

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUES

UNIVERSITÉ ABOU BAKR BELKAID - TLEMCEM -

FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET DES SCIENCES DE LA
TERRE ET DE L'UNIVERS

DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

LABORATOIRE DE RECHERCHE: LABORATOIRE
ANTIBIOTIQUE ANTIFONGIQUE PHYSICO-CHIMIQUE
SYNTHÈSE ET ACTIVITÉ BIOLOGIQUE

MÉMOIRE DE MASTER

EN

BIOCHIMIE APPLIQUÉE

THÈME:

*Toxicité aigue et effet hypoglycémiant de
l'extrait éthanolique des graines de la coloquinte
(Citrillus colocynthis) chez les rats "WISTAR"*

*Présenté par M^{lle} : BOBEKAR Keltoum le 1/7/2012
Devant le jury:*

Président: M^r. Djaziri R.

M.C.A, Université de Tlemcen.

Examinatrice: M^{me}. Haddame .N

M.C.B, Université de Tlemcen.

Promoteur: M^r. Azzi R.

M.A.A, Université de Tlemcen.

Année universitaire : 2011/2012



Dédicace

Je dédie ce travail à:

- ❖ *Mes très chers parents (Malika et Houari), sans votre affection, vos conseils, vos sacrifices, vos encouragements, vos prières et vos efforts que vous avez déployés durant toute ma vie, ce travail n'aurait jamais pu être réalisé. Je vous présente ma pleine gratitude et mon profond respect, j'espère que Dieu vous donne la longue vie et la bonne santé, je vous aime énormément.*
- ❖ *Mes deux chers frères (Abd-Elkhalek et Slimane), j'espère que Dieu vous garde et vous montre le droit chemin.*
- ❖ *Des personnes qui comptent dans ma vie, merci pour tous que vous m'avez offert.*
- ❖ *Mes grands mères, je vous souhaite une longue vie et bonne santé.*
- ❖ *Mes oncles, tantes, cousins et cousines.*
- ❖ *Ma deuxième famille "Radjdaoui", merci pour votre gentillesse.*
- ❖ *Mes amis: Ahmed, Saïd, Hayet, Aïcha, Halima, Fatima Bouiddouh, Fatima Bakhot, Abbassia, Khaldia, Faiza, Asma, Khadidja, Ouahiba, Samira, et toute la promotion de Biochimie Appliquée.*

Remerciements

Avant tout, je remercie Dieu le tout puissant, Le miséricordieux, pour m'avoir donnée la force, la patience et le pouvoir de raisonner.

*Mes profonds remerciements s'adressent en premier lieu à mon encadreur **Mr Azzi Rachid**, maître assistant A au département de biologie, faculté des sciences de la nature et de la vie et sciences de la terre et de l'univers, université de Tlemcen Abou Bekr Belkaid, pour avoir accepté de diriger ce travail, pour son aide, ses encouragements, ses précieux conseils, sa confiance, sa patience,... tout au long de la réalisation de ce mémoire. Pour tout cela, je tiens à lui exprimer toute ma gratitude.*

*Avec tout mon respect je tiens à remercier **Mr Djaziri R**, maître de conférence A au département de Biologie, Université Abou Bekr Belkaid-Tlemcen-, d'avoir accepté de présider le jury.*

*Mes sincères remerciements vont à **M^{me} Haddame N**, maître de conférence B au département de biologie, Université Abou Bekr Belkaid-Tlemcen-, d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Mes profonds remerciements s'adressent également à **M^{lle} Belkacem N**, maître assistante A au département de biologie-Tlemcen.*

Je tiens à remercier également tous qui ont participé à la réalisation de ce modeste travail de près ou de loin et surtout aux membres du laboratoire Antibiotiques, Antifongiques, Physico-chimiques, Synthèse et activité biologique.

Résumé

Ce travail porte sur l'étude de la toxicité aigue et la recherche d'effet hypoglycémiant de l'extrait éthanolique des graines broyées et dégraissées de la coloquinte «*Citrullus colocynthis*», plante médicinale, de la famille des cucurbitacées, utilisée pour le traitement traditionnel du diabète sucré.

L'effet hypoglycémiant et la toxicité aigue de notre extrait sont testés sur des rats Wistar de deux sexes (males et femelles) normaux glycémiques, qui reçoivent par voie intrapéritonéale différentes doses (75, 100, 200 et 300mg/kg p.c) de l'extrait éthanolique.

Les résultats obtenus montrent qu'à partir d'une dose de 100mg/kg p.c, l'extrait éthanolique des graines de la coloquinte présente un effet toxique clair, et une chute de la glycémie à court terme (pendant 3heures après l'injection). De plus notre extrait provoque une diminution de la croissance de nos rats.

De même, une DL50 de 180mg/kg p.c et une DL100 de 300mg/kg p.c ont été déduites.

Mots clés: *Citrullus colocynthis*, diabète sucré, extrait éthanolique, rats normaux glycémique.

Sommaire

Sommaire	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Liste des unités	
Introduction générale.....	01
<i>1^{ere} Partie: Synthèse bibliographique</i>	
I. Généralités sur le diabète.....	03
II. Plantes antidiabétiques.....	08
III. Utilisation traditionnelle des plantes antidiabétiques.....	09
1-Dans le monde.....	09
2-Dans la région de Tlemcen.....	10
IV. Toxicité des plantes antidiabétique.....	11
V. Etude de la toxicité.....	14
VI. La coloquinte "<i>Citrillus Colocynthis</i>"	15
1-Classification botanique.....	15
2-Noms vernaculaires.....	15
3-Description morphologique.....	16
4-Origine et distribution.....	16
5-Action thérapeutique.....	16
6-Composition chimique.....	16
7-Citrillus Colocynthis comme plante anti-diabétique.....	17
8- La toxicité de la coloquinte " <i>Citrillus Colocynthis</i> ".....	18

2^{eme} partie:Partie pratique

-Matériels et méthodes

I. Analyses phytochimiques	19
1- Matériel végétal	19
2- Screening phytochimique.....	19
2.1. Préparation d'extrait	19
2.2. Tests phytochimiques	20
3- Préparation de l'extrait éthanolique pour les tests biologiques.....	22
4- Séparation des constituants de l'extrait éthanolique par chromatographie sur couche mince.....	24
5- Balyage spectral	24
II. Analyses biologiques	25
1- Les animaux de laboratoire	25
2- Répartition des lots des rats	25
3- Préparation des doses à injecter	26
4- Evolution de la toxicité aigue: Détermination des doses létales DL50 et DL100.....	26
5- Recherche de l'effet hypoglycémiant de l'extrait éthanolique chez des rats normaux glycémiques.....	27
5.1. Etude à court terme	27
5.2. Etude à moyen terme	27
6- Evolution du poids corporel	28
III. Analyse statistiques	28

-Résultats et interprétations

I. Analyses phytochimiques	30
1- Screening phytochimique	30
2- préparation d'extrait éthanolique pour les tests biologiques	30
II. Analyses biologiques	32
1- Evolution de la toxicité aigue : détermination des doses létales DL50 et DL100	32
1.1. Les symptômes de la toxicité observés le premier et le deuxième jour après l'injection	32
1.2. Détermination des doses létale DL50 et DL100	33

1.3. Détermination de la DL50 par la méthode de KABBER et BERHENS.....	34
1.4. Le suivie des signes de toxicité durant les trois semaines après l'injection.....	34
2- Effet hypoglycémiant de l'extrait éthanolique chez des rats normaux glycémique	34
2.1. Etude à court terme	34
2.2. Etudes à moyen terme	36
3- Evolution du poids corporel	37

-Discussion

-Conclusion

-Références bibliographiques

-Annexes

Liste des figures

Figure n° 01 : la fleur de <i>Citrullus colcynthis</i>	17
Figure n° 02 : le fruit de <i>Citrullus colcynthis</i>	17
Figure n° 3: Schéma d'extraction par décoction pendant 1h30 min.....	20
Figure n° 4: Extraction à reflux.....	22
Figure n° 5: Rota Vapor : Evaporation à sec.....	22
Figure n° 6 : Diagramme montrant la préparation d'extrait éthanolique selon la méthode de Natiq et al., 1989	23
Figure n° 7: Rat Wistar	25
Figure 8: Séparation par Chromatographie sur couche mince de l'extrait éthanolique des graines de <i>Citrullus colocynthis</i>	31
Figure 09: Evolution de la glycémie à court terme chez les rats normaux glycémique soumis à une injection intra-péritonéale de différentes doses d'extrait éthanolique des graines de coloquinte par rapport aux rats témoins	35
Figure 10: Evolution de la glycémie à moyen terme (21jours) chez les rats normaux glycémique soumis à une injection intra-péritonéale de différentes doses d'extrait éthanolique des graines de <i>Citrullus) colocynthis</i> par rapport aux rats témoins.....	36
Figure 11: Evolution du poids corporel en (g) chez les rats (témoins et expérimentaux) soumis à une unique injection intra-péritonéale de différentes doses d'extrait éthanolique des graines de la coloquinte durant 21 jours.....	37

Liste d'abréviations

ADA: American Diabetes Association

CAP: Centre Anti Poison

CCM: Chromatographie sur couche mince

CPG: Chromatographie en phase gazeuse

CSST: Commission de la santé et de la sécurité du travail du Québec

CuSO₄: Sulfate de cuivre

DL₁₀₀ : Dose létale

DL₅₀: Dose létale moyenne

DMSO: Diméthylsulfoxyde

FID: Fédération Internationale du Diabète

HbA1c: Hémoglobine glyquée

HGPO: Hyperglycémie provoquée par voie orale

HPLC: Chromatographie liquide à haute performance

IFG: Impaired fasting glycaemia

IGT: Impaired glucose tolerance

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young

NDDG: National Diabetes Data Group

NH₄OH: Hydroxyde d'ammonium

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

p.c: Poids corporel

PPAR γ : Peroxysome proliferator activated receptor

Rf: Rapport frontal

SH: sulfamides hypoglycémiants

STZ: Streptozotocine

UKPDS: United Kingdom prospective diabetes study

UV: Ultra violet



Introduction

Introduction:

Selon l'OMS la médecine traditionnelle est l'ensemble des connaissances et pratiques explicables ou non utilisées pour diagnostiquer, prévenir ou éliminer un déséquilibre, physique, mental, ou social en se fondant exclusivement sur des connaissances acquises ou transmises de génération en génération, oralement ou par écrit. En effet, d'après les estimations, la médecine traditionnelle assume 80 % à 90 % des soins de santé en Afrique [OMS, 2002].

Durant ces dernières décennies, la recherche en phytothérapie devient une plus grande préoccupation scientifique [Niyah Njike et al., 2005]. De fait, l'OMS a mis une stratégie pour la médecine traditionnelle dont le but est de maximiser les possibilités de cette forme de médecine en tant qu'une source de soins de santé et de protéger la matière première surtout dans le cas des plantes [OMS, 2002].

Traiter, soigner, ou guérir les maladies, c'est le but des phytothérapeutes à travers le monde. De ce fait plusieurs maladies qui posent de très graves problèmes à l'échelle mondiale sont prises en charge par les chercheurs dans ce domaine afin de trouver de nouveaux remèdes.

Une des maladies les plus dangereuses est le diabète sucré qui est considéré parmi les maladies les plus fréquentes de notre civilisation [Waeber, 2000]. Le diabète sucré est un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de la sécrétion de l'insuline et/ou de l'action de cette hormone [Racciah, 2004].

Les traitements de cette affection consistent, à contrôler le niveau glycémique des malades par des mesures diététiques, des antidiabétiques oraux ou par l'insulinothérapie pour les diabétiques de type 2, et seulement par l'insulinothérapie dans le cas des diabétiques de type 1 [Charbonnel et cariou, 1997]. Ces différentes approches thérapeutiques restent ou deviennent inefficaces chez beaucoup de diabétiques, en raison de non disponibilité des médicaments et d'une prise en charge médicale correcte. Pour cela, une grande partie de la population diabétique dans le monde se tourne de plus en plus vers les traitements traditionnels à base des plantes [Azzi, 2007].

Plusieurs enquêtes ethnobotaniques et ethnopharmacologiques ont été réalisées dans la région du Maghreb, dont la population est reconnue par l'usage de plantes médicinales, montrent la diversité des plantes médicinales utilisées pour le traitement du diabète comme: *Citrullus colocynthis*, *Berberis vulgaris*, *Trigonella Foenum graecum*, ... [Ziyyat et al.,

1997 ; Jouad et al., 2001 ; Bnouham et al., 2002, Eddouks et al., 2007; Tahraoui et al., 2007; Allali et al., 2008 ; El Amrani et al., 2010; Lahsissene et Kahouadji, 2010].

Une étude similaire réalisée dans la région de Tlemcen (nord-ouest Algérien), a révélé l'existence de plus de 80 plantes réputées pour leurs effets antidiabétiques. Parmi ces espèces végétales: *Trigonella Foenum graecum*, *Citrullus colocynthis*, *Norium oleander* et *Berberis vulgaris* [Benmehdi, 2000].

De nombreux travaux se sont consacrés aux propriétés antidiabétiques de la coloquinte (*Citrullus colocynthis*) [Abdel-Hassen et al., 2000 ; Nmila et al., 2000; Azzi et Boumellah, 2002 ; Benariba, 2003].

Mais, les plantes sont à l'origine de nombreuses intoxications à travers le monde [Rhalem et al., 2008].

Donc notre travail consiste à répondre à la question suivante: "*est ce que l'extrait éthanolique des graines de la coloquinte (Citrullus colocynthis) peut provoquer des intoxications ou un effet hypoglycémiant?*"

Pour cela, nous allons proposer un protocole expérimental en deux types d'analyses, phytochimiques et biologiques:

❖ Analyses phytochimiques:

- Préparation d'extrait éthanolique des graines de la coloquinte broyées et dégraissées;
- Tests phytochimiques des différentes familles des métabolites secondaires (alcaloïdes, tanins, flavonoïdes, saponosides, glycosides, coumarines, ...);
- Séparation des différents composants d'extrait préparé par chromatographie sur couche mince dans différentes phases mobiles.

❖ Analyses biologiques:

- Elevage et préparation des rats Wistar;
- Recherche d'effet hypoglycémiant des différentes doses d'extrait éthanolique sur des rats normaux durant 3 semaines après une injection intra-péritonéale;
- Suivie d'effets toxiques dans les 3 semaines qui suivent l'injection intra-péritonéale des différentes doses d'extrait éthanolique.
- Détermination des doses létales médiane et totale (DL50 et DL100)



***Synthèse
bibliographique***

I. Généralités sur le diabète:

Le diabète sucré est un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de la sécrétion de l'insuline ou de l'action de l'insuline ou de ces deux anomalies associées [**Drouin et al., 1999**]. Cette hyperglycémie chronique est associée, à des degrés divers et par des mécanismes encore mal connus, à des complications à long terme, touchant en particulier les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux sanguins [**Fontbonne et Simon, 2004**].

Donc, le diabète n'est pas une maladie unique mais c'est une constellation d'anomalies métaboliques et pathologiques avec une variété de causes [**Lavis et al., 2008**], la prédisposition génétique est essentielle mais généralement non suffisante à l'éclosion de la maladie. Les facteurs de l'environnement (sédentarité, alimentation déséquilibrée, excès pondéral) dans le diabète de type 2, ou par le biais d'agents toxiques ou viraux dans le diabète de type 1 sont indispensables au développement de la plupart des différentes formes de diabète [**Arbouche, 2007**].

D'après la **Fédération Internationale du Diabète**, 285 millions de personnes étaient atteintes de diabète dans le monde en 2010, soit 6.6% de la population adulte mondiale [**FID, 2011**]. En 2011 il y avait 366 millions de personnes diabétiques, et on s'attend à ce que ceci s'élève à 552 millions d'ici 2030 [**Whiting et al., 2011**].

En 2011 ; le nombre de diabétiques en Algérie était de 1.435 million [**Whiting et al., 2011**]. Dans la région de Tlemcen, cette prévalence est globalement de 14.2 % avec une dominance du type 2 [**Zaoui et al., 2007**].

Une nouvelle classification du diabète a été proposée par l'American Diabetes Association (ADA) en 1997.

Cette classification différencie quatre grands types de diabète :

- Le diabète de type 1 (anciennement insulino-dépendant);
- Le diabète de type 2 (anciennement non insulino-dépendant) ;
- Les autres types de diabètes spécifiques ;
- Le diabète gestationnel [**The expert Committee..., 1997**].

Diabète de type 1 (insulino-dépendant) : Le diabète de type 1 représente 10% environ de tous les cas de diabète et se déclare généralement à l'enfance [OMS, 2002]. Il est caractérisé par une destruction des cellules β . Il aboutit à une déficience absolue en insuline. Il en existe deux formes: une forme auto-immune, la plus fréquente, dont laquelle une immunité cellulaire anormale détruit les cellules β , et une forme idiopathique, plus rare; qui correspond à une nécessité vitale d'un traitement insulinique [The expert Committee...,1997 ; Buyschaert et Hermans, 1998], L'hyperglycémie apparaît lorsqu'il ne reste plus que 10 à 20% de cellules B fonctionnelles [Grimaldi, 1999].

Diabète de type 2 (non-insulino-dépendant) : Le diabète type2 est la forme de diabète la plus répandue représentant près de 90% des cas diagnostiqués. Ce type de diabète se manifeste communément à l'âge adulte [OMS, 2002]. Il est caractérisé par une résistance à l'insuline et/ ou d'un déficit généralement plus relatif qu'absolu de la sécrétion insulinique. Les sujets diabétiques de type 2 forment donc un groupe hétérogène, avec deux extrêmes des patients massivement insulino-résistants (avec peu de déficit sécrétoire) et des sujets insulino-requérants (avec insulino-résistance relative) [Buyschaert et Hermans, 1998].

