

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

BADJI MOKHTAR -ANNABA
UNIVERSITY
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR
ANNABA



جامعة باجي مختار
- عنابة -

Faculté des Sciences

Année : 2019/2020

Département de Biologie

THÈSE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Doctorat en Biologie

**Etude sur le dysfonctionnement neurocomportemental et physiologique
Suite à l'injection de la streptozotocine chez les rattes de la souche
wistar traitées à la cannelle et la quercétine**

Option

Neurobiologie animale

Par

BOUDIAF Fella

DIRECTEUR DE THÈSE : TAHRAOUI Abdelkrim Professeur U.B.M. ANNABA

Devant le jury

PRESIDENT :	BAIRI Abdelmadjid	Prof	U.B.M. ANNABA
EXAMINATRICE :	HABBACHI Wafa	M.C.A	U.B.M. ANNABA
EXAMINATRICE :	MERZOUG Samiha	M.C.A	Université d'El-TAREF
EXAMINATEUR :	OUMEDDOUR Abdelkader	M.C.A	Université de Guelma

Remerciements

« Un travail scientifique n'est jamais le fruit d'une seule personne, il est l'émanation d'une communauté, d'un réseau d'enseignants et de chercheurs »

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de thèse Monsieur le Professeur **TAHRAOUI Abdelkrim**, de m'avoir témoigné sa confiance en acceptant la direction de ce travail avec beaucoup de bienveillance et une disponibilité à tous les instants. Sa franchise, sa sympathie, son dynamisme, sa rigueur, son esprit critique, et ses conseils judicieux m'ont aidé efficacement à mener ce travail à terme.

Je tiens également à exprimer mes sincères remerciements à Monsieur le Professeur **BAIRI Abdelmadjid** qui m'a fait l'honneur de présider le jury de soutenance de ce travail de recherche. J'ai eu également le plaisir de vous avoir aussi comme enseignant en biologie, soyez assuré de mon estime et ma reconnaissance la plus profonde. Je ne sais comment vous exprimer ma gratitude qu'en vous promettant d'agir comme vous avec les étudiants si un jour l'occasion m'en sera donné.

Je tiens à exprimer mes remerciements à Madame le maitre de conférences **MERZOUG Samiha** qui nous honore de sa présence en examinant ce travail. Qu'elle trouve ici l'expression de ma gratitude.

Je voudrais aussi remercier chaleureusement Madame le maitre de conférences **HABBACHI Wafa** qui a bien voulu accepté de juger ce travail. Qu'elle trouve ici l'expression de ma gratitude et de l'estime que je lui porte.

Je tiens à remercier Monsieur le maitre de conférences **OUMEDDOUR Abdelkader** de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'évaluer ce travail et pour le temps qu'il a accordé à la lecture de cette thèse et à l'élaboration de son rapport.

Mademoiselle le Docteur **CHOUBA ibtissem**, pour avoir toujours su être disponible au pied levé et avoir su guider ce travail en répondant à mes interrogations et aussi pour avoir mis en place les pierres fondatrices de ce projet « diabète » et pour avoir trouvé les mots dans les moments de doutes. Qu'elle accepte ce travail comme l'expression des conseils expérimentés qu'elle a su me prodiguer.

Je présente également un grand remerciement à monsieur le Professeur **Jean-charles Martin** et à toute l'équipe du Centre de Recherche Cardiovasculaire et Nutrition C2VN, Université d'Aix-Marseille Faculté de médecine de la Timone qui m'ont ouvert grandement leurs portes durant mon stage. M'ont permis de découvrir de nouvelles méthodologies de travail. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma reconnaissance.

J'adresse également mes remerciements les plus sincères à tout le personnel du laboratoire de neuroendocrinologie appliquée de l'université Badji Mokhtar Annaba qui ont initié ce travail et m'ont offert les moyens matériels, humains et intellectuels de le poursuivre.

Mes plus vifs remerciements s'adressent à tous mes amis, et à tous les chercheurs du Laboratoire de neuroendocrinologie appliquée, de l'université Badji Mokhtar-Annaba qui m'ont aidé, encouragé et soutenu et qui ont contribué à rendre l'ambiance de travail très agréable.

Finalement, je remercie tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

« Boudiaf Fella »

Dédicaces

A mes chers parents papa et maman

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez, que ce travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous acquitterai jamais assez.

Puisse dieu, le très haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

A mes deux fleurs Amira et Akram

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite
Que dieu le tout puissant vous protège et vous garde.*

A toute ma famille

Mes amis

Mes collègues

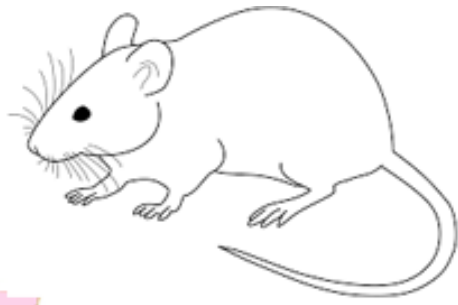
Fella 2020

« La théorie, c'est quand on sait tout mais rien ne fonctionne.

La pratique c'est quand tout fonctionne mais personne ne sait pourquoi.

En science on allie la théorie à la pratique : rien ne fonctionne et personne ne sait pourquoi.»

Albert Einstein



RESUME



Abstract

Our problem aims to assess the behavioral effects of the diabetes-infection combination in adult rats and the protective effect of antioxidants (cinnamon and quercetin) on neurobehavioral and physiological alterations and complications. Diabetes was induced by a single intraperitoneal injection of streptozotocin at a dose of 45 mg / Kg.

The purpose of this induction of diabetes is to assess, on the one hand, the effects of this exposure on the anxiety behavior, the lipid and hormonal parameters of Wistar rats, and on the other hand, the capacity of antioxidants (cinnamon and quercetin) to restore the disturbances caused by streptozotocin. Behavioral tests in the open field (OF) and the elevated cross-maze (Elevated plus-maze; EPM) reveal anxiety and impaired locomotor and exploratory activities in diabetic rats compared to non-diabetic rats and witnesses.

Administering cinnamon (2g / kg) and quercetin (0.5g / kg) by stomach gavage reduces anxiety and decreases the damage associated with hyperglycemia.

Our results show the ability of cinnamon and quercetin to prevent behavioral problems associated with complications of diabetes.

Keywords

Rats Wistar, Diabetes, Behavioral disorder, Cinnamon, Quercetin



الملخص

تهدف مشكلتنا إلى تقييم الآثار السلوكية لتوليفة عدوى مرض السكري في الجرذان البالغة والتأثير الوقائي لمضادات الأكسدة (القرفة والكيرسيتين) على التغيرات والمضاعفات السلوكية والفسولوجية.

تم تحفيز مرض السكري عن طريق حقنة واحدة داخل الصفاق من الستربتوزوتوسين بجرعة 45 مجم / كجم.

الهدف من هذا التحريض على مرض السكري هو تقييم ، من ناحية ، آثار هذا التعرض على السلوك القلق ، والمعايير الدهنية والهرمونية لجرذان ويستار ، ومن ناحية أخرى ، قدرة مضادات الأكسدة (القرفة والكيرسيتين) لاستعادة الاضطرابات التي يسببها الستربتوزوتوسين.

تكشف الاختبارات السلوكية بما في ذلك المجال المفتوح والمتاهة المرتفعة عن القلق وتغير الأنشطة الحركية والاستكشافية في الفئران المصابة بداء السكري مقارنة بالفئران غير المصابة بالسكري والضوابط.

إن تناول القرفة (2 جم / كجم) وكيرسيتين (0.5 جم / كجم) عن طريق تزقيم المعدة يقلل من القلق ويقلل من الأضرار المرتبطة بارتفاع السكر في الدم.

تظهر نتائجنا قدرة القرفة والكيرسيتين على الوقاية من الاضطرابات السلوكية المرتبطة بمضاعفات مرض السكري.

الكلمات الدالة

داء السكري، اضطرابات السلوك، قرفة، كيرسيتين، فأرات من سلالة ويستار



RESUME

Notre problématique vise à évaluer les effets comportementaux de la combinaison diabète-infection chez des rattes adultes et l'effet protecteur des antioxydants (la cannelle et la quercétine) sur les altérations et les complications neurocomportementales et physiologiques. Le diabète a été induit par une seule injection intra-péritonéale de streptozotocine à une dose de 45 mg/Kg.

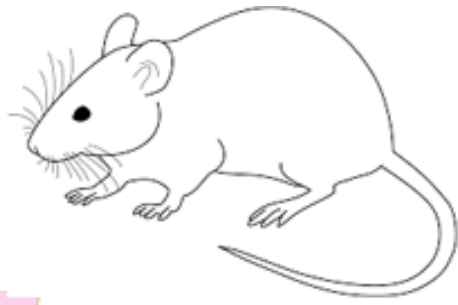
Cette induction du diabète a pour but d'apprécier d'une part, les effets de cette exposition sur le comportement anxieux, les paramètres lipidiques, et hormonaux des rattes Wistar, et d'autre part, la capacité des antioxydants (la cannelle et la quercétine) à restaurer les perturbations causées par la streptozotocine. Les tests comportementaux effectués dont le champ ouvert (Open field ; OF) et le labyrinthe en croix surélevé (Elevated plus-maze ; EPM) révèlent une anxiété et une altération des activités locomotrices et exploratrices chez les rattes diabétiques comparativement aux rattes non diabétiques et aux témoins.

L'administration de la cannelle (2g/kg) et de la quercétine (0.5g/kg) par gavage gastrique réduit l'anxiété et diminue les dommages liés à l'hyperglycémie.

Nos résultats montrent la capacité de la cannelle et de la quercétine de prévenir dans les troubles de comportement associés aux complications du diabète.

Mots clés

Rattes wistar, diabète, troubles comportementaux, cannelle, quercétine



**LISTE DES
FIGURES**

Liste des figures

N°	Figures	Page
01	Diabète insulino-dépendant (type 1).	03
02	Diabète non insulino-dépendant (type 2).	03
03	Structure chimique de la streptozotocine.	10
04	Structure de la quercétine $\geq 95\%$ (HPLC), solide.	12
05	Quercétine (Sigma-aldrich) $\geq 95\%$ (HPLC), solide.	12
06	Composants chimiques de la cannelle.	13
07	Illustration schématique du champ ouvert (Open field).	14
08	Illustration schématique du labyrinthe en croix surélevé (Elevated plus-maze).	15
09	Illustration schématique du test de la nage forcée.	16
10	IMMULITE 2000 SIEMENS.	21
11	Schéma représentant le protocole expérimental.	22
12	Schéma représentant le protocole expérimental.	23
13	Changement pondéral des rattes.	24
14	Variation de la glycémie en g/l aux jours 4 et 15 chez les rattes témoins (T), les rattes non diabétiques traitées à la cannelle (NDC), les rattes diabétiques traitées à la cannelle (DC), les rattes non diabétiques traitées à la quercétine (NDQ), les rattes diabétiques traitées à la quercétine (DQ), les rattes non diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (NDCQ), les rattes diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQ).	25

15	Variation des paramètres du test de champ ouvert aux jours 7 et 14 chez les rattes témoins (T), les rattes non diabétiques traitées à la cannelle (NDC), les rattes diabétiques traitées à la cannelle (DC), les rattes non diabétiques traitées à la quercétine (NDQ), les rattes diabétiques traitées à la quercétine (DQ), les rattes non diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (NDCQ), les rattes diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQ).	27
16	Variation des paramètres du test du labyrinthe en croix surélevé EPM aux jours 7 et 14 chez les rattes témoins (T), les rattes non diabétiques traitées à la cannelle (NDC), les rattes diabétiques traitées à la cannelle (DC), les rattes non diabétiques traitées à la quercétine (NDQ), les rattes diabétiques traitées à la quercétine (DQ), les rattes non diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (NDCQ), les rattes diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQ).	31
17	Variation du taux de cholestérol total dans le sang chez les rattes témoins (T), les rattes non diabétiques traitées à la cannelle (NDC), les rattes diabétiques traitées à la cannelle (DC), les rattes non diabétiques traitées à la quercétine (NDQ), les rattes diabétiques traitées à la quercétine (DQ), les rattes non diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (NDCQ), les rattes diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQ).	32
18	Variation des taux LDL dans le sang chez les rattes témoins (T), les rattes non diabétiques traitées à la cannelle (NDC), les rattes diabétiques traitées à la cannelle (DC), les rattes non diabétiques traitées à la quercétine (NDQ), les rattes diabétiques traitées à la quercétine (DQ), les rattes non diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (NDCQ), les rattes diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQ).	33
19	Variation des taux HDL dans le sang chez les rattes témoins (T), les rattes non diabétiques traitées à la cannelle (NDC), les rattes diabétiques traitées à la cannelle (DC), les rattes non diabétiques traitées à la quercétine (NDQ), les rattes diabétiques traitées à la quercétine (DQ), les rattes non diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (NDCQ), les rattes diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQ).	34
20	Variation du taux des triglycérides dans le sang chez les rattes témoins (T), les rattes non diabétiques traitées à la cannelle (NDC), les rattes diabétiques traitées à la cannelle (DC), les rattes non diabétiques traitées à la quercétine (NDQ), les rattes diabétiques traitées à la quercétine (DQ), les rattes non diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (NDCQ), les rattes diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQ).	35

21	Variation du taux de l'ACTH chez les rattes témoins (T), les rattes non diabétiques traitées à la cannelle (NDC), les rattes diabétiques traitées à la cannelle (DC), les rattes non diabétiques traitées à la quercétine (NDQ), les rattes diabétiques traitées à la quercétine (DQ), les rattes non diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (NDCQ), les rattes diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQ).	36
22	Changement pondéral des rattes.	37
23	Variation de la glycémie en g/l aux jours 4 et 15 chez les rattes témoins (T), les rattes non diabétiques stressées traitées à la cannelle (NDCS), les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle (DCS), les rattes non diabétiques stressées traitées à la quercétine (NDQS), les rattes diabétiques stressées traitées à la quercétine (DQS), les rattes non diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine (NDCQS), les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQS).	38
24	Variation des paramètres du test de champ ouvert aux jours 7 et 14 chez les rattes témoins (T), les rattes non diabétiques stressées traitées à la cannelle (NDCS), les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle (DCS), les rattes non diabétiques stressées traitées à la quercétine (NDQS), les rattes diabétiques stressées traitées à la quercétine (DQS), les rattes non diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine (NDCQS), les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQS).	40
25	Variation des paramètres du test du labyrinthe en croix surélevé EPM aux jours 7 et 14 chez les rattes témoins (T), les rattes non diabétiques stressées traitées à la cannelle (NDCS), les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle (DCS), les rattes non diabétiques stressées traitées à la quercétine (NDQS), les rattes diabétiques stressées traitées à la quercétine (DQS), les rattes non diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine (NDCQS), les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQS).	44
26	Variation du taux de cholestérol total dans le sang chez les rattes témoins (T), les rattes non diabétiques stressées traitées à la cannelle (NDCS), les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle (DCS), les rattes non diabétiques stressées traitées à la quercétine (NDQS), les rattes diabétiques stressées traitées à la quercétine (DQS), les rattes non diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine (NDCQS), les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQS).	45

27	Variation des taux LDL dans le sang chez les rattes témoins (T), les rattes non diabétiques stressées traitées à la cannelle (NDCS), les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle (DCS), les rattes non diabétiques stressées traitées à la quercétine (NDQS), les rattes diabétiques stressées traitées à la quercétine (DQS), les rattes non diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine (NDCQS), les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQS).	46
28	Variation des taux HDL dans le sang chez les rattes témoins (T), les rattes non diabétiques stressées traitées à la cannelle (NDCS), les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle (DCS), les rattes non diabétiques stressées traitées à la quercétine (NDQS), les rattes diabétiques stressées traitées à la quercétine (DQS), les rattes non diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine (NDCQS), les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQS).	47
29	Variation du taux des triglycérides dans le sang chez les rattes témoins (T), les rattes non diabétiques stressées traitées à la cannelle (NDCS), les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle (DCS), les rattes non diabétiques stressées traitées à la quercétine (NDQS), les rattes diabétiques stressées traitées à la quercétine (DQS), les rattes non diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine (NDCQS), les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQS).	48
30	Variation du taux de l'ACTH chez chez les rattes témoins (T), les rattes non diabétiques stressées traitées à la cannelle (NDCS), les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle (DCS), les rattes non diabétiques stressées traitées à la quercétine (NDQS), les rattes diabétiques stressées traitées à la quercétine (DQS), les rattes non diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine (NDCQS), les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQS).	49



**LISTE DES
ABREVIATIONS**

Liste des abréviations

ACTH	Adreno Cortico Tropic Hormone
ALX	Alloxane
CPS	Coupe par seconde
Da	Dalton
DI	Décilitre
DC	Diabétique traité à la cannelle
DCS	Diabétique stressé traité à la cannelle
DID	Diabète insulino-dépendant
DQ	Diabétique traité à la quercétine
DQS	Diabétique stressé traité à la quercétine
EDTA	Acide éthylène diamine tétra-acétique
EPM	Elevated Plus Maze
FID	Fédération international du diabète
FST	Forced swimming test
g	Gramme
GAE	Groupe Agricole de l'Est, Bejaia
GLUT2	Glucose transporter type 2
H	heure
HDL	High density lipoprotein
HGB	Hémoglobine
Inj.IP	injection intrapéritonéale
J	Jour
Kg	Kilogramme
LDL	Low Density Lipoprotein (Lipoprotéine de très basse densité)
MI	millilitre
NAD+	Nicotinamide Adénine Dinucléotide
NDC	Non diabétique traité à la cannelle
NDCS	Non diabétique stressé traité à la cannelle
NDQ	Non diabétique traité a la quercétine
NDQS	Non diabétique stressé traité à la quercétine
OF	Open Field
OMS	Organisation mondiale de la santé
Pg	picogramme

RBC	Red Blood Cell
S	secondes
SEM	Standard Error of the Mean
SNC	Système nerveux central
STZ	Streptozotocine
T	Témoin
Vs	Versus (Contre)
5-HT	5-hydroxytryptamine



TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIÈRES

1.	INTRODUCTION	01
2.	MATERIEL ET METHODES	09
2.1.	Matériel biologique	09
2.1.1.	Animaux d'élevage	09
2.1.2.	Condition d'élevage	09
2.1.3.	Lotissement des animaux	09
2.2.	Méthodes	10
2.2.1.	Traitement des animaux	10
2.2.1.1.	Administration de la streptozotocine	10
2.2.1.2.	Administration de la solution glucosée	11
2.2.2.	Traitement par les antioxydants	11
2.2.2.1.	Présentation de la quercétine	11
2.2.2.2.	Administration de la quercétine	12
2.2.2.3.	Présentation de la cannelle	13
2.2.2.4.	Administration de la cannelle	13
2.2.3.	Tests comportementaux	14
2.2.3.1.	Test du champ ouvert (Open field; OF)	14
2.2.3.2.	Test du labyrinthe en croix surélevé (Elevated plus maze)	15
2.2.3.3.	Test de la nage forcée (forced swimming test ; FST)	16
2.2.4.	Détermination du profil glycémique	17
2.2.5.	Préparation des prélèvements	17
2.2.5.1.	Décapitation et prélèvement sanguin	17
2.2.6.	Dosage lipidique	17
2.2.6.1.	Dosage du cholestérol total	17
2.2.6.2.	Dosage du cholestérol HDL	18
2.2.6.3.	Dosage du cholestérol LDL	18
2.2.6.4.	Dosage des triglycérides	19
2.2.7.	Dosage hormonal	19
2.2.7.1.	Dosage de l'ACTH	19
2.2.7.1.1.	Principe du dosage	19
2.2.7.1.2.	Mode opératoire	20
2.2.8.	Etude statistique des résultats	21

3.	RESULTATS	24
3.1.	Expérimentation 1 : Effets de la cannelle et de la quercétine chez les rattes diabétiques	24
3.1.1.	Changement pondéral	24
3.1.2.	La glycémie	25
3.1.3.	Variation des paramètres des tests comportementaux	26
3.1.3.1.	Variation des paramètres du test de champ ouvert (l'Open field test)	26
3.1.3.2.	Variation des paramètres du test de labyrinthe en croix surélevé (EPM)	28
3.1.4.	Profil lipidique	32
3.1.4.1.	Variation du cholestérol total plasmatique	32
3.1.4.2.	Variation du cholestérol LDL et HDL	32
3.1.4.3.	Variation du taux des triglycérides dans le sang	34
3.1.5.	Paramètres hormonaux	35
3.1.5.1.	Variation du taux de l'ACTH	35
3.2.	Expérimentation 2 : Effets de la cannelle et de la quercétine chez les rattes diabétiques stressées	37
3.2.1.	Changement pondéral	37
3.2.2.	La glycémie	38
3.2.3.	Variation des paramètres des tests comportementaux	39
3.2.3.1.	Variation des paramètres du test de champ ouvert (l'Open field test)	39
3.2.3.2.	Variation des paramètres du test de labyrinthe en croix surélevé (EPM)	41
3.2.4.	Profil lipidique	45
3.2.4.1.	Variation du cholestérol total plasmatique	45
3.2.4.2.	Variation du cholestérol LDL et HDL	45
3.2.4.3.	Variation du taux des triglycérides dans le sang	47
3.2.5.	Paramètres hormonaux	48
3.2.5.1.	Variation du taux de l'ACTH	48
4.	DISCUSSION	50
5.	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	60
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	61
6.	ANNEXES	73



INTRODUCTION



1. INTRODUCTION

À travers l'histoire, l'homme n'a cessé de manifester un vif intérêt à comprendre les mécanismes qui soutiennent notre existence et les tentatives tenaces et sans répit des pathologies qui entravent notre survie et notre bien-être. L'une de ces pathologies rampantes et dévastatrices reste sans équivoque le diabète. Ce fléau planétaire moderne à certains égards est assez surprenant, étant donné que le diabète est l'une des maladies les plus anciennes du monde, décrit dans les dossiers historiques des civilisations telles que celles trouvées dans l'Égypte ancienne, la Perse et l'Inde (Forbes et Cooper, 2013). Le diabète est une des maladies les plus anciennement connues. Des documents faisant mention de prescriptions médicales pour corriger la polyurie ont été retrouvés dans les tombeaux de Thèbes en Égypte. Ce qui suit présente les principales découvertes qui ont permis la compréhension de la physiopathologie du diabète au cours du 19^{ème} et 20^{ème} siècle :

- Au 17^{ème} siècle, William Cullen différencie le diabète sucré du diabète insipide (affection rénale où l'hyperglycémie résulte de la concentration sanguine causée par la perte de fluides induite par la polyurie).
- En 1797, John Rollo a signalé l'hyperglycémie du diabétique.
- En 1815, Chevreul a montré que le sucre contenu dans les urines était du glucose.
- En 1848, Claude Bernard a découvert la fonction glycogénique du foie.
- En 1874, Minkovski et Vonmering ont confirmé le rôle du pancréas dans la pathogénèse du diabète.
- En 1921, Best et Banting ont isolé l'insuline.
- En 1955, grâce aux travaux de Loubatiers les premiers sulfamides ont vu le jour.
- 1970-1975 : période au cours de laquelle l'éducation du diabétique prend la première place dans le traitement du diabète (Peumery, 1987).

Chaque année, de plus en plus de personnes développent cette maladie pouvant entraîner des complications qui bouleversent la vie (Fid, 2015 ; Lahmer, 2017).

La prévalence mondiale du diabète dans la population générale est estimée à 425 millions en 2017 et 629 millions en 2045 soit une augmentation de 48%.

Les chiffres de l'Afrique subsaharienne pour la même période sont de 16 millions en 2017 et 41 millions en 2045, soit une augmentation de 156 si rien n'est fait (Shaukat S et Nam H, 2017)



Une étude menée par le ministère de la Santé, en coordination avec l'OMS, entre 2016 et 2017 a révélé que 14,4% des Algériens âgés de 18 à 69 ans sont atteints de diabète.

Le taux de prévalence du diabète est passé de 8% en 2003, à 10% en 2012 pour atteindre 14% en 2017. L'enquête a été effectuée sur un échantillon de 7450 personnes.

Ces chiffres sont révélateurs d'une forte progression du diabète parmi les Algériens mais cette conclusion est à nuancer. En 2017, un diabétique sur deux n'était pas connu (ou diagnostiqué) alors qu'en 2003, pour chaque diabétique connu, deux ne l'étaient pas.

En outre, la prévalence du diabète en 2004 avait été établie sur une population plus restreinte que celle de 2017, notamment en ce qui concerne la tranche d'âge concernée qui était plus réduite.

Le diabète est donc en progression en Algérie mais le dépistage fait également des progrès.

Toutefois, des efforts restent à fournir dans la prévention de cette maladie puisque, sur l'ensemble des individus sondés lors de cette dernière étude, 53,3% n'avaient jamais fait de dosage glycémique auparavant.

Selon la dite enquête, "53,5% des personnes interrogées n'ont jamais bénéficié d'une mesure de la glycémie par les professionnels de la santé et 29,7% des diabétiques sont sous insulines et 78,2% sous antidiabétiques oraux" (Santenews-dz, 2018).

Le diabète sucré est un trouble métabolique caractérisé par la présence d'une hyperglycémie chronique attribuable à un défaut de la sécrétion d'insuline ou de l'action de l'insuline par le pancréas soit des deux à la fois (Goldenberg et *al.*, 2013).

La glycémie est le paramètre central dans le diabète sucré : c'est le taux de glucose dans le sang (Ménat, 2005). Un individu est diabétique quand sa glycémie à jeun est supérieure ou égale à 1.26g/l. (OMS, 2002).

En fonction de son étiologie, on distingue le diabète de type 1, le diabète de type 2 et autres types « spécifique » ou « secondaire » (Ndomou et *al.*, 2014).

Le diabète de type 1 (connu sous le nom de diabète insulino-dépendant ou juvénile) est caractérisé par une production insuffisante d'insuline et exige une administration quotidienne de cette dernière. Ce type de diabète prend son origine suite à une destruction progressive des cellules bêta du pancréas qui produisent l'insuline. Cette destruction est le résultat d'une agression auto-immune (MacFarlane et *al.*, 2009).

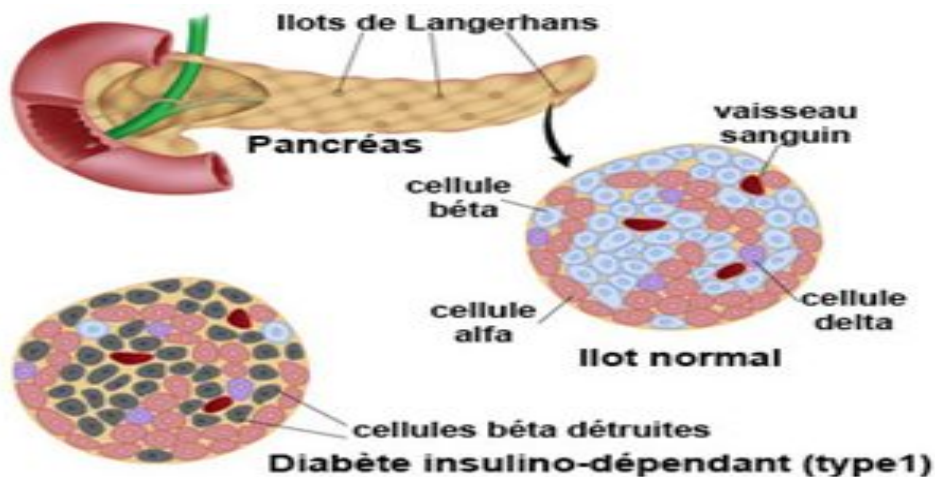


Figure 01 : Diabète insulino-dépendant (type 1)
(Jennifer Lecaque., 2011).

Le diabète de type 2 (appelé diabète non insulino-dépendant ou diabète de la maturité) résulte d'un défaut de la signalisation insulinique empêchant ainsi une régulation correcte de la glycémie ainsi qu'une destruction progressive des cellules bêta du pancréas. Le diabète de type 2 représente environ 90% des diabètes rencontrés dans le monde.

Ses symptômes peuvent être les mêmes que ceux du diabète de type 1 mais sont souvent moins marqués. De ce fait, la maladie peut être diagnostiquée plusieurs années après son apparition, une fois les complications déjà présentes (Cicolella et *al.*, 2012).

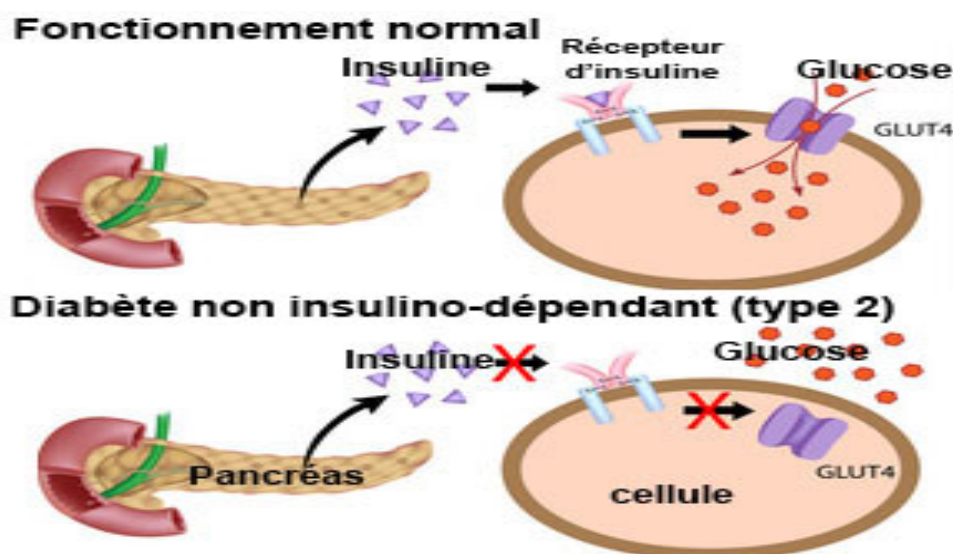


Figure 02 : Diabète non insulino-dépendant (type 2)
(Jennifer Lecaque., 2011).



Le diabète gestationnel : se définit comme tout diabète et a la particularité de se manifester durant la grossesse, le plus souvent au cours du deuxième ou troisième trimestre. Il peut être temporaire et disparaître peu après l'accouchement, mais peut causer certaines complications chez la mère et l'enfant. Il est favorisé par les modifications métaboliques de cet état hormonal particulier (résistance à l'insuline). (Samba Sanogo, 2007).

Le diabète spécifique : Un ensemble hétérogène d'affections du pancréas, d'endocrinopathie de diabète médicamenteux ou chimique, et d'affections génétiques, en particulier au niveau de la cellule β (Rodier, 2001).

Le stress psychologique est depuis longtemps considéré comme un facteur pouvant nuire au contrôle du diabète en provoquant des augmentations du taux de sucre sanguin. (Mare Christine Audfi, 2000).

Cette maladie chronique est souvent associée à des troubles psychiatriques cliniquement significatifs, tels que la dépression, l'anxiété (Oldroyd et *al.*, 2005).

Au cours des dernières années, plusieurs études se sont intéressées aux déficits d'apprentissage et mnésique attribuables au diabète de type 1 (Gispén et Biessels, 2000; Kamal et *al.*, 1998 ; Schoenle et *al.*, 2002).

Quelques études récentes (Konen et *al.*, 1999 ; Zander, 2002) démontrent que le diabète de type II engendre des répercussions sur le système nerveux périphérique.

En ce sens, (Kurthy et *al.*, 2002) soulignent que les rats souffrant du diabète de type II présentent une conductibilité nerveuse réduite. Dans leur étude, ces auteurs ont utilisé les rats de type Zucker Fatty Diabetic (ZDF) comme modèle de diabète de type II.

Les traitements actuels du diabète visent à normaliser autant que possible la glycémie sans pour autant guérir la maladie. L'épidémie du diabète engendre des dépenses financières majeures pour les individus et pour la société, du fait de la maladie et surtout de ses graves complications. La diminution du pouvoir d'achat des populations, le coût des médicaments et leurs effets secondaires non négligeables, qui dans de nombreux cas, sont plus graves que les troubles de la maladie elle-même et enfin la méfiance vis-à-vis des produits de synthèse, ont fait que les populations du tiers monde (comme l'Algérie) et même ceux des pays développés utilisent encore des plantes médicinales comme alternative thérapeutique, en particulier pour le diabète de type II (Marles et Fransworth, 1995 ; OMS, 2002).



Les études sur le développement, l'évolution et la physiopathologie du diabète sont non seulement intéressantes d'un point de vue fondamental mais également d'un point de vue thérapeutique étant donné qu'elles sont à la base de l'élaboration de traitements par thérapie cellulaire ou par médecine régénérative. Actuellement, bien que le diabète de type I et le diabète de type 2 puissent être contrôlés par des injections régulières d'insuline, ou par la prise des médicaments par voie orale, ces traitements sont loin d'être optimaux et le défi auquel les chercheurs doivent maintenant faire face est de développer des stratégies permettant d'incorporer en plus de la thérapie déjà existante, l'option de la nutrition comme moyen *sine qua non* dans le contrôle du diabète et pourquoi pas une autre alternative vers la guérison (Ryan et Swift, 2014)

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 possédant un très large éventail d'activités biologiques (Zeghad, 2009).

La phytothérapie antidiabétique connaît à ce jour un essor considérable du fait de la découverte d'un nombre important d'extraits de plantes antidiabétiques. L'utilisation des plantes est une pratique courante dans le monde. Aujourd'hui plus de 800 plantes ont été identifiées et étudiées comme traitement potentiel du diabète de type II. Les principaux principes actifs isolés et identifiés comme antidiabétiques sont: Les flavonoïdes, les mucilages, les glycanes, les triterpénoïdes, les alcaloïdes, les saponosides et tanins (Marles et Fransworth, 1995 ; Perez et *al.*, 1998).

