

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE
UNION – DISCIPLINE – TRAVAIL

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE
LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**



UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Année : 2009 – 2010

THESE

N° 1382.10

Présentée en vue de l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

Monsieur BALLO DROLET JEAN PIERRE

**CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UNE PLANTE DE LA
PHARMACOPEE TRADITIONNELLE AFRICAINE :
ACTIVITE DE *ZIZIPHUS MAURITIANA* (RHAMNACEAE) SUR
L'EXPLORATION STATIQUE ET DYNAMIQUE DE LA
GLYCEMIE**

Soutenue publiquement le

COMPOSITION DU JURY :

Président du jury : Monsieur KONE Moussa, Professeur Titulaire

Directeur de thèse : Madame KONE BAMBA Djénéba, Professeur Titulaire

Assesseurs : Madame SACKOU Kouakou Julie, Maitre Assistant

Monsieur ADJOUNGOUA Attoli Léopold, Assistant

INTRODUCTION

Le diabète constitue un problème de santé publique. En 1995, l'organisation mondiale de la santé (OMS) estimait à 135 millions le nombre de personnes qui souffraient du diabète et prévoyait une augmentation de 122% en 2025. Pour la même période, il est prévu, dans les pays en développement, une augmentation de 170% du nombre d'individus affectés par le diabète sucré, soit de 84 à 228 millions. [76]

La prise en charge des diabétiques nécessite des moyens importants et n'est pas toujours à la portée de la majeure partie de la population africaine. En Afrique 80% de la population utilisent les ressources de la médecine traditionnelle pour les soins de santé primaires. De nombreuses recettes à base de plantes sont utilisées en médecine traditionnelle africaine pour la prise en charge du diabète. [30]

En Afrique, la science de cette pratique est détenue par les guérisseurs ou tradipraticiens qui très souvent l'entourent de pratiques médico-magiques.

Malheureusement, les tradipraticiens ne maîtrisent pas toujours les risques de toxicité ce qui entraîne de nombreux accidents.

Une revalorisation de cette pharmacopée par une régulation et par une standardisation des méthodes utilisées ainsi qu'une maîtrise de la conservation des plantes s'avère donc nécessaires.

De nombreuses études scientifiques ont démontré les propriétés hypoglycémiantes des plantes africaines comme *Sclerocarya birrea*, *Cassia occidentalis* et *Striga sp.* [80 ; 43]

C'est dans cette perspective que s'inscrit notre étude. Elle s'intéresse à une espèce de la famille des Rhamnaceae : *Ziziphus mauritiana*.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'activité antidiabétique de *Ziziphus mauritiana*.

Les objectifs spécifiques consistent à :

- déterminer les groupes chimiques actifs.
- étudier la toxicité aigüe sur les souris.
- évaluer l'activité de *Ziziphus mauritiana* sur la glycémie du rat à jeun puis sur la glycémie du rat après une charge orale en glucose.

Le travail ainsi défini adoptera le plan suivant :

- une première partie consacrée aux généralités sur le diabète et *Ziziphus mauritiana*.
- une deuxième partie essentiellement expérimentale, portera sur le matériel et les méthodes utilisées, les résultats obtenus et leurs commentaires et la discussion.
- une conclusion générale mettra fin à l'ensemble des travaux.

PREMIERE PARTIE

GENERALITES :

A. GENERALITES SUR LE DIABETE

I- NOSOLOGIE

I- 1- Définition [64]

L'OMS définit le diabète sucré comme un état d'hyperglycémie chronique relevant de facteurs génétiques ou d'environnement agissant souvent conjointement.

Le diabète sucré est caractérisé par une hyperglycémie et des troubles du métabolisme des glucides, des lipides et des protéines, associés à des déficits absolus ou relatifs de l'action et/ou de la sécrétion d'insuline.

C'est une maladie au cours de laquelle « la chair et les membres fondent dans les urines ».

Par conséquent, si le diabète est bien une maladie endocrinienne, ses principales manifestations sont celles d'une maladie métabolique.

Ses symptômes se caractérisent par :

- une soif intense
- une polyurie
- un amaigrissement
- une polyphagie
- un prurit.

Le diabète peut également se manifester par l'apparition d'une ou de plusieurs de ses nombreuses complications.

I-2- Les critères diagnostiques [37]

I-2-1- Les critères cliniques

Parmi les critères cliniques on distingue les signes cardinaux ou les complications du diabète.

I-2-2- Les critères biologiques

Selon les recommandations de l'OMS une élévation de la glycémie veineuse au delà de 10 mmol / l soit 1,8g/l sur sang total ou 11,1 mmol/l soit 2g/l sur plasma à un moment quelconque de la journée permet le diagnostic du diabète.

Tableau I : Chiffres de valeur diagnostique de l'épreuve de tolérance au glucose par voie orale [37]

GLYCEMIE SUR SANG VEINEUX en mmol/l (g/l)			
		Sang total	Sang veineux
Diabète sucré	A jeun et/ou 2 heures après glucose	$\geq 6,7$ (1,2) ≥ 10 (1,8)	$\geq 7,8$ (1,4) $\geq 11,1$ (2)
Trouble de la tolérance au glucose	A jeun et/ou 2 heures après glucose	$< 6,7$ (1,2) 6,7-10 (1,2-1,8)	$< 7,8$ (1,4) 7,8-11,1 (1,4-2)

I-3-Classification [9 ; 64]

Le degré d'hétérogénéité rencontré dans les différents types de diabète est mal connu. La classification du diabète sucré recommandée par le groupe d'étude de l'OMS de 1985 et généralement admise, est principalement basée sur les critères cliniques descriptifs. Il est probable qu'en raison des progrès réalisés dans la connaissance des causes du diabète, cette classification puisse être affinée ou révisée dans un avenir proche.

Cette classification apparaît dans le tableau n° II.

Tableau II : Classification du diabète sucré selon l'OMS [64]

Formes cliniques de la maladie	Caractères distinctifs
DIABETE SUCRE	Type I : diabète insulino-dépendant (DID)
	Type II : diabète non insulino-dépendant (DNID) -Sujet obèse -Sujet non obèse
	Diabète sucré lié à la malnutrition (DSLIM)
	Autres types associées à : -Pancréatopathie -Endocrinopathie -Affection iatrogène -Anomalies de l'insuline ou de ces récepteurs -Syndromes génétiques
	Diabète gravidique
ABAISSEMENT DE LA TOLERANCE AU GLUCOSE	-Avec obésité -Sans obésité -Associé à certains états et syndromes
FORMES FONDEES SUR LE RISQUE STATISTIQUE	-Anomalie préalable de la tolérance au glucose
	-Anomalie potentielle de la tolérance au glucose

I-4 Les nouveaux critères diagnostiques du diabète sucré [26 ; 49]

Les critères internationaux du diabète publiés par l'OMS ont fait récemment l'objet de nombreuses discussions et suite à une proposition de l'ADA (Américan Diabete Association), de nouvelles stratégies diagnostiques ont été proposées en juin 1997 à Boston aux USA.

Les motivations d'une telle démarche viennent du fait que de façon unanime tout le monde s'accorde à dire que le seuil glycémique de 1,4g/l caractérisant le diabète est trop élevé.

En effet, quatre importantes études de grande envergure ont montré que le risque de rétinopathie débutant à partir de glycémie à jeun lors de 1,20 à 1,26g/l (7mmol/l). Par ailleurs, il existerait une corrélation voire une équivalence entre le chiffre de référence de 2g/l après hyperglycémie provoquée par voie orale (2^{ème} heure) et le chiffre de 1,26g/l de glycémie à jeun qui est maintenant proposé comme alternative diagnostique simplifiée.

Les nouveaux critères diagnostiques du diabète sucré sont contenus dans le tableau n°III.

Tableau III : Nouveaux critères diagnostiques du diabète sucré [26]

DIABETE SUCRE	I- Symptôme clinique du diabète sucré Polyurie Polydipsie Amaigrissement + Glycémie casuelle ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)
	II- Glycémie à jeun (après 8heures de jeun) ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l) ou III- Glycémie 2 heures après absorption de 75 g de glucose dans les conditions de l'HGPO ≥ 200 mg/l
TROUBLE DE LA TOLERANCE AU GLUCOSE	Glycémie à jeun entre 1,10-1,26g/l

II- EPIDEMIOLOGIE [10 ; 62 ; 58]

Plus de 70% de la population diabétique vit dans les pays sous-développés [58]. Le diabète a été longtemps considéré comme une affection répandue en zone tropicale. Il fait l'objet de nombreuses études en Afrique noire.

II-1 Prévalence

De nombreux biais méthodologiques expliquent la difficulté d'étudier exactement la prévalence du diabète en zone tropicale. Il est impossible de donner un chiffre global pour un continent. En Afrique, la prévalence du diabète semble varier entre 1% à l'Ouest et 3% pour le Maghreb. Ces chiffres restent inférieurs à ceux de l'Europe et de l'Amérique du nord 2-3% [10].

Mais à l'intérieur du continent, la prévalence du diabète peut varier considérablement d'un pays à un autre. Voir figure 1.

Bénin = 2,85%
Togo = 2,33%
Gabon = 2,70%
RDC = 4,66%
Côte d'Ivoire = 5,70%

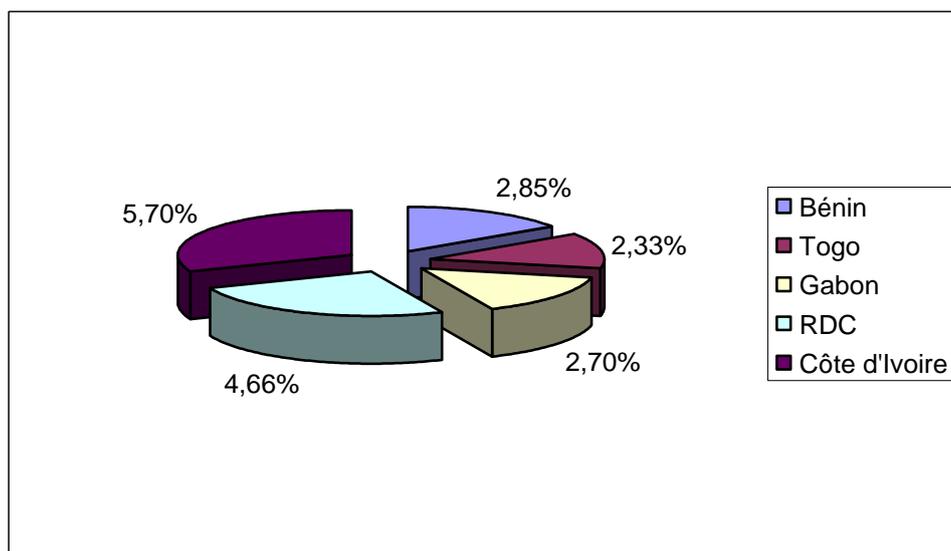


Figure1 : Prévalence du diabète en zone tropicale [10]

En Côte d'Ivoire ce taux est de 5,70% selon les enquêtes sur le terrain et de 3-7,05% en milieu hospitalier [58].

Le diabète insulino-dépendant représente 20 à 25% de l'ensemble des cas de diabète observé en Côte d'Ivoire contre 75% pour le diabète non insulino-dépendant [64].

II-2-Répartition selon l'âge [60 ; 62]

Les tranches d'âge les plus touchées sont celles situées au delà de 50 ans. Cette tranche d'âge compte 40 à 100% de patients et l'âge de prédilection se situe entre 40 à 60 ans.

II-3-Répartition selon le sexe [65]

La surmorbidity masculine est un fait constant dans la littérature africaine. En Côte d'Ivoire, **LOKROU et Coll.** dans une enquête menée en milieu hospitalier, ont montré que la proportion des malades de sexe masculin variait de 67 à 100%.

Au Moyen Orient, le sexe-ratio varie de 3/1 à 4/1 en faveur de la femme. Cette différence semble s'expliquer par la fréquence de l'obésité féminine dans ces populations.

II-4- Répartition selon le niveau socio-économique [69]

En Afrique noire, la proportion des malades de niveau socio-économique varie de 34 à 85%.

L'urbanisation joue un rôle très important dans la survenue du diabète parce qu'elle bouleverse l'environnement socio-économique et les habitudes alimentaires des patients.

En Côte d'Ivoire **LOKROU et Coll.** ont montré que 88% des diabétiques hospitalisés sont issus des zones urbaines.

III-ETIOPATHOGENIE

III-1-Le diabète insulino-dépendant (DID) type 1

Trois facteurs principaux y sont identifiés :

- les facteurs génétiques
- les facteurs immunitaires
- les facteurs environnementaux

III-1-1- Les facteurs génétiques [64]

III-1-1-1- Le système HLA

L'étude du sujet HLA a permis de montrer son impact sur certaines maladies dont le diabète insulino-dépendant. En effet celui-ci est fréquemment associé à certains allèles du système HLA (surtout les allèles DR3 et DR4 ; l'allèle DR2 semblant protéger du diabète).

III-1-1-2- Etude des jumeaux

L'étude des jumeaux montre que le taux de concordance qui exprime le risque pour le jumeau de devenir diabétique lorsque son congénère l'est déjà est de 25 à 50%.

Lorsque deux « germains » sont atteints du diabète insulino-dépendant ils sont identiques dans 58% des cas, semi-identiques dans 36% des cas et HLA différents dans seulement 6% des cas.

III-1-2- Les facteurs immunitaires [60 ; 64]

Au cours du diabète il existe de nombreux stigmates d'une réaction auto immune, humorale ou cellulaire dirigée contre les cellules bêta des îlots de langerhans, mais aussi contre d'autres cellules.

Le tableau n°IV résume les principaux auto-anticorps dans le diabète insulino-dépendant.

Il faut souligner par ailleurs la présence d'une insulite. Cette insulite est définie par une infiltration inflammatoire de type chronique des îlots de Langerhans.

Tableau IV : Auto anticorps décrits dans le diabète insulino-dépendants [63]

Auto anticorps	Fréquence
IgG-ISLET cell antibody	70 - 80% puis 15 - 20% après 5ans
CF-ICA-Complement fixing ISLET-cell antibody	70 - 80% puis 15 - 20% après 5 ans
ICSA-ISLET cell surface antibody	70 - 80% puis 15 - 20% après 5 ans
Anticorps antitubuline	50% puis 6% après 5 ans
Anticorps Lymphocytotoxiques	36,7 - 85%

III-1-3- Les facteurs environnementaux [64]

Parmi ces facteurs l'on peut citer:

- le coxsackie virus du groupe B
- le virus des oreillons
- le virus de la rubéole
- le cytomégalovirus
- le virus de la mononucléose infectieuse
- le virus de la varicelle
- le virus de l'hépatite virale
- le virus de la grippe

Ce sont aussi les toxiques tels que :

- la streptozotocine
- l'alloxane
- la pentamidine
- L-asparaginase
- La cyproheptadine (chez la rate en fin de gestation)

III-2- Le diabète non insulino-dépendant (DNID) type 2 [64]

Deux groupes de facteurs y sont impliqués. Nous avons les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux

III-2-1- Les facteurs génétiques

L'hérédité peut provoquer ou favoriser l'apparition d'un diabète non insulino-dépendant. En effet lorsqu'un sujet est atteint de diabète non insulino-dépendant on retrouve 30 à 47% de cas de diabète non insulino-dépendant dans sa famille.

De même lorsqu'un jumeau monozygote est atteint de diabète non insulino-dépendant, l'autre l'est aussi dans 100% des cas. Dans certaines familles, le diabète est transmis de façon dominante. Il n'y a pas de liaison entre non insulino-dépendant et le HLA.

III-2-2- Les facteurs environnementaux

L'obésité, surtout celle de type androïde, intervient comme élément favorisant dans la révélation ou l'aggravation d'un diabète non insulino-dépendant. Quatre cas de diabétiques non insulino-dépendant sur cinq ont un excès pondéral. 20 à 80% des obèses de plus de 40 ans sont diabétiques.

En dehors de l'obésité, de nombreux facteurs diabétogènes ont été répertoriés. Ils apparaissent sur le tableau n°V.

Tableau V : Facteurs diabétogènes [60]

Facteurs diabétogènes	Nature
MEDICAMENTS	<ul style="list-style-type: none"> - Corticostéroïdes - Œstrogène - Diazoxide - Diurétique - Lithium - Bêtamimétique - Phenyl hydantoïne - Cimétidine - Indométacine - Azathioprine - Phénothiazines
MALADIES ENDOCRINIENNES	<ul style="list-style-type: none"> - Phéochromocytome - Acromégalie - Syndrome de Conn - Syndrome de Cushing - Hyperthyroïdie - Glucagonome - Somatostatine - Prolactinome
FACTEURS NUTRITIONNELS	<ul style="list-style-type: none"> - Alimentation très riche en sucre - Poids excessif et obésité - Absorption faible de glucide et jeun - Dénutrition - Maladies sévères - Additifs alimentaires
ETATS DE STRESS ET MALADIES SYSTEMIQUES	<ul style="list-style-type: none"> - Infection - Infarctus du myocarde - Intervention chirurgicale ou maladie grave - Hépatopathie - Déficit en potassium - Urémie
FACTEURS PHYSIOLOGIQUES	<ul style="list-style-type: none"> - Age (grand âge) - Grossesse - Multiparité - sédentarité

IV - PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE SUCRE

IV - 1 - Le Diabète insulino-dépendant (DID) type 1 [9 ; 38]

Le diabète insulino-dépendant est lié à la disparition complète ou presque complète de la sécrétion d'insuline par destruction élevée des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas par une sécrétion de type auto-immunitaire.

Cet état de carence en insuline est responsable avec l'augmentation des hormones hyperglycémiantes (glucagon, hormone de croissance, catécholamines, cortisol) des anomalies suivantes :

- une hyperglycémie
- une augmentation de la lipolyse et diminution de la lipogenèse
- une augmentation de la cétogenèse hépatique
- une diminution de l'anabolisme et augmentation du catabolisme musculaire.

IV- 1- 1 Une hyperglycémie

Elle résulte d'une hyperproduction glucosée hépatique à la fois par néoglucogenèse et glyco-génolyse (qui ne sont plus inhibées par l'insuline) avec diminution de l'utilisation périphérique du glucose (l'oxydation et la mise en réserve notamment musculaire du glucose n'étant plus stimulée par l'insuline). La glycosurie survient lorsque la glycémie dépasse le seuil rénal du glucose (1,8g/l) provoquant une polyurie osmotique composée normalement par une polydipsie. L'hyperglycémie dépasse rarement 4g/l (22 mmol/l) en l'absence d'insuffisance rénale, du fait de cette fuite rénale de glucose.

IV- 1- 2 Une augmentation de la lipolyse et diminution de la lipogénèse

Elles ont pour conséquence la mobilisation des acides gras qui se transforment en acétyl coenzyme A et un apport de glycérol pour la néoglucogénèse hépatique.

IV- 1- 3 Une augmentation de la cétogénèse hépatique

La production en excès d'acéto-acétate, de β -hydroxybutirate et d'acétone est secondaire à la carence complète en insuline par :

- levée d'inhibition des enzymes de la cétogénèse,
- augmentation des acides gras libres disponibles,
- hyperglucagonémie,

La production d'acide cétonique est responsable d'une acidose et d'une perte rénale en cations Na^+ , K^+ .

IV- 1- 4- Une diminution de l'anabolisme et augmentation du catabolisme musculaire

Elles sont responsables de l'amyotrophie et de l'asthénie. **MADSBAD** (1983), **HARANO et COLL** (1981) évoquent quatre types d'anomalies responsables du défaut de sécrétion de l'insuline :

- défaut de synthèse de la pro insuline (pro-hormone) d'où insulinémie nulle,
- défaut de sécrétion de l'insuline normalement synthétisée suite à l'incapacité de libération de l'insuline mise en réserve dans les granules,
- absorption de l'insuline au niveau de la membrane basale ou de l'épithélium des capillaires du pancréas, l'empêchant ainsi d'atteindre la circulation sanguine,
- sécrétion d'insuline anormale ayant gardé son site antigénique mais ayant perdu son site actif et ses propriétés physiologiques.

IV- 2- Le diabète non insulino dépendant (DNID) type 2 [38 ; 75 ; 81]

Il se caractérise par un déficit relatif de l'insulino-sécrétion et par une insulino-résistance accrue.

IV- 2- 1 Déficit de l'insulino-sécrétion

La sécrétion de l'insuline est conservée pendant des années dans le type 2. Cependant il semble que la cinétique de la sécrétion soit altérée. En Effet, on assiste après l'ingestion de glucides à une libération de l'insuline dans le sang en deux phases.

✓ Une phase précoce étroitement liée à la quantité de glucose et à la vitesse de son administration (IV ou per os) ;

✓ Une seconde phase proportionnelle à l'importance et à la durée de l'élévation glycémique.

Or, le pic de la phase précoce semble amorti, voire aboli, chez les diabétiques de type 2.

Ce phénomène traduit la toxicité du glucose (glucotoxicité) sur la cellule bêta du pancréas dont le fonctionnement se retrouve altéré. En effet une glycémie chroniquement élevée va induire une diminution de la sécrétion de l'insuline et une diminution de la captation du glucose.

IV- 2- 2 L'insulino-résistance accrue

L'élévation de la glycémie à jeun (hyperglycémie) malgré un taux normal ou élevé de l'insuline (hyperinsulinisme) est le premier témoin de l'insulino-résistance.

Deux mécanismes peuvent intervenir et s'associer :

- l'élévation de la production hépatique du glucose,
- la diminution de la captation et de l'utilisation du glucose par les tissus, notamment le muscle strié.

Ce sont les causes de ce défaut de stockage qui suscitent le plus de discussion, des perturbations se situent au niveau pré-récepteur (glucotoxicité), récepteur ou post-récepteur pourraient être impliquées.

IV- 2- 2- 1 Défaut récepteur

Il a été constaté dans le diabète insulino-dépendant une diminution de récepteur à l'insuline. Cette diminution est responsable d'une baisse de la sensibilité à l'insuline.

IV- 2- 2- 2 Défaut post-récepteur

La majorité des auteurs s'accorde maintenant à penser que le défaut se situe au niveau post-récepteur. En effet, de nouvelles études ont permis de mettre en évidence des altérations des processus après la liaison de l'insuline à son récepteur :

- diminution dans le muscle squelettique et le foie, de l'activité kinasique du récepteur,
- altération du transport du glucose dans la cellule,
- diminution du nombre de transporteurs dont le plus important est le « glucose-transporteur 4 » (GLUT₄) avec les altérations de leurs propriétés fonctionnelles.

IV-2-3- Conception physiologique actuelle du diabète non insulino-dépendant [18 ; 72]

IV-2-3-1- Hyperinsulinisme primaire

Il précéderait la diminution de la tolérance glucidique, qui conduirait à l'insulino-résistance (aux niveaux récepteurs et post-récepteurs) et à l'hyperglycémie après une période de compensation liée à l'hyperinsulinisme.

IV-2-3-2- La diminution de l'utilisation glucidique

Elle est en relation avec l'altération de l'oxydation du glucose (pyruvate déshydrogénase) et de la **glycogène synthétase**. Il n'y aurait pas initialement d'anomalie touchant les transporteurs du glucose dépendant de l'insuline. Ces derniers sont touchés secondairement avec l'installation de l'insulino-résistance et l'hyperglycémie (glucotoxicité).

