



Université Mohamed Khider Biskra
Faculté des sciences exactes et sciences de la nature et de la vie
Département des sciences de la nature et de la vie

MÉMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la nature et de la vie
Filière : Sciences biologiques
Spécialité : Biochimie appliquée
Réf. :

Présenté et soutenu par :
Mounia HAMMANI et Imène HADJI

Le : samedi 10 octobre 2020

Thème

**Contribution à l'évaluation de l'activité
antidiabétique de différents extraits de *Ruta
tuberculata* Forssk.**

Jury :

Mme. Farida ARIJ SOULEF	MAB	Université de Biskra	Président
Mme. Asma SAIDI	MAA	Université de Biskra	Rapporteur
Mme. Fatima NEFOUCI	MAA	Université de Biskra	Examineur

Année universitaire : 2019 - 2020

Remerciements

*Nous s'adresse en premier lieu ma reconnaissance à notre **Dieu** tout puissant, de nous donné le courage, la force, la santé, la persistance, et de nous permis de faire cette recherche, car sans lui rien n'est possible.*

*Un merci particulier à Madame **SAIDI**, qui a été là pour nous encadrer, qui nous a fait l'honneur de réaliser ce travail sous sa direction, pour sa grande patience, pour sa disponibilité et ses conseils judicieux.*

Nous remercie par ailleurs l'ensemble des membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions

Une grande partie du plaisir que nous avons pris à nos études vient de tous ces extraordinaires enseignants que nous aillons eu la chance d'apprendre et de gagnés le bagage scientifique l'important que ce soit quelques mois ou quelques années. Nous avons appris quelque chose de chacun d'entre vous.

Dédicaces

*Nous dédions cette Mémoire A **ALLAH LE TOUT PUISSANT***

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

*Tous les mots ne sauraient exprimer, c'est tous simplement que : nous dédions cette
Mémoire à :*

A nos très chers parents,

*Chaque ligne de cette Mémoire, chaque mot et chaque lettre qu'il contient exprime des
sacrifices, de l'amour, du respect, de remerciements Vous nos parents Que Dieu le Tout
Puissant vous garde.*

A toutes nos chères familles,

*A la famille **Hadji et Hammani** Nous vous remercions en particulier pour votre soutien et
vos encouragements*

A nos chères amies,

*Nous dédions ce travail et vous souhaitons un avenir à la hauteur de vos ambitions. Que
notre amitié dure*

À tous ceux qui ont participé directement ou indirectement, merci beaucoup.

Table des matières

Liste des tableaux	I
Liste des figures	II
Liste des abréviations	III
Introduction.....	1

Partie 1. Synthèse bibliographique

Chapitre 1. Diabète

1.1. Diabète	3
1.2. Classification	3
1.2.1. Diabète type 1 (insulinodépendant)	3
1.2.2. Diabète type 2 (non insulinodépendant).....	3
1.2.3. Diabète gestationnel	4
1.2.4. Autres types spécifiques de diabète	4
1.3. Physiopathologie du diabète de type II	4
1.3.1. Insuffisance pancréatique	4
1.3.2. Résistance à l'insuline	4
1.4. Complications du diabète sucré.....	5
1. 4.1. Complications métaboliques aiguës	5
1.4.2. Complications dégénératives chroniques	6
1.5. Induction du diabète expérimental chimiquement.....	6
1.5.1. Alloxane.....	6
1.5.2. Streptozotocine (STZ)	7
1.6. Diabète et stress oxydant.....	7
1.7. Auto-oxydation du glucose ou glycoxydation et le diabète	8

Chapitre 2. *Ruta tuberculata* forssk

2.1. Origine et distribution	9
2.2. Classification botanique et Noms vernaculaires.....	9
2.3. Description morphologique	9
2.5. Usage traditionnel et Action thérapeutique	10

Partie 2. Expérimentales

Chapitre 3. Matériel et méthodes

3.1. Matériel bibliographique	11
3.2. Méthodes	12
3.2.1. Espèce du <i>Ruta</i> et type d'extrait étudiés	12
3.2.2. Evaluation de l'activité antidiabétique <i>in vivo</i>	13
3.2.3. Analyses des paramètres séro-biochimiques liés au diabète	15
3.2.4. Analyses des paramètres liés au stress oxydant	16
3.2.5. Etude histopathologie	17

Chapitre 4. Résultats et discussion

4.1. Effet des espèces <i>Ruta</i> et des métabolites purifiés sur la glycémie	19
4.2. Effet sur les paramètres séro-biochimiques liés au diabète induit.....	21
4.3. Effet sur les paramètres liés au stress oxydant chez les rats diabétiques	23
4.4. Etude histologique	29
Conclusion	34

Bibliographie

Annexes

Résumés

Liste des tableaux

Tableau 1. Complication métaboliques aiguës liées au diabète sucré et leur mécanismes.	5
Tableau 2. Complications micro-vasculaire et macro-vasculaire chroniques liées aux diabètes.	6
Tableau 3. Données des espèces et d'extraits étudiés	13
Tableau 4. Doses et voie d'administration des extraits étudiés, des médicaments des référence et des métabolites purifiés.....	14
Tableau 5. Agent déclencheur du diabète, sa dose, la voie d'administration et le type d'animale choisis	15
Tableau 6. Paramètres biochimiques et marqueurs du diabète analysé par les 15 publications sélectionnées	16
Tableau 7. Marqueurs du stress oxydant analysés chez les rats diabétique.....	17
Tableau 8. Effet hypoglycémiant engendré par les différents du genre <i>Ruta</i> et des métabolites purifiés sur le taux plasmatique du glucose	20
Tableau 9. Analyse des paramètres séro-biochimiques et tissulaires chez les différents groupes. Témoin, contrôle négatif (diabétique non traité D-STZ), diabétique et co-traité	24
Tableau 10. Analyse des paramètres liés au stress oxydant chez les rats diabétiques co-traité.	28

Liste des figures

Figure 1. Photographie de <i>Ruta tuberculata</i> Forssk.	10
Figure 2. Courbes des tolérances au glucose par voie orale de rats normaux, diabétiques et de diabétiques co-traités par l'EAQ de <i>R. graveolens</i> et rutine.	21
Figure 3. Taux plasmatique de glucose pendant 15 jours après une seule administration orale de l'EAQ de <i>R. montana</i>	21
Figure 4. Effet de l'EMet de <i>R. chalepensis</i> sur les paramètres de stress oxydatif.	27
Figure 5. Effet de l'EEth de <i>R. chalepensis</i> sur l'activité des enzymes anti oxydantes hépatiques	28
Figure 6. Coupes histologiques hépatiques.....	30
Figure 7. Coupes histologiques pancréatiques	31
Figure 8. Coupes histologiques de pancréas des rats diabétiques traités par l'EAQ de <i>R. graveolens</i> , de rats traités par la rutine.	32
Figure 9. Coupes histologiques rénales des rats témoins d'apparence normale (A); les rats à rein septique (B); rats fictifs traités par l'EEth de <i>R. Chalepensis</i> (C); rats à rein septique traités par l'EEth de <i>R. Chalepensis</i> (D).....	33

Liste des abréviations

AGE : Glycation avancée des protéines

AGPI : Acides gras polyinsaturés

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

AVC : Accident vasculaire cérébral

DG : Diabète gestationnel

ERO : Espèces réactives de l'oxygène

IAPP : Îlet Amyloïde Polypeptide

IDM : Infarctus de myocarde

IRS-1 : Substrat-1 du récepteur de l'insuline

MAP kinases : Protéines kinases activées par un mitogène

MODY : Diabète de début de maturité chez les jeunes

NADPH : Nicotinamide Di nucléotide Phosphate réduit

NF- κ B : Facteur nucléaire kappa-B

PKC : Protéine kinase C

RAGE : Récepteur pour les produits finaux de glycation avancée

AMPc : Adénosine mono-phosphate cyclique

EAq : Extrait aqueuse

EMet : Extrait méthanolique

EEth : Extrait éthanolique

CYP2E1 : Cytochrome P450 2E1

HMG-CoA réductase : Hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A réductase

LDL : Lipoprotéines de basse densité

HDL : Lipoprotéine de haute densité

V-LDL : Lipoprotéine de très basse densité

AST : Aspartate aminotransférase

ALT : Alanine aminotransférase

HbA1C : Hémoglobine glyquée

MDA : Malondialdehyde

GSH : Glutathion réduit

GST : Glutathion transférase

SOD : The superoxyde dismutase

GPx : Glutathion peroxydase

CLP : ligation de caecum clinique et la ponction

GGT: Gamma-glutamyltransférase

Introduction

Introduction

Le diabète est l'une des maladies les plus répandues dans le monde (Jayakumar *et al.*, 2010). Sa prévalence actuelle dans le monde avoisine 347 millions de personnes (Danaei *et al.*, 2011; Fah *et al.*, 2015). En Algérie, elle est estimée à 1,3 millions de diabétiques, ce nombre peut atteindre près de 4,2 millions en 2025 (Boudjelthia *et al.*, 2018).

Le diabète sucré insulino-dépendant s'accompagne en évidence aux désordres métaboliques chroniques des carbohydrates, des lipides et des protéines, qui sont dû à un déficit relatif ou absolu de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline (Rahimi *et al.*, 2005; Jenkins *et al.*, 2008).

Plusieurs axes de recherches antérieures ont examiné le rôle du stress oxydatif sur l'apparition et le développement des troubles diabétiques éventuellement via la formation des radicaux libres oxygénés (Oberley, 1988; Baynes, 1991; Ihara *et al.*, 1999; Noguchi, 2007). En effet, ces radicaux libres sont susceptibles de provoquer des changements métaboliques et contribuent le plus souvent à un dommage oxydatif des composants cellulaires tels que les protéines, les lipides et les acides nucléiques, en stimulant alors l'apparition de cette maladie chronique ou son évolution en fonction d'âge (Wolff *et al.*, 1991; Evans *et al.*, 2002; Naziroğlu et Butterworth, 2005).

Les informations ethnobotaniques font état d'environ 800 plantes susceptibles de posséder un effet antidiabétique (Alarcon-Aguilara *et al.*, 1998). Ces plantes médicinales sont actuellement à l'étude pour leurs propriétés pharmacologiques dans la régulation du stress oxydatif induit par des niveaux élevés de glucose dans le sang et la prévention de l'apoptose des cellules β des îlots de Langerhans (Sabu et Kuttan, 2002; Pavana *et al.*, 2007; Kamiya *et al.*, 2008). En effet, des métabolites secondaires à base des plantes semblent avoir des capacités antioxydants et ils peuvent jouer le rôle des piègeurs de radicaux libres, en particulier les flavonoïdes qui ont présenté une qualité préventive contre les effets oxydatifs toxiques de streptozotocine et l'alloxane, comme étant des agents diabétogènes (Szkudelski, 2001).

La famille des Rutacées a y compris d'environ 700 espèces spontanées, qu'elles poussent dans les régions tempérées et chaudes. Avec 68 espèces, *Ruta* ou *Haplophyllum* (appartenant à la famille de rutacées) est l'un des genre les plus riches en espèces, bien qu'il reste peu connue (Debouba *et al.*, 2014). En Algérie, trois espèces, les plus répandues en médecine traditionnelle, sont *R. montana* L., *R. chalepensis* L. et *R. tuberculata* Forsk. ou

Haplophyllum tuberculatum (Chaibeddra *et al.*, 2016). Cette dernière espèce est une plante herbacée vivace spontanée présente dans tout le sud de l'Algérie et elle est incorporé dans la médecine populaire depuis d'antiquité comme un remède dans le traitement de divers maladies (Bergheul *et al.*, 2017).

Nombreuses études ont confirmé la richesse des plantes de la famille Rutacées en polyphénols et flavonoïdes qui fonctionnent efficacement dans le traitement contre les maladies liées aux stress oxydant telle le diabète sucré (Dineshkumar *et al.*, 2010; KunduSen *et al.*, 2011; Mahesh *et al.*, 2012; Bhavani, 2014; Alam *et al.*, 2018). Dans ce contexte, la présente étude a pour objective d'analyser les résultats rapportés par 15 publications sur l'activité antidiabétique et les effets hypoglycémiant et antioxydant quels semblent posséder les différents espèces du genre *Ruta* attribués à leur contenu en métabolites bioactifs, dont le but de cette analyse est de prédire alors le pouvoir hypoglycémiant probable de l'espèce *R. tuberculata* et sa relation avec la teneur de cette plante en métabolites secondaires.

Synthèse bibliographique

Chapitre 1

Diabète

1.1. Diabète

Le pancréas, en particulier les cellules β des îlots de Langerhans, produit et libère de l'insuline, une hormone protéique naturelle, pour aider l'organisme à utiliser et/ou à stocker le glucose. L'insuline fonctionne en combinaison avec d'autres hormones (notamment l'amyline ou îlots Amyloïde Polypeptide (IAPP) et le glucagon). En effet, l'insuline joue un rôle anabolique majeur dans la mise en réserve des substrats glucidiques et lipidiques (Capeau, 2003). Selon la définition de l'organisation mondiale de la santé OMS : « Le diabète est un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique, résultant d'une insuffisance de production d'insuline et/ou d'une anomalie de l'insulino-action au niveau des tissus cibles (foie, muscles, tissus adipeux) ou le plus souvent d'une intrication de ces deux mécanismes » (OMS, 2008).

1.2. Classification

Selon l'association américaine du diabète et l'OMS (1998) le diabète est classé selon l'étiologie en diabète type 1, type 2, Diabète gestationnel et autre type spécifique (Spinas et Lehmann, 2001).

1.2.1. Diabète type 1 (insulinodépendant)

Le diabète de type 1, est une maladie auto-immune à médiation par des lymphocytes T (Islam *et al.*, 2019). Il s'accompagne à une destruction complète des îlots de Langerhans et se caractérise alors par un insulino-pénie (Brahem *et al.*, 2019). Ce type de diabète s'apparaît en général chez le sujet jeune mais peut se développer à tout âge (Labud *et al.*, 2015). En effet, l'exposition à certains facteurs environnementaux tels les entérovirus comme le Coxsackie B4, les produits toxiques (Tenenbaum *et al.*, 2018), les aliments riches en nitrosamines (composés toxiques pour les cellules β) ou en nitrites, ou de nitrates contenus dans l'eau de boisson. D'autre part, l'introduction précoce de protéines du lait de vache (k-caséine, Albumine bovine), manque de vitamine D (Dubois-Laforgue et Timsit, 2000) pourraient jouer un rôle central dans le développement de la maladie.

1.2.2. Diabète type 2 (non insulinodépendant)

Le diabète type 2 ou le diabète sucré se caractérise par une perte progressive de la sensibilité à l'insuline, dit l'insulinorésistance, de certains tissus comme le foie, le tissu adipeux ou les muscles (Lecompte, 2012). Il peut s'apparaître à tout âge mais se développe en général chez les adultes d'âge moyen ou les personnes âgées pouvant déjà souffrir d'un syndrome métabolique (Labud *et al.*, 2015). Cependant, son étiologie est déterminée par l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux (Féry et Paquot, 2005).

1.2.3. Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel (DG) est défini comme une intolérance au glucose apparaissant au cours de la grossesse, habituellement est dépistée au 2eme trimestre de grossesse (Tenenbaum *et al.*, 2018) . Les femmes développant un DG ont un risque plus élevé sept fois de développer un diabète type 2 (Bellamy *et al.*, 2009).

1.2.4. Autres types spécifiques de diabète

Il existe d'autres formes de diabète qui sont plus rares (Spinass et Lehmann, 2001; Goldenberg et Punthakee, 2013; Monnier, 2018) nous ne ferons que les citer brièvement : le diabète associé à des mutations mono géniques, le diabète type Diabète de début de maturité chez les jeunes MODY, Le diabète induit par des déficits génétiques au niveau de l'action de l'insuline, le diabète causé par les maladies du pancréas exocrine, le diabète associé à endocrinopathies, qui touchent l'hypophyse ou les surrénales, les diabètes associés à un syndrome génétique ou provoqués par des médicaments ou agents chimiques.

1.3. Physiopathologie du diabète de type II

1.3.1. Insuffisance pancréatique

Les mécanismes proposés pour expliquer la réduction progressive de l'insulinosécrétion sont nombreux, il s'agit l'hypothèse la plus plausible à ce jour fait intervenir les concepts de glucotoxicité et de lipotoxicité. En effet, l'exposition chronique de la cellule β à l'hyperglycémie et à des concentrations élevées de triglycérides et d'acides gras libres peut altérer de façon progressive et irréversible la sécrétion de l'insuline induite par le glucose (Rossetti *et al.*, 1990). Cependant, le rôle de la glycation avancée des protéines (AGE), et notamment celles du promoteur du gène de l'insuline pourrait être aussi en cause, tout comme l'effet des radicaux libres et de l'agression radicalaire(Guillausseau et Laloï-Michelin, 2003). En outre, les phénomènes d'apoptose au sein de ces cellules sont accélérés 3 à 10 fois que la régénération. Parmi les très nombreux facteurs suspectés de participer à cette apoptose accélérée, le changement de conformation de l'amyline, paraît un bon candidat avec son activité cytotoxique (Féry et Paquot, 2005).

