

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de L'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université A. Mira de Bejaia

Faculté des sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Physico-chimique

Mémoire de Master

Filière : Biologie

Option : Biochimie appliquée

Thème

**Etude des effets des flavonoïdes d'*Ajuga iva* sur la glycémie
post-prandiale chez les souris non diabétiques**

Présenté par :

M^r BELAID Lakhdar

M^r BERKANI Nassim

Membre de Jury :

Présidente : D^r KHETTAL B

Promotrice: M^{me} AMROUCHE Née SOBHI W

Examineurs: M^r TACHERFIOUT M

M^r BOUGUEZZA Y

Grade et lieu :

(M.C.A) U.AMB

(M.A.A) U.AMB

(M.A.A) U.AMB

(M.A.A) U.AMB

Année: 2012-2013

Remerciement

Avant tout nous remercions le Dieu qui nous a guidés vers le chemin du savoir et qui nous a donné la force et le courage pour arriver à terme de ce modeste travail.

Nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance à :

- ♥ *Notre promotrice, M^{me} AMROUCHE Née SOBHI. W pour avoir accepté de nous encadrer ainsi que pour ses conseils et ses orientations.*
- ♥ *Les membres du jury : D^r KHETTAL .B de présider le jury, M^r BOUGUEZZA.Y et M^r TACHERFIOU.T.M pour avoir accepté d'examiner notre travail.*
- ♥ *Notre sincère remerciements vont aussi à : M^r BELMOUHOUB.M, M^r BRIBI. N pour leurs aides, conseils et leurs gentillesse.*
- ♥ *Nos vifs remerciements à vous les techniciennes de laboratoire : SAIDA et HABIBA.*
- ♥ *Nos remerciements les plus sincères et les plus chaleureux vont, également, à toutes les personnes qui ont cru en nous et qui nous ont aidés de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.*

Merci.

Dédicaces

Avant tout, je remercie le Dieu tout puissant, qui m'a donné la volonté, le courage et la patience et qui a guidé mes pas vers le droit chemin durant mes années d'études.

Je dédie ce travail

A mes chers parents. Toute ma gratitude pour leurs soutient tout au long de mes études, que dieu les garde pour moi.

A ma très chère grand-mère et mon grand-père

A mon frère et ma sœur : Abdelhak et Nacima.

Un grand merci à ma tante Rekia qui ma beaucoup soutenu.

A mes oncles Abdelhafit, Lamry, Salem et Mani pour le soutien qu'ils m'ont apportés.

A toi mon binôme Lakhdar et ta famille.

Mes spéciales dédicaces à mon fidèle Ami : Dalile.

Mes chaleureux dédicaces à vous mes amis : Amine, Nadir, Ghafour, Narimane, Yasmína, Nacima, Atmane, Azzedine, Chérif, Amokrane, Karim, Massi et Iyes.

A tout les professeurs et les étudiants de la promotion de « Biochimie Appliquée 2013 ».

A ceux qui me sont chers, que j'aime et qui m'aime et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour la réalisation de ce travail.

Nassim. B



Dédicaces

Avant tout, je remercie le Dieu tout puissant, qui m'a donné, la volonté, le courage et la patience et qui a guidé mes pas vers le droit chemin durant mes années d'études.

Je dédie ce travail

A mes chers parents. Toute ma gratitude pour leurs soutient tout au long de mes études, que dieu les garde pour moi.

A ma très chère grand-mère qui n'arrête pas de prier pour moi.

A mon frère et mes sœurs : Hicham, Meriem, Zahia, Houria.

A tous mes cousins et cousines de près ou de loin.

A mes oncles et tantes paternel et maternel.

A toi mon binôme Nassim et ta famille.

Mes chaleureux dédicaces à vous mes amis : Amine, Narimane, Yasmína, Amokrane, Karim, Dalile, Iyes, Toufik.

*A tout les enseignants et les étudiants de la promotion de
« Biochimie Appliquée 2013 ».*

A ceux qui me sont chers que j'aime et qui m'aime.

A toute la famille BELAID.

Lakhdar. B

Liste des figures

N°	Titre de la figure	Page
1	sécrétion d'insuline en réponse d'un stimulus constant de glucose.	10
2	Structure de l' α -glucosidase de <i>S. cerevisiae</i> .	16
3	Les structures des inhibiteurs de l' α -glucosidase : (A) voglibose, (B) miglitol, (C) acarbose.	17
4	Quelques photographies d' <i>Ajuga iva</i> . (A) Les feuilles est les fleurs, (B) la plante entière.	18
5	Les différentes structures des flavonoïdes isolés à partir d' <i>Ajuga iva</i> .	22
6	Feuilles d' <i>Ajuga iva</i> séchées.	26
7	Rendement des trois phases aqueuse, hexanique et éthylique d' <i>Ajuga iva</i> .	33
8 a	Spectre UV-Visible de la fraction aqueuse d' <i>Ajuga iva</i> .	35
8 b	Profil UV-Visible de l'extrait éthylique d' <i>Ajuga iva</i> .	35
8 c	Profil UV-Visible de l'extrait hexanique.	35
9	Profile de la CCM d' <i>Ajuga iva</i> .	38
10	Inhibition de l' α -glucosidase par les flavonoïdes de la phase aqueuse d' <i>Ajuga iva</i> .	41
11	Inhibition de l' α -glucosidase par les flavonoïdes de la phase organique d' <i>Ajuga iva</i> .	42
12 a	Inhibition de l' α -glucosidase intestinale de l'extrait aqueux (200 mg) chez les souris normales.	44
12 b	Inhibition de l' α -glucosidase intestinale de l'extrait aqueux (400 mg) chez les souris normales.	44
12 c	Inhibition de l' α -glucosidase intestinale de l'extrait aqueux (600 mg) chez les souris normales.	45

Liste des tableaux

N°	Titre du tableau	Page
I	Différentes enzymes présentent dans le tube digestif.	14
II	Principales caractéristiques culturales d' <i>Ajuga iva</i> .	19
III	Les noms vernaculaires d' <i>Ajuga iva</i> .	19
IV	Classement d' <i>Ajuga iva</i> .	20
V	Schéma expérimentale de l'étude in vivo.	32
VI	Les proportions en flavonoïdes d' <i>Ajuga iva</i> en mg EQ / g d'extrait.	34
VII	Comportement des extraits dans le méthanol et dans l'AlCl ₃ /méthanol (2%).	36
VIII	Résultats de la CCM pour les deux phases aqueuse et organique d' <i>Ajuga iva</i> avec coloration en AlCl ₃	39
IX	Résultats de la CCM pour les deux phases aqueuse et organique d' <i>Ajuga iva</i> avec sans coloration en AlCl ₃ .	40
X	IC ₅₀ de la phase aqueuse et éthylique d' <i>Ajuga iva</i> pour l'alpha-glucosidase.	42
XI	Calcul de G à différentes concentrations de l'extrait	46

Liste des Annexes

N°	Titre de l'annexe
1	Courbe d'étalonnage des flavonoïdes.
2	Courbe pour calcul de l'IC ₅₀ de l'extrait aqueux d' <i>Ajuga iva</i> dans inhibition alpha-glucosidase.
3	Courbe pour calcul de l'IC ₅₀ de l'extrait éthylique d' <i>Ajuga iva</i> dans inhibition alpha-glucosidase.
I	Principales caractéristiques des spectres UV-Visible des flavonoïdes.

Liste des abréviations

Abs: Absorbance

ADN: Acide Désoxyribonucléique

AlCl₃ : Chlorure d'aluminium

CCM : Chromatographie sur couche mince

°C : Degré Celsius

Ca²⁺ : Ion de calcium

Cu²⁺ : Cuivre

DG : Diabète gestationnel

DID : Diabète insulino-dépendant

DL₅₀ : Dose létale médiane

DNID : Non-insulino-dépendant

EOPS : Exemptés d'organismes pathogènes spécifiques

EQ : Equivalent de la quercétine

g : Gramme

GluT : Glucose Transporter

H₂O₂: Peroxyde d'hydrogène

HGPO : Hyperglycémie postprandiale

HLA : Human leucocyte antigen

IC₅₀ : Concentration inhibitrice à 50 %

IDF : International Diabet Federation

L : litre

LCAT : Lécithine Cholestérol Acyl Transférase

M : Molaire

MeOH : Méthanol

Mg²⁺ : Magnésium

MODY : Maturity onset diabetes of the young

mg : Milligramme

ml : Millilitre

min : Minute

mM : Milli molaire

nm : Nanomètre

O₂⁻ : Anion superoxide

OH: Radical hydroxyle

OHA : Oral hypoglycémiant agent

ONAB : Office National des Aliments du Bétail

OMS : Organisation mondiale de la santé

P-NPG: *p*-Nitrophenyl -D-glucopyranoside

PM : Poids moléculaire

RF : Rapport frontal

S : Seconde

T : Température

TNF : Tumor necrosis factor (facteur de nécrose tumorale)

V : Volume

µg : Microgramme

UV:Ultraviolet

Sommaire

Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des annexes	
Listes des abréviations	
Introduction	1

Synthèse bibliographique

Chapitre I : Généralités sur le diabète

I-Généralités sur le diabète.....	2
I-1-Définition du diabète	2
I-2-Historique	3
I-3-Epidémiologie.....	4
I-3-1-Dans le monde	4
I-3-2- En Algérie et dans les pays du Maghreb	4
I-4-Critères de diagnostic	5
I-4-1-Glycémie à jeun	5
I-4-2-Glycémie postprandiale ou l’HGPO.....	5
I-5-Classification	5
I-5-1-Diabète insulino-dépendant (DID ou type 1).....	6
I-5-2-Diabète non insulino-dépendant (DNID ou type 2).....	6
I-5-3-Diabète gestationnel (DG)	6
I-5-4-Autres types spécifiques	7
I-5-5-Physiopathologie de diabète de type 1	7
I-5-5-1-Facteurs génétiques.....	7
I-5-5-2-Facteurs immunitaires.....	8

I-5-5-3-Facteurs environnementaux	8
I-5-6-Physiopathologie de diabète de type 2	9
I-5-6-1-Facteurs génétiques.....	9
I-5-6-2-Facteurs environnementaux	9
I-5-6-3-Résistance à l'insuline	9
I-5-6-4-Dysfonction des cellules	10
I-6- Complications du diabète	11

Chapitre II : Phytothérapie du diabète

II-Phytothérapie du diabète	12
II-1-Cibles thérapeutiques dans le traitement du diabète	13
II-2-Enzymes digestives comme cible thérapeutique.....	13
II-3-Alpha-glucosidase	16
II-3-1-Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase	17

Chapitre III : Généralités sur *Ajuga iva*

III-Généralités sur <i>Ajuga iva</i>	18
III-1-La plante.....	18
III-2-La description morphologique	18
III-3- Distribution géographique et habitat.....	19
III-4-Noms vernaculaires d' <i>Ajuga iva</i>	19
III-5-Classification d' <i>Ajuga iva</i>	20
III-6-Principes actifs de la plante.....	20
III-6-1-Les flavonoïdes trouvés dans <i>Ajuga iva</i>	21
III-7- Les Propriétés thérapeutiques et usages.....	22
III-8-Toxicité d' <i>Ajuga iva</i>	24

Matériel et méthodes

I-1-Matériel végétal	26
I-2-Préparation de la plante	26
1-3-Extraction et Identification des flavonoïdes	26
I-4-Dosage des flavonoïdes	27
I-4-1-Principe	27
I-4-2-Mode opératoire	27
I-5-Balayage au spectrophotomètre UV-Visible	28
I-5-1-Mode opératoire	28
I-6-Chromatographie sur couche mince	28
I-6-1-Principe de la CCM	28
I-6-2-Mode opératoire	29
I-6-2-1-Phase stationnaire	29
I-6-2-2-Phase mobile	29
I-6-2-3-Dépôt	29
I-6-2-4-Visualisation des taches	30
I-7-Effes des extraits sur l'alpha-glucosidase	30
I-7-1-Préparation des solutions	30
I-7-2-Procédé expérimentale	30
I-8-Etude de l'effet de l'extrait flavonoidique aqueux d' <i>Ajuga iva</i> sur la glycémie post-prandiale	31
I-8-1-Animaux et conditions d'hébergement	31
I-8-2-Procédé expérimentale	32

Résultats et discussions

I-Résultats et discussions	33
I-1-Extraction et identification des flavonoïdes	33
I-2-Dosage des flavonoïdes	33

I-3-L'analyse en UV –Visible par spectrophotométrie	34
I-4-Chromatographie sur couche mince	37
I-5-Effet des extraits sur l'alpha-glucosidase	41
I-5-1-Détermination des IC ₅₀ des flavonoïdes d' <i>Ajuga iva</i>	42
I-6-Etude de l'effet de l'extrait flavonoidique aqueux d' <i>Ajuga iva</i> sur la glycémie post-prandiale	43
Conclusion.....	48

Références bibliographiques

Annexes

Glossaire

Résumé

Introduction

Introduction

Le diabète sucré est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de la sécrétion de l'insuline, de son action ou de ces deux anomalies associées. L'hyperglycémie chronique est associée à terme avec des complications organiques spécifiques touchant particulièrement les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux sanguins (**Peter-Riesch et al., 2002**).

Depuis des milliers d'années, l'humanité a utilisé diverses plantes trouvées dans son environnement, afin de traiter et soigner toutes sortes de maladies, ces plantes représentent un réservoir immense de composés potentiels attribués aux métabolites secondaires qui ont l'avantage d'être d'une grande diversité de structure chimique et ils possèdent un très large éventail d'activités biologiques ; plus de 1000 plantes différentes, ont été décrites comme un traitement traditionnel du diabète (**Oubré et al., 1997**). Il paraît difficile voire impossible de répertorier la totalité des plantes actives et efficaces sur ce genre de pathologie.

Ajuga iva fait parti des plantes les plus utilisées de façon traditionnelle (ses jeunes pousses de feuilles en décoction et en infusion) pour ses effets bénéfiques dans le traitement de différentes maladies telles que le désordre gastro-intestinale, les troubles cardiovasculaires, l'hypertension et le diabète. Son rôle anti-hyperglycémique est dû généralement aux métabolites secondaires qu'elle contient, notamment les flavonoïdes.

De nos jours, plus de 3000 flavonoïdes sont identifiés et se trouvent localiser particulièrement dans les pigments floraux ou dans les feuilles (**Marfak, 2003**).

Dans notre travail, nous nous sommes limités à l'étude de la plante d'*Ajuga iva* qui est très utilisée de façon traditionnelle pour sa richesse en flavonoïdes et ses effets avérés sur le diabète, nous ont donc poussés à démontrer expérimentalement, les types des flavonoïdes présent dans cette dernière et d'en comprendre les mécanismes d'action sur l'Alpha-glucosidase intestinale.

La présente étude, consiste en premier lieu à déterminer la teneur en flavonoïdes de la plante d'*Ajuga iva*, en second lieu, à tester l'effet antidiabétique des extraits *in vitro* et l'inhibition de la glycémie post-prandiale de l'extrait aqueux sur des souris non diabétiques.

Partie théorique

Chapitre I

I-Généralités sur le diabète

L'organisme humain utilise en permanence des substrats énergétiques pour maintenir ses fonctions vitales alors que la fourniture de ces substrats par l'alimentation est périodique. La régulation de la glycémie fait partie intégrante de l'homéostasie. Ce phénomène correspond à la maintenance de l'ensemble des paramètres physicochimiques de l'organisme qui doivent rester constants (tels que la température corporelle, le taux de sel dans le sang).

La glycémie normale, qui se définit par le taux de glucose dans le sang, est de 4 à 6 mmol par litre de sang (ou 0,8 et 1,2g/l) (**Raccah, 2004**).

Le diabète est une pathologie à caractère multifactoriel, la prédisposition génétique est essentielle mais généralement non suffisante à l'éclosion de la maladie. Les facteurs de l'environnement (sédentarité, alimentation déséquilibrée, excès pondérale) dans le diabète de type 2 ou par le biais d'agents toxiques ou viraux dans le DID (diabète insulino-dépendant) sont indispensables au développement de la plupart des différentes formes de diabète (**Raccah, 2004**).

Le terme diabète regroupe tous les états morbides ayant en commun une hyperglycémie chronique. Le régulateur majeur de la concentration du glucose dans le sang est l'insuline, hormone sécrétée par les cellules des îlots de Langerhans (**Malaisse et al., 1982; Oberley, 1988**). L'hyperglycémie est due à une carence en insuline, une anomalie de son action ou un excès de ses facteurs antagonistes (**Chevenne et al., 2001**).

I-1-Définition du diabète

Le diabète sucré est défini par un désordre métabolique d'étiologies diverses, caractérisé par la présence d'une hyperglycémie chronique accompagnée d'une perturbation des métabolismes glucidiques, lipidiques et protéiques, résultant d'un défaut de sécrétion d'insuline, de son activité ou des deux associés. Outre les complications aiguës liées à une absence ou une mauvaise adaptation du traitement (comas acidocétosique, hyperosmolaire, hypoglycémique), l'hyperglycémie chronique s'accompagne de complications apparaissant au long terme et touchant de nombreux organes, particulièrement l'œil, le rein, les systèmes nerveux et cardiovasculaire (**Chevenne et al., 2001**).

Le diabète est une maladie mondialement répandue, dont la prévalence est importante et en augmentation (**Chevenne et al., 2001**).

I-2-Historique

Le diabète a existé depuis l'histoire de l'humanité, des signes de l'existence du diabète remontent en Egypte ancienne (plus de 1500 ans avant J-C). Le terme de diabète a proprement dit est attribué à Demetrios d'Apnée (275 avant J-C). Il provient du grec dia-baïno qui signifie « passer au travers » (**Langlois, 2008**).

Les médecins de cette époque pensaient qu'il existait un lien entre le tube digestif et la vessie qui explique le besoin fréquent de boire et d'uriner. Puis les médecins hindous, dans les millénaires précédents Jésus-Christ avaient décrit cette maladie en notant que les personnes qui urinent beaucoup avaient des urines sucrées et développaient une maladie incurable avec mort certaine.

Avicenne (Ibn Sina) 980-1037 après J.C, est un des premiers qui a donné une classification très proche de cette maladie avec ses deux types. Il a parlé notamment de son association à la gangrène et il lui a donné le nom ; Ad doulab (water wheel) (**Langlois, 2008**).

Au 17^{ème} siècle Dr Thomas Willis a décrit le diabète mellitus en constatant des urines très sucrées à l'opposé du diabète salé (diabète insipide) ou les urines ont un goût salé.

Durant le 18^{ème} siècle les médecins constatèrent que les symptômes régressent lorsque les maladies diminuent la consommation du sucre, à la fin du 18^{ème} siècle, on s'aperçoit que le pancréas est responsable du contrôle du sucre, les chercheurs ont noté que l'ablation du pancréas des chiens entraîne le diabète, il a été découvert ensuite une molécule appelée «insuline» responsable de la régularisation du sucre dans le sang (**Langlois, 2008**).

Les canadiens Frédéric Grant et Harles Herbert Best ont réussi à isoler des extraits pancréatiques pour la production d'insuline en 1921, ce qui leur a valu le prix Nobel. C'est le 11/01/1922 que l'insuline fut injectée à Leonard Thompson un garçon de 14 ans en acidocétose, l'insuline lui sauva la vie et depuis ce jour des milliers de malades sont traités à l'insuline.

Après l'apparition du traitement, on s'aperçoit que des complications à long terme apparaissent au niveau oculaire, rénal et cardio-vasculaire (**Langlois, 2008**).

