

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA TERRE ET
DE L'UNIVERS
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité/Option : Biochimie Appliquée

Étude bibliographique de l'effet anti-diabétique de trois plantes médicinales
(*Olea Europaea. Pistacia lentiscus. Glycyrrhiza glabra*)

Présenté par :

M^{elle} HAMEL IMANE

M^{elle} HAMIDDOUD BESMA

M^{elle} GRABSIA DIKRA

Devant le jury composé de :

Dr. TOUATI H.	MAB	Président	Université de Guelma
Dr. HAMDIKENE M.	MCB	Examinatrice	Université de Guelma
Dr. OUMEDDOUR A.	MCA	Encadreur	Université de Guelma

Juin 2023

Remerciement

Nous remercierons tout d'abord Allah tout puissant qui nous a donné la force, la volonté, et la patience pour terminer ce travail.

Ce résumé a été fourni à l'aide de nombreuses personnes à qui nous tenons à exprimer notre gratitude.

Nous remercions très sincèrement Mr **TOUATI H.** d'avoir présidé le jury de notre soutenance ainsi que Mme **HAMDIKENE M.** d'avoir examiné notre travail.

Nous tenons également à remercier notre encadreur **Dr. OUMEDDOUR A.** pour nous avoir permis d'explorer le domaine de la phytothérapie. Avec son efficacité, sa disponibilité et sa patience, il a su nous fournir ce dont nous avons besoin pour faire le travail. Sa lecture attentive et ses commentaires pertinents ont contribué à la création et à l'enrichissement de ce document.

Nous n'oublions pas nos parents pour leur contribution, leur soutien et leur patience.



Dédicace

Je dédie ce modeste travail

À mes chers parents

Qui ont toujours été à mes côtés, qui m'ont beaucoup soutenu pour persévérer et qui sont très fiers de qui je suis aujourd'hui surtout à mon père, que Dieu lui fasse miséricorde, à qui je souhaite qu'il assiste à ce travail pour compléter ma joie. Je vous dédie mon succès en reconnaissance de votre travail acharné et je vous remercie pour le succès de moi, mon frère et ma sœur.

À ma chère mère pour son soutien constant pour moi et pour m'avoir soutenu dans toutes mes situations

À mon chère frère REDA et ma chère sœur LEMYA.

À tous mes enseignants de la filière de biologie de l'université de Guelma

À tous mes collègues de promotion 2023 surtout mes trinômes Dikra et Besma de leurs efforts pour faire ce travail, je leur souhaite une bonne continuation et succès dans leur vie.

IMANE



Dédicace

Je dédie ce modeste travail

À mes chers parents

Qui ont toujours été à mes côtés, qui m'ont beaucoup soutenu pour persévérer et qui sont très fiers de qui je suis aujourd'hui surtout à ma mère Athamenia Malika et ma sœur Sabiha, que Dieu lui fasse miséricorde, à qui je souhaite qu'assistent à ce travail pour compléter ma joie. Je vous dédie mon succès en reconnaissance de votre travail acharné et je vous remercie pour le succès de moi, mes frères et mes sœurs.

À mes frères Amar Bilale et Walid et mes sœur Ilham et Manel.

À Mon cher et proche ami Roumayssa

À tous mes enseignants de la filière de biologie de l'université de Guelma

À tous mes collègues de promotion 2023 surtout mes trinômes Imane et Besma de leurs efforts pour faire ce travail, je leur souhaite une bonne continuation et succès dans leur vie.

Dikra



Dédicace

Je dédie ce travail

À mon père aux regard timide et les mains toutes abîmées, qui vit dans mon cœur et qui n'est pas vu par mes yeux, à mon père absent sans retour, qui a toujours été fatigué et s'est battu jusqu'à ce que j'arrive à ce jour, Je suis vraiment fière d'être ta fille. Tu es mon honneur, Que Dieu ait pitié de toi.

À ma mère, la plus belle bénédiction de ma vie, Sous tes pieds nous avons le paradis.

À ma mère qui a sacrifié pour moi mon trésor et la chose la plus précieuse de ma vie, à qui est mon soutien et mon soutien, et elle m'a donné de sa vie, que Dieu la protège.

À mes sœurs, la chose la plus douce que j'ai, je partage avec elles ma tristesse et elle s'en va et ma joie et elle se multiplie Rahma et Imene, et mon fils Fadjrouna que je n'ai pas mis au monde habibi.

À tous ceux que mon cœur a aimés et que ma plume n'a pas mentionnés.

Besma

Liste des abréviations

- **ACC** : Acétyl-CoA Carboxylase.
- **ADA** : *American Diabetes Association.*
- **ADN** : Acide Désoxyribonucléique.
- **ADVANCE** : *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation.*
- **AHA** : *American Heart Association.*
- **AGEs** : produits finaux de glycation avancé.
- **AGCC** : Acide Gras à Chaîne Courte.
- **AIF**: *Apoptosis-inducing factor.*
- **AMP**: Adénosine Monophosphate.
- **AMPK**: *AMP activated protein kinase.*
- **AS160**: *AKT substrate of 160KDa.*
- **AQ**: Acide Quinique.

- **ATP** : Adénosine Triphosphate.
- **ARNm**: Adénosine Ribonucléique Messenger.
- **BAT**: Tissus Adipeux Brun.
- **Ca⁺²**: Calcium.
- **CDK5**: *Cyclin-Dependent Kinase 5.*
- **CMH**: Complexe Majeur d'Histocompatibilité.
- **CPT1**: Carnitine palmitoyl transferase 1.
- **DM**: Dispositif Medical.
- **DPP-IV**: dipeptidyl peptidase-IV.
- **DSG**: Diabète Sucré Gestationnel.
- **DT1** : Diabète de Type 1.
- **DT2** : Diabète de Type 2.
- **ER**: *Endoplasmic reticulum.*
- **IL1**: Interleukin 1.
- **IL 6**: Interleukin 6.
- **IMC** : Indice de Masse Corporelle.

- **G. Glabra** : Glycyrrhiza Glabra.
- **GA** : *Glycyrrhizin acid.*
- **GLP-1**: *glucose-like peptide 1.*
- **GLP-1 RAs**: *Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists.*
- **G6Pase**: Glucose 6 Phosphatase.
- **GLUT2** : Glucose transporter 2.
- **GLUT4** : Glucose transporter 4.
- **GIK** : Glucokinase.
- **GPCR** : Récepteurs Couplés aux Protéines G.
- **JNK**: *c-Jun N-terminal kinase.*

- **HbA1C**: Hémoglobine Glyquée.
- **HGPO** : Hyperglycémie Provoquée par voie Orale.

- **HDL** : High-Density Lipoprotein.
- **HTA** : L'Hypertension Artérielle.
- **HT** : Hydroxytyrosol.
- **IRS** : Insulin Receptor Substrate.
- **L6H21** : Un inhibiteur de la différenciation myéloïde 2 (dérivé du chalcones).
- **LPS** : Lipopolysaccharides.
- **MAO** : Monoamine Oxydase.
- **Mg/dl** : milligramme par décilitre.
- **Mmol/L** : millimole /Litre.
- **ND** : Neuropathie Diabétique.
- **NF- $\kappa\beta$** : *nuclear factor-kappa β* .

- **O. Europaea** : *Olea Europaea*.
- **OMS** : L'Organisation mondiale de la Santé.
- **P. lentiscus** : *Pistacia lentiscus*.
- **PDK1** : *Phosphoinositide Dependent Kinase 1*.
- **PIP2** : Phosphatidylinositol Diphosphate.
- **PIP3** : Phosphatidylinositol Triphosphate.
- **PTP1B** : Protein tyrosine phosphatase 1B.

- **PPAR- γ** : *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma*.
- **RAGE**: *receptor for advanced glycation end-products*.
- **PI3K**: Phosphoinositide 3-kinase.
- **PGC1** : protéine nucléaire de 91 kDa (co-activateur).

- **ROS**: *reactive oxygen species*.
- **SI**: Sucrase-iso-maltose.
- **STZ** : streptozotocine.
- **TNF- α** : Farceur de Necrose Tumoral alpha (*Tumor necrosis factor-alpha*).
- **UKPDS**: *UK Prospective Diabetes Study*.
- **VADT**: *Veterans Association Diabetes Trial*.

- **Figure 01** : Une image en coupe des parties du corps humain qui peuvent être affectées par des complications diabétiques.....5
- **Figure 02** : Structure de base de la coumarine.....11
- **Figure 03** : La structure des triterpènes.....12
- **Figure 04** : Image réel d'Olea Europaea.....13
- **Figure 05** : Pistacia lentiscus montrant : Arbuste ligneux à feuilles persistantes et les fruits rouge noirâtre (cercle jaune).....15
- **Figure 06** : Les effets thérapeutiques traditionnelles du P. lentiscus.....17
- **Figure 07** : Photo représente G. Glabra feuilles, fleurs et racines.....18
- **Figure 08** : Mécanismes antidiabétiques des polyphénols alimentaires.....23
- **Figure 09** : L'acide quinique (QA) améliore la sécrétion d'insuline.....24
- **Figure 10** : Effets de HT sur les molécules de signalisation cellulaire.....25
- **Figure 11** : Mode d'action antioxydant direct et indirect de l'hydroxytyrosol.....26
- **Figure 12** : Résumé des différentes voies impliquées dans l'activité antidiabétique des flavonoïdes.....27
- **Figure 13** : Mécanisme d'action des inhibiteurs de l' α -glucosidase.....28
- **Figure 14** : L'effet antidiabétique de la quercétine dans l'organisme.....29
- **Figure 15** : Représentation schématique des voies de signalisation induites par la rutine médiant l'absorption de calcium et de glucose par le muscle soléaire du rat.....30
- **Figure 16** : Aperçu schématique des mécanismes protecteurs de la rutine contre les voies intracellulaires responsables de complications diabétiques.....31
- **Figure 17** : La myricétine protège les cellules β pancréatiques de la dysfonction induite par la thapsigargin en inhibant l'activation du signalosome CDK5-p66Shc.....33
- **Figure 18** : Mécanisme d'inhibition de l' α -glucosidase par les chalcones.....33
- **Figure 19** : Dérivés de chalcones en tant qu'inhibiteurs de PTP1B.....34
- **Figure 20** : Chalcones et ses dérivés pour traiter la néphropathie diabétique.....35
- **Figure 21** : Effets des anthocyanes alimentaires sur le microbiote intestinal dans la modulation de l'inflammation du tissu adipeux.....36
- **Figure 22** : Mécanisme schématique des stérols végétaux régulant la signalisation de l'insuline et l'inflammation.....36
- **Figure 23** : Les mécanismes de la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose médiée par l'acide glycyrrhétinique (GA) dans les cellules β pancréatique.....37
- **Figure 24** : Schéma illustrant les mécanismes de l'acide glycyrrhizique (GL) et de ses dérivés dans l'amélioration de la résistance à l'insuline dans le foie et les tissus adipeux.....38
- **Figure 25** : Effets de l'Oleuropéine sur l'homéostasie du glucose et les mécanismes associés.....39
- **Figure 26** : L'inhibition du PTP1B et l'amélioration de la signalisation de l'insuline par UA (ursolic acid).....41
- **Figure 27** : L'acide Oléanolique améliore la signalisation de l'insuline dans les tissus périphériques.....42
- **Figure 28** : L'effets des coumarines sur l'homéostasie du glucose modifier.....43

Liste des tableaux

- **Tableau 01** : Classification botanique d'olivier.....13
- **Tableau 02** : Différentes nomenclatures d'olivier.....14
- **Tableau 03** : Classification botanique du *Pistacia lentiscus* L.....16
- **Tableau 04** : Différentes nomenclatures de lentisque.....17
- **Tableau 05** : Classification botanique du *Glycyrrhiza Glabra*.....19
- **Tableau 06** Différente nomenclature de *G. Glabra*.....20

Remerciement**Dédicace****Listes des abréviations****Liste des figures****Liste des tableaux****Introduction**

1. Définition du diabète	3
2. Le diagnostique	3
3. Les symptômes	3
4. Classification du diabète	3
4.1. Le diabète de type I (DT1)	3
4.2. Le diabète de type II (DT2)	3
4.3. Le diabète sucré gestationnel (DSG)	4
5. Les facteurs et les complications	4
5.1. Les facteurs de risque	4
5.1.1. Prédisposition génétique	4
5.1.2. L'obésité	4
5.1.3. Hypertension	5
5.2. Les complications	5
5.2.1. Les complications aiguës	6
5.2.2. Les complications chroniques	6
1. Généralités	9
1.1. La phytothérapie	9
1.2. La phytothérapie traditionnelle	9
1.3. Les plantes médicinales	9
1.3.1. Principaux modes de préparation des plantes médicinales	9
1.4. Les principes actifs	10
1.4.1. Les composés phénoliques	10
1.4.2. Les terpènes et les triterpènes	11
1.4.3. Les alcaloïdes	12
2. <i>Olea europaea</i>	12
2.1. Description botanique et conditions environnementales	12

2.2.	La taxonomie de la plante.....	13
2.3.	Nomenclature.....	13
2.4.	Description botanique d' <i>O. europaea</i>	14
2.5.	Les utilisations thérapeutiques traditionnelles d'olivier	14
2.6.	L'effet antidiabétique d'olivier.....	14
2.7.	Les composés phytochimique d' <i>O. europaea</i>	15
3.	<i>Pistacia lentiscus</i>	15
3.1.	Description botanique et conditions environnementales	15
3.2.	La taxonomie de la plante.....	16
3.3.	Nomenclature.....	16
3.4.	Description botanique de lentisque.....	17
3.5.	Les utilisations thérapeutiques traditionnelles de Lentisque	17
3.6.	L'effet antidiabétique de lentisque	18
3.7.	Les composés phytochimique de lentisque	18
4.	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	18
4.1.	Description de la plante	18
4.2.	Taxonomie	19
4.3.	Nomenclature.....	19
4.4.	Description botanique de réglisse.....	20
4.5.	Utilisations traditionnelles de la réglisse	20
4.6.	L'effet antidiabétique de <i>G. glabra</i>	21
4.7.	Les composés phytochimique de la plante	21
1.	Les Polyphénols	23
1.1.	Les polyphénols alimentaires comme des agents antidiabétiques.....	23
1.2.	L'acide quinique :.....	24
1.3.	Effets antioxydants de l'hydroxytyrosol et leurs dérivées	25
2.	Les flavonoïdes	26
2.1.	Les flavonoïdes comme régulateurs de l'hyperglycémie.....	27
2.2.	Inhibiteurs de l' α -Glucosidase	27
2.3.	Les flavonols.....	28
2.3.1.	L'effet antidiabétique de quercétine	28
2.3.2.	Effet de la rutine et le diabète sur l'absorption de glucose dans les cellules musculaires squelettiques.....	29
2.3.3.	La myricétine	31

2.3.4. Les chalcones	33
2.3.5. Les anthocyanines	35
3. Les Saponines.....	36
3.1. L'Effet anti-diabétique de Phytostérols	36
4. L'acide glycyrrhizine	37
4.1. La Sécrétion de l'insuline et la protection des cellules β pancréatiques	37
4.2. L'acide glycyrrhizine et la résistance de l'insuline	37
5. Les tanins.....	39
5.1. L'effet antidiabétiques de l'Oleuropéine.....	39
5.2. Oleuropéine et complications cardiovasculaires associée au diabète.....	40
6. Les triterpènes	40
6.1. L'activité antidiabétique de l'acide ursolique	40
6.2. L'acide Oléanolique dans le traitement antidiabétique	41
7. Les coumarines.....	42
7.1. L'effets des coumarines sur l'homéostasie du glucose	42
Conclusion.....	45
Références bibliographiques.....	47-52
Résumé	

Introduction

Le diabète est une maladie grave à long terme qui survient lorsque le corps ne peut pas produire suffisamment d'insuline ou ne peut pas utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. Selon les estimations de l'OMS, 422 millions de personnes dans le monde sont diabétiques et 1,6 million de décès ont été directement causés par le diabète en 2016. Plus de 80 % des décès dus au diabète surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Le diabète pourrait devenir la 7^e cause de décès dans le monde d'ici 2030 (OMS, 2020). L'augmentation du nombre de décès est due à une alimentation riche, à l'obésité et à la sédentarité de la population. Le diabète est une maladie complexe tant dans ses mécanismes physiopathologiques que dans la genèse de ses complications **[01]**.

La phytothérapie est une discipline médicale très ancienne, basée sur l'utilisation de plantes médicinales pour le traitement de différentes pathologies [02]. Celle-ci contiennent une ou plusieurs substances pouvant être utilisées à des fins thérapeutiques, ou qui sont des précurseurs dans la synthèse de drogues utiles **[03]**

Les plantes sont riches en métabolites secondaires d'origine végétale, tels que les stéroïdes, les alcaloïdes, les phénoliques, les lignines, et les glycosides. Ces molécules ont des propriétés biologiques bénéfiques pour la santé humaine, notamment des activités antiallergiques, anticancéreuses, antimicrobiennes, anti-inflammatoires, antidiabétiques et antioxydantes. Les composés phénoliques, flavonoïdes, terpénoïdes et glycosides présents **[04]** ces métabolites peuvent aider à réguler la glycémie en améliorant la sécrétion d'insuline. Des études ont montré que certaines plantes médicinales contiennent ces métabolites secondaires qui ont des propriétés antidiabétiques et des activités hypoglycémiques **[05]**.

Ce mémoire s'intéresse à l'étude bibliographique de l'effet de trois plantes médicinales dans le traitement du diabète et ses effets secondaires. Elle comporte trois chapitres : le premier donne des informations scientifiques autour de la maladie du diabète. Le deuxième vise à donner des descriptions des plantes médicinales utilisées en thérapie alternative anti diabète. En fin, le troisième chapitre explique les mécanismes d'action moléculaires des principes actifs antidiabétique des plantes médicinales.



Chapitre 01

Le diabète

1. Définition du diabète

Le diabète sucré est une forme de trouble métabolique dans lequel les patients souffrent d'un taux élevé de sucre dans le sang parce que leur corps ne répond pas à l'insuline ou ne produit pas de manière adéquate, une hormone qui aide à stabiliser le taux de sucre dans le sang (glucose) en dirigeant les cellules pour capter le glucose et inhiber la production hépatique de glucose. Il existe généralement 3 types de diabète : Type I, II et diabète gestationnel, mais l'accent est davantage mis sur les 2 premiers types de diabète [06].

2. Le diagnostique

Les critères proposés par la Société américaine de diabétologie (ADA) et reconnus par l'OMS pour diagnostiquer le diabète sont [07] :

- Une glycémie $> 1,26$ g/l après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises.
- La présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie > 2 g/l.
- Une glycémie (sur plasma veineux) > 2 g/l, 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose (HGPO).
- Un taux d'HbA1c (hémoglobine glyquée) $\geq 6,5\%$.

3. Les symptômes

La polyurie et la polydipsie sont des signes évidents d'hyperglycémie. La perte de poids est également un signe de carence en insuline, et non de maintien de l'appétit. Leur présence doit déclencher une vérification immédiate de la présence de corps cétoniques ainsi qu'une mesure immédiate de la glycémie. Chez l'enfant, le signe d'alerte peut être une énurésie nocturne secondaire, des troubles visuels, un examen clinique insuffisant, une fonte musculaire (quadriceps), des signes d'acidose (dyspnée de Kussmaul, odeur d'acétone exhalée) et une déshydratation générale [08].

4. Classification du diabète

4.1. Le diabète de type I (DT1)

Le diabète de type I ou insulino-dépendant, est caractérisé par une diminution progressive, puis par une perte de la sécrétion d'insuline [09]. Le mécanisme physiopathologique est une forme de maladie auto-immune dans laquelle les cellules qui produisent l'insuline sont détruites par son propre système immunitaire. Dans les maladies chroniques, le diabète peut entraîner des dommages à long terme, un dysfonctionnement et une défaillance de différents organes, en particulier les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux sanguins [06].

4.2. Le diabète de type II (DT2)

Le diabète de type II (DT2) ou insulino-résistant, est souvent associé à des syndromes métaboliques en lien avec l'obésité [09]. Il est une maladie métabolique caractérisée par un

dysfonctionnement des cellules pancréatiques β et α , et par une résistance à l'insuline, définie par la diminution de la réponse des cellules cibles à l'insuline. Le pancréas produit donc encore de l'insuline mais son effet est diminué. L'hyperglycémie chronique va stimuler le pancréas à produire plus d'insuline, conduisant ainsi à son épuisement par un déclin fonctionnel de cellules β . Cette forme de diabète affecte principalement des adultes et des personnes âgées, et représente environ 90% des personnes souffrant de diabète. La suralimentation, l'obésité, la sédentarité en sont les principaux risques modifiables. L'âge et la génétique en sont les principaux facteurs de risque non modifiables [10].

4.3. Le diabète sucré gestationnel (DSG)

Selon (OMS) définit le diabète gestationnel comme un trouble de la tolérance aux glucides entraînant une hyperglycémie de sévérité variable, début ou diagnostic pour la première fois pendant la grossesse, indépendamment du traitement et de l'évolution nécessaires en post-partum [11].

5. Les facteurs et les complications

5.1. Les facteurs de risque

5.1.1. Prédisposition génétique

10% des patients ont des antécédents familiaux de diabète de type 1. Le risque est de 3% chez un enfant né de mère atteinte, 6% chez l'enfant né de père atteint. La concordance pour la maladie est plus élevée chez les jumeaux. La plupart des gènes ont un impact sur le système immunitaire. Le diabète partage des variants de prédisposition avec d'autres maladies auto-immunes. Plusieurs gènes déterminent quel tissu est atteint par l'auto-immunité, parmi lesquels les gènes du CMH et des gènes de co-activation des lymphocytes T [12].