Les plantes qui ont fourni à la médecine des molécules thérapeutiques majeures, comme l'aspirine, la morphine, la quinone ou le taxol, offrent un véritable potentiel pour la recherche de molécules à activité antidiabétique. Peu d'espèces végétales sont connues et seul une minorité, d'entre elles est explorée chimiquement (UNEP_WCMC, 2002)

La phytothérapie du diabète a été longtemps très empirique et il existe toute une série de plantes utilisées en médecine traditionnelle contre le diabète de type 2. Les études en laboratoire montrent souvent des extraits de plantes agissant sur l'hyperglycémie, ou sur un diabète provoqué chez l'animal par la streptozotocine ou l'alloxane (Goetz, 2007).



Les plantes produisent un grand nombre de métabolites issus du métabolisme secondaire qui ne sont pas produits directement lors de la photosynthèse, mais résultent de réactions chimiques ultérieures (Larkins et Wynn, 2004; Lamnaouer, 2008).

L'organisme a développé des systèmes de défense très efficaces contre la production des RL. Les molécules contrôlant cette production sont désignées par le terme «antioxydant».

Le terme d'antioxydant désigne toute substance qui se présente à faible concentration par rapport à celle du substrat oxydable, retarde ou inhibe significativement l'oxydation de ce substrat. Cette définition fonctionnelle s'applique à un grand nombre de substances, comprenant des enzymes aux propriétés catalytiques spécifiques et aussi à des petites molécules hydro- ou liposolubles.

Les systèmes antioxydants peuvent être classés selon leur mode d'action, leur localisation cellulaire et leur origine (Delattre et *al.*, 2005).

Les antioxydants jouent un rôle majeur dans la protection contre les dommages oxydatifs moléculaires (Evans, 2007). En plus du stress oxydatif, l'action de l'insuline est également perturbée chez les diabétiques, ce qui entraîne une augmentation de la production hépatique de glucose.

Les polyphénols et surtout les flavonoïdes sont des antioxydants puissants susceptibles d'inhiber la formation des radicaux libres et de s'opposer à l'oxydation des macromolécules (Van Acker et *al.*, 1995).

Les flavonoïdes sont des pigments phénoliques quasi universels des végétaux, presque toujours hydrosolubles. Ils sont souvent responsables de la coloration en jaune ou blanc des fleurs, des fruits ou des feuilles. Ils sont le plus souvent sous forme d'hétérosides (flavonosides). La chaîne osidique est le plus souvent composée de glucose et rhamnose. Elle se lie en C3 aux flavonols et en C7 aux flavones et flavanones. Les flavonoïdes peuvent également être sous forme de C hétérosides. Ils ont un important champ d'action et possèdent de nombreuses vertus médicinales. Ils sont antioxydants, diurétiques, antispasmodiques, ont des effets protecteurs sur le foie. Ils renforcent les parois capillaires et sont actifs dans le maintien d'une bonne circulation. Ils traitent l'insuffisance veineuse et sont efficaces dans le traitement des troubles liés à la ménopause et les crises hémorroïdaires. Ils ont un effet anti-inflammatoire et antiviral (Bruneton, 1993; Iserin, 2001; Ghestem et *al.*, 2001).

L'effet santé des polyphénols apportés par l'alimentation, en relation avec leur pouvoir antioxydant (Urquiaga et Leighton, 2000), a été largement décrit (Dragsted, 2003).



Plusieurs plantes ont été traditionnellement utilisées pour réguler l'utilisation du glucose et prévenir le risque de diabète. Leur richesse en polyphénols pourrait expliquer leurs propriétés (Gray et Flatt, 1997).

En effet, les polyphénols et les flavonoïdes sont longuement reconnus pour avoir un effet anti-inflammatoire, antioxydant, antiallergique, anti-thrombotique, antiviral et anti-cancérinogène (Carroll *et al.*, 1998).

Cependant peu d'informations sont disponibles sur leur potentiel à réguler et contrôler le glucose sanguin chez l'homme.

Les plantes les plus utilisées par les sujets diabétiques sont : l'armoise blanche (*Artemisia herba-alba*), l'encens (*Boswellia sacra*), le marrube (*Marrubium vulgare*), le myrte (*Myrtus communis*), l'origan (*Origanum vulgare*), le thé vert (*Camellia sinensis*), la menthe pouliot (*Mentha pulegium*), le romarin (*Rosmarinus officinalis*) et le fenugrec (*Trigonella foenum-graecum*).

D'autres plantes conseillées par les herboristes ne sont cependant pas utilisées par les sujets diabétiques telles que le chou (*Brassica oleracea*), le lupin (*Lupinus albus*), le gingembre (*Zingiber officinale*), la cannelle (*Cinnamomum cassia*). (Allali *et al.*, 2008; Bnouham *et al.*, 2002; Bnouham *et al.*, 2006; Eddouks *et al.*, 2002; Jouad *et al.*, 2001; Tahraoui *et al.*, 2007).

La quercétine piège efficacement les radicaux libres, inhibe les enzymes génératrices des espèces réactives oxygénées et prévient les blessures neuronales (Ansari *et al.*, 2009; Heo et Lee, 2004). Avec cette propriété antioxydante puissante, la quercétine a été trouvée pour exercer un effet anxiolytique (Aguirre-Hernandez *et al.*, 2010). La relation entre le potentiel antioxydant et les capacités anxiolytiques de la quercétine est renforcée par plusieurs éléments de preuve montrant que les antioxydants alimentaires peuvent améliorer les fonctions cognitives et prévenir les troubles neurocomportementaux induits par un tel stress émotionnel ou chimique (Chakraborti *et al.*, 2007; Toumi *et al.*, 2013 ; Merzoug *et al.*, 2014 ; Abdallah *et al.*, 2014).

La mise au point de ces modèles a permis une meilleure compréhension de la physiopathologie et de l'évolution naturelle du diabète, dans le but unique d'une amélioration de nouvelles thérapies antidiabétiques. (Wattiez *et al.*, 2012).



Afin de pouvoir comprendre les mécanismes physiopathologiques liés au syndrome diabétique, il est possible de reproduire chez l'animal un état diabétique simulant le diabète humain par divers procédés expérimentaux : chimique, chirurgicale ou génétique (immunologique).

La plupart des expériences sur le diabète sont effectuées chez les rongeurs, bien que certaines études soient encore réalisées sur les plus grands mammifères. (Etuk B et Muhammed B, 2010).

Deux agents sont couramment utilisés pour induire une pancréatectomie chimique, tous deux des analogues du glucose : l'alloxane (ALX), dérivé pyrimidique (synthétisé en 1938) et la streptozotocine (STZ), agent antimicrobien et alkylant.

Les propriétés chimiques de ces composés sont cruciales pour leur diabétogénicité. Tous deux sont hydrophiles et ne franchissent pas la membrane plasmique.

Ils empruntent le transporteur du glucose GLUT2 de la membrane des cellules bêta du pancréas qui les transportent dans le cytosol. Ainsi, les cellules bêta n'exprimant pas ce transporteur sont résistantes à la STZ et à l'ALX.

La mise au point de ces modèles a permis une meilleure compréhension de la physiopathologie et de l'évolution naturelle du diabète, dans le but unique d'une amélioration de nouvelles thérapies antidiabétiques. (Wattiez et *al.*, 2012).

Dans le but de clarifier, les propriétés protectrices possibles de la cannelle et de la quercétine chez les rattes de la souche Wistar contre les troubles neuropsychologiques liés aux complications du diabète chez des rattes diabétiques tout en évaluant les aspects suivants :

- Procéder à un dérèglement de l'homéostasie glycémique des rattes Wistar par induction du diabète expérimental en utilisant la streptozotocine.
- Les capacités préventives de ces molécules naturelles à caractères nutritionnels et leurs rôles dans la physiopathologie comportementale en se servant des tests comportementaux (le champ ouvert et le labyrinthe en croix surélevé).
- Procéder à l'évaluation de l'effet de la cannelle et de la quercétine chez les rattes sur plusieurs paramètres, à savoir le profil biochimique, le profil lipidique et le taux plasmatique de l'ACTH.



**MATERIEL ET
METHODES**



2. MATERIEL ET METHODES

2.1. Matériel biologique

2.1.1. Animaux d'élevage

Le matériel biologique de base que nous avons choisi est la ratte blanche de la souche Wistar provenant de l'Institut Pasteur d'Alger. Les rattes sont des mammifères nocturnes de l'ordre des rongeurs. La puberté survient entre 50 et 60 jours après la naissance chez les deux sexes. Une ratte en bonne santé peut vivre entre 2 ans et demi à 3 ans en fonction de la souche, des conditions environnementales et d'autres variables (Baker et *al.*, 1980). A leur arrivée, ces rattes pesaient en moyenne 150 grammes, et au moment de l'expérimentation, elles pesaient en moyenne 210 ± 20 grammes.

2.1.2. Condition d'élevage

Les animaux ont été élevés dans des cages en polyéthylène, tapissées d'une litière composée de copeaux de bois. Les cages ont été nettoyées et la litière changée une fois tous les deux jours.

Ces animaux ont été acclimatés aux conditions de l'animalerie, à une température de $25 \pm 27^\circ\text{C}$, une hygrométrie de 50% et une photopériode naturelle (printemps). La nourriture apportée aux animaux est confectionnée sous forme de bâtonnets constitués de maïs, d'orge, de lait et de compléments vitaminés (GAE : Groupe Agricole de l'Est, Bejaia). Quant à l'eau de boisson, elle est présentée dans des biberons adaptés aux cages. L'aliment et l'eau sont fournis *ad libitum*.

2.1.3. Lotissement des animaux

Après une période d'adaptation de trois semaines, nous avons choisi 78 rattes en fonction du poids (approximativement 220 grammes) que nous avons séparées en 13 lots expérimentaux pour réaliser deux expérimentations.

Dans la première expérimentation nous avons utilisé 7 lots :

- Un lot témoin (T) [n=6]
- Un lot non diabétique traité à la cannelle (NDC) [n=6]
- Un lot diabétique traité à la cannelle (DC) [n=6]
- Un lot non diabétique traité à la quercétine (NDQ) [n=6]
- Un lot diabétique traité à la quercétine (DQ) [n=6]



- Un lot non diabétique traité à la quercétine et à la cannelle (NDQC) [n=6]
- Un lot diabétique traité à la quercétine et à la cannelle (DQC) [n= 6].

Dans la deuxième expérimentation nous avons utilisé 6 nouveaux lots :

- Un lot non diabétique traité à la cannelle + stress (NDCS) [n=6]
- Un lot diabétique traité à la cannelle + stress (DCS) [n=6]
- Un lot non diabétique traité à la quercétine + stress (NDQS) [n=6]
- Un lot diabétique traité à la quercétine + stress (DQS) [n=6]
- Un lot non diabétique traité à la quercétine et à la cannelle + stress (NDQC) [n=6]
- Un lot diabétique traité à la quercétine et à la cannelle + stress (DQCS) [n= 6].

2.2. Méthodes

2.2.1. Traitement des animaux

2.2.1.1. Administration de la streptozotocine

La streptozotocine (STZ) est une substance chimique soluble dans l'eau, le sérum physiologique et les solvants organiques avec un poids moléculaire de 265,2 Da. Isolée en 1956 à partir de *Streptomyces* utilisée pour la première fois en 1967, elle est couramment utilisée sur les modèles animaux pour l'étude du diabète (Frode and Medeiros YS, 2008) (Figure 01). Elle est constituée d'un résidu de glucose auquel se lie, au carbone (2), un résidu nitro-urée méthyli. *In vivo*, sa demi-vie est de 5 à 15 minutes. Il est possible que l'entité glucidique de la molécule facilite son internalisation *via* les transporteurs GLUT2 membranaires des endocrinocytes β pancréatiques (White FR, 1963).

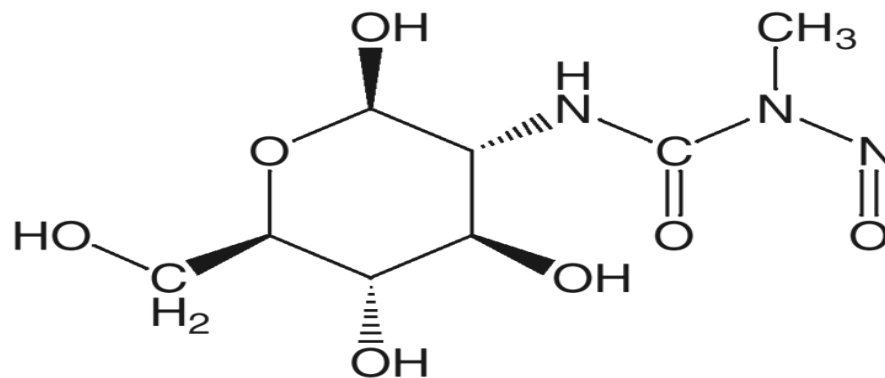


Figure 03 : Structure chimique de la streptozotocine (White FR, 1963).



L'induction du diabète chez les lots diabétiques s'effectuait par une seule injection intra péritonéale (Inj. IP) de STZ (Sigma ST Louis, Mo) à une dose de 45 mg/kg de poids corporel soit un volume de 1 ml/kg. La streptozotocine a été préparé extemporanément dans du tampon citrate 0,1 M (pH 4,5). Les lots non diabétiques ont reçu une seule Inj. IP du tampon citrate.

2.2.1.2. Administration de la solution glucosée

Les bouteilles d'eau ont été remplacées par des bouteilles contenant une solution de glucose 5% pendant 48 heures afin de surmonter l'hypoglycémie induite par la STZ suite à la destruction des cellules β pancréatiques et la libération massive d'insuline.

Cette hypoglycémie peut être fatale pour les rattes. Après 72 heures de l'injection de la STZ (temps de développement du diabète), le diabète a été confirmé chez les rattes par la mesure de la glycémie à jeun à l'aide des bandelettes de type *BILI-LABSTIX*®.

2.2.2. Traitement par les antioxydants

2.2.2.1 Présentation de la quercétine

La quercétine figure parmi les milliers de pigments, origines de la coloration des légumes, des fruits et des fleurs. Sa teneur varie grandement d'une espèce végétale à une autre, en fonction de la variété cultivée, de la période de récolte, et des différentes conditions dans lesquelles les plantes ont poussés (Nöthlings U et *al.*, 2007).

La quercétine est un flavonoïde antioxydant naturel appartenant à la famille de biflavonoïdes. Elle se trouve dans les fruits et les légumes (les pommes, les oignons, les brocolis et le thé). La quercétine est utilisée dans le traitement du cancer de la prostate, intervenant dans le blocage de la sécrétion des histamines dans le corps (antihistaminique naturel), la protection contre le développement des inflammations, les radicaux libres et la dégénérescence musculaire. Elle réduit les risques des maladies cardiaques par la prévention contre l'accumulation des macrophages dans les artères. Elle ne peut être synthétisée par l'organisme, qui doit donc l'apporter de l'extérieur (Milane, 2004).

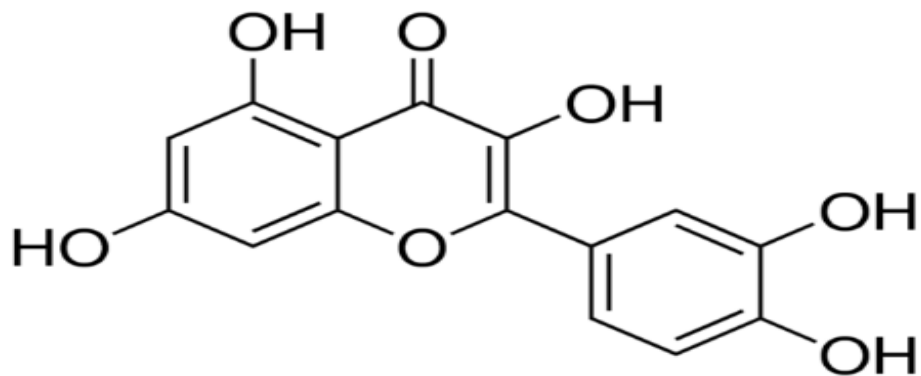


Figure 04 : Structure de la quercétine $\geq 95\%$ (HPLC), solide (Milane, 2004)

2.2.2.2 Administration de la quercétine

La quercétine (Sigma-aldritch) que nous avons utilisé pour le traitement des rattes est une poudre de couleur jaune. La préparation de la dose correspondante dépend du poids des rattes soit 0,05g/Kg de poids corporel et pour cela nous avons eu recourt à une balance de précision.

La pesée de la quercétine a été réalisée dans des tubes Eppendorf, on y ajoutera plus tard 1ml de solution saline 0,9 % par kilogramme de poids corporel. L'agitation est obligatoire pour homogénéiser la solution avant l'administration.

Le début du traitement à la quercétine a été effectué le 7^{ème} jour après l'induction du diabète et son administration se fait par gavage gastrique des rattes pendant 7 jours (durée du traitement).

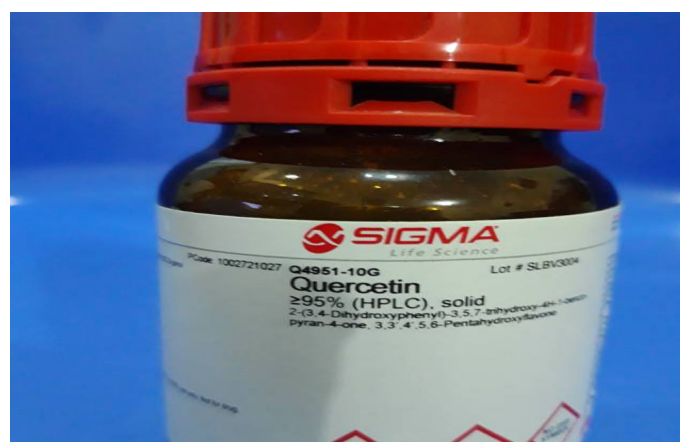


Figure 05: Quercétine (Sigma-aldritch) $\geq 95\%$ (HPLC), solide



2.2.2.3. Présentation de la cannelle

La cannelle appartient à la famille des Lauraceae, (Girre, 2001).

L'écorce du cannelier est riche en une huile essentielle contenant un très fort pourcentage d'aldéhyde cinnamique (60% à 95%), en proportions beaucoup moindres d'eugénol (5 à 10%) et divers autres composants (terpinéol, cinnamyle, benzylbenzoate, caryophyllène, heptanone, phéllandène, aldéhyde phénylpropylique, cymène, furfurol, linalol, acide cinnamique, acide salicylique, aldéhyde benzoïque, acide benzoïque), du tanin et de l'oxalate de calcium. La cannelle est l'aliment qui contient le plus de *pro-anthocyanidines*, après la fève de cacao. (Cuvier G et *al.*, 1835).

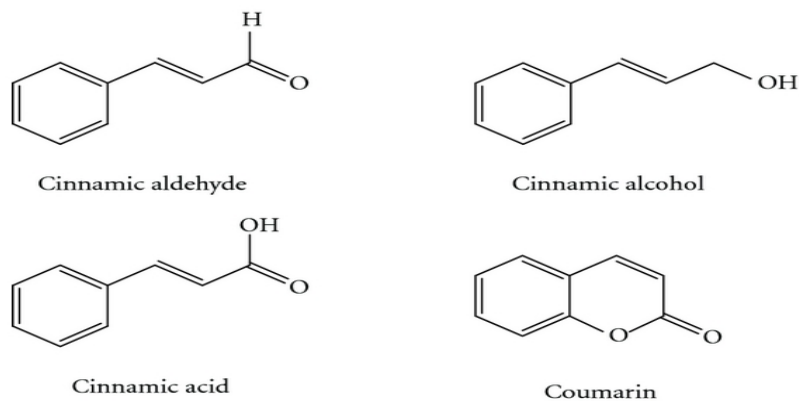


Figure 06 : Composants chimiques de la cannelle (Akira T et *al.*, 1986)

2.2.2.4. Administration de la cannelle :

L'antioxydant choisi pour traiter les rattes (la cannelle) se trouve sous forme de poudre de couleur ocre. Pour préparer la dose adéquate, on utilise une balance de précision afin de mesurer en fonction du poids des rattes 2g de cannelle pour 1kg de poids corporel. Les doses quantifiées sont ajoutées dans des tubes Eppendorf pour être dissous avec 1 ml de solution saline 0.9 % par kg de poids corporel. Avant l'administration, il faut bien agiter les tubes jusqu'à l'obtention d'une solution marron foncée



2.2.3. Tests comportementaux

Le comportement anxieux inné est une composante fondamentale du comportement général des rongeurs. Il se manifeste par l'attitude de l'animal à avoir peur lorsqu'il est mis, sans expérience préalable, dans un environnement non protégé.

Ce comportement peut être évalué à l'aide de dispositifs expérimentaux validés dont les plus utilisés sont le champ ouvert (*OF*) et le labyrinthe en croix surélevé (*EPM*).

2.2.3.1. Test du champ ouvert (Open field ; OF) (Hall, 1934)

Le test de l'Open field, initialement décrit par Hall en 1934, a été développé dans le but de mesurer les différences de réactivité émotionnelle chez les rats.

Le dispositif se compose d'une base entourée par des parapets en plexiglas dont les mesures sont respectivement de 70cm×70cm×40cm. Le plancher est sous forme de carrés de 10cm×10cm de diamètre, il a été divisé en deux zones : zone centrale et zone périphérique dont chacune est de 35cm.

Le test du champ ouvert est réalisé pendant 5mn et l'animal est placé au centre du dispositif (Sáenz et *al.*, 2006). Son déplacement permet de mesurer le nombre de carrés traversés ainsi que le temps passé dans chaque zone. De ce fait, ce test indique l'activité locomotrice et le comportement anxieux respectivement. Ce dernier est d'autant plus prononcé quand le rat passe plus de temps dans la zone périphérique. Quant à la zone centrale, son exploration représente un signe de moindre anxiété.

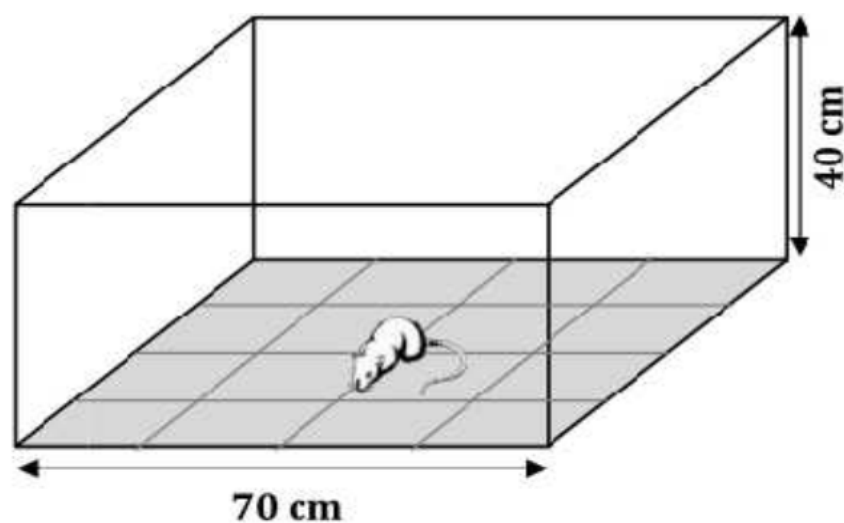


Figure 07 : Illustration schématique du champ ouvert (Open field) (Hall, 1934).



2.2.3.2. Test du labyrinthe en croix surélevé (Elevated plus maze;EPM) (Montgomery, 1955)

Le labyrinthe en croix surélevé est utilisé pour mesurer le degré d'anxiété chez les rongeurs (Handley and Mithami, 1984).

Le labyrinthe en croix surélevé de 50cm du sol est composé de quatre bras en bois, deux bras ouverts (50×10 cm) s'opposant perpendiculairement à deux bras fermés (50×10 cm) avec 40cm de plexiglas. L'intersection des quatre bras (plate-forme centrale) mesurait 10cm (Montgomery, 1955 ; Roy, 2002 ; Patin *et al.*, 2005).

Le test du labyrinthe en croix surélevé est réalisé pendant 5 min en plaçant l'animal dans l'aire centrale face à un bras ouvert. Etant donné que le rat craint les espaces vides et hauts, son exploration dans les bras ouverts témoigne d'un comportement moins anxieux. A l'encontre, plus l'animal est localisé dans les bras fermés plus son comportement est désigné comme anxieux (Pellow *et al.*, 1985).

A l'issue de ce test, les paramètres suivants sont mesurés : le temps passé dans les bras ouverts, le temps passé dans les bras fermés, le nombre d'entrée dans les bras ouverts et le nombre d'entrée dans les bras fermés.

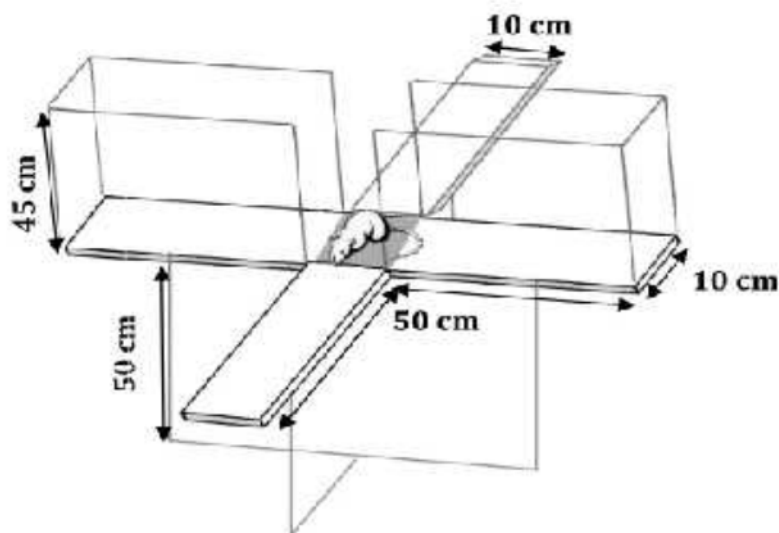


Figure 08 : Illustration schématique du labyrinthe en croix surélevé (Elevated plus-maze) (Patin *et al.*, 2005).



2.2.3.3. Test de la nage forcée (Forced swimming test; FST)

La nage forcée est un test largement répandu permettant d'une part d'induire un état de désespoir chez les rongeurs et d'autre part d'étudier la capacité antidépressive des agents pharmacologiques (Porsolt et *al.*, 1978).

Le dispositif de ce test consiste en un aquarium ($54 \times 34 \times 60$ cm) rempli d'eau à une hauteur de 40 cm et maintenue à $24 \pm 1^\circ\text{C}$ (Molina Hernández et *al.*, 2004) (Figure 06). A cette hauteur, le rat ne pourra pas se servir de ses membres inférieurs pour se maintenir à la surface et sera donc soumis à une nage forcée. Les rattes de chaque groupe ont été placées individuellement dans l'aquarium pendant 15 min (prétest) et 24h après ils sont replacés dans ce dispositif pendant 5 min (test). A la fin de chaque session, les animaux sont retirés, séchés et réchauffés avant de regagner leur cage habituelle et l'eau de l'aquarium est renouvelée.

Les temps d'immobilité, de nage et d'escalade sont mesurés. Les animaux sont considérés immobiles lorsqu'ils flottent dans une position horizontale et ne réalisent que de petits mouvements visant à garder leur tête au-dessus du niveau de l'eau afin d'éviter la noyade.

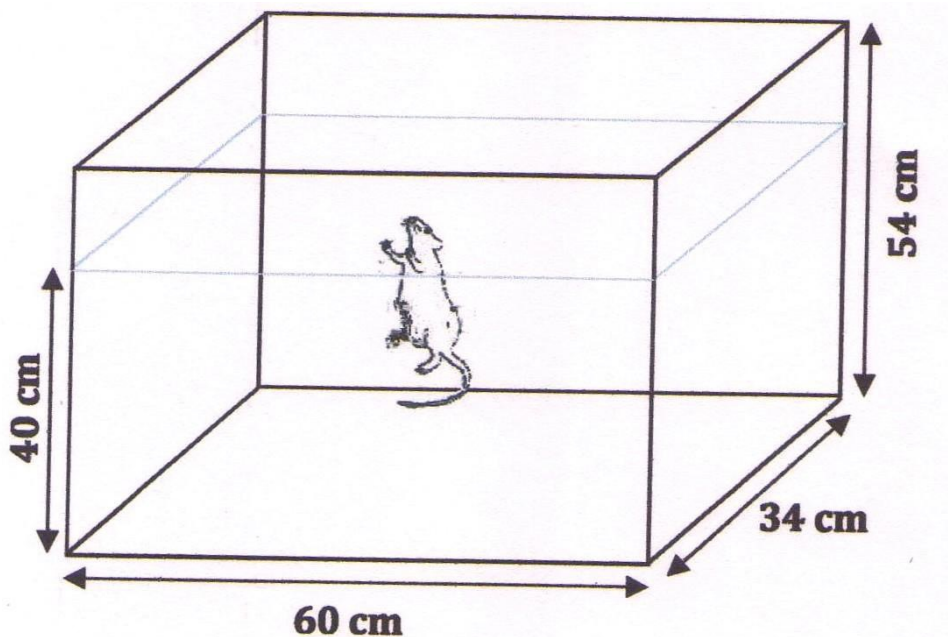


Figure 09: Illustration schématique du test de la nage forcée (Porsolt et *al.*, 1978).



2.2.4. Détermination du profil glycémique

Au cours de l'expérimentation, nous procédons à la détermination du profil glycémique en deux périodes évolutives et précises chez toutes les rattes incluses dans l'étude.

Pour cette étape, nous disposons d'un glucomètre manuel [ONE TOUCH ultra ®] pour mesurer instantanément la glycémie (exprimée en g/l) à partir de la veine caudale (Hiramatsu Y *et al.*, 2002) de chaque ratte aux jours 4 et 25.

Les ponctions caudales ont été effectuées délicatement afin de minimiser le stress.

Chaque ratte a été maintenue sous la paume en faisant passer sa queue entre l'index et le majeur. Une coupure au bout de l'extrémité distale de la queue a été ensuite exécutée à l'aide d'une lame bistouri stérile afin d'en extraire une goutte de sang veineux, laquelle a été déposée sur une bandelette conforme à l'appareil utilisé. Une fois sectionné, le bout caudal a été désinfecté par l'éthanol 70%, puis cautérisé jusqu'à l'arrêt définitif du saignement et traité au Madicasol ® pour une cicatrisation rapide (Joint Working Group of Refinement of the BVA/ FRAME / RSPCA/ UFAW, 1993)

2.2.5. Préparation des prélèvements

2.2.5.1. Décapitation et prélèvement sanguin

La décapitation des rattes a été exécutée au jour 15 au moyen des lames de bistouri stériles. Le sang a été recueilli dans des tubes EDTA puis directement centrifugé à 5000 tours/min pendant 25 min. le plasma obtenu a été séparé en plusieurs fractions dans des tubes Eppendorf et conservé à -18°C pour la mesure des paramètres hématologiques, biochimiques et hormonaux.

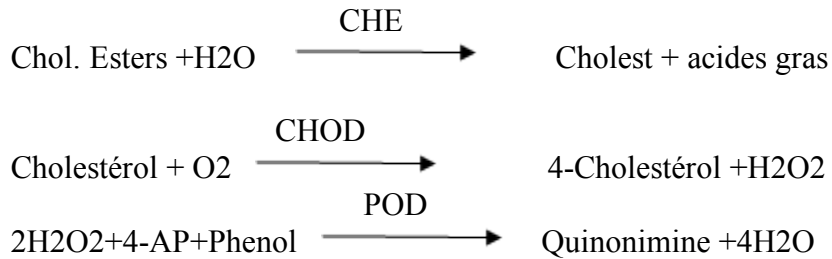
2.2.6. Dosage lipidique

2.2.6.1. Dosage du cholestérol total

Le dosage du cholestérol total plasmatique est réalisé par le test enzymatique-colorimétrique (CHOD-POD). Le cholestérol et ses esters sont libérés des lipoprotéines par des détergents.

L'estérase de cholestérol hydrolyse les esters et H_2O_2 est formé dans l'oxydation enzymatique suivante du cholestérol par le cholestérol-oxydase selon l'équation suivante.

Dans la dernière réaction un composant de couleur rouge dont l'intensité est proportionnel à la concentration du cholestérol



La production de quinonimine rouge est proportionnelle à la concentration du cholestérol dans l'échantillon

L'intensité de la couleur rouge produite, mesurée à 505 nm par spectrophotomètre ou colorimétrie (CYANStart-004 model 2008 ; Belgique), est directement proportionnelle au cholestérol total présent dans l'échantillon.

2.2.6.2. Dosage du cholestérol HDL

Il s'effectue après précipitation sélective des LDL et VLDL avec un complexe polyanions ou l'acide phosphotungstique en présence de cations bivalents. Le cholestérol HDL est dosé sur le surnageant après centrifugation par technique enzymatique. Des techniques récentes utilisent des anticorps anti apo B pour bloquer les LDL et VLDL.

Taux normaux hommes > 0.45 g/l

Taux normaux femmes > 0.55g/l

Le rapport cholestérol total / cholestérol HDL (indice d'athérogénicité) est utilisé comme facteur de risque cardiovasculaire et doit être < 4.9 chez l'homme et < 4.2 chez la femme.

