

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

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

جامعة محمد الصديق بن يحيى جيجل

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département : de Biologie Moléculaire et
Cellulaire



كلية علوم الطبيعة و الحياة
قسم : البيولوجيا الجزيئية و الخلية

Mémoire de Fin d'Etudes

En vue de l'obtention du diplôme : **Master Académique en Sciences de
La Nature et de la Vie**
Filière : Sciences Biologiques
Option : Sciences Pharmacologiques

Thème

**Les activités hypoglycémiantes et anti-oxydantes des
graines de cresson alénois *Lepidium sativum L.***

Membres de Jury

Présidente : Dr. Afaf BEGHOUL

Examinatrice : Dr. Nada ZABAIYOU

Encadrant : Dr. Dalila LEBSIR

Présenté par

BOULMIS Chafia

LARIDJA Khadidja

Année Universitaire 2021-2022

Numéro d'ordre (bibliothèque) :

Remerciements

*Pour commencer et parce qu'il existe toujours un début à tout, nous tenons à remercier **ALLAH** le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la puissance, la volonté, la confiance et la patience d'accomplir ce modeste travail.*

*Nous remercions chaleureusement notre chère encadrante **Dr. LEBSIR Dalila**, pour ses enseignements qui nous ont éclairés, pour ses orientations, ses encouragements et ses précieux conseils, et surtout pour sa gentillesse durant la réalisation de ce modeste travail.*

*Nous remercions vivement les membres du jury, madame le **Dr. ZABAIYOU Nada** et madame le **Dr BEGHOUL Afaf** qui ont accepté d'évaluer notre travail.*

Un grand merci à tous les enseignants du département de Biologie Moléculaire et cellulaire.

*A la fin, nous remercions gracieusement **nos familles et nos amis** pour leur soutien.*

Merci à tous ...

Dédicace

*A l'aide d' **ALLAH**, je dédie ce modeste travail :*

*À L'esprit le plus propre qui nous a quitté, ma source de joie et de bonheur, tu me manques, la douleur de ton absence est toujours présente, vos souvenirs seront toujours avec nous et nous vous oublieront jamais, je t'aime très fort que dieu te garde dans son vaste paradis,
à toi papa **Abdoallah**.*

*À la lumière de mes jours, la source de mes efforts, celle qui s'est toujours sacrifiée pour me voir réussir, ma vie et mon bonheur, qu' **ALLAH** vous bénisse, vous apporte santé et vous garde pour nous,
à toi maman **Nadjia**.*

Et les personnes les plus chers dans le monde mes Sœurs Sakina, Nora et Meriem et mes frères Ali, Aissa et Abdoalhak.

À toute ma famille LARIDJA et à mes Tantes: Samira et Louiza.

*À celle qui est plus qu'une amie et une sœur mon binôme Chafia, pour tous les moments de joie et de peine qu'on a passé ensemble et
À mes toutes précieuses amies qui m'ont toujours ouvert les portes de l'espoir : Wiam, Ibtissem, Nour Elhouda et Asma.*

Les mots ne me permettront jamais d'exprimer ma profonde gratitude et mon amour envers vous.



Khadija

Dédicace

A l'aide d'ALLAH, je dédie ce modeste travail à tous ceux qui m'aiment :

*Avant tout à Les deux personnes, qui donnent un sens à mon existence,
A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, qui a sacrifié tous pour moi,
sa santé, son temps, sa vie, merci pour votre affection et votre soutien pendant
tous les moments que j'ai traversé,*

*À ma très chère maman **Nadjet**.*

*A celui qui sans lequel je n'aurais jamais continué mes études, Merci pour tes
sacrifices, tes efforts fournis jour et nuit pour mon éducation, merci d'être
présent quand j'avais besoin de toi,*

*A toi très cher papa **Kamel**.*

*J'espère Que dieu vous bénisse vous apporte santé, vous procure longue vie et
vous garde pour nous.*

*Aux plus chères personnes dans le monde mes Sœurs **Hadjer, Fatima** et mon
petit frère **Abdaraouf** avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

A ma chère cousine Marwa, que dieu vous accueille dans son vaste paradis.

*A toute ma famille BOULMIS et surtout ma chère Tante Soumia, mon oncle
Ilyas, mon grand-père Taher et ma grand-mère Fatma Avec tout mon amour,
Que dieu vous garde.*

*A celle qui est plus qu'une amie et une sœur mon binôme Khadidja, pour tous les
instants inoubliables que j'ai passé avec vous, et mes toutes précieuses amies
qui m'ont toujours ouvert les portes de l'espoir : Wiam, Nour Elhouda et Asma.*

*Les mots ne me permettront jamais d'exprimer ma profonde gratitude et mon
amour envers vous.*



Chafia

Sommaire

Liste des Figures

Liste des Tableaux

Liste des abréviations

Introduction 1

Chapitre I : Diabète

I.	Contrôle de la glycémie	4
1.	La glycémie : stabilité et régulation	4
2.	Un organe essentiel : le pancréas	4
3.	Les deux acteurs principaux de la régulation : l'insuline et le glucagon	5
3.1.	L'insuline	5
3.2.	Le glucagon.....	7
4.	La résistance à l'insuline	7
II.	Diabète	8
1.	Définition	8
2.	Les types de diabète	8
2.1.	Le diabète type 1	8
2.2.	Le diabète type 2	9
2.3.	Le diabète gestationnel	10
3.	Causes de développement d'un diabète	10
3.1.	Obésité	10
3.2.	Stress oxydant	12

3.3.Inflammation	13
4. Traitements de diabète	14

Chapitre II : Stress oxydatif

1. Définition	21
2. Les radicaux libres	21
2.1.Les différents types des radicaux libres	22
2.2.Sources et production des radicaux libres	23
3. Les conséquences de stress oxydatif	25
3.1.Dommages à l'ADN.....	25
3.2.Dommages aux protéines	26
3.3.Dommages aux lipides	26
4. Systèmes de défense antioxydants	26
4.1.Les antioxydants enzymatiques	27
4.2.Les antioxydants non enzymatiques	28
5. Les voies moléculaires associées au stress oxydatif dans le diabète	29

Chapitre III : Plante de *Lepidium sativum L*

1. Généralités sur la plante <i>Lepidium sativum L</i>	34
2. Etude botanique et Taxonomique de <i>Lepidium sativum L</i>	35
2.1.Place dans la systématique	35
2.2.Nomenclature	36
2.3.Description botanique	36
2.4.Répartition géographique de <i>Lepidium sativum L</i>	38

3. Composition phytochimique de <i>Lepidium sativum</i> L.....	39
3.1.Composition phytochimique des graines de <i>Lepidium sativum</i> L	40
4. Usage des graines de <i>Lepidium sativum</i> L.....	41
4.1.Dans le monde	41
4.2.Usage médicale	42
4.3.Usage nutritionnel	43
5. Activités hypoglycémiantes et anti-oxydantes des graines de <i>Lepidium sativum</i> L	44
6. Autres propriétés pharmacologiques	55
6.1.Propriété anti-inflammatoire et hépatoprotectrice	55
6.2.Propriété anti-cancérogène	56
6.3.Propriété anti-infertilité	57
6.4.Propriété de cicatrisation osseuses	58
6.5.Propriété antimicrobienne	58
6.6.Propriétés génoprotective	59
6.7.Propriétés anti-trypanosomienne	59
7. Effets secondaires des graines <i>L. sativum</i> L	59
<i>Conclusion et perspectives</i>	60
<i>Références bibliographiques</i>	63
<i>Résumé</i>	

Liste des figures

Figure 1. Anatomie du pancréas	5
Figure 2. Structure primaire de l'insuline	6
Figure 3. Les mécanismes liant l'obésité au diabète de type 2	11
Figure 4. Mécanismes moléculaires induits par le stress et conduisant au diabète	13
Figure 5. Régulation de la sécrétion d'insuline par les microARN dans la cellule β pancréatique	17
Figure 6. La transplantation d'îlots	18
Figure 7. Stress oxydatif	21
Figure 8. Principaux radicaux libres et espèces réactives de l'oxygène (ROS)	22
Figure 9. Sources de génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS).....	24
Figure 10. Fabrication robuste d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) peuvent endommager mitochondries et ADN	25
Figure 11. Système de défense antioxydant enzymatique	27
Figure 12. Les principales voies moléculaires associées au stress oxydatif dans le diabète	32
Figure 13. Plante <i>Lepidium sativum</i> L	34
Figure 14. Aspect morphologique de <i>Lepidium sativum</i> L	37
Figure 15. Images photographiques de <i>Lepidium sativum</i> L	37
Figure 16. Localisation de <i>Lepidium sativum</i> L dans la carte géographique	38
Figure 17. Les composés nutritionnels les plus représentatifs de <i>L. sativum</i> et la corrélation avec leurs effets bénéfiques	43
Figure 18. Effet de l'extrait éthanolique de <i>Lepidium sativum</i> sur le niveau de glucose dans le sang des rats diabétiques induits par l'alloxane	49
Figure 19. Effet de l'extrait éthanolique de graines de <i>Lepidium sativum</i> (LSE) sur l'activité de SOD, CAT et GPX dans le foie et le pancréas de souris diabétiques.....	51
Figure 20. Effet de l'extrait méthanolique de <i>L. sativum</i> à différentes doses sur la glycémie, la capacité antioxydante et le cholestérol total	51
Figure 21. Figure récapitulative présentant les principaux mécanismes d'action des graines de <i>Lepidium sativum</i> L sur le diabète et le stress oxydatif.....	55

Liste des tableaux

Tableau 1. Caractéristiques cliniques distinguant le diabète de type 1 et le diabète de type 2 ...	10
Tableau 2. Médicaments et thérapies hypoglycémisants disponibles pour le diabète de type 1 et de type 2	15
Tableau 3. Classification taxonomique de <i>Lepidium sativum</i> L	35
Tableau 4. Noms communs de <i>Lepidium sativum</i> L	36
Tableau 5. Teneur totale en composés phénoliques et flavonoïdes de <i>L. sativum</i>	39
Tableau 6. La composition chimique des extraits de différentes parties de <i>L. sativum</i>	41
Tableau 7. Effet du traitement à l'extrait éthanolique de graines de <i>L. sativum</i> sur la peroxydation lipidique et les enzymes antioxydants du rein.....	45

Liste des abbreviations

- AAV:** Adeno-associated viruses
- ABTS:** Acide 2, 2'-azinobis 3-ethylbenzo-triazoline-6-sulphonate
- AGE:** Advanced glycosylation end products
- AGPI:** Acides gras polyinsaturés
- AhR:** Xénorécepteurs arylerécepteur d'hydrocarbure
- Akt/mTOR:** protein kinase B/mammalian Target Of Rapamycin
- ALP:** Alkaline phosphatase
- ALT:** Alanine aminotransferase
- AMPc:** Adénosine monophosphate cyclique
- ANK:** Motif d'ankyrine
- ASCVD:** Atherosclerotic Cardiovascular Disease
- AST:** Aspartate aminotransferase
- CAR:** Le récepteur constitutif de l'androstane
- CAT:** Catalase
- CCL4:** Tétrachlorure de carbone
- CKD:** Chronic Kidney Disease
- C-LDL:** LDL cholestérol
- CMI:** Concentration minimale inhibitrice
- CP:** Cyclophosphamide
- CRP:** La protéine C-réactive
- CSM:** Cellules souches mésenchymateuses
- CT:** Cholestérol totale
- CTXI:** C-terminal telopeptide type I
- DL50:** Dose Létale 50
- DNID:** Diabétiques non insulino-dépendants
- DPPH:** 2,2-diphényl 1-picrylhydrazyle
- DSB:** Double-strand break
- ER:** Réticulum endoplasmique
- FRAP:** Ferric reducing antioxidant power
- GFAT:** Glucosamine-fructose amidotransférase
- GFR:** Taux de filtration glomérulaire

GFR: Taux de filtration glomérulaire
GGT: Gamma-glutamyltransférase
GLP-1: Glucagon-like peptide-1
GLUT-4: glucose transporteur 4
GPX: Glutathion peroxydase
GR: Glutathion réductase
GSH: Glutathion réduit
GST: Glutathion transférase
HDL: Lipoprotéine de haute densité
HF: Heart failure
HFD: High fat diet
IGF-1: Insulin-like growth factor-1
IL-6: Interleukine 6.
IR: Récepteur de l'insuline
IRS-1: Insulin receptor substrate 1
JNK/SAPK: Protéine kinase activée par le stress/c-Jun NH(2)-terminal kinase.
KATP: Canaux potassiques ATP-dépendants
LDL: Lipoprotéines de basse densité
LS: *Lepidium sativum* L
LSAE: Extrait méthanolique de *Lepidium sativum*
LSEE: Extrait éthanolique de *Lepidium sativum*
LSME: Extrait méthanolique de *Lepidium sativum*
LSSM: *Lepidium sativum* seed mucilage
MACE: Major adverse cardiovascular events
MafA: Facteur de transcription
MDA: Malondialdéhyde
MMP: Matrix Metallo Proteinases
MPO: Myéloperoxydase
MTT: 3-(4, 5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide
MUFA: Mono-unsaturated fatty acids
NF- κ B: Nuclear factor-kappa B
NOx: NADPH oxydases
NRU: Neutral Red Uptake
P38 MAPK: Protéine kinase p38 activée par agents mitogènes

PDI: Protéines disulfure isomérase

Pdx-1: Facteur du promoteur d'insuline 1

PI3K: Phosphatidylinositol-3-kinase

Pri-miARN: Précurseurs micro ARN

RAGE: Receptor for advanced glycation end-products

RANKL/OPG: Receptor activator of NF- κ B ligand/Osteoprotegerin

RISC: RNA-induced silencing complex

RNS: Reactive Nitrogen Species

ROS: Reactive Oxygen Species

SDH: Sorbitol déshydrogénase

SOD: Superoxyde dismutase

SSB: Single-strand break

TBARS: Acide thiobarbiturique

TC: Triglycérides

TEAC: Trolox equivalent antioxidant capacity

TLR: Toll-like receptors

TNF α : Tumeur Necrosis Factor.

TRAP: Procédure d'amplification de répétition de télomères

Trx: Thiorédoxine

UA: Acide Urique

UDP-GlcNAc: Uridine diphosphate N-acétylglucosamine

VLDL: Lipoprotéine de très faible densité

Introduction

Le diabète est l'un des problèmes majeurs de santé publique dans le monde, Selon la Fédération Internationale du Diabète (FID), il a entraîné un total de 6,7 millions de décès et touché environ 536,6 millions de personnes en 2021, ce nombre devrait passer à 643 millions d'ici 2030 et à 783 millions d'ici 2045 (**FID, 2021**).

Le diabète est défini comme un désordre métabolique complexe, ce qui représente une maladie chronique incurable caractérisée par une carence partielle ou totale en insuline ou plus couramment, par une diminution de la sensibilité des cellules cibles provoquant une augmentation de la glycémie (hyperglycémie). Il existe deux formes majeures de diabète, le diabète insulino-dépendant (DT1) et le diabète non insulino-dépendant (DT2) (**Lahreche et Chiha, 2016**).

L'hyperglycémie à long terme est associée à la production d'espèces réactives de l'oxygène, à une dyslipidémie croissante et à une baisse du statut antioxydant qui entraînent un stress oxydatif induisant des dysfonctionnements des cellules β et une résistance à l'insuline (**Luo et al., 2019 ; Zhang et al., 2020**).

D'autre part, le stress oxydatif est l'un des principaux mécanismes de progression du diabète et se produit lorsqu'il y a une distorsion de l'équilibre redox de la cellule, ce qui entraîne activement des dommages cellulaires qui précèdent l'apparition de nombreuses complications diabétiques (**Luo et al., 2019 ; Zhang et al., 2020**).

De nos jours, en raison des effets secondaires critiques de la médecine moderne et des médicaments synthétiques, la recherche se tourne vers la médecine traditionnelle ou la phytothérapie à base de biomolécules végétales, qui sont considérées comme ayant une efficacité élevée et de faibles effets secondaires pour traiter les maladies. La médecine naturelle et les composés phytochimiques sont exploités pour découvrir de nouveaux agents thérapeutiques permettant de prévenir, de traiter ou d'atténuer plusieurs maladies, en particulier le diabète. En outre, l'exploitation des plantes en médecine est principalement due à leurs substances actives qui possèdent de nombreuses propriétés pharmacologiques comme les propriétés antioxydantes, hypoglycémiantes, anti-inflammatoires...etc. De nombreuses plantes en raison de leur composition exceptionnelle en antioxydants endogènes ont été indiquées dans plusieurs études (**Doghmane et al., 2021**).

Parmi ces plantes médicinales, *Lepidium sativum L.*, connue sous le nom de "cresson alénois", "cresson de jardin" et localement sous le nom de " Hab El-Rashaad " est une herbe annuelle comestible à croissance rapide, appartenant à la famille des Brassicacées (famille des

choux). Aujourd'hui le cresson alénois est cultivé dans le monde entier. Toutes les parties du cresson, y compris les graines, les feuilles et les racines, ont une importance économique. Cependant, la plante est cultivée principalement pour les graines (**Doghmane et al., 2021 ; Adera et al., 2022**).

Cette plante est utilisée comme supplément de salade dans de nombreux pays Arabes et Asiatiques et comme traitement du diabète, des blessures traumatiques, de l'hépatite, de l'hypertension et des maladies rénales. Tandis que ses graines ont de nombreuses activités pharmacologiques, y compris des effets antioxydants, anti-inflammatoires, cardioprotecteurs et hépatoprotecteurs contre les lésions hépatiques et les dommages oxydatifs, ainsi qu'un effet cytoprotecteur du foie et du pancréas dans la pathologie du diabète, et un effet antidiabétique en atténuant l'hyperglycémie et l'hyperlipidémie. Ces propriétés phytothérapeutiques sont dues à leur richesse en composés phénoliques, terpénoïdes, alcaloïdes, flavonoïdes et phytostérols. Pour ces raisons, les graines représentent une cible majeure des recherches scientifiques actuelles (**Doghmane et al., 2021 ; Adera et al., 2022**).

Notre objectif est de mettre le point sur l'importance des graines de la plante *Lepidium sativum L.* et leur effet thérapeutique contre le diabète et le stress oxydatif.

- ❖ Notre travail comporte trois chapitres :
- ✓ Le premier et le deuxième consistent en une étude bibliographique portant sur les connaissances actuelles concernant le diabète, le stress oxydatif ainsi que la relation entre les deux.
- ✓ Le troisième est basé sur la présentation de la plante *Lepidium sativum L.* et leurs composition pytochimique, suivie d'une recherche consacrée aux activités de ces graines notamment les activités anti-oxydantes et hypoglycémiantes.

Chapitre I
Diabète

I. Contrôle de la glycémie

Pour maintenir le bon fonctionnement de l'organisme, le corps humain dépend d'un contrôle précis de sa glycémie. Ce contrôle est assuré par un réseau très complexe d'hormones et de neuropeptides variés libérés principalement par le cerveau, le pancréas, le foie, l'intestin et les tissus adipeux et musculaires (Röder *et al.*, 2016).

1. La glycémie : stabilité et régulation

L'homéostasie du glucose est le maintien strict des niveaux de glucose dans le sang [4 - 6] mM en réponse à des changements internes ou à des événements externes (Guariguata *et al.*, 2014). Elle est coordonnée par des cellules endocrines sécrétant des hormones dans le pancréas (les îlots pancréatiques de Langerhans), qui sécrètent l'insuline et le glucagon pour exercer des actions opposées sur les niveaux de glucose dans le sang. L'insuline envoie des signaux aux tissus périphériques tels que le foie, les muscles squelettiques et les dépôts de graisse, pour favoriser l'absorption du glucose dans la circulation sanguine. Inversement, le glucagon signale au foie et aux muscles d'augmenter les niveaux de glucose circulants par dégradation du glycogène (glycogénolyse) ou favorise la synthèse de novo du glucose à partir des précurseurs plus simples (gluconéogenèse) dans le foie et les reins (Caicedo, 2013 ; Lin *et al.*, 2021).

2. Un organe essentiel : le pancréas

Le pancréas est un organe aplati et allongé situé au niveau de la face postérieure de l'estomac et dont la tête est insérée dans le cadre duodénal (Bessaguet et Desmoulière, 2021). Sa partie allongée comprend anatomiquement la tête, le col, le corps et la queue. Il pèse entre 50–100 g, et mesure 14–18 cm de long et 2–3 cm de large (Dolenšek *et al.*, 2015).

Le pancréas possède une double activité, exocrine et endocrine. Le tissu exocrine synthétise le suc pancréatique au niveau des lobules constitués d'acini, indispensable pour la digestion.

Les cellules exocrines du pancréas produisent et transportent les enzymes digestives vers l'intestin (Landsman, 2019), qui constitue la plus grande partie de l'organe (environ 95 % de l'ensemble des cellules). Le pancréas endocrine correspond aux îlots de Langerhans qui permettent notamment la production des principales hormones régulant la glycémie (insuline et glucagon) (Bessaguet et Desmoulière, 2021), ces îlots pancréatiques sont composés d'environ 60 % des cellules bêta productrices d'insuline, 30 % des cellules alpha productrices de glucagon,

et les 10 % restants sont des cellules delta (productrices de somatostatine), des cellules gamma ou PP (producteurs de polypeptides pancréatiques) et Cellules ϵ (productrices de gréline) (figure 1) (Da, 2018).

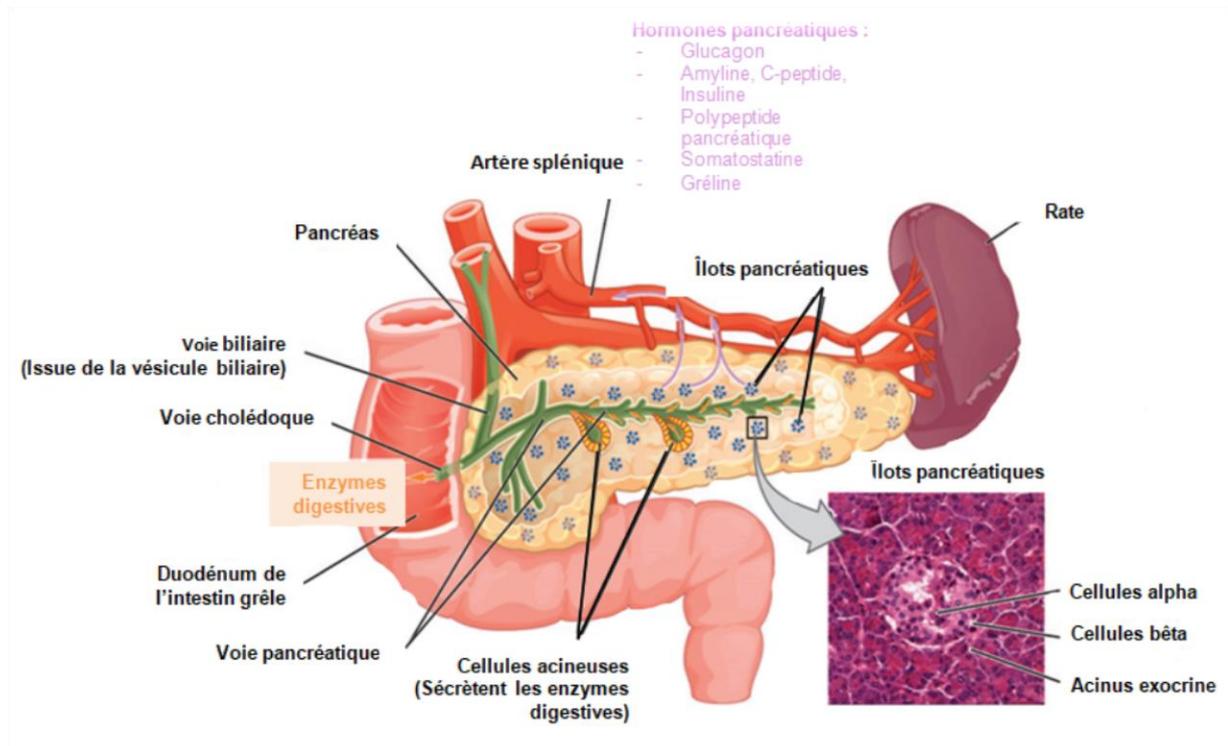


Fig. 1 Anatomie du pancréas (Röder et al., 2016).

3. Les deux acteurs principaux de la régulation : l'insuline et le glucagon

3.1 L'insuline

L'insuline est une hormone peptidique produite par les cellules bêta pancréatiques dont la fonction principale est de maintenir l'homéostasie du glucose (Rachdaoui, 2020).

La forme humaine de l'insuline a un poids moléculaire de 5,8 kDa et se compose de deux chaînes ; une chaîne A / alpha composée de 21 résidus d'acides aminés, et une chaîne B / bêta composée de 30 acides aminés qui sont reliées par deux ponts disulfures situés entre Cys-A7 et Cys-B7 ainsi que Cys-A20 et Cys-B19, sur la chaîne A les acides aminés 6 et 11 sont reliés par un pont disulfure (figure 2) (Ostróžka-Cieślík et al., 2021).

Cette hormone anabolique activée par une augmentation post-prandiale des concentrations de glucose, est responsable de la promotion du stockage des carburants métaboliques et s'oppose

aux effets cataboliques du glucagon pour favoriser la mobilisation et l'oxydation des réserves métaboliques (Campbell et Newgard, 2021).

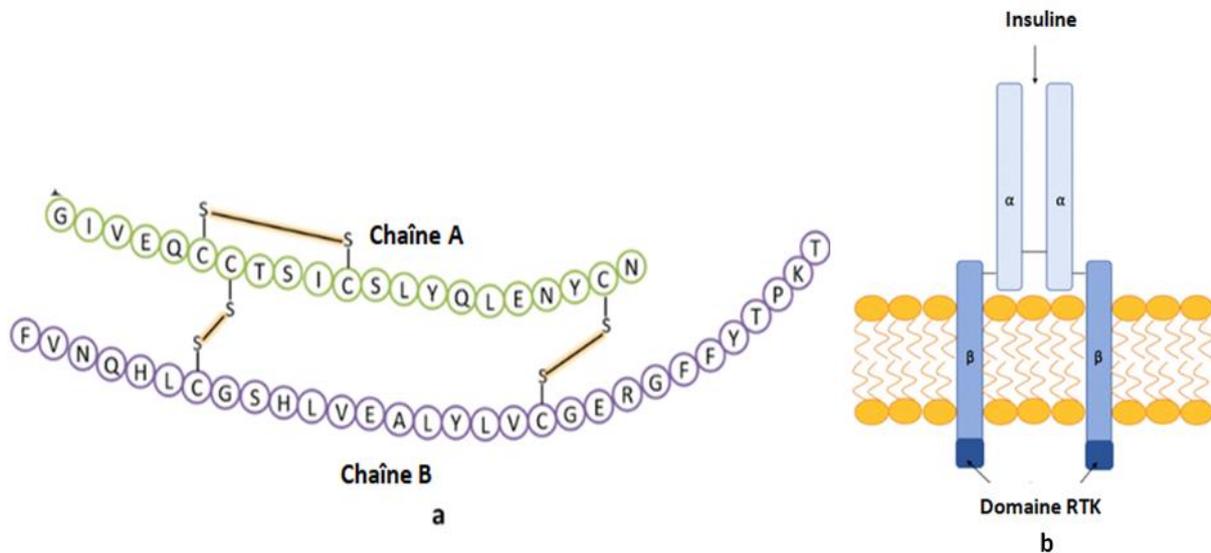


Fig. 2 : (a) structure primaire de l'insuline, (b) : structure du récepteur de l'insuline, modifié de (Lankatillake et al., 2019).

3.1.1 Action de l'insuline

L'insuline agit sur les tissus cibles, en se liant à son récepteur cellulaire qui est composé de deux sous-unités alpha et bêta et d'une enzyme tyrosine kinase (Boucher et al., 2014 ; Gutmann et al., 2018).

