

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



Université de Jijel  
Faculté des Sciences de la Nature  
et de La vie  
Département de Biologie Moléculaire  
et Cellulaire

جامعة جيجل

كلية علوم الطبيعة والحياة

جامعة محمد الصادق بن يحيى  
كلية علوم الطبيعة والحياة  
المكتبة  
2736  
رقم الجرد :

قسم البيولوجيا الجزيئية والخلاوية

**Mémoire De Fin D'études Pour L'obtention Du Diplôme  
Des Etudes Supérieures en Biologie  
Option : Biochimie**

**Intitulé**

*Etude des mécanismes hypoglycémiants d'une plante médicinale  
Utilisée dans le traitement traditionnel du diabète :  
Pistachia lentiscus L.*

**Membres de jury :**

**Encadreur : M<sup>me</sup> Cherbal A**

**Examineur : M<sup>elle</sup> Derai E**

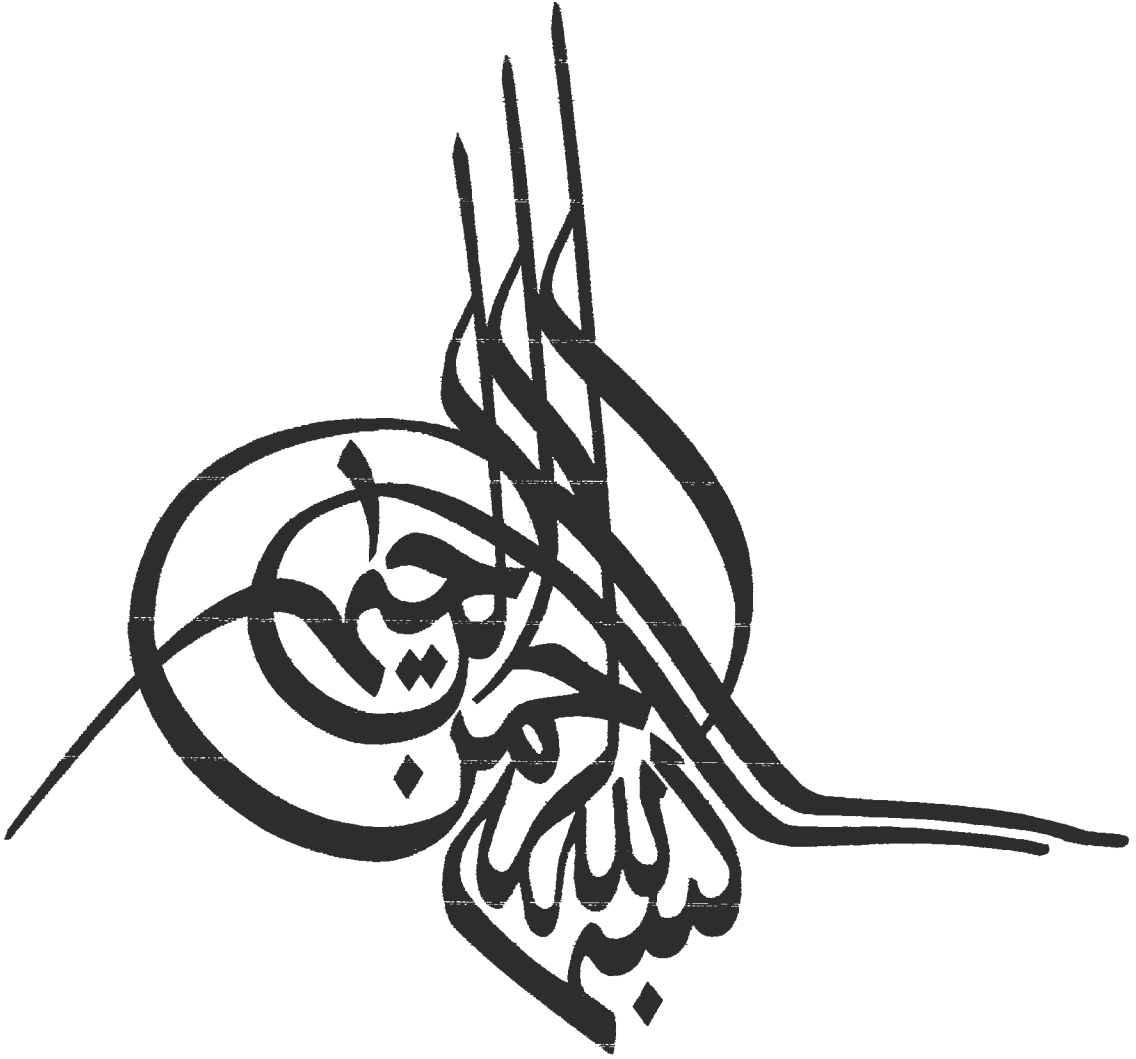
**Présenté par :**

**Abane wissame**

**Kerkatou Wafa**

**Kias Houda**

**Année Universitaire : 2012- 2013**





# Remerciement

*On dit souvent que le trajet est aussi important que la destination des quatre années d'étude*

*■ Nous ont permis de bien comprendre la signification de cette phrase toute simple. Ce parcours, en effet ne s'est pas réalisé sans défis et sans soulever de nombreuses questions pour les quelles les réponses nécessitent de longues heures de travail*

*■ Nous tenons à la fin de ce travail à remercier en premier ALLAH de nous avoir donné la force et de nous avoir permis d'en arriver là.*

*■ Nous tenons à exprimer nos vifs remerciement à notre encadreur, M<sup>me</sup> Cherbal A, pour son aide, son encouragement, sa patience et pour les efforts qu'elle nous a fournis à fin d'effectuer ce mémoire.*

*■ Nous tenons aussi à remercier M<sup>lle</sup> Derai E, qui a accepté de juger notre travail.*

*■ Nous exprimons nos remerciements à tous nos enseignants pendant toutes les années d'études à l'université de Jijel.*

*■ En fin, nous remercions vivement toutes nos camarades et tous les étudiants de la spécialité Biochimie, ainsi que tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*



---

---

## *Sommaire*

<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>I</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>III</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>Chapitre I : Le diabète</b>	
I.1. Généralités et définition .....	<b>4</b>
I.2. Physiopathologie de diabète .....	<b>5</b>
I.2.1. Le Pancréas .....	<b>5</b>
I.2.2. La cellule béta .....	<b>5</b>
I.2.2.1. Fonction de la cellule $\beta$ .....	<b>6</b>
I.2.2.2. Le mécanisme d'action de l'insuline .....	<b>10</b>
I.2.2.3. Effet biologique de l'insuline .....	<b>10</b>
I.2.3. Résistance à l'insuline .....	<b>12</b>
I.3. Les complications de diabète .....	<b>12</b>
I.4. Traitement antidiabétique .....	<b>14</b>
I.4.1. Antidiabétiques oraux (ADO) .....	<b>14</b>
I.4.2. Insulinothérapie .....	<b>16</b>
I.5. Traitement traditionnel en Algérie .....	<b>16</b>
I.5.1. Mode d'action des plantes médicinales .....	<b>17</b>
<b>Chapitre II : Présentation de <i>Pistacia lentiscus</i> L.</b>	
II.1. Classification systématique et description botanique .....	<b>19</b>
II.1.1. Classification taxonomique .....	<b>19</b>
II.1.2. Description botanique .....	<b>20</b>
II.2. Produits et dérivés à base de <i>Pistachia lentiscus</i> L. ....	<b>22</b>
II.3. Utilisation thérapeutique traditionnelle .....	<b>23</b>
II.4. Propriétés biologiques et pharmacologiques .....	<b>23</b>

---

---

**Chapitre III : Les mécanismes d'action des composants chimiques du *pistachia lentiscus* L., dans le traitement du diabète**

III.1. Composants chimiques du <i>Pistacia lentiscus</i> L.....	28
III.2. Méthodes d'extraction des composants chimiques de <i>Pistacia lentiscus</i> L.....	30
III.3. Mécanismes hypoglycémiants de <i>Pistacia lentiscus</i> L.....	31
III.4. Polyphénols et diabètes.....	32
III.4.1. L'inhibition d'aldose réductase par les flavonoïdes.....	33
III.4.2. L'inhibition d' $\alpha$ -amylase par les tannins.....	33
III.4.3. L'inhibition d' $\alpha$ -glucosidase par les anthocyanes.....	34
<b>Conclusion</b> .....	36
<b>Références</b> .....	37
<b>Résumé</b>	

## *LISTE DES ABREVIATIONS*

<b>ABC</b>	: ATP-binding cassette
<b>ADA</b>	: American diabetes association
<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>ADO</b>	: Antidiabétique Oraux
<b>ADP</b>	: Adenosine diphosphate
<b>ALP</b>	: Alkaline phosphatase
<b>ALT</b>	: Alanine amino transférase
<b>AMPc</b>	: Adenosine monophosphate cyclique
<b>ATP</b>	: Adenosine triphosphate
<b>AR</b>	: Récepteur d'androgène
<b>ARNm</b>	: Acide ribonuclear messenger
<b>AST</b>	: Aspartate amino transférase
<b>AVC</b>	: Accident vasculaire cérébral
<b>BHT</b>	: Butylé hydroxytoluène
<b>BHA</b>	: Butylé hydroxy-anisole
<b>Ca<sup>+2</sup></b>	: Les ions de calcium
<b>CMG</b>	: Chios mastic gum
<b>CoDIM</b>	: Direct costs of diabetes mellitus
<b>DID</b>	: Diabète insulino dépendant
<b>DNID</b>	: Diabète non insulino dépendant
<b>DPPIV</b>	: Dipeptidyl-peptidase IV
<b>GIP</b>	: Pour glucose dependant insulinotropic polypeptide
<b>GK</b>	: Glucokinase
<b>GLUT2</b>	: Glucose transporter 2
<b>GLP-1</b>	: Pour <i>glucagon-like peptide</i>
<b>IRT</b>	: D'insuffisance rénale terminale
<b>K<sup>+</sup></b>	: Les ions de potassium
<b>Kir</b>	: Inwardly rectifying K <sup>+</sup> channel
<b>LDL</b>	: Low density lipoprotiene

<b>LNCaP</b>	:	Ligne humaine sensible de cellules de cancer de prostate d'androgène
<b>NADH</b>	:	Nicotinamide Adénine Dinucléotide
<b>NADPH</b>	:	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate
<b>OMS</b>	:	Organisation mondiale de la santé
<b>PPAR<math>\alpha</math></b>	:	Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma
<b>PM</b>	:	Poids moléculaire
<b>RAPD</b>	:	Random amplified polymorphic DNA
<b>SH</b>	:	Sulfamides hypoglycémiants
<b>SUR1</b>	:	Sulfonylurea receptor
<b>OH</b>	:	Hydroxyle
<b>UV</b>	:	Ultra Violet
<b>XO</b>	:	Xanthine oxydase
<b>Cu<sup>++</sup></b>	:	Les ions de cuivre
<b><math>\alpha</math></b>	:	Alpha
<b>B</b>	:	Béta
<b>Kg</b>	:	Kilogramme
<b>Mg<sup>++</sup></b>	:	Les magnésiums
<b>mg</b>	:	Milligramme
<b>mg/j</b>	:	Milligramme par jour
<b>mg/kg</b>	:	Milligramme par kilogramme
<b><math>\mu</math>m</b>	:	Macro mètre
<b>ml</b>	:	Millilitre
<b>mol/l</b>	:	Mole par litre
<b><math>\mu</math>U</b>	:	Micro Unité
<b><math>\mu</math>U/ml</b>	:	Micro Unité par millilitre
<b>°C</b>	:	Degré Celsius
<b>%</b>	:	Pourcentage

## *Liste des figures*

<b>Figure 1</b>	: Synthèse d'insuline et transport intracellulaire.....	<b>07</b>
<b>Figure 2</b>	: Sécrétion de l'insuline en réponse au glucose par les cellules $\beta$ du pancréas....	<b>08</b>
<b>Figure 3</b>	: Stimulation de la sécrétion d'insuline par la voie dépendant des canaux $K^+$ sensibles à l'ATP.....	<b>10</b>
<b>Figure 4</b>	: Effets de l'insuline.....	<b>11</b>
<b>Figure 5</b>	: Description botanique de <i>Pistachia lentiscus</i> .....	<b>21</b>
<b>Figure 6</b>	: Aire de répartition de <i>Pistacia lentiscus</i> L. autour du bassin Méditerranéen....	<b>21</b>
<b>Figure 7</b>	: Structure chimique de certains constituants chimiques importants de <i>Pistachia lentiscus</i> L.....	<b>29</b>
<b>Figure 8</b>	: La voie de l'aldose-réductase et sa contribution aux complications du diabète..	<b>33</b>



# Introduction

# Chapitre I : Le diabète

Le diabète est une maladie métabolique caractérisée par un désordre au niveau de la régulation du métabolisme des glucides entraînant une hyperglycémie résultante d'un défaut de la sécrétion de l'insuline et/ou de l'action de cette hormone (Rodier, 2001 ; Sharma *et al.*, 2008). A l'origine, le terme "diabète" désignait diverses maladies caractérisées par une élimination importante d'urines, une déshydratation et une soif intense (Calop *et al.*, 2008). Cette pathologie se distinguait par la saveur sucrée des urines et fut nommée diabète sucré (Rodier, 2001 ; Sharma, 2008). Elle est répandue dans le monde où on dénombre 5 à 7 % de la population mondiale (Weaber, 2007 ; Sharma *et al.*, 2008 ; Singh et Kakkar, 2009 ; Zhou *et al.*, 2009).