2.2.6.3. Dosage du cholestérol des LDL

Le dosage par précipitation sélective des LDL est peu utilisé. La formule de Friedewald permet de calculer le cholestérol LDL à condition que les triglycérides soient inférieurs à 3.5 g/l.

$$\text{CHOL LDL (g / l)} = \text{CHOL TOTAL} - (\text{CHOL HDL} + \text{TRIGLYCERIDES} / 5)$$

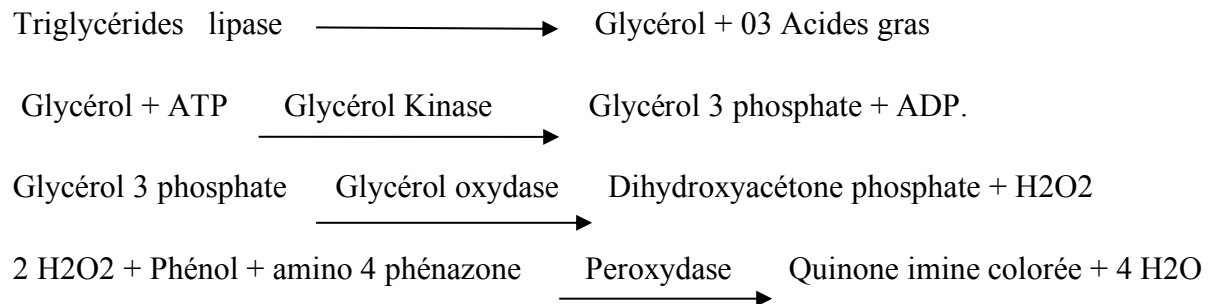
Taux normaux < 1.6 g /l.

Pour établir un régime et/ou un traitement, c'est le taux de cholestérol LDL qui sera retenu mais le seuil pathologique est différent selon le nombre de facteurs de risque présentés par le patient : Taux du cholestérol HDL < 0.35 g / l , hypertension artérielle , tabagisme en cours , diabète , antécédents coronariens familiaux ou artériopathies , l'age (≥ 45 ans chez l'homme , ≥ 55 ans chez la femme) , ménopause précoce .



2.2.6.4. Dosage des triglycérides

Des techniques enzymatiques sont utilisées par la majorité des laboratoires. Elles reposent sur le dosage enzymatique du glycérol libéré après action de la lipase. La technique la plus utilisée est celle utilisant le couple oxydase – peroxydase :



Lecture colorimétrique à 540 nm

Taux normaux < 1,50 g/l

Pour établir un régime et/ou un traitement le seuil pathologique sera égal ou supérieur à 2g/l.

2.2.7. Dosage hormonal

2.2.7.1. Dosage de l'ACTH

2.2.7.1.1. Principe du dosage

Le dosage d'ACTH a été réalisé par la trousse « IMMULITE ACTH ». C'est un dosage immunométrique séquentiel chimiluminescent en phase solide (Menarini, 2010).

Ce test se réalise en deux étapes pour le dosage quantitatif d'ACTH dans le sérum. La phase solide est une bille revêtue d'anticorps monoclonal murin anti ACTH. La phase liquide est la phosphatase alcaline (une enzyme qui amplifie la chimiluminescence pour la détection d'antigène) conjuguée à un anticorps polyclonal de lapine anti ACTH dans le réactif ACTH.

Ce dosage est réalisé selon les étapes suivantes :

- Dans une première étape, l'échantillon est mis dans l'unité test contenant une bille de dosage spécifique revêtue d'un anticorps monoclonal anti ACTH.
- Les unités test sont soumises à une première incubation à 37 °C pendant 10 minutes.
- L'ACTH présente dans l'échantillon est liée à l'anticorps monoclonal anti-ACTH immobilisé sur la phase solide (bille).
- Après lavage, un deuxième anticorps polyclonal anti-ACTH marqué à la phosphatase alcaline (réactif ACTH) est alors ajouté au mélange réactionnel.



- Après une deuxième incubation à 37 °C pendant 10 minutes l'anticorps marqué réagit avec différents sites antigéniques sur l'ACTH de l'échantillon.
- Durant cette période, l'ACTH dans l'échantillon forme un complexe d'anticorps type sandwich avec l'anticorps monoclonal anti-ACTH sur la bille et l'enzyme conjuguée à un anticorps polyclonal de lapine anti ACTH dans le réactif.
- Un autre lavage est réalisé pour éliminer le matériel non lié.
- Dans une seconde étape, La révélation se fait par ajout du substrat chimiluminescent (le dioxétane) (Scott-Moncrieff J.C et *al.*, 2003) : sa liaison à l'enzyme (La phosphatase alcaline) provoque l'émission de lumière.
- Cette dernière est captée par un luminomètre puis amplifiée par un photomultiplicateur. On obtient d'abord un résultat en coup par seconde (CPS). Un logiciel effectue la conversion en concentration à partir d'une courbe d'étalonnage qui est tracé à l'aide d'un ajusteur.
- La quantité de la lumière mesurée est directement proportionnelle à la concentration d'ACTH présente dans l'échantillon.
- La concentration d'ACTH est exprimée en pg /ml.

2.2.7.1.2. Mode opératoire

Le portoir de kit de réactifs « IMMULITE ACTH » (L2AC12) est chargé sur l'automate.

Dans un portoir échantillon, des unités à code barre sont préparés.

Dans chaque unité un godet, dans lequel l'échantillon est mis grâce à une micropipette, est positionné (l'unité échantillon doit contenir au moins 100 µl de plus que le volume total nécessaire).

Une unité test est placée près de chaque unité dans les chaînes de l'automate.

10 µl du plasma et de réactif nécessaire pour le dosage sont pipetés au moyen d'un bras de prélèvement muni d'une aiguille (pipetteur) et transférés dans l'unité test où s'effectue la réaction.

Les godets et les unités sont automatiquement éjectés dans un récipient grâce à un système d'élimination.

Les résultats et les tests en cours sont surveillés en temps réel sur le moniteur couleur.

Les résultats sont affichés sur l'écran après une vérification automatique par rapport à une courbe d'étalonnage préétablie.



Les résultats sont directement calculés par le système logiciel de l'appareil, préalablement calibré pour le dosage de l'ACTH. Ils sont exprimés en pg /ml.



Figure 10 : Immulite 2000 Siemens (Menarini, 2010).

2.2.8. Etude statistique des résultats

Les résultats ont été représentés sous forme de moyenne plus ou moins l'écart type moyen (Moy \pm SEM) (Standard Error of the Mean).

La comparaison entre les différents groupes est effectuée après une analyse de test t de student.

L'analyse statistique des données a été réalisée grâce au logiciel Graphpadprism (Version 06) et à l'Excel stat.

Les différences sont considérées comme :

Significatives lorsque ($p < 0.05$).

Très significatives lorsque ($p < 0.01$).

Hautement significatives lorsque ($p < 0.001$).

Avec p : seuil de signification.



MATERIEL ET METHODES

42 rattes

Lot T N=6	Lot NDC N=6	Lot DC N=6	Lot NDQ N=6	Lot DQ N=6	Lot NDCQ N=6	Lot DCQ N=6
---------------------	-----------------------	----------------------	-----------------------	----------------------	------------------------	-----------------------

	Induction du diabète STZ 45 mg / kg en I.P (dissolution dans le tampon citrate pH= 4,5)					
(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)

	Supplémentation en solution glucosylée (5%) durant les 48 heures suivant l'injection STZ					
(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)

	Mesure de la glycémie Jour 4					
(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)

Comportement anxieux : Elevated-Plus-Maze, Open Field
Jour 7

	Traitement aux antioxydants (la cannelle et la quercétine) Jour 7 → Jour 14					
(C-)	(C+)	(C+)	(C-)	(C-)	(C+)	(C+)
(Q-)	(Q-)	(Q-)	(Q+)	(Q+)	(Q+)	(Q+)

Comportement anxieux : Elevated-Plus-Maze, Open Field
Jour 14

Décapitation et mesure des paramètres : Lipidiques et hormonal
Jour 15

Figure 11 : Schéma représentant le protocole expérimental.

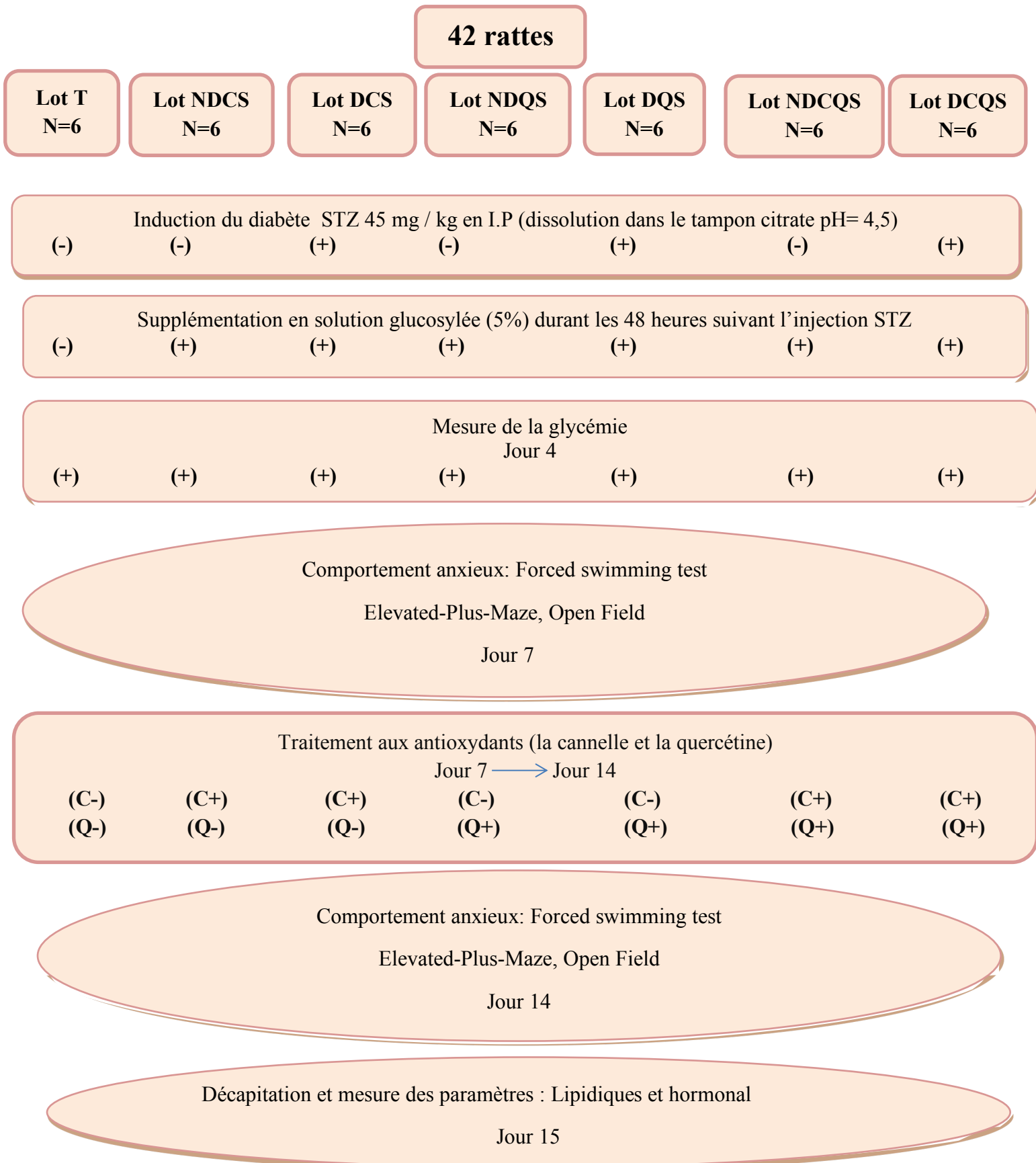
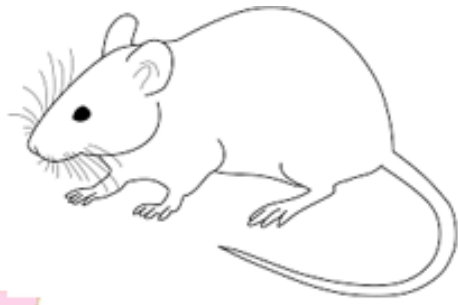


Figure 12 : Schéma représentant le protocole expérimental (stress)



RESULTATS



3. RESULTATS

3.1. Expérimentation 1 : Effets de la cannelle et de la quercétine chez les rattes diabétiques

3.1.1. Changement pondéral

Le poids corporel est un paramètre important lors de l'étude de l'effet antidiabétique.

Au cours de l'expérimentation, le poids corporel des rattes (exprimé en grammes) des sept lots (T, DC, NDC, DQ, NDQ, DCQ, NDCQ) a été pris quotidiennement et présenté aux jours 1, 7, 11 et 15 (Figure 09).

Du 1^{er} au 7^{ème} jour, les résultats présentent une chute du poids significative ($p < 0,05$) chez les rattes diabétiques traitées à la quercétine (DQ) par rapport aux rattes témoin (T)

(DQ : 231 ± 26.92) vs (T : 221 ± 13.41)

Du 7^{ème} au 11^{ème} jour, les résultats ont montré une diminution pondérale significative ($p < 0,05$) chez le lot diabétique traité à la cannelle et à la quercétine (DCQ) par rapport au lot non diabétique traité à la cannelle et à la quercétine (NDCQ). (DCQ : 227.83 ± 4.59) vs (NDCQ : 216.66 ± 7.95)

Du 7^{ème} au 15^{ème} jour nous remarquons un gain de poids chez les rattes mais l'analyse statistique n'a révélé aucune signification.

Le traitement par voie gastrique des rattes diabétiques traitées (DQ, DCQ) et non diabétiques traitées (NDCQ) a rétabli le poids

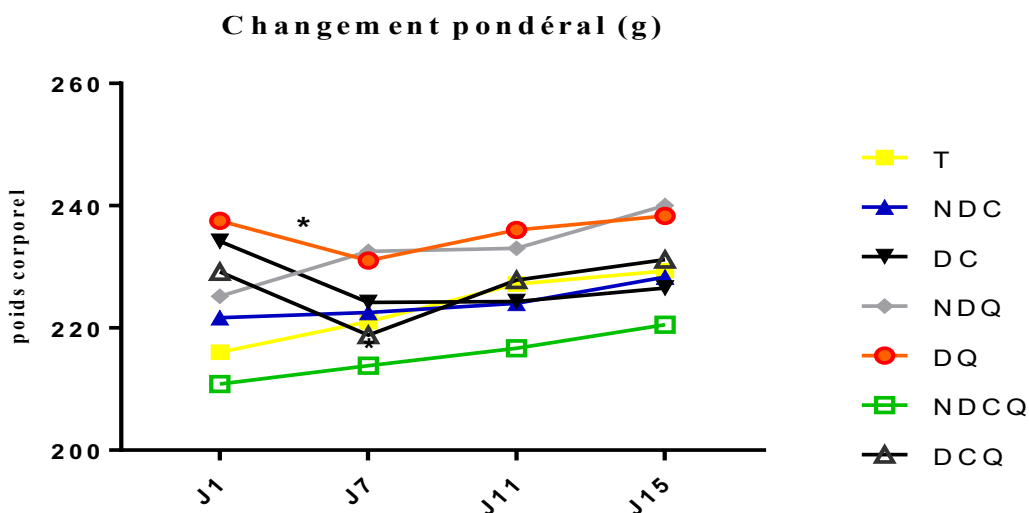


Figure 13 : Changement pondéral des rattes.

Ns. : Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$



3.1.2. La glycémie

La glycémie (exprimée en g/l) a été mesurée au 4^{ème} et au 15^{ème} jour.

Le prélèvement au 15^{ème} jour a montré une diminution hautement significative de la glycémie chez le lot des rattes non diabétiques traitées à la cannelle (NDC) et le lot non diabétique traité à la quercétine (NDQ) par rapport au 4^{ème} jour.

Après traitement à l'antioxydant (la cannelle), nous avons constaté une diminution significative de la glycémie du lot diabétique traité à la cannelle par rapport au 4^{ème} jour.

Chez les rattes diabétiques traitées à la quercétine (DQ), non diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (NDCQ) et les rattes diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQ) nous remarquons une diminution de la glycémie au 15^{ème} jours par rapport au 4^{ème} jours mais l'analyse statistique n'a révélé aucune différence significative.

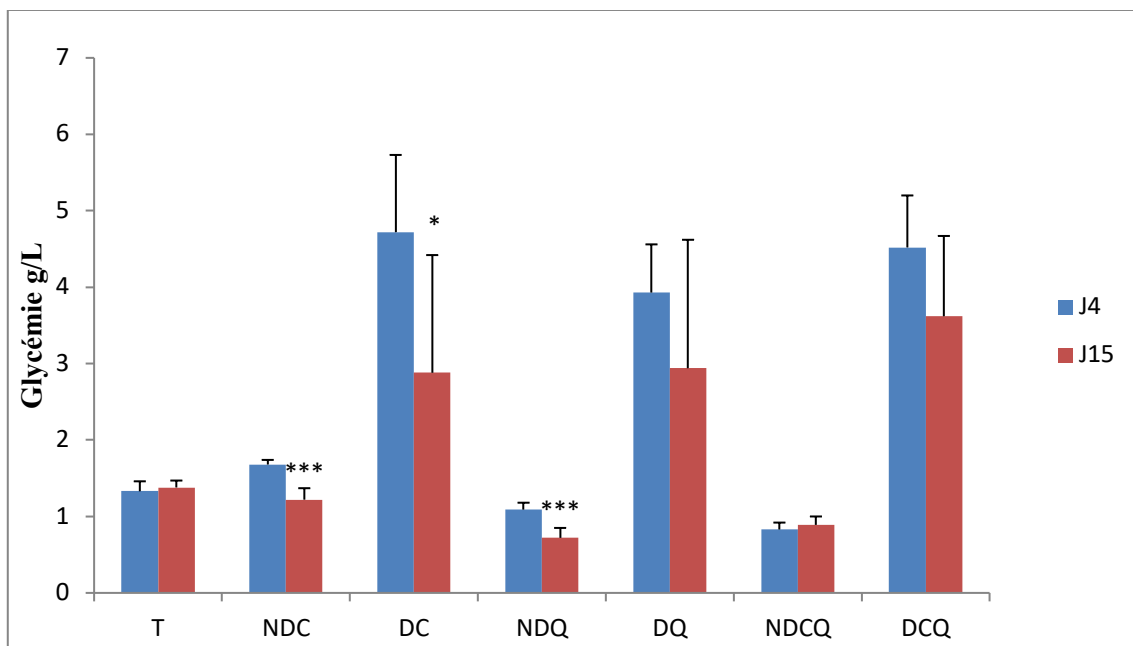


Figure 14 : Variation de la glycémie en g/l aux jours 4 et 15 chez les rattes témoins (T), les rattes non diabétiques traitées à la cannelle (NDC), les rattes diabétiques traitées à la cannelle (DC), les rattes non diabétiques traitées à la quercétine (NDQ), les rattes diabétiques traitées à la quercétine (DQ), les rattes non diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (NDCQ), les rattes diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQ),

Ns. : Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$



3.1.3. Variation des paramètres des tests comportementaux

3.1.3.1. Variation des paramètres du test de champ ouvert (l'Open field test)

Les animaux ont été soumis à deux sessions du test de champ ouvert au 7^{ème} jour (1^{ère} session), et au 14^{ème} jour (2^{ème} session) d'expérimentation. Ce test consiste à mesurer l'activité locomotrice.

Pendant la 2^{ème} session, nos résultats montrent une diminution hautement significative ($p < 0.001$) de la distance parcourue (A) et une diminution très significative ($p < 0.05$) du nombre de redressements (B) chez les rattes non diabétiques traitées à la cannelle (NDC) en comparaison avec les rattes témoin (T).

Les rattes non diabétiques traitées à la quercétine (NDQ) et les rattes diabétiques traitées à la quercétine (DQ) montrent une baisse hautement significative ($p < 0.001$) de la distance parcourue (A) et du nombre de redressements (B) en comparaison avec les rattes témoin (T). Cela est interprété comme une hypoactivité locomotrice.

Nous remarquons aussi une augmentation très significative ($p < 0.01$) de la distance parcourue chez les rattes diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQ) pendant la 2^{ème} session en comparaison avec le lot témoin (T).

Au 14^{ème} jour Les rattes du lot non diabétique traité à la cannelle (NDC) montrent une diminution significative ($p < 0.05$) de la distance parcourue (A) ainsi qu'une diminution hautement significative ($p < 0.001$) du nombre de redressements (B) en comparaison avec la 1^{ère} session.

Après traitement à la cannelle (jour 14), les rattes diabétiques traitées à la cannelle (DC) montrent une augmentation significative ($p < 0.05$) de la distance parcourue (A) en comparaison avec la 1^{ère} session (jour 7) et avec la 2^{ème} session du lot témoin (T).

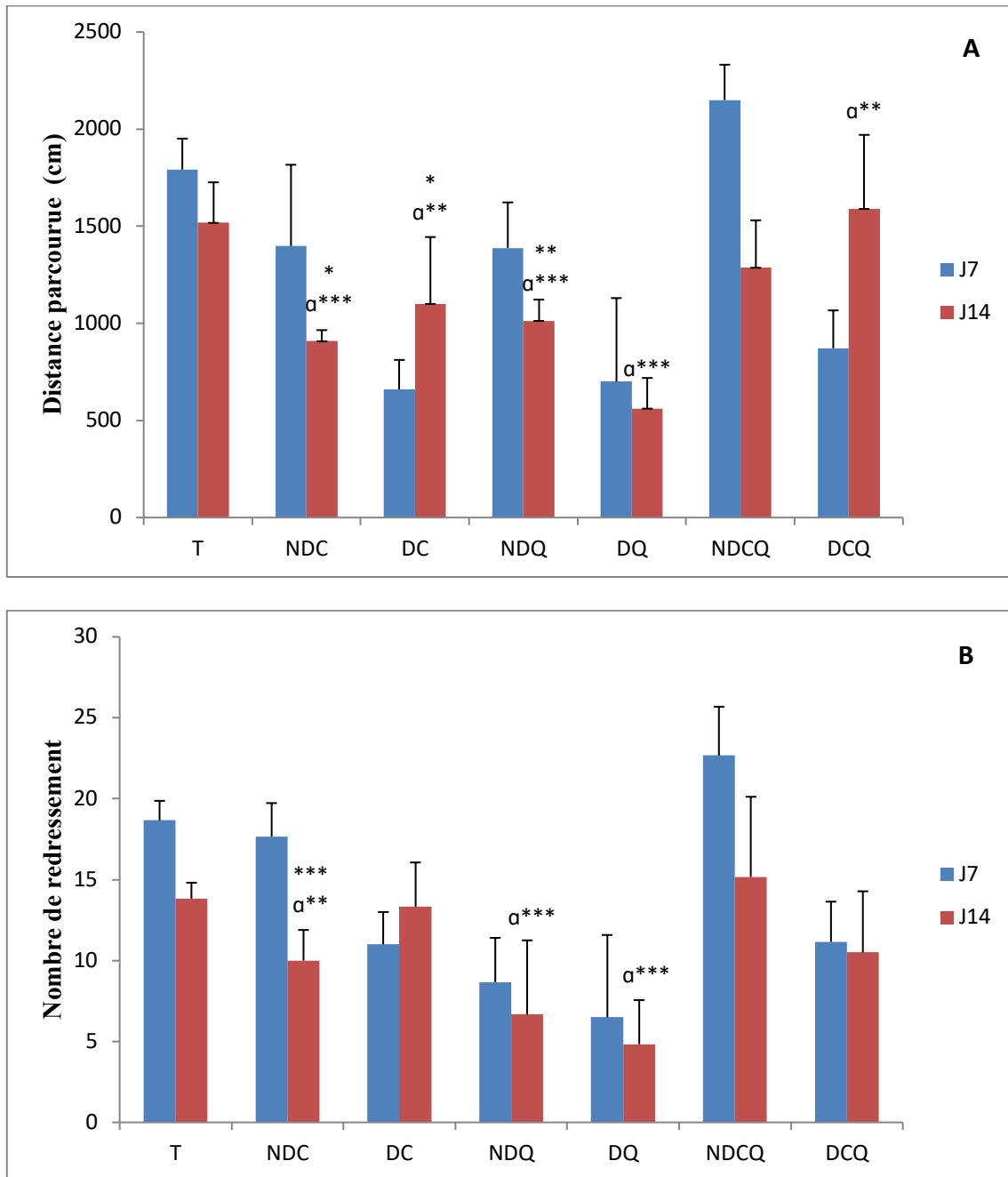


Figure 15 : Variation des paramètres du test de champ ouvert aux jours 7 et 14 chez les ratte témoins (T), les ratte non diabétique traité à la cannelle (NDC), les ratte diabétique traité à la cannelle (DC), les ratte non diabétique traité à la quercétine (NDQ), les ratte diabétique traité à la quercétine (DQ), les ratte non diabétique traité à la cannelle et à la quercétine (NDCQ), les ratte diabétique traité à la cannelle et à la quercétine (DCQ).
A : Distance parcourue α: Comparaison VS témoin B : Nombre de redressement
Ns. : Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$



3.1.3.2. Variation des paramètres du test du labyrinthe en croix surélevé EPM

Les animaux ont été soumis à deux sessions du test de labyrinthe en croix surélevé au 4^{ème} jour (1^{ère} session), 14^{ème} jour (2^{ème} session) d'expérimentation. Ce test consiste à mesurer un certain nombre de paramètres permettant d'évaluer le degré d'anxiété.

Le degré d'anxiété est représenté par le temps passé ainsi que le nombre d'entrées dans les différents bras (en secondes). Plus le temps passé dans les bras ouverts et le nombre d'entrées dans ces bras est important, moins l'animal est anxieux.

Pendant la 2^{ème} session, l'ensemble des rattes non diabétiques et diabétiques traitées montrent une diminution hautement significative ($p < 0.001$) pour le temps passé dans les bras ouverts (A) en comparaison avec les rattes témoins (T).

Nous notons aussi une diminution très significative ($p < 0.05$) au 14^{ème} jour du temps passé dans les bras ouverts (A) chez le lot non diabétique traité à la quercétine (NDQ) en comparaison avec le 7^{ème} jour.

Concernant le temps passé dans les bras fermés (C), les rattes diabétiques traitées à la quercétine (DQ) montrent une augmentation très significative ($p < 0.01$) tandis que les rattes non diabétiques traitées à la cannelle (NDC), les rattes non diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (NDCQ) et les rattes diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQ) montrent une diminution significative ($p < 0.05$) en comparaison avec les rattes témoins.

Pendant la 2^{ème} session Les rattes diabétiques traitées à la cannelle (DC) et les rattes diabétiques traitées à la quercétine (DQ) montrent une augmentation très significative ($p < 0.01$) du temps passé dans les bras fermés (C), ainsi qu'une baisse significative ($p < 0.05$) du nombre d'entrées dans les bras fermés (D) chez le lot non diabétique traité à la cannelle (NDC) et le lot non diabétique traité à la cannelle et à la quercétine (NDCQ), les rattes non diabétiques traitées à la quercétine montrent une hausse hautement significative ($p < 0.001$) en comparaison avec la 1^{ère} session.



Au 14^{ème} jours les rattes non diabétiques traitées à la cannelle (NDC) et les rattes diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQ) montrent une diminution très significative ($p < 0.01$) du temps passé dans les bras fermés (C) en comparaison avec le 7^{ème} jour.

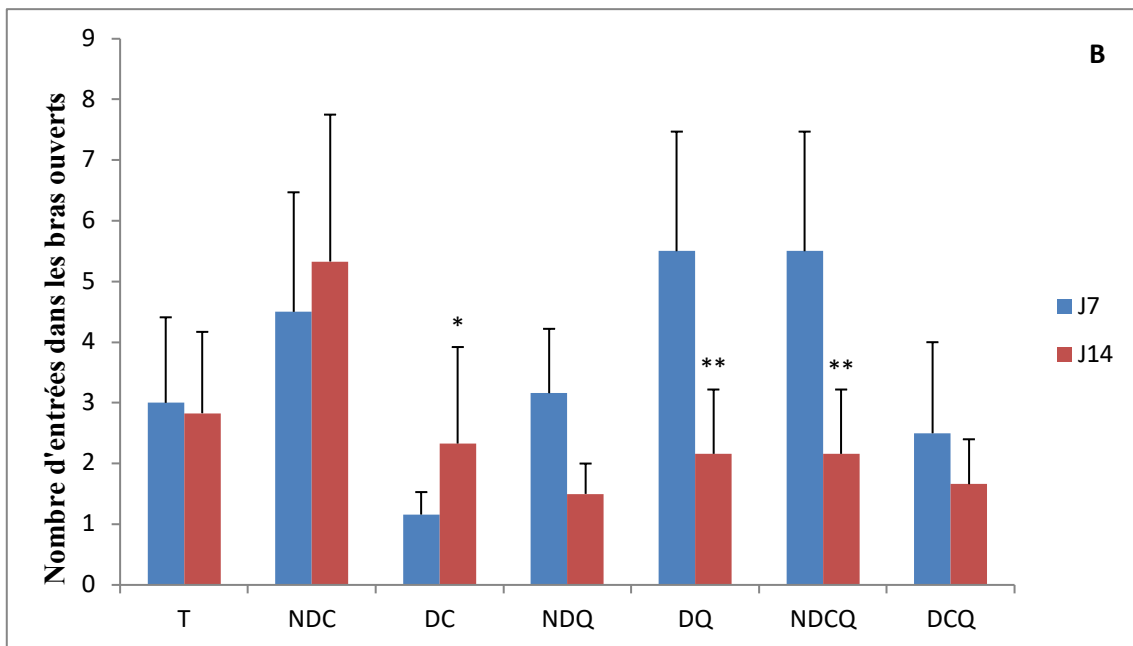
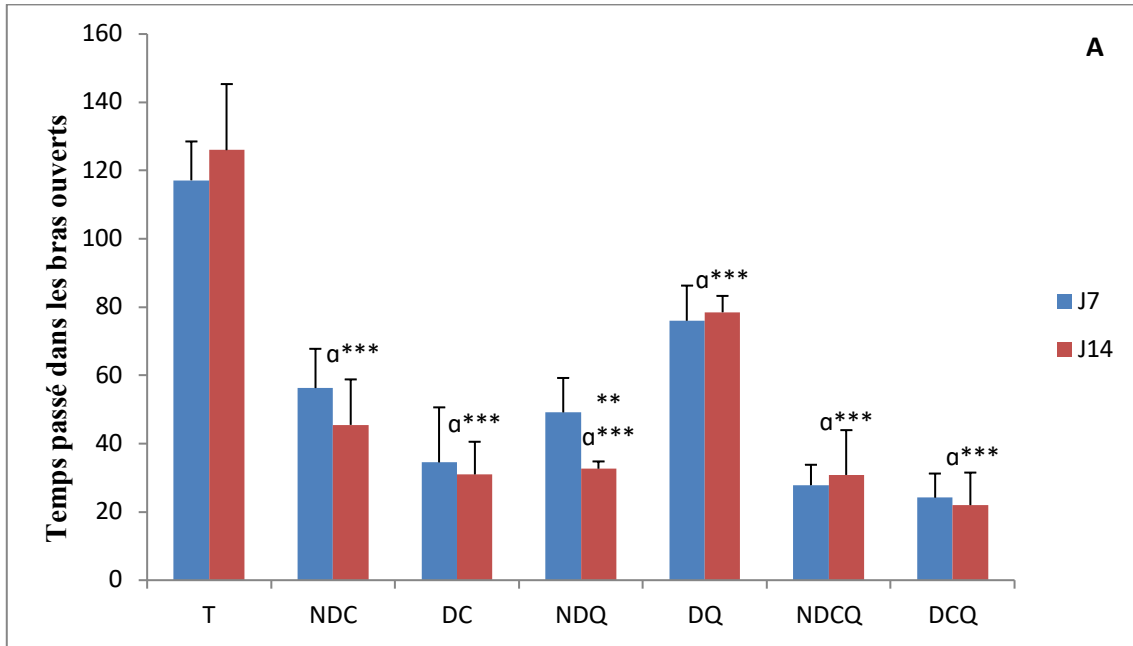
Concernant le nombre d'entrées dans les différents bras, nos résultats montrent une augmentation significative ($p < 0.05$) chez le lot diabétique traité à la cannelle (DC) ainsi qu'une diminution très significative chez le lot diabétique traité à la quercétine (DQ) et le lot non diabétique traité à la cannelle et à la quercétine (DCQ) du nombre d'entrées dans les bras ouverts (B)

Une diminution hautement significative ($p < 0.001$) du nombre d'entrées dans les bras fermés (D) chez les rattes non diabétiques traitées à la cannelle (NDC) et les rattes non diabétiques traitées à la quercétine (NDQ), ainsi qu'une augmentation hautement significative ($p < 0.001$) chez les rattes diabétiques traitées à la cannelle (DC) et les rattes diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQ) en comparaison avec les rattes témoins (T).

Après traitement aux antioxydants nos résultats montrent une augmentation hautement significative ($p < 0.001$) du nombre d'entrées dans les bras fermés (D) chez les rattes diabétiques traitées à la cannelle (DC) et une diminution significative ($p < 0.05$) chez les rattes non diabétiques traitées à la cannelle (NDC) et chez les rattes non diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (NDCQ), ainsi qu'une diminution hautement significative ($p < 0.001$) chez le lot non diabétique traité à la quercétine (NDQ), et une augmentation très significative ($p < 0.01$) chez le lot diabétique traité à la cannelle et à la quercétine (DCQ) du nombre d'entrées dans les bras fermés (D) pendant la 2^{ème} session en comparaison avec la 1^{ère} session. Ces résultats indiquent une diminution du degré de l'anxiété.