1.3.2. Résistance à l'insuline

En réalité, le seul vrai stimulus primaire de la sécrétion de l'insuline est le glucose, car son effet s'exerce dans une gamme de concentrations physiologiques. L'action de l'insuline sécrétée résulte de sa liaison à son récepteur membranaire à activité tyrosine-kinase spécifique exprimé en priorité sur ses trois tissus cibles, le foie, les muscles et le tissu adipeux , Ce récepteur peut phosphoryler des résidus tyrosine des protéines substrats, protéines IRS

(insuline receptor substrats) en activant par conséquence l'un des deux voies majeures de signalisation intracellulaire, celle de la phosphatidylinositol-3 kinase ou l'autre de la MAP (mitogen activated protein-kinases (Magnan et Ktorza, 2005).

La résistance à l'insuline est une insensibilisation de ses récepteurs cellulaires membranaires sur la membrane des cellules musculaires, adipeuses et hépatiques, ce qui diminue son action inhibitrice sur la production endogène du glucose et stimulatrice de son utilisation périphérique (Rigalleau *et al.*, 2007). De ce fait, elle se manifeste par une augmentation de la libération hépatique du glucose, une diminution des capacités de captation musculaire du glucose, et une lipolyse exagérée avec l'élévation du taux d'acides gras libres plasmatiques (Féry et Paquot, 2005). En effet, les acides gras libres, en taux élevé, s'accumulent dans les myocytes où ils interfèrent avec la voie de signalisation de l'insuline, en réduisant alors l'activité de la phosphatidylinositol 3-kinase, enzyme clé qui joue un rôle crucial dans la pénétration intracellulaire du glucose par l'activation de la translocation des transporteurs GLUT4 (Shulman, 2000).

1.4. Complications du diabète sucré

1.4.1. Complications métaboliques aiguës

Les complications métaboliques associées au diabète sucré constituent un motif fréquent de consultation aux urgences, parmi lesquelles, on peut citer l'acidocétose, l'hyperglycémie hyperosmolaire, l'acidose lactique et l'hypoglycémie (tab.1) (Radi *et al.*, 2010).

Tableau 1. Complication métaboliques aiguës liées au diabète sucré et leur mécanismes.

Complication	Mécanisme	Références
Acidocétose	une carence en insuline avec production excessive des corps cétoniques dont l'accumulation entraîne une acidose métabolique	(Dembele, 2005)
Hyperglycémique-hyperosmolaire	un syndrome caractérisé par une hyperglycémie sévère, une hyperosmolaire et une déshydratation en l'absence d'acidocétose.	(Pasquel et Umpierrez, 2014)
Acidose lactique	un accident métabolique rare et grave, provoqué par l'accumulation excessive des lactates provenant d'une hypoxie cellulaire ou d'une inhibition de la néoglucogénèse hépatique	(Dembele, 2005)
Hypoglycémie	un taux de glucose plasmatique < 70 mg/dl (3.9mmol/L), elle s'accompagne généralement de signes tels la sensation de fringale, la sudation, les palpitations, et le tremblement	(Radermecker <i>et al.</i> , 2003; Martín-Timón et Cañizo-Gómez, 2015)

1.4.2. Complications dégénératives chroniques

Le tableau 2 regroupe les mécanismes des complications dégénératives et leurs symptômes qui pourraient s'accompagner au diabète type 2 chez les patients atteints ce type du diabète.

Tableau 2.Complications micro-vasculaire et macro-vasculaire chroniques liées aux diabètes.

Complication	Mécanisme		Références
micro vasculaires	rétinopathie diabétique	des lésions des petits vaisseaux irriguent la rétine en causant de perte de l'acuité visuelle chez les diabétiques de plus de 65 ans	(Schlienger, 2013) (Ghayati, 2019)
	néphropathie diabétique	la présence persistante d'une macro albuminurie associée aux atteintes rénales spécifiques et à l'insuffisance rénale terminale	(Dembele, 2005) (Weekers et Krzesinski, 2005)
	neuropathie diabétique	Des lésions dégénératives touchant les grandes et les petites fibres myélinisées de type A α et β au niveau du système nerveux	(Ghayati, 2019)
macro vasculaires	l'atteinte des artères de moyen et gros calibre au niveau du cœur (IDM), du cerveau (AVC) et / ou des membres inférieure (AOMI) Le développement de ces lésions est incontestablement lié au degré d'hyperglycémie et à l'insulinorésistance.		(Naceiri, 2018) (Boudjelthia, 2019) (Defraigne, 2005)

1.5. Induction du diabète expérimental chimiquement

Il existe plusieurs méthodes permettant d'induire expérimentalement le diabète, parmi lesquelles, les méthodes chimique, chirurgicale, génétique et immunologique, En effet, les méthodes chimiques de diabète type 2 induit par l'alloxane et le streptozotocine représentent les modèles expérimentaux les plus importants et les plus préférables qui expriment cette pathologie (Radenković *et al.*, 2016).

1.5.1. Alloxane

L'alloxane (2,4,5,6-tétraoxyypyrimidine 2,4,5,6 pyrimidinetetrone) est une pyrimidine oxygénée dérivé de l'urée hydrophile et instable (Rohilla et Ali, 2012). Pratiquement, L'alloxne présente une analogie structurale au glucose qui va faciliter leur pénétration à travers les transporteurs de glucose GLUT2 aux cellules β pancréatiques (Lenzen, 2008). Suite à son entrée, l'alloxane et l'acide dialurique, établissent un cycle redox et conduisent alors à la production des dérivés oxygénés réactives tels les radicaux superoxyde, les peroxydes d'hydrogène et les radicaux hydroxyles (Lenzen, 2008), et à l'augmentation massive simultanée de la concentration de calcium cytosoliques, ce qui provoque une

destruction rapide de ces cellules sécrétoires de l'insuline, cela se traduit par une induction du diabète insulino-dépendant (Szkudelski, 2001).

1.5.2. Streptozotocine (STZ)

Le Streptozotocine (STZ, 2-désoxy-2-(3-(méthyl-3-nitrosouréido)-D-glucopyranose) est une substance isolée à partir de la bactérie *Streptomyces achromogenes*. Il contient une molécule de glucose (sous forme désoxy) qui se lie à une fraction méthyl nitrosourée hautement réactive. Cette fraction exercerait les effets cytotoxiques de la STZ, tandis que la fraction glucose dirige la substance chimique vers les cellules pancréatiques β (Wu et Yan, 2015). En effet, le mécanisme pathogène de la STZ est l'alkylation de l'ADN de la cellule β . Ce dernier est méthylé en position 6 de la guanine par le groupement méthyl nitrosouré de la STZ (Bennett et Pegg, 1981). De ce fait, la méthylation entraîne des réactions en chaîne conduisant à la fragmentation de l'ADN, l'activation de la poly-(ADP-ribose)-polymérase et à la déplétion du NAD⁺ et de l'ATP, ce qui aboutit finalement à la nécrose des cellules β et à l'inhibition de la biosynthèse de l'insuline (Lenzen, 2008).

1.6. Diabète et stress oxydant

Lorsque les radicaux oxygénés libres sont générés en quantités massives, ils entraînent des dommages oxydatifs de l'ensemble des constituants cellulaires, notamment, les lipides, les protéines et les acides nucléiques causant, respectivement, des altérations membranaires, l'altération des récepteurs et des enzymes, et un risque de mutation, de cancérisation et de déclenchement de la nécrose cellulaire (Morel et Barouki, 1999). En effet, le stress oxydant peut s'intervenir comme la cause initiale essentielle de plusieurs maladies, comme il pourrait être aussi l'un des facteurs potentialisant dans la complication d'autres pathologies telles le diabète (Asmat *et al.*, 2016).

De nombreuses investigations suggèrent que le diabète sucré s'accompagne d'un stress oxydant (Feillet-Coudray *et al.*, 1999; Delattre *et al.*, 2001; Gumieniczek *et al.*, 2001; Mohammed Al-Dalain *et al.*, 2001; Kassab *et al.*, 2003; Garg *et al.*, 2005) où les cellules bêta sont particulièrement vulnérables au stress oxydatif en raison d'une part de leur pauvreté en Cu/Zn, et d'autre part en enzymes anti oxydantes telles la superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase (Grankvist *et al.*, 1981; Slgurd Lenzen *et al.*, 1996). Récemment, des études effectuées *in vitro* sur des lignées cellulaires ont démontré que les dérivés produits du stress oxydatif peuvent inhiber la voie de transduction du signal de l'insuline au sein de ces cellules (Hansen *et al.*, 1999). En effet, des concentrations micro molaires d'eau oxygénée inhibent l'autophosphorylation du récepteur de l'insuline, la phosphorylation de IRS-1, et les

événements en aval de la phosphorylation d'IRS-1 tels que l'activation de la phosphatidylinositol 3-kinase, le transport du glucose, et l'activation de la voie des MAP kinases (Hansen *et al.*, 1999). Selon Robertson *et al.* (2004), une augmentation des taux de pro-oxydants et de divers marqueurs de dommages tissulaires oxydatifs ont été détectés dans le modèle expérimental du diabète type 2. Cependant, chez les patients diabétiques, il est mis en recherche la relation entre le stress oxydant et l'augmentation de la résistance à l'insuline (Paolisso *et al.*, 1994).

1.7. Auto-oxydation du glucose ou glycoxydation et le diabète

Les cibles glucidiques des espèces oxygénés sont essentiellement le glucose, autrement dit « glycosoxydation » (Haliawell *et al.*, 1985). En effet, les cellules endommagées par l'hyperglycémie interne, induite par un stress oxydant, sont celles qui ne peuvent pas contrôler le taux intracellulaire du glucose (Brownlee, 2005).

La présence d'une hyperglycémie est une condition favorisant la surproduction de ERO et diminuant la capacité antioxydant cellulaire (Brownlee, 2001; Kawahito *et al.*, 2009). Dans des conditions du stress oxydant, il a été montré que la présence de peroxyde d'hydrogène l' H_2O_2 et du radical d'hydroxyle l' HO^{\bullet} peut provoquer une hyperpolarisation membranaire en activant directement les pompes K-ATPase, un processus qui altérera la sécrétion d'insuline (Gier *et al.*, 2009). Ces espèces réactives sont également capables de bloquer la voie de signalisation intracellulaire induite par cet hormone, en affectant par conséquence le fonctionnement des enzymes, qui sont responsables de la translocation des GluT à la membrane (Lowell et Shulman, 2005).

Chapitre 2
***Ruta tuberculata* Forssk**

2.1. Origine et distribution

Le genre *Ruta* ou *Haplophyllum*, appartenant à la famille des Rutacées, comprend environ 70 espèces réparties de la Méditerranée à la Sibérie orientale (Willis, 1919). *Ruta tuberculata* Forssk est une espèce saharienne répandue dans tout le nord de l'Afrique, surtout dans le Sahara septentrional et le Sud de l'Europe (Bergheul, 2019), et on peut la trouver dans les terrains argileux un peu sableux autour des plantations et des cultures.

2.2. Classification botanique et Noms vernaculaires

Selon Angiosperm Phylogeny Group APG (1998), *R. tuberculata* est classée dans le règne végétal comme suit

- **Règne** : Plantae
- **Embranchement** : Spermatophyta
- **Sous embranchement** : Angiospermae
- **Classe** : Eudicotyledonae
- **Sub classe** : Rosidae
- **Ordre** : Sapindales
- **Famille** : Rutaceae
- **Sous Famille** : Rutoideae
- **Tribu** : Ruteae
- **Genre** : *Ruta* ou *Haplophyllum*
- **Espèce** : *Ruta tuberculata* ou *Haplophyllum Tuberculatum* forssk
- **Nom vernaculaire arabe** : Faidjel; Dafraa ; ou Mesika (Acheuk, 2012)

2.3. Description morphologique

R. tuberculata est une plante herbacée vivace qui se caractérise par ses tiges, sont très rameuses de 40-60 cm de haut, glabre ou à poils courts, (fig.1-A). Les feuilles fortement odorantes, elles sont spatulées, atténuées en pétiole, à bords un peu enroulés en dessous (fig.1- B) (Salvo *et al.*, 2011). Ses fleurs sont jaunes (fig.1-B), elles ont cinq pétales et cinq étamines. Elles donnent un fruit à l'aspect d'une capsule, formée de cinq carpelles à leur maturité, libérant de nombreuses graines noires ou brunâtres (Álvarez Cruz, 2020). La floraison a lieu de mois de Juin à Août (Bergheul, 2019).

2.4. Composition chimique

Des investigations phytochimiques récentes ont été rapportées que *R. tuberculata* est une plante aromatique riche en polyphénols (Chaibeddra *et al.*, 2016), alcaloïdes (Sheriha *et al.*, 1985), lignines (Gonzalez *et al.*, 1979), flavonoïdes (Khalid et Waterman, 1981) et en huiles essentielles (mono terpènes (77,8%), des sesquiterpènes (13,8%) et des hydrocarbures (Abdelsalam et Bogdadi, 2010). Sa composition chimique semble riche aussi en stéroïdes (Diar *et al.*, 2005), tannins (Eldarier *et al.*, 2020), carbohydrates et en dérivés de coumarine (furocoumarins) (Diar *et al.*, 2005).

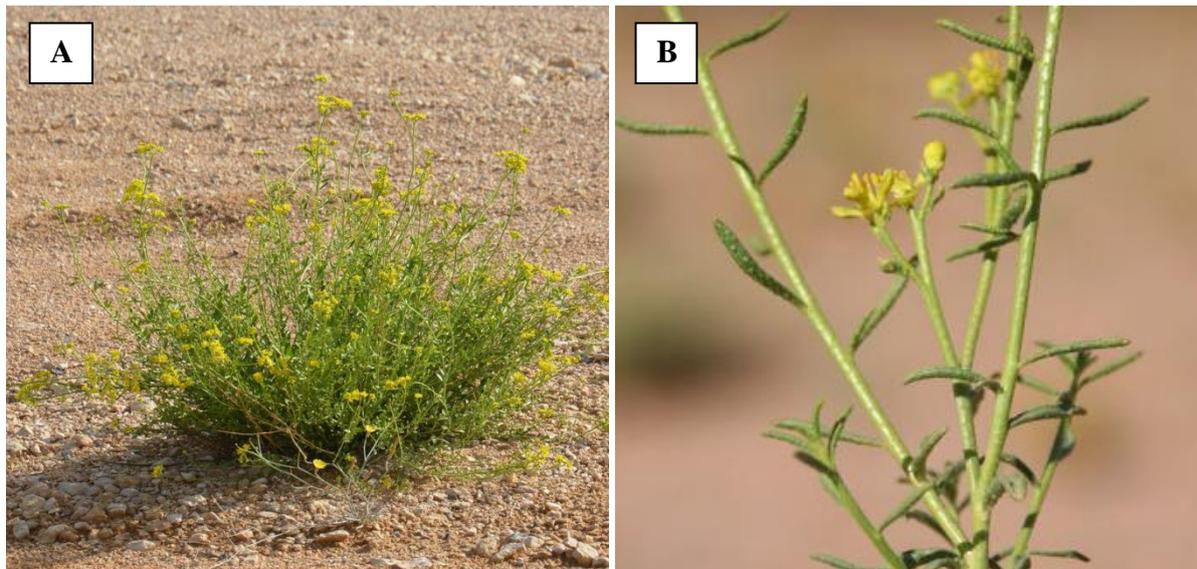


Figure 1. Photographie de *Ruta tuberculata* Forssk. (A) la partie aérienne de plante (B) les feuilles et les fleurs (Tunisie). (Site Web 1)

2.5. Usage traditionnel et Action thérapeutique

En médecine traditionnelle Algérienne, *R. tuberculata* a été largement utilisé sous formes de tisane obtenue par décoction ou infusion comme un antiseptique (Hadjadj *et al.*, 2015). Elle est employée dans le traitement de nombreuses maladies telles l'infertilité, le diabète, la fièvre, les maladies du foie, les désordres cardiaques, contre les piqûres de scorpion, la diarrhée, et l'hypertension (Hadjadj *et al.*, 2015). Les études phytopharmacologiques ont montré que les différents extraits de cette plante possèdent une large gamme des vertus thérapeutiques et des activités biologiques intéressantes telles que l'activité antibactérienne (Al-Burtamani *et al.*, 2005; Haddouchi *et al.*, 2013), anti-inflammatoire (Sabry *et al.*, 2016), anti oxydante (Sabry *et al.*, 2016), les propriétés antifongique (Al-Burtamani *et al.*, 2005), et l'activité insecticide (Al-Rehaily *et al.*, 2014). Des récents travaux ont démontré que les espèces *Ruta* présentent des propriétés anti-cancer (Kuete *et al.*, 2013) et elles exercent des effets hypoglycémiant (Kabouche et Soudani, 2018) et hypolipidémique (Kabouche et Soudani, 2018).

Partie expérimentale

Chapitre 3

Matériel et méthodes

3.1. Matériel bibliographique

Les plantes médicinales sont largement utilisées dans la médecine populaire dans tout le monde grâce de leurs vertus thérapeutiques et leurs compositions chimiques intéressantes qui ont été accru (Coimbra *et al.*, 2020). Parmi ces plantes, les espèces de la famille Rutacées qui sont bien connues pour leur importance économique, comme étant une source potentielle de nombreuses substances bioactives (Samuel *et al.*, 2001; Kobloušková *et al.*, 2008; Wei *et al.*, 2012 ; Wei *et al.*, 2015).

La présente étude consiste à rechercher dans la littérature des publications qui ont discuté l'activité antidiabétique quelle possèdent les espèces du genre *Ruta* (provenant de la famille Rutacées), notamment l'espèce *R. tuberculata*, et sa corrélation avec le contenu chimique de ces plantes en métabolites secondaires ainsi que de leur pouvoir antioxydant, en reposant sur des bases de données scientifiques disponibles en ligne telles que Pub Med, Science direct et Google scholar.