Cette liaison avec une affinité élevée, entraîne l'activation de son activité tyrosine kinase. Une fois activé, le récepteur peut phosphoryler un certain nombre de substrats intracellulaires qui initient des voies de signalisation discrètes. La phosphorylation de la tyrosine de certains substrats active la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K), qui produit des poly phosphoinositides interagissant avec les protéines kinases, conduisant à l'activation de la kinase Akt et d'autres, ce qui entraînent la phosphorylation d'une variété de substrats, y compris des facteurs de transcription, des protéines activatrices de la GTPase et d'autres kinases qui contrôlent les événements métaboliques clés. L'activation de ce récepteur entraîne également une augmentation de l'expression du GLUT (un transporteur de glucose) à la surface de la membrane et favorise l'entrée du glucose dans le compartiment intracellulaire. L'insuline signale la conversion du glucose en glycogène pour le stockage et la formation d'acétyl coenzyme A et de triacylglycérol, qui sont stockés dans le tissu adipeux. En outre, il dirige les

acides aminés pour la synthèse des protéines (Saltiel et al., 2021 ; Dave et Preuss, 2022).

3.2 Le glucagon

Est polypeptide de 29 acides aminés sécrété par les cellules alpha des îlots de Langerhans (Charron et Vuguin, 2015). Il s'oppose à l'action de l'insuline, en augmentant les niveaux de glucose dans le corps. L'ingestion de protéines, l'hypoglycémie et l'exercice entraînent la sécrétion de glucagon pour augmenter les niveaux de glucose. Le glucagon peut augmenter les niveaux de glucose dans le corps en augmentant la glycolyse, le produit final étant le glucose. Il favorise également la gluconéogenèse, qui est la production de glucose en utilisant des molécules précurseur comme les acides aminés et le glycérol dans le foie (Campbell et Newgard, 2021).

3.2.1 Action du glucagon

Le glucagon agit à travers le récepteur du glucagon (GCGR), un récepteur couplé à la protéine G qui est le plus abondamment exprimé dans le foie. Des traces de GCGR peuvent également être retrouvées dans plusieurs tissus extra-hépatiques, tels que le cerveau, le cœur, les reins, le tractus gastro-intestinal et les tissus adipeux (Kleinert et al., 2019). La liaison du glucagon à son récepteur active l'adénylate cyclase, qui à son tour augmente les niveaux d'AMPc. L'AMPc stimule la glycolyse et la gluconéogenèse, ce qui entraîne la libération de glucose, principalement à partir des réserves de glycogène hépatique. Les effets extra-hépatiques du glucagon sont également médiés par l'adénylate cyclase, y compris la relaxation du muscle lisse gastro-intestinal et les effets inotropes positifs (Morris et Baker, 2022).

4. La résistance à l'insuline

Le terme « résistance à l'insuline » fait référence à une diminution de la réponse métabolique d'une cellule cible à l'insuline ou, au niveau de l'organisme entier, à une altération de l'effet hypoglycémiant de l'insuline circulante ou injectée sur la glycémie (Czech, 2017). En conséquence, la réponse de la cellule à la signalisation de l'insuline peut être modifiée et l'expression de GLUT4 (transporteur du glucose) peut diminuer. De plus, les niveaux de glucose dans le sang restent élevés et le pancréas réagit en sécrétant plus d'insuline, ce qui entraîne une boucle de rétroaction positive qui augmente les niveaux d'insuline intra-vasculaire tout en désensibilisant les tissus périphériques à l'insuline.

La conséquence biomoléculaire de ce cycle est que l'expression de GLUT4 dans la membrane cellulaire continue d'être sous exprimée, aggravant le problème. L'hyperglycémie, l'hyperinsulinémie et l'augmentation du stress oxydatif dans les tissus sont toutes des conséquences systémiques de ce dysfonctionnement (**Prasad et al., 2022**).

II. Diabète

1. Définition

Le diabète est reconnu comme une cause importante de morbidité prématurée et d'incapacités. En Algérie, il représente un problème de santé publique, sa prévalence se situerait entre 8 % et 12 % selon différentes études épidémiologiques, il y représente, par ailleurs, la quatrième cause de décès (**Chami et al., 2015**), et l'une des quatre maladies non transmissibles prioritaires ciblées par les dirigeants mondiaux (**OMS, 2016**). Le diabète est une maladie chronique grave et complexe, survient lorsque le taux de glycémie d'une personne est élevé (**Cole et Florez, 2020**), qui se déclare lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline, ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser correctement l'insuline qu'il produit (**OMS, 2016**). Le diabète est classiquement divisé en une forme auto-immune d'apparition précoce (diabète de type I) et une forme non auto-immune d'apparition tardive (diabète type II), d'autres sous-types cliniquement reconnaissables existent, tels que le diabète gestationnel (**Cole et Florez, 2020**).

2. Les types de diabètes

2.1 Le diabète type 1

Une maladie auto-immune chronique caractérisée par une carence en insuline et une hyperglycémie (**Hartshorne et al., 2018**), au cours de laquelle le système immunitaire de l'organisme attaque les cellules des îlots du pancréas qui produisent l'insuline. L'organisme devient alors incapable de produire l'insuline dont il a besoin, ou alors en quantité très faible, avec pour conséquence une déficience relative ou absolue en insuline. On ne connaît pas parfaitement les causes de ce processus destructeur, mais une explication probable est avancée l'association de la susceptibilité génétique (**FID, 2019**) conférée par un grand nombre de gènes tel que : PTPN22 (protéine tyrosine phosphatase N 22), HLA (Humain leucocyte antigène), IL2RA (récepteur IL-2) et un déclencheur environnemental (une infection virale), déclencherait la réaction auto-immune (**Rapini et al., 2020**).

Le diabète de type 1 (DT1) appelé diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile (OMS, 2016) est l'une des maladies chroniques les plus courantes dans l'enfance, mais il peut également apparaître plus tard dans la vie (FID, 2019), il représente 5 à 10 % des cas de diabète dans le monde (Rapini et al., 2020). Les personnes atteintes de cette forme de diabète ont besoin d'insuline chaque jour pour maintenir leur glycémie sous contrôle et ne peuvent pas vivre sans elle (FID, 2017).

2.2 Le diabète type 2

Le type 2 de diabète appelé diabète non insulino-dépendant ou diabète de l'adulte (OMS, 2016) est la forme la plus courante de diabète, et il représente environ 90 à 95 % de l'ensemble des cas de diabète dans le monde (Wu et al., 2014). Dans le cas du diabète de type 2, au départ les cellules sont moins sensibles à l'insuline, ce qui provoque l'hyperglycémie, une situation appelée « insulino-résistance ». Lorsqu'il y a résistance à l'insuline, l'hormone est inefficace, ce qui provoque une augmentation de la production d'insuline. Avec le temps, la production d'insuline devient anormale en raison de l'incapacité des cellules bêta du pancréas à répondre à la demande (Williams, 2019).

Le DT2 se manifeste le plus souvent chez les personnes âgées, mais on l'observe de plus en plus chez les enfants et les jeunes adultes grâce à leur survie plus longue (Saeedi et al., 2019) et à cause de la progression de l'obésité (surpoids), du manque d'activité physique et d'une mauvaise alimentation, ainsi qu'à l'origine ethnique et aux antécédents familiaux (Laakso M, 2019).

L'augmentation de cette maladie résulte d'une interaction entre des facteurs de risque génétiques, environnementaux et autres (Richter et al., 2018), les patients atteints de DT2 sont généralement indépendants de l'insuline exogène, ils peuvent en avoir besoin lorsque la glycémie n'est pas bien contrôlée par un régime seul ou par des hypoglycémifiants oraux (Wu et al., 2014). Le diabète de type 2 et le diabète de type 1 possèdent souvent des symptômes similaires, mais ils sont souvent moins marqués ou absents dans le DT2 (Tableau 1) (Williams, 2019).

Tableau 1. Caractéristiques cliniques distinguant le diabète de type 1 et le diabète de type 2 (Punthakee et al., 2018).

Caractéristiques cliniques	Diabète de type 1	Diabète de type 2
Âge d'apparition	La plupart <25 ans mais peut survenir à tout âge (pas avant l'âge de 6 mois)	Habituellement > 25 ans, mais l'incidence augmente chez les adolescents, parallèlement à l'augmentation du taux d'obésité
Poids	Habituellement mince, mais, avec l'épidémie d'obésité, peut être en surpoids ou obèse	> 90 % au moins en surpoids
Autoanticorps des îlots	Habituellement présents	Absents
Peptide C	Indétectable/faible	Normal/élevé
Production d'insuline	Absente	Présente
Traitement de première intention	Insuline	Agents hypoglycémisants non insuliniqes
Antécédents familiaux de diabète	Peu fréquents (5 % à 10 %)	Fréquents (75 % à 90 %)

2.3 Le diabète gestationnel (DG)

Le diabète gestationnel est un trouble de la tolérance glucidique, conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse. Le diabète gestationnel est similaire au diabète de type 2 et fait intervenir une majoration de la résistance à l'insuline et par la suite un déficit de la fonction pancréatique β (Pirson et al., 2016). Les femmes nettement obèses sont à haut risque de diabète gestationnel, aussi qu'elles aient des antécédents personnels de diabète gestationnel, ou des antécédents familiaux de diabète, ou une glycosurie (Farrell, 2003).

3. Causes majeures de développement d'un diabète

3.1 L'obésité

L'obésité est l'un des facteurs majeurs de risque du diabète de type 2, qui est une accumulation ou un excès anormal de masse grasse particulièrement à répartition abdominale (androïde) qui entraîne des conséquences néfastes pour la santé (Wu et al., 2014). C'est la principale cause de résistance à l'insuline, qui apparaît au cours de la maladie, et elle est compensée par une hyperinsulinémie (Chobot et al., 2018).

L'augmentation de la masse corporelle (supérieur à 35 kg/m², quelle que soit la distribution de la masse grasse), un tour de taille accru (en présence d'un simple excès pondéral ou d'une obésité modérée), et une longue durée d'excès pondéral et/ou un gain de poids rapide, sont les principaux facteurs qui favorisant l'insulinorésistance, la décompensation des cellules β et la détérioration de la tolérance au glucose (**Rorive et al., 2005**).

L'obésité, spécialement celle caractérisée par une adiposité intra-abdominale, est associée à une augmentation des concentrations des acides gras libres circulants qui exercent un effet négatif sur la sensibilité à l'insuline au niveau de plusieurs tissus dont le muscle et le foie. Les acides gras libres augmentent la synthèse hépatique du glucose en stimulant la néoglucogénèse, ils diminuent l'extraction de l'insuline et augmentent la production des VLDL (lipoprotéine de très basse densité) par le foie, la résistance à l'insuline ne peut être constatée initialement qu'après avoir été diagnostiquée par la présence d'une hyperinsulinémie (figure 3) (**Rorive et al., 2005**).

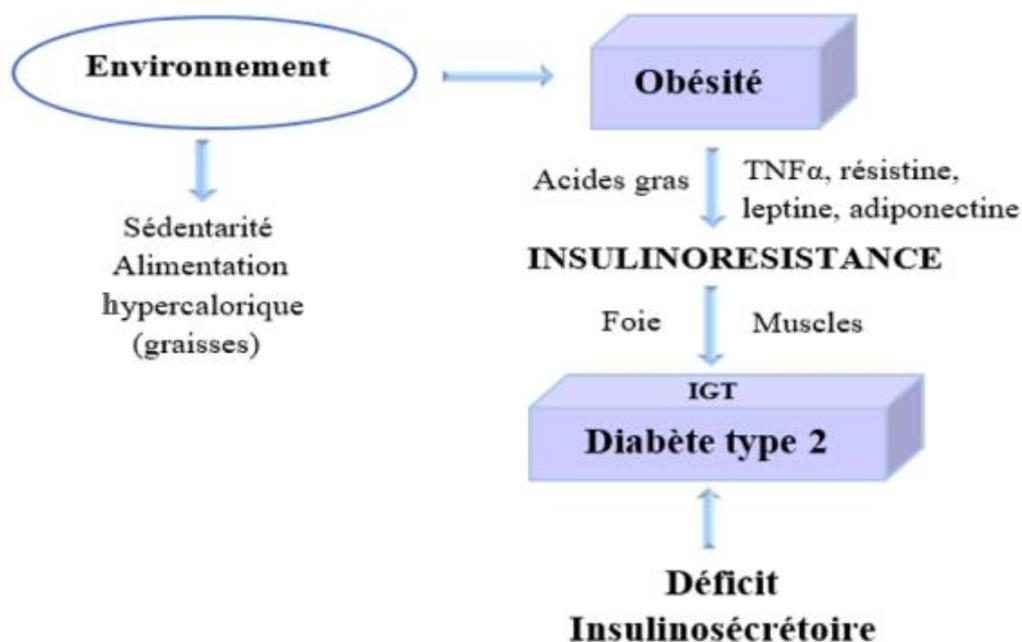


Fig. 3 Les mécanismes liant l'obésité au diabète de type 2, en passant par la diminution de la tolérance au glucose (IGT), modifiée de (**Rorive et al., 2005**).

3.2 Stress oxydatif

Le stress oxydatif est un facteur clé qui contribue à la fois à l'apparition et à la progression du diabète et de ses complications associées. Parmi ses conséquences on a le développement de résistance à l'insuline, le dysfonctionnement des cellules β , l'altération de la tolérance au glucose et le dysfonctionnement mitochondrial, qui peuvent conduire finalement à l'état de la maladie diabétique (**Rains et al., 2011**).

Les chaînes respiratoires mitochondriales (MRC) et NADPH oxydase ou l'activité enzymatique NOx sont les principales sources de radicaux libres produits sous forme d'anion superoxyde (O_2^-) dans les cellules bêta pancréatiques (**Sena et al., 2018**). Les macrophages et les cellules immunitaires peuvent également produire des radicaux libres qui peuvent attaquer les cellules bêta (**Rendra et al., 2018**), en outre l'hyperglycémie chronique induit la production de radicaux libres dans les îlots de Langerhans par plusieurs voies moléculaires telles que l'augmentation du calcium cytosolique et l'activation des protéines kinases impliquées dans le diabète et ses complications (**Yaribeygi et al., 2020**).

Le stress oxydatif réduit la production d'insuline, empêche l'inclusion des vésicules de proinsuline dans la membrane plasmique, et réduit leur exocytose en réponse au glucose dans la circulation se qui entraînant une altération de la fonction des cellules bêta, et peut également induire des processus apoptotiques dans les cellules pancréatiques entraînant la perte et la mort des cellules bêta. De plus, une surcharge d'espèces de radicaux libres a un effet négatif sur les voies métaboliques dans les cellules bêta, elle altère les canaux KATP ce qui entraîne une baisse de la sécrétion d'insuline, elle inhibe les facteurs de transcription nucléaires impliqués dans le gène de l'insuline (Pdx-1 et MafA) réduisant ainsi la production d'insuline au niveau génomique, elle induit des voies moléculaires tels que Nf- κ b, JNK/SAPK, p38 MAPK et hexosamine et elle active aussi les TLR (les récepteurs de type péage) qui, à leur tour, altèrent la fonction des cellules bêta (figure 4) (**Yaribeygi et al., 2020**).

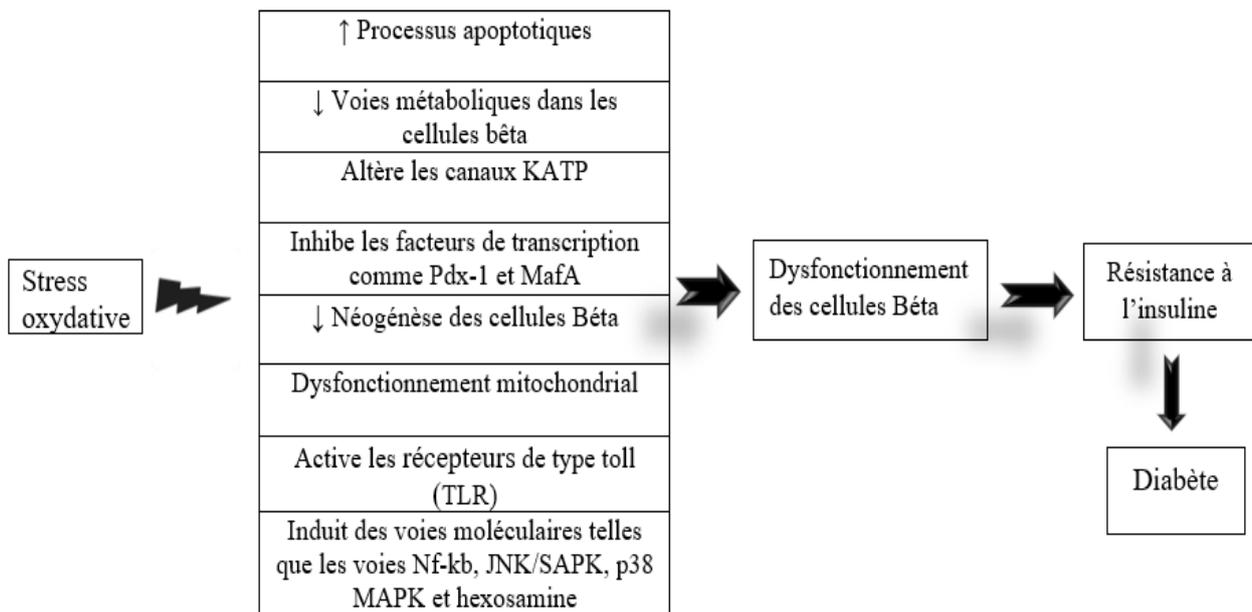


Fig. 4 Mécanismes moléculaires induits par le stress et conduisant au diabète (Yaribeygi et al., 2020). Pdx-1 : facteur 1 du promoteur de l'insuline ; MafA : facteur de transcription ; TLR : récepteurs de type péage ; Nf-kb : facteur nucléaire kappa b ; p38 MAPK : protéine kinase p38 activée par des agents mitogènes ; JNK/SAPK : protéine kinase activée par le stress/c-Jun NH(2)-terminal kinase.

3.3 Inflammation

Il est maintenant bien établi que l'inflammation chronique indiquée par une augmentation légère au niveau des cytokines, contribue au développement et à la progression des maladies non transmissibles chroniques telles que le diabète de type 2 (DT2). Des études suggèrent que la maladie de l'inflammation chronique est impliquée dans la pathogenèse du diabète, notamment, la résistance à l'insuline et la mort des cellules pancréatiques (Pedersen, 2017).

L'inflammation manifestée dans le diabète se marque aussi par une augmentation du nombre de globules blancs, du fibrinogène, et de la protéine C-réactive (CRP) qui est un facteur prédictif de la survenue du diabète chez les patients en surpoids ou obèses. L'inflammation semble donc être associée ou impliquée dans l'insulino-résistance, d'une manière indirecte au niveau des cellules β par l'altération de leur fonction au cours des processus inflammatoire, et de manière directe par la dirigeant des chimiokines et des adipokines (Jacques, 2018).

4. Traitements du diabète

4.1 Insulinothérapie

L'insulinothérapie est un traitement essentiel et important du diabète de type 1 (DT1). Elle a considérablement évolué ces dernières années avec l'utilisation d'analogues lents et rapides de l'insuline, celles-ci permettent de mieux mimer la sécrétion physiologique d'insuline endogène, avec une pharmacocinétique plus favorable que la première insuline animale puis humaine (Paquot *et al.*, 2019). L'avènement des analogues rapides, puis lents, de l'insuline a permis une intensification du traitement par insuline sous forme basal-bolus par injections multiples ou par pompe. Grâce à ce dernier, il a été possible pour la première fois d'allier amélioration du contrôle glycémique et diminution du risque d'hypoglycémie (Mohn *et al.*, 2012). Les nouvelles insulines basales ont une durée d'action très longue, et miment de mieux en mieux la sécrétion continue d'insuline par les cellules β du pancréas au cours des périodes interprandiales et nocturnes ; quant aux insulines ultrarapides, elles reproduisent davantage les pics insulinémiques physiologiquement associés aux repas et à leur apports glucidiques (Buysschaert *et al.*, 2021).

4.2 Les antidiabétiques oraux

La plupart des personnes atteintes de DT2 ont besoin de médicaments pour atteindre et maintenir le contrôle de la glycémie. Actuellement, différentes classes de médicaments oraux sont disponibles pour le traitement du DT2, telles que les sulfonylurées, biguanide, les thiazolidinediones (TZD), les inhibiteurs de la protéine du transport sodium-glucose 2 (SGLT2)...etc. Ces différents médicaments peuvent être utilisés comme traitement seuls (monothérapie) ou dans une combinaison de deux ou plusieurs médicaments de plusieurs classes avec différents mécanismes d'action (Tableau 2) (Feingold *et al.*, 2021).

Tableau 2. Médicaments et thérapies hypoglycémisants disponibles pour le diabète de type 2 (Davies *et al.*, 2018). CKD : Maladie rénale chronique, MACE : événements cardiaques indésirables majeurs, HF : insuffisance cardiaque, GFR : taux de filtration glomérulaire, C-HDL : HDL cholestérol, C-LDL : LDL cholestérol, ASCVD : Maladie cardiovasculaire athérosclérotique.

Classe	Médicaments	Action	Avantages	Inconvénients/effets indésirables	Efficacité
Biguanides	Metformine	-↓ Production hépatique de glucose -Multiples autres mécanismes non insulinodépendants	-Pas d'hypoglycémie -Peu coûteux	-Symptômes gastro-intestinaux -Carence en vitamine B12 -Utiliser avec prudence ou ajuster la dose pour le stade 3B de CKD -Acidose lactique (rare)	Elevée
Inhibiteurs du SGLT2	Canagliflozine Dapagliflozine Empagliflozine	-Bloque la réabsorption du glucose par le rein -Augmente la glucosurie	-Pas d'hypoglycémie -↓ Poids -↓ Tension artérielle -Efficace à tous les stades du DT2 - Maintenir la fonction glomérulaire -↓ MACE, HF, CKD avec quelques agents	-Infections génitales IVU -Polyurie -Hypovolémie/hypotension/étourdissements -↑ C-LDL -↑ Créatinine (transitoire) -Ajustement posologique /à éviter en cas de maladies rénales -↑ Risque d'amputation (canagliflozine) -↑ Risque de fracture (canagliflozine)	Intermédiaire-élevée (En fonction du GFR)
Sulfonylurée	Glibenclamide /glyburide	-↑ Sécrétion d'insuline	-Vaste expérience -↓ Risque microvasculaire (UKPDS) -Peu coûteux	-Hypoglycémie -↑ Poids -Sécurité cardiovasculaire incertaine -Ajustement de la dose/à éviter en cas d'insuffisance rénale	Elevée
Thiazolidinediones TZD	Pioglitazone Rosiglitazoneb	-↑ Sensibilité à l'insuline	-Faible risque d'hypoglycémie -Durabilité -↑C-HDL -↓ Triacylglycérols (pioglitazone) -↓ Événements ASCVD	-↑ Poids -Œdème/insuffisance cardiaque -Perte osseuse -↑ Fractures osseuses	Elevée

4.3 La thérapie génique

La thérapie génique est devenue l'une des tendances actuelles en matière de traitement car elle a le potentiel de traiter diverses maladies, qui ne peuvent être guéries par les thérapies traditionnelles, telles que les maladies auto-immunes, le diabète, le cancer et les maladies

cardiaque. C'est la technologie de délivrance ou de manipulation de matériel génétique à l'intérieur des cellules comme méthode de traitement d'une maladie. Celle-ci vise à corriger le gène défectueux responsable du développement de la maladie et prévenir efficacement l'apparition de la maladie ou arrêter sa progression (**Chellappan et al., 2018**). Comme de nombreuses nouvelles thérapies, la thérapie génique se heurte à divers obstacles, tel que la sécurité, l'efficacité, le coût et les préoccupations éthiques, de plus de cela, elle est considérée comme une méthode en cours de développement et n'est pas encore prête à entrer dans la pratique clinique (**Stafeev et al., 2019 ; Steffin et al., 2019**). Parmi ces méthodes on peut citer le vecteur de virus adéno-associés (AAV) et les micro-ARN.

4.3.1 Le vecteur de virus adéno-associés (AAV)

Une approche génique thérapeutique a été récemment proposée pour le traitement du diabète basée sur la co-expression des gènes de l'insuline et de la glucokinase dans le muscle squelettique à l'aide de vecteurs de virus adéno-associés (AAV) (**Chellappan et al., 2018**). Ces vecteurs AAV peuvent provoquer une réponse immunitaire légère et infecter les cellules en division ou dormantes sans intégrer le génome de la cellule hôte, qui permet d'atteindre une normoglycémie grâce à l'efficacité à long terme de la thérapie génique du diabète sans apport d'insuline exogène. Ces propriétés font des vecteurs AAV les meilleurs candidats pour la thérapie génique (**Tan et al., 2019**).

4.3.2 Micro ARNs

Le développement de différentes formes de diabète sucré est associé aux modifications du niveau de miARN spécifiques (**Regazzi, 2017**). De plus en plus des preuves indiquent que des stratégies permettant de corriger le niveau de ces ARN non codants, peuvent restaurer la sécrétion et/ou l'action de l'insuline et peuvent prévenir ou traiter la maladie de diabète. Les micros ARNs sont des petites molécules (typiquement 20 à 22 nucléotides), qui inhibent la traduction de l'ARNm cible (**Vasu et al., 2019**). Il est produit à partir des séquences intergéniques ou introniques, ils sont généralement générés dans le noyau à partir de molécules précurseurs (pri-miARN) transcrites par l'ARN polymérase II21 (**Zhang et al., 2018**). Les micro ARNs interviennent à la fois dans la différenciation des cellules sécrétant de l'insuline et dans le contrôle de l'activité des cellules β complètement matures (figure 5) (**Regazzi, 2017**).

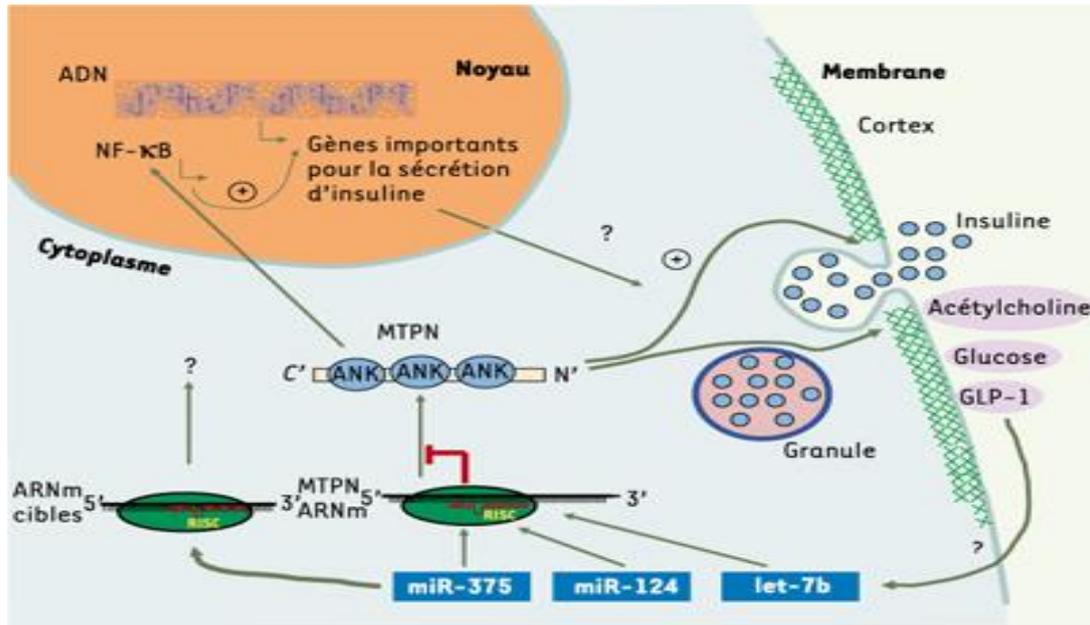


Fig. 5 Régulation de la sécrétion d'insuline par les micro ARN dans la cellule β pancréatique (Gauthier *et al.*, 2006). Les microARN miR-375, miR-124 et let-7b inhibent la traduction de l'ARNm de la myotrophine (MTPN). La myotrophine interagit normalement avec des protéines associées au cytosquelette afin de réarranger le cortex d'actine (F-actine) et permettre la fusion des granules d'insuline avec la membrane plasmique. De plus, la myotrophine pourrait aussi agir comme facteur de transcription en activant le gène *NF-kB*. Celui-ci, à faible dose, est bénéfique à la sécrétion d'insuline, vraisemblablement par l'activation de gènes impliqués dans le transport et l'exocytose des granules. RISC: *RNA-induced silencing complex*; ANK: motif d'ankyrine; GLP-1: *glucagon-like peptide-1*.

