

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**

**Université ABOU BEKR BELKAID –TLEMCEM–**

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la Terre et de  
l'Univers

Département de Biologie

Laboratoire :

Antibiotiques, Antifongiques, Physico-chimie : synthèse et activités biologiques



**Mémoire**

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Science biologique

Option : Biochimie

**Thème :**

**Recherche des plantes antidiabétiques à effet  
inhibiteur sur l'enzyme  $\alpha$ -glucosidase**

**Présenté par :** M<sup>elle</sup> SAIMI Halima.

**Soutenu le 29-06-2021 devant les membres de jury :**

<b>Président :</b>	Mr. RAHMOUN Mohammed Nadjib	Pr	Université de Tlemcen
<b>Encadreur :</b>	Mr. AZZI Rachid	Pr	Université de Tlemcen
<b>Examinatrice :</b>	M <sup>elle</sup> MEZOUAR Dounia	MCB	Université de Tlemcen

**Année Universitaire : 2020/2021**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

السَّلَامُ عَلَيْكُمْ وَرَحْمَةُ اللَّهِ وَبَرَكَاتُهُ



## Remerciement

Tout d'abord, je remercie *Allah* le tout puissant de m'avoir guidé pendant toute ces années d'étude et de m'avoir donné la patience et le pouvoir pour terminer ce chemin et pour réaliser ce modeste travail.

J'exprime en premier lieu ma sincère gratitude à mon encadreur Mr. *Azzi Rachid*, Professeur au département de biologie, faculté des sciences de la nature et de la vie et sciences de la terre et de l'univers, université de Tlemcen Abou BEKR BELKAID, pour avoir accepté de diriger ce mémoire, d'avoir accepté mes désirs, pour ses conseils hautement précieux qu'il n'a cessé de m'apporter tout au long de ce travail, sa disponibilité, sa gentillesse, son soutien et sa patience durant la réalisation de ce mémoire.

J'adresse mes sincères remerciements à Mr. *RAHMOUN Mohammed Nadjib*, professeur au département de Biologie, faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la Terre et de l'Univers, Université Abou BEKR BELKAID Tlemcen, pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de juger ce travail et de présider le jury de cette thèse.

Je tiens à remercier M<sup>elle</sup> *MEZOUAR Dounia*, Maître de conférences Classe B au département de Biologie, faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la Terre et de l'Univers, Université Abou BEKR BELKAID Tlemcen, pour avoir accepté d'examiner et de juger ce travail.

## Je dédie ce travail



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

A ma chère mère **Yamina** pour son amour, sa sympathie, sa tendresse, ses prières, son soutien inconditionnel, ses sacrifices illimités pendant toute la durée de cursus scolaire et universitaire en lui souhaitant une longue vie pleine de santé. « Qu'Allah te protège ».

A l'âme de premier homme de ma vie, à mon père **Houcine** « qu'Allah lui fasse miséricorde », qui m'a élevé, m'a entouré de soins et m'a comblé de son amour et ses prières. Comment j'aurais souhaité qu'il soit à mes côtés aujourd'hui.

A l'âme de mon frère **Mohammed** « qu'Allah lui fasse miséricorde ».

A tous mes adorables frères et sœurs, mes chers neveux et mes chères nièces que j'aime beaucoup, pour leur soutien. Je suis très fière d'être entouré avec vous.

A mes amies : Imane pour les bons et les difficiles moments partagés durant cette période, Manel, Manar et à tous mes amis sans exception pour leur amitié et les bons moments inoubliables partagés durant toutes ces années.

A tous ceux que nous avons eu l'honneur de rencontrer et d'apprendre à les reconnaître tout au long de ces années.

A toute ma famille, à tous ceux qui m'ont soutenu et qui ont contribué de près ou de loin à la réussite de ce modeste travail.

A tous ceux qui m'ont appris une lettre tout au long du parcours scolaire et universitaire, à tous mes professeurs.

A tous mes collègues de promo Biochimie 2019-2021.

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات

## المخلص

يعتمد بحثنا على تلخيص 14 مقالة منشورة في مجلات علمية دولية حول التأثير المثبط لمستخلصات النباتات الطبية المضادة لداء السكري ضد انزيم ألفا غلوكوزيداز.

يتم أخذ المعلومات من المقالات وتجميعها في جدول يحتوي على الاسم العلمي، عائلة النبات، الجزء المستخدم، طريقة الاستخلاص والمذيبات المستعملة. يتم تحديد التأثير المثبط للمستخلصات تجاه انزيم ألفا غلوكوزيداز بالنسبة إلى  $CI_{50}$  الذي تم الحصول عليه.

أظهرت النتائج أن المستخلص المائي لنبات *Camelia sinensis* والمستخلص الميثانولي لنبات *Cornus capitata* لهما أعلى فعالية مثبطة ل - انزيم ألفا غلوكوزيداز مع  $CI_{50}$  بترتيب 10.54 و 12.5 ميكروغرام / مل على التوالي. من ناحية أخرى، أظهر المستخلص الميثانولي ل *Tolypiocladia glomerulata* وجزء ثنائي إيثيل الأثير من *Globularia alypum* أضعف نشاط مثبط مع نسبة  $CI_{50}$  608 و  $20 \pm 520$  ميكروغرام / مل على التوالي.

يعتبر الماء أكثر المذيبات استخدامًا لاستخلاص النباتات المدروسة (10 مستحضرات)، كما أن أسيتات الإيثيل هو أكثر مذيب استخدامًا لتجزئة المستخلصات المحضرة (8 مستحضرات). يمثل النوع الطريقة الرئيسية لتحضير المستخلصات (20 نبتة). بينما تعتبر فصيلة اللامياسيا هي الأسرة الأكثر انتشارًا (4 نباتات).

**الكلمات المفتاحية:** الفا غلوكوزيداز، النباتات المضادة لداء السكري،  $CI_{50}$ ، تأثير مثبط.

## Abstract

Our research is based on the synthesis of 14 articles published in international scientific journals on the inhibitory effect of anti-diabetic medicinal plant extracts against  $\alpha$ -glucosidase.

The informations are taken from the articles and grouped in a table containing the scientific name, the family and origin of the plant, the part used, the method of extraction and the solvents used. The inhibitory effect of the extracts against  $\alpha$ -glucosidase is determined according to the IC50 obtained.

The results showed that the aqueous extract of *Camelia sinensis* and the methanolic extract of *Cornus capitata* have the highest inhibitory activity against  $\alpha$ -glucosidase, with IC50 values of 10.54 and 12.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  respectively. However, the methanolic extract of *Tolypiocladia glomerulata* and the di-ethyl ether fraction of *Globularia alypum* showed the lowest inhibitory activity with IC50 608 and  $520 \pm 20 \mu\text{g}/\text{mL}$  respectively.

Water is the most used solvent to extract the studied plants (10 preparations), as well as ethyl acetate is the most used solvent to fractionate the prepared extracts (8 preparations). The maceration is the main method of extracts preparation (20 plants). While Lamiaceae is the most common family (4 plants).

**Key words:**  $\alpha$ -glucosidase, anti-diabetic plants, IC50, inhibitory effect.

## Résumé

Notre recherche est basée sur la synthèse de 14 articles publiés dans des revues scientifiques internationales sur l'effet inhibiteur des extraits des plantes médicinales antidiabétiques vis-à-vis l' $\alpha$  glucosidase.

Des informations sont tirées des articles et regroupées dans un tableau contenant le nom scientifique, la famille et l'origine de la plante, la partie utilisée, le mode d'extraction et les solvants utilisés. L'effet inhibiteur des extraits vis-à-vis l' $\alpha$  glucosidase est déterminée par rapport aux  $CI_{50}$  obtenus.

Les résultats ont montré que l'extrait aqueux de *Camelia sinensis* et l'extrait méthanoliques de *Cornus capitata* ont une meilleure activité inhibitrice vis-à-vis l' $\alpha$ -glucosidase, avec des  $CI_{50}$  d'ordre de 10,54 et 12,5  $\mu\text{g/mL}$  respectivement. Par contre, l'extrait méthanolique de *Tolypocladia glomerulata* et la fraction d'éther di-éthylique de *Globularia alypum* a montré l'activité inhibitrice la plus faible avec une  $CI_{50}$  d'ordre de 608 et  $520 \pm 20 \mu\text{g/ml}$ , respectivement.

L'eau est le solvant le plus utilisé pour extraire les plantes étudiées (10 préparations), ainsi que l'acétate d'éthyle est le solvant le plus utilisé pour fractionner les extraits préparés (8 préparations). La macération représente le mode de préparation majoritaire des extraits (20 plantes). Tandis que les lamiacées est la famille la plus répandue (4 plantes).

**Mots clés :**  $\alpha$  glucosidase, plantes antidiabétiques,  $CI_{50}$ , effet inhibiteur.

## Table de matière

المخلص

Abstract

Résumé

Table de matière

Liste de tableaux

Liste de figures

Liste des abréviations

Introduction générale ..... 01

Première partie : Synthèse bibliographique

Chapitre 1 : Généralités sur le diabète sucré

1. Diabète sucré ..... 02

1.1. Définition ..... 02

1.2. Épidémiologie ..... 02

1.2.1. Dans le monde ..... 02

1.2.2. En Algérie ..... 03

1.3. Classification ..... 03

1.3.1. Diabète de type 1 ..... 03

1.3.2. Diabète de type 2 ..... 04

1.3.3. Diabète gestationnel ..... 04

1.3.4 Autres types du diabète ..... 04

1.4. Critères de diagnostic de diabète ..... 04


1.4.1. Symptômes de diabète ..... 04

1.4.2. L'hyperglycémie postprandiale ..... 05

1.4.3. Glycémie à jeun ..... 05



1.4.4. L'hémoglobine glyquée .....	05
1.5. Complications de Diabète .....	06
1.6. Traitement de diabète sucré (les classes thérapeutiques) .....	06
<b>Chapitre 2 : Les plantes antidiabétiques</b>	
1. Introduction .....	10
2. Utilisation de plantes médicinales en médecine traditionnelle pour le traitement de diabète .....	10
2.1. Dans le monde .....	10
2.2. En Algérie .....	12
3. Les principes actifs à effet antidiabétique .....	13
4. Mode d'action des plantes antidiabétiques .....	14
5. Enzyme digestif « alpha glucosidase » .....	15
6. Inhibiteurs d'alpha glucosidase .....	17
<b>Deuxième partie :</b>	
Méthodologie .....	18
Résultats et interprétations .....	21
1. Répartition des plantes étudiées selon la famille .....	24
2. Répartition des plantes étudiées selon le mode de préparation .....	24
3. Répartition des plantes étudiées selon les extraits préparés .....	25
4. Répartition des plantes étudiées selon les fractions préparées .....	25
5. Répartition des plantes étudiées selon CI <sub>50</sub> .....	26
Discussion .....	28
Conclusion générale et perspectives .....	31
Références bibliographiques .....	32



## Liste des tableaux

<b>Tableau 1 :</b> Les différentes antidiabétiques oraux utilisés pour le traitement du diabète .....	<b>07</b>
<b>Tableau 2 :</b> Résultats de quelques études éthno-botaniques sur les plantes antidiabétiques utilisées dans différentes régions du monde.....	<b>12</b>
<b>Tableau 3 :</b> La synthèse de quelques articles scientifiques publiés sur l'effet inhibiteur des plantes médicinales antidiabétiques vis-à-vis l' $\alpha$ glucosidase dans des revues scientifiques internationales .....	<b>21</b>

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Estimation du nombre d'adultes vivant avec le diabète en millions .....	<b>03</b>
<b>Figure 2</b> : Les complications chroniques de diabète .....	<b>06</b>
<b>Figure 3</b> : La structure modélisée par homologie de $\alpha$ glucosidase de <i>S. cerevisiae</i> avec les résidus catalytiques conservés affichés sous forme de bâtonnets .....	<b>16</b>
<b>Figure 4</b> : Représentation en ruban des repliements du domaine catalytiques chez les différentes familles de GH (gluco-hydrolase) où sont retrouvées les $\alpha$ glucosidases (EC : 3.2.1.20) .....	<b>17</b>
<b>Figure 5</b> : Répartition des plantes étudiées selon la famille .....	<b>24</b>
<b>Figure 6</b> : Répartition de plantes étudiées selon le mode de préparation des extraits .....	<b>24</b>
<b>Figure 7</b> : Répartition des plantes étudiées selon les extraits préparés .....	<b>25</b>
<b>Figure 8</b> : Répartition des plantes étudiées selon les fractions préparées .....	<b>26</b>
<b>Figure 9</b> : Répartition des plantes étudiées selon $CI_{50}$ .....	<b>27</b>

## Liste d'abréviations

**ADA** : American Diabetes Association

**ASAT/ALAT** : Aspartate aminotransférase / Alanine aminotransférase

**CB1** : Récepteur des cannabinoïdes

**CEEDMM** : Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques

**CI<sub>50</sub>** : concentration pour laquelle l'enzyme soit inhiber de 50%

**DID** : Diabète Insulino- Dépendant

**DMSO** : Di-méthyl-sulf-oxyde.

**DNID** : Diabète Non Insulino-Dépendant

**DPP-4** : Di peptidyl Peptidase-4

**FID** : Fédération International de Diabète

**GH** : Gluco-Hydrolase

**GIP** : Glucose-dépendant Insulinotropic Polypeptide

**GLUT** : Glucose transporter

**GLP-1** : Glucagon-Like Peptide 1

**HbA1c** : Hémoglobine glyquée

**HGPO** : Hyperglycémie Provoquée par voie Orale

**HTA** : Hypertension Artérielle

**MODY** : Maturity Onset Diabetes of the Young

**NFS** : Numération Formule Sanguine

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**ORL** : Oto-rhino-laryngologie

**PPAR** : Peroxysome Proliferator Activated Receptor



# **INTRODUCTION**

## **GÉNÉRALE**

## Introduction générale

Le diabète sucré est l'une des maladies non transmissibles les plus répandues dans le monde. Il représente un véritable problème de santé publique de sa fréquence croissante, sa mortalité et son coût économique (**Alioune, 2014**). L'hyperglycémie est un symptôme précoce du diabète de types 2 qui survient lorsque les cellules  $\beta$  pancréatiques n'arrivent plus à sécréter suffisamment de l'insuline (**Gulati et al., 2012**).

Les traitements de cette affection consistent, à contrôler le niveau glycémique des malades par des mesures hygiéno-diététiques, des antidiabétiques oraux ou par l'insulinothérapie pour les diabétiques de type 2, et seulement par l'insulinothérapie dans le cas des diabétiques de type 1 (**Charbonnel et Cariou, 1997**).

Une des approches thérapeutiques pour la réduction de l'hyperglycémie postprandiale consiste à l'inhibition des enzymes  $\alpha$ -glucosidases, hydrolysant les glucides alimentaires complexes en sucres simples, retardant ainsi leur absorption au niveau de l'intestin grêle et en conséquence l'hyperglycémie. Toutefois, les inhibiteurs d' $\alpha$ -glucosidase commercialisés (l'Acarbose est le plus utilisé) possèdent certains effets secondaires gastro-intestinaux provoquant des flatulences, diarrhées et distension abdominale (**Standl et al., 2012**).

Ces différentes approches thérapeutiques restent ou deviennent inefficaces chez beaucoup de diabétiques, en raison de non disponibilité des médicaments et d'une prise en charge médicale correcte. Pour cela, une grande partie de la population diabétique dans le monde se tourne de plus en plus vers les traitements traditionnels à base des plantes (**Azzi, 2007**).

De nombreux travaux de synthèse ont été publiés dans des revues spécialisées dans le domaine des plantes médicinales et diabète. Ils montrent le grand intérêt de l'utilisation traditionnelle des plantes antidiabétiques dans le monde (**Ezuruike et Prieto, 2014 ; Ghulam et al., 2015 ; Asadi- Samani et al., 2017 ; Mukhopadhyay, 2019 ; Skalli et al., 2019 ; Chelghoum et al., 2021**), également en Algérie (**Azzi et al., 2012 ; Telli et al., 2016 ; Kouadri- Boudjelthia et al., 2018**).

Notre travail s'inscrit dans le cadre de rechercher les plantes médicinales antidiabétiques qui ont un effet inhibiteur sur l'enzyme  $\alpha$  glucosidase. Dans ce but, nous avons sélectionné deux articles réalisés au sein de notre laboratoire « LAPSAB » ainsi que 12 articles publiés dans des revues scientifiques internationales. Les résultats obtenus après la synthèse de ces articles sont interprétés et comparés par rapport à la concentration nécessaire pour que l'enzyme soit inhibé à 50% (CI<sub>50</sub>).

**PREMIÈRE PARTIE :**  
**SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE**



*Chapitre 1 :*  
*Généralités sur le diabète sucré*



# Chapitre 1 : Généralités sur le diabète sucré

## 1. Diabète sucré

### 1.1. Définition

Le diabète sucré est une affection qui apparaît lorsque l'organisme est incapable de produire l'insuline par les cellules  $\beta$  des ilots de Langerhans situé dans le pancréas (OMS, 2002 ; ADA, 2004). C'est un groupe de maladies métaboliques, caractérisé par une hyperglycémie chronique liée à une insuffisance : soit de la sécrétion d'insuline par le pancréas, soit de l'action de l'insuline ou de l'association des deux (Goldenberg et Punthakee, 2013).

