



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement supérieur et de la recherche scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى-جيجل

Université Mohammed Seddik Ben yahia-Jijel

Faculté des Sciences de la Nature et de la  
Vie

كلية علوم الطبيعة والحياة

Département de Biologie Moléculaire et  
Cellulaire

قسم البيولوجيا الجزيئية والخلوية

**Mémoire de fin d'étude**

En vue de l'obtention du diplôme : **Master Académique en Biologie**

**Filière : Sciences Biologiques**

**Option : Biochimie**

**Thème**

**Dosage des composés phénoliques de deux plantes  
médicinales et évaluation de leurs activités  
biologiques *in vitro***

**Membres de Jury :**

**Présidente : M<sup>me</sup> Mezahem T.**

**Examinatrice : M<sup>me</sup> Rezzagui A.**

**Encadreur : Dr. Boutennoun H.**

**Présenté par :**

**M<sup>elle</sup> : Medjdoub Sabah**

**M<sup>elle</sup> : Zegrou Imane**

**Année universitaire 2020-2021**

**Numéro d'ordre : .....**

# ***Remerciements***

*Nos remerciements les plus profonds et inexprimables, s'adressent avant tout à ALLAH le tout puissant, de nous avoir accordé la force, la santé et le courage afin de pouvoir accomplir ce modeste travail.*

*Nous tenons à adresser nos très sincères remerciements à notre directrice de mémoire Dr. **Boutennoun Hanane** pour son encadrement, sa disponibilité, sa patience, son efficacité, son aide, son soutien et sa simplicité dans l'orientation.*

*Nous remercions aussi notre examinatrice **M<sup>me</sup>Rezzagui A.***

*Et notre présidente **M<sup>me</sup> Mezahem T.** d'avoir accepté de juger le contenu du présent mémoire.*

*Grand merci au personnel du laboratoire de Biochimie pour leur aide en particulier Imane et Hayat.*

*Nos remerciements vont également à toutes les personnes qui ont contribué de près, ou de loin à la réalisation de ce travail.*

***Merci à Tous...***

# *Dédicaces*

*Je dédie ce travail*

*Aux êtres les plus chers au monde : mes parents, ma mère Daouia  
et mon père Essaid que dieu les protège, en témoignage de mes  
profondes affectations.*

*Qu'ils sachent que ce travail est en partie le fruit de leur soutien.  
J'espère qu'ils trouveront dans ce travail toute ma reconnaissance  
et tout mon amour.*

*À mon mari Newwar Kerdoud pour son soutien.*

*À mon cher frère Walid.*

*À mes chères sœurs : **Habiba, Saida, Radia, Laila, Nabila,**  
**Sohilla et Hassiba.***

*À ma jumelle : **Imane.***

*Je vous remercie pour votre soutien moral, votre patience et votre  
dévouement.*

*À toute ma famille paternelle **Medjdoub** et maternelle **Kerdoud***

*À mes amies d'université.*

*À mes ami(e)s de la promotion de master Biochimie, promotion  
2020-2021.*

***Sabah***

# **Dédicaces**

*Je dédie ce mémoire*

*A la lumière de mes jours, la source de  
mes efforts, la flamme de mon cœur, ma  
Vie et mon bonheur ; ma maman que  
j'adore.*

*À mon papa, qui m'a soutenu nuits et  
jours durant tout mon parcours.*

*Aux personnes qui m'ont toujours aidé et  
encouragé, qui étaient toujours à mes  
côtés ; mes amies.*

*À mes très chères sœurs et frères.*

*À mon binôme Sabah.*

**IMANE**

# Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

**Introduction ..... 01**

## Partie bibliographique

### Chapitre I : Généralités sur le diabète

I.1. Définition ..... 02

I.2. Classification et physiopathologie de diabète..... 02

I.2.1. Diabète de type 1..... 02

I.2.2. Diabète de type 2..... 03

I.2.3. Diabète gestationnel..... 04

I.2.4. Autres formes de diabète..... 05

I.3. Digestion et absorption du glucose..... 05

I.3.1. Digestion..... 05

I.3.2. Absorption..... 06

I.4. Régulation de la glycémie..... 07

I.5. Les antidiabétique..... 08

I.5.1. Traitement médicamenteux..... 08

I.5.2. Traitement non médicamenteux..... 09

### Chapitre II : Phytothérapie antidiabétique

II.1. Définition de la phytothérapie..... 11

II.2. Substances végétales susceptible d’agir sur le diabète type 2..... 11

II.2.1. Les composés phénoliques..... 11

II.2.1.1. Les acides phénoliques..... 11

II.2.1.2. Les flavonoïdes..... 12

II.2.1.3. Les tanins..... 12

II.2.2. Les alcaloïdes..... 13

II.2.3. Les terpènes..... 13

II.2.4. Le zinc..... 13

II.3. Mécanisme d’action des plantes antidiabétiques..... 14

II.4. Plantes médicinales choisies.....	14
II.4.1. <i>Achillea odorata</i> .....	14
II.4.1.1. Description.....	14
II.4.1.2. Classification.....	15
II.4.1.3. Propriétés et utilisations thérapeutiques.....	15
II.4.2. <i>Mentha rotundifolia</i> .....	16
II.4.2.1. Description.....	16
II.4.2.2. Classification.....	16
II.4.2.3. Propriétés et utilisations thérapeutiques.....	17

### **Partie pratique**

<b>I. Matériel et méthodes.....</b>	<b>18</b>
I.1. Matériel végétal.....	18
I.2. Préparation des l'extraits.....	18
I.2.1. Séchage.....	18
I.2.2. Broyage et tamisage.....	18
I.2.3. Extraction des composés phénoliques.....	19
I.2.4. Détermination de rendement d'extraction.....	19
I.3. Analyse quantitative des composés phénoliques.....	20
I.3.1. Dosage des polyphénols.....	20
I.3.2. Dosage des flavonoïdes.....	20
I.3.3. Dosage des flavonols.....	21
I.3.4. Dosage des tanins.....	21
I.4. Evaluation de l'activité hypoglycémiant <i>in vitro</i> des plantes étudiées.....	21
I.4.1. Test de l'inhibition de l'activité d' $\alpha$ -amylase.....	21
I.4.2. Effet des extrais sur l'absorption de glucose par la levure.....	23
I.4.3. Effet des extraits sur la glycosylation de l'hémoglobine.....	24
I.5. Analyse statistique.....	25
<b>II. Résultats et interprétations .....</b>	<b>26</b>
II.1. Rendement de l'extraction des plantes étudiées.....	26
II.2. Etude phytochimique.....	26
II.3. Effet des extraits sur l'activité d' $\alpha$ -amylase.....	29
II.4. Effet des extraits sur l'absorption de glucose par les cellules de levure à 5 mM.....	30
II.5. Effet des extraits sur l'absorption de glucose par les cellules de levure à 10 mM.....	31

II.6. Effet des extraits sur l'absorption de glucose par les cellules de levure à 25 mM.....	32
II.7. Effet des extraits sur La glycosylation de l'hémoglobine.....	34
<b>III. Discussion.....</b>	<b>36</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>42</b>
<b>References bibliographiques.....</b>	<b>43</b>
<b>Annexes</b>	
<b>Résumé</b>	

## Liste des abréviations

<b>AO</b>	: <i>Achillea odorata</i>
<b>ADA</b>	: Association américaine de diabète
<b>CE</b>	: Concentration efficaces
<b>DG</b>	: Diabète gestationnel
<b>DNSA</b>	: Acide 3,5-dinitrosalicylique
<b>DPP-4</b>	: Dipeptidyl-peptidase-4
<b>DT1</b>	: Diabète de type 1
<b>DT2</b>	: Diabète de type 2
<b>EAG</b>	: Equivalent en acide gallique
<b>EAT</b>	: Equivalent en acide tannique
<b>EB</b>	: Extrait brut
<b>EQ</b>	: Equivalent en quercétine
<b>GLP-1</b>	: Glucagon-like peptide-1.
<b>GLUT</b>	: Transporteurs de glucose
<b>IC<sub>50</sub></b>	: Concentration inhibitrice 50
<b>MR</b>	: <i>Mentha rotundifolia</i>
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la santé
<b>pH</b>	: Potentiel hydrogène
<b>PPARg</b>	: Peroxisome Proliferator Activated Receptor g

## Liste des figures

Figure 01 :	Classification du diabète selon l’OMS.....	02
Figure 02 :	Physiopathologie de diabète type 1.....	03
Figure 03 :	Physiopathologie de diabète type 2.....	04
Figure 04 :	Principales étapes de la digestion des sucres. ....	06
Figure 05 :	Absorption intestinale du glucose. ....	07
Figure 06 :	Régulation de la glycémie. ....	08
Figure 07 :	<i>Achillea odorata</i> . ....	15
Figure 08 :	<i>Mentha rotundifolia</i> . ....	16
Figure 09 :	La situation géographique de la station de récolte.....	18
Figure 10 :	Photos de séchage et broyages des plantes.....	19
Figure 11 :	Teneur en polyphénols des deux plantes (chaque valeur représente la moyenne de trois essais $\pm$ écart-types).....	26
Figure 12 :	Teneur en flavonoïdes des deux plantes (chaque valeur représente la moyenne de trois essais $\pm$ écart-types) .....	27
Figure 13 :	Teneur en flavonols des deux plantes (chaque valeur représente la moyenne de trois essais $\pm$ écart-types) .....	28
Figure 14 :	Teneur en tanins des deux plants (chaque valeur représente la moyenne de trois essais $\pm$ écart-types).....	28
Figure 15 :	Effet de déférentes concentrations de l’extrait aqueux de <i>Mentha rotundifolia</i> et <i>Achillea odorata</i> sur l’activité de l’ $\alpha$ -amylase .....	29
Figure 16 :	Effet de déférentes concentrations de l’extrait aqueux de <i>Mentha rotundifolia</i> et <i>Achillea odorata</i> sur l’absorption de glucose par la levure à 5mM.....	30
Figure 17 :	Effet de déférentes concentrations de l’extrait aqueux de <i>Mentha rotundifolia</i> et <i>Achillea odorata</i> sur l’absorption de glucose par la levure à 10mM.....	31
Figure 18 :	Effet de déférentes concentrations de l’extrait aqueux de <i>Mentha rotundifolia</i> et <i>Achillea odorata</i> sur l’absorption de glucose par la levure à 25mM.....	33
Figure 19 :	Effet de déférentes concentrations de l’extrait aqueux de <i>Mentha rotundifolia</i> et <i>Achillea odorata</i> sur la glycosylation de l’hémoglobine.....	34
Figure 20 :	Glycosylation de l’hémoglobine.....	41

## Liste des tableaux

<b>Tableau I</b>	: Les plantes utilisées pour traiter le diabète .....	<b>10</b>
<b>Tableau II</b>	: Le rendement des deux plantes. ....	<b>26</b>
<b>Tableau III</b>	: Concentrations inhibitrices 50 (IC <sub>50</sub> ) des différents extraits pour le test d'inhibition de l'activité de l' $\alpha$ -amylase. ....	<b>29</b>
<b>Tableau IV</b>	: Concentrations efficaces 50 (CE <sub>50</sub> ) des différents extraits pour le test d'absorption de glucose par les cellules de levure à 5mM.....	<b>31</b>
<b>Tableau V</b>	: Concentrations efficaces 50 (CE <sub>50</sub> ) des différents extraits pour le test d'absorption de glucose par les cellules de levure à 10mM.....	<b>32</b>
<b>Tableau VI</b>	: Concentrations efficaces 50 (CE <sub>50</sub> ) des différents extraits pour le test d'absorption de glucose par les cellules de levure à 25mM.....	<b>33</b>
<b>Tableau VII</b>	: Concentrations inhibitrices 50 (IC <sub>50</sub> ) des différents extraits pour le test d'inhibition de la glycosylation d'hémoglobine.....	<b>34</b>

# *Introduction*

## **Introduction**

Le diabète est une maladie métabolique qui se caractérise par un désordre au niveau de la régulation du taux de glucose sanguin (**Pranav et Mukesh, 2011**). Il constitue un véritable problème de santé publique dans le monde. Cette maladie touche environ 4% de la population mondiale et on s'attend à une augmentation de 5,4% en 2025 (**Al-Achi, 2005**). En Algérie plus de trois millions de population sont diabétiques. Selon les dernières statistiques de la direction de la prévention au ministère de la santé algérienne, plus de 84 % des personnes atteintes de diabète de type 2 affichaient des taux de glycémie très élevés après les repas (**Bonora et al., 2006 ; Msante, 2011**).

Malgré l'utilisation des hypoglycémifiants comme drogues antidiabétiques, le diabète et ses complications constituent une grande problématique dans la prise en charge thérapeutique des diabétiques et la réussite du traitement serait d'un intérêt grandiose, malgré l'avancée de nouvelles molécules thérapeutiques. L'administration régulière des médicaments modernes, y compris l'insuline et les hypoglycémifiants oraux engendre des effets indésirables (**Grant, 2003 ; Bailey, 2008**).

Récemment, les diabétologues sont arrivés à l'évidence d'un complément thérapeutique constitué par les extraits de plantes est nécessaire pour optimiser le traitement du diabète (**Pareek et al., 2009 ; June et al., 2015**). Ces plantes représentent une source très riche en substances biochimiques telles que : tanins, flavonoïdes, les saponines...etc. qui leurs attribuent des propriétés biologiques et thérapeutiques (**Eddouks et al., 2007**).

L'objectif de la présente étude consiste à doser les composés phénoliques de deux plantes médicinales largement utilisées dans la région de Jijel à savoir *Achellia odorata* et *Mentha rotundifolia* et évaluer leur activité hypoglycémifiante *in vitro*.

Notre travail est structuré en deux parties : La première partie est consacrée à une synthèse bibliographique sur le diabète et la phytothérapie antidiabétique. La deuxième partie est réservée à une étude expérimentale *in vitro* qui consiste à une analyse phytochimique quantitative des extraits d'*Achillea odorata* et de *Mentha rotundifolia*, tester l'effet des extraits sur l'inhibition de l'enzyme  $\alpha$ -Amylase, évaluer le pouvoir d'augmentation de l'absorption du glucose par la levure et tester l'effet des extraits sur la glycosylation de l'hémoglobine.

*Partie*  
*bibliographique*

***Chapitre I :***  
***Généralités sur le***  
***diabète***

## I.1. Définition

Le diabète sucré est un ensemble de maladies se traduisant par une hyperglycémie chronique. L'hormone responsable de la régulation de la concentration du glucose dans le sang est l'insuline. Cette dernière est sécrétée par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas. L'hyperglycémie est due à une insuffisance de sécrétion d'insuline ou à une anomalie de son action en périphérie essentiellement au niveau de la cellule musculaire et du foie. L'hyperglycémie prolongée pendant plusieurs années a des répercussions néfastes sur le système nerveux, les vaisseaux sanguins et autres systèmes métaboliques ou organes (Mimmouni-zerguini, 2008).

## I.2. Classification et physiopathologie de diabète

Quatre types de diabète ont été définis par l'OMS : le diabète de type 1, le diabète de type 2, le diabète gestationnel et les autres formes de diabète (Figure 01).

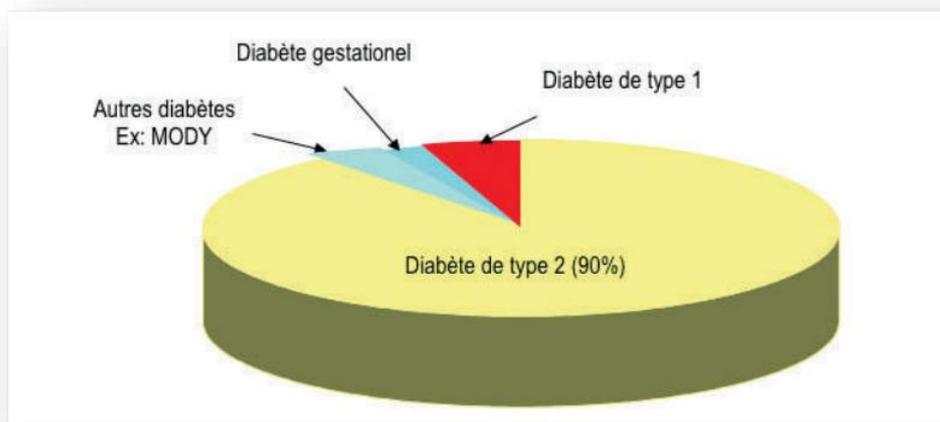


Figure 01 : Classification du diabète selon l'OMS (Tenenbaum *et al.*, 2018).

### I.2.1. Diabète de type 1

Le diabète de type 1 (DT1) représente moins de 10 % des diabètes répertoriés. L'hyperglycémie est la conséquence d'une insulino-pénie absolue résultante de la destruction progressive et drastique (> 80 %) des cellules sécrétrices d'insuline induite par une réaction auto-immune. Dans la chronologie de la pathologie, la production d'anticorps reconnaissant des antigènes de la cellule bêta pancréatique précède la destruction des cellules bêta et l'apparition de la maladie. Il est ensuite supposé que la réponse inflammatoire entraîne progressivement l'insulite et l'insulino-pénie. Les facteurs environnementaux jouent un rôle central dans le développement de la maladie, comme le souligne la prévalence annuelle de la maladie (> 3,5

%) (Figure 02). Les virus, en particulier, les entérovirus comme le Coxsackie B4, comptent parmi les principaux suspects à pouvoir induire le DT1 (Lönnrot *et al.*, 2000).

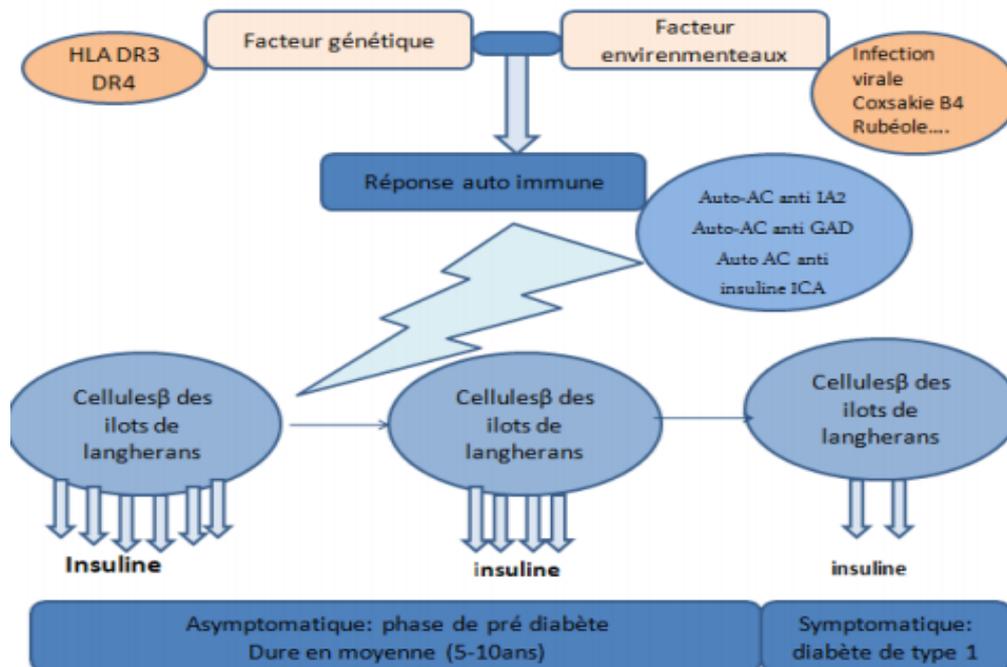


Figure 02 : Physiopathologie de diabète type 1 (Huber, 2015).

### I.2.2. Diabète de type 2

Le diabète de type 2 (DT2) est la forme la plus répandue, représentant près de 90 % des formes diagnostiquées de diabètes. L'étiologie de la maladie est complexe, impliquant à la fois, les facteurs génétiques et environnementaux. L'obésité est le premier facteur de risque de diabète ainsi que l'âge. La maladie surviendrait suite à une production insuffisante en insuline face à une demande accrue de l'organisme causée, par une augmentation de la résistance à l'insuline des tissus cibles de l'insuline tels que le foie, les muscles et le tissu adipeux. Cette insulino-pénie est d'abord la conséquence d'une incapacité des cellules bêta à sécréter de l'insuline en réponse au glucose. Dans l'histoire de la maladie, la perte relative ou absolue de la sensibilité de l'insuline précède le dysfonctionnement des cellules bêta pancréatiques. Ce défaut fonctionnel serait ensuite accompagné par une réduction de la masse totale des cellules bêta, ce qui participerait au développement de la maladie (Butler *et al.*, 2003). Une augmentation de la mort des cellules bêta par apoptose, possiblement associée avec une non-et/ou dé-différentiation des cellules bêta, est une des causes principales de la diminution de cette masse (Figure 03) (Butler *et al.*, 2003 ; Accili *et al.*, 2016).