4.4 Thérapies cellulaires

La thérapie cellulaire vise à pallier la déficience insulino-sécrétoire caractérisant le diabète de type 1 (Benhamou *et al.*, 2012). La transplantation de pancréas ou la greffe d'îlots de Langerhans est une thérapie efficace recherchée depuis longtemps, qui permet le remplacement des cellules β pancréatiques et par conséquent de rétablir l'homéostasie du glucose dans le diabète causé par la perte des cellules β des îlots *via* l'attaque auto-immune de diabète de type 1 ou par la résection chirurgicale ou la fibrose pancréatique dans les formes pancréatogènes de diabète (Ricordi, 2016 ; Rickels *et al.*, 2019).

4.4.1 Transplantation de pancréas et la greffe d'îlots de Langerhans

La transplantation de pancréas et la greffe d'îlots de Langerhans est une technique efficace apparue comme des traitements prometteurs pour reconstruire la régulation normale de la glycémie et rétablir l'indépendance de l'insuline chez les patients atteints de diabète de type 1 (Gamble *et al.*, 2018 ; Chen *et al.*, 2020). Elle peut permettre à des degrés divers de restaurer

l'homéostasie du glucose, de stopper les hypoglycémies sévères, de restaurer la sensibilité aux hypoglycémies et de stabiliser ou même d'inverser les complications dégénératives du diabète, ainsi d'augmenter la survie d'un greffon rénal, d'améliorer la qualité de vie et le taux de survie des patients (figure 6) (Buron *et al.*, 2018).

Malgré ces bénéfices, la transplantation d'îlots reste sévèrement limitée par de nombreux obstacles comme par exemple, le manque et la rareté de donneurs, le besoin de deux à trois pancréas nécessaires afin de collecter une masse critique d'îlots pour la transplantation, la survie limitée des greffons et l'immunosuppression (Lysy *et al.*, 2016).

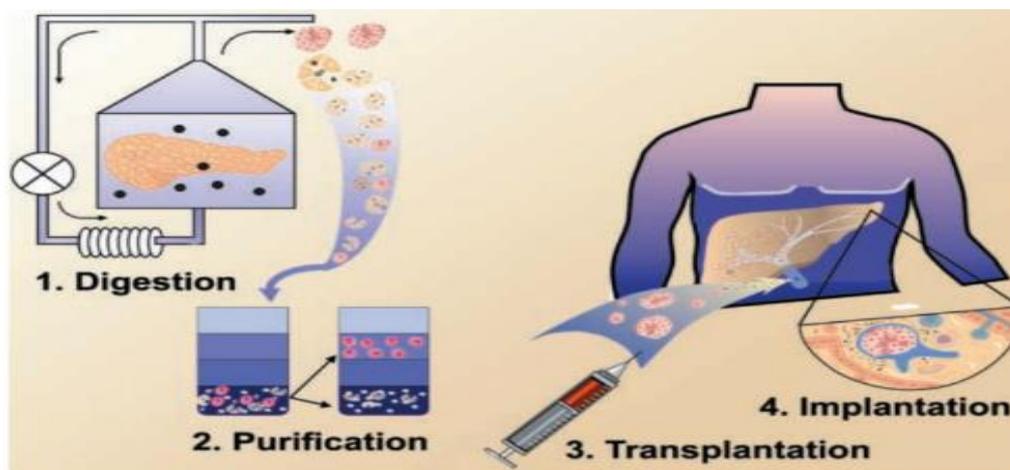


Fig. 6 La transplantation d'îlots (Oberholzer *et al.*, 2001).

4.4.2 Thérapie par cellules souches

La thérapie à base des cellules souches mésenchymateuses (CSM) est actuellement considérée comme une nouvelle modalité de traitement très prometteuse pour le diabète avancé. Elles peuvent être isolées de divers tissus, tels que la moelle osseuse, le sang périphérique mobilisé, le cordon ombilical et le tissu adipeux (El-Badawy *et al.*, 2016 ; He *et al.*, 2020).

Les CSM ayant la capacité de la réparation et la régénération des îlots et même protéger les cellules bêta des îlots pancréatiques endogènes de l'apoptose, de contrôler et rétablir la normoglycémie, d'améliorer la résistance à l'insuline des tissus périphériques en fournissant un microenvironnement de niche de soutien entraîné par la sécrétion des facteurs paracrines ou le dépôt de matrice extracellulaire et la capacité de stockage du sucre dans le foie (Wszola *et al.*, 2021 ; Xiong *et al.*, 2021) de plus, d'améliorer l'hyperglycémie dans le DT2 grâce à leur potentiel de différenciation en cellules productrices d'insuline (CPI) (Zang *et al.*, 2017). Malgré ça, il existe de nombreuses préoccupations qu'il faut résoudre tel que, l'innocuité, le

type des cellules souches (dépendant de l'isolement, l'efficacité et la cohérence des différentes sources de CSM) (Shamsuddin et al., 2021), le faible taux de survie cellulaire à long terme après la transplantation, le faible temps de maintien de l'homéostasie de la glycémie, le rejet immunitaire et la tumorigenèse (Zhou et al., 2022).

4.5 Autres pratiques non pharmacologiques

Le diabète de type 2 peut être géré à l'aide de compétences d'autogestion du diabète. L'alimentation et l'exercice sont des segments essentiels des changements de mode de vie nécessaires à la gestion du diabète.

4.5.1 Régime alimentaire

Il a été démontré que le régime pauvre en glucides et cétogène, le régime végétalien et le régime méditerranéen aident à améliorer le contrôle glycémique et la perte de poids, de plus l'acceptabilité et la gestion de patient à long terme jouent un rôle essentiel dans l'efficacité de chaque régime alimentaire (Chester et al., 2019).

4.5.2 Activité physique

L'activité physique (AP) régulière est aujourd'hui reconnue comme un des piliers du traitement du diabète de type 2 (DT2) (Perrin et al., 2008). L'activité physique peut entraîner l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, la baisse de l'hémoglobine glyquée (A1C) et l'augmentation de la consommation maximale d'oxygène (VO₂ maximale), qui préviennent définitivement le diabète.

Ainsi qu'affecter favorablement les paramètres glycémiques, le bilan lipidique, la pression artérielle et la protéine C-réactive à haute sensibilité. L'activité physique améliore le contrôle glycémique, réduit les facteurs de risque cardiovasculaire et régule le poids corporel en réduisant le pourcentage de graisse corporelle et en augmentant la masse maigre chez les personnes atteintes de diabète de type 2 (Amanat et al., 2020).

Les patients vivant avec un diagnostic de diabète de type 1 ou de type 2 doivent viser à accumuler au moins 150 minutes d'activité physique par semaine. Les utilisations des diverses formes d'activité physique comme par exemple, entraînement en résistance structuré, entraînement par intervalles à haute intensité, marche simple, vont aider les muscles, le tissu adipeux, le foie et d'autres tissus métaboliques clés à s'adapter de manière à améliorer l'action de l'insuline et le contrôle de la glycémie (Teich et al., 2019).

Chapitre II
Stress oxydatif

1. Définition

Le stress oxydatif est un phénomène causé par un déséquilibre entre la production et l'accumulation d'espèces réactives oxygène/azote (ROS/RNS) dans les cellules et les tissus, et la capacité d'un système biologique (antioxydants) à détoxifier ces produits réactifs (figure 7) (Pizzino *et al.*, 2017). Il provoque une modification oxydative des macromolécules biologiques (les lipides, les protéines, l'ADN), des lésions tissulaires et une mort cellulaire accélérée à la base de nombreuses maladies (Apak *et al.*, 2016).

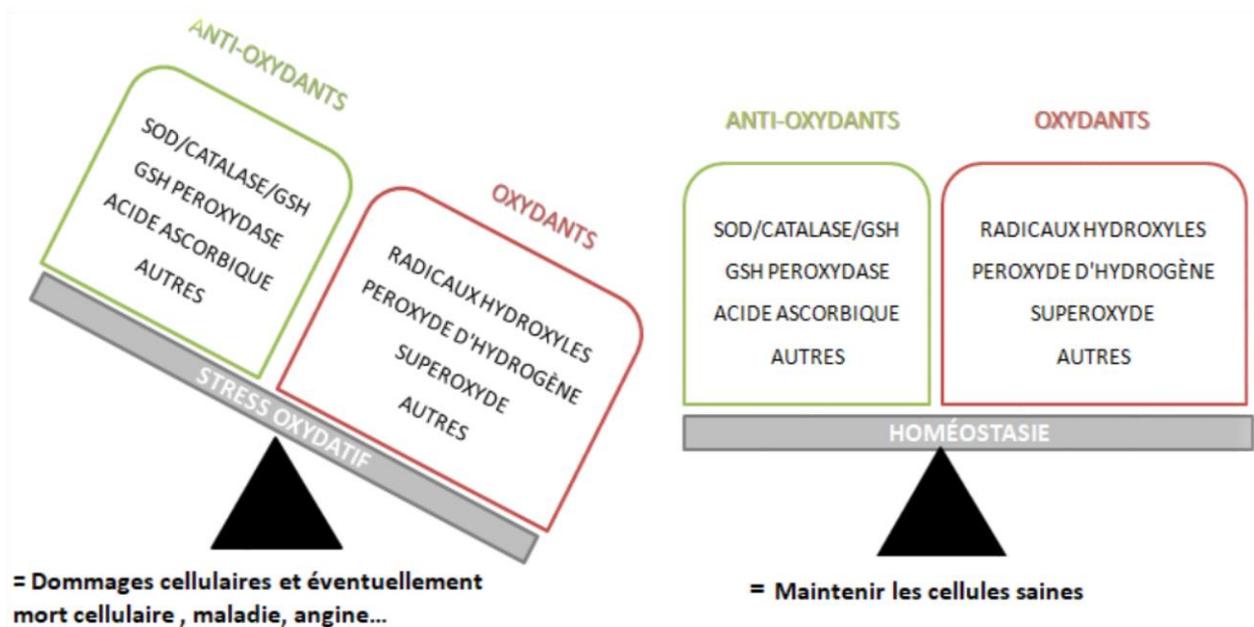


Fig. 7 Stress oxydatif : déséquilibre entre oxydants et antioxydants, modifiée de (Daenen *et al.*, 2019).

2. Les radicaux libres

Sont définis comme des molécules ou des atomes hautement réactifs avec un ou plusieurs électrons non appariés dans leur enveloppe externe et peuvent se former lorsque l'oxygène interagit avec certaines molécules. Ces radicaux peuvent être produits dans les cellules en perdant ou en acceptant un seul électron, se comportant donc comme oxydants ou réducteurs (Liguori *et al.*, 2018). Ils ont une courte durée de vie en raison de leur haute réactivité avec les macromolécules biologiques (Konno *et al.*, 2021).

2.1 Les différents types des radicaux libres

Les radicaux libres sont généralement instables et proviennent de l'oxygène (ROS), azote (RNS) et soufre (RSS) (figure 8), ces derniers sont facilement obtenus à la suite de la réaction entre les ROS et les thiols, et les plus importants produits au cours des réactions métaboliques sont les radicaux dérivés de l'oxygène ROS. Les ROS et les RNS peuvent être classés en deux groupes de composés, à savoir ; radicaux et non radicaux (Phaniendra *et al.*, 2015 ; Aslani *et al.*, 2016).

Les radicaux ont une forte réactivité due à la présence d'un électron non apparié qui tend à le donner ou à obtenir un autre électron pour atteindre la stabilité, tels que l'anion superoxyde (O_2^-), radical hydroxyle ($\cdot OH$), radical alcoyle ($RO\cdot$), radical peroxyde ($ROO\cdot$), monoxyde d'azote ($NO\cdot$), et le dioxyde d'azote ($NO_2\cdot$) (Phaniendra *et al.*, 2015 ; Aslani *et al.*, 2016).

Les espèces non radicalaires sont peut être facilement convertis en espèces réactives d'oxygène et d'azote, tels que le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), l'acide hypochloreux ($HOCl$), l'oxygène singulet (1O_2), l'ozone (O_3), les peroxydes organiques ($ROOH$) et peroxydinitrite ($ONOOH$) (Engwa, 2018).

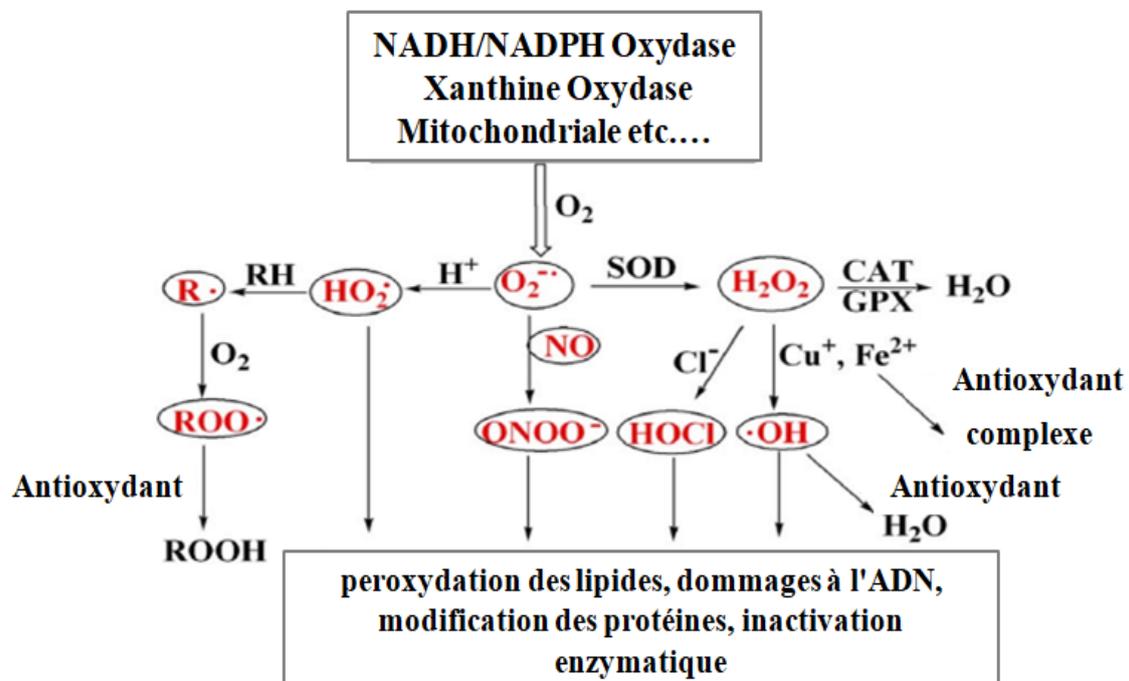


Fig. 8 Principaux radicaux libres et espèces réactives de l'oxygène (ROS) (Ali *et al.*, 2020).

2.2 Sources et production des radicaux libres

2.2.1 Sources endogènes

La mitochondrie représente la principale source intrinsèque de génération de ROS *via* le système de transport d'électrons mitochondrial. L'accumulation de calcium (Ca^{2+}) en excès dans le cytoplasme entraîne l'activation de la chaîne mitochondriale de transport d'électrons et la génération de ROS (figure 9). L'anion superoxyde, le premier élément ROS généré par les mitochondries, est produit par l'activité du complexe I (NADH ubiquinone oxydoréductase) et du complexe III (coenzyme Q, complexe bc1 et ubiquinone/cytochrome c réductase) dans la matrice mitochondriale et l'espace intermembranaire, respectivement puis les métaux, tels que Cu, Mn et Zn-SOD, catalysent la conversion des anions superoxydes en H_2O_2 (forme stable). La monoamine oxydase et la α -cétoglutarate déshydrogénase sont également des sources potentielles de génération de ROS mitochondriales (**Abdal Dayem et al., 2017**).

Les peroxysomes sont également des sources potentielles d' O_2^- et NO^- *via* l'activité enzymatique de la xanthine oxydase et de l'oxyde nitrique synthase. La xanthine oxydase produit également du H_2O_2 et O_2^\bullet en tant que sous-produit responsable du catabolisme des purines en convertissant l'hypoxanthine en xanthine et la xanthine en acide urique ce qui donne des électrons à l'oxygène et génère ensuite O_2^- et H_2O_2 dans la cellule. Les oxyde nitrique synthases (NOS) sont une large famille des protéines enzymatiques, la forme inductible de NOS catalysant l'oxydation de la L-arginine en NO^\bullet et en citrulline en réponse à l'induction par des cytokines ou des endotoxines (figure 9) (**Demarquoy et al., 2015 ; Kim et al., 2015**).

Le réticulum endoplasmique est un organite cellulaire qui joue également un rôle clé dans la production de ROS (figure 9). La lumière ER représente un environnement oxydant approprié pour le repliement des protéines et la formation des liaisons disulfures (**Abdal Dayem et al., 2017**), qui est obtenu par échange d'électrons entre les résidus de cystéine de la protéine de substrat et l'oxydoréductase ER, protéines disulfure isomérases (PDI). Les électrons sont ensuite transférés à une molécule acceptrice, par exemple, ER oxydoréductase 1 (ERO1) ou peroxyrédoxine IV, pour poursuivre le processus de repliement des protéines, et sont finalement transférés à O_2 moléculaire ce qui entraînant la production de H_2O_2 comme

principal ROS produit en ER, bien qu'il existe également des rapports de production d' $O_2^{\cdot-}$ (Singh-Mallah *et al.*, 2019).

NADPH oxydase (NOX) un complexe enzymatique transmembranaire qui joue un rôle central dans la formation de superoxydes *via* la réduction de l'oxygène médiée par le donneur d'électrons NADPH. Les NOX de mammifères sont composés de sept isoformes (NOX1, NOX2, NOX3) dont la majorité génère du superoxyde, tandis que NOX4, NOX5 et DUOX1, DUOX2 génèrent H_2O_2 (figure 9) (Abdal Dayem *et al.*, 2017).

2.2.2 Les sources exogènes

Les polluants, la fumée de cigarette, l'alcool, les pesticides, les médicaments, les solvants industriels et les rayonnements ionisants (IR) et ultraviolets (UV), sont les principales causes environnementales de production d'espèces réactives de l'oxygène (Aranda-Rivera *et al.*, 2022) (figure 9). Ces agents peuvent entrer le corps par différentes voies et être finalement métaboliser en radicaux libres. Les métaux de transition libres comme le cuivre et le fer, en présence d'hydroperoxydes, sont de forts catalyseurs de réactions d'oxydation. Ils peuvent initier la peroxydation des lipides par clivage de LOOH en radicaux alcoyle lipidiques (Daenen *et al.*, 2019).

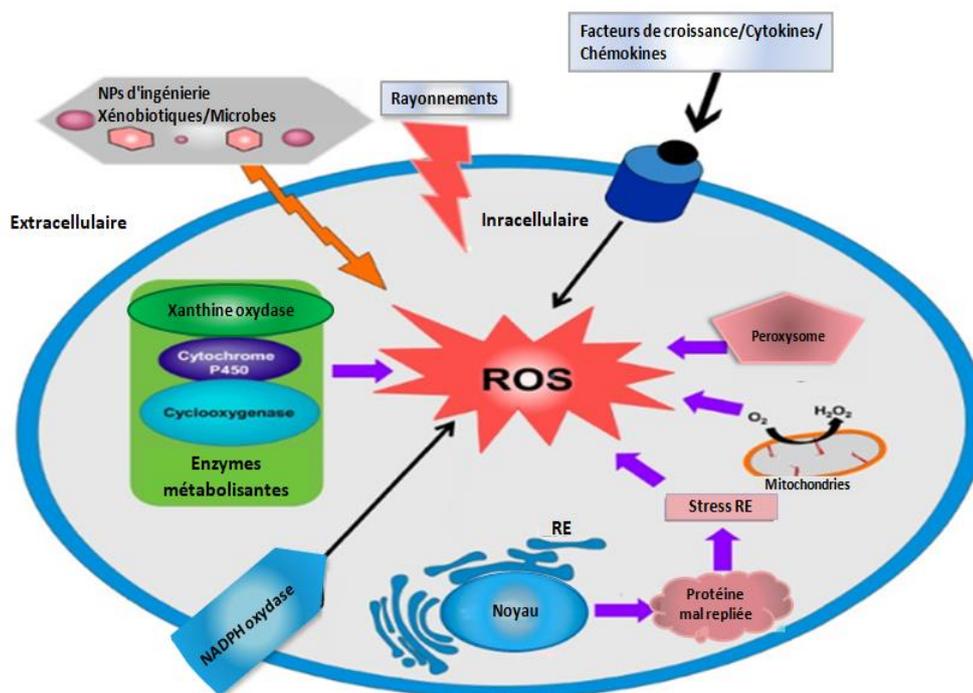


Fig. 9 Sources de génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS).
NPs : nanoparticules, modifiée de (Abdal Dayem *et al.*, 2017).

3. Les conséquences du stress oxydatif

Les radicaux libres et les espèces oxydantes peuvent agir comme des produits délétères et toxiques, impliqués dans le dysfonctionnement cellulaire et organique. La surproduction de ces espèces peut entraîner des dommages à l'ADN, aux lipides et aux protéines (El-Demerdash et al., 2018).

3.1 Dommages à L'ADN

Les dommages oxydatifs à l'ADN résultent de l'interaction de l'ADN avec les ROS ou RNS. Elles pourraient modifier directement l'ADN ou générer indirectement différentes lésions, toutes deux affectant la viabilité cellulaire. Parmi les ROS, le $\cdot\text{OH}$ peut attaquer directement le squelette de l'ADN en générant cinq classes de dommages oxydatifs, bases oxydées, sites abasiques, adduits intra-brins ADN-ADN, rupture simple brin (SSB), rupture double brin (DSB) et réticulations ADN-protéine. L'ADN mitochondrial est plus sensible aux dommages oxydatifs induits par les ROS et RNS, cette caractéristique peut profondément affecter la transcription des protéines et des AR codés par l'ADN mt, entraîner une dépolérisation membranaire, un découplage de la phosphorylation oxydative et une respiration cellulaire modifiée, qui à son tour conduit finalement à une altération supplémentaire des mitochondries et à la mort cellulaire (figure 10) (Filomeni et al., 2015 ; Amir Aslani et al., 2016 ; Di Meo et al., 2020).

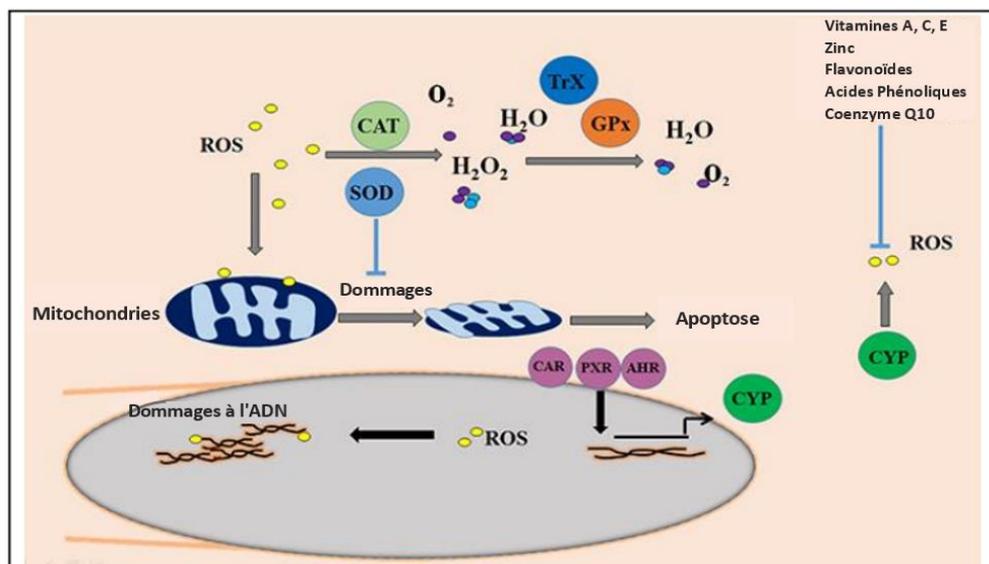


Fig. 10 Fabrication robuste d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) peut endommager les mitochondries et l'ADN (He et al., 2017).

3.2 Dommages aux protéines

Les protéines sont endommagées par oxydation *via* l'action combinée des espèces réactif d'oxygène et des ions métalliques à l'état de traces tels que Fe^{2+} et Cu^{2+} (Nimse *et al.*, 2015) par trois manières, modification oxydative d'un acide aminé spécifique, le clivage des peptides par les radicaux libres et la formation de liaisons croisées entre les protéines par réaction avec les produits de la peroxydation lipidique (Mohammed *et al.*, 2015). Les acides aminés contenant du soufre tels que la méthionine et la cystéine sont plus sensibles à l'oxydation par les ROS (Phaniendra *et al.*, 2015). La modification des protéines par les radicaux libres augmente la susceptibilité à la protéolyse enzymatique donc ces dommages oxydatifs peuvent affecter l'activité des enzymes, des récepteurs du transport membranaire et de nombreuses fonctions cellulaires. Le radical peroxyde est généralement considéré comme un radical libre avec les ROS qui peuvent endommager les protéines et produire des carbonyles et d'autres modifications des acides aminés, y compris la formation de sulfoxyde de méthionine, de peroxyde de protéine, des carbonyles des protéines et d'autres acides aminés (Mohammed *et al.*, 2015).

3.3 Dommages aux lipides

Les lipides insaturés sont susceptibles de subir le processus de peroxydation lipidique, une réaction complexe d'attaque des radicaux libres sur les acides gras polyinsaturés (AGPI) qui sont conjugués avec le glycérol ou la sphingosine des phospholipides dans la bicouche lipidique des membranes biologiques initiée par des radicaux libres réactifs tels que $OH\cdot$, qui en présence d'oxygène, conduit à la formation des peroxydes lipidiques et d'autres dérivés, qui peuvent en outre interagir avec d'autres molécules causant des dommages aux protéines et à l'ADN (Thanan *et al.*, 2014 ; Di Meo *et al.*, 2020).

4. Systèmes de défense antioxydants

Les antioxydants sont des substances chimiques, qui peuvent à faibles concentrations, retarder ou inhiber l'oxydation des autres molécules (Siti *et al.*, 2015 ; Zhang *et al.*, 2020). Ils ont pour rôle d'empêcher la formation des radicaux libres et de rétablir leur équilibre chimique grâce à leur capacité à fournir les électrons qui leur manquent.

Les antioxydants se divisent en deux grands systèmes de défense, les systèmes enzymatiques et les systèmes non enzymatiques (Marrazzo *et al.*, 2014 ; kumar *et al.*, 2015).

4.1 Les antioxydants enzymatiques

4.1.1 La superoxyde dismutase (SOD)

Est la première ligne de défense dans le système enzymatique contre la dégradation oxydative (Garre et al., 2007), en transformant l'anion radical superoxyde en peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) et oxygène moléculaire. Il existe Trois types de superoxyde dismutase, (SOD1) présente dans le cytosol, (SOD2) retrouvée dans la matrice mitochondriale et superoxyde dismutase extracellulaire (SOD3) (Pisoschi et al., 2015).

4.1.2 La catalase (CAT)

La catalase est l'enzyme antioxydante qui décompose H₂O₂ en O₂ et H₂O (Najjar et al., 2017). Elles sont classées en fonction de leur structure et de leur action en trois types, catalase typiques, catalase-peroxydase et catalase de manganèse (Galasso et al., 2021).

4.1.3 La glutathione peroxydase (GPx)

Est une enzyme contenant du sélénium, catalyse à la fois la réduction de H₂O₂, et les hydroperoxydes organiques (Bouguerne, 2012) en eau ou alcools correspondants principalement au niveau des mitochondries et parfois du cytosol. Le glutathion agit comme un donneur d'électrons efficace, car les groupes thiol libres sont oxydés en liaisons disulfure (Pisoschi et al., 2015).

