

ETUDE DU MECANISME D'ACTION ANTIDIABETIQUE DE L'EXTRAIT TOTAL HYDRO-ALCOOLIQUE (EHA) DES ECORCES DE *FAIDHERBIA ALBIDA*

STUDY OF THE ANTIDIABETIC MECHANISM OF ACTION OF THE TOTAL HYDRO-ALCOHOLIC EXTRACT (HAE) OF *FAIDHERBIA ALBIDA* BARKS.

DOUPA D^{1,2}, NDONGO M^{1,3}, DIA DG¹, DIA AD¹, SARR A³, RAMDE-TIENDREBEOGO A⁴, SÈNE M⁵, SECK SM^{1,2}, FALL AD^{2,3}

1. Service de Biochimie UFR des sciences de la santé/UGB-Saint-Louis

2. IRL-3189 Environnement, Santé, Société

3. Service de Pharmacognosie UCAD/Dakar

4. Service de Biochimie/Burkina-Faso

5. Service de Pharmacologie UCAD/Dakar

Résumé

Introduction : La présente étude avait pour objectif d'évaluer l'effet sur le glucose sanguin d'un extrait hydro-éthanolique des écorces de *F. albida* (Fabacées) sur un modèle d'étude du diabète.

Matériel et méthodes : La poudre des écorces de *Faidherbia albida* a été traitée par extraction hydro-éthanolique. L'extrait hydro-alcoolique (EHA) obtenu a été caractérisé au plan phytochimique et testé chez des rats normoglycémiques, sur un test de tolérance au glucose et chez des rats diabétiques de type 2.

Résultats : L'EHA renfermant des flavonoïdes, des tanins et dépourvu d'alcaloïdes, est sans effet sur la glycémie de base des rats normoglycémiques ($0,88 \pm 0,10$ vs $0,77 \pm 0,15$ g/l) et ($0,87 \pm 0,03$ vs $0,74 \pm 0,06$ g/L) respectivement aux doses de 100mg/kg et 300mg/kg per os. En revanche, il est anti-hyperglycémiant de façon dépendante de la dose sur un test de tolérance au glucose. En effet, aux doses de 100 et 300 mg/kg per os de l'EHA, le pic hyperglycémique après administration de glucose (4 g/kg, per os) était respectivement $1,21 \pm 0,05$ g/L et $1,04 \pm 0,10$ g/L vs $2,03 \pm 0,28$ g/L dans le groupe de contrôle. L'EHA est anti-hyperglycémiant sur un modèle de troubles de la sécrétion d'insuline induit par l'alloxane. En effet, à la dose de 100mg/kg per os, le glucose sanguin, au bout de huit (08) jours d'observation, était de $2,38 \pm 0,55$ g/L vs $3,82 \pm 0,52$ dans le groupe témoin (eau physiologique) et $1,91 \pm 1,25$ celui du groupe traité par le glibenclamide.

Conclusion : Les composés des écorces de *Faidherbia albida* sont anti-hyperglycémiant, probablement par un mécanisme mettant en jeu une amélioration de l'action de l'insuline au niveau des tissus périphériques. L'effet anti-hyperglycémiant de l'EHA pourrait être lié à la présence de flavonoïdes dans l'extrait. En perspective, nous envisageons de poursuivre le fractionnement de l'extrait alcoolique par chromatographie liquide haute performance afin d'isoler la molécule présentant un intérêt dans le traitement du diabète de type 2

Mots-clés : *Faidherbia albida*, écorces, flavonoïdes, glucose sanguin, diabète de type 2

Summary

Introduction: This study aimed to evaluate the effect on blood glucose of a hydro-ethanolic extract of *F. albida* (Fabaceae) bark on a diabetes study model.

Materials and Methods: *Faidherbia albida* bark powder was treated by hydro-ethanolic extraction. The obtained hydro-alcoholic extract (HAE) was phytochemically characterized and tested in normoglycemic rats, on a glucose tolerance test, and in type 2 diabetic rats.