IV-2-3-3- Anomalie insulinaire

L'altération de la fonction bêta insulinaire avec diminution de l'insulino-sécrétion apparaît comme un phénomène obligatoire à l'installation du diabète.

IV-2-3-4- La glucotoxicité

L'installation d'une hyperglycémie chronique aggrave les anomalies de l'insulino-sécrétion (avec perte du pic précoce) et provoque une diminution du transport intracellulaire du glucose ; ce qui aggrave les troubles de l'utilisation. Le schéma A résume la physiopathologie du diabète de type 2.

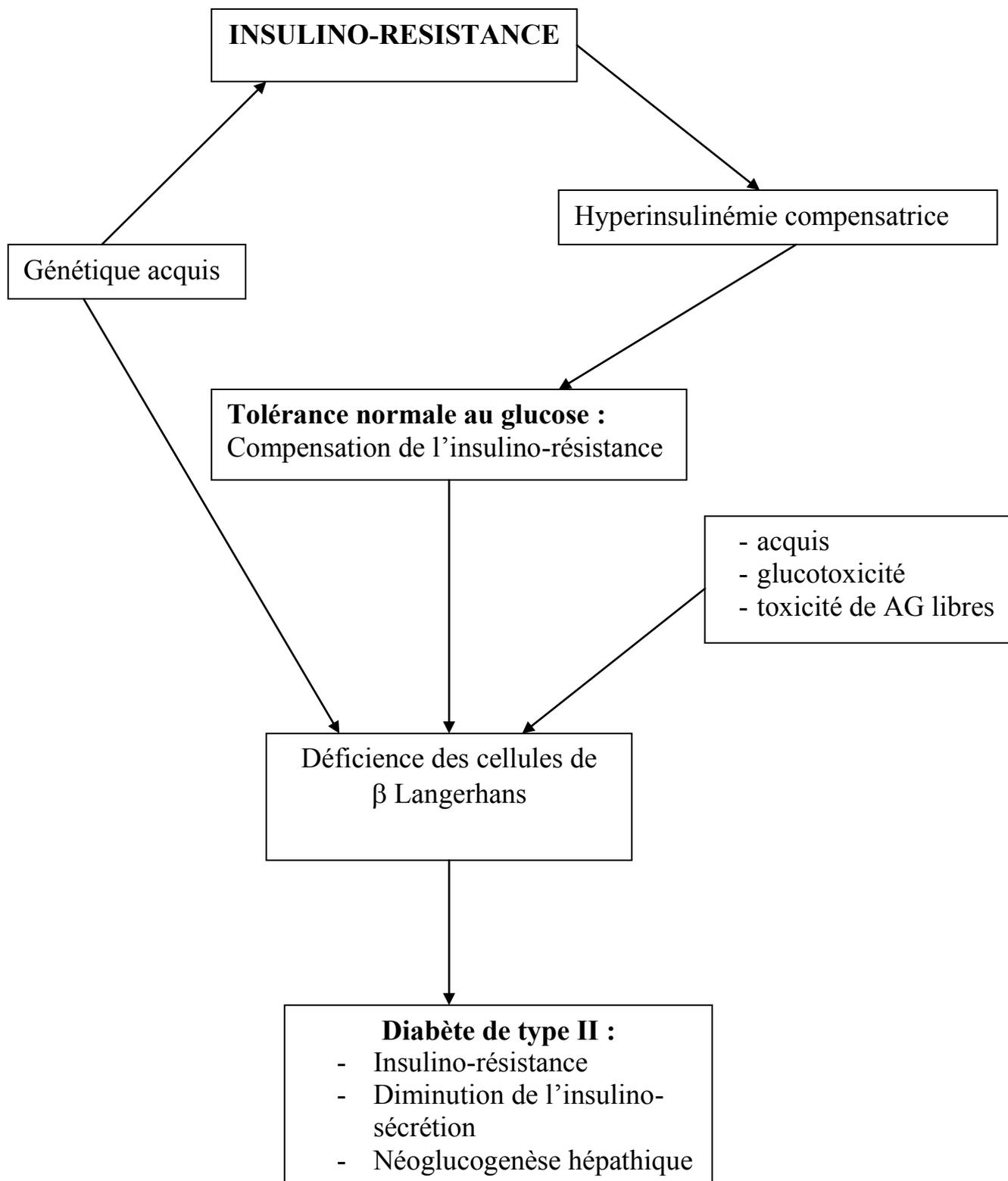


Schéma A : Conception physiopathologique actuelle du diabète non insulino-dépendant [72]

V- COMPLICATIONS [20 ; 21 ; 22 ; 39]

Le cours évolutif de la maladie diabétique peut être émaillé de complications aiguës ou chroniques qui en sont la gravité.

L'on distingue :

- les complications aiguës ;
 - l' hypoglycémie,
 - l' acido-cétose diabétique,
 - les infections.
- Les complications chroniques ;
 - l'athérosclérose,
 - la rétinopathie diabétique,
 - la néphropathie diabétique,
 - la neuropathie diabétique,
 - l'ulcération et l'amputation du pied.

Dans les décompensations aiguës, la symptomatologie est fonction de l'affection causale. Dans les affections chroniques, l'hyperglycémie reste longtemps la partie visible de l'iceberg.

L'on distingue quatre grands types de complications:

- les complications métaboliques
- les complications infectieuses
- les complications dégénératives
- les autres complications.

V-1- Les complications métaboliques

V-1-1- Le coma acido-cétosique

Le coma acido-cétosique est une décompensation majeure en rapport avec un déficit en insuline.

Il peut se rencontrer à tout âge et très grave chez le vieillard. Son incidence est de 6 à 10%.

Elle survient en cas d'arrêt volontaire ou non de l'insulinothérapie. L'accumulation des corps cétoniques entraîne une augmentation d'acides faibles acéto-acétique et β -hydroxybutyrique.

Dans ce cas on parle d'acido-cétose quand le pH sanguin est égal à 7,2. La réserve alcaline est de l'ordre de 15-18mEq/l.

Le **tableau N° VI** résume le mécanisme des anomalies métaboliques et hydroélectrolytiques.

Tableau VI : Mécanisme schématique des anomalies métaboliques hydroélectrolytiques de l'acido-cétose diabétique [39]

CONSEQUENCES METABOLIQUES	MECANISMES
Acidose métabolique	- Hyperproduction d'acide β -hydroxybutyrique - Hyperproduction d'acide acétique
Hyperglycémie	-Glycogénolyse -Hyperproduction endogène de glucose (gluconéogenèse) -Diminution de la pénétration cellulaire
Déshydratation globale (75 ml/kg)	-Polyurie osmotique -Polypnée -Vomissements
Perte de sodium (10 mEq/kg)	-Elimination de corps cétoniques dans les urines -Diurèse osmotique -Vomissements (souvent)
Perte de potassium (5 mEq/kg)	Secteur extracellulaire vers les urines -Polyurie osmotique -Corps cétoniques urinaires -Hyperaldostérionisme secondaire
	Secteur intracellulaire vers le secteur extracellulaire -Glycogénolyse -Protéolyse -Acidose

V-1-2- Le coma hypoglycémique [42]

L'on parle d'hypoglycémie quand le taux de glycémie est inférieur à 0,5g/l (2,75-3mmol/l).

L'hypoglycémie se manifeste par deux sortes de signes :

- les signes neuro-végétatifs liés essentiellement à la sécrétion indispensables de catécholamines et de glucagon ;
- les signes de souffrances cérébrales dépendant de la sensibilité des différentes structures à la privation en glucose et pouvant prendre des formes variables :

*sensation de malaise lipothymique,

*troubles psychiatriques,

*coma hypoglycémique

Le coma hypoglycémique est d'installation rapide, sinon brutale précédé d'une phase prodromique très courte. Les signes cliniques du coma hypoglycémique sont résumés dans le tableau N° VII.

Tableau VII : signes cliniques du coma hypoglycémique [42]

Signes liés à la réaction adrenergique	Signes liés à la neuroglycopenie
Pâleur Tremblement Palpitations Faim Mains moites Sueurs généralisées	Troubles visuels Troubles de l'élocution Difficulté de concentration Egarement Agitation Agressivité Mouvements primitifs (grimaces) Signes encéphaliques graves (convulsions, coma)

V-1-3- le coma par acidose lactique [41 ; 56]

L'acidose lactique est une complication rare du diabète. Elle associe les signes cliniques et biologiques d'une acidose sévère à une hyperlactatémie. La cause majeure est une intoxication par les biguanides qui s'accumulent dans l'organisme en cas d'insuffisance rénale et particulier chez les sujets âgés. Les signes d'alarmes de l'acidose lactique sont :

- les douleurs abdominales ;
- les nausées ;
- les crampes ;
- les douleurs musculaires.

Au stade d'acidose confirmée, le patient présente des troubles de la conscience, une baisse de la pression artérielle et une polyurie. Le traitement consiste en l'arrêt des biguanides, en l'oxygénation du patient et en la perfusion des bicarbonates pour alcaliniser ce sang. L'acidose est une complication rare mais mortelle.

V-1-4- Le coma hyperosmolaire [41 ; 56]

Le coma hyperosmolaire est une complication qui survient le plus souvent chez des patients âgés diabétiques non insulino-dépendant dont le diabète est méconnu, mal traité ou négligé ;

Toute circonstance susceptible de favoriser une déshydratation favorise la survenue du coma hyperosmolaire. Ce coma est d'installation progressive. En absence de traitement, le malade sombre progressivement dans le coma celui-ci est précédé par :

- une altération de la conscience,
- une déshydratation intense.

Les signes biologiques sont caractérisés par une hyperglycémie majeure (> 10g/l), une glycosurie massive, et une hyperosmolarité plasmatique.

Le traitement curatif du coma hyperosmolaire consiste en la réhydratation du patient et en l'insulino-thérapie. Cependant le pronostic de ce coma est réservé.

V-1-5- Les autres comas chez le diabétique

Nous ne ferons que citer :

- le coma par accident vasculaire cérébral,
- le coma urémique,
- le coma hépatique
- le coma infectieux
- les comas intriqués.

V-2- Les complications infectieuses

L'infection déséquilibre le diabète, favorisant ainsi la survenue de complications. Les complications infectieuses sont l'une des principales causes d'insulino-résistance.

LOKROU et **Coll** estiment à 57% les complications infectieuses en Côte d'ivoire.

Dans l'infection chez le diabète, trois variétés de germes jouent un rôle important. Ce sont :

- le bacille tuberculeux,
- les pyogènes,
- les champignons.

Il s'agit d'infections cutanées, d'infections pleuro-pulmonaires, d'infections urinaires, d'infections gynécologiques, d'infections odonto-stomatologiques et d'infections oto-rhino-laryngologiques.

V-2-1- Les infections cutanées [45]

Il s'agit des furoncles, des infections sur point d'injection de l'insuline, des abcès cutanés et des mycoses cutané-viscérales.

Elles peuvent survenir au stade évolutif terminal du diabète. Ce sont :

- la cryptococcose,
- la nocardiose,
- la mucomycose.

V-2-2- les infections pleuro-pulmonaires [31 ; 34]

L'appareil pulmonaire à l'instar des autres organes du diabète est fréquemment le siège d'atteintes infectieuses. Nous pouvons citer :

- *la tuberculose pulmonaire,
- *les infections pulmonaires non tuberculeuses dont :
 - les broncho-pneumonies,
 - les pneumonies,
 - les abcès du poumon,
 - les gangrènes pulmonaires,
 - les pneumopathies aiguës virales,
 - les mycoses et autres infections à germes saprophytes.

V-2-3- Les infections urinaires [6]

On distingue les atteintes du bas appareil urinaire représenté par la cystite aiguë, la prostate aiguë et les atteintes du haut appareil urinaire pouvant se compliquer. La recherche des complications infectieuses nécessite un examen clinique, para clinique minutieux des malades diabétiques.

V-2-4- Les infections gynécologiques

Les infections gynécologiques se traduisent par les candidoses génito-urinaires ou les « diabétides génitales ».

V-2-5- Les infections odonto-stomatologiques [56 ; 71]

L'examen stomatologique peut relever :

- les caries dentaires ;
- les parodontopathies ;
- les lichens buccaux

V-2-6- les infections oto-rhino-laryngologiques

Ces infections sont dominées par l'otite maligne externe qui est l'apanage du sujet âgé. Elle est due à une infection par *pseudomonas aeruginosa*.

V-3- Les complications dégénératives [6;9]

Les complications dégénératives sont de deux ordres :

- ◆ Vasculaires
- ◆ Neurologiques

Ces affections compliquent de manière égale les différents types de diabète, conditionnant de ce fait l'avenir du diabétique.

Les atteintes vasculaires sont de deux ordres :

- la macroangiopathie,
- la microangiopathie.

V-3-1- La macroangiopathie diabétique [16]

Elle est définie par l'atteinte des artères de gros et moyen calibre. Elle a pour étiologie, l'athérosclérose et atteint les vaisseaux des membres inférieurs, favorisant les artérites.

Elle atteint aussi les vaisseaux du cerveau, favorisant les accidents vasculaires cérébraux, de même que les vaisseaux coronaires.

V-3-2- La microangiopathie diabétique [23 ; 27]

La microangiopathie intéresse les vaisseaux de petit calibre, de diamètre inférieur à 30 μ .

Elle inclut les complications dégénératives spécifiques du diabète, à savoir :

- ✓ La rétinopathie,
- ✓ La néphropathie,
- ✓ La neuropathie.

L'absence quasi complète d'anastomose capillaire et de dispositif vasculaire termino-terminal au niveau des reins et de la rétine rend particulièrement grave l'atteinte de ces deux organes.

LOKROU et Coll trouvent 7,5% de microangiopathie sur l'ensemble des complications chez le diabétique.

V-4- Les autres complications [42 ; 50]

Les complications du diabète sont multiples. Après les complications métaboliques, infectieuses et dégénératives, il en existe d'autres, particulières dans leur expression et difficile à classer.

Elles seront regroupées sous le titre « autres complications » dans une forme remarquable par la richesse et la diversité des éléments constitutifs.

V-4-1- Les complications cutanéomuqueuses

Ce sont des complications dermatologiques qui ont plusieurs origines :

- Infectieuses ;
- Vasculaires ;
- Neurologiques ;
- Dismétaboliques et iatrogènes.

V-4-1-1- Les complications vasculaires [54]

Ces complications se matérialisent par l'ulcère des jambes et par la dermopathie diabétique.

V-4-1-2- Les complications neurologiques [9]

On distingue, le malperforant plantaire et la bullose diabétique.

V-4-1-3- Les complications dysmétaboliques

Elles se distinguent par :

- la nécrobiose lipoïque (maladie d'orbac oppenham) ;
- les xanthomes éruptifs ;
- le glucagonome.

V-4-1-4- Les complications iatrogènes

Ce sont des complications dues au traitement par l'insulinothérapie et des sulfamides.

V-4-2- Les complications ostéo-articulaires du diabète sucré [9]

Certains diabétiques peuvent présenter des affections du système locomoteur dont certains sont étroitement liés au diabète, alors que d'autres ne sont que des associations ou des coïncidences et peuvent se présenter isolement ou en association avec d'autres affections.

V-4-3- Les complications oculaires [17 ;29 ; 32 ; 55]

En dehors de l'atteinte rétinienne classique qui entraîne une complication microangiopathie du diabète, d'autres lésions intra et extra oculaires sont décrites.

Plusieurs tuniques de l'œil peuvent être touchées au cours de l'évolution du diabète. Ce sont :

- la cornée,
- la conjonctivite,
- la pupille et l'iris entre autres.

En marge de ces différentes complications, il conviendrait de souligner le rôle de l'hypertension artérielle qui est considérée comme un facteur de risque du diabète pouvant influencer le pronostic de la microangiopathie ou de la macroangiopathie.

L'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S) définit l'hypertension artérielle par une pression artérielle systolique ≥ 160 mm de Hg et une pression artérielle diastolique ≥ 90 mm de Hg.

Dans une étude menée en milieu hospitalier en Côte d'Ivoire, **Koukougnon** a estimé le taux d'hypertension artérielle chez le diabétique à 54,23%.

V-4-4- Les complications de la grossesse diabétique [36 ; 81]

Le diabète gestationnel peut entraîner graves complications pour la mère et le fœtus surtout lorsqu'il passe inaperçu. Le principal agent responsable de ces complications est l'hyperglycémie chronique.

(1) Les conséquences de l'hyperglycémie maternelle sur le déroulement de la grossesse sont contenues dans le schéma B.

(2) Les risques encourus par l'enfant de mère diabétique sont contenus dans l'encadré n°1.

(3) Les complications obstétricales liées au diabète gravidique sont rapportées par l'encadré n°2.

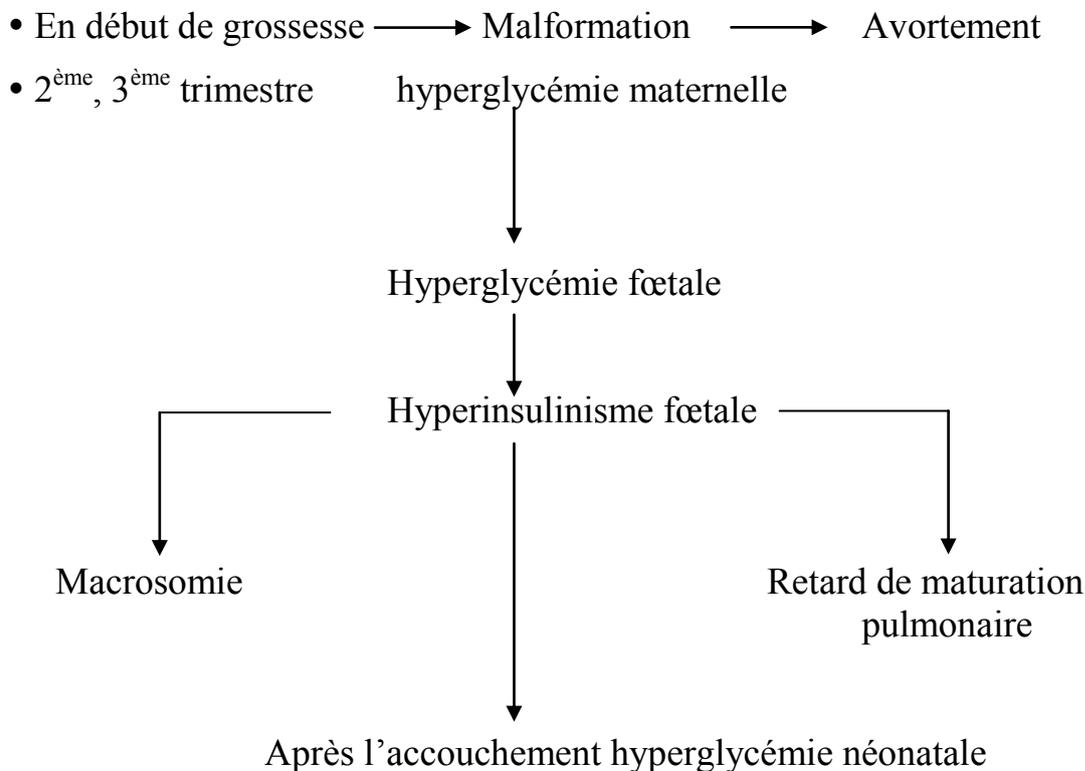


Schéma B : conséquence de l'hyperglycémie maternelle [36]

Encadré 1 : risques encourus par l'enfant de mère diabétique

- Macrosomie
- Malformation congénitale
- Hyperglycémie
- Hyperbilirubinémie
- Polyglobulie
- Détresse respiratoire
- Cardiomyopathie

Encadré 2 : complications obstétricales liées au diabète Gravidique et la macrosomie foetale

- Dystocie des épaules
- Fracture de la clavicule
- Paralysie du plexus branchial

VI- LE TRAITEMENT

Le traitement antidiabétique vise à rétablir la glycémie et à la maintenir aussi longtemps possible afin de prévenir les complications du diabète.

Le traitement du diabète sucré comprend, le régime alimentaire et les médicaments.

VI-1- Les buts du traitement [13]

Il faut :

- Eviter la cétose et le catabolisme excessif (amaigrissement, polyurie osmotique induite par le glucose) ;
- Maintenir les glycémies à jeun et post prandiale près de la normale, de façon à réduire le risque de microangiopathie rétinienne et rénale, de neuropathie, de macroangiopathie ;
- Eviter les accidents liés au traitement :
 - Hypoglycémie sévère,
 - Acidose lactique

VI-2- Les moyens du traitement

VI-2-1- Les moyens hygiéno-diététiques [13]

❖ Le régime alimentaire

Le régime alimentaire est un facteur important du traitement.

L'alimentation des diabétiques préoccupe toujours les médecins.

La recherche du poids corporelle proche du poids idéale est nécessaire pour donner à l'insuline exogène le maximum d'efficacité chez le diabète obèse. Le régime alimentaire consistera en la suppression des sucres d'absorption rapide.

❖ L'exercice physique

La pratique de l'exercice physique aura un effet hypoglycémiant chez les diabétiques traités.

La prescription d'un exercice physique codifié, régulièrement entretenu devrait faire partie de l'ordonnance du diabétique.

❖ Les retardataires et inhibiteurs de l'absorption digestive

L'addition systématique et régulière de son ou de fibres végétales aux repas est un appoint non négligeable pour limiter l'évolution de l'hyperglycémie post-prandiale.

❖ La prise en compte des facteurs de risque

Les facteurs de risque à prendre en compte sont :

- L'hypertension artérielle ;
- L'hyperlipidémie ;
- Le tabagisme ;
- L'éducation du diabétique ;

Elle constitue désormais l'un des piliers du traitement diabétique. Elle permet de transférer aux diabétiques les compétences nécessaires pour la maîtrise de leur maladie. Ainsi, est créé un partenariat entre le médecin et le malade dans une relation novatrice parce que « horizontale » et non plus « verticale » du soignant au soigné.

VI -2-2- Les médicaments

VI-2-2-1- Les insulines

❖ Origine des insulines

Elles peuvent être :

- Des insulines animales extraites du pancréas de bœuf ou du porc
- des insulines humaines

- hémisynthétique
 - biosynthétique
- des analogues de l'insuline non encore totalement disponible sur le marché .

❖ classification des insulines selon leur durée d'action

Les principales caractéristiques des insulines sont regroupées dans le tableau n°VIII.

Tableau VIII : Classification des insulines en fonction de leur durée d'action [44]

Variété d'insuline	Délai d'action	Effet maximal	Durée d'action
Action rapide ou ordinaire	20 - 30 mn	1 à 4h	6 à 8h
Action intermédiaire	1 h	5 à 10h	10 à 20h
Action prolongé ou lente	3 - 4h	8 à 24h	24 à 30h

❖ les schémas thérapeutiques

L'insulino-thérapie conventionnelle optimisée [2].