4.1.4 La Glutathion réductase (GR)

La glutathion réductase est une oxydoréductase dépendante du NADPH qui catalyse la conversion du glutathion oxydé (GSSG) en glutathion réduit (GSH) (figure 11) (Csiszár et al., 2016).

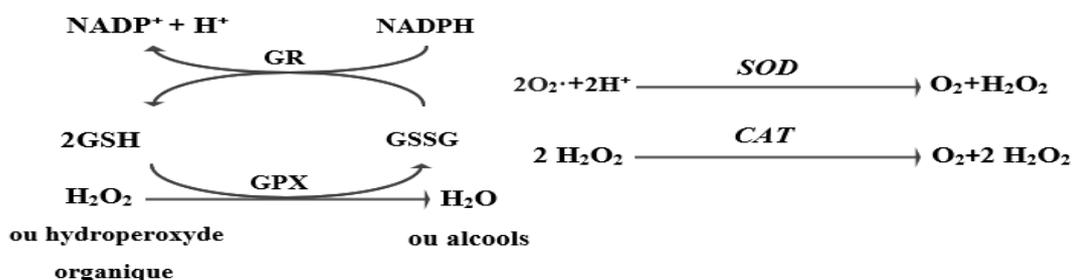


Fig. 11 Système de défense antioxydant enzymatique (Pisoschi et al., 2020).

4.2 Les antioxydants non enzymatiques

4.2.1 Le Glutathion (GSH /GSSH)

La glutathion réductase est une oxydoréductase NADPH-dépendant localisée dans le cytosol et les mitochondries, catalysant la conversion du glutathion oxydé (GSSG) en glutathion réduit (GSH) (Csiszár et al., 2016).

Le GSH participe à plusieurs lignes de défense contre les ROS, il joue un rôle important non seulement en tant que piègeur de radicaux libres, mais est également engagé dans les processus de réparation des cellules endommagées, dans le transport d'acides aminés et dans l'absorption des micronutriments de l'intestin, principalement du fer et du sélénium (Mirończuk-Chodakowska et al., 2018).

4.2.2 La bilirubine

La bilirubine se produit au cours de la voie catabolique qui décompose l'hème, et puisse piéger directement les ROS. L'impact inhibiteur rapporté de la bilirubine sur l'activité du NADPH oxydase est étroitement liée à l'activité antioxydante de l'hème oxygénase, qui décompose l'hème en biliverdine, fer libre et monoxyde de carbone (Pisosch., 2020).

4.2.3 Acide Urique (UA)

L'acide urique (UA) est le produit métabolique final du métabolisme des purines (Hu et al., 2021), de plus c'est un antioxydant hydrophile, et représente 50% de la capacité antioxydante totale des fluides biologiques chez l'homme (Ndrepepa et al., 2018). UA est un récupérateur de divers ROS, par exemple peroxyde d'azote, radical hydroxyle, oxygène singuletet, les peroxydes lipidiques, il contribue à la protection des superoxydes dismutases (SOD1 et 3), et il peut moduler leurs activités, en retardant l'inactivation de ces enzymes par H₂O₂ (Mirończuk-Chodakowska et al., 2018).

4.2.4 Acide ascorbique (vitamine C)

Est un antioxydant que l'on trouve chez les animaux et les plantes, mais ne peut pas être synthétisé chez l'homme, et doit être obtenu à partir de l'alimentation et se divise en deux composés, l'acide L-ascorbique et L-déhydroascorbique (Kabel, 2014). L'acide ascorbique est connu comme un piègeur des radicaux libres très puissant et conserve l'intégrité des lipoprotéines de basse densité (LDL) et aussi maintient le niveau de vitamine E dans les

membranes cellulaires. Il protège les macromolécules telles que l'ADN, les lipides et protéines (Ali et al., 2020).

4.2.5 Les polyphénols

Les polyphénols sont des métabolites secondaires naturels des plantes largement présentes dans les fruits, les légumes, céréales et boissons (Amir Aslani et al., 2016). L'activité antioxydante des composés phénoliques est principalement attribuable à leurs propriétés redox, qui leur permettent d'agir comme agents réducteurs, des donneurs d'hydrogène et extincteurs (quenchers) de l'oxygène singulet (Gülçin, 2010). Ils peuvent aider à protéger les constituants cellulaires contre les dommages oxydatifs et à protéger aussi contre le développement de l'athérosclérose par l'inhibition de l'oxydation des LDL (Amir Aslani et al., 2016).

5. Les voies moléculaires associées au stress oxydatif dans le diabète

Le rôle du stress oxydatif dans l'apparition et le développement du diabète est à la fois critique et essentiel. Plusieurs événements moléculaires de ce développement sont impliqués par différentes voies métaboliques telles que la glycolyse, l'hexosamine, la protéine kinase C, les polyols et les produits de glycation avancée (AGE), qui ont été identifiés comme des processus pro-oxydatifs et sont généralement régulés à la hausse chez les diabétiques (Giacco et Brownlee, 2010 ; Ighodaro, 2018).

5.1 Voie d'oxydation du glucose (Glycolyse)

Les quantités élevées de sucre (glucose) activent diverses enzymes dans les mitochondries, notamment la NADPH oxydase (figure 12) et FADH₂ (Pisoschi et al., 2015). Dans le diabète, un taux élevé de glucose et de lipides peut conduire au stress oxydatif qui va provoquer la glucotoxicité et la lipotoxicité des cellules β pancréatique, et affecter l'expression de l'ARNm de l'insuline et même la synthèse de l'insuline (He et al., 2017).

Dans des conditions normales, les cellules ont besoin d'un grand nombre de signaux cellulaires comme l'insuline ou le facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF)-1, le récepteur de l'insuline (IR), le substrat du récepteur de l'insuline (IRS)-1 et les kinases phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K)/Akt ou ERK, pour maintenir l'état physiologique normal. Lorsque la production des ROS dépasse les niveaux normaux, ces voies de signalisation sont affectées, ce qui entraîne une baisse du niveau de sécrétion d'insuline (He et al., 2017).

5.2 Voie de l'hexosamine

La voie des hexosamines est impliquée dans le métabolisme de la glycolyse dérivé de fructose-6-phosphate (F-6-P). Le processus implique l'activité de la glucosamine-fructose amidotransférase (GFAT) qui métabolise le fructose-6-phosphate en glucosamine 6 phosphate (**Wu et al., 2018**), un intermédiaire qui est ensuite converti en Uridine diphosphate NAcetylglucosamine (UDP-GlcNAc) par l'action de l'UDP-NAcetylglucosamine synthase, qui est impliquée dans la formation des chaînes de glycosyle des protéines et des lipides. Elle est également utilisée pour la modification post-traductionnelle des protéines, un processus contrôlé par l'enzyme, O-Glucosamine-N-Acetyl transférase (**Giacco et Brownlee, 2010**).

En cas d'hyperglycémie, des quantités excessives de fructose-6-phosphate sont canalisées vers la voie de l'hexosamine et par conséquent, l'activité de GFAT est régulée à la hausse, conduisant à un niveau élevé d'UDP-GlcNAc (UDP-NAcHexosmine) et une augmentation subséquente de l'activité O-Glucosamine-N-Acetyl transférase (figure 12).

L'hyperactivité de cette enzyme et de la voie de l'hexosamine ont été associées à des altérations de l'expression génique et expression accrue de facteurs de transcription tels que TGF- α et TGF- β . Ces derniers sont responsables du rôle toxique et pro-oxydant de la voie de l'hexosamine dans le diabète et de ses complications associées (**Ighodaro, 2018**).

5.3 Voie de la protéine kinase C (PKC)

La PKC est une enzyme de la famille AGC (protéine kinase dépendante de l'AMPc/PKG/PKC) qui est apparentée à la sérine/thréonine (**Geraldes et al., 2010**), et joue un rôle clé dans des voies de signalisation cellulaire impliquant le diacylglycérol (DAG), la phosphatidylsérine et le calcium.

En cas d'hyperglycémie, l'accumulation de glycéraldéhydes-3-Phosphate due à l'inhibition de la glycéraldéhyde-3-Phosphate déshydrogénase entraîne un taux élevé de dihydroxyacétone-3-Phosphate (DHA-3-P), qui à son tour est réduit en glycérol-3-Phosphate. Le glycérol-3-Phosphate se combine avec les acides gras pour conduire la synthèse de novo du diacylglycérol (DAG), l'augmentation du taux cellulaire de DAG, résulte de l'hydrolyse des phosphatidates, notamment la phosphatidylcholine et la phosphatidyl sérine, régule à la hausse la voie/des isoformes de PKC (figure 12) (**Ighodaro, 2018**).

Les activités élevées de la voie PKC ont été signalées comme stimulant les enzymes générant des ROS tels que les NADPH-oxydases et les lipoxygénases, qui tous ensemble exacerbent

l'environnement oxydatif cellulaire (**Ighodaro, 2018**). D'autre part, la PKC joue également un rôle important dans la progression de la tolérance à l'insuline et du diabète par la régulation de la prolifération et de l'activité des cellules β , ainsi que par la sécrétion d'insuline et la mort cellulaire (**Arunachalam et al., 2022**).

5.4 Voie des polyols

La voie des polyols est également connue sous le nom de voie de la sorbitol-aldose réductase, elle est très active et peut consommer environ 30 % de glucose de l'organisme (**Wu et al., 2018**).

Elle consiste en 2 réactions catalysées par 2 enzymes, la première réaction est la réduction du glucose en sorbitol, catalysée par l'aldose réductase (AR) et convertit également le NADPH en NADP^+ . La seconde réaction convertit le sorbitol en fructose, qui est catalysée par le sorbitol déshydrogénase (SDH), et fabrique le NADH à partir du NAD^+ (figure 12).

L'accumulation et la surproduction des produits globaux de la voie des polyols qui sont le sorbitol, le fructose et le NADH, et l'utilisation excessive de NADPH conduit finalement à un stress due au déséquilibre redox de NADH et NAD^+ , tous ces produits sont impliqués dans la pathogenèse du diabète et de ses complications (**Yan, 2018 ; Thakur et al., 2021**).

5.5 Voie avancée des produits finaux de glycation (AGE)

Les AGE, souvent appelés glycotoxines, sont un groupe des composés hautement oxydants associés au diabète et à d'autres maladies chroniques (figure 12). Les sucres réducteurs réagissent *via* un processus non enzymatique avec les groupes amino libres des protéines, lipides ou acides nucléiques pour produire des AGE (**Arunachalam et al., 2022**).

Une fois les AGE formés, elles peuvent se lier à différents récepteurs AGE (AGER1, AGER2, AGE-R3 et RAGE) et interagir anormalement avec les composants de la matrice extracellulaire pour favoriser la génération de ROS et favoriser invariablement le stress oxydatif, qui perturbe la transduction des signaux cellulaires, en particulier les réponses métaboliques médiées par l'insuline, ce qui entraîne une altération remarquable de leur fonctionnement normal (**Ighodaro, 2018**).

Au cours du diabète, la surproduction d'AGE peut entraîner, un déséquilibre entre les AGE (production endogène et apport exogène) et le mécanisme efficace du système de détoxification des AGE, la dysfonction des cellules endothéliales en se liant au récepteur des

produits finaux de glycation avancée (RAGE), une charge métabolique cumulative (à la fois hyperglycémie et hyperlipidémie), une inflammation, un stress oxydatif et l'activation à la fois de la NADPH oxydase (NOX) et de NF-κB (Knapp *et al.*, 2019 ; Perrone *et al.*, 2020).

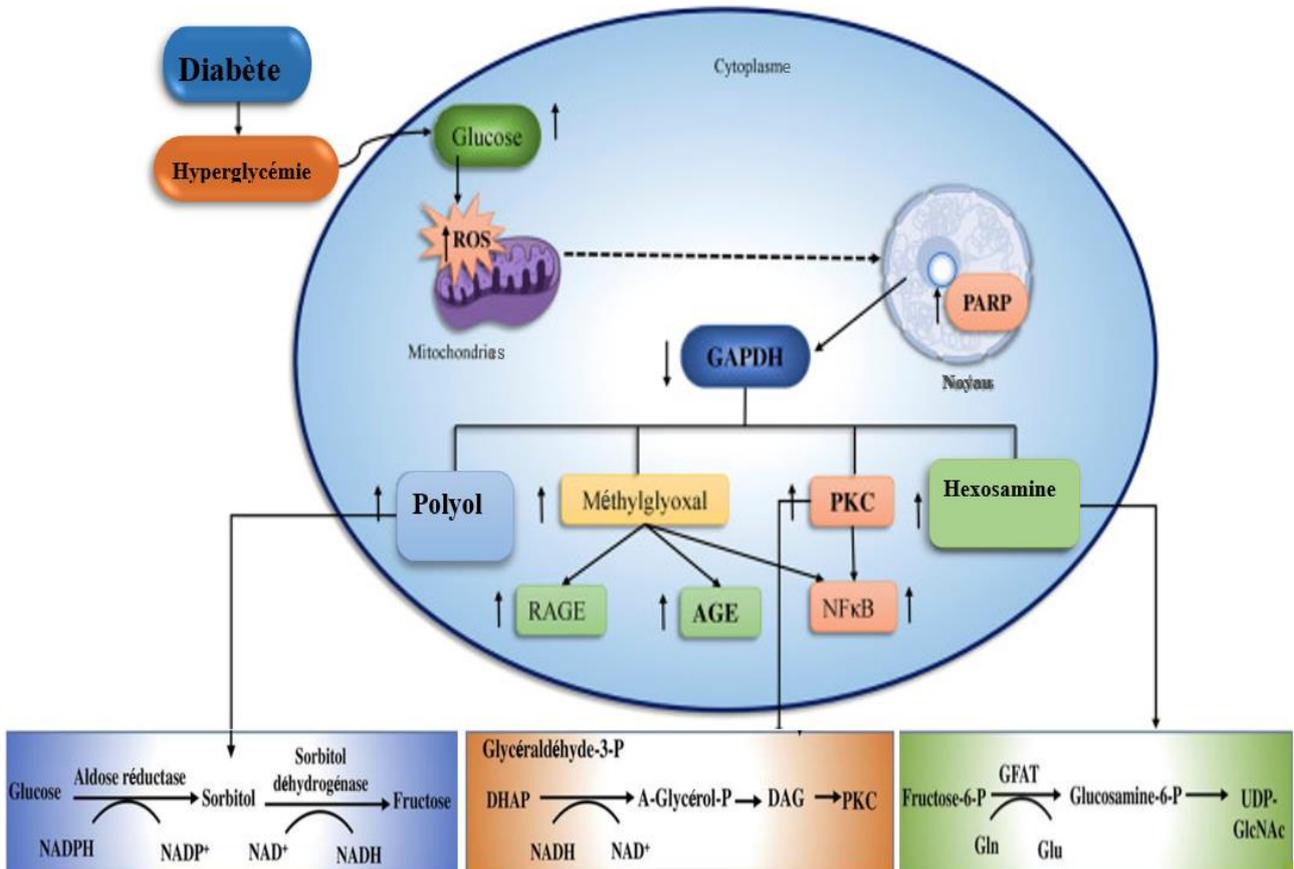


Fig. 12 Les principales voies moléculaires associées au stress oxydatif dans le diabète, modifiée de (Arunachalam *et al.*, 2022). Les voies de la glycolyse, d'hexosamine, de la protéine kinase C, de polyol et voie AGE /RAGE augmentent les niveaux de ROS dans les cellules endothéliales, ce qui active NF-κB, induit finalement une inflammation et une thrombose dans l'endothélium vasculaire en augmentant la transcription de VEGF, VCAM-1 et ET-1.

Chapitre III
Plante Lepidium
Sativum L

1. Généralités sur la plante *Lepidium Sativum* L

Lepidium sativum (Cresson alénois) est une plante herbacée annuelle et comestible, apparentée à la famille des Brassicacées (Ahmad et al., 2021), fait partie des plantes médicinales importantes où elle est utilisée dans les traitements médicaux populaires (Golkar et al., 2019). Son origine n'est pas clairement connue, car aujourd'hui elle est cultivée dans le monde entier, mais on pense qu'il originaire d'Afrique du Nord-Est et d'Asie du Sud-Est. Dans certaines régions, *L. sativum* est connue sous le nom de cresson du jardin, de poivrière, Chandrasur ou Habb El-Rashaad.

L. sativum est caractérisée par sa capacité de pousser dans n'importe quel type de climat et de sol et sa capacité à tolérer une légère acidité. De plus c'est une plante vivace et un légume vert important, consommé par les êtres humains, le plus souvent comme garniture ou comme légume-feuille (Divanji et al., 2012 ; Kumar et al., 2019).

Différentes parties de *Lepidium sativum* telles que les racines, les feuilles, et les graines ont une importance économique, aussi il a été rapporté qu'elles possèdent diverses activités biologiques telle que, antimicrobienne, hypoglycémiant, antioxydante et autres (figure13) (Painuli et al., 2022).



Fig.13 Plante *Lepidium Sativum* L (Hassan et al., 2011).

2. Etude botanique et Taxonomique de *Lepidium Sativum* L

2.1 Place dans la systématique

2.1.1 La famille Brassicaceae (crucifères)

Les Brassicaceae sont cosmopolites, ils ont la capacité de s'adapter à des milieux particuliers, comme les montagnes ou les déserts, présentent une lignification poussée et une surface foliaire réduite. Cette famille des crucifères est très homogène, très évoluée, facile à définir et très reconnaissable par ces fleurs à pétales disposés en croix, d'où le nom de Crucifère (du latin « cruce[m] ferre », porter une croix) (Guingard et Dupont, 2004).

2.1.2 Le genre *Lepidium*

Le genre *Lepidium* est constitué d'environ 175 espèces, largement distribuées à travers le monde, sur tous les continents (Verkerk et al., 2009). C'est l'un des genres les plus représentés de la famille des Brassicacées. Peu d'informations sont connues sur la période d'apparition de ce genre. Il semble que celui-ci soit originaire du bassin méditerranéen, où la plupart des espèces diploïdes ont été trouvées (Docteur Pierrick Hordé, 2013).

2.1.3 L'espèce *Lepidium sativum*

Lepidium sativum est le nom botanique du cresson alénois (ou passeraie cultivée), une plante médicinale bien connue, la classification de *Lepidium sativum* est représentée sur (tableau 3).

Tableau 3. Classification taxonomique du *Lepidium sativum* L (Al-Snafi et al., 2019).

Règne	Plantae (plante)
Sous-règne	<i>Tracheobionta (plantevasculaires)</i>
Division	<i>Magnoliophyta</i>
Classe	<i>Magnoliopsida</i>
Sous-classe	<i>Dillenidae</i>
Ordre	<i>Brassicales</i>
Famille	<i>Brassicaceae</i>
Genre	<i>Lepidium</i>
Espèce	<i>Lepidium Sativum</i> L

2.2 Nomenclature

Plusieurs dénomination et synonymes ont été attribués au cresson alénois (*Lepidium sativum* L), nous mentionnant quelques exemples sur le tableau suivant :

Tableau 4. Noms communs de *Lepidium sativum* (Al-Snafi et al., 2019).

<i>Langue</i>	<i>Nom</i>
<i>Arabe</i>	<i>Habb al-rashad</i> (حب الرشاد)
<i>Français</i>	<i>Cresson alénois</i>
<i>Anglais</i>	<i>Garden cress</i>
<i>Italie</i>	<i>Agretto</i>
<i>Allemand</i>	<i>Gartenkresse</i>
<i>Latin</i>	<i>Lepidiumsativum</i>
<i>India</i>	<i>Chandrasur</i>

2.3 Description botanique

Lepidium sativum est une petite plante vivace à croissance rapide et feuilles persistantes, semi-parasite, aux branches élancées, atteignant une hauteur jusqu'à 18 m, avec une écorce gris foncé ou presque noire ou rougeâtre et rugueuse. Son aubier est blanc et non aromatique, mais le bois de cœur est aromatique et brun jaunâtre ou brun foncé (Divanji et al., 2012 ; Vaishnavi et al., 2020).

Les feuilles sont entières ou pennées, diversement lobées et glabres, souvent avec des segments linéaires ; jusqu'à 6-5 cm de long et les lobes ont une taille de 0,3-0,6 à 0,7-1,2 cm (Raval et al., 2011). Les feuilles supérieures sont généralement simples et linéaires, parfois lobées ou avec dents. Les feuilles basales ont de longs pétioles et une lyreate Pinnatipartite ; les feuilles culinaires sont lancéolées (figure14) (Prajapati et al., 2014).

Les fruits sont globuleux, de 1,2 cm de diamètre, de couleur noir pourpre avec des côtes dures (Divanji et al., 2012).

Les fleurs pourpres brunâtre, violette ou paille et non aromatique (figure 14) (Raval et al., 2011).



(a) Les feuilles



(b) Partie fleurie

Fig.14 Aspect morphologique de *Lepidium sativum L*. (a) les feuilles, (b) partie fleurie (Prajapati et al.,2014).

Les graines du cresson alénois sont petites, de forme ovale, pointues et triangulaires à une extrémité lisse, environ 3-4mm de long et 1-2 mm de large, de couleur brune rougeâtre (Doke et al., 2014 ; Dixit et al., 2020). Un sillon présent sur les deux surfaces s'étendant jusqu'aux deux tiers vers le bas, une légère extension en forme d'aile présente sur les deux bords de la graine. En trempant dans l'eau, le tégument se gonfle et se recouvre d'un mucilage transparent, incolore et mucilagineux (Bigoniya, 2011).

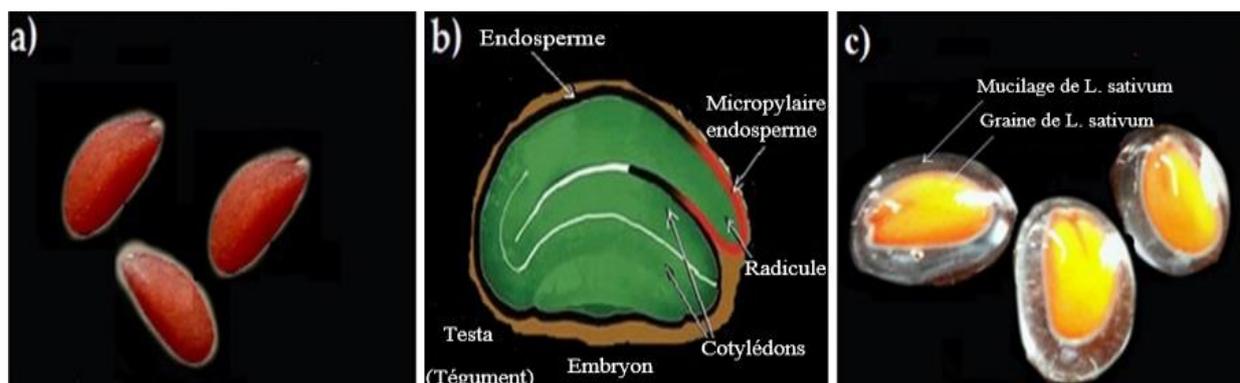


Fig. 15 Images photographiques de *Lepidium sativum L*. (a) graines sèches (b) section longitudinale des graines montrant ses différentes parties, et (c) graines humides montrant les mucilages sur la partie du tégument des graines (Prajapati et al., 2014).

2.4 Répartition géographique de *Lepidium Sativum* L

L'origine exacte du cresson alénois est assez floue, mais on pense qu'il se trouve en Éthiopie et dans des pays avoisinants, sa domestication s'est probablement faite en Asie occidentale. Sa culture était connue de l'antiquité en Grèce et en Italie et peut-être aussi en Égypte, mais surtout à petite échelle dans les jardins familiaux (Poya et al., 2019).

Actuellement, il est cultivé dans le monde entier, y compris la plupart des pays Africains (Kenya, Ethiopie, Égypte et Algérie), Asie (Koweït, Oman, Arabie Saoudite, Iran), Europe (Grande-Bretagne, France, Italie, Allemagne), Australasie (Australie et Nouvelle-Zélande), Amérique du Nord (Canada et États-Unis) et Amérique du Sud (Argentine et Chili) (Al-Snafi et al., 2019).



Fig.16 La localisation de *Lepidium sativum* L. dans la carte géographique, les points rouges montrent la présence de la plante (Gregory, 2007).

3. Composition phytochimique de *Lepidium sativum* L

Des études phytochimiques de *L. sativum* ont montré la présence de flavonoïdes, coumarines, glycosides soufrés, triterpènes, stérols et divers alcaloïdes d'imidazole. Les principaux composés secondaires de cette plante sont les glucosinolates.

La plante entière contient la 4-méthoxyglucobrassicine, des esters d'acides caféique, β -sitostérol, le benzylcyanide, calmoduline, sinapoyglucose, p-coumarique, férulique, acides quiniques, protéines, minéraux, vitamines, 5-4-dihydroxy-7,8,3,5-tétraméthoxyflavone, 5-3-dihydroxy-7,8,4-tétra-méthoxyflavone, et 5-3-dihydroxy-6,7,4-tétra-méthoxyflavone. Quatre glucosinolates (glucotropéoline, gluconaine, gluconasturtine et glucobrassicinapine), ainsi que trois nouveaux phytoconstituants (Lepidiumsestenterenol, lepidiumterpénoïde et lepidiumterpénylester) sont isolés à partir de *L. sativum* (Prajapati et al., 2014). Plusieurs études menées dans différentes régions ont également montré que cette plante contient une quantité importante de phénols et de flavonoïdes (Tableau 5).

Tableau 5. Teneur totale en composés phénoliques et flavonoïdes de *L. sativum*.

Pays	Partie végétale et solvants	Teneur totale en phénols (mg d'acide gallique équivalent /g d'extrait)	Teneur totale en flavonoïdes (mg d'acide gallique équivalent /g d'extrait)	Références
Inde	Extrait éthanolique de graines	4 :46 ± 0 :14	3 :57 ± 1 :2	Yadav et al., 2011
	Extrait éthanolique de graines	11 :03 ± 0 :75	4 :79 ± 0 :24	Kadam et al., 2018
Pakistan	Extrait méthanolique de graines	120 :26 ± 1 :52	—	Zia-Ul-Haq et al., 2012
	Extrait aqueux de graines	126,24	07,21	Abo El-Maati et al., 2016
	Extrait éthanolique de graines	88.08	00.65	Abo El-Maati et al., 2016
Egypte	Extrait éthanolique de graines	46 :00 ± 0 :86	82 :00 ± 0 :93	Abdulmalek et al., 2021
	Extrait aqueux de graines	34 :00 ± 0 :67	53 :00 ± 0 :58	Abdulmalek et al., 2021
Turquie	Extrait méthanolique de partie aérienne	184 :14 ± 2 :5**	12 :63 ± 1 :5***	Selek et al., 2018
Maroc				
Région de Tafraout	Extrait méthanolique de graines	94 :48 ± 1 :82	37 :63 ± 2 :14	Chatoui et al., 2020
	Extrait éthanolique de graines	86 :48 ± 0 :22	32 :51 ± 0 :81	
Région de El-Haouz	Extrait méthanolique de graines	83 :36 ± 0 :98	33 :58 ± 0 :33	Chatoui et al., 2020
	Extrait éthanolique de graines	80 :28 ± 0 :28	29 :24 ± 0 :47	

3.1 Composition phytochimique des graines de *Lepidium Sativum* L

Divers facteurs y compris la variété, les pratiques agronomiques des plantes, le stade de collecte des semences et les conditions géologiques contribuent aux différences observées au niveau de la composition chimique des graines du *L. sativum* (**Hekmatshoar et al., 2021**).

Les graines contiennent 25 % des protéines, 14–24 % de lipides, 8 % des fibres brutes et 33–54 % des glucides qui contiennent 90,0 % de polysaccharides non amylacés et 10 % d'amidon (**Prajapati et al., 2014**).

