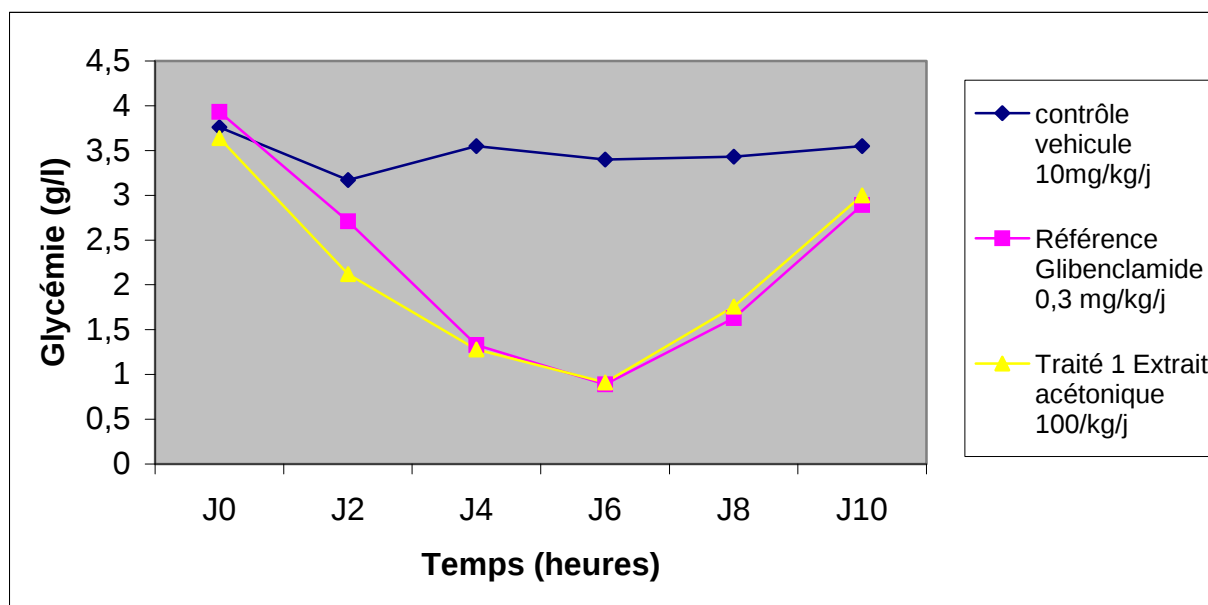


figure 8 : variations de la glycémie des rats alloxaniques en fonction du temps après traitement par le véhicule, le glibenclamide ou l'extrait acétonique de *V. colorata*

II.8- EVOLUTION DE LA MORTALITE DES RATS ALLOXANQUES AVEC ET SANS TRAITEMENT PAR VOIE ORALE PAR LE GLIBENCLAMIDE OU L'EXTRAIT ACETONIQUE DE *VERNONIA COLORATA*

L'induction du diabète chez des rats par l'alloxane s'est accompagnée d'une mortalité variable selon que les rats sont traités par l'eau physiologique, le glibenclamide ou l'extrait acétonique de *V. colorata* (100mg/kg et 300mg/kg). On a eu une mortalité plus importante dans le groupe traité à l'eau physiologique avec 4 morts sur 7 rats traités.

Dans le groupe traité avec le glibenclamide (0,3mg/kg de PC/j), on a eu qu'un seul mort.

Dans le groupe traité avec l'extrait acétonique à 100mg/kg de PC/j, il y a eu 2 rats morts sur 7 traités.

III- DISCUSSION

La phytothérapie antidiabétique connaît à ce jour, un essor important, du fait de la découverte de plus en plus croissante d'extraits de plantes efficaces dans le traitement du diabète. [32]

Vernonia colorata est une plante à distribution géographique large. Certaines propriétés pharmacologiques lui sont attribuées : anti-toxoplasmoses, anti-amibienne, anti-infectieuse. Il est utilisé par les tradipraticiens togolais dans le traitement du diabète. [1]

Des travaux antérieurs effectués dans notre laboratoire ont montré l'activité antidiabétique du décocté des feuilles de ***Vernonia colorata*** chez des rats normoglycémiques et sur un modèle de diabète induit par l'alloxane, chez le rat [2].