Autres types de diabète spécifiques (secondaires) : Il s'agit d'un ensemble hétérogène d'affections du pancréas exocrine, d'endocrinopathies, de diabètes médicamenteux ou chimiques, et d'affections génétiques, en particulier au niveau de la cellule β (diabète MODY [Maturity Onset Diabetes of the Young] et diabète mitochondrial) [Buyschaert et Hermans, 1998];

Diabète gestationnel : Correspond à un trouble ou à une intolérance au glucose apparaissent entre la 24^{ème} et la 28^{ème} semaine de grossesse [The expert Committee...,1997], cette forme de diabète est généralement transitoire et disparaît dans les semaines suivant l'accouchement. [Naylor et al., 1997].

De nouveaux critères de diagnostics du diabète ont été proposés, en juin 1997, par l'American Diabetes Association (ADA) sur la base des études épidémiologiques qui ont permis de corréler les niveaux de la glycémie et le risque de survenue ultérieure d'une microangiopathie (rétinopathie, néphropathie et neuropathie), des complications cardiovasculaires (artérite des membres inférieurs) [The expert Committee...,1997]. Ces nouveaux critères viennent d'être retenus par l'Organisation Mondiale de la Santé(OMS) [Alberti et Zimmet, 1998] (tableau 01).

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

Il est cependant conseillé de privilégier le diagnostic du diabète sur la mesure de la glycémie à jeun ≥ 126 mg/dl (≥ 7 mmol/l).

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

Le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) reste utile pour documenter la qualité intégrée du contrôle glycémique récent, mais son dosage n'est pas recommandé pour établir la présence d'un diabète sucré [Buyschaert et Hermans, 1998].

Tableau 01 : Critères de diagnostics du diabète sucré et les intolérances au glucose selon l'ADA [Halimi et Benhamou, 1997] et l'OMS [Alberti et Zimmet, 1998].

Stade	Glycémie (plasma veineux); mg/dl		
	A jeun	Au hasard	A 2 heures (HGPO)
Normal	<110		<140
Altération de l'homéostasie glucidique Glycémie à jeun anormale (impaired fasting glycaemia IFG) Intolérance glucidique (impaired glucose tolerance IGT)	$\geq 110 < 126$		$\geq 140 < 200$
Diabète sucré	≥ 126	≥ 200 et symptômes	≥ 200

Il est hors de doute que le facteur génétique joue un rôle majeur dans l'apparition de diabète de type 2. Il est confirmé par des études effectuées sur la concordance entre jumeaux monozygotes (50 à 80%) et très largement supérieure à celle entre jumeaux dizygotes (moins de 20%) [Barnett et al., 1981; Velho et Froguel, 1997]. L'histoire familiale et

l'appartenance à un groupe ethnique à risque sont des facteurs de risques majeurs de développer un diabète de type 2 [Haffner, 1998].

Le gain de poids et la localisation abdominale de la graisse sont des facteurs de risque majeur de diabète type 2 [Fumeron, 2005].

D'autre part, la consommation de certains aliments (tout particulièrement les graisses et les sucres raffinés) a été associée à un risque plus élevé de présenter un diabète [Feskens et al., 1991].

Il a été constaté aussi que la prise de certains médicaments et l'utilisation de certains agents chimiques ont un effet nocif sur le métabolisme du glucose (les corticoïdes, les diurétiques (furosémide, métalazone, thiazide), les contraceptifs oraux, les glucocorticoïdes, la prolactine, les inhibiteurs des récepteurs b-adrénergiques et la phénytoïne) [NDDG, 1979].

D'autres médicaments sont considérés comme toxiques pour les cellules β pancréatiques : (streptozotocine, l'alloxane, les quinoléines, la pentamidine et les produits N-nitrosés) [Golay, 1994].

La différence entre les taux de diabète sucré diagnostiqué chez les hommes et les femmes peut s'expliquer par la différence de fréquentation des établissements de soins de santé par les deux sexes. Toutefois, le sexe comme tel n'est pas considéré comme un facteur de risque pour le diabète de type 2 [Barceló, 1996].

Toutes formes confondues, il est intéressant de noter que la fréquence des diabètes dans la population augmente rapidement à partir de 45 ans pour culminer entre 55 et 75 ans [Gourdy et al., 2001].

Le rôle de stress est discuté d'une part par son rôle dans la régulation du métabolisme énergétique et d'autre part comme facteur favorisant de l'excès pondéral [Tourniaire et al., 1994].

Le diabète de type 2 est une maladie caractérisée par deux types d'anomalies: des altérations de l'insulinosecrétion ou d'une insulino sensibilité (insulinorésistance) [Guillausseau et al., 1997]. Cette dernière se traduit par une diminution des effets de l'insuline sur les tissus insulino-sensibles (tissus musculaires, tissus adipeux, foie). L'insulino-résistance est aggravée par l'hyperglycémie et l'excès d'acide gras libre circulants ou de triglycérides stockés en excès dans le muscle.

Alors que, l'insulino-sécrétion est caractérisée qualitativement, par une diminution du pic de réponse précoce aux aliments, en particulier au glucose, et quantitativement, par une diminution des capacités insulino-sécrétoires qui se majorent progressivement dans le temps pour aboutir de façon plus ou moins tardive à une insulinopénie profonde [Halimi, 2003].

Les complications du diabète sont importantes et sont de deux types : des complications aiguës qui sont très répandues chez le diabète de type 1 et d'autres chroniques qui se trouvent surtout chez les diabétiques de type2 (tableau 02).

Tableau 02: Complications du diabète [Capet et al., 1999].

Complications aiguës	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoglycémie (suite au traitement) • Hyperglycémie 	<ul style="list-style-type: none"> -Acidocétose -Coma hyperosmolaire -Acidose lactique
Complications chroniques	<ul style="list-style-type: none"> • Microvasculaires (microangiopathie) • Macrovasculaires (macroangiopathie) 	<ul style="list-style-type: none"> -rétinopathie -néphropathie -neuropathie -cardio vasculaire

Ces complications non traitées conduisent à un taux de mortalité élevé; d'où le traitement présente alors un intérêt essentiel [Stratton et al., 2000].

Pour le diabète de type 1 l'insulinothérapie est le seul traitement. Tandis que dans le cas de diabète de type 2 plusieurs thérapies classiques sont utilisées [Duron, 2001]:

❖ Les moyens hygiéno-diététique : réduction pondéral, équilibre alimentaire et augmentation de l'activité physique qui constituent la base incontournable du traitement [UKPDS, 1998]

❖ Le traitement par antidiabétique oral s'articule actuellement autour de 4 classes thérapeutiques, dirigé contre 3 cibles physiopathologiques différentes :

1-Une stimulation de l'insulinosécrétion par les sulfamides hypoglycémiant (SH) [Charbonnel et Cariou, 1997]; qui sont des acides faibles, totalement ionisés au pH physiologique [Grimaldi, 2004].

Au niveau pancréatique, les SH se fixent sur des récepteurs spécifiques sur la surface des cellules β , ce qui inhibe le fonctionnement de canaux potassiques. Ceci provoque une dépolarisation membranaire qui produit un afflux du calcium dans le cytoplasme, ce qui déclenche l'insulinosécrétion [**Perlemuter, 2003**].

Quelques sulfamides hypoglycémiants commercialisés: **Gliclazide** : Diamicon® 80 et Diamicon LP30® (retard) ; **Glimépiride** : Amarel® 1 à 4 mg (monoprise) ; **Glipizide** : Glibénèse® 5 mg ; **Glibenclamide** : Daonil® 5 mg, Hemi-Daonil® 2.5 mg et Daonil® faible 1.25mg ; **Répaglinide** : Novonorm® 1mg, 2 mg ou 4 mg [**Halimi, 2003**].

2-Une diminution de l'insulinorésistance par les Biguanides et les Thiazolidinediones [**Charbonnel et Cariou, 1997**] ;

La famille des biguanides est actuellement représentée par la Metformine, qui n'agit pas sur la sécrétion de l'insuline [**Hermans, 1998**].

L'effet hypoglycémiant des biguanides est extra-pancréatique, dont leur site d'action principal est le foie. L'action bénéfique de ces molécules est plus marquée en postprandial qu'à jeun et ils diminuent le taux de triglycérides [**Sekkal et Boudiba, 1998**].

Les principaux produits commercialisés des biguanides sont: Chlorhydrate de METFORMINE (Glucophage® 500, 850, 1000), Carbonate de METFORMINE (Stagid®700) [**Aubert, 2008**].

Les glitazones ou thiazolidinediones sont des ligands pharmacologiques de récepteurs nucléaires PPAR γ (peroxysome proliferator activated receptor), sous-famille de la superfamille des récepteurs hormonaux nucléaires.

Les glitazones sont les agents pharmacologiques les plus puissants spécifiquement destinés à réduire la résistance à l'insuline. L'effet est tripolaire, d'abord adipocytaire (pro-adipogène et différenciation) et secondairement musculaire (amélioration de la captation de glucose par les myocytes) et hépatique (réduction de la production et amélioration de la captation du glucose) [**Hermans, 2005**].

Les principaux produits commercialisés de glitazones sont: La Troglitazone (REZULIN®), Rosiglitazone : Avandia®, Pioglitazone : Actos® [**Halimi, 2003**].

3-Un ralentissement de l'absorption intestinale du glucose par les inhibiteurs des alpha Glucosidases [**Charbonnel et Cariou, 1997**]. Cette classe thérapeutique correspond à une

approche originale du traitement du diabète puisqu'elle vise à retarder l'absorption des glucides alimentaires [Grimaldi, 2004].

Ce type de médicament est représenté par : Miglitol : Diastabol®, Voglibose et Emigliate, Acarbose : Glucor® [Halimi, 2003]. Ce dernier est largement utilisé, il diminue le niveau glycémique à jeûn de 10 à 20% et l'hyperglycémie post-prandiale (40%) avec diminution des triglycérides [Jennings, 1997].

En cas d'échec du traitement antidiabétique oral chez le diabétique de type 2, il paraît nécessaire d'instaurer précocement une insulinothérapie pour préserver le capital insulinosécrétoire résiduel [Grimaldi, 2004].

Le traitement actuel du diabète est efficace dans la baisse de la glycémie, cependant le contrôle adéquat quotidien de la glycémie est très difficile à atteindre dans la plupart des cas, ce qui conduit à long terme à l'émergence de complications très sérieuses [Eddouks et al., 2007]. Parmi les nombreuses voies de recherche qui essayent de développer d'autres médicaments contre le diabète, un intérêt particulier est porté sur le traitement par les plantes médicinales [El Amrani et al., 2010].

II. Les plantes antidiabétiques:

Plus de 1200 plantes ont été inventoriées comme antidiabétiques, mais seulement quelques-unes ont été évaluées scientifiquement [Ivorra et al., 1989; Li et al., 2004; Wang et Ng, 1999; Bailey et Day, 1989]. Ces plantes représentent 725 genres et 183 familles. 81% de ces plantes testées sur les animaux de laboratoire montrent une réduction de l'hyperglycémie [Marles et Farnsworth, 1996].

Au cours de ces dernières années, l'étude ethnobotanique des plantes utilisées comme antidiabétiques a suscité un grand intérêt, le nombre des travaux publiés dans les revues spécialisées le montre bien [Bnouham et al., 2006 ; Calleja, 1990], l'étude pharmacologique des propriétés régulatrices de la glycémie donne une explication rationnelle sur l'effet thérapeutique et l'utilisation des plantes [Marles et Farnsworth, 1996].

Bnouham et al., en 2006, ont regroupé l'ensemble des plantes antidiabétiques étudiées et reportées dans la littérature entre 1990 et 2000. Ils ont recensé 176 espèces plantes intégrées dans 84 familles à pouvoir antidiabétique clair. Ils ont constaté que les familles des plantes les plus étudiées et qui ont confirmé leur pouvoir hypoglycémiant, soit en corrigeant les anomalies métaboliques ou en retardant les complications du diabète. Ces

espèces sont : *Citrullus colocynthis* L. (Cucurbitacées), *Opuntia streptacantha* L. (Cactacées), *Trigonella foenum greacum* L. (Leguminosées), *Momordica charantia* L. (Cucurbitacées), *Ficus bengalensis* L. (Moracées), *Polygala senega* L. (Polygalacées) et *Gymnema sylvestre* R. (Asclepiadacées) [Bnouham et al., 2006].

III. Utilisation traditionnelle des plantes antidiabétiques:

1. Dans le monde:

Le tableau suivant résume quelques plantes antidiabétiques utilisées traditionnellement dans différentes régions du monde, leurs familles, espèces, activités et la partie utilisée.

Tableau 03: Quelques plantes antidiabétiques utilisées dans différentes régions du monde [Soumyanath, 2006] :

Familles	espèces	Pays	Partie utilisée	Commentaires au sujet d'activité
Annonacées	<i>Annona squamosa</i> L.	L'Inde, Afrique, tropiques.	Feuille	Les extraits modulent les niveaux de glucose, insuline, et lipides chez des rats traités par STZ (Shirwaikar et al., 2004).
Cupressacées	<i>Juniperus communis</i> Thunb.	L'Europe, Inde.	Fruit	Les extraits diminuent le glucose sanguin (Gallagher et al., 2003).
	<i>Juniperus phoenicea</i> L.	Nord d'Afrique (Maroc et Algérie)		Hypoglycémiques, diurétiques, antiseptique urinaire, aide de la menstruation et calme les douleurs d'estomac (Bellakhdar et al., 1991; Bellakhdar, 1997; Benmehdi, 2000).
Lauracées	<i>Cinnamomum tamala</i> T. Nees & Eberm.	Tropiques	Écorce	Les extraits diminuent le glucose sanguin chez des rats traités par l'alloxane (Kar et al., 2003).
	<i>Persea americana</i> Mill.	L'Afrique	Feuille	Les extraits pourraient diminuer l'absorption du glucose (Gallagher et al., 2003).
	<i>Phoebe wightii</i> Meis	L'Inde	parties aériennes	Montre l'activité hypoglycémique chez les rats (Abraham et al, 1986).

Liliacées	<i>Allium cepa</i> L.	Universel	Bulbe	Améliore le statut métabolique dans les conditions diabétiques et s'abaisse le taux de cholestérol au niveau du sang. (Kumari et al., 1995).
	<i>Allium sativum</i> L.	Universel	Bulbe	Abaisse le sucre sanguin. stimule la sécrétion d'insuline par les cellules β , -améliore la tolérance au glucose et augmente la synthèse de glycogène au niveau du foie (Li et al., 2004).
Loranthacées	<i>Loranthus micranthus</i> Hook, f	New Zealand		L'extrait méthanolique diminue le glucose sanguins chez des rats traités par l'alloxane (Osadebe et al., 2004).
Pinacées	<i>Pinus densiflora</i> Siebold & Zucc	Le Japon	Écorce, feuille	L'extrait éthanolique inhibe l'hydrolyse enzymatique des hydrates de carbones (Kim et al., 2004).
Santalacées	<i>Viscum album</i> L.	L'Asie, l'Europe, Inde	Parties aériennes	Les extraits inhibent le glucosidase (Onal et al., 2005).
	<i>Santalum album</i> L.	Nord d'Afrique (Maroc)	Résine, en mélange avec le miel	Hypoglycémiant (Merzouki et al., 2000; Merzouki et al., 2003).

2. Dans la région de Tlemcen:

Dans la région de Tlemcen, une enquête ethnobotanique révèle que plus de 80 plantes sont traditionnellement utilisées pour traiter le diabète. La coloquinte (*Citrullus colocynthis*) est la plante la plus utilisée après le fenugrec **[Benmehdi, 2000].**

Tableau 04 : Quelques plantes antidiabétiques utilisées dans la région de Tlemcen [Benmehdi, 2000], parties utilisées et leurs modes de préparations traditionnelles [Bnouham et al., 2002].

Familles	Nom Scientifique	Nom vernaculaire	Méthode de préparation	Parties utilisés
Apiacées	<i>Daucus carota</i> L.	Zroudia	Jus, purée	Racines
	<i>Ferula asafetida</i>	Hantit	Décoction	Résine
	<i>Foeniculum dulce</i> DC.	Besbas	Décoction, inhalation	Résine, graines, feuilles, racine
Apocinacées	<i>Nerium oleander</i> L.	Defla	Décoction, infusion, macération, fumiger	Feuilles
Compositées	<i>Artemisia herba-alba</i> Asso.	Shih,	Poudre	Racine, feuilles
	<i>Cynara scolymus</i> L.	Kharchouf,	Décoction	Racines, feuilles
	<i>Taraxacum officinale</i>	Garnina	Décoction	Feuilles
Cucurbitacées	<i>Citrullus colocynthis</i> L.	Handal	Maceration, utilisation externe	Fruits, pulpe
Cupressacées	<i>Juniperus phoenicea</i> L.	Arâar	Décoction, poudre	
Fabacées	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	Arqsouss	Décoction	Fruits, racines
Graminées	<i>Sorghum vulgare</i> L.	Bachna, tafsût	Bouillant	Graines
Lamiacées	<i>Marrubium vulgare</i> L.	Marrîwa	Décoction	Partie aérienne
	<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	Yazir, barkella	Décoction, infusion	Partie aérienne
Leguminosées	<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.	Halba	Décoction, poudre macération,	Graines
Liliacées	<i>Allium sativum</i> L.	Toum,	Cru	bulbe
	<i>Allium cepa</i> L.	Elbesla	Cru	bulbe
Moracées	<i>Ficus carica</i> L.	Karma, kermôs	Extrait, poudre	Fruits, feuilles
Myrtacées	<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.	Kalitûs	Décoction, infusion Poudre	Feuilles, fleurs
Oleacées	<i>Olea europea</i> L. Var. oleaster	Zitoun, zebbouj	Décoction	Feuilles
Palmées	<i>Phoenix dactylifera</i> L.	Nakhla, ttmer	Infusion, poudre	Fruits, graines

Punicacées	<i>Punica granatum L.</i>	Qchour romman	Décoction, poudre	Péricarpe
Ranunculacées	<i>Nigella sativa L.</i>	Sanouj	Poudre	Graines
Rosacées	<i>Prunus amygdalus Stokes var. Amara D.C.</i>	Louz mar, louz harr	Extraits	Graines
Rutacées	<i>Ruta montana L.</i>	Fidjel	Décoction, infusion poudre	Partie aérienne
Zingiberacées	<i>Zingiber officinae Roscoe.</i>	Zanjabil, skinjbir	Macération	Rhizomes

IV. Toxicité des plantes antidiabétiques:

Une plante est considérée toxique lorsqu'elle contient une ou plusieurs substances nuisibles pour l'homme ou pour les animaux et dont l'utilisation provoque des troubles variés plus ou moins graves voire mortels [Fournier, 2001].