Les graines de la plante contiennent principalement des alcaloïdes (**Falana et al., 2014**). Sept alcaloïdes d'imidazole, dont cinq lépidine B, C, D, E et F (dimère), et deux nouveaux alcaloïdes monomères à savoir les semi épidinoides A et B ; et l'acide sinapique et sinapine (**Ramadan et al., 2020**), aussi les glucosinolates sont les principaux composés secondaires de ces graines qui ont révélé la présence de glucotropéoline et glucosinolate d'éthyle 2-phényle (**Painuli et al., 2022**). Des composés phénoliques la plupart sont l'acide gallique, l'acide protocatechuique, l'acide coumarique, l'acide caféique, l'acide coumariquehexoside, l'acide caféique hexoside, l'acide feruliquehexoside, l'acide vanilliquehexoside, l'acide caffeoylquinique et enfin l'acide coumaroylquinique. Les autres composés sont la quercétine, quercétine hexoside, kaempferol et kaempferol-glucuronide (**Zia-Ul-Haq et al., 2012**).

En plus, des flavonoïdes, tanins, anthraquinone, glycosides cardiaques, benzoïques, dihydroxybenzoïques, acides chlorogénique, 4-hydroxycoumarique, acide salicylique, acide pyrogallique, catéchine, les vitamines (Vit A, C, D, B-6) et cobalamine avec des acides aminés essentiel (Leucine, Valine, Lysine, Phénylalanine, Isoleucine, Arginine, Histidine, thréonine et méthionine) et non essentiels (acide glutamique, acide aspartique, glycine, (**Hekmatshoar et al., 2021**). Les graines contiennent une quantité remarquable des minéraux tel que le calcium, le fer et l'acide folique (**Lahiri et al., 2020**) et lors de l'hydrolyse contiennent des mucilages comme l'arabinose, le galactose, le glucose, le mannose, la xylose et divers acides uroniques.

Les graines de *L. sativum* contiennent 20 à 25 % d'huile jaunâtre. Cette huile contient une quantité équilibrée d'acides gras polyinsaturés (AGPI) (46,8 %), et d'acides gras monoinsaturés (MUFA) (37,6 %). La principale matière grasse est l'acide alpha-linolénique (32–34,0%), et les autres sont des acides palmitique, stéarique, oléique, linoléique, arachidique, béhénique, lignocérique, stérol et sitostérol et contient également des

antioxydants naturels, à savoir des tocophérols, des caroténoïdes, et des constituants volatils les principaux sont isothiocyanate de benzyle et le cyanure de benzyle (Prajapati et al., 2014). Le tableau 6 présente une description détaillée des composés bioactifs présents dans différentes parties de l'espèce.

Tableau 6. La composition chimique des extraits de différents parties de *Lepidium sativum* (Painuli et al., 2022).

Partie végétale	Composés bioactifs	Régions/pays
Feuilles	Nitrile de benzyle / n, n-Diméthylaminoéthanol / 2-Hydroxy-1-(1'-pyrrolidyl) -1-butène-3-one / d-Proline / Butyrolactone	Irak
	Apigénine / Quercétine / Kaempférol / lutéoline / 7-Hydroxy-4', 5,6-triméthoxyisoflavone / Acide sinapique / Acide chlorogénique / Acide p-coumarique / Acide ascorbique / α -Tocophérol / 6-Prénylnaringénine	Egypte
Graines	Glucotropéoline / Sinapine / K di-hexose rhamnose / Sinapoyle di-glucose / Malate de sinapoyle / K hexose rhamnose 1 / K rhamnose (benzo) di-hexose 1 / Nitrile de benzyle / Benzène-isothiocyanatométhyl / 3',5'-Diméthoxyacétophénone	Algérie
	Ester méthylique de l'acide hexadécanoïque / Acide cis-vaccénique / Ester méthylique de l'acide cs-11-eicosénoïque / 7,8-Epoxy lanostan-11-ol / 3-Acétoxyergosta-14,22-dien-3-ol-acétate-3 bêta-5 alpha / Cyanure de benzyle / Thiocyanate de benzyle / Isothiocyanate de benzyle	Inde
	Benzaldéhyde / Benzonitrile / Thiocyanate de benzyle / Isothiocyanate de benzyle	Pologne
Partie aérienne	Stigmast-5-en-3 / β 27-Diol 27-benzoate	Inde

4. Usage des graines de *Lepidium sativum* L

4.1 Dans le monde

En Asie du Sud, les graines de *L. sativum* sont utilisées pour traiter la bronchite, l'asthme et la toux. Elles sont considérées comme un remède abortif, diurétique, expectorant, antibactérien, stimulant gastro-intestinal, gastro-protecteur, laxatif et stomatique. Elles sont appliquées aussi pour soulager la douleur et l'enflure des articulations rhumatismales, dans le hoquet, dysenterie, la diarrhée et les maladies cutanées causées par les impuretés du sang.

Aussi les bonbons traditionnels pour les mères allaitantes sont préparés à partir des graines de *L. sativum* (Doke et Guha, 2014).

En Inde, les graines sont utilisées, frais ou secs, comme assaisonnement avec une saveur poivrée et comme semences ou sa poudre est mélangée avec de l'eau et appliqué sur les zones touchées ou consommées avec de l'eau ou du lait chaud pour guérir la fracture et les lésions internes (Poy et al., 2015 ; Prajapati et Dave., 2018).

Chez les Arabes, la consommation des graines de *L. sativum* est très fréquente car le prophète « Muhammad » l'a recommandé, ils consomment les graines bouillies dans les boissons, soit broyées dans du miel ou en infusion dans du lait chaud comme un bon médiateur pour guérir les fractures des os (Poy et al., 2015).

Dans divers pays d'Afrique, les graines de *L. sativum* sont considérées comme un remède médicamenteux efficace pour guérir les troubles respiratoires, comme la bronchite et l'asthme (Rehman et al., 2012).

En Algérie, les semences mélangées au miel est le mode d'utilisation le plus indiqué, pour exciter l'appétit et pour redonner des forces aux convalescents (Baba Aissa, 2011). Également dans le nord-ouest et le sud-ouest d'Algérie les graines sont fréquemment utilisées pour traiter les symptômes de syndrome métabolique et de diabète sucré (L'hadj et al., 2019).

4.2 Usage médicale

Les graines de *L. sativum* étaient utilisées comme apéritif, diurétique, tonique, émoulinant, carminatif, galactagogue, emménagogue, et pour guérir les maladies de la gorge, les tumeurs utérines, les polypes nasaux et le cancer du sein. Les graines ont été introduites dans le régime alimentaire des femmes allaitantes pour augmenter la sécrétion de lait pendant la période postnatale et en grande quantité pour provoquer un avortement. Elles sont également appliquées comme un cataplasme contre les douleurs, les blessures, les entorses, dans le traitement des infections bactériennes et fongiques et aussi la cicatrisation des fractures (Al-Snafi, 2019).

La pâte de graines est appliquée sur les articulations rhumatismales pour soulager la douleur et l'enflure, et les graines pilées dans l'eau sont utilisées pour traiter les hoquets et les maux d'estomac (Zia-Ul-Haq et al., 2012).

Le mucilage des graines de *Lepidium sativum* (LSSM) a de nombreux usages comme excipients pharmaceutiques ou comme additif de qualité alimentaire car il a des

caractéristiques hydrocolloïdes, et des effets antimicrobiens et antioxydants en plus de sa rentabilité et de ses larges utilisations dans les remèdes maison (Shehab et al., 2022).

4.3 Usage nutritionnel

Différentes parties de *L. sativum* en particulier, les graines et l'huile de graines sont considérées comme une source précieuse de nutrition avec propriétés thérapeutiques importantes.

Les éléments nutritionnels dans les graines comprennent des minéraux riche en potassium ($1193:95 \pm 10:51$ mg/100 g), et phosphore ($514:59 \pm 10:67$ mg/100 g); et une quantité faible en molybdène ($0:43 \pm 0:08$ mg/100 g) ; ainsi que, des acides aminés tel que l'acide glutamique ($19:33 \pm 0:19$ g/100 g protéine), la méthionine ($0,97 \pm 0,02$ g/100 g de protéine), avec une valeur plus élevée de la leucine ($9:03 \pm 0:007$ g/100 g de protéines), et une quantité faible pour la cystéine ($0:80 \pm 0:00$ g/100 g de protéines). Alors que l'huile de graines est riche en acide linoléique (~34-35%), et acide oléique à (~2,8 %). Ces nutriments qui existent dans les graines et l'huile de graines de *L. sativum* ont été utilisés pour combattre l'anémie, la malnutrition, et plusieurs carences en micronutriments (figure 17) (Painuli et al., 2022). En raison de ses propriétés nutritionnelles et fonctionnelles élevées du cresson alénois, il peut être utilisé pour la fortification de nombreuses boissons et aliments (Singh et Paswan, 2017) tell que, le développement de biscuits riches en fer et acides gras oméga-3 (Umesha et al., 2015), l'amélioration de la rhéologie de la pâte et des paramètres de qualité du pain riz-blé, le mélanges d'huiles végétales avec d'huile de cresson de jardin riche en acide α -linoléique (Singh et Paswan, 2017).

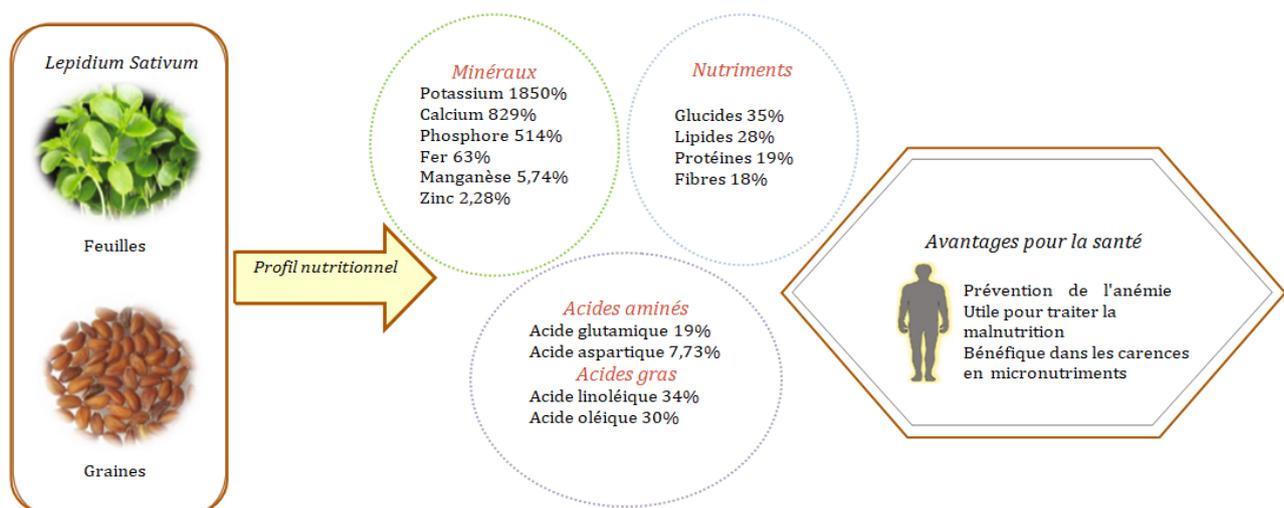


Fig. 17 Les composés nutritionnels les plus représentatifs de *L. sativum* et la corrélation avec leurs effets bénéfiques pour la santé humaine (Painuli et al., 2022).

5. Activités hypoglycémiantes et anti-oxydantes des graines de *Lepidium Sativum L*

Le cresson de jardin est riche en de nombreux composés phytochimiques, qui sont responsables de sa nature thérapeutique (**Jain et Grover, 2022**).

Les graines de LS sont une source riche de protéines, de fibres alimentaires, de minéraux et d'acides aminés essentiels. Ils contiennent également des phytoconstitués qui pourraient être responsables de sa forte capacité antioxydante et présentent de nombreuses propriétés médicinales telles que l'activité antidiabétique, hypocholestérolémiante, cicatrisation des fractures, hépatoprotecteur, anti-inflammatoire et autre (**Doke et Guha, 2014**).

De nombreuses activités scientifiques ont été menées pour établir le mécanisme approprié de l'activité hypoglycémique et antioxydante des graines de *L. sativum*.

Patole et *al.* (1998) ont comparé l'efficacité de cinq graines mucilagineuses (Cresson alénois, Niger, Lin, basilic sacré et basilic) sur le taux d'hydrolyse de l'amidon *in vitro* afin de tester leur potentiel à ralentir l'hydrolyse de l'amidon en glucose *in vivo* chez des sujets diabétiques. Les graines de cresson ont montré un pouvoir de réduction plus fort par rapport aux autres graines (41 %), sachant que l'amidon est la principale source de glucose dans le sang. Par conséquent, Ils ont aussi fait des tests *in vivo* sur 11 sujets DNID (diabétiques non insulino-dépendants) et 14 sujets sains. Les résultats ont révélé que les graines de LS réduisaient la réponse glycémique. L'administration à long terme des graines de LS (15g/j/21 jours) chez les diabétiques a montré une réduction des taux de la glycémie chez 9 sujets sur 11 diabétiques à la fin de la période d'étude (**Patole et al., 1998**).

En 2005, Eddouks et ces collaborateurs ont examiné l'activité hypoglycémiant de l'extrait aqueux des graines de *L. sativum* chez des rats normaux et diabétiques induits à la streptozotocine (STZ). Il y avait une diminution significative ($p < 0,001$) de la glycémie chez les rats diabétiques après un traitement oral aigu (dose unique), et chronique (15 jours d'administration quotidienne) pendant deux semaines de l'extrait (20 mg/kg de poids corporel). Les chercheurs ont conclu que cet extrait a une activité hypoglycémiant puissante chez les diabétiques et le mécanisme de cette activité était indépendant de la sécrétion d'insuline, car aucun changement n'a été observé au niveau des concentrations plasmatiques basales d'insuline après le traitement (**Eddouks et al., (2005)**).

Une autre étude d'Eddouks et Maghrani, (2008) a évalué l'effet des graines de *L. sativum* sur la réabsorption rénale du glucose chez des rats diabétiques induits par la streptozotocine.

La perfusion intraveineuse d'extrait aqueux de graines LS (10 mg/Kg/h) a normalisé la glycémie et augmenté significativement les niveaux de glucose urinaire. Ils ont rapporté que cet extrait a provoqué une puissante inhibition de la réabsorption rénale du glucose qui à son tour a réduit le taux du glucose dans le sang (**Eddouks et Maghrani, 2008**).

En 2010, Yogesh chand ont montré que l'extrait éthanolique de graines de *L. sativum* a un potentiel antioxydant, néphrocuratif, néphroprotecteur *in vivo* à 200mg/kg et 400mg/kg contre le cisplatine (5mg/kg) qui induit une néphrotoxicité chez les rats *Wistar* mâles adultes. L'augmentation des lipides peroxydase et du taux de malondialdéhyde (MDA) ainsi que la diminution de SOD, CAT et GSH induit par la cisplatine, été significativement ($P < 0,01$) contrôlés avec la dose de 200mg/kg de l'extrait dans les groupes curatifs et à 400mg/kg dans les groupes curatifs et protecteurs. Cependant moins significatif ($P < 0,05$) à dose 200mg/kg dans le groupe protecteur (tableau7). Cela est dû à la présence de glycoside, alcaloïdes, tanin (composé phénolique), des flavonoïdes et des acides aminés (glutamine, cystéine et glycine) dans l'extrait éthanolique des graines (**Yogesh chand et al., 2010**).

Tableau 7 : Effet du traitement à l'extrait éthanolique de graines de *L. sativum* sur la peroxydation lipidique et les enzymes antioxydantes du rein. ** $P < 0,01$, * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, ** $P < 0,01$, ** $P < 0,01$ par rapport au modèle contrôle.

S. No.	Groupes	GSH ($\mu\text{mol} / \text{mg}$ tissu rénal)	MDA (nMol /g.ml)	SOD (Unité /g tissu rénal)	CAT (μ mole de H ₂ O ₂ /g de tissu rénal)
1.	Contrôle	69.50±1.54	14.00±0.57	21.83±0.94	323.33±1.75
2.	Contrôle du modèle	45.33±1.66	24.50±0.61	07.16±0.60	201.67±3.33
3.	Protecteur(200mg/kg)	48.16±1.24ns	21.50±0.76*	10.00±0.51*	219.17±6.24*
4.	Curatif (200mg/kg)	59.66±1.28**	17.16±0.60**	15.33±0.88**	301.83±2.63**
5.	Protecteur (400mg/kg)	51.33±1.14*	21.00±0.63**	10.66±0.49**	223.33±6.41**
6.	Curatif (400mg/kg)	67.83±1.07**	15.33±0.76**	16.80±0.56**	315.50±1.40**

Shukla et ces collègues en 2012, ont étudié l'activité hypoglycémiant des alcaloïdes totaux des graines de *L. sativum* sur des rats diabétiques induits par l'alloxane. Les rats diabétiques ont été nourris avec des alcaloïdes totaux (50, 150 et 250 mg/kg P.C) pendant 21 jours continus. La dose de 250 mg/kg, il y avait une réduction significative ($p < 0,001$) de la glycémie, du cholestérol, des triglycérides et de l'urée chez les rats diabétiques. Ils ont rapporté que les alcaloïdes totaux à la dose de 250 mg/kg avaient une activité

hypoglycémique puissante, et ont suggéré que cet effet peut être dû à la modulation de l'état redox des cellules hépatiques et des cellules β -pancréatiques, en inhibant les dommages produits par la génération de radicaux libres. En outre, l'effet peut être dû à la restauration de la réponse à l'insuline retardée, et à une absorption lente des glucides (glucose), ou à la potentialisation de la sécrétion pancréatique d'insuline à partir des cellules β des îlots restants (Shukla et al., 2012).

Zia-Ul-Haq et al. (2012) ont étudiés la capacité antioxydante et la teneur en composés bioactifs des graines de *L. sativum*. Les résultats ont révélé que l'extrait méthanolique de ses graines à une capacité antioxydante *in vitro*, dû à leur teneur élevée en composés phénoliques, ce qui est indiqué par les trois tests TEAC ($168.10 \pm 1.32 \mu\text{mol TE/g}$), FRAP ($1317.04 \pm 5.74 \mu\text{mol Fe}^{++}/\text{g}$) et TRAP ($506.40 \pm 14.87 \mu\text{mol TE/g}$). Ils ont montré aussi que les acides gras comme l'acide oléique (30.50 ± 0.16) et l'acide linoléique (8.60 ± 0.38), et les tocophérols en particulier γ -Tocopherol à $0.88 \pm 0.72 \text{ mg}/100\text{g}$ et δ -tocopherol à $111.56 \pm 0.37 \text{ mg}/100\text{g}$ retrouvés dans les graines, inhibent l'oxydation des huiles des graines et maintiennent la stabilité des graisses et des huiles contre la détérioration oxydative (Zia-Ul-Haq et al., 2012).

Chauhan et al. (2012) ont étudié les effets hypoglycémiantes de la poudre des graines de *L. sativum* sur le diabète et le stress oxydatif accumulé chez des rats *Wistar* mâles diabétiques induits par l'alloxane. Les rats traités à la poudre de LS à ($3,0\text{g}/\text{kg}$) ont montré une diminution significative ($p \leq 0,05$) de la glycémie à jeun, de l'hémoglobine glyquée (Hb A1C), et du profil lipidique (TC, TG, LDL-C, VLDL-C), avec une augmentation de (HDL-C). Également, la poudre a restauré le statut antioxydant dans le sérum sanguin et le tissu hépatique de rats albinos (augmentation du glutathion réduit (GSH) avec diminution de la peroxydation lipidique hépatique). Ainsi qu'une augmentation des niveaux d'insuline, les chercheurs ont suggérés que ça pourrait être due à la stimulation de la sécrétion d'insuline par les cellules β restantes du pancréas, ce qui améliore l'utilisation du glucose par les tissus périphériques pour réguler la glycémie (Chauhan et al., 2012).

Indumathy et Aruna, (2013) ont évalué l'activité de piégeage des radicaux libres des composés phénoliques et des flavonoïdes totaux de l'extrait des graines de *L. sativum*. L'extrait méthanolique s'est avéré contenir une quantité notable de phénols ($8,651 \text{ mg GAE/g}$) et flavonoïdes ($4,023 \text{ mg CAE/g}$), qui contribuent à l'activité antioxydante en inhibant le DPPH et le radical hydroxyle, et en piégeant les anions super oxydes, l'oxyde nitrique et peroxyde d'hydrogène (Indumathy et Aruna, 2013).

En 2016, Qusti et ces collaborateurs ont évalué la stimulation du pancréas de rats atteints de diabète induit par la streptozotocine à l'aide d'extrait de graines de *L. sativum*. Les groupes qui ont été traités avec 20% (p / p) d'extrait de méthanol de ces graines pendant 28 jours ont montré une diminution significative de la glycémie à jeun, peroxydation lipidique, carboxyméthyllysine (un produit final de glycation avancée (AGE) et tous les paramètres biochimiques élevés (IL-6, acide urique sérique, urée, créatinine, immunoglobulines, albumine urinaire) étaient rétablis. Ainsi, les tissus du pancréas ont également été améliorés et restaurés presque à l'état normal avec une augmentation des enzymes antioxydantes (CAT, de SOD). Ils ont suggéré que cet extrait a réussi à contrôler l'hyperglycémie chez les rats diabétiques en raison de la présence d'isothiocyanate de benzyle et d'acide cinnamique et ses dérivés qui inhibent de manière significative la formation de produits finaux de glycation avancée (AGE). Également d'autres substances biologiquement actives améliorent l'absorption du glucose en activant l'activité kinase du récepteur de l'insuline, l'autophosphorylation du récepteur de l'insuline et l'activité du glycogène synthase (**Qusti et al., 2016**).

Al-Sheddi et al. (2016) ont étudié les effets protecteurs de l'extrait de chloroforme des graines de *L. sativum* (LSE) à des concentrations de 5 à 25 µg/ml contre le stress oxydatif et la cytotoxicité induite par le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) à (0,25 mM) dans les cellules hépatiques humaines (HepG2). L'analyse par MTT et NRU ont montré que la concentration de l'extrait de (ELS) à 25 µg/ml pendant 24h inhibait significativement l'induction de la génération de ROS et de la peroxydation lipidique (45 % et 56 % respectivement), et augmentait le potentiel membranaire mitochondrial (55 %) et les niveaux de GSH (46 %) dans les cellules HepG2. Ils ont démontré que LSE à la capacité de protéger les HepG2 contre la cytotoxicité induite par H₂O₂, en modulant la génération de ROS et la peroxydation lipidique, ainsi que la réduction des niveaux de MMP et de GSH (**Al-Sheddi et al., 2016**).

Snehal et al. (2016) ont examiné l'effet inhibiteur des substances phénoliques du tégument des graines de *L. sativum* sur la α -amylase pancréatique et la α -glucosidase intestinale *in vitro*. La teneur totale en polyphénols du tégument LS a été évaluée (9,2 mg de GAE/g). L'extrait phénolique du tégument LS à différentes concentrations de phénols (4-17 et 21- 75 µg/ml respectivement) inhibait la α -amylase pancréatique et la α -glucosidase intestinale (+ 80%), avec des valeurs de CI50 de 5,5 et 33,2 µg/ ml respectivement, suggérant une forte inhibition de la α -amylase. Par conséquent l'inhibition de ces enzymes d'hydrolyse des glucides suppriment l'afflux de glucose du tractus intestinal vers les vaisseaux sanguins, entraînent une

diminution de l'hyperglycémie postprandiale ce qui indiquent le potentiel du tégument des graines de LS comme ingrédient hypoglycémique (Snehal *et al.*, 2016).

Chatoui et ces collègues (2016), ont examiné l'activité antioxydante des graines de *L. sativum* par la méthode de piégeage des radicaux libres (DPPH). Les résultats ont révélé que l'extrait de méthanol à une activité antioxydante importante avec une IC50 de 925,22±0,02 ppm alors que l' α -tocophérol (standard) était de 50,04 ppm. L'extrait de méthanol de LS contient les composés polyphénoliques tel que les flavonoïdes, les anthraquinones, les anthocyanidines, les xanthones et les tanins, tous ces composés à une capacité de piéger des radicaux libres, le superoxyde et le radical hydroxyle (Chatoui *et al.*, 2016).

Abo El-Maati *et al.* (2016) ont mené une étude sur l'extrait éthanolique des graines de *L. sativum*, pour leurs teneurs en composés phénoliques et leurs propriétés antioxydantes. L'estimation de la capacité antioxydante totale de l'extrait de manière dose-dépendante par les méthodes de DPPH, ABTS, blanchiment β carotène/linoléique et la réduction de fer (FRAP). Ils ont révélé que les composants de l'extrait sont capables de piéger les radicaux libres *via* un mécanisme de don d'électrons/d'hydrogène, et peuvent protéger les matrices sensibles à la dégradation oxydative induite par les radicaux libres (Abo El-Maati *et al.*, 2016).

En 2017, Desai et ces collègues ont étudié, le rôle hypoglycémiant et cytoprotecteur de graines de *L. sativum* (LSE) contre le diabète associé à l'obésité (diabète type 2) chez des souris normales et diabétiques induites par un régime riche en graisses (HFD)-streptozotocine. L'administration orale d'un extrait éthanolique de (LSE) pendant 28 jours a réduit significativement la glycémie tout en augmentant le poids corporel ce qui suggère que (LSE) peut normaliser le métabolisme énergétique dans les tissus, également cet extrait restauré les modifications dégénératives du foie et du pancréas en réduisant l'hypertrophie et la nécrose des hépatocytes et en augmentant la taille et le nombre d'îlots. Tout cela indique qu'il peut y avoir une protection des cellules β contre les effets néfastes des radicaux libres et que la stimulation des cellules β survivantes entraîne une augmentation de la sécrétion d'insuline (Desai *et al.*, 2017).

Malar *et al.* (2017) ont étudié les extraits éthanoliques de pousses, de feuilles, de tiges et de graines de *L. sativum* pour leur activité antidiabétique sur des rats diabétiques induits par l'alloxane. Les groupes ont été traités soit par le médicament standard metformine (150 mg/kg P.C) ou l'administration des extraits de diverses parties de la plante à la dose 250 mg/kg P.C

par voie orale pendant 28 jours. Cette étude a montré que seuls les extraits de graines et de feuilles, et la metformine tendent à ramener la glycémie à jeun vers la normale, l'extrait de la tige n'a pas d'effet significatif alors que l'extrait de la plante entière montre un effet modéré dans l'activité antidiabétique. Ces résultats ont clairement établi l'efficacité antidiabétique des extraits de graines de LS (figure18) (Malar et al., 2017).

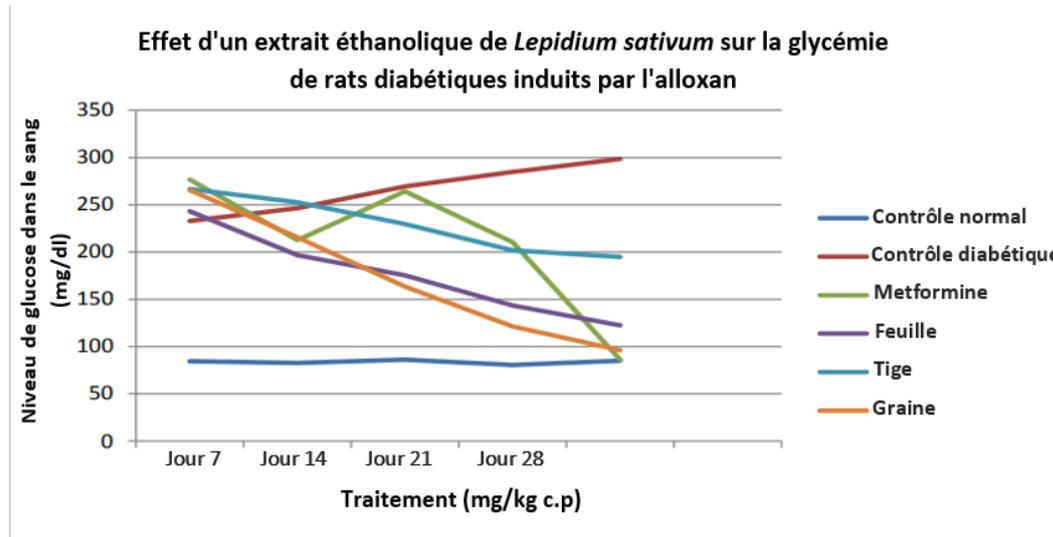


Fig. 18 Effet de l'extrait éthanolique de *Lepidium sativum* sur le niveau de glucose dans le sang des rats diabétiques induits par l'alloxane.