Nous avons reconduit le même protocole que Aho J.[2], et les résultats obtenus pour l'un des extraits confirment l'activité antidiabétique de ***V. colorata*** déjà montrée par les travaux de Aho J. Ainsi nous avons eu une activité hypoglycémisante pour les extraits méthanoliques et acétoniques. Nous avons choisi l'extrait acétonique qui a une plus importante activité hypoglycémisante. Par contre nous avons eu une activité légèrement hyperglycémisante pour l'extrait hexanique. Ceci pourrait s'expliquer par la nature des substances extraites par ces différents solvants. L'hexane extrait les composées lipidiques ; l'acétone, les composées polyphénoliques et les proanthocyanidols ; le méthanol les composées polaires (flavonoïdes, saponosides etc...) Cette activité hypoglycémisante a été étudiée aussi bien chez les rats normoglycémiques que chez les rats hyperglycémiques. L'hyperglycémie permanente a été provoquée par administration de monohydrate d'alloxane à la dose de 120mg/kg. Ceci entraîne une destruction des cellules β des îlots de Langer Hans. La dose d'alloxane utilisée dans la littérature pour induire un diabète est comprise entre 35 et 175mg/kg [2].

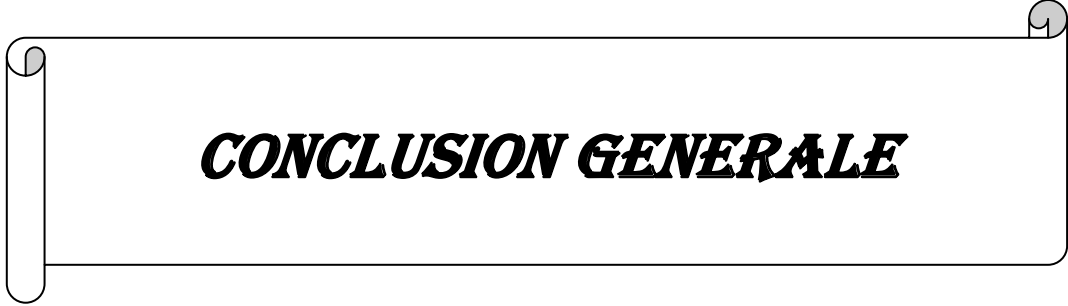
Dans cette étude, les glycémies moyennes obtenues après induction du diabète oscillent entre 3,64 et 3,93.

Un traitement par l'extrait acétonique de *V. colorata* permet de contrôler l'hyperglycémie préalable permanente avec des résultats comparables à eux obtenus dans les mêmes conditions avec le glibenclamide. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus antérieurement sur le même modèle avec les feuilles de *Zizyphus mauritiana*. [9]

Au plan chimique, l'extrait de feuilles de *Zizyphus mauritiana* renferme des tanins, des flavonoïdes, des saponosides, des hétérosides cardiotoniques à l'état de traces [34]. Cette composition est analogue à celle de *V. colorata* qui renferme en plus des alcaloïdes. Ceci pourrait suggérer l'existence d'un mécanisme d'action antidiabétique commun entre *Z. mauritiana* et *V. colorata* qu'il convient de démontrer.

Les sulfamides hypoglycémisants comme le glibenclamide et le tolbutamide agissent au niveau des cellules β des îlots de Langer Hans en bloquant les canaux potassiques sensibles à l'ATP (K^+ ATP). Il s'en suit une dépolarisation de la membrane plasmique avec, comme conséquence, une entrée de calcium dans les cellules β , responsable de l'exocytose des granules de stockage de l'insuline.

Il apparaît dans cette étude, des résultats comparables de l'activité antidiabétique de l'extrait acétonique des feuilles de *V. colorata* à celle du glibenclamide. On peut donc poser l'hypothèse selon laquelle il existe une similarité de mécanisme d'action entre l'extrait acétonique de *V. colorata* et le glibenclamide. Cette hypothèse reste à prouver..

A decorative horizontal box with a light gray background and a thin black border. The left and right ends of the box are rounded and feature a scroll-like effect, with the top edge slightly overlapping the bottom edge. The text "CONCLUSION GENERALE" is centered within this box.

CONCLUSION GENERALE

Le diabète de par sa fréquence et ses complications est une maladie qui est de plus en plus préoccupante pour les populations et les professionnels de la santé. Sa progression est rapide et d'après les projections de Boyle et coll.[7] la population diabétique à travers le monde atteindrait 300 millions ou plus d'ici 2025. Actuellement l'OMS estime cette population à environ 180 millions [33].

Pour les pays en voie de développement, particulièrement les pays africains, la charge qu'imposent les médicaments antidiabétiques est lourde. Cependant il existe dans la pharmacopée traditionnelle africaine des plantes qui ont donné des résultats encourageants dans la recherche de l'activité antidiabétique. C'est le cas de *vernonia colorata* dont l'étude que nous avons menée s'inscrit dans la suite des travaux de recherche de son activité antidiabétique effectués par AHO J. [2].