Au niveau des sociétés industrielles, les recherches et les tentatives en pharmacothérapie ont permis d'établir l'insulinothérapie pour lutter contre le diabète juvénile et le contrôle du régime alimentaire associé à la prise de molécules antidiabétiques (sulphonylurés, biguanide, methformine, ...) pour le traitement et la lutte contre le DNID (Marles, 1994 ; Dey lucey *et al.*, 2002).

Malgré l'utilisation des hypoglycémiantes comme drogues antidiabétiques, le diabète et ses complications constituent une grande problématique dans la prise en charge thérapeutique des diabétiques et la réussite du traitement serait d'un intérêt grandiose, malgré l'avancée des nouvelles molécules thérapeutiques. Les médicaments modernes, y compris l'insuline et les hypoglycémiantes oraux, leur administration régulière engendre des effets indésirables. Récemment, les diabétologues sont arrivés à l'évidence d'un complément thérapeutique constitué par les extraits des plantes pour optimiser le traitement du diabète.

Dans certaines sociétés traditionnelles non industrialisées (Chine, certains pays africains et latino-américains...), la prise en charge médicamenteuse de pathologies dites chroniques (tel le diabète) est en grande partie assurée par l'utilisation de plantes médicinales et alimentaires (Sharma *et al.*, 2008 ; Guermaz, 2008 ; Singh, 2009 ; Zhou *et al.*, 2009 ). En effet, la vie humaine sur terre est étroitement liée à l'exploitation des plantes. Ces dernières ont la capacité de produire des substances naturelles très diversifiées. A côté des métabolites primaires, elles accumulent fréquemment des métabolites dits secondaires qui représentent une source importante de molécules utilisable par l'homme en particulier dans le domaine pharmacologique (Marouf et Joël, 2007).

On les utilise aussi bien en médecine classique qu'en phytothérapie : elles présentent en effet des avantages dont les médicaments conventionnels sont souvent dépourvus. En effet, l'usage de plantes médicinales peut apporter directement des réponses à certains problèmes de santé. Mais avant de pouvoir recommander l'usage de telle ou telle espèce pour une maladie, il est nécessaire de valider l'usage traditionnel qui en est fait. En d'autres termes, il convient d'évaluer scientifiquement l'activité pharmacologique de la plante médicinale retenue, et apprécier si celle-ci confirme sa réputation. (Gilles, 1976 ; Iserin, 2001)

Le lentisque (*Pistacia lentiscus*) est un arbrisseau appartenant à la famille des Anacardiaceae (syn. Pistaciaceae). En Algérie, l'huile essentielle du *Pistacia lentiscus* est produite traditionnellement à l'Est de l'Algérie, dans les zones notamment côtière (El Milia, Skikda), où l'espèce abonde. Les médecines traditionnelles pratiquées de part et d'autre des rives de la méditerranée, attribuent au lentisque des vertus dans le traitement des ulcères, des plaies et des brûlures légères. La médecine traditionnelle algérienne utilise surtout l'huile grasse obtenue par expression des fruits de lentisque dans le traitement du diabète, des petites blessures, brûlures légères et érythèmes. L'huile est aussi employée par voie orale contre les problèmes respiratoires d'origine allergique et les ulcères de l'estomac. L'huile est également très utilisée pour les mêmes indications en Tunisie (Boukeloua, 2009).

Ce travail est consacré principalement à l'étude des mécanismes hypoglycémiants des feuilles du *Pistacia lentiscus* L., utilisée traditionnellement dans le traitement de diabète.

## I.1 Généralités et définition

D'après les connaissances actuelles, le diabète est une maladie chronique caractérisée par un niveau de sucre trop élevé et causée par l'hérédité ou acquise par production insuffisante de l'insuline dans le pancréas, est une glande dont la sécrétion est déversée dans le duodénum ou le jéjunum (WHO, 2006 ; Bach, 2000).

Les symptômes du diabète sucré ne sont pas visibles à court terme (Marsaudon, 2004) :

- Une fatigue chronique.
- Un soif important, régulière y compris la nuit.
- Une miction abondante, fréquente y compris la nuit.
- Une crampe musculaire surtout dans les jambes.
- Les troubles visuels (Flue, vision de près difficile).
- Des nausées avant les repas ou dans la journée.
- Quelques vomissements accompagnent des douleurs abdominales

L'Algérie n'échappe pas à l'épidémie du diabète, celle-ci répond pratiquement aux mêmes changements de conditions de vie constatées dans le monde. En effet, le changement de mode de vie, l'importance de l'exode rural, la sédentarité et le changement du mode alimentaire, sont des facteurs favorisant l'augmentation de la prévalence du diabète. L'estimation la plus récente indique que la prévalence serait de 7,4 % en 2010 pour la tranche d'âges 20-79 ans (Leonti *et al.*, 2001).

### **Le diabète de type 1:**

Cette maladie est liée à une destruction auto-immune des cellules insulino-sécrétrices, les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas. Le processus auto-immun responsable de la déficience pancréatique commence plusieurs années avant l'apparition de l'hyperglycémie, et les symptômes se manifestent lorsque environ 80 % des cellules  $\beta$  ont été détruites (Grimaldi, 2000). Ce diabète correspond à une forme sévère de la maladie. Il est particulièrement représenté chez les jeunes mais peut aussi apparaître chez des individus adultes non obèses (Leroy, 1999).

**Le diabète de type 2:**

On l'appelle aussi diabète non insulino-dépendant (DNID) pour le différencier du précédent. Dans ce cas, le pancréas continue à sécréter de l'insuline mais cette hormone est devenue moins efficace.

Le malade doit donc faire un régime pour réduire sa glycémie. Si ce régime n'est pas suffisant, il devra prendre des médicaments.

Le DNID est parfois appelé (diabète gras) du fait de son lien étroit avec l'obésité et touche surtout les individus après 50 ans. Un patient d'un DNID peut évoluer vers un DID si la prise en charge médicale n'est pas suffisante ou s'il ne suit pas son régime correctement (Eric, 2012).

**Autres types de diabète :**

Ils représentent 10 % y compris les anomalies génétiques de la fonction de la cellule  $\beta$  et de l'insuline, les pancréatites, les aberrations induites par des médicaments et le diabète gestationnel (Valko *et al.*, 2007 ; Singh *et al.*, 2007).

Le diabète gestationnel est présent avant la grossesse ou au cours de grossesse. Toute élévation de la glycémie chez la mère va entraîner automatiquement une augmentation du taux de sucre chez le fœtus (Eric, 2012).

**I.2. Physiopathologie de diabète****I.2.1. Le pancréas**

Le pancréas est une glande à double fonction à la fois exocrine et endocrine. Il représente environ 70 g (Touitou., 2000). La glande exocrine, fabrique des enzymes digestives qui sont ensuite déversées dans l'intestin pour participer à la digestion. La glande endocrine, représentée par de petits îlots cellulaires, synthétise deux hormone qui passeront dans le sang pour réguler le taux de sucre (le glucagon et l'insuline) (Nelson *et al.*, 2004 ; Eric, 2012).

**I.2.2. Les cellules bêta**

Elles sont spécialisées dans la synthèse, la sécrétion et le stockage de l'insuline et caractérisées par un équilibre dynamique qui régit leur masse en réponse à des demandes métaboliques (Barg *et al.*, 2002).

### I.2.2.1. Fonction de la cellule $\beta$

#### A. La synthèse de l'insuline

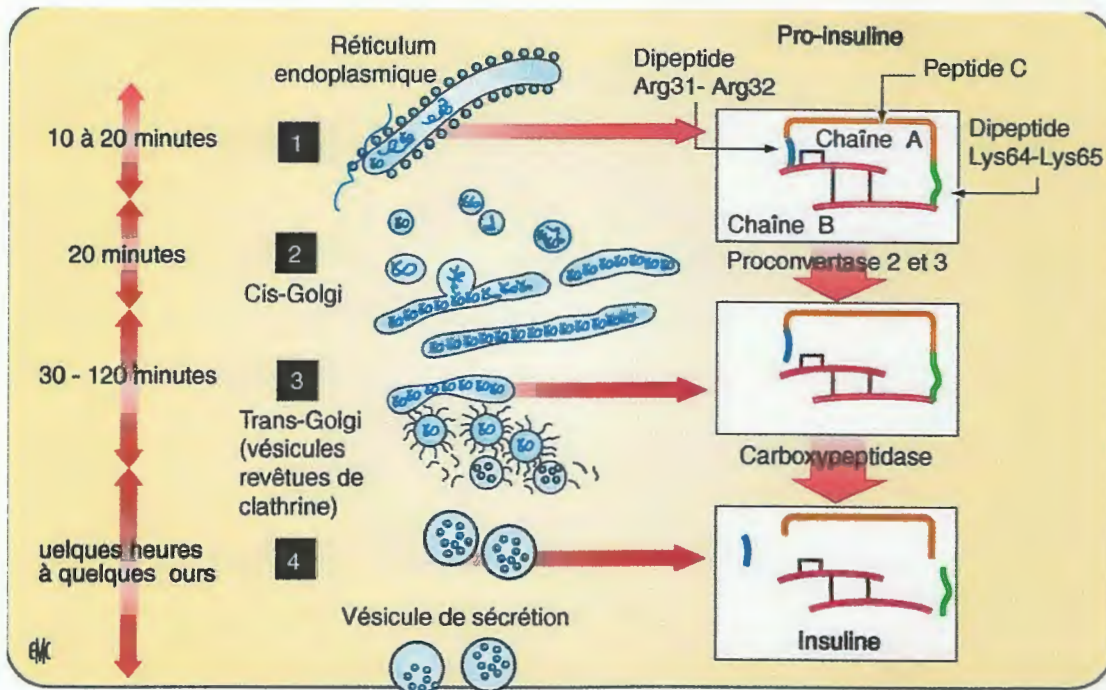
L'insuline est une hormone polypeptidique de 51 acides  $\alpha$ -aminés. Elle est constituée de deux chaînes : une chaîne  $\alpha$  et une chaîne  $\beta$  (Magnan, Ktorza, 2005). Il a été initialement connu comme une hormone hypoglycémisante dont la déficience provoque une augmentation de la concentration plasmatique de glucose et sa diminution au niveau cellulaire (Kahn, 1994).