Le but de ce schéma thérapeutique est d'obtenir une quasi normalisation glycémique au long cours, avec comme objectif de prévenir la survenue des complications dégénératives. Plusieurs schémas thérapeutiques peuvent être possibles. Nous citerons :

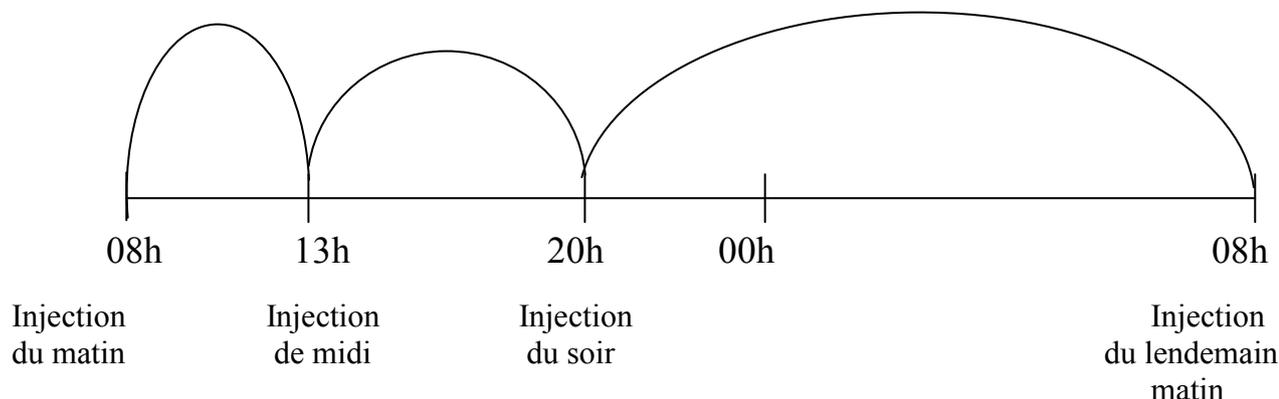
➤ *L'insulino-thérapie à deux injections*

Le schéma à deux injections d'un mélange d'insuline rapide et d'insuline intermédiaire matin et soir représente la variante simplifiée de l'insulinothérapie conventionnelle optimisée.

I. Action rapide

I. Action rapide

I. Action intermédiaire



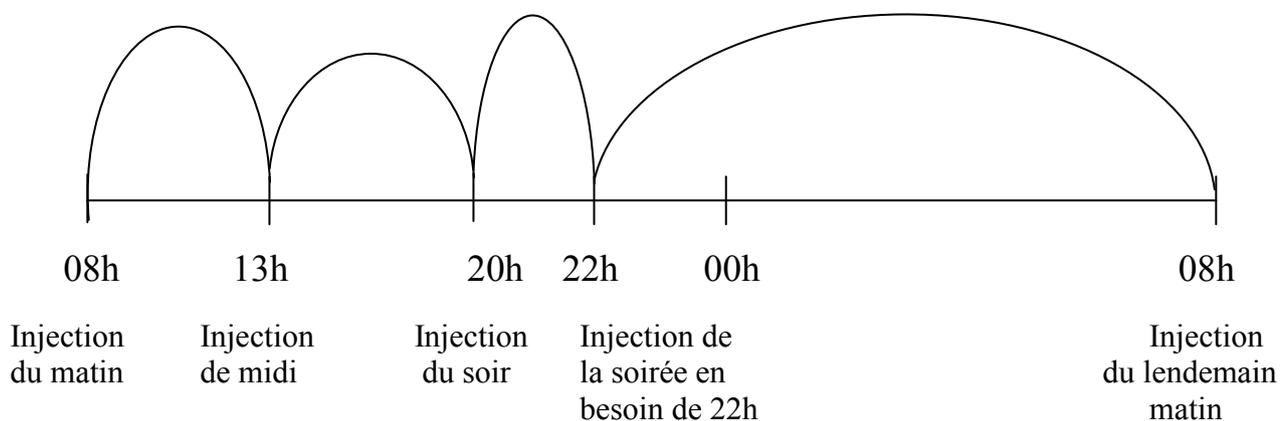
✓ Le schéma à trois injections d'insuline par jour

I. Action rapide

I. Action rapide

I. Action rapide

I. Action intermédiaire



✓ Le schéma à quatre injections d'insuline par jour

❖ Les voies d'administration de l'insuline

➤ La voie intraveineuse (IV)

L'insulinothérapie intraveineuse directe nécessite des injections, répétées toutes les heures, d'insuline d'action rapide, ce qui en fait un traitement toutes les heures, d'insuline d'action rapide, ce qui en fait un traitement réalisé en milieu hospitalier.

➤ La voie musculaire (IM)

Elle donnerait une insulémie stable ; l'injection pouvant être faite toutes les heures ou toutes les deux ou trois heures.

Elle a été préconisée dans le traitement du coma acidocétosique. Aujourd'hui elle est abandonnée au profit de la voie intraveineuse.

➤ La voie sous-cutanée (SC)

C'est la voie d'élection de l'insulinothérapie au long cours. L'avantage de cette voie réside dans sa simplicité et dans le fait qu'elle assure une résorption lente et régulière.

➤ La voie nasale (VN) [32]

Elle offre une thérapeutique d'avenir notamment l'insuline rapide administrée sous forme de pulvérisation nasale. Les résultats observés avec les aérosols d'insuline à court terme paraissent encourageants et montre que l'absorption de l'insuline à travers l'arbre respiratoire est possible.

Cette forme nasale offre l'avantage, par rapport à la forme sous-cutanée de reproduire de très près la réaction insulémique du sujet normal à un repas. Jusqu'ici l'inconvénient majeur des préparations d'insulines nasales était l'irritation de la muqueuse nasale, mais des auteurs Danois ont affirmé avoir supprimé ce risque.

❖ Indications :

- diabétique de type 1
- diabétique de type 2 ne réagissant pas au régime et aux antidiabétiques oraux (en association aux ADO)
- diabétique de la femme enceinte
- diabète dit insulino-nécessitant (DIN)

❖ Effets indésirables :

- l'hypoglycémie

- la lipodystrophie au point d'injection
- les réactions allergiques :
 - locales (prurit, érythème, rougeur, gonflement, chaleur)
 - générales (urticaire, voire œdème Quincke)

VI-2-2-2- Les antidiabétiques oraux

Ils comprennent :

- Les sulfamides hypoglycémiants (SH)
 - Les biguanides
- ❖ Les sulfamides hypoglycémiants

Ils appartiennent à la famille des arylsulfonyles.

Le mécanisme d'action prédominant des sulfamides hypoglycémiants est de stimuler l'insulino-sécrétion. Par ailleurs on note des effets extra pancréatiques :

- Diminution de la sécrétion du glucagon ;
- Potentialisation des effets de l'insuline au niveau du foie et des tissus périphériques en particulier le muscle ;
- Inhibition de la libération hépatique du glucose ;
- Action directe sur la captation et l'oxydation du glucose sur le muscle.

La principale complication du traitement par les sulfamides hypoglycémiants est l'hypoglycémie. On peut avoir des complications extra pancréatiques qui sont :

- Une leucopénie ;
- Une allergie ;
- Des phénomènes de photosensibilisation ;
- Des troubles digestifs

Les principaux sulfamides hypoglycémiants sont présentés dans le tableau n°9.

Tableau IX : Les principaux sulfamides hypoglycémiants [72]

	DCI	Spécialités	Posologie	Dosage cp (mg)	Durée d'action (heure)	Démi-vie (heure)	Activités
Première génération	Tolbutamide	Dolipol [®]	500- 1500	500	6- 12	4- 5	Faible
	Chlorpropamide	Diabinese [®]	250- 750	250	60	36	
	Carbutamide	Glucidoral [®]	500- 1500	50	65	45	
Deuxième génération	Gliclazide	Diamicron [®] 30	30- 90	30	24	12	Intermédiaire
		Diamicron [®] 80	80- 240	80	12- 24	8	
	Glibornuride	Glutril [®]	25- 75	25	12- 24		
	Métahexamide	Isodiane [®]	50- 150	50			
	Glibenclamide	Daonil [®]	5- 15	5	10- 24	5- 7	Forte
		HemiDaonil [®]	5- 15	2,5			
	Glipizide	Glibénèse [®]	5- 15	5	6- 24	3- 4	
Glimepiride	Amarel [®]	1- 6	1 ; 2 ; 3 ; 4	10- 24	5- 8		

➤ Indication

Diabète non insulino-dépendant surtout chez le sujet de poids normal ou maigre en association au régime alimentaire.

➤ Effets secondaires

- l'hypoglycémie
- les troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, dyspepsie et/ou douleurs abdominales
- les atteintes hépatiques (hépatite cholestatique rare, augmentation des phosphatases alcalines...)
- les accidents cutanés

- les accidents hématologiques : (leucopénie, thrombopénie, aplasie) rares avec ceux de deuxième génération.
- les accidents rénaux : glomérulonéphrite à complexe immuns (cas du tolbutamide)
- l'intolérance à l'alcool : effet antabuse
- la rétention d'eau et hyponatrémie (chlorpropamide)

➤ Contre indications

- le diabète de type 1
- la grossesse
- le coma diabétique
- l'insuffisance hépatique et rénale
- l'allergie aux sulfamides

❖ les biguanides

Il s'agit des dérivés de la guanidine.

Les biguanides ne sont représentés aujourd'hui que par la diméthylbiguanide ou metformine qui figure dans le tableau n°X.

Tableau X : Les principaux biguanides [11]

DCI	Spécialité	Posologie	Dosage (mg)
Metformine	Glucophage	2-3 cp/j	500 mg
	Glucophage retard	1-3 cp/j	850 mg
	Stagid	1-3 cp/j	280 mg
	Gluginan	1-3 cp/j	205 mg

Le mode d'action des biguanides est extra pancréatique

- La metformine agit essentiellement en bloquant la glyconéogenèse hépatique et rénale ;
- Elle retarde l'absorption intestinale des glucides et des acides aminés ;
- Elle potentialise en outre les effets de l'insuline au niveau, des tissus périphériques en augmentant le nombre et l'affinité de ses récepteurs membranaires.

La demi-vie dans le plasma est de l'ordre de 2,8 heures ; la clairance rénale est de l'ordre de 400ml/mn.

L'accident majeur des biguanides est l'acidose lactique.

Elle est due au non respect des contres indications des biguanides

➤ Indications

La metformine est l'antidiabétique du premier choix chez le patient diabétique de type 2 obèse, lorsque les mesures hygiéno-diététiques ne permettent pas d'obtenir un équilibre glycémique satisfaisant.

➤ Incidents des biguanides :

- acidose lactique : le risque est négligeable à condition de respecter les contres indications, en particulier l'insuffisance rénale
- Intolérance digestive : nausées, vomissements, anorexies, épigastralgie.

L'on préconise alors la prise au milieu ou à la fin des repas.

➤ Contre indications absolues

- l'insuffisance rénale ;
- l'insuffisance hépatique

➤ Contre indications relatives

- le grand âge (supérieur ou égale à 70ans) ;
- l'hypertension artérielle sévère (risque potentiel d'insuffisance rénale) ;
- tous les états d'hypo ou d'anoxie : insuffisance respiratoire, insuffisance cardiaque.

❖ Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase acabose (glucor®)

Il est utilisé chez le diabétique de type 2. Il diminue l'hyperglycémie postprandiale en ralentissant l'absorption des sucres du tube digestif.

VI-3- Les indications [42]

VI-3-1- Le diabète insulino-dépendant (DID) (type 1)

L'insulinothérapie est l'outil fondamental pour le traitement de ce type de diabète. La posologie de l'insulinothérapie est théoriquement de 0,5 à 1 UI/kg/j associée à deux ou trois collations

VI-3-2- Le diabète non insulino-dépendant (DNID) (type 2)

Le traitement du diabète non insulino-dépendant repose avant tout sur :

- Le régime
- L'activité physique ;
- Les hypoglycémifiants oraux.

VI-3-2-1- Diabète non insulino-dépendant avec obésité

L'on utilise les biguanides hypoglycémifiants en première intention à raison d'un à deux comprimés par jour.

VI-3-2-2- Diabète non insulino-dépendant sans obésité

L'on utilisera les sulfamides hypoglycémiantes en première intention à raison d'un à deux comprimés par jour.

En cas d'échec dans un délai minimum de quinze jours, on ajoute un biguanide.

VI-3-2-3- Diabète non insulino-dépendant à forte glycémie initiale (supérieur ou égal à 3g/l)

A ce niveau, on associera à dose maximale un sulfamide hypoglycémiant et un biguanide.

VI-3-3- Trouble de la tolérance au glucose (TTG)

Le traitement est basé sur le régime seul selon que le poids est normal ou qu'il existe un excès pondéral.

VI-3-4- le diabète insulino-nécessitant

Le médicament de choix utilisé est l'insulinothérapie jusqu'à l'obtention d'une glycémie à jeun inférieure à 1,2g/l.

Le traitement pourra alors être suivi par les antidiabétiques oraux.

VI-3-5- Le diabète gravidique [2]

Le traitement du diabète chez la femme est difficile nécessitant une collaboration étroite entre le diabétologue, l'obstétricien et le pédiatre. L'objectif essentiel du traitement pendant la grossesse est l'obtention et le maintien d'une euglycémie constante c'est à dire une glycémie post-prandiale inférieure à 1,20g/l et une glycémie à jeun inférieure à 1,1g/l.

VI-3-5-1 Le régime diabétique

Ce régime consiste en la Suppression des aliments sucrés, il faut privilégier les glucides complexes à absorption lente.

- Les besoins caloriques de l'état gravidique maternel sont estimés de 30 à 36 calories et 225 à 250g de glucides par jour.

VI-3-5-2 L'insulinothérapie

Elle est mise en route lorsque le régime seul n'arrive pas à maintenir une glycémie post-prandiale à 1,40g/l.

VI-3-5-3 L'aspect obstétrical

Un examen obstétrical doit être pratiqué tous les quinze jours pour vérifier le bon fonctionnement de la grossesse et dépister une hypertension artérielle ou une menace d'accouchement prématuré.

VI-3-5-4 L'aspect néonatalogique

50% des grossesses diabétiques se terminent par une césarienne mais quel que soit le mode d'accouchement, l'enfant doit être pris en charge par un pédiatre afin de prévenir l'hypoglycémie et l'hypocalcémie néonatale.

VI-4- La surveillance

VI-4-1- La surveillance par le médecin

Tous les deux à six mois l'examen du diabète doit être conduit de façon minutieuse pour évaluer divers facteurs aussi bien cliniques que biologiques.

VI-4-1-1- La surveillance clinique

- il faut préciser le poids et la taille
- déterminer l'existence d'une éventuelle obésité par l'indice de masse corporelle (Indice de Quételet).

$$\frac{\text{Poids (kg)}}{\text{Taille (m}^2\text{)}} = \text{Kg/m}^2$$

- La valeur normale est de 25-27 kg/m²
- Quand l'indice de masse corporelle est compris entre 27-30 kg/m², on parle de surpoids
- Quand l'indice de masse corporelle est supérieur à 30 kg/m², on parle d'obésité

Il est important de définir la répartition masculine (androïde) ou féminine (gynoïde) des graisses.

VI-4-1-2- La surveillance biologique

- Dans le sang :

Elle impose de doser :

- La glycémie à jeun ;
- L'urée ;
- La créatinine;
- L'acide urique ;
- Le cholestérol total ;
- Le cholestérol HDL ;
- Le cholestérol LDL ;
- Les triglycérides ;
- L'hémoglobine glycosylée ;
- La fructosamine.

- Dans les urines :

Nous dosons :

- La protéinurie de 24 heures ;
- L'albumine ;
- Le sucre ;
- L'acétone ;

Il convient en outre de pratiquer un examen cyto bactériologique des urines avec antibiogramme en cas de culture positive.

B. GENERALITES SUR LA PLANTE ETUDIEE

La plante étudiée a été identifiée au CNF (Centre National Floristique) d'Abidjan de l'Université de Cocody par le professeur AKE - ASSI

I - NOMS SCIENTIFIQUES ET VERNACULAIRES

I- 1 Noms scientifiques [5]

Ziziphus mauritiana Lam.

Synonyme : *Ziziphus jujuba* Lam.

Famille : Rhamnaceae

I- 2 Noms vernaculaires [3 ; 48]

En Afrique occidentale, *Ziziphus mauritiana* porte différents noms notamment :

I- 2- 1 Noms vernaculaires ivoiriens

- bu séden ou tôbôrô en **Malinké** ;

I- 2- 2 Noms vernaculaires africains

- ntomono ou ntmoro en **Bambara** ;
- sideem ou sédeem en **Wolof**;
- magari en **Haoussa**;
- djabhi en **Peuhl**;
- abâkât en **Tamachek**;
- bagandre, magunuga en **Moré**.

II- CARACTERES BOTANIQUES [3 ; 4 ; 48]

Ziziphus mauritiana est un arbre ou arbuste épineux atteignant 9 à 12 mètres de haut. Elle présente une écorce grise et deux épines à la base des rameaux ou de feuilles, l'une plus petite et incurvée vers le bas, et l'autre plus

longue et droite. Les feuilles sont alternes, pétiolées de 4 à 5 mm et de forme ovale. Ses feuilles sont de couleur vert foncé et vernissées à la face supérieure, blanchâtre et densément tomenteuse à la face inférieure. Elles sont longues de 2 à 7 cm et large de 1 à 3cm avec 3 nervures ascendantes. Les inflorescences sont en petites cymes capituliformes sessiles ou subsessiles. Les fleurs sont nombreuses, petites et jaunâtres. Les fruits sont des drupes de 1 à 2cm de diamètre et comportant un gros noyau revêtu d'une pulpe blanchâtre de faible épaisseur.



Image 1 : Feuilles et fleurs de *Ziziphus mauritiana*



Image n° 2 : *Ziziphus mauritiana*

III - DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE [3 ; 4]

Originnaire d'Asie centrale, *Ziziphus mauritiana* est une espèce pantropicale retrouvée dans les régions chaudes du globe. En Afrique, on la retrouve notamment dans la région soudano sahélienne, du Sénégal jusqu'au Nigeria. On la rencontre également en Asie tropicale et en particulier en Inde d'où son nom de "*Jujubier d'Inde*".

IV - USAGES

IV- 1- USAGE EN MEDECINE TRADITIONNELLE [3 ; 25 ; 46 ; 68]

Les plantes du genre *Ziziphus* sont utilisées pour plusieurs buts médicaux dans les pharmacopées traditionnelles à travers le monde. Ces plantes sont communément utilisées pour le traitement des inflammations, des infections bactériennes, du diabète, de la fièvre et pour les activités sédatives et anxiolytiques dans le traitement des insomnies.

Ziziphus mauritiana est un exemple de plante polyvalente qui présente beaucoup de potentialités d'utilisation en Médecine traditionnelle. Elle est utilisée dans plusieurs pharmacopées contre diverses affections.

Au Niger, la partie aérienne est utilisée en infusion, en association avec d'autres plantes contre les hémorroïdes. Les racines macérées sont utilisées contre les douleurs abdominales et comme diurétique dans les œdèmes et les ascites. Elle entre également dans la composition de préparations destinées à traiter les urétrites et leurs complications.

Au Sénégal, l'écorce est utilisée chez les Wolof et Sérère pour soigner les maux de ventre. Les racines sont indiquées pour le traitement de la syphilis et de la blennorragie. Les Peuhl Toucouleur utilisent en usage interne la poudre d'écorce dans les hémorragies du post- partum et en usage externe, ils lavent les ulcères phagédéniques par un macéré aqueux des feuilles puis ils appliquent dessus la poudre de feuilles.

Au Burkina Faso, le Père de la PRADILLA recommande la décoction des racines dans le traitement de l'ascaridiase. Pour cela, il faut faire bouillir 200g de racines fraîches ou 150g de racines sèches dans une quantité suffisante d'eau pendant une heure avec les haricots qui serviront de nourriture exclusive du sujet dans la journée.

En Ouganda, les racines sont réduites en poudre et additionnées à de l'eau pour calmer les irritations intestinales.

En Afrique du Nord, les feuilles sont prescrites dans les helminthiases et les diarrhées alors que les fruits sont considérés comme antitussifs et diurétique.

En Afrique de l'Ouest, les feuilles sont utilisées dans le traitement du diabète et de l'hypertension artérielle.

En Europe, le fruit est recommandé pour le traitement des affections inflammatoires de la gorge et des voies respiratoires, des inflammations intestinales et urinaires ainsi que de la constipation.

En chine, elle est utilisée dans le traitement des bronchites, de l'insomnie, de la diarrhée, de l'ulcère et de la fièvre.

En Inde, les fruits sont appliqués sur les coupes et les ulcères et sont employée dans les maladies pulmonaires et la fièvre. Ces fruits mélangés avec le sel et le poivre sont utilisés contre les indigestions et les affections hépatiques. Le fruit mûr séché est un laxatif doux. Les graines sont calmantes et sont prises quelque fois avec le beurre pour arrêter les nausées, les vomissements et les douleurs abdominales au cours de la grossesse. La poudre de graine mélangée avec de l'huile est frottée sur les zones de rhumatisme. Les feuilles sont appliquées comme cataplasme et sont utilisées dans l'asthme et la fièvre. Associées au catechu, ces feuilles sont administrées comme astringent, notamment en cas de blessure. La racine est purgative. Le décocté de racine

est utilisé comme fébrifuge, taenicide et emménagogue. La poudre de racine est époussetée sur les blessures.

IV- 2- USAGE NUTRITIONNEL [68 ; 76]

Les fruits de toutes les espèces de *Ziziphus* sont comestibles. Ils peuvent être consommés frais, marinés, séchés ou sous forme de confiserie et le jus peut servir à confectionner une boisson rafraîchissante ou spiritueuse.

Les fruits de *Ziziphus mauritiana* ont une teneur en protéines et en vitamine A et C supérieure à celle de la pomme. Ils contiennent entre 70 et 165 mg d'acide ascorbique par 100g de pulpe, ce qui est 2 à 4 fois supérieur à la quantité de minéraux, notamment le calcium, le phosphore et le fer dans les fruits de cette plante est plus élevé que celle de la pomme et de l'orange.

Les feuilles de *Ziziphus mauritiana* sont aussi considérées comme des nutriments. Elles servent généralement d'aliment de bétail, mais sont aussi consommées par les hommes dans certaines régions.

C'est le cas en Indonésie où les jeunes feuilles de *Ziziphus mauritiana* sont consommées après cuisson et des régions sahéliennes où ces jeunes feuilles sont considérées comme des légumes.

Les travaux de **SENA et Coll.** ont révélés L'importance nutritionnelle des feuilles de *Ziziphus mauritiana* en période de famine au Niger. Ces feuilles constituent en effet une excellente source de protéines, d'acides gras essentielles et de sels minéraux comme le fer, le calcium, le magnésium et le zinc.