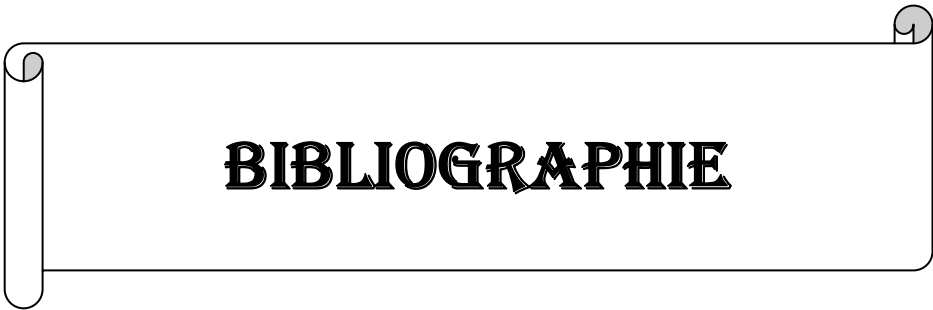
Dans un premier temps nous avons étudié la composition chimique de la plante qui a montré la présence dans ses feuilles d'alcaloïdes, de tanins, de flavonoïdes, d'hétérosides cardiotoniques et de saponosides. Par contre nous avons noté l'absence d'hétérosides anthracéniques.

Dans un second temps nous avons procédé à la recherche de l'activité antidiabétique de différents extraits de *vernonia colorata* sur des rats normoglycémiques : extrait méthanolique, extrait hexanique et extrait acétonique. Ainsi l'extrait acétonique qui a montré une plus grande activité hypoglycémiant a été utilisé chez les rats en hyperglycémie temporaire ou permanente. Chez les rats normoglycémiques il a été observé une activité hypoglycémiant de l'extrait acétonique aux doses de 30 et 100 mg/kg de P.C per os. Ces mêmes doses administrées 90 minutes avant l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale ont entraîné une réduction significative du pic hyperglycémique et du diabète. Egalement l'administration quotidienne de l'extrait acétonique a fait baisser de façon significative la glycémie chez les rats diabétiques (diabète alloxanique).

L'acétone extrait les polyphénols (flavonoïdes, tanins) et proanthocyanidols ; ce qui nous permet de connaître le groupe chimique auquel appartient le (s) principe (s) actif (s) responsable (s) de cette activité antidiabétique.

Cette étude a donc permis de confirmer la propriété antidiabétique de *vernonia colorata*. Elle devrait inciter à une meilleure revalorisation de cette plante qui en dehors de ses intérêts alimentaires [1] (Cameroun, Bénin, Togo) peut servir de véritable rempart contre une des plus graves maladies à l'heure actuelle : le diabète.

Cependant une question reste toujours en suspens « quel (s) est (sont) le (s) principe (s) actif (s) responsable (s) de cette activité antidiabétique ? »



BIBLIOGRAPHIE

1- ADJANOHO E. J. et al.

Médecine traditionnelle et pharmaceutique : contribution aux études ethnobotaniques et floristiques en République populaire du Bénin ; p.129

2- AHO Y. J.

Etude de l'activité antidiabetique de *vernonia colorata* (Willd) Drake

COMPOSEES chez des rats Wistar

Thèse Pharmacie 2002 ; n°53

3-ANDRE J-SHEEN, PIERRE J-LEFEVRE

Oral antidiabetic agent

Department of diabetes, nutrition and metabolic disorders, Department of medecine CHU Sart Tilman, Liege, Drug, 1998 ; 55, 2 : 225-226

4-BENOIT F., VALENTIN A., PELISSIER Y., DIAFOUKA F., MARION C. and al.

In vitro antimalarial activity of vegetal extracts used in West African traditional medecine

American journal of tropical medecine and hygiene

DA 1996 vol 54 NO1 pp67-71

5-BENOIT VICAL F., SANTILLAMA H., KONE B.D. and al.

Anti-toxoplasma activity of vegetal extracts used in West African traditional medecine

Parite 2000; 7(1): pp3-7

6-BOUSSEMA F., CHERIF O., BEN AMOR G., ROKBANI L.

Antidiabétiques oraux et sujet âgé.

Service de médecine interne hopital Habib Thameur ; conference

7-BOYLE J. P., HONEYCUTT A. A., NARAYAN K. M. Et AL

projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease in the US.

Diabetes care, 2001; 24; 1936-1940

8-CENAC A., PERLEMUTER P.

Diabète sucré, hypoglycémies, goutte.

Cahier (11) de pathologie médicale, p

9-CISSE A., NDIAYE A, LOPEZ-SALL et AL

Etude de l'activité antidiabétique de zizyphus mauritiana lam (RHAMNACEE)

Dakar médical, 2000 ; 45, 2pp105-107

10-DARNAUD J.

Le diabétique : Traitement et diététique

Pp39-57

11-DEROT M.

Précis de diabétologie

Ed. Masson pp 1050

12-DEROT M., PIGNARD P.

Biguanides antidiabétiques

Pp387-394

13-DOROSZ 2000

Guide pratique des médicaments

Pp854-865

14-DUJARDIN-BEAMETZ et EGASSE

Les plantes médicinales indigènes et exotiques

Pp274-275

15-FAYE A.