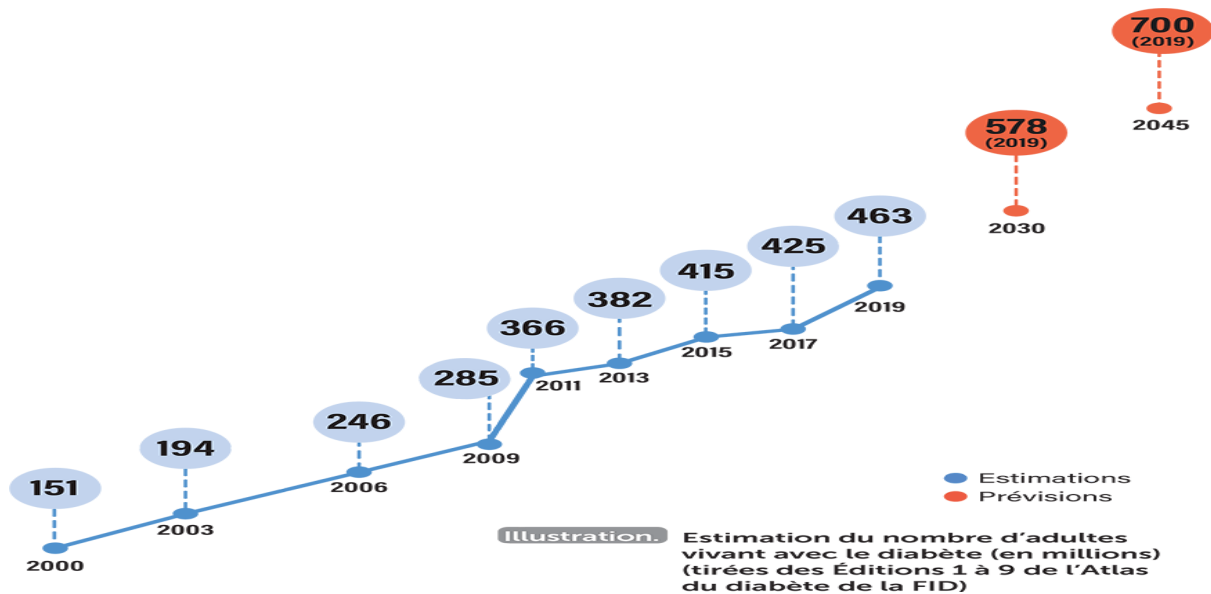
Le diabète sucré se définit aussi par une hyperglycémie chronique, soit une glycémie à jeun supérieure à 1,26g/L (7mmol/L) ou une glycémie supérieure à 2g/L (11,1mmol/L) à n'importe quel moment ou lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale à deux reprises. Cette définition est fondée sur le seuil glycémique à risque de microangiopathie, en particulier à risque de rétinopathie (Sachon *et al.*, 2004 ; ADA, 2007).

### 1.2. Epidémiologie :

#### 1.2.1. Dans le monde :

Le diabète sucré est une maladie courante dont la fréquence augmente à une vitesse alarmante partout dans le monde. En 1985, le nombre de diabétiques dans le monde était estimé à 30 millions. En 1995, il était monté à 135 millions (Simon *et al.*, 2005 ; OMS et FID, 2008). En 2019, un chiffre de 463 millions de personnes diabétique a été enregistré par la FID. Ce chiffre peut atteindre 578 millions d'adultes d'ici 2030 et 700 millions d'ici 2045 (Figure 1) (FID, 2019).

## Chapitre 1 : Généralités sur le diabète sucré



**Figure 1 :** Estimation du nombre d'adultes vivant avec le diabète en millions (FID, 2019).

### 1.2.2. En Algérie

En 2010, la fédération internationale du diabète (FID) a enregistré un million 632 milles diabétiques en Algérie. Ce chiffre peut atteindre jusqu' à 2 millions 850 milles en 2030, avec une augmentation de 61milles nouveaux cas recensés par an. La prévalence nationale déclarée par FID, était de 7,4 %. Elle peut augmenter à plus 9,3% en 2030 (Whiting, 2011).

### 1.3. Classification

L'ancienne classification de l'organisation mondiale de la santé (1980), a pris en compte des notions thérapeutiques et l'on parlait de diabète insulino-dépendant (DID) ou non insulino-dépendant (DNID). Actuellement, dans la nouvelle classification, le diabète sucré est désormais basé sur l'étiologie du diabète et la gravité de l'hyperglycémie (Drouin et al., 1999 ; Nafti, 2005).

#### 1.3.1. Diabète de type1 :

Représente 10% environ de tous les cas de diabète et se déclare généralement à l'enfance suite à une destruction auto-immune des cellules insulino-sécrétrices dites cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans pancréatiques (OMS, 2002).

Il existe une autre forme idiopathique, moins fréquente, qui touche une minorité de sujets. C'est une forme héréditaire qui présente une insulino-pénie permanente avec céto-acidose d'origine inconnue (Drouin et al.,1999).

# Chapitre 1 : Généralités sur le diabète sucré

## 1.3.2. Diabète de type 2

Il est beaucoup plus fréquent et représente environ 90% de l'ensemble des cas mondiaux. Il se manifeste le plus souvent chez l'adulte, mais on l'observe aussi chez les adolescents (OMS, 2002). C'est une maladie chronique et évolutive dans le temps. Il est caractérisé par une altération de l'insulinosécrétion et des anomalies des effets de l'insuline sur ses tissus cibles (insulino-sensibilité) (Drouin et al., 1999 ; Halimi et al., 1999).

Dans ce type, trois organes sont défectueux :

- ✓ Pancréas : diminue la sécrétion d'insuline ;
- ✓ Foie : augmente sa production de glucose car il est insulino-résistant ;
- ✓ Muscle : ne capte pas assez de glucose car il est insulino-résistant ce qui induit vers une hyperglycémie (Portha, 2005).

## 1.3.3. Diabète gestationnel

C'est un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse (Fougere, 2019). Cette forme de diabète est généralement transitoire et disparaît dans les semaines suivant l'accouchement. Les femmes qui ont souffert du diabète gestationnel risquent davantage de développer un diabète type 2 par la suite (Naylor et al., 1997).

## 1.3.4. Autres types du diabète

C'est des cas de diabète résultant de conditions spécifiques ou génétiques : diabètes secondaires à la prise de corticoïdes, à une pancréatite, à une hémochromatose, à une mucoviscidose, diabète correspondant à une forme génétique identifiée de type MODY, ... (Fagot-Campagna et al., 2010).

## 1.4. Critères de diagnostic de diabète

### 1.4.1. Symptômes de diabète

On peut résumer les symptômes du diabète comme suit :

- \*Polyurie : excrétion de quantité excessive d'urine ;
- \*Polydipsie : soif excessive occasionnée par la déshydratation ;
- \*Amaigrissement inexplicable ;

## Chapitre 1 : Généralités sur le diabète sucré

\*Nycturie : excrétion d'urine pendant la nuit ;

\*Polyphagie : exagération de l'appétit ;

\*Asthénie : fatigue intense ;

\*Somnolence voire coma ;

Et une glycémie quelle que soit l'heure  $\geq 2,00$  g/L (11,1mmol/L) (**Drouin et al., 1999**).

### 1.4.2. L'hyperglycémie postprandiale :

La vitesse de résorption du glucose, après les repas, est directement influencée par le type d'alimentation (index glycémique) et par la cinétique plus ou moins rapide de la vidange gastrique. L'hyperglycémie postprandiale contribue à aggraver le déséquilibre métabolique et participe, de façon non négligeable, à l'augmentation du taux d'hémoglobine glyquée (**Scheen, 2002**). L'hyperglycémie Provoquée par Voie Orale (HGPO) consiste en un dosage de la glycémie au temps zéro puis toutes les 30 minutes pendant 2 heures chez un sujet au repos ayant ingéré 75g de glucose (**Perlemuter et al., 2003**). La détermination d'une hyperglycémie à la 2<sup>ème</sup> heure de l'HGPO, supérieure ou égale à 2g/L(11,1mmol/L) est satisfaisante pour établir un diagnostic sur le plan épidémiologique (**Drouin et al., 2008**).

### 1.4.3. Glycémie à jeun :

La glycémie à jeun est le dosage du taux de glucose dans le sang. Elle est dosée presque uniquement par la méthode spécifique au glucose oxydase qui est la plus précise. Normalement, les valeurs de la glycémie plasmatique à jeun ne dépassent pas 1,26 g/L (7mmol/L). Après les repas, les valeurs ne dépassent pas 1,40 g/L (7,80mmol/L) quels que soient l'horaire du dosage et la nature du repas (**Perlemuter et al., 2003**).

### 1.4.4. L'hémoglobine glyquée (HbA1c) :

Auparavant, le test HbA1c était utilisé pour surveiller la glycémie plutôt que pour le diagnostic de diabète. Récemment, l'association américaine de diabète (ADA), le comité international d'expert et l'organisation mondiale de la santé (OMS) ont recommandé l'utilisation de l'HbA1c comme critère de diagnostique pour la détection du diabète sucré (**Le comité international d'expert, 2009 ; OMS, 2011**). Ils ont proposé des taux d'HbA1c d'ordre de 48mmol/L (6,5%) comme niveau de diagnostique pour la détermination du diabète sucré (**King et al., 1998**).

# Chapitre 1 : Généralités sur le diabète sucré

## 1.5. Les complications

Les complications du diabète sont importantes et sont de deux types : des complications aiguës qui sont très répandues chez le diabète de type 1 et d'autre chroniques qui se trouvent surtout chez le diabète de type 2 (Capet *et al.*, 1999).

Les complications métaboliques aiguës du diabète sont présentées par des accidents hypoglycémiques et trois complications hyperglycémiques du diabète : acidocétose diabétique, syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire (anciennement coma hyperosmolaire) et acidose lactique (Orban et Ichai, 2008).

Les complications chroniques, à long terme, sont classiquement divisées en deux catégories : micro-angiopathiques (neuropathie, néphropathie et rétinopathie), dont le facteur de risque majeur est l'hyperglycémie chronique) et macro-angiopathiques (les maladies cardiovasculaires) dont les facteurs de risque sont l'hyperglycémie, l'insulinorésistance, des carences en insuline, une dyslipidémie, l'hypertension, l'hyperlipidémie et l'inflammation (Figure 2) (Muio et Newgard, 2008).

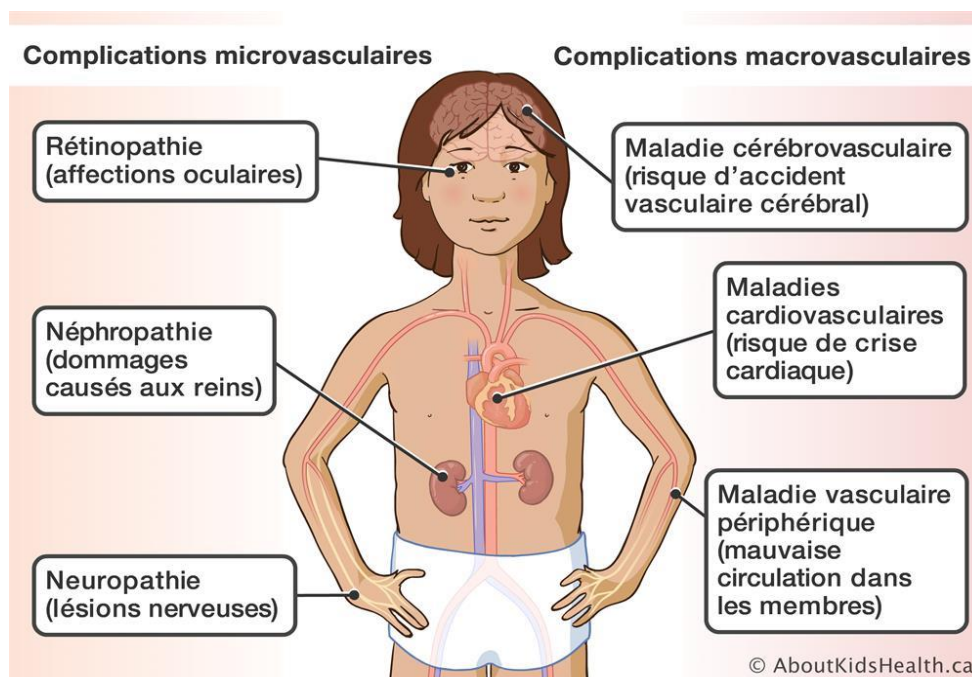


Figure 2 : les complications chroniques de diabète (<https://www.aboutkidshealth.ca>)

## 1.6. Traitements de diabète sucré (les classes thérapeutiques)

L'obtention d'un contrôle glycémique satisfaisant dans le but de prévenir les complications liées au diabète nécessite le recours à des agents pharmacologiques en plus du traitement

## Chapitre 1 : Généralités sur le diabète sucré

hygiéno-diététique. Les médicaments oraux actuellement disponibles offrent un large spectre sur le plan de leur mécanisme d'action, mais ils ont un certain nombre de contre-indications et d'effets indésirables (Viraily et al., 2007).

Le traitement de l'hyperglycémie du diabétique de type 2 par des antidiabétiques oraux repose sur :

- ❖ Une stimulation de la sécrétion d'insuline par des **sulfamides hypoglycémiant** (sulfonylurées) ou des **glinides** ;
- ❖ Une diminution de la production hépatique de glucose par les **Biguanides** (metformine) ;
- ❖ Une augmentation de l'action de l'insuline (diminution de l'insulinorésistance) par les **glitazones** (ou **thiazolidinediones**) ou **metformine** ;
- ❖ Un ralentissement de l'absorption intestinale de glucides alimentaires par l'**Acarbose** ;
- ❖ Une administration d'insuline (insulinothérapie) en cas d'échec d'antidiabétiques oraux (Tableau 1) (Henquin, 2005 ; Thissen et Buyschaert, 2005 ; Tielmans et al., 2007).

**Tableau 1** : Les différentes antidiabétiques oraux utilisées pour le traitement du diabète, (CEEDMM, 2011).

	Principal mode d'action	Effets secondaires	Effets métaboliques attendus
<b>Biguanides</b>	Réduction de l'insulinorésistance surtout au niveau hépatique.	Digestifs : douleurs abdominales, diarrhée fréquents et souvent transitoires. Pas de risque d'hypo-glycémie. Acidose lactique.	Diminution 1 % HbA1c ; protection cardiovasculaire.
<b>Glitazones</b>	Agonistes des récepteurs nucléaires PPAR $\gamma$ , Diminuent l'insulinorésistance surtout au niveau adipocytaire et indirectement musculaire.	Hépatiques : surveillance ASAT/ ALAT avant la mise en route et tous les 2 mois. Anémie : surveillance de la NFS. Possible aggravation de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque.	Diminution 1 % HbA1c.
<b>Sulfamides</b>	Stimulent l'insulinosécrétion.	Risque d'hypo-glycémie. Allergie	Diminution 0,5 à 1% HbA1c.
<b>Glinides</b>	Stimulent la sécrétion d'insuline.	Risque d'hypo-glycémie moindre et durée plus courte qu'avec les sulfamides. Absence d'allergie croisée avec les	Diminution 1% HbA1c.

## Chapitre 1 : Généralités sur le diabète sucré

		sulfamides.	
<b>Inhibiteurs de la DPP-4</b>	Inhibition de l'activité de la DPP-4, enzyme détruisant le GLP1. Augmentation de l'insulinosécrétion en fonction de la glycémie. Diminution des glycémies postprandiales.	Infection ORL. Allergie.	Diminution 0,5 à 1% HbA1c.
<b>Inhibiteurs de l'alpha glucosidase</b>	Empêchent l'hydrolyse des glucides complexes (amidon). Retardent l'absorption du glucose.	Troubles digestifs : flatulences, diarrhées, augmentation progressive de la posologie.	Diminution 0,5 % HbA1c.

### ➤ Nouvelles classes d'antidiabétiques

De nouveaux agents antidiabétiques mettent à profit des systèmes de régulation dans le traitement du diabète : des incrétines et celui des endocannabinoïdes (**Archambeaud,2008**).

#### ❖ Les incrétines

Présente de réels intérêts comme alternative au traitement du diabète de type 2. Les incrétines sont des hormones peptidiques secrétées par la muqueuse digestive lors du passage du bol alimentaire. Ces incrétines libérées, en particulier le GIP (glucose-dépendant insulino-tropique polypeptide) et le GLP-1 (glucagon-like peptide), passent dans le sang et induisent une augmentation de la sécrétion d'insuline par des cellules  $\beta$  du pancréas. Le GLP-1 étant le plus puissant stimulant de la sécrétion d'insuline. Par ailleurs, les incrétines sont détruites rapidement, en quelques minutes, par des enzymes peptidiques, en particulier la plus importante, la DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4).

Chez les diabétiques de type 2, la diminution de l'effet sécréteur de l'insuline produite par ces incrétines est due à une diminution de la capacité sécrétoire de la muqueuse digestive des hormones peptidiques, en particulier, le GIP et le GLP-1. Pour pallier cette carence de l'effet des incrétines, deux solutions sont proposées par administration soit :

- Un inhibiteur de l'enzyme détruisant les incrétines physiologiques ; ce sont des inhibiteurs de la DPP-4 (Sitagliptine, JanuviaR, 100 mg, voie orale) ;

## Chapitre 1 : Généralités sur le diabète sucré

- Un incrétinomimétique synthétique (analogues des incrétones), agoniste des récepteurs GLP1, résistant à l'action de la DPP-4, analogue du GLP-1 physiologique (Exenatide, ByettaR, stylo prérempli de 5 et 10 µg en solution injectable sous-cutanée) (**Vilsboll et Holst, 2004 ; Stonehouse et al., 2006 ; Amori et al., 2007 ; Tan et Pillon, 2009**).