Les plantes sont à l'origine de 5% des intoxications signalées au CAP (Centre Anti Poison) de Strasbourg et 3,2% des intoxications selon l'Association Américaine des Centres Anti Poison [Patrick, 2003 ; Flesch, 2005]. L'étude de la toxicité aigue des plantes est habituellement réalisée par des injections intra-péritonéales de différents extraits à des animaux de laboratoire, la plante est considérée toxique quand la dose létale moyenne (DL₅₀) est de 500 mg/kg ou moins [Marles et Norman, 1994]. Parmi l'ensemble des plantes réputées toxiques, certaines présentent un danger réel en cas d'injection alors que d'autres ne provoquent que des troubles mineurs, principalement digestifs. Tous les organes de la plante contiennent les principes toxiques, mais surtout les racines et les graines, renferment des alcaloïdes diterpéniques dont le principal est l'aconitine qui a une toxicité principalement neurologique et cardiaque [Flesch, 2005].

Plus de 377 espèces associées au traitement de diabète sucré sont considérées toxiques [Marles et Norman, 1994 ; Marles et Farnsworth, 1996], ces plantes peuvent entraîner une chute trop brutale de la glycémie avec malaise hypoglycémique, voire coma, au même titre que l'insuline ou les autres médicaments hypoglycémisants, surtout si ces plantes sont associées à un traitement déjà existant et qui équilibrait le diabète [Hurt, 2003]. L'hypoglycémie provoquée est accompagnée d'un effet β -bloquant adrénergique et d'une hépatotoxicité [Marles et Norman, 1994 ; Marles et Farnsworth, 1996].

Par ailleurs, la recherche d'un traitement bon marché amène parfois des malades du diabète à utiliser un peu n'importe quelle plante, certaines peuvent être antidiabétiques mais à des doses qui les rendent toxiques, d'autres sont trop dangereuses pour un usage antidiabétique [Hurt, 2003].

Tableau 5: Présentation des plantes hypoglycémiques utilisées dans la médecine traditionnelle au Maroc comme antidiabétiques, rapportés pour être toxique [Bnouham et al., 2002]:

Famille	Nom scientifique	Noms populaires	Toxicité	Références
Apiacées	<i>Ferula communis</i> L.	Klarh, nard	Chez les animaux, cette plante peut produire l'anorexie, diarrhée, et hypothermie. Chez l'humain elle produit la diarrhée et la faiblesse. La mort peut se produire après 8 jours.	Bellakhdar, 1997; El Alouanim, 1986.
Apocinacées	<i>Nerium oleander</i> L.	Defla	Cette plante peut produire les vomissements, le tremblement, la gastroentérite, le désordre respiratoire et la mort par asphyxie. chez l'humain elle produit la faiblesse, le vomissement, le tremblement, la convulsion, l'hyperthermie et la mort par arrêt cardiaque.	Bellakhdar, 1997; Charnot, 1945; Bruneton, 1996.
Chenopodiacées	<i>Chenopodium ambrosioides</i> L.	Mkhinza	L'huile essentielle de cette plante peut produire un désordre de système nerveux (vertige, paralysie). Il peut également produire de vomissement, de nausée, d'hypotension, et les hémorragies intestinales et méningitiques. L'intoxication chronique produit la toux, l'emphysème pulmonaire, de foie et de rein, et des dommages de la rate.	Roth et al., 1984.
	<i>Haloxylon scoparium</i> Pomel	Akenoud, Rremt	La toxicité de cette plante est due à la présence des alcaloïdes. Elle peut produire des désordres nerveux, la faiblesse générale et la mort.	Bellakhdar, 1997.

Compositées	<i>Artemisia herba-alba</i> Asso	Shih, ifsî, fessî	La toxicité en particulier rapportée chez les bébés est due à la présence du β -thuyone. Cette substance peut produire convulsion, constriction des mâchoires et aspect de mousse dans la bouche.	Bellakhdar, 1997; Garnier et al., 1961.
Cucurbitacées	<i>Citrullus colocynthis</i> (L.) Schrad.	Handal, hdejja, tijjelt	A des doses élevées, cette plante est fortement toxique pour des animaux et des humains. Les signes de l'intoxication sont : douleur gastro-intestinale avec la diarrhée, vomissement, conservation d'urine, faiblesse, hypothermie, désordre cardiaque, congestion cérébrale produisant un effondrement mortel.	Charnot, 1945.
Ranunculacées	<i>Nigella sativa</i> L.	Sanouj	Peu de cas de la toxicité ont été rapportés, avec les signes suivants : sécheresse de bouche, irritation orale de pharynx, et de la langue. Cette plante contient deux alcaloïdes, 1,4% de glucosaponine toxique et melanthnine.	Bellakhdar, 1997.
Rutacées	<i>Ruta montana</i> L.	Fidjel	Cette plante est abortive. Elle peut produire la gastroentérite, le vertige, l'hypothermie et finalement le coma. La toxicité de cette plante est due à la présence du methylnonylcetone. La présence des furocoumarines peut induire l'éruption de peau.	Paris et Moyse, 1976-1981; Charnot, 1945.
Thymelaeacées	<i>Daphne gnidium</i> L.	Mathnane, lazaz, înf	Cette plante peut être abortive. Elle produit également, maux de tête, tremblement, pâleur, dilatation de pupille, bouche et lèvres gonflant, difficulté de déglutition, diarrhée et spasmes digestifs, convulsion, désordres pulmonaires ; la mort.	Charnot, 1945 ; Bruneton, 1993 ; Bellakhdar, 1997.

Zygophyllacées	<i>Peganum harmala</i> L.	Harmal	Cette plante peut être toxique aux doses élevées, en particulier chez les enfants. Les signes de la toxicité sont : vomissement, vertige, hyperthermie, maux de tête, sommeil profond, désordre cardiaque, convulsion, paralysie, anurie, paralysie du centre de système nerveux et mort par arrêt respiratoire.	Bellakhdar, 1997.
----------------	---------------------------	--------	--	--------------------------

V. Etude de la toxicité:

Selon la durée, la fréquence et la quantité de produits toxiques auxquelles un individu est exposé, on observe plusieurs types de toxicités [Alain, 2002]. L'Homme est constamment exposé à une toxicité soit aiguë soit subaiguë ou encore chronique [Bismuth et al., 1987].

❖ Etude de la toxicité aiguë (Détermination de la dose létale DL100, DL50):

-La dose létale DL100 : C'est la dose qui entraîne la mort de la population des animaux d'essais. La DL100 est un indice de létalité qui mène à mentionner le degré de toxicité d'un produit chimique donné [Bonvalot, 2002].

-La dose létale DL50: La dose létale médiane est la valeur statistique de la dose d'une substance chimique qui provoque la mort de 50% des organismes d'une population donnée dans des conditions expérimentales définies [Laigneau, 2000].

C'est l'étude qualitative et quantitative des phénomènes toxiques qu'il est possible de rencontrer après administration unique de la ou des substances actives contenues dans le médicament. Cette étude décrit les symptômes observés et fournit pour autant que cela soit possible l'indication de la dose létale 50 (DL50) [Ruckebusch, 1981]. Cette dose sert souvent de point de départ des études de toxicité, car elle fournit un minimum de connaissances [CSST, 2004]. L'étude sur les animaux de laboratoire doit porter sur un nombre égal de mâles et de femelles (Pour les rongeurs, chaque groupe doit comprendre au moins cinq animaux par sexe. Pour les autres espèces, chaque groupe doit comprendre au moins deux mâles et deux femelles). La durée de l'observation des animaux est fixée par l'expérimentateur. En général, elle n'est pas inférieure à une semaine [Ruckebusch, 1981; OMS, 2000].

❖ *Etude de la toxicité subaiguë et toxicité chronique :*

➤ **Toxicité subaiguë:** Elle consiste à étudier les conséquences néfastes de l'administration répétée du produit étudié. Le produit est administré quotidiennement, une ou deux fois par jour, pendant une durée de 90 jours en général [Laroche, 2001 ; Montgomery, 1990]. Les expérimentations se font sur deux espèces de mammifère dont un rongeur et un non-rongeur (Pour les rongeurs, chaque groupe doit comprendre au moins dix animaux par sexe. Pour les autres espèces, chaque groupe doit comprendre au moins trois mâles et trois femelles) [Ruckebusch, 1981; OMS, 2000]. Les observations doivent porter sur l'aspect général, le comportement, la croissance et la mortalité. Dans certains cas, il peut être indiqué de faire une estimation de la quantité d'aliments consommés, d'étudier la chimie du sang et de l'urine, et de pratiquer des explorations fonctionnelles de certains organes. L'étude des organes doit comprendre un examen macroscopique et microscopique et la mesure des poids relatifs des organes dans les groupes d'épreuve et dans les groupes témoins. Dans de nombreux cas, les organes les plus importants à observer de façon détaillée sont le foie et le rein [Shubik et Sicé, 1956; Truhaut, 1956].

➤ **Toxicité chronique :** Elle permet de caractériser le profil toxicologique d'une substance chez le rat, à la suite d'une exposition répétée et prolonger au-delà de 90 jours. Dans ce cas, le produit est administré quotidiennement, une à deux fois par jour pendant 18 à 24 mois. Le protocole expérimental est similaire à celui utilisé pour la toxicité subaiguë, sauf que la période est plus longue [Laroche, 2001]. Il est habituel de mettre fin au bout de deux ans aux expériences à long terme sur les rats, car on considère ordinairement que cette durée couvre la plus grande partie de leur vie [Shubik et Sicé, 1956; Truhaut, 1956].

VI. *Coloquinte (Citrullus colocynthis):*

1. *Classification botanique:*

Tableau 6: Le tableau suivant représente la classification botanique de la coloquinte:

<u>Règne</u>	Végétale	<u>Sous classe</u>	Dialypétales
<u>Sous règne</u>	Plantes vasculaires	<u>Ordre</u>	Violales
<u>Super division</u>	spermaphytes	<u>Famille</u>	Cucurbitacées
<u>Division</u>	angiospermes	<u>Genre</u>	<i>Citrullus</i>
<u>Classe</u>	dicotylédones	<u>Espèce</u>	<i>Colocynthis</i>

2. Noms vernaculaires:

Citrullus colocynthis L., membre de la famille des cucurbitacées, appelée coloquinte, citrelle, chicotin, pomme amère ou concombre amer. Dite également Hantal, Hdejja en arabe et Tijjelt, Tabarka, Tifersite, Taferst en Kabylie [John et Cincinnati, 1898; Debuigne, 1982; Merad Chiali, 1973].

3. Description morphologique:

C'est une espèce annuelle ou vivace, herbacée à tiges angulaires, rampantes, munie de fleurs jaune verdâtre à sexes séparés, solidaires aux axilles des feuilles, apparaissent l'été: entre Mai et Aout. Chaque plante produite 15-30 fruits appelés gourdes, dont la couleur varie du jaune clair au roux, garnis de pulpe intérieure, spongieuse dans laquelle se fixent les graines. Les graines sont de petite taille (6mm de longueur) ovoïdes, de couleur variant de l'orange au brun noirâtre et une saveur amère mucilagineuse [Debuigne, 1982; Merad Chiali, 1973; Feinbrun, 1978 ; John et Cincinnati, 1898; Duke, 1983].

4. Origine et distribution:

La coloquinte, originaire de zones sèches d'Afrique du Nord, étant à travers le Sahara, les zones du Maroc, l'Egypte et le Soudan, l'est à travers l'Inde et d'autres parties de l'Asie tropicale. Elle est connue depuis les temps bibliques et cultivées dans la région méditerranéenne, notamment à Chypre et en Inde depuis de nombreux siècle [Duke, 1978].



Figure 1 : la fleur de *Citrullus colocynthis*



Figure 2 : le fruit de *Citrullus colocynthis*

5. Action thérapeutique:

Pendant des périodes bibliques, les fruits de la coloquinte ont recueillis et considéré comme poison. La plante est considérée comme cathartique, emménagogue, fébrifuge, hydragogue, purgative et vermifuge. La coloquinte est employée contre le diabète, l'ascite, leucémie, le rhumatisme, les tumeurs, les troubles urogénitaux, l'ictère, la fièvre, les désordres biliaires, les hémorroïdes, les inflammations,... [Duke, 1978 ; Ziyat et al., 1997; Al Ghaithi et al., 2004; Barth et al., 2002].

6. Composition chimique:

Citrullus colocynthis renferme divers glycosides : Le colocynthin(C₅₆H₃₄O₂₃), qui est responsable de l'amertume et des propriétés médicinales de la pulpe [John et Cincinnati, 1898]. Ces glycosides se trouvent en grande quantité (0,22%) dans la pulpe. Les graines, les tiges et les feuilles renferment des taux respectifs de l'ordre de 0,18%, 0,17%, 0,15% [Darwish et al., 1974]. Le β-cistosol-D-glucoside est reconnu essentiellement par son effet antidiabétique, alors que les cucurbitacées A et B, sont responsables de l'activité anticancéreuse et insectifuge [Duke, 2002].

Le fruit de la coloquinte contient des alcaloïdes, trois flavonoïdes : 3'-méthoxy-iso-orientine, iso-orientine et iso-vitexine [Afifi et al., 1973] et quatre triterpènes tétra cyclique (groupe des saponosides) : 2-O-B-D glucopyranosylcucurbitacins I, J, K et L [Seger et al., 2005].

En plus, deux alcaloïdes sont déterminés dans tous les organes de la plante (C₁₀H₁₅O₃ et C₁₆H₂₄O₃), et un troisième alcaloïde (C₂₀H₃₆O₆) est présent au niveau des graines, pulpes, racines et feuilles. Ces dernières contiennent aussi trois flavonoïdes : 8-C-*p*-hydroxybenzoyl- iso-vitexine, 6-C-*p*-hydroxyvitexine et 8-C-*p*-hydroxybenzoyl- iso-vitexine 4' -o- glucoside [Afifi et al., 1973; Maatooq et al., 1997].

Les graines de la coloquinte contiennent aussi des teneurs élevées en huile (17.19%), dont 80 à 85% d'acides gras insaturés. Dans quelques pays de l'Ouest Africain cette huile est utilisée en cuisine. Sa composition est proche de celle de l'huile de tournesol [El Magoli et al., 1979; Schafferman et al., 1998; Yaniv et al., 1999]. Ces graines sont également connues par leur teneur relativement élevée en protéines; elles sont utilisées pour

l'alimentation de bétail dans les régions sahariennes après torréfaction et traitement avec l'eau tiède [Bhattacharya, 1990; Wajih et al., 1986].

7. Citrillus Colocynthis comme plante anti-diabétique:

La coloquinte est largement utilisée dans la médecine traditionnelle pour le traitement du diabète sucré, par plusieurs modes d'utilisation [Lev et Amar, 2002 ; Said et al., 2002], pieds trompés pendant 1 h dans le décocté de fruit frais coupé en tranche ; consommation de la poudre de l'épicarpe séché et mélangé avec les aliments, utilisation sublinguale de 1 à 2 graines séchées par jour et rarement prise orale de l'infusion de fruit [Jouad et al., 2001 ; Merzouki et al., 2000].

Au Maroc, elle est sélectionnée parmi les 94 plantes utilisées dans le traitement du diabète [Bnouham et al., 2002].

En Jordanie et Israël, Palestine et Golan les graines et les fruits de la coloquinte sont recommandées aux diabétiques pour leur effet antidiabétique [Lev et Amar, 2002 ; Said et al., 2002].

D'autres effets hypoglycémians et antihyperglycémians ont été recherchés sur des extraits isolés à partir de différentes parties de la coloquinte ; citant:

Nmila et al, en 2000, ont montré l'effet insulino-tropique des extraits de fruits de *Citrullus colocynthis*. Ils ont observé que la perfusion durant 20 min de 0.1 mg/ml d'extrait brut ou d'extrait alcoolique aqueux ou de béta-pyrazol-1-ylalanine, stimule la sécrétion d'insuline dans le pancréas et les îlots de Langerhans isolés des rats, en présence de 8.3 mM du glucose [Nmila et al., 2000].

En 2002, Azzi et Boumellah ont vérifié les effets antidiabétiques des saponosides et des glycosides extraits des graines de la coloquinte (*Citrullus colocynthis*) sur des rats Wistar rendus diabétique par la STZ. Ils ont constaté que l'injection de 20mg/kg p.c des saponosides ou 20mg/kg p.c des glycosides cucurbitacines extrait chloroformique par voie intrapéritonéale provoquent une diminution significative de la glycémie durant 5 semaines chez les rats diabétiques [Azzi et Boumellah, 2002].

D'autres travaux ont été réalisés par **Benariba, en 2003**, a étudié l'effet antidiabétique d'extrait brut aqueux, des saponosides, des flavonoïdes et les acides aminés libres extraits des graines de la coloquinte (*Citrullus colocynthis*), *in vivo* sur des rats normaux et rendus diabétiques par la STZ (hyperglycémie permanente et hyperglycémie provoquée par voie orale) et *in vitro* sur les îlots de Langerhans isolés du pancréas de rat normal (évaluer l'effet insulinosécrétoire de chaque extrait). Elle a observé que ces extraits provoquent une diminution significative de l'hyperglycémie 6 heures après leurs injections aux rats diabétiques. De plus ils exercent un effet insulino- sécrétoire sur les îlots de Langerhans isolés [**Benariba, 2003**].

8. Toxicité de *Citrullus colocynthis*:

A des doses élevées, cette plante est hautement toxique pour les animaux et les humains. Les signes d'intoxication sont douleurs gastro-intestinales avec diarrhée, vomissement, rétention urinaire, fatigue, hypothermie, désordre cardiaque et congestion cérébrale produisant un effondrement fatal [**Charnot, 1945**].