Parmi les 26 publications obtenues, nous avons sélectionné 15 articles (voire annexe 1) comprenant 9 articles qui ont indiqué la présence des propriétés antidiabétiques et des effets hypoglycémiantes chez les espèces du genre *Ruta*, un article qui confirme l'activité antioxydante *in vivo* de ces espèces, et 5 articles sur les métabolites bioactifs purifiés de plantes qui ont une propriété antidiabétique. Toutefois, on n'a pas trouvé des publications qui investigate l'activité antidiabétique ou l'effet hypoglycémiant de l'espèce *R. tuberculata* ou de leurs extraits malgré la richesse de la littérature en publications sur les activités antioxydantes *in vitro*, antibactérienne, antifongique de ses huiles essentielles.

3.2. Méthodes

Dans le présent travail, nous avons fixé 6 critères, pouvant influencer sur l'analyse des résultats rapportés sur l'activité antidiabétique de plantes du *Ruta*. Ces critères sont l'espèce du *Ruta* et le type d'extrait étudiés, la voie de son administration, le modèle expérimental animal utilisé, la substance inductrice du diabète utilisée et la voie de son administration.

L'évaluation de l'activité antidiabétique ou l'effet hypoglycémiant de différents extraits obtenus de différentes espèces du genre *Ruta* a en évidence reposé sur la mesure de glycémie, l'analyse de nombreux paramètres séro-biochimiques tels les enzymes transaminases hépatiques (AST, ALT, PAL), taux du cholestérol, triglycérides, Urée, les lipoprotéines (LDL, HDL, V-LDL), Insuline et C-peptide à partir du sang prélevé sur un anticoagulant, la lecture des coupes histologiques hépatique, rénale et pancréatique réalisées sur les organes récupérés sur le formol 10%, après la dissection des animaux et l'analyse des paramètres tissulaires tels la Glucose-6-phosphatase hépatique, Glycogène phosphorylase, Hexokinase, glycogène hépatique, Fructosamine, Malondialdéhyde MDA, Glutathion réduit GSH, Catalase, Peroxydase, glutathion transférase GST, superoxyde dismutase (SOD), glutathion peroxydase (GPx) à partir d'homogénats tissulaires, selon la publication.

3.2.1. Espèce du *Ruta* et type d'extrait étudiés

Différentes espèces du genre *Ruta* sont collectées à partir des régions différentes de Méditerranée, et la partie aérienne est le plus souvent utilisée dans l'extraction après son séchage à température ambiante pendant quelque jour et son brouillage en poudre. En outre, l'extraction aqueuse et hydro alcoolique est fréquemment appliquée pour extraire les métabolites secondaires bioactifs. De ce fait, l'extrait aqueux EAq est obtenu par infusion ou décoction de la matière végétale suivi par une filtration et puis un séchage ou une lyophilisation. Cependant, l'extrait alcoolique est préparé en appliquant la méthode de macération pendant quelque heures à quelque jours dans un système solvant du méthanol (EMet), éthanol (EEth) ou du mélange hydro alcoolique (Alcool : eau), selon la publication, suivi par une filtration, une étape d'évaporation à température choisie en fonction du solvant et un séchage ou une lyophilisation (Tab.3).

Tableau 3. Données des espèces et d'extraits étudiés

Plante	Origine	Partie utilisée	Type d'extrait étudié	Référence
<i>Ruta Montana</i>	Maroc	Parties aériennes	EAq (décoction)	(Farid <i>et al.</i> , 2017)
	Algérie	parties aériennes	EAq (infusion) EMet (75%)	(Merghem <i>et al.</i> , 2019)
<i>Ruta Chalepensis</i>	Tunisie	tige et feuilles	EEth (100%)	(Kacem <i>et al.</i> , 2014)
	Algeria	Parties aériennes	EMet (80%)	(Hamdiken <i>et al.</i> , 2018)
<i>Ruta graveolens</i>	Iran	Parties aériennes	EEth (70%)	(Toserkani <i>et al.</i> , 2012)
	Égypte	Feuilles	EAq (infusion)	(Ahmed <i>et al.</i> , 2010)
	Iran	parties aériennes	EEth (70%)	(Noori <i>et al.</i> , 2019)
	Mexique	Feuilles	EMet (80%)	(Figuroa-Valverde <i>et al.</i> , 2009)
	Venezuela	Feuilles	EMet (70%)	(Meléndez et Alvarado-Rico, 2011)
	Afrique du Sud	parties aériennes	EEth (99%) EAq	(Huyssteen <i>et al.</i> , 2011)

3.2.2. Evaluation de l'activité antidiabétique *in vivo*

3.2.2.1. Voie d'administration des extraits étudiés

Le protocole expérimental appliqué dans les publications analysées est initié par la sélection des groupes : groupe témoin non induit, groupe induit sans traitement (contrôle négatif), groupe induit et Co-traité par un médicament antidiabétique de référence ou une substance à effet antidiabétique prouvé (contrôle positif), et le groupe qui reçoit oralement l'extrait à étudier d'une espèce du *Ruta* ou un principe actif purifié d'une plante médicinale (groupes testés). L'extrait, le médicament de référence, le métabolite purifié administrés et leur dose sont illustrés sur le tableau 4.

Tableau 4. Doses et voie d'administration des extraits étudiés, des médicaments des référence et des métabolites purifiés

Référence	Extrait/ métabolite purifié	Dose (mg.kg ⁻¹)	Voie d'administ ration	Médicament de référence
<i>Ruta graveolens</i>				
(Ahmed <i>et al.</i> , 2010)	EAq Rutin	125 50	Orale	/
(Noori <i>et al.</i> , 2019)	Flavonoïde EEth	0.25 0.33	Orale	Allopurinol Atorvastatine Metformine
(Toserkani <i>et al.</i> , 2012)	EEth	10, 20, et 30	Orale	Glibenclamide
(Figuerola-Valverde <i>et al.</i> , 2009)	EMet	0.5, 1.0 et 1.5	Orale	Glibenclamide Metformine
(Meléndez et Alvarado-Rico, 2011)	EMet	0, 5, 1.0, 1.5 et 2,0	Orale	Glibenclamide
<i>Ruta chalepensis</i>				
(Hamdiken <i>et al.</i> , 2018)	EMet	500 (DZD-R)	Orale	/
<i>Ruta Montana</i>				
(Merghem <i>et al.</i> , 2019)	EAq EMet	100, 300 100	Orale	vitamine C
(Farid <i>et al.</i> , 2017)	EAq	5	Orale	Vanadate
Métabolites secondaires				
(Jadhav et Puchchakayala, 2012)	Acide Boswellique Acide Ellagique Quercetine Rutine	50, 100 50, 100 50, 100 50, 100	Orale	Glibenclamide
(Kamalakkannan et Prince, 2006)	Rutine	25, 50 100	Orale	/
(Torres-Piedra <i>et al.</i> , 2010)	Quercetine	50	Orale	Glibenclamide
(Coskun <i>et al.</i> , 2005)	Quercetine	15	intra péritonéal	/
(Maksymchuk <i>et al.</i> , 2017)	Quercetine	50	Orale	/

3.2.2.2. Agent inducteur du diabète expérimental, la voie d'induction et le modèle animal

Dans les publications d'évaluation de l'activité antidiabétique des espèces *Ruta*, éventuellement analysées, le diabète expérimental type 2 a été induit sur le même modèle animal et à travers la même voie d'administration en utilisant généralement le même agent chimique qui est la Streptozotocine (STZ) à différentes dose, à l'exception de deux études qui ont utilisé l'alloxane comme un déclencheur du diabète (Tab.5).

Tableau 5. Agent déclencheur du diabète, sa dose, la voie d'administration et le type d'animale choisis

Référence	Inducteur	Dose (mg.kg ⁻¹)	Voie d'induction (injection)	Modèle animal expérimental
(Ahmed <i>et al.</i> , 2010)	Streptozotocine Nicotinamide	50 120	Intra-péritonéale	Rats males <i>Wistar albinos</i>
(Noori <i>et al.</i> , 2019)	Streptozotocine	50	Intra-péritonéale	Rats males <i>Wistar albinos</i>
(Hamdiken <i>et al.</i> , 2018)	Streptozotocine	50	Intra-péritonéale	Rats males <i>Wistar albinos</i>
(Toserkani <i>et al.</i> , 2012)	Streptozotocine	60	Intra-péritonéale	Rats males <i>Wistar albinos</i>
(Coskun <i>et al.</i> , 2005)	Streptozotocine	50	Intra-péritonéale	Rats males <i>Wistar albinos</i>
(Farid <i>et al.</i> , 2017)	Streptozotocine	65	Intra-péritonéale	Rats males <i>Wistar albinos</i>
(Figueroa-Valverde <i>et al.</i> , 2009)	Alloxane	150	Intra-péritonéale	Rats males <i>Wistar albinos</i>
(Meléndez et Alvarado-Rico, 2011)	Alloxane	160	Veine – coccygienne	Rats males la souche <i>C57BL</i>
(Jadhav et Puchchakayala, 2012)	Streptozotocine	65 110	Intra-péritonéale	Rats males <i>Wistar albinos</i>
(Kamalakkannan et Prince, 2006)	Streptozotocine	50	Intra-péritonéale	Rats males <i>Wistar albinos</i>
(Maksymchuk <i>et al.</i> , 2017)	Streptozotocine	50	Intra-péritonéale	Rats males <i>Wistar albinos</i>
(Torres-Piedra <i>et al.</i> , 2010)	Streptozotocine	650 110	Intra-péritonéale	Rats males <i>Wistar albinos</i>

3.2. 3. Analyses des paramètres séro-biochimiques liés au diabète

L'effet antidiabétique de différents extraits des espèces *Ruta* et des métabolites purifiés de plantes médicinales a été révélé par les 15 publications via la mesure de glycémie avant la sacrifice des animaux et l'analyse de différents paramètres séro-biochimiques du sang prélevés et des marqueurs tissulaires le plus souvent enzymatiques à partir d'homogénats hépatique et pancréatique après la sacrifice et la récupérations des organes (Tab. 6).

Tableau 6. Paramètres biochimiques et marqueurs du diabète analysé par les 15 publications sélectionnées

Paramètres analysés	Extrait/ métabolite purifié	Référence
Glycémie	EAq	(Farid <i>et al.</i> , 2017)
LDH, AST, ALT, PAL, créatinine, Protéine totale	EEth (100%)	(Kacem <i>et al.</i> , 2014)
Glycémie, cholestérol, l'urée, créatinine, d'acide urique, triglycérides, AST et ALT	EMet (80%)	(Hamdiken <i>et al.</i> , 2018)
Glycémie, triglycérides, cholestérol, HDL, LDL et VLDL	EEth (70%)	(Toserkani <i>et al.</i> , 2012)
Glycémie, Glycogène phosphorylase, Hexokinase, glycogène hépatique, Fructosamine, triglycérides, cholestérol, HDL, LDL et VLDL, Insuline et C-peptide	EAq	(Ahmed <i>et al.</i> , 2010)
Glycémie, cholestérol, triglycérides, l'urée	EEth (70%) Flavonoïdes	(Noori <i>et al.</i> , 2019)
Glycémie, cholestérol, triglycérides,	EMet (80%)	(Figuroa-Valverde <i>et al.</i> , 2009)
Glycémie	EMet (70%)	(Meléndez et Alvarado-Rico, 2011)
Glycémie, cholestérol, triglycérides AST et ALT	Acide Boswellique Acide Ellagique Quercetine Rutine	(Jadhav et Puchchakayala, 2012)
Glycémie, Insuline, C-peptide, hémoglobine totale, protéines totales, HbA1C.	Rutin	(Kamalakkannan et Prince, 2006)
Glycémie, cholestérol, triglycérides, HDL et LDL.	Flavonoïde	(Torres-Piedra <i>et al.</i> , 2010)
Glycémie, GGT, ALT, AST, CYP2E1	Quercetine	(Maksymchuk <i>et al.</i> , 2017)
Glycémie	Quercetine	(Coskun <i>et al.</i> , 2005)

3.2. 4. Analyses des paramètres liés au stress oxydant

Parmi les 15 publications sélectionnées, certaines études menées sur les différentes espèces du genre *Ruta* ou les métabolites purifiés de plantes médicinales ont évalué des marqueurs liés au stress oxydant chez les rats diabétique dans une tentative à rechercher une corrélation entre le diabète et le stress oxydant (Tab.7).

Tableau 7. Marqueurs du stress oxydant analysés chez les rats diabétique

Paramètre	Extrait/métabolite purifié	Référence
Maloudialdehyde MDA	EAq, EMet (75%)	(Merghem <i>et al.</i> , 2019)
	EMet (80%)	(Hamdiken <i>et al.</i> , 2018)
	EEth (100%)	(Kacem <i>et al.</i> , 2014)
	EAq	(Ahmed <i>et al.</i> , 2010)
	Quercetine	(Maksymchuk <i>et al.</i> , 2017)
	Quercetine	(Coskun <i>et al.</i> , 2005)
Glutathion réduit GSH	EAq, EMet (75%)	(Merghem <i>et al.</i> , 2019)
	EAq	(Ahmed <i>et al.</i> , 2010)
	EMet (80%)	(Hamdiken <i>et al.</i> , 2018)
	Rutin	(Kamalakkannan et Prince, 2006)
Thiols total	EAq, Rutin	(Ahmed <i>et al.</i> , 2010)
Catalase	EAq, EMet (75%)	(Merghem <i>et al.</i> , 2019)
	EEth (100%)	(Kacem <i>et al.</i> , 2014)
	Quercetine	(Coskun <i>et al.</i> , 2005)
	EAq, Rutin	(Ahmed <i>et al.</i> , 2010)
	Quercetine	(Maksymchuk <i>et al.</i> , 2017)
glutathion transférase GST	EMet (80%)	(Hamdiken <i>et al.</i> , 2018)
The superoxyde dismutase (SOD)	EEth (100%)	(Kacem <i>et al.</i> , 2014)
	Quercetine	(Coskun <i>et al.</i> , 2005)
	Quercetine	(Maksymchuk <i>et al.</i> , 2017)
glutathion peroxydase (GPx)	EEth (100%)	(Kacem <i>et al.</i> , 2014)
	EMet (80%)	(Hamdiken <i>et al.</i> , 2018)
	Quercetine	(Coskun <i>et al.</i> , 2005)
la capacité antioxydant du plasma à capter le radical DPPH	EAq, EMet (75%)	(Merghem <i>et al.</i> , 2019)
Le pouvoir réducteur	EAq, EMet (75%)	(Merghem <i>et al.</i> , 2019)
Taux plasmatique de Vitamine E	Rutin	(Kamalakkannan et Prince, 2006)
Taux plasmatique de Vitamine C	Rutin	(Kamalakkannan et Prince, 2006)
HP les hydro peroxydent de lipides plasmatiques	Rutin	(Kamalakkannan et Prince, 2006)

3.2.5. Etude histopathologie

A la fin de la période de Co-traitement (de 21 à 30 jours) des animaux, ils sont sacrifiés et les organes tels le foie, le pancréas et les reins ont été récupérés dans du formaline tamponnée (10%) ou la solution de Bouin. Ces pièces anatomiques ont été entièrement déshydratée avant d'être incluses dans la paraffine, les trois étapes de déshydratation, d'inclusion et de découpage

ont été réalisée sur un automate de circulation, d'inclusion et du microtome respectivement. Finalement, les pièces anatomiques fixées sur les lames passent par une étape de coloration de l'hématoxyline-éosine. Les coupes ont été examinées classiquement au microscope photonique et les changements histopathologiques ont été lus à grossissement 1x40.

Chapitre 4

Résultats et discussion

4.1. Effet des espèces *Ruta* et des métabolites purifiés sur la glycémie

D'Après les résultats rapportés par 10 publications sur l'évaluation de l'activité antidiabétique, le traitement des animaux diabétiques par les différents extraits d'espèces *Ruta*, tels l'extrait aqueux EAq de *R. graveolens* (Ahmed *et al.*, 2010), son extrait méthanolique EMet (Figuroa-Valverde *et al.*, 2009; Meléndez et Alvarado-Rico, 2011), son extrait ethanologique EEth (Noori *et al.*, 2019) et la rutine purifié de lui (Kamalakkannan et Prince, 2006; Ahmed *et al.*, 2010; Jadhav et Puchchakayala, 2012 ; Noori *et al.*, 2019), EAq de *R. montana* (Farid *et al.*, 2017) , EMet de *R. chalepensis* (Hamdiken *et al.*, 2018), et le Quercetine purifié (Coskun *et al.*, 2005; Torres-Piedra *et al.*, 2010), entraîne significativement une amélioration potentielle sur l'hyperglycémie stimulée par l'administration orale du glucose, à forte dose, aux rats normaux et diabétiques en comparaison aux groupes traités par glibenclamide®, Metformine et Vanadate.