Results: The HAE containing flavonoids, and tannins, and devoid of alkaloids, has no effect on baseline blood glucose in normoglycemic rats (0.88 ± 0.10 vs 0.77 ± 0.15 g/L) and (0.87 ± 0.03 vs 0.74 ± 0.06 g/L) respectively at doses of 100mg/kg and 300mg/kg orally. However, it is dose-dependently anti-hyperglycemic on a glucose tolerance test. Indeed, at doses of 100 and 300 mg/kg orally of the HAE, the hyperglycemic peak after glucose administration (4 g/kg, orally) was respectively 1.21 ± 0.05 g/L and 1.04 ± 0.10 g/L vs 2.03 ± 0.28 g/L in the control group. HAE is anti-hyperglycemic on a model of insulin secretion disorders induced by alloxane. Indeed, at a dose of 100mg/kg orally, blood glucose, after eight (08) days of observation, was 2.38 ± 0.55 g/L vs 3.82 ± 0.52 in the control group (physiological water) and 1.91 ± 1.25 in the group treated with glibenclamide.

Conclusion: Compounds from *Faidherbia albida* bark are exclusively anti-hyperglycemic, probably by a mechanism involving an improvement in the action of insulin in peripheral tissues. The anti-hyperglycemic effect of HAE could be related to the presence of flavonoids in the extract. In perspective, we plan to continue the fractionation of the alcoholic extract by high-performance liquid chromatography to isolate the molecule of interest in the treatment of type 2 diabetes.

Keywords: *Faidherbia albida*, bark, flavonoids, blood glucose, type 2 diabetes

Correspondance : Dominique DOUPA. Service de Biochimie UFR des sciences de la santé/UGB-Saint-Louis

Soumis le 11-03-2024

Révisé le 24-09-2024

Accepté le 26-09-2024

INTRODUCTION

Le diabète est une pathologie endocrinienne caractérisée par un état d'hyperglycémie chronique lié à une carence absolue ou relative en insuline, en rapport avec des facteurs génétiques et/ou environnementaux agissant souvent de concert [1]. Le diabète est l'une des maladies chroniques non transmissibles la plus fréquente dans le monde. Il se développe de manière épidémique depuis quelques décennies, dont la prévalence augmente fortement et rapidement dans tous les pays [1]. D'après la Fédération Internationale du Diabète (FID), le nombre d'adultes atteints de diabète dans le monde est estimé à 366,2 millions. Parmi ceux-ci, 14,7 millions vivent en Afrique. Les experts de la FID prévoient 552 millions d'adultes atteints de diabète en 2030 [2].

L'Afrique a la plus forte proportion de diabète non diagnostiqué estimée à au moins 78% [2]. Au Sénégal, les données de prévalence restent approximatives. Selon les résultats de l'enquête nationale STEPS OMS de la FID de 2015, 3,24% de la population sénégalaise seraient diabétiques [3]. L'arsenal thérapeutique du diabète de type 2 est constitué de molécules hypoglycémiantes comme les sulfonylurées et anti-hyperglycémiantes appartenant à divers groupes chimiques tels que les biguanides, les inhibiteurs de l'alpha glucosidase, les glinides, les thiazolidines diones. Ces molécules sont utilisées en monothérapie ou en association pour une meilleure prise en charge du diabète. L'utilisation de ces médicaments dits modernes est souvent limitée par l'apparition d'effets indésirables, poussant bon nombre de patients à s'orienter vers une médecine dite d'alternative basée sur l'utilisation d'extraits de plante. Selon l'Organisation Mondiale de la santé (OMS), près de 80 % des populations des pays en voie de développement de la région Afrique ont eu recours au moins une fois à la médecine traditionnelle [4]. Au Sénégal, plusieurs extraits de plantes présentant des propriétés antidiabétiques sont utilisés en médecine traditionnelle dans le traitement du diabète de type 2 [5]. Une étude récente menée au Centre Marc SANKHALE de l'Hôpital ABASS NDAO a montré que beaucoup de patients diabétiques ont eu recours à l'usage d'extraits de plantes à activité antidiabétique [6]. C'est dans ce contexte nous sommes intéressés à l'évaluation de l'effet sur le glucose sanguin d'un extrait hydro-éthanolique des écorces de *F. albida* (Fabacées) dont le nom vernaculaire au Sénégal est « KADD » sur un modèle d'étude du diabète. Au Sénégal, les écorces sont utilisées en milieu traditionnel dans le traitement du diabète de type 2.