Les feuilles et les fruits sont particulièrement toxiques pour les moutons. Selon **Elawad et al 1984**, la dose de 0.25 à 100 g/kg provoque la mort des animaux en 4 à 5 jours de traitement avec difficulté de respiration consécutive à une hémorragie pulmonaire [**Elawad et al., 1984**].

En 2001, Hassananne et al. ont confirmé des effets cytotoxiques de l'extrait éthanolique de *citrullus colocynthis* sur les cellules germinales et somatiques chez les rats [**Hassananne et al., 2001**].

D'autres études de toxicité sur des petits ruminants suggèrent que la consommation du fruit endommage essentiellement le foie, les reins et l'appareil gastro-intestinal [**Al Yahia et al., 2000; Adam et al., 2001**].

La coloquinte renferme des cucurbitacines, triterpènes tétracycliques, aux propriétés purgatives drastiques. L'ingestion de coloquintes, confondues avec des cucurbitaceae comestibles (courgettes, concombres...) provoque des vomissements et des diarrhées profuses, parfois sanglantes. L'évolution est généralement favorable en 24 heures [**Ott et al., 2003**].



***Matériels et
Méthodes***

I- Analyses phytochimiques:

1- Matériel végétal:

Le matériel végétal est constitué par les graines de la coloquinte (*Citrullus colocynthis*) récoltées à maturité entre le mois de Novembre et Décembre 2010 dans la Wilaya d'Adrar, Sud Ouest algérien.

Les graines sont isolées des fruits et séchées à l'abri de la lumière. Elles sont ensuite broyées à l'aide d'un moulin à café en poudre fine.

❖ Dégraissage du matériel végétal:

Afin d'éliminer les graisses et d'autres substances lipophiles qui peuvent perturber le processus extractif, il a été procédé à une délipidation (dégraissage) des graines de la coloquinte broyées, par percolation à l'aide d'un soxhlet.

Pour ce faire, nous avons versé 500ml d'hexane dans un ballon surmonté d'un soxhlet contenant une cartouche de 100g des graines de la coloquinte broyées, l'ensemble est porté à reflux pendant 6 heures à l'aide d'un chauffe ballon.

2- Screening phytochimique (selon Trease et Evans (1989), Harborne (1973)):

Dans le but de connaître la composition de notre extrait, des tests phytochimiques sont réalisés en présence de certains réactifs de caractérisation.

2.1. Préparation d'extrait:

➤ Décoction en présence d'éthanol:

- ✓ Dans un ballon rodé, surmonté d'un réfrigérant. Mélanger 10g des graines de la coloquinte avec 100ml d'éthanol à 80%;
- ✓ Chauffer à une température d'ébullition, pendant une heure et trente minutes (1h 30min), à l'aide d'un chauffe ballon;
- ✓ Filtrer le mélange et récupérer le filtrat;

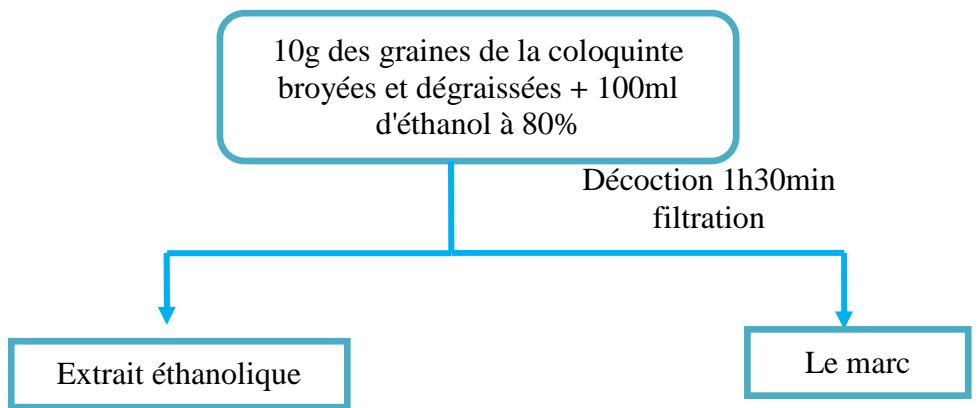


Figure 3: Schéma d'extraction par décoction pendant 1h30 min

- ✓ Refaire la même opération pendant 3 heures.

2.2. Tests phytochimiques:

Nous avons préparé 2 séries de tubes en verre, dans la première nous avons versé le décocté préparé en 1 heure 30 minute et dans la deuxième celui préparé en 3 heures et nous avons réalisé les tests suivants:

➤ Les alcaloïdes:

Elle a été effectuée par des réactions de précipitation en présence des réactifs des alcaloïdes (Mayer et Wagner).

Dans deux tubes à essai nous avons introduit 1 ml de l'extrait éthanologique des graines de la coloquinte dont nous avons ajouté 5 gouttes de réactif de Mayer dans le premier tube et 5gouttes de réactif de Wagner dans le second, l'apparition de précipité blanc et brun respectivement, révèle la présence des alcaloïdes.

Composition de réactif Mayer et Wagner:

- ✓ **Réactif de Mayer:** 1.358g de chlorure de mercure $HgCl_2$ dans 60ml d'eau distillée puis 5g d'iodure de potassium KI dans 10ml d'eau distillée. Mélanger les deux solutions et ajuster le volume total à 100ml avec de l'eau distillée.
- ✓ **Réactif de Wagner:** 2g de KI et 1.27g d'iode (I_2) sont dissous dans 75ml d'eau distillée, puis ajustés à 100ml avec l'eau distillée.

➤ **Les substances polyphénoliques:**

• **Les tanins:**

Dans un tube à essai, nous avons introduit 5 ml de notre extrait éthanolique dont nous avons ajouté 1 ml de solution aqueuse de FeCl_3 à 1 %, en présence de tanin, il se développe une coloration verdâtre ou bleu-noirâtre.

• **Les flavonoïdes:**

A 5 ml de notre extrait, nous avons ajouté 5 ml d'acide chlorhydrique, 1 ml d'alcool isoamylique et quelques copeaux de magnésium, l'apparition d'une coloration rose ou rouge indique la présence des flavonoïdes.

➤ **Les saponosides; Indice de mousse:**

Dans un tube à essai, nous avons ajouté à 5 ml de notre solution préparée 5 ml d'eau distillée. Ensuite, nous avons agité le tube dans le sens de la longueur pendant 15 secondes en raison de 2 agitations par seconde. La persistance de la mousse pendant 15 minutes indique la présence des saponosides.

➤ **Les coumarines; Fluorescence U.V:**

Dans un tube à essai, nous avons introduit 2ml de notre extrait à analyser avec 0,5 ml de NH_4OH à 25 %, nous avons mélangé et observé la fluorescence sous une lampe UV à 366nm. Une fluorescence intense indique la présence des coumarines.

➤ **Les composés réducteurs:**

Nous avons introduit 2ml de notre solution dans un tube à essai et nous avons ajouté 2 ml de la liqueur de Fehling (1 ml de réactif A et 1 ml de réactif B). Ensuite, nous avons porté l'ensemble au bain-marie bouillant durant 8 min. L'obtention d'un précipité rouge-brique indique la présence des composés réducteurs.

Composition de la liqueur de Fehling A et B:

- ✓ **Solution A (solution de sulfate de cuivre):** dissoudre 40 g de sulfate de cuivre (CuSO_4) dans 900 mL d'eau distillée et chauffer pour dissoudre le sel. Compléter à 1 L.
- ✓ **Solution B (solution basique de tartrate double):** dissoudre 200 g de sel de Seignette (tartrate double de sodium et de potassium) et 150 g de soude dans 1 L d'eau distillée.

➤ **Les glycosides:** Par la réaction de Liebermann Buchard

1ml de notre extrait est mélangé avec 5ml de chloroforme et 5ml d'anhydride acétique et quelques gouttes d'acide sulfurique concentré y sont ajoutées sans agité, L'ensemble est laissé au repos pendant 30min. une coloration verte ou verte violette indique la présence des glycosides stéroïdiques et tritèrpeniques respectivement.

3- préparation de l'extrait éthanolique pour les tests biologiques:

L'extraction est faite selon la méthode de **Natiq et al., 1989:**

- Extraction sous reflux, pendant 6 heures: 50g des graines de la coloquinte broyées et dégraissées en présence de 150ml de chloroforme;
- Filtration du mélange et récupération du filtrat;
- Extraction du même marc avec 200ml d'éthanol 80%, pendant 6 heures ;
- Filtration du mélange et récupération du filtrat;
- Extraction liquide – liquide du filtrat (3 à 4 fois) à l'aide d'une ampoule à décanté avec 50ml d'acétate d'éthyle;
- Elimination des traces d'eau qui peuvent refermer le solvant organique décanté par l'addition de Na SO_4 ;
- Filtration ;
- Concentration de la phase organique à sec à l'aide d'un rotavapor ;

L'extrait éthanolique obtenu est présenté sous forme **d'un solide d'une couleur brune.**



Figure 4: Extraction à reflux



Figure 5: Rota Vapor : Evaporation à sec

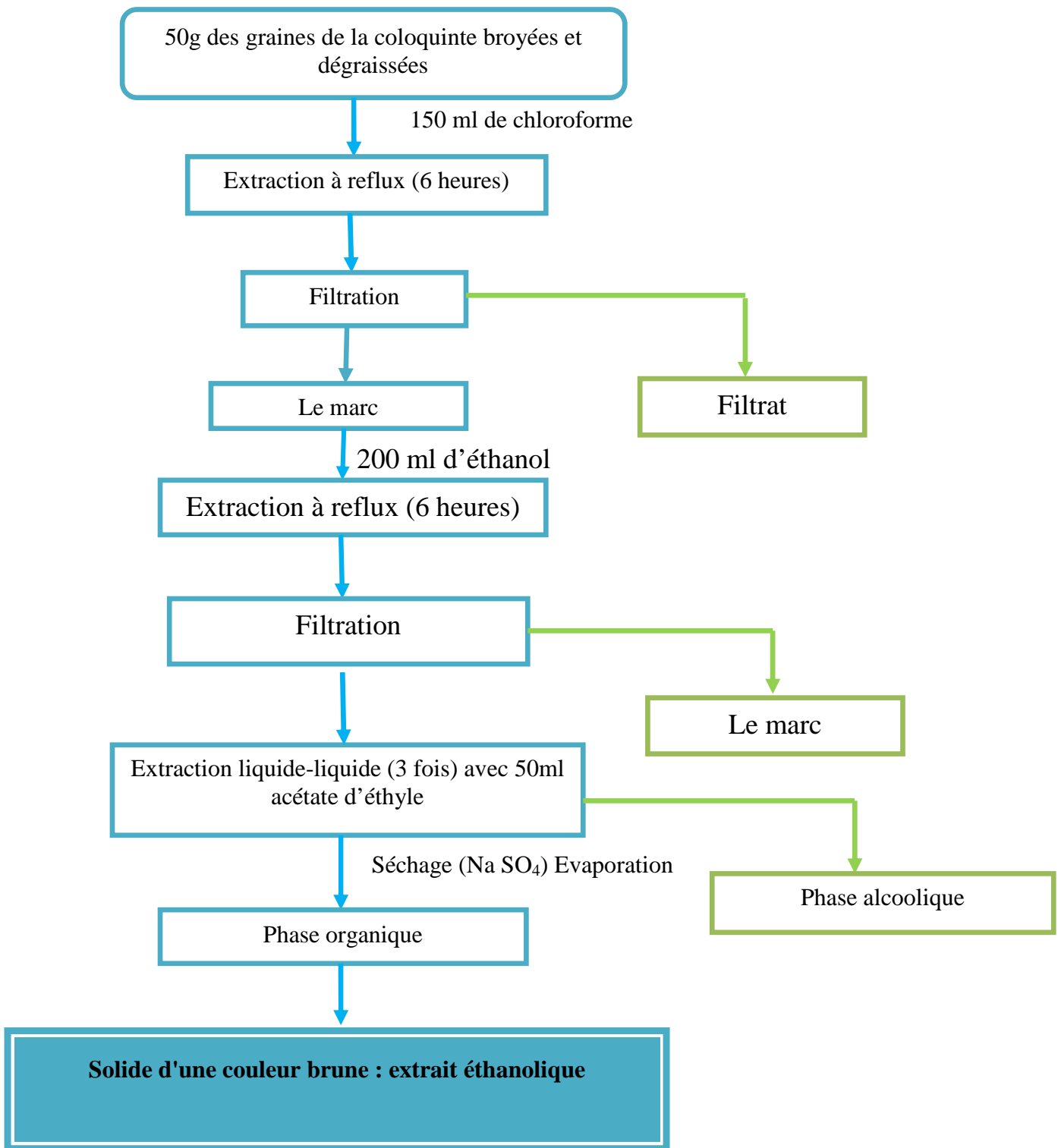


Figure 6 : Diagramme montrant la préparation d'extrait éthanolique selon la méthode de **Natiq et al., 1989** .

Nous avons réalisé une deuxième extraction en présence d'éthanol 80% selon la même méthode (**Natiq et al., 1989**), mais au lieu de prendre le marc issu de l'extrait chloroformique, nous avons utilisé 50g des graines de la coloquinte broyées et dégraissées. Cette préparation est utilisée pour les analyses phytochimiques en comparaison avec la préparation d'extrait à partir du marc.

4. Séparation des constituants de l'extrait éthanolique par chromatographie sur couche mince:

La mise en œuvre d'une CCM nécessite plusieurs étapes:

- ✓ Choix de la phase stationnaire: gel de silice fluorescent (Merck) 5 x 20cm;
- ✓ Activation de la plaque dans l'étuve à 100°C pendant 30min;
- ✓ Choix de la phase mobile: Chloroforme/ méthanol (17/3)
- ✓ Saturation de la cuve par la solution d'élution;
- ✓ Préparation de 10mg de l'échantillon de l'extrait éthaolique dans 0.5ml d'acétate d'éthyle;
- ✓ Dépôt d'échantillon en petits spots (3à 4 fois) sous forme des points;
- ✓ Introduction de la plaque dans la cuve saturée;
- ✓ Suivre le développement au chromatogramme jusqu'à l'arrivé du solvant au front supérieur;
- ✓ Révélation: lampe UV (longueur d'onde $\lambda = 254\text{nm}$) et en suite par vapeur d'iode;
- ✓ Cercler les taches et pointer leur centre à l'aide d'un crayon;
- ✓ Calculer les Rf (Rapport frontal) pour chaque constituant.

$$\mathbf{Rf = \frac{\text{Distance parcourue par le constituant}}{\text{Distance parcourue par le front de l'éluant}}}$$

5. Balyage spectral:

Dans le but de déterminer le spectre d'absorption de différents composants de notre extrait éthanolique, nous avons dilué 5mg de l'extrait (issu du marc et des graines) dans 3ml de DMSO, et nous avons réalisé un balyage spectral à l'aide d'un spectrophotomètre "Analytik jena UV/visible".

II- Analyses biologiques:

Notre analyse biologique est basée sur la détermination (*in vivo*) de la toxicité aigue et la recherche d'effet hypoglycémiant des différentes doses d'extrait éthanolique des graines de la coloquinte (*Citrullus colocynthis*), administrées par voie intra-péritonéale aux rats Wistar.

1. Les animaux de laboratoire:

Nous avons utilisé des rats blancs «*Rattus norvegicus*» variété Wistar, des deux sexes males et femelles, adultes, âgés de 2 à 3 mois, ayant un poids corporel compris entre 120 et 200g.



Figure 7: Rat Wistar

Les rats sont élevés au niveau de l'animalerie du "Département de Biologie, Faculté des Sciences de la nature et de la vie et sciences de la terre et de l'univers, Université Abou Bekr Blkaid-Tlemcen, Algérie" dans des cages en plastique tapissées d'une litière renouvelable trois fois par semaine. Ils sont nourris d'un aliment complet sous forme des granules de types "EL AALF" de Ain Fezza composé de: céréales, tourteaux de soja, issues de céréales, huile de soja, phosphate monocalcique, carbonate de calcium, lysine, méthionine, choline, sel plus un complexe oligovitamine. L'eau de robinet et l'aliment leur sont fournis *ad libitum*.

2-Répartition des lots des rats:

Notre étude est réalisée sur 25 rats wistar (males et femelles) réparties en 5 lots ; un lot témoin (**RTN**): des rats qui reçoivent une injection intra-péritonéale de l'eau physiologique (Na cl 0,9%) et 4 lots traités (**RN**): soumis à une injection intra-péritonéale des différentes doses d'extrait éthanolique des graines de la coloquinte (*Citrullus colocynthis*).

Tableau 07: Répartition des lots des rats témoins et expérimentaux.

lots	Effectif (n)	Poids moyen (g)	Extraits injectés	Doses injectées par voie IP
RTN	5	159.5	NaCl	0.9% (1ml/100g)
RN 75	5	183.6	Extrait éthanolique	75mg/kg p.c.
RN100	5	173		100mg/kg p.c.
RN200	5	185.6		200mg/kg p.c.
RN300	5	155		300mg/kg p.c.

IP : intra-péritonéale

Les rats sont mis à jeun 18 heures avant l'injection des extraits.

La glycémie basale est mesurée au début de l'expérimentation.

L'évolution du poids corporel est suivie périodiquement tout au long de l'expérimentation.

3-Préparation des doses à injecter:

Les doses d'extrait éthanolique des graines de coloquinte sont solubilisées dans du DMSO 5%.

4-Evolution de la toxicité aiguë : détermination des doses létales DL50 et DL100:

Les animaux sont injectés au niveau du péritoine avec du NaCl (0.9%) chez les témoins et avec différentes doses de l'extrait éthanolique des graines de la coloquinte (75, 100, 200 et 300mg/kg p. c) à raison d'une dose par lot chez les expérimentaux. Les rats ont ensuite été observés pendant les trois premières heures, le premier jour et durant 21 jours, pour noter les signes de changement et d'intoxication visible à l'œil nu et le nombre des morts subit.