5.1.2. L'obésité

Le DT2 est dû à divers facteurs qui provoquent une résistance à l'insuline et un dysfonctionnement des cellules β . Diverses études transversales et prospectives ont unanimement confirmé que l'obésité est l'un des facteurs environnementaux corrélés au DT2. Au total, 50 % des personnes atteintes de DT2 sont obèses (IMC > 30 kg/m²). Au total, 90 % des patients diabétiques sont en surpoids (IMC > 25 kg/m²). Par conséquent, même une perte de poids modérée peut avoir un impact immense sur le contrôle du diabète. En raison de l'obésité, les niveaux d'adipocytes, de cytokines (interleukine-1 (IL-1) et interleukine-6 (IL-6)) et de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α) augmentent dans le corps. La quantité accrue de ces composants déclenche une voie de signalisation qui représente une action inflammatoire du tissu adipeux. Cette action inflammatoire chronique de bas grade pourrait favoriser la résistance à l'insuline dans les cellules. Plusieurs études en Chine, aux États-Unis et en Finlande indiquent que le risque de développer un DT2 peut être réduit grâce à une perte de poids décente [13].

5.1.3. Hypertension

Les cas de diabète et d'hypertension se chevauchent de manière significative. Par conséquent, il est très difficile de comprendre si le diabète cause l'hypertension ou si l'hypertension cause le diabète. (*American Heart Association*) AHA a considéré le diabète comme un risque, plutôt qu'un facteur de risque, de maladies coronariennes après que des études récentes aient montré que le risque d'avoir un infarctus du myocarde chez les personnes diabétiques est égal à celui des patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde. Dans l'étude de prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire de Hong Kong, Cheung a constaté que seulement 42 % des patients diabétiques avaient une tension artérielle normale et que 56 % des patients hypertendus avaient une glycémie normale. Cheung et Li ont conclu que le diabète et l'hypertension sont les résultats d'un syndrome métabolique causé par l'obésité. Par conséquent, l'obésité est un facteur de risque pour les deux maladies [13].

5.2. Les complications

Le prédiabète évolue vers le diabète s'il n'est pas traité. De plus, si le diabète n'est pas géré et non traité, diverses complications chroniques peuvent se développer, augmentant l'inconfort du patient diabétique et pouvant même entraîner la mort. Quelques complications typiques du diabète sont la cécité (rétinopathie), l'insuffisance rénale, les troubles du pied diabétique (infections graves des jambes, qui finiront par conduire à l'amputation) et les maladies cardiovasculaires (Figure 1) [13].

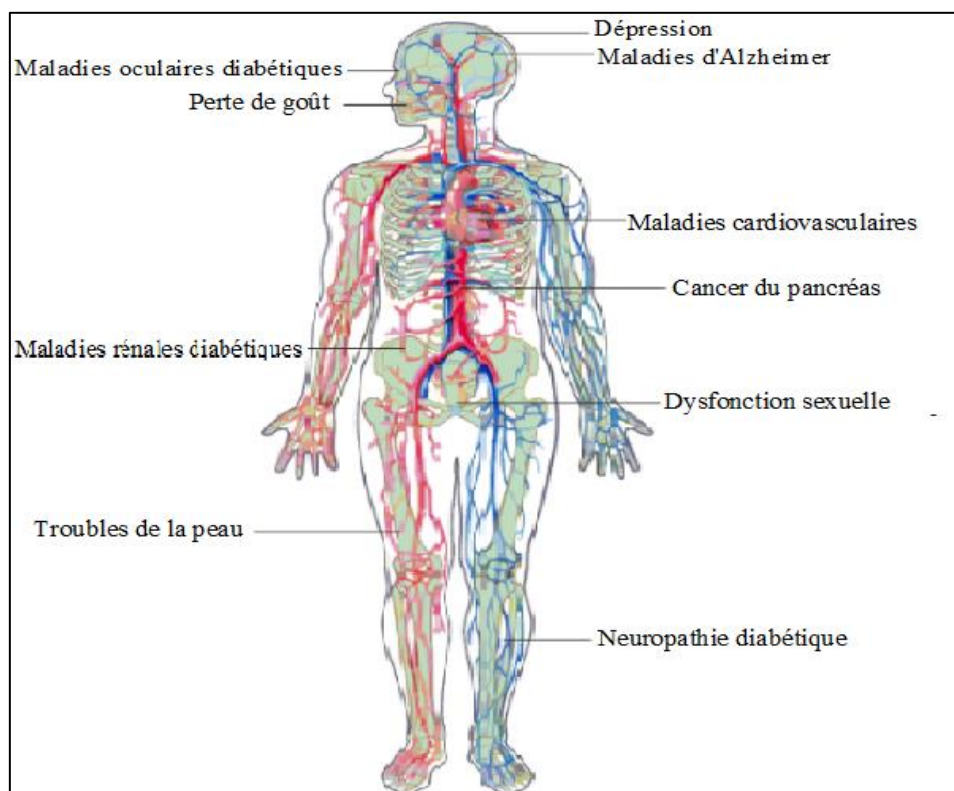


Figure 01 : Une image en coupe des parties du corps humain qui peuvent être affectées par des complications diabétiques [13].

5.2.1. Les complications aigües

5.2.1.1. Coma hyperosmolaire

Le coma hyperosmolaire représente 5 à 10 % des comas métaboliques des diabétiques. Il se caractérise par une déshydratation massive. Il se définit par une osmolarité supérieure à 350 mmol/l due à une hyperglycémie majeure (supérieure à 33 mmol/l et souvent 44 mmol) et à une hypernatrémie [14].

5.2.1.2. L'hypoglycémie

L'hypoglycémie est la plus fréquente des complications métaboliques du diabète. Chez un diabétique on parle d'hypoglycémie lorsque la glycémie est inférieure ou égale à 0,50g/l. Elle touche aussi bien les diabétiques de type 1 et 2 traités par insuline, sulfonylurée ou plus rarement biguanide. Dans le diabète, seulement les patients traités par insuline ou sulfamides hypoglycémifiants, peuvent présenter une hypoglycémie vraie et un coma hypoglycémique [15].

5.2.1.3. Coma acidocétosique

La cétoacidose diabétique est une complication aiguë du diabète qui survient le plus souvent chez les patients diabétiques de type 1. Cette complication se caractérise par une hyperglycémie, une cétose et une acidose. Son pronostic peut être sévère avec un taux de mortalité estimé à 5 %. Plusieurs termes sont utilisés pour parler de cette complication métabolique celui de coma acidocétosique est en fait impropre, car dans environ 90 % des cas, les patients en acidocétose restent conscients [16].

5.2.2. Les complications chroniques

5.2.2.1. Les maladies microvasculaires

Très connus chez les personnes atteintes de diabète de type 1 et comprend à la fois les petits vaisseaux (artérioles et capillaires) et également au niveau des reins (néphropathies), les yeux (rétinopathies) et les nerfs (neuropathies) [17].

a) La neuropathie diabétique

Les neuropathies diabétiques (ND) sont les complications les plus fréquentes du diabète. On estime que jusqu'à 50% des patients diabétiques sont développés ou vont développer des neuropathies, autant pour les patients diabétiques de DT1 que de DT2. Le taux d'incidence des ND est cependant deux fois plus élevé chez les personnes atteintes de DT2, ce qui s'explique entre autres par les causes sous-jacentes aux ND. On estime également que 7% des patients ont déjà des neuropathies symptomatiques lorsque le diagnostic de diabète est posé et ce taux pourrait augmenter à 13% chez les patients atteints de DT2. La prévalence des ND s'accroît avec la durée de la maladie et l'âge des patients [10].

b) Les pieds diabétiques

Le diabète provoque des lésions regroupées sous le terme de « pied diabétique ». Elle est définie par l'ensemble des troubles nutritionnels résultant d'atteintes des nerfs, des artères et des atteintes infectieuses qui surviennent souvent aux pieds des patients diabétiques. Ses lésions et complications chroniques sont associées à une morbidité et une mortalité importante. Si les mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'apparition de la plaie sont mieux connus, sa gravité est principalement liée au retard de diagnostic et à l'absence de prise en charge globale [18].

c) La rétinopathie

La rétinopathie désigne les lésions microangiopathies de la rétine. Les lésions possibles sont extrêmement variables et peuvent donc être minimes ou sévères et conduire à la cécité. Ces lésions de rétinopathie se caractérisent par l'apparition de micro-anévrysmes, puis de microhémorragies, et enfin de néovaisseaux pouvant entraîner une hémorragie intravitréenne, un décollement de rétine, et donc la cécité. Elles se développent sur plusieurs années avant de provoquer une déficience visuelle. Par conséquent, un contrôle préventif est très important [19].

5.2.2.2. Les maladies macro-vasculaires

Le diabète peut provoquer des maladies macro-vasculaires qui sont : la dépression, la maladie d'Alzheimer, la maladie oculaire diabétique, la perte de goût, les maladies cardiovasculaires, le cancer du pancréas, la maladie rénale diabétique, la dysfonction sexuelle et des troubles de la peau.

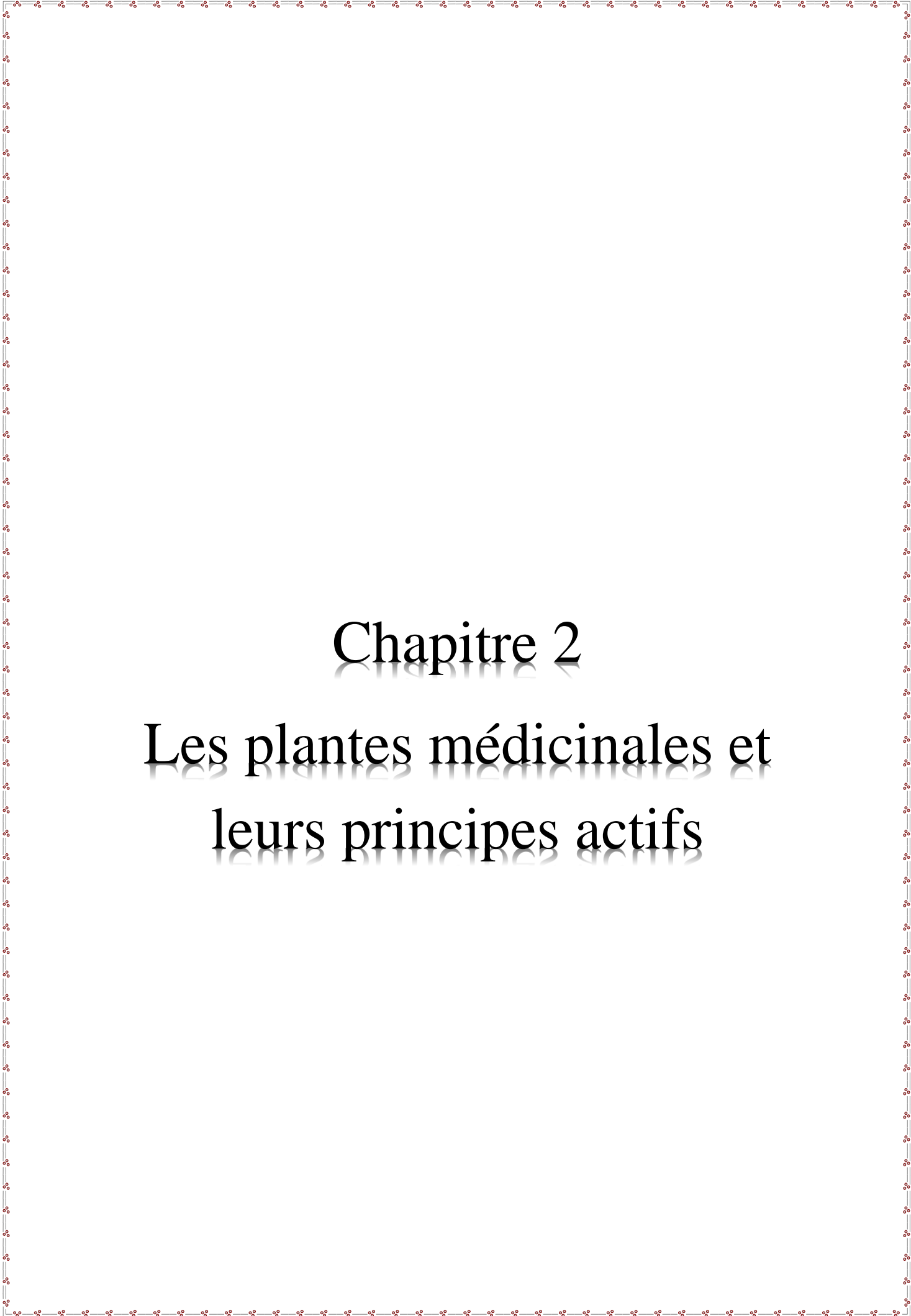
a) La maladie d'Alzheimer

Des études récentes ont proposé que la maladie d'Alzheimer soit un (diabète de type 3) résultant d'une altération de la signalisation de l'insuline. La relation entre le diabète et l'Alzheimer, cependant, est incertaine. De plus, dans une revue sur la maladie d'Alzheimer et le diabète, il a été suggéré que le diabète de type 2 lui-même n'était pas suffisant pour provoquer la maladie d'Alzheimer, bien que le diabète ait pu servir de cofacteur de pathogenèse et de progression [13].

b) Les maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de morbidité et de mortalité associées au diabète de type 2 et nécessitent une gestion intensive des concentrations de glucose et de lipides ainsi que de la pression artérielle pour minimiser le risque de complications et la progression de la maladie. Les avantages d'une gestion intensive de la glycémie sur les complications microvasculaires, telles que la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie, ont été démontrés dans plusieurs grands essais contrôlés randomisés, notamment (*UK Prospective Diabetes Study*)(UKPDS), (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation*)(ADVANCE) et (*Veterans Association Diabetes Trial*) (VADT). L'hypoglycémie est un obstacle majeur à l'optimisation du traitement

hypoglycémiant, et les résultats d'une étude observationnelle¹³ ont montré qu'une hypoglycémie sévère était associée à une mortalité accrue à 12 mois, même chez les personnes ne recevant pas d'insuline [13].



Chapitre 2

Les plantes médicinales et leurs principes actifs

1. Généralités

1.1. La phytothérapie

La phytothérapie, dont le nom vient du grec *phytos* qui signifie plante et *therapeuo* qui signifie prendre soin [20]. C'est un domaine médical qui utilise les plantes soit pour traiter les maladies, soit pour promouvoir la santé. C'est ce qu'on appelle la phytothérapie en médecine occidentale. Cela s'étend des médicaments traditionnels et populaires de tous les pays à l'utilisation d'extraits de plantes et de triturations standardisés. L'OMS reconnaît l'importance des plantes médicinales dans les soins de santé primaires [21].

1.2. La phytothérapie traditionnelle

Une pratique traditionnelle, très ancienne basée sur l'usage des plantes en fonction des vertus trouvées empiriquement. Selon l'OMS, cette phytothérapie est considérée comme une médecine traditionnelle et qui est massivement employée dans certains pays en développement [22].

1.3. Les plantes médicinales

Selon l'OMS, (une plante médicinale est une plante qui dans un ou plusieurs de ses organes contient une substance qui peut être utilisée à des fins thérapeutiques, ou qui est un précurseur de la semi-synthèse chimio-pharmaceutique) [21].

1.3.1. Principaux modes de préparation des plantes médicinales

Les principes les plus couramment utilisés pour extraire les éléments actifs sont [21] :

a) L'infusion

Il utilise l'eau, qui solubilise les sels minéraux, les pectines, les mucilages et les alcaloïdes sous forme de sels. L'eau chaude apporte une solubilisation partielle aux huiles essentielles. Elle permet d'extraire les principes actifs par contact avec de l'eau chaude portée à ébullition de plantes sèches ou fraîches, puis de refroidissement spontané là où les plantes ligneuses ont besoin d'une longue période d'infusion [21].

b) La décoction

Consiste à faire bouillir les plantes, il s'applique aux écorces, des racines, des tiges, des fruits. Le temps d'ébullition est habituellement de dix à trente minutes [21].

d) La teinture

Est obtenue en laissant macérer les plantes 3 semaines dans de l'éthanol à 95° avec décantation, pression et filtrage. Selon la teneur en humidité des plantes, le titre alcoométrique est ramené à environ 70° [21].

e) Les huiles essentielles

Ils sont obtenus par distillation d'une plante dans l'eau ou par vapeur d'eau ou par d'autres procédés. Ils contiennent une très grande concentration de principes actifs par rapport à la plante fraîche, mais ne contiennent pas le totum de la plante. Les hydrolats sont des sous-produits de la distillation d'une plante dans l'eau au moment de produire de l'huile essentielle [21].

1.4. Les principes actifs

Les produits naturels extraits de racines de plantes, de tiges, d'écorces, de feuilles, de fleurs, de fruits et de graines attirent de plus en plus l'attention et plusieurs chercheurs, se sont intéressés à ces composés végétaux bioactifs. Qui peuvent et reclassés en fonction du type d'extraction en [23] :

- Composés hydrophiles ou polaires (acides phénoliques, flavonoïdes, acides organiques, sucres) [23].
- Composés lipophiles ou non polaires (par exemple : alcaloïdes, terpénoïdes, acides gras, tocophérols, stéroïdes) [23].

1.4.1. Les composés phénoliques

Tous les composés phénoliques contiennent un noyau benzénique avec un groupe hydroxyle libre et partagent l'une des fonctions d'un ester, d'un éther ou d'un hétéroside. Les composés phénoliques, qui contiennent de l'acide shikimique comme précurseur, sont présents dans les plantes, les champignons et les bactéries mais ne se trouvent pas chez les animaux [24]. Parmi ces composés il convient de citer les flavonoïdes, qui sont les plus importants de ce sous-groupe, tandis que les anthocyanosides les plus représentatifs. De plus, les tanines, les saponosides, les terpènes et les coumarines [25].

1.4.1.1. Les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont une grande classe de composés polyphénoliques présents dans toutes les plantes vasculaires ayant une structure de benzo-γ-pyrone. Plus de 10 000 classes différentes de flavonoïdes sont rapportées dans la littérature et semblent présenter un large éventail d'activités biologiques. Les flavonoïdes sont des métabolites secondaires responsables de nombreux bienfaits pour la santé. La structure de base des flavonoïdes à un squelette à 15 atomes de carbone avec deux cycles aromatiques A et B liés par un cycle C hétérocyclique. Leur structure chimique et leurs propriétés d'oxydation, le cycle B attaché au cycle C, les flavonoïdes seront caractérisés en divers sous-groupes comme les flavones, les flavanones, les flavonols, les iso-flavonoïdes, les néo-flavonoïdes, les anthocyanes et les chalcones [26].

1.4.1.2. Les coumarines

Les coumarines sont des métabolites secondaires largement présents dans les plantes naturelles et utilisés principalement dans l'anticoagulation et la thérapie antithrombotique des maladies cardiovasculaires (**figure 02**) [31]. Les coumarines synthétiques et naturelles peuvent inhiber les enzymes α -glucosidase ou α -maltase, qui convertissent les disaccharides en monosaccharides simples comme le glucose. L'effet inhibiteur sur l' α -glucosidase peut être décrit par la structure de composés de type coumarine, en particulier le biaryle C-C ou C-O-C, la liaison de chaîne latérale terpénique ou le cycle cyclobutane [32].

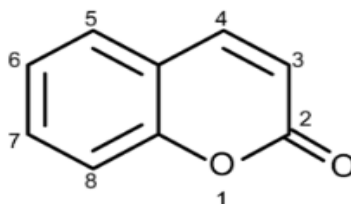


Figure 02 : Structure de base de la coumarine [32].

1.4.1.3. Les tanins

Le tanin végétal est un composé phénolique hydrosoluble dont le poids moléculaire est compris entre 500 et 3000. Il convient à la préparation du cuir et donne la réaction classique des phénols. De plus, ils ont des propriétés spéciales telles que la capacité de précipiter les alcaloïdes, la gélatine et d'autres protéines les tanins sont classés en 2 groupes :
Tanins hydrolysables constitués de molécules glucidiques sur lesquelles est estérifié l'acide gallique ou l'un de ses dérivés (acide ellagique, acide méta-di gallique), d'où les noms parfois d'acide pyrogallique et plutôt d'ellagitannine [33]. Les tanins condensés ou les proanthocyanidines sont polymérisés à partir de molécules flavanes basiques (flavanol ol-3, flavanol-4, flavandiol -3,4). Ils sont également connus sous le nom de tanins (catéchines) [33].

1.4.2. Les terpènes et les triterpènes

Les terpènes sont la plus grande classe de métabolites secondaires présents dans la nature (plantes, champignons, organismes marins, animaux). Ils sont principalement présents en tant que constituant principal de l'huile essentielle. Il se compose d'unités d'isoprène qui sont connues comme la pierre angulaire de tous les types de terpènes, contenant 5 atomes de carbone et 8 atomes d'hydrogène (**figure 03**) [27]. Le triterpène contient généralement 30 atomes de carbone constitués de 6 unités isoprène. Il est dérivé de la voie de biosynthèse du squalène. Ils possèdent de nombreux sites actifs pour la glycosylation qui la convertit en une autre grande classe de composés, à savoir les saponines (triterpène glycoside) [28].