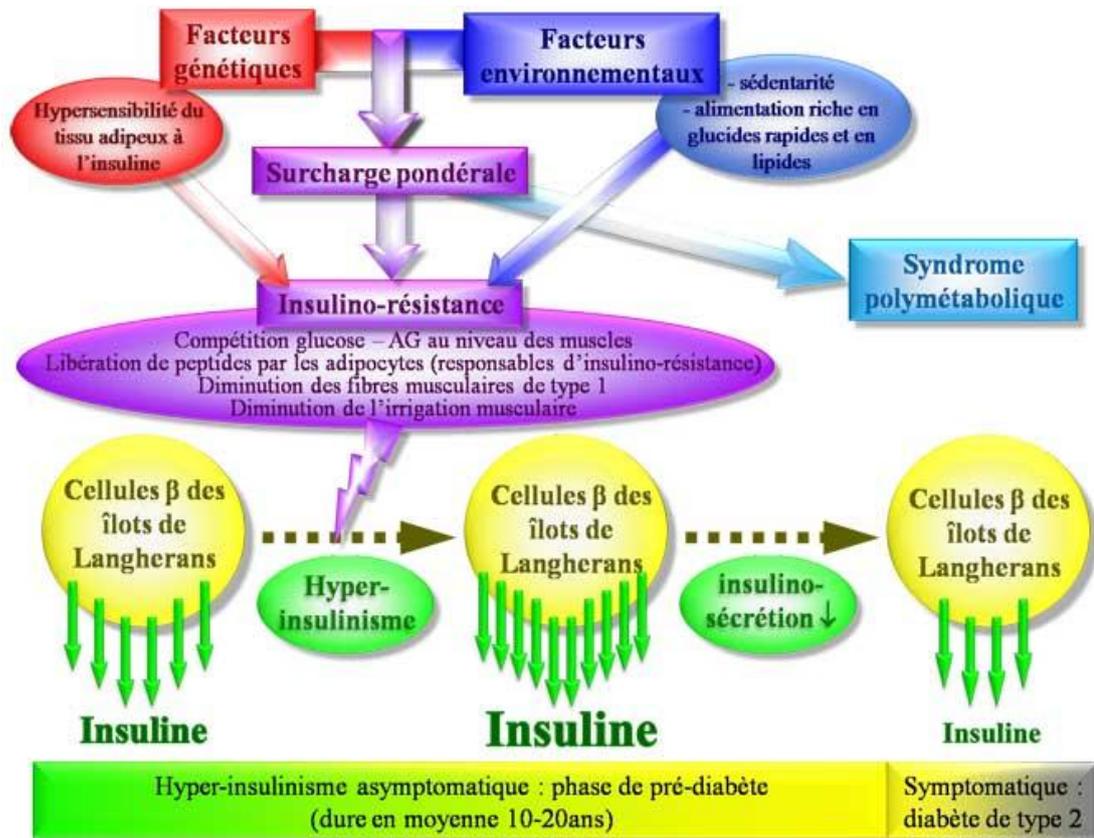


Figure 03 : Physiopathologie de diabète type 2 (Girardin et Schwitzgebel, 2007).

### I.2.3. Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel (DG) est défini par une intolérance au glucose apparaissant au cours de la grossesse. Il se caractérise par une hyperglycémie aux valeurs supérieures à la normale, mais inférieures à celles posant le diagnostic de diabète. Les femmes développant un DG ont un risque plus élevé (x 7) de développer un DT2 (Bellamy *et al.*, 2009). Le DG est en général dépisté au 2<sup>e</sup> trimestre de grossesse. Durant cette période, chez la femme enceinte non diabétique, l'insulino-résistance est en principe palliée par un pancréas qui s'adapte en produisant plus d'insuline. En revanche, chez les femmes avec un DG, l'insulino-résistance n'est plus du tout compensée par le pancréas qui n'arrive plus à adapter la production d'insuline nécessaire, d'où l'apparition d'une hyperglycémie chronique. Cette perte de fonction pourrait être corrélée avec une incapacité des cellules à augmenter leur masse par la néogénèse ou prolifération (Baeyens *et al.*, 2016). En effet, les données actuelles indiquent que cette perte de masse n'est pas causée par la mort des cellules bêta (Kenna *et al.*, 2016). Comme pour le DT2, la génétique est une composante du développement de la maladie. D'ailleurs, il a été montré que le DG et le DT2, présentent des similitudes (Lowe *et al.*, 2016).

### I.2.4. Autres formes de diabète

Un diabète sucré peut être secondaire à une pancréatopathie (pancréatite chronique ou aiguë, tumeur, l'hémochromatose), à diverses endocrinopathies (phéochromocytomes, acromégalie, syndrome de Cushing, hyperthyroïdie, tumeurs endocrines pancréatiques et digestives) à des dysfonctionnements d'origine génétique des cellules  $\beta$  (diabète MODY : Maturity Onset Diabetes of the Young) et diabète mitochondrial (**Maugendre et al., 2007**).

## I.3. Digestion et absorption du glucose

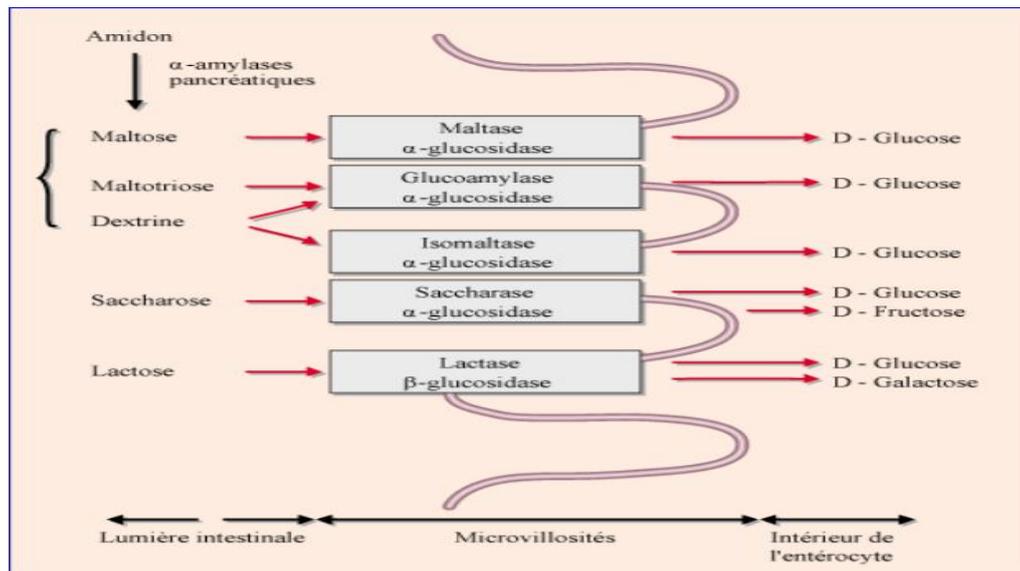
### I.3.1. Digestion

La digestion des glucides est relativement simple, à l'exception de l'amidon qui nécessite une première étape de digestion intraluminale. Les produits de cette digestion intraluminale sont ensuite traités comme les disaccharides naturels (lactose, saccharose) au niveau de la bordure en brosse des entérocytes où ils sont clivés en monosaccharides puis absorbés (**Lecleire, 2008**). La digestion de l'amidon est donc essentiellement effectuée par l' $\alpha$ -amylase pancréatique, enzyme majeure du suc pancréatique, qui clive l'amidon au niveau des liaisons  $\alpha$  1-4 glucosidiques pour donner des oligosaccharides et des disaccharides. L'activité de cette enzyme dans la lumière duodénale est si importante que l'amidon est majoritairement transformé dès les premières anses jéjunales, permettant aux enzymes de la bordure en brosse des entérocytes de poursuivre très tôt la digestion des glucides (**Fogel et Gray, 1973**).

Les oligosaccharidases de l'entérocyte, les disaccharides et oligosaccharides de l'alimentation et ceux obtenus après action des  $\alpha$ -amylases vont ensuite se présenter devant la bordure en brosse des entérocytes. Celle-ci présente de nombreuses enzymes souvent appelées disaccharidases ou oligosaccharidases qui vont hydrolyser les saccharides (**Lecleire, 2008**).

L'enzyme principale de la bordure en brosse intestinale pour la digestion des glucides est la saccharase-isomaltase, qui effectue à elle seule toute la digestion du saccharose et de l'isomaltose et 75 % de la digestion du maltose. Son activité est maximale dans les premières anses jéjunales et décroît par la suite. La glucoamylase rend compte de la digestion des oligosaccharides de 4 ou plus résidus de glucose provenant de la digestion de l'amidon, ainsi que de 25 % de la digestion du maltose. Son activité croît tout au long de l'intestin grêle pour être maximale dans l'iléon (**Triadou et al., 1983**). Au terme de l'action des  $\alpha$ -amylases et des enzymes de la bordure en brosse entérocytaire, les glucides sont réduits à leur forme la plus simple, leurs trois monosaccharides constitutifs : le glucose (80 %), le galactose et le fructose. C'est uniquement sous cette forme qu'ils pourront être absorbés par l'intestin. Cette digestion

des glucides est quasiment complète dès le jéjunum moyen en situation physiologique (Figure 04) (Lecleire, 2008).



**Figure 04 :** Principales étapes de la digestion des sucres (Nistor Baldea *et al.*, 2010).

### I.3.2. Absorption

Les glucides, réduits en monosaccharides par la digestion, vont être absorbés au niveau des entérocytes selon des mécanismes différents et spécifiques. Étant des molécules très hydrophiles, les monosaccharides ne peuvent traverser seuls les phases lipidiques des membranes cellulaires (Lecleire, 2008).

L'absorption du glucose et du galactose met en jeu la pompe  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ . C'est le mécanisme prépondérant de l'absorption des glucides puisqu'il permet l'absorption de plus de 80 % des monosaccharides, seul le fructose étant exclu de ce mécanisme. C'est un processus actif et saturable, qui permet l'absorption dans l'entérocyte d'une molécule de glucose parallèlement à deux ions  $\text{Na}^+$ . Le glucose et le  $\text{Na}^+$  se fixent au pôle apical de l'entérocyte sur un transporteur appelé SGLUT1. La pompe  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  permet ensuite de maintenir un gradient de  $\text{Na}^+$  dans la cellule en excréant le  $\text{Na}^+$  dans la circulation sanguine par le pôle basolatéral. L'entérocyte est donc toujours maintenu en situation d'affinité pour le  $\text{Na}^+$ . Il a été démontré qu'en l'absence de  $\text{Na}^+$ , le glucose ne se lie pas à son transporteur et n'est donc pas absorbé (Wright *et al.*, 1994). En présence de  $\text{Na}^+$ , SGLUT1 se déforme pour laisser passer le glucose et le galactose. Le principe actif de ce transport de glucose est le gradient de  $\text{Na}^+$  maintenu au pôle basolatéral de l'entérocyte par la pompe  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  (Lecleire, 2008).

Le fructose possède un transporteur spécifique sur la membrane apicale de l'entérocyte, appelé GLUT5 (Burant *et al.*, 1992). Son affinité pour le fructose est assez faible, et l'absorption du fructose n'est pas dépendante d'un mécanisme conjoint avec le sodium (Lecleire, 2008). Le glucose quitte l'entérocyte pour passer dans la circulation sanguine (système porte) par un mécanisme de diffusion facilitée, localisé dans la membrane basolatéral, indépendant du sodium. Cette diffusion dans la circulation est effectuée par un transporteur spécifique appelé GLUT2. Le fructose quitte l'entérocyte pour passer dans la circulation sanguine par le même transporteur que le glucose, GLUT2, situé sur le pôle basolatéral de l'entérocyte (Figure 05) (Lecleire, 2008).

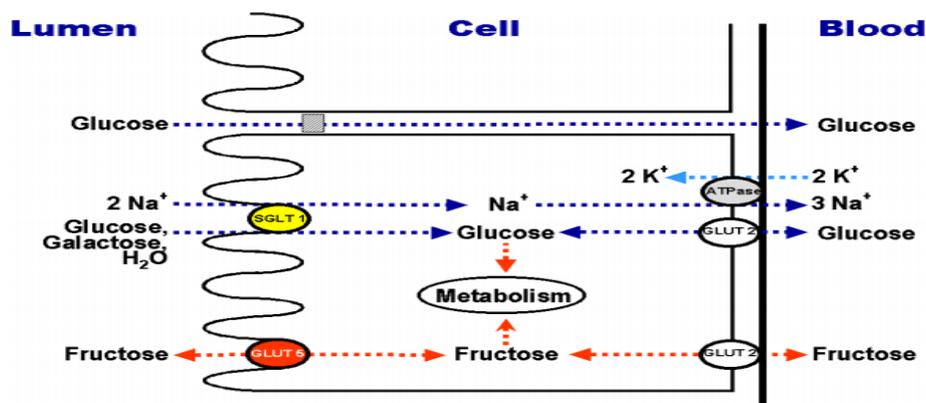


Figure 05 : Absorption intestinale du glucose (Harmon et Mcleod, 2001).

#### I.4. Régulation de la glycémie

Le contrôle de la glycémie est régulé par des interactions entre des mécanismes hormonaux, neurologiques et l'autorégulation hépatique. L'insuline est la seule hormone hypoglycémisante, elle agit en augmentant la captation périphérique du glucose, en favorisant la glycogénogenèse et en diminuant la néoglucogenèse. Les hormones hyperglycémisantes dites de contre régulation, à savoir le glucagon, l'adrénaline, le cortisol et l'hormone de croissance ont des effets inverses de ceux de l'insuline. La régulation nerveuse de la glycémie passe par des récepteurs centraux et périphériques et agit sur la libération des hormones impliquées dans le métabolisme glucidique : insuline et catécholamines. Enfin, une partie de la production hépatique de glucose n'est pas sous dépendance hormonale, il s'agit de l'autorégulation hépatique qui maintient un débit de glucose en fonction de la glycémie et d'autres facteurs comme le niveau de réserve en glycogène (Figure 06) (Orban *et al.*, 2006).

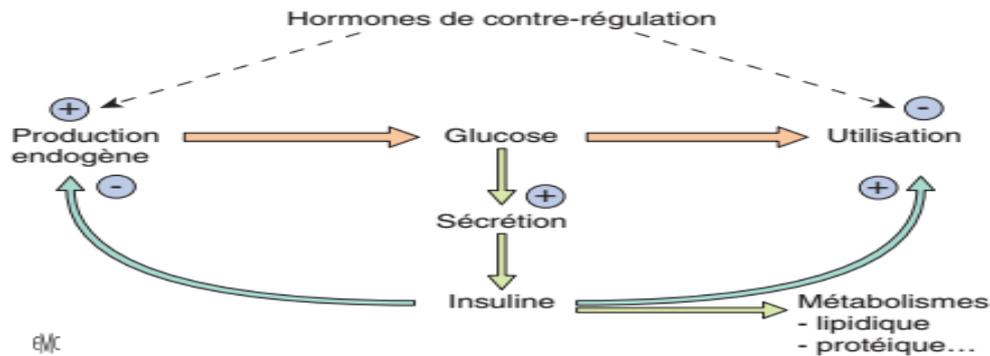


Figure 06 : Régulation de la glycémie (Rigalleau *et al.*, 2007).

## I.5. Les antidiabétiques

### I.5.1. Traitement médicamenteux

#### ➤ La metformine

La metformine constitue le traitement de première intention dans le diabète de type 2 dès que les mesures hygiéno-diététiques s'avèrent insuffisantes. C'est le seul médicament agissant sur l'insulinosensibilité. Elle inhibe la production hépatique de glucose en éliminant ainsi tout risque de prise de poids ou d'hypoglycémie. Cette molécule permet un certain degré de protection cardiovasculaire (Jared *et al.*, 2017).

#### ➤ Les sulfamides et les glinides

Les sulfamides et les glinides agissent directement sur la cellule  $\beta$  pancréatiques en augmentant la sécrétion d'insuline. Il en découle un risque certain d'hypoglycémies, L'autre conséquence est une tendance à une prise de poids. L'avantage de ces molécules est qu'elles diminuent le risque cardiovasculaire et la glycémie postprandiale (Rigalleau *et al.*, 2017).

#### ➤ Les inhibiteurs de l'alpha glucosidase

Ils sont représentés par 2 molécules, l'acarbose et le miglitol. Il s'agit de produits qui inhibent l'action des  $\alpha$ -glucosidases digestives utilisés dans la digestion des sucres complexes. Cette propriété entraîne un retard à l'absorption des glucides et produit donc un retard de la montée glycémique postprandiale. Ce mode d'action fait de ces molécules d'excellents hypoglycémifiants pour la période postprandiale. Cependant, ce retard de la digestion entraîne une accumulation anormale de glucides dans le côlon et favorise les fermentations bactériennes entraînant la production de gaz parfois très gênantes pour les patients (Rigalleau *et al.*, 2017).

➤ **Les incretinomimétiques**

Ils sont regroupés en 2 classes, les agonistes des récepteurs GLP-1 et les inhibiteurs de dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) (**Berdi et al., 2020**). Les analogues du GLP-1 sont de peptides modifiés qui conservent une activité d'agoniste vis-à-vis du récepteur du GLP-1. Il existe actuellement plusieurs molécules disponibles dont exénatide et liraglutide. Ils imitent l'action des incretines, ce sont des hormones secrétées naturellement par l'intestin. En effet, elles sensibilisent la cellule  $\beta$  du pancréas à sécréter l'insuline et freine la sécrétion de glucagon, retarde aussi la vidange gastrique. Les Inhibiteurs DPP-4 sont des molécules inhibant spécifiquement l'activité des enzymes DPP-4. Elles entraînent les mêmes effets que les analogues de GLP-1.

➤ **Glitazones**

Les glitazones ou thiazolidinediones représentent une nouvelle classe thérapeutique. L'agent antidiabétique de la thiazolidinedione dépend de la présence d'insuline pour son mécanisme d'action. Il diminue la résistance à l'insuline dans la périphérie et dans le foie, ce qui entraîne une élimination accrue du glucose à base d'insuline et une diminution de la production de glucose hépatique (**Girard, 2001**). Un effet intéressant de ces médicaments antihyperglycémiques est sur le récepteur activé par le peroxisome-proliférateur  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ). Ces médicaments agissent comme des agonistes lors de la liaison à PPAR $\gamma$  qui se lie préférentiellement à l'ADN activant la transcription d'une grande variété de régulateurs métaboliques. Les régulateurs augmentent l'expression d'un certain nombre de gènes impliqués dans la régulation du glucose et du métabolisme lipidique. (**Girard, 2001**).

### I.5.2. Traitement non médicamenteux

• **Mesures diététique**

Les directives alimentaires pour les patients atteints de diabète sucré ont été révisées par l'American Diabète Association (ADA). L'ADA recommande que la composition du régime alimentaire soit individualisée sur la base d'une évaluation nutritionnelle et des résultats souhaités. Conformément aux recommandations précédentes de l'ADA, les nouvelles directives conseillent de remplacer les graisses saturées évaluées avec des hydrates de carbone. Cependant, sur la base des études précédentes (**Rivellese et al., 1990 ; Parillo et al., 1992 ; Rasmussen et al., 1993 ; Campbell et al., 1994 ; Lerman-Garber et al., 1994 ; Garg et al., 1994 ;**) une approche alternative consistant à remplacer les graisses saturées par des graisses monoinsaturées cis a également été incluse dans les recommandations. Cette nouvelle approche est également étayée par des études épidémiologiques qui ont montré les effets sains des

régimes riches en graisses monoinsaturées cis dans les pays méditerranéens. (Menotti *et al.*, 1989 ; Keys *et al.*, 1996).

- **Exercice physique**

L'exercice physique, en plus de la modification du régime alimentaire et des médicaments, a longtemps été recommandé comme l'un des trois composants principaux de la thérapie diabétique (Joslin, 1959). Chez les participants non diabétiques, des études ont montré que l'exercice physique réduit l'hyperglycémie (Bouchard, 1994). Dans le diabète de type 2, la promotion de la perte de poids est un mécanisme par lequel l'exercice peut être bénéfique (Ivy, 1997). Il a été conclu que l'exercice entraînait une réduction de l'hémoglobine glyquée et une diminution de la masse corporelle (Boulé *et al.*, 2001).