Une autre étude menée par Mishra et ses collaborateurs (2017), a étudié l'effet hypoglycémiant des graines de *L. Sativum* chez des rats normaux et diabétiques induits par la streptozotocine. L'administration orale d'extrait aqueux de graines du LS à une dose de 20 mg / kg de poids corporel pendant 16 jours a montré une réduction significative des niveaux de glucose, de phosphatase alcaline et de créatinine qui indique une augmentation du taux de filtration glomérulaire. Le taux de cholestérol élevé a été rétabli à la normale avec une diminution significative du pourcentage de DPPH et des niveaux de malondialdéhyde (MDA) qui est un produit stable de la peroxydation lipidique, également les valeurs FRAP ont augmenté dans les groupes traités à l'extrait, ce qui pourrait être dû à sa teneur en β carotène et l'acide ascorbique qui contribue à la capacité antioxydante totale. Les résultats ont révélé que cet extrait montre son efficacité pour réguler la glycémie et réduire les complications apparentées au diabète sucré développées en raison du stress oxydatif / accumulation de radicaux libres, montrant ainsi une amélioration de la fonction rénale et illustrant le potentiel hépatoprotecteur ce qui fournit une validation scientifique de l'utilisation de graines de LS comme traitement d'appoint dans le diabète (Mishra et al., 2017).

Kadam *et al.* (2018) ont montré la propriété antioxydante *in vitro* de l'extrait éthanolique de graine de *L. sativum*, qui est révélée par sa capacité à piéger 50% des radicaux libres ABTS ($IC_{50} = 35,29 \pm 1,02 \mu\text{g/ml}$), à piéger des radicaux DPPH ($IC_{50} = 162,4 \pm 2,3 \mu\text{g/ml}$), à piéger des radicaux d'anion superoxyde ($IC_{50} = 187,12 \pm 3,4 \mu\text{g/ml}$) et à inhiber des réactions en chaîne oxydatives à médiation radicalaire à une $IC_{50} = 119,32 \pm 1,5 \mu\text{g/ml}$. Les résultats de profilage par LC-ESI-Q-TOF-MS/MS ont montré que l'extrait éthanolique contient $11,03 \pm 0,75$ (mg GAE/g) de teneur totale en phénols et $4,79 \pm 0,24$ (mg QE/100 g) en flavonoïdes, et de nombreux composés bioactifs tels que le kaempférol, l'acide coumaroylquinique, l'acide glycolique p-coumaroyl, l'acide caféique, la quercétine, l'acide sinapique et bien d'autres, qui sont la source de propriété antioxydante de l'extrait (**Kadam *et al.*, 2018**).

Une étude d'Alharbi (2018) a été menée sur des rats normaux et diabétiques induit par l'alloxane qui ont été nourris avec un régime basal mélangé avec 1% (10g/kg) et 2% (20g/kg) de graines de *L. sativum* séchées pendant 30 jours consécutifs. Les résultats ont montré que les deux concentrations de graines ont réussi à contrôler l'hyperglycémie et améliorer la fonction du pancréas, ainsi qu'à normaliser tous les paramètres biochimiques (AST, ALT, ALP, cholestérol, triglycérides, urée et le poids relatif des organes) et diminuer les taux MDA. Alors que l'activité enzymatique de la catalase a montré une augmentation significative. Il a été suggéré que ces effets peuvent être dus à un effet inhibiteur de l'enzyme réductase qui joue un rôle dans la réduction du glucose en sorbitol qui ne peut pas diffuser hors de la membrane cellulaire, également peuvent être dû à l'activité antioxydante des constituants phytochimiques (phénols et flavonoïdes) qui éliminent les radicaux libres et inhibent ainsi le stress oxydatif ce qui indique le potentiel de ces graines à minimiser l'effet du diabète sans effet indésirable sur les paramètres métaboliques et le poids des organes (**Alharbi, 2018**).

Une autre étude établie par Desai *et al.* (2018) afin d'évaluer le potentiel antioxydant de l'extrait éthanolique de graines de *L. sativum* (LSE) sur des souris diabétiques induites par la streptozotocine (STZ). Les résultats ont montré que les niveaux des trois enzymes antioxydantes, à savoir la SOD, la CAT et la GPx, étaient réduits dans le groupe diabétique injecté (IP) par 40 mg/kg de (STZ) par rapport au groupe de contrôle, mais après 28 jours de traitement par voie orale avec 200 mg/kg P.C de LSE, ils ont observé une augmentation significative de ces enzymes antioxydantes dans le groupe de récupération. Les chercheurs ont suggéré que LSE a augmenté le taux d'enzymes antioxydantes dans le foie et le pancréas en piégeant les radicaux libres qui sont à l'origine de la maladie, ce qui permet de gérer le diabète et ses complications associées (figure 20) (**Desai *et al.*, 2018**).

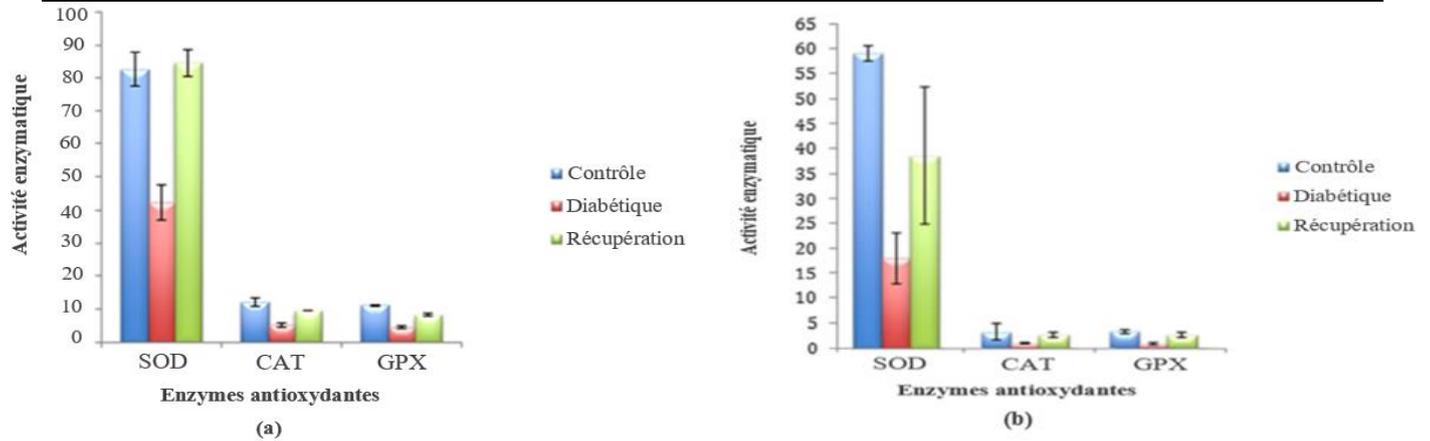


Fig. 19 Effet de l'extrait éthanolique de graines de *L. sativum* (LSE) sur l'activité du SOD (unité/mg de protéine/h), CAT et (GPx) (unité/mg de protéine) dans le foie (a) et le pancréas (b) de souris diabétiques.

En 2019, Attia et ces collègues sont testées les activités hypoglycémiantes et antioxydantes de l'extrait méthanolique de graines de *L. sativum* chez des rats mâles diabétiques induits par l'alloxane. Le traitement des rats diabétiques à 100mg/kg, 200 mg/kg et 300 mg/kg d'extrait méthanolique pendant quatre semaines a diminué la glycémie et le taux d'hémoglobine A1c glyquée significativement ($p < 0,001$), en raison de sa possession de composés phénoliques antioxydants, et a rétabli tous les changements biochimiques et histologiques des cellules pancréatiques à la normale, également a augmenté de manière significative ($p < 0,001$) tous les antioxydants (CAT, SOD, GSH) et a réduit la peroxydation lipidique. Il a été conclu que l'extrait méthanolique de graines de LS a une activité antidiabétique et antioxydante, il a réussi à contrôler le diabète, et à restaurer tous les tests biochimiques et les tissus du pancréas à leur état normal. La dose 300 mg/kg d'extrait de méthanol de LS a montré le meilleur résultat à 20 % (Attia et al., 2019).

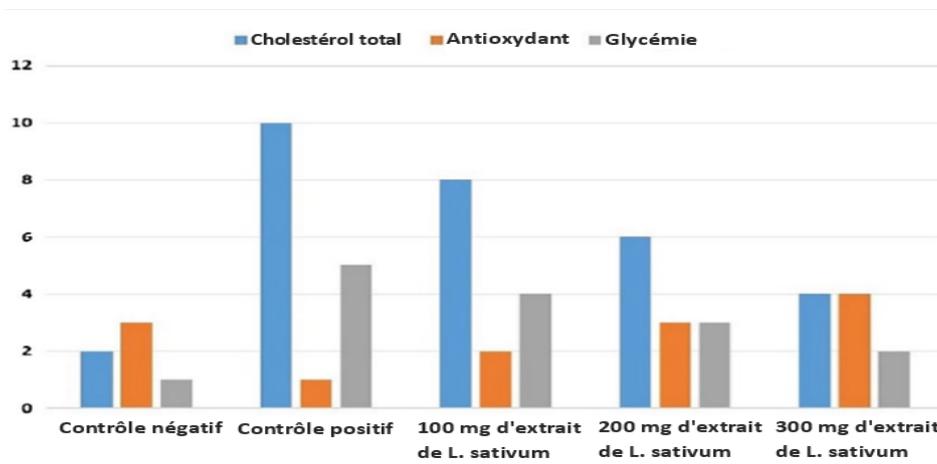


Fig. 20 Effet de l'extrait méthanolique de *L. sativum* à différentes doses sur la glycémie, la capacité antioxydante et le cholestérol total.

Tounsi et *al.* (2019) ont réalisé une étude *in vitro* qui a démontré que l'extrait d'aglycone de graines de *L. sativum* (0,016 et 0,16 mg/mL) pouvait prévenir la production d'anion superoxyde dans les neutrophiles péritonéaux obtenus à partir de souris BALB/c, de manière dose-dépendante. Ils ont également augmenté les niveaux de glutathion et atténué l'oxydation des lipides microsomaux et des protéines du foie. Ils ont suggéré que les flavonoïdes pouvaient agir comme un antioxydant pour inhiber la production de ROS, piéger et neutraliser les ROS et les radicaux libres, préserver les niveaux de GSH réduit et prévenir les dommages oxydatifs des biomolécules (Tounsi et *al.*, 2019).

Alqahtani et *al.* (2019) ont démontré que l'extrait méthanolique des huiles des graines de *L. sativum* inhibait l'activité de DPPH à une IC50 de 40 mg/ml par rapport à standard qui à une IC50 de 25 mg/ml. Cette dernière indiquait une activité antioxydante de manière dose dépendante (Alqahtani et *al.*, 2019).

L'étude de L'hadj et *al.* (2019) a identifié les principaux flavonoïdes contenus dans l'extrait de graines de *L. sativum* et étudié ses effets bénéfiques sur les statuts métabolique, hormonal et histologique chez des rats *Wistar* soumis à un régime riche en graisses (HFD). L'administration de l'extrait méthanolique des flavonoïdes de graines (LSF) à 100 mg/kg P.C *via* une seule injection intrapéritonéale pendant 4 semaines a diminué le poids corporel des rats ($p > 0,05$), réduit de manière significative la glycémie et amélioré le profil lipidique, également a montré une amélioration dans la sensibilité à l'insuline (diminution significative des taux d'insuline sérique et une réduction du statut de résistance à l'insuline ($p \leq 0,01$, $p \leq 0,02$, respectivement) et obtenu une corrections de l'état inflammatoire en inhibant l'expression de la leptine et en régulant à la hausse l'expression de l'adiponectine et les niveaux de TNF α reviennent à des niveaux normaux. De plus, cet extrait a montré une action cytoprotective sur l'intégrité des cellules pancréatiques attribuée à leurs propriétés antioxydantes qui supprime les dommages aux cellules pancréatiques (L'hadj et *al.*, 2019).

En 2020, Chatoui et ces collaborateurs ont évalué les extraits méthanolique et éthanoliques de graines de *L. sativum* pour l'estimation de l'activité antioxydante. Les résultats de l'étude à l'aide du FRAP et ABTS ont montré que les deux extraits ont un effet antioxydant très significatif, ils peuvent éliminer le cation radical ABTS $\bullet+$ (IC50=187,8 à 456,8 μ g/mL) et piéger les radicaux DPPH (IC50= 119.3 à 196.9 μ g/mL). L'estimation par FRAP a révélé aussi que l'extrait méthanolique à une activité puissante (EC50 777 μ g/mL) par rapport à l'acide ascorbique (EC50 44 μ g/ mL). Ces capacités sont dues à leur richesse en composés phénoliques qui améliorent l'activité antioxydante de l'extrait. L'extrait

méthanolique à révéler une activité supérieure par rapport à l'extrait éthanolique (**Chatoui et al., 2020**).

L'étude de Nasef et Khateib (2021), a révélé que l'alimentation de rats diabétiques atteints de néphropathie avec un régime quotidien contenant la poudre des graines de *L. sativum* (5, 7, 5 et 10%) pendant 30 jour a produit une réduction marquée des niveaux de glucose dans le sérum et des niveaux de malondialdéhyde (MDA), et une amélioration dans les fonctions hépatiques et rénales, ainsi qu'une augmentation de l'activité de la glutathion transférase (GST), de la superoxyde dismutase (SOD), de la capacité antioxydante totale (TAC), de la glutathion peroxydase (GPX), de la catalase (CAT), et des niveaux d'insuline dans le sérum par rapport aux groupe de rats diabétiques néphropathiques. Alors que le régime alimentaire avec 10% de LS était le plus efficace pour améliorer les paramètres précédents. L'étude a montré que la poudre de LS régule efficacement la glycémie et améliore les dommages rénaux associés au diabète (**Nasef et Khateib, 2021**).

Selon Sultan et Khatib (2021), les extraits méthanolique et chloroformique des graines de *L. sativum*, inhibent les radicaux libres de DPPH à une $IC_{50}=50.97 \pm 0.63\mu\text{g/ml}$ et $IC_{50}=2988.07 \pm 0.14\mu\text{g/ml}$ respectivement. Ces valeurs sont très faibles par rapport à l'acide ascorbique ($IC_{50}=10.52 \pm 0.09\text{mg/l}$), ce qui indique l'activité antioxydant de l'extrait (**Sultan et Khatib, 2021**).

Doghmane et ces collaborateurs (2021), ont réalisé une étude sur le pouvoir hépatoprotecteur de graines de *L. sativum* à réduire l'hyperglycémie et les dommages du stress oxydatif dans le diabète et ses complications chez des rats *Albinos Wistar* diabétiques induits par STZ. L'alimentation avec un régime contenant respectivement 2 % et 5 % de graines de LS pendant 28 jours a révélé une diminution significative de l'hyperglycémie et une réduction de l'intensité du stress oxydatif induit par le diabète, marqué par une diminution du niveau de malondialdéhyde (MDA) et des niveaux élevés de glutathion (GSH) et des enzymes antioxydantes, qui a conduit à la diminution de la majorité des paramètres principalement hépatique et lipidique, avec régénération histologique du foie et du pancréas. Le taux de 5 % de graines de LS a montré une efficacité supérieure sur tous les paramètres. Ils ont rapporté que cet effet hypoglycémiant et antioxydant est probablement dû aux flavonoïdes et aux composés phénoliques, et d'autre composés en particulier des alcaloïdes (la lépidine et la semi lépidine) avec des glycosides de soufre, des triterpènes et des stérols qui sont les principaux composés phytochimiques de l'activité hypoglycémique (**Doghmane et al., 2021**).

Une autre étude d'Abdulmalek et *al.* (2021) a examiné l'effet bénéfique des extraits éthanolique et aqueux de graines de *L. sativum* sur l'obésité, stress oxydatifs, inflammatoires et les changements de la sensibilité à l'insuline dans le tissu hépatique de rats nourris avec un régime riche en graisses (HFD). Les rats obèses ont été traités par voie orale avec les extraits éthanoliques (LSEE) à la dose de 200 et 400 mg/kg, et les extraits aqueux (LSAE) à la dose de 200 mg/kg P.C par jour pendant 8 semaines avec une identification des constituants bioactifs des deux extraits. Les résultats ont montré que ces deux extraits ont réduit de manière significative les taux élevés de glucose, de leptine, le profil lipidique, les niveaux d'enzymes hépatiques et le poids corporel, ainsi qu'ils ont atténué significativement la peroxydation lipidique, réduits les concentrations sériques et hépatiques d'AGEs et rétablis les enzymes antioxydantes (SOD, CAT, GPx, GST, GSH) à des niveaux normaux. En parallèle, la phosphorylation intracellulaire des marqueurs classiques de la cascade de signalisation de l'insuline pIR/pAKT/pmTOR/p-p70S6K était régulée en augmentant son expression dans les tissus hépatiques. Ils ont conclu que les deux extraits possèdent une forte action protectrice contre l'apparition du diabète de type 2 et ses complications qui ont des effets anti-obésité et anti-résistance à l'insuline via l'activation de la voie AKT/mTOR, en plus possèdent l'efficacité anti-inflammatoire et hépato-protecteur et des activités antioxydants potentielles qui pourraient être dues à la présence de composés phénoliques et des flavonoïdes dans ces graines (**Abdulmalek et *al.*, 2021**).

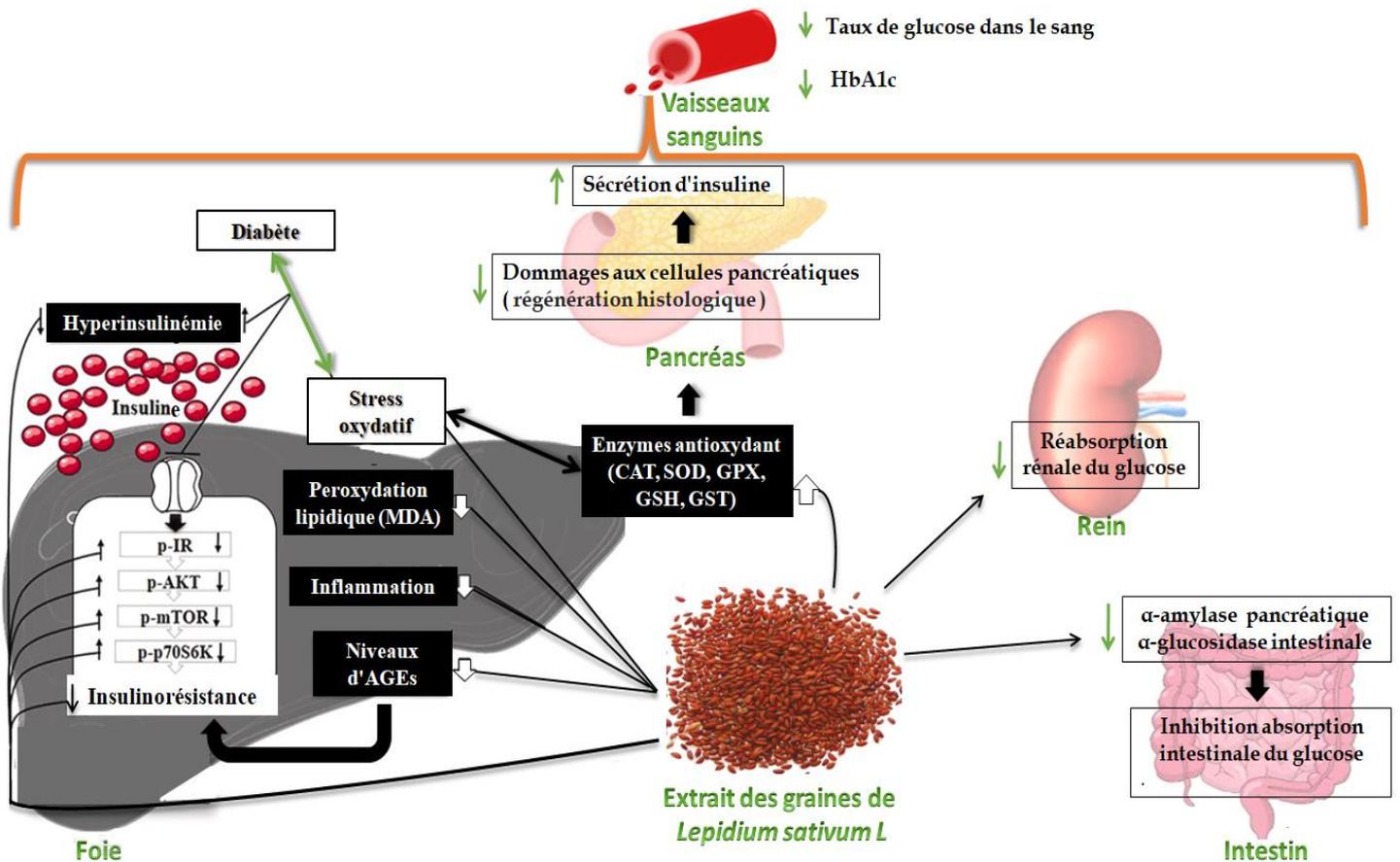


Fig. 21 Figure récapitulative présentant les principaux mécanismes d'action des graines de *Lepidium sativum L* sur le diabète et le stress oxydatif, modifié de (Abdulmalek et al., 2021).

6. Autres propriétés pharmacologiques

6.1 Propriété anti-inflammatoire et hépatoprotectrice

Raish et ses collègues (2016) ont évalué l'effet hépatoprotecteur de l'extrait éthanolique des graines de *L. sativum* (LSEE) contre les dommages hépatiques induits par la D-galactosamine/lipopolysaccharide (400 mg/kg et 30 µg/kg) chez les rats. Les résultats ont montré que le LSEE prévient l'augmentation des enzymes de la fonction hépatique induite (AST, ALT, γ-GGT, ALP, LDH et autres), réduit la peroxydation lipidique et restaure les enzymes antioxydantes et les protéines totales à des niveaux normaux, régule l'expression de l'ARNm des cytokines (TNF-α, IL-6) et des gènes de stress et augmente l'expression de l'ARNm de l'IL-10. De plus, le NF-κB nucléaire (p65), l'activité de liaison NF-κB-ADN, l'activité de la myéloperoxydase (MPO) et le niveau d'oxyde nitrique ont été réduits. Les chercheurs ont suggéré que cet extrait régule à la baisse la caspase 3, et régule à la hausse l'expression de la protéine Bcl2, ce qui explique que le LSEE atténue les lésions hépatiques et

les dommages structurels par la diminution du stress oxydatif, de l'inflammation et de l'apoptose dans le foie (Raish et al., 2016).

Ahmad et al. (2018) ont étudié si les polysaccharides contenus dans la poudre de graines de *L. sativum* (à des doses de 250 ou 500 mg / kg) avaient un effet sur la production de TNF- α chez les souris stimulées par *Escherichia coli*. Ils ont montré que les polysaccharides de cette plante avaient un effet inhibiteur significatif contre l'inflammation induite par *E. coli* en réduisant les niveaux circulants de TNF- α (Ahmad et al., 2018).

En 2019, Zamzami et ces collaborateurs ont étudié l'effet protecteur probable des graines de *L. sativum* contre l'hépatotoxicité induite par le CCl₄ chez les lapins Néo-zélandais. L'administration d'extrait aqueux de ces graines (200 et 400 mg/kg) pendant 5 et 10 semaines a révélé une diminution significative des taux sériques de transaminases, γ -GT, ALP, bilirubine totale, cholestérol, et triglycérides associés à une augmentation significative des taux sériques de protéine T et d'albumine. De plus, il a montré un effet protecteur sur les lésions de l'ADN hépatique, réduit de manière significative les niveaux de MDA et réparé leur statut antioxydant. L'extrait a aussi montré une amélioration des changements histoarchitecturaux du foie jusqu'à un aspect normal, montrant des hépatocytes en régénération sans stéatose avec une diminution de la dégénérescence vacuolaire ce qui confirmant efficacité hépatoprotectrice de ces graines (Zamzami et al., 2019).

6.2 Propriété anticancéreuse

L'étude de Nazir et al. (2021) a révélé que l'extrait n-hexane de *L. sativum* a montré une efficacité cytotoxique *in vitro* contre deux lignées cellulaires de carcinome hépatocellulaire (HuH-7 et HEPG-2). Ces niveaux de cytotoxicité ont été soutenus par la baisse significative des niveaux d'expression des gènes EGFR et BCL2 et la hausse des niveaux d'expression de SMAD3, BAX et P53 dans les deux lignées cellulaires. En outre, le fractionnement de l'extrait de n-hexane a démontré que les hydrocarbures, les terpénoïdes et les composés volatils étaient les plus prédominants. De plus, *in silico*, les affinités de liaison et les interactions des principaux métabolites de la fraction n-hexane ont été prédites contre les cibles moléculaires EGFR et BCL2 à l'aide de la technique de docking moléculaire (Nazir et al., 2021).

Une autre étude de Rajasekaran et Suresh (2022) a examiné les capacités des extraits méthanoliques de graines de *L. sativum* (CRU-MeOH et SOX-MeOH) à induire une cytotoxicité dans les cellules cancéreuses du sein MCF-7 déficientes en caspase-3 qui ont montré une toxicité dose-dépendante avec de IC₅₀ (88,49 μ g/ml et 136.75 μ g/ml

respectivement) par rapport à celle de la quercétine standard (8,72µg/ml). Ainsi, l'analyse des spectres LC-MS/MS a montré pour la première fois la présence de composés bioactifs avec un potentiel de mort cellulaire/anti-néoplastique plausible dans cette graine. Les données *in silico* ont montré que certains des principes bioactifs identifiés dans ces graines présentaient une affinité de liaison significative avec la caspase-6 humaine (2WDP) et le zymogène muté (4IYR) (en comparaison avec celle de la quercétine) (Rajasekaran et Suresh, 2022).

6.3 Propriété anti-infertilité

Une étude de Kamani et al. (2017) a évalué l'efficacité protectrice possible de l'extrait de graines de *L. sativum* sur les modifications histopathologiques de l'épididyme chez des rats diabétiques induits par la streptozotocine. L'administration de doses de 200 et 400 mg/ml d'extrait de ces graines a augmenté la hauteur de l'épithélium et a diminué de manière significative la densité du volume interstitiel et l'épaisseur fibromusculaire. En outre, la densité volumique de l'épithélium, de la lumière et de l'interstitiel a diminué de manière significative. Le diamètre tubulaire et lumineux n'a pas changé de manière significative dans différents groupes. Ils ont considéré que l'extrait de graines de LS est un agent protecteur supplémentaire bénéfique contre les effets néfastes du diabète sur le système reproducteur masculin (Kamani et al., 2017).

Asl et al. (2021) ont évalué les effets combinés de LS et de CoQ10 sur la fonction de reproduction chez les souris IRMN mâles adultes. Le co-traitement de la CoQ10 (200 mg / ml / poids corporel) et de *L. sativum* (600 mg / ml / poids corporel) a significativement augmenté tous les aspects des comportements sexuels ainsi que les niveaux de testostérone sérique ($p = 0,0011$), d'hormone lutéinisante ($p = 0,0062$) et d'hormone folliculo-stimulante ($p = 0,0001$); la viabilité et la motilité des spermatozoïdes ($p = 0,0300$, $p = 0,0010$ respectivement), et les taux d'ARNm de la GnRH ($p = 0,0016$) par rapport au groupe témoin. Les résultats démontrent les effets synergiques de la supplémentation en CoQ10 et en LS sur les paramètres du sperme, la fonction des spermatozoïdes et les comportements sexuels. Les effets de la LS et de la CoQ10 sur le système reproducteur masculin sont au moins en partie médiés par leurs effets régulateurs sur l'axe HPG en induisant la surexpression du gène GnRH et en augmentant la production ou la sécrétion de LH, de FSH et de testostérone (Asl et al., 2021).