A partir des résultats obtenus, nous déterminons la dose létale médiane (DL50) par la méthode de **KABBER et BERHENS**, selon l'équation suivante:

$$DL50 = DL100 - (\Sigma (a \times b)/n)$$

DL50 = Dose donnant 50 % de morts

DL100 = Dose donnant 100 % de morts

a = moyenne des morts entre deux doses successives

b = différence entre deux doses successives, **n** = moyenne des animaux utilisées

5-Recherche de l'effet hypoglycémiant de l'extrait éthanolique chez des rats normaux glycémiques:

Après mesure de la glycémie basale (T0) à partir de la veine caudale pour l'ensemble des rats à l'aide d'un lecteur de glucose (glucomètre à bandelettes réactives One Touch Ultra), nous avons effectué une étude à court terme, où ces animaux sont suivis pendant 3heures après l'administration intra-péritonéale de différentes doses de l'extrait éthanolique des graines de la coloquinte (*Citrullus colocynthis*), et une autre à moyen terme, où ils sont suivis pendant trois semaines.

5.1. Etude à court terme:

Afin de vérifier l'effet hypoglycémiant des différentes doses de notre extrait, des mesures de la glycémie ont été faites chaque une heure pendant trois heures, suivant l'injection des rats et ceci à partir de l'extrémité caudale à l'aide d'un glucomètre à bandelettes réactives One Touch Ultra.

Les teneurs en glucose sont exprimées en g/l et les variations de la glycémie sont exprimées en pourcentage (%) par rapport à la glycémie basale et calculée comme suit:

$$\text{Pourcentage de variation de glycémie (\%)} = \frac{(\text{Gt} - \text{G0}) \times 100}{\text{G0}}$$

G0: glycémie basale (temps 0 min).

Gt: glycémie à temps t.

5.2. Etude à moyen terme:

Cette étude est une continuité à celle à court terme, dont les rats ont été suivis pendant (2, 7, 14 et 21 jours) par mesure de la glycémie à partir de la veine caudale à l'aide d'un glucomètre à bandelettes réactives One Touch Ultra, toujours dans le but de vérifier l'effet hypoglycémiant des différentes concentrations de notre extrait injectées au début d'expérimentation. Avant chaque prélèvement, les rats ont été mis à jeun pendant 18 à 20heures avec accès libre à l'eau.

6-Evolution du poids corporel:

Afin de déterminer l'influence de notre extrait éthanolique des graines de la coloquinte sur la croissance de nos rats, nous avons suivi l'évolution du poids corporel chez les rats normaux témoins et expérimentaux pendant 2, 7, 14 et 21 jours après l'injection.

Les variations du poids sont exprimées en pourcentage (%) par rapport au poids basal et calculé comme suit:

$$\text{Pourcentage de variation du poids (\%)} = \frac{(\text{Pt} - \text{P0}) \times 100}{\text{P0}}$$

P0: poids basale (temps 0 min).

Pt: poids au temps t.

III- Analyses statistiques:

Des études statistiques ont été réalisées pour la comparaison des résultats et l'évaluation de la précision et de l'exactitude d'analyse. [Schwartz D, 1992; Amotte M, 1971].

➤ La moyenne (m)

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_i x_i$$

➤ La variance (v)

$$V_x = \frac{1}{n} \sum_i (x_i - \bar{x})^2$$

➤ L'écart type (σ)

$$\sigma_x = \sqrt{V_x}$$

➤ Test de Student

Pour comparer les moyennes des deux échantillons indépendant, nous avons appliqué le test de Student «te» à un degré de liberté qui dépend de la taille de l'échantillon.

$$t_e = \frac{m_1 - m_2}{\sqrt{\sigma^2 \left[\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right]}}$$

La valeur de «*t*» donne le degré de signification «*p*» lu sur la table de Student. La différence entre deux moyennes est:

- ✓ Peu significative si $p < 0,05$ (*)
- ✓ Significative si $p < 0,01$ (**)
- ✓ Très significative si $p < 0,001$ (***)
- ✓ Hautement significative si $p < 0,0001$ (****)

Résultats et interprétation

I-Analyses phytochimiques:

1- Screening phytochimique:

Les tests phytochimiques réalisés sur les deux extraits préparés par décoction en éthanol à 80%, des graines de *Citrullus colocynthis* (l'un pendant 1h 30min et l'autre pendant 3 heures) révèlent la présence de plusieurs familles de composé (**tableau 08**).

Tableau 08: Résultats des tests phytochimiques des extraits éthanoliques préparés par décoction durant 1h 30min et 3heures.

Famille	Reaction et Réactif	Décoction pendant 1h 30min	Décoction pendant 3 heures
Alcaloïdes	Mayer	+ (précipité blanc)	+
	Wagner	++ (précipité brun)	++
Tanins	FeCl ₃ à 1%	+++ (bleu-noirâtre)	+++
Flavonoïdes	Mg ⁺⁺	-	-
Saponosides	Test de mousse	-	-
Coumarines	NH ₄ OH à 25%	-	-
Composés réducteurs	Liqueur de Fehling	+ (précipité rouge brique)	++
Stérols et triterpènes (glycosides)	Liebermann Burchardt	+ (marron)	+

+ : positif (trace); ++ : très positif; +++ : hautement positif; - : négatif.

Les résultats obtenus montrent que les graines de notre plante sont riches en alcaloïdes, tanins, glycosides et composés réducteurs. D'autre part, on note l'absence des flavonoïdes, saponosides et des coumarines.

2- préparation d'extrait éthanolique pour les tests biologiques:

Après séchage et évaporation de l'extrait éthanolique des graines de la coloquinte (du marc et des graines), nous avons obtenus un solide d'une couleur brune.

Tableau 09: Analyses phytochimiques des extrait éthanoliques des graines de la coloquinte.

	Extrait, aspect physique	Masse (mg)	Rendement (%)	Analyse par CCM		
				Eluant	Nombre de taches	Rf
Le marc	Solide d'une couleur brune	396	0.79	Chloroforme/ Méthanol (17/3)	12	0.1, 0.18, 0.22, 0.26, 0.31, 0.42, 0.48, 0.53, 0.58, 0.61, 0.65, 0.74
Les graines		542	1.084			

La préparation de l'extrait éthanolique à partir du marc issu de l'extrait chloroformique permet de récupérer 0.396g d'un solide d'une couleur brune, soit un rendement de 0.79%. Alors que la préparation de même extrait à partir de 50g des graines de la coloquinte broyées et dégraissées, nous a permis de récupérer 0.542g du même solide, avec un rendement de 1.084%.

L'analyse de l'extrait éthanolique des graines de *Citrullus colocynthis* par chromatographie sur couche mince, dans un système contenant (Chloroforme/Méthanol (17/3)) révèle la présence de 12 taches pour le marc et 9 pour les graines, dont la majorité ont presque les mêmes Rf.

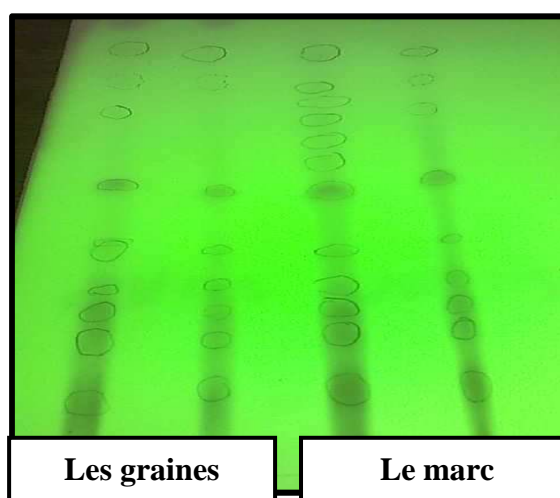


Figure 8: Séparation par Chromatographie sur couche mince de l'extrait éthanolique des graines de *Citrullus colocynthis*

A partir des résultats obtenus de balayage spectral en UV-visible par le spectrophotomètre "Analytik jene UV/visible", nous avons remarqué que les constituants de notre extrait éthanolique n'absorbent que dans l'UV et donnent des pics d'absorbance maximal (λ_{max}) à différentes longueurs d'ondes, entre 190nm et 340nm (12 pics) pour l'extrait obtenu du marc et entre 190 et 370nm (15pics) pour l'extrait obtenu des graines de la coloquinte, dont 9 pics sont en commun entre les deux extraits (**tableau 10**).

Tableau 10: Le spectre d'absorbance d'extrait éthanolique des graines de la coloquinte en UV

L'extrait éthanolique récupéré à partir:	λ_{max} (nm)
Du marc	190, 200, 210, 230, 340, 250, 260, 270, 280, 290, 320, 340.
Des graines	190, 200, 230, 240, 250, 270, 280, 290, 300, 320, 230, 340, 350, 360, 370

II- Analyses biologiques:

1-Evolution de la toxicité aigue : détermination des doses létales DL50 et

DL100:

Les résultats obtenus après administration de différentes doses (de 75 à 300mg/kg p.c), par voie intra-péritonéale, de l'extrait éthanolique des graines de la coloquinte (*Citrullus colocynthis*) chez des rats normaux glycémiques, sont les suivants:

1.1. Les symptômes de la toxicité observés le premier et le deuxième jour après l'injection:

Les tableaux 11 et 12 résument les symptômes et le taux de mortalité observé le premier et le deuxième jour après le traitement.

Tableau 11: les symptômes observés le premier et le deuxième jour chez les rats en fonction de la dose administrée.

Lots symptômes	RNT (NaCl 0.9 %)	RN75	RN100	RN200	RN300
- Contractions abdominales	-	+	+	+	+
- Tremblement de marche	-	+	+	++	++
-Réduction de l'activité	-	+	+	+	+

- Hyperthermie	-	-	+	+	+
- Diarrhée	-	-	-	-	(1)+
-Infection dans la zone injectée	-	-	-	-	-
-Gonflement au niveau du péritoine.	-	-	+	+	-
-Coma	-	-	-	-	+(1)

Juste après l'injection des différentes doses de notre extrait, nous avons observé pour l'ensemble des rats les symptômes suivants:

- ✓ Réduction de l'activité des animaux et tremblement de marche;
- ✓ Des contractions abdominales.
- ✓ Hyperthermie observées chez les rats des lots RN100, RN200 et RN 300.

Après 24 heures, les rats survivants ont retrouvé un comportement normal avec quelques symptômes.

1.2. Détermination des doses létale DL50 et DL100

Tableau 12: le taux de mortalité des rats en fonction de la dose administrée.

Lots	Dose (mg/kg)	Effectif	1 ^{er} jour	Après 24h	Totale
RN75	75	5	0	0	0
RN100	100	5	0	1	1
RN200	200	5	1	2	3
RN300	300	5	4	1	5

La dose médiane DL50 d'un extrait égale à la dose qui entraîne la mort de 50% de l'effectif des rats du lot et la dose létale DL100 présente la première dose qui entraîne la mort de 100% de l'effectif des rats du lot.

De ce tableau, nous avons enregistré une DL100 de 300mg/kg de notre extrait étudié et une DL 50 qui peut être entre 100 et 200mg/kg.

1.3. Détermination de la DL50 par la méthode de KABBER et BERHENS:

$$DL50 = DL100 - (\Sigma (a \times b)/n)$$

a = moyenne des morts entre deux doses successives ; **b** = différence entre deux doses successives ; **n** = moyenne des animaux utilisées

Donc; **DL50= 180mg/kg p.c**

D'après les résultats obtenus, nous constatons que l'extrait éthanolique des graines de la coloquinte (*Citrullus colocynthis*) possède un effet toxique clair (diarrhée, hyperthermie, contractions abdominales,...etc) à plusieurs niveaux de doses, et nous enregistrons ainsi que la dose létale médiane **DL₅₀** est de **180mg/kg p.c**. Tandis que, la dose létale **DL₁₀₀** est de **300mg/kg p.c**.

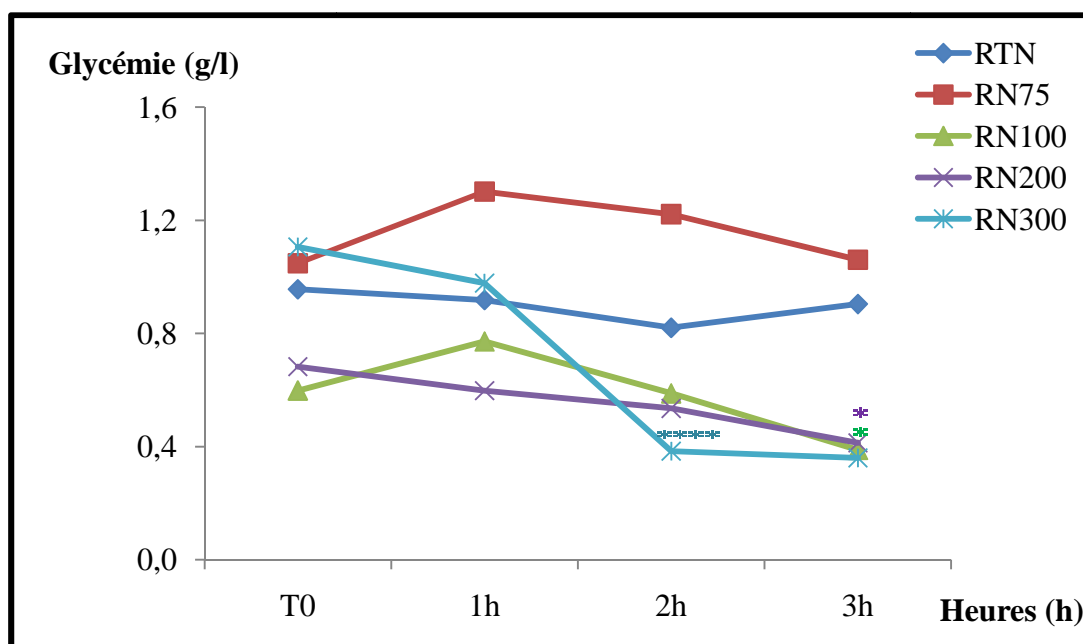
1.4. Le suivie des signes de toxicité durant les trois semaines après l'injection:

A partir de 2jours et durant toute la période du suivie (21jours), les rats survivants se trouvent à l'état normal, à l'exception d'une infection dans la zone d'injection et des gonflements au niveau du péritoine qui sont remarqué chez les rats qui survivent des lots RN100 et RN200.

2-Effet hypoglycémiant de l'extrait éthanolique chez des rats normaux glycémique:

2.1. Etude à court terme:

Le suivi de l'effet hypoglycémiant a été effectué à court terme durant les 3 premières heures (1, 2 et 3 heures), suivant l'injection intra-péritonéale des différentes doses d'extrait éthanolique des graines de *Citrullus colocynthis* chez les normaux glycémiques comparés aux rats témoins, les résultats sont représentés dans **la figure 09** et le **tableau n°13**.



*Signification par rapport à la glycémie basale au temps T0

Figure 09: Evolution de la glycémie à court terme chez les rats normaux glycémiques soumis à une injection intra-péritonéale de différentes doses d'extrait éthanolique des graines de la coloquinte par rapport aux rats témoins

Tableau 13: Variation de la glycémie durant 3 heures après l'injection intra-péritonéale des différentes doses d'extrait éthanolique des graines de la coloquinte

Lot	Doses injectées mg/kg p.c. Par voie I.P	Glycémie basale au temps (T ₀)(g/l)	Evolution de la glycémie ± σx variation de la glycémie (%)		
			1h	2h	3h
RNT	NaCl 0.9%	0.96±0.24	0.92±0.32 (-3.97%)	0.82±0.17 (-14.23%)	0.90±0.15 (-5.44%)
RN75	75	1.05±0.08	1.30±0.22 (+24.24%)	1.22±0.21 (+16.60%)	1.06±0.22 (+1.15%)
RN100	100	0.60±0.07	0.77±0.13 (+29.10%)	0.59±0.21 (-1.67%)	0.39±0.14* (-35.12%)
RN200	200	0.68±0.1	0.60±0.08 (-12.45%)	0.54±0.12 (-21.61%)	0.41±0.14* (-39.44%)
RN300	300	1.11±0.11	0.98±0.34 (-11.57%)	0.38±0.21**** (-65.28%)	Rats morts

*Signification par rapport à la glycémie basale au temps T0 ; i.p : intra-péritonéale

D'après les résultats obtenus, nous avons enregistré un effet hypoglycémiant (Glycémie au dessous de 0,45g/l) à partir de la dose de 100mg/kg p.c. Nous avons ainsi noté une diminution peu significative d'ordre de 35.12 % et 39.44%, 3 heures après l'injection de 100 et 200mg/kg p.c de l'extrait éthanolique respectivement, par rapport à la glycémie basale, et une diminution hautement significative, 2 heures après l'administration intra-péritonéale de 300mg/kg p.c. de notre extrait d'ordre de 65.28% (glycémie de 1.1 à 0.38g/l).

De même, nous n'avons pas noté des différences significatives de la glycémie par rapport à la glycémie basale au temps T₀ et aux rats témoins (RTN), chez les rats soumis à une injection intra-péritonéale de 75 mg/kg p.c d'extrait étudié durant les 3 heures.

2.2. Etude à moyen terme:

L'effet hypoglycémiant a été suivi à moyen terme durant trois semaines (2, 7, 14 et 21 jours), après l'injection intra-péritonéale du NaCl (0.9%) et de différentes doses de l'extrait éthanolique des graines des coloquintes administrés respectivement aux rats témoins et expérimentaux normaux glycémiques au début d'expérimentation, les résultats sont représentés dans **la figure 10** et **le tableau 14**.