I-3-Epidémiologie

I-3-1-Dans le monde

Le diabète est une maladie mondialement répandue, dont la prévalence est importante, Cette pandémie mondiale concerne principalement le diabète de type2 qui représente environ 80% de l'ensemble des diabétique et le type 1 environ 15 %, les autres formes étant plus rare ou exceptionnelles (**Chevenne et al., 2001**).

La prévalence de ces types de diabète varie considérablement dans le monde car elle est liée à des facteurs génétiques et environnementaux variables (**Chevenne et al., 2001**).

A l'échelle mondiale, le nombre de patients diabétiques est en augmentation. En 2001 l'IDF (International Diabet Federation) l'a estimé à 177 millions. De son coté, l'organisation mondiale de la santé (OMS) prévoit une population de 366 millions de diabétiques pour 2030 (**Wild et al., 2004**). La prévalence augmenterait de 4,0% de personnes atteintes dans le monde en 1995 à 5,4% en 2025 (**Anonyme 1, 2010**).

Le nombre de décès attribués au diabète se situe aux alentours de quatre millions par an, soit 9% de la mortalité totale. Chaque minute, de par le monde six personnes meurent du diabète. Lui-même ou à la suite ses de complications. L'OMS prévoit que ces décès vont augmenter de plus de 50% au cours des dix prochaines années (**Bernheim, 2008**). En 2007 le chiffre des dépenses mondiales pour le traitement et la prévention du diabète et ces complications est estimé à 232 milliards de dollars américains (**Bernheim et al., 2008**).

I-3-2- En Algérie et dans les pays du Maghreb

En Algérie, le diabète de type2 occupe la quatrième place parmi les maladies non transmissibles. D'après le registre national du diabète de l'année 2005, l'incidence du diabète de type1 chez les enfants et les adolescents est de 9 pour 100 000 et quelques cas de diabète de type 2 commencent à être recensés chez les enfants (**Aissa boudiba et al, 2008**).

Par ailleurs, dans la région de Constantine, l'incidence du diabète de type1 passe de 9,1 en 1997 à 12,3 pour 100 000 habitants en 2002. Dans la même année, chez les touaregs du sud algérien, la prévalence était de 0,7% (**Belhadj et al., 2005**).

Au Maroc, selon une enquête nationale menée en 2000, la prévalence de diabète était de 6,6% dans la population âgée de 20 ans et plus (**Tazi et al., 2003**). Alors qu'en Tunisie, le diabète représente une véritable épidémie. La prévalence déclarée est de 9,9% (10,1 chez la femme et 9,5% chez l'homme) (**Bouguerra et al., 2007**).

I-4-Critères de diagnostic

I-4-1-Glycémie à jeun

La glycémie est dosée presque uniquement par la méthode spécifique au glucose oxydase qui est la plus précise et remplace les autres méthodes.

Normalement les valeurs de la glycémie plasmatique à jeun sont comprises entre 0,80 g/L (3,85 mMol/L) et 1,20 g/L (6,6 mMol/L). Après les repas, les valeurs ne dépassent pas 1,60 g/L (8,8 mMol/L) quels que soient l'horaire du dosage et la nature du repas (**Perlemuter et al., 2000**).

I-4-2-Glycémie postprandiale ou l'HGPO

L'Hyperglycémie Provoquée par Voie Orale (HGPO) consiste en un dosage de la glycémie au temps zéro puis toutes les 30 minutes pendant 2 heures chez un sujet au repos ayant ingéré 75g de glucose (**Perlemuter et al., 2000**). Le test de l'HGPO doit être fait en dehors d'une prise médicamenteuse hyperglycémifiante, d'une affection aiguë ou d'un stress majeur. La détermination d'une l'hyperglycémie à jeun diabétique et une glycémie à la 2ème heure de l'HGPO, supérieure ou égale à 2g/l sont satisfaisantes pour établir un diagnostic sur le plan épidémiologique. En pratique clinique, on a rarement besoin de recourir à l'HGPO pour poser le diagnostic de diabète (**Drouin et al., 1999**).

I-5-Classification

Plusieurs mécanismes physiologiques distincts peuvent aboutir au syndrome biologique commun à tous les types de diabète sucré : hyperglycémie. Ce sont ces entités physiopathologiques qui permettent de définir le type de diabète (**Drouin et al., 1999**).

Dans l'ancienne classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS), (1980), était prise en compte des notions thérapeutiques et l'on parlait de diabète insulino-dépendant

(DID) ou non-insulinodépendant (DNID). Dans la nouvelle classification, le diabète sucré est désormais défini selon son étiologie et la gravité de l'hyperglycémie (**Drouin et al., 1999**).

I-5-1-Diabète insulinodépendant (DID ou type 1)

Appelé également diabète « maigre » car l'un des premiers symptômes en est l'amaigrissement, ou encore « juvénile » parce qu'il touche les jeunes avant l'âge de 40 ans (**Perlemuter et al., 2000**). Apparaît lorsque les cellules B du pancréas sont détruites par le système immunitaire et cessent de produire de l'insuline (**Perlemuter et al., 2000**). Les personnes atteintes de diabète de type 1 ont absolument besoin d'un apport extérieur régulier d'insuline pour remplacer l'absence de la sécrétion par le pancréas. Ce type représente 10 à 15 % des diabètes (**Wen et al., 2007**).

I-5-2-Diabète non insulinodépendant (DNID ou type 2)

Ce type de diabète débute généralement après l'âge de 40 ans et représente 90% de l'ensemble des cas mondiaux (**Raccah, 2004**). Il résulte de l'incapacité de l'organisme à réagir correctement à l'action de l'insuline. L'insuline est soit basse ou soit élevée (insulinorésistance prédominante ou insulinopénie prédominante) (**Calop et al., 2008 ; Raccah, 2004**).

En l'absence de traitement, le diabète se reconnaît par une élévation chronique de la glycémie. Celle-ci s'accompagne parfois par les symptômes suivants : polydipsie, polyurie, asthénie, polyphagie, amaigrissement ou obésité, et des troubles de la conscience aboutissant à un coma mortel (**Raccah, 2004 ; Calop et al., 2008**).

I-5-3-Diabète gestationnel (DG)

Le diabète gestationnel est un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quels que soit le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum (**Rodier, 2001**).

Il s'agit d'un diabète touchant 3% des femmes enceintes, il guérit habituellement après l'accouchement mais constitue cependant un facteur de risque pour un diabète non insulinodépendant (DNID) ultérieur. Les raisons de sa survenue demeurent en grande partie inexplicables (**Buyschaert, 2006**).

I-5-4-Autres types spécifiques

Comprend la catégorie appelée antérieurement « diabète secondaire ». 1 à 2% des diabètes peuvent être conséquence d'une atteinte infectieuse, de la prise de médicament, d'une chirurgie pancréatique, d'une malnutrition, d'une maladie héréditaire (**Capet et al., 1999**). On rencontre :

- Défauts génétiques de la cellule beta :
 - MODY «Maturity onset diabetes of the young » : c'est une forme particulière de diabète de type 2 qui commence à un âge relativement jeune (25 ans) et qui est transmis comme un caractère autosomique dominant ;
 - Diabète mitochondrial par mutations ponctuelles dans l'ADN mitochondrial, associé à la surdité et parfois à d'autres troubles neurologiques. Transmission maternelle exclusive ;
- Maladies du pancréas exocrine : pancréatite, carcinome ;
- Endocrinopathies qui s'accompagnent d'une hypers cretion hormonale et/ou inhibition de l'action ou de la s cretion d'insuline : acromégalie, hyperthyroïdie ;
- Médication ou intoxication : la rodenticide et la pentamidine détruisent la cellule beta, d'autres médicaments peuvent diminuer l'action de l'insuline et/ou rendre manifeste un diabète latent (glucocorticoïdes, thiazines...) ;
- Syndromes génétiques : syndromes de Down et de Turner (**Capet et al., 1999**).

I-5-5-Physiopathologie de diabète de type 1

Le diabète de type 1 est la conséquence d'un processus lent et progressif de destruction des cellules des ilots de Langerhans du pancréas endocrine, initiée par activation d'une réaction auto-immune. Les mécanismes moléculaires initiaux qui conduisent à cette destruction auto-immune ne sont toujours pas entièrement identifiés (**Spinas et Lehmann, 2001**).

I-5-5-1-Facteurs génétiques

Plusieurs gènes sont impliqués dans la prédisposition à développer un diabète de type 1, notamment les gènes codant pour les antigènes HLA DR3 ou DR4 du système HLA de classe II (**Abner, 2002**). Le risque pour une mère DID d'avoir un enfant diabétique est environ 2% alors que le risque est de 4 à 5 % lorsque c'est le père qui est diabétique ID (**Raverot, 2005**).

I-5-5-2-Facteurs immunitaires

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immunitaire due à la destruction des cellules des îlots de Langerhans par des cellules T.

Bien que la destruction des cellules β par médiation des cellules T, l'implication des anticorps ont été d'une grande importance, permettant un diagnostic précis et la prédiction des individus risquant de développer ce type de diabète (**Ongagna et Sapin, 2004**).

I-5-5-3-Facteurs environnementaux

La prédisposition génétique n'est pas seule responsable du diabète de type 1 ; car la concordance pour cette maladie chez les jumeaux monozygotes ne dépasse pas 40%. Ceci souligne le rôle non exclusif de la génétique et la probable responsabilité de l'environnement.

Expérimentalement, le diabète de type 1 peut être induit chez l'animal par une infection virale. Chez l'homme, le rôle des virus est suggéré par des observations de diabète survenu au cours des infections virales (oreillons, rubéole congénitale, etc.) Et par la recrudescence saisonnière des nouveaux cas. L'hypothèse avancée est celle d'un mimétisme entre la structure antigénique de ces virus, contre laquelle se développent les anticorps, et celle des cellules β . Cependant, les cas où l'implication formelle de virus dans l'écllosion d'un diabète de type 1 restent hypothétique (**Nienke et al., 2006**).

La toxicité des nitrosamines a été avancée car il a été observé, en Islande, que les enfants dont les mères ont consommé de la viande fumée au cours de leur grossesse font plus souvent un diabète de type 1 (**Rodier, 2001**).

Dans les pays scandinaves, il a été noté une prévalence plus élevée de diabète type 1 chez les nourrissons nourris au lait de vache que chez ceux qui étaient allaités par leurs mères. La démonstration de la présence, au diagnostics d'anticorps anti-albumine bovine a fait suspecter un rôle toxique de certaines protéines du lait de vache. En fait, une partie de la molécule d'albumine bovine présenterait des analogies de structure avec certaines protéines des cellules β et pourraient ainsi s'avérer immunogène (**Rodier, 2001**).

I-5-6-Physiopathologie de diabète de type 2

Plusieurs facteurs interviennent dans l'éthiopathogénie du diabète de type 2. Il est probable qu'un individu hérite la susceptibilité de développer un diabète de type 2, et qu'un ou plusieurs facteurs environnementaux sont déterminants pour en favoriser l'expression clinique (**DeFronzo, 1997**).

I-5-6-1-Facteurs génétiques

La place des facteurs génétiques est soulignée par les études familiales. La concordance se situe selon les études entre 60 et 100% pour les jumeaux monozygotes. Le risque pour les apparentés au premier degré des sujets diabétiques de type 2 de développer à leur tour un DNID est d'environ 40 %. Toutes les études convergent pour affirmer que le diabète de type 2 est une maladie polygénique ; il existe sans doute un très grand nombre de gènes de prédisposition au diabète de type 2 (**Simonis-Bik et al., 2010**).

I-5-6-2-Facteurs environnementaux

- **L'obésité** : Elle augmente considérablement le risque de survenue d'un diabète de type 2, particulièrement lorsqu'il s'agit d'une obésité androïde (**Raverot, 2005**).
- **Sédentarité** : l'inactivité physique est source d'insulino-résistance. Des études ont montré que l'augmentation modérée de l'activité physique (30 à 45 minutes de marche par jour) dans un groupe à risque prévenait ou retardait l'apparition d'un diabète de type 2 (**Raverot, 2005**).
- **Autres facteurs** : la prévalence augmente avec l'âge, du fait de l'augmentation de la masse grasse et de l'insulinorésistance (**Raverot, 2005**) et selon certains auteurs le tabagisme est considéré comme un facteur déclencheur de cette maladie (**Magis, 2002**).

I-5-6-3-Résistance à l'insuline

La résistance à l'insuline est présente chez toute personne obèse, hypertendue ou diabétique de type 2. Cette résistance semble être un phénomène précoce dans l'évolution du diabète de type 2 (**Kahn, 2003**). Les mécanismes actuellement reconnus à l'origine de la résistance à l'insuline sont, d'une part, la présence d'un défaut de phosphorylation de la

tyrosine kinase du récepteur de l'insuline au niveau du foie (Zhande et al., 1993), au niveau des muscles et des tissus adipeux. D'autre part une altération du métabolisme du glucose par la voie oxydative et non oxydative au niveau de la cellule. Plus récemment le TNF a été impliqué comme médiateur de l'insulino-résistance (Kahn, 2003 ; Hotamisligil et al., 1993).

En effet, L'expression du TNF est très augmentée chez les patients obèses qui présentent une résistance à l'insuline. Expérimentalement, l'administration intraveineuse de TNF induit une résistance à l'insuline chez des individus sains (Scheryer et al., 1998).

Par contre on n'a pas trouvé des mutations au niveau du récepteur à l'insuline, ni du transporteur transmembranaire du glucose (GLUT 4) pour expliquer cette résistance à l'insuline chez les patients diabétiques de type 2 (Kahn, 2003).

I-5-6-4-Dysfonction des cellules

La sécrétion de l'insuline suite à une charge en glucose se fait en deux phases. La première phase, précoce, dure quelques minutes et la seconde phase, plus tardive, persiste pendant toute la durée de la stimulation par le glucose. La première phase évite l'élévation de la glycémie postprandiale ; cette phase est précocement perdue chez le diabétique de type 2 (Abulafia-lapid et al., 1999).

Plus tard ce sont les deux phases qui sont altérées. La pathogénie de ces déficits n'est pas encore élucidée, mais une composante secondaire attribuable à la glucotoxicité semble participer au dysfonctionnement de la sécrétion d'insuline, puisqu'un bon contrôle glycémique peut en améliorer sa première phase (Blicklé et al., 2000).

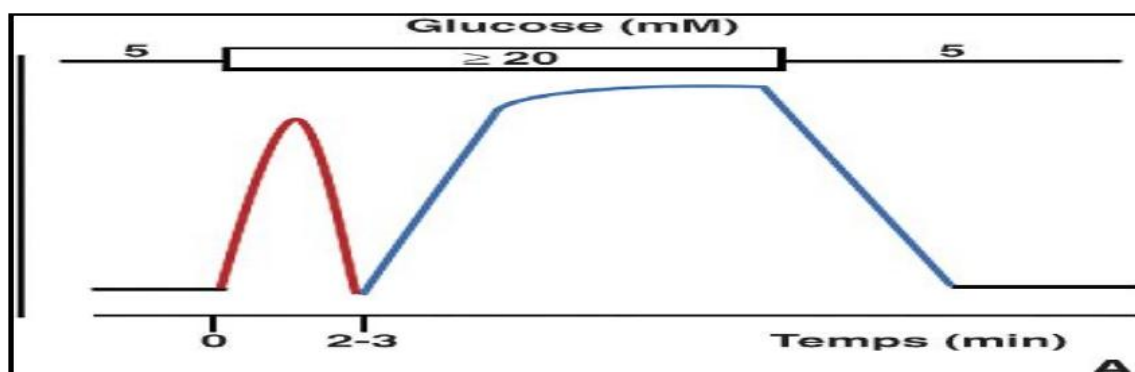


Figure 1 : sécrétion d'insuline en réponse d'un stimulus constant de glucose (Magnan et Ktorza, 2005).

Ce taux semble être plus élevé chez les personnes souffrantes d'intolérance au glucose et de diabète de type 2. Des études ont montré qu'une proinsulinémie augmentée pourrait être un marqueur précoce d'une dysfonction de la cellule β et prédire l'apparition ultérieure d'un diabète (**Blicklé et al., 2000**).

I-6-Complications du diabète

Les complications du diabète sont étroitement reliées à l'hyperglycémie et sont fonction surtout de la durée du diabète. Le diabète de type 1 et celui de type 2 peuvent tous deux provoquer des complications à long terme, qui peuvent inclure des changements microvasculaires entraînant une rétinopathie, une néphropathie et une neuropathie. Après 20 ans de diabète, presque toutes les personnes qui ont le diabète de type 1 et plus de 60 % de celles qui ont le diabète de type 2 présentent une rétinopathie dont la gravité varie (**Anonyme 2, 1999**).

Le diabète aboutit à des complications comme les maladies cardio-vasculaires et rénales. Ces complications peuvent être retardées, diminuées ou empêchées en maintenant une glycémie près de la normale (0.7 - 0.8 g/l) (**Raccah, 2004**).

Les maladies coronariennes sont présentes chez 8 à 20 % des diabétiques au-delà de 45 ans et cette fréquence augmente avec l'âge (**Raccah, 2004**). Le diabète est la cause principale de nouveau cas de cécité chez des adultes diabétiques entre 30 et 75 ans. Les diabétiques au-delà de 65 ans sont deux fois plus souvent hospitalisés pour des problèmes liés au fonctionnement des reins que les personnes non atteintes (**Sharma et al., 1993 ; Buyschaert et al., 1998 ; Raccah, 2004**).

Les diabétiques de type 2, précisément, sans aucun passé coronaire ont un risque d'infarctus myocardique aussi élevé que celui des témoins non diabétiques (**Sharma et al., 1993 ; Buyschaert et al., 1998**).

Les complications de la maladie peuvent réduire l'espérance de vie des personnes diabétiques. L'espérance de vie est liée à l'âge au moment de l'apparition du diabète. Un bon contrôle de la glycémie, de la tension artérielle et de la lipidémie par une alimentation saine, le contrôle du poids, l'activité physique régulière ou par des médicaments peut réduire le risque de complications découlant du diabète et accroître l'espérance de vie. (**Anonyme 2, 1999**).

Chapitre II

II-Phytothérapie du diabète

Pour pallier aux effets secondaires des traitements antidiabétiques, les recherches scientifiques portent sur 1123 plantes utilisées traditionnellement contre le diabète (**Raccah, 2004**).

Parmi toutes les plantes testées *in vitro*, 80% sont potentiellement antidiabétiques (**Oubré et al., 1997**). Dans quelques cas, les plantes médicinales hypoglycémiantes, peuvent stimuler directement la sécrétion de l'insuline, et améliorer son action et sa fixation sur ses récepteurs (**Houcher et al., 2007**). Dans d'autres cas, certaines plantes médicinales hypoglycémiantes induisent la régénération et l'hyperplasie des cellules pancréatiques (**Kanter et al., 2003 ; Sobhi et al., 2011**) l'évaluation de cette source naturelle des composés hypoglycémiantes, constitue une voie de recherche pour le développement de nouveaux antidiabétiques (**Houcher et al., 2007**).

Dans ce qui suit quelques plantes ayant un effet sur la glycémie et le diabète sont présentées:

- ***Momordica Charantia* :**

Des études ont rapporté que le jus de *M. charantia* peut améliorer la tolérance au glucose chez les diabétiques de type 2 (**Welihinda et al., 1986**). De plus, son extrait aqueux diminue la glycémie post prandial avec une réduction du taux de l'hémoglobine glycosylée (**Srivastava et al., 1993**).

- ***Trigonella foenumgreacum* :**

Les extraits bruts de *Trigonella foenumgreacum* ont un effet sur la glycémie post-prandial. L'extrait diminue le taux de glucagon, de la somatostatine, du cholestérol total et des triglycérides. *Trigonella foenumgreacum* augmente le taux de l'insuline et améliore la sensibilité des cellules à l'action de l'insuline (**Al-Achi, 2005**).