### ❖ Endocannabinoïdes

L'inhibition du récepteur CB1 des cannabinoïdes endogènes améliore la sensibilité à l'insuline, abaisse la glycémie, et ralentit l'athérosclérose (**DeMiguel-Yanes et al., 2011**).





*Chapitre 2 :*  
*Les plantes antidiabétiques*

## Chapitre 2 : Les plantes antidiabétiques

### 1. Introduction

Depuis des temps immémoriaux, les plantes ont servi comme première source de médicaments pour les hommes, et elles ont continué à fournir à l'humanité, des remèdes thérapeutiques nouveaux et originaux jusqu'à aujourd'hui. L'intérêt de l'étude et de l'utilisation des plantes médicinales a mené à la caractérisation et à l'identification de molécules majeures, et à l'isolation de composés chimiques actifs d'une importance thérapeutique incontestable (Leduc et al., 2006).

Les plantes médicinales jouent un rôle important dans la prévention et le traitement du diabète sucré, spécialement dans les pays en voie de développement où les ressources sont faibles et les assurances médicales sont limitées (Nistor, 2009).

Selon l'Organisation mondiale de la Santé, environ 65-80% de la population mondiale dans les pays en développement, en raison de la pauvreté et du manque d'accès à la médecine moderne dépendent essentiellement des plantes médicinales traditionnelles pour leurs soins de santé primaire. Et malgré les remarquables progrès en chimie organique de synthèse, plus de 25% des médicaments prescrits dans les pays industrialisés tirent directement ou indirectement leurs origines des plantes (Newman et al., 2000).

De nombreuses plantes sont considérées traditionnellement comme antidiabétiques, certaines sont à l'origine de la mise au point de médicaments tel que la metformine grâce à *Galega officinalis* (Oubre et al., 1997 ; Grover et al., 2002).

### 2. Utilisation de plantes médicinales en médecine traditionnelle pour le traitement de diabète

#### 2.1. Dans le monde

Au cours de ces dernières années, l'étude ethnobotanique des plantes utilisées comme antidiabétiques a suscité un grand intérêt. De nombreux travaux de synthèse ont été publiés dans des revues spécialisées dans le domaine des plantes médicinales et diabète (Journal of Ethnopharmacology, Phytomedicine, Phytotherapy Research, Journal of Natural products, Diabetes Care, Journal of Medicinal Plants Research ...). Ils montrent le grand intérêt que porte l'utilisation traditionnelle des plantes antidiabétiques dans le monde (Bailey et Day, 1989 ; Ivorra et al., 1989 ; Marles et Farnsworth, 1995 ; Roman-Ramos et al., 1995 ; Grover et al., 2002 ; Soumyanath, 2006 ; Eddouks et al., 2007 ; Fahim Kadir et al., 2012 ;

## Chapitre 2 : Les plantes antidiabétiques

Ghulam *et al.*, 2015 ; Asadi- Samani *et al.*, 2017 ; Skalli *et al.*, 2019 ; Chelghoum *et al.*, 2021).

Les informations ethnobotaniques recueillies dans plusieurs régions du monde estiment que plus de 1123 espèces végétales, soit plus de 725 genres appartenant à 183 familles, sont utilisées pour leurs propriétés hypoglycémiantes et anti-hyperglycémiantes (**Bailey et Day, 1989 ; Marles et Farnsworth, 1995**).

Ces plantes, recensées, sont généralement présentées dans des tableaux qui résume le nom scientifique de la plante, la famille, les noms vernaculaires courants utilisés dans la région étudiée, la partie utilisée (plante entière, partie aérienne, tige, racines feuilles, fruits, etc....) , parfois le principe actif (alcaloïdes, glycosides, saponosides, flavonoïdes, etc...), les méthodes de préparation traditionnelle (infusion, décoction, macération, etc..), les animaux utilisés pour les tests (rats, souris, lapin, chien, chat, etc. ...), voie d'administration (orale, intrapéritonéale, intra-veineuse, sous cutanée, etc. ...), type de diabète et agent diabétogène (alloxane, Streptozotocine, etc...), nombre de citation et références bibliographiques (**Azzi, 2007**).

Pour plusieurs plantes, les composés actifs responsables de l'activité pharmacologique ont été identifiés et isolés et les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans les effets thérapeutiques ont été partiellement ou complètement élucidés (**Lamba et al., 2000**). Une fois isolés et purifiés, ces composants chimiques peuvent être utilisés tels quels, ou légèrement modifiés afin d'obtenir des composés plus stables, plus solubles ou encore à effet thérapeutique meilleur (**Azzi, 2013 ; Sadoun et al., 2019**).

Le **tableau 2** résume quelques études ethnobotaniques sur les plantes antidiabétiques utilisées dans différentes régions du monde.

## Chapitre 2 : Les plantes antidiabétiques

**Tableau 2 :** Résultats de quelques études ethnobotaniques sur les plantes antidiabétiques utilisées dans différentes régions du monde.

Pays	Nombre d'espèce	Référence
Algérie (région d'Ouest)	56	(Allali <i>et al.</i> , 2008)
Algérie (M'Zab, Région de Ghardaïa)	33 espèces pour 19 familles	(Kemassi <i>et al.</i> , 2014)
Algérie	171 espèces pour 58 familles	(Hamza <i>et al.</i> , 2019)
Maroc (Rabat)	30 espèces pour 30 familles	(Skalli <i>et al.</i> , 2019)
Maroc	94 espèces pour 38 familles	(Bnouham <i>et al.</i> , 2002)
Maroc (Région de Chtouka Ait Baha et Tiznit : Anti-Atlas occidental)	48 espèces pour 25 familles	(Barkaoui <i>et al.</i> , 2017)
Nigéria	54 espèces pour 33 familles	(Shinkafi <i>et al.</i> , 2015)
Golan et Palestine	26	(Said <i>et al.</i> , 2002)
RD Congo (Sud de Katanga)	95 espèces pour 47 familles	(Amuri <i>et al.</i> , 2018)
Afrique de Sud (Eastern Cape Province)	14 espèces pour 6 familles	(Erasto <i>et al.</i> , 2005)
Canada (Québec)	18 espèces pour 9 familles	(Leduc <i>et al.</i> , 2006)
Mexique	269	(Hernandez-Galicial <i>et al.</i> , 2002)
Iran	120 espèces pour 50 familles	(Ghulam <i>et al.</i> , 2015)
Inde	800	(Grover <i>et al.</i> , 2002)
Inde (région de Sikkim et Darjeeling Himalayen)	37 espèces pour 28 familles	(Chherti <i>et al.</i> , 2005)
Pakistan (Ormara, Gawadar)	31 espèces pour 21 familles	(Noman <i>et al.</i> , 2013)
Pakistan	209 espèces pour 74 familles	(Munir et Qureshi, 2018)
Le monde entier	389	(Padavala <i>et al.</i> , 2006)

### 2.2. En Algérie

L'Algérie bénéficie d'un climat très diversifié, les plantes poussent en abondance dans les régions côtières, montagneuses et également sahariennes. Ces plantes constituent des remèdes naturels potentiels qui peuvent être utilisés en traitement curatif et préventif (Belouad, 1998).

En Algérie, les plantes médicinales et les remèdes n'ont jamais été totalement abandonnés et les gens n'ont jamais cessé de faire appel à la médecine traditionnelle, ce qui a conduit à maintenir une tradition thérapeutique vivante malgré le développement spectaculaire de la médecine moderne (Hamza, 2011).

Les plantes médicinales trouvent encore leurs indications thérapeutiques dans le traitement de plusieurs maladies en Algérie, y compris le diabète, mais ce traitement traditionnel n'est pas

## Chapitre 2 : Les plantes antidiabétiques

mis en place au niveau des hôpitaux et reste limité aux patients, tradi-thérapeutes et herboristes (Azzi, 2013).

Des enquêtes ethnobotaniques effectuées dans le but de répertorier les plantes médicinales antidiabétiques dans l'Est et l'Ouest Algérien soulignent l'importance qu'occupe ce patrimoine végétal dans la pharmacopée traditionnelle et surtout dans le traitement du diabète (Allali et al., 2008 ; Hamza et al., 2009 ; Azzi et al., 2012).

Une étude ethnobotanique effectuée dans la région de Tlemcen, a recensé plus de 56 espèces dont 23 sont les plus utilisées par les diabétiques de cette région, notamment, *Trigonella foenum graecum* (Halba), *Berberis vulgarise* (Ghris), *Nerium oleander* (Defla), *Laurus nobilis* (Rend), *Nigella sativa* (Sanouj), *Punica granatum* (Romman) et *citrullus colocynthis* (Handal) (Allali et al., 2008).

Une autre enquête ethno-pharmacologique réalisée auprès de 470 sujets diabétiques de quatre Wilayas de l'Ouest algérien, a permis d'enregistrer une fréquence d'utilisation de 28,30 % et de recenser 60 plantes médicinales utilisées pour le traitement de diabète sucré (Azzi et al., 2012).

Une autre enquête réalisée par Kemassi et al. (2014) a permis de recenser 33 espèces à caractère médicinal utilisées par les indigènes de la vallée de M'Zab pour le traitement de l'hyperglycémie.

Dans la région de Ouargla, une autre étude ethnobotaniques effectuée auprès de 289 patients diabétiques a permis d'enregistrer un pourcentage élevé d'utilisation des plantes médicinales pour traiter le diabète et ses symptômes (60,90%), et de recenser 67 espèces végétales appartenant à 32 familles (Telli et al., 2016).

Ainsi que d'autre étude a été réalisée sur 670 sujets diabétiques dans la région Ouest de l'Algérie (Chlef, Mostaganem, Mascara, Oran, Sidi Bel Abbas, Saida et Tiaret), a permis de répertorier 24 plantes médicinales anti-hyperglycémiques (Kouadri- Boudjelthia et al., 2018).

### 3. Les principes actifs à effet antidiabétique

Les plantes médicinales renferment une part importante des composés qui interviennent dans l'ensemble des réactions enzymatiques ou biochimiques ayant lieu dans l'organisme. On distingue ainsi deux groupes de métabolites : les métabolites primaires et les métabolites secondaires (Hartmann, 2007).

## Chapitre 2 : Les plantes antidiabétiques

Il existe plus de 200 000 métabolites secondaires, dont plus 1200 présentent une activité hypoglycémiant (Marles *et al.*, 1995 ; Lamba *et al.*, 2000 ; Sanjay, 2002). Ainsi un certain nombre de groupes, tels que des alcaloïdes, des saponines, des flavonoïdes, des glycosides, des polysaccharides, des peptidoglycanes, et d'autres obtenus à partir de diverses sources végétales, semblent avoir des effets, d'une importance particulière, dans le traitement du diabète sucré (Mukherjee *et al.*, 2006 ; Soumyanath, 2006).

Plusieurs alcaloïdes isolés à partir de plantes médicinales ont montré une action hypoglycémiant sur différents modèles d'animaux, la magnoflorine, alcaloïde extrait de *Tinospora cordifolia*, possède une activité hypoglycémiant *in vivo* et *in vitro*. Le mode d'action est dû à l'inhibition de l' $\alpha$ -glucosidase (Patel et Mishra, 2012). D'autres alcaloïdes tels que : la catharanthine, la vindoline et la vindolinine isolés à partir de *Catharanthus roseus* diminuent également le taux de glucose sanguin chez des rats normaux rendus diabétiques par la Streptozotocine (Chattopadhyay, 1999 ; Hamza, 2011).

Les polypeptides et les acides aminés exercent un excellent effet dans le traitement du diabète. Parmi ces composants, on trouve le *p*-insuline « bitter polypeptide gourd » isolé à partir de *Momordica charantia* ; le ginseng glycopeptides, l' $\alpha$ -méthylène-cyclo-propyl-glycine isolé à partir de *Litchi chinensis* et le S-allyle-cystéine-sulfoxide isolé à partir d'*Allium sativum* (Li *et al.*, 2004).

L'effet anti-hyperglycémiant des polyphénols est expliqué par une augmentation de la captation du glucose par les tissus périphériques. Cet effet est démontré par une augmentation de l'absorption du glucose par des cellules musculaires, ou des adipocytes de rats ou de souris mises en culture en présence d'acide caféique ou d'épi-gallo-catéchine gallate (Guendouz et Zerigat, 2018).

### 4. Modes d'action des plantes antidiabétiques

Plusieurs modes d'action des plantes médicinales ayant un effet sur le diabète ont été rapportés suite à des études pharmacologiques. Les plantes médicinales ou leurs extraits utilisés dans le traitement du diabète peuvent agir par différents mécanismes (Jarald *et al.*, 2008 ; Kashikar et Kotkar, 2011 ; Singh *et al.*, 2012).

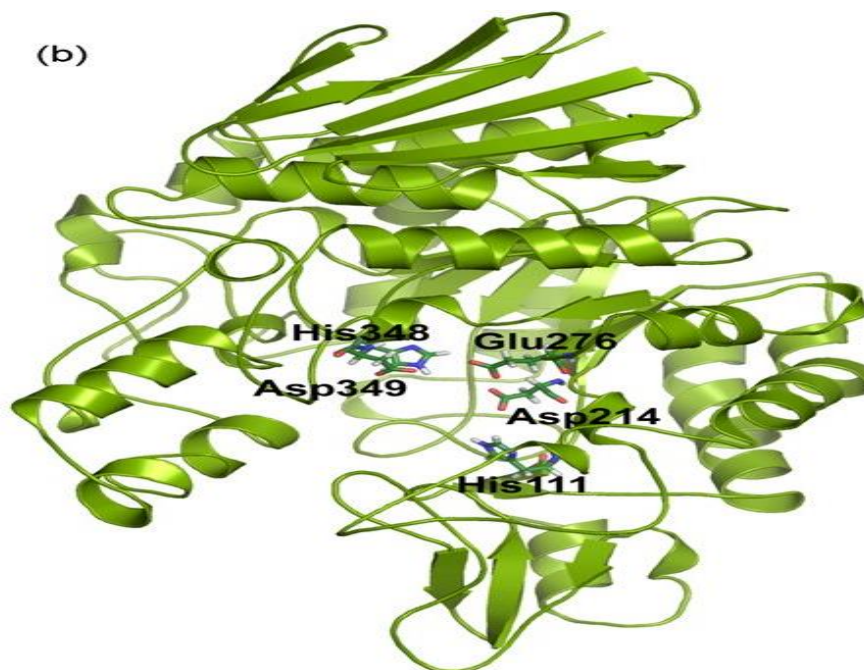
- Régénération ou/et réparation des cellules pancréatiques  $\beta$  lésées ;
- Effet protecteur de la destruction des cellules  $\beta$  ;

## Chapitre 2 : Les plantes antidiabétiques

- Augmentation du nombre de cellules  $\beta$  dans les îlots de Langerhans ;
- Diminution des activités du cortisol ;
- Activité antioxydante contre le stress oxydatif, qui peut être impliqué dans le dysfonctionnement des cellules  $\beta$  (Oyagbemi et al., 2014) ;
- Réduction de la résistance à l'insuline (Fetrow, 2010) ;
- Modification de l'expression des gènes et l'activité d'hormones impliquées dans la digestion (Rios et al., 2015) ;
- Stimulation de la glycogénogenèse et/ou l'inhibition de la glycogénolyse (El-Abhar et Schaal, 2014)
- L'apport d'éléments nécessaires comme le Calcium, le Zinc, le Magnésium, le Manganèse et le Cuivre au fonctionnement des cellules  $\beta$  (Akhtar, 1999 ; Esmaceli et Yazdanparast, 2004).
- Inhibition des transporteurs du glucose au niveau de la barrière intestinale limitant ainsi l'absorption intestinale du glucose, ou par stimulation de la captation du glucose par les adipocytes ou les cellules musculaires (Gray et Flatt, 1998).
- Diminution de la sécrétion du glucagon en induisant une diminution de l'absorption intestinale du glucose et/ou une réduction de l'utilisation périphérique du glucose (Dedola et al., 2010).
- Inhibition d'enzymes digestives ( $\alpha$ -amylase et  $\alpha$ -glucosidase) en retardant la dégradation des glucides dans l'intestin grêle et en diminuant l'excursion glycémique postprandiale (Kwon et al., 2007).

### 5. L'enzyme digestif "alpha glucosidase" :

L' $\alpha$  glucosidase (EC : 3.2.1.20,  $\alpha$ -D-glucosidase  $\rightarrow$  gluco-hydrolase) est une enzyme sécrétée par les animaux et les levures (Figure 3) (Terra et Ferreira, 1994).