Tableau 14: Variation de la glycémie durant 3 semaines après l'injection intra-péritonéale de l'extrait éthanolique des graines de la coloquinte

Lot	Doses injectées mg/kg p.c. par voie IP	Glycémie basale au temps T ₀ (T ₀)(g/l)	Evolution de la glycémie ± σx variation de la glycémie (%)			
			2jours	7jours	14jours	21jours
RNT	NaCl 0.9%	0.96±0.24	1.30±0.12* (+36.19%)	0.89±0.12 (-7.32%)	1.01±0.05 (+5.44%)	1.16±0.12 (+21.55%)
RN75	75	1.05±0.08	1.06±0.22 (+1.15%)	0.74±0.14**** (-29.77%)	0.90±0.13 (-14.50%)	0.80±0.03**** (-24.05%)
RN100	100	0.60±0.07	0.65±0.12 (+8.28%)	0.73±0.36 (+11.97%)	0.92±0.30 (+27.2%)	1.02±0.12**** (10.57%)

*Signification par rapport à la glycémie basale au temps T₀ ; i.p : intra-péritonéale

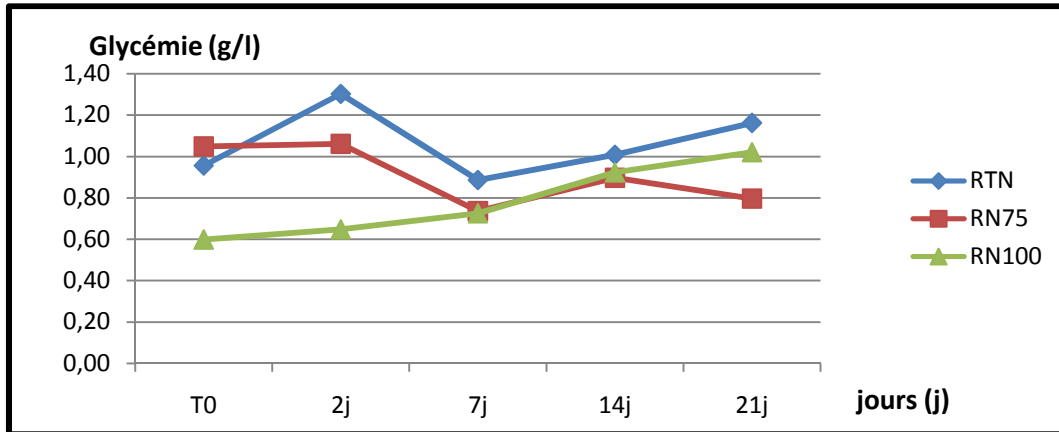


Figure 10: Evolution de la glycémie à moyen terme (21jours) chez les rats normaux glycémiques soumis à une injection intra-péritonéale de différentes doses d'extrait éthanolique des graines de *Citrullus colocynthis* par rapport aux rats témoins.

Durant 21 jours après l'unique injection intra-péritonéale des différentes doses d'extrait éthanolique des graines de la coloquinte, nous avons enregistré le maintien des valeurs normales de la glycémie chez les rats injectés par 75mg/kg d'extrait et le retour à des valeurs normales, tout le long de l'expérimentation, chez les rats injectés par 100mg/kg et 200mg/kg d'extrait étudié.

3-Evolution du poids corporel:

Les résultats de suivi du poids corporel des rats normaux glycémiques (témoins et expérimentaux) sont représentés dans la figure 11et et le tableau 15.

Tableau 15: Taux de croissance en (%) chez les rats soumis à une injection intra-péritonéale de 75et 100 mg/kg p.c d'extrait éthanolique des graines de la coloquinte

Lot	Doses injectées mg/kg p.c. par voie I.P	Poids corporel au temps (T ₀) (g)	Evolution du poids corporel (g) ± σ _x Taux de croissance (%)			
			2jours	7jours	14jours	21jours
RNT	NaCl 0.9%	238.12±17.59	243.52±17.23 (+2.27%)	252.88±23.78 (+6.20%)	274.08±21.57 (+15.10%)	277.2±21.45 (+16.41%)
RN75	75	183.6±26.06	173.2±26.28 (-5.66%)	182±29.60 (-0.87%)	213.4±26.60 (+16.23%)	228±19.80 (+24.18%)
RN100	100	173±9.3	151.5±10.28 (-12.43%)	140.25±6.70 (-18.93%)	146±9.56 (-15.61%)	143.25±15.90 (-17.20%)
RN200	200	185.6±14.79	154±1.41 (-17.03%)	153±1.41 (-17.56%)	181.5±6.36 (-2.21%)	190±7.07 (2.37%)

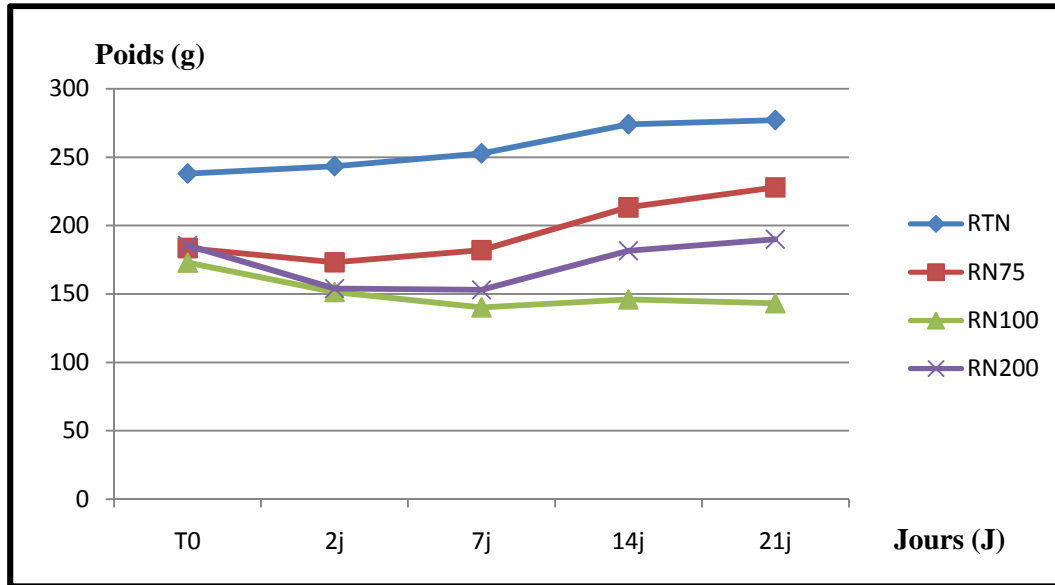


Figure 11: Evolution du poids corporel en (g) chez les rats (témoins et expérimentaux) soumis à une unique injection intra-péritonéale de différentes doses d'extrait éthanolique des graines de la coloquinte durant 21 jours.

Une diminution de croissance d'ordre de 18.93% (de 151g à 140g) et de 17.56% (de 185.6 à 153g) est clairement remarquée chez les rats soumis à une injection de 100 et 200mg/kg p.c respectivement, d'extrait éthanolique durant les 21 jours d'expérimentation. Ceci est dû probablement à l'effet toxique de cette dose.

Par contre, nous avons noté un retour de croissance régulière (dépassent les 24% au 21^{ème} jour) chez les rats soumis à une injection de 75 mg/kg p.c d'extrait étudié, après une chute du poids corporel dans le 2^{ème} et le 7^{ème} jour d'ordre de 5.66 et 0.86% respectivement.

De plus, les rats témoins soumis à une injection d'eau physiologique ont montré une croissance régulière tout le long de l'expérimentation.



Discussion

L'usage des plantes antidiabétiques est très répandu en Afrique, en Algérie, au Maroc et partout dans le monde, en raison de leur accessibilité, disponibilité et leur popularité:

Plus de 1200 plantes ont été inventoriées comme antidiabétiques dans le monde, mais seulement quelques-unes ont été évaluées scientifiquement [Ivorra et al., 1989; Li et al., 2004; Wang et Ng, 1999; Bailey et Day, 1989]. Ces plantes représentent 725 genres et 183 familles [Marles et Farnsworth, 1996].

Au Maroc, Ziyat et al., 1997; Merzouki et al., 2000; Jouad et al., 2001; Bnouham et al., 2002 et El Amrani et al., 2010 ont classé plus de 100 plantes antidiabétiques.

Bnouham et al., en 2006, ont recensé 176 espèces plantes intégrées dans 84 familles à pouvoir antidiabétique clair, étudiées et reportées dans la littérature entre 1990 et 2000.

Allali et al. en 2008, ont dénombré 56 plantes antidiabétiques utilisées par la population de l'Ouest d'Algérie. De même, Benmehdi en 2000, a enregistré dans son enquête ethnobotanique 80 plantes traditionnellement utilisées pour traiter le diabète dans la région de Tlemcen (Algérie).

Cette année (2012), Azzi et al ont cité 60 plantes médicinales antidiabétiques appartenant à 32 familles, recensées dans quatre Wilaya de l'Ouest et Sud-Ouest algérien.

Plusieurs études ethnopharmacologiques classent la coloquinte comme étant une plante traditionnelle utilisée pour le traitement de diabète [Benmehdi, 2000; Merzouki et al., 2000; Jouad et al., 2001; Lev et Amar, 2002 ; Said et al., 2002; Bnouham et al., 2002]. Tandis que dans notre recherche, nous nous sommes intéressés à la toxicité aigue et l'effet hypoglycémiant de l'extrait éthanolique de cette plante chez des rats Wistar normaux glycémiques.

Le screening phytochimique réalisé sur l'extrait éthanolique des graines de la coloquinte broyées et dégraissées, a révélé la présence des alcaloïdes, tanins, glycosides et composés réducteurs. De même nous avons noté l'absence des flavonoïdes, saponosides et des coumarines. Ces résultats sont en accord avec le dépistage phytochimique qualitatif de l'extrait éthanolique des graines de *Citrullus colocynthis* réalisé par Najafi et al en 2010, qui ont noté la présence des alcaloïdes et des glycosides. Mais aussi les flavonoïdes absents dans notre étude.

En 1974, Darwish et al., ont proposé que le pourcentage des graines en glycosides est de 0.18%. Ainsi, Djedid et Sahi, 2009 et Benlahcene en 2010, ont indiqué la présence des

flavonoïdes, tanins, saponosides et tèrepenoïdes, et l'absence des alcaloïdes, des anthraquinones et des sucres réducteurs dans l'extrait eau-méthanol des graines broyées et dégraissées de la coloquinte.

La préparation de l'extrait éthanolique nous a permis de récupérer 0.396g d'un solide de couleur brun à partir du marc, et 0.542g de même solide à partir des graines de la coloquinte broyées et dégraissées, avec un rendement de 0.79 et 1.084% respectivement. L'analyse chromatographique sur couche mince de cet extrait, dans un système contenant (Chloroforme/Méthanol (17/3)) révèle la présence de 12 taches pour le marc et 9 pour les graines.

Darwish-Sayed et al. en 1974., ont montré que l'analyse chromatographique sur couche mince de l'extrait éthanolique des graines de la coloquinte, récoltées dans la région de Marsa-Matrouh (Egypte), dans un mélange de solvant contenant (n-Butanol, acide acétique et eau (4/1/5)), révèle 8 composés (4 glycosides cucurbitacines et 4 formes aglycones des cucurbitacines).

Delazar et al. en 2006., ont isolé et identifié à partir des fruits trois flavones glycosides : isosaponarine, isovitexine et isoorientine 3'- O- méthyle éther; et deux glycosides cucurbitacine : 2-O-β-D-glucopyranosyl-cucurbitacine I et 2-O-β-D-glucopyranosyl-cucurbitacine L.

De même, l'analyse chromatographique réalisée par **Azzi en 2007**, révèle la présence de 6 constituants pour l'extrait éthanolique des graines de *Citrullus colocynthis*.

Les résultats de l'étude de la toxicité aigue et de la recherche de l'effet toxique de l'extrait éthanolique des graines de la coloquinte révèlent que les doses létales médiane et totale (DL50 et DL100) sont de 180 et 300mg/kg p.c respectivement, et ils montrent aussi un effet toxique clair (diarrhée, hyperthermie, contractions abdominales,...ect) de notre extrait à différentes doses.

Azzi en 2007, a montré que les doses létales médiane et totale de l'extrait éthanolique des graines de la coloquinte sont de 75 et 150mg/kg p.c respectivement.

En 2011, Bachiri a trouvé que la dose létale médiane de l'extrait des glycosides cucurbitacines des graines de la coloquinte injecté aux rats femelles est comprise entre 2000 et 2500mg/kg p.c (2000mg/kg<DL50<2500mg/kg).

Benlahcene en 2010, a révélé que la DL50 et la DL100 de l'extrait eau-méthanol des graines de la coloquinte administré par voie intra-péritonéale, sont de 450 et 500mg/kg respectivement. Alors qu'en **2011**, **Chekroun** a enregistré des valeurs de 1000 et 1500 mg/kg p.c correspondant respectivement à la DL50 et la DL100, pour le même extrait administré par voie orale.

D'après la classification des produits chimiques de **Frank en 1992**, l'extrait éthanolique des glycosides cucurbitacines des graines de la coloquinte (*Citrullus coloquinte*) est classé dans la catégorie des produits très toxiques.

De même **Dehghani et Panjehshahin en 2006**, ont démontré que l'administration intra-péritonéale de l'extrait alcoolique des graines de la coloquinte, peut provoquer des effets toxiques sur les cellules du foie, qui peuvent induire la nécrose de l'hépatocyte et la fibrose de foie.

Au regard des résultats de l'évolution de la glycémie, nous avons enregistré une chute de la glycémie à court terme de l'ordre de 35.12, 39.44 et 65.28% dans les trois heures après l'injection intra-péritonéale d'extrait éthanolique des graines de coloquinte chez des rats normaux glycémiques à différentes doses : 100, 200 et 300mg/kg p.c respectivement. Cet effet hypoglycémiant est corrigé à moyen terme (durant 21jours) pour les rats survivants.

En 2007, **Azzi** a observé une diminution de la glycémie après 240 minutes de l'ordre de 19.6% par rapport à la glycémie basale pour des rats normaux traités par 20mg/kg l'extrait éthanolique des glycosides cucurbitacines des graines de la coloquinte.

Abdel-Hassan et al. (2000), ont montré que l'administration par voie orale de 50mg/kg de l'extrait des glycosides de l'épicarpe de *Citrullus colocynthis* provoque une diminution significative de la glycémie 2h et 3h après et très significative après 6h chez des lapins normaux.

D'après Akhtar et Iqbal en 1991, l'administration par voie orale de 2, 3, et 4 g/kg de l'extrait eau-méthanol d'*Achyranthes aspera L* a produit un effet hypoglycémique significatif chez les lapins normaux glycémiques et les lapins rendus diabétique par l'alloxane.

Chattopadhyay et al en 1991, ont montré que l'administration par voie orale de la fraction aqueuse et alcoolique de l'extrait des feuilles de *Vinca rosea L.* et *Catharanthus roseus* respectivement, mène à un abaissement marqué de la glycémie chez les rats normaux et les rats rendus diabétiques par la streptozotocine.

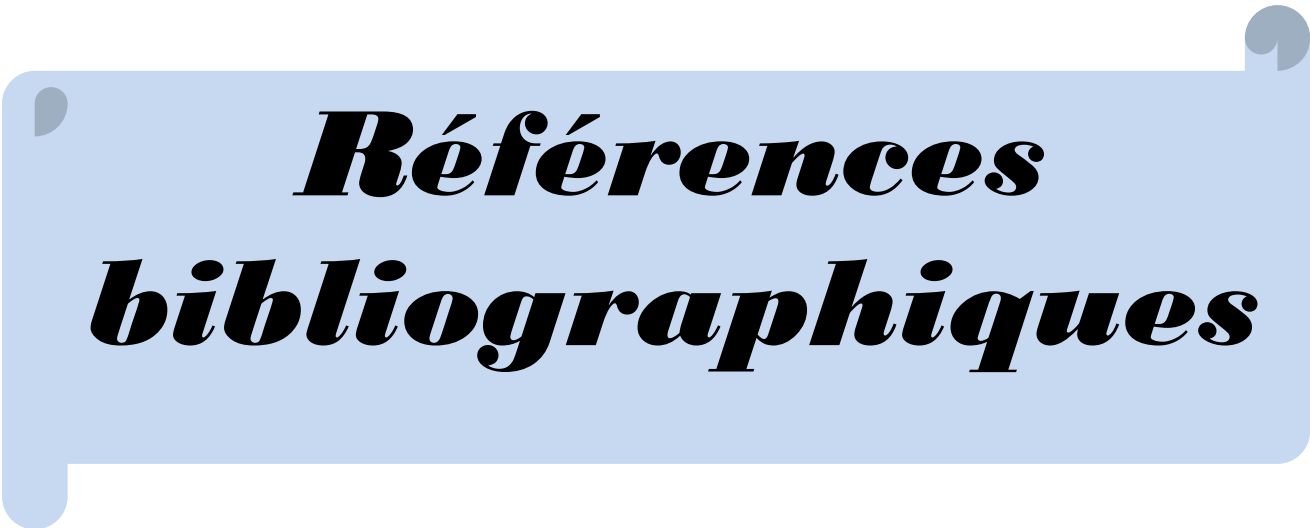


Conclusion

A propos des résultats obtenus, nous constatons que les doses de 100, 200 et 300 mg/kg p.c de l'extrait éthanolique des graines broyées et dégraissées de *Citrullus colocynthis* administrées par voie intra-péritonéale chez des rats normaux glycémiques, présentent un effet toxique clair. Elles provoquent un effet hypoglycémiant à partir de 100mg/kgp.c et présentent une DL50 à 180mg/kg p.c et une DL100 à 300mg/kg p.c.

En perspective, notre travail nécessite d'autres études complémentaires tels que:

- ✓ Identifier, caractériser, et séparer les différents constituants de l'extrait éthanolique par d'autres méthodes: Chromatographie sur colonne, HPLC, CPG,...;
- ✓ Dosage des paramètres plasmatiques (Triglycéridémie, cholestérolémie, hémoglobine glycosylé, transaminases, urée, créatinine, ...) et urinaire (glycosurie, protéinurie, cétonurie,...);
- ✓ Faire des coupes histologiques au niveau du foie, des reins et du pancréas;
- ✓ Etude de l'effet toxique chronique de cet extrait;
- ✓ Elargir le nombre des animaux expérimentaux.