- **Phytothérapie**

Les plantes les plus couramment utilisées pour traiter le diabète représenté dans le tableau suivant :

**Tableau I** : Les plantes utilisées pour traiter le diabète (Naceiri, 2018).

Famille	Espèces végétales	Nom vernaculaire	Partie utilisée
Amaryllidaceae	<i>Allium sativum L.</i>	Touma	Bulbe
	<i>Allium cepa L.</i>	Al'Bassla	Bulbe
Apiaceae	<i>Petroselinum sativum</i>	Maâdnous	Tige, Feuilles
Apocynaceae	<i>Nerium oleander L.</i>	Defla	Feuilles
Cucurbitaceae	<i>Cucumis sativus L.</i>	Lkhiar	Fruits
	<i>Cucurbita pepo L.</i>	L'krâa	Graines
Cupressaceae	<i>Tetraclinis articulata</i> <i>Benth</i>	Al'Araâr	Feuilles
Ericaceae	<i>Arbutus unedo L.</i>	Sasnou	Feuilles, Racines
Fabaceae	<i>Trigonella foenum -</i> <i>graecum L.</i>	Lhelba	Graines
Moraceae	<i>Ficus carica L.</i>	Lkarmous/Chriha	Feuilles
	<i>Eucalyptus globulus</i> <i>Labill (sp.)</i>	Al' Kalitouss	Feuilles, Fruits
Myrtaceae	<i>Eugenia caryophyllata</i>	Qronfel	Feuilles, Fleurs
Oleaceae	<i>Olea europeae L.</i>	Zaytoun	Feuilles
Urticaceae	<i>Urtica dioica L.</i>	Lhriga	Tige, Feuilles
Pedaliaceae	<i>Sesamum indicum L.</i>	Ajenjlane	Graines

***Chapitre II :***  
***Phytothérapie***  
***antidiabétique***

## II.1. Définition de la phytothérapie

Le mot "phytothérapie" se compose étymologiquement de deux racines grecques : phuton et therapeia qui signifient respectivement "plante" et "traitement". La Phytothérapie peut donc se définir comme étant une discipline allopathique destinée à prévenir et à traiter certains troubles fonctionnels et/ou certains états pathologiques au moyen de plantes, de parties de plantes ou de préparations à base de plantes (**Wichtl et al., 2003**). Il est important de ne pas confondre cette discipline avec la phytopharmacie qui, quant à elle, désigne l'ensemble des substances utilisées pour traiter les plantes, à savoir les pesticides, fongicides, herbicides, ou encore insecticides (**Prescrire, 2007**). La phytothérapie, est utilisée depuis longtemps par différentes cultures et civilisations en Égypte, au Moyen-Orient, en Inde et en Chine (**Ybert, 2001**). Cette relation ancienne entre l'être humain et la nature, qui a favorisé les plantes médicinales, a joué un rôle très important dans la découverte des médicaments (**Akerele, 1990 ; Patwardhan, 2005**). La plupart des médicaments sont d'origine végétale ; beaucoup d'autres sont des analogues synthétisés à partir de composés découverts dans les plantes (**Patwardhan, 2005 ; Verma et Singh, 2008**).

## II.2. Substances végétales susceptible d'agir sur le diabète type 2

### II.2.1. Les composés phénoliques

Divers effets biologiques et bénéfiques pour la santé ont été démontrés par les composés phénoliques dans les plantes (**Middleton, 1996**). De plus, il existe des études approfondies sur le rôle des composés phénoliques dans la régulation de l'homéostasie du glucose. Il a été rapporté que les composés phénoliques possèdent des propriétés d'augmentation de l'insuline (**Anderson, 2002**). La réduction du transport du glucose à la suite de l'exposition aux composés phénoliques a été démontrée pour la première fois par **Nakazawa en 1922**. Parmi ces composés on site :

#### II.2.1.1. Les acides phénoliques

Il a été rapporté que les acides phénoliques alimentaires, tels que l'acide chlorogénique, caféique, férulique et gallique, réduisent l'absorption du glucose en favorisant la dissipation du gradient électrochimique  $\text{Na}^+$ , qui fournit la force motrice de l'accumulation active du glucose et donc du transport du glucose, et sont connus pour diminuer l'absorption du glucose et réguler l'hyperglycémie postprandiale (**Welsch et al., 1989**).

### II.2.1.2. Les flavonoïdes

Les flavonoïdes, sont parmi les classes de composés qui ont reçu le plus d'attention en ce qui concerne leurs propriétés antidiabétiques. Cependant, on sait peu de choses sur leur effet dans la régulation du contrôle glycémique dans le corps. **Song *et al.*, (2002)** ont présenté des preuves d'une inhibition médiée par les flavonoïdes du transporteur de glucose à diffusion facilitée 2 (GLUT2). À cet égard, il est intéressant de noter que des études animales ont suggéré que GLUT2 est responsable d'une grande partie de l'absorption de glucose à partir de la lumière de l'intestin grêle (**Helliwell *et al.*, 2000**).

#### + Rutine

Elle diminuait la glycémie, la lipidémie, les concentrations sériques d'insuline, la teneur en glycogène hépatique et les activités des hexokinases. La rutine était également efficace pour augmenter l'expression du récepteur PPAR- $\gamma$ , conduisant à une amélioration de la sensibilité à l'insuline musculaire et de la signalisation de l'insuline en augmentant l'activité du récepteur GLUT4 stimulé par l'insuline (**Petersen *et al.*, 2006**), (GLUT4, connu sous le nom de glucose récepteur 4, est le récepteur qui représente la majeure partie de l'absorption de glucose stimulée par l'insuline dans les muscles et les cellules du tissu adipeux) (**Kobayashi *et al.*, 2004**).

#### + Les isoflavones

Communément appelées phytoestrogènes, peuvent également agir comme antidiabétiques potentiels ; par exemple, la génistéine, ingérée dans les produits à base de soja à des concentrations alimentaires, a incréé une sécrétion d'insuline stimulée par le glucose dans les lignées cellulaires et les îlots pancréatiques de souris (**Liu, 2006 ; Fu, 2009**).

### II.2.1.3. Les tanins

En ce qui concerne les mécanismes d'action des polyphénols en général et des tanins en particulier sur le glucose, les études *in vitro* effectuées sur les vésicules membranaires de la bordure en brosse des intestins des petits lapins (**Shimizu *et al.*, 2000 ; Ovaskainen *et al.*, 2008**), ont montré que le gallate d'épicatéchine extrait de thé vert avait une activité hypoglycémiant par un mécanisme d'empêchement de l'absorption du glucose. D'autres études ont rapporté que les tanins en général peuvent agir sur le glucose par divers mécanismes notamment une meilleure absorption du glucose dans le tissus périphérique, la stimulation de la sécrétion de l'insuline des cellules  $\beta$  du pancréas, la diminution de la glycation des protéines circulantes, notamment l'hémoglobine glyquée marqueur de l'état glycémique sur le long terme du diabète de type 2 (**De boeck *et al.*, 2012**).

### II.2.2. Les Alcaloïdes

Plusieurs plantes sont réputées contenir des alcaloïdes hypoglycémiantes et plusieurs alcaloïdes ont été identifiés. Le nucléoside pyrimidique vicine entraîne une réponse hypoglycémiant chez le rat albinos mis à jeun (**Karawya et al., 1984**). Cependant, de nombreux alcaloïdes majeurs isolés à partir des plantes, y compris la leurosine, la vindoline, la vindolinine et la catharanthine, ont présenté un léger effet hypoglycémiant chez des rats sains, mais aucun n'était suffisamment puissant pour encourager une enquête plus approfondie (**Peters, 1957 ; Farnsworth et Segelman, 1971**). Les alcaloïdes de *Catharanthus* ont exercé un effet hypoglycémiant rapide (en moins de 2 h) lorsqu'ils ont été administrés par voie intraveineuse à des lapins sains et diabétiques induits par l'alloxane, mais ont été inefficaces chez des lapins pancréatectomies (**Hammouda et Amer, 1966 ; Hammouda et Khallafallah, 1971**). L'activité hypoglycémiant a été attribuée à un alcaloïde non caractérisé appelé trigonelline, bien que d'autres agents hypoglycémiant possibles tels que l'acide nicotinique aient été isolés des graines (**Mishinsky et al., 1967 ; Shani et al., 1974**).

### II.2.3. Les terpènes

Le cacalol, l'acétate de cacalol, le cacalone et l'epicacalone sont des sesquiterpènes (**Compos et al., 2009**). Ce sont des insulinosécréteurs qui bloquent les canaux potassium ATP dépendant d'une manière semblable au sulfonyleurée glibenclamide. Cependant, des données controversées indiquent que ces sesquiterpénoides sont moins efficaces que le glibenclamide dans la diminution des taux de glucose plasmatique, suggérant qu'ils puissent montrer une affinité plus élevée à la sous-unité SUR2 (sulfonyleurea receptors) liée aux sous unités protéiques du canal potassium ATP dépendant dans le muscle lisse aortique qu'à la sous-unité SUR1 des cellules  $\beta$  pancréatiques (**Campos et al., 2009**).

### II.2.4. Le zinc

Le zinc est un composant de plus de 200 enzymes. Le corps humain ne produit pas de zinc par lui-même, il doit donc être obtenu à partir de sources extérieures. Le zinc minéral peut être trouvé dans Les sources alimentaires animales et végétales. L'action du zinc semble être liée à l'augmentation des activités des transporteurs de glucose indépendants de l'insuline (**Marchesini, 1998**). Les ions zinc ont un effet semblable à celui de l'insuline (**Haase, 2005**). Plusieurs études ont étudié le rôle du zinc dans la sécrétion et le métabolisme de l'insuline. Le zinc semble stimuler l'action de l'insuline et l'activité des récepteurs de l'insuline tyrosine kinase (IRTK) (**Rossetti, 1990 ; Marchesini, 1998**).

### II.3. Mécanisme d'action des plantes antidiabétiques

Une très grande variété de mécanismes est impliquée dans la baisse du niveau de glucose dans le sang. Ceci est dû à la grande variété de classes chimiques des constituants hypoglycémiantes provenant des plantes. Certains de ces composés se révèlent véritablement hypoglycémiantes et pourraient avoir un potentiel thérapeutique, alors que d'autres produisent simplement une hypoglycémie comme effet parallèle de leur toxicité, particulièrement hépatique. (**Jarald *et al.*, 2008**). L'activité antidiabétique des plantes peut dépendre de plusieurs mécanismes dont la réduction de la résistance à l'insuline et la stimulation de la sécrétion d'insuline à partir des cellules bêta ou/et inhibition du processus de dégradation de l'insuline. La prévention du stress oxydatif, qui peut être impliqué dans le dysfonctionnement des cellules bêta, la stimulation de la glycogénèse et de la glycolyse hépatique, l'inhibition de la réabsorption rénale du glucose, et l'inhibition de bêta-galactosidase, alpha-glucosidase et alpha-amylase sont des mécanismes potentiels de l'effet hypoglycémiant des polyphénols. Les plantes exercent aussi un effet protecteur de la destruction des cellules bêta. Elles peuvent augmenter le nombre de cellules bêta dans les îlots de Langerhans (**kashikar *et al.*, 2011**).

### II.4. Plantes médicinales choisies

#### II.4.1. *Achillea odorata*

##### II.4.1.1. Description

*Achillea odorata*, une plante herbacée de la famille des Astéracées, est largement répandue dans les régions méditerranéennes (**Bremer *et al.*, 1993**). Cette espèce est une plante vivace, de 20 à 40 cm de hauteur, au pied tortueux et noueux, tiges rondes, feuilles basales à 7 à 15 segments de chaque côté, à l'inflorescence dense en corymbes et aux fleurons à corolle coiffant l'akène (**Quezel *et al.*, 1963**). Elle est considérée comme une plante médicinale dans la médecine populaire Algérienne. En effet, l'infusion de parties aériennes est utilisée dans le traitement des douleurs de la vésicule biliaire (Figure 07).



Figure 07 : *Achillea odorata*.

#### II.4.1.2. Classification

La systématique d'*Achillea odorata* est la suivante (Moroh *et al.*, 2008) :

<b>Règne</b>	: Plantae
<b>Division</b>	: Magnoliophyta
<b>Classe</b>	: Magnoliopsida
<b>Sous classe</b>	: Asteridae
<b>Super ordre</b>	: Euasteridées
<b>Ordre</b>	: Asterales
<b>Famille</b>	: <i>Asteraceae</i>
<b>Genre</b>	: <i>Achillea</i>
<b>Espèce</b>	: <i>Achillea odorata</i>

#### II.4.1.3. Propriétés et utilisations thérapeutiques

Les différentes espèces d'*Achillea* sont utilisées pour leurs propriétés anti-inflammatoires, analgésiques, spasmolytiques et hémostatiques (Barrero *et al.*, 1990).

En Algérie, *Achillea odorata* a été utilisée pour ses saveurs en cuisine et utilisée dans les remèdes populaires comme apéritif, cicatrisant, diurétique, carminatif ou régulateur des menstruations. Les feuilles et les fleurs d'*Achillea odorata* sont utilisées depuis des siècles pour des actions anti-inflammatoires, telles que les rhumatismes, les inflammations cutanées et la rhinite allergique, la cicatrisation des plaies et l'amélioration de la transpiration et de l'hypertension artérielle. L'utilisation des tisanes d'AO, en particulier contre les maladies du tractus gastro-intestinal, est assez courante en médecine traditionnelle. AO est aussi fréquemment utilisé contre la diarrhée, les douleurs abdominales et les maux d'estomac en

médecine traditionnelle algérienne. (Boutennoun *et al.*, 2014) Les feuilles et les fleurs d'*Achillea odorata* ont des activités hypoglycémiantes et expectorantes (Bnouham *et al.*, 2002).

#### II.4.2. *Mentha rotundifolia*

##### II.4.2.1. Description

*Mentha rotundifolia* (Figure 08) est une plante herbacée vivace à croissance sauvage vigoureuse de 25 à 80 cm de hauteur. Elle ne pose pas de problème de détermination en raison de la forme de ses feuilles rondes, épaisses et ridées. L'ensemble de la plante est couvert de poils denses et blanchâtres qui la rendent douce au toucher. Comme toutes les menthes, elle dégage une forte odeur caractéristique qui chez cette plante rappelle la pomme. (Bézanger, 1986).MR est largement distribué dans le nord de l'Algérie dans les zones subhumides, le long des rivières dans les plaines et les montagnes où il est connu sous le nom de "Timija ou Timarssat" (Brada *et al.*, 2006).



Figure 08 : *Mentha rotundifolia*.

##### II.4.2.2. Classification

La systématique de *Mentha rotundifolia* est la suivante (Brada *et al.*, 2007) :

**Règne** : Plantae.

**Classe** : Magnoliopsida.

**Famille** : Lamiaceae.

**Ordre** : Lamiales.

**Genre** : *Mentha*.

**Espèce** : *Mentha rotundifolia*.

### II.4.2.3. Propriétés et utilisations thérapeutiques

Les espèces de *Mentha* se sont avérées contenir des activités biologiques remarquables, telles qu'antimicrobiennes, anti-maux d'estomac, anti-vomitives, antiseptiques, anti-infectieuses, vermifuges, antitussives, digestives et diurétiques (**Kokkini, 1992 ; Duarte et al., 2005**). En Algérie, *M. rotundifolia* est largement utilisé, La décoction de feuilles est faite pour une application topique pour traiter la furonculose et les abcès, pour réduire la fièvre et comme bain de bouche pour les douleurs dentaires (**Brahmi et al., 2014**). En outre, la plante traiterait la bronchite, la toux et la colite ulcéreuse. Il est également pris comme tonique, utilisé comme stimulant, stomachique, carminatif, analgésique, cholérétique, antispasmodique, sédatif et hypotenseur ainsi qu'une épice commune (**Ladjel et al., 2011**). *Mentha rotundifolia* possède des effets cardiovasculaires (activité hypotensive, vasodilatateur, bradycardie), une activité sur les centres nerveux sympathiques (relaxant, stimulant, déprimant), des propriétés antibactériennes, antifongiques (**Damien et al., 2003 ; Tripathi et al., 2004**) et antiseptiques (**Hans, 2007**).

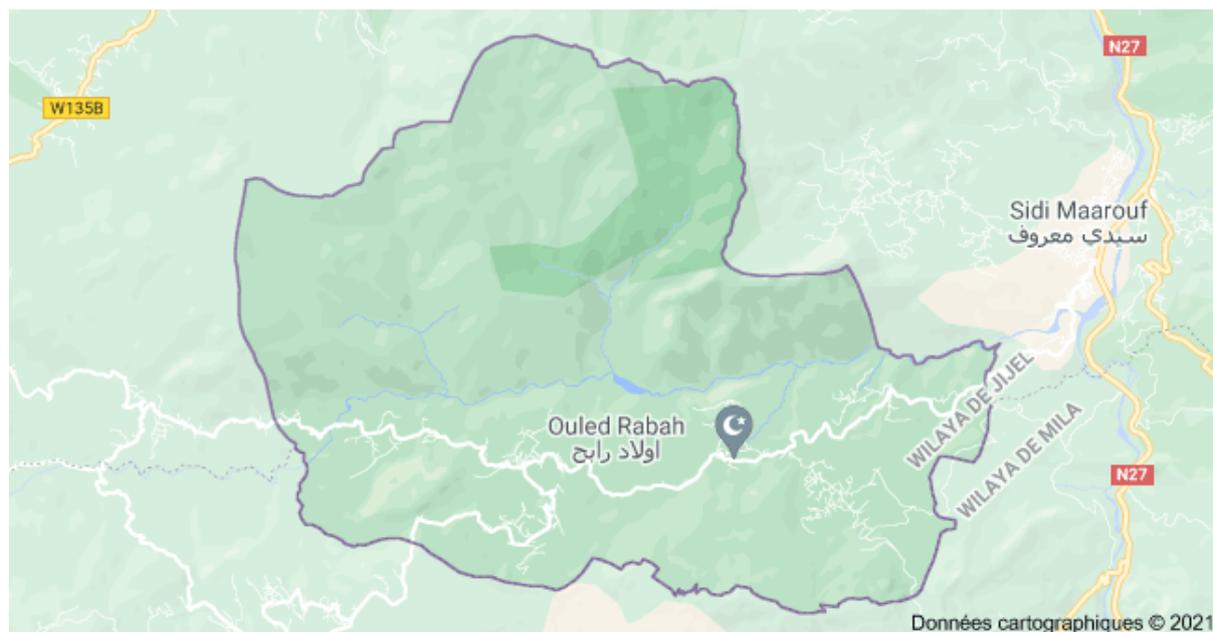
# *Partie pratique*

# *I. Matériel et méthodes*

## I. Matériel et méthodes

### I.1. Matériel végétal

Deux plantes médicinales à savoir : *Achillea odorata* et *Mentha rotundifolia* ont fait l'objet de notre étude. Leur sélection s'est faite sur la base de leur très grande présence et très large utilisation traditionnelle dans les régions méditerranéennes et plus particulièrement en Algérie (Beloued, 1998 ; Ernest, 2000 ; Damien *et al.*, 2003). La récolte de ces plantes a été effectuée au niveau de la Wilaya de Jijel dans la région d'Ouled Rabah (Figure 09).



**Figure 09** : La situation géographique de la station de récolte (Google Maps).

### I.2. Préparation des l'extraits

#### I.2.1. Séchage

Les feuilles de deux plantes fraîchement récoltés, ont été nettoyées, séché à température ambiante puis à l'étuve à 40°C jusqu'à stabilisation du poids, dans le but d'éliminer la grande partie d'eau existante dans le matériel végétal frais et d'empêcher la contamination par les insectes ou le développement des champignons à cause du taux d'humidité élevé.

#### I.2.2. Broyage et tamisage

Les feuilles séchés ont été ensuite broyées à l'aide d'un broyeur électrique de type Sub jusqu'à l'obtention des poudres très fin (figure 10). Après broyage, les poudres obtenues ont été tamisées à l'aide d'un tamis de type AFNOR-ASTM dont le diamètre des pores est de 100 µm. Enfin, les poudre sont été conserves dans des flacons en verre fumé pour éviter l'oxydation de leurs différentes composés jusqu'à l'utilisation.



**Figure 10** : photos de séchage et broyages des plantes.

### **I.2.3. Extraction des composés phénoliques**

Le méthanol est le meilleur solvant pour l'extraction des composés phénolique car il permet d'obtenir un meilleur rendement d'extraction et il possède l'avantage d'être plus facile à éliminer (**Ribéreau-Gayon, 1968 ; Owen et Johns, 1999**). L'extraction des composés phénoliques a été réalisée par une méthode solide-liquide selon la procédure d'**Owen et Johns (1999)**.

50g de poudre de chaque plante ont été macérées dans 500ml de méthanol (80%) sous agitation, à l'aide d'un agitateur magnétique pendant 72h à une température ambiante et à l'abri de la lumière. Après macération, chaque macérât obtenue a été filtrées à l'aide de papier Whatman N°3. Chaque filtrat obtenu a été soumis à une dilipidation par l'héxane. Les phases méthanoliques obtenues ont subi une évaporation à l'aide d'un rotavapeur de type Heidolph, puis ont été séchées à l'étuve 40°C jusqu'à évaporation complète et l'obtention d'un extrait sec. Les extraits secs constitués sont conservés au réfrigérateur jusqu'à leur utilisation.

### **I.2.4. Détermination de rendement d'extraction**

Le rendement des extraits est le rapport entre le poids de l'extrait sec et le poids de la plante en poudre utilisée (**Owen et Johns, 1999**). Il est exprimé en pourcentage selon la formule suivante :

$$\text{Rendement d'extraction (\%)} = P_s / P_p \times 100$$

**P s** : Poids de l'extrait sec en gramme (g).

**P p** : Poids de la poudre en gramme (g).

### I.3. Analyse quantitative des composés phénoliques

#### I.3.1. Dosage des polyphénols

Le contenu phénolique total de l'extrait a été estimé par la méthode spectrophotométrique du réactif de Folin Ciocalteu. Ce dernier est constitué d'un mélange d'acide phosphotungstique ( $H_3PW_{12}O_{40}$ ) et d'acide phosphomolybdique ( $H_3PMO_{12}O_{40}$ ) ; lors de l'oxydation des phénols, il est réduit en un mélange d'oxyde bleu de tungstène et de molybdène. La coloration produite dont l'absorption maximum est comprise entre 725 et 760 nm, est proportionnelle à la quantité de polyphénols présente dans les extraits végétaux (**Heilerova et al., 2003**).