En effet, la rutine purifié de *R. graveolens* semblait un effet hypoglycémiant plus fort en état à jeun, tandis que, son EAq semblait plus efficace tous le long de la période d'étude après la charge orale en glucose (Ahmed *et al.*, 2010) (Fig.2). Ces résultats sont en accord à celui publié par Kamalakkannan et Prince (2006) qui ont démontré que la rutine purifié à différentes doses engendrent significativement une réduction importante, dose-dépendante de glycémie chez des rats diabétiques à jeun, en comparaison à l'activité hypoglycémiant que exercent ses flavonoïdes purifiés, l'acide boswellique, l'acide ellagique et la quercetine, respectivement , cet abaissement de la glycémie chez le groupe des rats diabétiques traités par la rutine (100 mg/kg) atteint sa valeur maximale (62,73 %) en comparaison aux rats diabétiques de groupe témoin négatif (tab.8), cependant Noori *et al.*, (2019) montrent que les rats diabétiques traités avec l'extrait ethanologique de *R. graveolens* présentaient les taux de glycémie les plus bas, presque semblables à ceux du groupe témoin et du groupe traité par Metformine. Par contre, Toserkani *et al.* (2012) ont montré que la diminution de la concentration plasmatique du glucose que induit le co-traitement par l'EEth de *R. graveolens* ne se persiste pas en plus de premier 72h. Ce qui peut attribuer à sa teneur faible en molécules bioactives à effet hypoglycémiant tels la quercetine.

En effet, la quercetine, étant qu'un dérivé de flavones le plus actif, a un profil d'activité hypoglycémiant comparable au glibenclamide, en augmentant à long terme la concentration sérique d'insuline chez les rats diabète 2 induit par le STZ (Coskun *et al.*, 2005; Torres-Piedra *et al.*, 2010), et l'absorption musculaire du glucose (Huyssteen *et al.*, 2011). Torres-Piedra *et al.* (2010) ont indiqué que la chrysine, la 3-hydroxyflavone et la quercetine entraînent une

abaissement significative de la glycémie dans le groupe STZ nicotinamide-diabétique rats après le premier jour d'administration et pendant toute la période d'expérimentation. Par contre, les travaux faits par Maksymchuk *et al.* (2017) ont contesté l'effet hypoglycémiant à long terme de la quercetine (tab.8).

Selon Figueroa-Valverde *et al.* (2009), l'administration de l'EMet de *R. graveolens* (500mg.kg⁻¹) aux rats diabétiques a révélé un effet hypoglycémiant important en comparaison aux groupes témoin (aux rats non diabétiques) et contrôle négatif (rats diabétiques non traités), Cet effet semble être similaire à celui engendré par glibenclamide à dose d'En 600 µg/kg. En plus, ces résultats ont été confirmé par ceux rapportés par Meléndez et Alvarado-Rico (2011) sur le même extrait à dose de 1500mg.kg⁻¹(tab.8). En revanche, Farid *et al.* (2017) ont rapporté que l'EAq de *R. montana* à faible dose (5mg.kg⁻¹) semble posséder un effet hypoglycémiant plus intéressant enregistré même après le 15 ème jour de son administration aux rats normaux et diabétique chez (fig.3). Cela peut indiquer que le contenu de ces espèces en agents antidiabétiques est supérieur à celui de l'espèce *R. graveolens*.

De ce fait, les résultats obtenus d'analyse de la glycémie ont indiqué que les différents extraits du *Ruta* et leurs principes actifs, en métabolites secondaires, présentent des propriétés hypoglycémique dose dépendant et ils sont capables de réduire expérimentalement la concentration de glucose dans le plasma de rats hyper glycémiques. Ce qui soutient son utilisation potentielle comme alternative à la médecine traditionnelle.

Tableau 8. Effet hypoglycémiant engendré par les différents du genre *Ruta* et des métabolites purifiés sur le taux plasmatique du glucose

Référence	Plante	Extrait ou métabolite/dose (mg.kg ⁻¹)	Valeur de glycémie à la fin de l'expérience (mg/dl)
(Ahmed <i>et al.</i> , 2010)	<i>R. graveolens</i>	EAq [125] Rutin [50]	110 130
(Figueroa-Valverde <i>et al.</i> , 2009)	<i>R. graveolens</i>	EMet [500]	118
(Meléndez et Alvarado-Rico, 2011)	<i>R. graveolens</i>	EMet [1500]	118
(Noori <i>et al.</i> , 2019)	<i>R. graveolens</i>	EEth [330]	221
(Kamalakkannan et Prince, 2006)	/	Rutin [100]	7.89 (mmol/l)
(Hamdiken <i>et al.</i> , 2018)	<i>R. chalepensis</i>	EMet [500]	125.60
(Coskun <i>et al.</i> , 2005)	/	Quercetine [15]	132
(Maksymchuk <i>et al.</i> , 2017)	/	Quercetine [50]	28.7 (mmol/l)

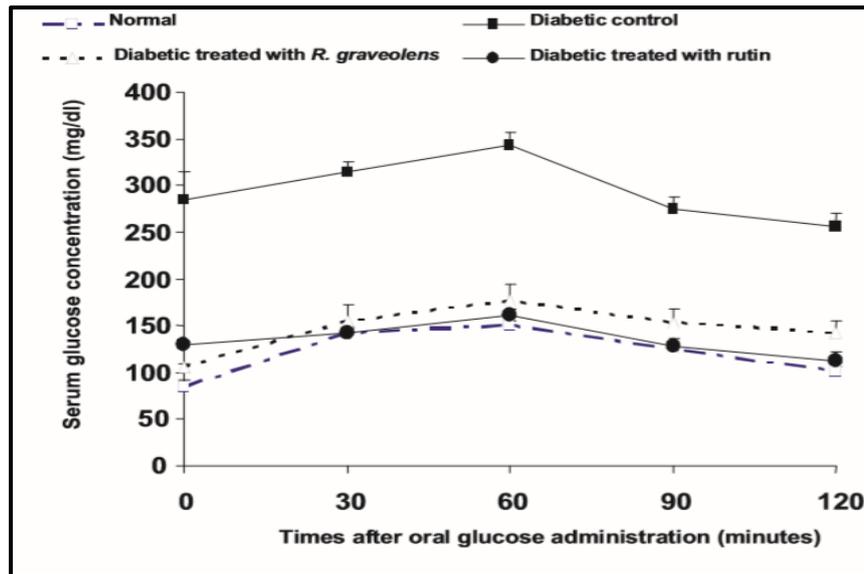


Figure 2. Courbes des tolérances au glucose par voie orale de rats normaux, diabétiques et de diabétiques co-traités par l'EAQ de *R. graveolens* et rutine (Ahmed *et al.*, 2010). Les valeurs représentent la moyenne \pm SEM.

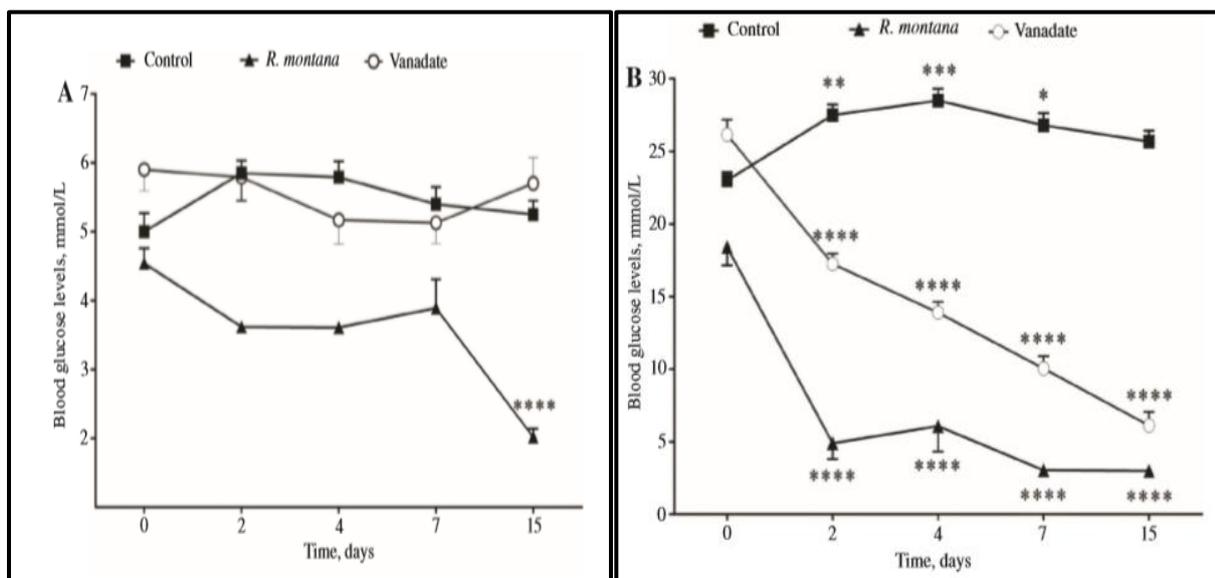


Figure 3. Taux plasmiq ue de glucose pendant 15 jours après une seule administration orale de l'EAQ de *R. montana* (Farid *et al.*, 2017). Les valeurs représentent la moyenne \pm SEM.

4.2. Effet sur les paramètres séro-biochimiques liés au diabète induit

L'activité antidiabétique *in vivo* de différents extraits des espèces *Ruta*, des métabolites purifiés de plantes médicinales et des antidiabétiques de référence ont été investigués dans les 15 publications sélectionnées via l'analyse des paramètres séro-biochimiques du sang prélevés sur ou non un anticoagulant tels l'activité des transaminases hépatiques l'aspartate aminotransférase (AST) et l'alanine aminotransférase (ALT), l'insuline, le C-peptide. Le taux du cholestérol, de triglycérides et les lipoprotéines (LDL, HDL, V-LDL), ainsi les

paramètres rénaux (urée et créatinine), et des paramètres tissulaires tels l'activité de Glucose-6-phosphatase, Glycogène phosphorylase et Hexokinase (tab.9).

D'après les résultats envisagés dans ces articles scientifiques, les différents extraits d'espèces du genre *Ruta* semblent avoir un effet sur nombreux paramètres séro-biochimiques tels le profil lipidique chez les animaux diabétiques. En effet, l'administration de l'EEth de *R. graveolens* entraîne une diminution significative des niveaux de cholestérol et de LDL-c ($p < 0,05$), de manière dose-dépendante, alors qu'aucun changement significatif n'a été observé dans les valeurs de triglycérides, de VLDL-c et de HDL-c chez les rats diabétiques (Toserkani *et al.*, 2012). Ces résultats s'agrément à ceux publiés par Noori *et al.* (2019) qui ont démontré que l'EEth de *R. graveolens* contribue à une réduction significative dans la plupart des taux de paramètres sériques lipidiques, comme ils ont pensé que sa rutine purifié joue remarquablement le rôle d'un agent hypolipidémique puissant. Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés par Jadhav et Puchchakayala (2012) qui ont montré que les niveaux sériques de cholestérol et de triglycéride ont tendance à être réduits dans tous les groupes de diabétiques traités avec des flavonoïdes tels la rutine et la quercétine. De même, Torres-Piedra *et al.* (2010) ont révélé que la quercétine est le plus efficace en diminuant intensivement les taux de cholestérol, de triglycéride et de LDL et a augmenté les niveaux de HDL par rapport au groupe contrôle négatif. En outre, les travaux effectués par Ahmed *et al.* (2010) ont indiqué que l'administration de l'EAq de *R. graveolens* et de rutine a conduit à une nette amélioration le taux des lipides totaux sériques, du cholestérol, des triglycérides, LDL et VLDL et de l'activité de l'HMG-CoA réductase (tab.9). Au contraire, les études menées par Figueroa-Valverde *et al.* (2009), ont révélé que l'EMet de *R. graveolens* n'a montré aucune différence significative de taux de cholestérol chez les rats diabétique par rapport aux rats de contrôle négatif diabétique. Cependant, une diminution de la concentration en triglycérides, proportionnelle à la dose, a été observée.

Néanmoins, le traitement de rats diabétiques au zinc-déficient par l'EMet de *R. chalepensis* a rétabli une diminution dans tous les paramètres séro-biochimiques de profil lipidique, hépatiques (AST et ALT) et rénaux, l'urée et de la créatinine (Hamdiken *et al.*, 2018). ces résultats sont en agreement à ceux rapporté par Kacem *et al.* (2014) qui ont confirmé que la plante *R. chalepensis* via son EEth peut prévenir le tissu hépatique contre les destructions et le nécrose en maintient les taux des enzymes hépatiques aussi bien à des valeurs basses. En effet, les enzymes transaminases sont des marqueurs liés au dysfonctionnement hépatique lorsqu'elles sont libérées dans le sang et en dépassant le seuil.

Cela révèle alors un cas de destruction cellulaire et l'augmentation de leurs activités indiquent un certain degré de cytolysse des hépatocytes (Vinogradova *et al.*, 1989). Cependant, ils ont trouvé que le traitement de rats diabétiques au zinc-déficient par un extrait méthanolique de *R. chalepensis* a permis d'améliorer potentiellement les paramètres des lipides sériques altérés (tab.9). Ces résultats sont le reflet d'un accord avec les investigations faites par Kacem *et al.* (2014). Par ailleurs, l'EAQ de *R. graveolens* et son principe actif, la rutine, réduisent significativement la teneur de glycogène, de l'insuline et du peptide C sériques et diminuent l'activité de glucose-6-phosphatase, du glycogène phosphorylase et de l'hexokinase hépatiques chez les rats diabétiques en comparaison au groupe contrôle négatif (rats diabétique sans co-traitement). En revanche, la Fructosamine sérique était remarquablement s'élevée ($P < 0,01$) chez les rats diabétiques par rapport à ceux de groupe témoin non induit et non traité (Ahmed *et al.*, 2010). Par contre, les travaux réalisés par Kamalakkannan et Prince (2006) ont montré que l'administration orale de rutine aux rats diabétiques augmente les niveaux d'insuline et de peptide C par rapport au groupe contrôle positif.

4.3. Effet sur les paramètres liés au stress oxydant chez les rats diabétiques

Le stress oxydatif et les anomalies lipidiques sont courants et prononcés et représentent des facteurs importants qui sont impliqués dans le développement des complications chez les patients atteints du diabète sucré. De ce fait, l'effet antioxydant *in vivo* des espèces du genre *Ruta* sur les rats diabétiques a été évalué dans certaines études parmi les 15 publications à analyser dans notre étude. Afin de déterminer les changements du système de défense antioxydant cellulaire en cas du diabète, plusieurs paramètres liés au stress oxydant ont été analysés parmi lesquels, l'activité des enzymes antioxydants telles que la glutathion peroxydase (GPx), la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT), glutathion transférase GST ainsi que les taux de Malondialdéhyde MDA, Glutathion réduit GSH, Thiols total, , sans oublier d'évaluer la capacité antioxydant du plasma à capter le radical DPPH et le pouvoir réducteur. Les travaux effectués par Ahmed *et al.* (2010) ont indiqué que le taux hépatique de malondialdéhyde (MDA), un indicateur de la peroxydation des lipides, a été sensiblement augmenté chez les rats diabétiques en comparaison aux rats normaux (tab.10). De plus, ils ont remarqué que le zinc déficient a provoqué en évidence une légère augmentation de MDA dans le foie, le cœur et les reins des animaux diabétiques ainsi qu'une diminution de la teneur en GSH et des activités de GPx et de GST (Hamdiken *et al.*, 2018). Par contre, le traitement des rats diabétiques par l'EAQ de *R. graveolens* et la rutine purifiée de cette plante ont nettement amélioré l'augmentation de la teneur en MDA dans le foie. Par ailleurs, les taux de thiols

totaux et de glutathion réduites chez les rats diabétiques co-traités ont été significativement augmentés (tab.10) (Ahmed *et al.*, 2010).

Tableau 9. Analyse des paramètres séro-biochimiques et tissulaires chez les différents groupes. Témoin, contrôle négatif (diabétique non traité D-STZ), diabétique et co-traité (par un extrait ou un métabolite purifié D-STZ). Les valeurs représentent la moyenne \pm SEM.