***Références
bibliographiques***

1. **Abdel-Hassan I, Abdel-Barry J. A et Mohammeda S. T; 2000.** The hypoglycaemic and antihyperglycaemic effect of *Citrullus colocynthis* fruit aqueous extract in normal and alloxan diabetic rabbits. *Journal of Ethnopharmacology*; 71: 325-330.
2. **Abraham Z, Bhakuri D. S, Garg H. S, Mehrolra B. N, Patnaik G. K; 1986.** Screening of Indian plants for biological activity. Part XII. *Indian J. Exp. Biol.* 24: 48–68.
3. **Adam S. E. I, Al-Yahya M. A, Al-Farhan A. H; 2001.** Combined toxicity of *Cassia senna* and *Citrillus colocynthis* in rats. *Vet. Hum. Toxicol.* 43 (2): 70-72.
4. **Afifi M, Darwish S, Balba S; 1973.** Nitrogenous bases of different organ of *Citrullus colocynthis*. *Planta media.*24 (3):260-265.
5. **Akhtar M.S et Iqbal J, 1991.** Evaluation of the hypoglycaemic effect of *Achyranthes aspera* in normal and alloxan-diabetic rabbits. *J Ethnopharmacol*; 1: 49-57.
6. **Alain Damien; 2002.** Guide du traitement des déchets.3 édition. Dunod. Paris
7. **Alberti K. G et Zimmet P. Z (for the WHO Consultation); 1998.** Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. *Diabetic Medicine*; 15: 539-553.
8. **Al-Ghaithi F, El-Ridi M. R, Adeghate E et Amiri M. H; 2004.** Biochemical effects of *Citrullus colocynthis* in normal and diabetic rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*; xxx: 1-7.
9. **Allali H, Benmehdi H, Dib M. A, Tabti B, Ghalem S et Benabadji N; 2008.** Phytotherapy of Diabetes in West Algeria. *Asian journal of chemistry*; 20 (04): 2701-2710.
10. **Al-Yahya M. A, Al-Farhan A. H et Adam S. E. I; 2000.** Preliminary toxicity study on the individual and combined effects of *citrullus colocynthis* and *Nerium oleander* in rats. *Fitoterapia*; 71: 385-391.
11. **Amotte M; 1971.** Initiation aux méthodes statistiques en biologie 2^{eme} edit. Paris; Masson et Cie.
12. **Arbouche Lezoul. Z; 2007.** Les effets du traitement substitutif post ménopausique chez la diabétique de type 2, sur le métabolisme des lipoprotéines et le métabolisme glucidique. Mémoire Docteur en Sciences médicales. Faculté Médecine. Université d'Alger.
13. **Aubert. B; 2008.** Les traitements actuels du diabète. Les anti-diabétiques oraux. Service d'Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition.

- 14. Azzi R et Boumellah O; 2002.** Contribution à l'étude des effets antidiabétiques des saponosides et des glucosides extraits de la coloquinte (*Citrullus colocynthis*) sur des rats Wistar rendus diabétique par la Streptozotocine et la recherche de ses effets antifongiques sur *Fusarium oxysporum*. Mémoire DES en Biochimie. Département de Biologie, Faculté des sciences, Université de Tlemcen.
- 15. Azzi R; 2007.** Contribution à la recherche des effets antidiabétiques des alcaloïdes et glycosides cucurbitacines extraits des graines de coloquinte (*Citrullus colocynthis*) chez le rat rendu diabétique par la Streptozotocine. Mémoire de Magister en Biochimie. Département de Biologie, Faculté des sciences, Université de Tlemcen.
- 16. Azzi R, Djaziri R, Lahfa F, Sekkal F.Z, Benmehdi H, Belkacem N., 2012.** Ethnopharmacological survey of medicinal plants used in the traditional treatment of diabetes mellitus in the North Western and South Western Algeria. Journal of Medicinal Plants Research Vol. 6(10), pp. 2041-2050.
- 17. Bachiri H.S, 2011.** Etude de la toxicité aigue d'extrait des glycosides des graines de la coloquinte (*Citrullus colocynthis*). Mémoire de master en Biochimie Appliquée. Université de Tlemcen.
- 18. Bailey C J, Day C; 1989.** Traditional plant medicines as treatments for diabetes. Diabetes Care, 12: 553-564.
- 19. Barceló A; 1996.** Série de monographie sur les maladies liées au vieillissement : diabète sucré non insulino-dépendant (DNID). vol. 17 N°1.
- 20. Barnett A H, Eff C, Leslie R D et Gpyke D A; 1981.** Diabetes in identical twins. A study of 200. Paris. Diabetologia; 20: 87-93.
- 21. Barth A, Müller D et Dürrling K; 2002.** *In vitro* investigation of a standardized dried extract of *Citrullus colocynthis* on liver toxicity in adult rats. Exp Toxic Pathol; 54: 223-230.
- 22. Bellakhdar J, Claisse R, Fleurentin J, Younos C; 1991.** Repertory of standard herbal drugs in the Moroccan pharmacopoeia. J Ethnopharmacol. 35: 123-143.
- 23. Bellakhdar J; 1997.** La pharmacopée marocaine traditionnelle: Médecine arabe ancienne et savoirs populaires. Ibis Press. France.
- 24. Benariba N ; 2003.** Contribution a l'étude antidiabétique des extraits de graine de la coloquinte (*Citrullus colocynthis*) chez le rat Wistar rendu diabétique par la Streptozotocine. Mémoire de Magistère en Biologie Moléculaire et Cellulaire. Département de biologie, Faculté des sciences, Université de Tlemcen.

- 25. Benlahcene Y, 2010.** Contribution à l'étude de l'effet de l'extrait eau-méthanol des grains de *Citrullus colocynthis* sur l'hyperglycémie des rats males Wistar rendus diabétiques par la streptozotocine. Mémoire de master en biologie moléculaire et cellulaire. Université de Tlemcen.
- 26. Benmehdi. H; 2000.** valorisation de certaines plantes médicinales à activité hypoglycémiantes comme la coloquinte. Mémoire de magistère en chimie organique appliquée. Département de chimie faculté des sciences Université Tlemcen.
- 27. Bhattacharya. A. N; 1990.** *Citrillus colocynthis* seeds meal as protein supplement for najdi sheep in Northern Saudi Arabia. *Animal Feed Science and Technology.* 29:57-62.
- 28. Bismuth. C, Baud. F, Conse. F, Fréjaville. P.P, Garnier. R; 1987.** Toxicologie clinique. Flammarion Médecine Sciences, Paris, 956p.
- 29. Bnouham M, Mekhfi H, Legssyer A et Ziyat A; 2002.** Ethnopharmacology Forum Medicinal plants used in the treatment of diabetes in Morocco. *Int J Diabetes & Metabolism ;* 10: 33-50.
- 30. Bnouham M, Ziyat A, Mekhfi H, Tahri A et Legssyer A; 2006.** Medicinal plants with potential antidiabetic activity - A review of ten years of herbal medicine research (1990-2000). *Int J Diabetes & Metabolism;* 14: 1-25.
- 31. Bonvalot N, 2002.** Méthode d'élaboration : 14.
- 32. Bruneton J; 1993.** Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. Paris Ed. Technique et Documentation Lavoisier. 915p.
- 33. Bruneton J; 1996.** Plantes toxiques- Végétaux dangereux pour l'homme et les animaux. Paris, Ed. Technique et Documentation Lavoisier. p 529.
- 34. Buyschaert M et Hermans M. P; 1998.** Critères révisés et nouvelle classification du diabète sucré. *Louvin MED;* 117: 1-6.
- 35. Calleja suarez. J. M; 1990.** Les méthodes pharmacologiques d'évaluation des propriétés antidiabétiques de substances naturelles. Actes du 1^{er} colloque Européen d'Ethnopharmacologie. 22-25 mars.
- 36. Capet F, Debaille R, Tafforeau J et Van Oyen H; 1999.** Situation Actuelle et Eléments pour le Développement d'une Politique de Santé : diabète épidémiologie. *CROSP;* 19: 1-12; 27-28.
- 37. Charbonnel B et Cariou B; 1997.** Diabète non insulino-dépendant : indications thérapeutiques. *Médecine thérapeutique;* 3. hs: 103-11.
- 38. Charnot A; 1945.** La toxicologie au Maroc. Mémoire de la Soc. Sci. Nat. Du Maroc, Rabat, n° XLVII. p 826.

- 39. Chattopadhyay R.R, Sarkar S.K, Ganguly S, Banerjee R.N, Basu T.K. 1991.** Hypoglycaemic and antihyperglucaemic effect of leaves of *Vinca rosea* Linn. *Indian J Pharmacol*; 35: 145-151.
- 40. Chekroun C, 2011.** Contribution à l'étude de l'effet antihyperglycémiant de l'administration orale de l'extrait eau-méthanol des graines entières de *Citrullus colocynthis* chez les rats Wistar rendus diabétiques par la streptozotocine. Mémoire de master en Biochimie Appliquée. Université de Tlemcen.
- 41. CSST (Commission de la santé et de la sécurité du travail du Québec); 2004.** Notions de toxicologie. Bibliothèque nationale du Québec ; 2ème édition, ISBN.
- 42. Darwish-Sayed M, Balbaa S. I et Afifi M. S. A; 1974.** The glycosidal content of the different organs of *Citrullus colocynthis*. *Planta Medica*; 26: 293-298.
- 43. Debuigne G; 1982.** Dictionnaire des plantes qui guérissent. Paris: Larousse.
- 44. Dehghani F et Panjehshahin M. R, 2006.** The toxic effect of alcoholic extract of *Citrullus colocynthis* on rat liver. *Iranian Journal of Pharmacology et Therapeutics*; 5: 117-119.
- 45. Delazar A, Gibbons S, Kosari A.R, Nazemiyeh H, Modarressi M, Nahar L et Satyajit D., 2006.** Flavone C-Glycosides and cucurbitacin Glycosides from *Citrullus colocynthis*. *DARU*; 14 (3): 109-114.
- 46. Djedid R et Sahi R, 2009.** Contribution à l'étude de l'activité antioxydante des extraits des graines de *Citrullus colocynthis*. D.E.S enbiologie moléculaire et cellulaire. Université de Tlemcen.
- 47. Drouin P, Blicke J.F, Charbonnel B, Eschwege E, Guillausseau P.J, Plouin P.F, Daninos J.M, Balarac N, Sauvanet J.P; 1999.** diagnostic et classification du diabète sucre les nouveaux critères. *Diabetes & Metabolism (Paris)*. 25: 72- 83.
- 48. Duke J. A; 1978.** The quest for tolerant germplasm. In: ASA Special Symposium 32, Crop tolerance to suboptimal land conditions. Am. Soc. Agron. Madison, WI: 1-61.
- 49. Duke J. A; 1983.** *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad. Handbook of Energy Crops.
- 50. Duke S; 2002.** Phytochemical and ethnobotanical databases.USDA-ARS-NGRL. Beltsville Agricultural Research Center.EDT.
- 51. Duron F; 2001.** Traitement du diabète en dehors des comas. Faculté de médecine Saint-Antoine. Polycopie d'endocrinologie.

- 52. Eddouks M, Ouahidi M. L, Farid A, Moufid A, Khalidi A, Lemhadri A; 2007.** L'utilisation des plantes médicinales dans le traitement du diabète au Maroc. *Phytothérapie*. 5: 194-203.
- 53. El Alouani A; 1986.** *Ferula communis* L. contribution à l'étude toxicologique expérimentale chez le mouton. Thèse de Doctorat vétérinaire, I.N.A.V. Hassan II. Rabat, Maroc.
- 54. El Amrani F, Rhallab A, Alaoui T, El Badaoui K, Chakir S; 2010.** Etude ethnopharmacologique de quelques plantes utilisées dans le traitement du diabète dans la région de Meknès-Tafilalet (Maroc). *Phytothérapie*. 3: 1-1.
- 55. Elawad Alawia A, Abdel Bari E. M, Mehmoud O. M, Adam S. E. I; 1984.** The effect of *Colocynthis* on sheep. *Vet. Hum. Toxicol.* 26 (6): 481-485.
- 56. El Magoli S. B, Morad M. M, El Fara A.A; 1979.** Evaluation of some Egyptian melon seeds oils. *Feet Seifen Anstrichmittel*. 81 (5):201.
- 57. Feinbrun-Dothan N; 1978.** Flora Palaestina. Part III. The Israeli Academy of Sciences and Humanities, Jerusalem.
- 58. Feskens E.J.M, Bowles C.H. et Kromhout D; 1991.** Carbohydrate intake and body mass index in relation to the risk of glucose tolerance in an elderly population. *Am. J. Clin. Nutr.*, 54, 136–140.
- 59. FID; 2011.** Fédération Internationale du Diabète; Journée Mondiale du Diabète. 5th Edition.
- 60. Flesch F; 2005.** Intoxications d'origine végétale Plant poisoning F. Flesch (Praticien hospitalier) *Centre antipoison, hôpitaux universitaires de Strasbourg*.
- 61. Fontbonne A et Simon D; 2004.** Epidémiologie du diabète .In diabète de type 2, coordonné par Grimaldi A. EMC référence, Elsevier, Paris :23-44.
- 62. Fournier P; 2001.** Les quatre flores de France. Lachevalier. Paris. Vol II.2.
- 63. Frank C.L.U, 1992.** Toxicologie, Données générales procédures d'évaluation, organes cibles, évaluation du risque. Paris pp 73- 202.
- 64. Fumeron F; 2005.** De l'obésité au diabète de type2 : épidémiologie et physiopathologie. *Cholé-doc* ; N°88.
- 65. Gallagher A.M, Flatt P.R, Duffy G, Abdel-Wahab Y.H.A; 2003.** The effects of traditional antidiabetic plants on *in vitro* glucose diffusion. *Nutr. Res.* 23: 413–424.
- 66. Garnier G, Bezanger-Beauquesnes L, Debraux G; 1961.** Ressources Médicinales de la Flore Française. Vigots Frères Paris. 962-964.

- 67. Golay A ; 1994.** Étiologie du diabète de type 2. 2^{ème} édition Maloine chap II: 105-108.
- 68. Gourdy P, Ruidavets J. B, Ferriere J, Ducimetière P, Amouyel P. H, Arveiler D, Cottel D, Lamany N, Bingham H et Hanaire-BROUTIN; 2001.** Prevalence of type 2 diabetes and impaired fasting glucose in the middle-aged population of the three regions the monica study 1995-7. *Diabetes Metab (Paris)*; 27 :347-358.
- 69. Grimaldi A ; 1999.** Diabétologie. Questions d'internat. CHU-PS : 15-23 ; 99-129.
- 70. Grimaldi A; 2004.** Diabétologie. Question d'internet. CHU-PS/15-23. 99- 129.
- 71. Guillausseau P. J, Tielmans D, Virally-Monod M, Assayag M; 1997.** Diabetes: from phenotypes to genotypes. *Diabetes Metab* ; 23 : 14-21.
- 72. Haffner S. M; 1998.** Epidemiology of type 2 diabetes: risk factors. *Diabetes Care*; 21 (suppl 3): C3- C6.
- 73. Halimi S et Benhamou P. Y; 1997.** Critères diagnostiques du diabète non insulino-dépendant et dépistage dans la population générale, diagnostic et traitement. In médecine thérapeutiques ; vol.3hs.
- 74. Halimi S; 2003.** Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID). *Corpus Médical – Faculté de Médecine de Grenoble. Alpes Med* ; 223b : 1-12.
- 75. Harborne J.B, 1973.** Methods of plant analysis. In: *Phytochemical methods*. Chapman and Mall, London.
- 76. Hassanane M. S, El Fiky. S, Abd El Baset S. A et al; 2001.** A genotoxic study of the *citrillus colocynthis* extract. *Bulletin Nat Res Cen (Egypt)*. 26: 223-235.
- 77. Hermans M. P; 1998.** Diabète de type 2 et adaptation thérapeutique. *Louvain Med*. 118: 2-8.
- 78. Hermans M. P et Buysschaert M; 2005.** Une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux : les Glitazones. *Louvain Médical* ; 124 : 89-95.
- 79. Hurt J. M; 2003.** Plantes médicinales et diabète. *Terraherba*
- 80. Ivorra M.D, Paya M, Villar A; 1989.** A review of natural products and plants as potential antidiabetic drugs. *J Ethnopharmacol*. 27: 243-75.
- 81. Jennings P.E; 1997.** Oral antihyperglycaemia. Considerations in older patients with non-insulindependent diabetes mellitus. *Drugs and aging*. 10: 323-331.