RESULTATS



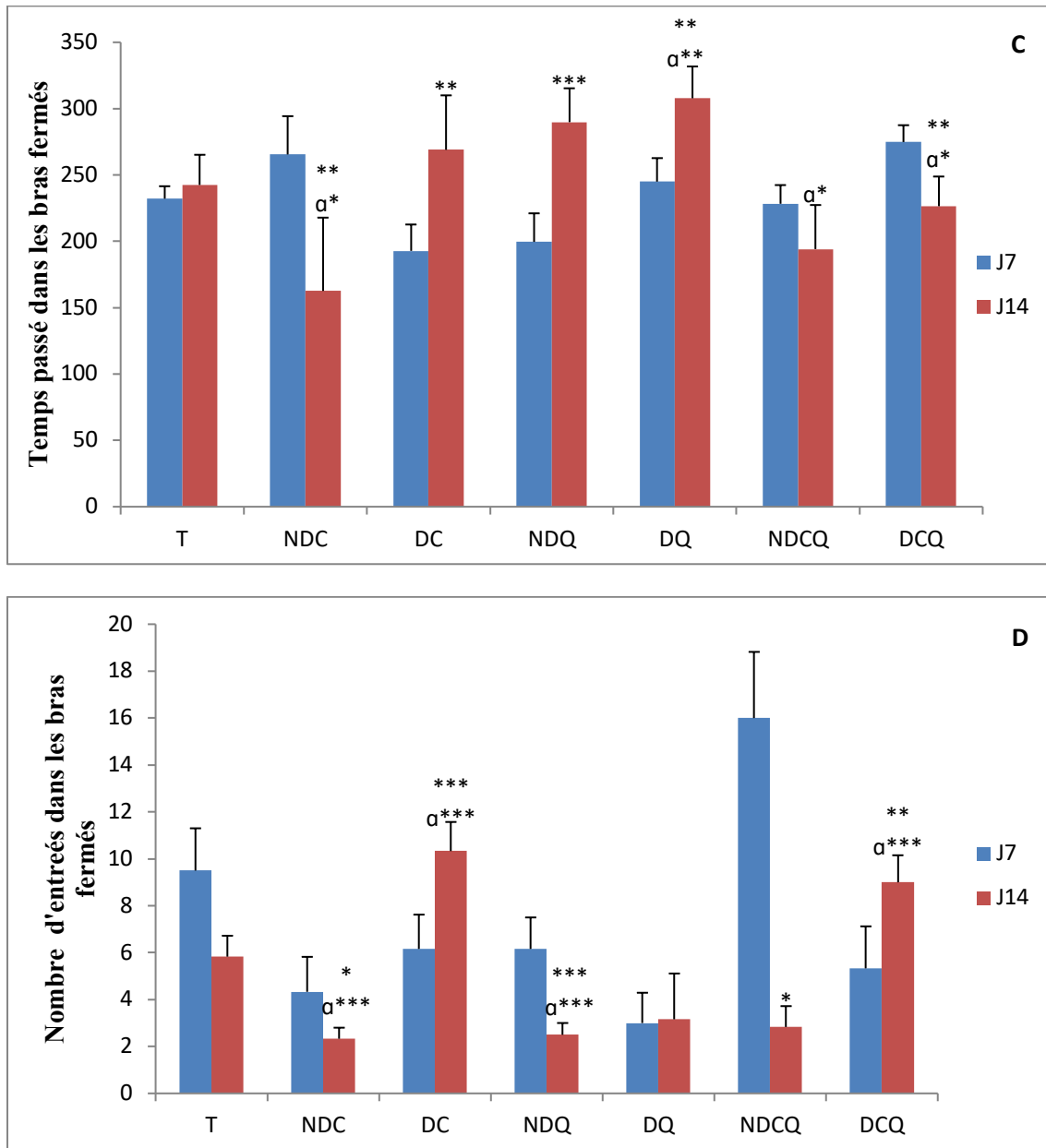


Figure 16 : Variation des paramètres du test du labyrinthe en croix surélevé EPM aux jours 7 et 14 chez les rattes témoins (T), les rattes non diabétiques traitées à la cannelle (NDC), les rattes diabétiques traitées à la cannelle (DC), les rattes non diabétiques traitées à la quercétine (NDQ), les rattes diabétiques traitées à la quercétine (DQ), les rattes non diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (NDCQ), les rattes diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQ).

A : Temps passé dans les bras ouverts

C : Temps passé dans les bras fermés

B : Nombres d'entrées dans les bras ouverts

D : Nombres d'entrées dans les bras fermés

α : Comparaison VS témoin



3.1.4. Profil lipidique

3.1.4.1. Variation du cholestérol total plasmatique

Nous observons une augmentation du taux de cholestérol chez le lot diabétique traité à la quercétine cela peut être expliqué par la diminution du taux d'insuline suite à la destruction des cellules béta, ainsi qu'une diminution du taux de cholestérol totale dans le sang chez les rattes diabétiques traitées à la cannelle en comparaison avec les rattes du lot témoin mais l'analyse statistique n'a révélé aucune signification.

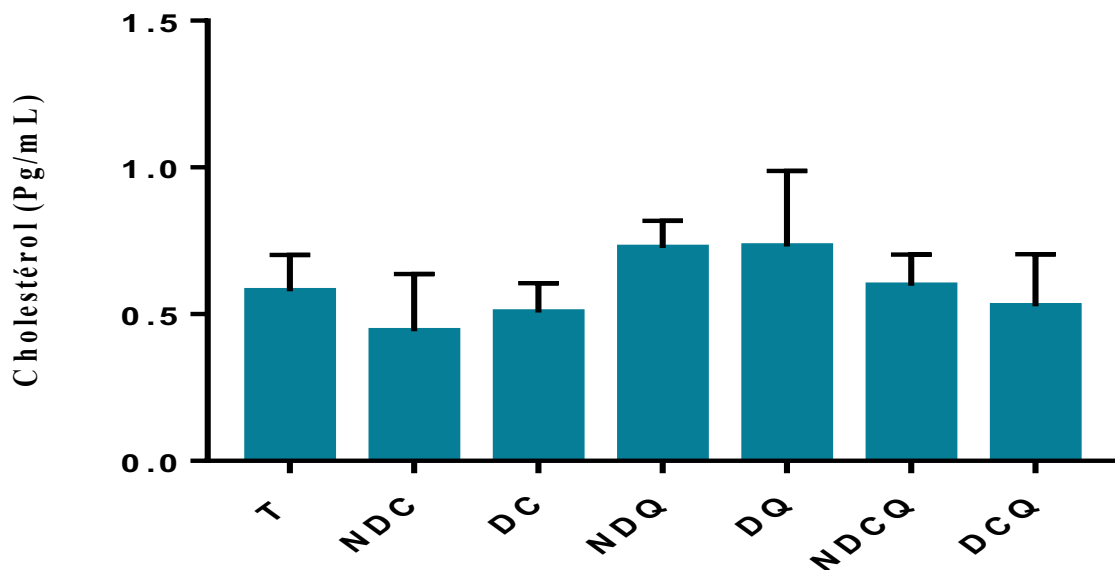


Figure 17 : variation du taux de cholestérol total dans le sang chez les rattes témoins (T), les rattes non diabétiques traitées à la cannelle (NDC), les rattes diabétiques traitées à la cannelle (DC), les rattes non diabétiques traitées à la quercétine (NDQ), les rattes diabétiques traitées à la quercétine (DQ), les rattes non diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (NDCQ), les rattes diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQ).

Ns. : Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

3.1.4.2. Variation du taux LDL et HDL

Les taux du LDL sont diminués d'une manière hautement significative ($P < 0,001$) chez les rattes diabétiques traitées à la quercétine en comparaison avec les rattes non diabétiques traitées à la quercétine.

Nous observons une diminution des taux de LDL dans le sang chez les lots diabétiques en comparaison avec le lot témoin.

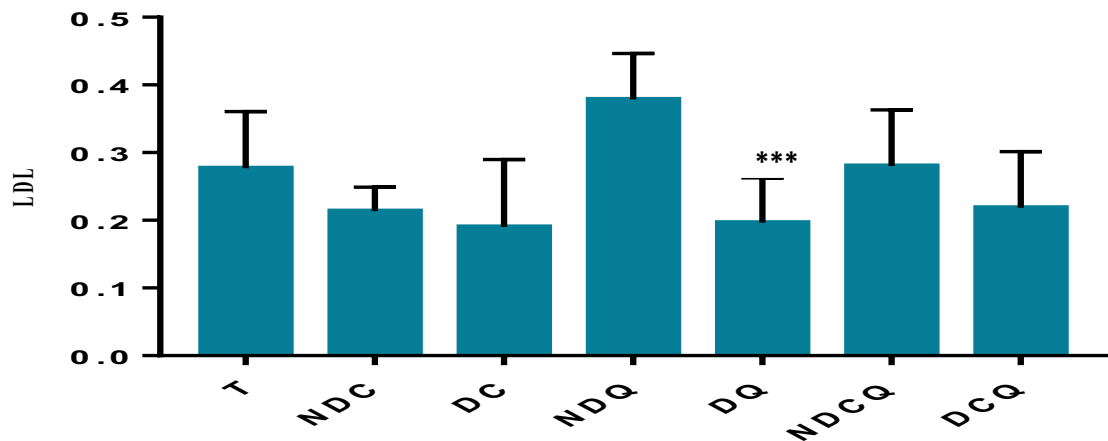


Figure 18 : variation des taux LDL dans le sang chez les rattes témoins (T), les rattes non diabétiques traitées à la cannelle (NDC), les rattes diabétiques traitées à la cannelle (DC), les rattes non diabétiques traitées à la quercétine (NDQ), les rattes diabétiques traitées à la quercétine (DQ), les rattes non diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (NDCQ), les rattes diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQ).

Ns. : Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Les résultats montrent que les concentrations sériques des HDL cholestérol ont été très voisines chez les groupes expérimentaux avec un taux légèrement élevé chez les rattes diabétiques traitées à la cannelle et les rattes diabétiques traitées à la quercétine en comparaison avec le groupe témoin mais l'étude statistique n'a révélé aucune différence significative

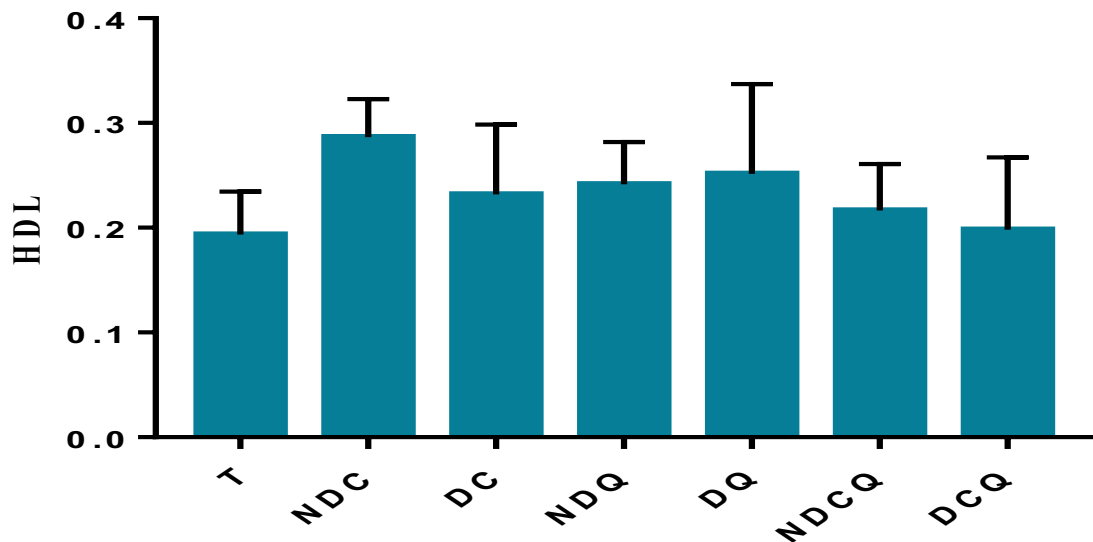


Figure 19 : variation des taux HDL dans le sang chez les rattes témoins (T), les rattes non diabétiques traitées à la cannelle (NDC), les rattes diabétiques traitées à la cannelle (DC), les rattes non diabétiques traitées à la quercétine (NDQ), les rattes diabétiques traitées à la quercétine (DQ), les rattes non diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (NDCQ), les rattes diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQ),
Ns. : Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

3.1.4.3. Variation du taux des triglycérides dans le sang

Les résultats montrent une augmentation du taux des triglycérides chez les rattes diabétiques traitées à la quercétine en comparaison avec les rattes témoin mais l'analyse statistique n'a révélé aucune signification.

Nous notons une augmentation significative ($p < 0.05$) du taux des triglycérides chez les rattes diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine en comparaison avec les rattes non diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine.

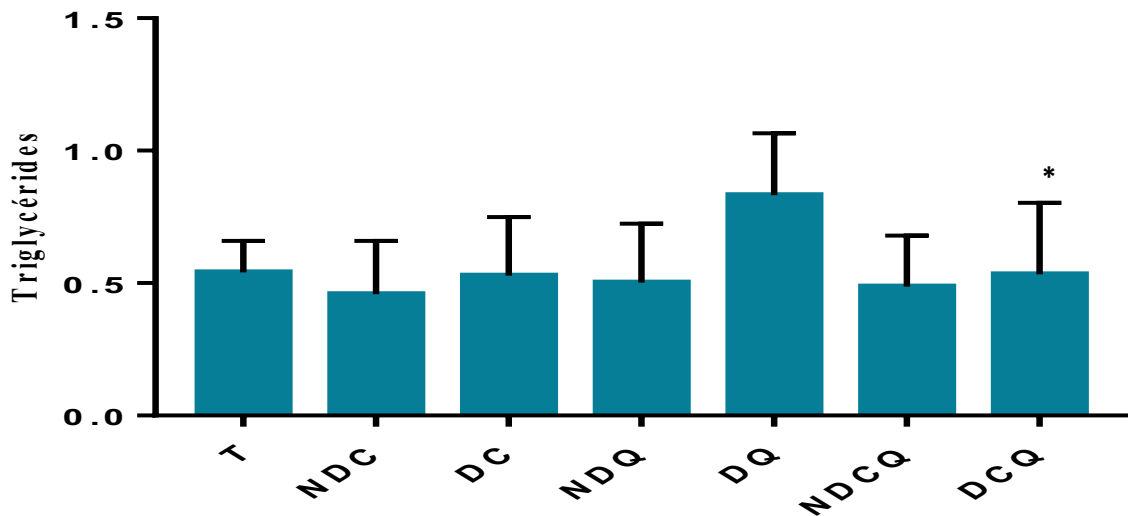


Figure 20 : variation du taux des triglycérides dans le sang chez les rattes témoins (T), les rattes non diabétiques traitées à la cannelle (NDC), les rattes diabétiques traitées à la cannelle (DC), les rattes non diabétiques traitées à la quercétine (NDQ), les rattes diabétiques traitées à la quercétine (DQ), les rattes non diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (NDCQ), les rattes diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQ)

Ns. : Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

3.1.5. Paramètres hormonaux

3.1.5.1. Variation du taux de l'ACTH

Le taux d'ACTH plasmatique moyen chez les rattes diabétiques traitées à la cannelle montre une diminution significative ($p < 0.05$) en comparaison avec celui des rattes témoin.

On observe que le taux d'ACTH plasmatique moyen chez les rattes diabétiques montre une légère diminution en comparaison avec celui des rattes non diabétiques et aux rattes témoin

Le taux d'ACTH plasmatique moyen chez les rattes diabétiques traitées à la cannelle et chez les rattes diabétiques traitées à la quercétine est resté remarquablement diminué après le traitement à la cannelle et à la quercétine en comparaison avec le taux d'ACTH chez les rattes témoin mais l'analyse statistique n'a révélé aucune différence significative.

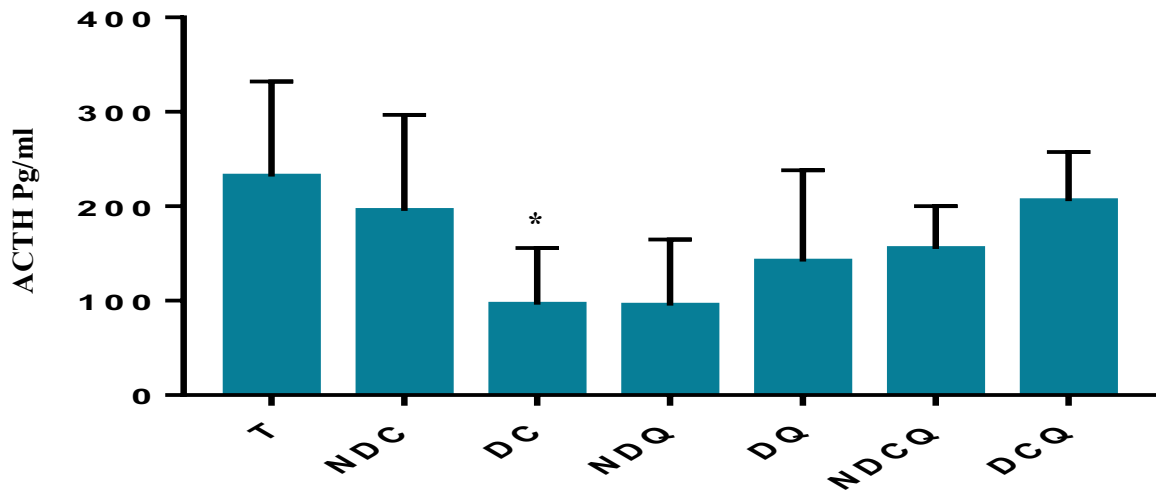


Figure 21 : Variation du taux de l'ACTH chez les rattes témoins (T), les rattes non diabétiques traitées à la cannelle (NDC), les rattes diabétiques traitées à la cannelle (DC), les rattes non diabétiques traitées à la quercétine (NDQ), les rattes diabétiques traitées à la quercétine (DQ), les rattes non diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (NDCQ), les rattes diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQ).

Ns. : Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$



3.2. Expérimentation 2 : Effets de la cannelle et de la quercétine chez les rattes diabétiques stressées

3.2.1. Changement pondéral

Au cours de la seconde expérimentation, le poids corporel des rattes (exprimé en grammes) des sept lots (T, NDCS, DCS, NDQS, DQS, NDCQS, DCQS) a été pris quotidiennement et présenté aux jours 1, 7, 11 et 15 (Figure 18).

Au 7^{ème} jour, l'analyse statistique a révélé une chute pondérale très significative ($p < 0.01$) chez les rattes diabétiques stressées traitées à la quercétine (DQS) en comparaison avec les rattes non diabétiques stressées traitées à la quercétine (NDQS) cela est dû à l'injection intra péritonéal de la streptozotocine

Au 11^{ème} jour on a constaté une augmentation très significative ($p < 0.01$) des rattes diabétiques stressées traitées à la quercétine (DQS) en comparaison avec les rattes non diabétiques stressées traitées à la quercétine (NDQS)

Au 7^{ème} jour on remarque une chute pondérale chez les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine et une prise de poids aux jours 11 et 15 c'est-à-dire après traitement mais l'analyse statistique n'a révélé aucune différence significative

Le traitement aux antioxydants (Cannelle et quercétine) a rétabli le poids.

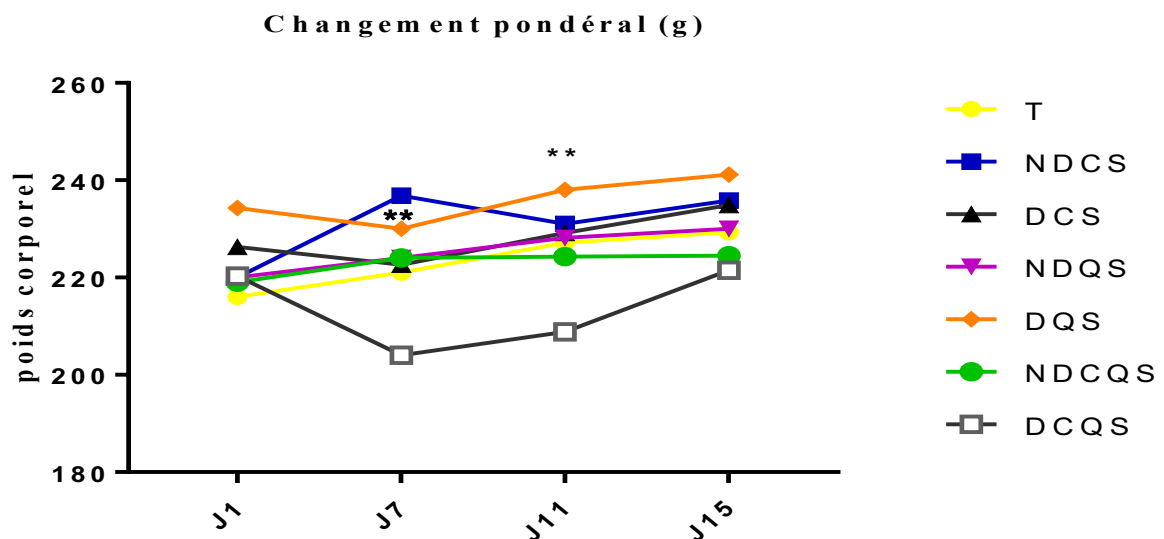


Figure 22 : Changement pondéral des rattes.

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM

Ns. : Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$



3.2.2. La glycémie

La glycémie (exprimée en g/l) a été mesurée au 4^{ème} et au 15^{ème} jour.

Le prélèvement au 15^{ème} jour a montré une diminution très significative ($p < 0.01$) de la glycémie chez le lot non diabétique stressé traité à la cannelle (NDCS) une diminution significative ($p < 0.05$) chez le lot non diabétique stressé traité à la quercétine (NDQS).

Après traitement à la quercétine on observe une diminution significative ($p < 0.05$) chez les rattes diabétiques stressées traitées à la quercétine (DQS) comparativement au 4^{ème} jour.

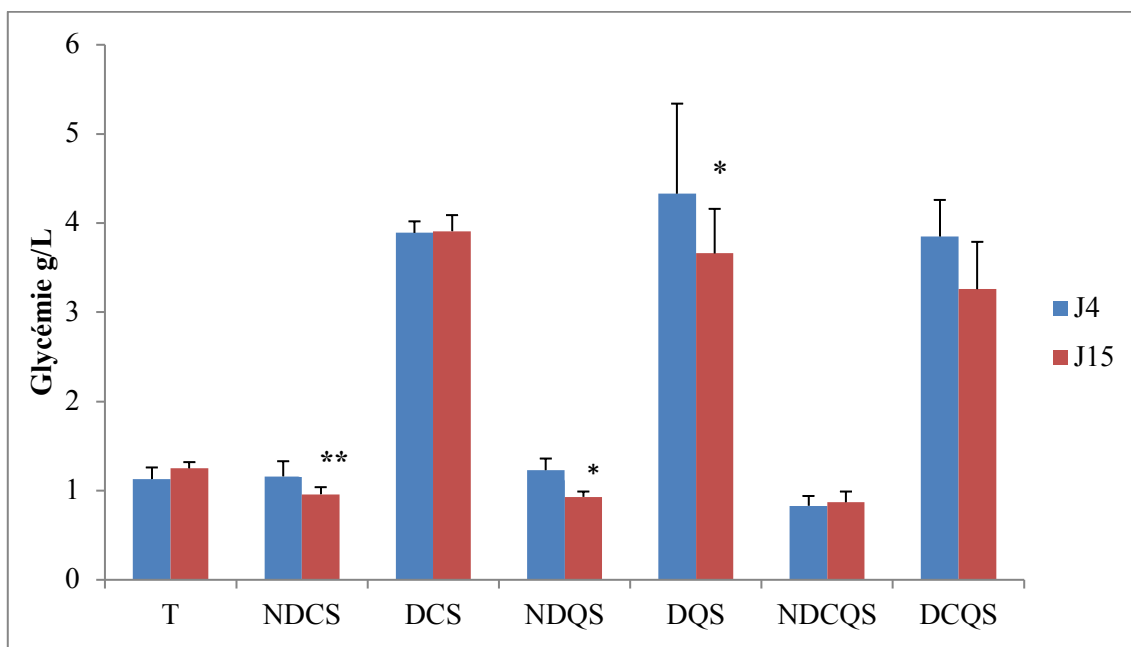


Figure 23 : Variation de la glycémie en g/l aux jours 4 et 15 chez les rattes témoins (T), les rattes non diabétiques stressées traitées à la cannelle (NDCS), les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle (DCS), les rattes non diabétiques stressées traitées à la quercétine (NDQS), les rattes diabétiques stressées traitées à la quercétine (DQS), les rattes non diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine (NDCQS), les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQS).

Ns. : Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$



3.2.3. Variation des paramètres des tests comportementaux

3.2.3.1. Variation des paramètres du test de champ ouvert (l'Open field test)

Les animaux ont été soumis à deux sessions du test de champ ouvert au 7^{ème} jour (1^{ère} session), et au 14^{ème} jour (2^{ème} session) d'expérimentation. Ce test consiste à mesurer l'activité locomotrice.

Pendant la 2^{ème} session nos résultats montrent une augmentation hautement significative ($p < 0.001$) de la distance parcourue (A) chez le lot diabétique stressé traité à la cannelle et à la quercétine (DCQS) et chez le lot non diabétique stressé traité à la quercétine (NDQS) en comparaison avec la 1^{ère} session.

Chez les rattes diabétiques stressées traitées à la quercétine (DQS) nous notons une diminution significative ($p < 0.05$) de la distance parcourue (A) pendant la 2^{ème} session en comparaison avec la 1^{ère} session, également une diminution hautement significative ($p < 0.001$) de la distance parcourue (A) pendant la 2^{ème} session en comparaison avec les rattes témoin ainsi qu'une diminution très significative ($p < 0.01$) du nombre de redressement (B) ceci est probablement dû au stress induit par le test de la nage forcé.

Les rattes non diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine (NDCQS) montrent une diminution hautement significative ($p < 0.001$) de la distance parcourue (A) au 14^{ème} jour en comparaison avec le 7^{ème} jour, ainsi qu'une augmentation très significative ($p < 0.01$) du nombre de redressement (B) à la 2^{ème} session en comparaison avec les rattes témoin (T).

L'analyse statistique a aussi révélé une diminution hautement significative ($p < 0.001$) du nombre de redressement (B) chez le lot diabétique stressé traité à la cannelle pendant la 2^{ème} session en comparaison avec les rattes témoin (T).

La diminution de la distance parcourue dans l'open field révèle de la diminution de l'activité locomotrice. De plus, la diminution du nombre de redressement indique une dégradation de l'activité exploratoire.

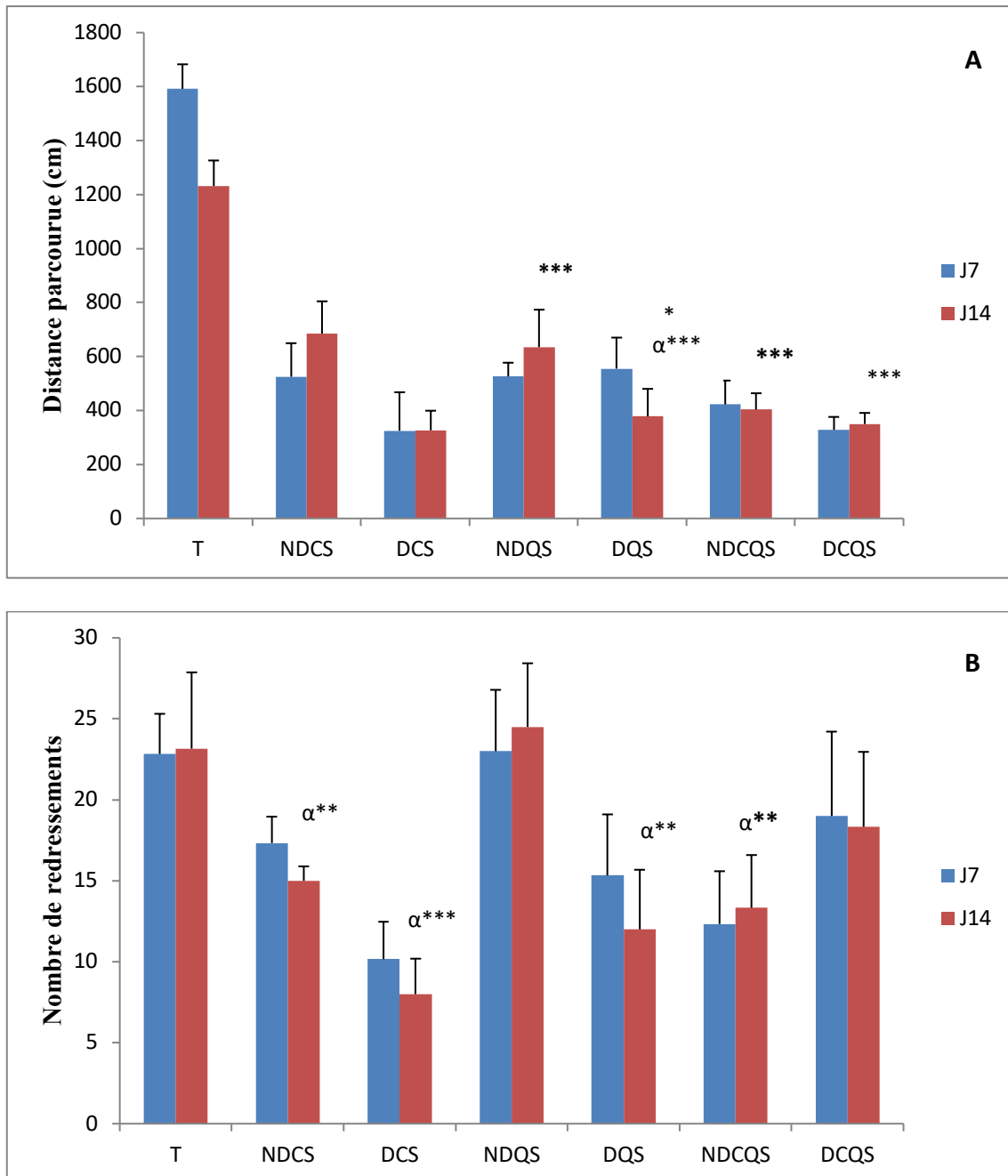


Figure 24 : Variation des paramètres du test de champ ouvert aux jours 7 et 14 chez les rattes témoins (T), les rattes non diabétiques Stressées traitées à la cannelle (NDCS), les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle (DCS), les rattes non diabétiques stressées traitées à la quercétine (NDQS), les rattes diabétiques stressées traitées à la quercétine (DQS), les rattes non diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine (NDCQS), les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQS).

A : Distance parcourue

B : Nombre de redressements

α : Comparaison avec la 2^{ème} session du lot témoin



3.2.3.2.Variation des paramètres du labyrinthe en croix surélevé EPM

Pendant la 2^{ème} session, les résultats des ratte non diabétiques stressées traitées à la cannelle (NDCS) et les ratte diabétiques stressées traitées à la quercétine (DQS) montrent une diminution hautement significative ($p<0.001$) du temps passé dans les bras ouverts (A), ainsi qu'une augmentation hautement significative du nombre d'entrées dans les bras fermés (D) chez le lot non diabétique stressé traité à la cannelle (NDCS) en comparaison avec les ratte témoins (T) et à la 1^{ère} session.

Cependant, un prétraitement à la cannelle et à la quercétine a modulé le temps d'exploration dans les deux bras.

Les ratte diabétiques stressées traitées à la cannelle (DCS) et les ratte non diabétiques stressées traitées à la quercétine (NDQS) montrent une augmentation hautement significative ($p<0.001$) du temps passé dans les bras ouverts (A) ainsi qu'une augmentation très significative ($p<0.01$) chez les ratte diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine pendant la 2^{ème} session en comparaison avec les ratte témoins (T).

Cependant, les ratte diabétiques stressées traitées à la cannelle (DCS) montrent une augmentation très significative ($p<0.01$) du temps passé dans les bras ouverts (A) pendant la 2^{ème} session en comparaison avec la 1^{ère} session.

En ce qui concerne le temps passé dans les bras fermés (C) nos résultats montrent une augmentation très significative ($p<0.01$) chez les lots : non diabétique stressé traité à la cannelle (NDCS), diabétique stressé traité à la cannelle et à la quercétine (DCQS). Ainsi qu'une augmentation significative ($p<0.05$) chez les lots : diabétique stressé traité à la quercétine (DQS), non diabétique stressé traité à la cannelle et à la quercétine pendant la 2^{ème} session comparativement au lot témoin (T).

Cependant, les ratte non diabétiques stressées traitées à la cannelle (NDCS) et diabétiques stressées traitées à la quercétine (DQS) montrent une hausse hautement significative ($p<0.001$) du temps passé dans les bras fermés (C) pendant le 14^{ème} jour en comparaison avec le 7^{ème} jour, tandis que les ratte diabétiques stressées traitées à la cannelle (DCS) montrent une baisse significative ($p<0.05$).