Pour cela, 0,2 ml de l'extrait méthanolique (250  $\mu$ g/ml) a été mélangé avec 1.5 ml de réactif de Folin- Ciocalteu dilué (1/10) Le mélange est laissé reposer 5 minutes à l'abri de la lumière. Par la suite, 1,5 ml de la solution  $Na_2CO_3$  (7,5% %) ont été ajoutés à l'ensemble. Après 90 minutes d'incubation à température ambiante, l'absorbance a été mesurée à 750 nm contre un blanc sans extrait. La quantité des phénols totaux a été calculée à partir d'une courbe d'étalonnage (Annexe 01), en utilisant l'acide gallique, à différentes concentrations dans les mêmes conditions que l'échantillon. Les résultats sont exprimés en milligramme équivalent acide gallique par gramme d'extrait brute (mg EAG/g EB).

#### I.3.2. Dosage des flavonoïdes

La détermination de la quantité des flavonoïdes totaux a été effectuée selon la méthode colorimétrique au Trichlorure d'aluminium ( $AlCl_3$ ) et la soude (NaOH). Le trichlorure d'aluminium forme un complexe jaun avec les flavonoïdes et la soude forme un complexe de couleur rose qui absorbe dans le visible à 510 nm. (**Huang et al., 2004**).

1,5ml de l'extrait phénolique (2mg/ml) été ajoutés à un volume égal d'une solution de chlorure d'aluminium (2%). Le mélange a été agité, et l'absorbance a été lue à 430 nm, après 30 minutes d'incubation à l'obscurité et à température ambiante.

Une courbe d'étalonnage réalisée par la quercétine à différentes concentrations pratiquée dans les mêmes conditions opératoires que les échantillons a servis pour la quantification des flavonoïdes (Annexe 02). La teneur en flavonoïdes a été exprimée en milligramme équivalent quercétine par gramme d'extrait brute (mg EQ/g EB).

### I.3.3. Dosage des flavonols

La teneur en flavonols des deux extraits a été déterminée par la méthode colorimétrique modifiée décrite par **Abdel-Hameed (2009)**.

1ml de chlorure d'aluminium à 2 % et 3 ml d'acétate de sodium ( $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$ ) à 5 % sont ajoutés à 1ml d'extrait (2 mg/ml). Le mélange est vigoureusement homogénéisé et laissé reposer pendant 30 min à température ambiante et à l'obscurité. Les absorbances des échantillons sont lues au spectrophotomètre à 440 nm, contre un blanc contenant tous les réactifs, excepté, l'échantillon. La concentration en flavonols des extraits bruts a été déterminée en se référant à la courbe d'étalonnage établie avec la quercétine comme standard (Annexe 03). La teneur moyenne en flavonols est exprimée en milligramme équivalent quercétine par gramme d'extrait brut (mg EQ/g EB).

### I.3.4. Dosage des tanins

La quantification des tanins a été effectuée par une méthode adaptée par **Hagerman et brother (1978)**, le principe de cette méthode est basé sur la formation d'un précipité entre la BSA (albumine du sérum bovin) et les tannins. Le précipité a été récupéré et dissout par un détergent (SDS/TEA). Un volume de 1 ml de la solution BSA a été ajouté à 500  $\mu\text{l}$  de solution d'extrait pour former, après 24 h d'incubation à 4°C, un précipité de complexe tannins-BSA. Ensuite les solutions ont été centrifugées à (3000 rpm) pendant 15 min. Le surnageant a été éliminé et le précipité a été dissout dans 2 ml de SDS/TEA, par la suite 500  $\mu\text{l}$  de  $\text{FeCl}_3$  ont été ajoutés à ce mélange. Après 2 h d'incubation, l'absorbance a été mesurée à 510 nm. L'acide tannique (Annexe 04), est utilisé comme étalon (1- 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ). La teneur en tanins des extraits de plantes étudiées est exprimée en milligramme (mg) équivalent acide tannique/ mg d'extrait sec (**Hagerman et brother, 1978**).

## I.4. Evaluation de l'activité hypoglycémiant *in vitro* des plantes étudiées

### I.4.1. Test de l'inhibition de l'activité d' $\alpha$ -amylase

Cette méthode consiste à évaluer l'effet inhibiteur potentiel des extraits aqueux de chacune des plantes étudiées sur l'activité de l' $\alpha$ -amylase pancréatique d'origine porcine qui est proche d'un point de vue structurale et cinétique de l' $\alpha$ -amylase humaine. L'amidon étant utilisé comme substrat et la novofomine, molécule de référence (agent inhibiteur de l' $\alpha$ -amylase) est

utilisée comme témoin positif. Les produits de cette réaction sont : des oligosaccharides, dextrines, maltose et glucose (**Worthington, 1988**)

La quantité de produits formés est déterminée par la méthode de **Bernfeld (1955)**. Cette méthode est basée sur le caractère réducteur des groupements aldéhydes et cétones libres des sucres. En milieu alcalin et à chaud, l'oxydation de ces fonctions provoque simultanément la réduction de l'acide 3,5-dinitrosalicylique (DNSA) de couleur jaune orange en acide 3-amino 5-nitrosalicylique de couleur rouge orange qui absorbe à 540 nm. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité de sucres réducteurs présents dans le milieu réactionnel.

➤ **Préparation Réactif 3.5-dinitrosalicylique (DNSA)**

1g de DNSA a été solubilisé dans 50 ml d'eau distillée. A cette solution 30 g de tartrate double de sodium et de potassium sont ajoutés sous agitation. La solution obtenue est de couleur jaune opaque. L'addition de 20 ml d'une solution de NaOH 2N rend le réactif limpide avec une couleur orange. Le volume final est ajusté à 100 ml avec de l'eau distillée. Le réactif obtenu est conservé à l'abri de la lumière et à +4°C.

➤ **Préparation de la solution de l' $\alpha$ -amylase**

L'enzyme utilisée est l' $\alpha$ -amylase de pancréas de porc sous forme lyophilisée. La solution d'enzyme a été préparée par la dissolution d'enzyme lyophilisée dans le tampon phosphate (0,02 M, pH 6,9) dont la concentration est de 0.5 mg/ml.

➤ **Préparation de la solution du substrat**

Le substrat utilisé est l'amidon soluble de pomme de terre. Un gramme d'amidon est dissout dans 100 ml de solution tampon phosphate (0.02 M, pH 6,9) sous agitation.

➤ **Test de l'inhibition de l'activité d' $\alpha$ -amylase**

Le test d'inhibition de l' $\alpha$ -amylase est réalisé selon la méthode de **d'Apostolidis et al. (2007)** avec de légères modifications. Différentes concentrations de chaque extrait (50, 25, 12.5, 6.25, 3.125 et 1,56 mg/ml) ont été préparées dans 500 $\mu$ l de la solution tampon phosphate (0.02M, pH 6.9) puis 100  $\mu$ l d' $\alpha$ -amylase ont été ajoutés à chaque tube. Les tubes ont été incubés à 25 °C pendant 10minutes. Ensuite, 500  $\mu$ L de solution d'amidon à 1% ont été ajoutés au mélange réactionnel et les tubes ont été incubés à 25°C-10min. La réaction enzymatique a été arrêtée par l'addition de 1ml de DNSA et les tubes ont été incubés au bain marie à 95C° pendant 5 min.

Après refroidissement, 10 ml d'eau distillé ont été ajoutés et l'absorbance a été mesurée à 540nm. La metformine a été utilisée comme témoin positif (standard).

➤ **Expression des résultats**

Le calcul du pourcentage d'inhibition de chaque concentration d'extrait ou du standard par rapport au contrôle (sans inhibiteur) se fait selon la formule suivante :

$$\% \text{ d'inhibition d}'\alpha \text{ amylase} = (A \text{ contrôle} - A \text{ échantillon}) / A \text{ contrôle} \times 100$$

Les valeurs IC50 (concentration d'inhibiteur nécessaire pour inhiber 50% de l'activité enzymatique) ont été déterminées graphiquement à partir de l'équation : Taux d'inhibition = f (log (concentration))

#### **I.4.2. Effet des extraits sur l'absorption de glucose par la levure**

La caractéristique du système de transport de sucre dans la levure a reçu une attention importante dans plusieurs laboratoires. Les levures peuvent utiliser un ou plusieurs sucres comme principale source de carbone et d'énergie. La levure convertit ce sucre en éthanol. L'absorption de glucose par la cellule de levure est un outil important pour l'évaluation de la propriété antidiabétique des composés à base de plantes ou synthétiques.

➤ **Préparation de la suspension de levure**

Les cellules de levure ont été préparées selon le procédé de **Cirilo (1961)** avec de légères modifications. La levure de boulangerie commerciale (1g) a été lavée par centrifugation répétée (4200 t/min, 5 min) dans de l'eau distillée (5ml) jusqu'à ce que le liquide surnageant fût clair et une suspension à 10% (v/v) a été préparée dans de l'eau distillée.

➤ **Absorption et dosage de glucose**

Différentes concentrations d'extraits de plantes (1.56 à 50mg/ml) ont été ajoutées à 1 ml de solution de glucose (5, 10, et 25 mg/ml) et incubés pendant 10 minutes à 37 ° C. La réaction a été initiée en ajoutant 100 µL de la suspension de levure. Le mélange est ensuite agité avec un vortex et incubé à 37°C pendant 60mn. Après 1heure, les tubes ont été centrifugés (2 500 t/min, 5 min) et l'absorbance mesurée à 540nm (**Sinha et al., 2013**).

La Metformine a été prise comme médicament antidiabétique standard.

Le pourcentage d'augmentation de l'absorption de glucose par les cellules de levure a été calculé à l'aide de la formule suivante (Ukwubile et Odugu, 2018) :

$$\% d' \text{ Augmentation d'absorption} = (\text{Abs contrôle} - \text{Abs test} / \text{Abs contrôle}) * 100$$

Où :

Abs : absorbance du standard ou de l'extrait

Abc : absorbance du contrôle

#### I.4.3. Effet des extraits sur la glycosylation de l'hémoglobine

La glycation est la base moléculaire clé de plusieurs complications diabétique comme la rétinopathie diabétique, la néphropathie, la neuropathie et certaines maladies cardiovasculaires. Les complications du diabète sont dominantes, causes de la mortalité chez les patients diabétiques. L'objectif de la gestion du diabète est la prévention de ces complications et, par conséquent, le diagnostic de la maladie à un stade précoce.

L'hémoglobine glyquée est utilisée à la fois comme indice de la glycémie moyenne et comme mesure du risque pour le développement de complications du diabète. HbA1c est le principal composant de l'hémoglobine glyquée, qui est formé par un processus non enzymatique irréversible de combinaison de groupe aldéhyde de glucose avec la valine amino-terminale de la chaîne  $\beta$  de l'hémoglobine.

##### ➤ Préparation de l'hémoglobine

Le sang a été prélevé sur un humain volontaire sain (5mL) et transféré dans un tube contenant un anticoagulant et centrifugé à 1500 tpm pendant 10min, le plasma est éliminé et les cellules sont récupérées dans un tube à essai. L'hémolysât a été préparé sur la base du principe de la lyse hypotonique. Les globules rouges collectés ont été lavés trois fois avec une solution de NaCl à 0,14M, et un volume de suspension de globules rouges a été lysé avec deux volumes de tampon phosphate 0,01 M, pH 7,4. L'hémolysât a ensuite été débarrassé des débris par centrifugation 2300tpm pendant 15 min à température ambiante. La fraction riche en hémoglobine à savoir la couche supérieure a été séparée et placée dans le tube d'échantillon et réfrigéré pour le stockage jusqu'à utilisation (Singh *et al.*, 2016).

##### ➤ Effet des extraits sur la glycosylation de l'hémoglobine

L'effet des différentes concentrations des extraits sur la glycosylation de l'hémoglobine a été évalué en utilisant la procédure de Pal *et al.* (2010) avec quelques modifications. Le

mélange réactionnel est composé d'un millilitre de solution d'hémoglobine (5 g/100 ml), de 5ul d'antibiotique gentamycine (0.02%) et de 25ul d'extrait à différentes concentrations (1.56- 50 mg/ml). Toutes les solutions ont été préparées dans un tampon phosphate 0.01 M. pH 7.4. La réaction a été déclenchée par addition de 1 ml de glucose à 2% dans un tampon phosphate 0,01 M (pH 7.4). Le mélange a été incubé dans l'obscurité à température ambiante pendant 72 heures. Le degré de glycosylation de l'hémoglobine est mesuré par spectrophotomètre à 520 nm (**Pal et al., 2010**).

La metformine a été utilisée comme médicament standard.

Le pourcentage d'inhibition a été calculé en utilisant la formule suivante :

$$\text{(\% Inhibition)} = (\text{Abs contrôle} - \text{Abs test} / \text{Abs contrôle}) * 100$$

L'Abs contrôle est l'absorbance de la réaction témoin (contenant tous les réactifs à l'exception de l'échantillon d'essai) et l' Abs test est l'absorbance de l'échantillon à tester.

### **I.5. Analyse statistique**

Les résultats des différentes évaluations sont donnés sous forme de moyenne  $\pm$  écart-types. Toutes les déterminations ont été réalisées en triple exemplaire et les données ont été analysées par ANOVA suivie d'une multiple comparaison de Tukey-Kramer HSD (Logiciel JMP, Version 7.0) avec un niveau de signification de 0,05.

## *II. Résultats et interprétations*

## II. Résultats et interprétation

### II.1. Rendement de l'extraction des plantes étudiées

Le tableau (II) résume les résultats de rendement des extraits des plantes étudiées, obtenus par l'extraction des composés phénoliques par le méthanol exprimé en pourcentage (%) ; par rapport au poids du matériel végétal sec de départ.

**Tableau II : Rendement des extraits des deux plantes étudiées exprimé en pourcentage.**

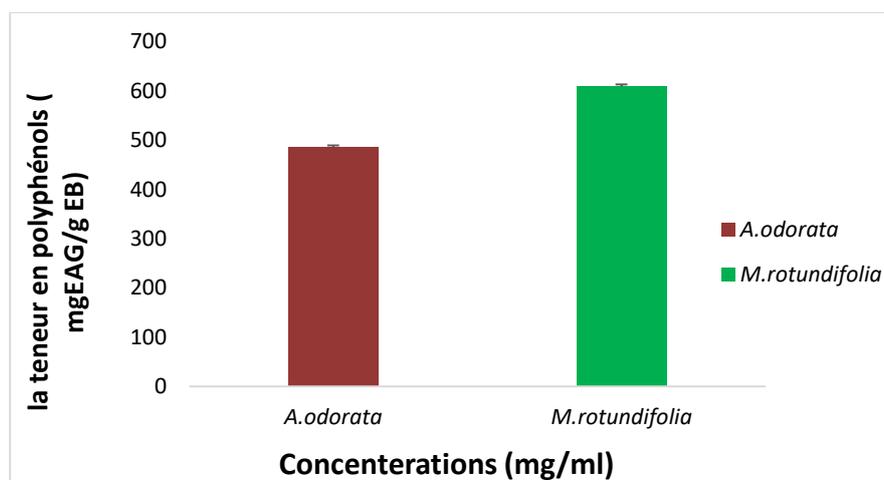
Plantes	Rendement (%)
<i>Mentha rotundifolia</i>	15.6 %
<i>Achillea odorata</i>	15.46 %

D'après les chiffres obtenus, il s'est avéré que les feuilles de *Mentha rotundifolia* et *Achillea odorata* ont donné un bon rendement d'extraction au méthanol (15.6% et 15.46 % respectivement). Les deux plantes ne représentent aucune différence significative

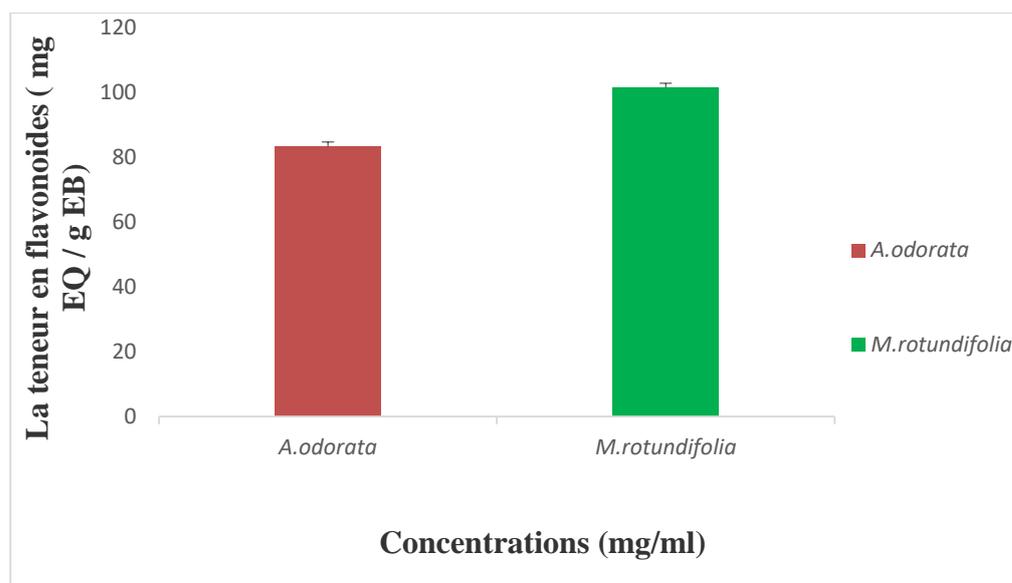
### II.2. Etude phytochimique

Le dosage des polyphénols totaux et des flavonoïdes a été effectué par la méthode spectrophotométrique de Folin-Ciocalteu et chlorure d'aluminium respectivement. Les résultats obtenus sont exprimés en mg équivalent d'acide gallique par mg d'extrait brut et mg équivalent de quercétine par g d'extrait brut, en utilisant l'équation de la régression linéaire de la courbe d'étalonnage tracée à l'aide de l'acide gallique et de la quercétine (Annexe 01 et 02).

Les résultats des teneurs en polyphénols et en flavonoïdes sont présentés dans les figures (21 et 22 respectivement).

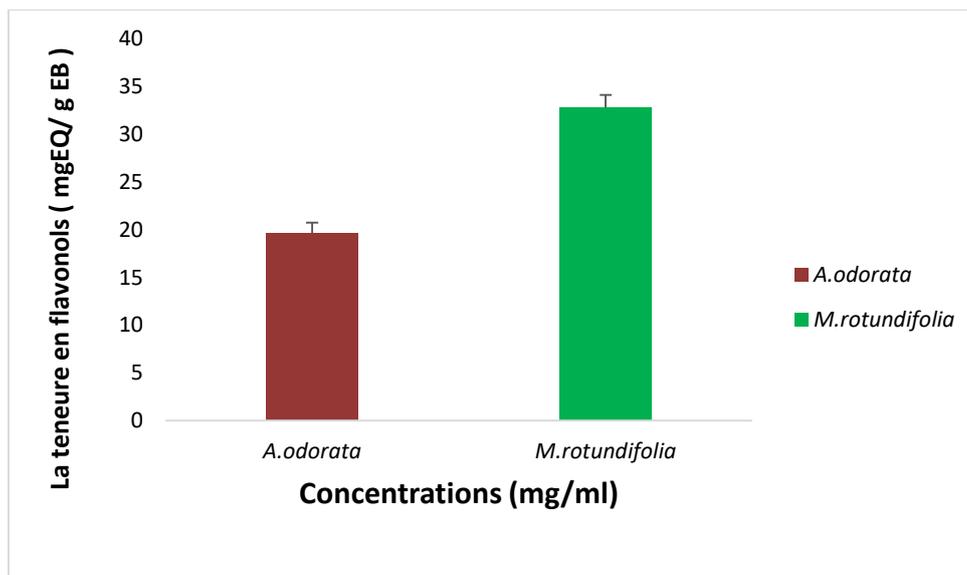


**Figure 11 :** Teneur en polyphénols des deux plants (chaque valeur représente la moyenne de trois essais  $\pm$  écart-types).

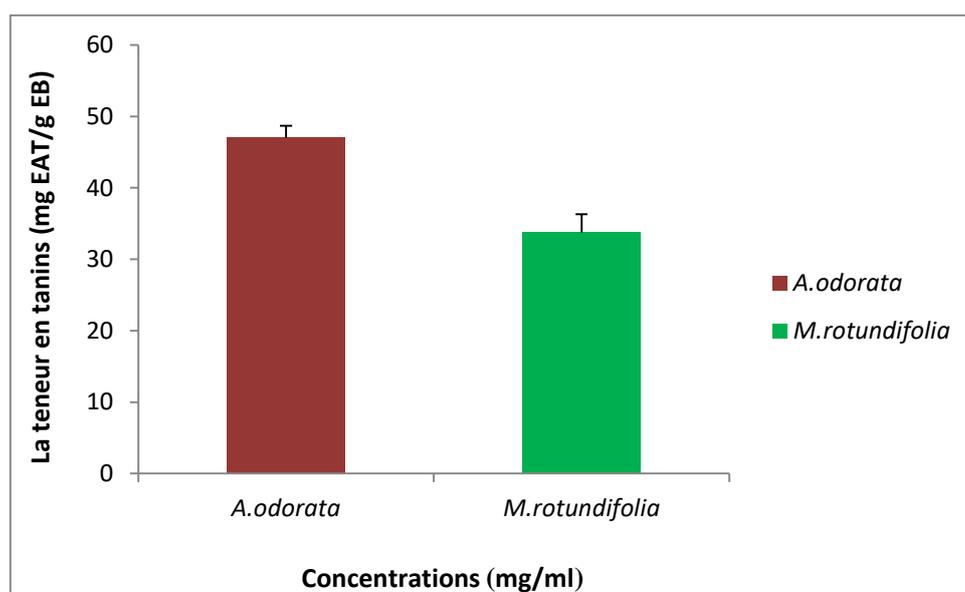


**Figure 12 :** Teneur en flavonoïdes des deux plants (chaque valeur représente la moyenne de trois essais  $\pm$  écart-types).