MATERIEL ET METHODES

Matériel végétal

Les écorces fraîches de *Faidherbia albida* ont été récoltées au nord du Sénégal, au mois de Janvier 2023. Une identification des écorces récoltées a été réalisée au laboratoire de Pharmacognosie et Botanique de la Faculté de Médecine, Pharmacie et Odontologie (FMPO) de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar (UCAD) selon les caractéristiques botaniques des plantes. Les écorces ont été séchées à l'ombre et à la température ambiante de 25 °C pendant deux semaines. Elles ont été ensuite pulvérisées à l'aide d'un broyeur électrique de type Brabender®. Des poudres de couleur rouge du vin ont été obtenues.

Matériel animal

Les animaux utilisés sont des rats mâles ou femelles de la souche Wistar selon des critères bien définis :

- un poids compris entre 125 et 200g
- ne pas avoir été sélectionné antérieurement
- ne pas avoir de lésions oculaires
- non gravidique pour les femelles
- âge moyen de 6 mois avec des extrêmes allant de 1 à 8 mois

Ils ont été élevés à l'animalerie du Laboratoire de Pharmacologie, sous la lumière le jour et l'obscurité la nuit. Les rats ainsi sélectionnés ont été pesés, numérotés et gardés dans des cages contenant des copeaux de bois. Ils ont été nourris deux fois par jour avec «l'aliment poulette» des moulins SENTENAC® de Dakar et ont eu un libre accès à l'eau de robinet contenue dans des biberons conçus à cet effet.

Extraction

La poudre des écorces de *Faidherbia albida* (250g) a été traitée par extraction hydro-éthanolique comportant 80 volumes d'éthanol et 20 volumes d'eau dans un ballon de 4L.

L'ensemble a été soumis à ébullition pendant 30 minutes sous réfrigérant en présence de quelques morceaux de pierres ponce. Après refroidissement, le mélange a été filtré dans un erlenmeyer. Le filtrat a été ensuite évaporé à l'aide d'un évaporateur de type rotavapor® jusqu'à obtention d'un résidu sec.

Un échantillon de 10 mg de l'extrait total a été dissout dans 1 ml d'éthanol. Cinq microlitres (5µl) de l'extrait total ont été déposés en même temps que les témoins, sur une plaque de silice permettant le développement du chromatogramme. Les témoins sont constitués de tanins, d'alcaloïdes, saponosides, hétérosides cardiotoniques et de flavonoïdes. Les chromatogrammes sont développés sur un parcours de 8 cm dans les systèmes de solvants Acétate d'éthyle –acide formique – eau (8V/1V/1V). La plaque a été séchée dans une étuve pendant 10 secondes,

puis introduite dans une cuve chromatographique contenant le solvant de migration qui est un mélange méthanol / hexane / eau (4v/5v/1v). Après migration, la plaque a été retirée de la Cuve et séchée dans l'étuve à 100 °C pendant 5 min. La révélation des constituants chimiques a été réalisée par pulvérisation de l'iodure de potassium au besoin, une lampe UV a été utilisée pour identifier la nature des constituants à 366 nm. Les spots consécutifs de même Rf (rapport frontal) et ayant la même couleur ont été regroupés dans le même flacon. Les spots ayant deux couleurs différentes ont été recueillis séparément.

Essais pharmacologiques

Le profil des effets sur le glucose sanguin des écorces de *F.albida* a été étudié chez des rats de souche Wistar. Les expériences ont été réalisées chez des rats normoglycémiques, sur un test de tolérance au glucose et chez des rats diabétiques de type 2. Le sang a été prélevé au niveau du sinus rétro-orbitaire du rat à l'aide d'une pipette Pasteur préalablement trempée dans du sérum physiologique pour éviter que le sang ne coagule.

Essais chez des rats normoglycémiques

Quinze rats ont été sélectionnés et répartis en lots de 5 chacun, puis mis à jeun pendant 12 heures avant le début de l'expérience.