Pour ce qui est du nombre d'entrées dans les différents bras, l'analyse statistique a révélé une diminution significative ($p<0.05$) chez les ratte non diabétiques stressées traitées à la cannelle (NDCS) et chez les ratte diabétiques stressées traitées à la cannelle (DCS) du nombre d'entrées dans les bras ouverts (B) en comparaison avec la 2^{ème} session du lot témoin

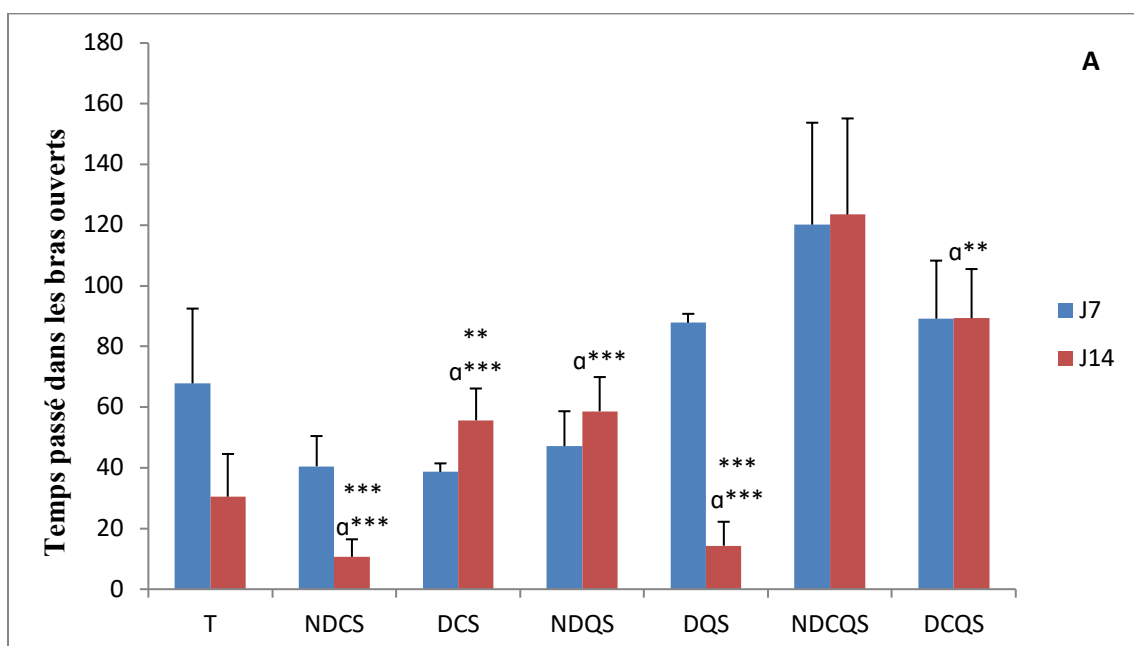


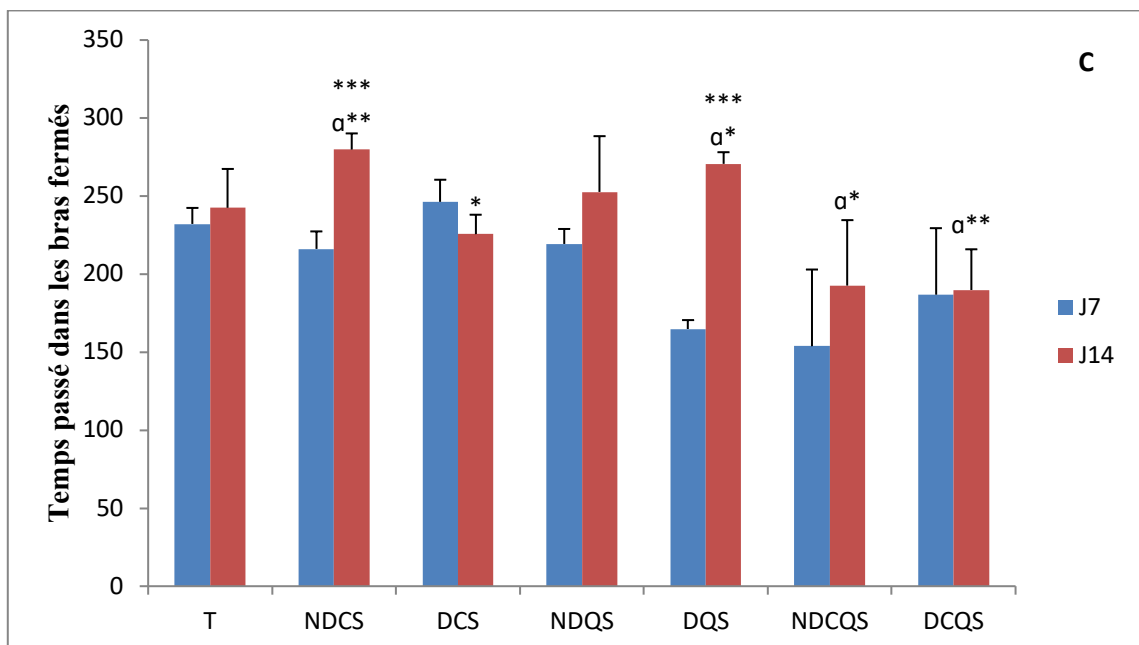
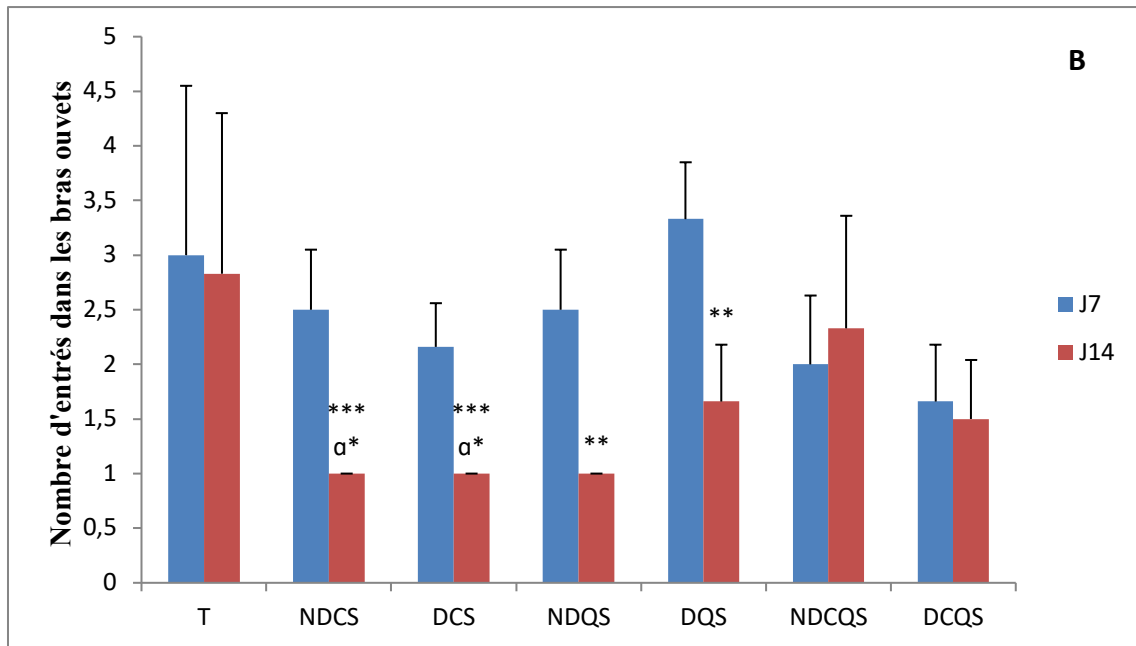
(T), ainsi qu'une diminution hautement significative ($p < 0.001$) à la 2^{ème} session comparativement à la 1^{ère} session.

Les rattes: non diabétiques stressées traitées à la quercétine (NDQS) et diabétiques stressées traitées à la quercétine (DQS) révèlent une baisse très significative ($p < 0.01$) du nombre d'entrées dans les bras ouverts (B) pendant la 2^{ème} session en comparaison avec la 1^{ère} session. Cependant, le lot diabétique stressé traité à la quercétine (DQS), non diabétique stressé traité à la cannelle et à la quercétine (NDCQS) ainsi que le lot diabétique stressé traité à la cannelle et à la quercétine (DCQS) montrent une diminution hautement significative ($p < 0.001$) du nombre d'entrées dans les bras fermés (D) pendant la 2^{ème} session comparativement aux rattes témoins (T).

Les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle, montrent une diminution hautement significative ($p < 0.001$) du nombre d'entrées dans les bras fermés (D) pendant la 2^{ème} session en comparaison avec les rattes témoin, et une diminution très significative ($p < 0.01$) en comparaison avec la 1^{ère} session.

Enfin, le lot non diabétique stressé traité à la quercétine a révélé une diminution très significative ($p < 0.01$) du nombre d'entrées dans les bras fermés (D) pendant la 2^{ème} session en comparaison avec le lot témoin, ainsi qu'une diminution hautement significative ($p < 0.001$) en comparaison avec la 1^{ère} session.





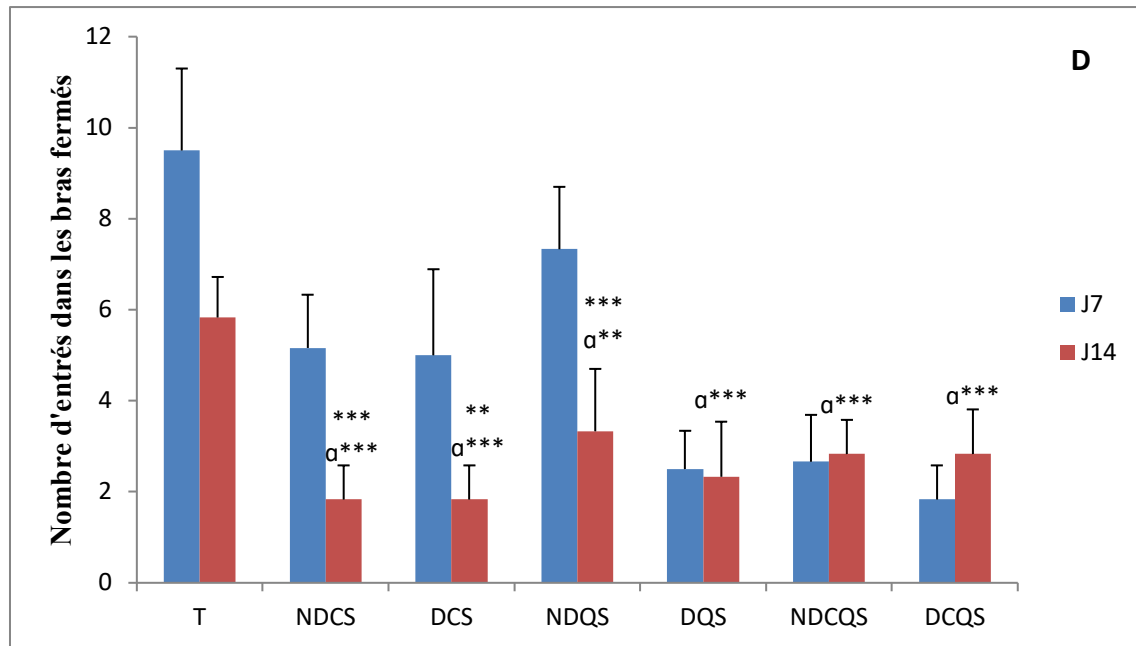


Figure 25 : Variation des paramètres de labyrinthe en croix surélevée aux jours 7 et 14 chez les ratte témoins (T), les ratte non diabétiques Stressées traitées à la cannelle (NDCS), les ratte diabétiques stressées traitées à la cannelle (DCS), les ratte non diabétiques stressées traitées à la quercétine (NDQS), les ratte diabétiques stressées traitées à la quercétine (DQS), les ratte non diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine (NDCQS), les ratte diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQS).

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM, (n=6).

Ns. : Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

A : Temps passé dans les bras fermés

B : Nombre d'entrée dans les bras fermés

C : Temps passé dans les bras ouverts

D : Temps passé dans les bras fermés

α : Comparaison avec la 2^{ème} session du lot témoin



3.2.4. Profil lipidiques

3.2.4.1. Variation du cholestérol total plasmatique

Nous remarquons une diminution du cholestérol total plasmatique chez les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle en comparaison avec les rattes témoins, mais l'analyse statistique n'a révélé aucune différence significative.

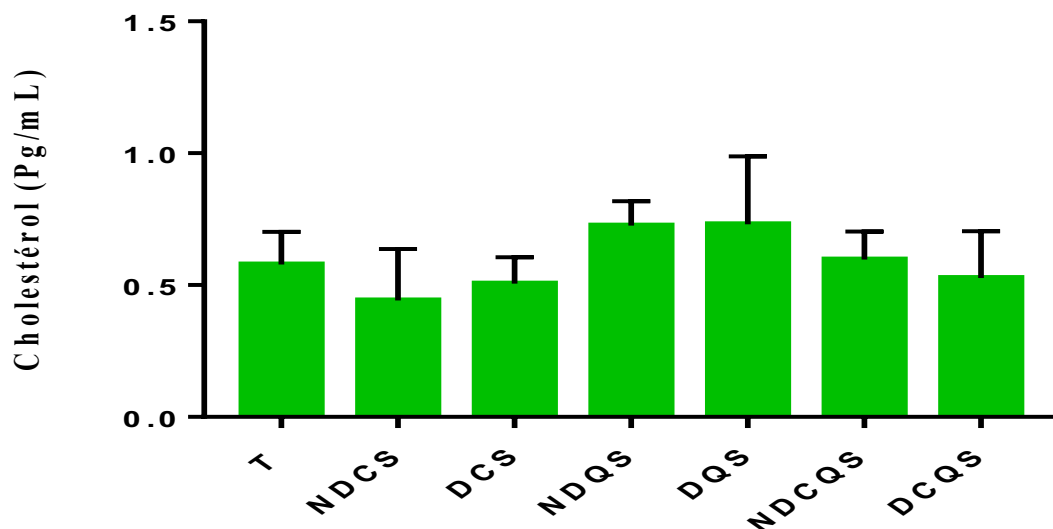


Figure 26 : variation du taux de cholestérol total dans le sang chez les rattes témoins (T), les rattes non diabétiques stressées traitées à la cannelle (NDCS), les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle (DCS), les rattes non diabétiques stressées traitées à la quercétine (NDQS), les rattes diabétiques stressées traitées à la quercétine (DQS), les rattes non diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine (NDCQS), les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQS).

Ns. : Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

3.2.4.2. Variation des taux du cholestérol LDL et HDL

Nous observons une diminution des taux de LDL chez les trois lots diabétiques par rapport au lot témoin.

Après traitement à la quercétine, nous remarquons une diminution hautement significative ($p < 0.001$) du taux de LDL chez le lot diabétique stressé traité à la quercétine (DQS) comparativement au lot non diabétique stressé traité à la quercétine (NDQS).

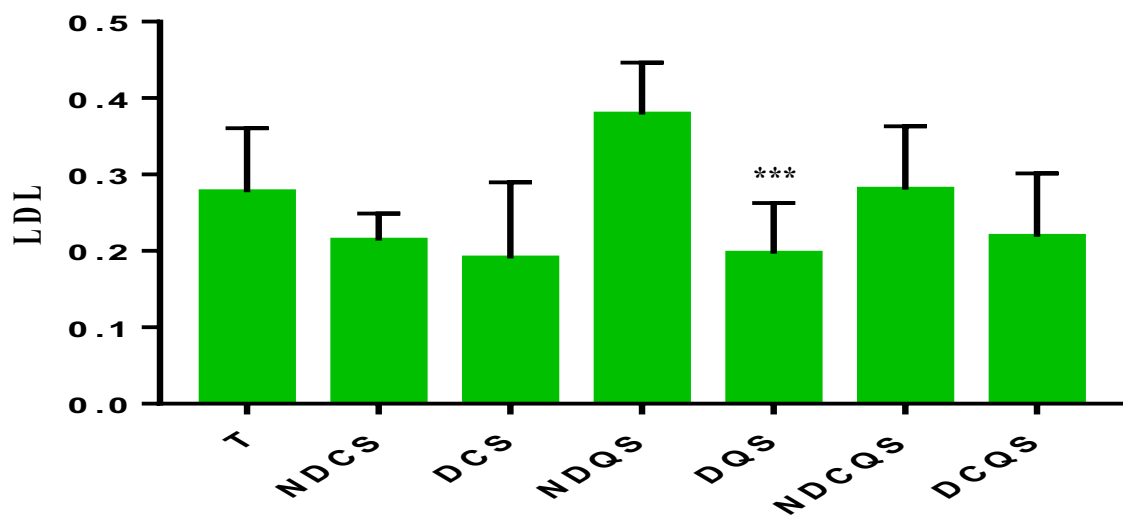


Figure 27 : variation des taux LDL dans le sang chez les rattes témoins (T), les rattes non diabétiques stressées traitées à la cannelle (NDCS), les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle (DCS), les rattes non diabétiques stressées traitées à la quercétine (NDQS), les rattes diabétiques stressées traitées à la quercétine (DQS), les rattes non diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine (NDCQS), les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQS)

Ns. : Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Nous observons une augmentation du taux du cholestérol HDL chez le lot diabétique stressé traité à la cannelle et le lot diabétique stressé traité à la quercitrine en comparaison avec le lot témoin

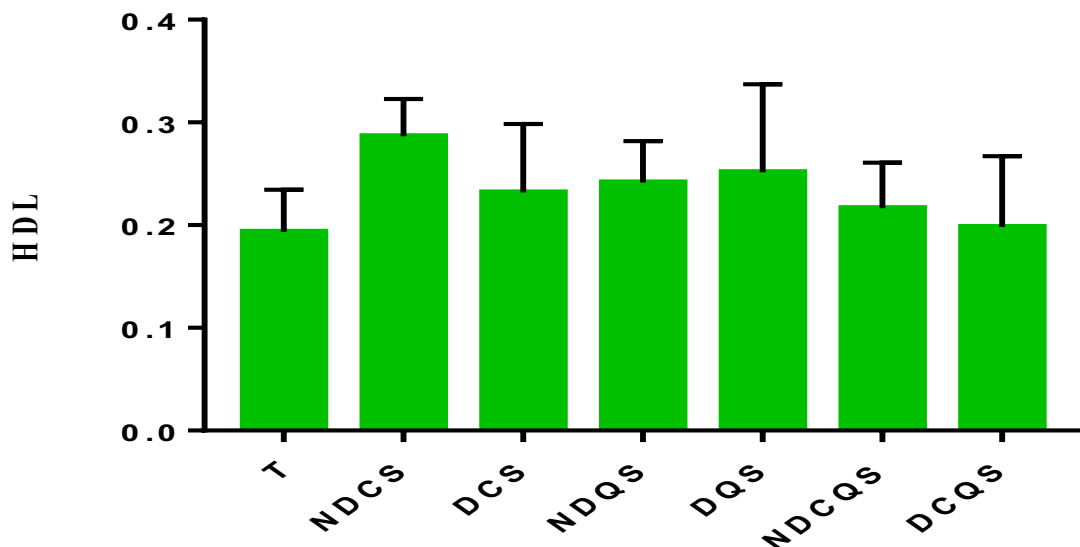


Figure 28 : variation des taux HDL dans le sang chez les rattes témoins (T), les rattes non diabétiques stressées traitées à la cannelle (NDCS), les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle (DCS), les rattes non diabétiques stressées traitées à la quercétine (NDQS), les rattes diabétiques stressées traitées à la quercétine (DQS), les rattes non diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine (NDCQS), les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQS),

Ns. : Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

3.2.4.3. Variation du taux des triglycérides dans le sang

Les résultats montrent une augmentation significative ($p < 0.05$) du taux des triglycérides chez les rattes diabétiques stressées traitées à la quercétrine (DQS) en comparaison avec les rattes non diabétiques stressées traitées à la quercétine (NDQS)

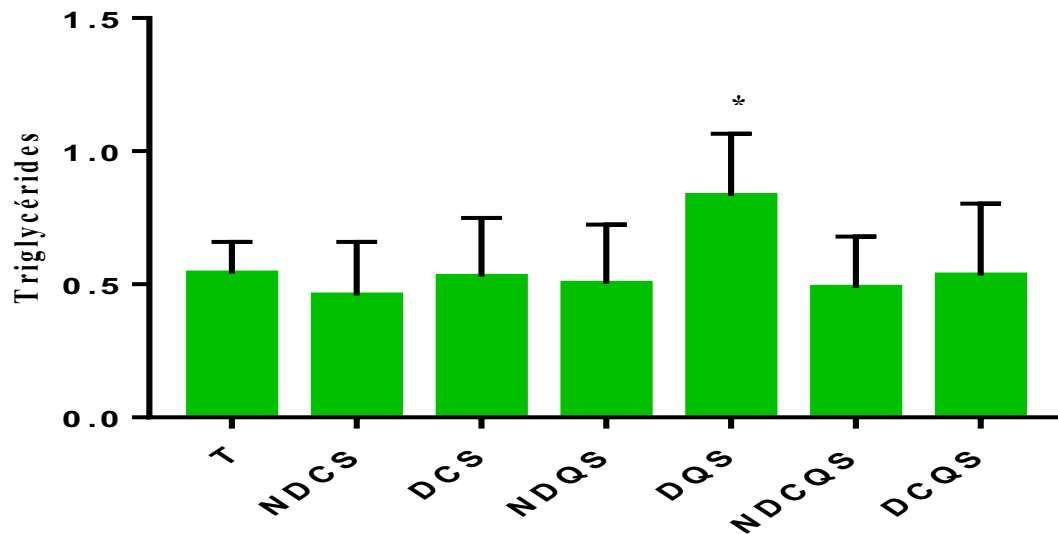


Figure 29 : variation du taux des triglycérides dans le sang chez les rattes témoins (T), les rattes non diabétiques stressées traitées à la cannelle (NDCS), les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle (DCS), les rattes non diabétiques stressées traitées à la quercétine (NDQS), les rattes diabétiques stressées traitées à la quercétine (DQS), les rattes non diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine (NDCQS), les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQS)

Ns. : Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

3.2.5. Paramètres hormonaux

3.2.5.1. Variation du taux de l'ACTH

L'induction de la streptozotocine a réduit le taux d'ACTH plasmatique chez les lots diabétique stressé, avec une diminution très significative ($p < 0.01$) chez les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle (DCS) en comparaison avec les rattes témoins (T).

La combinaison des deux antioxydants (cannelle et quercétine) a montré chez les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQS) une augmentation du taux d'ACTH par rapport aux rattes non diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine.

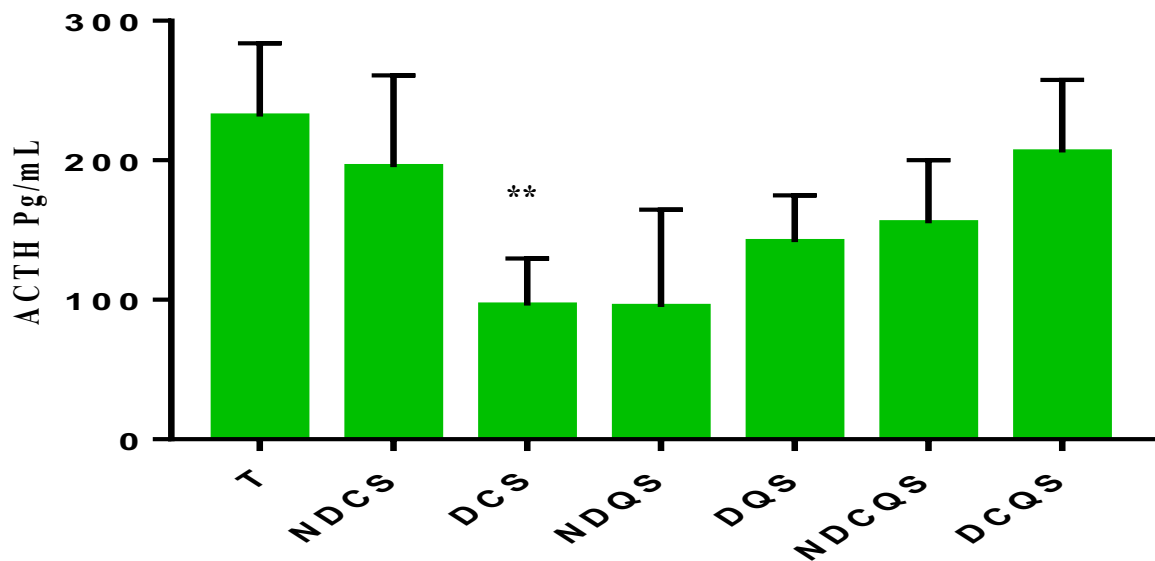
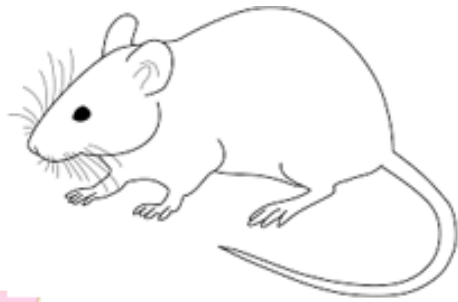


Figure 30 : Variation du taux de l'ACTH chez les rattes témoins (T), les rattes non diabétiques stressées traitées à la cannelle (NDCS), les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle (DCS), les rattes non diabétiques stressées traitées à la quercétine (NDQS), les rattes diabétiques stressées traitées à la quercétine (DQS), les rattes non diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine (NDCQS), les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQS).

Ns. : Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

A graphic element consisting of a blue ribbon that folds and loops. A section of the ribbon is white, and a pink ribbon is layered on top of the white section on the left side. The word "DISCUSSION" is printed in black capital letters on the white section of the ribbon.

DISCUSSION



4. DISCUSSION

Le diabète comme la dépression sont des pathologies fréquentes, dont le retentissement sur la vie des individus est important. Le nombre de personnes diabétiques a été estimé à environ 2,9 millions. Les personnes atteintes du diabète sont beaucoup plus exposées à la souffrance morale, en particulier à la dépression. (Thiebaut, 2010).

Les paramètres auxquels nous nous sommes intéressés durant notre travail, sont l'évolution pondérale, la glycémie, le comportement anxieux des rattes, le bilan lipidique et hormonal, Ces paramètres sont en relations directe avec l'hyperglycémie.

Le diabète, est un trouble du métabolisme du glucose qui perturbe son stockage et son utilisation par l'organisme. Ces troubles métaboliques comprennent l'altération dans le métabolisme des glucides, des graisses et des protéines associées à des carences absolues ou relatives à des sécrétions d'insuline et / ou de l'action de l'insuline. (Daisy *et al.*, 2013)

Le diabète sucré est une maladie métabolique chronique qui touche 5 à 7% de la population mondiale. (Singh and Kakkar, 2009 ; Zhou *et al.*, 2009)

L'utilisation de plantes médicinales participe d'une façon importante dans le traitement du diabète sucré, plusieurs populations croient énormément à l'efficacité de ces plantes. Des études ethnopharmacologiques et expérimentales ont confirmé cette propriété relative aux plantes de pouvoir contrôler la glycémie des personnes diabétiques (Marles et Norman, 1994).

La phytothérapie est une thérapie médicale qui utilise les plantes pour élaborer des remèdes destinés à améliorer le bien-être général et à soigner. Nombre de plantes contiennent des principes actifs qui peuvent avoir les mêmes propriétés que des médicaments de synthèse.

La recherche de principes actifs naturels à partir des plantes médicinales qui peuvent traiter les désordres métaboliques du diabète est d'un grand intérêt pour la santé. De nombreuses plantes sont considérées traditionnellement comme antidiabétiques, certaines sont à l'origine de la mise au point de médicaments tel que la metformine grâce au *Galega officinalis* (Witters, 2001).

Les flavonoïdes sont des molécules d'origine végétale. Il s'agit de pigments donnant la coloration aux fleurs, fruits et dans certains cas aux feuilles. Les principales propriétés des flavonoïdes sont veinotoniques, anti-inflammatoires, protectrices (des vaisseaux) et anti-oxydantes.



Consommer des aliments riches en certains flavonoïdes, en particulier les flavones et anthocyanes, pourrait permettre de réduire le risque de développer un diabète de type 2, comme le montre une étude britannique réalisée sur des femmes.

Les chercheurs ont observé une moindre résistance à l'insuline quand elles consommaient des aliments riches en flavonoïdes. On trouve les flavonoïdes en concentration importante dans plusieurs fruits et légumes. L'étude a été réalisée par l'Université East Anglia et le Kings College de Londres, les deux situées en Angleterre. (Xavier Gruffat, 2014)

Nos résultats mettent en évidence une perte de poids corporel des rats Wistar rendus diabétiques par une injection intrapéritonéale de STZ (45 mg/kg de poids corporel).

Ces résultats rejoignent ceux de la littérature qui rapportent que l'injection intrapéritonéale de 35 mg/kg de poids corporel de streptozotocine provoque chez le rat Wistar une chute pondérale (Medina-sanchez, 1994).

Le diabète induit par la STZ est caractérisé par une perte sévère de poids corporel. (Akbarzadeh *et al.*, 2007 ; Sarakhail *et al.*, 2007 ; Yang *et al.*, 2008)

La STZ active l'expression de la protéine kinase C, protéine responsable de la déphosphorylation du récepteur de l'insuline. (Davidoff *et al.*, 2004)

Nous avons remarqué une augmentation du poids corporel des rattes diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine. Ces résultats concordent avec ceux de (Taleb-senouci *et al.*, 2009) qui ont trouvé une augmentation du poids corporel et de la consommation alimentaire chez les rats rendus diabétiques par la STZ et traités avec un extrait aqueux d'*Ajuga iva* (5g/kg) pendant 28 jours.

Stalin *et al.*, (2012) ont souligné une croissance régulière des rats Wistar rendus diabétiques par l'alloxane soumis à une administration orale de 200 mg/kg d'extrait méthanolique des feuilles de *Ficus carica*, durant 21 jours.

Le déficit en insuline est la cause principal de cette perte de poids, en raison des actions qu'elle exerce sur le métabolisme lipidique (activation de la lipogenèse et inhibition de la lipolyse) et glucidique (activation de la glycolyse et inhibition de la néoglucogenèse) et cette déficience influe également sur la quantité de nourriture consommée, en effet il y a une augmentation (polyphagie) au début de l'expérimentation (symptôme de diabète type 2) et aussi sur la polydipsie (Bouglé et Annane, 2009).

Le diabète est un groupes hétérogènes de maladies métaboliques, dont la caractéristique principale est une hyperglycémie résultante d'un défaut de sécrétion, d'action de l'insuline ou de ces deux anomalies associées (Sharma *et al.*; 2008).



L'insuline qui est une hormone secrétée par les cellules bêta de Langerhans, maintient l'homéostasie glucidique en agissant sur trois tissus cible : le foie, le muscle et le tissu adipeux. (Freychet, 1988).

Cette hormone a aussi des effets importants sur les lipides en baissant les acides gras dans le sang et favoriser le stockage de triglycérides, des effets sur les protéines en baissant la concentration des acides aminés dans le sang et stimuler la synthèse des protéines (Sherwood, 2006).

L'élévation des taux de glycémie dans le 4^{ème} jour chez les rattes rendues diabétiques serait liée selon plusieurs recherches postérieures au mode d'action de cet agent diabétoène sur les ilots de Langerhans β en réduisant la masse de ces cellules. (Szkudelski, 2001 ; Chen et Ianuzzo, 1981).

Nos résultats ont mis l'accent sur la capacité de la cannelle et de la quercétine à restaurer les perturbations de la glycémie chez les rattes diabétiques traitées. Nous avons enregistré une diminution de la glycémie dans le 15^{ème} jour chez ces rattes, par rapport à la glycémie des rattes non diabétiques traitées et aux rattes témoin, mais cette glycémie reste toujours au-dessus de la normale (état d'hyperglycémie).

Ces résultats s'accordent avec ceux de la littérature qui rapportent que l'effet thérapeutique de plusieurs autres plantes médicinales a fait l'objet d'études expérimentales in vivo et in vitro, *Citrillus colocynthis* (Nmila et *al.*, 2000), *Zingiber officinale* (Al-Amin et *al.*, 2006) et d'une autre *Zygophyllum gaetulum*. (Jaouhari et *al.*, 2000).

La cannelle est connu pour avoir des propriétés antidiabétiques, elle est également perçue comme un antioxydant, des propriétés anti-inflammatoires et anti bactériennes (Aggarwal et Sung, 2009).

Dans un modèle de syndrome métabolique obtenu en utilisant un régime riche en fructose, la résistance à l'insuline des animaux est diminuée par l'administration de 300 mg d'extraits aqueux de cannelle/ jour. (Qin et *al.*, 2004).

Sur modèle génétique de rats diabétiques, la sensibilité à l'insuline est augmentée, et l'hyperglycémie régulée par l'administration de 50 à 200 mg d'extraits aqueux de cannelle par mécanisme d'action des polyphénols de la cannelle sur la cascade de signalisation de l'insuline selon (Cao et *al.*, 2007).

En 1990, Khan et *al.*, ont rapporté que le composé hydrosoluble de la cannelle potentialise l'activité de l'insuline, et peut améliorer les signes et les symptômes caractéristiques du diabète et des maladies cardiovasculaires associées à l'insulinorésistance. L'effet insuline-like



de la cannelle a d'abord été attribué à son contenu élevé en chrome, mais aucune corrélation n'a pu être établie entre les taux de chrome présents dans la cannelle et son activité insuline-like. Après cette démonstration, 49 extraits d'herbes, d'épices et de plantes médicinales ont été évalués pour voir dans quelle mesure ils exerçaient une activité de type insuline-like. Parmi les composés les plus efficaces, on trouve la cannelle et le thé vert. (Broadhurst et *al.*, 2000).

La cannelle est très riche en aldéhyde cinnamique. Ce composé phénolique volatil au pouvoir antioxydant, avec une quantité pouvant dépasser 17000 mg par 100 g de matière sèche (Shan et *al.*, 2005). Une étude *in vitro* sur des échantillons de sang humain a démontré que l'aldéhyde cinnamique avait la capacité de diminuer l'activité d'une enzyme associée à l'apparition de réactions inflammatoires ou allergiques (comme l'asthme, la rhinite allergique, le psoriasis). (Prasad et *al.*, 2004).

Cet extrait peut également réduire le taux sanguin du glucose et des lipides chez des rats rendus chimiquement diabétiques. Il augmente le taux d'insuline circulant, il restaure l'activité des enzymes plasmatiques. (Subash, 2007).

L'acide cinnamique et ses dérivés possèdent une variété de propriétés pharmacologiques comprenant une activité antioxydante et hypoglycémiante. (Duke, 1992).

Le 2-Alkoxydihydrocinnamate fonctionne comme un agoniste du PPAR (peroxysome proliferator-activated receptor). Chez des rats (ZDF) génétiquement diabétiques, ce composé entraîne une réduction des concentrations sanguines en glucose ainsi qu'en triglycérides. (Martin et *al.*, 2006).

Le naphthalèneméthyl ester, un dérivé d'acide dihydroxyhydrocinnamique, normalise la glycémie chez des souris rendues diabétiques de façon chimique ou génétique, et augmente considérablement le transport du glucose en activant la translocation du GLUT-4. (Kim et *al.*, 2006).