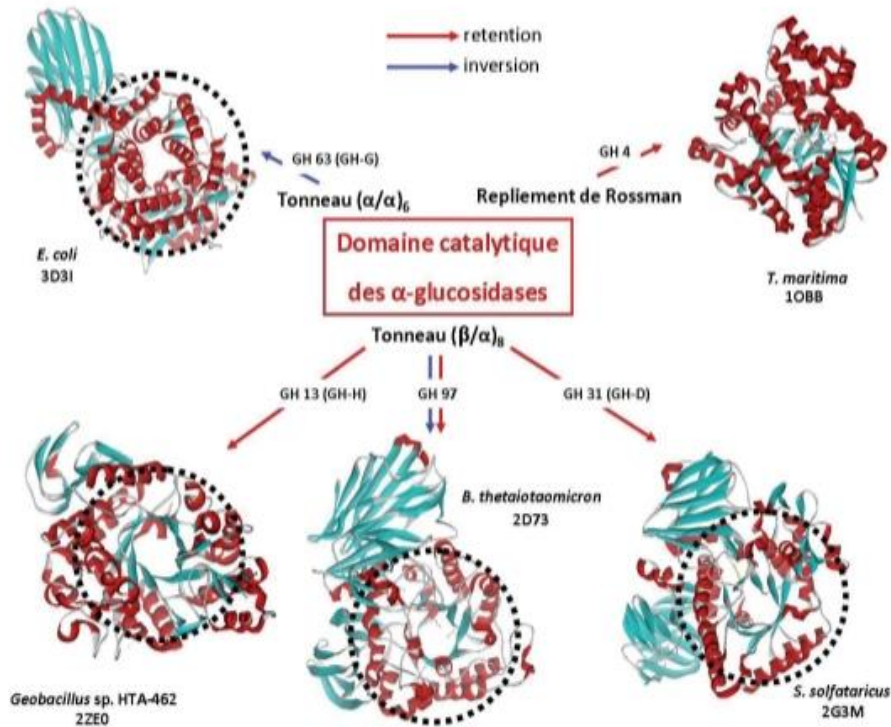
**Figure 3 :** La structure modélisée par homologie de  $\alpha$ -glucosidase de *S. cerevisiae* avec les résidus catalytiques conservés affichés sous forme de bâtonnets (Bharatham *et al.*, 2008).

L' $\alpha$  glucosidase, fréquemment localisée à la surface du bord en brosse des cellules intestinales, est cruciale pour la digestion des glucides : d'oligosaccharides, polysaccharides et disaccharides en monosaccharides qui sont facilement absorbés par l'intestin (Han *et al.*, 2018). Elles peuvent également catalyser des réactions de trans-glycosylation pour synthétiser des composés  $\alpha$ -D-glucosylés (Kato *et al.*, 2002 ; Ferrer *et al.*, 2005 ; Seo *et al.*, 2011).

L' $\alpha$  glucosidase est responsable de l'hydrolyse de la liaison osidique liant les monomères d'oses (Simone *et al.*, 2010).

Ces enzymes sont retrouvées dans six familles différentes de glycoside hydrolases répertoriées dans la base de données CAZy : GH4, 13, 31, 63, 97 et 122 (figure 4) (Comfort *et al.*, 2008).





**Figure 4 :** Représentation en ruban des repliements du domaine catalytiques chez les différentes familles de GH (glycosides hydrolase) où sont retrouvées les  $\alpha$  glucosidases (EC : 3.2.1.20) (Magali, 2013) ; les flèches rouges et bleues indiquent selon quel mécanisme les différentes familles agissent.

L'inhibition de cette enzyme ralentit la digestion des glucides et diminue leur absorption, aboutissant ainsi à une baisse des glycémies postprandiales et de l'HbA1c (Rosak et al., 2002).

### 6. Les inhibiteurs de alpha glucosidase :

Un moyen efficace d'inhiber l'hyperglycémie postprandiale consiste à contrôler la libération de glucose en inhibant L' $\alpha$ -glucosidase (Kim et al., 2020).

Il existe deux types d'inhibiteurs  $\alpha$ -glucosidase (l'Acarbose et le Miglitol) qui sont cliniquement utilisés par la Fédération International de Diabète pour contrôler l'hyperglycémie postprandiale comme traitement de première intention du diabète. Mais ces médicaments ont généralement de nombreux effets secondaires indésirables tels que : la diarrhée ; les ballonnements et les flatulences gastro-intestinales ainsi que gastro-entérite (Upadhyay, 2018). Par conséquent, la recherche de nouveaux extraits naturels et de composés inhibiteurs de l' $\alpha$  glucosidase s'avère nécessaire.

**DEUXIÈME PARTIE :**  
**MÉTHODOLOGIE**

Notre recherche scientifique est basée sur la synthèse de quelques articles publiés dans des revues internationales sur l'effet inhibiteur des extraits préparés des plantes médicinales antidiabétiques sur l'enzyme  $\alpha$ -glucosidase.

Pour cela, nous avons sélectionné deux articles publiés par des doctorants de notre Laboratoire antibiotiques, antifongiques, physico-chimie : synthèse et activités biologiques « LAPSAB » et douze articles publiés dans des revues internationales.

A partir de ces articles, nous avons fait ressortir différentes informations qui sont regroupées dans un tableau portant des éléments suivants :

- ✓ Le nom scientifique des plantes ;
- ✓ La famille des plantes ;
- ✓ L'origine des plantes ;
- ✓ La partie utilisée ;
- ✓ Les extraits préparés ;
- ✓ Le type d'enzyme étudiée ;
- ✓ Le substrat utilisé ;
- ✓ Les valeurs de  $CI_{50}$  ;
- ✓ Référence de l'article.

Les résultats obtenus sont interprétés et comparés par rapport à la concentration nécessaire pour que l'enzyme soit inhibé à 50% ( $CI_{50}$ ) ou par rapport au pourcentage (%) d'inhibition.

La recherche d'effet inhibiteur d'enzyme  $\alpha$ - glucosidase a été réalisée selon les protocoles décrites par : (Miller, 1959 ; Krishnaveni *et al.*, 1984 ; Shibano *et al.*, 1997 ; Tietz, 1999 ; Pistia-Brueggeman et Hollingsworth, 2001 ; Matsuura *et al.*, 2002 ; McCue *et al.* 2005 ; Jung *et al.*, 2006 ; Dewi *et al.*, 2007 ; Andrade-Cetto *et al.*, 2008 ; Choudhary *et al.*, 2008 ; Know *et al.*, 2008 ; Adam *et al.*, 2010 ; Thirumurugan *et al.*, 2011 ; Tao *et al.*, 2013 ; Zhang *et al.*, 2014).

### Principe :

La détermination de l'activité enzymatique d' $\alpha$  glucosidase a été déterminée par :

- ✓ La libération des ions *p*-nitro-phénolate et de *p*-nitrophénol à partir de *p* NPG qui sont représenté par l'absorbance mesurée à 405 nm et qui sont quantifiées à l'aide d'un lecteur de microplaques.

- ✓ La quantité de glucose libérée à partir d'amidon qui est mesurée par la méthode du glucose oxydase. L'intensité de la couleur est mesurée à 540 nm.

### Protocoles :

#### Enzymes :

Nous avons sélectionné différents types d'enzyme  $\alpha$ - glucosidase à partir des articles sélectionnés, nous avons cités :

- ✓ Alpha glucosidase de *Saccharomyces cerevisiae* (La levure boulangère) ;
- ✓ Alpha glucosidase des levures.

#### Substrats :

Les substrats utilisés dans ces travaux sont généralement :

- ✓ *p*-nitrophényl  $\alpha$ -D-gluco-pyranoside (*p*-NPG) (12/14 articles)
- ✓ Amidon (02/14 articles)

#### Solution tampon :

Le tampon de phosphate de sodium (PBS) (0,1M ; pH=6,9) est le tampon le plus utilisé dans la recherche d'effet inhibiteur  $\alpha$ - glucosidase en présence de *p*-NPG comme substrat.

D'autres solutions tampons ont été utilisées dans les articles sélectionnés : tampon Tris (0,2M ; pH=8,0 ; substrat amidon), tampon phosphate de potassium (67mM ; pH=6,8 ; *p*-NPG).

#### Extraits de plante :

Les extraits de plantes sont généralement préparés dans la solution tampon.

Ils sont parfois solubilisés dans le DMSO, s'ils ne sont pas solubles dans le PBS.

#### Contrôle positif :

Une solution d'Acarbose commercialisé à différentes concentrations, préparées dans le tampon phosphate, est utilisée comme contrôle positif.

#### Incubation et l'arrêt de la réaction :

Les tubes contenant le milieu réactionnel enzymatiques préparés sont généralement incubés à 37°C pendant 30min.

Les réactions enzymatiques sont arrêtées par l'ajout de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,2M) ou NH<sub>4</sub>OH (0,05M) ou HCl 6N, 2 min dans un bain d'eau bouillante.

### **La lecture :**

L'absorbance est mesurée généralement à 405 nm dans un lecteur de microplaques contre un témoin négatif.

### **Expression des résultats :**

Les valeurs de CI<sub>50</sub> sont déterminées à partir des équations des courbes logarithmiques des pourcentages d'inhibition en fonction des concentrations du substrat utilisé.

Le pourcentage d'inhibition (I%) est calculé par l'équation suivante :

$$I\% = (A_A - A_B / A_A) * 100$$

**A<sub>A</sub>** : l'absorbance de control négatif.

**A<sub>B</sub>** : l'absorbance d'échantillon.

# **RÉSULTATS ET INTERPRÉTATIONS**

## Résultats et interprétations

Le **tableau 3** regroupe les informations (le nom scientifique des plantes, la famille, l'origine, les extraits préparés, le type d'enzyme, le substrat,  $IC_{50}$  et les références), tirées de la synthèse de douze articles publiés dans des revues internationales ainsi que deux articles de notre laboratoire « LABSAP », qui sont basées sur l'effet inhibiteur des extraits préparés des plantes médicinales antidiabétiques sur l'enzyme  $\alpha$ -glucosidase.

**Tableau 3 :** La synthèse de quelques articles scientifiques publiés sur l'effet inhibiteur des plantes médicinales antidiabétiques vis-à-vis l' $\alpha$  glucosidase dans des revues scientifiques internationales.

Plante	La famille	L'origine de la plante	La partie utilisée	L'extrait préparé	L'enzyme	Le substrat	$IC_{50}$	Les références
<i>Salvia officinalis L.</i>	Lamiacées.	L'ouest de l'Algérie - Tlemcen).	Partie aérienne.	(1) FAE et (2) FNB EMA → décoction	Alpha glucosidase de <i>Saccharomyces cerevisiae</i> .	$\rho$ NPG ( $\rho$ -nitrophenyl $\alpha$ -D- gluco-pyranoside).	(1) : 104,58 $\pm$ 0,06 $\mu$ g/mL. (2) : 376,15 $\pm$ 0,3 $\mu$ g/mL.	<b>Mahdi et al., 2020</b>
<i>Tolypiocladia glomerulata</i>	Rhodomelacées.	Côte sud-est Inde.	Partie entière.	EM des algues rouges séchées	Alpha glucosidase.	Amidon.	<i>T. glomerulata</i> : 608 $\mu$ g/ml.	<b>Mohanapriya et al., 2016</b>
<i>Pheretima asiatica</i>	Magascolecidées	Dehradun. Inde.	Racines. Tiges. Feuilles.	La poudre extraite par soxhlet par éthyle d'acétate en : (1) FAE (2) FAc, (3) FDMSO, (4) FE. (5) EEA → décoction.	Alpha glucosidase.	Amidon	(1) : 38,1 $\mu$ g/mL. (2) : 28,2 $\mu$ g/mL. (3) : 32,3 $\mu$ g/mL. (4) : 19,1 $\mu$ g/mL. (5) : 15,1 $\mu$ g/mL.	<b>Mir et al., 2018.</b>
<i>Averrhoa bilimbi</i>	Oxalidacées.	Orion, Bataan.	Feuilles.	EEA (80%) → par macération.	Alpha glucosidase de levure.	$\rho$ -nitrophenyl $\alpha$ -D-gluco-pyranoside	<i>A. bilimbi</i> : 519,86 $\pm$ 3,07 $\mu$ g/mL.	<b>Lawag et al., 2012</b>
<i>Biophytum sensitivum</i>	Oxalidacées.		Tiges.				<i>B. sensitivum</i> : 2,24 $\pm$ 1,58 $\mu$ g/mL.	
<i>Antidesma bunius</i>	Phyllantacées.	Ivisan, Capiz, Philippine	Feuilles.				<i>A. bunius</i> : 34,77 $\pm$ 1,66 $\mu$ g/mL.	
<i>Ceriops tagal</i>	Rhizophoracées.		Ecorce.				<i>C. tagal</i> : 0,85 $\pm$ 1,46 $\mu$ g/mL.	
<i>Kyllinga monocephala</i>	Cypéracées.		Ecorce.				<i>K. monocephala</i> : 34,41 $\pm$ 2,56 $\mu$ g/mL.	

## Résultats et interprétations

<i>Rhizophora mucronata</i>	Rhizophoracées.		Ecorce.				<i>R. mucronata</i> : 0,08 ± 1,82 µg/mL.	
<i>Abelmoscus esculentus</i>	Malvacées.	La ferme de Coimbatore, Tamil Nadu, Inde.	Graine.	EA → décoction	Alpha glucosidase.	ρ-nitrophenyl α-D-glucopyranoside	EAP: 142,69 ± 0,32 µg/mL.	<b>Sabitha et al., 2012</b>
			Peau.				EAG: 150,47 ± 0,28 µg/mL.	
<i>Phoenix dactylifera L.</i>	Acéracées.	Oasis de M'Zab dans la région de Ghardaïa, Algérie.	Graines.	EAA-G → macération.	Alpha glucosidase de levures.	ρ-nitrophenyl α-D-glucopyranoside	EAA-G (125 µg/mL) : 83 à 97%.	<b>Djaoudene et al., 2021</b>
			Fruits.	EEA-F.			EEA-F (7500 µg/mL) : 52 à 57%.	
<i>Scabiosa arenaria</i>	Caprifoliacées.	Monastir, Tunisie	Fleurs.	EMA → macération	Alpha glucosidase.	ρ-nitrophenyl α-D-glucopyranoside.		<b>Hlila et al., 2015</b>
				(1) FAE-fruits			(1) : 110 ± 0,09 µg/mL.	
			Fruits.	(2) FAE- fleurs			(2) : 221 ± 0,014 µg/mL.	
				(3) FNB- fruits			(3) : 280 ± 0,04 µg/mL.	
<i>Aloe vera L.</i>	Aloeacées.	Indonésie.	Plante entière.	EA → reflux.	Alpha glucosidase de <i>S. cerevisiae</i> .	ρ-nitrophenyl α-D-glucopyranoside.	<i>A. vera L.</i> : 155,57 µg/mL.	<b>Elya et al., 2015</b>
<i>Zingiber officinale</i>	Zingibéracées.		Racine.				<i>Z. officinale</i> : 80,35 µg/mL.	
<i>Camelia sinensis</i> (blanche)	Théacées.		Feuilles.				<i>C. sinensis</i> : 10,54 µg/mL.	
<i>Pometia pinnata</i>	Sapindacées.		Ecorce.				<i>P. pinnata</i> : 17,12 µg/mL.	
<i>Limonium spathulatum</i>	Plumbaginacées.	Région de Ras el Hadid, Skikda, Nord-est d'Algérie.	Partie aérienne.	(1) EM	Alpha glucosidase.	ρ-nitrophenyl α-D-glucopyranoside.	EM (2) : 2,83 ± 0,19 µg/mL.	<b>Mazouz et al., 2020</b>
				(2) EMA			EMA (3) : 5,03 ± 0,03 µg/mL.	
				(3) EC → macération.			EC (1) : aucun effet.	
<i>Salvia mirzayanii</i>	Lamiacées	Montagnes Genu au Nord-est de Bandar Abbas, Iran.	Parties aériennes.	(1) EE brute → macération.	Alpha glucosidase de <i>S. cerevisiae</i> .	ρ-nitrophenyl α-D-glucopyranoside	(2) <i>S. mirzayanii</i> : 400 ± 0,11 µg/mL.	<b>Rouzbehana et al., 2017</b>
<i>Otostegia persica</i>				(2) FEP. (3) FC. (4) FAE.			(4) <i>O. persica</i> : 500 ± 0,16 µg/mL.	