- ***Panax ginseng* :**

La plante provoque une augmentation du nombre des transporteurs de glucose et elle contribue à la Stimulation de la synthèse de l'insuline (**Al-Achi, 2005**).

- *Agrimony eupatoria* (*agrimony*) :

Cette plante possède une action sur l'insulinosécrétion, et elle augmente l'utilisation du glucose par le muscle (**Grey et Flatt, 1998**).

- *Coccinia indica* :

C'est une plante très utilisée dans la médecine traditionnelle pour ses vertus thérapeutiques. Elle agit en arrêtant la synthèse du glucose par dépression de l'enzyme glucose-6-phosphatase et fructose-1-6-biphosphatase. Elle est aussi connue par son action en augmentant l'oxydation du glucose par l'activation de l'enzyme glucose-6-déhydrogénase (**Shibib et al., 1993**). Elle possède aussi une action insulinosécrétrice (**Azad Khan et al., 1979**).

II-1-Cibles thérapeutiques dans le traitement du diabète

Plusieurs modes d'action des plantes médicinales ayant un effet sur le diabète ont été rapportés suite à des études pharmacologiques. Les plantes médicinales ou leurs extraits utilisés dans le traitement du diabète peuvent agir par différents mécanismes.

Certaines plantes ont une action sur les enzymes hépatiques en stimulant la glycogénogenèse et/ou l'inhibition de la glycogénolyse (**Rao et al., 1999**).

D'autres ont une action sur le pancréas par stimulation de la sécrétion d'insuline à partir des cellules et/ou induisent également leur régénération ou par action par l'apport d'éléments nécessaires (Cu⁺⁺, Mg⁺⁺, Ca⁺⁺) au fonctionnement des cellules, et également la revitalisation et/ou l'hyperplasie de ces cellules (**Akhtar et al., 1990**).

D'autres encore agissent par inhibition des transporteurs du glucose au niveau de la barrière intestinale limitant ainsi l'absorption intestinale du glucose, ou par stimulation de la captation du glucose par les adipocytes ou les cellules musculaires (**Grey et al., 1998**) ou par diminution de la sécrétion du glucagon en induisant une diminution de l'absorption intestinale du glucose et/ou une réduction de l'utilisation périphérique du glucose (**Sokeng et al., 2007**).

II-2-Enzymes digestives comme cible thérapeutique

Les protéines, les glucides et les lipides ingérés sont dégradés en nutriments dans le tube digestif et absorbés par l'intestin grêle. Les nutriments ainsi absorbés sont ensuite

distribués dans l'organisme via la circulation sanguine ou le système lymphatique (Senol dane et al., 2013).

De la bouche à l'anus, la nourriture subit de multiples transformations chimiques et mécaniques, ces organes jouent des rôles particuliers dans la digestion des aliments grâce à leurs mouvements et sécrétions respectifs. Le tableau suivant résume les différentes enzymes agissant sur les nutriments dans plusieurs endroits de tube digestif (Senol dane et al., 2013).

Tableau I : Différentes enzymes présentent dans le tube digestif (Senol dane et al., 2013).

Source	Enzyme	Substrat	Action	Produit
Glandes salivaires	Alpha-amylase salivaire.	Amidon	Hydrolyse les liaisons 1-4	Dextrines, maltotriose et maltose.
Glandes linguales	Lipase linguale.	Triglycérides	-	Acides gras et 1,2-diacylglycérol
Estomac	Pepsine.	Protéines et polypeptides	Clive les liaisons peptidiques proches des acides aminés aromatiques	Protéoses, polypeptides
	Lipase gastrique.	Triglycérides	Lipolyse	Acides gras et glycérol
Pancréas	Trypsine endopeptidase et Chymotrypsine.	Protéines et polypeptides	Clive les liaisons proches de l'arginine ou lysine	Polypeptides et aminoacides
	Elastase.	Elastines et autres protéines	Clive les liaisons proches des acides aminés aliphatiques	Polypeptides et aminoacides

	Carboxypeptidase A.	Protéines et polypeptides	Clive l'acide aminé C-terminal aromatique ou branché	Polypeptides et aminoacides
	Carboxypeptidase B.	Protéines et polypeptides	Clive l'acide aminé C-terminal possédant des chaînes basiques	Polypeptides et aminoacides
	Colipase.	Gouttelettes lipidique	Facilite l'exposition des sites actifs de la lipase pancréatique	-
	Lipase pancréatique.	Triglycérides	Lipolyse	Monoglycérides et acides gras
	Alpha amylase pancréatique.	Amidon	Hydrolyse les liaisons 1-4	Dextrines, maltotriose et maltose.
	Phospholipase A2.	Phospholipides	-	Acides gras
Muqueuse intestinale	Dipeptidase.	Dipeptides	-	Acides aminés
	Maltase.	Maltose et maltotriose	-	Glucose
	Lactase.	Lactose	-	Galactose et glucose
	Saccharase.	Saccharose	-	Fructose et glucose
	Nucléase et	Acides		Pentoses et

	enzymes reliées.	nucléiques	-	bases purines et pyrimidines
--	------------------	------------	---	------------------------------

II-3-Alpha-glucosidase

L'alpha-glucosidase [EC 3.2.1.20, -D-glucosidase glucohydrolyse] est une enzyme secrétée par les animaux et les levures. Chez les animaux, elle est située à la surface des villosités de l'intestin grêle, elle transforme les polysaccharides en monosaccharides (**Terra et Ferreira, 1994**).

Les alpha-glucosidases est un groupe d'enzymes exo-carbohydrolases. Elles jouent un rôle essentiel dans le métabolisme des glucides. Les membres de cette classe d'enzymes partagent une capacité de libérer le glucose terminale de l'extrémité non réductrice des polymères de glucides, leurs substrats. La comparaison des structures des différentes glycosidases montre une variabilité significative dans l'ordre des acides aminés et dans la spécificités de ces enzymes vis-à-vis des glucides (**Reuser et al., 1994**).

L'alpha-glucosidase est responsable de l'hydrolyse de la liaison osidique liant les monomères d'oses. L'affinité de l'enzyme varie selon le nombre de monosaccharides, la position de la liaison osidique et la configuration des groupements hydroxyles dans le substrat (**Simone et al., 2010**).

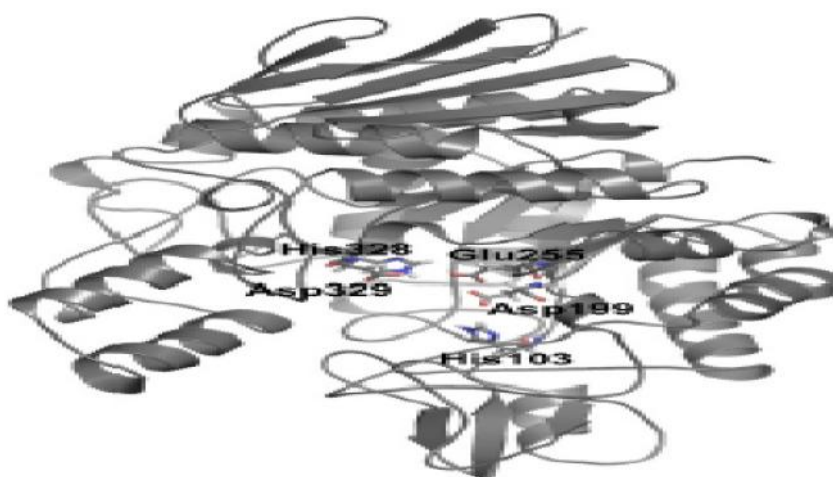


Figure 2: Structure de l' α -glucosidase de *S. cerevisiae* (**Bharatham, 2008**).

II-3-1-Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase

Ce sont des inhibiteurs compétitifs et réversibles des alpha-glucosidases intestinales : ces pseudotétracosaccharides d'origine bactérienne jouent un rôle de faux substrats, retardant ainsi l'hydrolyse des glucides complexes et réduisant l'hyperglycémie postprandiale.

Plusieurs inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ont été mis au point à partir des sources naturelles (**Shim et al., 2003**).

Les agents hypoglycémisants oraux (OHA) inhibent compétitivement et réversiblement les enzymes de l'intestin grêle. Ces enzymes étant responsables de l'hydrolyse des oligosaccharides et les disaccharides en monosaccharides souhaitables pour l'absorption intestinales (**Bharatham et al., 2008**). L'acarbose (Glucor®), le miglitol (Diastable®) et le voglibose sont des dérivés de sucres utilisés en médecine pour traiter l'hyperglycémie postprandiale, le HIV et les maladies liées, les dérivés des chalcones sulfonamides sont des inhibiteurs de l'alpha-glucosidase de nature non sucrés récemment découverts et les dérivés des immunocyclitols inhibiteurs potentiels avec des activités expérimentales dans l'ordre dans micromolaires (**Bharatham et al., 2008**). L'acarbose (prandase®) est un pseudotétracosaccharides qui diffère des oligosaccharides de notre alimentation par l'attachement d'un groupe aminoglucidique sur le groupe alpha-glucopyranose. Cette molécule se lie sur la bordure des microvillosités de l'intestin grêle ce qui provoque un ralentissement de l'absorption des sucres (**Shim et al., 2003**). La fixation de L'acarbose entraine une diminution du pic de production d'insuline secondaire à une concentration de glucose postprandial. Son pic sanguin est atteint au bout d'une heure et sa durée d'action est de 2 heures. L'acarbose est habituellement utilisé en combinaison avec l'insuline chez les diabétiques de type II (**Alice et al., 2004**).

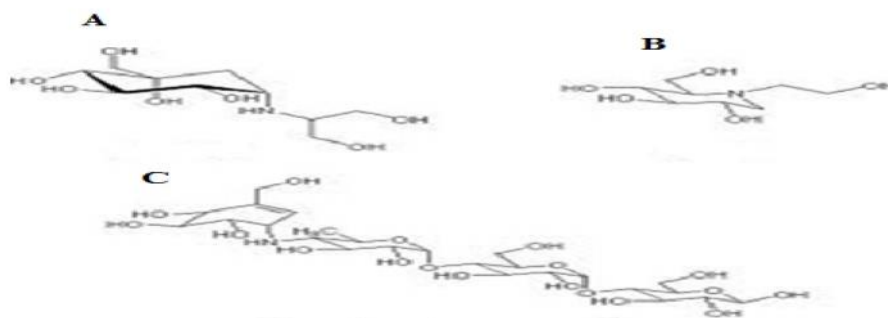


Figure 3 : Les structures des inhibiteurs de l' - glucosidase : (A) voglibose, (B) miglitol, (C) acarbose (**Lysek et al., 2006**).

Chapitre III

III-Généralités sur *Ajuga iva*

III-1-La plante

Le genre *Ajuga* comprend environ 40 à 50 espèces herbacées annuelles et vivaces. Ce sont des plantes à fleurs appartenant à la famille des lamiacées dont la majorité des espèces sont natives de l'Europe, l'Asie et l'Afrique. Deux espèces uniquement sont originaire du Sud-Est d'Australie (**El Hilaly, 2007**). *Ajuga iva* ou l'ivette musquée appartenant à la famille des lamiacées (**Bennaghmouch et al, 2001**). Dans la région méditerranéenne et en Algérie, elle est très employée dans la médecine traditionnelle pour une variété des maladies (**Taleb-Senousi et al., 2009**).

III-2-La description morphologique

Ajuga iva est une plante herbacée, de 5 à 15 cm de hauteur, velue, très feuillée, à tige dressée et ligneuse. La floraison est au printemps (**Sassi, 2005**). La couleur des fleurs est généralement rose, et rarement blanche ou jaune, longues de 18 à 24 mm à lobe terminal large. L'ivette musquée possède une saveur amère et résineuse et une odeur forte qui se rapproche du musc. Les parties utilisées sont les tiges feuillées avec les boutons floraux (**Belouad, 2001**).



(A)



(B)

Figure 4 : Quelques photographies d'*Ajuga iva*. (A) Les feuilles et les fleurs, (B) la plante entière, (**EL Hilaly, 2007**).

III-3- Distribution géographique et habitat

Ajuga iva est une espèce très spontanée ré pondue dans les régions montagneuses. Elle se développe sur les pelouses et les sols rocailleux (Sassi, 2005).

L'ivette musquée pousse à une altitude de 0 à 1600 mètres, dans les régions arides où elle croît dans les champs. Elle est commune dans la région méditerranéenne, très répandue dans les pelouses et les forêts du Tell algérien. La floraison de la plante est d'avril à octobre (Baba Aissa, 2000). Le tableau suivant présente quelques caractéristiques de l'ivette.

Tableau II : principales caractéristiques culturelles d'*Ajuga iva*.

Hauteur de la plante	Diamètre de la fleur	Floraison	Altitude de croissance
5 à 15 cm.	18 à 24mm	Avril à octobre	0 à 1600m

III-4-Noms vernaculaires d'*Ajuga iva*

Selon la langue et la région, plusieurs noms sont attribués a cette plante (Hdichambis et al, 2007 ; Tahraoui et al, 2007) (Tableau).

Tableau III : les noms vernaculaires d'*Ajuga iva* (Hdichambis et al, 2007 ; Tahraoui et al, 2007).

Langue	Nom
Français	Bugle musquée, ivette musquée
Anglais	Musky Bugle
Italien	Iva moscada
Espagnole	Iva, iva menor, iva moscada
Maltais	Xantkura
Arabe	Mesk elqobour
Berbère	Chendqoura, chkentura

III-5-Classification d'*Ajuga iva*

Le tableau suivant résume le classement d'*Ajuga iva* :

Tableau IV : Classement d'*Ajuga iva* (Ghedira et al., 1991 ; Halimi, 2004).

Règne	Nom
Embranchement	Spermaphytes
S/Embranchement	Angiospermes
Classe	Dicotylédones
Ordre	Lamiales/tubiflorae
Famille	Lamiacée
Genre	<i>Ajuga</i>
Espèce	<i>Ajuga iva</i> (L) Schreb
Nom français	Bugle, Ivette
Nom vernaculaire	Chendgora

III-6-Principes actifs de la plante

Les principes actifs font généralement partie de métabolites secondaires. Ces derniers sont des substances dont les fonctions ne sont pas indispensables à la plante. La plupart d'entre eux interviennent dans la défense contre les prédateurs et les agents pathogènes (Judd et al., 2001). Certains assurent une protection contre les radiations solaires et d'autres encore facilitent la dispersion du pollen (Raven et al., 2000).

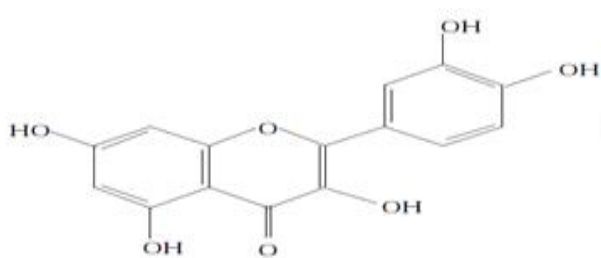
Les espèces du genre *Ajuga* ont été largement étudiées en raison de leur large domaine d'usage médicinal. Il ressort de ces études que les principaux métabolites secondaires du genre *Ajuga* sont constitués des flavonoïdes et des tannins qui se trouvent dans cette plante en grande quantité (El Hilaly et al., 2004 ; Chenni et al., 2007). Elle contient aussi les anthocyanes, les acides phénoliques et d'autres substances en particulier caféine (acide caféique, acide chlorogénique) et l'ajugarine (Belouad, 2001 ; Halimi, 2004).

Les études ont montrés que l'ivette contient les trois majeurs ecdystéroïdes (makisterone A, 20-hydroxyecdysone et cyasterone), en plus du 24,28-dehydromakisterone A et les deux phyto-ecdystéroïdes (22-oxocyasterone et 24,25-dehydroprecyasterone). Elle contient aussi le 2-deoxy-20-hydroxyecdysone, le polypodine B et le 14, 15-dihydroajugapitine (Wessner et al., 1992 ; Bondi et al., 2000). Les diterpénoides (clérodane), les iridoïdes et acides saponosides sont aussi des composés chimiques qui ont été isolés à partir d'*Ajuga iva*. Elle est très riche en fer, comme elle est riche en lipides, protéines et en eau (Ben Jannet et al., 2000 ; Chenni et al., 2007).

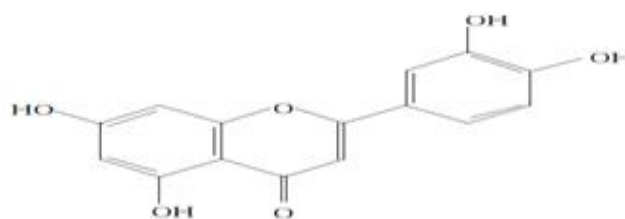
III-6-1-Les flavonoïdes trouvés dans *Ajuga iva*

À partir de l'extrait étheré des parties aériennes de l'ivette *Ajuga iva* (L.) Schreb (Labiée), sept aglycones flavoniques ont été isolés et identifiés: quercétine, lutéoline, chrysoériol, 5,5'-dihydroxy 4',7-diméthoxy flavone, 5,7-dihydroxy 4',5'-diméthoxy flavone, apigénine et naringénine (Bennaghmouch et al., 2007).

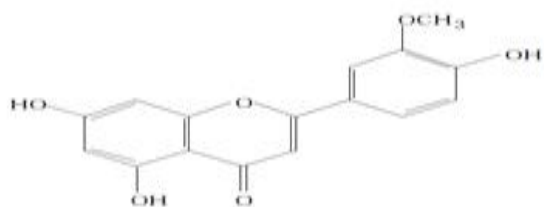
Les différentes structures des flavonoïdes isolés à partir d'*Ajuga iva* (Ghedira et al., 1991 ; Bennaghmouch et al., 2002).



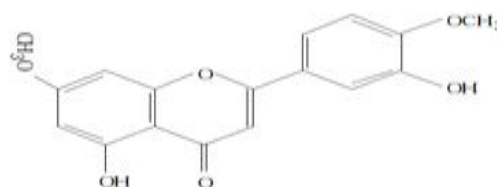
Quercétine (flavonol)



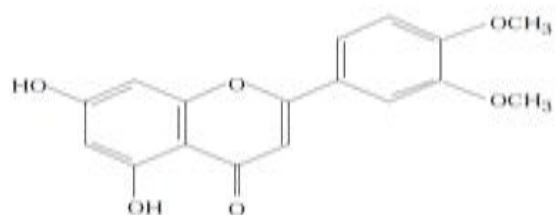
Lutéoline (flavone)



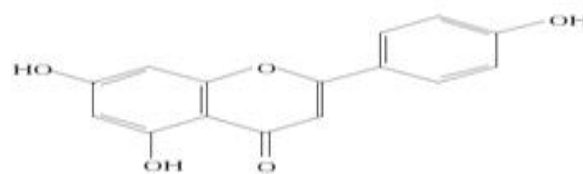
Chrysoériol (flavone)



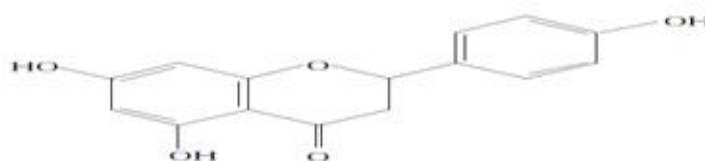
5, 5'-dihydroxy4, 7-diméthoxy
flavone (flavone)



**5, 7-dihydroxy-4,5-diméthoxy
flavone (flavone)**



Apigénine (flavone)



Naringénine (flavonone)

Figure 5 : Les différentes structures des flavonoïdes isolés à partir d'*Ajuga iva* (Ghedira et al., 1991 ; Bennaghmouch et al., 2002).