D'après les résultats obtenus, les extraits des deux plantes renferment des concentrations importantes et variables en polyphénols totaux et en flavonoïdes. Les teneurs les plus élevées sont celles de *Mentha rotundifolia* avec des concentrations de  $609.11 \pm 4.09$  mg EAG/g EB et  $101 \pm 1.295$  mg EQ/g EB respectivement suivi par les feuilles d'*Achillea odorata* avec des concentrations de  $485 \pm 4.04$  mg EAG/g EB et  $83,27 \pm 1,38$  mg EQ/g EB respectivement. Le dosage des flavonols et des tanins a été effectué par la méthode chlorométrique et une méthode adaptée par **Hagerman et brother (1978)** respectivement. Les résultats obtenus sont exprimés en mg équivalent quercétine par g d'extrait brut et en mg équivalent d'acide tannique par mg d'extrait brut, en utilisant l'équation de la régression linéaire de la courbe d'étalonnage tracée à l'aide de la quercétine et acide tannique (Annexe 03 et 04). Les résultats des teneurs en flavonols et tanins sont présentés dans les figures (23 et 24 respectivement).



**Figure 13 :** Teneur en flavonols des deux plants (chaque valeur représente la moyenne de trois essais  $\pm$  écart-types).

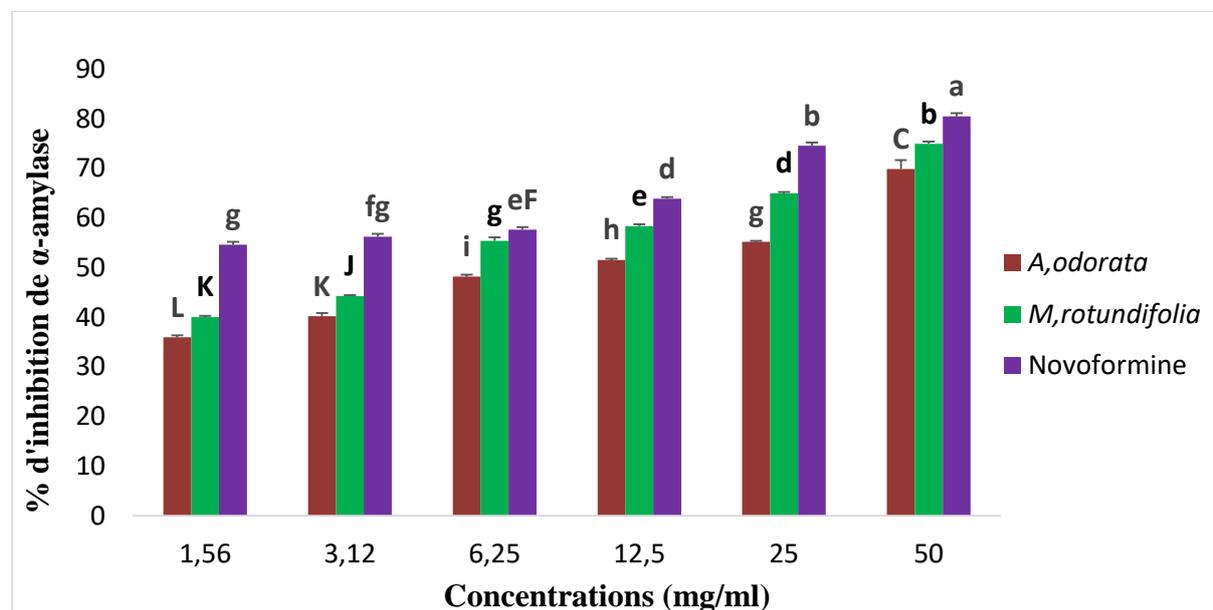


**Figure 14 :** Teneur en tanins des deux plants (chaque valeur représente la moyenne de trois essais  $\pm$  écart-types).

En ce qui concerne la teneur en flavonols, l'extrait de *Mentha rotundifolia* est aussi le plus riche avec une teneur de  $32.80 \pm 1.33$  mg EQ/g EB. Par contre, pour les résultats des tanins la teneur la plus importante est représentée par *Achillea odorata* avec  $33.75 \pm 2.54$  mg EAT/g EB.

### II.3. Effet des extraits sur l'activité d' $\alpha$ -amylase

Les résultats de l'évaluation de l'activité inhibitrice des extraits de plantes étudiées sur l' $\alpha$ -amylase pancréatique d'origine porcine sont présentés dans figure 25 et le tableau III. Les résultats obtenus sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart type.



**Figure 15 :** Effet de différentes concentrations de l'extrait aqueux de *Mentha rotundifolia* et *Achillea odorata* sur l'activité de l' $\alpha$ -amylase.

Où : les mêmes lettres signifient une différence non significative, les lettres différentes signifient une différence significative.

**Tableau III :** Concentrations inhibitrices 50 (IC<sub>50</sub>) des différents extraits pour le test l'activité d' $\alpha$ -amylase.

Plantes	<i>Achellia odorata</i>	<i>Mentha rotundifolia</i>	Novoformine
IC <sub>50</sub> (mg/ml)	8,647 $\pm$ 0.33	4,637 $\pm$ 0.06	1,379 $\pm$ 0.08

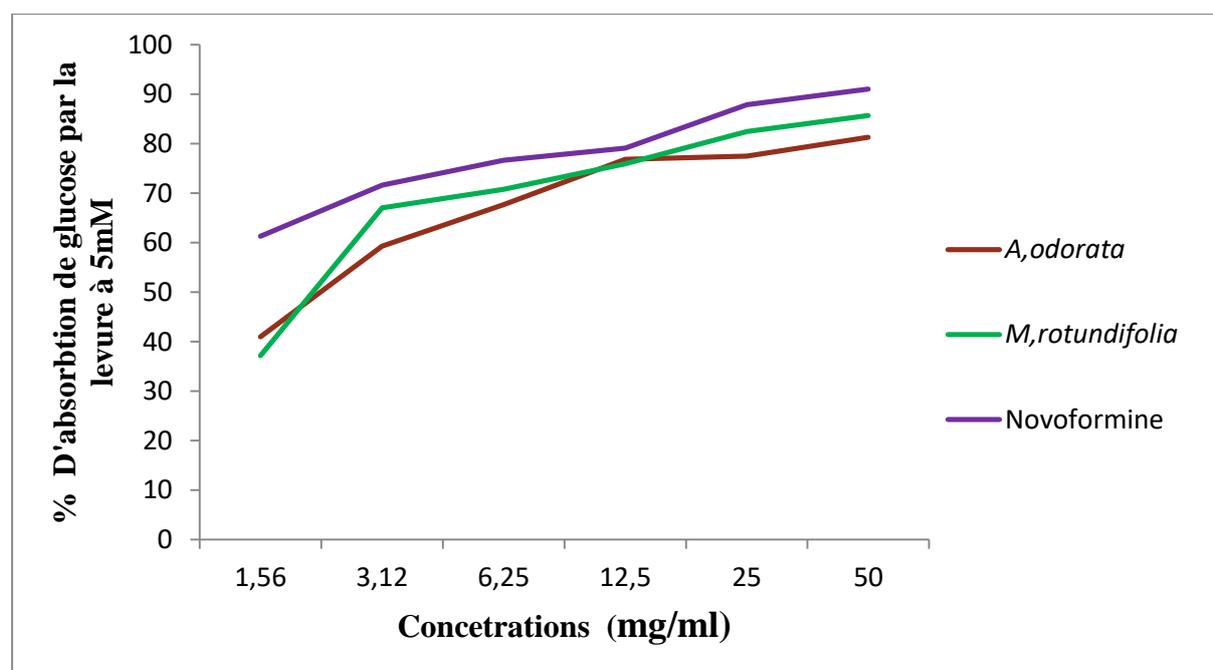
Comme le montre la figure 25, les extraits préparés à partir des deux plantes médicinales semblent exercer *in vitro* un effet inhibiteur variable dose-dépendant significatif ( $p < 0.05$ ) sur l'activité de l' $\alpha$ -amylase. L'activité inhibitrice la plus élevée est observée chez *Mentha rotundifolia* suivie d'*Achillea odorata*.

Les faibles concentrations de l'extrait aqueux des deux plants (3.12- 25 mg/ml) montrent une activité inhibitrice moins importante par rapport l'activité inhibitrice à la concentration 50 mg/ml, Le pouvoir d'inhibition le plus important est remarquable avec l'extrait de *Mentha*

*rotundifolia* où le pourcentage d'inhibition atteint  $74 \pm 0.43\%$  ( $IC_{50} = 4.63$  mg/ml) à 50mg/ml, l'extrait de *Achillea odorata* également une activité inhibitrice importante atteignant  $69 \pm 1.77\%$  ( $IC_{50} = 8.64$  mg/ml) à la concentration 50mg/ml. D'autre part, la novoformine (agent inhibiteur de l' $\alpha$ - amylase est utilisé comme contrôle positif) inhibe fortement l'activité  $\alpha$ -amylasique lorsque comparée aux deux extraits de plantes. À une concentration de 50 mg/ml il atteint un taux d'inhibition de  $80 \pm 0.58 \%$ , son  $IC_{50}$  est évaluée à 1.37 mg/ml.

#### II.4. Effet des extraits sur l'absorption de glucose par les cellules de levure à 5 mM

En présence d'une concentration de glucose de 5 mM. Les variations du pourcentage d'absorption de glucose par les cellules de levure exercé par l'extrait des feuilles de *Mentha rotundifolia* et *Achillea odorata* à différentes concentrations sont représentées dans figure 26 et le tableau IV.



**Figure 16 :** Effet des différentes concentrations de l'extrait aqueux de *Mentha rotundifolia* et *Achillea odorata* sur l'absorption de glucose par les cellules de levure à 5mM.

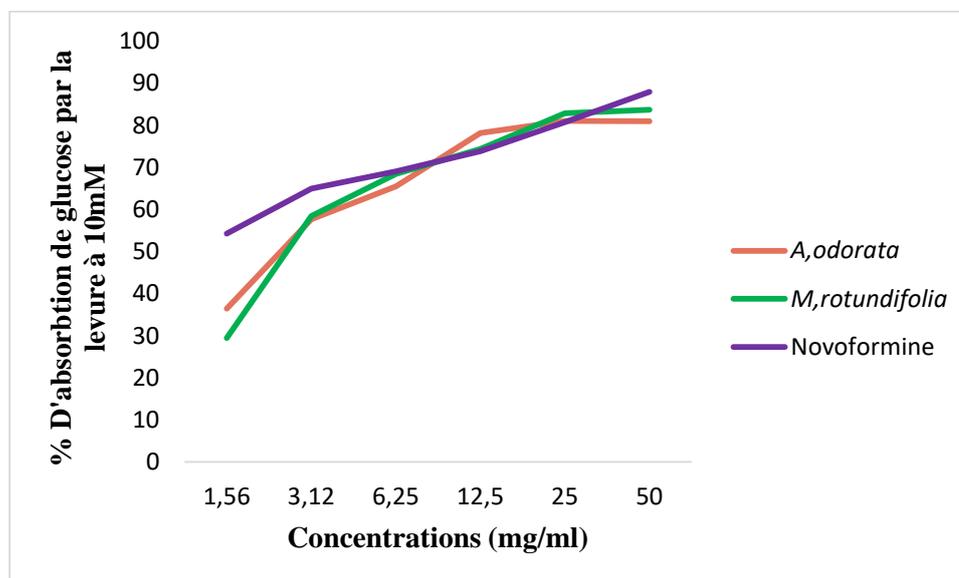
**Tableau IV** : Concentrations efficaces 50 (CE<sub>50</sub>) des différents extraits pour le test d'absorption de glucose par les cellules de levure à 5mM.

Plantes	<i>Achillea odorata</i>	<i>Mentha rotundifolia</i>	Novoformine
CE <sub>50</sub> (mg/ml)	1,818±0.07	1,710±0.01	0,295±0.03

Les résultats obtenus montrent que l'absorption du glucose par les cellules de levure augmente avec l'augmentation de la concentration des extraits d'une manière significative ( $p < 0.05$ ). *Mentha rotundifolia* a montré une activité très importante avec un pourcentage d'absorption atteignant  $85 \pm 0.75\%$  (CE<sub>50</sub> = 1.71mg/ml) à 50 mg/ml. *Achillea odorata* a aussi exprimé une activité comparable à celle de *M. rotundifolia*. Avec un pouvoir de  $81 \pm 0.61\%$  d'absorption (CE<sub>50</sub> = 1.81 mg/ml) à la même concentration. D'autre part la novoformine possède l'activité la plus importante avec un pourcentage d'absorption de  $91 \pm 0.62\%$  (CE<sub>50</sub> = 0.29mg/ml) qui est comparable à celui de *Mentha rotundifolia*.

## II.5. Effet des extraits sur l'absorption de glucose par les cellules de levure à 10 mM

La figure 27 et le tableau V résument l'effet des différentes concentrations des extraits étudiés sur l'absorption du glucose par une culture de levure, en présence d'une concentration de glucose de 10 mM.



**Figure 17** : Effet des différentes concentrations de l'extrait aqueux de *Mentha rotundifolia* et *Achillea odorata* sur l'absorption de glucose par les cellules de levure à 10mM.

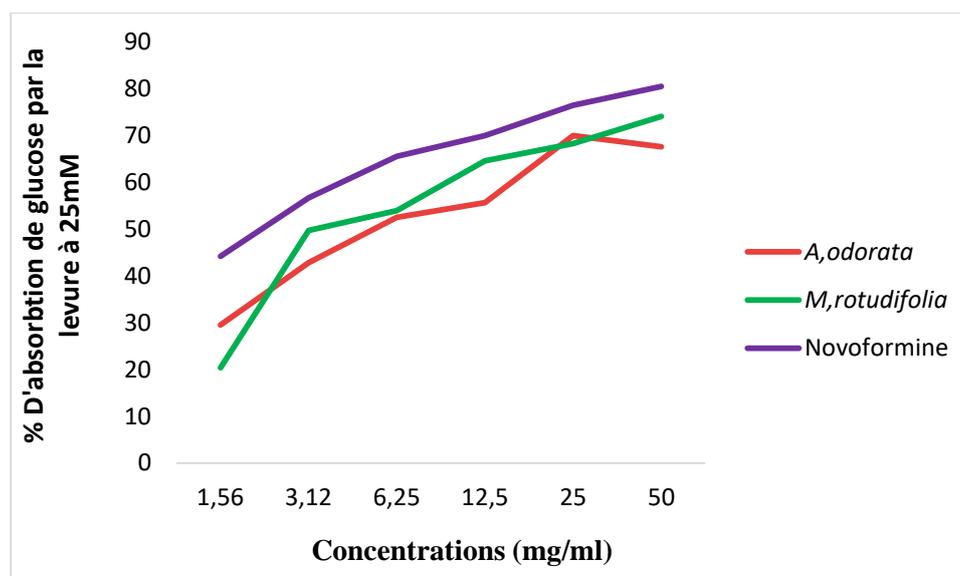
**Tableau V** : Concentrations efficaces 50 (CE<sub>50</sub>) des différents extraits pour le test d'absorption de glucose par les cellules de levure à 10mM.

plantes	<i>Achellia odorata</i>	<i>Mentha rotundifolia</i>	Novoformine
CE <sub>50</sub> (mg /ml)	2,357±0.07	2,877±0.07±	0,806±0.11

Nos résultats montrent que les deux extraits ont augmenté le degré d'absorption de glucose par les cellules de levure d'une manière concentration-dépendante et significative ( $p < 0.05$ ). A la concentration 50mg/ml, la novoformine possède toujours l'effet le plus important avec  $87 \pm 0.81\%$  d'absorption. L'extrait de *Mentha rotundifolia* montre un effet important et proche du standard avec  $83 \pm 0.91\%$  d'absorption, suivi par *Achellia odorata* avec une pouvoir égale à  $80 \pm 0.88\%$  d'absorption et un CE<sub>50</sub> = 2,35. A la concentration 12.5 mg/ml, les deux extraits ont révélé un effet meilleur dépassant même celui de la novoformine ( $73.81 \pm 0.91\%$  d'absorption et un CE<sub>50</sub> = 0.80mg/ml) dont l'extrait de *Achellia odorata* possède l'activité la plus importante (jusqu'à  $78.10 \pm 0.86\%$  d'absorption et CE<sub>50</sub> = 2.35mg/ml) suivie *Mentha rotundifolia* ( $74.33 \pm 0.50\%$  d'absorption et un CE<sub>50</sub> = 2.87mg/ml). Donc, les petites concentrations montre aussi un effet intéressant mais moins important que les grandes concentrations.

## II.6. Effet des extraits sur l'absorption de glucose par les cellules de levure à 25 mM

En présence d'une concentration de glucose de 25 mM, les variations du pourcentage d'absorption de glucose par les cellules de levure exercé par l'extrait des feuilles de *Mentha rotundifolia* et *Achillea odorata* à différentes concentrations sont représentées dans la figure 28 et le tableau VI.



**Figure 18 :** Effet des différentes concentrations de l'extrait aqueux de *Mentha rotundifolia* et *Achillea odorata* sur l'absorption de glucose par les cellules de levure à 25mM.

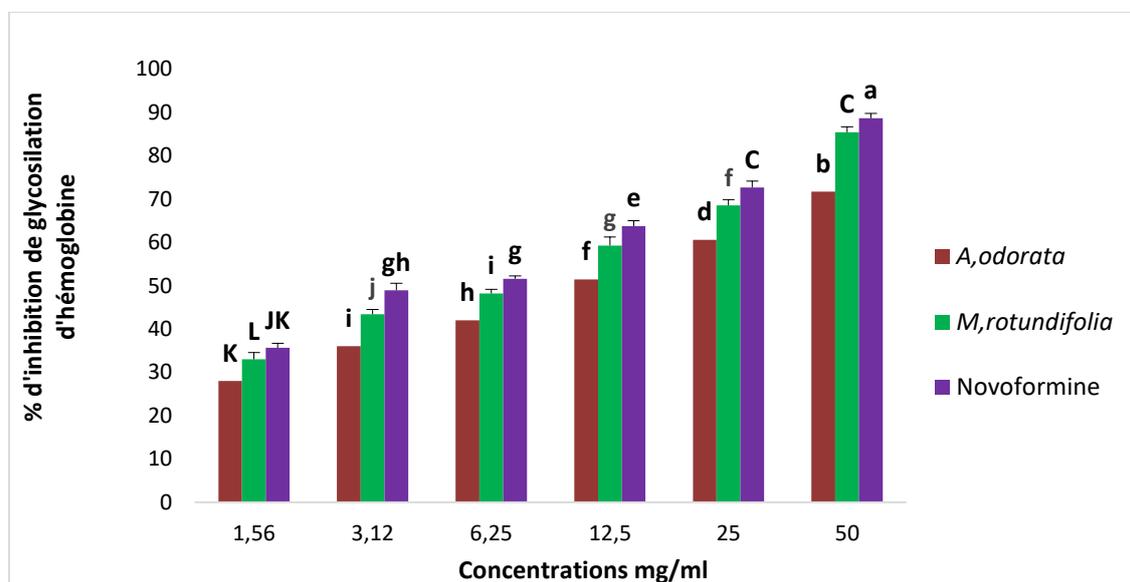
**Tableau VI :** Concentrations efficaces 50 (CE<sub>50</sub>) des différents extraits pour le test d'absorption de glucose par les cellules de levure à 25mM.

plantes	<i>Achillea odorata</i>	<i>Mentha rotundifolia</i>	Novoformine
IC <sub>50</sub> (mg/ml)	6,744±0.10	6,060±0.12	1,890±0.02

Les extraits méthanoliques d'*Achillea odorata* et de *Mentha rotundifolia* ont montré un effet concentration dépendant important en comparaison avec le standard qui a exprimé le meilleur effet pour toutes les concentrations. A la concentration 50mg/ml, la novoformine possède toujours l'effet le plus important avec  $80.56 \pm 0.75\%$  d'absorption (CE<sub>50</sub> = 1.89mg/ml). *Mentha rotundifolia* a montré une activité très importante avec un pourcentage d'absorption comparable à celui de standard ( $74 \pm 0.13\%$  d'absorption et une CE<sub>50</sub> = 6.06mg/ml). L'effet le moins important a été exprimé par l'extrait d'*Achillea odorata* avec  $67 \pm 0.72\%$  d'absorption et une CE<sub>50</sub> = 6.74mg/ml. D'après nos résultats, le taux d'absorption de glucose augmente de manière proportionnelle avec la concentration de la fraction végétale et diminue avec la concentration de glucose extracellulaire croissante. Donc ces résultats obtenus suggèrent clairement que l'extrait aqueux de *Mentha rotundifolia* et *Achillea odorata* est capable de modifier efficacement l'absorption du glucose ce qui suggère à son tour qu'il est capable d'améliorer l'utilisation du glucose, ce qu'il lui permet de contrôler la glycémie.