Paramètres	Témoin Diabétique	Contrôle négatif D-STZ	D-STZ et Co-traité	Traitement	Référence
Lipides totaux (g/L)	2.4 \pm 0.1	4.9 \pm 0.3	3.07 \pm 0.2 3.05 \pm 0.2	EAq <i>R. graveolens</i> Rutine	(Ahmed <i>et al.</i> , 2010)
CH (mg/dL)	57.0 \pm 0.6	89.58 \pm 0.2	69.6 \pm 0.6 66.7 \pm 0.5	EAq <i>R. graveolens</i> Rutine	(Ahmed <i>et al.</i> , 2010)
	80.0 \pm 4.8	127.0 \pm 10	90 \pm 9.6	EMet <i>R. chalepensis</i>	(Hamdiken <i>et al.</i> , 2018)
TG (mg/dL)	45.9 \pm 0.7	151.4 \pm 2.5	63.3 \pm 1.5	EAq <i>R. graveolens</i>	(Ahmed <i>et al.</i> , 2010)
	56.0 \pm 13.6		71.8 \pm 14.2	Rutine	(Hamdiken <i>et al.</i> , 2018)
HDL-CH (mg/dL)	34.2 \pm 0.2	15.4 \pm 0.5	24.4 \pm 0.2 26.6 \pm 0.2	EAq <i>R. graveolens</i> Rutine	(Ahmed <i>et al.</i> , 2010)
LDL-CH (mg/dL)	13.6 \pm 0.4	43.9 \pm 0.7	32.5 \pm 0.7 28.7 \pm 0.34	EAq <i>R. graveolens</i> Rutine	(Ahmed <i>et al.</i> , 2010)
VLDL-CH (mg/dL)	9.2 \pm 0.06	30.3 \pm 0.5	12.7 \pm 0.3 11.6 \pm 0.3	EAq <i>R. graveolens</i> Rutine	(Ahmed <i>et al.</i> , 2010)
HMG-CoA réductase	1.1 \pm 0.5	1.4 \pm 0.8	1.3 \pm 0.7 1.3 \pm 0.01	EAq <i>R. graveolens</i> Rutine	(Ahmed <i>et al.</i> , 2010)
Urée (mg/dL)	25.4 \pm 4.8	127.0 \pm 10	42.0 \pm 13.6	EMet <i>R. chalepensis</i>	(Hamdiken <i>et al.</i> , 2018)
Créatinine (mg/dL)	0.7 \pm 0.2	1.3 \pm 0.2	1.2 \pm 0.4	EMet <i>R. chalepensis</i>	(Hamdiken <i>et al.</i> , 2018)
ALT (IU/L)	77.5 \pm 9.00	108.8 \pm 10.6	98.7 \pm 5.4	EMet <i>R. chalepensis</i>	(Hamdiken <i>et al.</i> , 2018)
AST (IU/L)	74.6 \pm 7.6	103.9 \pm 11.7	91.6 \pm 5.62	EMet <i>R. chalepensis</i>	(Hamdiken <i>et al.</i> , 2018)
Insuline (μ IU/mL)	27.2 \pm 0.5	13.3 \pm 0.8	16.4 \pm 0.2 24.6 \pm 1.0	EAq <i>R. graveolens</i> Rutine	(Ahmed <i>et al.</i> , 2010)
C-peptide (ng/mL)	8.9 \pm 0.2	3.9 \pm 0.3	4.7 \pm 0.09 8.4 \pm 0.2	EAq <i>R. graveolens</i> Rutine	(Ahmed <i>et al.</i> , 2010)
Fructosamine (μ mol/L)	163.1 \pm 2.6	233,05 \pm 4	194.4 \pm 4.8 187.1 \pm 3.8	EAq <i>R. graveolens</i> Rutine	(Ahmed <i>et al.</i> , 2010)
Glycogène hépatique (mg/g T)	18.6 \pm 0.6	8.8 \pm 0.5	10.2 \pm 0.9 12.1 \pm 0.8	EAq <i>R. graveolens</i> Rutine	(Ahmed <i>et al.</i> , 2010)
Glucose-6-phosphatase (μ g Pi libéré/100 mg T)	2.0 \pm 0.08	16 \pm 0.2	4.8 \pm 0.3 4.4 \pm 0.2	EAq <i>R. graveolens</i> Rutine	(Ahmed <i>et al.</i> , 2010)
Glycogène phosphorylase (μ g Pi libéré/100 mg T)	1.7 \pm 1	12.7 \pm 0.02	7.02 \pm 3.4 5.9 \pm 2.8	EAq <i>R. graveolens</i> Rutine	(Ahmed <i>et al.</i> , 2010)
Hexokinase (μ g glucose phosphorylé/100 mg T)	26.2 \pm 0.07	3.8 \pm 2.04	9.07 \pm 0.09 8.2 \pm 3.9	EAq <i>R. graveolens</i> Rutine	(Ahmed <i>et al.</i> , 2010)

L'effet antioxydant des espèces du genre *Ruta* chez les rats diabétiques a été confirmé par ceux publiés par Hamdiken *et al.* (2018) qui ont examiné le pouvoir de l'extrait méthanolique du *R. chalepensis*, ce dernier semblait être capable de moduler le stress oxydatif hépatique, cardiaque et rénal, en abaissant le taux de MDA élevés et augmentant la teneur en GSH et l'activité de GPx qui sont plus faibles dans tous les organes étudiés chez les animaux diabétiques non traités (Fig.4). Il semble alors que la prise de suppléments de *R. chalepensis* soit un facteur puissant pour réduire la gravité oxydative du zinc déficient dans le diabète expérimental grâce à son action antioxydant. Ces résultats sont en accordance à ceux illustrés par les travaux de Kacem *et al.* (2014) qui ont prouvé que l'EEth de *R. chalepensis* a également réduit de manière significative les taux de MDA et a augmenté les activités des enzymes antioxydants SOD, Cat et GPX dans les deux tissus rénale et hépatique 48 h après l'induction de la ligation de caecum clinique et la ponction (CLP) par rapport au groupe contrôle négatif (Fig.5).

Par ailleurs, les études pharmacologiques menées par Merghem *et al.* (2019) sur les rats non diabétiques a nous permet d'investiguer l'effet antioxydant *in vivo* de l'EMet à dose de $100\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ et l'EAq (100 et $300\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) de *R. montana* qui sont administrés quotidiennement pendant 21 jours. Les résultats obtenus de cette étude ont montré qu'une augmentation significative de l'activité enzymatique de la CAT, le taux de GSH hépatiques et rénales et de la capacité antioxydant du plasma a été détectée chez les groupes traités par l'AEq ($300\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) et l'EMet ($100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), où l'EMet semblait être le plus efficace en comparaison à la vitamine C (tab. 10), Cependant, le taux de MDA a subi une réduction remarquable pour ces groupes, ce qui suggère que les extraits de plantes du genre *Ruta*, notamment les extraits alcooliques, contiennent des substances actives contribuant à l'augmentation du potentiel antioxydant tels les flavonoïdes.

En effet, Kamalakkannan et Prince (2006) ont trouvé que l'administration orale de la rutine, un flavonone, aux rats diabétiques induits par STZ a diminué la concentration de l'hémoglobine glyquée. En effet, le taux d'hémoglobine glyquée s'augmente chez les rats diabétiques, avec une diminution ultérieure du taux d'hémoglobine. Cependant, les agents ayant un pouvoir antioxydant ou de piégeage des radicaux libres peuvent inhiber les réactions oxydatives associées à la glycation des protéines, telles l'hémoglobine (Elgawish *et al.*, 1996). La rutine, grâce à sa capacité de piégée des radicaux libres, a réduit efficacement la formation d'hémoglobine glyquée et a augmenté les niveaux d'hémoglobine normale chez les rats diabétiques. Une diminution du taux de glucose dans le sang pourrait également

contribuer à réduire le taux d'hémoglobine glyquée chez les rats diabétiques traités par la rutine, et abaisser les niveaux des substances réactives comme les hydro peroxydes du plasma en comparaison aux rats diabétiques non traités (groupe contrôle négatif). De plus, elle entraîne également une augmentation de taux des antioxydants non enzymatiques tels le GSH (56,76%), vitamine C (125%), de vitamine E (50%) et de céruloplasmine (36,67%). En effet, la diminution du stress oxydatif chez les rats diabétiques co-traités par la rutine pourrait entraîner le rétablissement des niveaux de glutathion plasmatique, ce qui contribue au recyclage d'autres antioxydants tels que la vitamine C et la vitamine E, préalablement oxydés (Kidd, 1997). En outre, ils ont rapporté que la rutine potentialise la capacité anti-lipoperoxydante de la vitamine C et de la vitamine E (Nègre-Salvayre *et al.*, 1991), ce qui peut expliquer l'élévation de leurs taux plasmatique sous l'effet de la rutine. En addition, la capacité de la rutine à former des chélates d'ions métalliques pourrait également entraîner une augmentation des niveaux de céruloplasmine. Une augmentation de la capacité antioxydant du plasma indique alors l'absorption des oxydants et un meilleur statut antioxydant *in vivo* (Cao *et al.*, 1998).

De plus, nombreuses études ont démontré l'effet antioxydant de la quercetine, comme un flavonol, et sa capacité à améliorer les dommages oxydatifs du foie dans le modèle du diabète expérimental, via la diminution de la peroxydation des lipides et de taux élevés de MDA, l'inhibition de la production de NO et l'augmentation des activités enzymatiques antioxydants (tab.10) (Coskun *et al.*, 2005; Maksymchuk *et al.*, 2017).

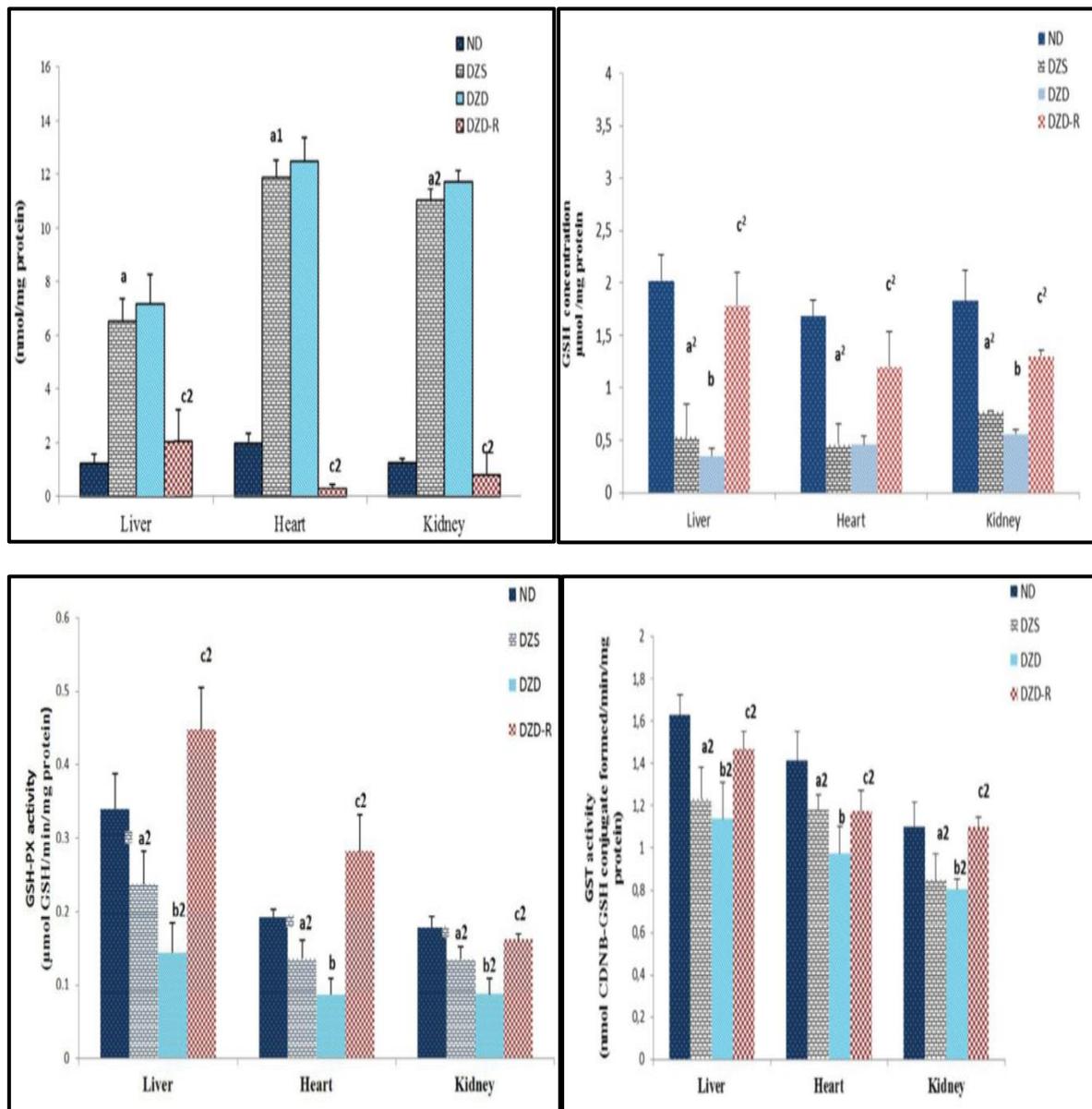


Figure 4. Effet de l'EMet de *R. chalepensis* sur les paramètres de stress oxydatif (Hamdiken *et al.*, 2018). Les valeurs représentent la moyenne \pm SEM.

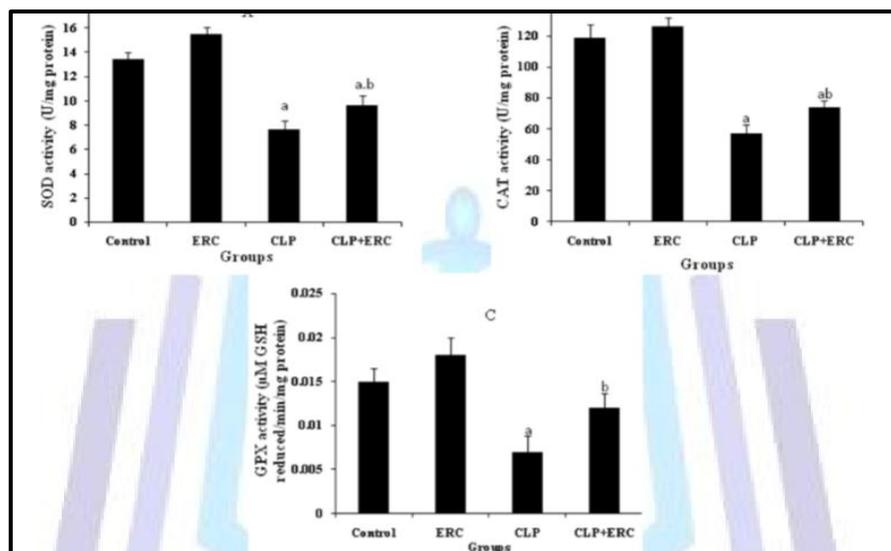


Figure 5. Effet de l'EEth de *R. chalepensis* sur l'activité des enzymes anti oxydantes hépatiques (Kacem *et al.*, 2014). (A) SOD The superoxyde dismutase, (B) CAT catalase et (C) GPx glutathion peroxydase. Les valeurs représentent la moyenne \pm SEM.

Tableau 10. Analyse des paramètres liés au stress oxydant chez les rats diabétiques co-traité. Les valeurs représentent la moyenne \pm SEM.

Référence	(Plante+ extrait/métab olite purifié) (mg.kg ⁻¹)	Paramètres liés au stress oxydant					
		CAT (μ mol/g tissue)	GPx (U/g)	SOD (U/L)	GSH μ mol / g tissue)	MDA (nmol/g tissue)	Thiol totaux (nmol/100 mg)
Tissus Hépatique							
(Merghem <i>et al.</i> , 2019)	<i>R. montana</i> EAq [300]	0.52 \pm 0.04	/	/	0.7 \pm 0.2	11.2 \pm 2.6	/
	<i>R. montana</i> EMet [100]	0.53 \pm 0.1	/	/	0.74 \pm 0.2	14.9 \pm 3.7	/
Tissus rénale							
	<i>R. montana</i> EAq [300]	0.98 \pm 0.2	/	/	0.65 \pm 0.06	11.8 \pm 3.6	/
	<i>R. montana</i> EMet [100]	1.09 \pm 0.0	/	/	0.91 \pm 0.09	11.1 \pm 3.3	/
Tissus pancréatique							
(Coskun <i>et al.</i> , 2005)	Quercetin [15]	0.26 \pm 0.0 (kmg ⁻¹ protein)	/	16.08 \pm 2.2 (Umg ⁻¹ protein)	0.30 \pm 0.0 (Umg ⁻¹ protein)	108 \pm 14 (molg ⁻¹ protein)	/
Tissus Hépatique							
(Ahmed <i>et al.</i> , 2010)	<i>R. graveolens</i> EAq [125]	39.9 \pm 0.5	62.9 \pm 3. 9	/	70.83 \pm 4.3	29.9 \pm 1.9	134.5 \pm 9.1
	Rutine [50]	44.10 \pm 1.8 (k x 102)	68.6 \pm 2.9	/	72.8 \pm 4.4 (nmol/100 mg)	29.3 \pm 0.9	145.0 \pm 12
Tissus Hépatique							
(Maksymchuk <i>et al.</i> , 2017)	Quercetine [50]	185.2 \pm 67.8 (U/L)	/	2.71 \pm 0.9	/	0.984 \pm 0.1	/

L'étude menée par Coskun *et al.*, (2005) a évalué l'effet antioxydant de quercétine (QE) sur STZ diabétique rats, le traitement par QE a diminué significativement les taux élevés de MDA et de monoxyde d'azote ($P < 0,05$), et a également augmenté les activités enzymatiques antioxydants ($P < 0,05$). Cette molécule bioactif purifiée de plantes a exercé alors un effet protecteur, probablement par une réduction de la peroxydation des lipides, de la production de NO et une augmentation de l'activité enzymatique antioxydant. ces résultats sont en accords avec ceux publiés (Tab.10) par Maksymchuk *et al.* (2017), qui ont montré l'implication de quercétine, dans l'inhibition de Cytochrome P450 2E1 hépatique (CYP2E1) pendant le développement du diabète, ce qui prévient potentiellement les dommages oxydatifs dans le foie.

4.4. Etude histologique

D'après la lecture des coupes histologiques, on peut constater globalement que les coupes hépatiques des rats diabétiques non traités (Fig.6-B), présentent des modifications histopathologiques et des dommages dégénératifs caractéristiques induites par STZ (Salih *et al.*, 2014). Cela comprend une désorganisation des hépatocytes ainsi qu'une pycnose nucléaire de l'architecture du foie et des capillaires sinusoides élargies avec des parois veineuses épaissies en comparaison aux sections de pièces anatomiques prélevées de rats normaux. Par contre, chez les rats diabétiques Co-traités par l'EAq du *R. montana* et l'antidiabétique de référence, vanadate, des améliorations structurales des hépatocytes et le maintien de l'intégrité tissulaire de l'architecture du foie ont été observés, avec l'absence de nécrose hémorragique centrale et une légère hyperhémie sinusoidale (Fig.6 A,D-C) (Farid *et al.*, 2017).