Des analyses donnent la composition en éléments nutritifs des feuilles de *Ziziphus mauritiana* exprimées en pourcentage du poids sec :

TABLEAU XI : Eléments nutritifs des feuilles de *Ziziphus mauritiana* en pourcentage

Composition en éléments nutritifs des feuilles de <i>Ziziphus mauritiana</i>	Pourcentage du poids Sec (%)
Protéines brutes	12,9 - 16,9
Lipides	1,5 - 2,7
Fibres	13,5 - 17,1
Cendres	10,2 - 11,7
Calcium	1,42 - 3,74
Phosphore	0,17 - 0,33
Magnésium	0,46 - 0,83
Potassium	0,47 - 1,57
Sodium	0,02 - 0,05
Chlore	0,14 - 0,38
Soufre	0,13 - 0,33

DEUXIEME PARTIE

ETUDE EXPERIMENTALE

CHAPITRE I :

MATERIEL ET METHODES

A. MATERIEL

I- MATERIEL UTILISE POUR L'ETUDE PHYTOCHIMIQUE

- **Matériel végétal** : l'étude chimique a porté sur la poudre de feuilles et de branches sèches de *Ziziphus mauritiana* (Rhamnaceae) regroupées en bottes.
- **Matériel spécifique** :
 - Des tubes à essai ;
 - Un verre à montre ;
 - Une spatule ;
 - Des éprouvettes graduées ;
 - Des pipettes (1ml ; 2ml ; 5ml et 10ml) ;
 - Des fioles coniques de 500ml ;
 - Des erlenmayers ;
 - Un bain marie ;
 - Un bain de sable ;
 - Du coton hydrophile.
- **Réactifs** :
 - L'anhydride acétique ;
 - L'acide sulfurique concentré ;
 - Le méthanol ;
 - L'eau distillée ;
 - Le chlorure ferrique à 2% ;
 - L'alcool chlorhydrique dilué au demi ;
 - Les copeaux de magnésium ;
 - L'alcool iso-amylique ;
 - Le réactif de STIASNY (formol 30%, Hcl concentré : 1/0,5) ;
 - Le réactif de BORNTAEGER (ammoniaque dilué au demi Hcl au 1/5) ;

- Le réactif de DRAGENDORFF (iodobismuthate de potassium) ;
- Le réactif de BOUCHARDAT (réactif iodo- ioduré) ;
- L'alcool à 60° (éthanol) ;
- L'acétate de sodium.

II- MATERIEL UTILISE POUR LA DETERMINATION DE L'EXTRAIT SEC

- **Matériel végétal** : l'extrait sec est obtenu par décoction des feuilles et branches sèches de *Ziziphus mauritiana*. Il faut signaler que la plante a été achetée au marché d'Adjamé chez un vendeur de plantes médicinales.
- **Matériel spécifique** :
 - Une balance,
 - Un ballon à col rodé,
 - Un lyophilisateur de marque TESTART (Cryodos).

III- MATERIEL UTILISE POUR LES TESTS D'ACTIVITES

- **Matériel végétal** : on utilise des bottes sèches de *Ziziphus mauritiana* produites par le tradipraticien.
- **Matériel animal** : on utilise des souris blanches dont la masse varie entre 11g et 23,9g pour l'étude de la toxicité aiguë et des rats de laboratoires en provenance de l'UFR de Biosciences et de l'institut PASTEUR d'ADIOPODOUME dont la masse varie entre 88,3g et 210,9g pour l'étude pharmacologique. l'âge de ces animaux se situe entre 4 et 10 semaines.

Ces animaux sont nourris avec les granulés de la société FACI (Fabrication des Aliments composés Ivoirien) et l'eau du secteur SODECI (Société de Distribution d'Eau en Côte d'Ivoire) comme eau de boisson.

➤ **Réactifs chimiques :**

- Le glucose anhydre ;
- Le glibenclamide 5mg dans la spécialité DAONIL ;
- Le lyophilisat de *Ziziphus mauritiana* ;
- L'éther (oxyde d'éthyle).

➤ **Autres matériels :**

- Un glucomètre « GLAB[®] » et bandelettes réactives adaptées ;
- Des pipettes pasteur de diamètre très mince (< 1,5mm) ;
- Une balance électronique ;
- Une canule d'intubation ;
- Une cloche de verre ;
- Du coton ;
- Une spatule.

B. METHODES

I- METHODES UTILISEES POUR LE TRI PHYTOCHIMIQUE [71]

I-1 Méthodes par solvants successifs

On utilise cette méthode parce qu'après extraction on est sûr qu'à 98% on a extrait le maximum de principe actif de la plante.

- Principe : cette méthode est basée sur la polarité croissante des solvants

Nous utiliserons par ordre croissant de polarité les solvants suivants :

- Le chloroforme ;
- Le méthanol ;
- L'eau.

I-1-1 Extrait chloroformique

Introduire 20g de drogue séchée, grossièrement pulvérisée dans une fiole jaugée conique de 500 ml. Ajouter 60ml de chloroforme puis agiter manuellement pendant 15mn et filtrer la solution.

- répéter la même opération
- réunir les deux filtrats
- obtention de l'extrait I.

I- 1- 2 Extrait méthanolique

Recueillir le marc de la préparation précédente auquel nous additionnons 60ml de méthanol (en 2 fois 15mn).

Réunir les deux filtrats.

Obtention de l'extrait II.

I- 2 Méthode d'extraction à partir de l'infusé [71]

Mettre 5g de poudre séchée grossièrement pulvérisée dans 50 ml d'eau bouillante. Laisser infuser 15mn puis filtrer le mélange.

Obtention de l'extrait III.

I- 3 Méthode d'extraction à partir du décocté

Utiliser une botte de *Ziziphus mauritiana* à laquelle nous ajoutons 500ml d'eau. Porter le tout à ébullition.

Filtration et obtention de l'extrait IV.

II- REACTIONS DE CARACTERISATION [71]

II- 1 Recherche des stérols et polyterpènes par la réaction de LIEBERMANN

Evaporer à sec sans carboniser le résidu dans une capsule sur le bain de sable, 5ml de chaque extrait. Dissoudre à chaud le résidu dans 1ml d'anhydride acétique. Verser la solution dans un tube à essai.

Verser avec précaution 0,5ml d'acide sulfurique concentré le long de la paroi du tube. L'apparition à l'interphase d'un anneau pourpre ou violet, virant au bleu puis au vert, indique une réaction positive.

II- 2 Recherche des polyphénols par la réaction au chlorure ferrique

A 2ml de chaque extrait, ajouter une goutte de solution alcoolique de chlorure ferrique à 2%. L'apparition d'une coloration bleue noirâtre ou verte plus ou moins foncée témoigne de la présence des dérivés polyphénoliques.

II- 3 Recherche des flavonoïdes par la réaction dite « à la Cyanidine »

Evaporer à sec dans une capsule, 2ml de chaque extrait. Laisser refroidir.

Reprendre le résidu par 5ml d'alcool chlorhydrique au demi. Verser la solution dans un tube à essai. Ajouter 2 à 3 copeaux de magnésium (attention dégagement de chaleur).

Noter la coloration rose-orangée ou violacée obtenue. L'addition de 3 gouttes d'alcool iso-amylque, qui intensifie cette coloration, confirme la présence de flavonoïde.

II- 4 Recherche des tanins

Les tanins sont divisés en deux groupes : les tanins galliques, dérivés de l'acide gallique et combinés sous forme d'hétérosides hydrolysables. Les tanins catéchiques de nature non hétérosidique, sont formés de polymères et de catéchols sous forme condensée.

II- 4- 1 Recherche des tanins cathéchiques par la réaction de STIASNY (formol 30%, HCl concentré : 1/0,5)

Evaporer à sec dans une capsule 5ml de chaque extrait.
Ajouter au résidu 15ml de réactif de STIASNY.
Maintenir le mélange au bain-marie à 80°C pendant 30mn.
Laisser refroidir.

L'observation de précipitation en gros flocons caractérise les tanins catéchiques.

II- 4-2 Mise en évidence des tanins galliques

Filtrer la solution précédente. Le filtrat est recueilli et saturé d'acétate de sodium.

L'addition de 3 gouttes de FeCl₃ à 2% provoque l'apparition d'une coloration bleu-noir intense dénotant la présence de tanins galliques.

II-5 Recherche de substances quinoniques libres ou combinées

Le réactif de BORNTRAEGER (ammoniaque diluée au demi) permet de mettre en évidence les substances quinoniques libres. Pour les substances quinoniques combinées, il faut procéder à une hydrolyse préalable. L'essai consiste à procéder immédiatement à l'hydrolyse des solutions pour caractériser les substances quinoniques totales.

- Evaporer à sec dans une capsule 2ml de chaque extrait
- Triturer le résidu dans 5ml d'acide chlorhydrique au 1/5
- Dans un tube à essai, porter la solution une demi-heure, au bain-marie bouillant
- Après refroidissement, extraire l'hydrolysate par 20ml de chloroforme dans un tube à essai.
- Recueillir la phase chloroformique dans un autre tube à essai et y ajouter 0,5ml d'ammoniaque dilué au demi.
- L'apparition d'une coloration allant du rouge au violet indique la présence de quinones.

II- 6- Recherche des alcaloïdes

Evaporer à sec dans une capsule 6ml de chaque extrait. Reprendre le résidu par 6ml d'alcool à 60°C et répartir la solution alcoolique dans trois tubes à essai. Dans le premier tube, ajouter 2 gouttes de réactif de DRAGENDORFF. L'apparition d'un précipité ou d'une coloration orangée indique la présence d'alcaloïdes.

Dans le deuxième tube, ajouter 2 gouttes de réactif de BOUCHARDAT. L'apparition d'un précipité d'une coloration brun-rougeâtre indique une réaction positive.

Dans le troisième tube, ajouter 2 gouttes de réactif de VALSER-MEYER.

L'apparition d'un précipité ou d'une coloration blanc-crème indique une réaction positive.

II- 7- Recherche des saponosides

Mettre 10ml de la solution de *Ziziphus mauritiana* dans un tube de 16mm de diamètre sur 16cm de hauteur. Agiter verticalement pendant 15mn. Mesurer la hauteur de la mousse.

Une hauteur supérieure à 1cm indique la présence des saponosides.

III- METHODES UTILISEES POUR LA DETERMINATION DE L'EXTRAIT SEC

III- 1- Détermination de l'intervalle de confiance (IC_{0,05}) de la masse de botte de *Ziziphus mauritiana* au risque de $\alpha = 0,05$

Tableau XII : Masse en g pour un échantillon de 15 bottes

Botte	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Masse en g	50,4	61,1	41,3	47,9	52	57,6	40,2	50,8	60,4	54,9	53,1	41,5	42,7	54	61,7

Les bottes n'ayant pas la même masse il est important de faire une moyenne des bottes car l'activité et la toxicité sont souvent très proches.

III- 2- Détermination de la masse moyenne de la botte de *Ziziphus mauritiana*

Soit x_i : masse de la botte

n : nombre total des bottes

$\sum x_i$: masse totale des bottes

\bar{x} : masse moyenne d'une botte

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}$$

$$\sum x_i = 50,4 + 61,1 + 41,1 + 47,9 + 52 + 57,6 + 40,2 + 50,8 + 60,4 + 54,9 + 53,1 + 41,5 + 42,7 + 54 + 61,7$$

$$\sum x_i = 769,6$$

$$n = 15$$

$$\bar{x} = \frac{769,6}{15}$$

$\bar{x} = 51,30 \text{ g}$

Par souci d'uniformité de masse, nous constituons de nouvelles bottes pesant chacune 51,30 g.

L'un des soucis majeurs de la médecine traditionnelle est l'emploi d'unités de mesures aléatoires. Ceci fait que la plupart du temps, lorsque la dose thérapeutique et la dose toxique sont très proches, nous assistons à de nombreux accidents d'où l'intérêt d'un échantillonnage afin qu'il y ait un équilibre entre les bottes de *Ziziphus mauritiana*.

III- 3 Détermination de l'écart type de l'échantillon

$$S^2 = \frac{1}{n-1} \left(\sum x_i^2 - \frac{(\sum x_i)^2}{n} \right)$$

$$\sum x_i^2 = 40\,242,12$$

$$(\sum x_i)^2 = 592\,284,16$$

$$S^2 = 54,03$$

$S = 7,35$

III- 4 Détermination de l'intervalle de confiance $IC_{0,05}$

Pour $\alpha = 0,05$ $\alpha/2 = 0,025$ et $t_{n-1} = t_{14} = 2,145$

$$IC_{0,05} = \bar{X} \pm t_{n-1} ; \alpha/2 \sqrt{S^2/n}$$

$$IC_{0,05} = \bar{X} \pm t_{n-1} ; 0,025 \sqrt{S^2/n}$$

$$IC_{0,05} = 51,30 \pm 2,145 \sqrt{54,03/15}$$

$IC_{0,05} = [47,22-55,37]$

III- 5 Détermination de l'étendu (e) de l'échantillon

e = valeur la plus élevée - valeur la plus faible

$$e = 61,7 - 40,2$$

$e = 21,5$

III-6 METHODES DE PREPARATION SELON LE TRADIPRATICIEN

III- 6-1 Préparation du décocté

Dans un récipient, introduire une botte de *Ziziphus mauritiana* (Rhamnaceae) composées de branches et de feuilles ; soit environ 51,30g. Ajouter 1litre d'eau.

Faire bouillir pendant une heure et filtrer le décocté obtenu.

Pour obtenir une grande quantité d'extrait sec, effectuer cette opération trois fois de suite.

Pour une masse totale de 153,9 g de *Ziziphus mauritiana* nous avons utilisé 3 litres d'eau. Après ébullition et évaporation la quantité de décocté obtenu est 1,4 litre.

Ainsi, pour une botte de *Ziziphus mauritiana*, la quantité de décocté obtenu est de 0,46 litre soit 460 ml.

III- 6- 2 Lyophilisation

III- 6- 2-1 Principe

La lyophilisation est une technique de congélation rapide du décocté qui consiste à l'élimination de l'eau d'un produit suivie de déshydratation par sublimation à basse température sous vide.

III-6- 2- 2 Résultat

A partir de 1,4 litre de décocté, nous avons obtenu 7,5g d'extrait sec. Ramené à une botte de *Ziziphus mauritiana* nous obtenons 2,5g.

IV- MODE D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIE SELON

LE TRADIPRATICIEN

IV- 1 Mode d'administration

Le décocté de *Ziziphus mauritiana* se prend uniquement par voie orale selon le tradipraticien, pour obtenir un effet hypoglycémiant.

IV- 2 Posologie

IV- 2- 1 Calcul de la concentration (C_T) de

***Ziziphus mauritiana* dans la préparation du tradipraticien**

$$C_T = \frac{M}{V}$$

M : masse de lyophilisat obtenu V : volume du décocté obtenu

$$C_T = \frac{2,5}{0,46} = 5,43 \text{ g/l}$$

$CT = 5,43 \text{ mg/ml}$

IV- 2- 2 Détermination de la dose quotidienne

à administrer selon le tradipraticien (DQT)

- Détermination du volume moyen quotidien à administrer selon le praticien

Le tradipraticien préconise de boire pour le traitement 2 verres à eau de *Ziziphus mauritiana* par jour en deux prises. Le verre présenté par le tradipraticien a un volume de 230 ml.

Selon donc la posologie du tradipraticien nous aurons à administrer par jour 460 ml du décocté.

La quantité de *Ziziphus mauritiana* à administrer chez un patient de 70 kg est de 6,57 ml/kg de poids corporel.

La concentration $C_T = 5,43 \text{ mg/ml}$.

Nous déduisons que la dose quotidienne à administrer est de : 35,67 mg/kg/vo

$DQT = 35,67 \text{ mg/kg/vo}$

V- METHODES UTILISEES POUR L'ETUDE

PHARMACODYNAMIQUE

L'étude pharmacodynamique a pour but de mettre en évidence une éventuelle toxicité aiguë de *Ziziphus mauritiana* (Rhamnaceae) chez les souris et évaluer son activité sur la glycémie chez les rats.

V-1 ETUDE DE LA TOXICITE AIGUË

V- 1- 1 Principe de la détermination de la dose

maximale tolérée (DMT)

Il correspond à une analyse de la toxicité aiguë. La DMT est la dose maximale qui ne tue aucun animal. Il consiste à administrer des solutions de dilutions croissantes à des lots d'animaux et à observer les animaux traités pendant 48 heures. Pour notre extrait, cette détermination a été faite sur quatre lots de trois souris dont un lot témoin. L'extrait de notre plante a été administré par gavage de même que l'eau distillée.

Nous administrons par gavage 0,6ml de solution pour 20g de poids de souris. Les différents lots de souris ont reçu (en dehors du lot témoin) les doses suivantes de notre extrait.

- Dose de la solution mère
- Dose de la solution mère diluée au $\frac{1}{2}$
- Dose de la solution mère diluée au $\frac{1}{4}$

Cela permet d'avoir le tableau suivant :

Tableau XIII : Détermination de la DMT avec notre extrait (*Ziziphus mauritiana*)

Lots	Témoins Lot I	Lot II	Lot III	Lot IV
Doses administrées	Eau distillée 0,6ml/20g	Solution mère	Solution mère diluée au ½	Solution mère diluée au ¼
Nombre de souris	3	3	3	3
Nombre de souris morte après 48 H				

Si aucune mortalité n'est observée dans les différentes dilutions, la DMT sera donc la solution mère.

V- 1- 2 Mise en œuvre du protocole

V- 1- 2- 1 Détermination de la concentration de la solution mère

La concentration à la limite de la solubilité est obtenue avec 0,3 g de lyophilisat pour 2 ml d'eau distillée.

$$C = \frac{M}{V} = \frac{0,3}{2} = 0,15 \text{ g/ml} = 150 \text{ mg/ml}$$

$$C = 150 \text{ mg/ml}$$

V- 1- 2- 2 Administration des doses

L'administration se fait par voie orale dans les proportions de 0,6 ml pour 20 g de poids corporel.

Pour 1 kg de poids corporel, nous obtenons 30 ml de préparation ingérée.

La concentration à la limite de la solubilité étant de 150 mg/ml, pour 30 ml de solution nous obtenons 4500 mg de lyophilisat à utiliser.

$$\text{Dose de la solution mère} = 4500 \text{ mg/kg/vo}$$

V- 1- 2- 3 Calcul du volume à administrer

Par voie orale, la souris reçoit 0,6 ml pour 20 g de poids corporel.

Soit :

V : le volume à administrer

M : la masse de la souris

Nous avons : $V \times 20 = 0,6 \times M$

$$V = \frac{0,6}{20} = 0,03 M$$

V = 0,03 M

V- 2 EVALUATION DE L'ACTIVITE DE *Ziziphus mauritiana* (Rhamnaceae) SUR LA GLYCEMIE

V- 2- 1 Technique

Il s'agit d'examiner le comportement de la solution de *Ziziphus mauritiana* sur la glycémie. Cette démarche nous permettra de savoir si notre extrait possède une action sur la glycémie (hypoglycémiante, normo glycémiante, hyperglycémiante) ou aucune activité en relation avec la glycémie.

Pour ce faire, nous utiliserons un protocole d'étude dont le matériel, le mode opératoire et le procédé d'interprétation des résultats sont décrits ci-dessous

V- 2- 2 Protocole d'étude

V- 2-2- 1 Mode opératoire

V-2-2-1- 1 Préparation des solutions à administrer

Le tableau n° XIV indique pour chaque lot d'animaux la solution à administrer.

Tableau XIV : Préparation des solutions à administrer

Lot d'animaux n° Solution à administrer	1 ou 1'	2 ou 2'	3 ou 3'	4 ou 4'
Type de solution	Eau distillée	Solution de glibenclamide	Solution de <i>Ziziphus mauritiana</i> à forte dose	Solution de <i>Ziziphus mauritiana</i> à la dose du tradipraticien
Concentration	-	0,333 mg/ml	150 mg/ml	5,43 mg/ml
Dose	30 ml/kg/vo	10 mg/kg/vo	4 500 mg/kg/vo	35,67 mg/kg/vo
Volume (V) à administrer	$V = \frac{0,6}{20} M$	$V = \frac{0,6}{20} M$	$V = \frac{0,6}{20} M$	$V = \frac{0,23}{20} M$

M = Masse corporelle

V-2-2-1- 2 Détermination de la glycémie plasmatique
chez les rats

- l'animal est anesthésié jusqu'à l'endormissement dans une cloche de verre, contenant des tampons de coton imbibé d'éther.

- à l'aide d'un tube capillaire on effectue un prélèvement sanguin au niveau de sinus orbital pour le dosage de la glycémie avant administration des différents produits.

NB : cette technique de détermination de la glycémie sera utilisée pour tous les animaux d'expérience.

V-2-2-1- 3 Evaluation de l'activité des solutions

à administrer

- **Première étape : à jeun**

- Administration en prise unique.

Nous réalisons 5 lots de 4 rats à jeun c'est-à-dire privés de nourriture 15 heures au moins avant les prélèvements tandis que l'eau est permise à volonté.

Les lots de rats sont repartis comme suit :

Lot n°1

C'est le lot témoin. Il reçoit de l'eau distillée dans les proportions de 30 ml/kg/vo.

Lot n° 2

C'est le lot de référence. Il reçoit du glibenclamide à la dose de 10 mg/kg/vo.

Lot n°3

C'est le lot traité à forte dose. Il reçoit la solution de *Ziziphus mauritiana* à la dose de 4 500 mg/kg/vo.

Lot n° 4

C'est le lot traité à la dose du tradipraticien. Il reçoit la solution de *Ziziphus mauritiana* à la dose de 35,67 mg/kg/vo.

La glycémie à jeun est déterminée pour chacun des animaux d'expérience.

- *avant toute administration de produit

- *2 heures après administration du produit concerné

- *4 heures après administration du produit concerné

- *6 heures après administration du produit concerné.

- Administration en prise répétée

Elle se fait sur trois jours. Dans ce cas nous effectuons deux prises de sang.

Une avant administration du produit et une autre 2 heures après administration du produit concerné.

○ **Deuxième étape : après charge orale en glucose**
à 4g/kg/vo

Notons que le glucose anhydre est utilisé pour entraîner le diabète physiologie et est à une concentration de 400mg/ml. Et chaque animal d'expérience recevra 0,20ml pour 20g de masse corporelle.

$$D'où V = (0,20/20) \times M$$

➤ Administration en prise unique

Nous réalisons lots de 4 lots de 4 rats à jeun c'est-à-dire privés de nourriture 15 heures au moins avant les prélèvements tandis que l'eau est permise à volonté.

Les lots sont repartis comme suit :

Lot n°1'

C'est le témoin. Il reçoit après hyperglycémie réalisée par voie orale, de l'eau distillée dans les proportions de 30 ml/kg/vo.

Lot n°2'

C'est le lot de référence. Il reçoit après hyperglycémie réalisée par voie orale du glibenclamide à la dose de 10 mg/kg/vo.

Lot n°3'

C'est le lot à forte dose. Il reçoit après hyperglycémie réalisée par voie orale, la solution de *Ziziphus mauritiana* à la dose de 4 500 mg/kg/vo.

Lot n°4'

C'est le lot traité à la dose du tradipraticien. Il reçoit après hyperglycémie réalisée par voie orale la solution de *Ziziphus mauritiana* à la dose de 35,67 mg/kg/vo.

Avant l'administration des produits concernés, nous procédons à l'administration du glucose anhydre à la dose de 4 g/kg/vo.

L'administration des produits concernés se fait 20-30mn après l'administration du glucose anhydre par voie orale.

Tous les prélèvements sont réalisés comme précédemment (cf. administration unique à jeun).

➤ Administration en prise répétée

Elle se fait successivement en 3 jours de la même manière qu'en prise unique après hyperglycémie. Seulement dans ce cas deux prélèvements sont faits :

- Un à jeun
- L'autre, 2 heures après administration du produit concerné.

CHAPITRE II :

RESULTATS ET COMMENTAIRES

I- RESULTATS DU TRI PHYTOCHIMIQUE

Le tableau n° XV indique les résultats du tri phytochimique.