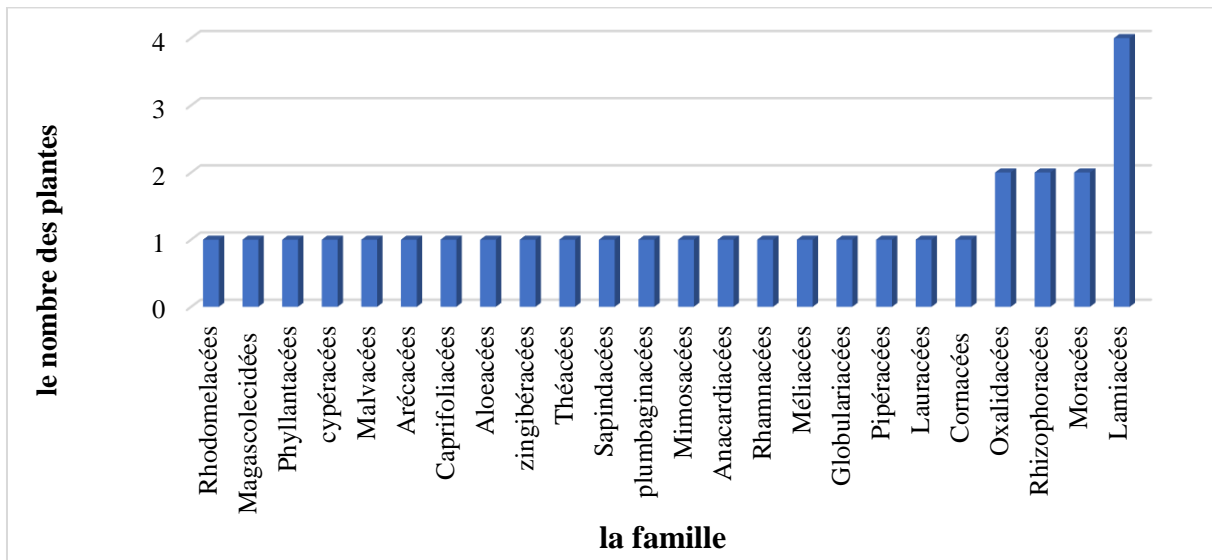
## Résultats et interprétations

<i>Zataria multiflora</i>		Magasin de plantes médicinales de Shiraz, Iran.		(5) FNB.			(4) : <i>Z. multiflora</i> : 350 ± 0,01 mg/mL.	
<i>Albizzia chevalieri</i>	Mimosacées.	Nord- ouest de Nigeria.	Feuilles.	EA → macération.	Alpha glucosidase de <i>S. cerevisiae</i> .	p-nitrophenyl a-D-glucopyranoside (pNPG).	<i>A. chevalieri</i> : 28,2 ± 0,05 µg/mL.	<b>Andrew et al., 2013</b>
<i>Mangifera indica</i>	Anacardiacees		Feuilles.				<i>M. indica</i> : 59,0 ± 0,17 µg /mL.	
<i>Zizyus spina-christi</i>	Rhamnacees.		Ecorce.				<i>Z. spina-christi</i> : 7,9 ± 0,02 µg/mL.	
<i>Khaya senegalensis</i>	Méliciacees.		Ecorce.				<i>K. senegalensis</i> : 7,7 ± 0,02 µg/mL.	
<i>Globularia alypum L</i>	Globulariacees.	Batna, Algérie.	Partie aériennes (fleurs, feuilles et tiges).	(1) FED.	Alpha glucosidase de <i>S. cerevisiae</i> .	p-nitrophenyl a-D-glucopyranoside.	(1) : 520±20 µg/mL.	<b>Ouffai et al., 2021</b>
				(2) FAE.			(2) : 1290±40 µg/mL.	
				(3) FNB récupérées d'extrait brut →décoction			(3) : 1610±40 µg/mL.	
<i>Artocarpus heterophyllus</i>	Moracées	Bangalore, Karnataka, Inde.	Feuilles.	EM brute → macération	Alpha glucosidase de la levure boulangère ( <i>S. cerevisiae</i> ).	p-nitrophenyl a-D-glucopyranoside (pNPG).	76,90 ± 9,55 µg/mL.	<b>Nair et al., 2013</b>
<i>Piper betel</i>	Pipéracées		Feuilles.				96,56 ± 12,93 µg/mL.	
<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	Lauracées		Ecorce.				140,01 ± 10,08 µg/mL.	
<i>Artocarpus altilis</i>	Moracées		Fruits.				129,85 ± 10,29 µg/mL.	
<i>Cornus capitata</i>	Cornacées	Amritsar, Punjab.	Feuilles.	(1) EM brute → macération.	Alpha glucosidase de levure.	p-nitrophenyl α-D-glucopyranoside	(1) : 12,5µg/mL.	<b>Bhatia et al., 2019</b>
				(2) FH.			(2) 65,12 µg/mL.	
				(3) FED.			(3) 71,85 µg/mL.	
				(4) FAE.			(4) 50 µg/mL.	
				(5) FNB.			(5) 61,175 µg/mL.	

**FAE** : fraction d'acétate d'éthyle ; **EM** : extrait méthanolique ; **FED** : fraction d'éther di-éthylique ; **FNB** : fraction de n-butanol ; **EA** : extrait aqueux ; **FEP** : fraction d'éther de pétrole ; **FC** : fraction de chloroforme ; **EE** : extrait d'éthanol ; **EEA** : extrait d'éthanol aqueux ; **EMA** : extrait méthanolique aqueux ; **F-acétone** : fraction d'acétone ; **F-DMSO** : fraction de DMSO ; **EAP** : extrait aqueux de la peau ; **EAG** : extrait aqueux des graines ; **EAA-F** : extrait éthanolique aqueux des fruits ; **EAA-G** : extrait d'acétone aqueux des graines ; **FH** : fraction d'hexane ; **FAC** : fraction d'acétone ; **FDMSO** : fraction de DMSO ; **FE** : fraction d'éthanol ; **EC** : extrait de chloroforme.

### 1. Répartition des plantes étudiées selon la famille :

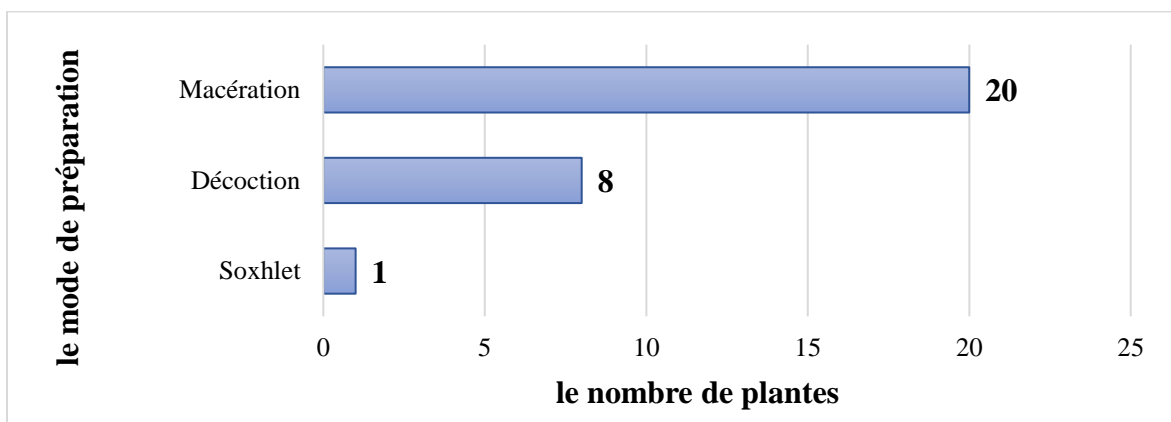
Les trente plantes médicinales sélectionnées à partir des articles étudiés sont réparties en 24 familles (**Figure 5**). Les familles des plantes qui représentent plus de deux espèces sont les lamiacées (4 plantes) les oxalidacées, les rhizophoracées et les moracées (2 plantes pour chacune).



**Figure 5 :** Répartition des plantes étudiées selon la famille

### 2. Répartition des plantes étudiées selon le mode de préparation :

Les extraits de ces plantes sont préparés par différents modes de préparation. La macération représente le mode de préparation la plus utilisée (20 plantes). Suivi par la méthode de décoction (8 plantes). Une seule plante a été extraite à l'aide de Soxhlet (**Figure 6**).

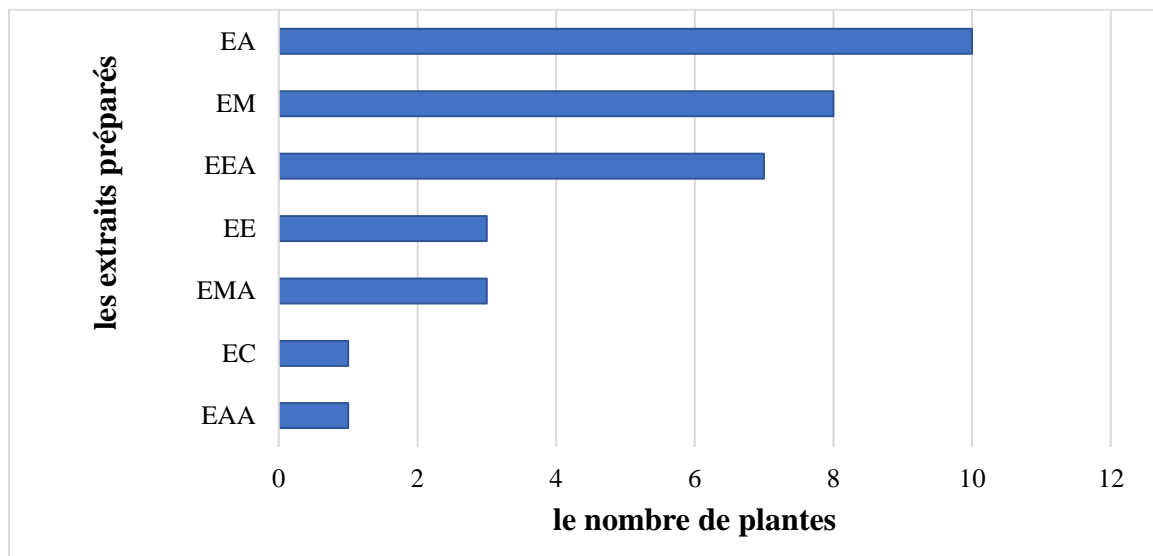


**Figure 6 :** Répartition de plantes étudiées selon le mode de préparation des extraits

### 3. Répartition des plantes étudiées selon les extraits préparés :

Les plantes sélectionnées de ces articles sont extraites à l'aide de différents solvants (eau, méthanol, éthanol, ...). Elles, sont généralement, fractionnées par des solvants organiques (acétate d'éthyle, DMSO, n-Butanol, ...) (**Figures 7 et 8**).

Les solvants les plus utilisés pour la préparation des extraits bruts des plantes sont : Eau (EA) (10 préparations), Méthanol (EM) (08 préparations), Ethanol- aqueux (EEA) (07 préparations) (**Figure 7**).

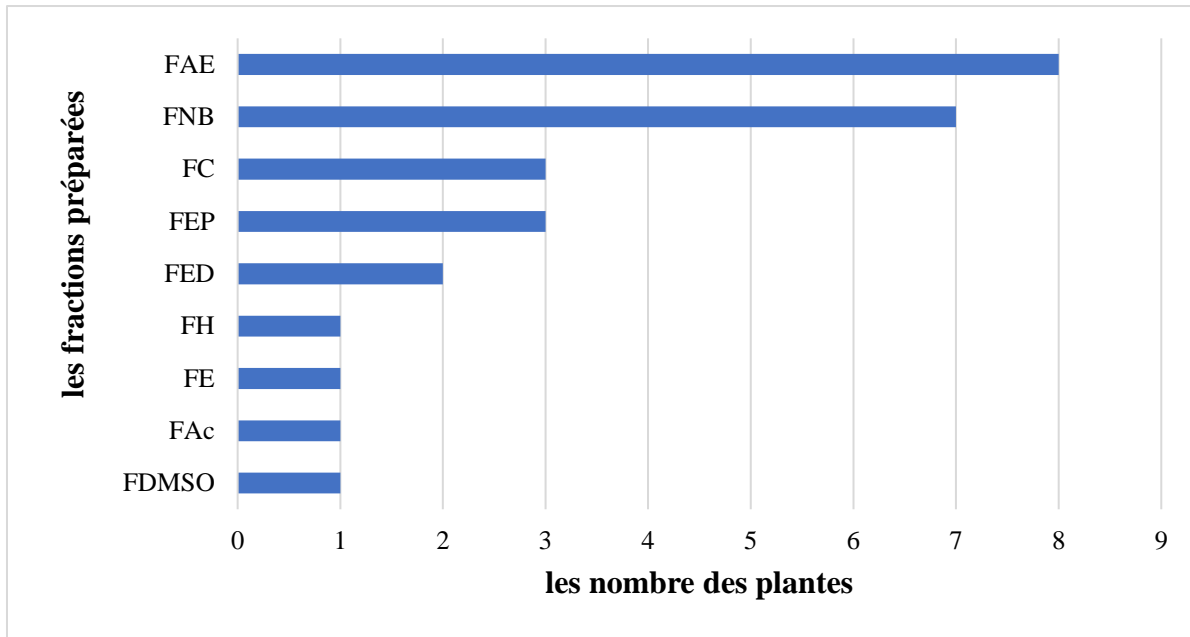


**Figure 7 :** Répartition des plantes étudiées selon les extraits préparés des plantes

(EA : extrait aqueux, EEA : extrait éthanolique aqueux, EM : extrait méthanolique, EE : extrait éthanolique, EMA : extrait méthanolique aqueux, EC : extrait de chloroforme, EAA : extrait d'acétone aqueux.)

### 4. Répartition des plantes étudiées selon les fractions préparées :

Pour préparer des fractions à partir des extraits bruts, plusieurs solvants sont utilisés. L'acétate d'éthyle (FAE) est le plus utilisé (08 préparations), suivi par la fraction de n-Butanol (FNB) (7 plantes) (**Figure 8**).



**Figure 8 :** Répartition des plantes étudiées selon les fractions préparées

(FAE : fraction d'acétate d'éthyle, FNB : fraction de n-butanol, FC : fraction de chloroforme, FEP : fraction d'éther de pétrole, FED : fraction d'éther di-éthylique, FH : fraction d'hexane, FE : fraction d'éthanol, FAc : fraction d'acétone, FDMSO : fraction de DMSO.)

### 5. Répartition des plantes étudiées selon $CI_{50}$ :

Dans cette étude, le pouvoir inhibiteur de différents extraits bruts et des fractions préparés des plantes sélectionnées vis-à-vis l' $\alpha$ -glucosidase a été évalué par rapport au  $CI_{50}$  obtenus dans les différents articles (**Tableau 3**).

Ces résultats sont comparés par rapport au  $CI_{50}$  de l'Acarbose, molécule de références utilisées dans tous les articles sélectionnés. La valeur de  $CI_{50}$  de l'Acarbose utilisée pour cette comparaison est d'ordre de  $46,114 \pm 24,40 \mu\text{g/mL}$ . Elle représente la moyenne des  $CI_{50}$  d'Acarbose obtenues dans les articles.

D'après les résultats présentés dans la **figure 9**, Sept (07) extraits bruts ont présenté des  $CI_{50}$  inférieures à celle de l'Acarbose.

L'extrait aqueux (EA) de *C. sinensis* a présenté l'activité inhibitrice vis-à-vis l' $\alpha$ -glucosidase la plus élevée avec une  $CI_{50}$  d'ordre de  $10,54 \mu\text{g/mL}$ , suivi par *C. capitata* (EM) ( $CI_{50}$  d'ordre de  $12,5 \mu\text{g/mL}$ ) puis EA de : *P. pinnata*, *P. asiatica*, *A. chevalieri* avec  $CI_{50}$  d'ordre de  $17,12$  ;  $22$  et  $28,2 \pm 0,05 \mu\text{g/mL}$ , respectivement. Les autres extraits et fractions étudiés ont présenté des  $CI_{50}$  supérieures à celle de l'Acarbose ( $CI_{50}$  entre  $59 \pm 0,17$  et  $608 \mu\text{g/mL}$ ).