L'acide P-méthoxycinnamique entraîne une diminution de la concentration du glucose sanguin et normalise au niveau hépatique l'activité de la glucose-6-phosphatase, de l'hexokinase, de la glucokinase, de la phosphofructokinase, du glycogène et du glucose-6-phosphate. (Adisakwattana et *al.*, 2005).

Récemment, les polymères polyphénoliques responsables de l'effet potentialisateur de l'insuline ont été identifiés dans les extraits aqueux de différentes sortes de cannelles proposées commercialement. (Anderson et *al.*, 2004).



Selon Marquie *et al.*, (1980) la valeur de l'insuline est sensiblement voisine de celle du rat Wistar de laboratoire normal. Cependant après traitement par la streptozotocine des rats Wistar mâles, apparaît un désordre métabolique typique du diabète sucré : une hyperglycémie, destruction des îlots de Langerhans, une hypoinsulinémie, une hyperglucagonémie ainsi qu'une hypersomatostanémie. (Kolesnik et Abramov, 1993).

Deux études isolées ont démontré que des extraits d'origan pouvaient diminuer la glycémie, *in vitro* (McCue *et al.*, 2014) chez des rats diabétiques.

Une troisième étude a démontré que des extraits d'origan pouvaient aussi inhiber l'activité enzymatique intestinale (chez le rat), exerçant ainsi un effet hypoglycémiant. (Lemhadri *et al.*, 2004).

Certains flavonoïdes de l'origan ont exercé ce même effet, laissant supposer qu'ils joueraient un rôle dans la diminution de la glycémie.

Bien que tous ces résultats soient intéressants, il est important de préciser qu'ils n'ont jamais été confirmés par des études de plus grandes envergures, entre autres, des études randomisées chez l'humain. (Kawabata J *et al.*, 2003).

Des études antérieures ont montré la présence de plusieurs composés : phénolique, terpènes, acides sesquiterpène, sesquiterpène lactones et des flavonoïdes, Wollenweber *et al.*, ont identifiés «22» flavonoïdes dans les feuilles d'*Inula viscosa*. Ceci pourrait expliquer au moins en partie les bases pharmacologiques de l'activité hypoglycémiant et antidiabétique de l'extrait aqueux de cette espèce. (Soicke, 1991).

L'anxiété est un état de mauvaise adaptation qui empêche l'organisme à répondre adéquatement à son environnement (Leonardo et Hen, 2008).

Le stress est parmi les plus importants facteurs qui affectent négativement la neurogénèse. S'appuyant sur un concept récemment développé, selon lequel les polyphénols seraient des modulateurs positifs de la neurogénèse et des facteurs de résistance au stress plusieurs études chez l'animal comme chez l'homme rapportent les bénéfices des apports ou des suppléments par les flavonoïdes sur la santé mentale.

L'administration de quercétine à des animaux soumis à un stress aigu supprime l'activation de l'axe HHS (hypothalamo-hypophysio-surrénalien), qui est un composant majeur de la réponse au stress, et qui joue un rôle majeur dans l'étiologie des pathologies liées au stress. (Roussel *et al.*, 2013).



De nombreuses études ont été effectuées afin de comprendre les différents facteurs de vie, contribuant dans le développement de l'anxiété, l'apparition de la dépression. (Pardon *et al.*, 2000 ; Gronli *et al.*, 2005 ; Brittney *et al.*, 2011 ; Shuichi *et al.*, 2012).

Quelques tests comportementaux ont été mis au point afin de mesurer l'anxiété chez les rongeurs (rat et souris). Le labyrinthe en croix surélevé est couramment utilisé pour l'étude des comportements liés à l'anxiété chez les rongeurs. (Torres et Escarabajal, 2002)

L'expérience exploite le conflit chez les rongeurs entre la peur des espaces ouverts et le désir d'explorer un nouvel environnement. Les bras fermés représentent la sécurité, alors que les bras ouverts offrent une valeur exploratoire. Un animal anxieux aura naturellement tendance à préférer les espaces clos et sombres qu'aux espaces ouverts et éclairés. Partant de ce principe, l'anxiété comportementale est mesurée par le degré d'évitement des espaces ouverts du labyrinthe. Un temps court passé dans les bras ouverts est considéré comme un indice d'anxiété (Onaivi *et al.*, 1990; Lister, 1987; Pellow *et al.*, 1985).

Le test de la nage forcée, ou le test de l'efficacité des antidépresseurs représente une situation aversive et stressante où le rat ne peut pas s'échapper et produit l'immobilité, comportement de désespoir (Porsolt *et al.*, 1977 ; Kirby et Lucki, 1997).

L'open field est un test utilisé pour mesurer la motricité, le degré d'anxiété et la réaction émotionnelle (Prut et Belzung, 2003).

Au niveau de l'Open field, nous avons assisté au 14^{ème} jour à une diminution de la distance parcourue chez les rattes diabétiques ainsi qu'une diminution du nombre de redressements par rapport au 4^{ème} jour, et en comparaison avec le lot témoin.

La diminution de la distance parcourue dans l'open field révèle de la diminution de l'activité locomotrice. De plus, la diminution du nombre de redressements indique une dégradation de l'activité exploratoire.

L'injection de la STZ chez les rats conduit à la présence des déficits du système nerveux périphérique, une autotomie des membres inférieurs ainsi qu'une rétinopathie en plus d'un ralentissement de l'influx nerveux signalé par Gispen et Biessels, 2000.

D'après le test d'EPM, nous avons signalé au 14^{ème} jour une diminution du temps passé dans les bras ouverts chez les rattes non diabétiques traitées et les rattes diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine en comparaison avec le 4^{ème} jour et avec les rattes témoin, et une augmentation du temps passé dans les bras fermés chez les rattes non diabétiques traitées, diabétiques traitées à la cannelle. La diminution de s'aventurer dans les bras ouverts dans le



labyrinthe en croix surélevé est interprétée typiquement par une augmentation de l'anxiété (Elliott et *al.*, 2004).

Au 14^{ème} jour, nous avons remarqué une diminution du nombre d'entrées dans les bras fermés et ouverts en comparaison avec le 4^{ème} jour. Cette diminution indiquerait un état anxieux amplifié, attribué à l'hyperglycémie mais aussi un déficit d'apprentissage vis-à-vis de l'adaptation à cette tâche qui serait associée d'après plusieurs chercheurs à un processus de neurodégénérescence déclenché par le diabète et la formation d'espèces réactives d'oxygène ROS (Coyle et Puttefarcken, 1993 ; Jenner et Olanow, 1996).

L'«elevated plus maze est suffisamment sensible pour détecter les déficits de l'apprentissage et de la mémoire associative chez le rat (Carrie et *al.*, 2000).

Les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle (DCS) et les rattes non diabétiques stressées traitées à la quercétine (NDQS) montrent une augmentation hautement significative ($p < 0.001$) du temps passé dans les bras ouverts ainsi qu'une augmentation très significative ($p < 0.01$) chez les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle et à la quercétine pendant la 2^{ème} session en comparaison avec les rattes témoins (T).

D'après nos résultats, la quercétine a prévenu la dépression et l'anxiété induite par l'injection de la streptozotocine et par le test de la nage forcée. Parmi les mécanismes par lesquels la quercétine produit ces effets est la modulation des systèmes associés à l'anxiété et à la dépression comme le système gabaergique, le système sérotoninergique, le système cholinergique, le statut oxydatif cérébral et l'activité de la pompe NA^+/K^+ (Cao et *al.*, 1997; Abdallah et *al.*, 2014). Plusieurs études ont démontré le rôle anxiolytique-like et antidépresseur-like de la quercétine. (Kumar et Goyal, 2008 ;Vissiennon et *al.*, 2012).

La quercétine a modulé clairement l'altération motrice dans plusieurs modèles pathologiques, cet effet modulateur a été attribué à son effet sur la neurotransmission cholinergique (Amit et *al.*, 2012; Diego et *al.*, 2014). Les précédents rapports pharmacologiques ont mentionné l'effet antidépresseur de ce flavonoïde. Ainsi, (Bhutada et *al.*, 2010) ont suggéré que la quercétine pourrait avoir un tel effet, en ce sens que son administration chez la souris a réduit le temps d'immobilité, une action semblable à celle produite par la fluoxétine. Il est désormais intéressant de mentionner que les flavonoïdes pourraient traverser la barrière hémato-encéphalique (Shimmyo et *al.*, 2008). Il a été constaté que la quercétine en supplémentation atténue la contrainte qui induit la dépression comportementale en inhibant le facteur de libération de corticotrophine (CRF), l'expression d'ARNm dans l'hypothalamus (Kawabata et *al.*, 2010).



Chez le rat Wistar traité à la streptozotocine, la perte de poids est couplée à une hyperglycémie ainsi qu'à une hyperlipidémie (triglycérides et cholestérol total). Cette hyperglycémie relevée chez nos animaux a été également rapportée par Medina-sanchez et *al.*, 1994; Auberval et *al.*, 2009. Ces auteurs précisent que l'augmentation de la glycémie est un agent déterminant de la déficience insulinique provoquée par l'injection de streptozotocine qui est sélective pour les cellules β Langerhansiennes et constitue un signal majeur de l'activité de l'axe Hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien. Ces auteurs précisent que l'augmentation de la glycémie est un agent déterminant de la déficience insulinique provoquée par l'injection de streptozotocine qui est sélective pour les cellules β Langerhansiennes et constitue un signal majeur de l'activité de l'axe Hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien.

Le diabète est lié à l'hyperlipidémie et provoque de profondes perturbations dans la teneur et la composition des lipides plasmatiques (Sebbagh et *al.*, 2007).

Nos résultats montrent une augmentation du taux de cholestérol chez le lot diabétique traité à la quercétine (DQ) et le lot diabétique stressé traité à la quercétine (DQS) mais cette augmentation n'est pas significative

L'hypercholestérolémie est étroitement liée au stress oxydatif. Lorsqu'il y a trop de cholestérol qui circule dans le sang, il n'est pas utilisé en totalité par les cellules et il risque de s'accumuler dans les vaisseaux sanguins (Afr Med J, 2014).

Le cholestérol-HDL est un marqueur important du stress oxydatif par sa capacité à faciliter la métabolisation du cholestérol, sa baisse est souvent considérée comme la source de beaucoup d'inquiétudes.

Le HDL-cholestérol a un rôle athero-protecteur très important; pour chaque augmentation du HDL cholestérol de 10 mg/dl.

Le cholestérol nécessite un transporteur (protéine) pour circuler dans le sang. Il existe deux types de lipoprotéines pouvant transporter le cholestérol: les lipoprotéines LDL (Low Density Lipoprotein) qui apportent le cholestérol du foie vers les cellules et les lipoprotéines HDL (High Density Protein) qui récupèrent le cholestérol dans les tissus pour le ramener au foie.

Etant donné que lors du diabète, le stress oxydatif est à la base de beaucoup de complications, nous pensons que le taux de HDL-cholestérol peut donner une idée du degré du stress oxydatif.

Ainsi plus le niveau de cholestérol-HDL sera élevé, moins on aura le mauvais cholestérol dans le sang, et moins on aura les complications dues au stress oxydatif (Afr Med J, 2014)



Nos résultats montrent une augmentation des taux de HDL chez les lots diabétiques traités et non diabétiques traités au 15^{ème} jours, c'est-à-dire après une semaine de traitement aux antioxydants (cannelle et quercétine) en comparaison avec les rattes témoins.

L'augmentation de cholestérol-HDL par les antioxydants devra être privilégiée à l'avant plan de traitement du diabète de type 2, car son augmentation permet la baisse du mauvais cholestérol (J.M. Lecerf, 2000).

Les anomalies lipidiques observées au cours du diabète jouent un rôle majeur dans le développement des lésions athéromateuses (Vergès, 2007), de ce fait il est important d'étudier le profil lipidique chez les souris diabétiques.

Dans la présente étude, les différents paramètres lipidiques (cholestérol, triglycérides, LDL et HDL) des rattes ont été déterminés après 15 jours de traitement.

La lipidémie est l'un des paramètres biochimiques qui varie en fonction de l'état physiologique de l'individu (obésité, diabète, syndrome métabolique...), dans le cas du diabète, la mesure du taux de cholestérol, triglycérides, LDL et HDL, peut nous renseigner sur l'état du malade, car leur concentration augmente avec la diminution de l'insulinémie (Hannen, 2001).

Nos résultats montrent une augmentation significative des taux de triglycérides chez les rattes diabétiques traitées à la cannelle et à la quercétine (DCQ) et chez les rattes diabétiques stressées traitées à la quercétine en comparaison avec les rattes non diabétiques.

Au vu des observations le rapport entre le diabète et les triglycérides naît à partir d'une hormone, l'insuline. Sécrétée par le pancréas, elle assure la régulation du taux de glucose dans le sang (glycémie). Chez les diabétiques, la fabrication d'insuline est faible ou nulle. Le taux de sucre augmente, c'est l'hyperglycémie. Étant donné que les triglycérides résultent de la dégradation des sucres, leur taux est également plus élevé en cas de diabète : on parle alors d'hypertriglycéridémie (Honoré, 2018).

Le dosage hormonal repère une légère diminution du taux d'ACTH chez les lots diabétiques. Nous notons également une diminution significative chez les rattes diabétiques traitées à la cannelle (DC) en comparaison avec les rattes témoin (T), ainsi qu'une diminution très significative chez les rattes diabétiques stressées traitées à la cannelle (DCS) par rapport au lot témoin (T) qui peut s'expliquer par l'effet de l'injection de la STZ comme le disent Medina Sanchez *et al.*, 1994; Auberval *et al.*, 2009. L'augmentation de la glycémie est un agent déterminant de la déficience insulinaire provoquée par l'injection de la streptozotocine qui est



sélective pour les cellules β Langerhansiennes et constitue un signal majeur de l'activité de l'axe Hypothalamo-hypophyso- corticosurrénalien.

il a été souligné par Repetto et *al.*, (2010), que le diabète expérimental est accompagné d'une diminution de la réponse à l'ACTH glucocorticoïdes et l'implication de l'oxyde nitrique (NO) dans la modulation de la production de corticostérone chez le rat traité à la STZ -diabétique.

Bien que le rôle protecteur de la quercétine et de la cannelle soit le bien documenté, l'effet de leur mélange compte moins d'études.

Selon nos résultats, les rats prétraités au mélange ont montré une amélioration des changements par rapport aux rats non-prétraité. Cependant Arya et *al.*, (2014), ont démontré le rôle protecteur du mélange de la quercétine et de l'acide quinique contre les altérations biochimiques et histopathologiques dans un modèle diabétique chez le rat Wistar. Dans cette optique, l'utilisation du mélange des molécules bioactives a permis d'augmenter leurs effets pharmacologiques bénéfiques, cependant, les mécanismes responsables de ce processus interactif restent encore inconnu et une panoplie de recherches semblent être intéressante en vue de démasquer l'effet synergique entre les polyphénols.



**CONCLUSION ET
PERSPECTIVES**



5. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le diabète est une affection chronique qui ne se guérit pas. Mais aujourd'hui, le diabète peut être stabilisé grâce à un traitement efficace. Sa réussite repose en grande partie sur votre engagement personnel : avoir de bonnes habitudes alimentaires et des activités physiques permettront, dans la majorité des cas, de mener une vie normale malgré votre diabète.

Le traitement du diabète a pour objectif d'éviter ou de retarder les complications liées à l'évolution de la maladie en contrôlant la glycémie et en évitant l'hyperinsulinisme. Le traitement médical à lui seul n'est pas suffisant, une hygiène de vie est également nécessaire, notamment une activité physique régulière et une alimentation équilibrée.

La phytothérapie propose des solutions afin de se soigner avec les plantes. C'est une solution à la fois alternative et complémentaire aux traitements de la médecine classique, de plus en plus en vogue et dont l'efficacité est de plus en plus reconnue.

L'étude que nous avons menée consiste à monter un diabète expérimental chez des rattes femelles adultes de la souche Wistar, provoqué par une unique injection intra péritonéale contenant de la streptozotocine à 45mg /kg ce qui a induit un diabète de type 1 accompagné à des perturbations neurocomportementales mais également une baisse pondérale ainsi que des changements au niveau des paramètres lipidiques et hormonaux

Comme thérapie, nous avons opté pour un traitement à base d'antioxydants naturels la cannelle et la quercétine dans le but de voir les effets réparateurs de ces derniers sur les différentes complications liées au diabète expérimental.

A partir des résultats obtenus il serait souhaitable :

- Réaliser des paramètres du dosage oxydatif et des paramètres immunologiques (IL1, IL6).
- Poursuivre la même expérimentation au cours de la gestation pour suivre leurs impacts sur la progéniture.
- Appliquer des recherches avec d'autres antioxydants naturels à pouvoir protecteur vis-à-vis du diabète.

A decorative banner consisting of several overlapping, folded ribbon-like shapes. The main body is blue, with a pinkish-white diagonal stripe on the left side. The text is centered on a white rectangular background within the banner.

**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abdallah FH, Schmatz R, Cardoso AM, Carvalho FB, Baldissarelli J, Oliveira JS et al., (2014).** Quercetin protects the impairment of memory and anxiogenic-like behavior in rats exposed to cadmium: Possible involvement of the acetylcholinesterase and Na⁺/K⁺-ATPase activities. *Physiology & Behavior* 135: 152–167.
- Adisakwattana S, Roengsamran S, Hsu, W.H. and Yibchok-anun S., (2005).** Mechanisms of antihyperglycemic effect of p-methoxycinnamic acid in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci* 78, 406-12.
- Afr Med.J ., (2014).** Patients diabétiques de type 2 hypertendus: préfèrent-ils traiter le diabète ou l’hypertension artérielle? ; 17:193.
- Aggarwal BB, Sung B., (2009).** Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets *trend pharmacol Sci* 30 :85-94.
- Aguirre-Hernandez E, Gonzalez-Trujano ME, Martinez AL, Moreno J, Kite G, Terrazas T, Soto-Hernandez M., (2010).** HPLC/MS analysis and anxiolytic-like effect of quercetin and kaempferol flavonoids from *Tilia Americana* var. *mexicana*. *Journl of Ethnopharmacol* 127:91-7.
- Akbarzadeh A, Jamshidi Sh, Ferhangi A, Allah Verdi A, Mofidian SMA, Lame Red B., (2007).** Introduction of diabetes by streptozotocin in rats, *indian journal of clinical biochemistry* , 22 (2) :60-64.
- AKIRA T, TANAKA S., TABATA M., (1986).** Pharmacological studies on the antiulcerogenic activity of Chinese Cinnamon. *Planta Med* 52: 440-443
- Al-Amin ZM, Thomson M, Al-Qattan KK, Peltonen-Shalaby R, Ali M., (2006).** Anti-diabetic and hypolipidaemic properties of ginger (*Zingiber officinale*) in streptozotocin-induced diabetic rats. *Br J Nutr*; 96(4) : 660-6.
- Allali H, Benmehdi H, Dib M.A, Tabti B, Ghalem S, Benabadji N., (2008).** Phytotherapy of Diabetes in West Algeria. *Asian journal of chemistry*; 20 (04): 2701-2710.
- Amit DK, Kiran S, Raygude V, Kumar S, Anuchadra R, Visnagri A, Arvindkumar EG, Ghosh P, Badole SL, Bodhankar SL., (2012).** Ameliorative effects quercetin against impaired motor nerve function, inflammatory mediators and apoptosis in neonatal streptozotocin-induced diabetic neuropathy in rats, *Biomedicine & Aging Pathology* 173–186.



- Anderson P, Phillips K, Stoecklin G, Kedersha N., (2004).** Post-transcriptional regulation of proinflammatory proteins. *J. Leukoc. Biol.* 76, 42-47.
- Ansari MA, Abdul HM, Joshi G, Opii WO, Butterfield DA., (2009).** Protective effect of quercetin in primary neurons against A β (1–42): relevance to Alzheimer's disease. *Journal of Nutrition and Biochemistry*: 20:269–275.
- Arya A, Mazen MJA, Nayiar S, Mohamed IBN, Chung YL, Won FW, Si LK, Mohd R M., (2014).** Synergistic effect of quercetin and quinic acid by alleviating structural degeneration in the liver, kidney and pancreas tissues of STZ-induced diabetic rats: A mechanistic study. *Food and Chemical Toxicology* 71:183–196.
- Auberval N, Langlois a, Bietiger W, Fougousse A, Belcourt A, Jeandidier N, Pinget M, Sigrist S., (2009).** P 255 Mesures du pH et du rH₂ du sang de rat par la méthode bioélectronique de Vincent. *Diabetes & Metabolism*, 35, 1: A87.
- Baker HJ, Lindsey JR, Weisbroth RH., (1980).** The laboratory Rat, Vol 2 Research Application Academic press. New York, NY.
- Bhutada P, Mundhada Y, Bansod K, Ubgade A, Quazi M, Sudhir Umathe S, Mundhada D., (2010).** Reversal by quercetin of corticotrophin releasing factor induced anxiety- and depression-like effect in mice. *Progress Neuro-Psychopharmacology and biological psychiatry* 34:955–60.
- Bnouham M, Mekhfi H, Legssyer A, Ziyat A., (2002).** Medicinal plants used in the treatment of diabetes in Morocco. *Int. J. Diabetes Metab.*; 10: 33-50.
- Bouglé A, Annane D., (2009).** Les effets de l'insuline : de la cellule à l'organisme entier. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 28 : 193–199.
- Brittney M, Coxa FA, Peter C, Neilla Mc, Matthew P, Gallowaya b, Shane A, Perrine A., (2011).** Neurochemical, hormonal, and behavioral effects of chronic unpredictable stress in the rat. *Behavioural Brain Research*. 220, 106–111.
- Broadhurst CL, Polansky MM, Anderson RA., (2000).** Insulin-like biological activity of culinary and medicinal plant aqueous extracts in vitro. *J. Agric. Food. Chem.* 48:849-852.
- Bruneton J., (1993).** Pharmacognosie, phytochimie et plantes médicinales. La Voisier TEC et DOC, Paris. 2ème édition. p.268-277.
- Cao H, Polansky M, Anderson R. A., (2007).** Cinnamon extract and polyphenols affect the expression of tristetraprolin, insulin receptor, and glucose transporter 4 in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Arch. Biochem. Biophys*, in press.



- Carrie I, Clement M, de Javel D, Frances H, Bourre JM., (2000).** Phospholipid supplementation reverses behavioral and biochemical alterations induced by n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency in mice. *J Lipid Res.*41(3):473–480.
- Carroll K, Guthrie N, So, F. V, & Chambers, A. F., (1998).** Anticancer properties of flavonoids, with emphasis on citrus flavonoids. In C.A. Rice-Evans & L. Packer (Eds.), *Flavonoids in health and disease* (pp. 437–446). New York: Marcel Dekker Inc.
- Chakraborti A, Gulati K, Banerjee BD., (2007).** Ray A. Possible involvement of free radicals in the differential neurobehavioral responses to stress in male and female rats. *Behavior Brain Research* 179:321–5.
- Chen V, Ianuzza CD., (1981).** dosage effect of streptozotocin on rat tissue enzyme activities and glycogen concentration. *Can J physiology pharmacology* ; 60 :1251-1259.
- Cicolella A , Nalbone G , Laot-Cabon S., (2012).** Evaluation du lien entre environnement chimique, obésité et diabète (Projet ECOD). La Fédération Nationale de la Mutualité Française. P :1-3.
- Coyle J T, Puttfarcken P., (1993).** Oxidative stress, glutamate and neurodegenerative.
- Cuvier G, Richard A, Drapier., (1835).** Cours complet d'histoire naturelle médicale et pharmaceutique (Deuxième partie): Botanique; 1: 79- 334.
- Daisy P, Feril G, Jeeva K., (2013).** hypolipidémie and hepatoprotective effects of cassia auriculata linbarck extracts on Streptozotocine induced diabetics in male wister albinos rats. *Asian J Pharm Clin Res*; 6 (2) : 43-48.
- Davidoff AJ, Davidson MB, Carmody MW, Davis ME, Ren J., (2004).** Diabetic cardiomyocyte dysfunction and myocyte insulin resistance :role of glucose induced PKC activity. *Molecular and cellular biochemistry* ; 262 :155-163.
- Delattre J, Beaudeau JL, Bonnefont-Rousselot., (2005).** Radicaux libres et stress oxydant: aspects biologiques et pathologiques. Lavoisier édition TEC & DOC éditions médicales internationales Paris, 1- 405.
- Diego V, Beckmann B, Fabiano B, Carvalho b, Cinthia M, Mazzanti R, Santos AO, Graciane A, Angel R, Dominguita L, Graça F et al., (2014).** Neuroprotective role of quercetin in locomotor activities and cholinergic neurotransmission in rats experimentally demyelinated with ethidium bromide. *Life Sciences* 103: 79–87.
- Dragsted L.O., (2003).** Antioxidant actions of polyphenols in humans. *Int J Vitam Nutr Res* 73,112-9.



- Duke, J., (1992).** Handbook of Phytomedicinal Constituents of GRAS Herbs and Other Economic Plants. Boca Raton, FL Press, Inc.
- Eddouks M, Maghrani M, Lemhadri A, Ouahidi M.L, Jouad H., (2002).** Ethnopharmacological survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes mellitus, hypertension and cardiac diseases in the south-east region of Morocco (Tafilalet). *J. Ethnopharmacol.*; 82: 97-103.
- Elliott BM, Faraday MM, Phillips JM, Grunberg NE., (2004).** Effects of nicotine on elevated plus maze and locomotor activity in male and female adolescent and adult rats, *Pharmacology Biochemistry Behavior* 77: 21-28.
- Etuk, E, Muhammed, B., (2010).** Evidence Based Analysis of Chemical Method of Induction of Diabetes Mellitus in Experimental Animals. *asian j. exp. biol.sci.*
- Evans J.L., (2007).** Antioxidants: do they have a role in the treatment of insulin resistance. *Indian Journal Medical Research* 125: 355–372.
- Fid fédération internationale du diabète., (2015).** Atlas du diabète septième ed :32
- Forbes J.M, Cooper M.E., (2013).** Mechanisms of Diabetic Complications. *Physiol Rev* 93:137–188. *Journal of Scientific and Innovative Research* ; 2 (3): 555-574.
- Freychet P., (1988).** Mécanisme d'action de l'insuline. *Médecine/ Sciences*, 4 :70-1.
- Frode TS and Medeiros YS., (2008).** Animal models o test drugs with potential antidiabetic activity *Journal of Ethnopharmacology* 155: 173-183.
- Ghestem A, Seguin E, Paris M, Orecchioni A.M., (2001).** Le préparateur en pharmacie. Ed. Techniques et Documentations, Paris, pp: 100-156.
- Girre L., (2001).** Les plantes et les médicaments : l'origine végétale de nos médicament. *Food Chemistry*, 111: 925-929.
- Gispén W. H, & Biessels G.J., (2000).** Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. *Trends in Neurosciences*, 23, 542-549.
- Goetz P., (2007);** symposium international d'aromathérapie et plantes médicinales, Gazasse, phytothérapie, 1 :41-47.
- Goldenberg R, Punthakee Z., (2013).**Définition, classification et diagnostic du diabète, duprédiabète et du syndrome métabolique. *Canadien Journal of Diabetes*. Vol 37 : 369-372.
- Gray A.M. and Flatt P.R., (1997).** Pancreatic and extra-pancreatic effects of the traditional anti-diabetic plant, *Medicago sativa* (lucerne). *Br J Nutr* 78, 325-34.



- Gronli J, Murison R, Fiske E, Bjorvatn B, Sorensen E, Portas CM., (2005).** Effects of chronic mild stress on sexual behavior, locomotor activity and consumption of sucrose and saccharine solutions. *Physiol Behav* 84, 571–7.
- Hall CS., (1934).** Emotional behavior in the rat. *J Comp Physical* 18 : 385-403.
- Handley SL, Mithani S., (1984).** Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze exploration model of 'fear'-motivated behaviour. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* 327, 1-5.
- Hennen, G., (2001).** Endocrinologie. Bruxelles : De Boeck. 520 p.
- Heo HJ, Lee CY.,(2004).** Protective effects of quercetin and vitamin C against oxidative stress-induced neurodegeneration. *Journal of Agricultural Food and Chemistry*;52(25):7514–7.
- Honoré St., (2018).** diabète et triglycérides.p :1-6
- Iserin, P., (2001).** Encyclopédie des plantes médicinales. Ed. Larousse, France, pp: 11-30,302.
- J.M. Lecerf., (2000).** Lipides et diabète : comprendre, interpréter et traiter une dyslipidémie chez un diabétique De la physiologie à la physiopathologie.p:100-105.
- Jaouhari JT, Lazrek HB, Jana M., (2000).** the hypoglycemic activity of *Zygophyllum gaetulum* extract in alloxan induced hyperglycemic rats, *journal of ethnopharmacology* 69 :17-20.
- Jenner P, Olanow CW., (1996).** Oxidative stress and the pathogenesis of parkinson's disease. *Neurology* 47: S161-S170.
- Jennifer Lecaue., (2011).** université henri poincaré, nancy 1 faculté de pharmacie ,pp119.
- Joint Working Group of Refinement of the BVA/ FRAME / RSPCA/ UFAW., (1993).**
- Jouad H.M, Haloui M.H, Rhiouani H, El Hilaly J.M, Eddouks M., (2001).** Ethnobotanical survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes, cardiac and renal diseases in the North centre region of Morocco (Fez–Boulemane). *J. Ethnopharmacol.* 77: 175-182.
- Kamal A, Biessels, G.1, Gispen W. H, Urban., (1998).** Increasing age reduces expression of long-term depression and dynamic range of transmission plasticity in CA1 field of the rat hippocampus. *Neuroscience*, 83, 707-715.
- Kawabata J, Mizuhata K, Sato E .,(2003).**6-Hydroxyflavonoids as α -glucosidase inhibitors from marjoram (*Origanum majorana*) leaves. *Biosci Biotechnol Biochem*;67:445-447.



- Kawabata K, Kawai Y, Terao J., (2010).** Suppressive effect of quercetin on acute stress-induced hypothalamic–pituitary–adrenal axis response in Wistar rats. *Journal Nutrition Biochemical* 21:374–380.
- Kirby LG et Lucki I., (1997).** Interaction between the forced swimming test and fluoxetine treatment on extracellular 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid in the rat, *Journal Pharmacology Experimental Therapeutic* 282(2): 967-976.
- Kim W, Khil L. Y, Clark R, Bok S. H, Kim E. E, Lee S, Jun H. S, Yoon J. W., (2006).** Naphthalenemethyl ester derivative of dihydroxyhydrocinnamic acid, a component of cinnamon, increases glucose disposal by enhancing translocation of glucose transporter 4. *Diabetologia*, 49, 2437-2448.
- Kolesnik YU M, Abramov A.V., (1993).**In : interaction of the hypothalamohypophyseal adrenal and peptidergic systems of the hypothalamus in animals with experimental diabetes mellitus. *Neurosci. Behav. Physiol.*, 27, 1, 91-96.
- Konen, J. C, Summerson, J. H, Bell, R. A, & Curtis, L. G., (1999).** Racial differences in symptoms and complications in adults with type 2 diabetes mellitus. *Ethnic and Health*, 4,39-49.
- Kumar A, Goyal R., (2008).** Quercetin protects against acute immobilization stress-induced behaviors and biochemical alterations in mice. *Journal Medical Food* 11:469–73.
- Kurthy M, Mogyrosi T, Nagy K, Kukorelli T, Jednakovits A, Talosi L, Biro K., (2002).** Effect of BRX-220 against peripheral neuropathy and insulin resistance in diabetic rat models. *Annals of the New York Academy Sciences*, 967, 482-489.3 page 4 intro.
- Lahmar B., (2017).** Prévalence de la neuropathie diabétique douloureuse chez la population diabétique au sein de l’hôpital militaire Avicenne Marrakech, these de doctorat, médecine, p2.
- Lamnaouer, D., (2008).** Plantes médicinales du Maroc: usages et Toxicité. pp: 1-7. www.uae.ma (fichier pdf).
- Larkins, N, Wynn, S., (2004).** Pharmacognosy: Phytomedicines and their mechanisms. *Vet Clin Small Anim* 34: 291-327.
- Lemhadri A, Zeggwagh N A, Maghrani M, Jouad H, Eddouks M., (2004).** Anti-hyperglycaemic activity of the aqueous extract of *Origanum vulgare* growing wild in Tafilalet region. *Journal of Ethnopharmacology* ; 92:251–256.
- Leonardo E.D. & Hen R., (2008).** Anxiety as a developmental disorder. *Neuro psychopharmacology*. **33**: 134-140.
- Lister R.G., (1987).** The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse.