Chez les rats diabétiques (fig.7-F), l'aspect histologique de tissus pancréatique est potentiellement lissé avec une réduction remarquable en termes de nombre d'îlots de Langerhans, et des cellules pancréatiques endommagées ont été également observée, tandis que l'architecture des îlots pancréatiques semble être améliorée chez les rats diabétiques traités par l'EAq de *R. montana* avec une reconstruction notamment des cellules bêta pancréatiques (fig.7-G). Cependant, aucun changement pathologique n'a été observé dans le pancréas des rats normaux non traités (fig.7-E) et des rats normaux traités par l'EAq de *R. montana* (fig.7-H) (Farid *et al.*, 2017).

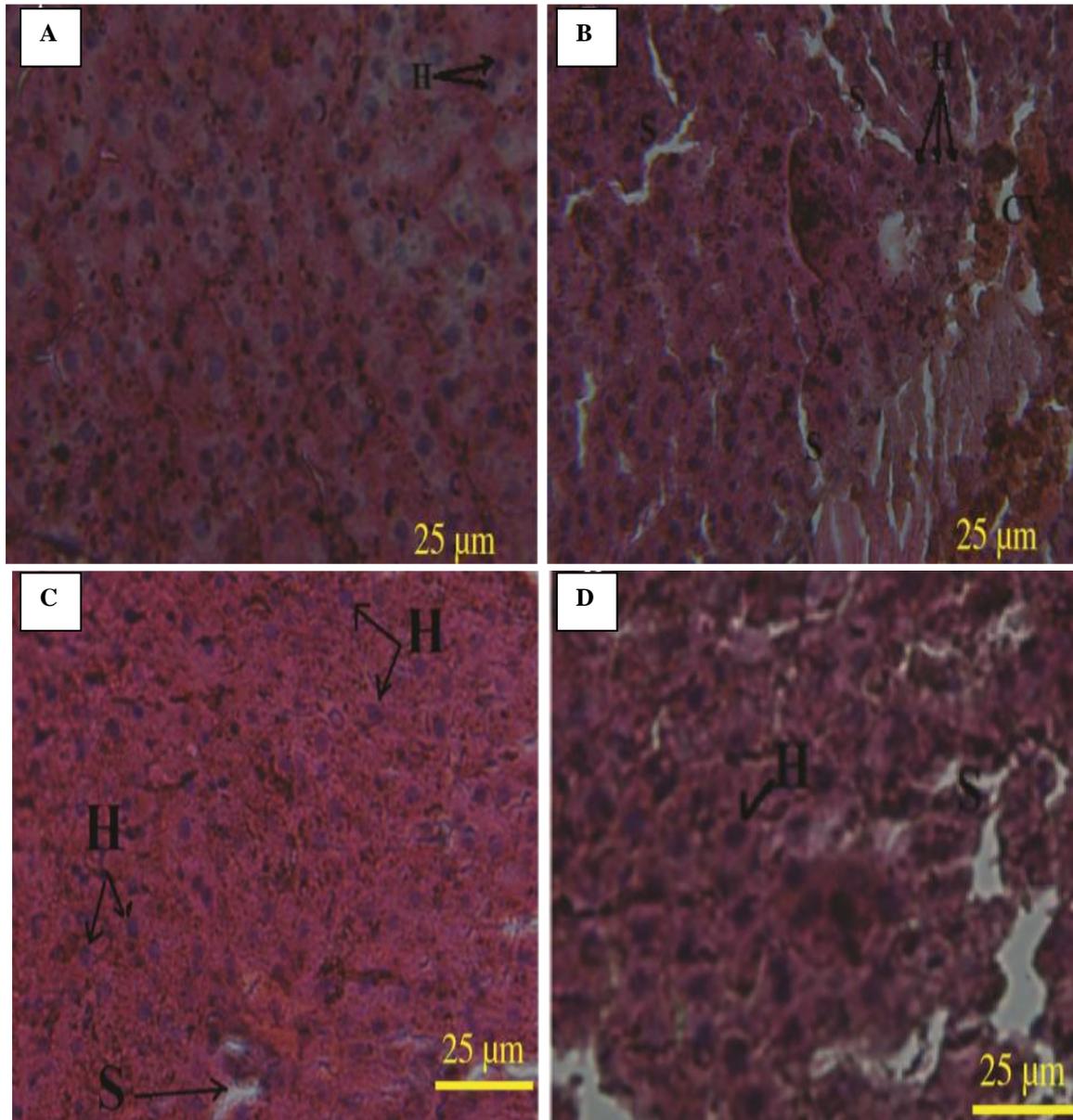


Figure 6. Coupes histologiques hépatiques au grossissement x40 (Farid *et al.*, 2017). (A) des rats normaux ; (B) des rats diabétiques induits par la STZ ; (C) des rats diabétiques traités avec 5 mg/kg/jour de l'EAq *R. montana* ; (D) rats diabétiques traités au vanadate 0,8 mg/kg/jour. H, hépatocytes ; CV, veine centrale ; S, sinusöide.

Dans ce contexte, les études histologiques faites ont confirmé que Le traitement des rats diabétiques par un extrait d'une plante du genre *Ruta*, en particulier l'EAq de *R. graveolens* ou sa rutine purifié (Ahmed *et al.*, 2010), les extraits ethanologique (Kacem *et al.*, 2014) et méthanologique de *R. chalepensis* (Hamdiken *et al.*, 2018) , a réussi à modifier sensiblement les îlots de Langerhans perturbés et a protégé partiellement l'architecture et l'intégrité de ces cellules, en présence de quelques zones nécrosées et des vacuolations, en comparaison à celles réduites complètement chez les rats diabétiques non traités (fig.8

A,B,C,D), qui présentent également une infiltration de cellules inflammatoires, une nécrose et une apparition de kystes graisseux dans les coupes hépatiques. Cependant, le traitement des rats diabétiques par la quercétine purifiée de plantes a protégé la majorité des cellules de l'îlot de Langerhans (Coskun *et al.*, 2005), et a prévenu certains dommages oxydatifs ultra-structuraux dans les hépatocytes, en particulier la destruction des membranes mitochondriales et des noyaux (Maksymchuk *et al.*, 2017).

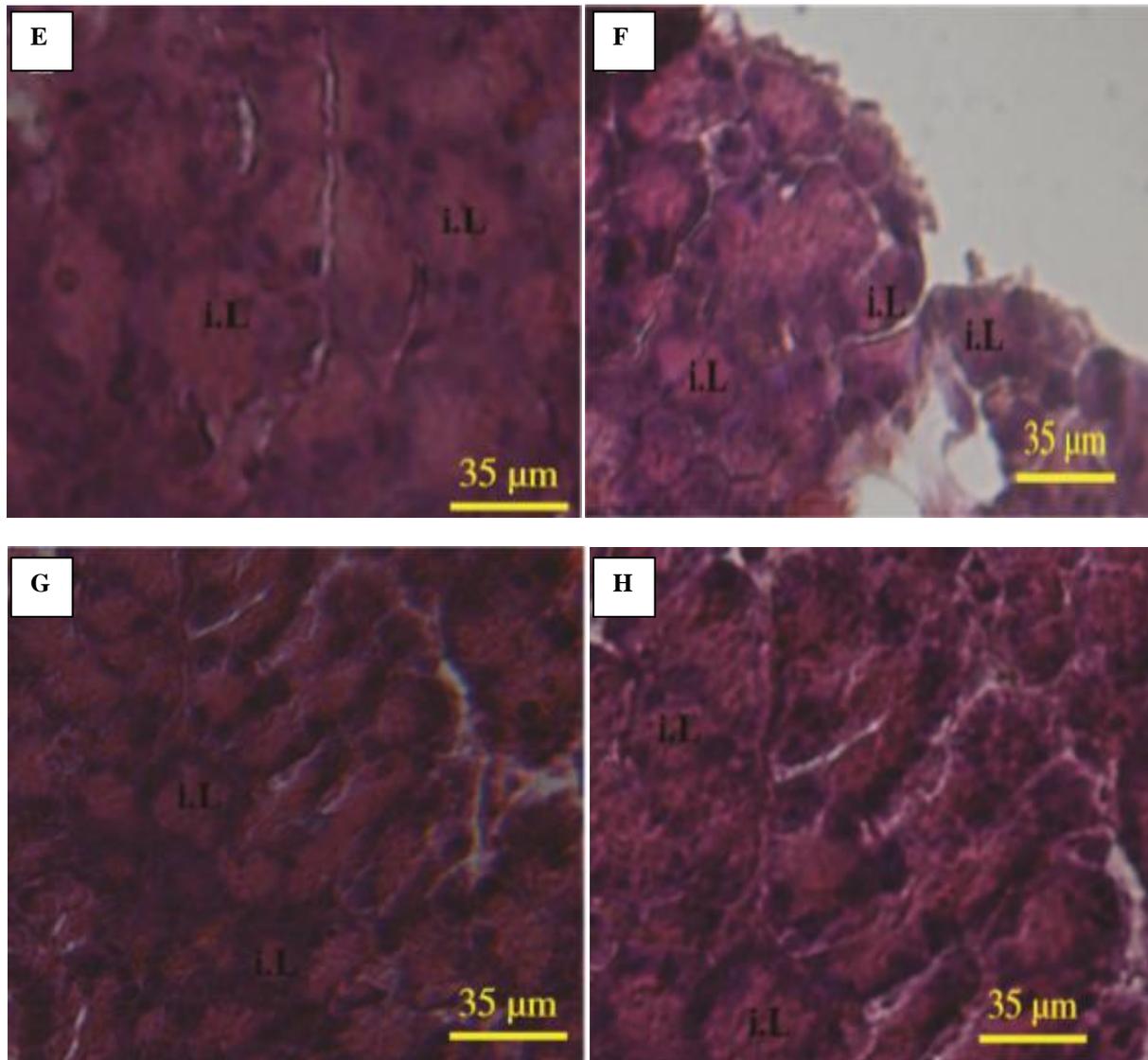


Figure 7. Coupes histologiques pancréatiques sous un grossissement $\times 40$ (Farid *et al.*, 2017). (E) des rats normaux ; (F) des rats diabétiques induits par la STZ ; (G) des rats diabétiques traités par 5 mg/kg/jour de l'EAq *R. montana* ; et (H) des rats normaux traités avec 5 mg/kg/jour de l'EAq de *R. montana*.

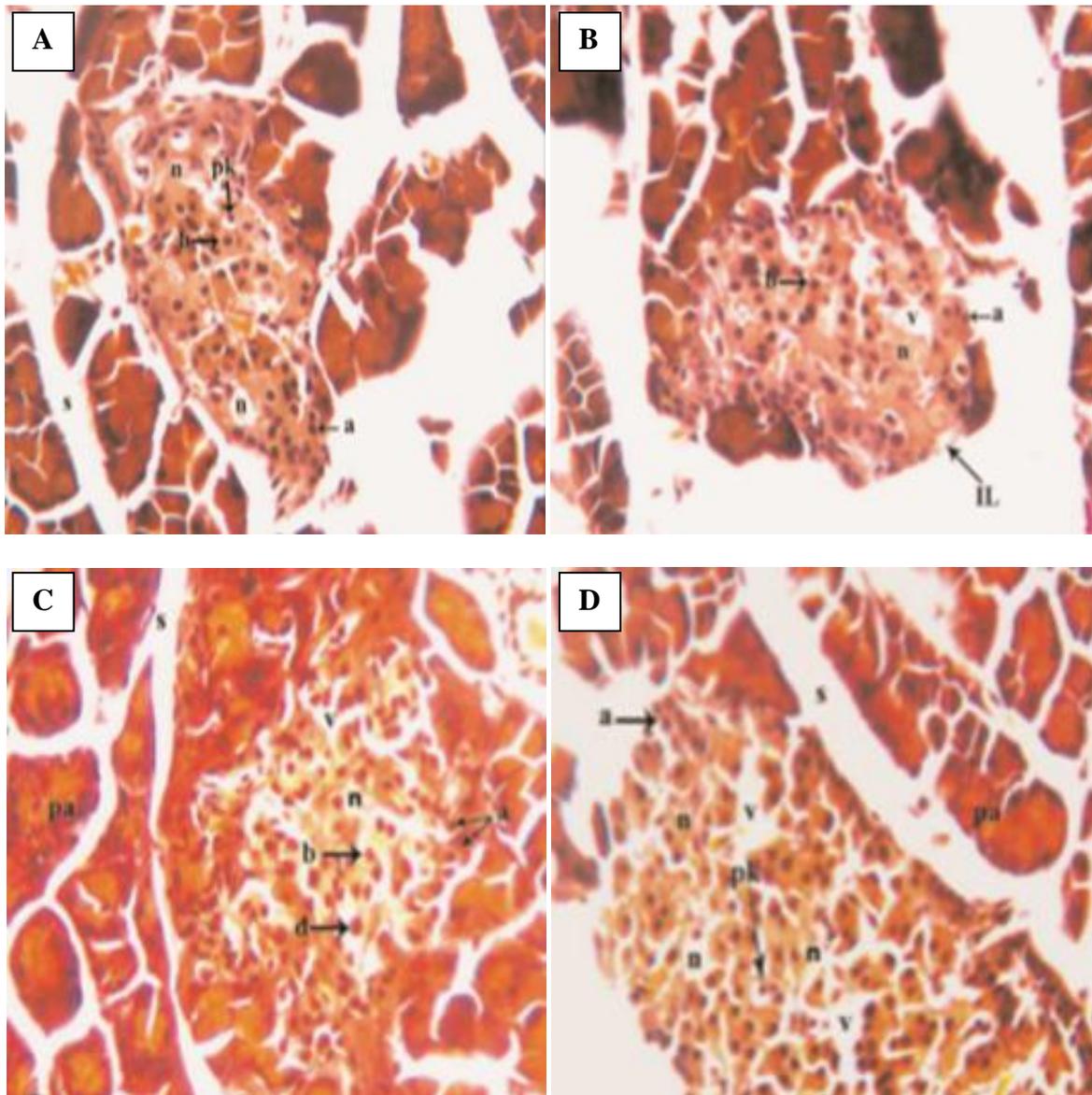


Figure 8. Coupes histologiques de pancréatiques sous un grossissement x 40(Ahmed *et al.*, 2010). (A, B) rats diabétique traité par l'EAQ de *R. graveolens*, (C, D) de rats traités par la rutin.

Par ailleurs, l'étude histologique faite par Kacem *et al.* (2014) a montré que les sections rénales de rats témoins ont montré une architecture normale. Cependant, le rein des rats CLP présentait une augmentation de l'espace bowman et une atrophie glomérulaire, tandis que les groupes CLP qui ont reçu l'EEth de *R. chalepensis* ont révélé une potentielle prévention des changements histopathologiques (Fig.9).

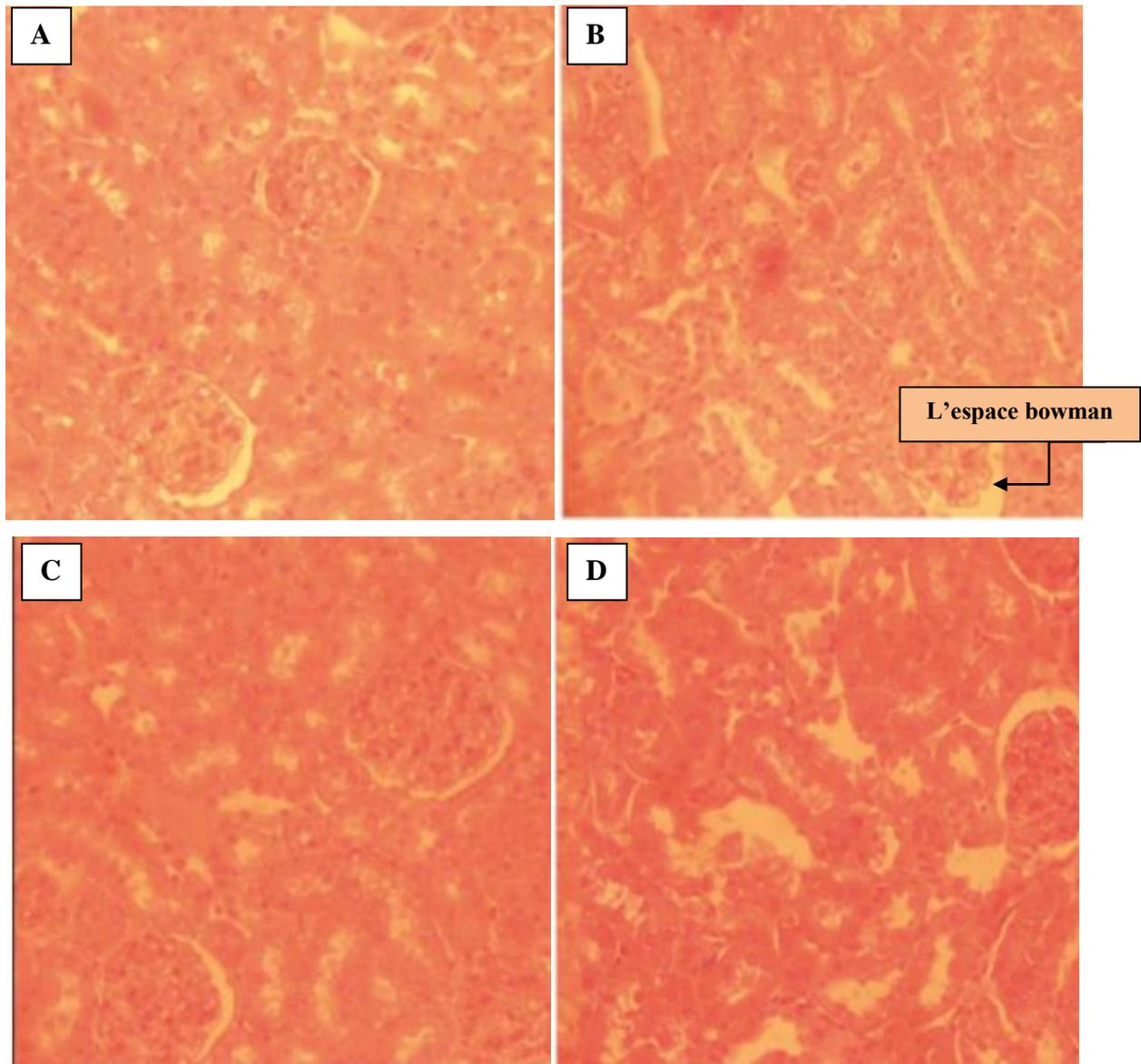


Figure 9. Coupes histologiques rénales au grossissement 100 X (Kacem *et al.*, 2014). (A) les rats témoins d'apparence normale ; (B) les rats à rein septique, augmentation de l'espace bowman et atrophie glomérulaire ; (C) rats fictifs traités par l'EEth de *R. Chalepensis*, d'apparence normale ; (D) rats à rein septique traités par l'EEth de *R. Chalepensis*; montrant l'amélioration des changements histopathologiques observés dans le groupe CLP.