Tableau XV : Tri phytochimique de *Ziziphus mauritiana* (Rhamnaceae)

Constituants chimiques Extraits	<i>Stérols polyterpènes</i>	<i>Polyphénol</i>	<i>Saponosides</i>	<i>Flavonoïdes</i>	<i>Tanins</i>		<i>Substances quinoniques</i>	<i>Alcaloïdes</i>	
					Gal	Cat		D	B
Extrait I (chloroformique)	+	+	+	+	+	-	-	+	+
Extrait II (méthanolique)	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Extrait III (infusé)	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Extrait IV (décocté)	+	+	+	+	+	+	-	+	+

NB :

- le signe (+) signifie que la réaction est positive.
- le signe (-) signifie que la réaction est négative.
- Gal : gallique
- Cat : catéchique
- D : DRAGENDORFF
- B : BOUCHARDAT

COMMENTAIRES

Ce tableau montre que les feuilles de *Ziziphus mauritiana* contiennent des stérols et polyterpènes, des polyphénols, des saponosides, des flavonoïdes, des tanins et des alcaloïdes. Par contre, elles ne contiennent pas de composés quinoniques. Il faut noter que les flavonoïdes et les tanins sont des polyphénols mais le contraire n'est pas évident.

II- RESULTATS DE L'ETUDE DE LA TOXICITE AIGUË

Administration par voie orale de l'eau distillée à 0,6ml/20g

Souris	1	2	3
Masse en g	18	24	25
Volume (V en ml)	0,54	0,72	0,75
Résultat après 48h	Vivant	Vivant	Vivant

Administration par voie orale de la solution mère 4500 mg/kg

Souris	1	2	3
Masse en g	19	23,5	25,2
Volume (V en ml)	0,57	0,7	0,75
Résultat après 48h	Vivant	Vivant	Vivant

Administration par voie orale de la solution mère diluée au ½ (2250 mg/kg)

Souris	1	2	3
Masse en g	19	21	25,6
Volume (V en ml)	0,57	0,63	0,76
Résultat après 48h	Vivant	Vivant	Vivant

Administration par voie orale de la solution mère diluée au ¼ (1125 mg/kg)

Souris	1	2	3
Masse en g	20	20,4	26,1
Volume (V en ml)	0,6	0,61	0,78
Résultat après 48h	Vivant	Vivant	Vivant

Tableau XVI : Résultats de l'étude de la toxicité aiguë

Lots	Témoins Lot I	Lot II	Lot III	Lot IV
Doses administrées	Eau distillée 0,6ml/20g	Solution mère 4500mg/kg	Solution mère diluée au 1/2, (2250mg/kg)	Solution mère diluée au 1/4, (1125mg/kg)
Nombre de souris	3	3	3	3
Nombre de souris morte après 48 H	0	0	0	0

COMMENTAIRES

48 heures après administration de *Ziziphus mauritiana* (Rhamnaceae) à la dose 4500 mg/kg/vo et aux différentes dilutions, nous observons que toutes les souris de l'expérience y compris celles du lot témoin sont vivantes et n'ont présenté aucun signe d'intoxication au cours de l'expérimentation. Nous pouvons donc conclure que *Ziziphus mauritiana* à la dose de la solution mère (4 500 mg/kg/vo) n'est pas toxique. L'interprétation de la DMT vient confirmer notre thèse. De ce fait, *Ziziphus mauritiana* ne saurait être toxique aux doses inférieures. Nous pouvons donc affirmer que *Ziziphus mauritiana* est dépourvu de toute toxicité aiguë dans les conditions de notre étude.

III- RESULTATS DE L'EVALUATION DE L'ACTIVITE DE ZIZIPHUS MAURITIANA (Rhamnaceae) SUR LA GLYCEMIE

- **Interprétation des résultats [26]**

L'interprétation des résultats consiste en la comparaison statistique de la moyenne des glycémies du lot témoin à la moyenne des glycémies du lot concerné au risque $\alpha = 5\%$ à chaque instant t_i du dosage.

La différence est testée statistiquement par le test de t student.

Pour chaque moyenne, nous calculons un t de student (t_c) que nous comparons au t de student théorique ($t_{\alpha/2}$) tabulé pour le nombre de degré de liberté (ddl) au risque $\alpha = 5\%$.

$$\text{ddl} = n_t + n_i - 2 \quad n_t = 4 \quad n_i = 4$$

$$\text{ddl} = 4 + 4 - 2$$

$$\text{ddl} = 6$$

$$t_{\alpha/2} = 2,447$$

$$t_c = \frac{d}{\text{SD}}$$

$$t_c = \frac{|M_t - M_i|}{\text{SD}}$$

$$\text{SD} = \text{Sdp} \sqrt{1/n_t + 1/n_i}$$

$$\text{Sdp}^2 = \frac{\sum (\text{GPJ}_t - M_t)^2 + \sum (\text{GPJ}_i - M_i)^2}{n_t + n_i - 2}$$

si $t_c < t_{\alpha/2}$ la différence n'est pas significative

si $t_c > t_{\alpha/2}$ la différence n'est pas significative

d= différence entre M_t et M_i

SD écart-type de la différence entre la moyenne des lots à comparer

S_{dp}^2 = moyenne pondérée des variances des lots à comparer

M_t = moyenne des glycémies plasmatiques du lot témoin

M_i = moyenne des glycémies plasmatiques du lot à comparer au lot témoin

M_t =effectif du lot témoin

n_i = effectif du lot à comparer au lot témoin

GPJt = glycémie plasmatique du lot témoin

GPJi = glycémie plasmatique du lot à comparer au lot témoin.

Lorsque la différence des moyennes de glycémie plasmatique est significative on calcule alors le pourcentage de variation C de la glycémie en fonction du temps (pour chaque lot).

On obtient le pourcentage de variation par la formule suivante.

$$V = \frac{GPJ_o - GPJ_i}{GPJ_o} \times 100$$

V : pourcentage de variation de la glycémie

GPJo : glycémie plasmatique à jeun avant administration en mg/dl

GPJi : glycémie plasmatique du même lot à l'instant considéré en mg/dl

III-1 Résultats

III- 1- 1 Valeur moyenne de la glycémie plasmatique normale chez le rat adulte à jeun

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Total	Moy.
Masse du rat en g	121,6	147,3	98,7	138	124,8	93,5	132,3	130,2	105,5	108,8	148,5	126,2	210,9	135,2	185,1	148,5	2150,1	134,38
Glycémie en mg/dl	122	90	92	68	105	98	111	96	109	80	88	75	129	87	83	82	1515	94,68

Moy : Moyenne

III- 1- 1- 1 Détermination de l'intervalle de confiance

$IC_{0,05}^{[25]}$

❖ Détermination de la valeur moyenne de la glycémie plasmatique

Soit X_i : la glycémie d'un rat

Soit n : le nombre total de rats

Soit $\sum X_i$: la somme totale des glycémies des rats

\bar{X} : la glycémie moyenne d'un rat

$$\sum X_i = 122+90+92+68+105+98+111+96+109+80+88+75+129+87+83+82$$

$$\sum X_i = 1515 \text{ mg/dl}$$

$$n = 16$$

$$\bar{X} = \frac{1515}{16}$$

$$\boxed{\bar{X} = 94,68 \text{ mg/dl}}$$

❖ Détermination de l'écart type de l'échantillonnage

$$S^2 = \frac{1}{n-1} \left(\sum X_i^2 - \frac{(\sum X_i)^2}{n} \right)$$

$$\sum X_i^2 = 147711$$

$$(\sum X_i)^2 = 2295225$$

$$n = 16$$

$$S^2 = \frac{1}{15} \left(147711 - \frac{2295225}{16} \right)$$

$$S^2 = 283,96$$

$$\boxed{S = 16,85}$$

❖ Détermination de l'intervalle de confiance $IC_{0,05}$

Pour le risque $\alpha = 0,05$; $\alpha/2 = 0,025$

et $t_{n-1} = t_{15} = 2,131$ (lu dans la table de student)

$$IC_{0,05} = \bar{X} \pm t_{n-1} ; \alpha/2 \sqrt{\frac{S^2}{n}}$$

$$IC_{0,05} = 94,68 \pm t_{15} ; 0,025 \sqrt{\frac{S^2}{n}}$$

$$IC_{0,05} = 94,68 \pm 2,131 ; 0,025 \sqrt{\frac{(16,85)^2}{16}}$$

$$IC_{0,05} = 94,68 \pm 8,97$$

$$IC_{0,05} = [85,71 - 103,65]$$

III- 1- 2- Valeur moyenne de la glycémie plasmatique normale post prandiale (après charge orale en glucose à 4g/kg/vo) chez le rat adulte

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Total	Moy.
Masse du rat en g	113,7	124,8	122,3	146,4	134	88,3	121,2	113	94,3	110,2	170,8	133,5	182,7	151,8	108	132,6	2047,6	127,975
Glycémie en mg/dl	130	127	135	145	117	127	128	100	112	101	98	147	121	120	135	123	1966	122,87

Moy : Moyenne

III- 1- 2- 1 Détermination de l'intervalle de confiance IC_{0,05}

❖ Détermination de la valeur moyenne de la glycémie plasmatique

Soit Xi : la glycémie d'un rat

Soit n : le nombre total de rats

Soit $\sum Xi$: la somme totale des glycémies des rats

\bar{X} : la glycémie moyenne d'un rat

$$\sum Xi = 130+127+135+145+117+127+128+100+112+101+98+147+121+120+135+123$$

$$\sum Xi = 1966 \text{ mg/dl}$$

$$n = 16$$

$$\bar{X} = \frac{1966}{16}$$

$$\boxed{\bar{X} = 122,87 \text{ mg/dl}}$$

❖ Détermination de l'écart type de l'échantillonnage

$$S^2 = \frac{1}{n-1} \left(\sum Xi^2 - \frac{(\sum Xi)^2}{n} \right)$$

$$\sum Xi^2 = 244834$$

$$(\sum Xi)^2 = 3865156$$

$$n = 16$$

$$S^2 = \frac{1}{15} \left(244834 - \frac{3865156}{16} \right)$$

$$S^2 = 217,45$$

$$\boxed{S = 14,74}$$

❖ Détermination de l'intervalle de confiance $IC_{0,05}$

Pour le risque $\alpha = 0,05$; $\alpha/2 = 0,025$

et $t_{n-1} = t_{15} = 2,131$ (lu dans la table de student)

$$IC_{0,05} = \bar{X} \pm t_{n-1} ; \alpha/2 \sqrt{\frac{S^2}{n}}$$

$$IC_{0,05} = 122,87 \pm t_{15} ; 0,025 \sqrt{\frac{S^2}{n}}$$

$$IC_{0,05} = 122,87 \pm 2,131 ; 0,025 \sqrt{\frac{(14,74)^2}{16}}$$

$$IC_{0,05} = 122,87 \pm 7,85$$

$IC_{0,05} = [115,02 - 130,72]$

III- 1- 3 Valeur de la glycémie après administration d'eau distillée à 30 ml/kg/vo

III- 1- 3- 1 Chez le rat à jeun

◆ En prise unique

Tableau XVII : Valeur de la glycémie après administration d'eau distillée à 30 ml/kg/vo chez le rat à jeun en prise unique (lot n°1).

Rats	1	2	3	4	Total	Moyenne
Glycémie du rat en mg/dl avant administration	122	90	92	68	372	93
Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	120	101	98	100	419	104,75
Glycémie du rat en mg/dl 4h après administration	110	108	115	98	431	107,75
Glycémie du rat en mg/dl 6h après administration	131	105	101	96	433	108,25

◆ En prise réitérée

Tableau XVIII : Valeur de la glycémie après administration d'eau distillée à 30 ml/kg/vo chez le rat à jeun en prise réitérée (lot n°1).

	Rats	1	2	3	4	Total	Moyenne
1 ^{er} jour	Glycémie du rat en mg/dl avant administration	109	115	120	118	462	115,5
	Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	105	118	108	123	454	113,5
2 ^{ème} jour	Glycémie du rat en mg/dl avant administration	116	117	105	127	465	116,25
	Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	112	117	110	118	457	114,25
3 ^{ème} jour	Glycémie du rat en mg/dl avant administration	119	117	117	130	483	120,75
	Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	130	138	140	130	538	134,5

III- 1- 3- 2 Chez le rat après charge orale en glucose (COG)

◆ En prise unique

Tableau XIX : Valeur de la glycémie après administration de l'eau distillée 30 ml/kg/vo chez le rat après COG en prise unique (lot n°1').

Rats	1	2	3	4	Total	Moyenne
Glycémie du rat en mg/dl avant administration	130	127	135	145	537	134,25
Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	93	95	111	99	398	99,5
Glycémie du rat en mg/dl 4h après administration	102	98	103	112	415	103,75
Glycémie du rat en mg/dl 6h après administration	126	108	106	109	449	112,25

◆ En prise répétée

Tableau XX : Valeur de la glycémie après administration de l'eau distillée chez le rat après COG en prise répétée (lot n°1').

	Rats	1	2	3	4	Total	Moyenne
1 ^{er} jour	Glycémie du rat en mg/dl avant administration	144	121	115	133	513	128,25
	Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	109	97	100	120	426	106,5
2 ^{ème} jour	Glycémie du rat en mg/dl avant administration	157	154	108	143	562	140,5
	Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	100	123	98	133	454	113,5
3 ^{ème} jour	Glycémie du rat en mg/dl avant administration	147	101	118	119	485	121,25
	Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	147	101	108	119	475	118,75

III- 1- 4 Valeur de la glycémie après administration de glibenclamide à 10 mg/kg/vo

III- 1- 4- 1 Chez le rat à jeun

◆ En prise unique

Tableau XXI : Valeur de la glycémie après administration de glibenclamide à 10 mg/kg/vo chez le rat à jeun en prise unique (lot n°2).

Rats	1	2	3	4	Total	Moyenne
Glycémie du rat en mg/dl avant administration	105	98	111	96	410	102,5
Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	55	71	67	48	241	60,25
Glycémie du rat en mg/dl 4h après administration	65	71	78	60	274	68,5
Glycémie du rat en mg/dl 6h après administration	75	70	60	67	272	68

◆ En prise répétée

Tableau XXII : Valeur de la glycémie après administration de glibenclamide à 10 mg/kg/vo chez le rat à jeun en prise répétées (lot n°2).

	Rats	1	2	3	4	Total	Moyenne
1 ^{er} jour	Glycémie du rat en mg/dl avant administration	70	78	91	119	359	89,75
	Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	63	49	76	72	260	65
2 ^{ème} jour	Glycémie du rat en mg/dl avant administration	99	115	88	109	411	102,75
	Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	70	88	62	77	297	74,25
3 ^{ème} jour	Glycémie du rat en mg/dl avant administration	107	110	100	129	446	111,5
	Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	76	89	57	80	302	75,5

III- 1- 4- 2 Chez le rat après charge orale en glucose (COG)

◆ En prise unique

Tableau XXIII : Valeur de la glycémie après administration de glibenclamide à 10 mg/kg/vo après COG en prise unique (lot n°2').

Rats	1	2	3	4	Total	Moyenne
Glycémie du rat en mg/dl avant administration	117	127	128	100	472	118
Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	66	80	72	60	278	69,5
Glycémie du rat en mg/dl 4h après administration	92	94	57	58	301	75,25
Glycémie du rat en mg/dl 6h après administration	61	80	55	60	256	64

◆ En prise répétée

Tableau XXIV : Valeur de la glycémie après administration de glibenclamide à 10 mg/kg/vo après COG en prise répétée (lot n°2').

	Rats	1	2	3	4	Total	Moyenne
1 ^{er} jour	Glycémie du rat en mg/dl avant administration	118	137	104	107	466	116,5
	Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	86	103	75	83	347	86,75
2 ^{ème} jour	Glycémie du rat en mg/dl avant administration	124	139	101	125	489	122,25
	Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	77	83	74	90	324	81
3 ^{ème} jour	Glycémie du rat en mg/dl avant administration	114	141	111	117	483	120,75
	Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	90	75	63	75	303	75,75

III- 1- 5 Valeur de la glycémie après administration de *Ziziphus mauritiana* à 4500 mg/kg/vo

III- 1- 5- 1 Chez le rat à jeun

◆ En prise unique

Tableau XXV : Valeur de la glycémie après administration de *Ziziphus mauritiana* à 4500 mg/kg/vo chez le rat à jeun en prise unique (lot n°3).

Rats	1	2	3	4	Total	Moyenne
Glycémie du rat en mg/dl avant administration	109	80	88	75	352	88
Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	99	71	70	55	295	73,75
Glycémie du rat en mg/dl 4h après administration	90	101	80	94	345	86,25
Glycémie du rat en mg/dl 6h après administration	98	74	70	99	340	85

◆ En prise répétée

Tableau XXVI : Valeur de la glycémie après administration de *Ziziphus mauritiana* à 4500 mg/kg/vo chez le rat à jeun en prise répétée (lot n°3).

	Rats	1	2	3	4	Total	Moyenne
1 ^{er} jour	Glycémie du rat en mg/dl avant administration	112	93	114	103	422	105,5
	Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	71	70	85	53	279	69,75
2 ^{ème} jour	Glycémie du rat en mg/dl avant administration	116	115	103	105	439	109,75
	Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	84	91	84	90	349	87,25
3 ^{ème} jour	Glycémie du rat en mg/dl avant administration	114	94	132	78	418	104,5
	Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	112	79	88	88	367	91,75

III- 1- 5- 2 Chez le rat après charge orale en glucose (COG)

◆ En prise unique

Tableau XXVII : Valeur de la glycémie après administration de *Ziziphus mauritiana* à 4500 mg/kg/vo après COG en prise unique (lot n°3').

Rats	1	2	3	4	Total	Moyenne
Glycémie du rat en mg/dl avant administration	112	101	98	147	458	114,5
Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	97	105	99	90	391	97,75
Glycémie du rat en mg/dl 4h après administration	34	131	116	130	411	102,75
Glycémie du rat en mg/dl 6h après administration	67	119	120	134	440	110

◆ En prise réitérée

Tableau XXVIII : Valeur de la glycémie après administration de *Ziziphus mauritiana* à 4500 mg/kg/vo après C O G en prise réitérée (lot n°3').

	Rats	1	2	3	4	Total	Moyenne
1 ^{er} jour	Glycémie du rat en mg/dl avant administration	112	130	93	120	455	113,75
	Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	70	105	70	100	345	86,25
2 ^{ème} jour	Glycémie du rat en mg/dl avant administration	126	83	117	99	425	106,25
	Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	112	80	100	98	380	95
3 ^{ème} jour	Glycémie du rat en mg/dl avant administration	107	122	116	114	459	114,75
	Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	110	90	107	131	438	109,5

III- 1- 6 Valeur de la glycémie après administration de *Ziziphus mauritiana* à 35,67 mg/kg/vo

III- 1- 6- 1 Chez le rat à jeun

◆ En prise unique

Tableau XXIX : Valeur de la glycémie après administration de *Ziziphus mauritiana* à 35,67 mg/kg/vo chez le rat à jeun en prise unique (lot n°4).

Rats	1	2	3	4	Total	Moyenne
Glycémie du rat en mg/dl avant administration	129	87	83	82	381	95,25
Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	100	67	74	70	311	77,75
Glycémie du rat en mg/dl 4h après administration	107	90	95	71	363	90,75
Glycémie du rat en mg/dl 6h après administration	111	100	95	105	411	102,75

◆ En prise réitérée

Tableau XXX : Valeur de la glycémie après administration de *Ziziphus mauritiana* à 35,67 mg/kg/vo chez le rat à jeun en prise réitérée (lot n°4).

	Rats	1	2	3	4	Total	Moyenne
1 ^{er} jour	Glycémie du rat en mg/dl avant administration	133	125	104	105	467	116,75
	Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	100	94	71	75	340	85
2 ^{ème} jour	Glycémie du rat en mg/dl avant administration	127	110	91	115	443	110,75
	Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	94	91	86	90	361	90,25
3 ^{ème} jour	Glycémie du rat en mg/dl avant administration	122	105	111	124	462	115,5
	Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	131	100	71	73	375	93,75

III- 1- 6- 2 Chez le rat après charge orale en glucose (COG)

◆ En prise unique

Tableau XXXI : Valeur de la glycémie après administration de *Ziziphus mauritiana* à 35,67 mg/kg/vo après COG en prise unique (lot n°4').

Rats	1	2	3	4	Total	Moyenne
Glycémie du rat en mg/dl avant administration	121	120	135	123	499	124,75
Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	100	103	86	80	369	92,25
Glycémie du rat en mg/dl 4h après administration	123	139	103	94	459	114,75
Glycémie du rat en mg/dl 6h après administration	113	123	104	91	431	107,75

◆ En prise répétée

Tableau XXXII : Valeur de la glycémie après administration de *Ziziphus mauritiana* à 35,67 mg/kg/vo après COG en prise répétée (lot n°4').