La synthèse de l'insuline commence dans le noyau des cellules  $\beta$  pancréatiques par la transcription d'un gène porté par le bras court du chromosome 11 codant pour une molécule précurseur de haut poids moléculaire qui est la pré-pro insuline (Read *et al.*, 1993). L'ARNm obtenu après modifications post-transcriptionnelles intranucléaires est traduit par le réticulum endoplasmique rugueux en pré-pro-insuline qui est déversée en pro-insuline. Cette conversion est effectuée au niveau de trans-golgi (Duckworth *et al.*, 1998). L'insuline est ensuite stockée dans des vésicules qui sont ensuite libérées par exocytose (figure 1). (Duman *et al.*, 2003).

La modulation de la transcription peut se faire par des substrats énergétiques, notamment le glucose, ou par des hormones.

Le glucose est un agent stimulant, particulièrement puissant, de l'expression du gène de l'insuline. Certains de ses métabolites (ex : mannose, glycéraldéhyde) vont interagir avec des facteurs de régulation de la transcription et notamment avec PDX-1 (Melloul, *et al.*, 1993-2002).

L'insuline exerce un rétrocontrôle négatif sur l'expression de son gène (Koranyi, *et al.*, 1992).



**Figure 1 : Synthèse d'insuline et transport intracellulaire (Magnan, Ktorza., 2005).**

1. Début de la traduction : formation de pré-pro-insuline puis de pro-insuline (clivage du peptide signal) dans la lumière du réticulum endoplasmique.
2. La pro-insuline est transportée dans des vésicules intermédiaires vers le cis-Golgi.
3. La conversion complète a lieu dans le Golgi et les vésicules issues du trans-Golgi.
4. Formation et stockage des vésicules de sécrétions matures contenant les cristaux d'insuline. À droite, maturation de l'insuline. La pro-insuline est clivée au niveau de l'extrémité C terminale de deux dipeptides (Arg31-Arg3 et Lys64-Lys65) par les proconvertases 2 et 3. Une carboxypeptidase hydrolyse ensuite les deux dipeptides pour libérer le peptide C et l'insuline.

## B. La sécrétion de l'insuline

La sécrétion d'insuline est étroitement contrôlée par la cellule  $\beta$ , elle se fait :

- Selon un mode continu, permettant de maintenir un taux basale d'insuline circulante (5-15 $\mu$ U/ml). Cette sécrétion est sous le control complexe des substrats énergétiques en circulation, du système neurovégétatif et du milieu hormonal ambiant ;
- Selon un mode de sécrétion biphasique en réponse a un stimulus alimentaire :  
 Une phase précoce provenant de la libération d'insuline déjà stockée.  
 Une phase tardive (30-50 min post prandiale) provenant pour la moitié d'insuline nouvellement synthétisée.



L'insuline sécrétée au moment du repas inhibe la glycogénolyse et la glycogénèse, évitant ainsi un apport simultané endogène et exogène de glucose et l'hyperglycémie qui pourrait en résulter. L'insuline a donc un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie glucidique par ses actions directes sur le foie (Grimaldi, et Thervet, 2003).

### C. Le mécanisme de sécrétion de l'insuline :

Le mécanisme de sécrétion de cette hormone lorsque la glycémie s'élève fait schématiquement intervenir une augmentation de l'utilisation de glucose par la cellule  $\beta$ -pancréatique, une production accrue d'ATP et une diminution du rapport ADP/ATP conduisant à la fermeture de canaux  $K^+$  ATP-dépendants (figure 2).

Cela entraîne une dépolarisation cellulaire qui permet l'ouverture de canaux  $Ca^{+2}$  voltage-dépendants (Aguilar-Bryan *et al.*, 2001).

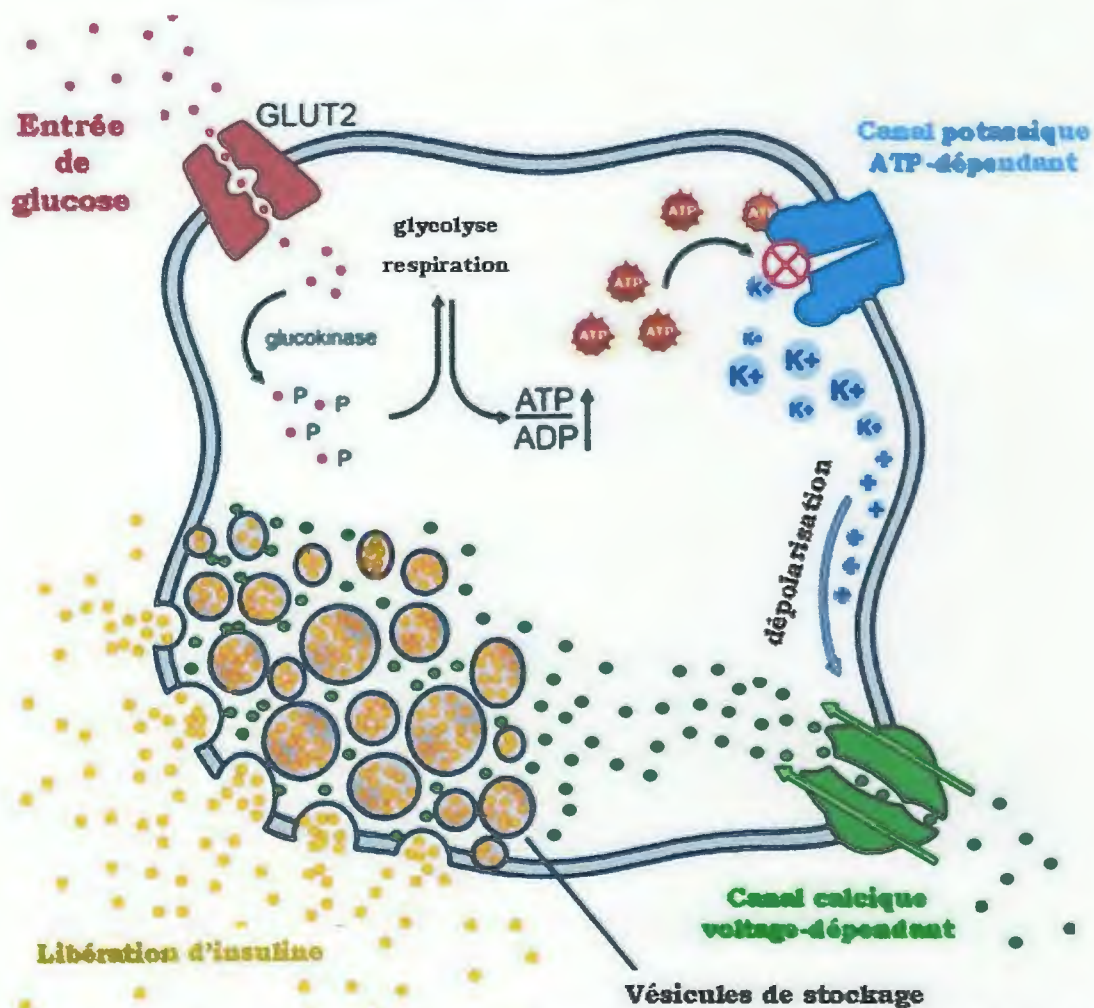
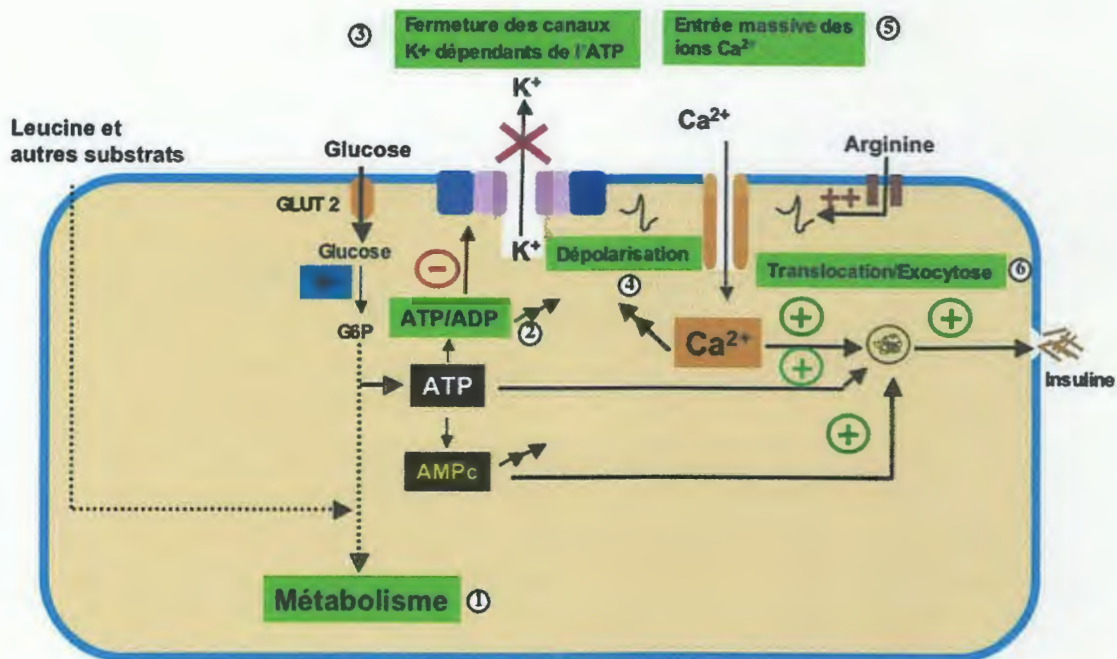


Figure 2 : Sécrétion de l'insuline en réponse au glucose par les cellules  $\beta$  du pancréas (Elise, 2007).

L'augmentation du calcium intracellulaire, de concert avec d'autres seconds messagers (AMP<sub>c</sub>), stimule la libération d'insuline. Le canal K<sup>+</sup> pancréatique dépendant de l'ATP (figure 3) est un hétérooctamère formé de quatre sous-unités appelés Kir (inwardly rectifying K<sup>+</sup> channel), le canal ionique proprement dit et de quatre sous-unités régulatrices appelées SUR1 (sulfonylurea receptor), de la famille des transporteurs ABC (ATP-binding cassette) (Aguilar-Bryan *et al.*, 2001).

C'est en se liant à ces sous-unités que les drogues de la famille des sulfonylurées utilisées dans le traitement du diabète de type 2 ferment le canal potassique et stimulent la sécrétion d'insuline. Inversement, le diazoxide en se liant à SUR 1 ouvre le canal potassique et inhibe la sécrétion d'insuline. Le même type de canal est également présent dans les neurones alors que des isoformes différentes de SUR (SUR 2A et B) sont présentes dans les muscles squelettiques, le muscle cardiaque et les muscles lisses. (Aguilar-Bryan *et al.*, 1990). Les isoformes SUR 2 ont une affinité beaucoup plus faible pour les sulfonylurée que SUR 1. On sait que le cerveau ne peut contrôler l'homéostasie glucidique. Bien que l'utilisation du glucose dans le cerveau ne soit pas dépendante de l'insuline (ce qui entrainerait un fonctionnement cérébral assez chaotique puisqu'il dépendrait de l'absorption de glucide !), il a été montré que l'insuline pouvait avoir une action centrale sur le métabolisme énergétique, en diminuant la prise alimentaire et en favorisant la dépense énergétique (Woods *et al.*, 1979).

L'insuline peut également exercer au niveau central une action sur le métabolisme glucidique périphérique, et en particulier hépatique. En effet une injection intracérébroventriculaire d'insuline diminue la production hépatique de glucose. (Obici *et al.*, 2002).