III-7- Les Propriétés thérapeutiques et usages

Ajuga iva ou Ivette musquée est une plante très utilisée en médecine traditionnelle pour traiter le diabète, l'hypertension, les gastralgies, la stérilité féminine, les hémorroïdes, et pour calmer les douleurs (Bellakhdar, 1978).

Ajuga iva est une plante connue dans les pays du Maghreb pour leur usage en phytothérapie, plusieurs maladies infectieuses ou autres, peuvent être soignées grâce à leur utilisation. Parmi ces pathologies, on note les infections et les désordres intestinaux, les maladies cardiovasculaires, les troubles hépatiques (Ait Youssef, 2006).

- **Activité hypoglycémique**

L'extrait aqueux lyophilisé des feuilles d'*Ajuga iva* est examiné pour son effet hypoglycémique sur des rats normaux et des rats diabétiques Streptozotocine-induits. L'activité hypoglycémique est expérimentalement démontrée. Des études toxicologiques ont

révélé que l'extrait est sans effet toxique à des doses hypoglycémiantes (**El Hilaly et Lyoussi, 2002**).

- **Activité hypotensive**

L'effet de l'extrait des feuilles d'*Ajuga iva* sur la pression artérielle est examiné in vivo. Les études ont montré que l'extrait a différentes propriétés vasodilatatrice (**Tahraoui et al., 2007**).

- **Activité antioxydant**

Une étude réalisée sur l'effet antioxydant d'extrait aqueux d'*Ajuga iva* sur des rats rendus diabétiques par la streptozotocine. Cette étude montre que l'extrait d'*Ajuga iva* améliore le statut antioxydant en réduisant la peroxydation des lipides et l'amélioration de l'activité des enzymes anti-oxydantes dans le plasma, les érythrocytes et les tissus des rats diabétiques (**Taleb-Senouci et al., 2009**).

- **Activité Hypotriglycéridémique**

Dans l'étude menée par **El Hilaly et ses collaborateurs (2007)**, on a démontré que l'injection intraveineuse continue de l'extrait aqueux lyophilisé d'*Ajuga iva* diminue rapidement les triglycérides sanguins.

- **Activité Anti-hypercholestérolémie**

Des études sur l'extrait aqueux d'*Ajuga iva* ont montré qu'elle agit efficacement sur l'efflux du cholestérol des tissus périphériques vers le foie en augmentant l'activité de la LCAT et atténuent l'hypercholestérolémie (**Bouderbala et al., 2008**).

- **Activité anti-hypolipidémiant**

L'extrait aqueux d'*Ajuga iva* possède un effet hypolipidémiant, il exerce une action contre la peroxydation lipidique des tissus chez les rats diabétiques (**Hamden et al., 2008**).

- **Pouvoir sédatif**

L'extrait flavonoïdiques d'*Ajuga iva* provoque un temps d'endormissement plus long que celui observé lors du traitement de souris et des rats traités par le tranxène (**Bennaghamouche et al., 2001**).

➤ **Autres effets thérapeutiques**

Ajuga iva possède également une activité anti-inflammatoire, antifongique, antimicrobienne, antifièvre et anthelminthique et contre les troubles intestinaux (**Chenni et al., 2007**).

Elle est utilisée pour traiter la stérilité féminine, les hémorroïdes, pour calmer les douleurs (**Bennaghmouch et al., 2001**), pour guérir les maladies des affections oculaires, pour rétablir le rythme cardiaque. Elle est utilisée aussi contre les rhumatismes (**Sassi, 2005**).

➤ **Bioactivité contre les insectes**

Les diterpénoides et les ajugarines isolés à partir d'*Ajuga iva* récoltée en Algérie ont montré une activité insecticide contre de nombreux insectes tel que : *Spodoptera frugiperda smith* et *leptinotarsa decemlineata* (**Sosa et Tonn, 2008**).

III-8-Toxicité d'*Ajuga iva*

Les études réalisées n'ont révélé aucune toxicité d'*Ajuga iva*. Aucune létalité n'a été observée chez les souris traitées.

La consommation de l'ivette par des personnes normales n'aboutit pas à la réduction de leurs glycémies, alors qu'elle a un effet hypoglycémiant chez les personnes diabétiques (**EL Hilaly et al., 2004**).

Les doses orales uniques (2-4g/kg) d'un extrait aqueux lyophilisé d'*Ajuga iva* chez les souris ou l'administration quotidienne orale de 10 mg/kg de l'extrait d'*Ajuga iva* chez des rats pendant deux semaines n'a pas entraîné des effets indésirables.

L'extrait d'*Ajuga iva* a été évalué pour ses effets comportementaux et pharmacotoxicologiques après l'administration aiguë et chronique par voie orale et intrapéritonéale chez les rats et les souris. Aucune toxicité n'a été observée chez les souris après une dose unique supérieure à 14 g/kg de l'extrait d'*Ajuga iva*. Cependant, les injections intrapéritonéales simples de l'extrait d'*Ajuga iva* (1500-5500 mg/kg) ont produit des effets nuisibles sur le comportement général et le taux de mortalité ; la DL₅₀ de la dose intrapéritonéale aiguë était 3,6 g/kg. Dans des études toxicologiques chroniques chez les rats, l'extrait d'*Ajuga iva* (administré par voie orale à des doses quotidiennes de 100,300 et 600 mg/kg pendant 3 mois), n'a causé aucun changement des paramètres hématologiques et

biochimiques, à l'exception d'une augmentation passagère du taux des plaquettes et une diminution à court terme des taux du glucose sanguin. A la fin de l'étude, (après 3mois), l'examen histo-pathologique du cerveau, du foie et des reins a montré une architecture normale suggérant l'absence de troubles morphologiques (**EL Hilaly et al., 2004**).

Les DL₅₀ montrent que les flavonoïdes d'*Ajuga iva* ne sont pas toxiques à des doses élevées (3600 mg/kg pour les souris et 4800 mg/kg pour les rats) (**Bennaghmouch et al., 2001**).

Partie Pratique

*Matériel et
méthodes*

I-Matériel et méthodes

I-1-Matériel végétal

Notre étude est portée sur la plante d'*Ajuga iva*, récoltée dans la région (Feraoune) en février 2012. Seules les parties aériennes d'*Ajuga iva* ont été utilisées lors de la présente étude.

I-2-Préparation de la plante

La plante d'*Ajuga iva* a été cueillis, puis lavée afin d'éliminer toutes traces de poussières et d'impuretés. Elle est séchée à l'étuve à 40 °C pendant 10 jours.



Figure 6 : feuilles d'*Ajuga iva* séchées.

Une fois complètement séchée, la plante d'*Ajuga iva* a été broyée à l'aide d'un broyeur électrique, puis tamisée pour devenir une poudre fine et homogène. La poudre obtenue a été conservée dans un récipient en verre et stockée à l'abri de la lumière et de l'humidité.

1-3-Extraction et identification des flavonoïdes

La méthode de **Markham(1982)** était suivie pour l'extraction des flavonoïdes avec quelques modifications, en utilisant des systèmes de solvants biphasiques. 40 gr de la poudre d'*Ajuga iva* ont été mélangées à 400 ml du éthanol/eau distillée (85/15%) : le mélange a été soumis à une agitation magnétique pendant une nuit à 4°C, puis on l'a laissé décanter pendant quelques heures. Le surnageant a été par la suite récupéré par filtration. Ce filtrat, nommé filtrat 1, a été conservé à 4°C. Le culot a été mélangé à 400 ml de éthanol/eau distillée (85/15%) et remis à une deuxième agitation magnétique pendant une nuit, puis laissé au repos pendant quelques heures. Une deuxième filtration a été réalisée et le surnageant obtenu a été

mélangé au premier. Le mélange a été filtré une dernière fois sur papier filtre et débarrassé des cires, des lipides et de la chlorophylle par deux lavages successifs avec de l'hexane. Les deux phases (aqueuse et hénanique) ont été séparées après décantation. La phase hénanique a été séchée à l'air libre pendant une journée. La phase aqueuse a été reprise avec de l'eau chaude et épuisée avec de l'éther diéthylique pour obtenir les deux phases (aqueuse et éthylique). Le taux d'extraction a été calculé par la formule suivante :

$$\text{Rendement (\%)} = M_1 / M_0 \times 100$$

M_1 : Masse en gramme de l'extrait sec résultant.

M_0 : Masse en gramme du matériel végétale à traiter.

I-4-Dosage des flavonoïdes

Les flavonoïdes des extraits d'*Ajuga iva* ont été quantifiés par la méthode du trichlorure d'aluminium (**Bahorun et al., 1996**).

I-4-1-Principe

La quantification des flavonoïdes a été effectuée par une méthode adaptée par **Zhishen et al, (1999)** avec le trichlorure d'aluminium ($AlCl_3$). Le trichlorure d'Aluminium forme un complexe jaune avec les flavonoïdes. Les complexes absorbent dans le visible à 410 nm.

I-4-2-Mode opératoire

1 ml d'une solution mère à 1 mg/ml d'extrait a été préparé. Cette solution à été ajoutée à 1 ml d' $AlCl_3$ à 2 %. La solution obtenue est mélangée à l'aide d'un vortex et mise en incubation durant 30 minutes à l'obscurité et à température ambiante. Les différentes absorbances sont mesurées à 410 nm.

La courbe d'étalonnage a été réalisée dans les mêmes conditions que l'extrait avec la quercétine, préparée à 1mg/ ml et diluée pour avoir les différentes concentrations suivantes : 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30 $\mu\text{g/ ml}$.

Le blanc est préparé de la même façon sauf que le volume de l'extrait est remplacé par le méthanol.

La concentration des flavonoïdes dans l'extrait a été calculée à partir de la courbe d'étalonnage et exprimée en milligramme équivalent de quercétine par gramme du poids d'extrait (mg EQ / g d'extrait).

I-5-Balayage au spectrophotomètre UV-Visible

Les phases hexanique, éthylique et aqueuse ont fait l'objet d'un balayage en UV-visible (200-800 nm) par spectrophotométrie. Cette approche nous permet d'avoir une idée sur les propriétés et la qualité des molécules qui constituent nos extraits.

I-5-1-Mode opératoire

Des solutions à 1mg/ml des extraits ont été solubilisées dans le méthanol et dans (AlCl₃/MeOH) selon la méthode de **Markham (1982)**. Les solutions homogènes et limpides sont mises en incubation durant 30 minutes à l'obscurité. L'analyse UV-visible a été opérée sur l'intervalle de (200-800 nm). Un spectre de différence a été établi afin d'avoir l'effet de la complexation des flavonoïdes présents dans les extraits avec le AlCl₃.

I-6-Chromatographie sur couche mince

La chromatographie sur couche mince est une méthode facile à mettre en œuvre. Elle donne l'avantage de nécessiter peu de matériel et de fournir des résultats facilement interprétables et toujours très reproductibles (**Bataille, 2000**). A l'origine, la CCM a été utilisée pour la séparation des substances colorées. Aujourd'hui, elle est considérée comme une méthode puissante pour les analyses qualitatives et quantitatives. Aussi, elle permet de suivre l'évolution d'une réaction et de tester la pureté d'un solvant (**Delmeyda, 2001**).

I-6-1-Principe de la CCM

La séparation des constituants du dépôt se fait à l'aide de deux phases : une phase mobile qui est un solvant ou un mélange de solvants et une phase stationnaire qui est un adsorbant maintenu sur une plaque de verre.

Le dépôt se fait alors sur une extrémité de la phase stationnaire. Les constituants de l'échantillon sont alors élués par la phase mobile qui monte par capillarité vers le haut de la plaque (**Delmeyda, 2001**).

I-6-2-Mode opératoire

I-6-2-1-Phase stationnaire

Pour la CCM des flavonoïdes, on a utilisé un gel de silice (silica woelm F - DC). Le gel est préparé en mélangeant 60g de poudre de silice dans 150ml de l'eau distillée. Le gel est étalé sur des plaques en verre avec une épaisseur de 0,5 cm. Les plaques sont par la suite séchées à l'aire libre puis activées à l'étuve (100°C pendant 30 min).

I-6-2-2-Phase mobile

On a essayé plusieurs phases mobile afin d'obtenir une bonne séparation et celles qui ont été retenues sont les suivantes :

Toluène / Butanone / Méthanol : 4 / 3 / 2 ; v/v (**Bennaghmouch et al., 2002**).

Toluène / Acétone / Acide formique : 6 / 1 / 1 ; v/v (**Lahouel, 2005**).

Toluène / Ethanol / Méthanol : 4 / 3 / 3 ; v/v (**Akroum, 2006**).

Acétate d'éthyle / Méthanol / H₂O : 100 / 13,5 / 10 ; v/v (**Akroum, 2006**).

I-6-2-3-Dépôt

Des volumes de 1 µl des échantillons à concentration variables ont été déposés sur le bord de la plaque. Une fois le dépôt est sec, les plaques ont été introduites dans la cuve préalablement saturée par les vapeurs de la phase mobile.

Après que la migration du front de solvants soit achevée, les plaques récupérées sont parfaitement séchées dans une étuve (40°C) pendant quelques minutes.

Les rapports frontaux ont été calculés selon la relation suivante :

$$RF = \frac{\text{Distance parcourue par la substance}}{\text{Distance parcourue par le front du solvant}}$$

I-6-2-4-Visualisation des tâches

La visualisation des plaques a été réalisée selon plusieurs manières :

- A l'œil nu.
- Avec un réactif spécifique des flavonoïdes : 2% d'AlCl₃ (2g d'AlCl₃+100 ml l'éthanol).
- Avec les lampes UV (253,7 et 365 nm).

I-7-Effet des extraits sur l'alpha-glucosidase

I-7-1-Préparation des solutions

La préparation de l'alpha-glucosidase et de son substrat le *p*-NPG (*p*-nitrophényl-alpha-D-glucopyranoside, sigma) ont été réalisés selon la méthode de **Kim et ses collaborateurs (2005)** avec quelques modifications.

La solution enzymatique (alpha-D-glucopyranosidase maltase from yeast, sigma) à été préparée en solubilisant l'enzyme dans du tampon phosphate (0,1 M, pH= 6,9) à une concentration de 65µg/ml. Le substrat, *p*-NPG a été solubilisé dans le tampon phosphate (0,1M, pH= 6,9) à une concentration de 1,9 mg/ml.

La phase aqueuse a été solubilisée dans du tampon phosphate. Avec une concentration de 2mg/ml. Des dilutions de 50 :50 ont été réalisées afin d'obtenir une série de dilution : (2mg/ml, 1mg/ml, 500µl/ml, 250µg/ml, 125µg/ml, 62,5µg/ml). L'extrait éthylique a été solubilisé dans du DMSO à 20% (200µl DMSO/ 800µl tampon phosphate). Une série de dilutions 50 :50 ont été préparé de la même façon.

I-7-2-Procédé expérimentale

Dans un tube à essai, des concentrations différentes des extraits aqueux et éthylique ont été préparés. Un volume de 250µl de chaque tube à été prélevé et ajouté à 1ml d'enzyme dans un autre tube à essai. Le mélange d'enzyme et d'extrait a été ensuite homogénéisé et incubé à 37°C pendant 10 minutes. Après incubation, un volume de 250µl de substrat a été ajouté au mélange précédent, et une lecture de l'absorbance à 405 nm par spectrophotomètre a été effectuée immédiatement après l'addition du substrat.

L'activité enzymatique a été obtenue en utilisant un test enzymatique sans extrait. La lecture effectuée par spectrophotomètre consiste à suivre la cinétique de la réaction enzymatique. Le pourcentage d'inhibition est calculé selon la formule suivant :

$$\% \text{ d'inhibition} = \left(\frac{\text{DO control} - \text{DO échantillon}}{\text{DO control}} \right) \times 100$$

I-8-Etude de l'effet de l'extrait flavonoïdique aqueux d'*Ajuga iva* sur la glycémie post-prandiale

I-8-1-Animaux et conditions d'hébergement

Cette étude a été réalisée au laboratoire pédagogique d'enzymologie de l'Université de Béjaïa sur des souris *Albinos* mâles fournies par l'Université de Constantine et pesant en moyenne 30 g. Les souris sont âgées de 4 semaines. Tous les animaux sont de statut sanitaire EOPS (Exempts d'organismes pathogènes spécifiques).

Dès leur réception, les souris ont été placées aléatoirement en 3 groupes de 4 souris dans des cages standards munies d'une étiquette où est mentionné le nom du lot, pour une période d'acclimatation (2 semaines) avant d'être utilisés dans les différentes expériences.

Pendant cette période les animaux ont un accès libre à la nourriture (croquettes provenant de l'ONAB de Béjaïa (Office National des Aliments du Bétail). La salle est maintenue à température constante de 22 ± 2 °C. Les autres conditions comme l'éclairage et la ventilation n'ont pas été prises en considération. La litière utilisée est la sciure du bois. Elle est renouvelée chaque jour ou chaque deux jour pour tous les groupes de souris.

Les animaux utilisés dans cette étude sont répartis en 3 lots expérimentaux de 4 animaux chacun.

- I- Animaux traités avec l'extrait d'*Ajuga iva* + Saccharose.
- II- Animaux traités avec le saccharose uniquement.
- III- Animaux traités avec le saccharose + Acarbose.

1-8-2-Procédé expérimentale

Les prélèvements et les dosages de la glycémie ont été effectués aux intervalles de temps suivants :

G0 = Glycémie à jeun.

G30 = Glycémie à 30min.

G60 = Glycémie à 60min.

G120 = Glycémie à 120min.

La prise de sang se fait par incision au niveau de la veine de la queue sur les souris non anesthésiées. Les différents prélèvements sont effectués en utilisant une seringue stérile. La glycémie est mesurée à jeun à l'aide d'un glucomètre (Accu check®) en utilisant des bandelettes de la marque Accu check®.

La veille de l'étude in vivo, tous les animaux ont été mis à jeun (G0). En leur laissant un accès libre pour l'eau. La durée de la mise à jeun est d'environ 18h. Au début du test, la glycémie est mesurée à jeun. Les extraits ont été administrés par gavage intra-gastrique on utilisant une sonde gastrique. 5 min après, la solution de saccharose a été introduite. La glycémie est mesurée après 30, 60 et 120min. Le groupe 2 (témoin) est traité uniquement avec de l'eau distillée à la place de l'extrait. Le dernier groupe (le groupe 3) est traité avec de l'acarbose. Le schéma expérimental est présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau V : Schéma expérimentale de l'étude in vivo.

Lot1 : Extrait aqueux (10mg/ml ED).			Lot2 : Saccharose.	Lot3 : Acarbose.
600µl d'extrait (200mg/kg) après 5min gavage de 600µl du saccharose (2g/kg).	600µl d'extrait (400mg/kg) après 5min gavage de 600µl du saccharose (2g/kg).	600µl d'extrait (600mg/kg) après 5min gavage de 600µl du saccharose (2g/kg).	600µl d'ED après 5min gavage de 600µl du saccharose (2g/kg).	600µl d'acarbose (25mg/kg) après 5min gavage de 600µl du saccharose (2g/kg).