## Résultats et interprétations

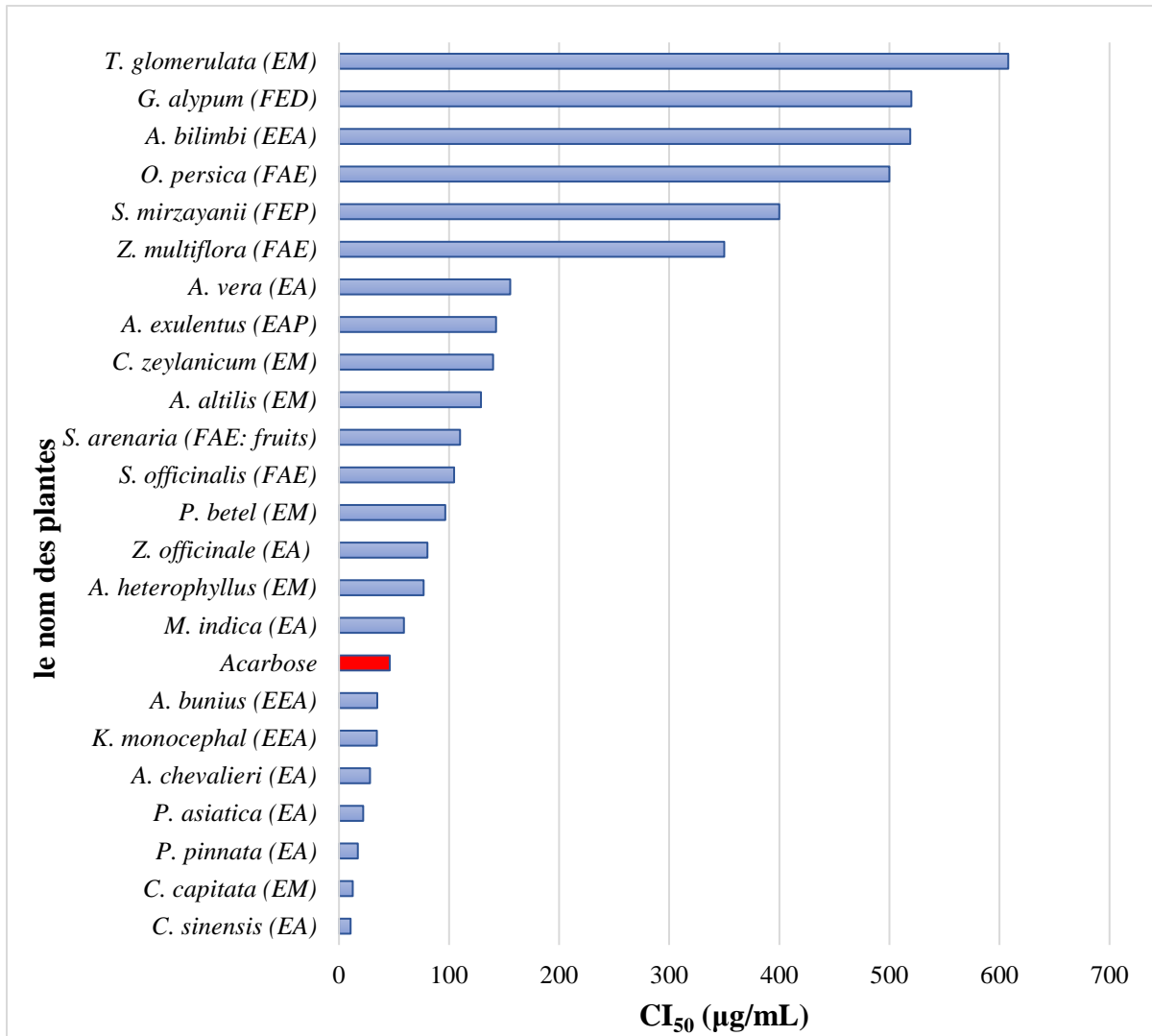


Figure 9 : Répartition des plantes étudiées selon  $CI_{50}$

# DISCUSSION

L'hyperglycémie postprandiale (HPP) se manifeste par des excursions glycémiques excessives après le repas, qui reste limités chez les sujets sains, mais la dégradation du contrôle glycémique postprandial est une première étape vers l'intolérance au glucose qui augmente le risque de développer ultérieurement un diabète de type 2 (Stratton *et al.*, 2000). Une des approches thérapeutiques importantes pour prévenir l'hyperglycémie postprandiale est le ralentissement de la digestion et l'absorption intestinale des glucides alimentaires après un repas par l'inhibition de l' $\alpha$ -amylase et l' $\alpha$ -glucosidases (Ali *et al.*, 2006 ; Tundis *et al.*, 2010 ; Lee et Lee, 2012 ; Lankatillake *et al.* 2019).

En se liant de manière compétitive aux enzymes digestifs ( $\alpha$ -amylase pancréatiques et  $\alpha$ -glucosidase intestinales), les inhibiteurs tels que l'Acarbose s'opposent à la dégradation des amidons et des disaccharides en monosaccharides assimilables (Brogard *et al.*, 1989), ralentissant l'absorption intestinale de ces derniers (Charbonnel et Cariou, 1997 ; Halimi, 2003).

En revanche, ces inhibiteurs commercialisés ont des effets secondaires sur le système digestif (flatulence, douleur abdominale et diarrhée) due à la fermentation des sucres non absorbés (Ducobu, 2003 ; Bellesia *et al.*, 2015). Pour cela, de nombreux efforts ont été faits pour rechercher des inhibiteurs plus efficaces de l' $\alpha$ -glucosidase et de l' $\alpha$ -amylase à partir de substances naturelles (Bhandari *et al.*, 2008 ; Kim *et al.* , 2004). Dans ce but, nous avons réalisé ce travail qui se base sur la recherche des plantes médicinales antidiabétiques à effet inhibiteur sur l'enzyme  $\alpha$ - glucosidase.

Pour cela, les résultats de 14 publications scientifiques ont été analysés et discutés pour la recherche de l'effet inhibiteur des extraits et des fractions des plantes médicinales antidiabétiques vis-à-vis l'enzyme  $\alpha$ - glucosidase.

L'extrait brut aqueux de *C. sinensis* a présenté le meilleur pouvoir inhibiteur de l'enzyme  $\alpha$  glucosidase, suivi par l'extrait méthanolique de *C. capitata* avec des  $CI_{50}$  d'ordre de 10,54 et 12,5  $\mu\text{g/mL}$  respectivement, et qui sont inférieure à la  $CI_{50}$  de l'Acarbose ( $46,12 \pm 24,40$   $\mu\text{g/mL}$ ). Alors que l'extrait méthanolique de *T. glomerulata* et la fraction d'éther di-éthylique de *G. alypum* a montré l'activité inhibitrice la plus faible avec une  $CI_{50}$  plus élevée que celle de l'Acarbose ( $608$  et  $520 \pm 20$   $\mu\text{g/mL}$  respectivement).

Pour obtenir plus d'informations sur le type de l'inhibition, des études cinétiques ont été effectuées par Bhatia *et al.*, (2019) en utilisant un extrait brut méthanolique de *C. capitata*. Ils ont observé que le  $K_m$  est augmenté avec l'augmentation de la concentration de l'extrait

(inhibiteur) et que la  $V_{max}$  est restée constante, ce qui a indiqué que l'extrait méthanolique de *C. capitata* a inhibé la réaction enzymatique par interaction compétitive avec le substrat. Le mécanisme impliqué dans ce type d'inhibition comprend soit une forte affinité, soit une similarité structurelle avec le substrat (Chiba, 1997 ; Jayaprakasam et al., 2006).

Le *C. sinensis* est une plante riche en tanins connus par leurs effets inhibiteurs non spécifique de plusieurs enzymes (parmi eux,  $\alpha$ -glucosidase) (Goncalves et al., 2011 ; Grussu et al., 2011 ; Ikarashi et al., 2011 ; Kusano et al., 2011 ; Yilmazer-Musa et al., 2012 ; Barret et al., 2013).

L'activité antidiabétique des fractions de *G. alypum* a été évaluée en testant leur capacité à inhiber les deux principales enzymes digestives des glucides ( $\alpha$  amylase et  $\alpha$  glucosidase) par rapport à l'Acarbose. Par conséquent, leurs inhibitions sont utilisées comme une approche thérapeutique antidiabétique pour diminuer l'absorption intestinale du glucose et réduire son taux dans le sang (Lankatillake et al. 2019, Oufai et al., 2021).

Par ailleurs, Mohanapriya et al., (2016) ont révélé que l'extrait méthanolique de *T. glomerulata* inhibe l'action des enzymes  $\alpha$ -glucosidases. Ils ont suggéré que le mécanisme réactionnel impliqué dans l'inhibition des enzymes  $\alpha$ -glucosidases est du probablement à la présence de constituants chimiques tels que les lignanes (quercétine, quercétrine, rutine) et des alcaloïdes.

Les résultats de l'étude de l'inhibition enzymatique par les extraits de *S. arenaria* ont montré que certains de ces extraits présentaient la capacité à inhiber l' $\alpha$  glucosidase. Le type d'inhibition par les extraits les plus actifs a été confirmé comme non compétitif. Les données ont indiqué que cette plante est riche en flavonoïdes qui pourraient être une source naturelle utile pour le développement d'agent inhibiteur de l' $\alpha$  glucosidase (Hlila et al., 2015).

Les plantes étudiées sont réparties en 24 familles. La famille la plus répandue est les lamiacées qui a été représenté par 4 plantes sur le globale des plantes sélectionnées. Cette famille est connue par sa diversité en espèces de plantes citées comme antidiabétiques dans les différentes enquêtes ethnobotaniques (Azzi et al., 2012 ; Bahmani et al. 2014 ; El Hilah et al., 2015).

La macération est le principal mode de préparation utilisé pour préparer les extraits à partir des plantes sélectionnées. Elle consiste à mettre en contact les matières végétales avec le liquide d'extraction à une température ambiante (Dakuyo, 2004). Elle est une méthode



d'extraction à froid et par conséquent elle permet d'éviter l'altération d'espèces chimiques organiques fragiles qui peuvent à température plus élevée réagir et se dégrader. Elle ne nécessite pas de dispositif de chauffage, elle est donc plus simple et moins coûteuse (**Anonyme, 2017**). Comme la macération, la décoction peut aussi être utilisées dans la préparation des extraits où la majorité des recettes antidiabétiques sont préparées à partir de différentes parties des plantes médicinales (**Benkhnigue et al., 2014**).

Le solvant le plus utilisé pour extraire les plantes est l'eau. Il a été utilisé pour préparer 10 extraits buts sur 14 analysés. L'utilisation d'eau comme solvant donne l'avantage d'être non polluant, moins chère et non toxique par rapport aux autres solvants (**Jokié et al., 2010**).

L'acétate d'éthyle est le solvant organique le plus utilisé pour fractionner les extraits végétaux. Il a été utilisé pour récupérer 08 fractions. Ce solvant est largement utilisé dans les travaux réalisés sur les plantes médicinales antidiabétiques (**Olaokun et al., 2015 ; Mir et al., 2018. ; Bhatia et al., 2019 ; Mahdi et al., 2020 ; Ouffai et al., 2021**).



# **CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES**

## Conclusion générale et perspectives

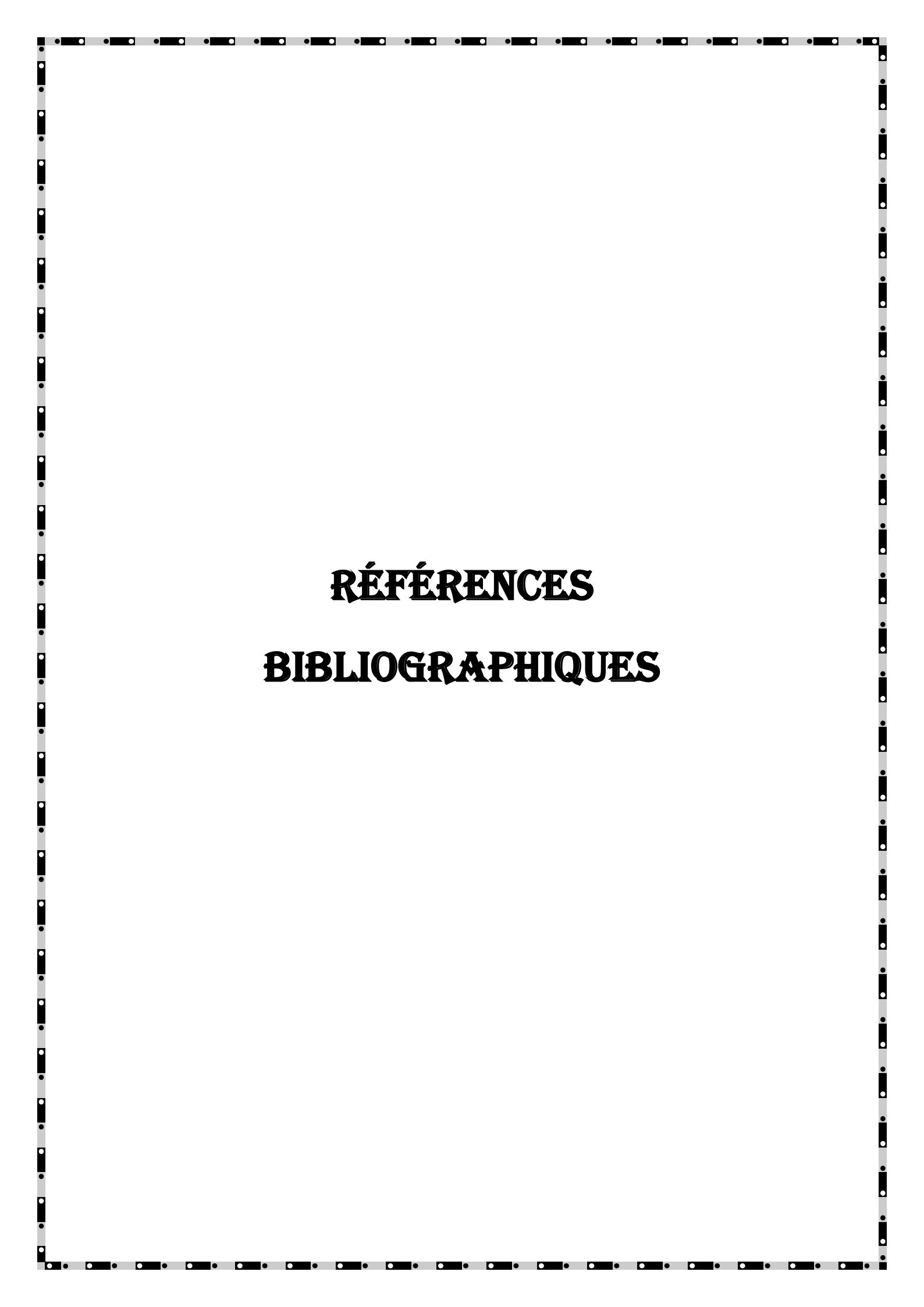
La présente étude est basée sur la recherche des plantes médicinales antidiabétiques à effet inhibiteur sur l'enzyme  $\alpha$ -glucosidase.

Pour cela, nous avons ressorti des informations (le nom scientifique des plantes, la famille, l'origine, la partie utilisée, les extraits préparés, le type d'enzyme, le substrat,  $CI_{50}$  et les références) de la synthèse des 14 articles scientifiques internationales. Les résultats obtenus sont comparés par rapport au  $CI_{50}$ .

D'après les résultats obtenus, nous avons observé que l'extrait aqueux de *C. sinensis* et l'extrait méthanolique de *C. capitata* ont montré l'effet inhibiteur le plus élevé vis-à-vis l' $\alpha$  glucosidase ( $CI_{50}$  d'ordre de 10,54 ; 12,5  $\mu\text{g/mL}$ , respectivement). Elles sont inférieures à celle de l'Acarbose ( $CI_{50}$  d'ordre de  $46,12 \pm 24,40$   $\mu\text{g/ml}$ ). Nous pouvons conclure, donc, qu'il existe des extraits des plantes médicinales antidiabétiques montrant un effet inhibiteur meilleur vis-à-vis alpha glucosidase par rapport au inhibiteur commercialisé : l'Acarbose.

Dans les perspectives de valoriser ces résultats :

- Plusieurs travaux pourraient être réalisés afin d'obtenir plus d'information et de précision sur le type d'inhibition.
- Il serait également intéressant de faire des investigations plus approfondies pour élucider les mécanismes d'action mis en jeu et par lesquels les extraits des plantes agissent sur l' $\alpha$ -glucosidase pour les inhiber dans le but de contrôler l'hyperglycémie postprandiale.
- Identification des molécules responsable de l'effet inhibiteur vis-à-vis l' $\alpha$  glucosidase.



**RÉFÉRENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

## Références bibliographiques

- ADA, (2004). Medical Management of Type 2 Diabetes. 5th ed. Alexandria.
- ADA, (2007). Standards of medical care in diabetes- 2007. Diabetes Care, 30 (1) : S4-S41.
- Adam Z., Khamis S., Ismail A., et Harmid M. (2010). Inhibitory Properties of *Ficus deltoidea* on  $\alpha$ -Glucosidase Activity. Research Journal of Medicinal Plant, 4(2) :61 -75.
- Akhtar M., (1999). Plant growth and nematode dynamics in response to soil amendments with neem products, urea and compost. Bioresource Technology, 69 : 181- 183.
- Ali H., Houghton P.J. et Soumyanath A. (2006).  $\alpha$ -Amylase inhibitory activity of some Malaysian plants used to treat diabetes; with particular reference to *Phyllanthus amarus*. Journal of ethnopharmacology, 107(3): 449-455.
- Alioune C., (2014). Facteurs associés au mauvais contrôle glycémique dans une population de diabétiques de type 2 de l'Afrique subsaharienne, Thèse de Doctorat en médecine humaine et pathologie. Université de rennes, 1 : 16.
- Allali H., Benmehdi H., Dib M.A., Tabti B., Ghalem S. et Benabadji N., (2008). Phytotherapy of Diabetes in West Algeria. Asian journal of chemistry, 20 (4) : 2701-2710.
- Amori R.E., Lau J. et Pittas A.G., (2007). Efficacy and safety of incretintherapy in type 2 diabetes : systematic review and meta-analysis. Journal of the American Medical Association, 298 :194-206.
- Amuri B., Maseho M., Simbi L., Duez P. et Byanga K., (2018). Ethnobotanical survey of herbs used in the management of diabetes mellitus in Southern Katanga Area/ DR Congo. The Pan African Medical Journal, 30 : 218.
- Andrade-Cetto A., Becerra-Jimenez J. et Cardenas-Vazquez R. (2008).  $\alpha$ -glucosidase inhibiting activity of some Mexican plants used in the treatment of type 2 diabetes. Journal of Ethnopharmacology, 116 : 27-32.
- Andrew O., Yusuf S., Jangabe L.M., SulemanLawal B. et Adamu A.A., (2013).  $\alpha$ -Glucosidase inhibitory potential of selected antidiabetic plants used in North-Western Nigeria. Journal of Medicinal Plants Research, 7(12) : 2010-2018.
- Anonyme, (2017). Cour de chimie - Seconde, Séparation et purification. Physique et Chimie. Disponible sur le site web : <http://webphysique.fr/maceration/>. Consulté le : 17-06-2021.

## Références bibliographiques

Archambeaud F., (2008). Actualités thérapeutiques dans le diabète de type 2. Actualités pharmaceutiques hospitalières, 14 : 13-17.