**Figure 3 : Stimulation de la sécrétion d'insuline par la voie dépendant des canaux  $K^+$  sensibles à l'ATP (Magnan, et Ktorza, 2005).**

GK : glucokinase ; GLUT 2 : glucose transporteur 2 ; 1 à 6 : les différentes étapes du couplage stimulus-sécrétion.

### I.2.2.2. Mécanismes d'action de l'insuline

L'action métabolique essentielle est la pénétration du glucose dans les cellules. L'insuline agit en se fixant sur des récepteurs cellulaires spécifiques, ce qui déclenche les transporteurs du glucose permettant ainsi le passage du glucose de l'extérieur vers l'intérieur des cellules. Les récepteurs de l'insuline sont des glycoprotéines situées à la surface des membranes cellulaires. On comprend de ce fait qu'une diminution de leur nombre ou de leur capacité à fixer l'insuline génère une situation de résistance à l'insuline (Darnac, 2008).

### I.2.2.3. Effets biologiques de l'insuline

Dans les conditions postprandiales, la sécrétion de l'insuline diminue le taux du glucose sanguin en agissant en premier lieu sur son transport membranaire. En effet, le glucose est transporté dans les cellules cardiaques, adipeuses, et musculaires lisses par diffusion facilitée par le transporteur Glut4. C'est à ce niveau que l'insuline agit en stimulant la translocation du Glut4, localisé dans les nombreux pools intracellulaires, à

la membrane plasmique. Active la synthèse du glycogène hépatique et musculaire, active la lipogénèse et la protéogénèse ainsi que la glyco-génèse chez les cellules cibles. L'insuline active la synthèse du glycogène hépatique et musculaire, active la lipogénèse et la protéogénèse ainsi que la glyco-génèse chez les cellules cibles. Elle inhibe la glyco-génolyse hépatique et musculaire ainsi que la néoglucogénèse, la céto-génèse hépatique, la lipolyse et la protéolyse. Elle active le transport du glucose depuis le plasma dans les cellules musculaires et adipeuses qui sont naturellement peu «ouvertes», et stimule la glycolyse et active la synthèse des triglycérides (Hunter et Garvey, 1998).

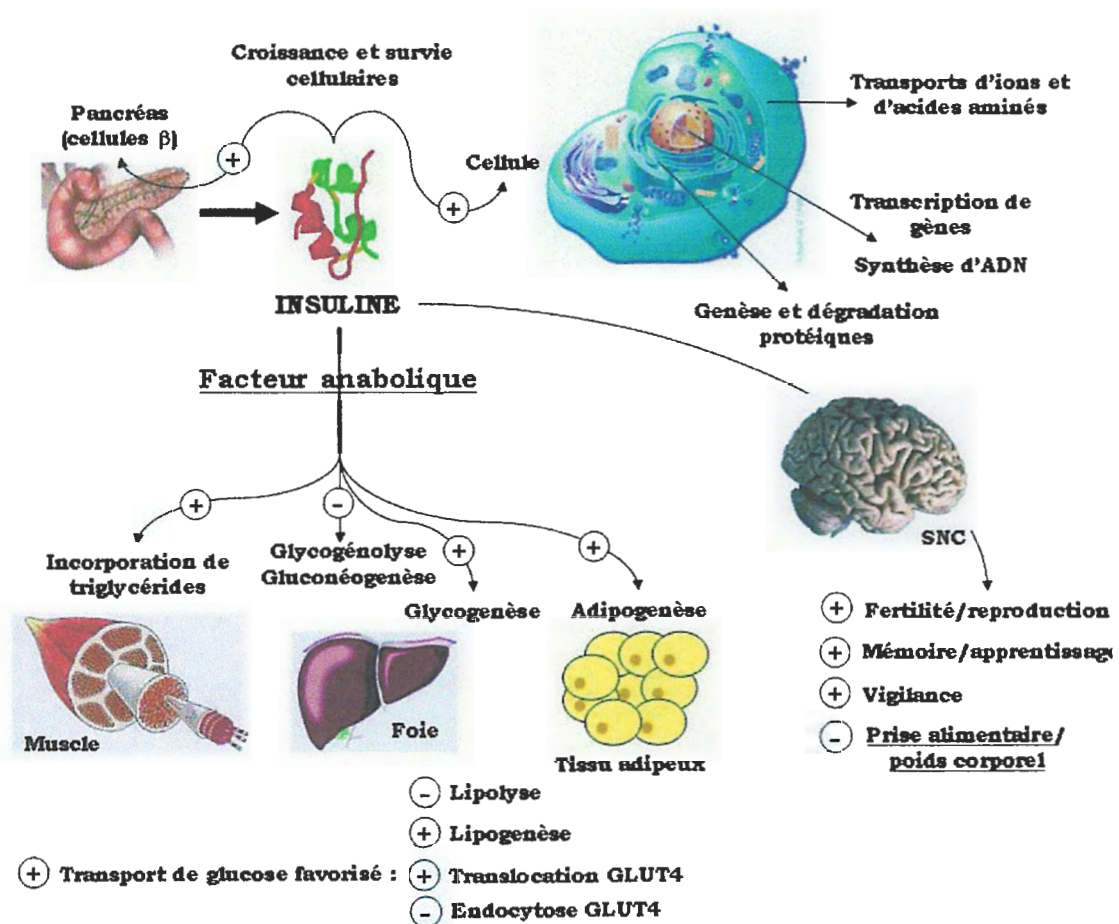


Figure 4 : Effets de l'insuline (Elise, 2007).

### I.2.3. Résistance à l'insuline

L'insuline produit tout un éventail d'effets biologiques sur les processus métaboliques et mitogéniques. Cependant, le terme de résistance à l'insuline s'applique plus spécifiquement à l'effet amoindri de l'insuline sur l'entrée de glucose dans les tissus insulinosensibles, tels que le muscle et le tissu adipeux, et sur l'utilisation subséquente de ce glucose. La résistance à l'insuline est donc un état physiopathologique dans lequel les niveaux normaux ou élevés d'insuline produisent des effets biologiques atténués. Les principales manifestations cliniques de la résistance à l'insuline sont l'hyperinsulinémie et l'intolérance au glucose (Cefalu, 2001).

### I.3. Les complications du diabète

Avec le temps, le diabète peut endommager le système cardiovasculaire, les yeux, les reins et les nerfs.

Quatre diabétiques sur dix développent des complications chroniques microvasculaires (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) ou macrovasculaire (cardiovasculaires ou cérébrovasculaires). L'étude CoDiM (Direct costs of diabetes mellitus) sur les coûts médicaux du diabète en Allemagne constatent qu'en moyenne, les diabétiques ont près de deux fois plus de risques de développer des complications chroniques que les non-diabétiques. Il faut savoir aussi que la majeure partie du surplus de coûts médicaux associé au diabète est occasionnée par le traitement des complications. Une bonne gestion de la maladie (contrôle strict de la glycémie et des facteurs de risque) vise précisément à prévenir ou retarder l'apparition des complications (Ferber *et al.*, 2007).

#### I.3.1. Complications vasculaires coronariennes

Le risque de développer de l'athérosclérose est plus élevé chez les diabétiques.

A terme, lorsque les plaques obstruent presque complètement les artères, il y a un risque élevé d'infarctus. Plus de la moitié des infarctus à issue fatale sont associés au diabète. Le risque relatif est plus élevé pour les femmes (entre 3 et 5) que pour les hommes (entre 2 et 3) (Benhamou 2005, JAMA, 1982). Le diabète augmente non

seulement le risque de coronaropathie mais également celui d'insuffisance cardiaque. L'étude allemande CoDiM observe des risques relatifs inférieurs : 1,6 % en moyenne pour les complications macrovasculaires, 1,7% pour l'insuffisance cardiaque et 1,5 % pour l'infarctus (Ferber *et al.*,2007).

### I.3.2. Complications vasculaires cérébrales

Le diabète accroît le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC). Ces accidents sont provoqués par l'occlusion d'une artère du cerveau ou conduisant au cerveau, ou par la rupture d'un vaisseau sanguin dans le cerveau. Le risque relatif des diabétiques par rapport aux non diabétiques est le même que pour les complications cardiovasculaires, soit de 2 à 4 [valeur la plus fréquente, par exemple ADA (American diabetes association) 2011].

Le risque relatif observé dans l'étude CoDiM est à nouveau nettement plus faible, soit 1,6 % un diabétique sur deux décède d'une cardiopathie ou d'un accident vasculaire cérébral (Ferber *et al.*, 2007).



### I.3.3. Complications vasculaires périphériques

Les diabétiques ont un risque accru de développer une maladie vasculaire périphérique, qui affecte souvent les jambes. Les artères durcies et rétrécies empêchent une bonne circulation dans les orteils, les pieds et les jambes. Les risques relatifs pour l'arérite des membres inférieurs se situe dans 5 à 10 fourchette (Grimaldi *et al.*, 2009).

#### A. Neuropathie

L'excès prolongé de sucre dans le sang finit par nuire au fonctionnement du système nerveux. La personne ressent des picotements voire des douleurs ainsi qu'une perte de sensibilité, d'abord aux extrémités (orteils et doigts), puis le long des membres.

Cela touche près d'un diabétique sur deux (OMS 2008). La neuropathie augmente la probabilité d'infection et empêche la cicatrisation des plaies. Elle peut s'accompagner d'ulcères et finalement nécessiter une amputation. Dans 85 % des cas, l'amputation non traumatique d'un membre inférieur chez les sujets diabétiques est précédée de l'apparition d'ulcères (Reiber *et al.*,1995 ; Pecoraro *et al.*,1990). Le risque d'amputation est très nettement accru pour les diabétique : il serait dix fois plus élevé

selon l’OMS (Icks *et al.*, 2009), alors que l’étude allemande CoDiM observe un risque relatif de 8,7 % pour l’amputation et de 3,7 % pour les ulcères (Ferber *et al.*, 2007).

### **B. Troubles oculaires (rétinopathie)**

La rétinopathie est une complication fréquente du diabète. Elle se manifeste par des lésions des petits vaisseaux qui irriguent la rétine. Dans un délai de 15 ans depuis le début de la maladie, environ 10 % des diabétiques souffrent de troubles visuels sérieux et 2 % deviennent aveugles. C’est d’ailleurs la première cause de malvoyance et de cécité chez les personnes de moins de 60 ans. Le risque croît avec l’évolution du diabète : après 20 ans, plus de 75 % des diabétiques ont développé la maladie. (Ferber *et al.*, 2007).

### **C. Néphropathie**

La néphropathie diabétique est la première cause d’insuffisance rénale terminale (IRT) dans la plupart des pays occidentaux. Environ 30 à 40 % des diabétiques de type 1 et 15 % des diabétiques de type 2 développent une insuffisance rénale, cela après 10 à 25 ans d’évolution. Lorsque 85 à 90 % de la fonction rénale est perdue, on est en présence d’une insuffisance rénale au stade terminal, qui nécessite une dialyse voire une transplantation du rein. L’étude allemande CoDiM estime le risque relatif des diabétiques à 2,8 (Ferber *et al.*, 2007).

## **I.4. Traitement médicamenteux**

### **I.4.1. Les antidiabétiques oraux**

Ils sont représentés par cinq familles de médicaments :

#### **A. Les sulfamides hypoglycémiantes :**

Les sulfamides hypoglycémiantes (SH) agissent par l’intermédiaire du pancréas dont ils stimulent la libération de l’insuline déjà préformée. Ils n’ont aucune action sur la synthèse elle-même de l’insuline et sont inefficaces en cas d’insulinopénie importante. En plus de cette action sur le métabolisme glucidique, certains SH comme le gliclazide, corrigent les anomalies de l’hémostase observées dans le DNID. Cette action

antithrombotique peut jouer un rôle dans la prévention des complications vasculaires du diabète sucré (Daoud, 2009).