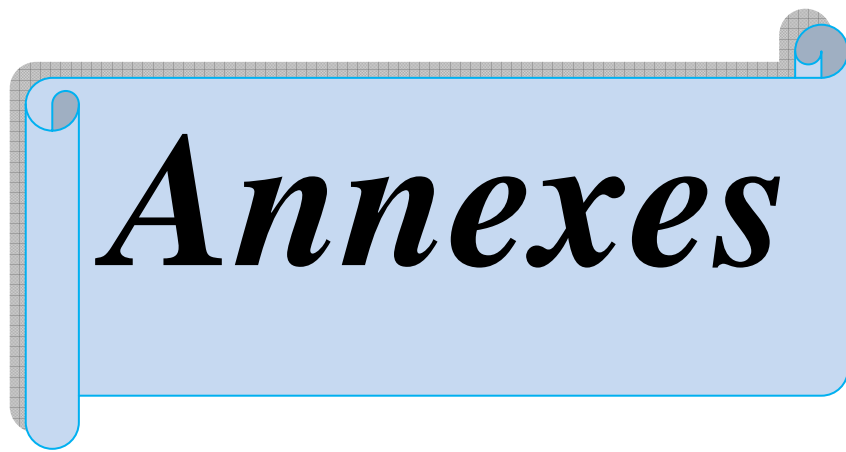
- 82. John U et Cincinnati O; 1898.** *Citrullus colocynthis*. Reprinted from the Western druggist. Chicago.
- 83. Jouad H, Haloui M, Rhiouni H, El Hilaly J et Eddouks M ; 2001.** Ethnobotanical survey of medicinal used for the treatment of diabetes, cardiac and renal diseases in the North center region of Morocco (Fez- boulemane). *Journal of Ethnopharmacology*; 77: 175-182.
- 84. Kar A, Choudhary B.K, Bandyopadhyay N.G; 2003.** Comparative evaluation of hypoglycemic activity of some Indian medicinal plants in alloxan diabetic rats. *J. Ethnopharmacol.* 84: 105–108.
- 85. Kim Y.M, Wang M. H, Rhee H. I; 2004.** A novel α -glucosidase inhibitor from pine bark. *Carbohydr. Res.* 339: 715–717.
- 86. Kumari K, Mathew B.C, Augusti K. T; 1995.** Antidiabetic and hypolipidemic effects of *S*-methyl cysteine sulfoxide isolated from *Allium cepa* Linn. *Indian J. Biochemistry Biophys.* 32: 49–54.
- 87. Lahsissene H et Kahouadji A ; 2010.** Analyse ethnobotanique des plantes médicinales et aromatiques de la flore marocaine: cas de la région de Zaër. *Phytothérapie* 8(4): 202-209.
- 88. Laigneau Jaques ; 2000.** Mort annoncée du pire des tests.
- 89. La roche L. H; 2001.** Toxicologie générale : 25.
- 90. Lavis V. R, Picolos M. K and Willerson J.T; 2008.** Endocrino disorders and the heart. *ISC* 2295- 2315.
- 91. Lev E et Amar Z; 2002.** Ethnopharmacology survey of traditional drugs sold in the Kingdom of Jordan. *Journal of Ethnopharmacology*; 82: 131-145.
- 92. Li W. L, Zheng H. C, Bukuru J, De Kimpe N; 2004.** Natural medicines used in the traditional Chinese medical system for therapy of diabetes mellitus. *J Ethnopharmacol.* 92: 1-21.
- 93. Maatooq G. T, El-Sharkawy S. H, Afifi M. S et Rosazza P. N; 1997.** C-p-Hydroxybenzoylglyco-flavones from *Citrullus colocynthis*. *Phytochemistry* ; 44 (1) : 187-190.
- 94. Marles R. J, Norman R. F; 1994.** Plants as sources of antidiabetic agents. In "Economic and Medicinal Plant Research, vol. 6," H. Wagner and N.R. Farnsworth, eds., Academic Press, London. Chapter 4.
- 95. Marles R. J et Farnsworth N; 1996.** antidiabetic plants and their active constituent. *Prot. J Bot Med*; 1 (3): 85-135.

- 96. Merad Chiali R; 1973.** Plantes thérapeutiques: traditions, pratiques officinales, science et thérapeutique. Tec. Doc.
- 97. Merzouki A, Ed-derfoufi F, Molero Mesa J; 2000.** Contribution to the knowledge of Rifian traditional medicine. II: Folk medicine in Ksar Lakbir district (NW Morocco). *Fitoterapia*. 71: 278-307.
- 98. Merzouki A, Ed-derfourri F, Morelo-Mesa J; 2003.** Contribution to the knowledge of Rifian traditional medicine. III: Phytotherapy of diabetes in Chefchaouen province (North of Morocco). *Ars Pharmaceutica*. 44(1): 59-67.
- 99. Montgomery C.A; 1990.** Oncological and toxicological research: Alleviation and control of pain and distress in laboratory animal's.
- 100. Naylor C. D, Sermer M, Chen E et coll., 1997.** Selective screening for gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med*; 337: 1591-96.
- 101. Najafi S, Sanadogol N, Sadeghi Nejad B, Ashofteh Beiragi M, Sanadgol E., 2010.** Phytochemical screening and antibacterial activity of *Citrullus colocynthis* (Linn) Schard against *Staphylococcus aureus*. *Journal of Medicinal plants Research*; 4(22): 2321-2325.
- 102. Natiq A.R.H, Donald A.W et Naiha J.Y., 1989.** Cucurbitacines glycosides from *Citrullus colocynthis*, *phytochemistry*: 28(4)-1268-1271.
- 103. NDDG. National Diabetes Data Group; 1979.** Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*; 28: 1039–57.
- 104. Niyah Njike G, Watcho P, Nguenefack T. B, Kamanyi A; 2005.** Hypoglycaemic activity of the leaves of *Bersama engleriana* in rats. *AfrJ Trad. 2(3): 215-221*.
- 105. Nmila R, Gross R, Rachid H, Roye M, Manteghetti M, Petit P, Tijane M, Ribes G et Sauvaire Y; 2000.** insolinotropic Effect of *Citrullus colocynthis* fruit extracts. *Planta Medica*; 66: 418-423.
- 106. OMS (Organisation Mondiale de la Santé); 2000.** Principes méthodologiques généraux pour la recherche et l'évaluation relatives à la médecine traditionnelle; 1 : 1-79.
- 107. OMS (Organisation Mondiale de la Santé) ; 2002.** Diabète sucré. Aide mémoire ; N°138.
- 108. Onal S, Timur S, Okutuca B, Zihnioglu F; 2005.** Inhibition of α -glucosidase by aqueous extracts of some potent antidiabetic medicinal herbs. *Prep. Biochem. Biotechnol*. 35: 29–36.

- 109. Osadebe P.O, Okide G.B, Akabogu I.C; 2004.** Study on anti-diabetic activities of crude methanolic extracts of *Loranthus microrathus* (Linn.) sourced from five different host plants. *J. Ethnopharmacol.* 95: 133–138.
- 110. Ott J.J, Italiano C, Flesch F, Tracqui A, Naibi A, Haegy J.M. 2003.** Convulsions inaugurales: évoquer l'intoxication par la Badiane du Japon. *Concours Med*; 127:2157-60.
- 111. Paris M, Moyse H; 1976-1981.** Matière médicale, 3 tomes, Paris, Ed. Masson. 420, 518 et 509.
- 112. Patrick N SAS ; 2003.** Intoxications par les végétaux : plantes baies. Éditions Scientifiques et Médicales.
- 113. Perlemuter L, Collin De L'Hortet G;2003.** diabète et maladies métaboliques. Ed.Masso; 4^{ème} édition.
- 114. Raccah D; 2004.** Epidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. EMC-Endocrinologie. Elsevier SAS ; 1: 29-42.
- 115. Rhalem N, Khattabi A, Soulaymani A, Ouammi L, Soulaymani-Bencheich R; 2008.** Centre Anti Poison et de pharmacovigilance du Maroc, Faculté des sciences de Kénitra, Université Ibn Tofail, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.
- 116. Roth Von. L, Dauderer M, Kormann K; 1984.** Giftpflanzen pflanzengifte. Vorkommen, Wirkung, Therapie. Ecomed Verlagsges. mbH Landsberg/München.
- 117. Ruckebusch Yves; 1981.** Physiologie, pharmacologie, thérapeutique animales. 2e Edit.
- 118. Maloine S. A.** Paris.
- 119. Said O, Khalil K, Fulder S et Azaizeh H; 2002.** Ethnopharmacology survey of medicinal herbs in Israel, the Golan height and the West Bank region. *Journal of Ethnopharmacology*; 83: 251-265.
- 120. Schafferman D, Beharav A, Shabelsky E, Yaniv Z; 1998.** Evaluation of *Citrillus colocynthis*, a desert plant native in Israel, as a potential source of edible oil. *Journal of Arid Environments.* 40:431-439.
- 121. Schwartz D; 1992.** Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes. 3^{ème} edit. Paris; Flammarion médecine-Sciences.
- 122. Sekkal F, Boudiba A; 1998.** Les dossiers du praticien. Revue médico-pharmaceutique. 4: 20-46.

- 123. Seger C. H, Strum S, Mair M. E, Ellmerer E. P et Stuppner H; 2005.** ¹H and ¹³CNMR signal assignment of cucurbitacin derivatives from *Citrullus colocynthis* (L) Scharder and *Ecballium elaterium* L. (cucurbitaceae). *Magn. Reson. Chem.* 43:489-491.
- 124. Shirwaikar A, Rajendran K, Dinesh Kumar C, Bodla R; 2004.** Antidiabetic activity of aqueous leaf extracts of *Annona squamosa* in streptozotocin-nicotinamide type 2 diabetic rats. *J. Ethnopharmacol.* 91: 171–175.
- 125. Shubik P, Sicé J; 1956.** Chemical carcinogenesis as a chronic toxicity test. *Cancer Res.*, 16, 728.
- 126. Soumyanath Amala; 2006.** Traditional Medicines for Modern Times: Antidiabetic Plants. CRC Press Taylor & Francis Group. 6: 21-30.
- 127. Stratton I. M, Adler A.I, Neil A. W; 2000.** -Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 321: 405-412.
- 128. Tahraoui A, El-Hilally J, Israili Z.H, Lyoussi B; 2007.** Ethnopharmacological survey of plants used in the traditional treatment of hypertension and diabetes in South-eastern Morocco. *Journal of Ethnopharmacology* 110, 105–117.
- 129. The expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus; 1997.** Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* ; 20: 1183-1197.
- 130. Tournaire J; 1994.** Endocrinologie. Diabète Nutrition pour le praticien. Ed. Masson SIMEP; 1^{ère} Ed.: 317-319.
- 131. Trease G.E et Evans W.C, 1989.** Pharmacognosy 2nd Edn. Braille Tiridel and Macmillan Publishers.
- 132. Truhaut R; 1956.** Les risques d'action cancérigènes des substances étrangères ajoutées en vue d'améliorer les qualités organoleptiques des aliments. *Ann. Falsif. (Paris).* 49, 107, 136.
- 133. UKPDS (United kingdom prospective diabetes study) 24; 1998.** A6-year, randomizer, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin and metformine therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. *American college of physicians:* 165-175.
- 134. Velho G et Froguel P. H; 1997.** génétique du diabète de type 2. *Médecine thérapeutique;* vol 3, hs.

- 135. Wajih N, Sawaya Nuhad J. D, Jehanghir K. K; 1986.** *Citrillus colocynthis* seeds as a potential source of proteins for food and feed. J. Agric. Food. Chem. 34:285-288.
- 136. Wang H. X, Ng T. B; 1999.** Natural products with hypoglycemic, hypotensive, hypocholesterolemic, antiatherosclerotic and antithrombotic activities. Life Sci. 65: 2663-77.
- 137. Weaber G ; 2000.** Diabétologie expérimentale. Revue médicale de la Suisse Romande; 120 : 907- 913.
- 138. Whiting David R, Leonor Guariguatam, Clara Weil, Jonathan Shaw; 2011.** Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. Diabetes research and clinical practice 9 4: 311– 321.
- 139. Yaniv Z, ellashabelsky et Schafferman D;1999.** Colocynth : Potential arid land oil seed from an ancient cucurbit. Dans: J. Janick (Ed). Perspectives on new crops and new use. ASHS press; Alexandria V A. **Wajih. N, Sawaya, Nuhad. J. D, Jehanghir. K. K., 1986.** *Citrillus colocynthis* seeds as a potential source of proteins for food and feed. J. Agric. Food. Chem. 34: 285-288.
- 140. Zaoui Salah, Christian Biémont, Kaoual Meguenni; 2007.** Approche épidémiologique du diabète en milieux urbain et rural dans la région de Tlemcen (Ouest algérien).17 (1): 10- 1684.
- 141. Ziyat A, Legssyer A, Mekhfi H, Dassouli, Serhrouchni M et Benjelloun W ; 1997.** Phytotherapy of hypertension and diabetes in oriental Morocco. Journal of Ethnopharmacology; 58: 45-54.



Annexes

I. Tableaux des résultats de l'effet hypoglycémiant de l'extrait éthanolique des glycosides des graines de la coloquinte à court terme:

Tableau 1: Evaluation de l'effet hypoglycémiant chez les rats témoins normaux (NaCl 0.9%).

Rats	T0	1h	2h	3h
1	0.64	0.37	0.52	1.13
2	1.09	0.93	0.89	0.76
3	1.12	1.09	0.84	0.92
4	0.75	1.08	0.91	0.79
5	1.18	1.12	0.94	0.92
RTN	0.96	0.92	0.82	0.90
Gly%	0	-3.97	-14.23	-5.44

Tableau 2: Evaluation de l'effet hypoglycémiant chez les rats traités par l'extrait éthanolique des graines de *Citrullus colocynthis* (75mg/kg p.c.).

Rats	T0	1h	2h	3h
1	0.98	1.36	1.21	1.11
2	1.18	1	0.94	1.4
3	1.01	1.26	1.13	1.03
4	1.04	1.6	1.47	0.85
5	1.03	1.29	1.36	0.91
RN75	1.05	1.30	1.22	1.06
Gly%	0	24.24	16.60	1.15

Tableau 3: Evaluation de l'effet hypoglycémiant chez les rats traités par l'extrait éthanolique (100mg/kg p.c.).

Rats	T0	1h	2h	3h
1	0.48	0.71	0.55	0.27
2	0.65	0.59	0.65	0.38
3	0.6	0.78	0.28	0.25
4	0.6	0.85	0.86	0.59
5	0.66	0.93	0.6	0.45
RN100	0.60	0.77	0.59	0.39
Gly%	0	29.10	-1.67	-35.12

Tableau 4: Evaluation de l'effet hypoglycémiant chez les rats traités par l'extrait éthanolique (200mg/kg p.c.).

Rats	T0	1h	2h	3h
1	0.71	0.58	0.68	0.54
2	0.77	0.66	0.39	/
3	0.71	0.66	0.55	0.43
4	0.54	0.49	0.52	0.27
RN200	0.68	0.60	0.54	0.41
Gly%	0	-12.45	-21.61	-39.44

Tableau 5: Evaluation de l'effet hypoglycémiant chez les rats traités par l'extrait éthanolique (300mg/kg p.c.).

Rats	T0	1h	2h	3h
1	0.98	1.12	0.25	/
2	1.04	1.22	0.3	0.36
3	1.1	1.24	0.75	/
4	1.15	0.43	0.23	/
5	1.26	0.88	0.39	/
RN300	1.11	0.98	0.38	0.36
Gly%	0	-11.57	-65.28	-67.45

II. Tableaux des résultats de l'effet hypoglycémiant de l'extrait éthanolique des glycosides des graines de la coloquinte à long terme:

Tableau 6: Evaluation de l'effet hypoglycémiant chez les rats témoins normaux (NaCl 0.9%).

Rats	T0	2jours	7jours	14jours	21jours
1	0.64	1.37	0.91	1.08	1.05
2	1.09	1.12	0.91	0.97	1.14
3	1.12	1.41	0.97	0.97	1.25
4	0.75	1.37	0.67	0.97	1.05
5	1.18	1.24	0.97	1.05	1.32
RTN	0.96	1.30	0.89	1.01	1.16
Gly%	0	36.19	-7.32	5.44	21.55

Tableau 7: Evaluation de l'effet hypoglycémiant chez les rats traités par l'extrait éthanolique (75mg/kg p.c.).

Rats	T0	2jours	7jours	14jours	21jours
1	0.98	1.11	0.78	0.69	0.8
2	1.18	1.4	0.55	0.9	0.76
3	1.01	1.03	0.72	0.89	0.84
4	1.04	0.85	0.93	1.02	0.81
5	1.03	0.91	0.7	0.98	0.77
RN75	1.05	1.06	0.74	0.90	0.80
Gly%	0	1.15	-29.77	-14.50	-24.05

Tableau 8: Evaluation de l'effet hypoglycémiant chez les rats traités par l'extrait éthanolique (100mg/kg p.c.).

Rats	T0	2jours	7jours	14jours	21jours
1	0.48	/	/	/	/
2	0.65	0.52	0.2	0.52	0.92
3	0.6	0.73	0.78	1.04	1.03
4	0.6	0.57	0.96	0.9	0.95
5	0.66	0.77	0.96	1.23	1.18
RN100	0.60	0.65	0.73	0.92	1.02
Gly%	0	8.28	11.97	27.24	10.57

Tableau 9: Evaluation de l'effet hypoglycémiant chez les rats traités par l'extrait éthanolique (200mg/kg p.c.).

Rats	T0	2jours	7jours	14jours	21jours
1	0.71	/	/	/	/
2	0.77	/	/	/	/
3	0.71	1.12	0.62	1.16	0.73
4	0.54	/	/	/	/
RN200	0.68	1.12	0.62	1.16	0.73
Gly%	0	64.10	-9.16	69.96	6.96

III. Tableaux des résultats de l'évaluation de poids corporel:

Tableau 10: Evaluation du poids corporel chez les rats témoins normaux (NaCl 0.9%).

Rats	T0	2jours	7jours	14jours	21jours
1	223.2	225.4	222.3	250.9	260.7
2	230	239	247	263.8	257.2
3	228.2	236.3	281.1	307.7	310.8
4	242.2	245.4	241.8	267.4	274.5
5	267	271.5	272.2	280.6	282.8
RTN	238.12	243.52	252.88	274.08	277.2
P%	0	2.27	6.20	15.10	16.41

Tableau 11: Evaluation du poids corporel chez les rats traités par l'extrait éthanolique (75mg/kg p.c.).

Rats	T0	2jours	7jours	14jours	21jours
1	151	146	149	187	219
2	162	147	155	185	201
3	209	198	211	240	243
4	190	175	184	217	226
5	206	200	211	238	251
RN75	183.6	173.2	182	213.4	228
P%	0	-5.66	-0.87	16.23	24.18

Tableau 12: Evaluation du poids corporel chez les rats traités par l'extrait éthanolique (100mg/kg p.c.).

Rats	T0	2jours	7jours	14jours	21jours
1	180				
2	181	163	147	147	134
3	171	153	142	156	160
4	158	138	131	133	126
5	175	152	141	148	153
RN100	173	151.5	140.25	146	143.25
P%	0	-12.43	-18.93	-15.61	-17.20

Tableau 13: Evaluation du poids corporel chez les rats traités par l'extrait éthanolique (200mg/kg p.c.).

Rats	T0	2j	7j	14j	21j
1	170	153	152	177	185
2	210				
3	184				
4	184	155	154	186	195
5	180				
RN200	185.6	154	153	181.5	190
P%	0	-17.03	-17.56	-2.21	2.37