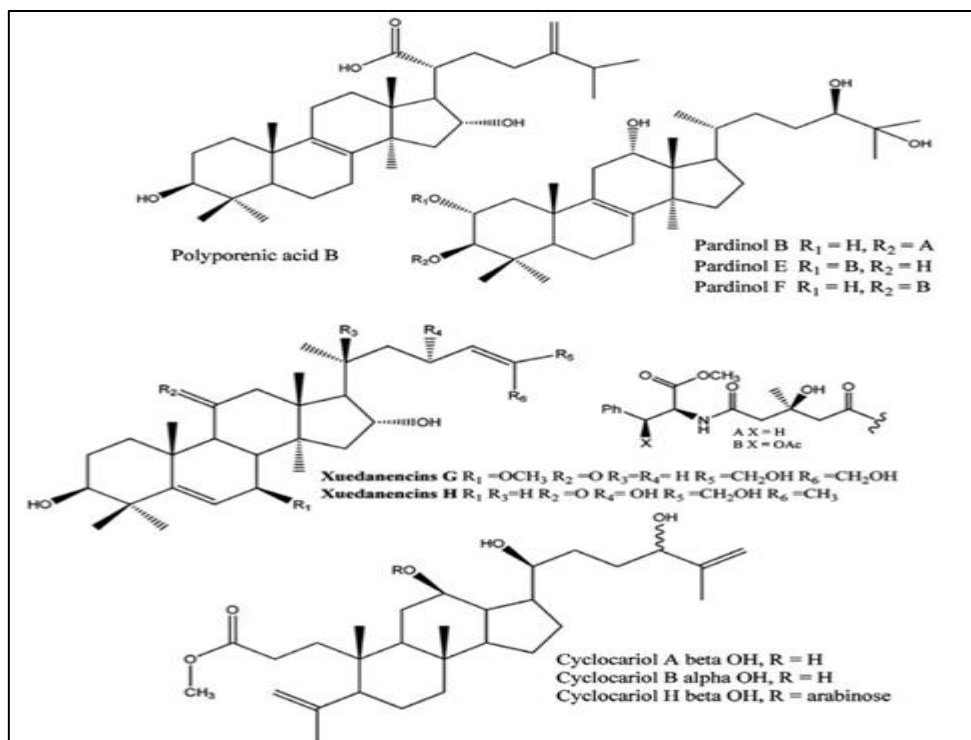


Figure 03 : La structure des triterpènes [28].

1.4.3. Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont un groupe extrêmement hétérogène de composés caractérisés uniquement par la présence d'au moins un azote dans la structure et une incapacité à être classés dans un groupe plus commun (amines). Bien que présents dans tous les systèmes vivants, les alcaloïdes se trouvent couramment dans les plantes et les tissus fongiques présentent des niveaux élevés de bioactivité [29]. La classe des vrais alcaloïdes, également appelés alcaloïdes hétérocycliques, est produite à partir d'acides aminés cycliques et possède un cycle hétérocyclique avec de l'azote. Le tryptophane, l'histidine et la phénylalanine sont quelques-uns des acides aminés précurseurs utilisés pour la synthèse des vrais alcaloïdes. En général, ils sont physiologiquement actifs et forment des sels hydrosolubles avec les acides organiques [30].

2. *Olea europaea*

2.1. Description botanique et conditions environnementales

Olea Europaea est en général un arbre ou un arbuste court et épais, atteignant 10 m de haut [34]. Est un arbre fruitier typique largement cultivé dans le bassin méditerranéen, appartenant à la famille des Oléacées. En Algérie, les olives sont utilisées comme aliment que les gens mettent dans les plats préparés et dans de nombreux aliments et même consomment uniquement avec du pain au petit-déjeuner ou au goûter [35]. L'olivier est une espèce diploïde ($2n = 46$) et plus de 2000 cultivars ont été décrits, ceux-ci présentant des niveaux significatifs de variation de la teneur en huile, de la taille des fruits, de la forme de la canopée et de l'adaptation aux conditions environnementales locales [36].



Figure 04 : Image réel d'*Olea europaea* [37].

2.2. La taxonomie de la plante

Olea europaea (Olivier) appartenant à la famille des Oléacées est un petit arbre à feuilles persistantes et une source naturelle de polyphénols [38]. La classification botanique de cette plante est la suivante [39] :

Tableau 01 : Classification botanique d'olivier [39].

Règne	Plantae
Sous-règne	Tracheobionta
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Sous-classe	Asteridae
Ordre	Scrophulariales
Famille	Oleaceae
Genre	Olea
Espèce	Europaea
Sous-espèce	Europaea

2.3. Nomenclature

Le nom scientifique des olives est *Olea europaea* L. l'épithère générique *Olea* le rattache au nom latin qui fait référence à l'olivier. Le nom spécifique, europaea a été proposé par Linnaeus (1764) indiquant que l'olivier est d'origine européenne et est une plante typique de la région méditerranéenne [39] **Tableau 02.**

Tableau 02 : Déférente nomenclature d'olivier.

Nom Botaniques	Nom latin	Nom Arab
<i>Olea europaea L</i>	L'olivier	الزيتون

2.4. Description botanique d'*O. europaea*

a) Les fleurs

Les fleurs sont nombreuses, bisexuées ou fonctionnellement unisexuées [34].

b) Les fruits

Les fruits sont la partie la plus importante de cet arbre, un ovoïde - vert avant maturité mais violet noirâtre après maturité - normalement de 1 à 2,5 cm de long, et plus petit chez les plantes sauvages que chez les formes cultivées. Ces arbres peuvent vivre jusqu'à 1000 ans. Le fruit est produit lorsque les arbres atteignent un âge de 3 à 4 ans [34].

c) Les feuilles

Quelle que soit la saison, l'olivier est toujours vert. C'est un arbre à feuilles persistantes. Les feuilles sont portées par des rameaux issus d'une charpente de branches partant du tronc. Elles sont simples, lisses, coriaces, lancéolées, pointues. La face supérieure de couleur vert foncé est luisante, la face inférieure, recouverte de poils, présente une couleur cendrée plus ou moins blanche selon les variétés [40].

2.5. Les utilisations thérapeutiques traditionnelles d'olivier

Est l'un des membres les plus importants des plantes médicinales *Olea europaea* est un aliment populaire et utilisé comme médicaments traditionnels il est fréquemment utilisé dans des applications internes et externes comme médicament traditionnel pour une grande variété de maladies principalement dans le traitement des troubles cardio- vasculaires et du diabète sucré lorsqu'il est pris par voie orale, ainsi que dans la guérison des plaies et des brûlures ainsi que dans le but d'antiseptique lorsqu'il est utilisé à l'extérieur. Des études phytochimiques sur de nombreuses parties ou produits différents d'*O. europaea*, y compris les fruits, les feuilles, les tiges, les écorces, ainsi que l'huile et l'huile d'olive extra vierge ont été largement examinées jusqu'à présent. De nombreuses recherches ont également été menées sur diverses activités biologiques, en particulier anti- oxydantes, anti- inflammatoires, antidiabétiques, anticancéreuses, antimicrobiennes associées à les composés [41], et des propriétés hypolipidémiantes, une activité antioxydante [42].

2.6. L'effet antidiabétique d'olivier

L'oleuropéine améliore le diabète, dont les mécanismes comprennent la modulation de la sécrétion d'insuline, la morphologie des îlots de réparation, l'activation de la protéine kinase hépatique activée par l'AMP et l'amélioration de la tolérance au glucose et de la résistance à l'insuline. L'oleuropéine peut également soulager les complications résultent du diabète (exp :

la ND et la rétinopathie, les complications cardiovasculaires etc....). Il inverse l'apoptose cellulaire, régénère les tissus, restaure l'organisation histologique et diminue le stress oxydatif dans le traitement des complications du diabète. Cette molécule est un composé prometteur pour la gestion du diabète et des complications du diabète et peut être utilisé comme nutraceutique pour lutter contre ces maladies [43].

2.7. Les composés phytochimique d'*O. europaea*

Les fruits et les feuilles d'*O. europaea* contiennent une quantité considérable de dérivés de phénylpropanoïdes, exprimés sous forme de phénols et de polyphénols, comme les flavonoïdes, les secoiridoïdes, les glycosides de secoiridoïdes et les composés phénoliques simples tels que le tyrosol, l'hydroxytyrosol et leurs dérivés. Les secoiridoïdes constituent la majeure partie de l'extrait à l'éthanol des feuilles et des fruits d'*O. europaea*. Les jeunes pousses, ainsi que les feuilles, sont riches en constituants, mais en particulier il est important de souligner l'attention en tant que constituants actifs les polyphénols, y compris les secoiridoïdes, comme l'oleuropénine et les substances apparentées, les phénylpropanoïdes, comme le verbascoside, et les flavonoïdes et leurs glycosides, comme la quercétine, quercétine-7-O-glucoside, lutéoline-7-O-rutinoside, apigénine-7-O-rutinoside, rutine, chrysoériol, chrysociol-7-O-glucoside, quercétine-3-rhamnoside, apigénine, quercitrine, apigéninexilosides, lutéoline, leutéoline-4-glucoside, olivine et autres. De plus, il existe des triterpènes, comme l'acide oléanoïque (3%), libre et comme saponine, l'acide maslinique [44].

3. *Pistacia lentiscus*

3.1. Description botanique et conditions environnementales

La plante du *Pistacia lentisque* c'est un arbre fruitier aquatique vivace d'une hauteur de trois mètres, ramifié, au fort parfum résineux, et au feuillage persistant vert foncé épais et luisant, porte de petites grappes de petits fruits rouges qui deviennent noirs à maturité.

La floraison entre avril et juin et de la fructification entre octobre et novembre (**Figure05**) [45].



Figure 05 : *Pistacia lentiscus* montrant : Arbuste ligneux à feuilles persistantes et les fruits rouge noirâtre (cercle jaune) [45].

Cette plante est particulièrement représentative de l'environnement méditerranéen le plus chaud. Elle pousse dans la nature dans la garrigue et le maquis, sur n'importe quel type de sol, en Algérie semi-aride subhumide. Elle a été connue dès les temps anciens pour ses propriétés médicinales. Grâce à sa richesse en composants chimiques, qui lui donnent un parfum aromatique caractéristique, *P. Lentisque* a été très utilisé dans la pharmacopée arabe et européenne depuis l'antiquité dans la médecine traditionnelle. Parmi ces composés, les tanins, les huiles essentielles, les flavonoïdes... Selon la partie de la plante employée, on sait qu'elle traite diverses maladies telles que les ulcères, l'hypertension, la toux, les maux de gorge, les brûlures, l'eczéma, les calculs rénaux, les maux de dos, etc... Rarement utilisée aujourd'hui, la résine lentisque servait en Égypte à embaumer les morts **(figure 05)** [45].

3.2. La taxonomie de la plante

Selon Quézel et Santa (1963) [46], la position des lentisques dans la systématique du règne végétal est indiquée par l'arbre phylogénétique illustré au **tableau 03**.

Tableau 03 : Classification botanique du *Pestacia Lentiscus* L [46].

Règne	Plantae
Embranchement	Spermaphytes
Sous embranchement	Angiospermes
Classe	Dicotylédone
Sous classe	Dialypétales
Série	Diacifores
Ordre	Sapindale
Famille	Anacardiacees
Genre	<i>Pistacia</i>
Espèce	<i>Lentiscus</i>

3.3. Nomenclature

Parmi les plantes médicinales présentes dans la flore algérienne, il y a le pistachier lentisque *Pestacia lentiscus* L. (Anacardiaceae) connue par les régions algériennes sous divers noms. Dans la région littorale de Jijel, à l'est du pays, on l'appelle en dialecte local : (tro or troo),

dans la région de Kabylie (partie centrale du pays) : (amadagh) et dans la région d'Extrême-Orient comme les localités de Guelma, Souk Ahras, Annaba et El Taraf, (Dharou) (**tableau 04**) [45].

Tableau 04 : Déférente nomenclature de lentisque.

Nom Botaniques	Nom Français	Nom Arab
<i>Pistacia lentiscus L</i>	<i>Pistachier lentisque</i>	الضرو

3.4. Description botanique de lentisque

a) Les feuilles

Persistentes, composées, à nombre pair de folioles vert foncé (4 à 10), elliptiques, obtuses, brillantes dessus, glabres, coriaces, à pétioles entourés d'ailes vertes [47].

b) Les fleurs

Unisexe d'environ 3 mm de large, en grappes. Elles sont très parfumées et forment de petites grappes à l'aisselle des feuilles. Les fleurs femelles sont jaune-vert, les fleurs mâles sont rouge foncé [47].

c) Les fruits

Sont des baies sont sphériques, 2-3 mm, monospermes. Les fruits sont initialement rouges et deviennent bruns à maturité en automne [47].

3.5. Les utilisations thérapeutiques traditionnelles de Lentisque

Des études pharmacologiques menées par plusieurs groupes de chercheurs ont montré que *P. lentiscus* possède des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes, Antiathérogènes, Anti-cancéreux, Antibactériens [48]et des propriétés anti-diabétiques [49] (**figure 06**).

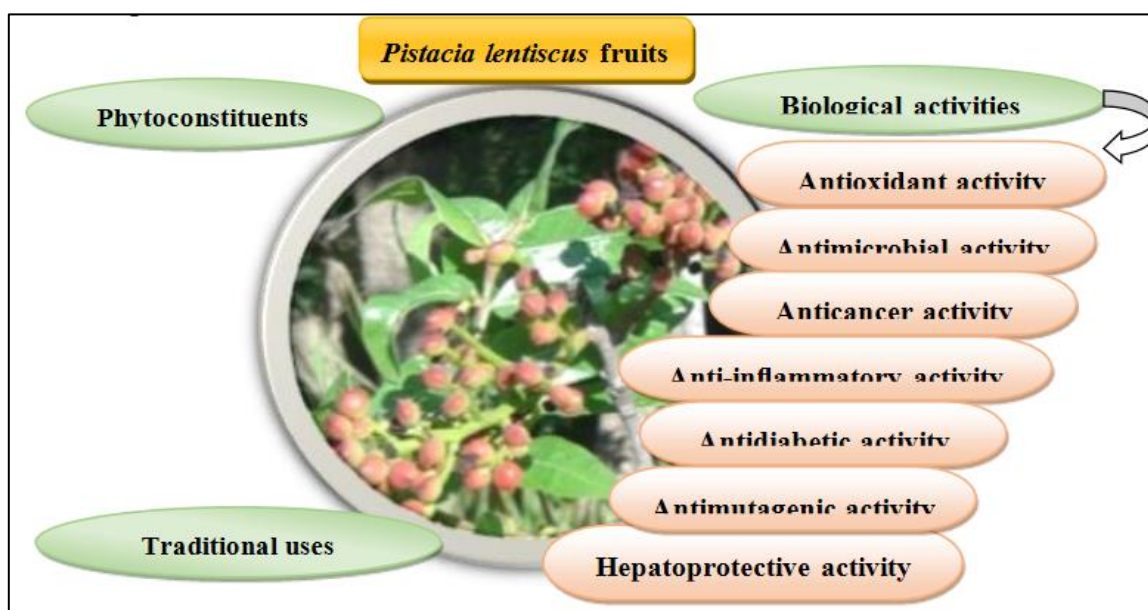


Figure 06 : Les effets thérapeutiques traditionnelles du *P. lentiscus* [50].

3.6. L'effet antidiabétique de lentisque

Des études récentes ont indiqué que P. les extraits de feuilles de lentisque contiennent plusieurs constituants phytochimiques tels que la rutine, la quercétine, l'iso-quercétine et la myricétine, qui améliorent la libération d'insuline et le métabolisme du glycogène, et diminuent la glycémie chez les animaux diabétiques, tandis que d'autres plaident en faveur de l'inhibition du facteur nucléaire-kB activation et restauration des antioxydants enzymatiques [51].

3.7. Les composés phytochimique de lentisque

Au total, 21 composés ont été retenus comme étant identifiés aux différents stades de maturation dont 02 acides phénoliques, 01 stilbène, 07 flavanols, 07 flavanols, 02 flavanones, 01 flavanols et 01 dihydrochalcone. Les stilbènes, une famille de polyphénols au potentiel intéressant et retrouvés dans plusieurs plantes, notamment dans la vigne, ont également été criblés à l'aide de 9 standards différents de stilbène suivant la méthodologie MRM, mais seul le trans-picéide un dérivé glycosidique du trans-resvératrol, a été détecté sans équivoque dans l'échantillon. En effet, le trans-picéide a été détecté pour la première fois dans le fruit de *P. lentiscus*. 07 flavonols ont été détectés principalement des dérivés de la quercétine (quercétine 3-O-rutinoside, quercétine 3-O-galactoside, quercétine 3-O-glucuronide, quercétine 3-O-glucoside, quercétine 3-O-rhamnoside, quercétine), la myrcétine [52] et les anthocyanines [53]. Dans le cas des flavanols, 7 composés ont été détectés dont la catéchine, la gallo catéchine, la procyanidine B1, l'épigallocatechine gallate et l'épicatéchine gallate, la procyanidine B3 et un trimère non identifié. Enfin, 4 autres composés phénoliques ont été détectés dont 2 flavanones (naringénine 7-O-glucoside et naringénine), 1 flavanol (taxifoline) et 1 dihydrochalcone (phlorétine) [52].

4. *Glycyrrhiza glabra*

4.1. Description de la plante

Glycyrrhizia glabra L/Fabaceae, plus connue sous le nom de réglisse en français ou sweet-wort en anglais, est une plante herbacée pouvant atteindre plus d'un mètre de hauteur. Ses tiges sont florifères, dressées avec des feuilles alternes, composées, imparipennées, vert vif. Ses fleurs papilionacées sont bleu pâle et groupées en grappes dressées (**figure 07**). Le fruit est une gousse aplatie (1,5 – 2,5 cm), étranglée entre les graines. *G. glabra* contient 0,6 à 2% de flavonoïdes (chalcones, flavanones, flavanols, isoflavones, isoflavanes), 3 à 15% de saponines triterpéniques (glycyrrhizine), des coumarines (coumarine, herniarine, umbelliférone, glycocoumarine, glycocoumarine, glycocoumarine), des phytostérols, des glucides, et composés aromatiques volatiles [54].



Figure 07 : Photo représente *G. glabra* feuilles, fleurs et racines (d'après Alain Gilfort) [55].

4.2. Taxonomie

Selon Bashir (2019), la position des *G. Glabra* dans la systématique du règne végétal est indiquée par l'arbre phylogénétique illustré au **tableau 05** [56].

Tableau 05 : Classification botanique du *Glycyrrhiza glabra* [56].

Règne	Plantae
Sous-règne	Tracheobionta
Embranchement	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Sous-classe	Rosidae
Ordre	Fabales
Famille	Fabaceae
Genre	Glycyrrhiza
Espèce	Glycyrrhiza glabra L

4.3. Nomenclature

Le nom de genre *glycyrrhiza* est dérivé du grec glykys, pour (doux), et rhiza, pour (racine). Le nom d'espèce *glabra* est dérivé du latin glaber, qui signifie (lisse) ou (chauve) et fait référence aux enveloppes lisses. Les noms communs des plantes étaient : Arabe : Sus, Irik Sus, rib el-sus / Anglais : réglisse, racine de réglisse, réglisse / français : réglisse / allemand : Lakritze, Süßholz / Hindi : Mulhatti, Jethimadh, Mithilakdi / Italien : liquirizia / Portugais : alcaçuz, pau-doce / Espagnol : alcazuz, réglisse, orozuz, regaliz / Suédois : lakritsrot [57]. Le **tableau 06** résume le nom de *G. glabra* :

Tableau 06 : Différente nomenclature de *G. glabra*.

Nom scientifique	Nom français	Nom arabe
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	La réglisse	عرق السوس

4.4. Description botanique de réglisse

a) Les feuilles

Les feuilles de la réglisse sont alternes, composées, imparipennées et stipulées. Est à folioles régulières, Les feuilles sont ovales et vertes vives recouvertes de poils sécréteurs collants [58].

b) Les fleurs

Les fleurs de réglisse sont papilionacées ou zygomorphiques, ce qui signifie qu'elles sont irrégulières [58]. Les fleurs sont bisexuées et regroupées en grappes plus ou moins allongées [55].

c) Les racines

Sont vivaces rampantes, en général peu ramifiées de 1 à 2 mètres. Brun à l'extérieur, jaune à l'intérieur, avec une saveur sucrée et une odeur faible, d'où partent plusieurs racines de la taille d'un doigt (5 à 20 mm de diamètre) [55].

d) Les fruits

Étant donné que la réglisse est l'une des légumineuses, son fruit est donc une cosse. La cosse de réglisse est aplatie et bosselée à cause de la présence de petites graines brunâtres. Le fruit du *Glycyrrhiza glabra* comporte environ 5 graines. Les graines mesurent de 2 à 4 mm de diamètre et sont brunes [58].