### **B. Les biguanides:**

Les biguanides sont représentés par une unique molécule actuellement commercialisée (la metformine). Son action consiste à inhiber la néoglucogénèse hépatique et musculaire, ainsi que l'absorption intestinale de glucose. Elle possède également un rôle hypolipémiant sans la présence d'un effet hypoglycémiant (Cheng et Fantus, 2005).

### **C. Les glinides :**

Les glinides sont actuellement représentés par une unique molécule : le répaglinide, qui est un insulinosécrétagogue oral non sulfamidé à action rapide. Le répaglinide abaisse fortement la glycémie (faible risque hypoglycémique) en stimulant la production d'insuline par le pancréas, cet effet dépend du bon fonctionnement des cellules  $\beta$ . (Hamza, 2011).

### **D. Thiazolidinédiones :**

La classe des thiazolidine-diones, comporte trois principaux composés : la troglitazone, la pioglitazone et la rosiglitazone (ces deux composés sont utilisés chez l'homme). Les glitazones sont des antagonistes sélectifs des récepteurs nucléaires PPAR $\gamma$ . Ils augmentent la sensibilité tissulaire à l'insuline au niveau du foie, du muscle et du tissu adipeux. Une diminution de la production hépatique de glucose et une augmentation de son utilisation périphérique en cas d'insulinorésistance sont également observées. Les glitazones ne sont pas insulinosécrétrices, d'où l'absence d'hypoglycémie lors de leur administration (Cheng et Fantus, 2005).

### **E. Les inhibiteurs des alphaglucosidases :**

Ces produits bloquent les alphaglucosidases qui sont des enzymes intestinales qui transforment les sucres complexes non assimilables (amidon, saccharose etc..) en monosaccharides assimilables (glucose, fructose, galactose). Cette action a pour



résultat de ralentir la digestion des sucres complexes avec comme conséquence une diminution et un étalement dans le temps des pics hyperglycémiques post prandiaux. Les inhibiteurs des alphaglucosidases n'ont aucun effet sur la glycémie à jeun qui dépend de la production hépatique du glucose à partir du glycogène. De même, ils n'ont aucune action sur la glycémie post prandiale lorsque le repas ne contient que des sucres simples (Daoud , 2009).

#### I.4.2. Insulinothérapie

L'insulinothérapie définitive devient nécessaire en cas de contre-indication à la poursuite des ADO (Antidiabétique oraux) (insuffisance rénale, hépatique...). En dehors de ces situations c'est l'échappement progressif de la glycémie au traitement oral qui doit faire discuter le recours à une insulinothérapie (Bosquet *et al.*, 2004).

L'initiation de l'insulinothérapie définitive se fera alors par palier progressif.

La première étape consiste à instaurer l'insuline à une seule injection par jour suivie d'une étape d'intensification par plusieurs injections (Tielmans *et al.*, 2007).

Chez les personnes âgées, l'insulinothérapie doit être individualisée et être sans danger. L'utilisation d'insulines prémélangées plutôt que d'insulines à mélanger (Coscelli *et al.*, 1992). Et de stylos injecteurs préremplis plutôt que de seringues traditionnelles (Corsi *et al.*, 1997 ; Coscelli *et al.*, 1995) réduit au minimum le risque d'administration de doses erronées et peut améliorer le contrôle de la glycémie.

#### I.4. Traitement traditionnel en Algérie

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

De nombreuses plantes utilisées en Algérie sont réputées posséder une action antidiabétique avec un usage fréquent dans une grande partie de la population. Parmi ces plantes, certaines ont un effet déjà mis en évidence telles que : *Trigonella foenum-graecum* (Khosla *et al.*, 1995), *Artemisia herba-alba* (Al-Khazraji *et al.*, 1993; Shamaony *et al.*, 1994; Marrif *et al.*, 1995), *Nigella sativa*, *Zygophyllum album*, *Urtica dioica* (Bnouham *et al.*, 2003), *Globularia alypum* (Skim *et al.*, 1999). Cependant, un

grand nombre de plantes réputées antidiabétiques n'a pas encore fait l'objet d'études expérimentales (Hamza, 2011).

### **I.5.1. Mode d'action des plantes médicinales**

Plusieurs modes d'action des plantes médicinales ayant un effet sur le diabète ont été rapportés suite à des études pharmacologiques. Les plantes médicinales ou leurs extraits utilisés dans le traitement du diabète peuvent agir par différents mécanismes :

- Stimulation de la sécrétion d'insuline à partir des cellules  $\beta$  et/ou induisent également leur régénération.
- Mimant l'action de l'insuline.
- Action par l'apport d'éléments nécessaires ( $\text{Cu}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ) au fonctionnement des cellules  $\beta$ , et également la revitalisation et/ou l'hyperplasie de ces cellules.
- Action sur l'homéostasie du glucose.
- Action sur les enzymes hépatiques en stimulant la glycogénogenèse et/ou l'inhibition de la glycogénolyse.
- Action inhibitrice sur les enzymes digestives tels que l' $\alpha$ -amylase et l' $\alpha$ -glucosidase ce qui réduit la dégradation de l'amidon et les oligosaccharides, par conséquent, elles agissent par une réduction de l'absorption du glucose au niveau intestinal.
- Modification des mécanismes de réabsorption rénale du glucose au niveau du tube contourné proximal, ce qui a été prouvé pour la phloridzine (Hamza *et al.*, 2011).

## Chapitre II :

Présentation de *Pistachia lentiscus* L.

## II.1. Classification systématique et description botanique

### II.1.1. Classification taxonomique

Le *Pistacia lentiscus* est une espèce appartenant à la famille des Anacardiaceae (syn. Pistaciaceae). Les espèces les plus importantes dans le monde du genre *Pistacia* sont :

- *Pistacia atlantica*
- *Pistacia chinensis*
- *Pistacia lentiscus* L. (pistachier lentisque)
- *Pistacia terebinthus* L. (pistachier térébinthe)
- *Pistacia vera* L. pistachier vrai (qui donne la pistache)
- *Pistacia integerrima*
- *Pistacia palestina*
- *Pistacia khinjuk*

En Algérie, le genre *Pistacia* est représenté par quatre espèces, en l'occurrence *Pistacia lentiscus*, *Pistacia terebinthus*, *Pistacia vera* et *Pistacia atlantica* (Quezel, et Santa, 1962).

Parmi les espèces du genre *Pistacia*, le *Pistacia lentiscus* L. est un arbrisseau très commun dans notre pays (Mitcheh, 1986, Baudière, *et al.*, 2002) :

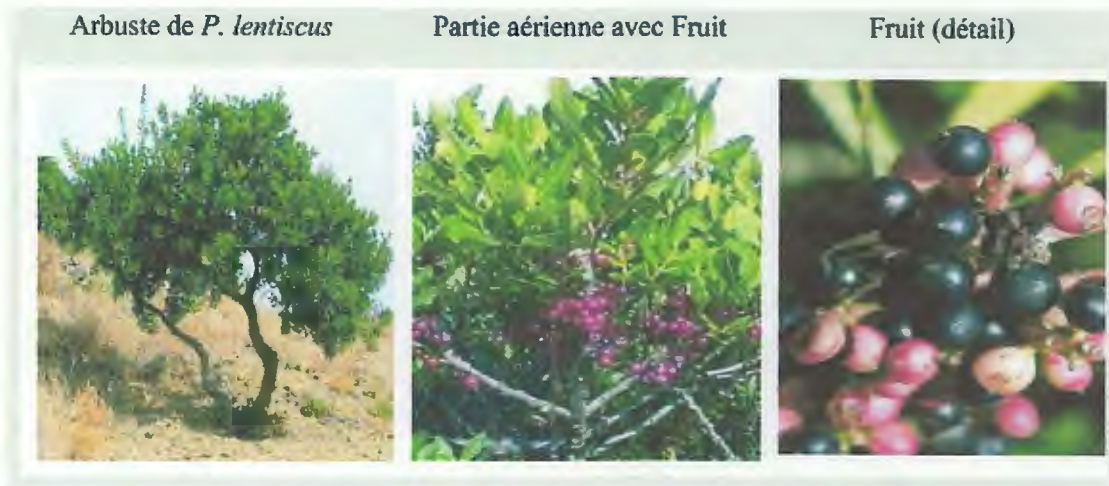
- Règne : Plantae
- Embranchement : Spermatophyta  
(Angiospermae)
- Classe : Dicotyledones
- Ordre : Sapindales
- Famille : Anacardiaceae  
(Pistaciaceae)

**Tableau 1 : Les noms vernaculaires du *pistachia lentiscus* (Torkelson, 1996, Feidemann, 2005).**

Synonymes	Noms vernaculaires
Lentiscus massiliensis (Mill.) Fourr.	(Anglais) /.....Chios mastic tree
Lentiscus vulgaris Fourr.	(Allemand) /.....Mastixbaum
Pistacia brevifolia Gand.	(Français) /.....Arbre au mastic, Lentisque
Pistacia chia Desf.	(Espagnol) /.....Lentisco
Pistacia gummifera Salisb.	(Afrique du nord) /....Derw, darw (arabe)
Pistacia narbonensis Mill.	Tidekt, Tidekst, (Berb.)
Terebinthus lentiscus (L.) Moench	
Terebinthus vulgaris Fourr.	

### II.1.2. Description botanique (figure 5)

Arbrisseau dioïque (fleurs mâles et femelles sur des individus distincts) thermophile de 1 à 3 mètres, à odeur résineuse forte et à écorce lisse et grise; les feuilles persistantes, composées, alternes pourvues d'un pétiole ailé, paripennées à 4-10 petites folioles. Les folioles sont étroites, coriaces, de forme ovale à elliptique. La floraison discrète à lieu de mars à mai. Les inflorescences axillaires portent des fleurs apétales (qui ne possèdent pas de pétales). Les fleurs mâles portent cinq petits sépales dont émergent cinq étamines rougeâtres reposant sur un disque nectarifère. Les fleurs femelles verdâtres ont trois à quatre sépales, un ovaire avec un style court à trois stigmates. Le fruit est une petite drupe arrondie de cinq millimètres, de couleur rouge puis noir à la maturité. (Yahya, 1992, Iserin, 2001, More, et White, 2005).



**Figure 5 : Description botanique de *Pistacia lentiscus* (Boukeloua, 2009).**

Le pistachier lentisque est très commun dans le bassin méditerranéen (figure 6), il se trouve à l'état sauvage, dans les maquis et les garrigues dans tout type de sols, bien qu'il préfère les terrains siliceux.

En Algérie, le lentisque se trouve sur le long du tell et dans les zones forestières. (More, et White, 2005).



**Figure 6 : Aire de répartition de *Pistacia lentiscus* L. autour du bassin Méditerranéen (Seigue, 1985).**

Une étude portant sur la variabilité naturelle de *Pistacia lentiscus* du bassin méditerranéen en utilisant une analyse par RAPD (random amplified polymorphic DNA), combinée à des examens chimiques et morphologiques, conclue à l'existence d'une grande variabilité génotypique de cette espèce (Barazani, 2003).

## II.2. Produits et dérivés à base de *Pistachia lentiscus* L.

D'après Seigue (1985), les principaux produits dérivés du *Pistachia lentiscus* et leur utilisation sont les suivants :

**-Bois :** pour sa robustesse et la finesse de sa texture, le bois de cette espèce est très apprécié en ébénisterie.

**-Résine :** Des branches et du tronc exsude naturellement ou par incision une résine jaune claire fortement aromatique qui durcit au contact de l'air qui est appelée mastic ou gomme-mastic d'où son nom commun d'arbre à mastic, généralement la production est d'environ 4 à 5 kilos par arbuste. Il entrait dans la confection d'eau-de-vie et de liqueurs, aromatiser certaines confitures, confectionner des pâte ou des gommes à mâcher parfumées ou pastilles qui furent les douceurs favorites des sultans de l'empire ottoman et des femmes du Moyen-Orient. Cette pâte à mâcher au parfum subtil était aussi consommée telle quelle car elle avait entre autre la propriété de purifier l'haleine, blanchir les dents et traiter les problèmes de gingivites. Aujourd'hui encore le mastic est employé dans l'industrie agro-alimentaire évidemment comme agent masticatoire, dans l'industrie photographique et dans les soins dentaires (dans les amalgames).