Asadi- Samani M., Moradi M.T., Mahmoodnia L., Alaei S., Asadi- Samani F. et Luther T., (2017). Traditional uses of medicinal plants to prevent and treat diabetes ; an updated review of ethnobotanical studies in Iran. Journal of Nephropathology, 6 (3) : 118-125.

Azzi (2007). Contribution à la recherche des effets antidiabétiques des alcaloïdes et glycosides cucurbitaines extraits des graines de coloquinte (*Citrullus colocynthis*) chez les rats Wistar rendus diabétique par la Streptozotocine. Mémoire du Magistère en Biochimie. Université de Tlemcen.

Azzi R., Djaziri R., Lahfa F., Sekkal F.Z., Benmehdi H. et Belkacem N., (2012). Ethnopharmacological survey of medicinal plants used in the traditional treatment of diabetes mellitus in the North Western and South Western Algeria. Journal of Medicinal Plants Research, 6 (10) : 2041-2050.

Azzi R., (2013). Contribution à l'étude de plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel du diabète sucré dans l'Ouest algérien : enquête ethnopharmacologique ; Analyse pharmaco-toxicologique de Figuier (*Ficus carica*) et de coloquinte (*Citrullus colocynthis*) chez le rat Wistar. Mémoire du doctorat en Biochimie. Université de Tlemcen.

Bailey C.J., Day C., 1989. Traditional plant medicines as treatment for diabetes. Diabetes Care, 12 : 553-564.

Bahmani M., Zargaran A., Rafieian- Kopaei M. et Saki K., (2014). Ethnobotanical study of medicinal plants used in the management of diabetes mellitus in the Urmia, North-west, Iran. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, 7(1): 348-354.

Barkaoui M., Katiri A., Boubaker H. et Msanda F., (2017). Ethnobotanical survey of medicinal plants used in the traditional treatment of diabetes in Chtouka Ait Baha and Tiznit (Western Anti-Atlas), Morocco. Journal of Ethnopharmacology, 198 : 338-350

Bellesia A., Verzelloni E. et Tagliazucchi D., (2015). Pomegranate ellagitannins inhibit  $\alpha$ -glucosidase activity in vitro and reduce starch digestibility under simulated gastro-intestinal conditions. International research on food science and nutrition, 66: 85–92.

## Références bibliographiques

Belouad A., (1998). Plantes médicinales en Algérie. Office des publications nationale, Algérie, 273.

Benkhnigue O., Ben Akka F., Salhi S., Fadli M., Douira A. et Zidane L., (2014). Catalogue des plantes médicinales utilisées dans le traitement du diabète dans la région d'Al Haouz-Rhamna (Maroc). Journal of Animal & Plant Sciences, 23 (1): 3539-3568.

Bhandari M.R., Nilubon J.A., Gao H. et Kawabata J. (2008).  $\alpha$ -Glucosidase and  $\alpha$ -amylase inhibitory activities of Nepalese medicinal herb Pakhanbhed (*Bergenia ciliate* Haw.). Food Chemistry, 106: 247–252.

Bharatham K., Bharatham N., Park K.H. et Lee K.W., (2008). Binding mode analyses and pharmacophore model development for sulfonamide chalcone derivatives, a new class of  $\alpha$ -glucosidase inhibitors. Journal of Molecular Graphics and Modelling, 26 : 1202-1212.

Bhatia A., Singh B., Arora R. et Arora S., (2019). In vitro evaluation of the  $\alpha$ -glucosidase inhibitory potential of methanolic extracts of traditionally used antidiabetic plants. Research article, 19: 74.

Bnouham M., Mekhfi H., Legssyer A. et Ziyat A., (2002). Medicinal plants used in the treatment of diabetes in Morocco. International Journal of Diabetes and Metabolism, 10 : 33-50.

Brogard J.M., Willemin B., Blicklé J.F., Lamalle A.M. et Stahl A., (1989). Inhibiteurs des alpha glucosidases une nouvelle approche thérapeutique du diabète et des hypoglycémies fonctionnelles. La Revue de Médecine Interne, X (4) : 365-374.

CEEDMM (Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques). (2011). Item 233 b : Diabète sucré de type 2. Support du cours. Université Médicale Virtuelle Francophone.

Charbonnel B et Cariou B., (1997). Diabète non insulino-dépendant et indications thérapeutiques. Médecine thérapeutique, 3 : 103-11.

Chattopadhyay R. (1999). A comparative evaluation of some blood sugar lowering agents of plant origin. Journal of Ethnopharmacology, 67 : (3) : 367-72.

## Références bibliographiques

- Chelghoum M. : Khitri W. ; Bouzid S. et Iakermi A., (2021). New trends in the use of medicinal plants by Algerian diabetic patients, considerations of herb-drug interactions. *Journal of Ethnobotanical*, 274 : 113984.
- Chhetri. D.R., Parajuli P. et Subba G.C., (2005). Antidiabetic plants used by Sikkim and Darjeeling Himalayan tribes, India. *Journal of Ethnopharmacology*, 99 : 199-202.
- Chiba S., (1997). Molecular mechanism in  $\alpha$ -glucosidase and gluco-amylase. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 61(8) : 1233 –9.
- Comfort D.A., Chou C.J., Connors S.B., VanFossen A.L. et Kelly R.M. (2008) Functional genomics-based identification and characterization of open reading frames encoding alpha-glucoside-processing enzymes in the hyperthermophilic archaeon *Pyrococcus furiosus*. *Applied and Environmental Microbiology*, 74 : 1281-1283.
- Dakuyo Z., (2004). Médecine traditionnelle et moderne de phytothérapie à la pratique, 161-162.
- De Miguel-yanes J.M., Manning A.K., Shrader P., Mcateer J.B., Goel A., Hamsten A., Procardis F.C.S., Florez J.C., Dupuis J. et Meigs J.B., (2011). Variants at the endocannabinoid receptor CB1 gene (CNR1) and insulin sensitivity, type 2 diabetes, and coronary heart disease. *Obesity (Silver Spring)*, 19(10) : 2031-2037.
- Dedola S., Hughes D.L., Nepogodiev S.A., Rejzek M. et Field R.A., (2010). Synthesis of  $\alpha$ - and  $\beta$ -d-glucopyranosyl triazoles by CuAAC 'click chemistry: reactant tolerance, reaction rate, product structure and glucosidase inhibitory properties. *Carbohydrate research*, 345 : 1123-1134.
- Dewi R.T., Iskandar Y.M., Hanafi M., Kardono L.B.S., Angelina M., Dewijanti I.D. et Banjarnahor S.D.S., (2007). Inhibitory effect of Koji *Aspergillus terreus* on  $\alpha$ -glucosidase activity and postprandial hyperglycemia. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 10 : 3131-3135.
- Djaoudene O., Mansinhos I., Goncalves S., Jara-Palacios M.J., Beya M.B. et Romano A., (2021). Phenolic profile, antioxidant activity and enzyme inhibitory capacities of fruit and seed extracts from different Algerian cultivars of date (*Phoenix dactylifera L.*) were affected by *in vitro* simulated gastrointestinal digestion. *South African Journal of Botany*, 137 : 133-148.



## Références bibliographiques

Drouin P., Blicke G.F., Charbonnel B., Eshweege E., Guillausseau P.J., Polain P.F., Dnoise, Balarac N. et Sauvanet J.P., (1999). Diagnostique et classification du diabète sucré, les nouveaux critères-Diagnostic et classification du diabète sucré. Les nouveaux critères. Diabète et Métabolisme. Paris, 25(1) : 72-83.

Ducobu J., (2003). Oral antidiabetic drugs in 2003. Revue Médicale de Bruxelles, 24 : 361-368.

Eddouks M., Ouahidi M.L., Farid O., Moufid A., Khalidi A. et Lemhadri A., (2007). L'utilisation des plantes médicinales dans le traitement du diabète au Maroc. Phytothérapie, 5 : 194-203.

El Abhar H.S. et Schaalán M.F., (2014). Phytotherapy in diabetes : review on potential mechanistic perspectives. World Journal of Diabetes, 5 : 176-197.

El Hilah F., Ben Akka F., Dahmani J., Belahbib N. et Zidane L., (2015). Étude ethnobotanique des plantes médicinales utilisées dans le traitement des infections du système respiratoire dans le plateau central marocain. Journal of Animal & Plant Sciences, 25 (2) : 3886-3897.

Elya B., Handayani R., Sauriasari R., Azizahwati, Hasyiyati U.S., Permana I.T. et Permatasari Y.I., (2015). Antidiabetic Activity and Phytochemical Screening of Extracts from Indonesian Plants by Inhibition of Alpha Amylase, Alpha Glucosidase and Dipeptidyl Peptidase IV. Pakistan Journal of Biological Sciences, 18 (6) : 279-284.

Erasto P., Adebola P.O., Grierson D.S. et Afolayan A.J., (2005). An ethnobotanical study of plants used for the treatment of diabetes in the Eastern Cape Province South Africa. African Journal of Biotechnology, 4 : 1458-1460.

Esmaili M.A., Yazdanparast R., (2004). Hypoglycemic effect of *Teucrium polium* : studies with rat pancreatic islets. Journal of Ethnopharmacology, 95 : 27-30.

Ezuruike, U.F. et Prieto J.M., (2014). The use of plants in the traditional management of diabetes in Nigeria : Pharmacological and toxicological considerations. Journal of ethnopharmacology, 155(2), 857-924.

Fagot-Campagna A., Romon I., Fosse S. et Roudier C., (2010). Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France – Synthèse épidémiologique. Institut de veille sanitaire, 1-11.

## Références bibliographiques

FID (Fédération internationale du diabète). (2019). L'Atlas du Diabète de la FID : Bilan mondial du diabète. 9ème édition. ISBN : 978-2-930229-87-4.

Ferrer M., Golyshina O.V., Plou F.J., Timmis K.N. et Golyshin P.N. (2005) A novel alpha glucosidase from the acidophilic archaeon *Ferroplasma acidiphilum* strain Y with high transglycosylation activity and an unusual catalytic nucleophile. *Biochemical Journal*, 391 : 269- 276.

Fetrow, (2010). Mayo Clinic "Diuretics", *The Complete Guide to Herbal Medicines*. Disponible sur le site : <http://www.examiner.com/article/herbal-diuretics-for-water-retention> . Avril 2019, [en ligne].

Fougere E., (2019). Fiche diabétologie : Le diabète gestationnel. *Actualités pharmaceutiques*. N° 586.

Ghulam Y., Shabnum, Shaheen, Mushtaq A., Zafar M., Shazia S., Kayani S. et Cetto A.A., (2015). Traditional management of diabetes in pakistan : ethnobotanical investigation from traditional health practitioners. *Journal of ethnopharmacology*, 174 : 91-117.

Goldenberg R et Punthakee Z., (2013). Canadian Diabetes Association. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada : Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Canadian Journal of Diabete*, 37 : S8-S11.

Gray A. et Flatt P., (1998). Insulin-releasing and insulin-like activity of *Agaricus campestris* (mushroom). *Journal of Endocrinology*, 157 : 259-266.

Grover J.K., Yadav S., Vats V., (2002). Medicinal plants of India with anti-diabetic potential. *Journal of Ethnopharmacology*, 81 :81-100.

Guendouz A. et Zerigat I., (2018). Etude comparative des différents paramètres lipidiques chez les diabétiques de type 1 et 2 et enquête ethnobotanique des plantes médicinales antidiabétiques dans l'ouest Algérien. Mémoire de Master en Pharmacotoxicologie. Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem.

Gulati V., Harding I.H. et Palombo E.A., (2012). Enzyme inhibitory and antioxidant activities of traditional medicinal plants : Potential application in the management of hyperglycemia. *BMC complementary and alternative medicine*, 12(1) : 77.

## Références bibliographiques

Gurudeeban S., Satyavani K. et Ramanathan T., (2012). Alpha-glucosidase inhibitory effect and enzyme kinetics of coastal medicinal plants. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, 7 : 186-191.

Halimi S., Rostoker G., Altman J.J., Attali C., Beaune J., Belorgey- Bismut C., ... et Varroud-Vial, M. (1999). The treatment of type 2 diabetes. Report of the expert committee of the AFSSAPS (agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé). 533-550.

Halimi S, (2003). Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID). *Corpus Médical - Faculté de Médecine de Grenoble. Alpes Médical*, 223 : 1-12.

Hamza N., Berke B., Cheze C., Agli A., Gin H. et Moore N., (2009). Phytothérapie et diabète : plantes hypoglycémiantes les plus utilisées par des sujets diabétiques. In H. Greche et A. Ennabili (éd.). *Recherches sur les plantes aromatiques et médicinales. Actes du congrès international des 22-24 mars 2007, Mezraoua (Taounate) & Fès, Maroc*, 255-258.

Hamza N., (2011). Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « high fat » chez la souris C57BL/6J. *Mémoire du doctorat en science alimentaire. Université Mentouri de Constantine*.

Hamza N., Berke B., Umar A., Cheze C., Gin H. et Moore N., (2019). Une revue des plantes médicinales algériennes utilisées dans le traitement du diabète. *Journal d'ethnopharmacologie*, 238 : 111841.

Han L., Zhang L., Ma W., Li D., Shi R. et Wang M., (2018). Proanthocyanidin B2 attenuates postprandial blood glucose and its inhibitory effect on alpha-glucosidase : analysis by kinetics, fluorescence spectroscopy, atomic force microscopy and molecular docking. *Food and Function*, 9(9) : 4673–4682.

Hartmann T., (2007). From waste products to ecochemicals : Fifty years research of plant secondary metabolism. *Phytochemistry*, 68 : 2831-2846.

Henquin J.C., (2005). Le traitement pharmacologique du diabète de type 2 : mode d'action des médicaments d'aujourd'hui et de demain. *Louvain Médical*, 124 : S39-S46.

## Références bibliographiques

Hernandez-Galicia E., Aguilar-Contreras A., Aguilar-Santamaria L., Roman-Ramos R., Chavez-Miranda A.A., Garcia- Vega L.M., Flores-Saenz J.L. et Alarcon-Aguilar F.J., (2002). Studies on Hypoglycemic Activity of Mexican Medicinal Plants. Proceedings of the Western Pharmacology Societe, 45 : 118-124.

Hlila B.M., Mosbahb H., Majouli K., Msaada K., Ben Jannet H., Aouni M. et Selmi B., (2015).  $\alpha$ -Glucosidase inhibition by Tunisian *Scabiosa Arenaria* Forssk. Extracts. International Journal of Biological Macromolecules, 77: 383–389.

International Expert Committee. Report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care. (2009), 32(7) :1327-1334.

Ivorra M.D., Paya M. et Villar A., (1989). A review of natural products and plants as potentiel antidiabetic drugs. Journal of Ethnopharmacology, 27 : 243-75.

Jarald E., Joshi S.B. et Jain D.C., (2008). Diabetes and herbal medicine. Iranian Journal of Pharmacology and therapeutics, 7 : 97-106.

Jayaprakasam B., Olson L.K., Schutzki R.E., Tai M.H. et Nair M.G., (2006). Amelioration of obesity and glucose intolerance in high-fat-fed C57BL/6 mice by anthocyanins and ursolic acid in cornelian cherry (*Cornus mas*). Journal of Agricultural and Food Chemistry, 54(1) :243 –8.

Jokić S., Velić D., Bilić M., Bucić-Kojić A., Plan inić M. et Tomas S., (2010). Modelling of the Process of Solid-Liquid Extraction of Total Polyphenols from Soybeans. Journal of Food Science, 28: 206- 212.

Jouad H.M., Haloui M.H., Rhiouani H., El Hilaly J.M. et Eddouks M., (2001). Ethnobotanical survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes, cardiac and renal diseases in the North centre region of Morocco (Fez–Boulemane). Journal of Ethnopharmacology, 77 : 175-182.

Jung M., Park M., Chul H.L., Kang Y., Seok-Kang E. et Ki-Kim S., (2006). Current Medicinal Chemistry, 13 : 1.

Kadir F.M., Bin Sayeed M.S., Shams T. et Mia M.M.K., (2012). Ethnobotanical survey of medecinal plants used by Bangladeshi traditional health practitioners in the managment of diabetes mellitus. Journal of ethnopharmacology, 144 : 605-611.

## Références bibliographiques

Kashikar V.S. et Kotkar T., (2011). Indigenous remedies for diabetes mellitus. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3 (3) : 22-29.

Kato N., Suyama S., Shirokane M., Kato M., Kobayashi T. et Tsukagoshi N. (2002) Novel alpha-glucosidase from *Aspergillus nidulans* with strong transglycosylation activity. *Applied and Environmental Microbiology*, 68 : 1250-1256.

Kemassi A., Darem S., Cherif R., Boual Z., Sadine S.E., Aggoune M.S., Ould el hadj-Khelil A., et Ouldelhadj M.D. (2014). Recherche et identification de quelques plantes médicinales à caractère hypoglycémiant de la pharmacopée traditionnelle des communautés de la vallée du M'Zab (Sahara septentrional Est Algérien). *Journal of Advanced Research in Science and Technology*, 1(1). 1-5.

Kim J.H., Cho C.W., Lee J.I., Vinh L.B., Kim K.T. et Cho I.S., (2020). An investigation of the inhibitory mechanism of  $\alpha$ -glucosidase by chysalodin from *Aloe vera*. *International Journal of Biological Macromolecules*, 147 :314–318.