	Rats	1	2	3	4	Total	Moyenne
1 ^{er} jour	Glycémie du rat en mg/dl avant administration	133	119	105	123	480	120
	Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	100	125	100	88	413	103,25
2 ^{ème} jour	Glycémie du rat en mg/dl avant administration	115	110	114	120	459	114,75
	Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	99	104	88	133	424	106
3 ^{ème} jour	Glycémie du rat en mg/dl avant administration	111	99	97	173	480	120
	Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	116	116	87	148	467	116,75

III- 2- Valeurs des moyennes de la glycémie plasmatique à jeun

III- 2- 1 En prise unique

Tableau XXXIII : Valeur moyenne de la glycémie plasmatique chez le rat normal en prise unique à jeun

	Eau distillée (témoin)	Glibenclamide (référence)	Ziziphus mauritiana (forte dose)	Ziziphus mauritiana (dose du tradipraticien)
Glycémie du rat en mg/dl avant administration	93	102,5	88	95,25
Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	104,75	60,25	73,75	77,75
Glycémie du rat en mg/dl 4h après administration	107,75	68,5	86,25	90,75
Glycémie du rat en mg/dl 6h après administration	108,25	68	85	102,75

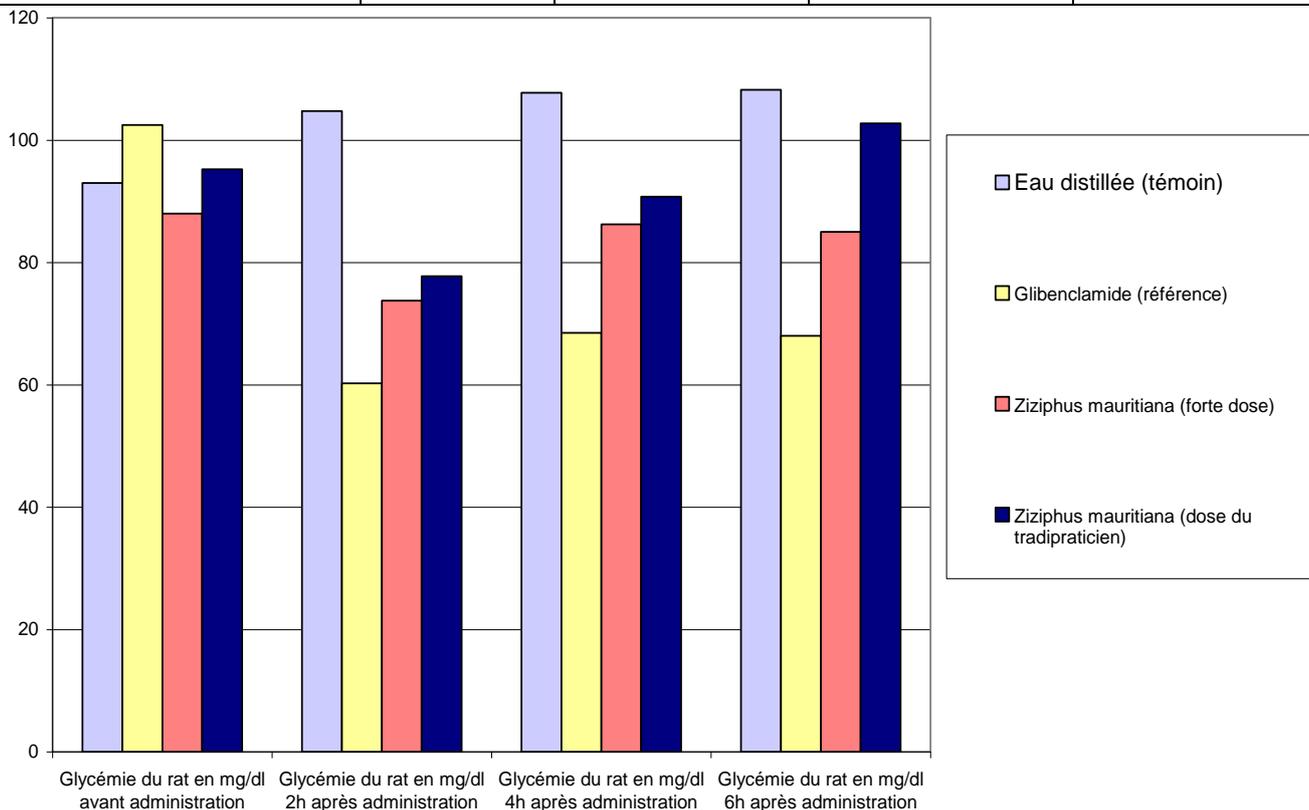


Figure 2 : Histogramme des moyennes de la glycémie plasmatique à jeun en prise unique

✓ **COMMENTAIRE**

- La glycémie moyenne des rats à jeun augmente de 12,63%, de 15,86%, 16,39% par rapport à la glycémie avant administration de l'eau distillée respectivement 2 heures, 4 heures puis 6 heures après son administration chez les rats à jeun. Cette augmentation n'est que le reflet de l'évolution habituelle de la glycémie chez tout sujet normoglycémiant.
- Après administration du glibenclamide chez les rats à jeun, la glycémie avant administration subit une baisse de 41,21%, 33,17%, 33,68%, respectivement 2 heures, 4 heures puis 6 heures après.
- La glycémie moyenne chez les rats diminue de 16,19% 2 heures après administration de *Ziziphus mauritiana* à forte dose.
- 4 heures et 6 heures après son administration, elle ne diminue seulement de 1,43%, 3,40% respectivement.
- A la dose quotidienne du tradipraticien, la glycémie moyenne des rats diminue de 18,37%, 4,72% respectivement 2 heures et 4 heures après. Mais on observe une augmentation de la glycémie de 7,87% 6 heures après administration de *Ziziphus mauritiana* à la dose du tradipraticien.

III- 2- 2 En prise réitérée

Tableau XXXIV : Valeur moyenne de la glycémie plasmatique chez le rat normal en prise réitérée à jeun

		Eau distillée (témoin)	Glibenclamide (référence)	Ziziphus mauritiana (forte dose)	Ziziphus mauritiana (dose du tradipraticien)
1 ^{er} jour	Glycémie du rat en mg/dl avant administration	115,5	89,75	105,5	116,75
	Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	113,5	65	69,75	71,25
2 ^{ème} jour	Glycémie du rat en mg/dl avant administration	116,25	102,75	109,75	110,75
	Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	114,25	74,25	87,25	90,25
3 ^{ème} jour	Glycémie du rat en mg/dl avant administration	120,75	111,5	104,5	115,5
	Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	134,5	75,5	91,75	93,75

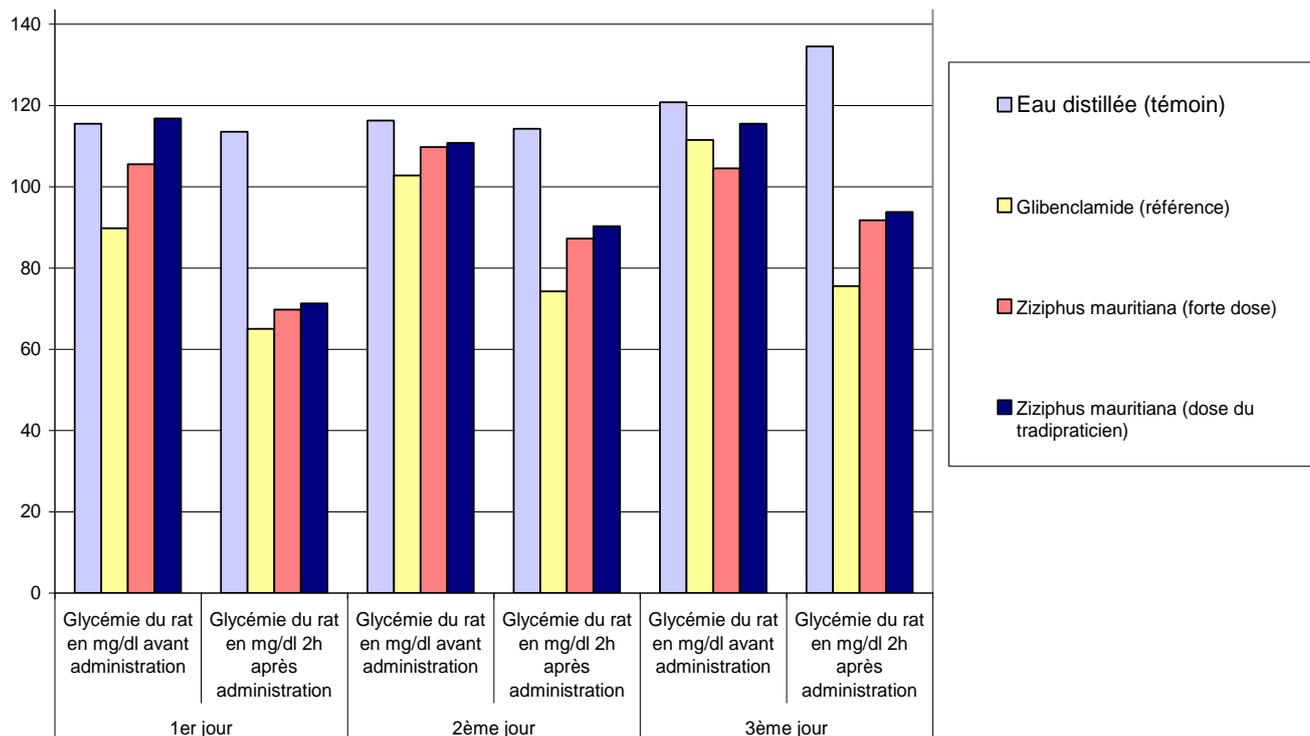


Figure 3 : Histogramme des moyennes de la glycémie plasmatique à jeun en prise réitérée

✓ **COMMENTAIRE**

- La glycémie moyenne des rats à jeun diminue de 1,73%, 2 heures après administration d'eau distillée le 1^{er} jour. le 2^{ème} jour nous observons une diminution de 1,72%. Mais le 3^{ème} jour, nous observons une augmentation de 11,38% de la glycémie.
- Le 1^{er} jour, la glycémie moyenne diminue de 27,37% 2 heures après administration de glibenclamide. le 2^{ème} jour, la diminution est de 27,74% alors que le 3^{ème} jour elle est de 32,28%. cela confirme l'activité hypoglycémiante du glibenclamide.
- Après administration de *Ziziphus mauritiana* à forte dose la glycémie moyenne chez les rats à jeun diminue de 33,88%, 25,78%, 12,20% respectivement le 1^{er}, 2^{ème}, 3^{ème} jour 2 heures après administration chez ces mêmes animaux.
- Avec *Ziziphus mauritiana* à la dose quotidienne du tradipraticien nous observons 2 heures après son administration, une diminution de 27,19%, 18,28%, 18,83% de la glycémie respectivement le 1^{er}, le 2^{ème} et le 3^{ème} jour.

III- 3 Valeurs des moyennes de la glycémie plasmatique après charge orale en glucose (COG) à 4g/kg/vo

III- 3- 1 En prise unique

Tableau XXXV : valeurs des moyennes de la glycémie plasmatique après COG en prise unique

	Eau distillée (témoin)	Glibenclamide (référence)	Ziziphus mauritiana (forte dose)	Ziziphus mauritiana (dose du tradipraticien)
Glycémie du rat en mg/dl avant administration	134,25	118	114,5	124,75
Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	99,5	69,75	97,75	92,25
Glycémie du rat en mg/dl 4h après administration	103,75	75,25	102,75	114,75
Glycémie du rat en mg/dl 6h après administration	112,25	64	110	107,25

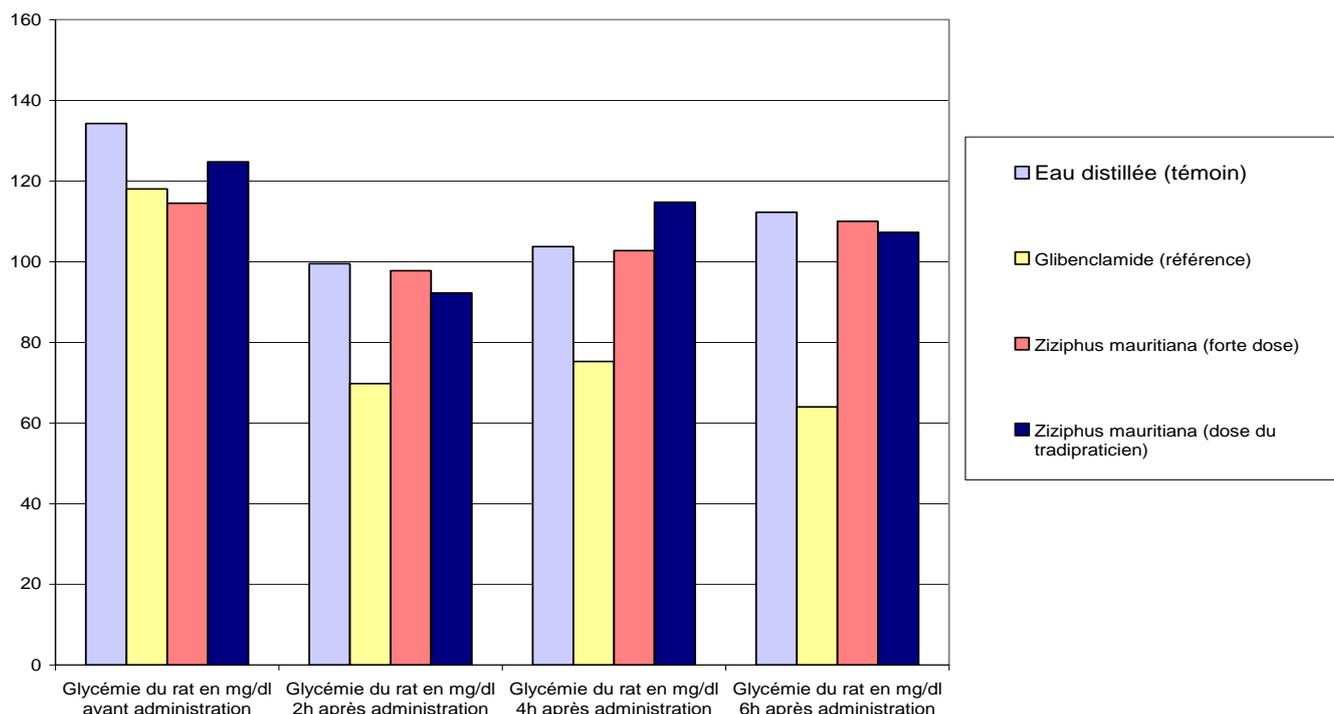


Figure 4 : Histogramme des moyennes de la glycémie plasmatique après COG en prise unique

✓ **COMMENTAIRE**

- Après administration de la charge orale en glucose, la glycémie moyenne des rats diminue de 28,01%, 22,71%, 16,38% respectivement 2 heures, 4 heures puis 6 heures après administration d'eau distillée chez les rats.
- Avec le Glibenclamide, la glycémie moyenne diminue de 41,10%, 36,22%, 45,76% respectivement 2 heures, 4 heures, 6 heures chez les rats soumis à la charge orale en glucose.
- Avec *Ziziphus mauritiana* à forte dose, la glycémie moyenne des rats sous charge orale en glucose diminue de 14,26%, 10,26%, 3,93% respectivement 2 heures, 4 heures puis 6 heures après administration de la solution.
- La glycémie moyenne des rats soumis à la charge orale en glucose diminue de 26,05%, 8,01%, 13,02% respectivement 2 heures, 4 heures puis 6 heures après administration de *Ziziphus mauritiana* à la dose du tradipraticien.

III- 3- 2 En prise réitérée

Tableau XXXVI : Valeur des moyennes de la glycémie plasmatique après COG en prise réitérée

		Eau distillée (témoin)	Glibenclamide (référence)	Ziziphus mauritiana (forte dose)	Ziziphus mauritiana (dose du tradipraticien)
1 ^{er} jour	Glycémie du rat en mg/dl avant administration	128,25	116,5	113,75	120
	Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	106,5	86,75	86,25	103,25
2 ^{ème} jour	Glycémie du rat en mg/dl avant administration	140,5	122,25	106,25	114,75
	Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	113,5	81	95	106
3 ^{ème} jour	Glycémie du rat en mg/dl avant administration	121,25	120,75	114,75	120
	Glycémie du rat en mg/dl 2h après administration	118,75	75,25	109,5	116,75

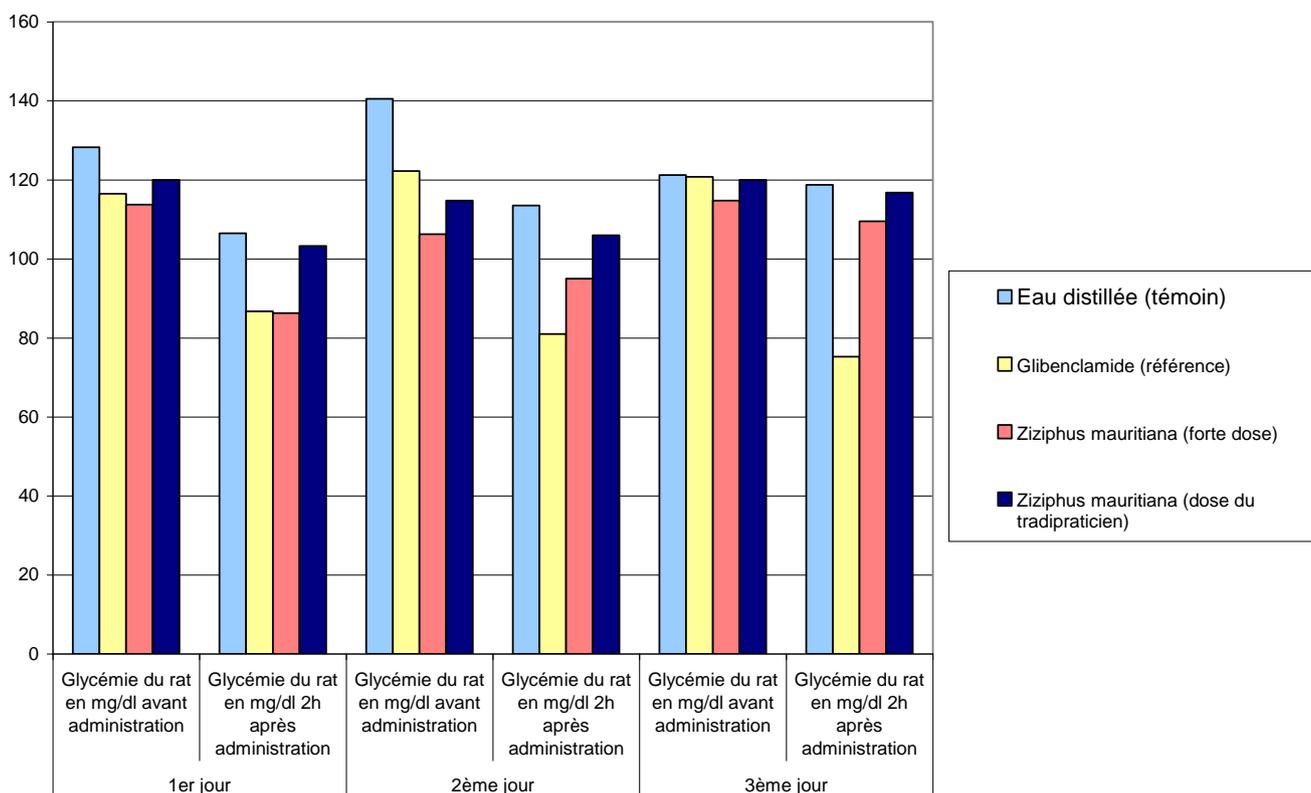


Figure 5 : Histogramme des moyennes de la glycémie plasmatique après COG en prise réitérée

✓ **COMMENTAIRE**

- Après administration de l'eau distillée, la glycémie moyenne des rats sous charge orale diminue de 16,95% après 2 heures le 1^{er} jour. Le 2^{ème} jour nous observons une diminution de 19,21% contre seulement 2,06% le 3^{ème} jour.
- 2 heures après administration de glibenclamide chez les rats soumis à une charge orale en glucose, la glycémie moyenne diminue de 25,53%, 33,74%, 33,27% respectivement le 1^{er} jour, le 2^{ème} jour puis le 3^{ème} jour.
- Avec *Ziziphus mauritiana* à forte dose, la glycémie moyenne des rats sous charge orale diminue de 24,17%, 10,58%, 4,57% respectivement le 1^{er} jour, le 2^{ème} jour et le 3^{ème} jour.
- La glycémie moyenne des rats soumis à une charge orale en glucose diminue de 13,95%, 7,62%, 2,70% respectivement le 1^{er} jour, le 2^{ème} jour puis le 3^{ème} jour, 2 heures après administration de *Ziziphus mauritiana* à la dose quotidienne du tradipraticien.

III- 4 Comparaison statistique et commentaire

III- 4- 1 Comparaison statistique de la moyenne des glycémies du lot témoin à la moyenne des glycémies du lot observé au risque

$t_{\alpha/2} = 2,447$ (lu dans la table de student)

**III- 4- 1- 1 Eau distillée à 30 ml/kg/Vo – glibenclamide
à 10mg/kg/Vo**

**Tableau XXXVII : Comparaison statistique de la moyenne des glycémies
(Eau distillée à 30 ml/kg/vo - Glibenclamides à 10 mg /kg/ vo).**

		Moment de Prélèvement	Valeur du tc	Comparaison entre tc et $\alpha/2$	Différence observée	Variation	
A jeun	En prise unique	Avant administration	0,81	$tc < \alpha/2$	Non significatif	-	
		2 heures après administration	5,76	$tc > \alpha/2$	Significatif	Diminution 41,21%	
		4 heures après administration	7,44	$tc > \alpha/2$	Significatif	Diminution 33,17%	
		6 heures après administration	4,78	$tc > \alpha/2$	Significatif	Diminution 33,65%	
	En prise réitérée	1 ^{er} jour	Avant administration	2,34	$tc < \alpha/2$	Non significatif	-
			2 heures après administration	6,81	$tc > \alpha/2$	Significatif	Diminution 27,57%
		2 ^{ème} jour	Avant administration	1,80	$tc < \alpha/2$	Non significatif	-
			2 heures après administration	7,25	$tc > \alpha/2$	Significatif	Diminution 27,73%
		3 ^{ème} jour	Avant administration	1,29	$tc < \alpha/2$	Non significatif	-
			2 heures après administration	8,04	$tc > \alpha/2$	Significatif	Diminution 32,28%
	Après COG	En prise unique	Avant administration	2,14	$tc < \alpha/2$	Non significatif	-
			2 heures après administration	5,11	$tc > \alpha/2$	Significatif	Diminution 41,10%
4 heures après administration			2,67	$tc > \alpha/2$	Significatif	Diminution 36,22%	
6 heures après administration			6,75	$tc > \alpha/2$	Significatif	Diminution 45,76%	
En prise réitérée		1 ^{er} jour	Avant administration	1,19	$tc < \alpha/2$	Non significatif	-
			2 heures après administration	2,51	$tc > \alpha/2$	Significatif	Diminution 25,53%
		2 ^{ème} jour	Avant administration	1,27	$tc < \alpha/2$	Non significatif	-
			2 heures après administration	3,48	$tc > \alpha/2$	Significatif	Diminution 33,74%
		3 ^{ème} jour	Avant administration	0,04	$tc < \alpha/2$	Non significatif	-
			2 heures après administration	3,18	$tc > \alpha/2$	Significatif	Diminution 37,26%

✓ **COMMENTAIRE**

Eau distillée 30 ml/kg/vo – Glibenclamides à 10 mg/kg/vo

➤ **A jeun**

▪ **En prise unique**

- Avant administration de l'eau distillée à 30 ml/kg/vo et du glibenclamide à 10 mg/kg/vo, la différence entre la moyenne des glycémies du lot témoin et la moyenne des glycémies du lot de référence n'est pas significative.

Nous pouvons donc affirmer que les lots considérés au départ sont identiques.

- 2 heures, 4 heures et 6 heures après administration de l'eau distillée et de glibenclamide respectivement aux lots n° 1 et n°2, nous observons une différence significative entre la moyenne des glycémies des lots en présence.

En effet nous observons une diminution de la glycémie de 41,21% de 33,17% et de 33,65% après respectivement 2 heures, 4 heures, et 6 heures chez les rats ayant reçu le glibenclamide.

Nous pouvons donc affirmer que le glibenclamide à un effet hypoglycémiant par rapport à l'eau distillée en prise unique.

▪ **En prise réitérée**

- Le 1^{er} jour, le 2^{ème} jour, le 3^{ème} jour avant administration des produits, la moyenne des glycémies du lot témoin ne diffère pas significativement de celle du lot de référence (lot 2).
- Le 1^{er} jour, le 2^{ème} jour, le 3^{ème} jour, 2 heures après administration des produits concernés aux lots (1 et 2), nous observons une différence significative entre la moyenne des glycémies. Nous remarquons une

diminution des glycémies de 27,57% le 1^{er} jour, de 27,73% le 2^{ème} jour et de 32,28% le 3^{ème} jour.

On constate ici que le glibenclamide a un effet hypoglycémiant par rapport à l'eau distillée en prise réitérée et que les doses sont cumulatives d'où une forte diminution le 3^{ème} jour.

➤ **Après charge orale en glucose**

▪ **En Prise unique**

- Avant administration de l'eau distillée la différence entre la moyenne des glycémies des lots observés (1' et 2') n'est pas significative.
- Cependant, 2 heures, 4 heures et 6 heures après administration de l'eau distillée et du glibenclamide respectivement aux lots (1' et 2') après charge orale en glucose, nous observons une différence significative entre la moyenne des glycémies.

On a une diminution de la glycémie de 41,10%, 36,22% et de 45,76% après respectivement 2 heures, 4 heures et 6 heures.

Il ressort que le glibenclamide a un effet hypoglycémiant après charge orale en glucose par rapport à l'eau distillée et cet effet est maximal après 6 heures.