**- Essence de mastic :** après distillation du mastic est récupérée une essence qui entre dans la confection de parfums, produits cosmétologiques et pharmaceutiques, de vernis de grande qualité recherché par les peintres œuvrant à la peinture à l'huile et aussi dans l'industrie photographique.

**- Essence des feuilles et rameaux :** de ces parties est extraite une huile essentielle qui est utilisée en aromathérapie et phytothérapie pour ses propriétés décongestionnantes, prescrite aussi pour traiter les problèmes veineux dont les hémorroïdes.

**- Huile de lentisque :** du fruit comestible est extraite une huile qui autrefois était couramment utilisée pour l'alimentation, l'éclairage et elle entrait aussi dans la confection de savons.

L'huile est produite à l'Est de l'Algérie, dans les zones notamment côtière (El Milia, Skikda), où l'espèce abonde. Un procédé traditionnel est utilisé à cet effet : Les fruits atteignent leur maturité vers la fin d'été début de l'automne. Les baies prennent alors une coloration noire au lieu du rouge. Les baies sont récoltées à la main, macérées dans de l'eau chaude et puis écrasés à l'aide d'une presse. Des baies s'exultent un liquide épais de couleur jaune vert. L'huile est récupérée par décantation (Seigue, 1985).

### II.3. Utilisations thérapeutiques traditionnelles

Les médecines traditionnelles pratiquées de part et d'autre des rives de la méditerranée, attribuent au lentisque des vertus dans le traitement des ulcères, des plaies et brûlures légères.

La médecine traditionnelle algérienne utilise surtout l'huile grasse obtenue par expression des fruits de lentisque dans le traitement des petites blessures, brûlures légères et érythèmes. L'huile est aussi employée par voie orale contre les problèmes respiratoires d'origine allergique et les ulcères de l'estomac. Ces usages sont surtout répandus à l'Est du pays (région d'El-Milia, Skikda, Guelma). L'huile est également très utilisée pour les mêmes indications en Tunisie. (Yahya, 1992, Iserin, 2001, Baudoux, 2003 et Grosjean, 2007).

### II.4. Propriétés biologiques et pharmacologiques

Les études expérimentales effectuées sur cette plante ont mis en évidence différents activités biologiques et pharmacologiques.

Une activité anti-ulcéreuse du *Pistacia lentiscus* a été signalée par plusieurs auteurs (Al-Said *et al.*, 1986) ainsi que l'effet antifongique (Shtayeh *et al.*, 1999), antibactérien (Iauk, 1996), anti-ulcéreux duodénal (Al-Said *et al.*, 1986) et hepatoprotecteur (Janakat, et Al-Merie, 2002).

En médecine traditionnelle, on utilise la résine de pistachier lentisque afin de combattre les ulcères d'estomac. Son efficacité contre la bactérie *Helicobacter pylori* a en effet été confirmée. Cette méthode consiste à éliminer la bactérie *H. pylori* par mastication de résine du pistachier lentisque, comme une gomme à odeur prononcée. L'huile de lentisque est souvent utilisée en médecine comme astringent, expectorant,



et cicatrisant (Seigue, 1985). Selon Baudoux, et ses collaborateurs (2003), les huiles essentielles de lentisque sont utilisées pour leurs effets pharmacologiques en tant que décongestionnant veineux-lymphatique et antispasmodique (Yahya, 1992, Iserin, 2001, Grosjean, 2007 et Baudoux, 2003).

#### II.4.1. Activité d'Antiatherogénique

Selon Dedoussis *et al.* (2004), l'accumulation du LDL bœuf peut jouer un rôle important dans le déclenchement et la progression des lésions athérosclérotiques. Sous l'effet oxydant, le LDL du bœuf attire des monocytes de sang sous l'endothélium. Ces monocytes (macrophages) sont plus susceptible à l'apoptose, le noyau se rétrécit, et la membrane perd l'intégrité. Les macrophages ont convertis en cellules pleines de cholestérol et de lipide (Kordali *et al.*, 2003).

#### II.4.2. Activité antimicrobienne

L'extrait brut (CHCl<sub>3</sub>, acétate éthylique et alcool éthylique) obtenu à partir des feuilles de *Pistacia lentiscus* L. Il a rapporté et empêcher la croissance de *phythium ultimum* et *Rhizoctania solani*. (Shtayehali *et al.*, 1999).

L'activité antifongiques de l'extrait du *pistacia lentiscus* est fort par rapport à l'activité antibactérienne (Iank *et al.*, 1996). L'huile essentielle du mastic est aussi efficace contre les bactéries gram positives et gram négatives par exemple ;*aureus*, *Lactobacillus plantarum*, *Pseudomonas flagiet Salmonella enteritidis*(Pal *et al.*, 2009).

#### II.4.3. Activité Antioxydante

Les antioxydants normaux actuels dans la plante nettoient les radicaux libres nocifs de notre corps. Les antioxydants synthétiques comme butylé hydroxytoluène (BHT) et butylé hydroxy-anisole (BHA) généralement utilisés en nourritures, qui possèdent un effet secondaire cancérigène (Krishniah *et al.*, 2011).L' huile essentielle qui a été rassemblée à l'étape fleurissante contiennent la haute fraction hydrocarbure de monoterpène montrée l'activité de balayage la plus élevée de radical libre et la capacité antioxydant (Barra *et al.*, 2007, Fillipos *et al.*, 2009 ,Assimopoulou *et al.*, 2005).

#### II.4.4. L'effet hypolipidémiant

Andrikopoulos et ses collègues ont rapporté que la résine du *Pistacia lentiscus* était la plus efficace dans la protection du LDL contre l'oxydation (Janakat *et al.*, 2002).

#### II.4.5. Activité de Hépatoprotective

Janakat et Al-merie. (2002), ont signalé que l'extrait aqueux de *Pistacia* (bouilli et non bouilli) réduit l'activité de trois enzymes [Alcaline phosphatase (ALP), Alanine amino transférase (ALT), Aspartate amino transférase (AST)] au niveau de la bilirubine. L'extrait aqueux non bouilli est plus efficace que l'extrait bouilli (Mansoor *et al.*, 1986).

#### II.4.6. Activité antiarthritique et d'anti goût

Bhourri *et al.* (2009), ont signalé que l'acide digallique obtenu à partir du fruit de *Pistacia lentiscus* L. Il montre une activité inhibitrice contre la xanthine oxydase (Abdelwahed *et al.*, 2007). Dans une autre étude, Berboucha *et al* (2009), ont rapporté que le *Pistacia lentiscus* utilisé dans plusieurs maladies inflammatoires telles que le rhumatisme, arthrite et la goutte.

#### II.4.7. Activité curative de blessure

Huile grasse du fruits de *Pistacia lentiscus* et sa fraction non saponifiable est utile dans le traitement de brûlures (Balan *et al.*, 2007).

#### II.4.8. Activité anticancéreuse

Balan *et al.* (2007), ont signalé que 50% d'extrait éthanolique du CMG (CMG : chios mastic gum) de *Pistacia lentiscus* empêchée la prolifération et induire la mort des cellules de cancer humaines. Dimas *et al.* (2009), ont signalé que l'extrait d'hexane du mastic est également utilisé dans le traitement de tumeurs colorectal (Merilan *et al.*, 2006). Merilan *et al* ont rapporté que la résine empêche la prolifération de Cellules de LNCaP (ligne humaine sensible de cellules de cancer de prostate d'androgène) par l'intermédiaire d'AR (récepteur d'androgène) qui a été employé pour traiter le cancer de prostate, la résine a supprimé l'action négociée par l'AR. Elle empêche l'expression

au niveau transcriptionnel et la fonction de l'AR dans les cellules LNCaP (Sanz *et al.*, 1992).

#### **II.4.9. Activité hypoglycémiant**

De nombreuses plantes font l'objet d'étude dans le but de rechercher une action hypoglycémiant. C'est le cas de *Pistachia lentiscus* L., plante pour laquelle l'effet hypoglycémiant d'un extrait hydro alcoolique a été démontré sur des rats. En effet, les résultats obtenus sur les rats montrent une réduction significative de la glycémie (Mati *et al.*, 2012).

En effet, l'activité hypoglycémiant enregistrée chez ces rats pourrait être attribuée à la potentialisation de l'action de l'insuline ou à l'inhibition de la réabsorption rénale de glucose au niveau des tubules proximaux du néphron (Shalev, 1999).

## Chapitre III :

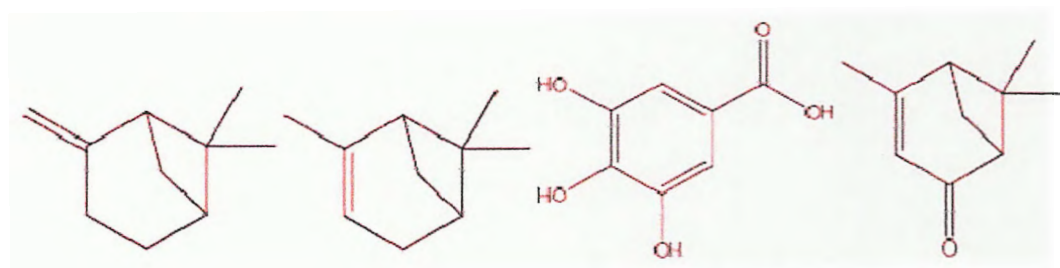
Les mécanismes d'action des composés chimiques des feuilles du *Pistachia lentiscus* L. dans le traitement du diabète.

### III.1. Composants chimiques de *Pistacia lentiscus* L.

La chimie de la plante est relativement peu étudiée. La plante est connue pour contenir une huile essentielle et fixe (Grosjean, 2007), une huile grasse (Charef, *et al.*, 2008), des tanins condensés et hydrolysables (Abbas, Boudriche, 2007), des glycosides flavonoïques (Vaya, et Mahmood, 2006), des anthocyanes (Longo *et al.*, 2007), une résine « mastic de chio » (Leonti, *et al.*, 2001), et des triterpènes (Atmani, *et al.*, 2002).

De la résine extraite du tronc et des tiges de *Pistacia lentiscus* ont été isolé une huile essentielle, riche en monoterpènes ( $\alpha$  - pinène et  $\beta$  - myrcène) en quantité majoritaire, des monoterpénols (terpinène-4-ol, alpha-terpinéol, linalol) et des sesquiterpènes en quantité moyenne, et des esters terpéniques en quantité mineure. (Baudoux, 2003 et Grosjean, 2007). La résine a été analysé par la chromatographie gazeuse pour obtenir le  $\alpha$  - pinène,  $\beta$  - pinène, limonène, terpène-4-ol et terpeneol (Raffaele, *et al.*, 2002).

Des feuilles de *Pistacia lentiscus* ont été isolés des tanins proanthocyanidiques et galliques, des glycosides flavonoïdes et des anthocyanes, et des dérivés à noyau gallique et quinique (Longo, *et al.*, 2007). Le schéma 7 montre les structures des divers constituants chimiques principaux.