*Résultats et
discussions*

I-Résultats et discussions

I-1-Extraction et identification des flavonoïdes

L'extraction des flavonoïdes d'*Ajuga iva* a été effectuée par les solvants organiques à partir d'une poudre végétale. Cette extraction a permis d'obtenir trois extraits (**Markham, 1982**). Les différents extraits montrent que l'extrait aqueux donne le rendement d'extraction le plus élevé (9,8%) par rapport aux extraits éthyliques et hexaniques (1,63% et 2,15%) respectivement. Les rendements d'extraction sont présentés sur la figure suivante :

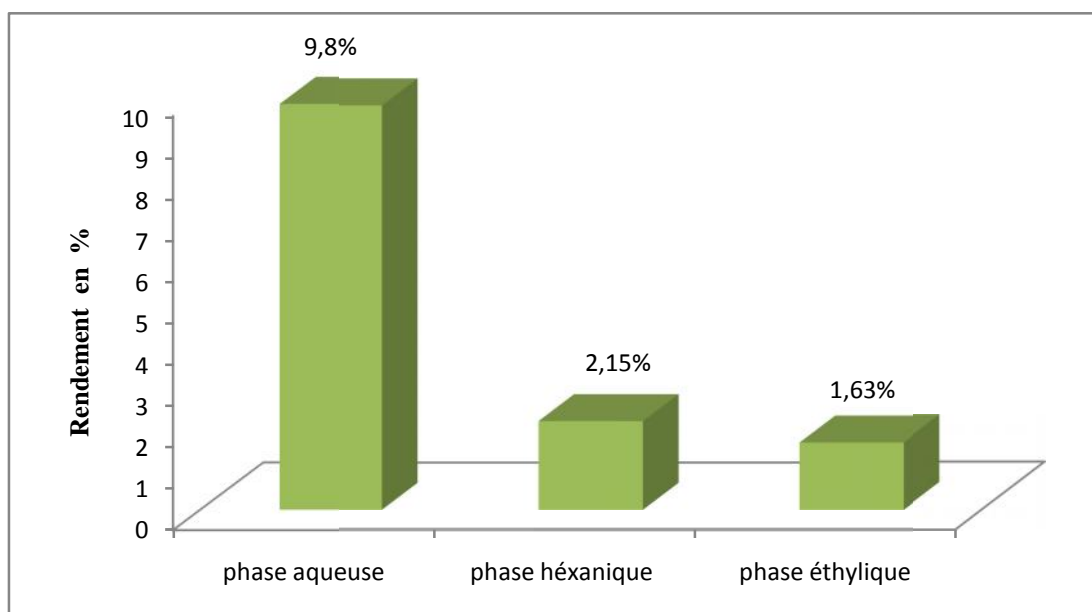


Figure 7 : Rendement des trois phases aqueuse, hexanique et éthylique d'*Ajuga iva*.

La différence dans le rendement d'extraction indique une teneur variable en composé polaire et apolaire dans la plante d'*Ajuga iva*. **Bougandoura (2011)** a démontré que le taux des extraits des phases organiques et aqueuse d'*Ajuga iva* est de 6,43% et 25% respectivement. Les rendements que nous avons obtenus sont nettement moins importants que ceux retrouvés par **Bougandoura (2011)**. Ceci peut être dû aux différentes conditions d'extraction.

I-2-Dosage des flavonoïdes

La teneur en flavonoïdes des extraits d'*Ajuga iva* a été déterminée suivant la méthode colorimétrique de **Bohorun et ses collaborateurs (1996)**.

Les concentrations ont été calculées à partir de la courbe d'étalonnage en utilisant la quercétine comme standard et exprimées en mg EQ / g d'extrait (**Annexe**). Le tableau suivant résume la teneur en flavonoïdes des différentes phases d'*Ajuga iva* en mg EQ / g E.

Tableau VI : Les proportions en flavonoïdes d'*Ajuga iva* en mg EQ / g d'extrait.

	Phase aqueuse	Phase éthylique	Phase hexanique
Les teneurs en flavonoïdes d' <i>Ajuga iva</i> (mg EQ / g E).	14,50±0,39	139,96±0,42	49,65±0,33

Une grande différence des teneurs en flavonoïdes est observée entre les trois extraits. Les flavonoïdes de la phase aqueuse sont essentiellement des flavonoïdes polaires et les flavonoïdes des autres phases éthylique et hexanique sont apolaires (hydrophobes) (**Markham, 1982**).

L'étude menée par **Bougandoura (2011)** sur *Ajuga iva*, montre que la teneur en flavonoïdes polaires est de l'ordre de 1,050 mg/g, ce taux est largement inférieur à celui qu'on a obtenu.

Il en sort que la plante *Ajuga iva* est relativement riche en flavonoïdes. Les flavonoïdes polaires présents dans la phase aqueuse sont généralement glycosylés (**Bennaghmouch et al., 2002**). Alors que les flavonoïdes présents dans les phases organiques (éthylique et hexanique) sont aglycone donc hydrophobe (**Bennaghmouch et al., 2002**). Il est important de signaler que les flavonoïdes présents dans la phase hexanique peuvent être des anthocyanines (pigments). La richesse trouvée de nos extraits en flavonoïdes pourrait être due à la méthode d'extraction utilisée, visant un enrichissement en flavonoïdes de ces extraits.

I-3-L'analyse en UV –Visible par spectrophotométrie

L'analyse UV-visible a été effectuée pour les trois extraits d'*Ajuga iva*, en présence et en absence d'AlCl₃. Ce réactif est connu pour ses interactions spécifiques avec les groupements –OH libres des flavonoïdes, notamment les 5-OH et 3-OH des flavones et flavonols respectivement (**Markham, 1982**). Les résultats sont présentés sur les figures 8 a, 8 b et 8 c.

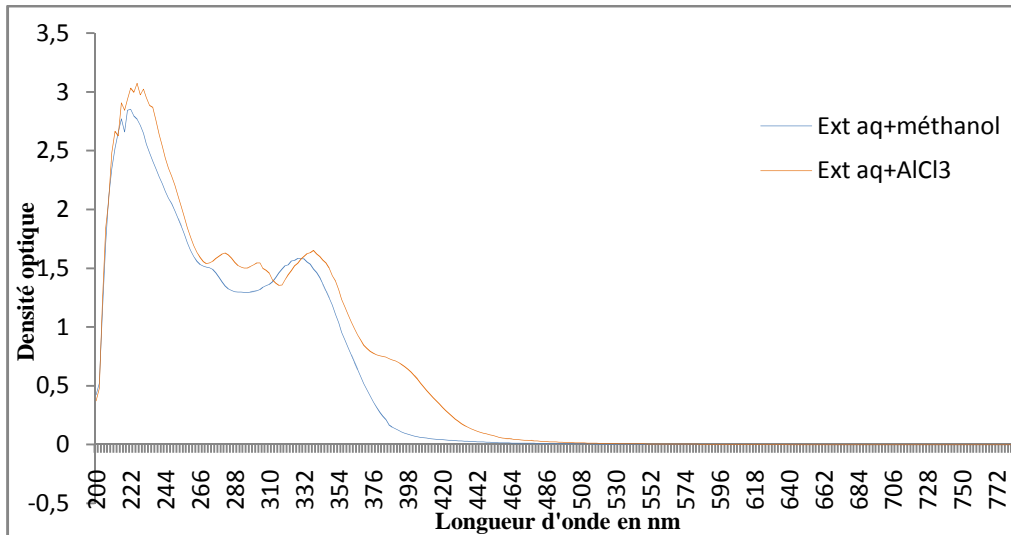


Figure 8 a : Spectre UV-Visible de la fraction aqueuse d' *Ajuga iva*.

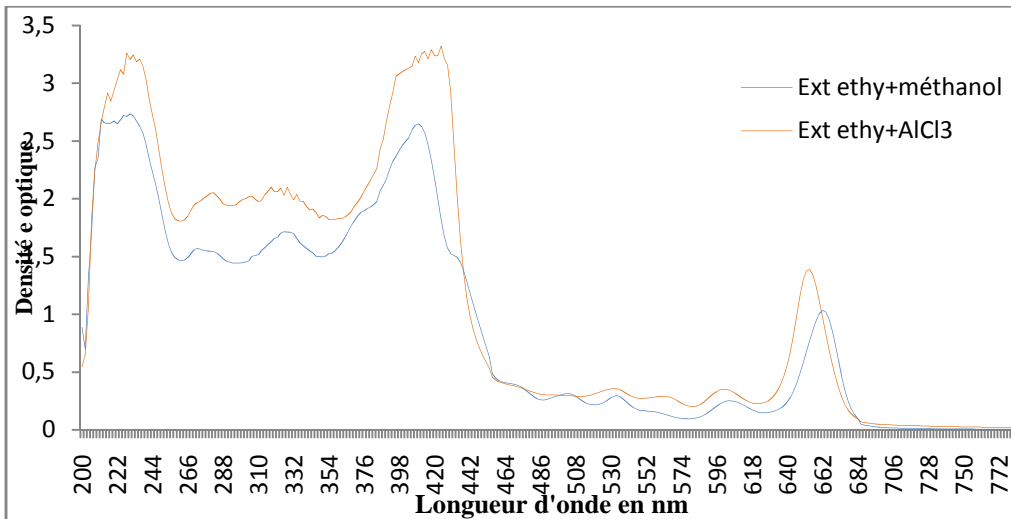


Figure 8 b : Profil UV-Visible de l' extrait éthylique d' *Ajuga iva*.

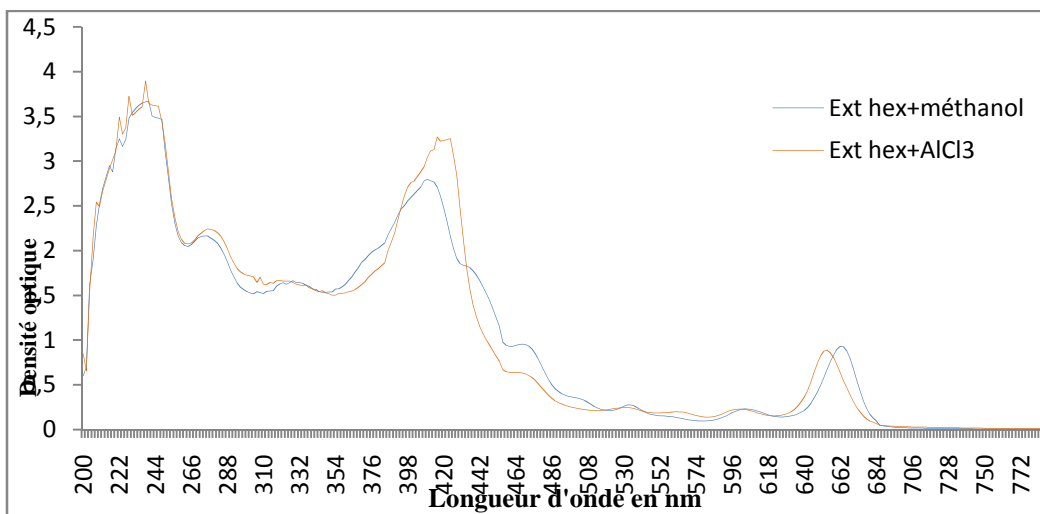


Figure 8 c : Profil UV-Visible de l' extrait hexanique.

L'analyse des spectres des trois extraits ont permis de noter des variations des profils UV-Visible des extraits qui sont soit solubilisés uniquement dans du méthanol ou traité au chlorure d'aluminium. Les différentes observations sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau VII : Comportement des extraits dans le méthanol et dans l'AlCl₃/méthanol (2%).

Extrait	MeOH	AlCl ₃ /MeOH (2%)	Remarques
Aqueux	200-268 max 218 268-280 max 270 310-383 max 330	Max 226 (+8, DO=0,2) Max 284 (+14, DO= 0,08) Max 338 (+8, DO= 0,08)	Hyperchromie et bathochromie pour tous les spectres.
Ethylique	200-256 max223 264-290 max274 310-340 max 336 362-382 max 412 630-682 max 662	Max230 (+7, DO= 0,5) Max 280 (+6, DO= 1) Max 330 (-6, DO=0,35) Max418 (+6, DO= 0,64) Max 654 (- 8, DO=0,4)	Hyperchromie globale.
Héxanique	200-258 max 230 262- 292 max 274 312-342 max 330 288-418 max 412 634- 680 max 660	- Max 276 - Max 418 (+6, DO= 0,44) Max 652 (-8, DO=0,07)	Hyperchromie hypochromie et hypsochromie légère dans la région des pigments.

D'une manière globale, on note une grande différence entre le comportement de l'extrait aqueux dans le méthanol d'un côté et les deux extraits organiques solubilisés dans ce solvant. La plus importante différence réside dans l'absence de la bande dans la région visible (au alentour des longueurs d'ondes de 600 nm) pour l'extrait aqueux comparé au deux autres extraits. Ceci est expliqué par l'élimination des pigments et substances apparentées lors de l'extraction.

De plus, Le nombre de pics est plus important dans les extraits organiques. L'extrait aqueux étant le dernier à obtenir suite à une série de lavages et purifications avec l'héxane et l'éther diéthylique, est donc plus purifié et moins riches en composés pigmentés. Le principe d'extraction est d'ailleurs basé sur cet épuisement successif afin d'obtenir un extrait contenant le moins de substances contaminantes possible (**Markham, 1982**).

D'une manière générale, les trois extraits contiennent des pics qui peuvent correspondre aux flavonoïdes ; il s'agit des régions de 250-280 nm et 310-380 nm. Ces régions correspondent en particulier aux flavones, flavonols (3-OH substitué) et flavonols (3-OH libre) qui absorbent respectivement dans les régions 250-280 et 310-350, 250-280 et 330-360 et 250-280 et 350-380 nm (**Markham, 1982**).

Le traitement au chlorure d'aluminium, dans les mêmes conditions de concentration, a provoqué une modification plus ou moins marquée pour les trois extraits. On note essentiellement une hyperchromie, notamment pour l'extrait aqueux et éthylique. Cet effet serait dû à l'augmentation de l'intensité d'absorbance suite à la possible interaction des composés avec le sel d'aluminium (**Zeghad, 2009**).

Un effet bathochrome est essentiellement observé pour l'extrait aqueux. Il serait le résultat de l'interaction des flavonoïdes avec le trichlorure d'aluminium. Ce dernier, en interagissant avec les groupements -OH notamment en position 5 et 3 serait responsables de ce déplacement des bandes (**Mekham, 1982 ; Zeghad, 2009**). Par conséquent, plus l'extrait est riche en flavonoïdes, plus le déplacement est marqué. Chose qui nous confirme la richesse de l'extrait aqueux en flavonoïdes.

I-4-Chromatographie sur couche mince

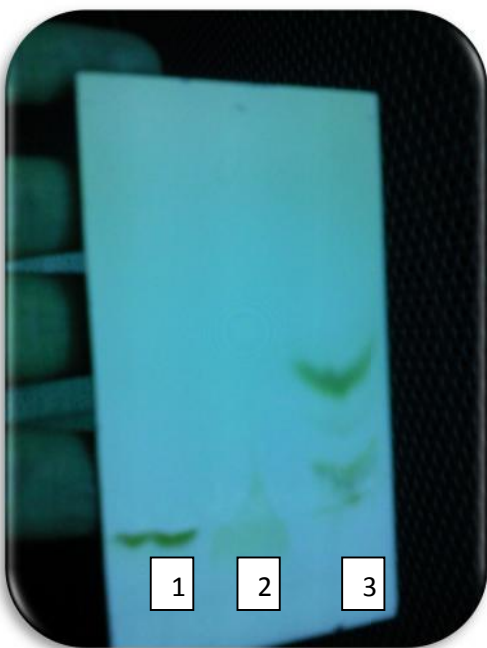
Plusieurs systèmes de solvants (phases mobiles) ont été testés. Le système : Toluène / Butanone / Méthanol : 4 /3 /2 ; v/v (**Bennaghmouch et al., 2002**), a été choisi car il a donné la meilleure migration des tâches. Ce système nous a permis d'avoir une séparation des flavonoïdes des extraits aqueux et éthylique. La visualisation de ces tâches a été effectuée à l'œil nu et avec un réactif spécifique de coloration : AlCl_3 à 2% (2g d' AlCl_3 +100 ml l'éthanol), et sous la lampe UV à deux longueurs d'onde 253,7 nm puis 365 nm. Cette dernière a donné des résultats plus précis que les deux premières visualisations. La figure suivante présente les différentes taches visualisées avec l'œil nu et l'UV (253,7 et 365) sans et en présence d' AlCl_3 .



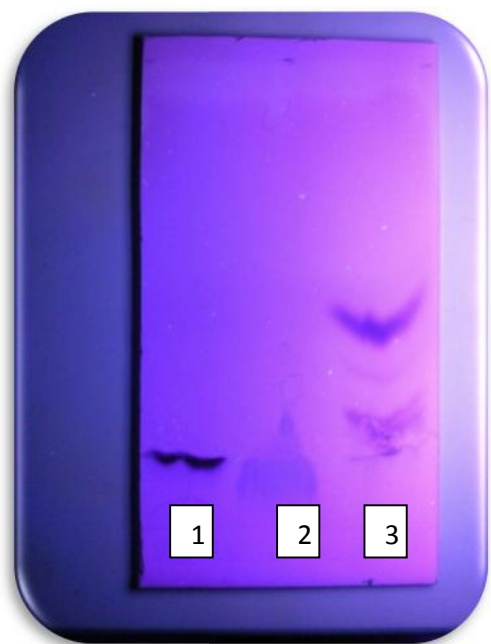
(A) visualisation à l'œil nu.



(B) visualisation avec la coloration.



(C) visualisation à 253,7 nm.



(D) visualisation à 365 nm.

1 : La Quercétine (standard) [1mg/ml], 2 : Phase aqueuse d'*Ajuga iva* [0,5mg/ml], 3 : Phase éthylique d'*Ajuga iva* [1mg/ml].

Figure 9 : Profile de la CCM d'*Ajuga iva*.

La phase mobile utilisée (Toluène / Butanone / Méthanol (4 /3 /2 ; v/v)) nous a permis d'avoir une séparation des flavonoïdes des extraits aqueux et éthylique d'*Ajuga iva*. Dans nos conditions expérimentales, tous les spots présentent différentes colorations et avec des RF variables. L'identification des différentes tâches est réalisée en se référant aux résultats de **Bennaghmouch et ses collaborateurs (2002)**. Les tableaux suivants illustrent les différentes tâches obtenues avec la CCM.

Tableau VIII : Résultats de la CCM pour les deux phases aqueuse et organique d'*Ajuga iva* avec coloration en AlCl₃.

Les différentes tâches	RF	Type de visualisation			Couleur	Nom de chaque composées
		Avec la Coloration (AlCl ₃)				
		à l'œil nu	à 253,7 nm	à 365 nm		
Standard	0,36	+	+	+	Jaune	Quercétine
Phase aqueuse	0,90	+	+	+	Violet	-
Phase aqueuse	0,96	+	+	+	Violet	-
Phase éthylique	0,22	+	+	+	Violet	-
Phase éthylique	0,31	+	+	+	Violet	-
Phase éthylique	0,63	+	+	+	Violet	-
Phase éthylique	0,76	+	+	+	Violet	5,7-dihydroxy 4',5'- diméthoxy flavone

Tableau IX : Résultats de la CCM pour les deux phases aqueuse et organique d'*Ajuga iva* sans coloration en $AlCl_3$.