- lot 1 : eau physiologique (10 ml/kg, per os) ;
- lot 2 : traité avec le produit à tester (100 mg/kg, per os) ;
- lot 3 : traité avec le produit à tester (300 mg/kg, per os).

Un premier prélèvement sanguin a été effectué chez tous les rats avant administration du produit à T0, pour déterminer la glycémie de base (glycémie à jeun). Immédiatement après, les produits et l'eau physiologique ont été administrés per os. Les prélèvements de sang ont été effectués toutes les heures pendant 4 heures, correspondant respectivement à T1, T2, T3 et T4.

Essais chez des rats en hyperglycémie temporaire

Après un jeûne de 12 heures, un prélèvement de sang a été réalisé pour déterminer la glycémie de base. Les rats ont été gavés avec une solution de glucose à la dose de 4 g/kg de poids corporel.

Les rats ont été sélectionnés puis répartis en 3 lots de 5 chacun :

- lot 1 : eau physiologique (10 ml/kg, per os);
- lot 2 : les rats ont été traités avec le produit à tester (100 mg /kg, per os à T-90 min);
- lot 3 : les rats ont été traités avec le produit à tester (300 mg /kg, per os à T-90 min).

Un premier prélèvement de sang a été effectué à T-90 min avant administration du produit à tester. Des prélèvements ont été effectués ensuite à T avant administration de glucose (4g/kg, per os) et toutes les 30 min pendant 120 min.

Essais chez des rats diabétiques de type 2 à l'alloxane.

Le diabète de type 2 a été induit chez des rats par injection sous-cutanée d'une solution fraîchement préparée de monohydrate d'alloxane en solution dans du sérum physiologique 0,9 % à la dose de 120 mg/kg.

Trois jours après, un prélèvement de sang a été effectué pour déterminer la glycémie à Jo.

Les rats ayant présenté une glycémie comprise entre 2 et 3 g/L ont été sélectionnés puis répartis en lot de 5 rats et traités quotidiennement avec les produits à tester pendant 8 jours.

Vingt rats ont été sélectionnés et répartis en 4 lots de 5 :

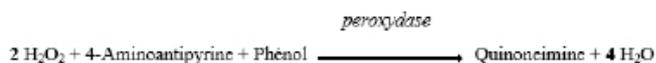
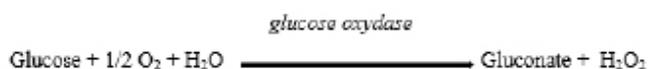
- lot 1 : traité avec le sérum physiologique (10 ml/kg/j, per os) ;
- lot 2 : traité avec le produit à tester (100 mg/kg /j, per os) ;
- lot 3 : traité avec le produit à tester (300 mg/kg /j, per os) ;
- lot 4 : traité avec du glibenclamide (0,3 mg/kg/j, per os).

Les rats ont été gavés quotidiennement, des prélèvements de sang ont été effectués une fois tous les deux jours pendant 8 jours.

Détermination de la glycémie

La glycémie a été déterminée par la méthode à la glucose-oxydase/péroxydase dont le principe est le suivant :

Principe : le glucose, sous l'action de la glucose-oxydase, était transformé en gluconate et en H₂O₂, qui réagit avec un chromogène en présence de peroxydase pour former un complexe coloré (Quinone imine). L'intensité de la coloration était proportionnelle à la concentration du glucose dans la prise d'essai.



Analyse et expression des résultats

Les résultats ont été exprimés sous la forme de moyenne ± erreur standard à la moyenne (Moy ± esm). L'homogénéité des paramètres de base a été confirmée par analyse de variance (ANOVA). La comparaison des résultats a été réalisée avec le test de Student. Une valeur de p<0,05 a été considérée comme étant significative. (n) représente le nombre d'expériences dans chaque groupe

RESULTATS

Screening phytochimique

Les essais de caractérisation réalisés sur l'extrait hydroalcoolique (EHA) ont révélé la présence des constituants majeurs tels que les flavonoïdes, les tanins ainsi que des terpènes et les saponosides en faible proportion comme l'illustre le (tableau I). Les flavonoïdes étaient majoritaires dans l'extrait (figure 1 et 2) :