4.5. Utilisations traditionnelles de la réglisse

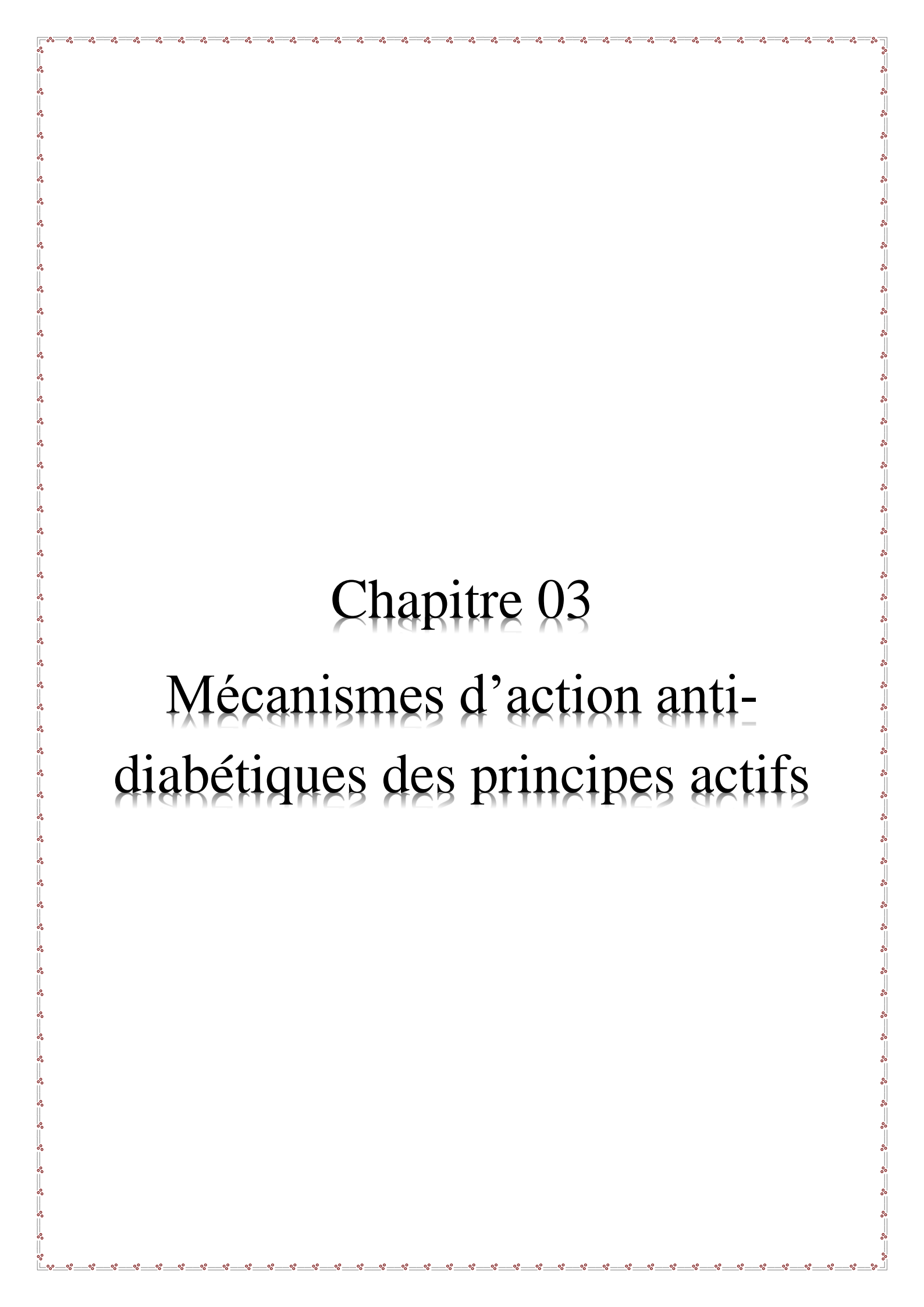
Traditionnellement, la réglisse a été signalée pour traiter de nombreuses maladies, telles que l'asthme, l'amygdalite, les maux de gorge, l'hyperdipsie, les flatulences, l'épilepsie, la fièvre, la débilité sexuelle, la paralysie, la toux, les ulcères d'estomac, les brûlures d'estomac, les coliques, les gonflements, les rhumatismes, les maladies de la peau, l'acidité, leucorrhée, saignement, maladies hémorragiques et ictère. De plus, il était traditionnellement utilisé comme insecticide, laxatif, anti-inflammatoire, antiulcéreux, antibiotique, antiarthritique, antiviral, stimulant de la mémoire en raison de son action en tant qu'inhibiteur de la monoamine oxydase (MAO), anticholinergique, antitussif, anti -caries, hypolipidémique, antimycosique, œstrogénique, antioxydant, anticancéreux et anti-diurétique. Il est utilisé dans l'industrie de la confiserie, comme dans les boissons gazeuses, les sucreries et l'alcool, ainsi que dans l'industrie du tabac [59].

4.6. L'effet antidiabétique de *G. glabra*

Le traitement à la glycyrrhizine a considérablement réduit le taux d'insuline dans le sang. La glycyrrhizine n'a pas affecté la prise alimentaire ou le poids corporel. L'effet de la glycyrrhizine a été étudié sur les changements diabétiques induits par la streptozotocine (STZ) et le stress oxydatif associé, y compris l'hémoglobine. Réactions oxydatives médiées par le fer libre induit. De plus il a amélioré de manière significative les effets diabétogènes de la STZ, il a modulé la glycémie, le comportement d'intolérance au glucose, diminué le taux d'insuline sérique, y compris le nombre de cellules des îlots pancréatiques, augmenté le taux de glyco-hémoglobine et augmenté les taux de cholestérol et de triglycérides. Le traitement a considérablement réduit les anomalies du pancréas et des tissus rénaux induits par le diabète [60].

4.7. Les composés phytochimique de la plante

Glycyrrhizia glabra L/Fabaceae, plus connue sous le nom de réglisse en français ou sweet-wort en anglais, est une plante herbacée pouvant atteindre plus d'un mètre de hauteur. Ses tiges sont florifères, dressées avec des feuilles alternes, composées, imparipennées, vert vif. Ses fleurs papilionacées sont bleu pâle et groupées en grappes dressées. Le fruit est une gousse aplatie (1,5 – 2,5 cm), étranglée entre les graines. *Glycyrrhizia glabra* contient 0,6 à 2% de flavonoïdes (chalcones, flavanones, flavanolols, isoflavones, isoflavanes), 3 à 15% de saponines triterpéniques (glycyrrhizine), des coumarines (coumarine, herniarine, umbelliférone, glycocoumarine), des phytostérols, des glucides, et composés aromatiques volatiles [61].



Chapitre 03

Mécanismes d'action anti- diabétiques des principes actifs

1. Les Polyphénols

1.1. Les polyphénols alimentaires comme des agents antidiabétiques

Les preuves accumulées à partir d'enquêtes *in vivo* et *in vitro* suggèrent une fonction significative des polyphénols alimentaires dans la prévention et la gestion du DT2 (diabète de Type 2) par le biais d'approches dépendantes de l'insuline, par exemple, la protection des cellules β des îlots pancréatiques, la réduction de l'apoptose des cellules β , la promotion de la β -prolifération cellulaire, atténuation du stress oxydatif, activation de la signalisation de l'insuline et stimulation du pancréas pour sécréter de l'insuline, ainsi que les approches indépendantes de l'insuline incluant l'inhibition de l'absorption du glucose, l'inhibition des enzymes digestives, la régulation du microbiote intestinal, la modification de la réponse inflammatoire, et l'inhibition de la formation de produits finaux de glycation avancée. De plus, les polyphénols alimentaires améliorent les complications du diabète, telles que le dysfonctionnement vasculaire, la néphropathie, la rétinopathie, la neuropathie, la cardiomyopathie, les maladies coronariennes, l'insuffisance rénale, etc... (**Figure 08**) [62].

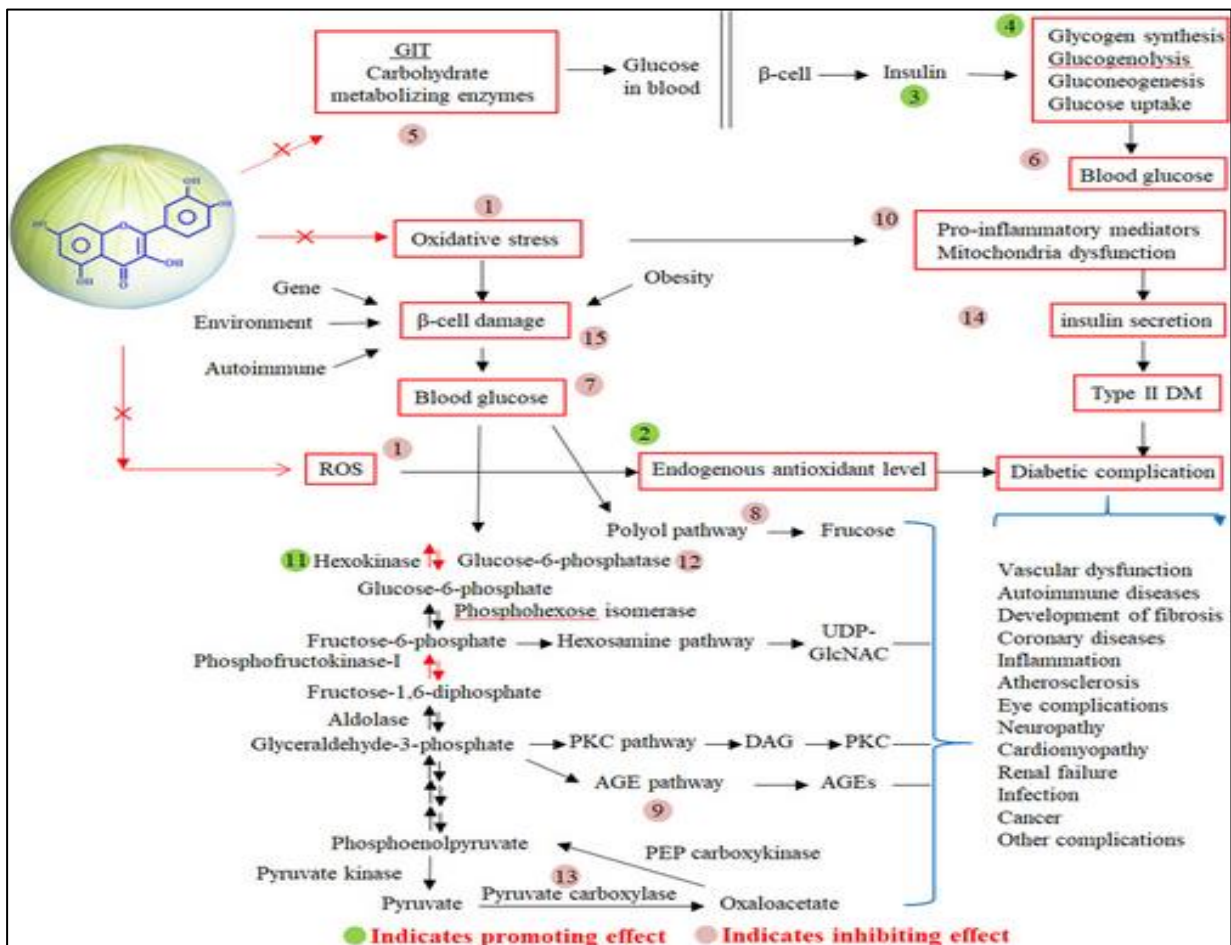


Figure 08 : Mécanismes antidiabétiques des polyphénols alimentaires [62].

1.2. L'acide quinique :

Le couplage étroit entre la stimulation du glucose et la sécrétion d'insuline est médié par l'activation mitochondriale, qui consomme des équivalents réducteurs (NADH) pour générer de l'ATP, favorisant l'entrée du Ca^{2+} dépendant du canal KATP. La capacité de l'AQ à améliorer la libération de Ca^{2+} du RE s'accompagne de l'activation des processus dépendants du Ca^{2+} mitochondrial, ce qui favorise l'exocytose des granules de l'insuline en tant que membrane du RE associée aux mitochondries permet une transmission très efficace du Ca^{2+} du RE aux mitochondries, stimulant le métabolisme oxydatif. Plus précisément, L'AQ a déclenché des augmentations transitoires du Ca^{2+} cytosolique dans les cellules sécrétant de l'insuline en mobilisant le Ca^{2+} des réserves intracellulaires, telles que le réticulum endoplasmique. Suite à la stimulation du glucose, l'AQ a augmenté les transitoires de Ca^{2+} mitochondrial induits par le glucose, Les effets positifs de l'AQ sur la sécrétion d'insuline s'expliquent par sa capacité à mobiliser le calcium et à augmenter l'augmentation du calcium mitochondrial. De cette manière, QA peut amorcer les mitochondries des cellules bêta pour améliorer leur capacité à synthétiser l'ATP. Cette explication est étayée par la respiration dépendante de l'ATP synthase élevée observée après le traitement QA. Il a été noté qu'il y a une augmentation induite par QA du rapport $\text{NAD(P)H} / \text{NAD(P)} +$ et une amélioration de la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose (**figure 09**) [63].

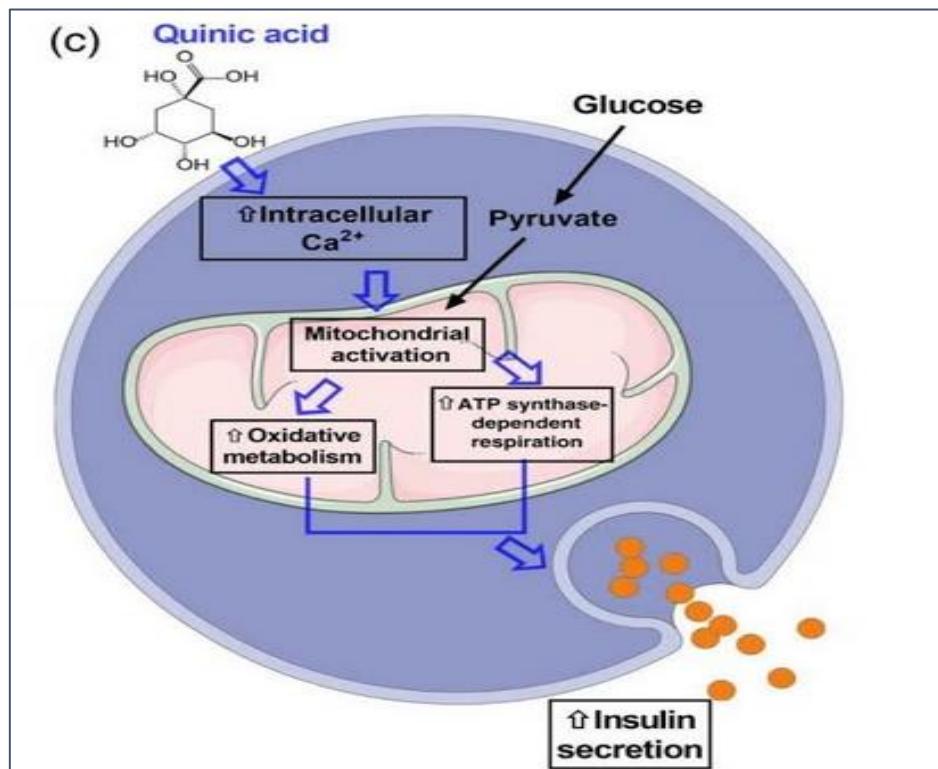


Figure 09 : L'acide quinique (QA) améliore la sécrétion d'insuline [63].

1.3. Effets antioxydants de l'hydroxytyrosol et leurs dérivées

1- l'hydroxytyrosol augmenter la phosphorylation de l'AMPK (AMP-activated protein kinase) et de sa cible en aval, l'ACC (acetyl-CoA carboxylase). L'activation de l'AMPK peut conduire à une augmentation de la biogenèse mitochondriale en activant PGC-1, ce qui peut augmenter la capacité oxydative des cellules et donc améliorer le métabolisme lipidique. L'augmentation de la biogenèse mitochondriale peut également conduire à une augmentation de l'expression de CPT-1, qui est impliqué dans le transport des acides gras vers les mitochondries pour leur bêta-oxydation. L'amélioration du métabolisme lipidique peut aider à prévenir l'accumulation de lipides dans les tissus non adipeux, tels que le foie et les muscles, qui peuvent contribuer au développement d'une résistance à l'insuline. Il active l'AMPK, qui à son tour active l'ACC par phosphorylation. Cette activation de l'ACC peut conduire à une diminution des niveaux de malonyl-CoA (Le malonyl-CoA est un inhibiteur naturel de CPT-1, ce qui signifie qu'il empêche le transport des acides gras vers les mitochondries), ce qui peut permettre une augmentation du transport des acides gras Pour la bêta-oxydation [64,45].

2- Le mécanisme d'action de l'hydroxytyrosol implique une chaîne de signalisation qui commence par l'activation de l'IRS-1 (Insulin Receptor Substrate 1) et se termine par la phosphorylation de l'AS160 (Akt Substrate of 160 kDa). Lorsque l'IRS-1 est activé, il recrute et active la PI3K (Phosphatidylinositol 3-Kinase), qui convertit le phosphatidylinositol bisphosphate (PIP2) en phosphatidylinositol triphosphate (PIP3). Le PIP3 recrute ensuite PDK1 (Phosphoinositide-Dependent Kinase 1), qui phosphoryle et active Akt. L'activation d'Akt peut conduire à une augmentation de la translocation du GLUT4 vers la membrane plasmique et à une augmentation du transport du glucose dans les cellules **(figure 10)** [64].

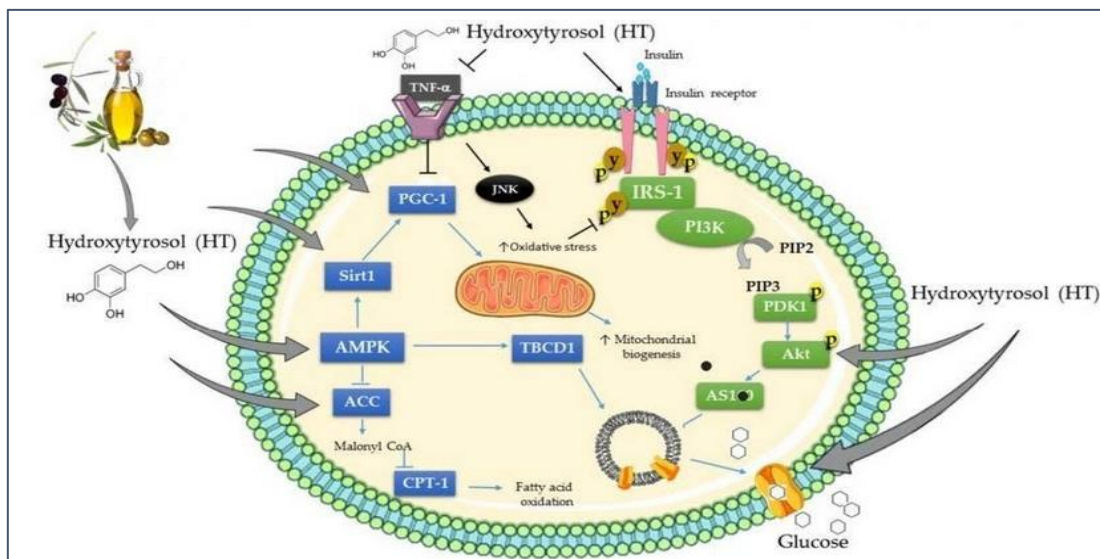


Figure 10 : Effets de HT sur les molécules de signalisation cellulaire [64].

3- Dans les effets antioxydants directs et indirects de l'hydroxytyrosol. Une fois à l'intérieur des cellules, l'hydroxytyrosol exerce un effet antioxydant direct en se liant directement à EROS. L'hydroxytyrosol quinone, produit de la réaction entre l'hydroxytyrosol et l'EROS, active la voie Keap1/Nrf-2. Lors de l'activation, la protéine Nrf-2 effectue une

translocation vers le noyau cellulaire où elle induit l'expression de protéines antioxydantes, renforçant ainsi les défenses antioxydantes. Les effets antioxydants directs et indirects de l'hydroxytyrosol réduisent les niveaux d'EROS endogène, réduisant ainsi le stress oxydatif intracellulaire (**figure 11**) [65].

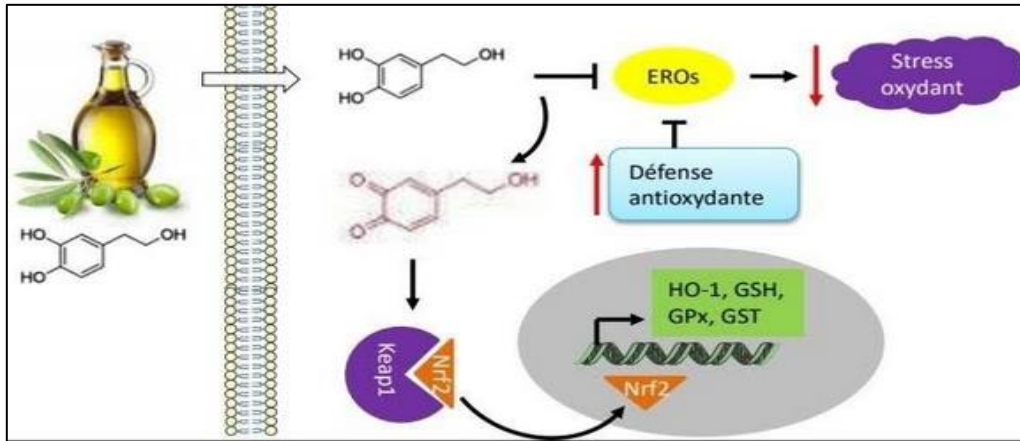


Figure 11 : Mode d'action antioxydant direct et indirect de l'hydroxytyrosol [65].

2. Les flavonoïdes

Les flavonoïdes ont plusieurs mécanismes d'action hypoglycémiant (**figure 12**), notamment [66] :

- Augmentation de la sécrétion d'insuline et amélioration de la fonction des cellules β via la voie de signalisation PI3K/AKT.
- Augmentation de la translocation GLUT-4 par l'activation AMPK pour augmenter l'absorption du glucose dans les tissus adipeux et musculaires squelettiques.
- Activation de l'expression PPAR- γ pour réduire la résistance à l'insuline.
- Activation de la voie cAMP/PKA pour réduire les niveaux de glucose sanguin et améliorer la tolérance au glucose.
- Augmentation de l'activité glutathion peroxydase pour réduire les niveaux d'HbA1c.
- Réduction de l'activité G-6-Pase, PEPCCK, phosphorylase du glycogène, fructose 1,6-bisphosphatase et DPP-IV dans le foie pour réduire la gluconéogenèse, la glycogénolyse et la glycolyse.
- Inhibition du transporteur SGLT dans le rein pour réduire la réabsorption rénale du glucose

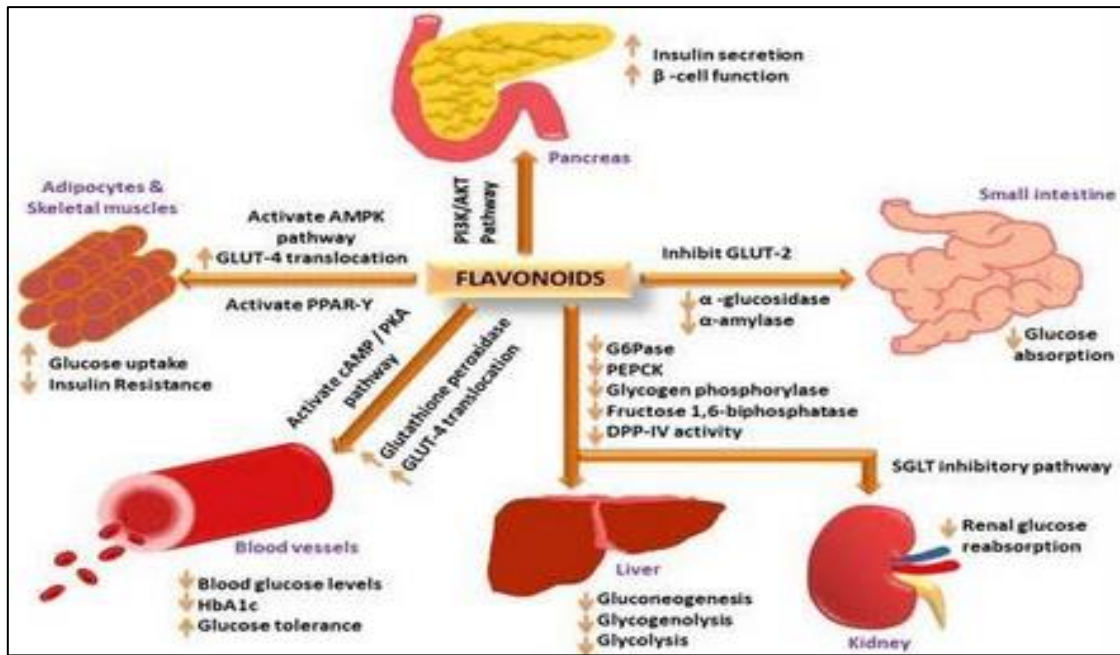


Figure 12 : Résumé des différentes voies impliquées dans l'activité antidiabétique des flavonoïdes [66].