## II.7. Effet des extraits sur La glycosylation de l'hémoglobine

Les variations du pourcentage d'inhibition de la glycosylation de l'hémoglobine par les extraits de feuilles de *Mentha rotundifolia* et *Achillea odorata* à différentes concentrations sont présentés dans la figure 29 et le tableau VII. Les résultats obtenus sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart type.



**Figure 19 :** Effet des différentes concentrations de l'extrait aqueux de *Mentha rotundifolia* et *Achillea odorata* sur la glycosylation de l'hémoglobine.

Ou : les mêmes lettres signifient une différence non significative, les lettres différentes signifient une différence significative.

**Tableau VII :** Concentrations inhibitrices 50 (IC<sub>50</sub>) des différents extraits pour le test d'inhibition de la glycosylation d'hémoglobine.

plantes	<i>Achellia odorata</i>	<i>Mentha rotundifolia</i>	Novoformine
IC <sub>50</sub> (mg/ml)	10,096 $\pm$ 0.23	5,681 $\pm$ 0.32	4,328 $\pm$ 0.09

Les résultats de la présente étude, pour l'inhibition de la glycosylation de l'hémoglobine, ont montré que les extraits méthanoliques des deux plantes ont une action inhibitrice remarquable et comparable à celle du médicament standard (novoformine). Le pourcentage d'inhibition augmente avec l'augmentation de la concentration de l'échantillon, il est dose-dépendant. Il est de  $32.99 \pm 1.60\%$  à  $85.46 \pm 1.21\%$  pour *A. Odorata* et de  $28.03 \pm 1.26\%$  à  $71.75 \pm 1.16\%$  pour *M. rotundifolia*. A la concentration 50mg/ml, la novoformine possède toujours l'effet le plus important avec un pouvoir de  $88.69 \pm 1.05\%$  (IC<sub>50</sub> = 4.32mg/ml). *Mentha*

*rotundifolia* a montré une activité très importante avec un pourcentage d'inhibition comparable à celui de standard ( $85.46 \pm 1.21\%$  ( $IC_{50} = 5.68\text{mg/ml}$ ). L'effet le moins important a été exprimé par l'extrait de *Achillea odorata* avec  $71.75 \pm 1.16\%$  d'inhibition et un  $IC_{50} = 10.09\text{mg/ml}$ . Nos résultats indiquent que les extraits de plantes diminuent la formation de complexe hémoglobine - glucose, et l'hémoglobine libre augmente, ce qui montre l'inhibition de l'hémoglobine glycosylée.

### ***III. Discussion***

### III. Discussion

Le diabète sucré est le résultat d'un déséquilibre dans le métabolisme des glucides, des Lipides et des protéines, suivies d'une sécrétion d'insuline ou d'une action de l'insuline défectueuses ou des deux. Actuellement, sa gestion par extrait végétal est devenue une tendance, et plusieurs extraits végétaux sont dotés de propriétés hypoglycémiques considérables (**Diniz et al., 2016 ; Helal et al., 2015**).

Ce travail est fondé sur l'étude phytochimique et l'évaluation de l'activité hypoglycémiant des extraits hydrométhanoliques des feuilles de deux plantes médicinales algériennes à savoir : *M. rotundifolia* et *A. Odorata*. Ces plantes sont très utilisées dans la région de Jijel en médecine traditionnelle. Pour valoriser cette utilisation traditionnelle nous avons effectué l'extraction des polyphénols à partir des poudres des feuilles de chacune des plantes par macération dans le méthanol. Nous avons évalué l'activité hypoglycémiant de nos extraits en utilisant la méthode de tests de  $\alpha$ -amylase, l'absorption de glucose par la levure et la glycosylation de l'hémoglobine.

Les procédés d'extraction des phytochimiques à partir des plantes médicinales constituent une étape cruciale, car elle est déterminante de la qualité et de la quantité de principes actifs recherchés, qui reflètent directement leurs activités pharmacologiques.

L'extraction des composés phénoliques à partir du matériel végétal est influencée par leur structure chimique, la méthode d'extraction, la taille des particules formant l'échantillon, le temps et les conditions de stockage ainsi que la présence d'interférents (**Nacz et Shahidi, 2004**). Différents solvants peuvent être utilisés pour l'extraction telle que le méthanol, l'éthanol, eau et acétone ...etc. **Nacz et Shahidi (2004)** ont mentionné que l'extraction idéale de ces composés est faite à partir de méthanol, car il permet d'obtenir un meilleur rendement d'extraction et il possède l'avantage d'être plus facile à éliminer.

Le calcul des rendements par rapport au poids total de la poudre de *M. rotundifolia* et *A. Odorata* a montré des proportions de l'ordre de 15.6% et 15.46% pour les deux plantes, respectivement. Les travaux de **Brahmi et al. (2015)** sur l'espèce *M. rotundifolia* ont montrés un rendement d'extraction de 4,6%. Ce résultat est inférieur à celui obtenu dans notre travail. Pour *A. Odorata*, nos résultats sont proches de ceux trouvé par **Boutennoun et al. (2017)** qui ont trouvé un rendement de 18.2%.

Le rendement d'extraction dépend de plusieurs paramètres tels que : la nature du solvant, le pH, la température, le temps d'extraction et la composition de l'échantillon (**Quy-Diem et al., 2014**).

Les résultats obtenus pour les tests phytochimique réalisés sur les feuilles d'*A. Odorata* et de *M. rotundifolia* montrent leurs richesses en plusieurs composés bioactifs pouvant être lié avec son activité antidiabétique étudié dans ce travail.

Concernant les polyphénols totaux, l'extrait phénolique de *M. rotundifolia* était le plus riche en polyphénols en comparaison avec l'extrait d'*A. Odorata*. Ces résultats sont très supérieurs aux ceux cités par **Boussouf et al. (2017)** réalisés sur *M. rotundifolia* qui étaient de  $350.10 \pm 0.96$  mg EAG/g EB. En ce qui concerne *A.odorata*, les résultats obtenus pour cette plante sont en concordance avec ceux de **Boutennoun et al. (2017)** qui étaient de l'ordre de  $448.8 \pm 1.04$  mg EAG/g EB. Le contenu polyphénolique varie qualitativement et quantitativement d'une plante à une autre. Cela peut être attribué à plusieurs facteurs dont nous citons les facteurs climatiques et environnementaux : la zone géographique, sécheresse, sol, agressions et maladies...etc. Le patrimoine génétique, la période de la récolte et le stade de développement de la plante. La méthode d'extraction de composés bioactives joue aussi un rôle important (**Apak et al., 2007**).

Les résultats du dosage des flavonoïdes et des flavonols montrent que l'extrait de *M. rotundifolia* est le plus riche avec une valeur de  $101.47 \pm 1.29$  et  $32.80 \pm 1.33$  mg EQ/g EB respectivement. Ces valeurs sont supérieures à celles trouvées par **Boussouf et al. (2017)**. Pour *A.odorata*, les résultats obtenus sont proches de ceux de **Boutennoun et al. (2017)** qui étaient de l'ordre de  $83.27 \pm 1.38$  et de  $19.64 \pm 1.10$  mg EQ/g EB respectivement. Ces différences peuvent être expliquées par la différence en temps de récolte, les conditions de conservation et de stockage, la température, le degré de maturation et la taille des particules (**Sousa et al., 2008 ; Conde et al., 2009**)

Pour le dosage des tannins, les résultats obtenus montrent clairement *A.odorata* possède la teneur la plus élevée en tannins ( $47,04 \pm 1,62$  mg EAT/g EB) suivie de celle de *M. rotundifolia* qui présente une teneur faible ( $33,75 \pm 2,54$  mg EAT/g EB). Les résultats obtenus sont supérieurs à celles trouvées par **Belhimer et al. (2013)**. Cette différence est probablement due aux l'âge de la plante, la période de la récolte, la nature du sol et le climat (**Ayouni et al., 2016**).

Les extraits de plantes ont été utilisés depuis très longtemps dans le traitement traditionnel du diabète et sont actuellement acceptés comme alternative à la thérapie diabétique. Cependant, pour de nombreux extraits de plantes doués de pouvoir antidiabétique, le mécanisme d'action n'a pas encore été identifié.

L'étude de l'activité antidiabétique de nos échantillons, a montré que les deux extraits possèdent une activité hypoglycémiant avec des degrés différents.

L' $\alpha$ -amylase se trouve dans la salive, le pancréas et dans l'intestin grêle. L' $\alpha$ -amylase pancréatiques hydrolyse les liaisons  $\alpha$  1-4 de l'amidon partiellement digéré en oligosaccharides qui est ensuite excrétée dans la lumière de l'intestin grêle et hydrolysée en glucose, puis porté par le sang, ainsi en inhibant l' $\alpha$ -amylase, le niveau de glucose post prandial dans le sang se réduit (**Carreon et al., 2013**).

L'inhibition de cet enzyme a une forte option dans la prévention du diabète. Bien qu'il existe des inhibiteurs synthétiques comme l'acarbose, la metformine...etc. qui sont largement utilisés chez les diabétiques de type 2, ils ont beaucoup d'effets secondaires graves comme l'hépatotoxicité, les douleurs abdominales, maladies cardiovasculaires, maladies cérébrovasculaires et hypoglycémie (**Bhat et al., 2011**).

Dans le but de trouver un inhibiteur naturel de l' $\alpha$ -amylase, nous avons donc étudié l'effet de nos extraits méthanoliques sur l'activité de cette enzyme à des concentrations variables. Les mesures ont été effectuées avec l'amidon comme substrat de l'enzyme. Nos résultats montrent clairement que l'extrait de *M. rotundifolia* a l'effet inhibiteur sur l' $\alpha$ -amylase le plus élevé, cet effet est comparable à celui de la novoformine.

Ces résultats peuvent être expliqués par la présence d'un taux élevé en composés phénoliques qui peuvent être responsables de l'activité hypoglycémiant. Ceci est confirmé par les travaux de **Saptadipa et Mala (2020)** qui ont démontré qu'une quantité élevée de polyphénols et flavonoïde provoque un effet inhibiteur sur l' $\alpha$ -amylase plus important. En fonction de ces résultats, on suggère que nos extraits peuvent accélérer l'interaction enzyme/substrat, ou bien ils ont interféré avec le DNSA, d'où l'obtention de DO plus élevée par rapport aux témoins (**Athel et al., 2005**).

Les inhibiteurs d'enzyme peuvent agir selon des mécanismes variés, en se combinant soit avec l'enzyme (compétitive avec le substrat ou incompétitive), soit avec le complexe enzyme substrat (non compétitive), soit avec le substrat lui-même (**Weinman et al., 2004**).

Le mécanisme de transport de glucose à travers la membrane cellulaire de la levure a reçu une attention en tant que procédé de ciblage *in vitro* de l'effet hypoglycémique de déverse composés des plantes médicinales (**cirillo, 1961**).

Le taux de transport du glucose à travers la membrane cellulaire a été étudiée dans un système *in vitro* comprenant des cellules de levure suspendues dans une solution de glucose de concentration variable (5, 10, 25 mM) avec la présence des extraits à différentes concentrations. La quantité de glucose restant dans le milieu après un temps de contact avec les cellules de levures sert d'indicateur de l'absorption du glucose par les cellules. Les résultats obtenus montrent que l'absorption du glucose par les cellules de levure augmente avec l'augmentation de concentration des extraits, elle est dose-dépendante. À la concentration 50 mg/ml, le pourcentage d'absorption du glucose par les cellules de levure est plus proche de celui de Novoformine. Ceci indique que nos extraits facilitent l'absorption du glucose par les cellules de levure.

Le dosage des composés phénoliques montre que l'absorption du glucose par les cellules de levure était proportionnelle à la quantité des polyphénols et flavonoïdes, *M. rotundifolia* à quantité plus élevés possède un effet d'absorption du glucose par les cellules de levure plus importante. Ceci est confirmé par les travaux de **Saptadipa et Mala (2020)** qui ont démontré qu'une quantité plus importante de polyphénols et flavonoïde et un effet sur l'absorption de glucose plus élevés.

La levure a été choisie pour son caractère distinctif du système de transport du sucre. Des études ont montré que le transport du sucre, à travers la membrane cellulaire de la levure, se fait par diffusion facilitée. Par conséquent le transport du glucose se produit uniquement si la concentration intracellulaire en ce sucre est réduite (**Wenger, 2004**).

Des travaux scientifiques montrent que le GLUT 2 apical ou luminal, facilitant le transport intestinal de glucose, est la voie majoritaire de l'absorption du glucose et donc une cible attrayante pour certains agents inhibiteurs d'origine végétale (**Oran et al., 2006**).

Nos résultats sur la glycosylation de l'hémoglobine montrent que le pourcentage d'inhibition augmente avec l'augmentation de la concentration de l'échantillon, il est dose-dépendant. Ce qui indique que les extraits de plantes diminuent la formation du complexe hémoglobine-glucose, et par conséquent l'absorbance augmente.

Le dosage des polyphénols et flavonoïdes totaux montre la richesse de nos extraits en polyphénols et flavonoïdes. Cette richesse peut être à l'origine de l'effet inhibiteur de glycosylation exercé par les deux extraits. Ceci est confirmé par les travaux de **Boubekeur (2019)** qui a démontré que l'extrait riche par polyphénols et flavonoïde possède un pourcentage d'inhibition plus importante. La glycosylation de l'hémoglobine s'effectue sous conditions physiologiques par une réaction entre le glucose et le N- terminal de la chaîne bêta des molécules d'hémoglobine (**Kareem et al., 2004**).

La glycation non enzymatique des protéines est un phénomène connu depuis plus de 40 ans. *In vivo* son intensité est essentiellement déterminée par la concentration de glucose dans le sang. Elle affecte toutes les protéines, particulièrement les protéines à demi-vie longue et notamment l'hémoglobine (Hb). L'hémoglobine glyquée correspond à l'ensemble des molécules d'hémoglobine modifiées par glycation non enzymatique. Elle est le reflet des glycémies moyennes des 120 jours (2 à 3 mois) précédents, correspondant à la durée de vie des globules rouges. Elle n'est ni un marqueur de dépistage, ni un marqueur diagnostique du diabète. Son utilisation est actuellement réservée à la surveillance du diabète L'HbA1c est une hémoglobine glyquée (Figure 30) formée par la fixation d'une molécule de glucose à l'extrémité N terminale d'au moins une chaîne bêta de l'HbA (fraction majeure des hémoglobines de l'adulte, caractérisée par une structure protéique constituée de deux chaînes alpha et de deux chaînes bêta globine). Elle est le paramètre de référence pour le suivi des patients diabétiques (**Gillery, 1997**).

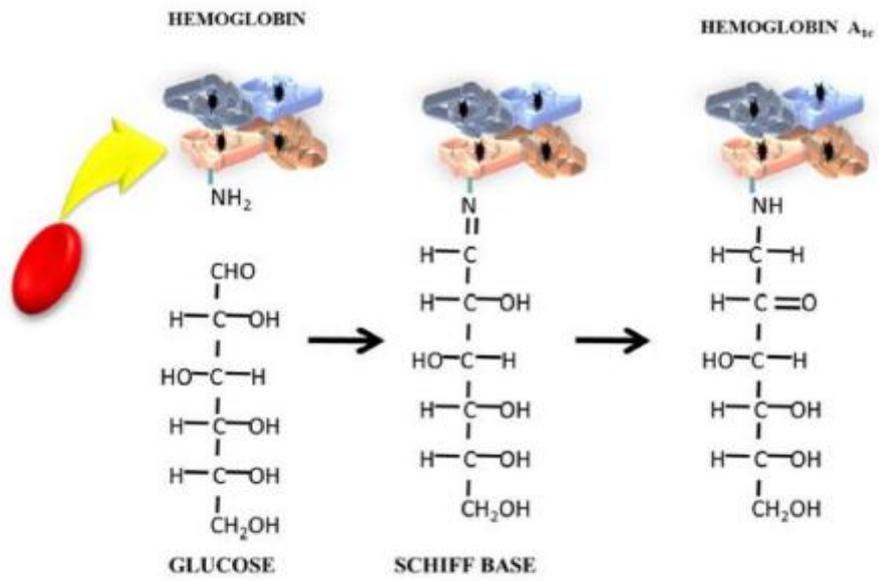


Figure 20 : Glycosylation de l'hémoglobine.

# *Conclusion*

## Conclusion

Les plantes médicinales restent encore le premier réservoir de nouveaux médicaments. Elles sont considérées comme source de matière première essentielle pour la découverte de nouvelles molécules nécessaires à la mise au point de futurs médicaments. Chacune de ces plantes peut contenir des centaines voire des milliers de métabolites secondaires, ou de principes actifs qui peuvent produire différentes actions physiologiques sur le corps humain.

Dans ce contexte, on s'est intéressé à doser les composés phénoliques de deux plantes médicinales *Mentha rotundifolia* et *Achillea odorata*, et évaluer leur activité hypoglycémiantes *in vitro*.

L'étude phytochimique a indiqué la richesse des feuilles des deux plantes en polyphénols. *M. rotundifolia* a présenté la teneur la plus élevée en composés phénoliques totaux, en flavonoïdes et en flavonols alors qu'*A. Odorata*, était la plus riche en tanins.

Les extraits des deux plantes médicinales traitées dans ce travail, présentent des propriétés hypoglycémiantes non négligeables.

L'activité hypoglycémiantes a été évaluée par trois tests : test de  $\alpha$ -amylase, l'absorption de glucose par la levure et la glycosylation de l'hémoglobine. Pour le premier test, les résultats révèlent que *M. rotundifolia* présente l'activité la plus élevée avec une  $IC_{50}$  de 4,63 mg/ml par rapport à l'espèce d'*A.odorata* avec une  $IC_{50}$  de 8,64 mg/ml. Concernant le test de l'absorption de glucose par la levure, les résultats montrent que les deux extraits ont une capacité à augmenter l'absorption de glucose par la levure en fonction de la concentration dont on remarque que *M. rotundifolia* a une activité élevée par rapport à l'*A. Odorata*. Pour le test de la glycosylation de l'hémoglobine, l'inhibition la plus élevée a été aussi enregistrée pour *M. rotundifolia* avec une  $IC_{50}$  de 5,68 mg/ml par rapport à l'espèce d'*Achillea odorata* avec une  $IC_{50}$  de 10,09mg/ml.

D'après les résultats obtenus, on conclut qu'il y a une forte corrélation entre la teneur en polyphénols totaux et l'activité hypoglycémiantes, calculée par les trois méthodes différentes. Alors cette coordinance confirme que l'activité hypoglycémiantes de *M. rotundifolia* et *A. odorata* étudiées est due principalement à leur composition phénolique, ce qui est confirmé par les recherches bibliographiques qui ont démontré que les composés phénoliques sont des donneurs puissants de proton dans les légumes et les fruits.

Nos résultats restent préliminaires et des études plus approfondies *in vivo* seraient nécessaires pour mieux comprendre le mécanisme d'action des molécules bioactives, leur dose thérapeutique ainsi que leur site d'action au niveau de la cellule. Cela permettrait de préparer des produits pharmaceutiques de grand intérêt thérapeutique.

*Références  
bibliographiques*

## Références bibliographiques

**Abdel-Hameed, E.S.S. (2009).** Total phenolic contents and free radical scavenging activity of certain egyptian ficus species leaf samples . Food Chem .114, 1271-1277.

**Accili, D., Talchai, S.C., Kim-Muller, J., Cinti, F., Ishida, E., Ordelheide, A.M., Son, J. (2016).** When  $\beta$ -cells fail: lessons from dedifferentiation. Diabetes, Obesity and Metabolism, 18, 117-122.

**Akerele, O. (1988).** Medicinal plants and primary health care : an agenda for action. Fitoterapia, 59(5), 355-363.

**Al-Achi, A. (2005).** Herbs that affect blood glucose levels. Women's Health in Primary Care, 8(7), 325.

**Anderson, R.A., Polansky, M.M. (2002).** Tea enhances insulin activity. Journal of agricultural and food chemistry, 50(24), 7182-7186.

**Apak, R., Güçlü, K., Demirata, B., Özyürek, M., Çelik, S.E., Bektaşoğlu, B., Özyurt, D. (2007).** Comparative evaluation of various total antioxidant capacity assays applied to phenolic compounds with the CUPRAC assay. Molecules, 12(7), 1496-1547.

**Apostolidis, E., Kwon, Y.I., Shetty, K. (2007).** Inhibitory potential of herb, fruit, and fungal-enriched cheese against key enzymes linked to type 2 diabetes and hypertension. Innovative Food Science & Emerging Technologies, 8(1), 46-54.

**Athel, C.B., Marc, J., Valdur, S. (2005).** Cinétique Enzymatique. Suisse : Édition Diffusion Presse Sciences.

**Ayouni, K., Berboucha-rahmani, M., Kim, K.K., Atmani, D.J., Verpoorte, R., Hae choi, Y. (2016).** outil métabolomique pour identifier les composés antioxydants des extraits de feuilles et d'écorce de tige de fraxinus angustifolia.ind croprod;http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2016.01.00.