Tableau I : Réactions de caractérisation

Groupes chimiques	Résultats de la caractérisation
Tanins	+++
Flavonoïdes	+++
Saponosides	+
Terpènes	+
Alcaloïdes	-
Hétérosides cardiotoniques	-

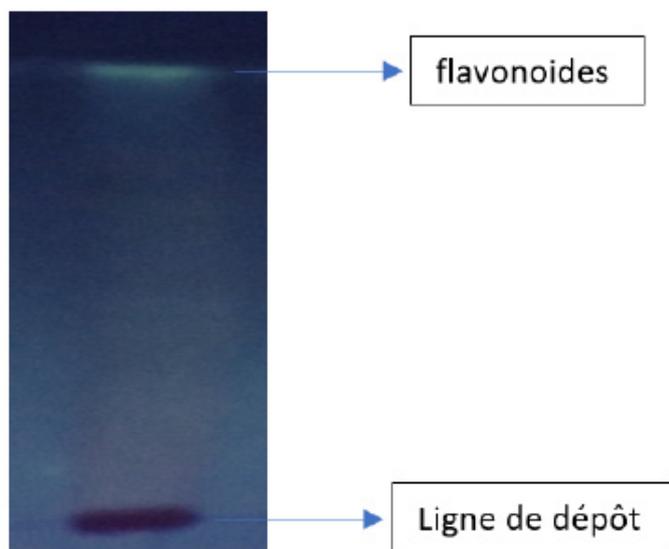


Figure 1 : Migration des flavonoïdes par CCM



Figure 2 : Mise en évidence des tanins par CCM

Essais chez les rats normoglycémiques :

L'administration per os de l'eau physiologique à la dose de 10 ml/kg n'entraîne pas à une variation de la glycémie de base ($0,95 \pm 0,11$ vs $0,84 \pm 0,02$ g/l) (ns, n=5). Des résultats similaires ont été obtenus avec l'extrait total hydroalcoolique aux doses de 100mg/kg et 300mg/kg comme l'illustre la figure 3.

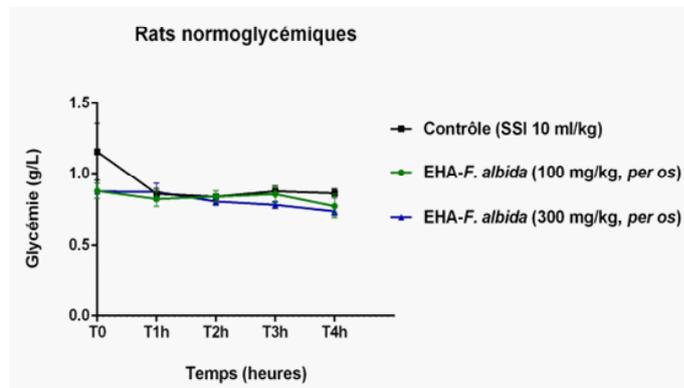


Figure 3 : Glycémies moyennes de l'extrait total hydroalcoolique (EHA) à la dose de 100 et 300mg/l chez des rats normoglycémiques (n=5).

Essai chez des rats en hyperglycémie temporaire

Chez des rats normoglycémiques préalablement traités avec de l'eau physiologique à la dose de 10 ml/kg per os, l'administration orale de glucose à la dose de 4 g/kg induit une hyperglycémie franche dont le pic apparaît au bout de 30 min d'observation. Le glucose sanguin varie de $0,73 \pm 0,03$ g/L à $2,03 \pm 0,28$ g/L ($p < 0,05$; $n = 5$). La variation de la glycémie est de $1,30 \pm 0,25$ g/L. Par contre, l'administration de l'EHA à la dose de 100 mg/kg per os prévient de façon significative l'apparition du pic d'hyperglycémie à T30 min. Toutefois, la glycémie varie de $0,75 \pm 0,06$ à $1,21 \pm 0,05$ g/L. D'autre part, le prétraitement des rats avec l'extrait hydro-alcoolique (300 mg/kg, per os) prévient de façon significative l'apparition d'un pic d'hyperglycémie à T30 min. Toutefois, la glycémie varie de $0,80 \pm 0,04$ vs $1,04 \pm 0,10$ g/L. Cette variation est significativement différente de celle observée dans le groupe contrôle ($p < 0,05$, n=4). Cependant, le pic d'hyperglycémie observé, après administration de l'extrait hydro-alcoolique (300 mg/kg, per os) est significativement différent de celui du groupe contrôle ($1,04 \pm 0,10$ vs $2,03 \pm 0,28$ g/L). La variation de la glycémie est de $0,24 \pm 0,06$ g/L vs $1,30 \pm 0,25$ g/L dans le groupe contrôle comme l'illustre la figure 4.