2.1. Les flavonoïdes comme régulateurs de l'hyperglycémie

Les flavonoïdes alimentaires sont bien connus pour leurs bienfaits sur l'homéostasie du glucose. En effet, des études ont montré que les flavonoïdes sont capables d'inhiber la digestion des glucides et l'absorption du glucose, ainsi que la régulation des sécrétions d'insuline via de multiples voies de signalisation. Ceci est réalisé car les flavonoïdes peuvent simplement inhiber les enzymes de digestion des glucides et les transporteurs de glucose, ce qui aide à atteindre la normo glycémie dans la circulation sanguine. Ces mécanismes sont relativement importants comme approche thérapeutique du DM (dispositif médical) [67].

2.2. Inhibiteurs de l'α-Glucosidase

L'α-glucosidase est l'une des enzymes liées à la membrane les plus essentielles dans la digestion des glucides que l'on trouve dans l'épithélium de l'intestin grêle. Les activités de l'α-glucosidase sont corrélées à la maltase-glucoamylase (MGAM) et à la sucrase-iso-maltose (SI), qui sont situées dans la bordure en brosse intestinale. Le glucose est libéré de l'extrémité non réductrice par l'hydrolyse des liaisons linéaires $\alpha - 1 \rightarrow 4$ et ramifiées $\alpha - 1 \rightarrow 6$ des oligo-liaisons. L'inhibition de l'α-glucosidase peut retarder la dégradation des sucres complexes en glucose, ce qui aide à retarder l'absorption du glucose dans l'intestin grêle, diminuant éventuellement la glycémie postprandiale (**figure 13**) [67].

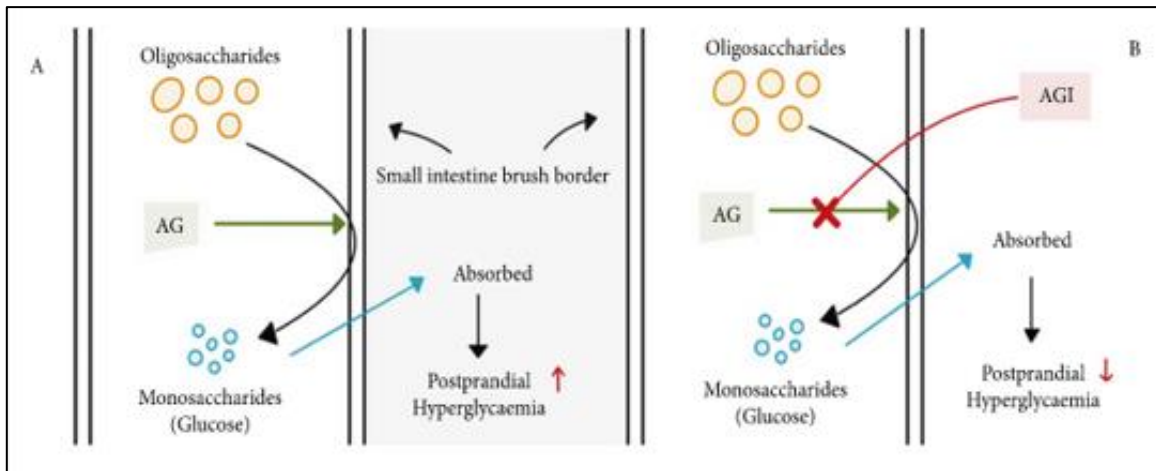


Figure 13 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de l' α -glucosidase. A : absence d'inhibiteur de l' α -glucosidase ; B : présence d'inhibiteur d' α -glucosidase. AG : α -glucosidase ; AGI : inhibiteur de l' α -glucosidase (adapté de Arungarinathan et al) [67].

Hong et *al.*, ont montré que les flavonoïdes, principalement l'astragaline, la rutine, l'iso quercétine et le kaempférol-3-O-rutinoside, peuvent supprimer l'activité α -glucosidase. Ont rapporté que l'activité α -glucosidase était significativement réduite via l'inhibition compétitive par l'apigénine. De plus, la simulation moléculaire a montré que l'apigénine est liée à un site proche du site actif de l' α -glucosidase, ce qui pourrait déclencher la fermeture du canal pour restreindre l'accès au substrat, conduisant finalement à l'inhibition de l' α -glucosidase [67].

2.3. Les flavonols

2.3.1. L'effet antidiabétique de quercétine

2.3.1.1. Au niveau de muscle

L'augmentation de la phosphorylation de IRS-1 est le premier événement dans la cascade d'événements qui conduit à l'effet antidiabétique de la quercétine dans les muscles. Cela améliore la signalisation de l'insuline et conduit à une augmentation de la capture du glucose dans les cellules musculaires. Ensuite, l'activation de l'AMPK stimule la translocation de GLUT4 vers la membrane plasmique, ce qui augmente encore plus la capture du glucose par les cellules musculaires [68].

2.3.1.2. Au niveau de pancréas

La quercétine peut réduire les dommages au pancréas en exerçant des effets anti-inflammatoires, antioxydants et anti-apoptotiques. Ces effets peuvent protéger les cellules β du pancréas contre les dommages causés par le stress oxydatif et l'inflammation. De plus, la quercétine peut faciliter la régénération des cellules β en stimulant les cellules souches ductales à se régénérer et à se différencier en cellules des îlots pancréatiques [68].

2.3.1.3. Au niveau de foie

La quercétine peut augmenter l'activité de la glucokinase, une enzyme qui convertit le glucose en glucose-6-phosphate, qui peut être stocké dans le foie sous forme de glycogène ou utilisé pour produire de l'énergie. Cette augmentation peut aider à augmenter la capacité du foie à stocker le glucose et améliorer la sensibilité à l'insuline. Cela peut aider à réduire les niveaux d'insuline dans le sang et à maintenir une glycémie normale chez le diabétique [68].

2.3.1.4. Au niveau de l'intestin

La quercétine régule l'absorption du glucose dans l'intestin grêle, ce qui se manifeste par l'inhibition de GLUT 2 en réduisant l'activité de la maltase. Cet effet illustré dans la **figure 14** [68].

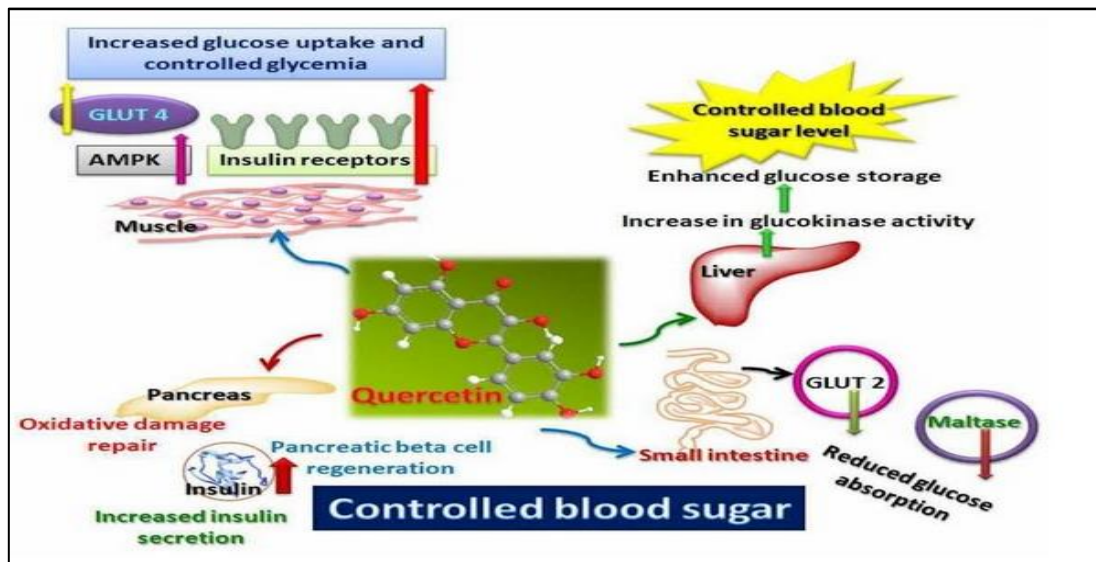


Figure 14 : L'effet antidiabétique de la quercétine dans l'organisme [68].

2.3.2. Effet de la rutine et le diabète sur l'absorption de glucose dans les cellules musculaires squelettiques

Lorsque la rutine stimule les voies de signalisation telles que PKA et MEK, ces kinases phosphorylent VDCC. Cela favorise l'entrée de calcium extracellulaire dans les cellules musculaires. L'augmentation du calcium intracellulaire peut entraîner l'incorporation de thymidine dans l'ADN et l'absorption du glucose. De plus, la stimulation de l'entrée de calcium dans les cellules musculaires par la rutine active une enzyme appelée CaMKII qui active et autophosphoryle par complexe un calcium-calmoduline (**figure 15**). Cette activation conduit à la synthèse et la translocation de GLUT-4 vers la membrane plasmique des cellules musculaires, ce qui augmente l'absorption du glucose par les cellules. Donc, la modulation de l'entrée du calcium dans le squelette de muscle par rutine pourrait représenter une alternative à la régulation de l'absorption du glucose principalement dans les tissus résistants à l'insuline. Ces résultats

mettent en évidence la rutine comme candidat potentiel pour une utilisation, au moins comme adjuvant, dans les thérapies pharmacologiques pour le diabète [69].

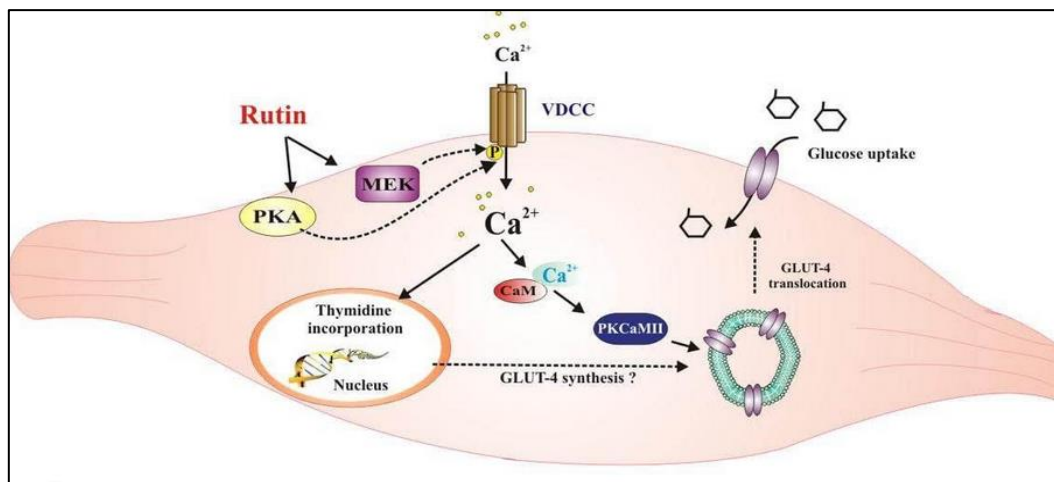


Figure 15 : Représentation schématique des voies de signalisation induites par la rutine médiant l'absorption de calcium et de glucose par le muscle soléaire du rat [69].

2.3.2.1. Protection de la rutine contre l'hyperglycémie

L'hyperglycémie et l'hyperlipidémie conduisent à l'oxydation des intracellulaires de glucose et acide gras libre, qui génèrent un excès de ROS/RNS. Aussi, une augmentation de la concentration de glucose intracellulaire entraîne une augmentation de la conversion du glucose en sorbitol (par l'aldose réductase), avec consommation concomitante de NADPH. Ainsi, la diminution du NADPH atténue régénération du glutathion réduit, un antioxydant intracellulaire essentiel, et augmente donc la sensibilité au stress oxydatif. En effet, l'augmentation de la production de ROS/RNS perturbe les fonctions des biomolécules intracellulaires comme les protéines, l'ARN et l'ADN. De plus, l'accumulation de ROS et l'augmentation du diacylglycérol induite par l'hyperglycémie active la protéine kinase C (PKC), qui à son tour favorise une variété de processus métaboliques dans le cytosol et le nucléole selon le type de cellule. Par exemple, dans les cellules vasculaires, l'activation chronique de la PKC est associée à perméabilité vasculaire, expansion de la MEC, production de facteurs, l'adhésion leucocytaire, les modifications de la vasodilatation et l'angiogenèse. De plus, la rutine alimentaire inhibe l'aldose réductase et diminue la concentration de sorbitol dans les érythrocytes sous haute conditions de glucose, indiquant le potentiel de la rutine pour préserver le niveau intracellulaire de NADPH. Chez les animaux diabétiques, l'administration de rutine a amélioré le statut antioxydant dans différents tissus en augmentation non enzymatique (par exemple, glutathion réduit) et enzymatique (par exemple, superoxyde dismutase et catalase) antioxydants. Enfin, la rutine, comme les autres flavonoïdes qui contiennent plusieurs substitutions OH, a un effet considérable sur le piégeage des radicaux libres. Ainsi que, ce flavonoïde a une tendance à donner des électrons aux radicaux libres, les convertissant en plus intermédiaires de radicaux stables et inhibant d'autres réactions [70].

2.3.2.2. L'effet de la rutine sur la néphropathie

La neuropathie touche plus de la moitié des patients diabétiques et est associée à une altération de la perception sensorielle (par exemple, hyperalgésie, paresthésies et allodynie), à un dysfonctionnement des motoneurones et à une anomalie dans la fonction autonome (par exemple, hypotension orthostatique) ont montré que l'administration de rutine à des diabétiques le rat a amélioré l'analgésie, l'hyperalgésie et la coordination motrice. Ont rapporté que le traitement de rats diabétiques avec de la rutine, inhibe l'allodynie au froid, l'hyperalgésie mécanique, l'hyperalgésie et vitesse de conduction nerveuse partiellement améliorée. Ce le traitement a augmenté l'activité de la Na⁺, K⁺-ATPase et réduit l'expression de la protéine pro-apoptotique caspase-3 dans les nerfs sciatiques. Aussi, la rutine était capable de réduire les marqueurs pro-inflammatoires TNF- α , IL-1 β et IL6 dans le sérum de rats diabétiques. De plus, la rutine a atténué neuroinflammation (réduction de NF- κ B, IL-6 et TNF- α) et oxydative stress (réduction de la génération de ROS et de la peroxydation lipidique) dans les nerfs, ce qui pourrait contribuer à ses effets favorables sur la neuropathie (**figure 16**) [70].

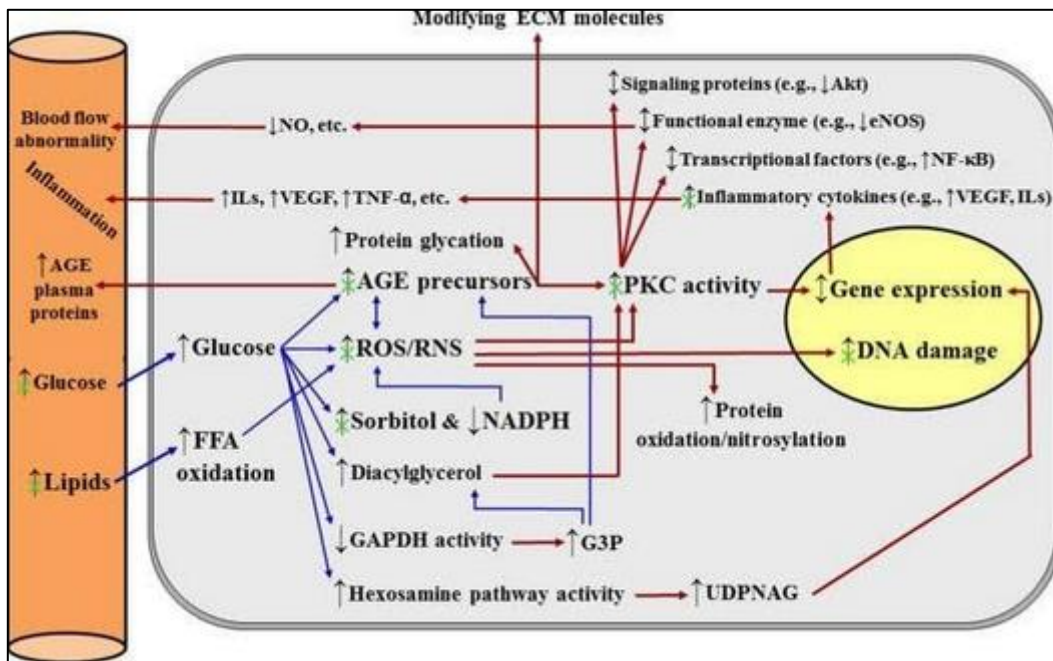


Figure 16 : Aperçu schématique des mécanismes protecteurs de la rutine contre les voies intracellulaires responsables de complications diabétiques [70].

2.3.3. La myricétine

2.3.3.1. La Protection des cellules bêta contre l'apoptose

La myricétine est un flavonoïde naturel abondant dans les fruits, les légumes. Il possède des nombreuses propriétés hypoglycémiantes parmi eux, des effets protecteurs contre l'apoptose des cellules β induite par l'hyperglycémie, nous avons démontré que le traitement à la myricétine protège les cellules β contre l'apoptose, en inhibant le stress du RE (Réticulum Endoplasmique) par l'inactivation de CDK5(Cyclin-dependent kinase 5) est une

sérine/thréonine kinase, qui forme des complexes actifs avec ses activateurs, comme p35. Des études antérieures ont montré que l'activation de CDK5 favorise le dysfonctionnement mitochondrial et l'apoptose dans les cellules β pancréatiques et joue un rôle important dans la défaillance des cellules β (**figure 17**) [71].

D'ailleurs, un modèle de liaison proposé de la myricétine à CDK5, basé sur des études d'amarrage, a montré que la myricétine se lie à la poche de liaison à l'ATP de CDK5 d'une manière compétitive pour l'ATP, indiquant que la myricétine peut inhiber l'activité de CDK5 en interférant avec le site de liaison à l'ATP de CDK5. Pris ensemble, ces résultats suggèrent que la myricétine pourrait supprimer l'activité de CDK5 dans les cellules β notamment la suppression de la phosphorylation de CDK5, la régulation négative de p35 et la liaison directe à CDK5 [71].

De plus, la myricétine protège les cellules β pancréatiques du dysfonctionnement induit par la thapsigargine en inhibant la formation de signalosome CDK5-p66Shc. Elle le fait en phosphorylant la sérine 36 p66Shc, ce qui réduit également le dysfonctionnement mitochondrial. Ensuite, la myricétine augmente la stabilité de la protéine antioxydante Mcl-1, ce qui améliore la survie et la fonction des cellules β . Donc, En inhibant CDK5, la myricétine réduit les marqueurs de l'apoptose [71].

2.3.3.2. Stimulation de l'absorption de glucose

Plusieurs études ont montré le rôle de la myricétine en tant qu'agoniste naturel du GPCR (récepteur couplé aux protéines G) pour traiter le DT2 (diabète sucré de type 2). Le mécanisme possible associé à l'effet agoniste GPCR de la myricétine est la stimulation du messenger secondaire (AMPC), qui déclenche en outre la protéine kinase A / C (PKA / PKC), puis les facteurs de transcription (TF) sont activés (Tfa), le Tfa est ensuite internalisé dans le noyau et produisant un ARNm spécial avec un codage protéique spécial. Une fois que l'ARNm est libéré dans le cytoplasme, initiant la synthèse des protéines, ces protéines spéciales sont transplantées et agissent à la surface des cellules sous la forme de transporteurs de glucose (GLUT) qui stimulent l'absorption du glucose. Cette absorption de glucose est responsable des actions hypoglycémiantes [72].

2.3.3.3. Stimulation de la sécrétion d'insuline

La myricétine normalisé l'expression des molécules de signalisation de l'insuline telles que PKB (protéine kinase B), IRS-1 (récepteur de l'insuline-1), IRS-2 (récepteur de l'insuline-2), GLUT-2 et GLUT-4) ce qui conduit à une stimulation de la sécrétion d'insuline anti-obésité. Le principal mécanisme derrière les propriétés anti-obésité de la myricétine peut être considéré comme la capacité à moduler les protéines régulatrices thermogéniques. En effet, le tissu adipeux brun (BAT) a été activé, ce qui active à son tour la biogenèse mitochondriale produisant la chaleur corporelle. D'autres mécanismes comprennent l'expression accrue de protéines thermogéniques et la formation de beige. De plus, la myricétine a considérablement réduit les niveaux d'Akt phosphorylé. Ainsi, des études ont démontré une réduction de l'efficacité alimentaire, du gain de poids, de la taille des adipocytes, du poids et de la taille des tissus adipeux épидидymaires et périrénaux, ainsi que des taux de lipides sanguins [72].