▪ **En Prise réitérée**

- Le 1^{er} jour, le 2^{ème} jour, le 3^{ème} jour, 2 heures après administration des produits concernés la différence est significative entre la moyenne au lot témoin et celle du lot de référence 2'.

Nous constatons une diminution respective de glycémie de 25,53%, 33,74% et de 37,26%.

Le glibenclamide a donc un effet hypoglycémiant 2 heures après une charge orale en glucose de 4 g/kg/vo.

**III- 4- 1- 2 Eau distillée à 30ml/kg/vo - *Ziziphus mauritiana*
à 4500 mg/kg/vo**

**Tableau XXXVIII : Comparaison statistique de la moyenne des glycémies
(eau distillée à 30 ml/kg/Vo- *Ziziphus mauritiana* à 4500 mg /kg/ Vo).**

		Moment de Prélèvement	Valeur du tc	Comparaison entre tc et ta/2	Différence observée	Variation	
A jeun	En prise unique	Avant administration	0,37	tc < ta/2	Non significatif	-	
		2 heures après administration	2,95	tc > ta/2	Significatif	Diminution 16,19%	
		4 heures après administration	2,21	tc < ta/2	Non significatif	-	
		6 heures après administration	2,12	tc < ta/2	Non significatif	-	
	En prise réitérée	1 ^{er} jour	Avant administration	1,86	tc < ta/2	Non significatif	-
			2 heures après administration	5,81	tc > ta/2	Significatif	Diminution 33,88%
		2 ^{ème} jour	Avant administration	1,14	tc < ta/2	Non significatif	-
			2 heures après administration	10,46	tc > ta/2	Significatif	Diminution 20,50%
		3 ^{ème} jour	Avant administration	1,33	tc < ta/2	Non significatif	-
			2 heures après administration	7,65	tc > ta/2	Significatif	Diminution 12,20%
Après COG	En prise unique	Avant administration	1,65	tc < ta/2	Non significatif	-	
		2 heures après administration	0,34	tc < ta/2	Non significatif	-	
		4 heures après administration	0,02	tc < ta/2	Non significatif	-	
		6 heures après administration	0,14	tc < ta/2	Non significatif	-	
	En prise réitérée	1 ^{er} jour	Avant administration	1,42	tc < ta/2	Non significatif	-
			2 heures après administration	0,51	tc < ta/2	Non significatif	-
		2 ^{ème} jour	Avant administration	2,08	tc < ta/2	Non significatif	-
			2 heures après administration	2,62	tc > ta/2	Significatif	Diminution 10,58%
		3 ^{ème} jour	Avant administration	0,64	tc < ta/2	Non significatif	-
			2 heures après administration	2,83	tc > ta/2	Significatif	Diminution 4,57%

✓ **COMMENTAIRE**

Eau distillée à 30 ml/kg/vo - *Ziziphus mauritiana* à 4500 mg/kg/vo

➤ **A jeun**

▪ **En prise unique**

- Avant administration, 4 heures et 6 heures après administration d'eau distillée et de *Ziziphus mauritiana* à 4500mg/kg/vo respectivement aux lots n°1 et n°3 nous n'observons pas de différence significative entre les moyennes des glycémies des rats concernés. Nous pouvons affirmer que l'activité de *Ziziphus mauritiana* à 4500 mg/kg/vo est identique à celle de l'eau distillée. C'est-à-dire que *Ziziphus mauritiana* à dose maximale à la 4^{ème} heure et à la 6^{ème} heure n'a aucune influence sur la glycémie du rat à jeun.

Par contre, à la 2^{ème} heure nous observons une différence significative entre les moyennes des lots considérés d'où une diminution de la glycémie de 16,19%. Ce qui nous permet d'affirmer que *Ziziphus mauritiana* à 4500 mg/kg/vo a un effet hypoglycémiant à la 2^{ème} heure.

▪ **En prise réitérée**

- Durant les 3 jours de l'expérience avant administration des produits concernés la différence n'est pas significative entre les moyennes des glycémies du lot n°1 et celle du lot n°3. Ce qui nous amène dire que *Ziziphus mauritiana* à 4500 mg/kg/vo a les mêmes effets que l'eau distillée à 30 ml/kg/vo.

- Pendant les 3 jours, 2 heures après administration des produits concernés, la différence des moyennes est significative entre le lot témoin et le lot traité avec la solution de *Ziziphus mauritiana* à 4500mg/kg/vo. Nous observons une diminution de la glycémie de 33,88%, 20,50% et de 12,20%.

Nous pouvons donc affirmer que *Ziziphus mauritiana* à 4500 mg/kg/vo a un effet hypoglycémiant à jeun en prise répétée.

➤ **Après charge orale en glucose**

▪ **En prise unique**

- Avant administration et 2 heures, 4 heures, 6 heures après administration d'eau distillée et de *Ziziphus mauritiana* à 4500 mg/kg/vo respectivement aux lots 1' et 3' nous n'observons pas de différence significative entre les moyennes des glycémies des rats concernés.

Ziziphus mauritiana à 4500 mg/kg/vo se comporte comme de l'eau distillée après une charge orale en glucose à 4 g/kg/vo.

Nous pouvons donc penser qu'en présence d'une charge orale en glucose, *Ziziphus mauritiana* n'a pas d'effet hypoglycémiant.

▪ **En prise répétée**

- Le 1^{er} jour avant administration et 2 heures après administration des produits concernés, la moyenne des glycémies du lot témoin ne diffère pas significativement du lot n°3'.
- Le 2^{ème} jour et le 3^{ème} jour avant administration des produits concernés la moyenne des glycémies du lot témoin ne diffère pas significativement du lot 3'.

Par contre le 2^{ème} et 3^{ème} jour 2 heures après administration des produits concernés, la différence des moyennes des glycémies des lots concernés est significative. Nous pouvons donc dire que *Ziziphus mauritiana* en présence de la charge orale en glucose a un faible effet hypoglycémiant qui débute le 2^{ème} jour de l'expérience avec une diminution respective de 10,58% et de 4,57%.

**III- 4- 1- 3 Eau distillée à 30 ml/kg/vo - *Ziziphus mauritiana*
à 35,67 mg/kg/vo**

**Tableau XXXIX : Comparaison statistique de la moyenne des glycémies
(eau distillée à 30 ml/kg/vo - *Ziziphus mauritiana* à 35,67 mg /kg/ vo).**

		Moment de Prélèvement	Valeur du tc	Comparaison entre tc et $\alpha/2$	Différence observée	Variation	
A jeun	En prise unique	Avant administration	0,53	$tc < \alpha/2$	Non significatif	-	
		2 heures après administration	2,85	$tc > \alpha/2$	Significatif	Diminution 18,37%	
		4 heures après administration	2,05	$tc < \alpha/2$	Non significatif	-	
		6 heures après administration	0,64	$tc < \alpha/2$	Non significatif	-	
	En prise réitérée	1 ^{er} jour	Avant administration	0,16	$tc < \alpha/2$	Non significatif	-
			2 heures après administration	3,6	$tc > \alpha/2$	Significatif	Diminution 27,19%
		2 ^{ème} jour	Avant administration	0,68	$tc < \alpha/2$	Non significatif	-
			2 heures après administration	4,36	$tc > \alpha/2$	Significatif	Diminution 18,51%
		3 ^{ème} jour	Avant administration	0,74	$tc < \alpha/2$	Non significatif	-
			2 heures après administration	6,97	$tc > \alpha/2$	Significatif	Diminution 18,83%
Après COG	En prise unique	Avant administration	1,50	$tc < \alpha/2$	Non significatif	-	
		2 heures après administration	1,06	$tc < \alpha/2$	Non significatif	-	
		4 heures après administration	1,04	$tc < \alpha/2$	Non significatif	-	
		6 heures après administration	0,54	$tc < \alpha/2$	Non significatif	-	
	En prise réitérée	1 ^{er} jour	Avant administration	0,95	$tc < \alpha/2$	Non significatif	-
			2 heures après administration	0,34	$tc < \alpha/2$	Non significatif	-
		2 ^{ème} jour	Avant administration	2,25	$tc < \alpha/2$	Non significatif	-
			2 heures après administration	0,48	$tc < \alpha/2$	Non significatif	-
		3 ^{ème} jour	Avant administration	0,06	$tc < \alpha/2$	Non significatif	-
			2 heures après administration	0,10	$tc < \alpha/2$	Non significatif	-

✓ **COMMENTAIRE**

Eau distillée à 30 ml/kg/vo – *Ziziphus mauritiana* à 35,67 mg/kg/vo

➤ **A jeun**

▪ **En prise unique**

- Avant administration et 4 heures, 6 heures après administration de *Ziziphus mauritiana* à la dose du tradipraticien, la différence entre la moyenne des glycémies du lot n° 1 et du lot n° 4 n'est pas significative. Les lots considérés sont donc identiques.
- 2 heures après administration des produits concernés nous observons une différence significative dans le sens d'une diminution de 18,37% de la glycémie. Nous pouvons affirmer que *Ziziphus mauritiana* à la dose du tradipraticien au bout de 2 heures a un effet hypoglycémiant, et que 4 heures et 6 heures après l'activité de *Ziziphus mauritiana* à la dose du tradipraticien est nulle.

▪ **En prise réitérée**

- Le 1^{er}, le 2^{ème} et le 3^{ème} jour avant administration des produits concernés, la moyenne des glycémies du lot témoin ne diffère pas significativement de celle du lot n° 4.
- Le 1^{er} jour, le 2^{ème} jour, et le 3^{ème} jour, 2 heures après administration des produits, la différence des moyennes des glycémies des rats concernés est significative. Nous constatons une diminution de la glycémie de 27,19% le 1^{er} jour et de 18,51% le 2^{ème} jour, puis de 18,83% le 3^{ème} jour. il ressort de cette analyse que *Ziziphus mauritiana* a une activité hypoglycémiante plus franche le 1^{er} jour par rapport aux deux autres jours à la dose du tradipraticien.

➤ **Après une charge orale en glucose**

▪ **En prise unique**

- Avant administration, 2 heures, 4 heures et 6 heures après administration des produits concernés, la différence entre les moyennes des glycémies des lots n°1' et n°4' n'est pas significative. Nous pouvons donc dire qu'à la dose du tradipraticien et en présence d'une charge orale en glucose, *Ziziphus mauritiana* se comporte comme l'eau distillée.

▪ **En prise réitérée**

- Les 1^{er}, 2^{ème}, 3^{ème} jours avant administration et 2 heures après administration des produits. La différence entre les moyennes des glycémies du lot n°1' et du lot n°4' n'est pas significative.

Nous pouvons donc affirmer que *Ziziphus mauritiana* à 35,67 mg/kg/vo en présence d'une charge orale en glucose se comporte comme l'eau distillée.

CHAPITRE III : DISCUSSION

I- JUSTIFICATION DU PROTOCOLE

I-1- Etude de la toxicité aiguë

I-1-1- Le modèle animal

Pour effectuer l'étude de la toxicité aiguë, nous avons utilisé des souris, car elles présentent un double avantage par rapport aux rats et aux lapins. En effet, elles sont d'un coût moindre et sont faciles à manipuler. Il est important de noter que quelque soit l'animal choisi nous avons toujours les mêmes résultats.

I-1-2- Le protocole

Il existe plusieurs types de protocoles visant à étudier la toxicité d'un produit.

Toutefois, les protocoles les plus recommandés sont ceux qui permettent d'obtenir le moins de sacrifiés parmi les animaux d'expérience et de donner des résultats fiables ; c'est la raison pour laquelle nous avons utilisé ce protocole.

I- 2- Etude de l'activité de *Ziziphus mauritiana* sur la glycémie

I- 2- 1- Les solutions administrées

- L'eau distillée a été utilisée comme substance témoin car elle ne contient pas de glucose, de ce fait elle ne saurait modifier la glycémie.

- Le glibenclamide a été utilisé comme substance de référence car c'est un antidiabétique oral reconnu et facile d'accès (vendu en officine).

Ziziphus mauritiana a été mis sous forme de lyophilisat obtenu à partir du décocté préparé selon le procédé du tradipraticien. Cette forme nous a

permis d'étudier l'activité de la plante à différentes concentrations : celle du tradipraticien (5,43mg/ml) et celle à la limite de la solubilité (concentration maximale 150mg/ml).

- Le glucose anhydre a été employé pour provoquer l'hyperglycémie. Il a été utilisé à la dose de 4g/kg/vo parce qu'il permettait d'obtenir une hyperglycémie franche 2 heures après administration unique de glucose.

I- 2- 2- Administration des solutions à jeun (Exploration statique)

Le glibenclamide possède une action hypoglycémiante à tout moment (à jeun ou après le repas).

Dans le cas de notre étude, il s'agissait d'observer le comportement de *Ziziphus mauritiana* (Rhamnaceae) sur la glycémie à jeun.

I- 2- 3- Administration des solutions après charge orale en glucose

(Exploration dynamique)

Le diabète sucré se caractérise par une augmentation du taux de glucose sanguin. De ce fait, la charge orale en glucose permet de provoquer une hyperglycémie donc un diabète sucré passager correspondant à un diabète glucotoxique en administration réitérée.

Il s'agissait pour nous d'observer l'effet de *Ziziphus mauritiana* sur la glycémie après une charge orale en glucose.

I- 2- 4- Administration des solutions en prise unique

La détermination de la glycémie se fait entre 2 et 6 heures après administration des produits car le glibenclamide atteint son maximum d'action dans cet intervalle de temps.

I- 2- 5- Administration des solutions en prise répétée

Le glibenclamide a une durée d'action qui varie entre 10 et 24 heures. C'est-à-dire qu'en administration répétée le glibenclamide a un effet cumulatif. Il s'agissait dans le cadre de notre étude de connaître l'action de *Ziziphus mauritiana* en prise répétée.

II- LE TRI PHYTOCHIMIQUE

Cette étude phytochimique qualitative montre que tous les groupes chimiques identifiés au niveau des feuilles de *Ziziphus mauritiana* sont extractibles par l'eau, comme cela est observée avec l'infusé et le décocté. Ces résultats montrent que la température n'a pas d'effet significatif sur ces composés, puisqu'ils se retrouvent aussi bien dans l'infusé que dans le décocté.

La présence des saponosides au niveau des feuilles peut être en relation avec celle des stérols et polyterpènes puisque les saponosides sont des hétérosides dont le noyau est soit stérolique C27 (spirostane) soit triterpénique pentacyclique.[73]

Soulignons cependant que d'autres stérols et polyterpènes peuvent bien être présents dans la plante sans être lié aux saponosides.

Cette étude montre que *Ziziphus mauritiana* contient des alcaloïdes comme d'autres espèces de *Ziziphus* tel que *Ziziphus lotus*, *Ziziphus mucronata*.

Ces alcaloïdes ont été identifiés comme étant des alcaloïdes cyclopeptidiques [1] et on leur attribue les propriétés sédatives et anxiolytiques des organes qui les contient. En conséquence, il est probable que les alcaloïdes trouvés au

niveau des feuilles de *Ziziphus mauritiana* soient également de nature cyclopeptidiques et responsables des effets de la plante sur le système nerveux.

La présence de tanins, doués de propriétés de renouvellement des tissus, est importante dans le processus de guérison des plaies dues au diabète. [23]

La présence des flavonoïdes ayant des propriétés antioxydant, ils pourraient agir sur les vaisseaux sanguins pour prévenir l'athérosclérose qui est une des principales complications chez les diabétiques [23].

Selon la littérature l'absence de composées quinoniques au niveau des feuilles et des branches de *Ziziphus mauritiana* est une particularité dans la famille des Rhamnaceae, au sein de laquelle on trouve des plantes connues et très utilisées pour leur propriétés laxative et purgative en rapport avec la présence des anthracéniques qui ne sont autre que des hétérosides à noyau quinoniques. [35]

III- ETUDE DE LA TOXICITE AIGUË

L'absence de signes cliniques et de souris mortes durant les deux premiers jours d'observation, indique que le décocté de feuilles et de branches de *Ziziphus mauritiana* administrées par voie orale est dépourvu de toxicité aiguë chez les souris à la dose de 4500mg / kg/vo dans les conditions de notre étude. Cette absence de toxicité aiguë observée semble liée au mode d'administration de l'extrait , puisque KERHARO rapporte que l'extrait aqueux de feuilles et de tige de *Ziziphus mauritiana*, injecté par voie intra péritonéale s'est montré toxique vis-à-vis des souris.[49]

La voie orale ne garantit pas une absorption systémique totale du produit. Une partie du produit est éliminée dans les selles réduisant ainsi la quantité du produit du sang.

Ce qui n'est pas le cas de la voie sous cutanée qui permet une absorption totale du produit injecté.

L'absence de toxicité aiguë des feuilles de *Ziziphus mauritiana* après administration orale est en parfaite corrélation avec le fait que les feuilles comme les fruits de cette plante soient consommés par les hommes et les animaux.

En effet, les jeunes feuilles de *Ziziphus mauritiana* sont cuisinées et consommées comme légumes dans les pays du sahel. [68 ; 76]

L'absence de toxicité aiguë n'exclut pas des altérations structurales et fonctionnelles de certains organes, comme cela a pu être observé avec l'extrait total d'écorce de *Sarcocephalus probeguinii* (Rhamnaceae) après administration par gavage à la rate gravide. [66]

En conséquence, cette étude toxicologique mérite d'être complétée par une étude anatomopathologique (toxicité subaiguë et chronique).

IV- ETUDE DE L'ACTIVITE SUR LA GLYCEMIE

***Ziziphus mauritiana* à 4500 mg/kg/vo**

➤ A Jeun

La solution aqueuse de *Ziziphus mauritiana* préparée à une concentration maximale provoque au bout de 2 heures une baisse de la glycémie de 16,19% en prise unique. En prise réitérée elle provoque une baisse de la glycémie de 33,88%, de 20,50% et de 12,20% respectivement le 1^{er} jour, le 2^{ème} jour et le 3^{ème} jour, et cela au bout de 2 heures.

Nous pouvons donc dire que cette solution est hypoglycémiant à la 2^{ème} heure. Cette affirmation peut s'expliquer par plusieurs hypothèses :

- Cette solution aqueuse de *Ziziphus mauritiana* renfermerait des substances qui agiraient comme l'insuline en conduisant à une baisse de la glycémie par augmentation du glucose dans les tissus périphériques.

- Ces substances hypoglycémiantes contenues dans la solution se comporteraient comme l'insuline en activant la glycogénogenèse et en inhibant la gluco-génolyse. ce qui conduit à un stockage du glucose.

➤ **Après une charge orale en glucose (COG)**

La solution aqueuse de *Ziziphus mauritiana* en présence d'une charge orale en prise unique n'a aucun effet sur la glycémie dans les conditions de notre étude.

En prise réitérée, la solution entraîne une légère baisse de la glycémie de 10,58%, de 4,57% respectivement le 2^{ème} et le 3^{ème} jour cela au bout de 2 heures.

Nous n'observons aucun effet le 1^{er} jour.

Plusieurs hypothèses pourraient donc expliquer ces affirmations :

- Soit la solution de *Ziziphus mauritiana* à forte dose renfermerait des composés qui en présence du sucre auraient un effet nul.
- Soit la présence du sucre entraînerait un antagonisme entre les composantes de la solution.
- Soit la substance active sur la glycémie présente dans la solution serait insuffisante, ce qui engendrait son efficacité sur la glycémie en prise unique et en prise réitérée le 1^{er} jour.

Ziziphus mauritiana à la dose du tradipraticien

➤ **A jeun**

- La solution de *Ziziphus mauritiana* à la dose du tradipraticien (35,67 mg/kg/vo) provoque une baisse de la glycémie de 18,37% en prise unique. En prise réitérée la solution entraîne une baisse de la glycémie

de 27,19%, de 18,51%, de 18,83% respectivement le 1^{er}, le 2^{ème} et le 3^{ème} jour au bout de 2 heures.

- Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette hypoglycémie :
 - *Ziziphus mauritiana* à la dose du tradipraticien comme à la dose maximale posséderait des substances qui auraient une action intra pancréatique par stimulation de la sécrétion de l'insuline chez le rat traité.
 - Ces substances posséderaient une action extra pancréatique par augmentation de la sensibilité de organes cibles à l'insuline.

➤ **Après une charge orale en glucose**

Aucune variation significative de la glycémie n'est observée chez les rats traités en prise unique comme en prise réitérée. Elle se comporterait comme l'eau distillée face à une charge orale en glucose et par conséquent elle serait donc dépourvue de toute activité hypoglycémiant post-prandiale.

Au terme de notre étude, *Ziziphus mauritiana* à forte dose se présenterait comme un antidiabétique de faible activité devant une hyperglycémie post-prandiale et un antidiabétique à activité franche chez un sujet à jeun à forte dose. A la dose du tradipraticien *Ziziphus mauritiana* n'aurait aucun effet devant une hyperglycémie post-prandiale. Son effet hypoglycémiant se signale chez un sujet à jeun.

Comparativement au glibenclamide, *Ziziphus mauritiana* à la dose du traitement serait un antidiabétique de faible activité à jeun mais en présence d'une charge orale, *Ziziphus mauritiana* ne saurait être utilisé seul comme antidiabétique.

PERSPECTIVES ET RECOMMANDATIONS

Au vu de ce qui précède, nous voudrions faire des propositions en vue d'une étude plus poussée qui vont permettre de valoriser la pharmacopée. C'est pourquoi nous suggérons à court et moyen terme :

- Une bonne collaboration entre les tradipraticiens et le laboratoire de pharmacognosie de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques dans le but de :
 - faire des tests d'activités et de toxicités sur les remèdes que ceux-ci proposent aux patients.
 - faciliter la mise sur pied de médicaments traditionnels améliorés qui pourront être prescrits par les médecins.
 - d'évaluer l'activité de chaque composante de la plante sur la glycémie en isolant les différents groupes chimiques actifs.
- La subvention des tests d'activités et de toxicités par l'Etat à l'intention des tradipraticiens.
- La multiplication des tests d'activités sur les produits phytothérapeutiques afin de déterminer les pathologies pour lesquelles elles seront les mieux indiquées.
- Etude expérimentale des activités antidiabétiques en utilisant un diabétogène à la place de la charge orale en glucose et le dosage de l'hémoglobine glyquée en lieu et place du dosage de la glycémie.
- La conception, la réalisation d'un catalogue de plantes à activités thérapeutiques démontrées dans les laboratoires de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

CONCLUSION GENERALE

Au terme de ce travail consacré à *Ziziphus mauritiana* (Rhamnaceae) très utilisée en médecine traditionnelle africaine, notre étude a montré que :

- le mélange de feuilles et de branches de *Ziziphus mauritiana* est riche en stérols, polyphénols, en saponosides, en flavonoïdes, en tanins et en alcaloïdes. Par contre, ce mélange serait dépourvu de substances quinoniques.

- l'extrait aqueux de feuilles et de branches de *Ziziphus mauritiana* à 4500 mg/kg/vo serait dépourvu de toute toxicité aiguë dans les conditions de notre étude.