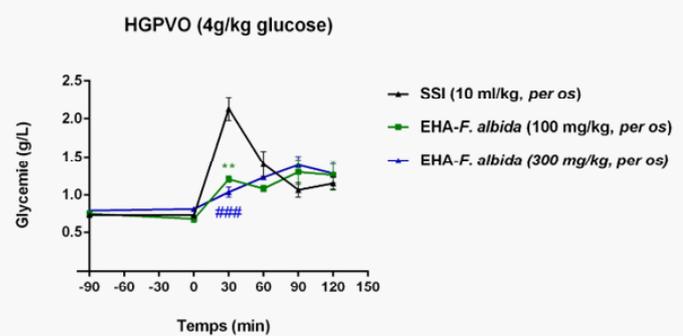


Figure 4 : Effet anti-hyperglycémiant de l'extrait hydro-alcoolique (EHA) (100, 300 mg/kg, per os).

Essais chez des rats diabétiques de type 2

Les rats ont été rendus diabétiques par l'administration de l'alloxane à la dose de 120 mg/kg, par voie intra péritonéale. L'administration quotidienne de l'eau physiologique ne modifie pas l'hyperglycémie permanente chez des rats diabétiques de type 2. Au bout de 8 jours, la glycémie moyenne est de $3,82 \pm 0,52$ vs $3,89 \pm 0,26$ g/L. La variation de la glycémie est de $0,07 \pm 0,26$ g/L. L'administration quotidienne de l'extrait hydro-alcoolique (EHA) à la dose de 100 mg/kg/j per os, induit une baisse significative du glucose sanguin au bout de 8 jours d'observation. En effet, la glycémie varie de $3,44 \pm 0,50$ à $2,38 \pm 0,55$ g/L ($p < 0,05$; $n = 3$). La variation de la glycémie est de $1,06 \pm 0,05$ g/L contre $0,07 \pm 0,26$ g/L dans le groupe contrôle. D'autre part, L'administration du glibenclamide chez des rats diabétiques de type 2 entraîne une baisse significative de la glycémie. Le glucose sanguin diminue de façon significative au bout de 8 jours d'observation ($1,91 \pm 1,25$ vs $3,60 \pm 0,66$ g/L) ($p < 0,05$; $n=3$) comme l'illustre la figure 5.

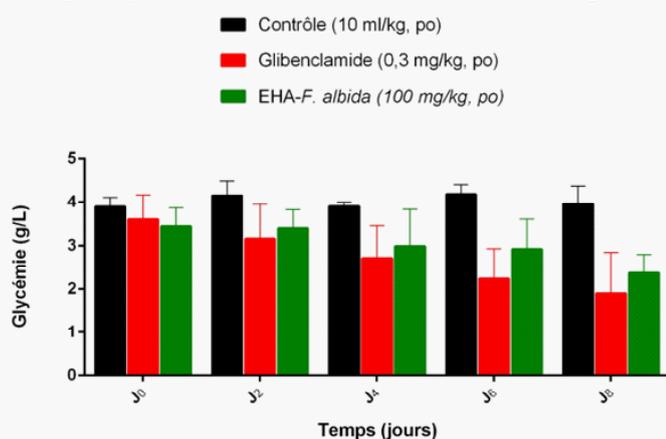


Figure 5 : Evolution de la glycémie chez des rats diabétiques de type 2 après administration quotidienne de l'EHA à la dose de 100 mg/kg/J per os.