Conclusion

Conclusion

L'analyse des résultats publiés par les 15 publications sélectionnées dans la présente étude démontre que les différents extraits d'espèces du genre *Ruta* exercent un effet hypoglycémiant puissant sur les rats diabétiques en diminuant le taux plasmatique de glucose, et réduisant les déséquilibres lipidiques. En plus, le traitement des rats diabétiques par l'une des espèces du *Ruta* entraîne une amélioration importante dans tous les paramètres séro-biochimiques avec la réduction de taux des indicateurs du stress oxydant et au même temps il augmente les capacités de défense antioxydant. En effet, les différents extraits de ces espèces, notamment leurs extraits alcooliques, semblent avoir des effets protectrices cellulaires et tissulaires vis-à-vis les altérations rénaux, hépatiques et pancréatiques observées au cours du diabète à cause d'une hyperglycémie et une surproduction des espèces réactives oxygénées toxiques. Par ailleurs, les plantes du genre *Ruta* présentent capable de réduire expérimentalement l'absorption intestinale du glucose et du cholestérol, en améliorant l'action périphérique de l'insuline, en affectant les médiateurs de la résistance à l'insuline. Les études phytopharmacologiques, analysées dans le présent travail, ont montré que l'ensemble des vertus et des activités biologiques, notamment les activités antidiabétique et antioxydant quelles possèdent les espèces du genre *Ruta*, sont attribuées à leur contenu en métabolites bioactifs tels les polyphénols et les flavonoïdes comme la quercétine et la rutine. En effet, ces publications ont prouvé que les métabolites purifiés, acides phénoliques, quercétine et rutine, présentent une activité antidiabétique intéressante et des propriétés antioxydants préventives chez les rats diabétiques. D'après l'analyse de ces résultats nous suggérons que l'espèce *R. tuberculata* peut présenter des propriétés hypoglycémiantes, antidiabétique et antioxydants à cause de sa richesse en métabolites secondaires bioactifs tels les polyphénols, les flavonoïdes les tannins et les huiles essentielles. En effet, ces composés naturels fournissent aux plantes médicinales leurs vertus thérapeutiques et leurs propriétés pharmacologiques. Ils sont notamment responsables d'effets antioxydants et antidiabétiques importants que présentent les plantes du genre *Ruta*. Cela explique l'usage de ces dernières dans la médecine traditionnelle comme des ressources naturelles de métabolites secondaires offrant une vaste gamme d'activités biologiques.

Les perspectives d'avenir seront de :

- Approfondir les travaux d'enquête pour mieux recenser l'importance quantitative et qualitative de différents extraits de *R. tuberculata*, en déterminant, caractérisant et

identifiant les composés actifs qu'elle contient cette plante.

- Poursuivre les travaux *in vivo* afin d'évaluer leurs propriétés antioxydantes et antidiabétiques.
- Élucider le mécanisme d'action de principes actifs purifiés de *R. tuberculata* contre l'amélioration de la physiopathologie du diabète.

Bibliographie

Bibliographie

- Abdelsalam H., Bogdadi A. 2010. Antimicrobial activities of ten medicinal plants used in the folk medicine of Libya. *Acta Horticulturae* 853:419-422
- Acheuk F. 2012. Evaluation des effets du Téflubenzuron et de l'extrait méthanolique de la plante *Haplophyllum tuberculatum* (Rutacée) sur le développement et la reproduction du criquet migrateur. Thèse de doctorat d'état, Ecole nationale supérieure Agronomique El-harrach, Alger, 118p.
- Alam F., Saqib Q N us., Ashraf M. 2018. *Zanthoxylum armatum* DC extracts from fruit, bark and leaf induce hypolipidemic and hypoglycemic effects in mice- in vivo and in vitro study. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 18(1):1-9
- Alarcon-Aguilara F J., Roman-Ramos R., Perez-Gutierrez S., Aguilar-Contreras A., Contreras-Weber C C., Flores-Saenz J L. 1998. Study of the anti-hyperglycemic effect of plants used as antidiabetics. *Journal of Ethno pharmacology* 61(2):101-110
- Al-Burtamani S K S., Fatope M O., Marwah R G., Onifade A K., Al-Saidi S H. 2005. Chemical composition, antibacterial and antifungal activities of the essential oil of *Haplophyllum tuberculatum* from Oman. *Journal of Ethno pharmacology* 96(1):107-112
- Al-Rehaily A J., Alqasoumi S I., Yusufoglu H S., Al-Yahya M A., Demirci B., Tabanca N., Wedge D E., Demirci F., Bernier U R., Becnel J J., Temel H E., Baser K H C. 2014. Chemical Composition and Biological Activity of *Haplophyllum tuberculatum* Juss. Essential Oil. *Journal of Essential Oil Bearing Plants* 17(3):452-459
- Álvarez Cruz N S. (2020). *Haplophyllum tuberculatum* (Forssk.) A.Juss. [[Internet] Fiche de PROTA4U]. PROTA (Plant Resources of Tropical Africa / Ressources végétales de l'Afrique tropicale). [https://www.prota4u.org/database/protav8.asp?fr=1&g=pe&p=Haplophyllum+tuberculatum+\(Forssk.\)+A.Juss.](https://www.prota4u.org/database/protav8.asp?fr=1&g=pe&p=Haplophyllum+tuberculatum+(Forssk.)+A.Juss.)
- Asmat U., Abad K., Ismail K. 2016. Diabetes mellitus and oxidative stress - A concise review. *Saudi Pharmaceutical Journal* 24(5):547-553.
- Baynes J W. 1991. Role of Oxidative Stress in Development of Complications in Diabetes. *Diabetes* 40(4):405-412
- Bellamy L., Casas J P., Hingorani A D., Williams D. 2009. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 373(9677): 1773-1779
- Bennett R A., Pegg A E. 1981. Alkylation of DNA in Rat Tissues following Administration of Streptozotocin. *Cancer Research* 41(7):2786-2790
- Bergheul S. 2019. Etude de l'activité antimicrobienne et bioinsecticide de *Ruta chalepensis* L., *R. angustifolia* Pers. Et *Haplophyllum tuberculatum* (Forsk.) A.Juss. vis-à-vis de quelques

bioagresseurs de la culture de tomate (*Lycopersicon esculentum* Mill). Thèse de doctorat d'état, Université Abdelhamidi bn Badis-Mostaganem, Alger, 105p.

Bergheul S., Berkani A., Saiah F., Djibaoui R. 2017. Chemical composition and antifungal activity of essential oils of *Haplophyllum tuberculatum* (Forssk.) A. Juss. From South Algerian. *Int. J. Biosci* 10(5):97-105

Bhavani R. 2014. Antidiabetic activity medicinal plant *Aegle marmelos* (linn.) on alloxan induced diabetic rats. *International Research Journal of Pharmaceutical and Biosciences (IRJPBS)* 1(1):36-44

Boudjelthia W K., Hammadi K., Kouidri M., Noui A., Djebli N. 2018. Ethnobotanical survey of anti-diabetic plants applied in West of Algeria. *South Asian Journal of Experimental Biologie* 8(2):57-62

Brahem A., Selmi I., Boughattas W., Kacem I., Hafsia M., Slim I., Maoua M., Kalboussi H., Debbabi F., Chatti S., El Maalel O., Chaieb M., Mrizek N. 2019. Absenteeism in patients with type 1 diabetes in professional activity. *Revue Medicale de Bruxelles* 40(2):71-77

Brownlee M. 2005. The Pathobiology of Diabetic Complications : A Unifying Mechanism. *Diabetes* 54(6):1615-1625

Brownlee M. 2001. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414(6865):813-820

Cao G., Booth S L., Sadowski J A., Prior R L. 1998. Increases in human plasma antioxidant capacity after consumption of controlled diets high in fruit and vegetables. *The American Journal of Clinical Nutrition* 68(5):1081-1087

Capeau J. 2003. Voies de signalisation de l'insuline : Mécanismes affectés dans l'insulino-résistance. *médecine/sciences* 19(8-9):834-839

Chaibeddra Z., Baaziz N., Zellagui A. 2016. *Ruta tuberculata* Forssk : Phytochemical screening, total phenolic contents and antioxidant activity of crude coumarins and alkaloids extracts. *Der Pharmacia Lettre* 8(6):212-216

Coimbra A T., Ferreira S., Duarte A P. 2020. Genus *Ruta* : A natural source of high value products with biological and pharmacological properties. *Journal of Ethnopharmacology* 260: 1-79

Danaei G., Finucane M M., Lu Y., Singh G M., Cowan M J., Paciorek C J., Lin J K., Farzadfar F., Khang Y H., Stevens G A., Rao M., Ali M K., Riley L M., Robinson C A., Ezzati M. 2011. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980 : Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *The Lancet* 378(9785):31-40

- Debouba M., Khemakhem B., Zouari S., Meskine A., Gouia H. 2014. Chemical and Biological Activities of *Haplophyllum tuberculatum* Organic Extracts and Essential Oil. *Journal of Essential Oil Bearing Plants* 17(5):787-796
- Defraigne J O. 2005. Un mécanisme physiopathologique central à l'origine des complications du diabète. *Rev Med Liege* 60(5-6):472-478
- Delattre J., Gardès M., Jore D. 2001. Stress oxydant et diabète sucré. *Journal de la Société de Biologie* 195(4):375-376
- Dembele K M. 2005 . Les diabetes secondaires dans le service de medcine interne de l'hopital du point «G». Thèse de doctorat d'état, Universite de Bamako faculte de medcine de pharmacie et d'odonto-stomatologie, Mali, 89p.
- Diar A., Enas J., Ekbal A K., Ali A S. 2005. Qualitative and Quantitative investigations of Furocoumarin derivatives (Psoralens) of *Haplophyllum tuberculatum* (Rutaceae). *AJPS* 2(2): 24-36
- Dineshkumar B., Mitra A., Mahadevappa M. 2010. Antidiabetic and hypolipidemic effects of mahanimbine (carbazole alkaloid) from *murraya koenigii* (rutaceae) leaves. *International Journal of Phytomedicine* 2:22-30
- Dubois-Laforgue D., Timsit J. 2000. Diabète de type 1 et environnement. *médecine/sciences* 2000 16(10):1045-1050
- Eldarier S M., Abou-Zeid H M., Marzouk R I., Abo Hatab A S. 2020. Biosynthesis of Silver Nanoparticles via *Haplophyllum tuberculatum* (Forssk.) A. Juss. (Rutaceae) and its Use as Bioherbicide. *Egyptian Journal of Botany* 60(1):25-40
- Elgawish A., Glomb M., Friedlander M., Monnier V M. 1996. Involvement of Hydrogen Peroxide in Collagen Cross-linking by High Glucose in Vitro and in Vivo. *Journal of Biological Chemistry* 271(22):12964-12971
- Evans J L., Goldfine I D., Maddux B A., Grodsky G M. 2002. Oxidative Stress and Stress-Activated Signaling Pathways: A Unifying Hypothesis of Type 2 Diabetes. *Endocrine Reviews* 23(5):599-622
- Fah L., Koudokpon H., Dougnon J., Klotoé J R., Fanou B., Dougnon T V., Loko F. 2015. Evaluation des propriétés antihyperglycémiantes de *Schwenckia americana* L. :Une plante utilisée dans le traitement du diabète au Bénin. *Ethnopharmacologia* 54:81-86
- Feillet-Coudray C., Rock E., Coudray C., Grzelkowska K., Azais-Braesco V., Dardevet D., Mazur A. 1999. Lipid peroxidation and antioxidant status in experimental diabetes. *Clinica Chimica Acta* 284(1):31-43
- Féry F., Paquot N. 2005. Etiopathogénie et physiopathologie de diabète de type 2. *Rev Med Liege* 60(5-6):361-368

- Garg M C., Chaudhary D P., Bansal D D. 2005. Effect of vitamin E supplementation on diabetes induced oxidative stress in experimental diabetes in rats. *Indian j exp biol* 43:177-180
- Ghayati Z. 2019. Antioxydants et diabete de type 2. Thèse de doctorat d'état, Université Mohammed V Faculté de médecine et de pharmacie Rabat, Maroc, 127p.
- Gier B., Krippeit-Drews P., Sheiko T., Aguilar-Bryan L., Bryan J., Düfer M., Drews G. 2009. Suppression of K_{ATP} channel activity protects murine pancreatic β cells against oxidative stress. *The Journal of Clinical Investigation* 119(11):3246-3256
- Goldenberg R., Punthakee Z. 2013. Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique. *Canadian Journal of Diabetes* 37:369-372
- Gonzalez A G., Darias V., Alonso G. 1979 .Cytostatic Lignans Isolated from *Haplophyllum hispanicum*. *Planta Medica* 36(7):200-203
- Grankvist K., Marklund S L., Täljedal I B. 1981. CuZn-superoxide dismutase, Mn-superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in pancreatic islets and other tissues in the mouse. *Biochemical Journal* 199(2):393-398
- Guillausseau P., Laloi-Michelin M. 2003. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *La Revue de Medecine Interne* 24(11):730-737
- Gumieniczek A., Hopkała H., Wójtowicz Z., Nieradko M. 2001. Differences in antioxidant status in skeletal muscle tissue in experimental diabetes. *Clinica Chimica Acta* 314(1) :39-45
- Haddouchi F., Chaouche T M., Zaouali Y., Ksouri R., Attou A., Benmansour A. 2013. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils from four *Ruta* species growing in Algeria. *Food Chemistry* 141(1):253-258
- Hadjadj S., Bayoussef Z., Hadj-Khelil A O E., Beggat H., Bouhafis Z., Boukaka Y., Khaldi I A., Mimouni S., Sayah F., Tey M. 2015. Ethnobotanical study and phytochemical screening of six medicinal plants used in traditional medicine in the Northeastern Sahara of Algeria (area of Ouargla). *Journal of Medicinal Plants Research* 9(41):1049-1059
- Haliawell B., Guttridge J M C., Aust S. 1985. Free radicals in biology and medicine. *Journal of Free Radicals in Biology & Medicine* 1(4):331-334
- Hansen L L., Ikeda Y., Olsen G S., Busch A K., Mosthaf L. 1999. Insulin Signaling Is Inhibited by Micromolar Concentrations of H_2O_2 Evidence for a role of H_2O_2 in tumor necrosis factor α -Mediated insulin resistance. *Journal of Biological Chemistry* 274(35): 25078-25084
- Ihara Y., Toyokuni S., Uchida K., Odaka H., Tanaka T., Ikeda H., Hiai H., Seino Y., Yamada Y. 1999. Hyperglycemia Causes Oxidative Stress in Pancreatic [Beta]-Cells of GK Rats, a Model of Type 2 Diabetes. *Diabetes* 48(4):927-928

Islam Z., Nila T S., Das R., Afrin N. 2019. In vivo study of anti-diabetic activity and safety profile analysis of ethanolic extract of root of withania somnifera on alloxan-induced diabetic rats. *World Journal of Pharmaceutical Research* 8(13):318-328

Jayakumar G., Ajithabai M D., Sreedevi S., Viswanathan P K., Remeshkumar B. 2010. Ethnobotanical survey of the plants used in the treatment of diabetes. *Indian Journal of traditional Knowledge* 9(1):100-104

Jenkins A J., Hill M A., Rowley KG. 2008. Diabetes and Oxidant Stress. In J. L. Holtzman (Éd.), *Atherosclerosis and Oxidant Stress : A New Perspective*, 123-158. Springer US.

Kabouche F., Soudani M. 2018. Contribution à l'étude de la toxicité aigüe de différents extrait de *Ruta tuberculata* et *pergularia tomantosa* in vivo. Mémoire de master, Université Mohamed Khider de Biskra, Alger, 56 pages.