- McCue P, Vatter D, Shetty K., (2014)** Inhibitory effect of clonal oregano extracts against porcine pancreatic amylase in vitro. *Asia Pac J Clin Nutr*;13:401-408.
- MacFarlane AJ, Strom A, Scott FW., (2009).** Epigenetics. Deciphering how environmental factors may modify autoimmune type 1 diabetes. *Mamm Genome*. Sep-Oct;20(9-10):624-32.
- Mare-Christine Audfi., (2000).** L'influence du stress psychologique sur la glycémie chez des individus souffrant de diabète de type 2 : le rôle de l'obésité ; pp197.
- Marles, R.J, Norman,R.F., (1994)** . Plants as source of antidiabetic agents. In, *Economic and medicinal plants research*. London :H. ,Wagner and N.R.,Farwoth.p:112-09
- Marles R.J, Farnsworth N.R., (1995).** Antidiabetic plants and their active constituents. *Phytomedicine* 2: 137-189.
- Marquie G, Petkov P, Donev S, Dahmani Y, and Duhault J., (1980).** Biochemical and ultrastructural studies of pancreatic islets in a desert rodent, the sand rat (*Psammomys obesus*). *Proceeding Intern. Union. Physiol. Sci.*, 14, 2348A.
- Martin J, Wang Z. Q, Zhang X. H, Wachtel D, Volaufova J.,(2006);** Matthews, D. E.; Cefalu, W. T. Chromium picolinate supplementation attenuates body weight gain and increases insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 29:1826-1832.
- Medina-Sanchez M, Barneo-Serra L, Menendez-Paez A, and Martinez-Esteban M., (1994).**Effect of streptozotocin induced diabetes and islet transplantation in proximal skeletal muscle and histochemical and morphometric analysis. *J. Lab. Clin. Med.*, 123, 921-929.
- Menarini diagnostics., (2010).** Un principe opérationnel innovant. Disponible sur: «<https://www.menariniagnostics.com> ». Visité le : 15 Mai 2015.
- Merzoug S, Toumi ML & Tahraoui A., (2014).** Quercetin mitigates Adriamycin-induced anxiety-and depression-like behaviors, immune dysfunction, and brain oxidative stress in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 387:921-933.
- Ménat E., (2005).** Diététique du Diabète, la solution est dans votre assiette. Edition Alpen.
- Milane H., (2004).** La quercétine et ses dérivés: molécules à caractère prooxydant ou capteurs de radicaux libres; études et applications thérapeutiques. Thèse de Doctorat. Université Louis Pasteur. Strasbourg I.
- Molina-Hernández M, Tellez-Alcántara NP, Garcí JP, Lopez JIO, Jaramillo MT., (2004).** Synergistic interaction between ketoconazole and several antidepressant drugs with allopregnanolone treatments in ovariectomized Wistar rats forced to swim. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*; 28(8):1337-45.



- Montgomery KC., (1955).** The relation on skip between fear induced by novel stimulation exploratory behaviour. *J.comp.physio.* 48 :254-260.
- Ndomou M, Djidjou P.K, Ayong M.N, Tchigeang C., (2014).** Evaluation de l'activité des extraits de feuilles de *Gentum africanum* et *Gentum bulchozzianum*. *Science,Technologie et Développement*, 15 : 60-65.
- Nmila R, Gross R, Rchid H, Roye M, Manteghetti M, Petit P, Tijane M, Ribes G, Sauvaire Y., (2000).** Insulinotropic effect of *Citrullus colocynthis* fruit extracts. *Planta Med.;* 66: 418-423.
- Nöthlings U, Murphy P, Am J., (2007).** Flavonols and pancreatic cancer risk: the multiethnic cohort study; *166(8):924-931.*
- Oldroyd J, Banerjee M, Heald A., (2005).** Diabetes and ethnic minorities. *Postegrad Med J81* : 486-490.
- OMS.,(2002).** Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2002-2005. WHO /EDM /TRM /2002.1.
- Onaivi E.S, Green M.R, Martin B.R., (1990).** Pharmacological characterization.
- Pardon MC, Gerardin P, Joubert C, Perez-Diaz F, Cohen-Salmon C., (2000).** Influence of prepartum chronic ultramild stress on maternal care behavior in mice. *Biol Psychiatr* 47,858–63.
- Patin V, Lord B, Vincent A, Caston J., (2005).** Effect of prenatal stress on anxiety and social interactions in adult rats *Dev Brain Res* 160 : 265-74.
- Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M., (1985).** Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J. Neurosci. Methods* 14(3), 149-167.
- Perez-Vizcaino F, Duarte J ; (2009).** Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin. *Pharmacol Rep.;* 61(1):67-75.
- Peumery J.J., (1987).** *Histoire illustrée du diabète.* Michigan : Dacosta.124p.
- Porsolt R, Le Pichon M, Jalfre M., (1977).** Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatment. *Nature* 266: 730-732
- Porsolt, RD, Anton G, Blavet N, Jalfre M., (1978).** Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *European Journal Pharmacology* 47:379–91.
- Prasad, N.S., Raghavendra, R., Lokesh, B.R. and Naidu, K.A., (2004).** Spice phenolics inhibit human PMNL 5-lipoxygenase. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 70, 521-8.
- Prut L et Belzung C., (2003).** The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *European Journal of Pharmacology* 463: 3.



- Qin B, Nagasaki M, Ren M, Bajotto G, Oshida Y, Sato Y., (2004)** : Cinnamon extract prevents the insulin resistance induced by a high-fructose diet. *Horm Metab Res* 36: 119-125.
- Repetto EM R, Sanchez J, Cipelli F, Astort C, Martinez calejman GG, Piroli P, Arias, and Cymeryng CB.,(2010)**. Dysregulation of Corticosterone Secretion in Streptozotocin-Diabetic Rats: Modulatory Role of the Adrenocortical Nitrenergic System.*Endocrinol.*; 151:203-210.
- Rodier M., (2001)**. Le diabète de type 1. *Médecine Nucléaire – Imagerie fonctionnelle et métabolique* 25 (2) : 95-101.
- Roussel A.M .,(2013)**. Prise en charge du stress et de l'anxiété : Quelle place pour les composés bio-actifs naturels, la lettre de l'Institut Européen de Physionutrition et de Phytothérapie ; 28 :4-6.
- Roy V., (2002)**. Contribution à l'étude de conduites émotionnelles chez le rat : utilisation du handling prostratalet et de l'approche ethoexperimental du comportement, these de doctorat universite de Rouen, France.
- Samba Sanogo., (2007)**. Thèse de pharmacie, etude de la phytochimie et de l'effet hypoglycemiant de trois (3) plantes utilisees dans la pharmacopee traditionnelle au mali.pp112.
- Santeneews-dz., (2018)**. [<http://www.santeneews-dz.com/algerie-le-taux-de-prevalence-du-diabete-est-de-14>] Date de mise à jour : 16 novembre 2018
- Sarakhail P, Rahmanipour S, Fadyevatan S, Mohammadirad A, Dehghan G, Amin G, Shafiee A, Abdollahi M., (2007)**. Antidiabetic effect of *Phlomis anisodonta*: Effects on hepatic cells lipid peroxidation and antioxidant enzymes in experimental diabetes. *Pharmacological Research*, 56 : 261 - 266.
- Sáenz JCB, Villagro OR, Trias JF., (2006)**. Factor analysis of Forced Swimming test, Sucrose Preference test and Open Field test on enriched, social and isolated reared rats. *Behav Brain .Res* 169 : 57-65.
- Schoenle E. J, Schoenle D, Molinari L, Largo R. H., (2002)**. Impaired intellectual development in children with Type 1 diabetes: association with HbA_{1c}, age at diagnosis and sex. *Diabetologia*, 45, 108-114.
- Scott-Moncrieff J. C, Koshko M. A, Brown J. A, Hill K, Refsal K. R., (2003)**. Validation of a chemiluminescent enzyme immunometric assay for plasma adrenocorticotrophic hormone in the dog. *Veterinary clinical pathology*. 32 (4): 180-187.



- Sebbagh N, Chabane Sari D, Ataleb S, Ouali F, Magan C, Ktorza A., (2007).** Evaluation du profil du stress oxydatif chez des rats Wistar rendus diabétiques et ayant reçu un régime à base de l'huile de coloquinte à pouvoir hypoglycémiant. *Diabète & Métabolisme*, 33 : 153.
- Shan, B., Cai, Y.Z., Sun, M. and Corke, H., (2005).** Antioxidant capacity of 26 spice extracts and characterization of their phenolic constituents. *J Agric Food Chem* 53, 7749-59.
- Sharma SB, Balomajumder C, Roy P., (2008).** Hypoglycemic and hypolipidemic effects of flavonoid rich extract from *Eugenia jambolana* seeds on streptozotocin induced diabetic rats. *Food and Chemical Toxicology*, 46 : 2376 - 2383.
- Shaukat S, Nam Han C., (2017).** Atlas du diabète de la FID-8^e Edition (<http://www.santenews-dz.com/algerie-le-taux-de-prevalence-du-diabete-est-de-14/>) Date de mise à jour : 16 novembre 2018.
- Sherwood, L., (2006).** *Physiologie humaine. De Boeck Supérieur.* 768 p.
- Shimmyo Y, Kihara T, Akaike A, Niidome T, Sugimoto H., (2008).** Flavonols and flavones as BACE-1 inhibitors: structure–activity relationship in cell-free, cell-based and in silico studies reveal novel pharmacophore features. *Biochimica Biophysica Acta (BBA)—Gen Subj*;1780(5):819–25.
- Shuichi C, Tadahiro N, Midori N, Misty C R, Chisato W, Hiroshi K., (2012)** Chronic restraint stress causes anxiety- and depression-like behaviors, downregulates glucocorticoid receptor expression, and attenuates glutamate release induced by brain-derived neurotrophic factor in the prefrontal cortex. *Progress in NeuroPsychopharmacology and Biological Psychiatry* 39, 112-119.
- Singh J, Kakkar P., (2009).** Antihyperglycemic and antioxidant effect of *Berberis aristata* root extract and its role in regulating carbohydrate metabolism in diabetic rats. *J. Ethnopharmacol.* doi:10.1016/j.jep.02.038.
- Soicke H, Gorier K, Waring K., (1991).** Terpenic constituents from *Icanica Segalensis*:57(1) PP: 86-87.
- Stalin C, Dineshkumar P, Nithiyanthan K., (2012).** Evaluation of antidiabetic activity of methanolic leaf extract of *Ficus carica* in Alloxan - induced diabetic rats. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* ; 5 (3) : 85-87.
- Subash, B.P., Prabuseenivasan, S. and Ignacimuthu, S., (2007).** Cinnamaldehyde - a potential antidiabetic agent. *Phytomedicine* 14, 15-22.
- Szkudelski T., (2001).** The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas. *Physiol. Res.* 50 : 536 - 546.



- Tahraoui A, El-Hilally J, Israili Z.H, Lyoussi B., (2007).** Ethnopharmacological survey of plants used in the traditional treatment of hypertension and diabetes in South-eastern Morocco. *J. Ethnopharmacol.*; 110: 105-117.
- Taleb-Senoucia D, Ghomaria H, Kroufa D, Bouderbala S, Prostb J, Lacaille-Dubois MA, Bouchenaka M., (2009).** Antioxidant effect of *Ajuga iva* aqueous extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine*, 25 : 221-235.
- Thiebaut S, Guillaume S et Courtet P., (2010).** DÉPRESSION ET DIABÈTE. CHU Montpellier & Université de Montpellier.p: 02-04.
- Torres C, Escarabajal M. D., (2002).** Validation of a behaviora recording utomated system.
- Toumi ML, Merzoug L, Baudin B, Tahraoui A., (2013).** Quercetin alleviates predator stress-induced anxiety-like and brain oxidative signs in pregnant rats and immune count disturbance in their offspring. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 107:1–10.
- UNEP_WCMC., (2002).** Biodiversity data sourcebook. United nation environment programme_ World conservation monitoring center, Cambridge, England.
- Urquiaga I. and Leighton, F., (2000).** Plant polyphenol antioxidants and oxidative stress. *Biol Res* 33, 55-64.
- Van Acker S, Tromp M, Haenen G. R. M. M., van der Vijgh W., Bast A., (1995).** Flavonoids as scavengers of nitric oxide Radical. *Biochem. Biophys. Res. Co.* 214(3) :755-9.
- Vergès, B., (2007).** Physiopathologie de la dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2. *Nutrition clinique et métabolisme*, 21 : 9-16.
- Vissiennon C, Nieber K, Kelber O, Butterweck V., (2012).**Route of administration determines the anxiolytic activity of the flavonols kaempferol, quercetin and myricetin—are they prodrug. *Journal Nutrition Biochemistry* 23(7):733-40
- Wattiez A, Dupuis A, Courteix C., (2012).** Le rat STZ-diabétique : modèle adapté à l'étude de la neuropathie diabétique douloureuse. *Douleur analg.* Pp 25:38-45.
- White FR., (1963)** Streptozotocin *Cancer Chemother* 30 : 49-53.
- Witters, L.A., (2001).** The blooming of the French lilac. *J Clin Invest*108, 1105-1 107.
- Xavier Gruffat ., (2014) .** Intakes of Anthocyanins and Flavones Are Associated with Biomarkers of Insulin Resistance and Inflammation in Women.p:250-265.
- Yang N, Zhao M, Zhu B, Yang B, Chen C, Cui C, Jiang Y., (2008).** Anti-diabetic effects of polysaccharides from *Opuntia monacantha* cladode in normal and streptozotocininduced diabetic rats. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, 9 : 570 - 574.



Zander E., (2002). Peripheral arterial disease in diabetes mellitus type 1 and type 2: are there different risk factors *Vasa*, 31, 249-254.

Zeghad N., (2009). Etude du contenu polyphénolique de deux plantes médicinales d'intérêt économique (*Thymus vulgaris*, *Rosmarinus officinalis*) et évaluation de leur activité antibactérienne. Thèse de doctorat, Université Mentouri Constantine.

Zhou I, Zhou S, Tang J, Zhang K, Guang L, Huang Y, Xu Y, Ying Y, Zhang L, Li D., (2009). Protective effect of berberine on beta cells in streptozotocin- and high-carbohydrate/high-fat diet-induced diabetic rats. *European Journal of Pharmacology* 606 : 262–268.



ANNEXES

Production scientifiques :

1. Articles

- **Fella Boudiaf, Ibtissem Chouba, Naziha Amri , Abdelkarim Tahraoui .** Anti-diabetic role of quercetin and cinnamon on neurobehavioral alterations and biochemical parameters of induced diabetics rats. J Anim Behav Biometeorol (2020) 8:190-195.
- **Fella Boudiaf, Ibtissem Chouba, Sabri Benkermiche, Nadia Boukhriss, Abdelkarim Tahraoui .** Antioxidant Effects of Cinnamon Supplementation in Ratte Strain WistarwithStreptozotocin-Induced Diabetes. Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res., 45(2), July - August 2017; Article No. 24, Pages: 135-137

2. Communication orale:

- **L'effet réparateur de la quercétine et de la cannelle sur le dysfonctionnement neuro-comportementale et physiologique chez des rattes diabétiques de la souche wistar.**

Boudiaf Fella, Chouba Ibtissem, Nouacer Mouna, Tahraoui abdelkrim .

30th international congress of the tunisian Society of Biological Sciences (ATSB) held in Sousse, Tunisia on 25-28 March 2019.

3. Communication affichée:

- **Impact d'un antioxydant naturel "la cannelle" chez des rattes diabétiques de la souche Wistar.**

Boudiaf Fella, Chouba Ibtissem, Tahraoui Abdelkrim.

4th International congress of planetes Biodiversity, held at Marrakech from 5th to 8th October 2017 .

- **Impact d'un antioxydant naturel "la cannelle" chez des rattes diabétiques de la souche Wistar.**

Boudiaf Fella, Chouba Ibtissem, Tahraoui Abdelkrim.

1ère journée Nationale sur le cancer, Environnement et Alimentation. Le 4 Février 2019. Boumerdés.

- **L'effet réparateur de la cannelle et de la quercétine sur le dysfonctionnement neuro-comportementale et physiologique chez des rattes diabétiques de la souche wistar.**

Boudiaf Fella, Chouba Ibtissem, Nouacer Mouna, Tahraoui Abdelkrim.

1^{er} Symposium National Biomolécules et Biotechnologies, Le 18-19 Décembre 2019 à Blida.

- **L'effet réparateur de la quercétine sur le dysfonctionnement neuro-comportementale et physiologique chez des rattes diabétiques de la souche wistar.**

Boudiaf Fella, Chouba Ibtissem, Nouacer Mouna, Tahraoui Abdelkrim.

5^{ème} congrès international de la Biotechnologie et Valorisation des Bio-ressources AT-BVBR. Du 20 au 23 Mars 2020 à Tabarka-Tunisie.

- **L'effet protecteur des antioxydants (la cannelle et la quercétine) sur les altérations et les complications neurocomportementales causées par le diabète.**

Boudiaf Fella, Chouba Ibtissem, Tahraoui Abdelkrim.

Séminaire International Environnement et Toxicologie « sinentox'2019 » le 18 et 19 février 2019 à Constantine.

- **Impact d'un antioxydant naturel "la cannelle" chez des rattes diabétiques de la souche Wistar.**

Boudiaf Fella, Chouba Ibtissem, Nouacer Mouna, Tahraoui Abdelkrim.

1^{ère} journée scientifique sur la biologie des plantes médicinales. Tébesa le 22 janvier 2020.


- **L'effet réparateur de la cannelle et de la quercétine sur le dysfonctionnement neuro-comportementale et physiologique chez des rattes diabétiques de la souche wistar.**

Boudiaf Fella, Chouba Ibtissem, Tahraoui Abdelkrim.

1^{ère} journée nationale sur l'analyse de cycle de vie, Eco-Conception, Eco-Education, Eco-Innovation au service du développement durable (ANEADD). Le 11 février 2020 Bumerdés.

Anti-diabetic role of quercetin and cinnamon on neurobehavioral alterations and biochemical parameters of induced diabetics rats



Fella Boudia  · Ibtissem Chouba · Naziha Amri · Abdelkarim Tahraoui

F Boudiaf (Corresponding author) · **I Chouba** · **N Amri** · **A Tahraoui** email: floulouboudiaf@gmail.com

Applied Neuroendocrinology Laboratory, Université Badji Mokhtar - sidi amar - biologie, Annaba, Algeria.

Received: May 01, 2020 · Accepted: May 21, 2020 · Published Online: May 29, 2020

Abstract We aim was to evaluate the protective effects of the antioxidants cinnamon and quercetin on neurobehavioral alterations and complications, besides biochemical parameters of induced-diabetics Wistar rats. Diabetes was induced by a single intraperitoneal injection of streptozotocin at a dose of (45 mg/kg). The administration of streptozotocin was considered acting on anxiety behaviors and biochemical parameters in adult Wistar rats. On the other hand, the protective role of antioxidants (cinnamon and quercetin) on streptozotocin-induced disorders was also evaluated. Behavioral tests in the open field (OF) revealed that diabetic animals exhibited an anxious behavior and an alteration in the locomotive and exploratory activities when compared to control. The administration of the cinnamon (2g/kg) and Quercetin (0.5g/kg) by gastric gavage reduces anxiety and decreases hyperglycemia-related harm. However, antioxidants cinnamon and quercetin administration significantly alleviated anxious and depressive behaviors.

Keywords: antioxidants, anxiety, diabetes

Introduction

Diabetes is a significant health problem whose frequency is increasing. It results in severe acute complications (hypoglycemia, hyperglycemia) or chronic ones (ophthalmic problems, nephropathy, neuropathy, and foot problems (Wens et al 2007). This pathology has been known for many years, and given its growing prevalence around the world, scientists have been working on different treatments attempting to reduce it (Deplech 2015).

To understand the pathophysiological mechanisms associated with the diabetic syndrome, it is possible to reproduce in animals a diabetic state simulating human diabetes by various experimental methods: chemical, surgical, or genetic (immunological) (Etuk and Muhammed 2010).

Streptozotocin, in high doses, destroys B cells; at low and repeated dose, it induces insulinitis followed by the destruction of B cells by a T cell-dependent immune mechanism (Grimaldi 2000). The peripheral neurological complications of diabetes are frequent, various, inaugural, or latent (Ghika et al 2003).

Stress has long been considered as an important factor in type 2 diabetes. However, it is only recently that researches have shown how stress can play a role in triggering diabetes and controlling blood sugar for people with diabetes (Surwit 2002).

Research is showing more and more the relationship between mental disorders and diabetes. People with serious mental disorders, particularly those with depressive symptoms or syndromes, and people with diabetes have reciprocal susceptibility and a high rate of conditions involving mental health (David et al 2013).

Nowadays, the therapeutic virtues of plants are showing renewed interest thanks to the improvement of extractive techniques and the progress of structural analysis methods for the discovery of new active principles (Saffidine 2015).

The polyphenols form an important group of natural substances that are widespread in the plant world (Urquiaga 2000; Saffidine 2015). Flavonoids are the main group of polyphenols, with more than 9000 different compounds and distributed in a general way (Hernández 2009; Saffidine 2015). They are amongst the most representative substances produced by plants through their secondary metabolism; these substances possess coloring, aromatic, medicinal, and cosmetological properties and confer on the plant's adaptive advantages. Many active ingredients are beneficial to humans and animals (Saffidine 2015); they are recognized primarily for their antioxidant action (Bruneton 1999).

In this context, we aim was to evaluate the protective effects of the antioxidants Cinnamon and Quercetin on

neurobehavioral alterations and complications, besides biochemical parameters of induced- diabetics Wistar rats.

Materials and Methods

Biological material

The basic biological material we have opted for is the white rat of the Wistar strain from the Pasteur Institute in Algiers. On arrival, these rats weighed on average 150 grams, and at the time of the experiment, they weighed on average 210 ± 20 grams. These animals were acclimated to the conditions of the animal house, at a temperature of 25 ± 2 °C, a hygrometry of 50%, and a natural photoperiod (spring). The food provided to the animals is made in the form of sticks consisting of corn, barley, milk, and vitamin supplements (GAE: Eastern Agricultural Group, Bejaia). As for drinking water, it is presented in bottles adapted to the cages. Food and water are provided *ad libitum*.

After a three-week adaptation period, we selected twenty-four weight-based rats (approximately 220 grams) which were separated into 4 experimentais batches: control group (T) [n = 6], diabetic lot treated with quercetin (DQ) [n = 6], quercetin and cinnamon treated diabetic lot (DQC) [n = 6], a non-diabetic lot treated with quercetin (Q) [n = 6] and a non-diabetic lot treated with quercetin and cinnamon (QC) [n = 6]. This study followed the guidelines of ethics on the animals used in experiments.

Administration of Streptozotocin

The induction of diabetes in the DQ and DQC lots was achieved by a single intraperitoneal injection (IP Inj) of STZ (Sigma ST Lewis, Mo) at a dose of 45 mg/kg of body weight, i.e., a volume of 1 ml/kg. Streptozotocin was prepared extemporaneously in 0.1 M citrate buffer (pH 4.5). Lots Q and QC received only one IP Inj of the citrate buffer.

Administration of quercetin and cinnamon

Quercetin used for the treatment of rats is a yellow powder. The preparation of the corresponding dose depends on the weight of the rats at 5 mg/kg. Cinnamon is in the form of ocher powder. To prepare the correct dose, a precision scale was used to measure the weight of the rat 2g of cinnamon per

1kg of body weight. Quantified doses are added to Eppendorf tubes to be dissolved with 1 ml, 0.9% saline per kg body weight. The start of treatment with quercetin and cinnamon begins on the 7th day after the induction of diabetes and is administered by gastric gavage of rats for 7 days (duration of treatment). The treatment with cinnamon is used for lot D, Q, C, and Q, C every other day of the total administration period of 7 days.

The quercetin that we used is the Quercetin ≥95% (HPLC), solid 2- (3,4dihydroxyphenyl). The cinnamon we used is Natrol Cinnamon Extract 1000mg 80 tablets, which is composed of cinnamon bark extract, calcium phosphate dibasic, stabilizer (cellulose), anti-caking agents (stearic acid, silicon dioxide, carboxymethylcellulose, magnesium stearate, methylcellulose, glycerin.

Open-field test (OF)

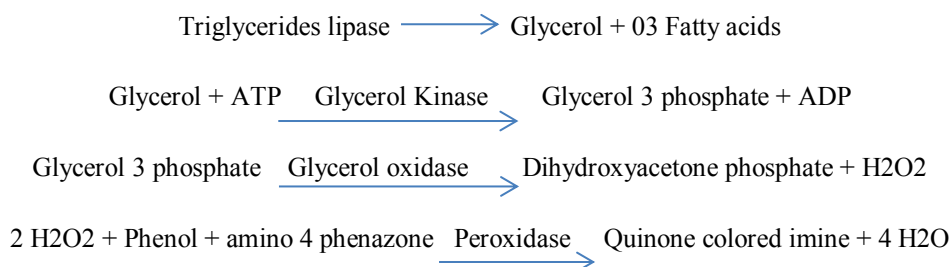
The Open Field test, originally described by Hall in 1934, was developed to measure differences in emotional reactivity in rats. The open-field test is performed for 5 minutes and the animal is placed in the center of a device (Sáenzet et al., 2006). Its displacement allows measuring the number of squares traversed as well as the time spent in each zone. Consequently, this test indicates locomotor activity and anxious behavior respectively. The latter is more noticed when the rat spends more time in the peripheral zone. As for the central zone, its exploration represents a sign of less anxiety.

Determination of the glycemic profile

During the experiment, the determination of the glycemic profile was preceded in two evolutionary and precise periods in all the rats included in the study. For this step, a manual glucometer (ONE TOUCH ultra®) was available to instantly measure blood glucose (expressed in g/l) from the caudal vein (Hiramatsu et al 2002) of each rat at day 4 and 14.

Measurement of triglycerides

Enzyme techniques are used by most laboratories. They are based on the enzymatic dosage of glycerol released after the action of lipase. The most used technique is that using the oxidase - peroxidase couple:



The colorimetric reading was made at 540 nm and normal levels were considered when <1.50 g/l. To establish a diet and/or treatment, the pathological threshold was equal to or greater than 2 g/l.

Statistical treatment of the data

The results were represented as mean and standard error (Mean ± SEM). The comparison between the different groups was performed by student t-test analysis. The statistical analysis of the data was performed using the PRISM software (Version 6.0).

Results

Blood glucose Level

During this experiment, blood glucose (g/l) was measured on day 4 and day 15. Streptozotocin caused highly significant hyperglycemia ($P < 0.001$) from the 4th day of the experiment in the diabetic quercetin (DQ) batch as well as the quercetin cinnamic diabetic (QCD) batch compared to the control group (T). After administration of the antioxidants, the two diabetic lots (DQ) and (DCQ) reveal a very significant decrease ($P < 0.01$) of the blood glucose level in day 15 compared to that of day 4.

Variation of the open field test parameters

The results obtained in Figure A show a significant decrease in the distance crossed by non-diabetic lots treated with quercetin (NDQ) and diabetic ones treated with cinnamon and quercitrin (DCQ). Similarly to the non-diabetic batch treated with cinnamon and quercetin, it shows a very significant decrease between the 7th and 14th day.

Regarding the 2nd parameter, which is the number of rectifications expressed in Figure B, a significant decrease ($P < 0.05$) is noticed on the 14th day of the diabetic batch treated with quercetin (DQ) compared to the 7th day.

The figure shows a very significant decrease ($P < 0.01$) for the non-diabetic lot treated with cinnamon and quercetin (NDCQ) and a highly significant decrease ($P < 0.001$) for the diabetic lot treated with cinnamon and quercetin (DCQ) at the 14th day compared with the 7th day.

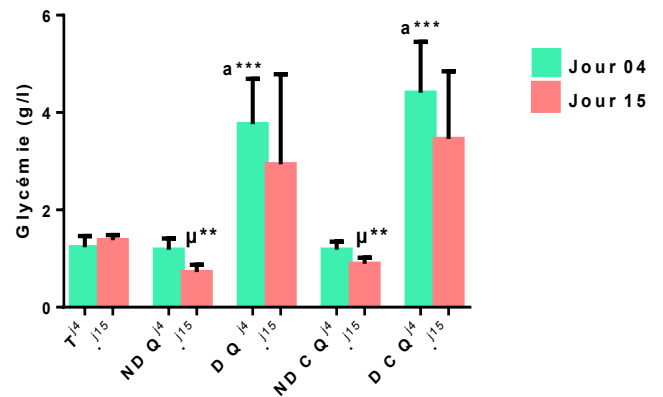


Figure 1 Changes in Glycemic Levels at Day 04 and 15 in the control group (T), Non-diabetic Treated with Quercetin (ND Q), Diabetic Treated with Quercetin (DQ) Rats, Non-Diabetic Rats treated with Cinnamon and Quercetin (ND CQ), diabetic rats treated with cinnamon and quercetin (DQC). a: Comparison between the control group and one of the batches; b: Comparison between non-diabetic treated lot and diabetic treated lot; μ: Comparison between days before and after treatment; Ns (Not significant difference) ($P > 0.05$; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$)

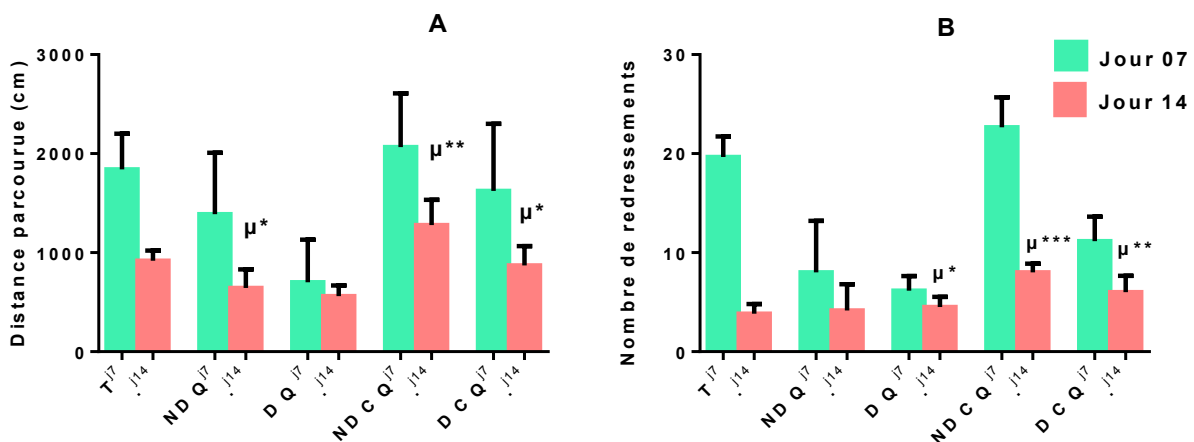


Figure 2 Variation of open field parameters in control (T), non-diabetic quercetin-treated (NDQ), diabetic quercetin-treated (DQ), non-diabetic cinnamon-treated and non-diabetic quercetin-treated (NDC Q), and diabetic rats treated with cinnamon and quercetin (DCQ). A; distance crossed by B; number of adjustments. Ns (Not significant difference) ($P > 0.05$; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$)

Triglycerides

Triglyceride (expressed in g/l) was measured on the 15th day. The figure shows that a lot of diabetic rats treated with quercetin (DQ) indicated a significant increase ($P < 0.05$) compared with the batch of control rats (T) and a significant increase ($P < 0.05$) in the batch of diabetic rats treated with quercetin (DQ) compared to the non-diabetic lot treated with quercetin.

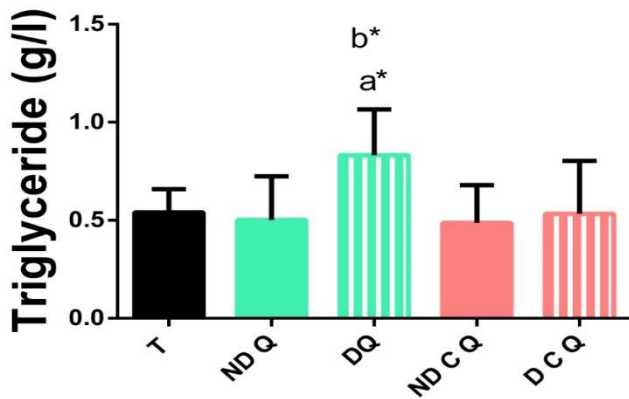


Figure 3 Variation of triglyceride in control (T) rats, non-diabetic quercetin-treated (NDQ), diabetic quercetin-treated (DQ), non-diabetic, cinnamon and quercetin-treated (NDC Q) diabetic rats treated with cinnamon and quercetin (DCQ). The results are expressed as mean \pm SEM ($n = 6$). Ns (Not significant difference) ($P > 0.05$; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$)

Discussion

Diabetes and depression are frequent pathologies whose impact on the lives of individuals is important. The number of people with diabetes has been estimated at 2.9 million. People with diabetes are much more exposed to mental suffering, especially depression (Thiebaut 2010).

Diabetes is defined as chronic hyperglycemia, which is a fasting blood glucose level above 1.26 g/l (7mmol/l) twice (Grimaldi 2000). The use of medicinal plants plays an important role in the treatment of diabetes mellitus, many populations believe enormously in the effectiveness of these plants. Ethno-pharmacological and experimental studies have confirmed this property relating to plants to be able to control the glycemia of diabetics (Marleset Norman, 1994). The search for natural active ingredients from medicinal plants that can treat the metabolic disorders of diabetes is of great interest to health. Many herbs are traditionally considered as anti-diabetic drugs, some of which are at the origin of the development of drugs such as metformin thanks to Galega officinalis (Witters 2001). Our results showed that the STZ injection (45 mg/kg) causes highly significant hyperglycemia ($P < 0.001$) after 72 hours of injection in diabetic rats treated with quercetin and in diabetic rats treated

with cinnamon and quercetin which corresponds with the results of Daisy et al (2012), explaining this mechanism by direct toxicity on cells resulting in necrosis after 48 to 72 hours and causing permanent hyperglycemia.

The obtained results show a very significant decrease in the quercetin-treated rats which correspond with the results of Scalbert et al (2005) according to which, the polyphenols can have different actions on the peripheral tissues leading to a decrease in blood glucose, inhibition of gluconeogenesis and adrenergic stimulation of glucose uptake.

Cinnamon is known to have anti-diabetic properties; it is also perceived as an antioxidant with anti-inflammatory and anti-bacterial properties (Aggarwal and Sung 2009). In a metabolic syndrome model obtained using a high fructose diet, insulin resistance in animals is decreased by administration of 300 mg of aqueous extracts of cinnamon/day (Qin et al 2004). On the genetic model of diabetic rats, the sensitivity to insulin is increased, and the hyperglycemia regulated by the administration of 50 to 200 mg of aqueous extracts of cinnamon by the mechanism of action of the polyphenols of cinnamon on the cascade of Insulin signaling according to (Cao et al 2007).