DISCUSSION

Des travaux antérieurs réalisés par Gueye avaient montré l'effet sur le glucose sanguin de l'extrait hydro-alcoolique d'écorces de *Faidherbia albida* sur divers modèles d'étude du diabète. Cet extrait est hypoglycémiant chez des rats normoglycémiques,

probablement par un mécanisme mettant en jeu une insulino-sécrétion. Il est anti-hyperglycémiant en administration aiguë et chronique chez des rats diabétiques de type 2 à l'alloxane [7].

Au plan phytochimique, l'extrait hydro-alcoolique (EHA) d'écorces de *Faidherbia albida* renferme majoritairement des flavonoïdes et des tanins[7].

L'objectif de la présente étude était d'évaluer l'implication des tanins et des flavonoïdes de l'EHA dans l'effet :

- hypoglycémiant chez des rats normoglycémiques,
- et anti-hyperglycémiant chez des rats diabétiques de type 2.

Dans une étude menée par Samba, les tanins de la fraction aqueuse résiduelle (FAR) de feuilles de *Vernonia colorata* ont été complexés avec de la caséine, permettant l'obtention d'une fraction aqueuse dépourvue de tanins (FADT) [8].

Chez des rats normoglycémiques, l'administration de la FADT n'entraîne pas d'effet hypoglycémiant, comme observée précédemment avec la FAR, suggérant donc l'implication des tanins dans l'effet hypoglycémiant des extraits de feuilles de *V. colorata* rapporté antérieurement par différentes études [9] ;[10].

L'obtention d'un effet hypoglycémiant met en jeu un mécanisme insulino-sécréteur. C'est le cas de l'insulino-sécrétion observée avec les sulfamides hypoglycémiant comme le glibenclamide, par blocage des canaux potassiques de type ATP dépendants de la membrane des cellules β -pancréatiques. L'effet hypoglycémiant des extraits d'écorces de *Faidherbia albida*, décrit dans les études antérieures, mettant en jeu probablement une insulino-sécrétion médiée par des tanins, est identique au plan fonctionnel, chez des rats normoglycémiques, à celui observé avec le glibenclamide.

Dans une autre série d'expériences, la FADT est anti-hyperglycémiant sur un test de tolérance au glucose, et avec une tendance vers une normalisation de la glycémie chez des rats diabétiques de type 2 à l'alloxane [9].

Ces résultats suggèrent exclusivement que l'effet hypoglycémiant de l'extrait hydro-alcoolique d'écorces de *F. albida* est attribuable aux tanins, alors que l'action anti-hyperglycémiant serait probablement liée à la présence de tanins et de flavonoïdes dans l'extrait.

Plusieurs travaux ont mis en évidence l'existence d'un lien entre la présence de flavonoïdes dans les extraits, et une action anti-hyperglycémiant.

En effet, les extraits de feuilles d'*Icacina senegalensis*, renfermant, des flavonoïdes, n'ont pas d'effet sur la glycémie de base des rats normoglycémiques mais sont toutefois anti-hyperglycémiant sur un modèle de tolérance au glucose, et chez des rats diabétiques de type 2 [11]. La séparation des composés des

extraits d'*I. senegalensis* a révélé la présence de deux flavones, probablement responsables de l'action anti-hyperglycémiant préalablement observée sur des modèles d'hyperglycémie temporaire et chronique [11,12].

Si l'hypothèse de l'implication des flavonoïdes de *F. albida* dans l'action anti-hyperglycémiant des extraits de cette plante est retenue, celle-ci permettrait d'évoquer un mécanisme d'action probablement commun dans la régulation de la glycémie, entre les flavonoïdes de *F. albida* et d'*I. senegalensis*.