**Baeyens, L., Hindi, S., Sorenson, R.L. (2016).** Cell adaptation in pregnancy. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2016 ; 18 Suppl 1 :63-70.

**Bailey, C.J. (2008).** Metformine : effets sur les complications micro et macrovasculaires du diabète de type 2. *Médicaments et thérapies cardiovasculaires* , 22 (3), 215-224.

**Barrero, A.F., Arseniyadis, S., Guittet, E. (1990).** Achilleol B : un nouveau squelette triterpénique tricyclique d'*Achillea odorata* L. *Tetrahedron* , 46 (24), 8161-8168.

**Belhimer, N., Boulhidid, N., Latioui, S., Kebieche, M.E. (2013).** Evaluation de l'activité anti-inflammatoire et antalgique des extraits polyphénoliques de quelques plantes chez la souris (Doctoral dissertation, université de jijel).

**Bellamy, L., Casas, J.P., Hingorani, A.D., Williams, D. (2009).** Diabète sucré de type 2 après diabète gestationnel : revue systématique et méta-analyse. *Le Lancet* , 373 (9677), 1773-1779.

**Beloued, A. (1998).** Plantes médicinales d'Algérie. Office des publications universitaires , 88 - 152.

**Berdi, F. (2020).** Mise au point du traitement de diabète type 2. *Batna Journal of Medical Sciences*, 7(1), 15-18.

**Bernfeld, P. (1955).** Amylases,  $\alpha$  and  $\beta$ . *Methods in enzymology*, 1, 149-158

**Bézanger-Beauquesne, L., Pinkas, M., Torck, M. (1986).** Les plantes dans la thérapeutique moderne. 2ème édition révisée, Maloine.

**Bhat, M., Zinjarde, S.S., Bhargava, S.Y., Kumar, A.R., Joshi, B.N. (2011).** Antidiabetic Indian plants: a good source of potent amylase inhibitors. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.

**Bnouham, M., Mekhfi, H., Legssyer, A., Ziyat, A. (2002).** Forum Ethnopharmacologie Plantes médicinales utilisées dans le traitement du diabète au Maroc. *Journal international du diabète et du métabolisme* , 10 (1), 33-50.

**Bonora, E., Corrao, G., Bagnardi, V., Ceriello, A., Comaschi, M., Montanari, P., Meigs, J.B. (2006).** Prevalence and correlates of post-prandial hyperglycaemia in a large sample of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 49(5), 846-854.

**Boubekour, H. (2019).** Activités biologiques d'*Helichrysum stoechas* (Doctoral dissertation).

**Bouchard, C.E., Shephard, R.J., Stephens, T.E. (1994).** Activité physique, forme physique et santé : débats internationaux et déclaration de consensus. Dans Symposium international de consensus sur l'activité physique, la condition physique et la santé, 2 mai 1992, Toronto, ON, Canada . Éditeurs de cinétique humaine.

**Boulé, N.G., Haddad, E., Kenny, G.P., Wells, G.A., Sigal, R.J. (2001).** Effets de l'exercice sur le contrôle glycémique et la masse corporelle dans le diabète de type 2 : une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés. *Jama* , 286 (10), 1218-1227.

**Boussouf, L., Boutennoun, H., Kebieche, M., Adjeroud, N., Al-Qaoud, K., Madani, K. (2017).** Anti-inflammatory, analgesic and antioxidant effects of phenolic compound from Algerian *Mentha rotundifolia* L. leaves on experimental animals. *South African Journal of Botany*, 113, 77-83.

**Boutennoun, H., Boussouf, L., Kebieche, M., Al-Qaoud, K., Madani, K. (2017).** *In vivo* analgesic, anti-inflammatory and antioxidant potentials of *Achillea odorata* from north Algeria. *South African Journal of Botany*, 112, 307-313.

**Boutennoun, H., Boussouf, L., Rawashdeh, A., Al-Qaoud, K., Abdelhafez, S., Kebieche, M., Madani, K. (2014).** Activités cytotoxiques et antioxydantes *in vitro* des composants phénoliques d'Algérie.

**Brada, M., Bezzina, M., Marlier, M., Lognay, G.C. (2006).** Chemical composition of the leaf oil of *Mentha rotundifolia* (L.) from Algeria. *Journal of Essential Oil Research*, 18(6), 663-665.

**Brada, M., Bezzina, M., Marlier, M., Carlier, A., Lognay, G. (2007).** Variabilité de la composition chimique des huiles essentielles de *Mentha rotundifolia* du Nord de l'Algérie. *Biotechnologie, agronomie, société et environnement*, 11(1), 3-7.

**Brahmi, F., Didier, H., Naima, Khodir, M., Martin, K., Léocadie, K., Caroline, S., Mohamed, C., Pierre, D. (2015).** Phenolic composition, *in vitro* antioxidant effects and tyrosinase inhibitory activity of three Algerian *Mentha* species: *M. spicata* (L.), *M. pulegium* (L.) and *M. rotundifolia* (L.) Huds (Lamiaceae). *Journal of Industrial Crops and Products*, 74: 722–730.

**Brahmi, F., Madani, K., Stévigny, C., Chibane, M., Duez, P. (2014b).** Algerian mint species: HPTLC quantitative determination of rosmarinic acid and *in vitro* inhibitory effects on linoleic acid peroxidation. *J. Coast. Life Med.* 2 (12), 986–992.

**Bremer, K., Humphries, C.J., (1993).** Generic monograph of the Asteraceae-Anthemideae. *Bulletin of the Natural History Museum, London (Botany)* 23, 119.

**Burant, C.F., Takeda, J., Brot-Laroche, E., Bell, G.I., Davidson, N.O. (1992).** Le transporteur de fructose dans les spermatozoïdes et l'intestin grêle humains est GLUT5. *Journal of Biological Chemistry*, 267 (21), 14523-14526.

**Butler, A.E., Janson, J., Bonner-Weir, S., Ritzel, R., Rizza, R.A., Butler, P.C. (2003).** Déficit des cellules et augmentation de l'apoptose des cellules chez les humains atteints de diabète de type 2. *Diabète*, 52 (1), 102-110.

**Campbell, L.V., Marmot, P.E., Dyer, J.A., Borkman, M., Storlien, L.H. (1994).** The High—Monounsaturated Fat Diet as a Practical Alternative for NIDDM. *Diabetes care*, 17(3), 177-182.

**Campos, M.G., Oropeza, M., Torres-Sosa, C., Jiménez-Estrada, M., Reyes-Chilpa, R. (2009).** Les sesquiterpénoïdes de l'antidiabétique *Psacalium decompositum* bloquent les canaux potassiques sensibles à l'ATP. *Journal of ethnopharmacology*, 123 (3), 489-493.

**Carreon, J.R., Tomintz, K., Llanos, N.L. (2013).** the effects of *lagerstroemia speciosa* crude tea extracts on the kinetics of porcine pancreatic alpha-amylase. *Research Congress FNH-I-007*.

**Cirillo, V.P. (1961).** Sugar transport in microorganisms. *Ann. Rev. Microbiol.* 15:197-218.

**Conde, E., Cara, C., Moure, A., Ruiz, E., Castro, E., Dominguez, H. (2009).** Antioxidant activity of the phenolic compounds released by hydrothermal treatments of olive tree pruning. *Journal of Food Chemistry*, 114: 806-812.

**Damien, H. D., Koşar, M., Kahlos, K., Holm, Y., Hiltunen, R. (2003).** Antioxidant properties and composition of aqueous extracts from *Mentha* species, hybrids, varieties, and cultivars. *Journal of agricultural and food chemistry*, 51(16), 4563-4569.

**Day C. (1984).** The *Allium* alliance. Nutr Food Sci. Swanston-Flatt SK, Day C, Flatt PR, Gould BJ, and Bailey CJ: Glycemic effects of traditional European plant treatments for diabetes: studies in normal and streptozotocin diabetic mice. Diabetes Research. In press 90:20-21.

**De Bock, M., Derraik, J.G., Cutfield, W.S. (2012).** Polyphénols et homéostasie du glucose chez l'homme. Journal de l'Académie de nutrition et de diététique, 112 (6), 808-815.

**Diniz, G., Coelho, P., Martins, V.S., Vieira, L., Novaes, R.D., Sarandy, M.M., Gonçalves, R.V. (2016).** Applicability of Isolates and Fractions of Plant Extracts in Murine Models in Type II Diabetes: A Systematic Review. Hindawi publisher. Corp. 2016.

**Duarte, M.C.T.; Figueira, G.M.; Sartoratto, A.; Rehder, V.L.G.; Delarmelina, C. (2005).** Anti-Candida activity of Brazilian medicinal plants. J. Ethnopharmacol, 97, 305–311.

**Eddouks, M., Maghrani, M., Louedec, L., Haloui, M., Michel, J.B. (2007).** Antihypertensive activity of the aqueous extract of *Retama raetam* Forssk. Leaves in spontaneously hypertensive rats. J.Herb Pharmacother. 7(2) :65-77.

**Ernest, S., Paul, M. (2000).** Les cultures médicinales canadiennes. Éditions Sciences Canada.

**Famsworth, N.R., Segelman A.B. (1971).** Hypoglycemic plants. T/7° 7/7/57:52-55.

**Fogel, M.R., Gray, G.M. (1973).** Hydrolyse de l'amidon chez l'homme : un processus intraluminal ne nécessitant pas de digestion membranaire. Journal de physiologie appliquée , 35 (2), 263-267.

**Fu, Z., Liu, D. (2009).** L'exposition à long terme à la génistéine améliore la fonction de sécrétion d'insuline des cellules  $\beta$  pancréatiques. Journal européen de pharmacologie , 616 (1-3), 321-327.

**Garg, A., Bantle, J.P., Henry, R.R., Coulston, A.M., Griver, K.A., Raatz, S.K., Reaven, G.M (1994).** Effets de la variation de la teneur en glucides de l'alimentation chez les patients atteints de diabète sucré non insulino-dépendant. Jama , 271 (18), 1421-1428.

**Gillery, P., Vassault, A., Kindermans, C. et Robert J. (1997).** Hémoglobines glyquées, Cahier de formation biologie médicale e n° 8: Hémoglobines glyquées et lipides. Bioforma, Paris, :11-38.

**Girard, J. (2001).** Mécanismes d'action des thiazolidinediones. *Diabetes Métaboliques*, 27 : 71-8.

**Girardin, C., Schwitzgebel, V. (2007).** Diabète de type 2 en pédiatrie : diagnostic et prise en charge. *Revue médicale Suisse*, 3, 1001-1005.

**Grant, P.J., (2003).** Beneficial effects of metformin on haemostasis and vascular function in man. *Diabetes Metabolism*. 29, 6S44-6S52. Doi: 10.1016/S1262-3636(03)72787-6.

**Haase, H., Maret, W. (2005).** Protéines tyrosine phosphatases comme cibles des effets insulinomimétiques combinés du zinc et des oxydants. *Biométaux*, 18 (4), 333-338.

**Hagerman, A.E., Butler, L.G. (1978).** Méthode de précipitation des protéines pour la détermination quantitative des tanins. *Journal de chimie agricole et alimentaire*, 26 (4), 809-812.

**Hammouda, Y., Amer, M.S. (1966).** Antidiabetic effect of tecomine and tecostanine. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 55(12), 1452-1454.

**Hammouda, Y., Khallafallah, N. (1971).** Stability of tecomine, the major antidiabetic factor of *Tecoma Stan juss.* *Pharmaceutical Sciences* 60, 1142-45.

**Hans, W. (2007).** JOOO plantes médicinales. Intexte, Toulouse. 210p.

**Harmon, D.L., Mcleod, K.R. (2001).** Glucose uptake and regulation by intestinal tissues: Implications and whole-body energetics. *Journal of Animal Science*. 79, E59–E72. doi : 10.2527/jas2001.79E-SupplE59x

**Heilerova, L., Buckova, M., Tarapci, P., Silhar, S., Labuda, J. (2003).** Comparison of antioxidative activity data for aqueous extracts of lemon balm (*Melissa officinalis L.*), oregano (*Origanum vulgare L.*), thyme (*Thymus vulgaris L.*), and agrimony (*Agrimonia eupatoria L.*) obtained by conventional methods and the DNA-based biosensor. *Czech journal of food sciences*, 21(2), 78-84

**Helal, E.G.E., Abou-Aouf, N., Khattab, A.S.M. (2015).** A Possible Hypoglycemic and Antioxidant Effect of Herbal Mixture Extraction in Diabetic Rats. *Egypt. Journal of Hospital Medicine*. 58, 109–119. doi: 10.12816/0009365.

**Helliwell, P.A., Richardson, M., Affleck, J., Kellett, G.L. (2000).** Regulation of GLUT5, GLUT2 and intestinal brushborder fructose absorption by the extracellular signal-regulated kinase, p38 mitogen-activated kinase and phosphatidylinositol 3-kinase intracellular signalling pathways: implications for adaptation to diabetes. *Biochemical Journal*. 350, 163–169.

**Huang, D.J., Chun-Der, L.I.N., Hsien-Jung, C.H.E.N., Yaw-Huei, L.I.N. (2004).** Antioxidant and antiproliferative activities of sweet potato (*Ipomoea batatas [L.] Lam*Tainong 57') constituents. *Botanical Bulletin of Academia Sinica*, 45.

**Huber, S. (2015).** Le diabète de type 1 et ses défis alimentaires quotidiens : apport de l'insulinothérapie fonctionnelle avec l'exemple de samy. *Sciences pharmaceutiques*. Université de bordeaux. Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie, n° 134.P105.

**Ivy, J.L (1997).** Rôle de l'entraînement physique dans la prévention et le traitement de la résistance à l'insuline et du diabète sucré non insulino-dépendant. *Médecine du sport* , 24 (5), 321-336.

**Jarald, E. (2008).** Diabetes and herbal medicine. *Iranian Journal of Pharmacology and therapeutics* 7: 97-106.

**Jared, M., Campbell, B., Bellman, S.M., Stephenson, M.D., Lisy, K. (2017).** La metformine réduit la mortalité toutes causes confondues et les maladies du vieillissement indépendamment de son effet sur le contrôle du diabète : une revue systématique et une méta-analyse. *Revue de recherche sur le vieillissement* , 40 , 31-44.

**Joslin, E. P., Lombard, H. L., Burrows, R. E., Manning, M. D. (1959).** Diabetes and cancer. *New England Journal of Medicine*, 260(10), 486-488.

**June, M., Kimani, C.N., Mbaria, J.M., Suleiman, M., Gakuya, D., Kiama, S.G. (2015).** Antihyperglycemic activity of *Zanthoxylum chalybeum* stem bark extract in diabetic rats. *Journal of Phytopharmacy*. 4, 183–189.

**Karawya, M.S., Wahab, S.A., El-Olemy, M.M., Farrag, N.M (1984).** Diphénylamine, un agent antihyperglycémiant de l'oignon et du thé. *Journal des produits naturels* , 47 (5), 775-780.

**Kareem, I., Jaweed, S.A., Bardapurkar, J.S., Patil, V.P. (2004).** Study of magnesium, glycosylated hemoglobin and lipid profile in diabetic retinopathy. *Indian journal of Clinical biochemistry*, 19(2), 124-127.

**Kashikar, V.S., Kotkar, T. (2012).** Indigenous remedies for diabetes mellitus. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(3), 22-29.

**Kenna, L.A., Olsen, J.A., Spelios, M.G., Radin, M. S., Akirav, E.M. (2016).**  $\beta$ -Cell death is decreased in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetology & metabolic syndrome*, 8(1), 1-6.

**Keys, D., Brakefield, P.M., Gates, J., Kesbeke, F., Wijngaarden, P. J., Montelro, A., Carroll, S.B. (1996).** Development, plasticity and evolution of butterfly eyespot patterns. *Nature*, 384(6606), 236-242.

**Kobayashi, H., Mitsui, T., Nomura, S., Ohno, Y., Kadomatsu, K., Muramatsu, T., Mizutani, S. (2004).** Expression du transporteur de glucose 4 dans l'îlot pancréatique humain de Langerhans. *Communications de recherche biochimique et biophysique*, 314 (4), 1121-1125.

**Kokkini, S. (1992).** Essential oils as taxonomic markers in *Mentha*. In: Harley R.M., Reynolds T. (Eds.), *Advances in Labiatae Science*. Kew Royal Botanic Gardens, Kew. 325.

**Ladjel, S., Gherraf, N., Hamada, D., (2011).** Antimicrobial effect of essential oils from The Algerian medicinal plant *Mentha rotundifolia L.* *Journal of Applied Sciences Research*. 7, 1665–1667.

**Lecleire, S. (2008).** Digestion et absorption des nutriments. *Cahiers de Nutrition et de Dietetique*, 43(1), 45-50.

**Lerman-Garber, I., Ichazo-Cerro, S., Zamora-González, J., Cardoso-Saldaña, G., Posadas-Romero, C. (1994).** Effect of a high-monounsaturated fat diet enriched with avocado in NIDDM patients. *Diabetes care*, 17(4), 311-315.

**Liu, D., Zhen, W., Yang, Z., Carter, J.D., Si, H., Reynolds, K.A. (2006).** La génistéine stimule de manière aiguë la sécrétion d'insuline dans les cellules  $\beta$  du pancréas par une voie de protéine kinase dépendante de l'AMPc. *Diabète*, 55 (4), 1043-1050.

**Lönnrot, M., Korpela, K., Knip, M., Ilonen, J., Simell, O., Korhonen, S., Hyöty, H. (2000).** L'infection à entérovirus en tant que facteur de risque d'auto-immunité des cellules bêta dans une cohorte de naissance observée de manière prospective : l'étude finlandaise de prévision et de prévention du diabète. *Diabète* , 49 (8), 1314-1318.

**Lowe, W.L., Scholtens, D.M., Sandler, V., Hayes, M.G. (2016).** Génétique du diabète gestationnel et métabolisme maternel. *Rapports actuels sur le diabète* , 16 (2), 15.

**Marchesini, G., Bugianesi, E., Ronchi, M., Flaminia, R., Thomaseth, K., Pacini, G. (1998).** Zinc supplementation improves glucose disposal in patients with cirrhosis. *Metabolism*, 47(7), 792-798.

**Maugendre, D., Yaouanq, J., Guilhem, I., Campion, L., Lorcy, Y., Leguerrier, A., Allannic, H. (2007).** Etiologie et physiopathologie des diabètes secondaires. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Endocrinologie-Nutrition*, Paris : Editions scientifiques et médicales Elsevier Masson société par actions simplifiée , 10-366.

**Menotti, A., Keys, A., Aravanis, C., Blackburn, H., Dontas, A., Fidanza, F., Toshima, H. (1989).** Étude de sept pays. Premières données de mortalité à 20 ans dans 12 cohortes de six pays. *Annales de médecine* , 21 (3), 175-179.

**Middleton, J.R., MD, E. (1996).** Propriétés biologiques des flavonoïdes végétaux : un aperçu. *Journal international de pharmacognosie* , 34 (5), 344-348.

**Mimmouni-zerguini, S. (2008).** Diabète sucré in *International Standard Book Number* 154:9.

**Mishinsky, J., Joseph, B., Sulman, F.G., Goldschmied, A. (1967).** Hypoglycaemic effect of trigonelline. *Lancet* 2 :1311-12.

**Moroh J., Bahi C., Dje K., Loukou Y., Guede-Guina F. (2008).** Etude de l'activité antibactérienne de l'extrait acétatique (EAC) de *Morinda morindoides* (Baker) milne-redheat (Rubiaceae) sur la croissance *in vitro* des souches d'*Escherichia coli*, *Bulletin de la société royale des sciences de Liège*, 77- (44-61).

**Msante, (2011).** Diabète 3eme cause de cécité en Algérie. *Rev Infosoir*.

**Naceiri mrabti, H. (2018).** Étude Pharmacologique Toxicologique de l'*Arbutus unedo L.* au Maroc.

**Naczk, M., Shahidi, F. (2004).** Extraction and analysis of phenolics in food. *Journal of Chromatography A*, 1054: 95-111.

**Nakazawa, F. (1922).** Influence of phloridzin on intestinal absorption. *Tohoku J. Exp. Med.* 3, 288–294.

**Nistor Baldea, L.A., Martineau, L.C., Benhaddou-Andaloussi, A., Arnason, J.T., Lévy, É. Haddad, P.S. (2010).** Inhibition of intestinal glucose absorption by anti-diabetic medicinal plants derived from the James Bay Cree traditional pharmacopeia. *J. Ethnopharmacol.* 132, 473–482. doi:10.1016/j.jep.2010.07.055.

**Oran, K., Peter, E., Shenglin, C., Christopher, P., Michael, K., Mark, L. (2006).** Inhibition of the intestinal glucose transporter GLUT2 by flavonoids, *The FASEB Journal.* 21(2) :366-77.

**Orban, J.C., Deroche, D., Ichai, C. (2006).** Sepsis sévère : le contrôle glycémique. In *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation* (Vol. 25, No. 3, pp. 275-279). Elsevier Masson.

**Ovaskainen, M.L., Torronen, R., Koponen, J.M., Sinkko, H., Hellstrom, J., Reinivuo, H., Mattila, P. (2008).** Apport alimentaire et principales sources alimentaires de polyphénols chez les adultes finlandais. *Le Journal de la Nutrition* , 138 (3), 562-566.