Kamiya K., Hamabe W., Harada S., Murakami R., Tokuyama S., Satake T. (2008). Chemical Constituents of *Morinda citrifolia* Roots Exhibit Hypoglycemic Effects in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 31(5):935-938

Kassab A., Laradi S., Ferchichi S., Omezzine A., Charfeddine B., Ammar H., Chaieb L., Miled A. 2003. Paramètres du stress oxydant dans le diabète de type 2. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 18(2):79-85

Kawahito S., Kitahata H., Oshita S. 2009. Problems associated with glucose toxicity : Role of hyperglycemia-induced oxidative stress. *World Journal of Gastroenterology : WJG* 15(33): 4137-4142

Khalid S A., Waterma P G.1981. Alkaloid, Lignan and Flavonoid Constituents of *Haplophyllum tuberculatum* from Sudan. *Journal of medicinal plant Research* 43:48-152

Kidd P M.1997. Glutathione : Systemic Protectant Against Oxidative and Free Radical Damage. *Alternative Medicine Review* 2(3):155-176

Koblovská R., Macková Z., Vítková M., Kokoška L., Klejdus B., Lapčík O. 2008. Isoflavones in the rutaceae family: Twenty selected representatives of the genera Citrus, Fortunella, Poncirus, Ruta and Severinia. *Phytochemical Analysis* 19(1):64-70

Kouadri Boudjelthia W. 2019. Etude ethnobotanique des plantes antihyperglycémiantes utilisées dans la région de l'Ouest Algérien. Thèse de doctorat d'état, Université Abdelhamid ibn Badis Mostaganem, Alger, 96p.

Kuete V., Wiench B., Alsaid M S., Alyahya M A., Fankam A G., Shahat A A., Efferth T. 2013. Cytotoxicity, mode of action and antibacterial activities of selected Saudi Arabian medicinal plants. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 13(1):1-11

KunduSen S., Haldar P K., Gupta M., Mazumder U K., Saha P., Bala A., Bhattacharya S., Kar B. 2011. Evaluation of Antihyperglycemic Activity of *Citrus limetta* Fruit Peel in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *ISRN Endocrinology* 2011:1-6

Labud H., Jenni N., Marcoz N. 2015. Définition du diabète (BOOK_B). Article BOOK_B. <http://www.patrinum.ch/record/188107>

Lecompte S. 2012. Etude du rôle du gène PROX1 dans le diabète de type 2. Thèse de doctorat d'état, Université du Droit et de la Santé - Lille II, France, 159p.

Lenzen S. 2008. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* 51(2):216-226

Lenzen S., Drinkgern J., Tiedge M. 1996. Low antioxidant enzyme gene expression in pancreatic islets compared with various other mouse tissues. *Free Radical Biology and Medicine* 20(3):463-466

Lowell B B., Shulman G I. 2005. Mitochondrial Dysfunction and Type 2 Diabetes. *Science* 307(5708):384-387

Magnan C., Ktorza A. 2005. Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique. *EMC Endocrinologie* 2(4):241-264

Mahesh R., Jindal A., Gautam B., Bhatt S., Pandey D. 2012. Evaluation of anti-diabetic activity of methanolic extract from the bark of *Atalantia monophylla* (Linn.) in alloxan-induced diabetic mice. *International Journal of Green Pharmacy (IJGP)* 6(2):133-137

Martín-Timón I., Cañizo-Gómez F J del. 2015. Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. *World Journal of Diabetes* 6(7):912-926

Mohammed Al-Dalain S., Martínez G., Candelario-Jalil E., Menéndez S., Re L., Giuliani A., Sonia León O. 2001. Ozone treatment reduces markers of oxidative and endothelial damage in an experimental diabetes model in rats. *Pharmacological Research* 44(5):391-396

Monnier L. 2018. Définir et expliquer les différents types de diabètes sucrés. In *Manuel de nutrition pour le patient diabétique* (p. 11-20).

Morel Y., Barouki R. (1999). Repression of gene expression by oxidative stress. *Biochemical Journal* 342(3):481-496

Naceiri Mrabti H. 2018. Étude Pharmacologique Toxicologique de *l'Arbutus unedo* L. Thèse de doctorat d'état, Université Mohammed V de Rabat, Maroc, 157p.

Nègre-Salvayre A., Affany A., Hariton C., Salvayre R. 1991. Additional Antilipoperoxidant Activities of Alpha-Tocopherol and Ascorbic Acid on Membrane-Like Systems Are Potentiated by Rutin. *Pharmacology* 42(5):262-272

Noguchi H. 2007. Stem cells for the treatment of diabetes. *Endocrine Journal* 54(1):7-16

Oberley L W. 1988. Free radicals and diabetes. *Free Radical Biology and Medicine* 5(2): 113-124

OMS .(2008). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 31(1):55-60.

- Paolisso G., D'Amore A., Volpe C., Balbi V., Saccomanno F., Galzerano D., Giugliano D., Varricchio M., D'Onofrio F. 1994 . Evidence for a relationship between oxidative stress and insulin action in non-insulin-dependent (type II) diabetic patients. *Metabolism - Clinical and Experimental* 43(11):1426-1429
- Pasquel F J., Umpierrez G E. 2014. Hyperosmolar Hyperglycemic State : A Historic Review of the Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Diabetes Care* 37(11):3124-3131
- Pavana P., Manoharan S., Renju G L., Sethupathy S. 2007. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects of Tephrosia purpurea leaf extract in streptozotocin induced diabetic rats. *Journal of Environmental Biology* 28(4):833-837
- Radenković M., Stojanović M., Prostran M. 2016. Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin : The current state of the art. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 78:13-31
- Radermecker R., Philips J C., Schee A. 2003. Comment je traite ... Une hypoglycémie grave chez un patient diabétique. *Revue Médicale de Liège* 58(3):119-122
- Radi L., El Aziz S., Chadli A., El Ghoumari H., Farouqi A. 2010. Complications métaboliques aiguës du diabète. *Diabetes Metab* 36:101-102
- Rahimi R., Nikfar S., Larijani B., Abdollahi M. 2005. A review on the role of antioxidants in the management of diabetes and its complications. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 59(7): 365-373
- Rigalleau V., Lang J., Gin H. 2007. Étiologie et physiopathologie du diabète de type 2. *EMC - Endocrinologie - Nutrition* 4(3):1-12
- Robertson R P., Harmon J., Tran P O T., Poitout V.2004. β -Cell Glucose Toxicity, Lipotoxicity, and Chronic Oxidative Stress in Type 2 Diabetes. *Diabetes* 53(1):119-124
- Rohilla A., Ali S. 2012. Alloxan Induced Diabetes : Mechanisms and Effects. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences* 3(2):819-823
- Rossetti L., Giaccari A., DeFronzo R A.1990. Glucose Toxicity. *Diabetes Care* 13(6):610-630
- Sabry O M., El Sayed A M., Sleem A A. 2016. Potential Anti-Microbial, Anti-Inflammatory and Anti-Oxidant Activities of Haplophyllum tuberculatum Growing in Libya. *Journal of Pharmacognosy & Natural Products* 2(1):1-5
- Sabu M C., Kuttan R 2002. Anti-diabetic activity of medicinal plants and its relationship with their antioxidant property. *Journal of Ethnopharmacology* 81(2):155-160
- Salih N D., Kumar G H., Noah R M., Muslih R K. 2014. The effect of streptozotocin induced diabetes mellitus on liver activity in mice. *Global Journal on Advances Pure and Applied Sciences* 4:66-74

- Salvo G., Manafzadeh S., Ghahremaninejad F., Tojibaev K., Zeltner L., Conti E. 2011. Phylogeny, morphology, and biogeography of *Haplophyllum* (Rutaceae), a species-rich genus of the Irano-Turanian floristic region. *Taxon* 60(2):513-527
- Samuel R., Ehrendorfer F., Chase M W., Greger H. 2001. Phylogenetic Analyses of Aurantioideae (Rutaceae) Based on Non-Coding Plastid DNA Sequences and Phytochemical Features. *Plant Biology* 3(1):77-87
- Schlienger J L. 2013. Complications du diabète de type 2. *La Presse Médicale* 42(5) :839-848
- Sheriha G M., Abouamer K., Elshtaiwi BZ. 1985. An alkaloid from *Haplophyllum tuberculatum*. *Phytochemistry* 24(4):884-886
- Shulman G I. 2000. Cellular mechanisms of insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation* 106(2):171-176
- Spinas G., Lehmann R. 2001. Diabète sucré : Diagnostic, classification et pathogenèse. *Forum Med Suisse* 20:519-525
- Szkudelski T. 2001. The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas. *Physiol. Res* 50:536-546
- Site web 1 : *African Plants—A Photo Guide—Haplophyllum tuberculatum (Forssk.) A. Juss.* (s. d.). Consulté 28 septembre 2020, à l'adresse http://www.africanplants.senckenberg.de/root/index.php?page_id=78&id=8725#
- Tenenbaum M., Bonnefond A., Froguel P., Abderrahmani A. 2018. Physiopathologie du diabète. *Revue Francophone des Laboratoires* 2018(502):26-32
- Vinogradova L., Mirzoian Z., Kharlitskaia E., Beketova T. 1989. Experimental antioxidant therapy in toxic liver damage from CCl₄ and chloxy. *Patologicheskaiia Fiziologiiia i Eksperimental'naia Terapiia* 4:52-56
- Weekers L., Krzesinski J M. 2005. La néphropathie diabétique. *Rev Med Liege* 60(5-6):479-486
- Wei L., Wang Y Z., Li Z Y. 2012. Floral ontogeny of Ruteae (Rutaceae) and its systematic implications. *Plant Biology* 14(1):190-197
- Wei Lai Xiang X., Wang Y., Li Z. 2015. Phylogenetic Relationships and Evolution of the Androeciain Ruteae (Rutaceae). *Plos one* 10(9):1-14
- Willis J C. 1919. A dictionary of the flowering plants and ferns. 4^{ème} edition, CambridgeThe University Press, Angleterre, p.54.
- Wolff S P., Jiang Z Y., Hunt J V. 1991. Protein glycation and oxidative stress in diabetes mellitus and ageing. *Free Radical Biology and Medicine* 10(5):339-352.

Wu J., Yan L J. 2015. Streptozotocin-induced type 1 diabetes in rodents as a model for studying mitochondrial mechanisms of diabetic β cell glucotoxicity. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 8:181-188

Annexes

Annexes

Annexe 1. Liste des 15 publications analysées dans cette étude

numéro	Référence
1	Ahmed O M., Moneim A A., Yazid I A., Mahmoud A M. 2010. Antihyperglycemic, Antihyperlipidemic and Antioxidant effects and the probable mechanisms of action of ruta graveolens infusion and rutin in nicotinamide - streptozotocin induced diabetic rats. <i>Diabetologia Croatica</i> 39(1):15-35
2	Farid O., Hebi M., Ajebli M., Hidani A E., Eddouks M. 2017. Antidiabetic effect of Ruta montana L. in streptozotocin-induced diabetic rats. <i>Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology</i> 28(3):275-282
3	Figuroa-Valverde L., Díaz-Cedillo F., Camacho-Luis A., Ramos M L. 2009. Efectos inducidos por Ruta graveolens L., Cnidocolus chayamansa McVaugh y Citrus aurantium L. sobre los niveles de glucosa, colesterol y triacilglicéridos en un modelo de rata diabética. <i>Revista Brasileira de Farmacognosia</i> 19(4):898-907
4	Coskun O., Kanter M., Korkmaz A., Oter S. 2005. Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and β -cell damage in rat pancreas. <i>Pharmacological Research</i> 51(2):117-123
5	Huyssteen M. Van Milne P J., Campbell E E., Venter M van de. 2011. Antidiabetic and cytotoxicity screening of five medicinal plants used by traditional african health practitioners in the nelson mandela metropole, South Africa. <i>African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines</i> 8(2):150-158
6	Jadhav R., Puchchakayala G. 2012. Hypoglycemic and antidiabetic activity of flavonoids: Boswellic acid, Ellagic acid, Quercetin, rutin on streptozotocin-nicotinamide induced type 2 diabetic rats . <i>International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences</i> 4(2):251-256
7	Hamdiken M., Bouhalit S., Kechrid Z. 2018. Effect of Ruta chalepensis on Zinc, Lipid Profile and Antioxidant Levels in the Blood and Tissue of Streptozotocin-Induced Diabetes in Rats Fed Zinc-Deficient Diets. <i>Canadian Journal of Diabetes</i> 42(4):356-364
8	Kacem M., Simon G., Elleuch A., Ayadi F M., Boudawara T., Elfeki A. 2014. Protective effect of Ruta Chalepensis L. extract on oxidative stress and liver-kidney function induced by polymicrobial sepsis in rats. <i>Journal of advances in chemistry</i> 10(1):2146-2161
9	Kamalakkannan N., Prince P S M. 2006. Antihyperglycaemic and Antioxidant Effect of Rutin, a Polyphenolic Flavonoid, in Streptozotocin-Induced Diabetic Wistar Rats. <i>Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology</i> 98(1):97-103
10	Maksymchuk O., Shysh A., Rosohatska I., Chashchyn M. 2017. Quercetin prevents type 1 diabetic liver damage through inhibition of CYP2E1. <i>Pharmacological Reports</i> 69(6):1386-1392
11	Meléndez M A., Alvarado-Rico S M. 2011. Efecto Antihiperglucemiante del Extracto Metanólico de Ruda (Ruta graveolens) en un Modelo Experimental de Ratas Hiperglucémicas. <i>Revista de la Facultad de Ciencias Veterinarias</i> 52(2):119-126
12	Merghem M., Dahamna S., Khennouf S. 2019. In Vivo Antioxidant Activity of Ruta montana L. Extracts. <i>J. Mater. Environ. Sci</i> 10(5):470-477
13	Noori M., Jafari M., Azimi H., Node-Farahani M. 2019. Effects of Ruta graveolens total and flavonoids extracts on rat blood glucose, cholesterol, triglycerides and urea comparing synthetic drugs. <i>Nusantara Bioscience</i> 11(1):23-29

14	Torres-Piedra M., Ortiz-Andrade R., Villalobos-Molina R., Singh N., Medina-Franco J L., Webster S P., Binnie M., Navarrete-Vázquez G., Estrada-Soto S. 2010. A comparative study of flavonoid analogues on streptozotocin–nicotinamide induced diabetic rats : Quercetin as a potential antidiabetic agent acting via 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibition. <i>European Journal of Medicinal Chemistry</i> 45(6):2606-2612
15	Toserkani A., Razi Jalali M., Najafzaheh H. 2012. Changes of lipid profiles, glucose, and hemogram after administration of <i>Ruta graveolens</i> extract in diabetic rats. <i>Comparative Clinical Pathology</i> 21(6):1587-1592

المخلص

تهدف الدراسة الحالية الى تحليل النتائج الواردة في 15 مقال عن التأثير المستخلصات المختلفة لنباتات *genre Ruta* على النشاط المضاد لمرض السكر و لارتفاع السكر في الدم و مضاد للأكسدة و هذه الفاعلية لها علاقة بمحتوى غني بمركبات ثانوية نشطة التي تتمتع بها هذه النباتات, و هدف اساسي من هذا تحليل هو تنبأ او اثبات احتمالية تمتع *Ruta tuberculata* Forsk بهذا نوع من نشاط و علاقته مع مكوناتها الفعالة. النتائج اظهرت فاعلية النباتات ل *genre Ruta* في نشاط مضاد للسكري و المضاد للأكسدة و من بين مركبات الاكثر فاعلية هم Flavonoïde و خصوصا Quercetin و rutin. . يعتبر النشاط المضاد للأكسدة ضروريًا للنشاط المضاد لمرض السكري. ومع ذلك تشير هذه المراجعة إلى الحاجة إلى مزيد من الدراسات لإثبات فاعلية نبتة *Ruta tuberculata* Forssk في نشاط مضاد لسكري.

الكلمات المفتاحية: *genre Ruta*, نشاط مضاد لمرض السكري, نشاط مضاد للأكسدة, *Rutaa tuberculata* Forssk, مركبات ثانوية

Résumés

L'objectif de présente étude est d'analyser les résultats rapportés par 15 publications sur l'activité antidiabétique et les effets hypoglycémiant et antioxydant quels semblent posséder les différents espèces du genre *Ruta* attribués à leur contenu en métabolites bioactifs, dont le but de cette analyse est de prédire alors le pouvoir hypoglycémiant probable de l'espèce *R. tuberculata* et sa relation avec la teneur de cette plante en métabolites secondaires. Les résultats ont montré que les activités antidiabétique et antioxydant quelles possèdent les espèces du genre *Ruta*, sont attribuées à leur contenu en métabolites bioactifs tels les polyphénols et les flavonoïdes comme la quercetine et la rutine. Activité antioxydant est essentielle pour assurés activité antidiabétique, Néanmoins, cette révision indique que des études supplémentaires sont nécessaires pour démontrer le plein potentiel des espèces de *Ruta*, notamment l'espèce *R. tuberculata*.

Les mots clé : Genre *Ruta*, Activité antidiabétique, Activité Antioxydants, métabolite secondaire, *R. tuberculata*.

Abstract

The objective of the present study is to evaluate the results reported by 15 publications on the antidiabetic activity and the hypoglycemic and antioxidant effects that the different species of the genus *Ruta* seem to have attributed to their content of bioactive metabolites. The aim of this analysis is then to predict the probable hypoglycemic potential of the species *R. tuberculata* and its relationship with the content of secondary metabolites in this plant. The results showed that the anti-diabetic and antioxidant activities of the species of the genus *Ruta* are attributed to their content of bioactive metabolites such as polyphenols and flavonoids such as quercetin and rutin. Antioxidant activity is essential to provide antidiabetic activity; however, this review indicates that further studies are needed to demonstrate the full potential of *Ruta* species, especially *R. tuberculata*.

Keywords: *Ruta* genus, Antidiabetic activity, Antioxidant activity, Secondary metabolite, *R. tuberculata*.