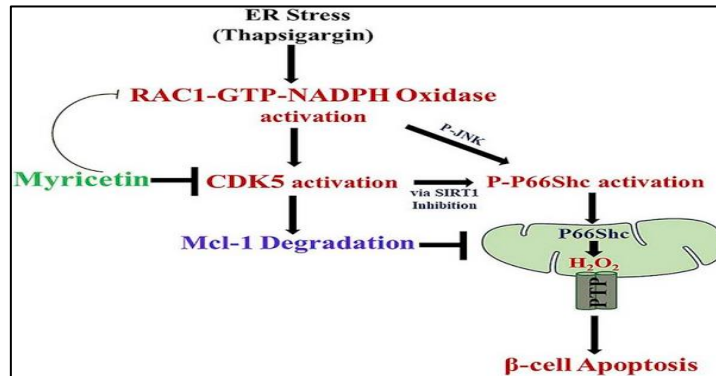


Figure 17 : La myricétine protège les cellules β pancréatiques de la dysfonction induite par la thapsigargin en inhibant l'activation du signalosome CDK5-p66Shc [72].

2.3.4. Les chalcones

2.3.4.1. L'inhibition de l' α -glucosidase par les chalcones

Les chalcones jouent un rôle important dans l'inhibition de l' α -glucosidase, qui conduit à une diminution de l'absorption des glucides alimentaires. Les chalcones régulent la glycémie en réduisant la quantité de glucose absorbée par le corps, ce qui peut aider à prévenir l'hyperglycémie postprandiale. Sans augmenter le niveau d'insuline, ce qui est utile pour traiter les patients diabétiques et/ou obèses. De plus, les chalcones inhibent en permanence l'activité de l' α -glucosidase, ce qui réduit la quantité de glucose absorbée par le corps. Cette inhibition continue peut entraîner une réduction simultanée du poids corporel, du taux d'HbA1c et des triglycérides sériques. En effet, les chalcones se lient au site actif de l' α -glucosidase grâce à leur groupe NH et leur cycle glycosidique terminal interagit avec des acides aminés spécifiques (Tyr-171 et Phe-177) dans une région hydrophobe de l'enzyme (**figure 18**) [73].

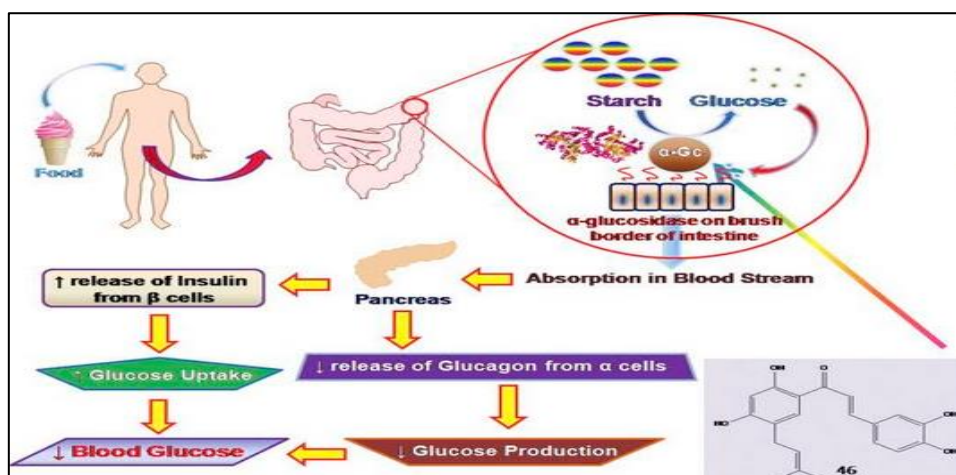


Figure 18 : Mécanisme d'inhibition de l' α -glucosidase par les chalcones [73].

2.3.4.2. L'inhibition de PTP1B par les chalcones

Les chalcones ont été identifiées comme des inhibiteurs compétitifs de PTP1B, qui est une protéine non-réceptrice intercellulaire Tyrosine Phosphatase, une enzyme primordiale responsable du négatif régulation de la voie de signalisation de l'insuline. En se liant au site actif de PTP1B, les chalcones empêchent la déphosphorylation des résidus phosphotyrosine spécifiques sur les protéines du récepteur de l'insuline et du substrat du récepteur de l'insuline. Cela peut améliorer la sensibilité à l'insuline et réduire la glycémie chez les patients atteints de diabète (**figure 19**) [73].

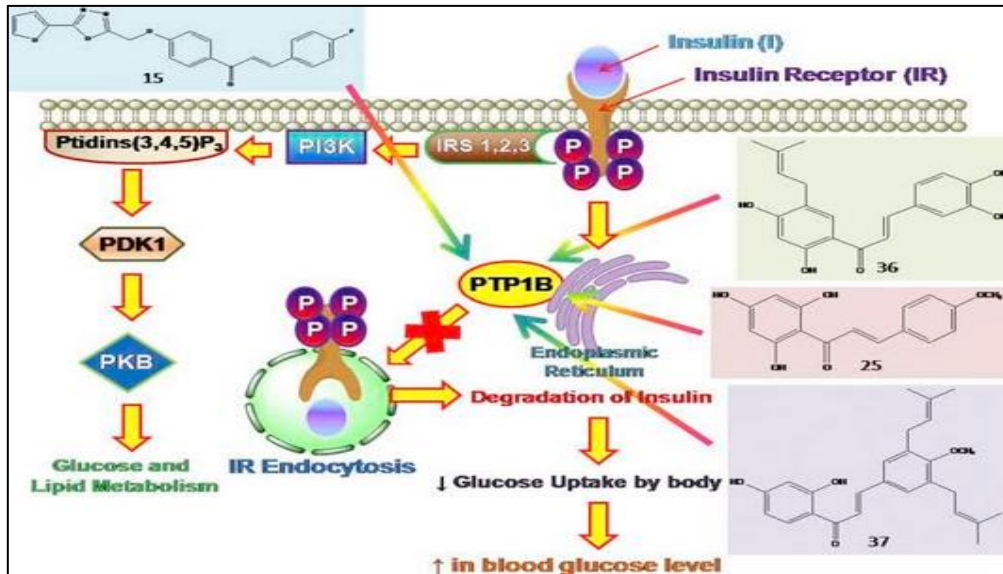


Figure 19 : Dérivés de chalcones en tant qu'inhibiteurs de PTP1B [73].

2.3.4.3. Chalcones et la néphropathie

La phloorrhizine est un dérivé de chalcones et aussi un médicament actif dont l'action pharmacologique principale est de produire des glycosuries et bloquer l'absorption intestinale du glucose par inhibition des symporteurs sodium-glucose situés dans la partie proximale de tubule rénal et muqueuse de l'intestin grêle. Récemment, on rapporte que la phloorrhizine prévient la néphropathie diabétique en régulant l'expression d'une série de protéines impliquées dans les maladies rénales et urologiques, le transport moléculaire, le piégeage des radicaux libres, et métabolisme des lipides. De plus il a diminué le poids corporel et la concentration de glycémie à jeun, produits finaux de glycation avancé (AGEs), le cholestérol total, les triglycérides, l'azote uréique du sang, la créatinine et l'albumine, qui sont les principales caractéristiques de DM. Il a été rapporté que le dérivé de chalcones L6H21 atténue l'inflammation induite par le glucose élevé dans les cellules rénales et réduit les lésions rénales (**figure 20**). Ainsi, Ce composé a montré un effet inhibiteur plus fort sur l'expression des facteurs pro-inflammatoires en régulant négativement l'activité MAPK dans les cellules rénales stimulées par le glucose [73].

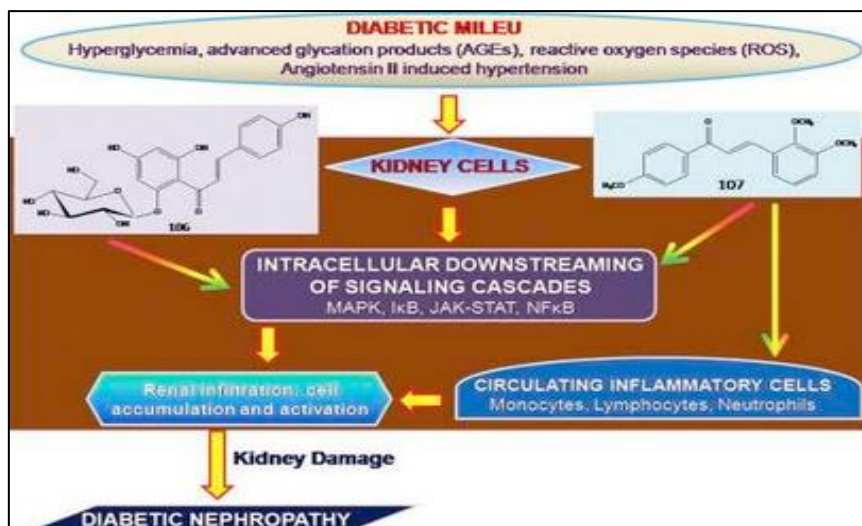


Figure 20 : Chalcones et ses dérivés pour traiter la néphropathie diabétique [73].

2.3.5. Les anthocyanines

2.3.5.1. L'effet antidiabétiques des anthocyanines

Les anthocyanines peuvent moduler le microbiote intestinal et réduire l'inflammation du tissu adipeux associée à l'obésité, ce qui peut contribuer à améliorer la régulation de la glycémie et l'insulino-sensibilité chez les personnes atteintes de diabète. D'abord, les anthocyanes peuvent agir comme prébiotiques en stimulant la croissance de bactéries bénéfiques telles que *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* dans le microbiote intestinal. Ces bactéries bénéfiques produisent des acides gras à chaîne courte (AGCC) qui renforcent la barrière intestinale et ont des effets anti-inflammatoires. En outre, ils peuvent inhiber la croissance de certaines bactéries pathogènes telles que *Clostridium*, qui sont associées à des maladies inflammatoires chroniques. De plus, les anthocyanines peuvent réduire l'endo toxémie métabolique en diminuant la perméabilité intestinale et en réduisant la quantité des bactéries productrices des lipopolysaccharides (LPS) dans le microbiote intestinal, ce qui peut contribuer à réduire la quantité de LPS circulants dans le sang. Les LPS sont des molécules pro-inflammatoires qui peuvent traverser la barrière intestinale et entrer dans la circulation sanguine, provoquant une pro-inflammatoire chronique. D'autre part, les anthocyanes peuvent augmenter l'expression intestinale du facteur adipeux induit par le jeûne (FIAF), qui contribue aux effets anti-inflammatoires en améliorant le métabolisme lipidique et en réduisant l'adiposité corporelle illustré dans la **(figure 21)** [74].

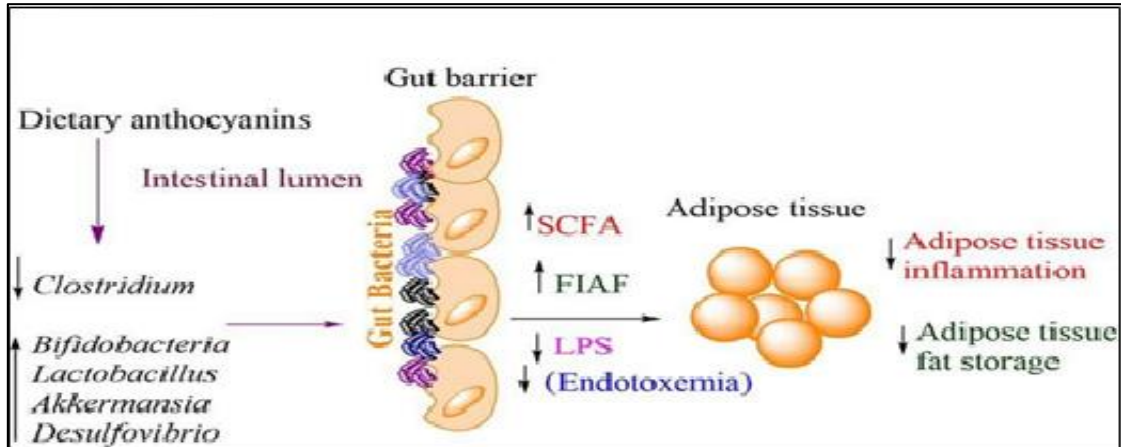


Figure 21 : Effets des anthocyanes alimentaires sur le microbiote intestinal dans la modulation de l'inflammation du tissu adipeux [74].

3. Les Saponines

3.1. L'Effet anti-diabétique de Phytostérols

Le GLUT4 est l'une des 13 protéines de transport du glucose présentes dans les cellules musculaires adipeuses, squelettiques et cardiaques. Les niveaux de transport et d'expression de GLUT4 sont associés à l'homéostasie du glucose médiée par l'insuline dans tout le corps. Comme le phytostérol est un antidiabétique puissant, il améliore les molécules de signalisation de l'insuline, telles que l'IR, l'IRS 1/2, le PI3K, l'Akt et l'AS160, qui favorisent la synthèse de GLUT4 et l'absorption du glucose. Le phytostérol supprime également les événements inflammatoires en inhibant les voies de signalisation IKK/NF- κ B et JNK (*c-Jun-N-terminal kinase*) (**figure 22**). L'activation facilitée par les stérols végétaux est indiquée par un symbole plus vert. Le cercle rouge indique l'effet inhibiteur du phytostérol sur la signalisation de l'insuline et l'inflammation [75].

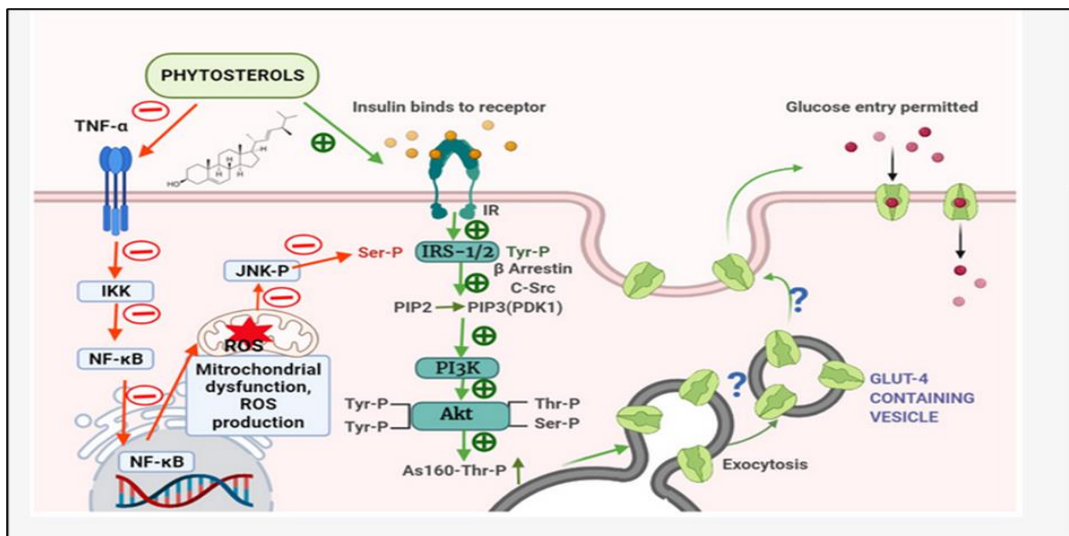


Figure 22 : Mécanisme schématique des stérols végétaux régulant la signalisation de l'insuline et l'inflammation. [75].

4. L'acide glycyrrhizine

4.1. La Sécrétion de l'insuline et la protection des cellules β pancréatiques

Le dérivé de l'acide glycyrrhizique, le (GA) ou acide glycyrrhétinique, est un composé présent dans la réglisse. Il a été démontré qu'il présente divers avantages pour la santé, notamment une augmentation de la sécrétion d'insuline et la protection des cellules β pancréatiques. La sécrétion d'insuline est régulée par les cellules β pancréatiques en réponse à une glycémie élevée. Dans le diabète de type 2, la résistance chronique à l'insuline et la perte progressive de la fonction des cellules β entraînent un dysfonctionnement des cellules β et une altération de la sécrétion d'insuline. En effet, IRS-2 joue un rôle important dans le maintien de la masse des cellules β , et l'homéobox-1 pancréatico-duodénale (PDX-1) joue un rôle dans la survie et la fonction des cellules β . De plus, la glucokinase (GLK) agit comme un capteur de glucose qui régule la sécrétion d'insuline. Ainsi, il a été démontré que GA (*Glycyrrhizin acid*) augmente la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose et améliore l'expression de IRS-2, PDX-1 et GLK dans des îlots de souris isolés pour améliorer la survie des cellules β . Un schéma de la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose induite par l'AG dans les cellules β pancréatiques est présenté à la (**figure 23**) [76].

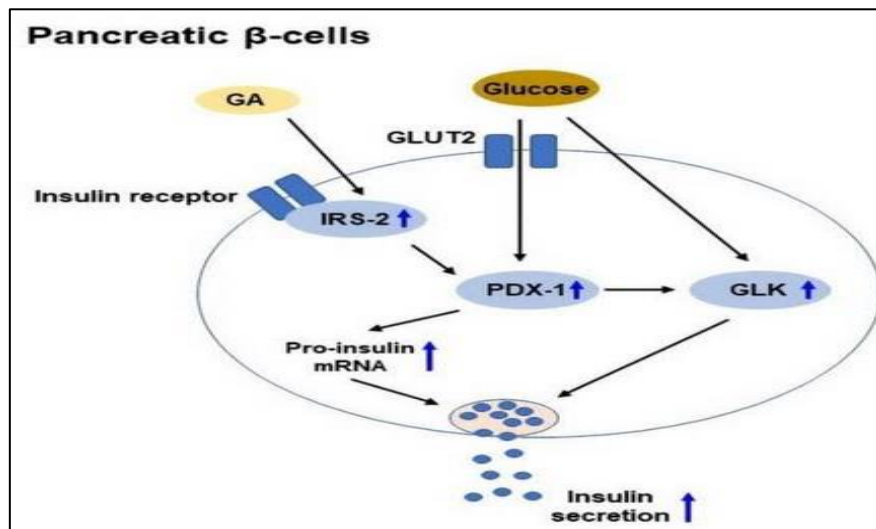


Figure 23 : Les mécanismes de la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose médiée par l'acide glycyrrhétinique (GA) dans les cellules β pancréatique [76].

4.2. L'acide glycyrrhizine et la résistance de l'insuline

L'acide glycyrrhizique (GA) peut aider à améliorer la résistance à l'insuline en régulant plusieurs mécanismes impliqués dans le métabolisme du glucose et des lipides selon la (**Figure 24**). D'abord, GA régule la gluconéogenèse en agissant sur les récepteurs de l'insuline et favorise la synthèse de glycogène en activant la voie de PI3K/Akt. Cette régulation permet une réduction de la production de glucose par le foie et une augmentation de stockage du glucose sous forme de glycogène. D'un part, en augmentant l'expression de PDase et GSK-3 β . PDase

est une enzyme impliquée dans la dégradation du glycogène, tandis que GSK-3 β est une kinase qui régule négativement la synthèse du glycogène, et d'autres part, en inhibent la gluconéogenèse Par réduire l'expression de PEPCK et G6Pase qui sont des enzymes impliquées dans la production hépatique de glucose. En effet, GA peut aider à réguler le métabolisme des lipides en activant la voie PI3K/Akt/HSL pour augmenter la lipolyse et en régulant négativement les voies de signalisation SREBP-1c/FAS/SCD1 pour réduire la synthèse des acides gras. Cette régulation métabolique permet une meilleure utilisation des lipides par les tissus périphériques et une réduction de l'accumulation d'acides gras dans le foie et les tissus adipeux, ce qui contribue à améliorer l'insuline résistance. D'ailleurs, il peut améliorer l'insulino-sensibilité en augmentant l'expression et la phosphorylation de l'ARNm du récepteur de l'insuline (IR) et en inhibant l'activité de PTP1B. L'IR est un récepteur transmembranaire qui joue un rôle clé dans la régulation de la glycémie en réponse à l'insuline. En augmentant l'expression et la phosphorylation de l'ARNm de l'IR, GL peut améliorer la sensibilité des cellules à l'insuline, ce qui permet une meilleure régulation de la glycémie. De plus, GA peut inhiber l'activité de PTP1B, une phosphatase qui déphosphoryle et inactive le récepteur de l'insuline. En inhibant PTP1B, GA peut maintenir le récepteur de l'insuline activé plus longtemps, ce qui augmente encore la sensibilité des cellules à l'insuline. En outre, La glycyrrhizine acide (GA) et ses dérivés peuvent réguler la voie de signalisation PI3K/Akt pour augmenter l'expression de GLUT4, qui est un transporteur de glucose présent dans les cellules musculaires et adipeuses. En augmentant l'expression de GLUT4, GA peut améliorer l'absorption du glucose par les cellules musculaires et adipeuses, ce qui aide à maintenir l'homéostasie du glucose dans le corps. En régulant cette voie de signalisation, GA peut aider à améliorer la sensibilité à l'insuline et à prévenir le développement de maladies métaboliques telles que le diabète de type 2 [76].