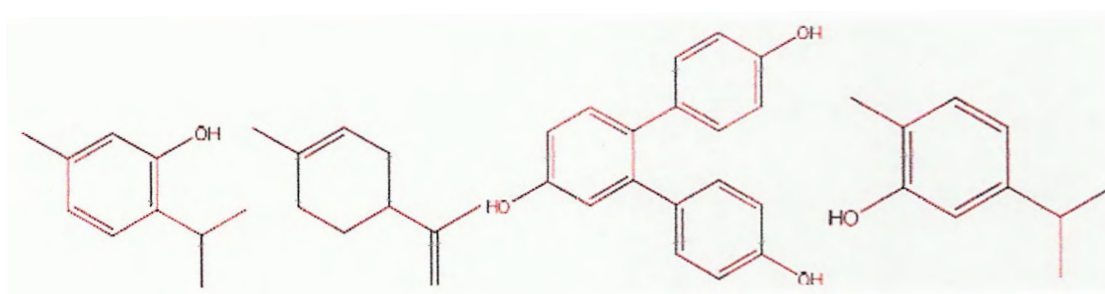


Beta-pinène

alpha-pinène

cathéchin

verbénone

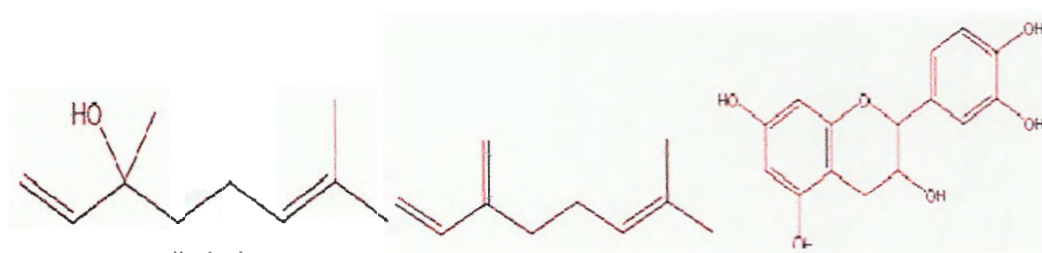


Thymol

limonène

terphène-4-ol

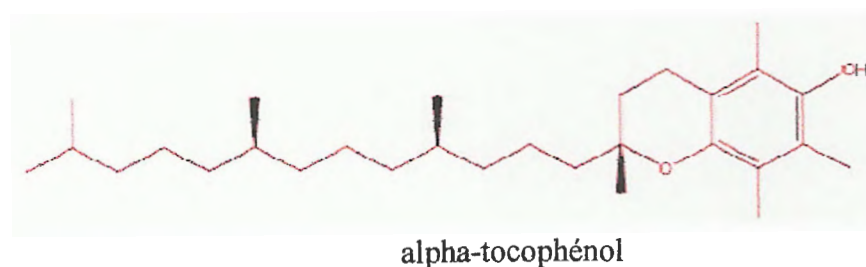
carvacrol



Linalool

myrcène

acide galique



alpha-tocophérol

Figure 7 : Structure chimique de certains constituants chimiques importants de *Pistachia lentiscus L.* (Nahida, et al., 2012).

### III.2. Méthodes d'extraction des composés chimiques de *Pistachia lentiscus* L.

#### A. Extraction des flavonoïdes

Dans la littérature, il existe différentes méthodes d'extraction des composés phénoliques, notamment les flavonoïdes. L'une de ces méthodes est adoptée par notre laboratoire où les étapes essentielles sont :

-La macération : une opération qui consiste à laisser le matériel végétal en contact prolongé avec un solvant approprié (mélange MeOH/H<sub>2</sub>O : 8/2) pour extraire les produits recherchés, c'est une extraction qui se fait à température ambiante. (Bruneton, 1999).

- Extractions successives de type liquide-liquide par des solvants de polarité différente avec en premier lieu de l'acétate d'éthyle qui permet l'extraction des aglycones hydroxylés, méthoxyles et monoglycosylés suivie par le n-butanol qui extrait les hétérosides polyglycosylés et aussi les hétérosides de type C-glycosyle. (Bruneton, 1999 ; raffaelli, 1997).

- Les épiphases (solutions organiques) ainsi obtenues seront évaporées au rotavapeur, ce qui permet l'obtention de différents extraits lesquels seront pesés avant d'éventuelles opérations de séparations chromatographiques (Bruneton, 1999).

#### B. Extraction des tanins

L'extraction des tanins est, en règle générale, réalisée par un mélange d'eau et d'acétone (on évite le méthanol qui provoque la méthanolyse des depsides galliques).

Un rendement optimal est obtenu avec les tissus frais ou conservés par congélation ou lyophilisation car, dans les drogues sèches, une partie des tanins est irréversiblement combinée à d'autres polymères. Après élimination de l'acétone par distillation, la solution aqueuse est débarrassée des pigments et des lipides par un solvant. L'obtention de molécules pures nécessite le recours à des techniques chromatographique appropriées, le plus souvent une (ou des) chromatographie(s) d'exclusion sur gel suivie(s) de chromatographies en phase inverse, toujours en milieu hydroalcoolique ou hydro-alcoo-acétonique (Bruneton, 1999).

### C. Extraction des phénols

Les phénols sont en principe solubles dans les solvants organiques polaires ; ils sont solubles dans les solutions d'hydroxyde de sodium et de carbonate de sodium.

Les acides phénols sont solubilisés par les hydrogencarbonates ; ils sont extractibles par les solvants organiques en milieu légèrement acide. Les formes hétérosidiques de ces composés phénoliques sont, classiquement, solubles dans l'eau (Bruneton, 1999).

L'extraction de ces composés, conduite de préférence sur du matériel frais, est généralement obtenue à l'aide d'un alcool ou, pour extraire moins de substances lipophiles et éviter une estérification partielle des acides phénols, avec une solution hydroalcoolique. Compte tenu de la fragilité de ces molécules il est recommandé de travailler sous atmosphère inerte, d'éviter les pH excessifs et de concentrer les solutions extractives à basse température (30°C). Une réextraction de la solution. La séparation des constituants des mélanges fait appel aux techniques chromatographiques classiques sur polyamide, sur cellulose, sur silice ou, dans le cas des esters phénylpropanoïques, sur gels et sur échangeurs d'ions (Bruneton, 1999).

### III.3. Mécanismes hypoglycémiant de *Pistachia lentiscus* L.

Le mécanisme de l'activité antidiabétique pourrait être une stimulation de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans et/ ou l'inhibition des processus de dégradation d'insuline (Boudjelal et al., 2012).

La synthèse de glycogène dans le foie et les muscles squelettiques semble être altérée au cours du diabète. Le contenu en glycogène des muscles squelettiques dans les muscles et le foie a été nettement diminué chez les rats diabétiques. Dans les résultats de l'étude de Mati et ses collaborateurs (2012) une augmentation de la teneur en glycogène du foie et des muscles squelettiques chez les rats diabétiques après l'administration orale de *Pistachia lentiscus* L. peut être dû à la stimulation de la libération d'insuline par les cellules bêta. L'administration de l'extrait de *Marrubium vulgare* produit une réduction significative dans la concentration plasmatique du glucose des rats diabétiques témoins. Ces résultats ont révélé que l'extrait *Pistachia lentiscus* L. induit une augmentation de l'utilisation du glucose par les tissus de l'organisme des rats diabétiques.

Le mécanisme possible de l'extrait peut être en partie attribué à ses activités anti-oxydantes. Des études ont indiqué que l'extrait possède une activité antioxydante (Mati et al., 2012).

L'hyperglycémie génère des espèces réactives de l'oxygène (ROS), qui à leur tour provoquent la peroxydation lipidique et des dommages de la membrane (Elberry et al., 2011).



feuilles des *Pistachia lentiscus* L. ont été signalées d'être riche en composés phénoliques et ces composés ont été précédemment évalués comme piègeurs de radicaux libres (Dbez et al., 2011). L'hyperglycémie génère des espèces réactives de l'oxygène (ROS), qui à leur tour provoquent la peroxydation lipidique et des dommages de la membrane (Elberry et al., 2011).

#### III.4. Polyphénols et diabète :

De nombreuses plantes médicinales sont traditionnellement utilisées dans le traitement du diabète et les polyphénols contenus dans certaines de ces plantes seraient à l'origine de leurs effets thérapeutiques (Scalbert et al., 2005). L'administration aiguë ou chronique de polyphénols dans des modèles animaux a montré des effets sur la glycémie : les polyphénols agissent par différents mécanismes dont l'inhibition de l'absorption du glucose au niveau intestinal ou encore son assimilation dans les tissus périphériques. L'inhibition de l' $\alpha$ -amylase et de la sucrase chez le rat a également été observée après administration de catéchine (Matsumoto et al., 1993). L'inhibition des glycosidases intestinales a été étudiée pour de nombreux composés qui induisent une diminution du transport intestinal du glucose par la SGLT1 comme la (épi) catéchine, l'épigallocatechine, le gallate d'épicatéchine, les isoflavones du soja et l'acide chlorogénique (Dembinska et al., 2008). Plusieurs études *in vitro* ont montré que les polyphénols augmentent l'absorption de glucose par les tissus périphériques. C'est le cas pour l'acide caféique dans les adipocytes d'épididyme de rat ou les myoblastes de souris (Cheng et al., 2000; Hsu et al., 2000), ainsi que pour des extraits de thé vert et de thé noir (Anderson et al., 2002). Cependant, des résultats opposés ont été décrits pour la quercétine et la génistéine qui inhibent l'absorption du glucose lorsque celle-ci est induite par l'insuline dans des adipocytes de rat (Shisheva et al., 1992). Les polyphénols peuvent avoir différentes actions sur les tissus périphériques conduisant à une diminution de la glycémie : inhibition de la gluconéogenèse, de la stimulation adrénergique de l'absorption du glucose ou stimulation de la libération de l'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas (Scalbert et al., 2005).

Les données portant sur les effets des polyphénols lors de diabète chez l'homme sont moins nombreuses que chez l'animal. Il a été montré que la consommation de 400 ml de café décaféiné n'avait pas d'effet sur la glycémie ou sur l'insulinémie lorsqu'il était ingéré avec du glucose, cependant il diminue la sécrétion du polypeptide insulino-tropique glucose-dépendant (GIP) et augmente la sécrétion du glucagon de manière à ce que l'absorption du glucose soit

retardée (Johnston *et al.*, 2003). Chez des patients atteints de diabète de type II, la consommation de 50 mg/j d'un complément alimentaire contenant des anthocyanes, des flavones et des acides phénoliques d'orange sanguine pendant 2 mois n'a pas d'effet sur la glycémie (Bonina *et al.*, 2002). De la même manière, une consommation de diosmine (1800 mg/j) et d'héspéridine (200 mg/j) par des patients atteints de diabète de type I ne montre pas d'effet sur la glycémie. Cependant, certaines données épidémiologiques laissent penser que les polyphénols pourraient avoir tout de même un effet protecteur puisqu'il a été observé que la consommation de café (riche en acide chlorogénique) était associée à une diminution du risque de diabète de type II (Adam *et al.*, 2002).

#### III.4.1. L'inhibition d'aldose réductase par les flavonoïdes

L'aldose réductase est une enzyme nécessitant le NADPH comme un cofacteur, il réduit le glucose en sorbitol (Gabby, 1975). Cette réduction correspond à la première étape de la voie des polyols, qui correspond à la conversion du glucose en fructose avec l'utilisation du NADPH et production de NADH. La voie des polyols est ensuite complétée par la sorbitol déshydrogénase oxydant le sorbitol en fructose (Figure 8)



**Figure 8 : La voie de l'aldose-réductase et sa contribution aux complications du diabète (Fantus, 2002).**

D'ailleurs, dans des conditions de glycémie normale, seule une faible partie du glucose est métabolisée par la voie des polyols puisque la majorité est phosphorylée par l'hexokinase.

La voie des polyols est principalement mobilisée en condition d'hyperglycémie chronique.

Elle entraîne alors une accumulation de sorbitol et une sur-consommation du NADPH par l'aldose réductase (Volat, 2011).

Les flavonoïdes ont été utilisés pour le traitement des cataractes d'origine diabétique du fait qu'ils inhibent l'aldose réductase. Les inhibiteurs de l'aldose réductase, permettant d'inhiber l'accumulation de sorbitol indépendamment du niveau glycémique. (Goodarzi *et al.*, 2006, Ouali *et al.*, 2007).