Recherche de l'activité antidiabétique d'une plante de la pharmacopée traditionnelle sénégalaise : *Icacina senegalensis* A. juss (Icacinaceae

Thèse Pharm., Dakar, 2000, n°50

16-FAYE A.

Recherche de l'activité antidiabétique des feuilles de *Dialium guineense* Willd (Cesalpinaceae)

DEA Science, Dakar, 2002

17-GASQUET M., BAMBA D., et al.

Action amoebicide et anthelminthique du Vernolide et de l'hydroxyvernolide isolés des feuilles de *Vernonia colorata* (Willd) Drake

European journal of medicinal chemistry, 1985;20 pp111-115

18-GOOD et GILMAN

Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments

Pp1494-1495

19-GRIMALDI A., et THERVET F.

Les diabétiques et les hypoglycémies

Pp4-13 et pp44-47

20-GRIMAUD D., ICHAI C.

Anesthésie réanimation du patient diabétique

Ed. Masson, pp 3-11 et pp15-22

21-HAMIDOU D.

Plantes de la pharmacopée africaine : étude de l'activité antidiabétique des graines de *Garcinia kola* Heckel (Clusiaceae)

Thèse Pharm., 1993, n°26

22-JAYAKAR B., SURESH B.

Antihyperglycaemic effect of *Aporosa Lindleyana* in normal and alloxan induced diabetic rats

journal of Ethnopharmacology, 2003;84 (2-3), 247-249

23-JEANMOUGIN M.

Réaction aux agents physiques

In Godeau P., Traité de Médecine 2^{ème} Ed., Paris Flammarion pp400-408

24-KATZUNG

Pharmacologie fondamentale et clinique

Pp722-723

25-KELMANSON JE., JÄGER AK., VAN STADEN J.

Zulu medicinal plant with antibacterial activity

journal of Ethnopharmacology, 2000;69: 241-246

26-KERHARO J. et ADAM J.G.

La pharmacopée sénégalaise traditionnelle : plantes médicinales et toxiques

Vigot et frères, 1974, 1011p, pp231-232

27-KING H. , AUBERT R. E. HERMAN W. H.

Global burden of diabetes 1995-2025 prevalence, numeral estimates and projections

Diabetes care, 1998; 21; 1414-1431

28-KOÏCHI S., and TAKETO O.

Generation of alloxan radical in rat Islet cells : participation of NADPH : cytochrome P-450 reductase

Biol., Pharm. Bull, 1994 ; 17 (11) : 1451-1455

29-LADEJI O., OMEKARAH I., SOLOMON M.

Hypoglycaemic properties of aqueous bark extrat of *Ceiba pentandra*
instreptozocin-induced diabetic rats

J. of ethnopharmacol., 2003; 84 (2-3); 139-142

30- LAURENZ J. C., COLLIER C. C., KUTI J. O.

Hypoglycaemic effect of *Opuntia lindheimeri* Englem. In a diabetic pic model
Phytother.. Res. , 2003 ; 17 (1) ; 26-29

31-LEBLOND J.

La Rosiglitazone

Médecin du Quebec, vol. 36, n°12, Déc. 2001

32-NGOKO M. L.

Contribution à l'étude du Ndole : *Vernonia colorata* (Wild) Drake composées
Thèse Pharm., Dakar, 1989, n°50

33-OMS

Aide mémoire

N°138, révisé en Avril 2002

34- PARI L., VENKATESWARAN S.

hypoglycaemic activity of *scoparia dulcis* L. Extractin in alloxan induced
hyperglycaemic rats

Phytpther.Res., 2002; 16 (7); 662-664

35-PLATEL/ SRINIVASAN

Effect of intake of freeze dried bitter gourd

Die Nahrung, 1995 39 (4) : 263-267

36-SCHORDERET MICHEL et COLLABORATEURS

Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques

Pp481-493

37-SPINAS G.A., LEHMAN R.

Diabète sucré : diagnostic, classification et pathogenèse

Forum Med., Suisse, n°20

38-TRAITE DE CHIMIE THERAPEUTIQUE

Médicaments en relation avec des systèmes hormonaux

Vol. 4 pp241-265

39-TCHOBROUTSKY G., SLAMA G., ASSAN R., FREYCHET P.

Traité de diabétologie

Ed. Pradel ; pp294-302

SERMENT DE GALIEN

“**J**e jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des conseillers de l’Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples:

d’honorer ceux qui m’ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement;

d’exercer, dans l’intérêt de la Santé Publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l’honneur, de la probité et du désintéressement,

de ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d’opprobre et méprisé de mes confrères si j’y manque.”

Vu
le Président de jury

Vu
le Doyen

Vu et permis d'imprimer
le Recteur, Président de l'Université Cheikh Anta DIOP
de DAKAR