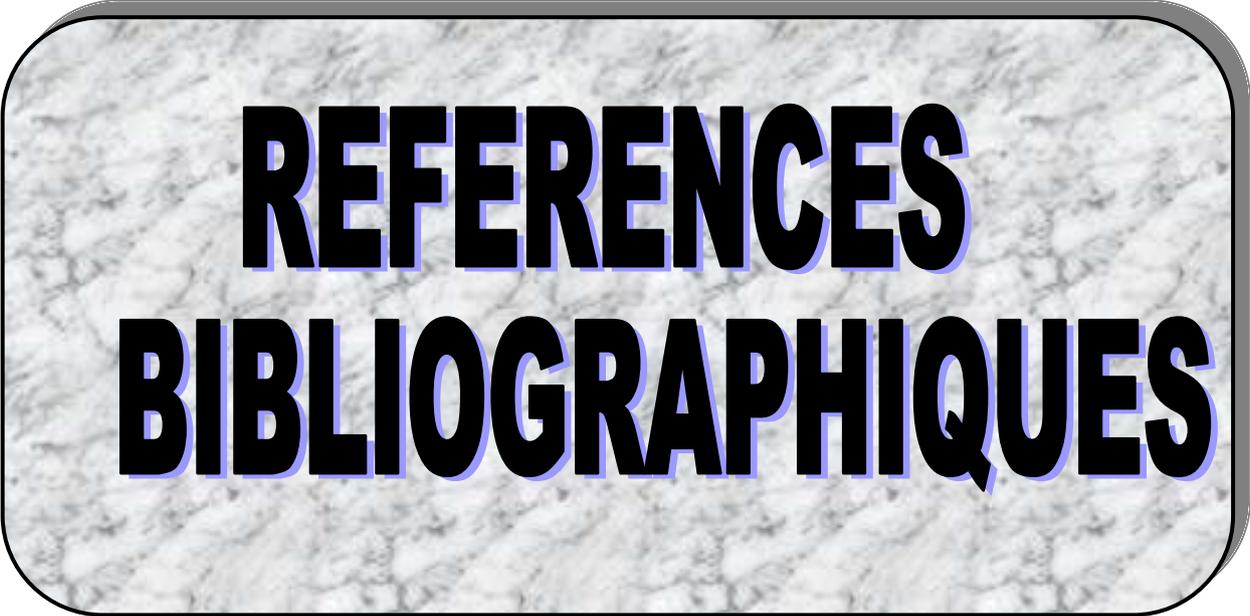
De ce fait, la dose du tradipraticien qui est environ 126 fois plus faible ne saurait être toxique.

L'extrait aqueux de *Ziziphus mauritiana* à 4500mg /kg/vo aurait une activité hypoglycémiant qui apparaît au bout de 2 heures.

Devant une hyperglycémie provoquée par voie orale, l'extrait aqueux de *Ziziphus mauritiana* à 4500 mg/kg/vo entraîne une hypoglycémie dans deux cas sur sept cas .A la dose du tradipraticien dans les mêmes conditions, *Ziziphus mauritiana* n'aurait aucune activité sur la glycémie.

De ce qui précède, *Ziziphus mauritiana* ne saurait être utilisé comme une plante antidiabétique à la dose du tradipraticien mais plutôt à forte dose tout en prenant soin de l'associer à d'autres plantes telles que *Sclerocarya birrea*, *Cassia occidentalis* et *Striga sp* dont les propriété hypoglycémiantes ont été démontrées par de nombreuses études scientifiques.

Il serait donc intéressant que des travaux ultérieurs aux notre évaluent l'activité du *Ziziphus mauritiana* (Rhamnaceae) sur le diabète en utilisant la plante entière et en modifiant la posologie du tradipraticien.



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1- ABU-ZAGRA M., SABRI S., AI-ABOUDI A., AJAZ M. S., SULTANA N., ATTA-UR-RAHMAN

New cyclopeptide alkaloids from *Ziziphus lotus*

J. Nat. Prod., **1995** ; 58 ; 504 – 511

2- ADEOTI M.

Pronostic foeto-maternel dans l'association diabète et grossesse.

Bilan de trois années d'expérience au service de gynécologie et obstétrique du CHU de Treichville. Thèse Méd., Abidjan, **1992**, n°xx 191p.

3- ADJANOHOUN E. J., AKE ASSI L., AHYI A.- M.- R., DAN DICKO L., DAOUDA H., DELMAS M., DE SOUZA S., GARBA M., GUINKO S., KAYONGA A., N'GOLO D., RAYNAL J.-L., SAADOU M.

Médecine traditionnelle et pharmacopée: Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques au Niger.

A.C.C.T. ; **1988** ; 136 – 139

4- ADJANOHOUN E. J., AKE ASSI L., FLORET J. J., GUINKO S., KOUMARE M., AHYI A. - M.- R., RAYNAL J.- L.

Médecine traditionnelle et pharmacopée: Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques au Mali.

A.C.C.T. ; **1981** ; p. 87

5- AKE A. L.

Flore de la Côte d'Ivoire: Etude descriptive et biogéographique, avec quelques notes ethnobotaniques ; Tome Ic,

Thèse Doctorat es sciences naturelles ; Université d'Abidjan ; **1984** ; p. 570

6- AKA - KONE D.M.B

L'infection urinaire du diabète africain à Abidjan étude transversale d'une population de 708 patients. Biotypage des souches d'ESCHERICHIA Coli observées.

Thèse Méd., Abidjan, **1992**, n° 1305, 206p.

7- ALAIN VIALA

Eléments de toxicologie.

Méd. Inter. 1998, 1, 12p.

8- ALLANIC H., HEM J.

Diabète et grossesse.

Encycl. Méd. Chir ; CP glandes - Nutrition, 4-4-12, 1995.

9- ALLECHI C.

Formes cliniques du diabète sucré à Abidjan.

Etude typologique de 1000 cas.

Thèse Méd. Abidjan, 1993, n° 1484. 256 p.

10 ANONYME

Le diabète sucré.

Rapport technique d'un comité d'experts de l'O.M.S
série 844, O.M.S Genève 1994 ; 113 p.

11- ASSAN R. ; REACH G., HELMAN A., MARREM

Insuline ou comprimés.

Traitement du diabète non insulino-dépendant.

Gaz. Méd., 1981, **88**, 34 : 4789-4778

12- AZERAD E.

Discussions récentes sur l'alimentation des diabétiques.

Méd.- Nutrition, 1982, **18**, 4 : 231-235

13-BEGAUD B.

Diabète : complications dégénératives.

L'objectif médical, 1990, 44 : 9-11

14- BERNARD J. A.

La cataracte des diabétiques

Mali, thèse en pharmacie, Bamako, 1992, p.133.

15- BRINGER J., BERNARD E., GALTIER DE DEREUR E. F., JAFFIOL C.

Perspective dans le traitement du diabète de type 2.

place de l'insulinothérapie.

Diabète et métabolisme, 1994, 20 ; 211-218

**16- BRUKER F., HIERONIMUS J., GERBET C., FERICHEL P.,
STRULO S., HATERM**

Etude épidémiologique de l'HTA et ses complications sur une population de 109 diabétiques hospitalisée.

Rev. Fr. endocrinol clin. 1988, 29, 45 : 523-531

17- CANIVET B., FREYCHET P.

Syndromes d'insulinorésistance extrême

In : traité de diabétologie, 1990 Paris, Pradel Ed., 1 vol, 383-390

18- CATHLINEAU G.

La cétoacidose des diabétiques.

Encycl. ; Méd. Chir. Glandes-nutrition, 1988, 10, 10366 H10, 8 p.

19- CHARBONNEL B.

Les insulines

In : traité de diabétologie, 1990, Paris, Pradel Ed, 1 vol. 680-694

20- CLAVAL S., ASSAL J. P.

L'acidose diabétique

In : urgences endocriniennes et métaboliques 1989, Paris, Massa Ed. 1 vol,
p. 114

21- COMMITEE REPPORT

Report of expert committee of diagnosis and the classification of diabetes melitus.

Diabete care 1998, 21, 30p.

22-COMOE K.C.

Epidémiologie et prévention du diabète dans la ville d'Abidjan

Thèse Méd. Abidjan, 1988, n°928, 175p.

23CORREA P., SANKALE M., THOMAS j., KONE A.

L'association diabète grossesse en milieu africain à Dakar.

Méd. Afr. Noire, 1979 **26**,12 : 919

24-C.SOULELES ,G. SHAMMAS ,FITOTERAPIA 88(2)(1987)154.

25-DE LA PRADILLA

Plantes médicinales contre douze parasitoses fréquentes

Ouagadougou ; 1979. p 48

26-DEMALLY P.

Diabète et glaucome.

In : traité de diabétologie, 1990, Paris, Pradel Ed., 1vol. 494-496

27-DEROT M.

Diabète et maladie de la nutrition.

1962, Flammarion Ed., 1 vol., 80 p

28-DESCOINGS J.C

Complications du diabète sucré.

Encycl. Méd. ; Chir., CP Glandes nutrition, 1915,2, 1988, 8 p.

29-DIAINE C.

Cours de statistique 1^{ère} année d'étude de pharmacie 1990, 54 p.

30-DIALLO et Coll. / C. R. Chimie 7 (2004) 1073-1080)

31-DIARRA SAHADE M.

Les complications non métaboliques du diabète sucré en Côte d'Ivoire.

Thèse Méd., Abidjan, 1992, n° 1299, 264 p.

32-DORNERM., PINGET M.

Diabète et grossesse

Encycl. Méd. Chir. Nutrition, 103666, 10, 1985, 7p.

33-FABRE – PIAUD I.

Contribution à l'étude du diabète sucré en zone tropicale.

(Enquête alimentaire et données anthropométriques de 52 diabétiques dans la région de Bouaké Côte d'Ivoire.)

34-FOSSATI P.

Le diabète de type 2. Conceptions physiologiques actuelles NPN

Médecine, 1992, 181 : 36- 40

35-GARNIER G., BEZANZER-EBAUQUESNE L. et DEBRAUX G.

Ressources médicinales de la flore française. Tome II

Vigot Frère Ed. ; Paris ; 1961 ; 638-692

36-GRIMALDI A.

L'acido-cétose diabétique.

In : les diabètes et les hypoglycémies, 1985, Paris, J. B. Baillière

Ed. 1 vol., 86- 100

37- GRIMALDI A.

Le coma hyperosmolaire.

In : les diabètes et les hypoglycémies, 1985, Paris, J. B. Baillière

Ed. 102- 109

38- GRIMALDI A.

L'acidose lactique.

In : les diabètes et les hypoglycémies 1985, Paris, J. B. Baillière

Ed., 1 vol, 110- 113

39- GRIMALDI A.

Athérosclérose-lipides et diabète.

Insuffisance coronaire et diabète

In : les diabètes et les hypoglycémies 1985, Paris J. B. Baillière Ed., 1 vol,

164- 174

40- GRIMALDI A., DOUMTTH R.

Les hypoglycémies

In : les diabètes et les hypoglycémies, 1985, Paris, J. B. Baillière.

Ed., 1 vol 25- 27

41- GRIMALDI A., THERVET F.

Les diabètes; classification- Histoire naturelle- Epidémiologie- Génétique- Physiologie.

In : les diabètes et les hyperglycémies 1985, Paris, J. B. Baillière.

Ed., 1 vol ; 1- 13

42- GROSS P., ZIEGLER O., DROUIN P., DEBRY G.

Le traitement du diabète par les antidiabétiques oraux;

Encycl. Méd. Chir., glandes-nutrition, 1988, 10 10366 R, 20, 8 p.

43- GUEYE M., Contribution à l'étude pharmacodynamique d'une plante

anti diabétique (*Sclerocarya birrea*), thèse en pharmacie, Dakar, 1973, p. 73.

44- GUILLAUSSEAU P. J

Critères diagnostics avenir : proposition de l'ADA et de l'OMS

J. Inter. Méd. 1997, 62, 8-9

45- JUE- DENIS P., RICHART T., LESAGUET F.

Artérite des membres inférieurs.

In : les diabètes et les hyperglycémies 1985, Paris, J. B. Baillière.

Ed. 1 vol, 175- 189

46- HAN-BYUNG-HOON, PARK-MYUNG- HWAN et PARK-JEAONG-HILL

Chemical and pharmacological studies on sedatives cyclopeptide alkaloids in some Rhamnaceae plants.

Pure Appl. Chem.; 1989 ; 61 ; 443-448

47- KERHARO J., ADAM J.

La pharmacopée sénégalaise traditionnelle: plante médicinales et tropicales

Paris, Ed. vigot et frères 1974 ; 433-434

48- KERHARO J. et ADAM J. C.

La pharmacopée sénégalaise traditionnelle : Plantes médicinales et toxiques
Vigot et frère ; Paris ; 1974

49- KERHARO J. BOUQUET A.

Plantes médicinales et toxiques de Côte d'Ivoire- haute volta
Mission d'étude de la pharmacopée indigène en AOF. 1950 75 p.

50- KOFFI PIERRE

Valorisation de la pharmacopée traditionnelle : action de l'extrait
alcoolique de *Bidens pilosa* (asteraceae) sur l'exploration statique et
dynamique de la glycémie.

Thèse pharm. Abidjan 2002, n°758/03, 101 p.

51- KOUAME P.

le diabète sucré intertropical

Etude prospective d'une population de 207 diabétiques en Côte d'Ivoire.

Thèse Méd. Abidjan, 1991 n° 1242, 303 p.

52- KOUKOUNOM M.

Hypertension artérielle et diabète sucré en Côte d'Ivoire ;

Etude transversale à propos de 308 cas.

Thèse Méd. Abidjan, 1996, n°2684, 197 p.

53- LAUFER J.

La bouche du diabétique.

In : traité de diabétologie, 1990, Paris, Pradel Ed., 1 vol., 616-619

54- LEFEBRE P.

Les hyperglycémies du diabète.

In : urgences endocriniennes et métaboliques 1989, Paris, Masson Ed., 1
vol 29-40

55- LEUTEEGGER M., PASQUAL C.

Complications ostéoarticulaires du diabète sucré.

In : traité de diabétologie, 1990, Paris, Pradel Ed., 1 vol., 588-593

56- LEVY- MARCHAL C.

Syndromes génétiques associés au diabète.

In : traité de diabétologie, 1990, Paris, Pradel Ed., 1 vol., 391- 397

57- LOKROU A.

Approche du diabète sucré chez le noir africain en milieu hospitalier à Abidjan.

Thèse. Méd., Abidjan 1980, n°289, 201 p.

58- LOKROU A.

Etiopathogénie des diabètes sucrés. Acquisition récente.

Rev. fr. endocrinol clin. 1986, 27, 3 : 227- 237

59- LOKROU A.

Le diabète dans les pays en voie de développement ;

In : traité de diabétologie, 1990, Paris, Pradel

Ed., 1 vol, 779-782

60- LOKROU A.

Traitement du coma acido-cétosique.

Aspect actuel.

Sem. Hôp. Paris, 1992, 68, 6 : 154-160

61- LOKROU A.

Diabète sucré

Acquisitions et perspectives

Sem. Hôp., Paris, 1992, 68, 22/23, 662-672

62- LOKROU A. ; AKA- KONE D.M.B.; DOSSO D.M.

L'infection urinaire du diabétique africain à Abidjan.

Etude transversale d'une population de 708 patients.

Biotypage des souches d'Escherichia coli observées.

Rev. Fr. endocrinol clin., 1994, 35, 3 : 241-245

63- LOKROU A., BEDA B.Y., NIAMKEY E., OUATTARA D., DIE KACOU H., TOUTOU T., OUEDRAOGO Y., SOUBEYRAND J., BOUCHEZ

Epidémiologie et aspects cliniques du diabète sucré en milieu hospitalier en Côte d'Ivoire à propos de 466 cas.

Rev. Fr. endocrinol clin., 1986 27, 6 : 579-588.

64- LOKROU A., DIALLO A., TOUTOU T., OUEDRAOGO Y., GROGA ; BADAN N ; KOUTOUAN A., OUATTARA D., ADOM H., NIAMKEY E., SOUBEYRAND J., BEDA B. Y.

Complication du diabète sucré en milieu hospitalier en Côte d'Ivoire.

Rev. Fr. endocrinol clin. 1988, 29, 3 : 205-210

65- LOKROU A., SAHADE M.

Complications non métaboliques du diabète sucré en Côte d'Ivoire.

Rev. Fr. endocrinol clin. 1994, 35, 3 : 235-240

66-MAMY L. E., KOULIBALY I. et MEUNIER J. M.

Action d'un extrait total aqueux d'écorce de *Sarcocephalus probeguinii* administré par gavage

Revue Med. Pharm. Afr. ;1995 ;n°2 ; 77-88

67- MAURYA S.K., DEVI S., PANDEY V.B., KHOSA R.L.

Content of betulin and betulinic acid, antitumor agents of ziziphus species.

Fitoterapia; 1989; 60; 468 p.

68- MORTON J.

«Indian jujube», 272-275

In Fruits of warm climates.

Julia F. Morton; Miami; 1987; 272-275

69- MÜNGER, GOLAY A.

Physiologie du diabète de type 2 et implications thérapeutiques.

Méd. Hyg. 1994, 52, 2032, 1472-1474

70- NEBIE L.V.A.

Les complications du diabète sucré en Côte d'Ivoire.

Etude transversale d'une population homogène de 120 patients au CHU de Treichville.

Thèse, Méd. Abidjan, 1993, n° 1482, 286 p.

71- NEMLIN J., BRUNEL J.F.

Travaux pratiques de matières de matières médicales (3^{ème} année) Ed. 1995-1996, 39-43

72- OVP (Officine de Vulgarisation Pharmaceutique)

Dictionnaire Vidal : classification des spécialités pharmaceutique par famille pharmacothérapeutique (métabolisme et nutrition) Ed ; Vidal : 1998 : 37, 475, 418, 522, 567, 810, 813, 820.

73-PARIS R. R et MOYSE H.

Précis de matière médicale. Tome II et Tome III

Masson et Cies Ed. ; Paris ; 1967

74- POINTE L.J.P.

Artériopathie diabétique des membres inférieurs. Encycl. Méd. Chir. glandes-nutrition 1988, 5, 10366 540, 10 p.

75- RIZZA R.A

New wodes of insulin administration : do they have a role in clinical diabetes ?

Ann. Intern. Méd. 1986, 105, 1: 126-9

76- SENA L.P., VANDERJAGT D.J., TSIN A.T., MAHAMADOU O., MILLSON M., PASTUSZYN A., GLEW R.H.

Analysis of nutritional components of eight famina foods of the republic of Niger.

Plant Foods Hum. Nutr.; **1998**; 52; 17-30

77- WHO, Aide-mémoire n° 138. www.who.int/inf-fs/fr/am138.html (révisé en avril 2002)

78- YAPO E. S

Les complications métaboliques du diabète sucré.

Publications médicales africaines 1988, 89 : 75-80

79- YAPO E. Ss

Evaluation d'un schéma insulinique simplifié du traitement de l'acidocétose.

Thèse Méd. Abidjan 1999, n° 564 : 230 p.

80- Yaro B., Contribution à l'étude du traitement traditionnel du diabète au Mali, thèse en pharmacie, Bamako, 1992, p.133.

81- Z. MIROU D.

Epidémiologie du diabète sucré en Côte d'Ivoire.

Thèse Méd. Grenoble, 1979, n°1217, 349 p.



ANNEXES



Un tube de bandelette réactive



Glucomètre « GLAB »

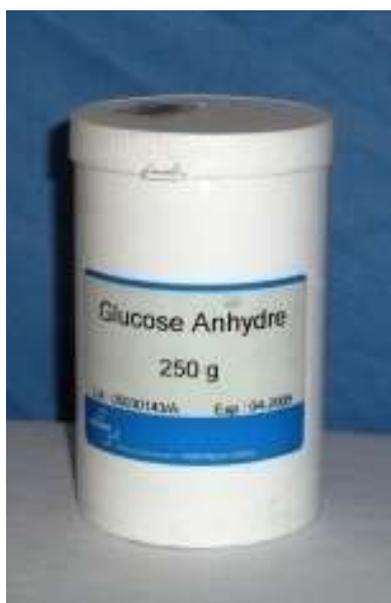
ANNEXE 1



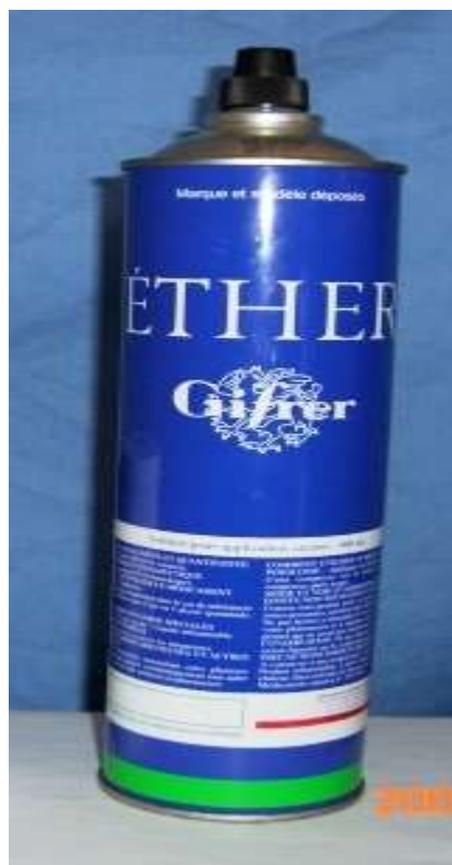
Lyophilisateur utilisé par le laboratoire de pharmacognosie

ANNEXE 2

ANNEXE 3



Glucose anhydre



Bouteille d'éther éthylique

Résumé

La flore africaine, particulièrement la flore ivoirienne regorge de potentialités innombrables qui doivent être exploitées pour le bien être des populations. C'est dans cette optique que nous nous sommes proposés d'étudier l'action de *Ziziphus mauritiana* (Rhamnaceae) sur l'exploration statique et dynamique de la glycémie dans le but de confirmer ou d'infirmer les vertus antidiabétiques attribuées à cette plante de la pharmacopée traditionnelle par un tradipraticien.

Ainsi pour atteindre notre objectif nous avons réalisé après une présentation de la plante étudiée :

- un tri phytochimique
- une étude de la toxicité aiguë chez la souris blanche
- une évaluation de l'activité sur la glycémie des rats à jeun et après une charge orale en glucose.

Les résultats indiquent que :

- le mélange de feuilles et de branches de *Ziziphus mauritiana* contient des stérols, des polyterpènes, des polyphénols, des saponosides, des flavonoïdes, des tanins et des alcaloïdes.
- le mélange serait dépourvu de composés quinoniques.
- l'extrait aqueux de *Ziziphus mauritiana* est dépourvu de toute toxicité aiguë dans les conditions de notre étude
- l'extrait aqueux de *Ziziphus mauritiana* à la dose de 4500 mg/kg/vo aurait une activité hypoglycémiant à partir de la 2^{ème} heure.
- *Ziziphus mauritiana* à la dose du tradipraticien 35,67 mg/kg/vo aurait une activité hypoglycémiant moins franche à jeun et serait inefficace devant une hyperglycémie post prandiale.

L'extrait aqueux de feuilles et de branches de *Ziziphus mauritiana* peut être utilisé comme antidiabétique seulement à la dose maximale en association avec d'autres plantes reconnues comme anti diabétiques et non à la dose du tradipraticien.

Pour une meilleure prise en charge des patients il est souhaitable qu'il y ait une bonne collaboration entre les pharmaciens et les tradipraticiens pour une amélioration de leurs prestations car les populations africaines auront encore recours à la pharmacopée traditionnelle.

Mots clés : *Ziziphus mauritiana*, hypoglycémie, tradipraticien, tri phytochimique.