Les différentes taches	RF	Type de visualisation Sans Coloration ($AlCl_3$)			Couleur	Nom de chaque composées
		à l'œil nu	à 253,7 nm	à 365 nm		
Standard	0,36	+	+	+	Jaune	Quercétine
Phase aqueuse	0,08	-	+	+	Jaune	-
Phase aqueuse	0,35	-	+	+	Jaune	Quercétine
Phase aqueuse	0,56	-	+	+	Violet	5,5'-dihydroxy 4',7- diméthoxy flavone
Phase aqueuse	0,58	-	+	+	Violet	5,5'-dihydroxy 4',7- diméthoxy flavone
Phase aqueuse	0,61	-	+	+	Violet	-
Phase aqueuse	0,65	-	+	+	Violet	-
Phase aqueuse	0,83	-	+	+	Violet	Naringénine
Phase éthylique	0,40	-	+	+	Violet	lutéoline
Phase éthylique	0,49	+	+	+	Violet	chrysoériol
Phase éthylique	0,52	+	+	+	Violet	-
Phase éthylique	0,54	+	+	+	Violet	-
Phase éthylique	0,57	+	+	+	Violet	5,5'-dihydroxy 4',7- diméthoxy flavone
Phase éthylique	0,60	+	+	+	Violet	-
Phase éthylique	0,62	+	+	+	Violet	-
Phase éthylique	0,78	-	+	+	Violet	5,7-dihydroxy 4',5'-diméthoxy flavone
Phase éthylique	0,91	-	+	+	Violet	-

La comparaison entre les deux extraits aqueux et éthylique montre que les deux phases présentent de grandes similitudes en composés flavonoïdiques. Cependant la phase éthylique contient plus de tâches par rapport la phase aqueuse. Ces tâches correspondent à des composés que nous n'avons pas pu identifier.

Ces résultats indiquent que la plante d'*Ajuga iva* est riche en composés flavonoïdiques, ce qui est en accord avec nos résultats du dosage et ceux de l'étude menée par **Bennaghmouch et al., (2002)**.

I-5-Effet des extraits sur l'alpha-glucosidase

L'étude de l'effet des extraits flavonoïdiques d'*Ajuga iva* sur l'alpha-glucosidase a été réalisée selon la méthode de **Kim et al., (2005)**.

La figure 10 présente le pourcentage d'inhibition de l'alpha-glucosidase, par les flavonoïdes de la phase aqueuse d'*Ajuga iva*.

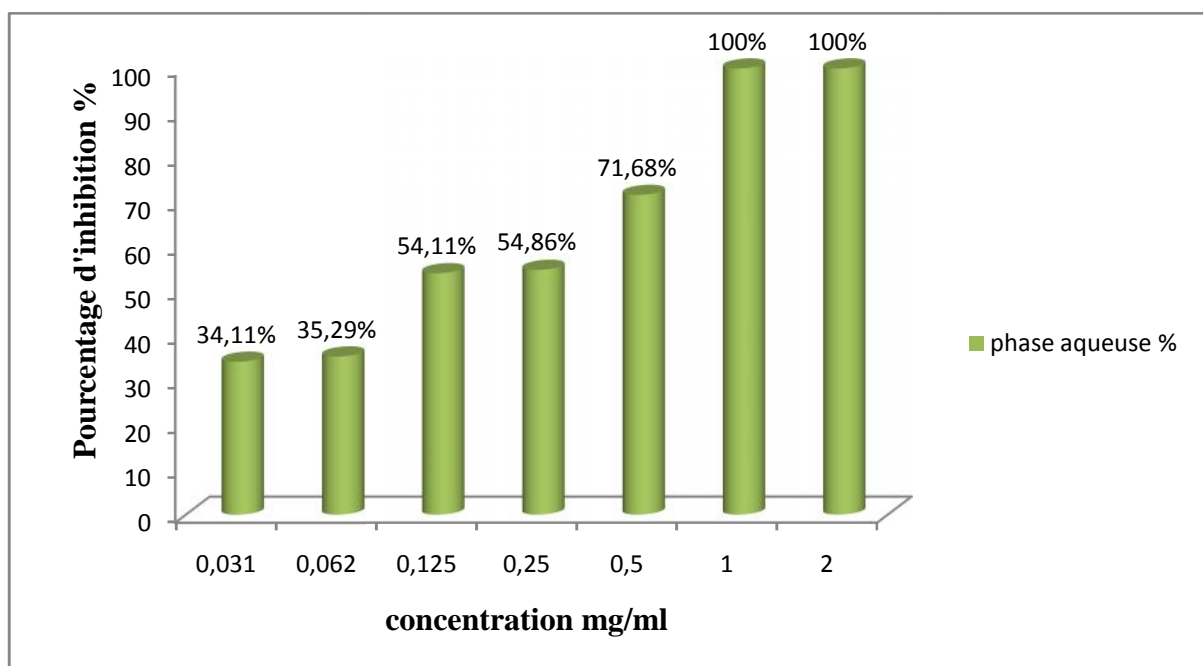


Figure 10 : Inhibition de l'alpha-glucosidase par les flavonoïdes de la phase aqueuse d'*Ajuga iva*.

Les résultats montrent que l'effet inhibiteur de la phase aqueuse est dépendant de la concentration. La concentration de (1mg/ml) inhibe à 100% l'enzyme. La plus faible concentration testée (0,031 mg/ml) inhibe l'enzyme à 34,11%.

La phase éthylique exerce aussi une bonne inhibition de l'enzyme. La figure 11 montre que l'effet inhibiteur est dépendant aussi de la concentration. La concentration de 0,5mg/ml inhibe à 63,71%. La plus faible concentration testée (0,062 mg/ml) inhibe l'enzyme à 34,11%.

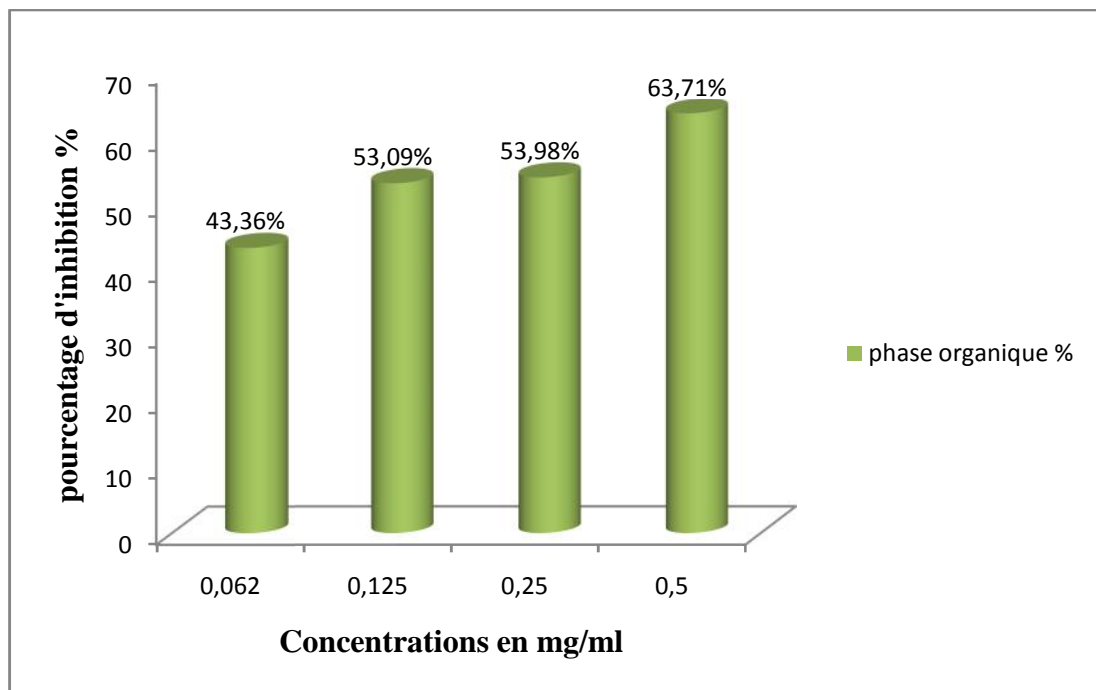


Figure 11 : Inhibition de l'alpha-glucosidase par les flavonoïdes de la phase éthylique d'*Ajuga iva*.

I-5-1-Détermination des IC₅₀ des flavonoïdes d'*Ajuga iva*

Pour chaque extrait nous avons déterminé la valeur IC₅₀ qui est la concentration du substrat causant la perte de 50% de l'activité de l'alpha-glucosidase. L'IC₅₀ a été déterminé par le logiciel Origin 8 (**Annexe**). Les résultats sont présents dans le tableau suivant :

Tableau X : IC₅₀ de la phase aqueuse et éthylique d'*Ajuga iva* pour l'alpha-glucosidase.

	Phase aqueuse	Phase éthylique
IC ₅₀ de l'alpha-glucosidase en mg/ml	0,115	0,117

Les IC_{50} des phases aqueuse et éthylique sont comparables qui sont de 0,115 et 0,117mg/ml respectivement. Les valeurs sont relativement faibles. Ce qui implique que les extraits d'*Ajuga iva* enrichi en flavonoïdes ont un bon effet inhibiteur.

Les effets des flavonoïdes sur l'alpha-glucosidase a fait l'objet de plusieurs études. **Tadera et ses collaborateurs, 2006** et **Wang et ses collaborateurs (2010)** montrent que de nombreux flavonoïdes inhibent cette enzyme. **Heo et ses collaborateurs (2009)** expliquent l'effet de ces flavonoïdes par la fixation et la formation de complexe avec l'alpha-glucosidase.

Dans une étude plus récente, **You et ses collaborateurs (2012)** démontrent que les flavonoïdes : la catéchine, la quercétine et l'acide ellagique inhibent l'alpha-glucosidase selon un mode compétitif.

La concentration inhibitrice de 50% de l'activité de l'alpha-glucosidase par les deux phases aqueuse et éthylique d'*Ajuga iva* indique que cette plante pourrait avoir un effet hypoglycémiant post-prandial (**El Hilaly et al., 2002**). Ceci permet aussi de confirmer l'emploi de cette plante dans le traitement du diabète, notamment dans la médecine traditionnel (**Bennaghmouch et al., 2002**).

I-6-Etude de l'effet de l'extrait flavonoidique aqueux d'*Ajuga iva* sur la glycémie post-prandiale

L'un des aspects auxquels nous nous sommes intéressés dans cette étude est la glycémie post-prandiale. Ce paramètre s'avère important, car l'augmentation du taux de glucose après les repas est l'une des causes principales des problèmes associées au diabète. La recherche d'inhibiteurs des alpha-glycosidases intestinales est une approche incontournable pour le contrôle de la glycémie post-prandiale et les complications qu'elle entraîne.

L'acarbose ($C_{25}H_{43}NO_{18}$), tetraholoside, est un antidiabétique commercial utilisé pour le traitement du diabète de type 2. C'est un inhibiteur des enzymes glycosides hydrolases nécessaires à la digestion des carbohydrates (sucres), Notamment l'alpha-glucosidase intestinale et l'alpha-amylase pancréatique.

Ces enzymes hydrolysent les oligosaccharides, trisaccharides et disaccharides en glucose et autres monosaccharides au niveau de l'intestin grêle. L'inhibition de ces enzymes réduit la digestion des complexes carbohydrates.

L'étude de l'effet post-prandial de l'extrait aqueux a été évaluée avec 3 concentrations différentes : 200 mg/kg, 400 mg/kg et 600 mg/kg. Les différentes doses ont été administrées aux souris, préalablement mises à jeun par gavage gastrique. Le saccharose est administré de la même manière 5min après l'extrait d'*Ajuga iva*. La mesure de la glycémie est effectuée à des intervalles de temps de 30 min, 60 min et 120 min. Les souris du groupe traité uniquement avec le saccharose ont reçu de l'eau distillée, après 5 minutes on a administré le saccharose. Les souris du lot traitées avec l'acarbose ont reçu de l'acarbose et 5 minutes après, on a administré le saccharose.

Les résultats sont présentés sur les figures suivantes :

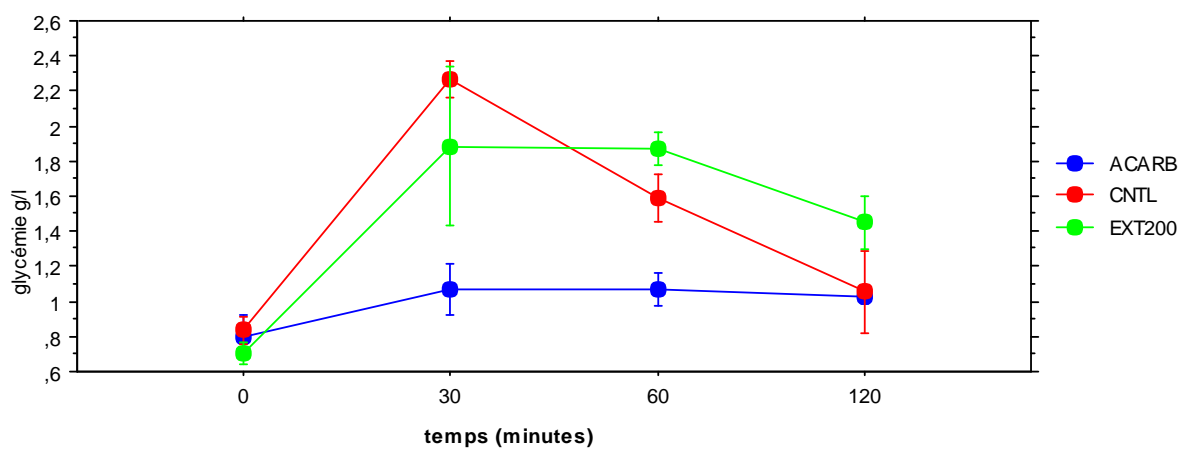


Figure 12 a : Inhibition de l' α -glucosidase intestinale de l'extrait aqueux (200 mg) chez les souris normales.

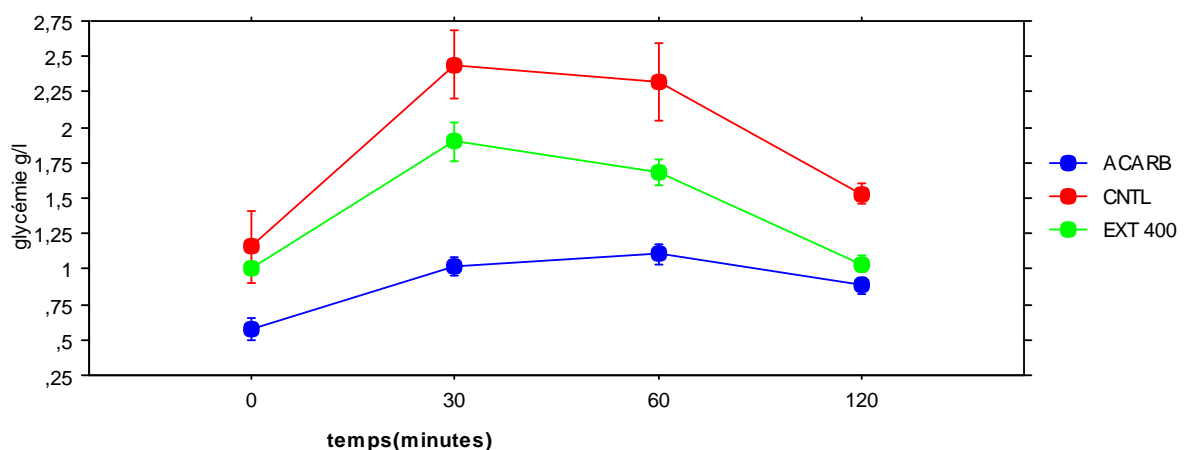


Figure 12 b : Inhibition de l' α -glucosidase intestinale de l'extrait aqueux (400 mg) chez les souris normales.

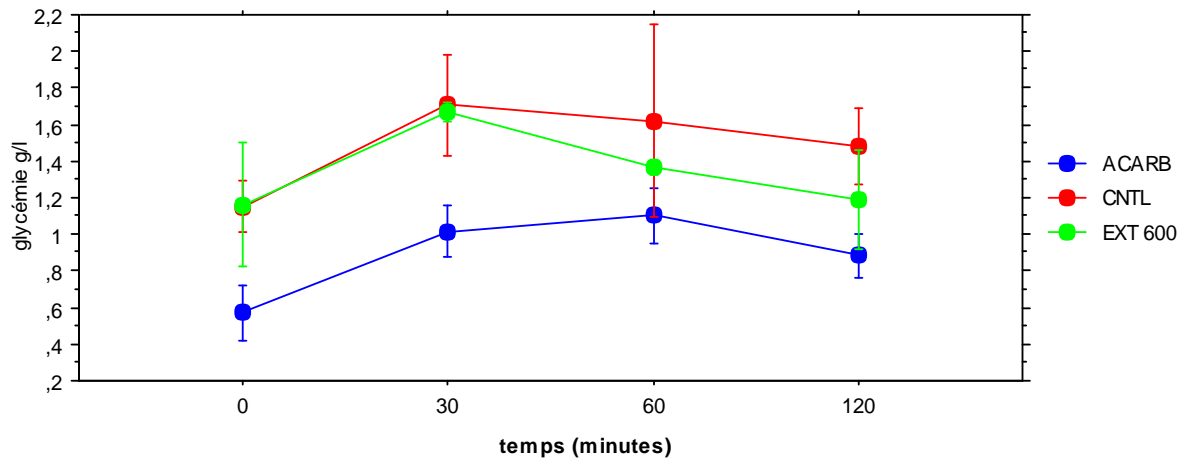


Figure 12 c : Inhibition de l' -glucosidase intestinale de l'extrait aqueux (600 mg) chez les souris normales.

L'effet de l'extrait testé à **200 mg/kg** de poids :

À t 0 min : Toutes les glycémies à jeun sont normales 0,7g/l (extrait); 0,8g/l (acarbose); 0,9 saccharose. **À t 30 min :** Soit 30 min après l'administration de l'extrait suivie de l'administration de saccharose à 2 g/kg, la glycémie des 3 groupes évolue différemment. Le groupe non traité (saccharose unique) affiche une augmentation de la glycémie de $2,3 \pm 0,20$. Cette élévation se traduit par le passage du glucose par la lumière intestinale, conséquence d'une digestion du saccharose par l'alpha-glucosidase et libération de ce dernier dans la circulation sanguine. La glycémie dans le groupe traité par l'acarbose évolue faiblement ($G_0=0,8g/l$; $G_{30}=1,05g/l$). Le groupe traité avec l'extrait présente un effet positif sur la glycémie post-prandiale car il permet de maintenir une glycémie de (1,85g/l) soit nettement inférieur à celle observée chez les souris normales ayant ingérés uniquement le saccharose (2,3g/l). **À t 60 min :** Les glycémies des groupes traitées par l'acarbose et par l'extrait d'*Ajuga iva* sont stables par rapport à leurs valeurs à 30 min. Le groupe traité uniquement par le saccharose donne une diminution de la glycémie 1 heure après l'administration de ce sucre, ce qui peut être expliqué par le fait que ces souris sont normales, d'où la régulation normale de la glycémie après 60 min. **À t 120 min :** On constate que le groupe traité par l'acarbose garde toujours une glycémie basse stable (effet de l'acarbose dans le temps), ce qui confirme l'effet post-prandiale de l'acarbose comme un médicament type. L'extrait diminue la glycémie jusqu'à 1,48g/l, les souris traités uniquement par le saccharose ont une glycémie plus faible (1,14g/l).

À 400 mg/kg : L'extrait aqueux d'*Ajuga iva* à un meilleur effet à cette concentration (400 mg/kg) qu'à une concentration plus faible (200 mg/kg). En effet à 30 min, la glycémie du groupe traité par l'extrait (1,90 g/l) est significativement plus faible que celle du groupe traité uniquement par le saccharose (2,42 g/l). Cet effet est prolongé jusqu'à 120 min.