CONCLUSION

Cette étude avait pour objectif de caractériser les effets de l'extrait hydro alcoolique d'écorces de *Faidherbia albida* dans la régulation de la glycémie. Le screening phytochimique a révélé la présence majoritairement de flavonoïdes et de tanins dans EHA. L'absence d'effet hypoglycémiant de l'EHA serait liée à un antagonisme entre les tanins condensés et des composés à action hypoglycémiant qui seraient de type flavonoïdes. Ces arguments ont permis de comprendre le profil des extraits aqueux et éthanolique des écorces de *F. albida*, qui sont antihyperglycémiant sur des modèles d'hyperglycémie et sans effet chez des rats normoglycémiques. L'effet anti-hyperglycémiant exclusif de l'EHA en l'absence de toute action hypoglycémiant, avait permis de poser l'hypothèse de l'existence dans cet extrait, de molécules régulant la glycémie par une action au niveau des tissus périphériques, à l'instar des anti-hyperglycémiant classiques que sont les thiazolidinediones et les biguanides.

En perspective, l'isolement des tanins, des flavonoïdes des écorces de *F. albida* et leur caractérisation dans divers modèles d'étude du diabète, permettrait en effet de confirmer ou infirmer les différentes hypothèses du mécanisme d'action de ces composés.

REMERCIEMENTS

Nous remercions IRL-3189 pour le financement de ce projet de recherche

REFERENCES

1. **Ezzati M, Henley SJ, Thun MJ** et coll. Role of smoking in global and regional cardiovascular mortality. *Circ*. 2005; 112: 489-97.
2. **International Diabetes Federation**. The Diabetes Atlas. Second Edition. 2003.
3. **International Diabetes Federation**. The Diabetes Atlas. Ninety Edition. 2019.
4. **Koumaré M**. Expérience de la médecine traditionnelle dans les pays de la sous-région africaine. Première rencontre des centres collaborateurs de l'OMS de médecine Traditionnelle de la région Afrique

à Niamey. Bureau régional OMS, Brazzaville 1989.

5. **Faye A**. Recherche de l'activité antidiabétique des feuilles de *Dialium guineense* Wild (Cesalpiniaceae). Mémoire DEA biochimie des produits naturels, Dakar 2002 N°52

6. **Dieye AM, Sarr A., Diop SN, Ndiaye M, Sy GY, Diarra M**. et al. Medicinal plants and the treatment of Diabetes in Senegal: Survey of patients fundam clin pharmacol. 2008 22(2) : 211-16

7. **Gueye F, Olivier E, Baghdikian E, Astier P**. Médecine traditionnelle du Sénégal : Exemples de quelques plantes médicinales de la pharmacopée sénégalaise traditionnelle. Thèse doctorat en pharmacie, Marseille, 2019 ; p99

8. **Samba M, Wele A, Sy GY, Fall AD, Barboza FS**. Etude du mécanisme d'action antidiabétique de la fraction aqueuse résiduelle dépourvue de tanins (FADT) de feuilles de *Vernonia colorata* wild. (Drake) (COMPOSEAE). Thèse doctorat en pharmacie, Dakar, 2018, n168, p50-55.

9. **Bandiaky E**. Action anti-hyperglycémiant des flavonoïdes de la fraction aqueuse résiduelle de l'extrait méthanolique de feuilles de *Vernonia colorata* wild Drake (Composeae). Thèse Doctorat Pharmacie, Dakar, 2014 ; n°62.

10. **Sy GY, Nongonierma RB, Cissé A, Dieye AM, Wele A, Gadiaga NF., Faye B**. Hypoglycaemic and antidiabetic activity of acetonic extract of *Vernonia colorata* leaves in normoglycemic and alloxan-induced diabetic rats. *Journal of ethnopharmacology*, 2005, 98 (1-2): 171-175.

11. **Manga A, Gassama A, Fall AD, Diatta K, Diatta W., Sy GY, Bassène E**. Étude pharmacologique de fractions antidiabétiques de feuilles d'*Icacina oliviformis* (Poiret) Raynal. *Médecine d'Afrique Noire*, 2013 ; 6012 : 507-512.

12. **Manga A, Gassama A, Sy GY, Bassène E., Lavaud C**. Structural determination of new flavones C-glycosides and trans (S, E) – (-) clovamide isolated *Icacina senegalensis* Juss leaves (Icacinaceae) *Médecine d'Afrique Noire*. 2013; 035: 15-27