**Owen, P.L., Johns, T. (1999).** Xanthine oxidase inhibitory activity of northeastern North American plant remedies used for gout. *Journal of ethnopharmacology*, 64(2), 149-160.

**Pal, D.K., Maity, P., Samanta, K. (2010).** *In vitro* Antioxidant Activity of Leaves of *Ficus rumphii Blume*. *Asian Journal of Chemistry*, 22(10): 8246-8248.

**Pandey, K.B., Rizvi, S.I. (2009).** Les polyphénols végétaux en tant qu'antioxydants alimentaires dans la santé humaine et les maladies. *Médecine oxydative et longévité cellulaire* , 2 (5), 270-278.

**Pareek, H., Sharma, S., Khajja, B.S., Jain, K., Jain, G.C. (2009).** Evaluation of hypoglycemic and anti-hyperglycemic potential of *Tridax procumbens* (Linn.). *BMC Complement. Alternative Medicine.* 9, 48. Doi: 10.1186/1472-6882-9-48.

**Parillo, M., Rivellese, A. A., Ciardullo, A.V., Capaldo, B., Giacco, A., Genovese, S., Riccardi, G. (1992).** A high-monounsaturated-fat/low-carbohydrate diet improves peripheral insulin sensitivity in non-insulin-dependent diabetic patients. *Metabolism*, 41(12), 1373-1378.

**Patwardhan, B. (2005).** Ethnopharmacology and drug discovery. *J Ethnopharmacol* 100(1-2) : 50-52.

**Paul, S., Majumdar, M. (2020).** *In-Vitro* Antidiabetic Propensities, Phytochemical Analysis, and Mechanism of Action of Commercial Antidiabetic Polyherbal Formulation “Mehon”. In *Multidisciplinary Digital Publishing Institute Proceedings* (Vol. 83, No. 1, p. 7).

**Peters, G. (1957).** Übersichten Insulin, Ersatzmittel Pflanzlichen Ursprungs. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 82:320-22.

**Petersen, K., Shulman, G. (2006).** Etiology of insulin resistance. *American Journal of Medicine* 119:10S-16S.

**Prescrire. (2007).** Bien utiliser les plantes en situations de soins, numéro spécial été, T. 27, n° 286.

**Quezel, P., Santa, S. (1963).** Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. Tome I, Edition . CNRS, p980, Paris.

**Quy Diem, Do., Angkawijaya, AE., Tran-Nguyen, PL., Huynh, LH., Soetaredjo, FE., Ismadji, S., Ju, YH. (2014).** Effet du solvant d'extraction sur la teneur totale en phénol, la teneur totale en flavonoïdes et l'activité antioxydante de *Limnophila aromatica*. *Journal d'analyse des aliments et drogues* , 22 (3), 296-302.

**Rasmussen, O.W., Thomsen, C., Hansen, K.W., Vesterlund, M., Winther, E., Hermansen, K. (1993).** Effects on blood pressure, glucose, and lipid levels of high-monounsaturated fat diet compared with a high-carbohydrate diet in NIDDM subjects. *Diabetes Care*, 16(12), 1565-1571.

**Ribéreau-Gayon, P. (1968).** Les composés phénoliques des végétaux. Editions . Dunod. Paris. p. 317-436.

**Rigalleau, V., Cherifi, B., Blanco, L., Alexandre, L., Mohammedi, K. (2017).** Prise en charge thérapeutique du diabète de type 2, Elsevier Masson.

**Rigalleau, V., Lang, J., Gin, H. (2007).** Étiologie et physiopathologie du diabète de type 2. *Endocrinologie-Nutrition*, 10, 10-366.

**Rivellese, A.A., Ciacco, R., Cenovese, S., Patti, L., Marotta, G., Pacioni, D., Riccardi, G. (1990).** Effects of changing amount of carbohydrate in diet on plasma lipoproteins and apolipoproteins in type II diabetic patients. *Diabetes Care*, 13(4), 446-448.

**Rossetti, L., Giaccari, A., Klein-Robbenhaar, E., Vogel, L.R. (1990).** Insulinomimetic properties of trace elements and characterization of their *in vivo* mode of action. *Diabetes*, 39(10), 1243-1250.

**Schaefer-Graf, U., Napoli, A., Nolan, C.J. (2018).** Diabetic Pregnancy Study Group. Diabetes in pregnancy: a new decade of challenges ahead. *Diabetologia*.

**Senthilkumar, M.K., Sivakumar, P., Changanakkattil, F., Rajesh, V., Perumal, P. (2011).** Évaluation de l'activité antidiabétique des feuilles de *Bambusa vulgaris* chez des rats diabétiques induits par la streptozotocine. *Journal international des sciences pharmaceutiques et de la recherche pharmaceutique*, 3 (3), 208-210.

**Shani, J., Goldschmied, A., Joseph, B., Aharonson, Z., Sulman, F.G. (1974).** Hypoglycemic effect of *Trigonella foenumgraecum* and *Lupinus termis* (leguminosae) seeds and their major alkaloids in alloxan-diabetic and normal rats. *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie*. 210:27-37.

**Shimizu, M., Kobayashi, Y., Suzuki, M., Satsu, H., Miyamoto, Y. (2000).** Regulation of intestinal glucose transport by tea catechins. *Biofactors*, 13: 61-65.

**Singh, Y., Govindasamy, J., Upadhyay, A. (2016).** Anti-hyperglycemic evaluations of herbal drug combinations by *in vitro* methods. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5(12): 949-958.

**Sinha, S.K., Ahmad, I., Gayathri, M., (2013).** Antidiabetic effect of Ethanol extracts of *Syzygium jambolanum* seed (*In Vitro*). *International Journal of Drug Development and Research*. 5 (3): 187-191.

**Song, J., Kwon, O., Chen, S., Daruwala, R., Eck, P., Park, J.B., Levine, M. (2002).** Flavonoid inhibition of SVCT1 and GLUT2, intestinal transporters for vitamin C and glucose. *Journal of Biological Chemistry*, 277(18), 15252-15260.

**Sousa, A., Ferreira, I.C.F.R., Barros, L., Bento, A., Pereira, A. (2008).** Effect of solvent and extraction temperatures on the antioxidant potential of traditional stoned table olives “alcaparras”. *Journal of Learning with Technologies*, 41: 739–745.

**Sutour, S., Bradesi, P., Casanova, J., Tomi, F. (2010).** Composition and chemical Variability of *Mentha suaveolens ssp. Suaveolens* and *M. Suaveolens ssp. Insularis* from Corsica. *Chemistry. Biodivers.* 7, 1002–1008.

**Tenenbaum, M., Bonnefond, A., Froguel, P., Abderrahmani, A. (2018).** Physiopathologie du diabète. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2018(502), 26-32.

**Triadou N., Bataille J., Schmitz J. (1983).** Longitudinal study of the human intestinal brush border membrane proteins. Distribution of the main disaccharidases and peptidases. *Gastroenterology*, 85, 1326-1332.

**Tripathi, A.K., Prajapati, V., Ahmad, A., Aggarwal, K.K., Khanuja, S.P.S. (2004).** Piperitenone oxide as Toxic, Reppellent and Reproduction Retardant toward Malaria! Vector *Anopheles stephensi* (Diptera: Anophelinae). *Journal of Medical Entomology* . 41 (4): 691-698.

**Verma, S., Singh, SP (2008).** Statut actuel et futur des médicaments à base de plantes. *Monde vétérinaire* , 1 (11), 347-350.

**Wagner, H., Blatt, S. (2004).** Plant drug analysis-A thin layer chromatography atlas, 2nd Ed., New Delhi: Thompson Press Ltd.

**Weinman, S., Méhul, P. (2004).** *Toute la Biochimie*. Édition. Dunod. 464p.

**Welsch, C.A., Lachance, P.A., Wasserman, B.P. (1989).** Dietary phenolic, compounds: Inhibition of Na<sup>+</sup>-dependent D-glucose uptake in rat intestinal brush border membrane vesicles. *Journal of Nutrition*, 119, 1698–1704.

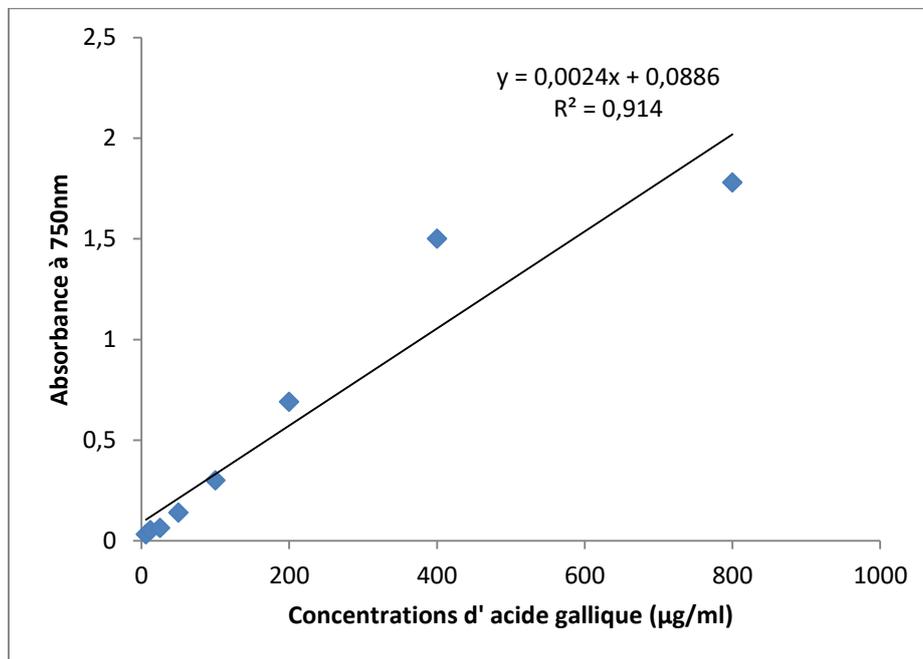
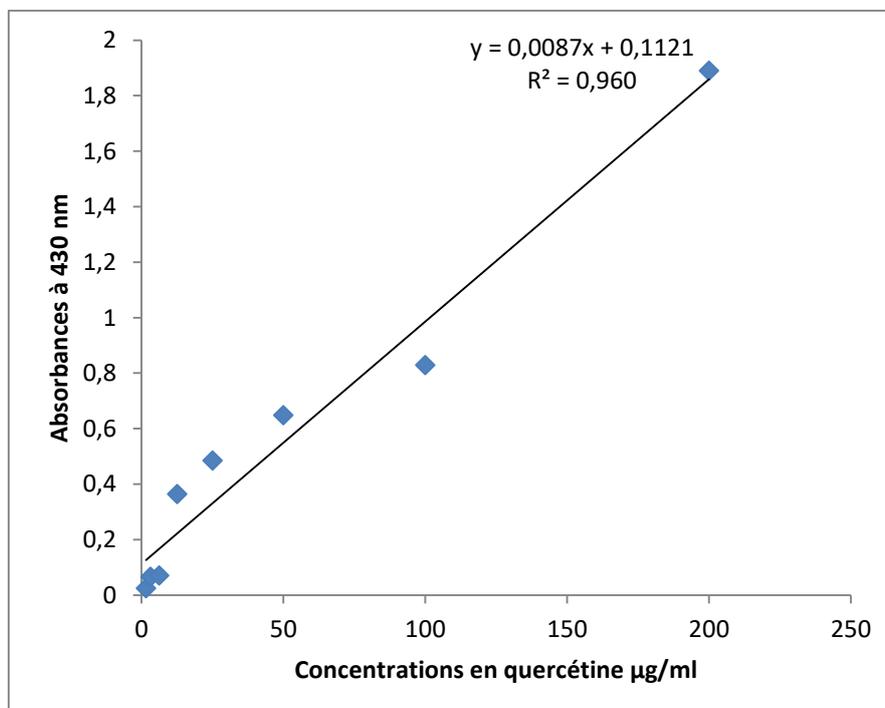
**Wichtl, M., Anton, R. (2003).** *Plantes thérapeutiques – Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique*, 2ème édition, Ed. TEC & DOC.

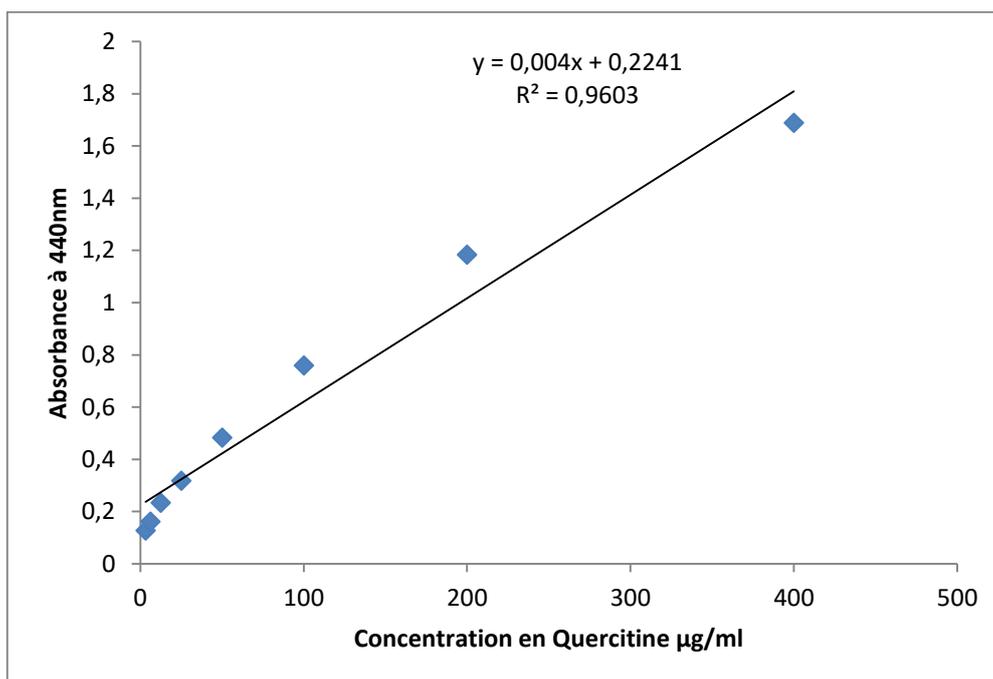
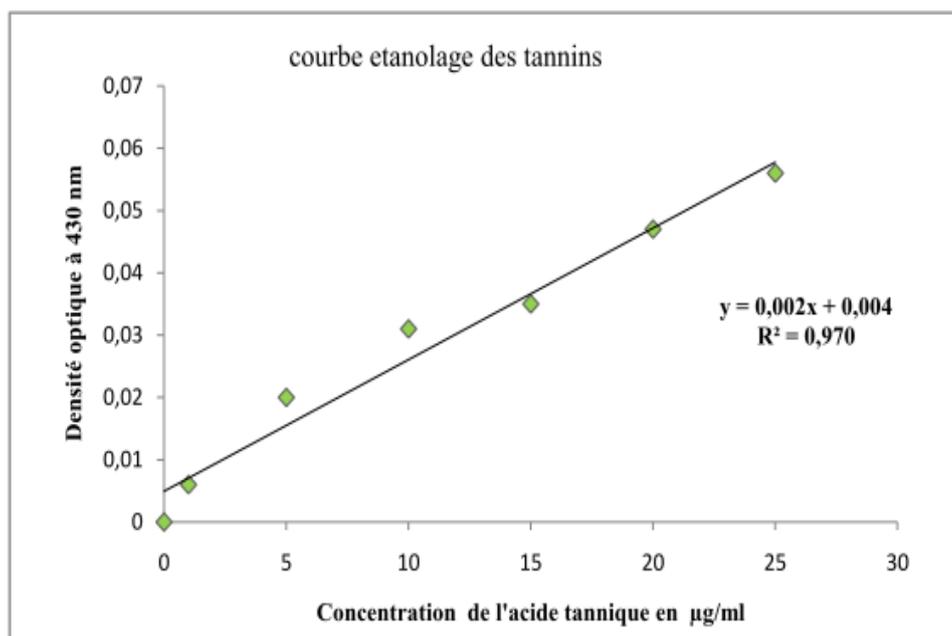
**Worthington, C.C. (1988).** Worthington enzyme manual: enzymes and related biochemicals. Worthington Biochemical Corporation.

**Wright, E.M., Hirayama, B.A., Loo, D.D. (1994).** Intestinal sugar transport. In: “Physiology of the gastrointestinal tract”, Johnson L.R. 3 rd Ed., Raven Press, New York, 1751-1758.

**Ybert, E. (2003).** De Laage de Meux A/Coordinateurs éditoriaux, Encyclopédie des plantes médicinales. Identification, Préparation, Soins. Larousse/ Vivandi universal édition française.

# *Annexes*

**Annexe 1 :** Courbe d'étalonnage pour le dosage des polyphénols totaux.**Annexe 2 :** Courbe d'étalonnage pour le dosage des flavonoïdes totaux.

**Annexe 3 : Courbe d'étalonnage pour le dosage des flavonols.****Annexe 4 : Courbe d'étalonnage pour le dosage des tanins**

**Réalisé par :**  
**Medjdoub Sabah**  
**Zegrour Imane**

**Jury :**  
Présidente : M<sup>me</sup>Mezahem T.  
Examinatrice : M<sup>me</sup>Rezzagui A.  
Encadrante : Dr. Boutennoun H.  
**Date de soutenance : 15-09-2021**

**Thème : Dosage des composés phénoliques de deux plantes médicinales et évaluation de leur activité biologique *in vitro***

**Résumé**

Le diabète est un syndrome métabolique caractérisé par une hyperglycémie chronique. Il est traité par l'insuline et les antidiabétiques oraux qui peuvent causer des effets secondaires graves. Dans le but de minimiser les effets secondaires, les plantes représentent une alternative pour la thérapie diabétique. Pour cette raison, l'effet antidiabétique des extraits méthanoliques des feuilles d'*Achellia odorata* et de *Mentha rotundifolia* a été évalué *in vitro*. À cet effet, trois tests ont été réalisés, l'inhibition de l'activité de l'alpha amylase, l'absorption du glucose au niveau de transporteurs, en choisissant la levure comme modèle et enfin l'inhibition de la glycosylation de l'hémoglobine. Les résultats obtenus montrent la présence d'une activité inhibitrice concentration-dépendante significative des deux extraits étudiés, et un grand effet hypoglycémiant en inhibant l' $\alpha$ -amylase, augmentant la prise de glucose par les cellules de levure et inhibant la glycosylation l'hémoglobine. Les résultats obtenus montrent que les extraits étudiés ont un effet antidiabétique important et pourraient éventuellement servir à la synthèse de nouveaux médicaments pour traiter cette maladie.

**Mots-clés :** Plantes médicinales, diabète,  $\alpha$ -amylase, levure, hémoglobine.

**Abstract**

Diabetes is a metabolic syndrome characterized by chronic hyperglycemia. It is treated with insulin and oral diabetes medicines which can cause serious side effects. In order to minimize side effects, herbs represent an alternative for diabetic therapy. For this reason, the anti-diabetic effect of methanolic extracts from the leaves of *Achellia odorata* and *Mentha rotundifolia* has been evaluated *in vitro*. To this end, three tests were carried out, the inhibition of the activity of alpha amylase, the absorption of glucose at the level of transporters, by choosing the yeast as model and finally the inhibition of the glycosylation of hemoglobin. The results obtained show the presence of a significant concentration-dependent inhibitory activity of the two extracts studied and a great hypoglycemic effect by inhibiting  $\alpha$ -amylase, increasing glucose uptake by yeast cells and inhibiting glycosylation of hemoglobin. The results obtained show that the extracts studied have a significant anti-diabetic effect and could possibly be used for the synthesis of new drugs to treat this disease.

**Keywords :** Medicinal plants, diabetes,  $\alpha$ -amylase, yeast, hemoglobin.

**ملخص:**

يعتبر مرض السكري متلازمة أيضية تتميز بفرط سكر الدم المزمن. يعالج بالأنسولين وأدوية السكري التي تؤخذ عن طريق الفم والتي يمكن أن تسبب آثاراً جانبية خطيرة. لتقليل الآثار الجانبية، تمثل الأعشاب بديلاً لعلاج مرض السكري. لهذا السبب، تم تقييم التأثير المضاد لمرض السكري للمستخلصات الميثانولية من أوراق *Achillea odorata* و *Mentha rotundifolia* في المختبر. تحقيقاً لهذه الغاية، أجريت ثلاثة اختبارات، تثبيط نشاط ألفا أميليز، وامتصاص الجلوكوز على مستوى الناقلات، باختيار الخميرة كنموذج، وأخيراً تثبيط ارتباط الهيموجلوبين بالجليكوزيل. أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها وجود نشاط مثبط كبير يعتمد على التركيز للمستخلصين المدروسين، وتأثير كبير على سكر الدم عن طريق تثبيط ألفا أميلاز، وزيادة امتصاص الجلوكوز عن طريق الخلايا الراقعة وتثبيط الهيموجلوبين بالجليكوزيل. أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن المستخلصات التي تمت دراستها لها تأثير كبير في مكافحة مرض السكري ويمكن استخدامها في تصنيع أدوية جديدة لعلاج هذا المرض.

**الكلمات المفتاحية:** النباتات الطبية، السكري، ألفا أميلاز، الخميرة، الهيموجلوبين.