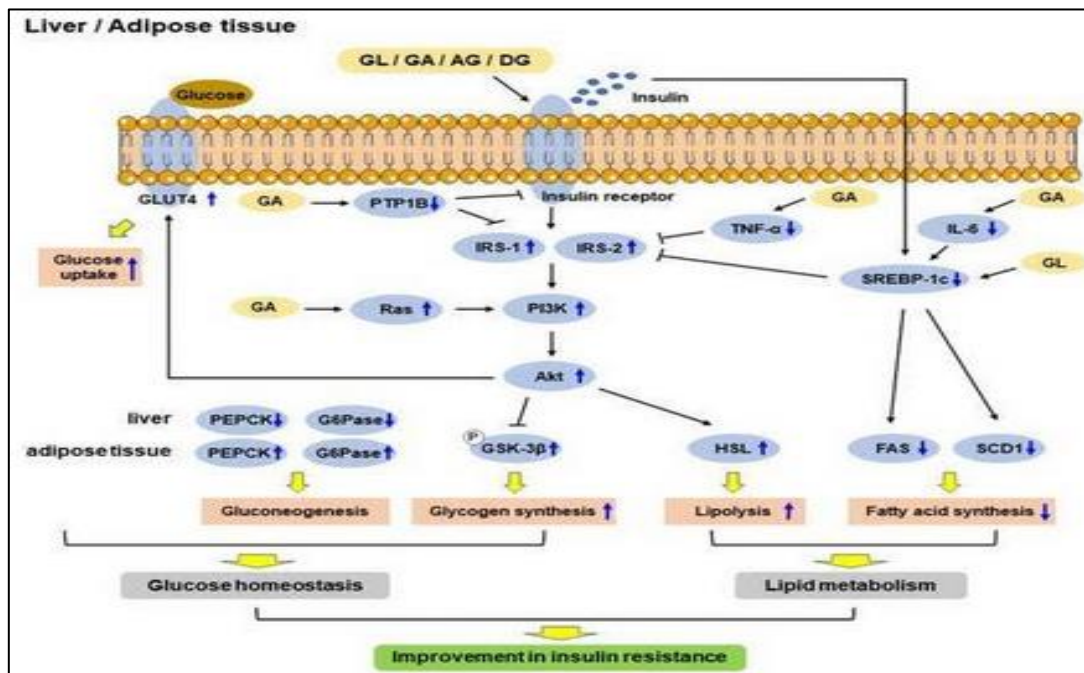


Figure 24 : Schéma illustrant les mécanismes de l'acide glycyrrhizique (GA) et de ses dérivés dans l'amélioration de la résistance à l'insuline dans le foie et les tissus adipeux [76].

5. Les tanins

5.1. L'effet antidiabétiques de l'Oleuropéine

L'Oleuropéine peut augmenter la sensibilité à l'insuline, ce qui signifie que les cellules deviennent plus sensibles à l'insuline et sont mieux à même d'absorber le glucose du sang. Cet effet est médié par l'activation de l'AMPK qui favorisant la translocation du transporteur de glucose GLUT-4 (transporteur de glucose-4) vers la membrane plasmique. Cet effet est associé à une internalisation cellulaire accrue du glucose. D'autres part, l'oleuropéine agit comme un ligand du récepteur alpha activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR α), qui est un récepteur nucléaire qui activé une famille de gènes impliqués dans des nombreuses voies métaboliques. Plus précisément, il a été démontré que l'oleuropéine activé des gènes codant pour des enzymes impliquées dans l'absorption des cellules d'acides gras, la β -oxydation mitochondriale, la ω -oxydation microsomale et de nombreuses apolipoprotéines. Ces effets sur l'absorption des lipides et l'adipogenèse ont été associés à l'inhibition significative du récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR γ) et à l'augmentation des taux sériques d'adiponectine avec des implications importantes pour le développement de l'obésité. De plus, des études cliniques ont montré que l'oleuropéine peut moduler l'axe des incrétines, qui est un réseau complexe d'hormones et de récepteurs impliqués dans la régulation de la sécrétion d'insuline et de l'homéostasie du glucose. Ainsi que, l'étude du profil glycémique post-prandial a montré que les sujets qui consommaient des suppléments d'oleuropéine avaient une concentration et une activité significativement plus faibles de la glycémie et de la protéine di peptidyl-peptidase 4 (DPP-4), et des taux sériques plus élevés d'insuline et de peptide de type glucagon-1 (GLP1). Ces résultats suggèrent que l'oleuropéine peut moduler l'axe des incrétines pour améliorer le métabolisme du glucose (**figure 25**) [77].

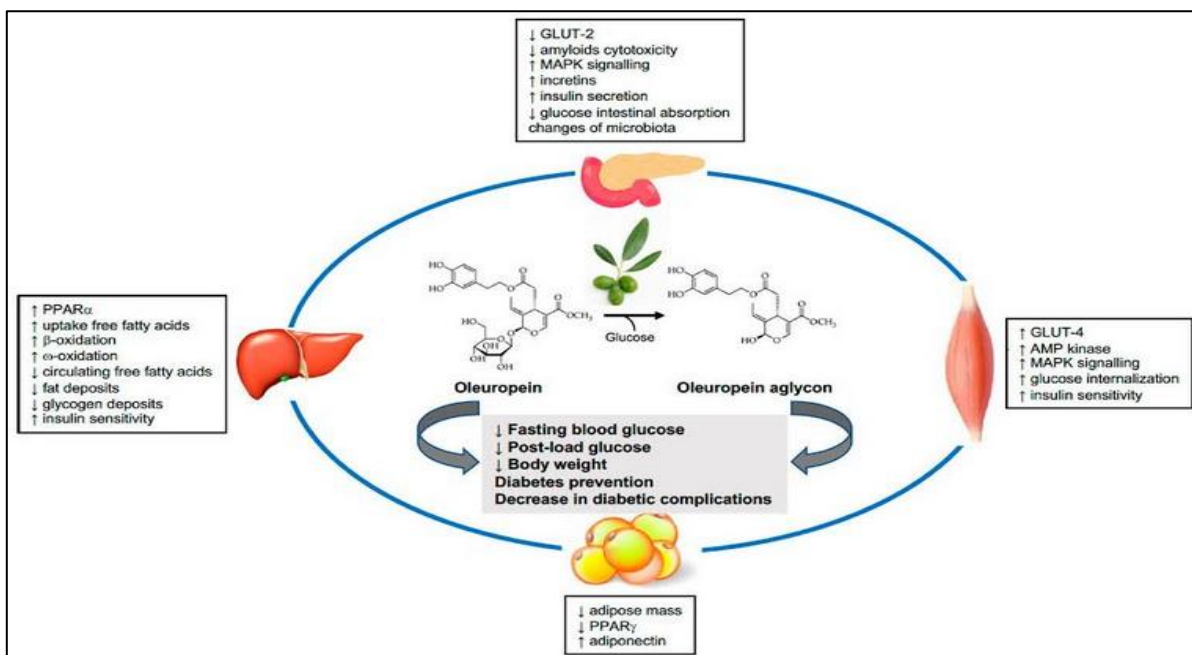


Figure 25 : Effets de l'Oleuropéine sur l'homéostasie du glucose et les mécanismes associés [77].

5.2. Oleuropéine et complications cardiovasculaires associée au diabète

L'Oleuropéine a été démontrée pour avoir un certain nombre d'effets bénéfiques sur les complications cardiovasculaires associées au diabète. L'un des principaux mécanismes par lesquels l'Oleuropéine exerce ses effets est la réduction du gain de poids corporel et de la graisse abdominale. D'abord, L'obésité est considérée comme un facteur de risque majeur pour les maladies cardiovasculaires, et la réduction du poids corporel et de la graisse abdominale peut aider à améliorer la santé cardiovasculaire. En plus de ses effets sur le poids corporel et la graisse, il a été démontré que l'Oleuropéine inhibe l'expansion clonale, prévient la différenciation et l'accumulation de triglycérides intracellulaires, et réprime l'activité mitochondriale pendant la différenciation des adipocytes. Ces mécanismes peuvent aider à réduire le risque de développer des complications cardiovasculaires associées au diabète en améliorant le métabolisme du glucose, en réduisant l'inflammation et en protégeant contre le stress oxydatif. D'autre part il a des effets bénéfiques sur le métabolisme des lipides. Il peut réduire le cholestérol total, le LDL sérique. En effet, il augmente les récepteurs LDL des hépatocytes et régule l'expression des gènes qui sont impliqués dans le métabolisme et l'élimination des triglycérides tout en augmentant les taux sériques de HDL. Ces effets sont liés à une activation accrue de PPAR α et à la régulation de l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme et l'élimination des triglycérides [77].

6. Les triterpènes

6.1. L'activité antidiabétique de l'acide ursolique

Effets de l'acide ursolique (AU) sur l'inhibition par PTP1B de la signalisation de l'insuline PI3K/Akt et de l'absorption du glucose par les cellules cibles. L'insuline se lie au récepteur de l'insuline (IR) au niveau de la sous-unité, ce qui entraîne une modification de la conformation des résidus de tyrosine sur les sous-unités B phosphorylées, ce qui entraîne une transmission en aval des signaux de l'insuline. PTP1B inhibe la signalisation de l'insuline, tandis que l'acide ursolique inhibe cette dernière. Les protéines du substrat du récepteur de l'insuline (IRS) sont activées, entraînant l'activation ultérieure de la phosphoinositide 3 kinase (PI3K) et de la protéine kinase B (Akt). Dans les tissus périphériques, y compris le muscle cardiaque, le muscle squelettique et le tissu adipeux, Akt active le transporteur de glucose transporteur 4 (GLUT4), qui est séquestré dans les vésicules avant l'activation, au niveau de la membrane plasmique. GLUT4 facilite l'absorption du glucose dans la cellule. Le traitement à l'acide ursolique (AU) inhibe la PTP1B en se liant directement au site 8. Il en résulte une meilleure transduction du signal (**figure 26**) [78].

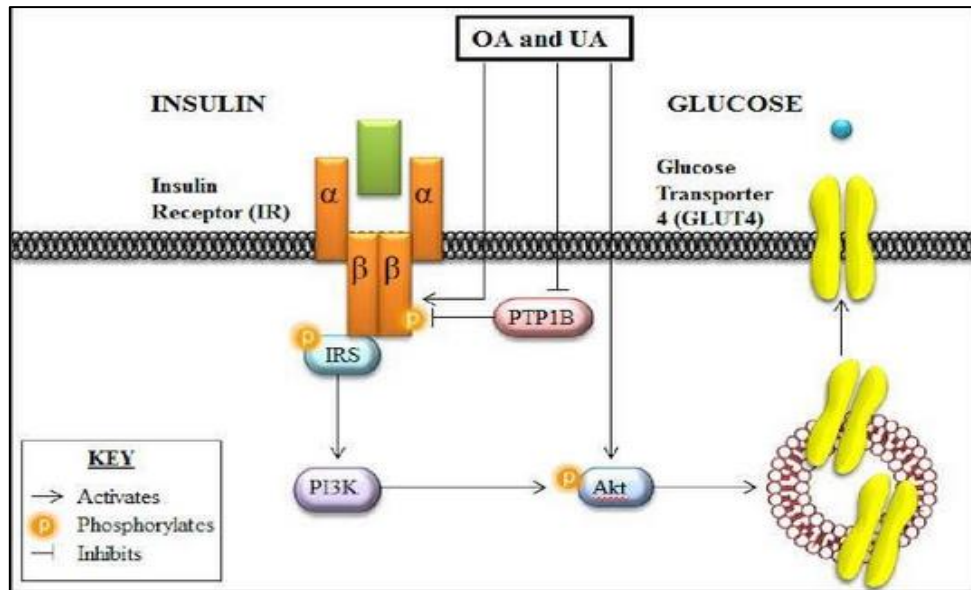


Figure 26 : L'inhibition du PTP1B et l'amélioration de la signalisation de l'insuline par UA (ursolic acid) [78].

6.2. L'acide Oléanolique dans le traitement antidiabétique

1. L'acide Oléanolique est un activateur du récepteur de l'insuline, ce qui lui permet d'exercer un rôle mimétique de l'insuline. Cela signifie que l'acide Oléanolique peut se lier au récepteur de l'insuline et activer la signalisation cellulaire qui en découle, même en l'absence d'insuline [79].

2. Il augmente la sensibilité à l'insuline en inhibant la tyrosine phosphatase PTP1B et TCPTP. Ces enzymes sont des inhibiteurs négatifs de la signalisation de l'insuline, car elles déphosphorylent le récepteur de l'insuline et inhibent ainsi sa signalisation. En inhibant ces enzymes, l'acide Oléanolique permet au récepteur de l'insuline d'être plus activement phosphorylé et donc plus sensible à l'action de l'insuline [79].

3. Cet acide augmente la captation de glucose en activant la voie PI3K/Akt et en favorisant la translocation du transporteur GLUT-4 vers la membrane plasmique des cellules musculaires et adipeuses. En activant cette voie, l'acide Oléanolique stimule la translocation du transporteur GLUT-4 vers la membrane plasmique des cellules musculaires et adipeuses, ce qui permet une plus grande captation de glucose par ces cellules [79].

4. L'acide Oléanolique améliore également la captation de glucose et l'oxydation des acides gras dans le muscle et le foie en activant l'axe ERK1/2-AMPK. L'axe ERK1/2-AMPK est une autre voie de signalisation importante pour la régulation du métabolisme du glucose et des lipides dans les cellules. En activant cette voie, l'acide Oléanolique stimule la captation de glucose et l'oxydation des acides gras dans le muscle et le foie, ce qui permet une utilisation plus efficace de ces substrats énergétiques [79].

5. Enfin, Ce molécule préserve le pool de glycogène dans le muscle et le foie en stimulant la glucokinase et en réprimant les activités de glucose-6-phosphatase et de glycogène phosphorylase. La glucokinase est une enzyme qui catalyse la première étape de la glycolyse, qui est la voie métabolique principale pour la dégradation du glucose. En stimulant

cette enzyme, l'acide Oléanolique favorise l'utilisation du glucose pour produire de l'énergie plutôt que pour synthétiser des lipides ou d'autres molécules. En réprimant les activités de glucose-6-phosphatase et de glycogène phosphorylase, il empêche également la dégradation du glycogène en glucose dans le foie et les muscles, ce qui permet une réserve plus importante de glycogène pour une utilisation ultérieure **(figure 27)** [79].

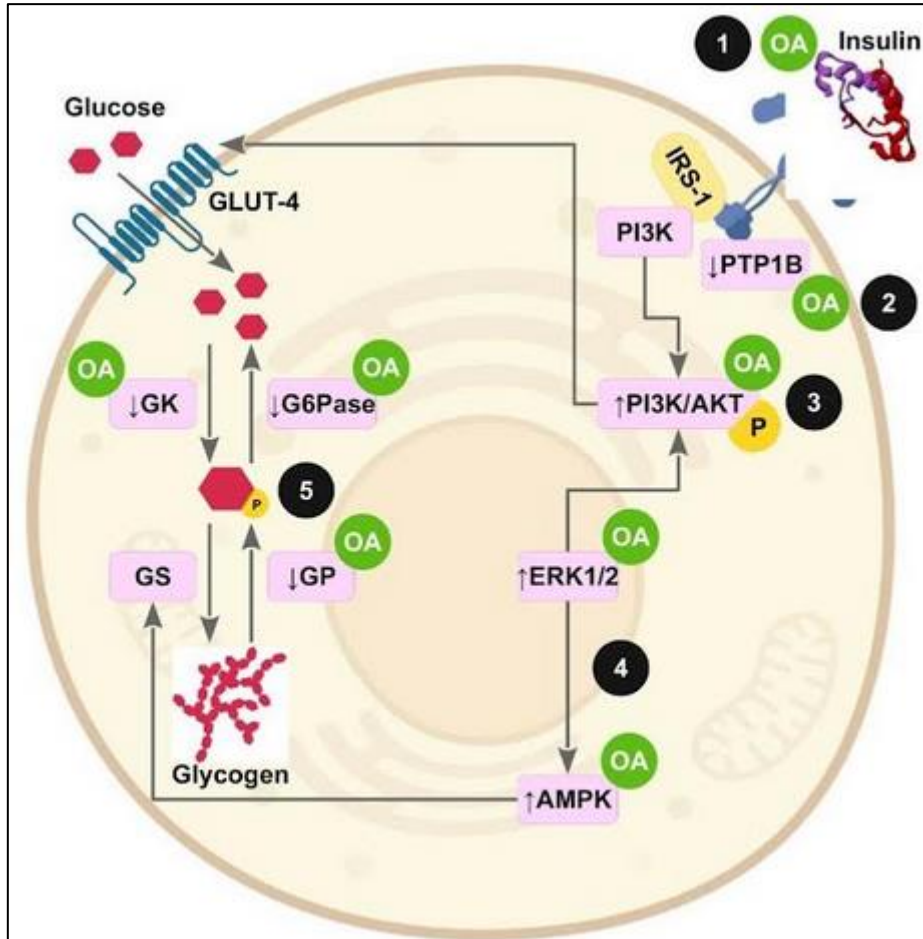


Figure 27 : L'acide Oléanolique améliore la signalisation de l'insuline dans les tissus périphériques [79].

7. Les coumarines

7.1. L'effets des coumarines sur l'homéostasie du glucose

Les coumarines sont des métabolites secondaires largement utilisés pour leurs effets anticoagulants et antithrombotiques (**Figure 28**). De nombreuses études *in vitro* et *in vivo* ont démontré que différents squelettes de coumarine étaient de bons candidats contre le diabète. Des études ont prouvé que les coumarines présentent également une activité antidiabétique en régulant les enzymes hépatiques, en réparant les dommages aux cellules β pancréatiques, en améliorant la signalisation de l'insuline et en fournissant des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes [80].

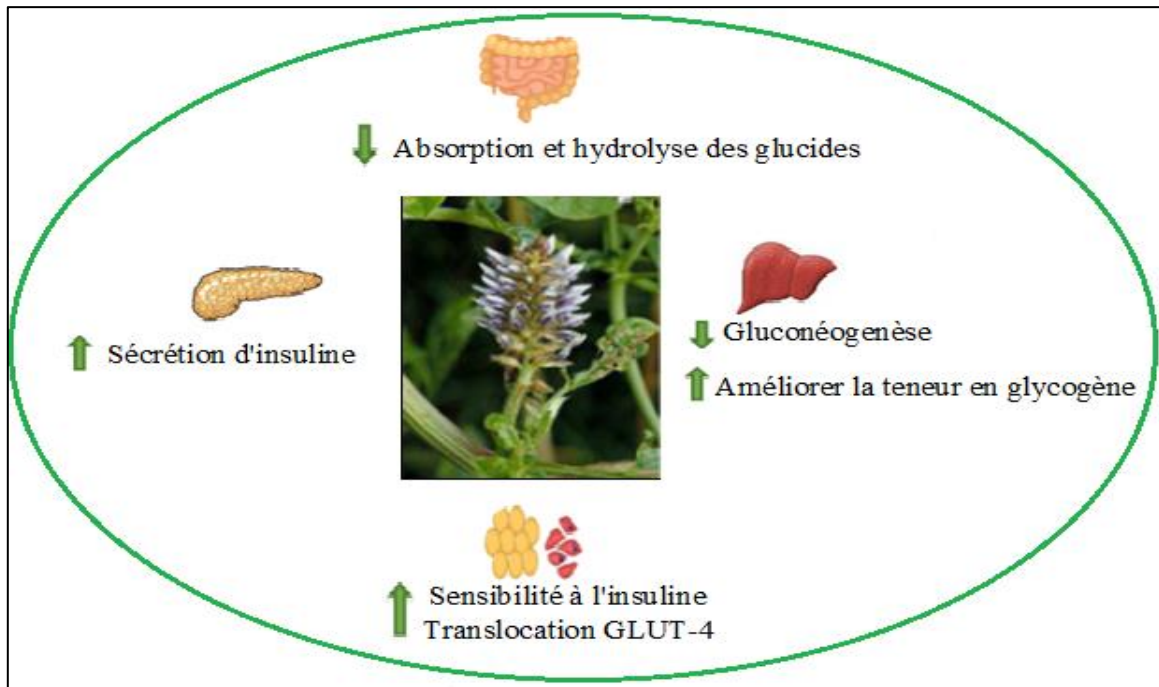


Figure 28 : L'effets des coumarines sur l'homéostasie du glucose modifier [80].

Conclusion

Le diabète reste un problème qui menace la santé des individus en raison des problèmes pathologiques qui en découlent, tels que l'obésité excessive, l'insuffisance rénale et d'autres problèmes de santé qui entraînent parfois une mort inévitable. Afin de prévenir cette maladie acquise, il faut faire attention aux repas et aux quantités de glucose consommées pendant les repas, et manger plus de légumes et de fruits, en particulier le stade d'âge moyen, qui est le plus vulnérable à cette maladie, avec des examens et des analyses de routine pour remédier à la détérioration de la santé, le cas échéant, et essayer de l'éviter.

La phytothérapie est une méthode plus utilisée pour moduler le système immunitaire. Cette méthode est utilisée dans de nombreuses cultures différentes dans le monde. Elle utilise les graines de plantes, les racines, les feuilles, l'écorce en plus des fruits. Il y a plusieurs modes d'utilisation des plantes médicinales car l'infusion, décoction, fumigation, teinture et les huiles essentielles et d'autres modes. L'utilisation des plantes médicinales en Algérie est très connue car elle est riche avec 3164 espèces végétales.

Les plantes médicinales ont des propriétés thérapeutiques, vis leurs principes actifs, qui agissent pour prévenir certaines maladies, comme le diabète, et à d'autres moments pour ajuster le volume de glucose dans le sang. Cependant, la phytothérapie n'est pas une solution définitive pour y remédier la maladie, mais aide plutôt à réduire ses symptômes et les problèmes associés. Il est vrai que la médecine alternative présente de nombreux avantages positifs, mais cela ne signifie pas qu'elle ne mélange pas les effets secondaires indésirables, car si quelque chose dépasse sa limite, cela se transforme en son contraire. Pour cette raison, les patients atteints de diabète en général et de type 2 en particulier devraient consulter des herboristes et aider leurs médecins sur la quantité de plantes médicinales nécessaire pour être compatible avec les médicaments et traitements chimiques.