À 600 mg/kg : On remarque que l'effet de l'extrait est marqué à 30 min par rapport à ceux des doses précédentes mais il n'est pas marqué en le comparant au témoin (souris traités par le saccharose uniquement). Cependant, la glycémie est réduite après pour atteindre des valeurs significativement plus faible (1,35 g/l) que celle de 30 min. L'effet continu jusqu'à 120 min (1,19 g/l).

De ce qui précède, il en sort que :

L'effet d'extrait aqueux d'*Ajuga iva* est significativement positif et il est plus marqué à des concentrations de 400 et 600 mg/kg. À plus faible dose (c'est-à-dire à 200 mg/kg), l'effet est uniquement observé à 30 min. À plus forte concentration, on note un effet considérable à 30 min et une diminution importante de la glycémie au-delà de ce laps de temps : à 60 min et 120 min. Les G montrent clairement que l'augmentation de la concentration de l'extrait est proportionnelle à la diminution de la glycémie post-prandiale. Pendant la première phase (30 min) après gavage des souris, les différentes courbes montrent une compétition importante des flavonoïdes présents dans la phase aqueuse sur les sites actifs de l'alpha-glucosidase à chaque fois qu'on augmente la concentration de l'extrait.

Tableau XI : Calcul de G à différentes concentrations de l'extrait.

	G 30	G 60	G 120
200 mg/kg	1.15 g/l	1.15 g/l	0.75 g/l
400 mg/kg	0.8 g/l	0.7 g/l	0.05 g/l
600 mg/kg	0.49 g/l	0.17 g/l	0.03 g/l

Le but du traitement dans le cas du diabète est de maintenir une glycémie proche de la normale à jeun et post-prandiale. Dans cette étude, nous avons testé l'effet inhibiteur de l'extrait aqueux d'*Ajuga iva* contre l'alpha glucosidase pour élucider la possibilité de l'utilisation comme un agent anti-hyperglycémique et son activité inhibitrice contre l'alpha glucosidase par rapport à l'inhibiteur commerciale de cette enzyme, l'acarbose.

Les résultats indiquent que l'extrait aqueux d'*Ajuga iva* peut ralentir l'absorption de sucres dans l'intestin et évite l'augmentation de la glycémie post-prandiale.

Nos résultats sont en accord avec plusieurs études menées sur l'effet d'*Ajuga iva* et des flavonoïdes sur la glycémie post-prandiale. **El-Hilaly et ses collaborateurs (2002)** ont montré que l'extrait aqueux d'*Ajuga iva* testé chez les rats diabétiques réduit significativement la glycémie post-prandiale. Dans une autre étude, **Chongming Wu et ses collaborateurs (2012)** ont montré que les flavonoïdes exercent un effet inhibiteur sur la glycémie post-prandiale chez les souris normales.

Les études toxicologiques ont montrés que l'extrait aqueux d'*Ajuga iva* peut être considéré comme exempts d'effets toxiques avec les doses hypoglycémiques, l'extrait ne produit aucune létalité ou aucun changement dans le comportement générale des souris à 2-14 g/kg (**Horn, 1956**).

Conclusion

Conclusion

La présente étude a été portée sur les parties aériennes d'*Ajuga iva*, utilisées en médecine traditionnelle dans le traitement du diabète. Dans notre étude nous nous sommes intéressés à l'extraction des flavonoïdes, leur dosage, leur identification et évaluation de leur activité inhibitrice de l'alpha-glucosidase *in vitro* et anti-hyperglycémique *in vivo*.

Le protocole de l'extraction des flavonoïdes par des solvants de différentes polarités nous a donné une bonne séparation des phases de l'extrait d'*Ajuga iva*. La phase aqueuse a un rendement d'extraction de 9.8%, suivi par la phase hexanique avec 2.15% et enfin la phase éthylique qui est de 1.63%. Les résultats obtenus pour le dosage des flavonoïdes montrent une teneur élevée dans la phase éthylique avec 139.96 ± 0.42 mg EQ/gE.

Les extraits des phases aqueuses et éthyliques séparés par CCM en utilisant le système Toluène/ Butanone/ Méthanol ont donné une bonne migration et par conséquent une bonne séparation, les différentes tâches sont identifiées par CCM et analysés par Spectrophotométrie UV-Visible. Les résultats obtenus nous ont permis l'analyse qualitative et quantitative de nos extraits.

Les flavonoïdes d'*Ajuga iva* présentent un important effet inhibiteur sur l'Alpha-glucosidase. Les IC₅₀ des deux extraits éthylique et aqueux sont respectivement 0.117 et 0.115mg/ml.

L'étude *in vivo* menée sur les souris *albinos* confirme l'effet bénéfique sur la glycémie post-prandiale. L'effet le plus important sur l'activité anti-hyperglycémique a été observé pour l'extrait aqueux à une concentration de 600mg/kg.

En perspective, il serait intéressant de donner suite à ce travail en :

- Purifiant l'extrait aqueux pour mettre en évidence toutes les molécules actives agissant sur l'activité anti-hyperglycémique ;
- Testant leurs activités sur des souris atteintes du diabète.

*Références
bibliographiques*

Références bibliographique

- **Abner, L.N., (2002).** Immunologic and genetic factors in type 1 diabetes. *Biol Chem.***277**, 43545-43548.
- **Abulafia-lapid, R., Elias, D., Raz, I., Keren-Ur, Y., Atlan, H., Cohen, I.R., (1999).** T cell proliferative responses of type1 diabetes patients and healthy individuals to human hsp60 and its peptides.*I2*, 121-129.
- **Ait Youssef, M. (2006).** Les plantes médicinales de kabylie ; *Edition Ibis press* PP 17-19.
- **Akhtar, M., (1999).** Plant growth and nematodynamics in response to soilamendments with neemproducts, urea and compost. *Bioresource Technology* .**69**: 181- 183.
- **Akroum, S. (2006).** Etude des propriétés biochimiques des polyphénols et tannins issus de *Rosmarinus officinalis* et *Vicia faba L.* Mémoire de magister de l'université de Mentouri, Constantine, Algérie.
- **Al-Achi, A. (2005).** Herbs that affect blood glucose levels. *Women's Health in Primary Care*. **8(7)**, 325-330.
- **Alice, P. Y. Y., Cheng, M.D., Frcpc., Robert, G., Josse, M. F., (2004).** Les inhibiteurs de l'absorption intestinale dans la prévention et le traitement du diabète de type 2, *Conférence scientifique, endocrinologie*, Volume **4**, numéro**7**.
- **Baba Aissa F. (2000).** Encyclopedie des plantes utiles. Flore d'Algérie et du Maghreb, substances végétales d'Afrique d'Orient et d'Occident. Ed : *Librairie moderne Rouiba*.46.
- **Bahorun, T., Gressier, B., Trotin, F., Brunete, C., Dine, T., Vasseur, J., Gazin, J.C., Pinkas, M., Luycky, M., Gazin M., (1996).** Oxigen species scavenging activity of phenolic extract from hawthorn fresh plant organs and pharmaceutical preparation. *Arzneim forsh. Drug Res*, **46**, 1086-1108.
- **Bataille, X. (2000).** LIVRE interactif de chimie.
- **Belhadj, M., Daoud, A., Khalfa, S., Malek, R., (2005).** le Diabèteen Algérie Présentation au deuxième Congrès Maghrébin d'endocrinologie Diabétologie Nutrition. *Fèz*.**24-27**, 34-40.
- **Bellakhdar, J. (1978).** Médecine traditionnelle et toxicologie ouest saharienne. Ed. *Nord africaines, Rabat*. P : 253.

- **Belouad, A. (2001).** Les plantes médicinales d'Algérie. Ed : *Office de Publications Universitaires (OPU)*, Alger .122.
- **Ben Jannet, H., Harzallah-skhiri, F., Mighri, Z., Simmonds, M. S., Blaney, W.M., (2000).** Responses of Spodoptera littoralis larvae to Tunisian plant extracts and to neo-clerodane diterpénoides isolated from *Ajuga pseudo iva* leaves, *Fitoterapia*, **71**, 105-112.
- **Bennaghmouch, L., Hajjaji, N., Gmira, N., (2002).** Flavonoïdes d'*Ajuga iva* (L) Schreb (Labiée). Actes Inst. Agron. Vet. (Maroc). Vol **22 (1)**, 25-30.
- **Bennaghmouch, L., Hajjaji, N., Zellou, A., Cherrah H. (2001).**, Etude pharmacologique d'*Ajuga iva*. Ed : *Masson*. 284.
- **Bernheim, P., Bastard J-C., Brack, Mi., Carrare, I., Fanton, B., Giusti, V., Pampurik, J., Philippe, J., von der Weid, N., Ceriello, A., Colagiuri, S., (2008).** Essentielles, le magazine de la pharmacie principale. numéro **47**.
- **Bharatham, K., Bharatham, N., Park, H. K., Lee, K. W., (2008).** Binding mode analyses and pharmacophore model development for sulfonamide chalcone derivatives, a new class of α -glucosidase inhibitors. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, **26**, 1202–1212.
- **Blicklé, J.F., Sapin, R., Andréas, E., (2000).** Contribution of total and intact proinsulins to hyperinsulinism in subjects with obesity, impaired glucose tolerance or type 2 diabetes. **26**: 274-280.
- **Bondì, M. L., Al-Hillo., M. R. Y., Lamara, K., Ladjel S., Bruno, M., Piozzi F., Simmonds, M. S. J., (2000).** Occurrence of the antifeedant 14, 15-dihydroajugapitin in the aerial parts of *Ajuga iva* from Algeria, *Biochemical Systematics and Ecology*, **28**, 1023-1025.
- **Bouderbala, S., Senhadja, L. M., Prostb, J., Duboisc, L. M. A., Bouchenaka, M., (2008).** Changes in antioxidant defense status in hypercholesterolemicrats treated with *Ajuga iva*, *Phytomedicine*, **15**, 453–461.
- **Boudiba, A., Mimouni-Zerguini., Safia., (2008).** Diabetes voice. Améliorer la prévention et les soins du diabète en Algérie. Vol **53**. numéro2.
- **Bougandoura, N. (2011).** Pouvoir antioxydant et antimicrobien des extraits d'espèces végétales *Saturejacalaminthasspnepta* (nabta) et *Ajuga iva* L. (chendgoura) de l'ouest d'Algérie, Mémoire de magistère, université de Tlemcen, Algérie.

- **Bouguerra, R., Alberti, H., Salem, L.B, Rayana, C.B, Atti, J.E., Gaigi, S., Slama C.B, Zouari, B., Alberti, K., (2007).** The global diabetes pandemic: the Tunisian experience. *J Clin Nutr.* **61**,160-5.
- **Buyschaert, M., (2006).** Diabétologie clinique.3ème Ed. *De Boeck.* P : 4-5-12.
- **Buyschaert, M., Vandeleene, B., Parus, I., Hermans, MP., (1999).** Le diabète sucré d'une réalité d'aujourd'hui à un défi de demain.**118**: S189-S195.
- **Calop, J., Limat, S., Frnandez, C., (2008).** pharmacie clinique et thérapeutique. 3ème Ed. Masson. *Elsevier Masson.* Paris.417-427.
- **Capet, F., Debaille, R., Van Oyen, J.T.H. (1999).** Diabete centre de recherche opérationnelle en santé publique.2°Ed. P : **35**.
- **Chenni, A., Ait Yahia, D., Boukortt, F.O., Prost, J., Lacaille-Dubois, M.A., Bouchak, M., (2007).** Effect of aqueous extract of *Ajuga iva* supplementation on plasma lipid profile and tissue antioxidant status in rats fed a highcholesterol diet.*Journal of Ethnopharmacology*,**109**, 207-213.
- **Chevenne, D., Fonfrède, M., (2001).** Actualité sur les marqueurs biologiques du diabète. *Immunoanal.Biol.***16**, 215-229.
- **Chongming, Wu., Shen, J., He, P., Chen, Y., Li, L., Zhang, L., Li, Y., Fu Y., Dai, R., Meng, W., Deng., Y., (2012).** The alpha-Glucosidase Inhibiting Isoflavones Isolated from *Belamcanda chinensis* Leaf Extract. *Rec. Nat. Prod.* **6 (2)**,110-120.
- **DeFronzo, R.A., (1997).** Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev.* **5**, 877-94.
- **Delmeyda, W., (2001).** Méthodes analytiques en chimie instrumentale (site).chromatographie sur couche mince.
- **Drouin, P., Blickle, G.F., Charbonnel, B., Eschxege, E., Guillausseau, P.J., Polouin, P.F., Danios, J.M., Balarac, N., Sauvanet, J.P., (1999).** Diagnostic et classification du diabete sucré les nouveaux criteres. diabete et métabolisme. Vol **25**: 72-83.
- **EL Hilaly, J., (2007).** Les propriétés pharmacologiques, ethnobotaniques et phytochimiques d'*Ajuga iva*. *A Guide to Medicinal plants in North Africa*, PP 19-20.
- **El Hilaly, J., Lyoussi, B., (2002).** Hypoglycemic effect of the lyophilized aqueous extract of *Ajuga iva* in normal and Streptozotocin diabetic rats.*Journal of Ethnopharmacology*, **80**,109-113.
- **El Hilaly, J., Lyoussi, B., Wibo, M., Morel, N., (2004).** Vasorelaxant effect of the aqueousextract of *Ajuga iva* in rat aorta. *Journal of Ethnopharmacology*, **93**, 69-74.

- **El Hilaly, J., Zafar, H., Israili., Lyoussi B., (2004).** Acute and chronic toxicological studies of *Ajuga Iva* in experimental animals, *Journal of Ethnopharmacology*, **91**, 43-50.
- **Ghedira, K., Chemli, R., Richard, B., Zeches, M., Le-Men-Olivier, L., (1991).** Contribution à l'étude de la pharmacopée traditionnelle de Tunisie: étude des parties aériennes d'*Ajuga iva* (L.) Schreb. *Plantes Médicinales et Phytothérapie*, **25**, 100-111.
- **Gray, A.M., Flatt, P.R., (1998).** Insulin-releasing and insulin-like activity of *Agaricus campestris* (mushroom). *Journal of Endocrinology* .**157** : 259–266.
- **Hadichambis, A. CH., Paraskeva- Hadichambi, D., Della, A., Giusti, M.E., De Pascale, C., Lenzarini, C., Censori, E., Skoula, M., Johnson, C., Sarpaki, A., Hmamouchi M., Gonzalez-Tejero, M.R., Sanchez-Rojas, C.P., Ramiro-Gutierrez, J.M., Sarpaki A., Johri, S., El-Demerdash, M., El-zahat, M., Pieroni, A., (2007).** Wild and semi-domesticated food plant consumption in seven circum-Mediterranean areas. *International Journal of Food Science and Nutrition*. 1-32.
- **Halimi, A.K. (2004).** Les plantes médicinales en Algérie. 1ère édition. *BERTI Edition*. Alger. PP: 156-157.
- **Hamden, K., Carreau, S., Jamoussi, K., Ayadi, F., Garmazi, F., Mezgenni, N., Elfeki, A., (2008).** Inhibitory effects of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ and *Ajuga iva* extract on oxidative stress, toxicity and hypo-fertility in diabetic rat testes. *Physiol. Biochem.* **64**(3), 231-239.
- **Heo, S-J., Hwang, J-Y., Choi, J-I., Han, J-S., Kim, H-J., Jeon, Y-j., (2009).** Diploretohydroxycarmalol isolated from *Ishige okamurae*, a brown algae, a potent α -glucosidase and α -amylase inhibitor, alleviates postprandial hyperglycemia in diabetic mice. *European journal of pharmacology*. **615**: 252-256.
- **Horn, H.J., (1956).** Simplified LD₅₀ (ED₅₀) calculation. *Biometrics*. **12**, 312-322.
- **Hotamisligil, G.S., Shargill, N.S., Spiegelman, B.M., (1993).** Adipose expression of tumor necrosis factor α : direct role in obesity linked insulin resistance. **259**, 87-91.
- **Houcher, Z., Boudiaf, K., Benboubetra, M., Houcher, B., (2007).** Effects of Methanolic Extract and Commercial Oil of *Nigella sativa* L. on Blood Glucose and Antioxidant Capacity in Alloxan-Induced Diabetic Rats. **18**, 8-18.
- **Judd, W.S., Campbell C.S., Bouharmont, J., Kellogg, E.A., Evrard, C.M. et Stevens.P. (2001).** Botanique systématique. Ed : *De Boeck université* .45-67
- **Kahn, S.E., (2003).** The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. **46**, 3-19.

- **Kameswara Rao, B., Kesavulu, M.M ., Giri, R., Appa Rao, Ch . (1999).** Antidiabetic and hypolipidemic effects of *Momordica cymbalaria* Hook. Fruit powder in alloxan-diabetic rats. Vol **67**,103–109.
- **Kanter, M., Meral, I., Yener, Z., Ozbec, H., Demir, H., (2003).** Partial regeneration/Proliferation of the cells in the islets of Langerhans by *Nigella sativa* L. in streptozotocin-induced diabetic rats. *Tohoko Journal of Experimental Medecine.* **201**,213-219.
- **Khan, A.K.A., Akhtar, S., Mahtaab, H., (1979).** Cocciniaindicain the treatment of patients with diabetes mellitus. *BMRC Bull. V:* 60-66.
- **Kim , Y. M., Jeong, M. H., Wang, W. Y., Lee H. I., (2005).** Inhibitory effect of pine extract on alpha-glucosidase activity and postprandial hyperglycemia. *Nutrition.* **21**,756-761.
- **Lahouel, M. (2005).** Interactions flavonoïdes - mitochondrie et rôle de la propolis dans la prévention de l'apoptose induite par certains médicaments anticancéreux. (Thèse de doctorat). Université Constantine.
- **Langlois, A. (2008).** Optimisation de la revascularisation des îlots pancréatiques au cours de la transplantation, approche génétique ou pharmacologique. Thèse Doctorat en sciences de la vie et santé. Université Louis Pasteur. Strasbourg. France.
- **Lysek, R., Schutz, C., Favre, S., O'Sullivan, AC., Pillonel, C., Krulle, T., Jung, PM., Clotet-Codina, I., Este JA, Vogel P., (2006).** Search for alpha-glucosidase inhibitors: new N-substituted valienamine and conduramine F-1 derivatives. *Bioorg Med Chem.***14**, 6255–6282.
- **Marfak, A., (2003).** Radiolyse gamma des flavonoides: Etude de leur réactivité avec les radicaux issus des alcools: formation des depsides. *Thèse de doctorat de l'Universités de Limoges*, pp. 24-42.
- **Magis, D., Geronooz, I., Scheen, A.J. Tabagisme., (2002).** insulinorésistance et diabète de type 2. **9**, 575-581.
- **Magnan, C., Ktorza, A. (2005).** Production et sécrétion de l'insuline par la cellule pancréatique. *EMC endocrinologie.***2**, 241-264.
- **Markham, K. R. (1982).** Techniques of flavonoids identification. Ed Academic Press, P, 6-10.
- **Nienke, V.D., Frans, G.H., Kroese, J., jan luck, H., (2006).** Viral infections as potential triggers of type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res.***23**, 169-183.