6.4 Propriété de cicatrisation osseuse

Dixit et ces collègues (2020) ont étudié la propriété de guérison des fractures de l'extrait méthanolique (400 mg/kg) et aqueux (550 mg/kg) des graines de *L. sativum* sur des rats Charles foster pendant 10 semaines. Les résultats indiquent une formation significative de callosités à plus grand quantité avec une augmentation de significative du calcium sérique, des niveaux de phosphore sérique et des niveaux de phosphatase alcaline sérique chez les rats traités par l'extrait méthanolique, par rapport à l'extrait aqueuse. Ils ont suggéré que ces effets sont dus à la richesse de l'extrait en polyphénols, flavonoïdes et tannins (Dixit et al., 2020).

Une autre étude d'Abdallah et al. (2020) a évalué les effets ostéoprotecteurs de l'extrait de graines de *L. sativum* chez des rats ovariectomisés à deux doses (50 et 100 mg/kg). Les résultats ont révélé que cet extrait améliore les lésions osseuses par l'augmentation du poids osseux, l'amélioration des biomarqueurs de la formation osseuse (LDH et ostéocalcine), ainsi que la diminution de l'épuisement de la superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GPx) et l'accumulation de peroxydes lipidiques dans les tissus osseux. De plus, il améliore les marqueurs de la résorption osseuse carboxyterminale télopeptide de type I (CTXI) et de la phosphatase acide résistante au tartrate (TRAP), et module l'expression de *RANKL / OPG* (Abdallah et al., 2020).

6.5 Propriété antimicrobienne

Mishra et al. (2017) ont étudié l'extrait méthanolique des graines de *L. sativum* à différentes concentrations (10, 30, 60 et 90 mg/ml) contre des champignons pathogènes humains (*Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Fusarium sp. fumigatus*, *Candida albicans*, *Fusarium sp.*, *Penicillium sp.* et *Penicillium marneffi*). Les auteurs ont montré que l'*Aspergillus flavus* était le champignon le plus sensible, il a été inhibé à 30 mg/ml, tandis que la *Rhizopus* a montré une croissance lente et faible à 30 mg/ml et 60 mg/ml puis été complètement inhibé à 90 mg/ml. Les autres bactéries comme *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Fusarium sp.*...etc, ont été complètement inhibés à une concentration de 90 mg/ml (Mishra et al., 2017).

Une autre étude menée par Alqahtani et al. (2019) pour examiner l'activité antimicrobienne d'huile de graines de *L. sativum* (LSO) contre *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica*, *Candida albicans* et autres. Les résultats montrent clairement que ces bactéries et ces champignons étaient sensibles au LSO, pour lesquels la concentration minimale inhibitrice (CMI) était de 47,5 mg/ml contre

tous les agents pathogènes, à l'exception de *S. enterica*, qui présentait une CMI plus élevée que 90 mg/ml. Ces résultats confirment l'activité antimicrobienne de l'huile de graines de LS (Alqahtani et al, 2019).

6.6 Propriété génoprotective

Kassem et al. (2020) ont mené une étude sur l'administration orale des flavonoïdes à partir de l'extrait méthanolique de graines de *L. sativum* (LSF) aux trois doses différentes 25, 50 et 100 mg/ kg P.C pendant 5 jours consécutifs. Il a été observé qu'il avait un effet génoprotecteur en inhibant les dommages à l'ADN (aberrations chromosomiques dans les cellules de la moelle osseuse et des spermatozoïdes) induits par le cyclophosphamide (CP) dans les cellules somatiques et germinales de souris de manière dose-dépendante. Ils ont suggéré que cette inhibition pourrait être attribuée à l'activité antioxydante puissante de ces flavonoïdes (Kassem et al., 2020).

6.7 Propriété anti-trypanosomienne

Emiru et al. (2021) ont étudié l'activité anti-trypanosomienne des graines de *L. sativum* dans un modèle de souris *in vivo*. Ils ont montré que l'extrait méthanolique des graines de LS à 400 mg/kg, réduisait le niveau de parasitémie chez les souris infectées par *T. congolense*, améliorait le poids corporel et prévenait l'anémie d'une manière dose-dépendante, confirmant son activité anti-trypanosomienne (Emiru et al., 2021).

7. L'effet secondaire des graines de *L. sativum*

Les graines de cresson sont des substances abortives (substance qui provoque l'avortement), les femmes enceintes doivent donc éviter de consommer ces graines, car elles ont la capacité de provoquer des contractions utérines et donc de stimuler l'avortement spontané (Singh et Paswan, 2017). Elles contiennent également des goitrogènes qui empêchent l'absorption de l'iode dans la glande thyroïde. Ainsi, cela peut conduire à l'hypothyroïdie, donc il ne peut pas être approprié pour les patients souffrant d'hypothyroïdie.

La consommation des grandes quantités de graines de cresson, peut provoquer des troubles digestifs chez certaines personnes. L'huile extraite de ces graines est comestible et utilisée pour la cuisine. Cependant, certaines personnes peuvent souffrir de symptômes d'indigestion en raison de son utilisation (Jwad et Mahmood, 2022).

Conclusion
et
Perspectives

L'utilisation des plantes médicinales a suscité un grand intérêt dans la recherche biomédicale, cet intérêt s'explique par leur effet bénéfique et leurs avantages importants liés à la réduction des effets indésirables des médicaments synthétique de diabète et leur richesse en antioxydants.

Le présent travail consiste à réaliser une recherche sur l'activité hypoglycémiant et antioxydante des graines de *Lepidium sativum L.*

Les études phytochimiques récentes montrent la richesse des graines de cette plante en composés bénéfiques, tels que les composés phénoliques, les flavonoïdes, les alcaloïdes, les tanins, les glucosinolates, les terpénoïdes, les stérols.... etc. Les recherches *in vivo* et *in vitro* confirment que ces composés sont à l'origine des activités hypoglycémiantes et antioxydantes. L'extrait des graines de *Lepidium sativum L.*, agit par différents mécanismes dont :

- ✓ L'inhibition de l'absorption intestinale du glucose par l'inhibition de la α -amylase pancréatique et la α -glucosidase intestinale.
- ✓ L'inhibition de la réabsorption rénale du glucose.
- ✓ L'amélioration de la sensibilité à l'insuline *via* l'activation de la voie AKT/mTOR.
- ✓ La correction de l'état inflammatoire par la régulation des cytokines inflammatoires hépatiques (TNF- α , l'IL-6, l'IL-1 β , l'iNOS, adipokines), et la réduction des niveaux d'AGEs.
- ✓ La suppression des dommages aux cellules pancréatiques par l'inhibition du (NF- κ B) avec la régénération histologique du pancréas et du foie.
- ✓ L'inhibition de la production de ROS (anion superoxyde, oxyde nitrique, peroxyde d'hydrogène...etc) et piégeage des radicaux libres.
- ✓ L'augmentation des enzymes anti-oxydantes endogènes à savoir la CAT, SOD, GPX, GSH, GST et la diminution de la peroxydation lipidique (taux de malondialdéhyde (MDA)).

Notre recherche bibliographique montre le manque d'études et d'informations concernant l'usage de *Lepidium sativum* en Algérie, et les mécanismes moléculaires ainsi que les voix de signalisation modulée par *Lepidium sativum L.* De ce fait, il serait pratique d'effectuer un

sondage en ligne pour estimer le taux de consommation de la plante et des graines dans les différentes régions d'Algérie. De plus, il est nécessaire d'effectuer d'autres recherches pour déterminer le mécanisme moléculaire d'action pour chaque principe actif. En dernier, des études combinant l'effet des graines de *Lipidium sativum* L. et des médicaments antidiabétiques conventionnels seraient aussi intéressantes à effectuer.

*Références
bibliographiques*

- Abdal Dayem, A., Hossain, M. K., Lee, S. B., Kim, K., Saha, S. K., Yang, G. M., ... & Cho, S. G. (2017).** The role of reactive oxygen species (ROS) in the biological activities of metallic nanoparticles. *International journal of molecular sciences*, 18(1), 120.
- Abdallah, H. M., Farag, M. A., Algandaby, M. M., Nasrullah, M. Z., Abdel-Naim, A. B., Eid, B. G., Safo, M. K., Koshak, A. E., & Malebari, A. M. (2020).** Osteoprotective Activity and Metabolite Fingerprint via UPLC/MS and GC/MS of *Lepidium sativum* in Ovariectomized Rats. *Nutrients*, 12(7), 2075.
- Abdulmalek, S. A., Fessal, M., & El-Sayed, M. (2021).** Effective amelioration of hepatic inflammation and insulin response in high fat diet-fed rats via regulating AKT/mTOR signaling: Role of *Lepidium sativum* seed extracts. *Journal of ethnopharmacology*, 266, 113439.
- Abo El-Maati, M. F., Labib, S. M., Al-Gaby, A., & Ramadan, M. F. (2016).** Antioxidant and antibacterial properties of different extracts of garden cress (*Lepidium sativum* L.). *Zagazig Journal of Agricultural Research*, 43(5), 1685-1697.
- Adera, F., Yusuf, Z., & Desta, M. (2022).** Physicochemical Properties and Biological Activities of Garden Cress (*Lepidium sativum* L.) Seed and Leaf Oil Extracts. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 2022.
- Ahmad, A., Jan, B. L., Raish, M., Alkharfy, K. M., Ahad, A., Khan, A., Ganaie, M. A., & Hamidaddin, M. (2018).** Inhibitory effects of *Lepidium sativum* polysaccharide extracts on TNF- α production in *Escherichia coli*-stimulated mouse. *3 Biotech*, 8(6), 286.
- Ahmad, A., Nabi, R., Mishra, A., & Ahmad, I. Z. (2021).** A Panoramic Review on *Lepidium sativum* L. Bioactives as Prospective Therapeutics. *Drug research*, 71(5), 233–242.
- Alharbi, F. (2018).** Ameliorating Effect of Garden cress on Diabetic Rats. *Egyptian Journal of Chemistry and Environmental Health*, 4(1), 1-15.
- Ali, S. S., Ahsan, H., Zia, M. K., Siddiqui, T., & Khan, F. H. (2020).** Understanding oxidants and antioxidants: Classical team with new players. *Journal of food biochemistry*, 44(3), e13145.

- Alqahtani, F. Y., Aleanizy, F. S., Mahmoud, A. Z., Farshori, N. N., Alfaraj, R., Al-Sheddi, E. S., & Alsarra, I. A. (2019).** Chemical composition and antimicrobial, antioxidant, and anti-inflammatory activities of *Lepidium sativum* seed oil. *Saudi journal of biological sciences*, 26(5), 1089–1092.
- Al-Sheddi, E. S., Farshori, N. N., Al-Oqail, M. M., Musarrat, J., Al-Khedhairi, A. A., & Siddiqui, M. A. (2016).** Protective effect of *Lepidium sativum* seed extract against hydrogen peroxide-induced cytotoxicity and oxidative stress in human liver cells (HepG2). *Pharmaceutical biology*, 54(2), 314-321.
- Al-Snafi, a. E. (2019).** Chemical constituents and pharmacological effects of *Lepidium sativum*-a. *Int J Curr Pharm Res*, 11(6), 1-10
- Amanat, S., Ghahri, S., Dianatinasab, A., Fararouei, M., & Dianatinasab, M. (2020).** Exercise and Type 2 Diabetes. *Advances in experimental medicine and biology*, 1228, 91–105.
- Amir Aslani, B., & Ghobadi, S. (2016).** Studies on oxidants and antioxidants with a brief glance at their relevance to the immune system. *Life Sciences*, 146, 163–173.
- Angel, M., & Devi, K. V. (2014).** Effect of garden cress seeds incorporated health mix among selected anaemic adolescent girls (12–15 years) in Dindigul district, Tamil Nadu, India. *Int J Sbici Res*, 3, 64-66.
- Apak, R., Özyürek, M., Güçlü, K., & Çapanoğlu, E. (2016).** Antioxidant activity/capacity measurement. 1. Classification, physicochemical principles, mechanisms, and electron transfer (ET)-based assays. *Journal of agricultural and food chemistry*, 64(5), 997-1027.
- Aranda-Rivera, A. K., Cruz-Gregorio, A., Arancibia-Hernández, Y. L., Hernández-Cruz, E. Y., & Pedraza-Chaverri, J. (2022).** RONS and Oxidative Stress: An Overview of Basic Concepts. *Oxygen*, 2(4), 437-478.
- Arunachalam, K., Sreeja, P. S., & Yang, X. (2022).** The Antioxidant Properties of Mushroom Polysaccharides can Potentially Mitigate Oxidative Stress, Beta-Cell Dysfunction and Insulin Resistance. *Frontiers in pharmacology*, 13.

Asl, F. R., Khosravi, M., Hajikhani, R., Solati, J., & Fahimi, H. (2021). Complementary effects of coenzyme Q10 and *Lepidium sativum* supplementation on the reproductive function of mice: An experimental study. *International journal of reproductive biomedicine*, 19(7), 607–618.

Aslani, B. A., & Ghobadi, S. (2016). Studies on oxidants and antioxidants with a brief glance at their relevance to the immune system. *Life sciences*, 146, 163-173.

Atlas du diabète - 9e édition (2019) - Fédération Internationale du diabète | Diabète Québec. (Williams, R., Colagiuri, S., Chan, J., Gregg, E., Ke, C., Lim, L. L., & Yang, X. (2019). IDF Atlas 9th.)

Attia, E. S., Amer, A. H., & Hasanein, M. A. (2019). The hypoglycemic and antioxidant activities of garden cress (*Lepidium sativum* L.) seed on alloxan-induced diabetic male rats. *Natural product research*, 33(6), 901-905.

Baba Aissa F., (2011). Encyclopédie des plantes utiles, flore méditerranéenne Maghreb, Europe méridionale ' substances végétales d'Afrique, d'Orient et d'Occident. Ed- Elmaarifa ; Algérie, pp 124, 125.

Benhamou, P. Y., Lablanche, S., Dalle, P., Rivera, F., Richard, M. J., & Halimi, S. (2012). Thérapie cellulaire du diabète de type 1: un pancréas bio-artificiel, sinon rien?. *Médecine des maladies Métaboliques*, 6(5), 397-402.

Bessaguet, F., & Desmoulière, A. (2021). Le pancréas. *Actualités Pharmaceutiques*, 60(607), 55-59.

Bigoniya P, CS Singh and A Shukla (2011). Indian Journal of Natural Products and Resources, 2011, 2(4), 464-471.

Boucher, J., Kleinridders, A., & Kahn, C. R. (2014). Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 6(1), a009191.

Bougherara, L., Hanssens, S., Subtil, D., Vambergue, A., & Deruelle, P. (2017). Diabète gestationnel. *Wwwem-Premiumcomdatatraitessob05-67926 [Internet]*, 30.

- Bouguerne, B. (2012).** Conception et synthèse de dérivés phénoliques hautement fonctionnalisés et de leurs propriétés biologiques vis-à-vis maladies cardiovasculaires (athérosclérose). Thèse de Doctorat, Université Toulouse III - Paul Sabatier.
- Buron, F., Badet, L., & Morelon, E. (2018).** Transplantation strategy in type 1 diabetic patients. *Nephrologie & Thérapeutique*, 14, S23-S30.
- Buyschaert, M., Preumont, V., & Maiter, D. (2021).** L'insulinothérapie en 2021. *VOUS POUVEZ LE FAIRE*, 2.
- Caicedo A. (2013).** Paracrine and autocrine interactions in the human islet: more than meets the eye. *Seminars in cell & developmental biology*, 24(1), 11–21.
- Campbell, J. E., & Newgard, C. B. (2021).** Mechanisms controlling pancreatic islet cell function in insulin secretion. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 22(2), 142–158.
- Chami, M. A., Zemmour, L., Midoun, N., & Belhadj, M. (2015).** Diabetes mellitus in the elderly: The first Algerian survey. *Medecine des Maladies Metaboliques*, 9(2), 210-5.
- Charron, M. J., & Vuguin, P. M. (2015).** Lack of glucagon receptor signaling and its implications beyond glucose homeostasis. *Journal of Endocrinology*, 224(3), R123-R130.
- Chatoui, K., Harhar, H., El Kamli, T., & Tabyaoui, M. (2020).** Chemical Composition and Antioxidant Capacity of *Lepidium sativum* Seeds from Four Regions of Morocco. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 1–7.
- Chatoui, K., Talbaoui, A., Aneb, M., Bakri, Y., Harhar, H., & Tabyaoui, M. (2016).** Phytochemical screening, antioxidant and antibacterial activity of *Lepidium sativum* seeds from Morocco. *J Mater Environ Sci*, 7(8), 2938-46.
- Chauhan, K., Sharma, S., Agarwal, N., Chauhan, S., & Chauhan, B. (2012).** A study on potential hypoglycemic and hypolipidemic effects of *Lepidium Sativum* (Garden Cress) in Alloxan induced diabetic rats. *Am. J. Pharm. Tech. Res*, 2(3), 522-535.
- Chellappan, D. K., Sivam, N. S., Teoh, K. X., Leong, W. P., Fui, T. Z., Chooi, K., ... & Dua, K. (2018).** Gene therapy and type 1 diabetes mellitus. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 108, 1188-1200.

- Chen, S., Du, K., & Zou, C. (2020).** Current progress in stem cell therapy for type 1 diabetes mellitus. *Stem Cell Research & Therapy*, *11*(1), 1-13.
- Chester, B., Babu, J. R., Greene, M. W., & Geetha, T. (2019).** The effects of popular diets on type 2 diabetes management. *Diabetes/metabolism research and reviews*, *35*(8), e3188.
- Chobot, A., Górowska-Kowolik, K., Sokołowska, M., & Jarosz-Chobot, P. (2018).** Obesity and diabetes—Not only a simple link between two epidemics. *Diabetes/metabolism research and reviews*, *34*(7), e3042.
- Cole, J. B., & Florez, J. C. (2020).** Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nature reviews nephrology*, *16*(7), 377-390.
- Csiszár, J., Horváth, E., Bela, K., & Gallé, Á. (2016).** Glutathione-related enzyme system: glutathione reductase (GR), glutathione transferases (GSTs) and glutathione peroxidases (GPXs). In *Redox state as a central regulator of plant-cell stress responses* (pp. 137-158). Springer, Cham.
- Czech, M. P. (2017).** Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature medicine*, *23*(7), 804-814.
- Da Silva Xavier G. (2018).** The Cells of the Islets of Langerhans. *Journal of clinical medicine*, *7*(3), 54.
- Daenen, K., Andries, A., Mekahli, D., Van Schepdael, A., Jouret, F., & Bammens, B. (2019).** Oxidative stress in chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*, *34*(6), 975-991.
- Dave, H. D., & Preuss, C. V. (2022).** Human Insulin. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Davies, M. J., D'Alessio, D. A., Fradkin, J., Kernan, W. N., Mathieu, C., Mingrone, G., ... & Buse, J. B. (2018).** Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*, *41*(12), 2669-2701.
- Demarquoy, J., & Le Borgne, F. (2015).** Crosstalk between mitochondria and peroxisomes. *World journal of biological chemistry*, *6*(4), 301–309.

- Desai, S. S., MV, W., & Shaikh, N. H. (2017).** Cytoprotective effects of *Lepidium sativum* seed extract on liver and pancreas of HFD/STZ induced type 2 diabetic mice. *Diabetes*, 30, 1-5158.
- Desai, S. S., Walvekar, M. V., & Khairmode, S. P. (2018).** FREE RADICAL SCAVENGING ACTIVITY OF *LEPIDIUM SATIVUM* SEED EXTRACT IN HFD/STZ INDUCED DIABETES. *Int. J. Pharma Bio Sci*, 9(2), 127-132.
- Di Meo, S., & Venditti, P. (2020).** Evolution of the Knowledge of Free Radicals and Other Oxidants. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 1–32.
- Divanji, M., Viswanatha, G. L., Nagesh, S., Jain, V., Shivaprasad, H., Divanji, M., Shivaprasad, H. (2012).** Ethnopharmacology of *Lepidium sativum* Linn (Brassicaceae): a review. *INTERNATIONAL JOURNAL OF PHYTOTHEAPRY RESEARCH*, 1-7.
- Dixit Jr Iii, V., Kumar, I., Palandurkar, K., Giri, R., & Giri, K. (2020).** *Lepidium sativum*: Bone healer in traditional medicine, an experimental validation study in rats. *Journal of family medicine and primary care*, 9(2), 812–818.
- Docteur Pierrick Hordé, 2013 :** Ce document intitulé « *Lepidium sativum* - Définition » issu de *Journal des Femmes Santé* (sante-medecine.journaldesfemmes.com), Réalisé en collaboration avec des professionnels de la santé et de la médecine.
- Doghmane, A., Aouacheri, O., Laouaichia, R., & Saka, S. (2021).** The investigation of the efficacy ratio of cress seeds supplementation to moderate hyperglycemia and hepatotoxicity in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of diabetes and metabolic disorders*, 20(1), 447–459.
- Doke, S., & Guha, M. (2014).** Garden cress (*Lepidium sativum* L.) seed-an important medicinal source: *A. Cellulose*, 9, 0-03.
- Dolenšek, J., Rupnik, M. S., & Stožer, A. (2015).** Structural similarities and differences between the human and the mouse pancreas. *Islets*, 7(1), e1024405.
- Du Diabète, F. I. (2017).** Atlas du diabète de la FID, Huitième édition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017.

Eddouks, M., & Maghrani, M. (2008). Effect of *Lepidium sativum* L. on renal glucose reabsorption and urinary TGF- β 1 levels in diabetic rats. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 22(1), 1-5

Eddouks, M., Maghrani, M., Zeggwagh, N. A., & Michel, J. B. (2005). Study of the hypoglycaemic activity of *Lepidium sativum* L. aqueous extract in normal and diabetic rats. *Journal of ethnopharmacology*, 97(2), 391-395

El-Badawy, A., & El-Badri, N. (2016). Clinical efficacy of stem cell therapy for diabetes mellitus: A Meta-Analysis. *PloS one*, 11(4), e0151938.

El-Demerdash, F. M., Tousson, E. M., Kurzepa, J., & Habib, S. L. (2018). Xenobiotics, Oxidative Stress, and Antioxidants. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018, 9758951.

Emiru, A. Y., Makonnen, E., Regassa, F., Regassa, F., & Tufa, T. B. (2021). Antitrypanosomal activity of hydromethanol extract of leaves of *Cymbopogon citratus* and seeds of *Lepidium sativum*: in-vivo mice model. *BMC complementary medicine and therapies*, 21(1), 290.

Engwa, G. A. (2018). Free radicals and the role of plant phytochemicals as antioxidants against oxidative stress-related diseases. *Phytochemicals: Source of Antioxidants and Role in Disease Prevention*. BoD–Books on Demand, 7, 49-74.

Falana, H., Nofal, W., & Nakhleh, H. (2014). A review article *Lepidium sativum* (Garden cress). *Pharm-D Program, College of Nursing, Pharmacy and Health Professions*, 1-8.

Farrell, M. (2003). Improving the care of women with gestational diabetes. *MCN: The American Journal of Maternal/Child Nursing*, 28(5), 301-305.

Fédération Internationale de diabète, FID. (2021). Prévalence mondiale de diabète.

Feingold, K. R. (2021). Oral and Injectable (Non-Insulin) Pharmacological Agents for the Treatment of Type 2 Diabetes. In K. R. Feingold (Eds.) et. al., *Endotext*. MDText.com, Inc

Filomeni, G., De Zio, D., & Cecconi, F. (2015). Oxidative stress and autophagy: the clash between damage and metabolic needs. *Cell Death & Differentiation*, 22(3), 377-388.

Galasso, M., Gambino, S., Romanelli, M. G., Donadelli, M. & Scupoli, M. T. (2021). Browsing the oldest antioxidant enzyme: catalase and its multiple regulation in cancer. *Free Radical Biology and Medicine*, 172, 264–272.

Gamble, A., Pepper, A. R., Bruni, A., & Shapiro, A. J. (2018). The journey of islet cell transplantation and future development. *Islets*, 10(2), 80-94.

Garrel C., Ceballos- Picot I., Germain G et Al-Gubory K. H2007- Oxidative stress inducible antioxidant adaptive response during prostaglandin F₂α-induced luteal cell death in vivo. *Free Radical Research*. 41 : 251-259.

Gauthier, B. R., & Wollheim, C. B. (2006). Micro-ARN : ribo-régulateurs de l'homéostasie du glucose. *médecine/sciences*, 22(5), 463-465.

Geraldes, P., & King, G. L. (2010). Activation of Protein Kinase C Isoforms and Its Impact on Diabetic Complications. *Circulation Research*, 106(8), 1319–1331.

Giacco, F., & Brownlee, M. (2010). Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation research*, 107(9), 1058–1070.

Golkar, P., Hadian, F., & Koohi Dehkordi, M. (2019). Production of a new mucilage compound in *Lepidium sativum* callus by optimizing in vitro growth conditions. *Natural product research*, 33(1), 130–135.

Gregory, J., R. J. Stouffer, et al. (2007). "Climate change 2007: the physical science basis".

Guariguata, L., Whiting, D. R., Hambleton, I., Beagley, J., Linnenkamp, U., & Shaw, J. E. (2014). Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes research and clinical practice*, 103(2), 137–149.

Guignard. J. L et Dupont. F, 2004 : Botanique systématique. Masson, Paris. 13^{ème} éd.

Gülçin, I., Huyutb. Z, Elmastaşç .M, Aboul-Enein. H. (2009). Radical scavenging and antioxidant activity of tannic acid. *Arabian Journal of Chemistry*, 3(1).

Gutmann, T., Kim, K. H., Grzybek, M., Walz, T., & Coskun, Ü. (2018). Visualization of ligand-induced transmembrane signaling in the full-length human insulin receptor. *The Journal of cell biology*, 217(5), 1643–1649.

- Hartshorne, J. K., Tenenbaum, J. B., & Pinker, S. (2018).** A critical period for second language acquisition: Evidence from 2/3 million English speakers. *Cognition*, *177*, 263–277.
- Hassan, L. G., Hassan, S. W., Hashim, T., Umar, K. J., & Sani, N. A. (2011).** Determination of nutritive values of garden cress (*Lepidium Sativum* L.) leaves. *Bayero Journal of Pure and Applied Sciences*, *4*(2), 18-23.
- He, L., He, T., Farrar, S., Ji, L., Liu, T., & Ma, X. (2017).** Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*, *44*(2), 532–553.
- He, Q., Wang, L., Zhao, R., Yan, F., Sha, S., Cui, C., ... & Chen, L. (2020).** Mesenchymal stem cell-derived exosomes exert ameliorative effects in type 2 diabetes by improving hepatic glucose and lipid metabolism via enhancing autophagy. *Stem cell research & therapy*, *11*(1), 1-14.
- Hekmatshoar, Y., Ozkan, T., & Saadat, Y.R. (2021).** Evidence for health-promoting properties of *Lepidium sativum* L.: an updated comprehensive review. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*.
- Hu, J., Xu, W., Yang, H., & Mu, L. (2021).** Uric acid participating in female reproductive disorders: a review. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, *19*(1), 65.
- Ighodaro, O. (2018).** Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother*, *108*, 656-662.
- Indumathy, R., & Aruna, A. (2013).** Free radical scavenging activities, total phenolic and flavonoid content of *Lepidium sativum* (Linn.). *Int J Pharm Pharm Sci*, *5*(4), 634-637.
- Jacques, P. (2018).** Endocrinologie et Diabétologie: Diabète et inflammation: après le feu, un gros refroidissement. In *Forum Médical Suisse*, *18*(5152), 1081-1083
- Jain, T., & Grover, K. (2018).** A comprehensive review on the nutritional and nutraceutical aspects of garden cress (*Lepidium sativum* Linn.). *Proceedings of the National Academy of Sciences, India Section B: Biological Sciences*, *88*(3), 829-836.