Khan et al (1990) reported that the water-soluble compound of cinnamon potentiates insulin activity, and can improve the characteristic signs and symptoms of diabetes and cardiovascular diseases associated with insulin resistance. The insulin-like effect of cinnamon was initially attributed to its high chromium content, but no correlation could be established between chromium levels in cinnamon and its insulin-like activity. After this demonstration, 49 extracts of herbs, spices, and medicinal plants were evaluated to see how far they were insulin-like. Amongst the most effective compounds are cinnamon and green tea. (Broadhurst et al 2000).

Cinnamon is very rich in the cinnamic aldehyde. This volatile phenolic compound with antioxidant power has a quantity of dry matter that may exceed 17000 mg per 100 g (Shan et al., 2005). An in vitro study on human blood samples has shown that cinnamic aldehyde can decrease the activity of an enzyme associated with the onset of inflammatory or allergic reactions (such as asthma, allergic rhinitis, and psoriasis) (Prasad et al 2004).

This extract can also reduce blood glucose and lipid levels in chemically diabetic rats. It increases the level of circulating insulin and restores the activity of plasma enzymes (Subash 2007). Cinnamic acid and its derivatives have a variety of pharmacological properties including antioxidant and hypoglycemic activity (Duke 1992).

2-Alkoxydihydrocinnamate functions as a peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) agonist. In genetically diabetic (ZDF) rats, this compound leads to a reduction in blood glucose and triglyceride levels (Martin et al 2006).

The naphthalenemethyl ester; a derivative of dihydroxyhydrocinnamic acid, normalizes blood glucose in chemically or genetically diabetic rats and dramatically increases glucose transport by activating translocation of GLUT-4 (Kim et al 2006).

P-methoxycinnamic acid causes a decrease in the concentration of blood glucose and normalizes the activity of glucose-6-phosphatase, hexokinase, glucokinase, phosphofructokinase, glycogen, and glucose- 6-phosphate (Adisakwattana et al., 2005).

Recently, the polyphenolic polymers responsible for the potentiating effect of insulin have been identified in aqueous extracts of various kinds of commercially available cinnamon (Anderson et al 2004).

Stress is among the most important factors that negatively affect neurogenesis based on a recently developed concept that polyphenols are positive modulators of neurogenesis and stress resistance factors. Several studies in both animals and humans have reported the benefits of flavonoid intake and supplementation or on mental health. The administration of quercetin to animals undergoing acute stress suppresses activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, which is a major component of the stress response and plays a major role in the etiology of stress-related pathologies (Roussel et al 2013).

Lots of researches have shown the hypoglycaemic effect of several plants containing polysaccharides, terpenes, flavonoids, and several other compounds (Sarkhail et al 2007). Developed by Hall and Ballechey, the open field is used to assess the anxiety-type emotional state and the level of locomotor and exploratory activity of the animal. The experiment is based on the natural aversive behavior of the animal concerning the discovered environments.

This test evaluates the reaction of an animal to a new and spacious environment. It creates a conflict situation between the animal's natural tendency to explore this new environment and its aversion to open spaces.

As a result, normal animals tend to spend more time in the corners and periphery of the device than in the center, which is then considered the most anxiety-provoking area (Crawley 1999; Prut and Belzung 2003; Elizalde et al 2008).

Our results highlight the significant decrease in distance crossed as well as the number of recoveries by quercetin-treated diabetic rats and diabetic rats treated with cinnamon and quercetin whose anxiety is the main cause. In agreement with the work done by Schmitt and Hiemke (1998) and Prut and Belzung (2003) who reported that the reduction in distance crossed in the device by stressed rats indicates a decrease in exploratory activity characteristic of a higher level of anxiety in rats.

Because of these observations, the relationship between diabetes and triglycerides is born from hormone insulin. Secreted by the pancreas, it regulates glucose levels in

the blood (blood glucose). In diabetics, insulin production is low or zero. The glucose level goes up; it's the hyperglycemia. Since triglycerides result from the breakdown of glucose, their level is also higher in diabetes: it is called hypertriglyceridemia.

Conclusions

The conducted study consisted of mounting experimental diabetes in adult female rats of the Wistar strain, caused by a single intraperitoneal injection containing streptozotocin at 45 mg/kg, which induced type 1 diabetes accompanied by neurobehavioral disturbances and also a decrease in weight as well as changes in lipid parameters. As a therapy, we opted for a treatment based on natural antioxidants of cinnamon and quercetin to see their remedial effects on the various complications related to experimental diabetes. The results show that these molecules stimulate the restorative responses of the body by limiting the damage caused by diabetes, prevent hyperglycemia, and restore weight loss. Herbal medicine offers solutions to heal with plants; it is a solution both alternative and complementary to conventional medical treatments, increasingly popular, and whose effectiveness is increasingly recognized.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

References

- Adisakwattana S, Roengsamran S, Hsu WH, Yibchok-anun S (2005) Mechanisms of antihyperglycemic effect of p-methoxycinnamic acid in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci* 78:406-412.
- Aggarwal BB, Sung B (2009) Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets. *Science* 30:85-94
- Anderson P, Phillips K, Stoecklin G, Kedersha N (2004) Post-transcriptional regulation of proinflammatory proteins. *Journal of Leukocyte Biology* 76:42-47.
- Broadhurst CL, Polansky MM, Anderson RA (2000) Insulin-like biological activity of culinary and medicinal plant aqueous extracts in vitro. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 48:849-852.
- Bruneton R.L. Antimicrobial (1999) antioxidant and cytotoxic activities and phytochemical screening of some yemeni medicinal plants. *Evidence Complementary and Alternative Medicine* 7:323-330.
- Cao H, Polansky M, Anderson RA (2007) Cinnamon extract and polyphenols affect the expression of tristetraprolin, insulin receptor, and glucose transporter 4 in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 459:214-222.
- Crawley JN (1999) Behavioral phenotyping of transgenic and knockout mice: experimental design and evaluation of general health, sensory functions, motor abilities, and specific behavioral tests. *Brain Research* 835:18-26.

- David J, Alvin CP (2013) La polyneuropathie diabétique douloureuse. *Médecine clinique endocrinologie et diabète* 56:21-28.
- Daisy P, Feril G, Kani J (2012) Evaluation of antidiabetic activity of various extracts of cassia auriculata linn. Bark on streptozotocin induced diabetic wistar rats. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 4:312-318.
- Delpuch R (2015) état des lieux passé et actuel de l'insuline (thérapies et procédés) et perspectives d'évolution. Thèse de doctorat, pharmacie, université Toulouse paul sabatier, France.
- Duke J (1992) Handbook of Phytomedical Constituents of GRAS Herbs and Other Economic Plants. Boca Raton, FL Press, Inc.
- Elizalde N, Gil-Bea FJ, Ramirez MJ, Aisa B, Lasheras B, Del Rio J, Tordea RM (2008) Long-lasting behavioral effects and recognition memory deficit induced by chronic mild stress in mice: effect of antidepressant treatment. *Psychopharmacology* 199:1-14.
- Etuk E, Muhammed B (2010) Evidence Based Analysis of Chemical Method of Induction of Diabetes Mellitus in Experimental Animals. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences* 1:2.
- Ghika (2003) Intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes 348:383-93.
- Grimaldi A (2000) Diabétologie, Questions d'internat, université Pierre et Marie Curie, Faculté de médecine pp15 ,19, 29:142.
- Hall CS (1934) Emotional behavior in the rat. *Journal of Comparative Physical* 18:385-403
- Hernández I, Alegre L, Van Breusegem F, Munné-Bosch S (2009) Trends in Plant Science 14:125-132.
- Hiramatsu Y, Sekiguchi N, Hayashi M, Isshiki K, Yokota T, King GL, Loeken MR (2002) Diacylglycerol production and protein Kinase C activity are increased in a mouse model of diabetic embryopathy diabetes 51:2804-2810.
- Karl T, Pabst R, Von Horsten S (2003) Behavioral phenotyping of mice in pharmacological and toxicological research. *Experimental Toxicology Pathology* 55:69-83
- Khan A, Bryden NA, Polansky MM, Anderson RA (1990) Insulin potentiating factor and chromium content of selected foods and spices. *Biological Trace Elements Research* 24:183-188.
- Kim W, Khil L Y, Clark R, Bok S. H, Kim E. E, Lee S, Jun H. S , Yoon J. W (2006) Naphthalenemethyl ester derivative of dihydroxyhydrocinnamic acid, a component of cinnamon, increases glucose disposal by enhancing translocation of glucose transporter 4. *Diabetologia* 49: 2437-2448.
- Marles R.J, Norman R.F (1994) Plants as source of antidiabetic agents. In, *Economic and medicinal plants research*, London, H, Wagner and N.R., Farwoth, 112-09
- Martin J, Wang ZQ, Zhang XH, Wachtel D, Volaufova J, Matthews DE, Cefalu WT (2006) Chromium picolinate supplementation attenuates body weight gain and increases insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29:1826-1832.
- Prasad NS, Raghavendra R, Lokesh BR, Naidu KA (2004) Spice phenolics inhibit human PMNL 5-lipoxygenase. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 70:521-528.
- Prut L, Belzung C (2003) The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *European Journal of Pharmacology* 463:3
- Qin B, Nagasaki M, Ren M, Bajotto G, Oshida Y, Sato Y (2004) Cinnamon extract prevents the insulin resistance induced by a high-fructose diet. *Horm Metab Res* 36:119-125.
- Roussel.A.M (2013) Prise en charge du stress et de l'anxiété: Quelle place pour les composés bio-actifs naturels? la lettre de l'Institut Européen de Physionutrition et de Phytothérapie 28:4-6.
- Saffidine K (2015) Etude analytique et biologique des flavonoïdes extraits de *Carthamus caeruleus* L. et de *Plantago major* L, thèse de doctorat, microbiologie, université Farhat Abes Sétif, Algérie, pp 4,15.
- Sanchez A, Villagro OR (2006) Trias JF. Factor analysis of forced swimming test, Sucrose Preference test and Open Field test on enriched, social and isolated reared rats. *Behavior Brain Research* 169:57-65.
- Sarakhail P, Rahmanipour S, Fadyevatan S, Mohammadirad A, Dehghan G, Amin G, Shafiee A, Abdollahi M (2007) Antidiabetic effect of *Phlomis anisodonta*: Effects on hepatic cells lipid peroxidation and antioxidant enzymes in experimental diabetes. *Pharmacological Research* 56:261-266.
- Scalbert A, Manach C, Morand C, Remesy C, Jimenez, L (2005) Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 45:287-306.
- Shan B, Cai Y.Z, Sun M, Corke, H (2005) Antioxidant capacity of 26 spice extracts and characterization of their phenolic constituents. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 53:7749-7759.
- Subash BP, Prabuseenivasan S, Ignacimuthu S (2007) Cinnamaldehyde - a potential antidiabetic agent. *Phytomedicine* 14:15-22.
- Surwit L (2002) Neuropathic pain. Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 70:1630-1635
- Thiebaut S, Guillaume S, Courtet P (2010) dépression et diabète. CHU Montpellier & Université de Montpellier, France, pp 02-04.
- Urquiaga I, Leighton F (2000) Plant polyphenol antioxidant and oxidative stress. *Biological Research* 33:55-6411.
- Wens J, Sunaert P, Nobels F, Feyen L, Crombruggen P.C, Bastiaens H, Royen PV (2007) Diabète Sucré de type 2 Société Scientifique de Médecine Générale SSMG; pp. 7-71.
- Witters LA (2001) The blooming of the French lilac. *The journal of clinical investigation* 108:1105-1107.

Research Article



Antioxidant Effects of Cinnamon Supplementation in Ratte Strain Wistar with Streptozotocin-Induced Diabetes

Boudiaf Fella^{1*}, Chouba Ibtissem¹, Benkermiche Sabri¹, Boukhris Nadia^{1,2}, Tahraoui Abdelkrim¹

^{1.} Laboratory of Neuro- endocrinology Applied Biology Department; Badji Mokhtar University Annaba , 23000 , Algeria .

^{2.} Department of Internal Medicine, Ibn Sina University Hospital Center, Annaba, Algeria.

*Corresponding author's E-mail: floulouboudiaf@gmail.com

Received: 29-05-2017; **Revised:** 15-07-2017; **Accepted:** 11-08-2017.

ABSTRACT

Our problem is to evaluate the behavioral effects of infection and combination diabetes - infection in pregnant rats and the protective effect of an antioxidant on neurobehavioral alterations and complications. Diabetes was induced by a single intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ) at a dose of 45 mg / kg. Cinnamon has long been used as a herbal medicine in Asia, a natural plants was administered orally (gavages) at a dose of 2g / kg. This administration reduces anxiety and reduces damage due to hyperglycemia.

The results indicate the ability of cinnamon to prevent changes induced by experimental diabetes.

Keywords: Diabetes, Behavioral, Anxiety, cinnamon, Open Field, ACTH.

INTRODUCTION

Diabetes mellitus type 1 is a common disease that affects individuals predisposed to develop at an early age an autoimmune reaction against pancreatic islet B cells [1]. It is one of the inevitable consequences, a disorder in the regulation of carbohydrate metabolism to a possibility of screening for psychiatric disorders such as depression, anxiety and behavioral problems [2]. Streptozotocin induces diabetes mellitus and diabetic causes installation syndrome characterized by polyphagia, polyuria, polydipsia, and glucosuria [3, 4]. STZ is a reference substance for the experimental study of diabetes [5, 3]. This endocrine disorder is characterized by the destruction of β cells Langerhans responsible for insulin deficiency [6]. Diabetologists have obviously deduced that a complementary therapy consisting of plant extracts is required to optimize the treatment of diabetes [7, 8, 9]. Cinnamon has long been used as a herbal medicine in Asia, whereas it is known mainly as a spice in Western countries. Several *in vitro* and animal studies published since 1990 have indicated that cinnamon may mimic insulin effects and thus may improve glucose utilization [10, 11]. In this context, we have developed an experimental approach that aims to study the antioxidant power of cinnamon and its impact on neurobehavioral alterations and complications on the emotional state announced by the (Open Field) behavioral test and reports about Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH).

MATERIALS AND METHODS

Animals

The biological material base that we have chosen is the rat *Rattusrattus* of the Wistar strain from Pasteur

Institute in Algiers. The rats are nocturnal mammals of the order of rodents. Upon their arrival, the rats weighed an average of 180 grams, and at the time of the experiment, they weighed on average 250 ± 20 grams. The rats were acclimated under standardized conditions of natural photoperiod, an average temperature of 22 ± 4 °C and humidity of 50-70%. After an adaptation period of three weeks, we have selected 25 females based on weight which we separated into four experimental groups each include five rats vehicle control CV lot, lot control treated cinnamon CC Lot diabetic vehicle DV lot diabetic treated cinnamon DC.

Treatment of Animals

Administration of streptozotocin

Streptozotocin (STZ) is a chemical commonly used in animal models for the study of diabetes [12]. Diabetes was induced in rats by intraperitoneal injection of STZ (Sigma Lowis ST, Mo) at a dose of 45 mg / kg body weight [13] dissolved in a 0.1M sodium citrate buffer pH 4.5.

Administration of cinnamon

Administration is by gastric gavages of rats to a high dose of 2g / kg body weight. Treatment with vehicle or the antioxidant NaCl for controls begins 72 hours after the induction of diabetes and it is for 21 days.

The test of open field (Open Field, OF)

The OF test, first described by Hall in 1934[14], the device is a Plexiglas platform (70cm x 70cm x 40cm) divided into central and peripheral area. Each rat was placed individually in the center of the floor for 5 minutes and allowed exploration [15]. An animal considered anxiety will tend to prefer the peripheral zone Parameters measured



the time spent in the center , time spent in the periphery and the distance traveled.

Determination of ACTH levels in plasma

This test is realized in plasma on immune metrique sequential chimiluminescent phase solid ^[16].

The solid phase is a covered ball of murinemonoclonal antibody anti ACTH. The liquid phase is the alkaline phosphatase (an enzyme which amplifies the chimiluminescence for the antigen detection) combined with an antibody polyclonal of doe anti ACTH in reagent ACTH.

Statistical analysis of results

Results are presented as mean \pm SEM and shown in histograms. A comparison test was used medium. The test T of Student with the MINITAB program for comparing two averages.

RESULTS

Variation of the open Field Test parameters

Figure 1 shows that the distance traveled by the control and diabetic rats treated with cinnamon was significant ($P < 0.05$) than that traversed by the vehicle control rats

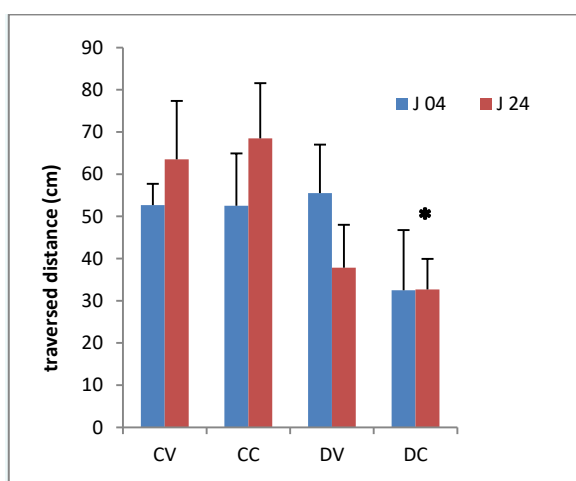


Figure 1: Behavior of pregnant rats in the control and treated open field. (The distance traveled)

Variation of ACTH levels

The level of ACTH plasmatic in diabetic rats was significant ($P < 0.05$) contribution to the controls.

The results showed a significant ($P < 0.05$) in level of ACTH plasmatic in diabetic rats treated with cinnamon contribution to the diabetic vehicle . (DC : 265,27 \pm 86,91 vs (DV : 110,17 \pm 119,81)

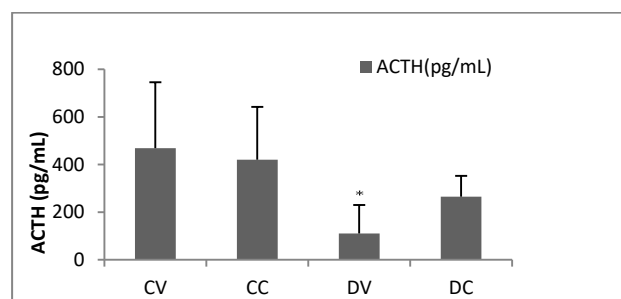


Figure 2: Variation of ACTH levels

DISCUSSION

Our experimental study focused on properties that potentiate cinnamon fight against neurobehavioral alterations in rats of Wistar diabetic. Recently, hypoglycemic agents products derived from plants have attracted the attention of researchers since natural plant sources are usually considered less toxic by contribution to synthetic sources ^[9]. The experimental streptozotocin-induced diabetes is characterized by hyperglycemia ^[4]. Which is linked by several studies to defects in insulin secretion by reducing the mass of β cells of Langerhans islets ^[17, 18, 19, 20]. It activates the expression of protein kinase C, protein responsible for the dephosphorylation of the insulin receptor ^[21]. These complications associated with diabetes status seem to negatively affect the browser behavior and anxious state of diabetic rats at of whose comparison with the control group reported persistent and acute locomotor hypoactivity represented by a decrease in the distance ^[22]. The results of our work mention a hierarchical efficiency of cinnamon against different levels of disorders caused by the disease, and it will intervene at the molecular and cellular level by correcting the hyperglycemic diabetic rats treated status because it has anti-diabetogenic property, insulin-like ^[23]. Our results have showed a decrease significant of ACTH plasmatic in diabetic rats vehicle contribution to the controls vehicle. Repetto *et al.*, he demonstrated that the experimental diabetes has been accompanied by a decrease in level of ACTH.

CONCLUSION

The crucial problem is summarized in the fact that the induction of experimental diabetes mellitus streptozotocin causes complications and neurobehavioral disruption maternal plasma biochemical metabolism and causes of anxiety. The administration of cinnamon with a protective effect against anxiety and depressive disorders in rats Wistar diabetic. Treatment with cinnamon seem store the levels of ACTH; this suggests that it also has an antioxidant effect.

REFERENCES

1. Bresson,D.,vonHerrath,M. (2007).Movingtowards efficient therapies in type 1 diabetes : to combine or not to combine ? Autoimmunity Reviews., 6, 2007, 315-322.
2. Oldroyd,J., Banerjee,M.,Heald, A. Diabetes and ethnicminorities. Postegrad Med J., 81, 2005, 486-490.

3. Omari, N., Dahmani-aïtakli,Y., Labrousse. F and Hadj bekkouche, F. Influence of the streptozotocin on the corticotrope axis of the Wistar rat (*Rattusnorvegicus*)., 80, 2011, 907- 938.
4. Calop,J., Limat, S and Frnandez, Cclinicalpharmacology and therapeutic. Masson, Elsevier Masson, Paris. (2008) pp.417-427.
5. Portha, B. (1974). In: noninsulin-dependent diabetes mellitus. Dr Fatalis CR. Raynal AFP. Paris.
6. Bendayan, M., Malide, D and Ziv,E. Immuno-cytochemical investigation of insulin secretion by pancreatic beta-cells in control and diabetics and rats (Psammomysobesus). J. Histochem. Cytochem., 43, 1995, 771-784.
7. Jin, H., Ogino, K., Fujioka,T., Yoshida, M and Ishimaru,K. new acylphloroglucinol glycoside from solidago altissima L.J Nat Med Apr .62(2),(2008), 199-201.
8. Bagchi,D., Garg, A., Krohn, R., Bagchi,M., Tran,M and Stohs,S. Oxygen free radical scavenging abilities of vitamins C and E, and a grape seed proanthocyanidin extract in vitro. Res Commun Mol PatholPharmacol., 95, 1997, 179–90.
9. Kim, S. H., Hyun, S., H and Choung, S. Y. Anti-diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in db/dbmice. Journal of Ethnopharmacology., 104(1–2), 2006, 119–123.
10. Khan A, Bryden NA, Polansky MM, Anderson RA. Insulin potentiating factor and chromium content of selected foods and spices. *Biol Trace ElemRes* ; 24, 1990, 183
11. Verspohl EJ, Bauer K, Neddermann E. Antidiabetic effect of *Cinnamomum cassia* and *Cinnamomum zeylanicum* in vivo and in vitro. *PhytotherRes* ; 19, 2005, 203–6.
12. Frode, T.S and Medeiros, Y. S. Animal models o test drugs with potential antidiabetic activity Journal of Ethnopharmacology., 155, 2008, 173-183.
13. Akbarzadeh, D., Norouzian,M., Mehrabi, R., Sh, Jamshidi.,Farhangi, A., Allah Verdi,A., S. M. A. Mofidian and B. Lame Rad. Induction of diabetes by Streptozotocin in rats Indian J Clin Biochem., 22(2), 2007, 60–64.
14. CS, Hall.Emotionalbehavior in the rat. J CompPhysical., 18, 1934,385-403.
15. Sáenz, JCB., Villagro, OR and Trias, JF. Factor analysis of ForcedSwimming test, Sucrose Preference test and Open Field test on enriched, social and isolatedreared rats. *BehavBrainRes.*, 169, 2006 ,57-65.
16. Menarini. Diagnostics Srl., 2010, 1-10.
17. Georg, P and Ludvik , B. Lipids and diabetes Journal of Clinical and Basic Cardiology., 3 , 2000, 159-162.
18. Aughsteen, A.A. Ultrastructural study on the effect of streptozotocin on the islets of Langerhans in mice J of Electron Microscopy., 49(5), 2000, 681-690.
19. Szkudelski, T and Szkudelska, K. Streptozotocin induces lipolysis in rat adipocytes in vitro. *PhysRes.*, 51, 2002, 255-259.
20. Chen, V and Ianuzza, CD. Dosage effect of streptozotocin on rat tissue enzyme activities and glycogen concentration. *Can J Physiol Pharmacol.*, 60, 1981, 1251-1256.
21. Davidoff, AJ., Davidson, MB ., Carmody , MW., David, ME and Ren, J. Diabeticcardiomyocyte dysfunction and myocyte insulin resistance : role of glucose-induced PKC activity. *Molecular and Cellular Biochemistry.*, 262, 2004, 155-163.
22. Wuarin-Bierman, L., Zahnd, GR ., Kaufman, F., Burcklen,L ., Adler, J ., hyperalgesia in spontaneous and experimental animal models of diabetic neuropathy.
23. Akiyama, S., Katsumata, S ., Suzuki, K., Ishimi,Y ., Wu,J and Uehara, M. Dietaryhesperidin exerts hypoglycemic and hypolipidimiceffects in streptozotocin-induced marginal type 1 diabetic rats. *J Clin BiochemNutr.*, 46 (1), 2010, 87-92.

Source of Support: Nil, Conflict of Interest: None.

Association Tunisienne des Sciences Biologiques <ul style="list-style-type: none"> • Membre de l'IUBMB • Membre de la FASBMB • Membre de l'USB • Membre de la FEBS 	الجمعية التونسية للعلوم البيولوجية 	Tunisian Association of Biological Sciences <ul style="list-style-type: none"> • Member of the IUBMB • Member of the FASBMB • Member of the USB • Member of the FEBS
---	--	---

CERTIFICATE OF ATTENDANCE

This is to certify that

Name : BOUDIAF

Surname : Fella

Participated and presented the communication:

Entitled : L'effet réparateur de la quercétine et de la cannelle sur le dysfonctionnement neuro-comportementale et physiologique chez des rattes diabétiques de la souche wistar

Authors : Boudiaf fella, Chouba ibfisseem, Nouacer mouna, Tahraoui abdelkarim

Type : Oral

at the 30th international congress of the Tunisian Society of Biological Sciences (ATSB) held in Sousse, Tunisia on 25-28 march 2019.

ATSB Congress Organization Board
The secretary general
Dr. Manel Ben M'hadheb

Association Tunisienne
des Sciences Biologiques
الجمعية التونسية للعلوم البيولوجية
(Federation of European-Biochemical Societies)

IUBMB (International Union of Biochemistry and Molecular Biology) - FASBMB (Federation of African Societies of Biochemistry and Molecular Biology) - USB (International Union of Biological Sciences) / FEBS (Federation of European-Biochemical Societies)

CERTIFICATE OF ATTENDANCE

The Organizing Committee of the 4th International Congress of Plants Biodiversity,
held at Marrakech from 05th to 08th October 2017, hereby certify that:

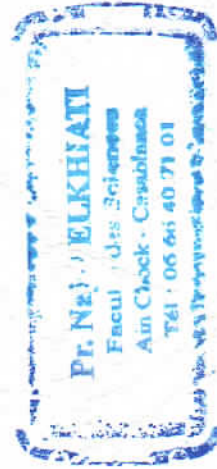
BOUDIAF FELLA

Has attended the conference with a Poster presentation:

« Impact d'un antioxydant naturel « la cannelle »
chez des rattes diabétiques de la souche Wistar »

BOUDIAF Fella, CHOUBA Ibtissem & TAHRAOUI Abdelkrim

Laboratoire de Neuro-endocrinologie Appliquée, département de biologie,
Université Badji Mokhtar-Annaba, 23000, Algérie.



La Présidente du Congrès

Prof. Najat EL KHIATI





République Algérienne Démocratique et Populaire
 MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
 Université M'Hamed Bougara Boumerdès



L'Association **ERRAHMA** d'aide aux malades cancéreux de la Wilaya de Boumerdès
 Le laboratoire de recherche en technologie alimentaire (**L.R.T.A**)



En partenariat avec

L'Association Nationale Eco-Conception , Analyse de Cycle de Vie et Développement Durable (**A.N.E.A.D.D**)
 & Le Centre Algérien d'Analyse De Cycle De Vie Et D'éco-conception (**C.A.L.A.E**) Et
 La Direction du Commerce de La Wilaya De Boumerdès (**D.C.W**)



ASSOCIATION **ERRAHMA**
 D'AIDE AUX MALADES CANCEREUX
 BOUMERDES



ATTESTATION DE PARTICIPATION

Le président de la 1^{ère} Journée Nationale sur « *Cancer, Environnement et Alimentation* », organisée le 04 Février 2019, par l'Association **ERRAHMA** d'aide aux malades cancéreux de la Wilaya de Boumerdès, le laboratoire de recherche Technologie Alimentaire (**LRTA- FSI- UMBB**) en partenariat avec l'Association Nationale d'Eco-conception, Analyse de Cycle de Vie et Développement Durable (**A.N.E.A.D.D**), le Centre Algérien d'Analyse de Cycle de Vie et l'Eco-conception (**C.A.L.A.E**) et la Direction du Commerce de la Wilaya de Boumerdès (**D.C.W**), atteste que :

Mme. **BOUDIAF Fella**

Co-auteurs : **CHOUBA Ibtissem, TAHRAOUI Abdelkrim**

A présenté une communication affichée intitulée : Impact d'un antioxydant naturel « la cannelle » chez des rattes diabétiques de la souche Wistar.



Présidente du comité d'organisation



Présidente de l'association **ERRAHMA**



Président de l'association **ANEADD**



Directeur de laboratoire **LRTA**



RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ SAAD DAHALB BLIDA I
FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
LABORATOIRE DE RECHERCHE PLANTES MÉDICINALES ET AROMATIQUES



Attestation de participation

1^{er} Symposium National Biomolécules & Biotechnologies
Blida, 18 - 19 Décembre 2019

Le comité d'organisation atteste que **Boudiaf Fella** a participé aux travaux du symposium SyNaBio avec une **communication affichée** intitulée :

L'effet réparateur de la cannelle et de la quercétine sur le dysfonctionnement neuro-comportementale et physiologique chez des rattes diabétiques de la souche wistar

Boudiaf Fella, Chouba Ibtissem, Nouacer Mouna, Tahraoui-Abdelkarim.

La Doyenne

مديرة الكلية

الأستاذة: بنت عتيقة



Directrice LRPMA

مديرة مخبر النباتات الطبية والعطرية
بنت فقيه علال ليلي



Présidente du Symposium SyNaBio

Association Tunisienne
de Biotechnologie et
Valorisation des Bio-Ressources

Tunisian Association
of Biotechnology
and Bio-Resources Valorization

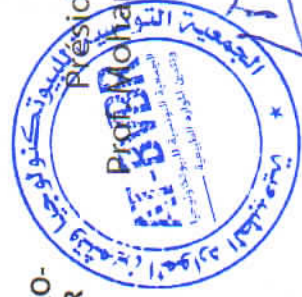
ATTESTATION DE PARTICIPATION

Le Président de l'AT-BVBR, atteste que

FELLA BOUDIAF

à présenté au VIème congrès international de Biotechnologie et Valorisation des Bio-Ressources,
organisé par l'AT-BVBR du 20 au 23 Mars 2019 à Tabarka -Tunisie, une communication
par affiche intitulée:

**L'EFFET REPARATEUR DE LA QUERCITINE SUR LE DYSFONCTIONNEMENT NEURO-
COMPORTEMENTALE ET PHYSIOLOGIQUE CHEZ LES RATTES DIABETIQUES DE LA SOUCHE WISTAR
BOUDIAF FELLA, CHOUBA IBTISSEM, NOUACER MOUNA, TAHRAOUI ABDELKARIM**



Président de l'AT-BVBR
Lamjed Marzouki

Laboratoire de Biologie et Environnement



ATTESTATION DE PARTICIPATION

La présidente du Séminaire International Environnement et Toxicologie « *Sinentox'2019* »
qui a eu lieu à Constantine le 18 et 19 février 2019, atteste que :

Mme/Melle/Mr : **BOUDIAF Fella**

a participé avec une communication affichée

Intitulée : L'effet protecteur des antioxydants (la cannelle et la quercétine) sur les altérations et les complications neurocomportementales causées par le diabète.

Co-auteurs : CHOUBA ibtissem, TAHRAOUI abdelkarim.

Présidente du comité scientifique

Pr. AFRI-MEHENNAOUI Fatima Zohra

Université Frères Mentouri Constantine

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة

Laboratoire de Biologie et Environnement

مختبر البيولوجيا والبيئة

Présidente du séminaire

Pr. AMEDDAHES suad



MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ LARBI TEBESSI – TEBESSA –

FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES ET SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE APPLIQUÉE



Attestation de Participation

Le comité d'organisation de la première journée scientifique sur la Biologie des Plantes Médicinales, tenue à Tébéssa le 22 janvier 2020, atteste par la présente que : Boudiaf Fella a participé à cette manifestation par une communication affichée intitulée :

« Effet d'un antioxydant naturel « la cannelle » sur des rattes diabétiques de la souche Wistar »

Co-auteurs: Chouba ibtisseem, Nouacer Mouna, Tahraoui Abdelkarim.

Président de la journée
D^r Samira BOUSSEKINE



الجامعة
FSESUV



جامعة لاربي tebessi - tebessa
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES ET SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE APPLIQUÉE

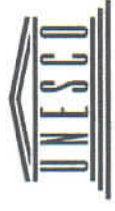


Association nationale Eco-conception , Analyse de Cycle de Vie et

Développement Durable

Affiliée au Réseau des Clubs UNESCO en Algérie

Conservatoire national des formations à l'environnement



Organisation
des Nations Unies
pour l'éducation,
la science et la culture



ATTESTATION DE PARTICIPATION

Le président de la 1^{ère} journée nationale sur «Analyse de Cycle de Vie, Eco-Conception, Eco-Education, Eco-Innovation au service du développement durable », Organisée le 11 Février 2020, par l'Association nationale ,Eco-conception , Analyse de Cycle de Vie et Développement Durable (ANEADD) affiliée au Réseau des Clubs UNESCO en Algérie en partenariat avec le Conservatoire national des formations à l'environnement (CNFE), atteste que :

BOUDIAF Fella

A présenté une communication *affichée* intitulée : L'effet réparateur de la cannelle et de la quercetine sur le dysfonctionnement neuro-comportementale et physiologique chez des rattes diabétiques de la souche Wistar

Co-auteurs: CHOUBA Ibtissem, TAHRAOUI Abdelkarim.

Le président de l'association