Kim Y.M., Wang M.H. et Rhee H.I. (2004). A novel a-glucosidase inhibitor from pine bark. *Carbohydrate Research*, 339:715–717.

King H. ; Aubert R.E. et Herman W.H., (1998). Global burden of diabetes, 1995–2025 : prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes care*, 21(9) :1414-1431.

Know Y. I., Apostolidis E. et Shetty K., (2008). *In vitro* studies of egg plants (*Solanum melongena*) phenolics as inhibitors of key enzymes relevant for type 2 Diabetes and hypertension. *Bioresource Technology*, 99 : 2981 – 2988.

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

Krishnaveni S.B. Theymoli et Sadasivam S., (1984). Phenol Sulphuric Acid method. *Food Chemistry*, 15 :229.

Kwon Y.I. ; Apostolidis E. et Shetty K., (2007). Evaluation du poivre (*Capsicum annuum*) pour la gestion de diabète et de l'hypertension. *Journal of food biochemistry*, 31(3) : 370-385.

Lamba S.S., Buch K.Y., Lewis H. et Lamba H.J., (2000). Phytochemicals as potential hypoglycemic agents. *Studies in Natural Products Chemistry*, 21 : 457- 496.

## Références bibliographiques

Lankatillake C., Huynh T. et Dias D.A., (2019). Understanding glycaemic control and current approaches for screening antidiabetic natural products from evidence-based medicinal plants. *Plant Methods*, 15:105.

Lawag I.L., Aguinaldo A.M., Naheed S. et Mosihuzzaman M., (2012).  $\alpha$  Glucosidase inhibitory activity of selected Philippine plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 144(1), 217-219.

Leduc C., Coonishish J., Haddad P. et Currier A., (2006). Plants used by Cree Nation of Eeyou Istchee (Quebec, Canada) for treatment of diabetes: A novel approach in quantitative ethnobotany. *Journal of Ehtnopharmacology*, 105 : 55-63.

Lee O.H. et Lee B.Y. (2010). Antioxidant and antimicrobial activities of individual and combined phenolics in *Olea europaea* leaf extract. *Bioresource Technology*, 101(10) : 3751-3754.

Li W.L., Zheng H.C., Bukuru J. et De Kimpe N., (2004). Natural medicines used in the traditional Chinese medical system for therapy of diabetes mellitus. *Journal of Ethnopharmacology*, 92 : 1-21.

Magali D., (2013). Études structurales et fonctionnelles d'alpha-glucosidases bactériennes. Thèse de Doctorat. École doctorale interdisciplinaire science-santé. Université Claude Bernard – Lyon 1. Français.

Mahdi S., Azzi R. et Lahfa F., (2020). Evaluation of *in vitro* a-amylase and a-glucosidase inhibitory potential and hemolytic effect of phenolic enriched fractions of the aerial part of *Salvia officinalis* L., *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14. 689-694.

Marles R.J. et Farnsworth N.R., (1995). Antidiabetic plants and their active constituents. *Phytomedicine*, 2 : 13-189.

Matsuura H., Asakawa C., Kurimoto M. et Mizutani J. (2002).  $\alpha$ -glucosidase inhibitor from the seeds of balsam pear (*Momordica charantia*) and the fruit bodies of *Grifola frondosa*. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 66 (7) : 1576- 1578.

Mazouz W., Haoulib N.E.H., Galic L., Vezzad T., Bensouicic C., Mebrekc S., Hamele T, Galvezd J. et Djeddi S., (2020). Antioxidant, anti-alzheimer, anti-diabetic, and anti-

## Références bibliographiques

inflammatory activities of the endemic halophyte *Limonium spathulatum* (Desf.) Kuntze on LPS-stimulated RAW264 macrophages. South African Journal of Botany, 135 : 101-108.

McCue P., Kwon Y.I. et Shetty K., (2005). Anti-amylase, anti-glucosidase and antiangiotensin converting enzyme potential of selected foods. Journal of Food Biochemistry, 29 :278–294.

Miller G.L., (1959). Use of dinitro-Sali-cyclic-acidre agent for determination of reducing sugar. Analytical Chemistry, 31 : 426-428.

Mir M.A., Upadhyay S. et Mir B.A., (2018). Inhibition of Alpha Amylase and Alpha Glycosidase Enzymes by Various Earth Worm Extracts. Biomedical & Pharmacology Journal, 11(3): 1261-1268.

Mohanapriya N., Murugesan S. et Sivamurugan V., (2016). In Vitro  $\alpha$ -Amylase and  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitory Activity of Methanol Extract of *Tolypiocladia glomerulata* (C. Agardh) F. Schmitz. Saudi Journal of Biomedical Research, 1(3) :59-63.

Mukherjee P.K., Maiti K., Mukherjee K. et Houghton P.J., (2006). Leads from Indian medicinal plants with hypoglycemic potentials. Journal of Ethnopharmacology, 106 : 1-28.

Munir M. et Qureshi, (2018). Antidiabetic plants of Pakistan. Plant and Human Health, 1 : 463-545.

Muoio D.M. et Newgard C.B., (2008). Mechanisms of disease : molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and  $\beta$ - cell failure in type 2 diabetes. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 9 :193-205.

Nafti, (2005). Spéciale diabétologie in urgence Médicales. Glaxo sanithkline. Direction Hydra, Algérie ; 4, rue El- Soummam, Villa N°17- parc Paradou.

Nair S.S., Kavrekar V. et Mishra A., (2013). In vitro studies on alpha amylase and alpha glucosidase inhibitory activities of selected plant extracts. European Journal of Experimental Biology, 3(1) : 128-132.

Naylor C.D., Sermer M., Chen E. et Farine D., (1997). Selective screening for gestational diabetes mellitus. New England Journal of Medicine, 337 (22) : 1591-1596.

Newman D.J., Cragg G.M., Snader K.M., (2000). The influence of natural products upon drug discovery. Natural Product Report, 17 : 215-234.

## Références bibliographiques

Nishioka T., Kawabata J., et Aoyama Y. (1998). Baicalein, a-glucosidase inhibitor from *Scutellaria baicalensis*. *Journal of Natural Products*, 61 : 1413–1415.

Nistor L.A., (2009). Inhibition de l'absorption intestinale du glucose par les produits naturels issus de la pharmacopée traditionnelle des Cris de la Baie James. Mémoire du grade de maître ès sciences en Pharmacologie. Université de Montréal.

Noman A., Hussain I., Ali Q., Ashraf M.A. et Haider M.Z., (2013). Ethnobotanical studies of potential wild medicinal plants of Ormara, Gawadar, Pakistan. *Emirates Journal of Food and Agriculture*, 751-759.

Olaokun O.O., McGaw J.L., Rensburg I.J.V., Eloff N.J. et Naidoo V., (2016). Antidiabetic activity of ethyl acetate fraction of *Ficus lutea* (Moraceae) leaf extract: comparaison of *in vitro* assay with an *in vivo* obese mouse model. *BMC Complementary and Alternative medicine*, 16: 110.

Orban J.C. et Ichai C., (2008). Complications métaboliques aiguës du diabète. *Réanimation*, 17 : 761-767.

Ouffai K., Azzi R., Abbou F., Mahdi S., El Haci I.A., Belyagoubi- Benhammou N., Atik Bekkara F. et Lahfa F.B., (2021). Phenolics compounds, evaluation of Alpha-amylase, alpha- glucosidase inhibitory capacity and antioxidant effect from *Globularia alypum* L. *Research Articles*, <https://doi.org/10.1007/s42535-021-00211-3>.

OMS, (1999). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication. Report of a WHO consultation (PDF). Genève, 66.

OMS, (2002). Diabète sucré. Aide-mémoire. N°138.

OMS et FID (Organisation Mondiale de la Santé, fédération Internationale du Diabète), (2008). Aide-mémoire N°312.

OMS, (2011). Use of glycated hemoglobin (HbA1c) in diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation.

Oubre A.Y., Carlson T.J., King S.R. et Reaven G.M., (1997). From plant to patient : an ethno-medical approach to the identification of news drugs for the treatment of NIDDM. *Diabetologia*, 40 : 614-617.



## Références bibliographiques

Oyagbemi M., Salihu O., Oguntibeju A.J., Esterhuyseet O. et Farombi, (2014). Some Selected Medicinal Plants with Antidiabetic Potentials. Antioxidant- Antidiabetic Agents and Human Health. Chapitre 4, 95-113.

Patel M.B. et Mishra S. (2012). Isoquinoline alkaloids from *Tinospora cordifolia* inhibit rat lens aldose reductase. *Phytotherapy Research*, 26(9) : 1342-1347.

Perlemuter L., Collin De hortet G. et Selam J.L., (2003). Diabète et maladies métaboliques, 3ème éd., Paris.

Pistia-Brueggeman G. et Hollingsworth R.I., (2001). A preparation and screening strategy for glycosidase inhibitors. *Tetrahedron*, 57 (42) : 8773 –8778.

Portha, (2005). Les diabètes, conférence du 12. Amphithéâtre de L'ISTAB. Université Bordeaux 1. Paris.

Rios J.L., Francini F. et Schinella G.R., (2015). Natural products for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Planta Medica*, 81 : 975-94.

Roman-Ramos R., Florez-Saenz J.L. et Alarcon-Aguilar F.J., (1995). Antihyperglycemic effect of some edible plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 48 : 25-32.

Rosak C., Haupt E., Walter T. et Werner J., (2002). The effect of combination treatment with acarbose and glibenclamide on postprandial glucose and insulin profiles : Additive blood glucose lowering effect and decreased hypoglycaemia. *Diabetes, Nutrition & Metabolism*, 15 (3) :143-151.

Rouzbehana S., Moeina S., Homaic A. et Moein M.R., (2017). Kinetics of  $\alpha$ -glucosidase inhibition by different fractions of three species of Labiatae extracts : a new diabetes treatment model. *Pharmaceutical Biology*, 55(1) :1483–1488.

Sabitha V., Panneerselvam K., Ramachandran S., (2012). *In vitro*  $\alpha$ -glucosidase and  $\alpha$ -amylase enzyme inhibitory effects in aqueous extracts of *Abelmoscus esculentus* (L.) Moench. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 162-164.

Sachon C, Cornet P. et Grimaldi A., (2004). Diagnostic du diabète. In Diabète de type 2, coordonné par Grimaldi A. EMC référence, Elsevier, Paris, 83-101.

## Références bibliographiques

Sadoun S., Hand ouyahia F. et Dahmoune M., (2019). Phyto-vigilance : évaluation de l'utilisation des plantes médicinales chez les patients diabétiques dans la Wilaya de Tizi-Ouzou. Mémoire du doctorat en Pharmacie. Université Mouloud Mammeri.

Said O., Khalil K., Fulder S. et Azaizeh H., (2002). Ethnopharmacology survey of medicinal herbs in Israel, the Golan height and the West Bank region. *Journal of Ethnopharmacology*, 83 : 251-265.

Sanjay M.J., (2002). Herbal Drugs as Antidiabetics : An Overview. *CRIPS*, 13(2) : 9-13.

Scheen N., Paquot B. et Jandrain P.J., (2002). Physiopathologie, conséquences cliniques et approches diététiques. *Revue Médicale du Liège*, 57 (3) : 138-141.

Schmidt J.S., Lauridsen M.B., Dragsted L.O., Nielsen J. et Staerk D., (2012). Development of a bioassay-coupled HPLC-SPE-ttNMR platform for identification of  $\alpha$ -glucosidase inhibitors in apple peel (*Malus domestica* Borkh.), *Food Chemistry*, 135 (3).

Seo S.H., Choi K.H., Hwang S., Kim J., Park C.S., Rho J.R. et Cha J. (2011) Characterization of the catalytic and kinetic properties of a thermostable *Thermoplasma acidophilum* alpha-glucosidase and its transglucosylation reaction with arbutin. *Journal of Molecular Catalysis B : Enzymatic*, 72 :305-312.

Shibano M., Kitagawa S., Nakamura S., Akazawa N. et Kusano G., (1997). Studies on the constituents of *Broussonetia* species. II. Six new pyrrolidine alkaloids, broussonetine A, B, E, F and broussonetinine A and B, as inhibitors of glycosidases from *Broussonetia kazinoki* Sieb. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 45(4) : 700-705.

Shinkafi T. S., Bello L., Sanusi W. H. et Shakir A., (2015). An ethnobotanical survey of antidiabetic plants used by Hausa–Fulani tribes in Sokoto, Northwest Nigeria. *Journal of Ethnopharmacology*, 172 : 91-99.

Simon D., Fagot-Campagna A., Eschwege E. et Balkan B., (2005). Diabète : définition, dépistage et épidémiologie. In *Traité de diabétologie*, coordonnateur Grimaldi A. Médecine sciences Flammarion, 3-21.

Simone D., David L., Hughes, Sergey A., Nepogodiev R.M., Robert A. et Field, (2010). Synthesis of  $\alpha$ - and  $\beta$ -D-glucopyranosyl triazoles by CuAAC 'click chemistry : reactant

## Références bibliographiques

tolerance, reaction rate, product structure and glucosidase inhibitory properties. *Carbohydrate research*, 345 :1123-1134.

Singh U., Singh S. et Kochhar A., (2012). Therapeutic potential of antidiabetic nutraceuticals. *Phytopharmacology*, 2(1) : 144-169.

Skalli S. ; Hassikou R. et Arahou M., (2019). An ethnobotanical survey of medicinal plants used for diabetes treatment in Rabat, Morocco. *Heliyon*, 5(3).

Soumyanath A., (2006). *Traditional Herbal Medicines for Modern Times : Antidiabetic plants*. CRC Press (Taylor Francis Group), 6 : 19-82.

Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. W., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A., ... et Holman R.R. (2000). Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) : prospective observational study. *British Medical Journal*, 321 (7258) : 405-412.

Stonehouse A.H., Holcombe J.H., Kendall D.M., (2006). Management of type 2 diabetes : the role of incretinmimetics. *Expert Opin Pharmacotherapy*, 7 : 2095-2105.

Tan K. et Pillon F., (2009). Les incrétones, une nouvelle stratégie pour traiter le diabète de type 2. *Pratique thérapeutique, Actualités pharmaceutiques*, 481 : 21-22.

Tao T., Zhang Y., Cheng Y. et Wang Y., (2013). Rapid screening and identification of  $\alpha$ -glucosidase inhibitors from mulberry leaves using enzyme-immobilized magnetic beads coupled with HPLC/MS and NMR *Biomedical Chromatography*, 27 : 148–155.

Telli A., Esnault M. A. et Oueld el hadj khelil A., (2016). An ethnopharmacological survey of plants used in traditional diabetes treatment in south- eastern, Algeria (Ouargla province). *Journal of Arid Environments*, 127 : 82-92.

Terra W.R. et Ferreira C., (1994). Insect digestive enzymes : properties, compartmentalization and function. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B : Comparative. Biochemistry*, 109 : 1-62.

## Références bibliographiques

Thirumurugan K., Jaykumar A.B. et Hyder M.S.S.H., (2011) Screening of Fifteen Indian ayurvedic plants for alphasglucosidase inhibitory activity and enzyme kinetics. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3 :267–274.

Thissen J.P. et Buysschaert M., (2005). Actualités dans le traitement poly-médicamenteux du diabète sucré de type 2. *Louvain Médical*, 124 : 5-13.

Tielmans A., Laloi-Michelin M., Coupaye M., Virally M., Meas T. et Guillausseau P.J., 2007. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (première partie). *Diabétologie ; Presse Médicale*, 36 (2) : 69-78.

Tietz N.W., (1999). In : Burtis, C.A., Ashwood, E.R. *Tietz Text book of Clinical Chemistry*, thirded. Saunders W.B., 750–778.

Tundis R., Loizzo M.R. et Menichini F., (2010). Natural Products as alpha-amylase and alpha glucosidase inhibitors and their hypoglycemic potential in the treatment of diabetes: an update. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 10(4) : 315–331.

Upadhyay, J., Polyzos, S. A., Perakakis, N., Thakkar, B., Paschou, S. A., Katsiki, N., ... et Mantzoros, C. S. (2018). Pharmacotherapy of type 2 diabetes : an update. *Metabolism*, 78 : 13-42.

VilSBoll T. et Holst J.J., (2004). Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 47 : 357-366.

Virally M., Blichle J.F., Girard J., Halimi S., Simon D. et Guillausseau P.J., (2007). Type 2 diabetes mellitus : epidemiology, pathology, unmetneeds and therapeutical perspectives. *Diabetes and Metabolism*, 33 : 231-244.

Whiting D.R., Guariguata L., Weil C. et Shaw J., (2011). *IDF Diabetes Atlas : Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030*. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 94 : 311-321.

## Références bibliographiques

Zhang J., Zhao S., Yin P., Yan L., Han J., Shi L., Zhou X., Liu Y. et Ma C., (2014). Alpha glucosidase inhibitory activity of polyphenols from the burs of *Castanea mollissima* blume. *Molecules*, 19(6) : 8373 – 8386.

Ziyyat A., Legssyer A., Mekhfi H., Dassouli A., Serhrouchni M. et Benjelloun W., 1997. Phytotherapy of hypertension and diabetes in oriental Morocco. *Journal of Ethnopharmacology*, 58 : 45-54.

Site web : <https://www.aboutkidshealth.ca>. Complications liées au diabète. Consulté le : 17-06-2021.