- Jwad, S. M., & Mahmood, A. M. A. (2022).** Impact of *Lepidium sativum* seeds on Biochemical Parameters in Albino Rats Preserved by Acetaminophen Drug. *Research & Review: Drugs and Drugs Development (e-ISSN: 2582-5720)*, 37-42.
- Kadam, D., Palamthodi, S., & Lele, S. S. (2018).** LC-ESI-Q-TOF-MS/MS profiling and antioxidant activity of phenolics from *L. Sativum* seedcake. *Journal of food science and technology*, 55(3), 1154–1163.
- Kamani, M., Hosseini, E. S., Kashani, H. H., Atlasi, M. A., & Nikzad, H. (2017).** Protective Effect of *Lepidium sativum* Seed Extract on Histopathology and Morphology of Epididymis in Diabetic Rat Model. *International Journal of Morphology*, 35(2).
- Kassem, I. A., Farghaly, A. A., Ghaly, N. S., Hassan, Z. M., & Nabil, M. (2020).** Composition and genoprotective effect of the flavonoidal content of *Lepidium sativum* L. methanolic seed extract against cyclophosphamide-induced DNA damage in mice. *Pharmacognosy Journal*, 12(1).
- Kim, G. H., Kim, J. E., Rhie, S. J., & Yoon, S. (2015).** The Role of Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Experimental neurobiology*, 24(4), 325–340.
- Kleinert, M., Sachs, S., Habegger, K. M., Hofmann, S. M., & Müller, T. D. (2019).** Glucagon regulation of energy expenditure. *International journal of molecular sciences*, 20(21), 5407.
- Knapp, M., Tu, X., & Wu, R. (2019).** Vascular endothelial dysfunction, a major mediator in diabetic cardiomyopathy. *Acta Pharmacologica Sinica*, 40(1), 1-8.
- Konno, T., Melo, E. P., Chambers, J. E., & Avezov, E. (2021).** Intracellular Sources of ROS/H₂O₂ in Health and Neurodegeneration: Spotlight on Endoplasmic Reticulum. *Cells*, 10(2), 233.
- Kumar, S., & Pandey, A. K. (2015).** Free radicals: health implications and their mitigation by herbals. *British Journal of Medicine and Medical Research*, 7(6), 438-457.
- Kumar, V. & Yadav, H. (2019).** Assessment of genetic diversity in *Lepidium sativum* L. using inter simple sequence repeat (ISSR) marker. *Physiol Mol Biol Plants*, 25(2), 399-406.

- L’hadj, I., Azzi, R., Lahfa, F., Koceir, E. A., & Omari, N. (2019).** The nutraceutical potential of *Lepidium sativum* L. seed flavonoid-rich extract in managing metabolic syndrome components. *Journal of food biochemistry*, 43(3), e12725.
- Laakso M. (2019).** Biomarkers for type 2 diabetes. *Molecular metabolism*, 27S(Suppl), S139–S146.
- Lahiri, B., & Rani, R. (2020).** Garden Cress Seeds: chemistry, medicinal properties, application in dairy and food industry: A Review. *Emergent Life Sciences Research*, 6, 1-4.
- LAHRECHE I ; CHIHA K., 2016** - Incidence de diabète de type 2 comportement alimentaire glucidique et lipidique. Mémoire Master recherche : Biologie Cellulaire Physio et Physiopathologie. P1-2-7-8-9-10-19-53-54.
- Lankatillake, C., Huynh, T., & Dias, D. A. (2019).** Understanding glycaemic control and current approaches for screening antidiabetic natural products from evidence-based medicinal plants. *Plant Methods*, 15(1), 1-35.
- Landsman L. (2019).** Pancreatic Pericytes in Glucose Homeostasis and Diabetes. *Advances in experimental medicine and biology*, 1122, 27–40.
- Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., ... & Abete, P. (2018).** Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical interventions in aging*, 13, 757-772.
- Lin, E. E., Scott-Solomon, E., & Kuruvilla, R. (2021).** Innervation périphérique dans la régulation de l’homéostasie du glucose. *Trends in neurosciences*, 44(3), 189-202.
- Luo, Y., Peng, B., Wei, W., Tian, X., & Wu, Z. (2019).** Antioxidant and anti-diabetic activities of polysaccharides from guava leaves. *Molecules*, 24(7), 1343.
- Lysy, P. A. (2016).** La thérapie cellulaire du diabète-Le point sur les actualités. *Médecine/sciences*, 32(4), 401–407.
- Malar, M. J., Vanmathi, J. S., & Chairman, K. (2017).** Antidiabetic activity of different parts of the plant *Lepidium sativum* Linn. *Asian J App Sci Technol*, 1(9), 135-41.
- Marrazzo, G., Barbagallo, I., Galvano, F., Malaguarnera, M., Gazzolo, D., Frigiola, A., Orazio, N. & Volti, G. (2014).** Role of dietary and endogenous antioxidants in diabetes. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 54(12), 1599.

- Mirończuk-Chodakowska, I., Witkowska, A. &Zujko, M. (2018).** Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Adv Med Sci*, 63(1), 68-78.
- Mishra, N., Mohammed, A., & Rizvi, S. I. (2017).** Efficacy of *Lepidium Sativum* to act as an anti-diabetic agent. *Progress in Health Sciences*, 7(1), 44.
- Mohammed, M. T., Kadhim, S. M., Jassimand, A. N., & Abbas, S. I. (2015).** Free radicals and human health. *International Journal of Innovation Sciences and Research*, 4(6), 218-223.
- Mohn, A., Kavan, C., Bourcelot, E., Zimmermann, C., & Penfornis, A. (2012).** Insulinothérapie fonctionnelle : un modèle d'approche éducative pour les patients ayant un diabète de type 1. *Médecine des maladies Métaboliques*, 6(6), 469-476.
- Mondiale de la Santé, O. (2016).** Rapport mondial sur le diabète.
- Morris, C. H., & Baker, J. (2022).** Glucagon. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Najjar, F. M., Ghadari, R., Yousefi, R., Safari, N., Sheikhasani, V., Sheibani, N., & Moosavi-Movahedi, A. A. (2017).** Studies to reveal the nature of interactions between catalase and curcumin using computational methods and optical techniques. *International journal of biological macromolecules*, 95, 550-556.
- Nasef, A. N., & M Khateib, B. R. (2021).** Study the Potential Therapeutic Effect of Garden Cress (*Lepidium sativum*) on Nephropathy Diabetic Rats: Biological and Biochemical Studies. *Alexandria Science Exchange Journal*, 42(2), 263-272.
- Nazir, S., El-Sherif, A. A., Abdel-Ghani, N. T., Ibrahim, M. A., Hegazy, M. E. F., &Atia, M. A. (2021).** *Lepidium sativum* Secondary Metabolites (Essential Oils): In Vitro and In Silico Studies on Human Hepatocellular Carcinoma Cell Lines. *Plants*, 10(9), 1863.
- Ndrepepa G. (2018).** Uric acid and cardiovascular disease. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 484, 150–163.
- Nimse, S. B., & Pal, D. (2015).** Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *RSC Advances*, 5(35), 27986–28006
- Oberholzer, J., Toso, C., Benhamou, P. Y., Becker, C., Martin, P. Y., Philippe, J., & Morel, P. (2001).** La transplantation d'îlots de Langerhans pour le traitement du diabète. *Bulletin des médecins suisses*, 82, 390-394.

- Ostróżka-Cieślik, A., Maciążek-Jurczyk, M., Pożycka, J., & Dolińska, B. (2021).**Pre-Formulation Studies: Physicochemical Characteristics and In Vitro Release Kinetics of Insulin from Selected Hydrogels. *Pharmaceutics*, 13(8), 1215.
- Painuli, S., Quispe, C., Herrera-Bravo, J., Semwal, P., Martorell, M., Almarhoon, Z. M., ... & Cho, W. C. (2022).** Nutraceutical profiling, bioactive composition, and biological applications of *Lepidium sativum* L. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022.
- Paquot, N., & Scheen, A. (2019).** Interet potentiel des inhibiteurs des SGLT2 dans le traitement du diabète de type 1. *Revue Médicale Suisse*, 15(659), 1426-1430.
- Patole, A. P., Agte, V. V., & Phadnis, M. (1998).** Effect of mucilaginous seeds on in vitro rate of starch hydrolysis and blood glucose levels of NIDDM subjects with special reference to garden cress seeds. *Journal of Medicinal and Aromatic Plant Sciences*, 20(4), 1005-1008.
- Pedersen, B. K. (2017).** Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *European journal of clinical investigation*, 47(8), 600-611.
- Perrin, C., Champely, S., Chantelat, P., Sandrin, B., Mollet, E., Tabard, N., & Tschudnowsky, M. (2008).** Activité physique adaptée et éducation du patient dans les Réseaux Diabète français. *Santé publique*, 20(3), 213-223.
- Perrone, A., Giovino, A., Benny, J., & Martinelli, F. (2020).** Advanced Glycation End Products (AGEs): Biochemistry, Signaling, Analytical Methods, and Epigenetic Effects. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020, 3818196.
- Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. (2015).** Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian journal of clinical biochemistry : IJCB*, 30(1), 11–26.
- Pirson, N., Maiter, D., & Alexopoulou, O. (2016).** Prise en charge du diabète gestationnel en 2016: une revue de la littérature. *Endocrinol Nutr*, 135(10), 661-668.
- Pisoschi, A. & Pop, A. (2015).** The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem*, 97, 55-74.

Pisoschi, A. M., Pop, A., Iordache, F., Stanca, L., Predoi, G., & Serban, A. I. (2020). Oxidative stress mitigation by antioxidants - an overview on their chemistry and influences health status. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 112891.

Pisoschi, A. M., Pop, A., Iordache, F., Stanca, L., Predoi, G., & Serban, A. I. (2020). Oxidative stress mitigation by antioxidants - an overview on their chemistry and influences health status. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 112891.

Pivari, F., Mingione, A., Brasacchio, C. & Soldati, L. (2019). Curcumin and Type 2 Diabetes Mellitus: *Prevention and Treatment. Nutrients*, 11(8), 1837.

Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D., & Bitto, A. (2017). Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Médecine oxydative et longévité cellulaire*, 2017, 8416763.

Poy, D., Akbarzadeh, A., & Ghanei, M. (2015). Garden Cress: Morphology, Genetically and Therapeutic properties. *The Journal for Horticulture. Journal for Horticulture. Photon*, 103, 130-136.

Prajapati V. D., Maheriya P.M., Jani G.K., Patil P.D., Patel B.N. (2014) *Lepidium sativum* Linn: A current addition to the family of mucilage and its applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 65: 72-80.

Prajapati, M. R., & Dave, P. H. (2018). Therapeutic and nutritional importance of garden cress seed. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 7(5), 140-143.

Prasad, M., Jayaraman, S., Eladl, M. A., El-Sherbiny, M., Abdelrahman, M. A. E., Veeraraghavan, V. P., ... & Rajagopal, P. (2022). A Comprehensive review on therapeutic perspectives of phytosterols in insulin resistance: A mechanistic approach. *Molecules*, 27(5), 1595.

Punthakee, Z., Goldenberg, R. et Katz, P. (2018). Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique. *Journal canadien du diabète*, 42, S10-S15.

Qusti, S., El Rabey, H. A., & Balashram, S. A. (2016). The Hypoglycemic and Antioxidant Activity of Cress Seed and Cinnamon on Streptozotocin Induced Diabetes in Male Rats. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2016, 5614564.

- Rachdaoui N. (2020).** Insulin: The Friend and the Foe in the Development of Type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*, 21(5), 1770.
- Rains, Justin L. & Jain, Sushil K. (2011).** Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Radical Biology and Medicine*, 50(5), 567-575.
- Raish, M., Ahmad, A., Alkharfy, K. M., Ahamad, S. R., Mohsin, K., Al-Jenoobi, F. I., ... & Ansari, M. A. (2016).** Hepatoprotective activity of *Lepidium sativum* seeds against D-galactosamine/lipopolysaccharide induced hepatotoxicity in animal model. *BMC complementary and alternative medicine*, 16(1), 1-11.
- Rajasekaran, R., & Suresh, P. K. (2022).** Evaluation of Cell Death Potential of *Lepidium sativum* Seed Extracts in MCF-7 Cells and Molecular Docking-based Correlation of Identified Bioactive Components with Human Caspase-6 Protein. *INDIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL EDUCATION AND RESEARCH*, 56(1), 166-174.
- Ramadan, M. F., & Oraby, H. F. (2020).** *Lepidium sativum* Seeds: Therapeutic Significance and Health-Promoting Potential. In *Nuts and Seeds in Health and Disease Prevention* (pp. 273-289). Academic Press.
- Rapini, N., Schiaffini, R. & Fierabracci, A. (2020).** Immunotherapy Strategies for the Prevention and Treatment of Distinct Stages of Type 1 Diabetes: An Overview. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(6).
- Raval, N. D., & Pandya, T. N. (2011).** Pharmacognostic study of *Lepidium sativum* Linn (Chandrashura). *Ayu*, 32(1), 116.
- Regazzi, R. (2018).** MicroRNAs as therapeutic targets for the treatment of diabetes mellitus and its complications. *Expert opinion on therapeutic targets*, 22(2), 153-160.
- Rehman, N. U., Khan, A. U., Alkharfy, K. M., & Gilani, A. H. (2012).** Pharmacological Basis for the Medicinal Use of *Lepidium sativum* in Airways Disorders. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2012, 596524.
- Rendra, E., Riabov, V., Mossel, D. M., Sevastyanova, T., Harmsen, M. C., & Kzhyshkowska, J. (2019).** Reactive oxygen species (ROS) in macrophage activation and function in diabetes. *Immunobiology*, 224(2), 242–253.

- Richter, B., Hemmingsen, B., Metzendorf, M. I., & Takwoingi, Y. (2018).** Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 10(10), 468.
- Rickels, M. R., & Robertson, R. P. (2019).** Pancreatic islet transplantation in humans: recent progress and future directions. *Endocrine reviews*, 40(2), 631-668.
- Röder, P. V., Wu, B., Liu, Y., & Han, W. (2016).** Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Experimental & molecular medicine*, 48(3), e219-e219.
- Rorive, M., Letiexhe, M. R., Scheen, A. J., & Ziegler, O. (2005).** Obesity and type 2 diabetes. *Revue Médicale de Liège*, 60(5-6), 374-382.
- Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., Colagiuri, S., Guariguata, L., Motala, A. A., Ogurtsova, K., Shaw, J. E., Bright, D., Williams, R., & IDF Diabetes Atlas Committee (2019).** Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes research and clinical practice*, 157, 107843.
- Saltiel A. R. (2021).** Insulin signaling in health and disease. *The Journal of clinical investigation*, 131(1), e142241.
- Selek, S., Koyuncu, I., Caglar, H. G., Bektas, I., Yilmaz, M. A., Gonel, A., & Akyuz, E. (2018).** The evaluation of antioxidant and anticancer effects of *Lepidium Sativum* Subsp *Spinescens* L. methanol extract on cancer cells. *Cellular and Molecular Biology*, 64(3), 72-80.
- Sena, C.M., Leandro, A., Azul, L., Seïça, R., & Perry, G. (2018).** Stress oxydatif vasculaire: impact et approches thérapeutiques. *Frontières en physiologie*, 9, 1668.
- Shamsuddin, S. A., Chan, A., Ng, M. H., Yazid, M. D., Law, J. X., Hj Idrus, R. B., Fauzi, M. B., Mohd Yunus, M. H., & Lokanathan, Y. (2021).** Stem cells as a potential therapy in managing various disorders of metabolic syndrome: a systematic review. *American journal of translational research*, 13(11), 12217–12227
- Shapiro, A. M., Pokrywczynska, M., & Ricordi, C. (2017).** Clinical pancreatic islet transplantation. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(5), 268-277.

Shehab, M. M., Elbially, Z. I., Tayel, A. A., Moussa, S. H., & Al-Hawary, I. I. (2022). Quality Boost and Shelf-Life Prolongation of African Catfish Fillet Using *Lepidium sativum* Mucilage Extract and Selenium Nanoparticles. *Journal of Food Quality*, 2022.

Shukla, A., Bigoniya, P., & Srivastava, B. (2012). Hypoglycemic activity of *Lepidium sativum* Linn seed total alkaloid on alloxan induced diabetic rats. *Res J Med Plant*, 6(8), 587-96.

Singh, C. S., & Paswan, V. K. (2017). The potential of garden cress (*Lepidium sativum* L.) seeds for development of functional foods. *Advances in Seed Biology*.

Singh-Mallah, G., Nair, S., Sandberg, M., Mallard, C., & Hagberg, H. (2019). The Role of Mitochondrial and Endoplasmic Reticulum Reactive Oxygen Species Production in Models of Perinatal Brain Injury. *Antioxidants & redox signaling*, 31(9), 643–663.

Siti, H. N., Kamisah, Y., & Kamsiah, J. (2015). The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review). *Vascular Pharmacology*, 71, 40–56.

Snehal, D. D., Sreerama, Y. N., & Manisha, G. (2016). Inhibitory Effects of Garden Cress (*Lepidium Sativum* L.) Seed Coat Phenolics on A-Amylase, A-Glucosidase and Trypsin. *International Journal of Pharmaceutical Research and Bio-Science*, 5(1), 68-76.

Stafeev, Y. S., Menshikov, M. Y., & Parfyonova, Y. V. (2019). Gene therapy of type 2 diabetes mellitus: state of art. *Terapevticheskii arkhiv*, 91(2), 149-152.

Steffin, D., Hsieh, E. M., & Rouce, R. H. (2019). Gene Therapy: Current Applications and Future Possibilities. *Advances in pediatrics*, 66, 37–54.

Sultan, N., & Khatib, R. (2021). EVALUATION OF TOTAL PHENOLIC CONTENT, TOTAL FLAVONOIDS CONTENT AND FREE RADICAL SCAVENGING ACTIVITY OF *LEPIDIUM SATIVUM* L. SEEDS AND LEAVES PLANTED IN SYRIA. *Bulletin of Pharmaceutical Sciences*, 377-385.

- Tan, S. Y., Wong, J. L. M., Sim, Y. J., Wong, S. S., Elhassan, S. A. M., Tan, S. H., ... & Candasamy, M. (2019).** Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. *Diabetes & metabolic syndrome: clinical research & reviews*, 13(1), 364-372.
- Teich, T., Zaharieva, D. P., & Riddell, M. C. (2019).** Advances in exercise, physical activity, and diabetes mellitus. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 21(S1), S-112.
- Thakur, S., Gupta, S. K., Ali, V., Singh, P., & Verma, M. (2021).** Aldose Reductase: a cause and a potential target for the treatment of diabetic complications. *Archives of Pharmacal Research*, 44(7), 655–667.
- Thanan, R., Oikawa, S., Hiraku, Y., Ohnishi, S., Ma, N., Pinlaor, S., Yongvanit, P., Kawanishi, S., & Murata, M. (2014).** Oxidative stress and its significant roles in neurodegenerative diseases and cancer. *International journal of molecular sciences*, 16(1), 193–21.
- Tounsi, N., Djerdjouri, B., Yahia, O. A., & Belkebir, A. (2019).** Pro-oxidant versus anti-oxidant effects of seeds aglycone extracts of *Lepidium sativum* and *Eruca vesicaria* Linn., in vitro, and on neutrophil nitro-oxidative functions. *Journal of food science and technology*, 56(12), 5492–5499.
- Umesha, S. S., Manohar, R. S., Indiramma, A. R., Akshitha, S., & Naidu, K. A. (2015).** Enrichment of biscuits with microencapsulated omega-3 fatty acid (Alpha-linolenic acid) rich Garden cress (*Lepidium sativum*) seed oil: Physical, sensory and storage quality characteristics of biscuits. *LWT-Food Science and Technology*, 62(1), 654-661.
- Vaishnavi, Radhna Gupta.** Effect of processing treatments on nutritional profile of garden cress (*Lepidium sativum* L.) seeds. *Int J Chem Stud* 2020;8(4):2831-2835.
- Vasu, S., Kumano, K., Darden, C. M., Rahman, I., Lawrence, M. C., & Naziruddin, B. (2019).** MicroRNA Signatures as Future Biomarkers for Diagnosis of Diabetes States. *Cells*, 8(12), 1533.

- Verkerk, R., Schreiner, M., Krumbein, A., Ciska, E., Holst, B., Rowland, I., De Schrijver, R., Hansen, M., Gerhäuser, C., Mithen, R., & Dekker, M. (2009).** Glucosinolates in Brassica vegetables: the influence of the food supply chain on intake, bioavailability and human health. *Molecular nutrition & food research*, 53 Suppl 2, S219.
- Williams, R. (2019).** L'atlas du diabète de la FID 9ème édition 2019. Edition Inís. *Le diabète par région de la FID: Moyen-Orient et Afrique du Nord*.
- World Health Organization. (2016).** *Global report on diabetes*. World Health Organization.
- Wszola, M., Nitarska, D., Cywoniuk, P., Gomólka, M., & Klak, M. (2021).** *Stem Cells as a Source of Pancreatic Cells for Production of 3D Bioprinted Bionic Pancreas in the Treatment of Type 1 Diabetes*. *Cells*, 10(6), 1544.
- Wu, M. Y., Yiang, G. T., Lai, T. T., & Li, C. J. (2018).** The oxidative stress and mitochondrial dysfunction during the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018.
- Wu, Y., Ding, Y., Tanaka, Y. & Zhang, W. (2014).** Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention. *Int J Med Sci.*, 11(11), 1185–1200.
- Xiong, J., Hu, H., Guo, R., Wang, H., & Jiang, H. (2021).** Mesenchymal Stem Cell Exosomes as a New Strategy for the Treatment of Diabetes Complications. *Frontiers in endocrinology*, 12, 646233.
- Yadav, Y. C., Srivastav, D. N., Seth, A. K., Saini, V., Balaraman, R., & Ghelani, T. K. (2010).** In vivo antioxidant potential of *Lepidium sativum* L. seeds in albino rats using cisplatin induced nephrotoxicity. *International Journal of Phytomedicine*, 2(3), 292-298.
- Yadav, Y. C., Srivastava, D. N., Saini, V., Seth, A. K., Tejas, K., Malik, A., & Sharad, K. (2011).** In vitro antioxidant activities of ethanolic extract of *Lepidium sativum* L. seeds. *Int J Pharm Sci*, 2, 244-253.
- Yan L. J. (2018).** Redox imbalance stress in diabetes mellitus: Role of the polyol pathway. *Animal models and experimental medicine*, 1(1), 7–13.

Yogesh chand Y, Srivastav DN, Seth AK, Vipin S, Balaraman R, Tejas KG. In vivo antioxidant potential of *Lepidium sativum* L. seeds in albino rats using cisplatin induced nephrotoxicity. *Inter J Phytomed* 2010; 2: 292-298.

Zamzami, M. A., Baothman, O., Samy, F., & Abo-Golayel, M. K. (2019). Amelioration of CCl₄-Induced Hepatotoxicity in Rabbits by *Lepidium sativum* Seeds. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM*, 2019, 5947234.

Zang, L., Hao, H., Liu, J., Li, Y., Han, W., & Mu, Y. (2017). Mesenchymal stem cell therapy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 9(1), 1-11.

Zhang, P., Li, T., Wu, X., Nice, E. C., Huang, C., & Zhang, Y. (2020). Oxidative stress and diabetes: antioxidative strategies. *Frontiers of Medicine*, 14(5), 583–600.

Zhang, Y., Bai, R., Liu, C., Ma, C., Chen, X., Yang, J., & Sun, D. (2019). MicroRNA single-nucleotide polymorphisms and diabetes mellitus: A comprehensive review. *Clinical genetics*, 95(4), 451–461.

Zhou, Z., Zhu, X., Huang, H., Xu, Z., Jiang, J., Chen, B., & Zhu, H. (2022). Recent Progress of Research Regarding the Applications of Stem Cells for Treating Diabetes Mellitus. *Stem cells and development*, 31(5-6), 102–110.

Zia-Ul-Haq, M., Ahmad, S., Calani, L., Mazzeo, T., Del Rio, D., Pellegrini, N., & De Feo, V. (2012). Compositional study and antioxidant potential of *Ipomoea hederacea* Jacq. and *Lepidium sativum* L. seeds. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 17(9), 10306–10321.

Résumé

Le diabète désigne un ensemble d'affections graves et de longue durée, responsables de morbidité et de mortalité considérables dans notre pays. Cette maladie est caractérisée par une hyperglycémie chronique conduisant à un stress oxydant et vice versa, ce qui participe au dysfonctionnement cellulaire et favorise le développement des complications du diabète. En médecine moderne, l'insuline et les médicaments antidiabétiques oraux sont les approches courantes dans le traitement du diabète, mais les effets indésirables et l'efficacité insuffisante posent un problème, et pour cela les plantes médicinales ont gagné en importance pour le traitement du diabète. Notre travail effectué sur les graines de *Lepidium sativum* qui appartiennent à la famille des *Brassicaceae* a pour but de réaliser une recherche sur leurs activités hypoglycémiantes et antioxydantes. Des études ont testé *in vivo* et *in vitro* plusieurs doses de différents extraits des graines de LS. Les phytoconstituants des graines de LS ont montré une activité antioxydante et hypoglycémiant, en augmentant les enzymes antioxydantes endogènes (CAT, SOD...), en piégeant les radicaux libres et en réduisant les niveaux de glucose dans le sang. Cette recherche a montré que les graines de LS pourraient constituer une bonne source pour réguler la glycémie et réduire les complications apparentées au diabète développées en raison du stress oxydatif, ce qui fournit une validation scientifique de l'utilisation de graines de *Lepidium sativum* comme traitement d'appoint contre le diabète et le stress oxydatif.

Mots clés : *Lepidium sativum* L - stress oxydatif - diabète - hyperglycémie - Catalase - SOD.

Abstract

Diabetes refers to a set of serious and long-lasting diseases, responsible for a considerable morbidity and mortality in our country. This disease is characterized by chronic hyperglycemia leading to oxidative stress and vice versa, which contributes to cellular dysfunction and promotes the development of diabetes complications. Currently, insulin and oral anti-diabetic drugs are the common approaches in the treatment of diabetes, but the side effects and insufficient effectiveness pose a major health concern, for this purpose medicinal plant have gained importance for the treatment of diabetes. Our work focused on *Lepidium sativum* seeds which belong to the *Brassicaceae* family, and aims to determine their hypoglycemic and antioxidant activities. Studies have tested *in vivo* and *in vitro* different extracts of the seeds at several doses. The phytoconstituants of LS seeds possess antioxidant and hypoglycemic capacity, increasing endogenous antioxidant enzymes (CAT, SOD...), scavenging free radicals and reducing blood glucose levels. This research has shown that LS seeds could be a good way to regulate blood sugar levels and reduce diabetes-like complications developed due to oxidative stress. These results promote the use of *Lepidium sativum* seeds as an adjunctive treatment for diabetics.

Keywords : *Lepidium sativum* L - oxidative stress - diabetes - hyperglycemia - Catalase - SOD.

المخلص

يشير داء السكري إلى مجموعة من الحالات الخطيرة وطويلة الأمد المسؤولة عن ارتفاع معدلات الاعتلال والوفيات في بلدنا. يتميز هذا المرض بارتفاع سكر الدم المزمن مما يؤدي إلى الإجهاد التأكسدي والعكس صحيح، مما يساهم في حدوث خلل خلوي ويعزز تطور مضاعفات مرض السكري. في الطب الحديث، يعتبر الأنسولين والأدوية المضادة لمرض السكر عن طريق الفم من الأساليب الشائعة في علاج مرض السكري، ولكن الآثار الضارة وعدم كفاية الفعالية يمثلان مشكلة، ولهذا اكتسبت الأعشاب الطبية أهمية في علاج مرض السكري. يهدف عملنا الذي تم إجراؤه على بذور حب الرشاد التي تنتمي إلى عائلة "الصلبيات" إلى إجراء بحث حول أنشطتها الخافضة لسكر الدم والمضادة للأكسدة. اختبرت دراسات في الجسم الحي وعلى الخلايا مستخلصات مختلفة من البذور بعدة جرعات. أظهرت المكونات النباتية لبذور حب الرشاد قدرة مضادة للأكسدة وخفض سكر الدم، عن طريق زيادة إنزيمات مضادات الأكسدة الذاتية (كتالاز، صود)، وإزالة الجذور الحرة وتقليل مستويات السكر في الدم. أظهر هذا البحث أن حب الرشاد قد يكون مصدرًا جيدًا لتنظيم نسبة السكر في الدم وتقليل المضاعفات المرتبطة بمرض السكري الناتجة عن الإجهاد التأكسدي، مما يؤكد إمكانية استخدام بذور حب الرشاد كعلاج مساعد ضد مرض السكري والإجهاد التأكسدي.

الكلمات المفتاحية : حب الرشاد - الإجهاد التأكسدي - مرض السكري - ارتفاع السكر في الدم - كتالاز - صود.