Références bibliographiques

- [01] : YOUL, Estelle NH, NASSOURI, Sonia, ILBOUDO, Sonia, et al. Hypoglycemic and antihyperglycemic activities of the aqueous ethanolic extracts of *Gymnema sylvestre* (RETZ) R. Br. Ex *SCHULT* and *Sclerocarya birrea* (A RICH) HOCHST. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2020, vol. 14, no 9, p. 339-346.
- [02] : BENKARAACHE, Mounia, KHOUNA, Afaf, ZIZI, Nada, et al. Phytothérapie en dermatologie et cosmétologie: une enquête auprès de 126 patients. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie-FMC*, 2021, vol. 1, no 8, p. A288.
- [03] : DIOP, Richard Demba. Flore et végétation: Plantes médicinales et éléments de gestion du Conservatoire botanique M. Adanson (Mbour-Sénégal). Les Editions du Net, 2019.
- [04] : TRAN, Ngan, PHAM, Bao, et LE, Ly. Bioactive compounds in anti-diabetic plants: From herbal medicine to modern drug discovery. *Biology*, 2020, vol. 9, no 9, p. 252.
- [05]: PATEL, D. K., PRASAD, S. Kumar, KUMAR, R., et al. An overview on antidiabetic medicinal plants having insulin mimetic property. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 2012, vol. 2, no 4, p. 320-330.
- [06]: KHAN, Radia Marium Modhumi, CHUA, Zoey Jia Yu, TAN, Jia Chi, *et al.* From pre-diabetes to diabetes: diagnosis, treatments and translational research. *Medicina*, 2019, vol. 55, no 9, p. 546
- [07] BERDI, Fadoua, IFEZOUANE, Jihane, TADLAOUI, Yasmina, *et al.* Mise au point sur le traitement de diabète type 2 Management of type 2 diabetes. Update.
- [08] : AMAR, Laurence, BACHELOT, Anne, BAUDIN, E., *et al.* *Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques: Réussir les ECNi*. Elsevier Health Sciences, 2019
- [09] : BESSAGUET, Flavien et DESMOULIÈRE, Alexis. Le pancréas. *Actualités Pharmaceutiques*, 2021, vol. 60, no 607, p. 55-59.
- [10] : GASHI, Deborah et PIDOUX, Noémie. Micronutrition et neuropathies diabétiques: quels effets sur les symptômes et la fonction nerveuse?. 2021.
- [11] : FOUGERE, Édouard. Le diabète gestationnel. *Actualités Pharmaceutiques*, 2019, vol. 58, no 586, p. 57-59.
- [12] : BOITARD, Christian. Les diabètes: de la génétique à l'environnement. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 2020, vol. 204, no 5, p. 493-499.
- [13]:CHATTERJEE, Sudesna, KHUNTI, Kamlesh, et DAVIES, Melanie J. Type 2 diabetes. *The lancet*, 2017, vol. 389, no 10085, p. 2239-2251
- [14] : COULIBALY, Brahim. *Complication Métaboliques aiguës du Diabète au service de Médecine Générale du CHU BSS de Kati: Aspects Epidémiologiques, Cliniques, Thérapeutiques et Pronostiques*. 2022. Thèse de doctorat. USTTB.
- [15] : CAMARA, Amadou. *Complications métaboliques aiguës du diabète au CHU Gabriel Toure: aspect épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques*. 2021. Thèse de doctorat. USTTB

- [16] : PORTHA, Bernard. *Physiopathologie du diabète: Mécanismes d'une pandémie silencieuse*. Elsevier Health Sciences, 2022.
- [17]: BRUTIN, Jessy, MELKONIAN, Caroline, FRANCE-GORAL, Anne-Lise, *et al.* BTS Diététique. *BTS Diététique*, 2020, p. 1-702.
- [18] : AOUICHE, Samir et BOUDIBA, Aissa. *Les facteurs de risques du pied diabétique*. 2023. Thèse de doctorat
- [19] : SAÏË, Clotilde. *Mon stage infirmier en Endocrinologie-Diabétologie. Mes notes de stage IFSI: Je réussis mon stage!*. Elsevier Health Sciences, 2022.
- [20]: BOUCHARD, Charlène et DELISLE, Stéphane. La phytothérapie
- [21] : AZOUAOU, Kenza, TOUAZI, Kenza, AYADI, Brahim, *et al.* CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA PHYTOTHERAPIE TRADITIONNELLE DANS LA REGION DE TIZI-OUZOUET A L'ETUDE D'Asphodelus tenuifolius Cav. 2020.
- [22]: BOUZOUITA, Khalid. *Phytovigilance: enquête auprès des pharmaciens officinaux d'Oujda*. 2016. Thèse de doctorat.
- [23] : BOUHAOUS, Latifa. *Etude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de quelques plantes Utilisées contre le cancer dans la phytothérapie traditionnelle en Algérie*. 2022. Thèse de doctorat. Université Ibn Khaldoun-Tiaret-].
- [24] : JOST, Jean-Pierre et JOST-TSE, Yan-Chim. *Stratégie de défense des plantes contre les maladies et les parasites (et: quelques applications prat.* Editions Publibook, 2016.
- [25] : DE GRENADE, J. U. S. Grenade punicalagine anti-oxydante du jus de grenade.
- [26] : SOLIMAN, Karam FA et PATHAK, Yashwant V. (ed.). *Flavonoids and Anti-Aging: The Role of Transcription Factor Nuclear Erythroid 2-Related Factor2*. CRC Press, 2023.
- [27]: PERVEEN, Shagufta, AL-TAWEEL, Areej Mohammad, et BLUMENBERG, Miroslav. *Terpenes and Terpenoids: Recent Advances*. 2021.
- [28]: PERVEEN, Shagufta et AL-TAWEEL, A. Introductory chapter: Terpenes and terpenoids. *Terpenes and terpenoids*, 2018, vol. 1, p. 1-12.
- [29]: TORRICO, Damir Dennis, NIE, Xin, et SERVENTI, Luca. Food Sustainability. In: *Sustainable Food Innovation*. Cham: Springer International Publishing, 2023. p. 1-11.
- [30]: SIROHI, Ranjana, RAI, Amit Kumar, DE SOUZA VANDENBERGHE, Luciana Porto, *et al.* (ed.). *Microbial Enzymes and Metabolites for Health and Well-Being*. CRC Press, 2023.
- [31]: LI, Hanbing, YAO, Yuanfa, et LI, Linghuan. Coumarins as potential antidiabetic agents. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2017, vol. 69, no 10, p. 1253-1264.

- [32]: RANDELOVIĆ, Sara et BIPAT, Robbert. A Review of Coumarins and Coumarin-Related Compounds for Their Potential Antidiabetic Effect. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*, 2021, vol. 14, p. 11795514211042023.
- [33]: SEREME, A., MILOGO-RASOLODIMBY, J., GUINKO, S., *et al.* Propriétés thérapeutiques des plantes à tanins du Burkina Faso. *Pharmacopée et médecine traditionnelle africaine*, 2011, vol. 15.
- [34] : OZTURK, Munir, ALTAY, Volkan, GÖNENÇ, Tuba Mert, *et al.* An overview of olive cultivation in Turkey: Botanical features, eco-physiology and phytochemical aspects. *Agronomy*, 2021, vol. 11, no 2, p. 295
- [35] : HAMZA, Nawel, BERKE, Bénédicte, UMAR, Anwar, *et al.* A review of Algerian medicinal plants used in the treatment of diabetes. *Journal of ethnopharmacology*, 2019, vol. 238, p. 111841
- [36] : CORDEIRO, A. I., SANCHEZ-SEVILLA, J. F., ALVAREZ-TINAUT, M. C., *et al.* Genetic diversity assessment in Portugal accessions of *Olea europaea* by RAPD markers. *Biologia plantarum*, 2008, vol. 52, p. 642-647.
- [37] : OULAZIZ, Djamel, SELIM, Mohamed Yassine, et CHEURFA, M. Étude du pouvoir antiinflammatoire des extraits des feuilles d'*Olea europaea* L. 2022.
- [38]: ZERIOUH, Wafa, NANI, Abdelhafid, BELARBI, Meriem, *et al.* Phenolic extract from oleaster (*Olea europaea* var. *Sylvestris*) leaves reduces colon cancer growth and induces caspase-dependent apoptosis in colon cancer cells via the mitochondrial apoptotic pathway. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no 2, p. e0170823.
- [39] : BARTOLINI, Giorgio et PETRUCCELLI, Raffaella. *Classification, origin, diffusion and history of the olive*. Food & Agriculture Org., 2002.
- [40] : AHMED, Baba, *et al.* *effet des facteurs agro-écologique sur le rendement et la qualité d'huile d'olive*. Thèse de doctorat.
- [41] : DERELI, Fatma Tuğçe Güragaç, ILHAN, Mert, et BELWAL, Tarun (ed.). *Novel Drug Targets With Traditional Herbal Medicines: Scientific and Clinical Evidence*. Springer Nature, 2022.
- [42] : HAMZA, Nawel, BERKE, Bénédicte, UMAR, Anwar, *et al.* A review of Algerian medicinal plants used in the treatment of diabetes. *Journal of ethnopharmacology*, 2019, vol. 238, p. 111841.
- [43] : ZHENG, Shujuan, HUANG, Kunlun, et TONG, Tao. Efficacy and mechanisms of oleuropein in mitigating diabetes and diabetes complications. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2021, vol. 69, no 22, p. 6145-6155.
- [44] : NICOLETTI, Marcello et DI CLIMA, Fernando Piterà. *Gemmotherapy, and the Scientific Foundations of a Modern Meristemotherapy*. Cambridge Scholars Publishing, 2020.

- [45] : BELDI, Moncef, MERZOUGUI, Hayette, et LAZLI, Amel. Etude ethnobotanique du Pistachier lentisque *Pistacia lentiscus* L. dans la wilaya d'El Tarf (Nord-est algérien)-. *Ethnobotany Research & Applications*, 2021, vol. 21, no 09, p. 1-17.
- [46] : DJEDAIA, Mr Salah. Etude physico-chimique et caractérisation du fruit de la plante lentisque (*Pistacia Lentiscus* L.). *UNIVERSITÉ BADJI MOKHTAR-ANNABA*, 2017.
- [47] : BELHACHAT, Djamilia. *Etude phytochimique des extraits de Pistacia lentiscus (L.) activité antioxydante et antimicrobienne*. 2019. Thèse de doctorat.
- [48] : SOULAIPOPOULOS, Stergios, TSIOGKA, Aikaterini, CHRYSOHOOU, Christina, et al. Overview of chios mastic gum (*Pistacia lentiscus*) effects on human health. *Nutrients*, 2022, vol. 14, no 3, p. 590.
- [49] : SEHAKI, Chabha, MOLINIE, Roland, MATHIRON, David, et al. Metabolomics-Based Profiling via a Chemometric Approach to Investigate the Antidiabetic Property of Different Parts and Origins of *Pistacia lentiscus* L. *Metabolites*, 2023, vol. 13, no 2, p. 275.
- [50]: ZITOUNI, Amel, CHEKROUN-BECHLAGHEM, Nadjat, GHEMBAZA, Nassira, *et al.* Lentisk fruits (*Pistacia lentiscus* L.) as sources of phytochemicals with potential health benefits: A review. *Journal of Natural Product Research and Applications*, 2023, vol. 3, no 01, p. 27-44.
- [51] : MEHENNI, Chafiaâ, ATMANI-KILANI, Dina, DUMARÇAY, Stéphane, *et al.* Hepatoprotective and antidiabetic effects of *Pistacia lentiscus* leaf and fruit extracts. *journal of food and drug analysis*, 2016, vol. 24, no 3, p. 653-669.
- [52] : AISSAT, Aghiles Karim, CHAHER-BAZIZI, Nassima, RICHARD, Tristan, *et al.* Analysis of individual anthocyanins, flavanols, flavonols and other polyphenols in *Pistacia lentiscus* L. fruits during ripening. *Journal of Food Composition and Analysis*, 2022, vol. 106, p. 104286.
- [53]: Eric, *Lichtfouse Sustainable Agriculture Reviews* 39. Springer International Publishing, 2020.
- [54] : SEFRIOUI, Mohamed Réda, EL OTHMANI, Ibrahim Sbai, FILALI, Halima, *et al.* Evaluation of spermicidal activity of saponosides from *Saponaria officinalis*/Caryophyllaceae, *Glycyrrhiza glabra*/Fabaceae and *Herniaria glabra*/Caryophyllaceae. *Medicine and Pharmacy Reports*, 2021, vol. 94, no 2, p. 239.
- [55] : CAEL, Delphine. *Contribution à l'étude de la réglisse (Glycyrrhiza glabra L.): ses utilisations thérapeutiques et alimentaires*. 2009. Thèse de doctorat. UHP-Université Henri Poincaré.
- [56]: Bashir, F. (2019). *Asl-us-Sus (Glycyrrhiza glabra L.) –A Potent Unani Drug*. p. 1568-1589.
- [57]: AL-SNAFI, Ali Esmail. *Glycyrrhiza glabra: A phytochemical and pharmacological review*. *IOSR Journal of Pharmacy*, 2018, vol. 8, no 6, p. 1-17.

- [58] : Lhervois, T. (2016). La réglisse : Plante antique et plante d'avenir ?
- [59]: EL-SABER BATIHA, Gaber, MAGDY BESHBIHY, Amany, EL-MLEEH, Amany, *et al.* Traditional uses, bioactive chemical constituents, and pharmacological and toxicological activities of *Glycyrrhiza glabra* L. (Fabaceae). *Biomolecules*, 2020, vol. 10, no 3, p. 352.
- [60]: AL-SNAFI, Ali Esmail, MAJID, Wajdy J., TALAB, Tayseer Ali, *et al.* Medicinal plants with antidiabetic effects-An overview (Part 1). *IOSR Journal of pharmacy*, 2019, vol. 9, no 3, p. 9-46.
- [61]: SEFRIOUI, Mohamed Réda, EL OTHMANI, Ibrahim Sbai, FILALI, Halima, *et al.* Evaluation of spermicidal activity of saponosides from *Saponaria officinalis*/Caryophyllaceae, *Glycyrrhiza glabra*/Fabaceae and *Herniaria glabra*/Caryophyllaceae. *Medicine and Pharmacy Reports*, 2021, vol. 94, no 2, p. 239.
- [62] : SUN, Chongde, ZHAO, Chao, GUVEN, Esra Capanoglu, *et al.* Dietary polyphenols as antidiabetic agents: Advances and opportunities. *Food Frontiers*, 2020, vol. 1, no 1, p. 18-44.
- [63]: HEIKKILÄ, Eija, HERMANT, Aurelie, THEVENET, Jonathan, *et al.* The plant product quinic acid activates Ca²⁺-dependent mitochondrial function and promotes insulin secretion from pancreatic beta cells. *British journal of pharmacology*, 2019, vol. 176, no 17, p. 3250-3263.
- [64]: VLAVCHESKI, Filip, YOUNG, Mariah, et TSIANI, Evangelia. Antidiabetic effects of hydroxytyrosol: In vitro and in vivo evidence. *Antioxidants*, 2019, vol. 8, no 6, p. 188.
- [65] : PEYROL, Julien. Hydroxytyrosol et effets santé: Nouvelles voies d'action via ses métabolites glucurono-conjugués.
- [66]: ANSARI, Prawej, AKTHER, Samia, HANNAN, J. M. A., *et al.* Pharmacologically active phytochemicals isolated from traditional antidiabetic plants and their therapeutic role for the management of diabetes mellitus. *Molecules*, 2022, vol. 27, no 13, p. 4278.
- [67]: SOK YEN, Foo, SHU QIN, Chan, TAN SHI XUAN, Sharryl, *et al.* Hypoglycemic effects of plant flavonoids: a review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, vol. 2021.
- [68]: MUKHOPADHYAY, Piyasi et PRAJAPATI, A. K. Quercetin in anti-diabetic research and strategies for improved quercetin bioavailability using polymer-based carriers—a review. *RSC advances*, 2015, vol. 5, no 118, p. 97547-97562.
- [69] : KAPPEL, Virginia Demarchi, ZANATTA, Leila, POSTAL, Bárbara Graziela, *et al.* Rutin potentiates calcium uptake via voltage-dependent calcium channel associated with stimulation of glucose uptake in skeletal muscle. *Archives of biochemistry and biophysics*, 2013, vol. 532, no 2, p. 55-60.
- [70]: GHORBANI, Ahmad. Mechanisms of antidiabetic effects of flavonoid rutin. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017, vol. 96, p. 305-312.

- [71]: KARUNAKARAN, Udayakumar, ELUMALAI, Suma, MOON, Jun Sung, *et al.* Myricetin protects against high glucose-induced β -cell apoptosis by attenuating endoplasmic reticulum stress via inactivation of cyclin-dependent kinase 5. *Diabetes & Metabolism Journal*, 2019, vol. 43, no 2, p. 192-205.
- [72]: IMRAN, Muhammad, SAEED, Farhan, HUSSAIN, Ghulam, *et al.* Myricetin: A comprehensive review on its biological potentials. *Food Science & Nutrition*, 2021, vol. 9, no 10, p. 5854-5868.
- [73] : MAHAPATRA, Debarshi Kar, ASATI, Vivek, et BHARTI, Sanjay Kumar. Chalcones and their therapeutic targets for the management of diabetes: structural and pharmacological perspectives. *European journal of medicinal chemistry*, 2015, vol. 92, p. 839-865.
- [74]: JAYARATHNE, Shasika, STULL, April J., PARK, Oak-Hee, *et al.* Protective effects of anthocyanins in obesity-associated inflammation and changes in gut microbiome. *Molecular nutrition & food research*, 2019, vol. 63, no 20, p. 1900149.
- [75]: PRASAD, Monisha, JAYARAMAN, Selvaraj, ELADL, Mohamed Ahmed, *et al.* A comprehensive review on therapeutic perspectives of phytosterols in insulin resistance: a mechanistic approach. *Molecules*, 2022, vol. 27, no 5, p. 1595.
- [76] : TAN, Dechao, TSENG, Hisa Hui Ling, ZHONG, Zhangfeng, *et al.* Glycyrrhizic Acid and Its Derivatives: Promising Candidates for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus and Its Complications. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, vol. 23, no 19, p. 10988.
- [77]: DA PORTO, Andrea, BROSOLO, Gabriele, CASARSA, Viviana, *et al.* The pivotal role of oleuropein in the anti-diabetic action of the Mediterranean diet: A concise review. *Pharmaceutics*, 2021, vol. 14, no 1, p. 40.
- [78]: CAMER, Danielle, YU, Yinghua, SZABO, Alexander, *et al.* The molecular mechanisms underpinning the therapeutic properties of oleanolic acid, its isomer and derivatives for type 2 diabetes and associated complications. *Molecular nutrition & food research*, 2014, vol. 58, no 8, p. 1750-1759.
- [79] : FERNÁNDEZ-APARICIO, Ángel, CORREA-RODRÍGUEZ, María, CASTELLANO, Jose M., *et al.* Potential Molecular Targets of Oleanolic Acid in Insulin Resistance and Underlying Oxidative Stress: A Systematic Review. *Antioxidants*, 2022, vol. 11, no 8, p. 1517.
- [80]: SHEHADEH, Mayadah Bashir, SUAIFAN, Ghadeer ARY, et ABU-ODEH, Ala' Mustafa. Plants secondary metabolites as blood glucose-lowering molecules. *Molecules*, 2021, vol. 26, no 14, p. 4333.

Résumés

Résumé

La médecine traditionnelle continue à jouer un rôle important, elle reste une pratique encore largement utilisée par la population locale pour le traitement de nombreuses maladies. Le but de ce mémoire est d'explorer le potentiel thérapeutique anti diabétiques de trois plantes médicinales (*Olea europaea*, *Pistacia lentiscus* et *Glycyrrhiza glabra*), en étudiant leurs mécanismes d'action moléculaires pour réduire les complications du diabète comme le pied diabétique, la rétinopathie et les maladies cardiovasculaires. Ces molécules bioactives ont des effets antidiabétiques qui exercent leurs effets en agissant sur de multiples voies de signalisation moléculaire qui inhibent l' α -glucosidase, exercent un effet sur les anomalies du pancréas et des tissus rénaux induits par le diabète, également le ciblage des voies de signalisations comme la PI3K. Il faut savoir que les plantes médicinales traditionnelles ne sont pas sans risques et leur utilisation doit être réglementée afin de protéger la santé des individus ainsi qu'assurer l'efficacité recherchée du traitement traditionnel.

Mots clés : Diabète, Phytothérapie, Plantes médicinales, Inhibition d' α -glucosidase.

Abstract

Traditional medicine continues to play an important role, it remains a practice still widely used by the local population for the treatment of many diseases. The aim of this dissertation is to explore the anti-diabetic therapeutic potential of three medicinal plants (*Olea europaea*, *Pistacia lentiscus* and *Glycyrrhiza glabra*), by studying their molecular mechanisms of action to reduce the complications of diabetes such as diabetic foot, retinopathy and cardiovascular disease. These bioactive molecules have antidiabetic effects that exert their effects by acting on multiple molecular signaling pathways that inhibit α -glucosidase, or exert an effect on diabetes-induced pancreas and kidney tissue abnormalities, also targeting of signaling pathways such as PI3K. It should be known that traditional medicinal plants are not without risks and their use must be regulated in order to protect the health of individuals as well as to ensure the desired effectiveness of traditional treatment.

Keywords: diabetes, phytotherapy, medicinal plants, inhibition of α -glucosidase.

تلخيص

لا يزال الطب التقليدي يلعب دورًا مهمًا، ولا يزال يمارس على نطاق واسع من قبل السكان المحليين لعلاج العديد من الأمراض. الهدف من هذه الرسالة هو استكشاف الإمكانيات العلاجية المضادة لمرض السكر لثلاثة نباتات طبية (الزيتون والضرع وعرق السوس)، من خلال دراسة آليات عملها الجزيئية للحد من مضاعفات مرض السكري مثل القدم السكرية، اعتلال الشبكية وأمراض القلب والأوعية الدموية. هذه الجزيئات النشطة بيولوجيًا لها تأثيرات مضادة لمرض السكري تمارس تأثيرها من خلال العمل على مسارات إشارات جزيئية متعددة تثبط الألفا جلوكوزيداز، وتمارس تأثيرًا على تشوهات أنسجة البنكرياس والكلية التي يسببها مرض السكري، وتستهدف أيضًا إشارات المسارات مثل PI3K. ويجب ان نعرف أن الأدوية العشبية التقليدية لا تخلو من المخاطر ويجب تنظيم استخدامها من أجل حماية صحة الأفراد وكذلك لضمان الفعالية المرجوة للعلاج التقليدي.

الكلمات المفتاحية: السكري، العلاج بالنباتات، النباتات الطبية، تثبيط ألفا جلوكوزيداز