- **Ongagna, J.C., Sapin, R., (2004).** Diabète de type 1 et autoimmunité. *biotribune*. **9**, 42-43.
- **Oubré, A.Y., Carlson, T.J., King, S.R., Reaven, G.M., (1997).** From plant to patient: an ethnomedical approach to the identification of new drugs for the treatment of NIDDM. **40**, 614–617.
- **Perlemuter, L., Collin de l'Hortet, G., Sélam, J.L. (2003).** Diabète et maladies métaboliques. 3^{ème} édition. Paris.
- **Peter-Riesch, B., Philippe, J., Stalder, H., (2002).** Découverte d'un diabète sucré. *PrimaryCare*, **2**:284–290.
- **Raccah, D., (2004).** Épidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. 29–42.
- **Raven, P., Evert, R., Eichhorns S., (2000).** Biologie vagatale. Ed : *De Boeck université*, **968**, 17-39.
- **Raverot, G. (2005).** Diabète sucré de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. Hippocrate. *Paris*. 6-20.
- **Raverot, G., (2005).** Diabète sucré de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. *Hippocrate*. Paris. 6-20.
- **Reuse, A.J.J., Vanderkraan, M., Kroos, M.A., Joosse, M., Bijvoet A.G.A., Verbeet, M.P., Kleijer W.J., (1994).** Deletion of Exon 18 Is a Frequent Mutation in Glycogen Storage Disease Type II. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. Vol **203**, 1535-1541.
- **Rodier, M. (2001).** Définition et classification du diabète. *Médecine nucléaire imagerie fonctionnelle et métabolique*-Ed Centre Hospitalier Universitaire-Nîmes, **2**, 25.p : 91-92-93.
- **Rodier, M., (2001).** Le diabète de type 1. *Med Nucl*. **25**, 95-101.
- **Sassi, M. (2005).** Les plantes médicinales. Ed: *Dar El Fiker Tunis*. Fiche 2.
- **Scheryer, S.A., Chua, S.C., Leboeuf, R.C., (1998).** Obesity and diabetes in TNF-alpha receptor-deficient mice. **15**, 402-411.
- **Senol dane, Hanninen, O., (2013).** Physiology and maintenance. Enzyme of digestion. Vol II.
- **Sharma, A.K., Galadari, E.O., Behara, I., Manchandra, M., Abdulrazza, S.K., Mehra, M.K., (1993).** Diabetes Mellitus and its Complications. *1st ed. Macmillan, New Delhi*. P: 54-114.

- **Shim, J-Y., Doo, H-K., Ahn, S-Y., Kim, Y-S., Seong, J-K., Park, I-S., Min, B-H., (2003).** communication Inhibitory effect of aqueous extract from the gall of *Rhus chinensis* on alpha-glucosidase activity and postprandial blood glucose. *Journal of Ethnopharmacology* **85**, 283–287 Short.
- **Simone, D., David, L., Hughes., Sergey, A., Nepogodiev, Rejzek, M., Robert, A., Field., (2010).** Synthesis of - and -D-glucopyranosyl triazoles by CuAAC ‘click chemistry’: reactant tolerance, reaction rate, product structure and glucosidase inhibitory properties. *Carbohydrate Research*, Vol **345**,1123-1134.
- **Simonis-Bik, A.M.C., Eekhoff, E.M.W., Moor, M.H.M., Kramer, M.H.H., Boomsma, D.I., Heine R.J., (2010).** Génétique du diabète de type 2 : comment évaluer l’héritabilité de la capacité sécrétoire de la cellule B.2,11-12.
- **Sobhi, W., Khettal, B., Belmouhoub, M., Atmani, D., Duez, P., Benboubetra, M., (2011).** Hepatotoxicity and Langerhans Islets Regenerative Effects of Polar and Neutral Lipids of *Nigella sativa* L. in Nicotinamide/streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Pteridines*.Vol **22**,97 – 104.
- **Sosa, M.E., ton, C.E., (2008).** Plant secondary metabolites from Argentinean semiarid lands: bioactivity against insects. *Phytochem Rev*,7,3-24.
- **Spinas, G.A., Lehmann, R., (2001).** Diabète sucré : diagnostic, classification et pathogénese. *Abteilung Endokrinologie und Diabetologie*. **20**, 519-525.
- **Srivastava, Y., Venkatakrishna-Bhatt, H., Verma, Y., (1993).** Antidiabetic and adaptogenic properties of *Momorica charantia* extract. An experimental and clinical evaluation. *Phytother Res*. **7**, 285-289.
- **Tadera, K., Minami, Y., Takamastu K., Matsuoka, T., (2006).** Inhibition of alpha-glucosidase and alpha-amylase by flavonoids. *Country*. Japan. Vol **52** (2),149-152.
- **Tahraoui, A., El-Hilaly, J., Israili, Z.H., Lyoussi B., (2007).** Ethnopharmacological survey of plants used in the traditional treatment of hypertension and diabetes in south-eastern Morocco (Errachidia province).*Journal of Ethnopharmacolgy*, **110**,105-117.
- **Tahraoui, A., El-Hilaly, J., Israili, Z.H., Lyoussi, B., (2007).** Ethnopharmacological survey of plants used in the traditional treatment of hypertension and diabetes in south-eastern Morocco (Errachidia province). *Journal of Ethnopharmacology*. **110**, 105–117.
- **Taleb-Senouci, D., Ghomaria, H., Kroufa, D., Bouderbala, S., Prostb, J., Dubois, L. M. A., Bouchenaka, M., (2009).** Antioxidant effect of *Ajuga iva* aqueous extract in streptozotocin-induceddiabetic rats, *Phytomedicine*, **16**, 623–631.

- **Tazi, M.A, Abir-Khalil, S., Chaouki, N., Cherqaoui, S., Lahmouz, F., Srairi, J., Mahjour, J., (2003).** Prevalence of the main cardiovascular risk factors in Morocco: results of a National Survey. *J Hypertens.***21**, 897-903.
- **Terra, W.R., Ferreira C., (1994).** Insect digestive enzymes: properties, compartmentalization and function. *Comp, Biochem, Physiol*, **109 (B)**, 1-62.
- **Wang H., Du, Y. J., Song, H.C., (2010).** Alpha-glucosidase and alpha-amylase inhibitory activities of guava leaves. *Food chemistry*, **123**, 6-13.
- **Welihinda, J., Karunanayake, E.H., Sheriff, M.H., Jayasinghe, K.S., (1986).** Effect of Momorica charantia on glucose tolerance in maturity onset diabetes. *J Ethnopharmacology*. **17**,277-282.
- **Wen, J., Sunaert, P., Nobels, F., Feyen, L., Van, C., Paul, H., Van, R., (2007).** Le traitement médicamenteux de l'hyperglycémie in recommandations de Bonne Pratique. *Société Scientifique de Médecine générale*. 1B-1180 Bruxelles.
- **Wessner, M., Champion, B., Girault, J. P., Kaouadji, N., Saidi, B., Lafont, R., (1992).** Ecdysteroids from *Ajuga iva*. *Phytochemistr*, **31**, 3785-3788.
- **Wild, S., Roglic, G., Green, A., (2004).** Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care*.**27**, 1047-1053.
- **You, Q., Chen, F., Wang, X., Jiang, Y., Lin, S., (2012).** Anti-diabetic activities of phenolic compounds in muscadine against alpha-glucosidase and pancreatic lipase. *LWT-Food Science and Technology*. **46**, 164-168.
- **Zeghad, N. (2009).** Etude du contenu polyphénolique de deux plantes médicinales d'intérêt économique (*Thymus vulgaris*, *Rosmarinus officinalis*) et évaluation de leur activité antibactérienne. Mémoire de Magister de l'université de Mentouri, Constantine, Algérie.
- **Zhande, R., Mitchell, J.J., Wu, J., Sun, X.J., (2002).** Molecular mechanism of insulininduced degradation of insulin receptor substrate 1.**22**,1016 –1026.
- **Zhang, X., (1993).** Experimentalresearch on the roleof Lyciumbarbarum polysaccharide in antiperoxidation. *China Journal of Chinese Materia Medica*, **18(2)**: 110-128.
- **Zhishen, J., Mengcheng, T., Jianming , W., (1999).** The determination of flavonoid contents in mulberry and their scanenging effects on superoxide radicals, *Food chemistry*, **64 (4)**, 555-559.

Autres Références bibliographique

- **Anonyme 1. (2010).** (Echantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques).
- **Anonyme 2. (1999).** Le diabète au Canada : statistiques nationales et possibilités d'accroître la surveillance, la prévention et la lutte. Santé Canada. P : 28-29.

Annexes

Annexe

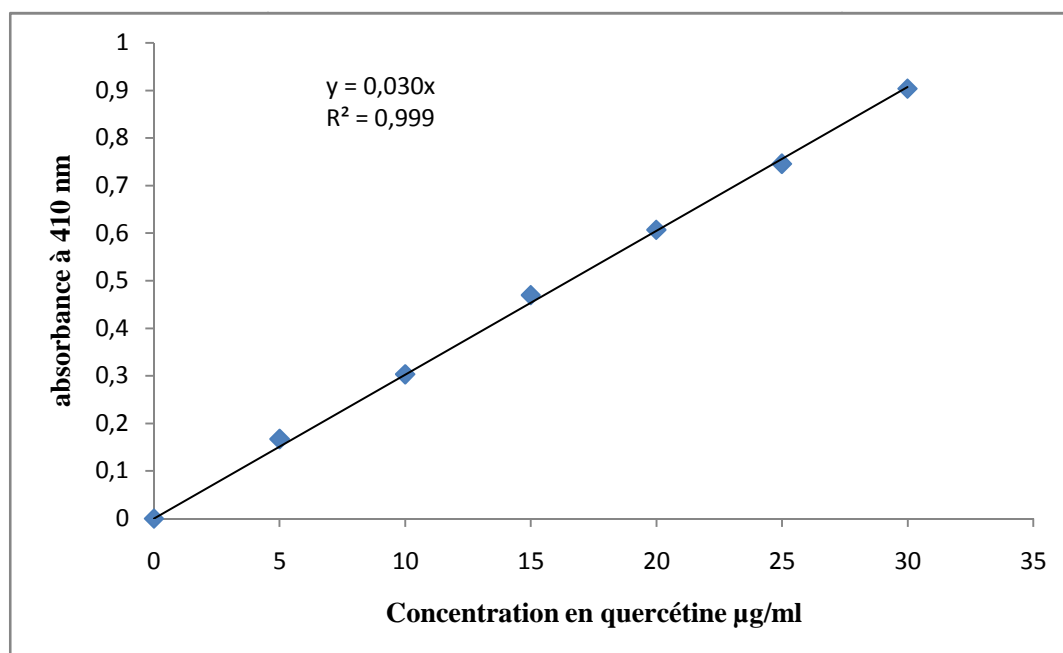
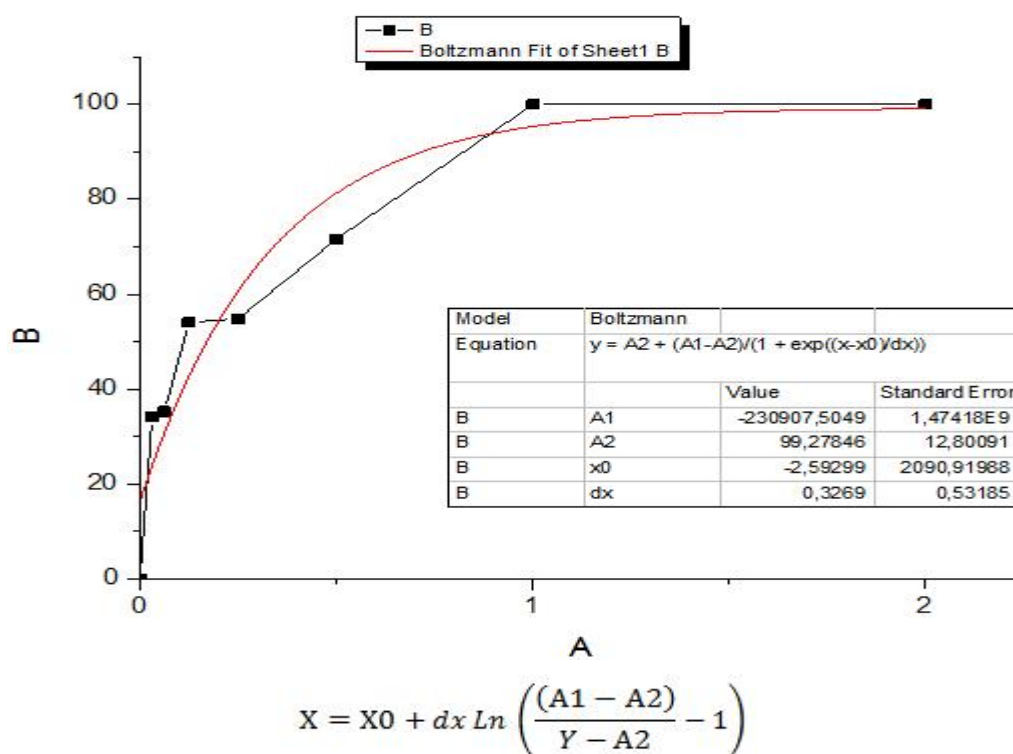


Figure 1 : Courbe d'étalonnage des flavonoïdes.

Figure 2 : Courbe pour calcul de l'IC₅₀ de l'extrait aqueux d'*Ajuga iva* dans inhibition alpha-glucosidase.

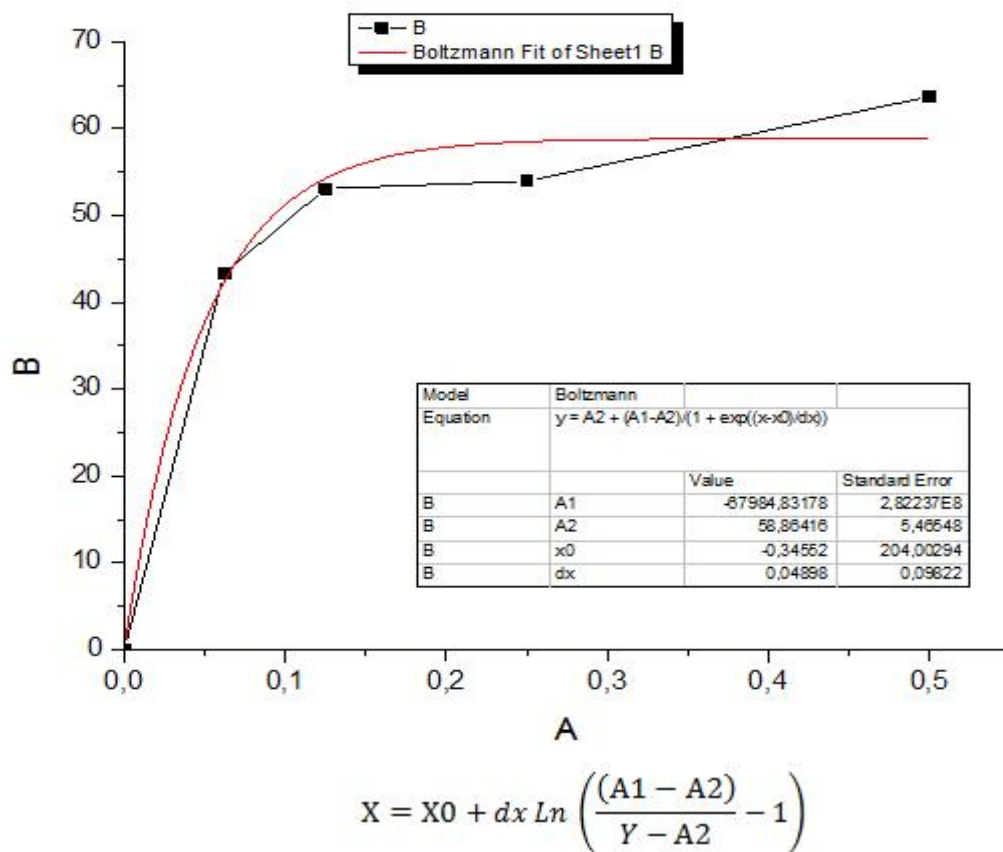


Figure 3 : Courbe pour calcul de l'IC₅₀ de l'extrait éthylique d'*Ajuga iva* dans inhibition alpha-glucosidase.

Tableau I : Principales caractéristiques des spectres UV-Visible des flavonoïdes (**Markham, 1982**)

Bande II	Bande I	Types de flavonoïdes
250-280	310-350	Flavones
250-280	330-360	Flavonols substitués en C3
250-280	350-385	Flavonols
245-275	310-330	Isoflavones
	(épaulement pic à 320)	Isoflavones (5-desoxy-6,7-dioxygénés)
275-295	300-330 Epaulement	Flavanones et dihydroflavonols
230-270 (Faible intensité)	340-390	Chalcones
230-270	380-430	Aurones
270-280	465-560	Anthocyanes

Glossaire

Glossaire

- **Antioxydant** : est une molécule qui inhibe l'oxydation des molécules autres.
- **Antifongique** : substance qui détruit les champignons, ou les inhiber.
- **Anti-inflammatoire** : Il s'agit d'un groupe de médicaments destinés à traiter une réaction inflammatoire et les maladies qui en résultent telles que les manifestations rhumatismales.
- **Antimicrobiens** : médicament utilisé pour traiter des maladies microbiennes.
- **Ecdystéroïdes** : les ecdystéroïdes constituent une famille d'environ 200 stéroïdes contenus dans les plantes, et ils constituent également une grande partie des hormones des invertébrés.
- **Hypoglycémie** : c'est la diminution de la quantité de glucose (sucre de façon général).
- **Les radicaux libres** : un radical libre est une espèce chimique possédant un ou plusieurs électrons non appariés sur la couche externe.
- **Maladies cardio-vasculaires** : sont les maladies qui concernent le cœur et la circulation sanguine.
- **Oxydation** : est une réaction chimique qui transfère des électrons ou d'hydrogène à partir d'une substance à un agent oxydant.
- **Phytothérapie** : traitement de certaines maladies par les plantes.
- **Vitamine** : substance azotée indispensable, en dose infinitésimales au métabolisme de l'organisme.

Résumé

L'utilisation des plantes médicinales à des fins thérapeutiques est due en générale aux métabolites secondaires qui les constituent. *Ajuga iva* est parmi les plantes qui confirment son usage empirique dans le traitement du diabète. Dans notre étude une extraction des flavonoïdes sur les parties aériennes d'*Ajuga iva* est réalisée par des solvants organiques. Les effets de ces extraits sur l'inhibition d'alpha-glucosidase *in vitro* et leurs rôles dans l'inhibition de la glycémie post-prandiale *in vivo* sont démontrés et prouvés expérimentalement. Les résultats obtenus montrent que l'extrait éthylique à la teneur la plus élevée en flavonoïdes (139.96 ± 0.42 mg EQ/gE). Ensuite, l'effet inhibiteur d'alpha-glucosidase pour les extraits aqueux et éthylique est important avec des IC50 de 0.115 et 0.117 mg /ml pour les extraits aqueux et éthylique respectivement. L'effet le plus important sur l'activité anti-hyperglycémique est observé pour l'extrait aqueux à une concentration de 600mg/kg.

Mots clés : Diabète, *Ajuga iva*, alpha-glucosidase, flavonoïdes, post-prandiale.

Abstract

The use of medicinal plants for therapeutic purposes is generally due to secondary metabolites that constitute them. *Ajuga iva* is among plants that confirm its empirical use in the treatment of diabetes. In our study the extraction of flavonoids on the aerial parts of *Ajuga iva* is achieved by organic solvents. The effects of these extracts on the inhibition of alpha-glucosidase *in vitro* and their role in the inhibition of post-prandial glucose *in vivo* are demonstrated and proven experimentally. The results show that the ethyl extracts the highest flavonoid content (139.96 ± 0.42 mg EQ / gE). Then, the inhibitory effect of alpha-glucosidase for aqueous extracts and ethyl is important with IC50 of 0.115 and 0.117 mg / ml for aqueous extracts and ethyl respectively. The most significant effect on the anti-hyperglycemic activity was observed for the aqueous extract at a concentration of 600mg/kg.

Keywords: Diabetes, *Ajuga iva*, alpha-glucosidase, flavonoids, postprandial.