#### II.4.2. L'inhibition d' $\alpha$ -amylase par les tannins

Les polysaccharides sont hydrolysés en carbohydrates (dextrose, maltose, glucose) par l' $\alpha$ -amylase. Cette dernière hydrolyse les liaisons osidiques de type  $\alpha$ -(1-4) exclusivement, qui se rencontrent dans le glycogène et l'amidon. (Cunningham, 2002 et Gamet, 2006).

Structurellement, les  $\alpha$ -amylases sont également considérées comme des glycoprotéines renfermant 478 acides aminés répartis en 2 domaines globulaires appelés A (1-380 résidus) et B (381-478 résidus). Ces domaines sont associés par une chaîne polypeptidique constituée principalement de résidus hydrophobes. La partie glucidique est formée essentiellement de mannose (Chiba, 1988 et Burhan, 2003).

L' $\alpha$ -amylase comme toutes les enzymes est une macromolécule appartenant à la classe des protéines globulaires, de type endoglycanase de la classe des hydrolases qui agit sur les liaisons  $\alpha$  (1 $\rightarrow$ 4) de l'amidon.

Les tannins condensés sont capables de se lier à l' $\alpha$ -amylase causant de ce fait leur inhibition (Gilani *et al.*, 2005, Demejia, 2005).

#### II.4.3. L'inhibition d' $\alpha$ -glucosidase par les anthocyanes

L' $\alpha$ -glucosidase est une enzyme digestive présente dans le duodénum, et retarde ainsi l'absorption des glucides complexes tels que l'amidon. Cette enzyme est nécessaire pour la fragmentation des glucides complexes en entités élémentaires de glucose. Même le saccharose, qui est le sucre courant, doit être scindé en glucose et en fructose par l' $\alpha$ -glucosidase pour pouvoir être absorbé (Schäfer *et al.*, 2006).

Les inhibiteurs d' $\alpha$ -glucosidase retardent la transformation de l'amidon et d'autres hydrates de carbone complexes en glucose au niveau de l'intestin, diminuant ainsi l'hyperglycémie postprandiale. Le seul agent offert au Canada est l'acarbose. Ces agents causent des effets indésirables gastrointestinaux (flatulence surtout) qui peuvent être atténués en augmentant la dose de façon lente et progressive. Ils doivent être pris au début de chaque repas (« avec la première bouchée »). Ils ne causent pas d'hypoglycémie ni de prise de poids. (André, 2002).

La consommation d'anthocyanes diacylés induit une hypoglycémie lors de la consommation de maltose chez le rat; cet effet n'est pas retrouvé lors de la consommation de saccharose ou de glucose, suggérant ainsi un effet inhibiteur de l' $\alpha$ -glucosidase par ces anthocyanes (Matsui *et al.*, 2002).

# Conclusion

Le diabète est la maladie menaçante, d'une manière croissante, la santé publique dans le monde. L'administration régulière de médicaments modernes, y compris l'insuline et les hypoglycémifiants oraux, engendrent des effets indésirables.

Récemment, les médecins sont arrivés à l'évidence qu'un complément thérapeutique constitué par les extraits de plantes est nécessaire pour éviter ces effets secondaires.

Les plantes sont reconnues comme une merveilleuse source de médicaments. Actuellement 1200 espèces de plantes sont utilisées comme médicaments dans la thérapeutique traditionnelle du diabète, parmi celles-ci apparaît le *Pistacia lentiscus* L.

Les différentes parties du *Pistacia lentiscus* L., aient été largement utilisées en médecine traditionnelle. Ce sont jusqu'à maintenant utilisées pour le traitement de diabète, l'estomac, le traitement des petites blessures, brûlures légères et érythèmes....etc.

Des études phytochimiques récentes, montrent la richesse de cette plante en composés bénéfiques tels que les composés phénoliques, huiles essentielles.....etc. Les recherches *in vivo* confirment que ces composés, sont à l'origine des activités antidiabétique, anticancéreuse, antimicrobienne, antioxydante...etc. Les principes actifs des feuilles du *Pistacia lentiscus* L., agissent par différents mécanismes dont l'inhibition de l'absorption du glucose au niveau intestinal, l'inhibition de l' $\alpha$  amylase, de l'aldose réductase et de la sucrase.

# Références Bibliographiques

- Abbas M., et Boudriche D. (2007).** Identification et Extraction des Molécules Bioactives de *Pistacia lentiscus L.* et Détermination de Quelques Effets Pharmacologiques, Centre de recherche et de développement, Sidal, Alger. PP : 123- 125.
- Abdelwahed A., Bouhleb I., Skandrani I., Valenti K., Kadri M., and Guiraud P. (2007).** Study of antimutagenic and antioxidant activities of Gallic acid and 1, 2, 3, 4, 6-pentagalloylglucose from *Pistacia lentiscus*: Confirmation by microarray expression profiling. *Chemico-Biological Interaction*. 165 (1) : 1-13.
- Adam AV., Crespy M.A., Levrat-Verny. (2002).** The bioavailability of ferulic acid is governed primarily by the food matrix rather than its metabolism in intestine and liver in rats. *J Nutr*. 132: 1962-1968.
- Aguilar-Bryan L., and Bryan J. (1999).** Molecular biology of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Endocrinol Rev*. 20 : 101-135.
- Aguilar-Bryan L., Bryan J., and Nakazaki M. (2001).** Of mice and men: K (ATP) channels and insulin secretion. *Recent Prog Horm Res*. 56 : 47-68.
- Ali-Shtayeh M.S., and Abu Ghdeib S.I. (1999).** Antifungal Activity of Plant Extracts Against Dermatophytes. *Mycoses*. 42 (11-12) : 665-672.
- Al-Khazaraji SM., Al- Shamaony., and Twaij HA. (1993).** Hypoglycaemic effects of *Artemisia herba –alba*. Effet of different parts and influence of the solvent or hypoglycaemic activity. *journal of ethnopharmacologie*. 40 : 163 – 166.
- Allali H., Benmehdi H., Tabci B., Ghalem S., and Benabadj N. (2008).** Phytotherapy of diabetes in west Algeria. *Asian journal of chemistry*. 20 : 2701- 2710.
- Al-Said M.S., Ageel A.M., Parmar N.S., and Tariq M. (1986).** Evaluation of mastic, a Crude Drug obtained from *Pistacia lentiscus* for Gastric and Duodenal Anti-ulcer Activity. *Ethnopharmacol*. 15(3) : 271-278.
- Al- Shamany L., Al- Khazaraji SM., and Twaij HA. (1994).** Hypoglycaemic effect of diabetes animalis. *journal of ethnopharmacology*. 43 : 167-171.

- Anderson R.A., and Polansky M.M. (2002).** Tea enhances insulin activity. *J Agric Food Chem.* 50 : 7182-7186.
- André Nadeau M.D. (2002).** Le traitement pharmacologique du diabète de type 2 : que devez-vous savoir?. 2<sup>ème</sup> Edition. Office des publication universitaires. PP : 100.
- Assimopoulou AN., Zlatanov SN., and Papageorgeiou VP. (2005).** Antioxidant activity of natural resins and bioactive triterpenes in oil substrate. *Food chemistry.* 92 (4) : 721-727.
- Atmani D., Chafer N., Berboucha M., Ayouni K., Lounis H., Boudaoud H., Debbache N., and Atmani D. (2009).** Antioxydant Capacity and Phenol Content of Selected Algerian Medicinal Plants, J. Elsevier. *Food Chemistry* . 112 : 303–309.
- Bach G., Auinger M., Clodi M. (2000).**Prevalence of LADA and frequency of GAD antibodies in diabetic patients with end-stage renal disease and dialysis treatment in Austria. *Nephrol Dial Transplant.* 20 : 559-565.
- Back G. M. (2000).** Le pancréas endocrine, entre constance et variation. *Le point vétérinaire.* 31(209) : 17-24.
- Balan KV., Prince J., Han Z., Dimas K., Cladaras M., and Wyche JH. (2007).** Antiproliferative activity and induction of apoptosis in human colon cancer cell treated in vitro with constituents of a product derived from *Pistacia lentiscus* var chia. *Phytomedicine.* 14 (4) : 263-272.
- Barazani O.Z., Dudai N., and Golan-Goldhirs A. (2003).** Comparais on of Mediterranean *Pistacia lentiscus* Genotype by Random Amplified Polymorphic DNA, Chmical, and Morphological Analyses. *Journal Of Chemical Ecology.* 29 (8) : 124- 127.
- Barg A., and Yang Z. (2002).** Survival of pancreatic islet xenografts in NOD mice with the theracyte device. *Transplant Proc.* 34 (8) : 3349-3350.
- Barra A., Goroneo V., Dessi S., Cabras P., and Angioni A. ( 2007).** Characterization of the volatile constituent in the essential oil of *Pistacia lentiscus* l. from different origin and its antifungal and antioxidant activity. *J Agri Food Chem.* 55 (77) : 7093-7098.
- Baudière A., Monange Y., et Gauquelin Th. (2002).** Le Monde des Plantes; Intermédiaire des Botanistes. Toulouse. *Journal of Chemical Ecology.* 45 (477) : 2 – 5.



- Baudoux D. (2003).** L'aromathérapie : Se soigner par les Huiles Essentielles, édition Amyris, pp : 145-146.
- Benhamou P.Y. (2005).** Risque cardiovasculaire et diabète. Corpus médical de la Faculté de médecine de Grenoble, 233d, site Internet d'enseignement de la Faculté de médecine de Grenoble. PP : 321 - 328
- Berboucha M., Ayouni K., Atmani D., and Benboubetra M. (2009).** Kinetic study on the inhibition of xanthine oxidase by extracts from two selected Algerian plants traditionally used for the treatment of inflammatory diseases. *J Med Food.* 13 (4) : 896-904.
- Bhourri W., Derbel S., Skandrani I., Boubaker J., Bouhlef I., and Sghaier MB. (2009).** Study of genotoxic, antigenotoxic and antioxidant activities of the digallic acid isolated from *Pistacia lentiscus* fruits. *Toxicol In Vitro.* 24 (2) : 509-15.
- Bnouham M., Mekhfi H., Legssyer A., and Zyyat A. (2002).** Ethnopharmacology forum medicinal plants in the treatment of diabetes in Merocco. *International journal of diabetes and metabolism.* 10 : 33-50.
- Bonina F.P., Leotta C., and Scalia G. (2002).** Evaluation of oxidative stress in diabetic patients after supplementation with a standardised red orange extract. *Diabetes Nutr Metab.* 15 : 14-19.
- Bosquet A., et Danilo V. (2004).** Insulinothérapie nouvelles molécules et voies d'administration. *Nephrol Dial Transplant.* 20 : 986-998.
- Botton B., Breton A., Fevre M., Gauthier S., Guy Ph., Laprent JP., Reymond P., Sanglier JJ., Vayssier Y., et Veau P. (1990).** Moisissures utiles et nuisibles : importance industrielle. 2<sup>ème</sup> Edition. Masson, Paris. PP : 96-202.
- Boudjlal A., Henchichiri Ch., Siracusa L., Sari M., and Guiseppe R.(2012).** Compositional analysis *in vivo* anti diabetic activity of wild Algérien *Marrubium vulgare L.* *Fitoterapia.* 83 : 286-292.
- Boulebda N., Belkhiri A., Belfadel F., Bensegueni A., and Bahri L. (2009).** Dermal Wound Healing Effect of *Pistacia lentiscus* Fruit's Fatty Oil. *Pharmacognosy Research.* 1(2) : 66-71.

- Boukeloua A. (2009).** Caractérisation botanique et chimique et évaluation pharmacotoxicologique d'une préparation topique à base d'huile de *pistacia lentiscus L.* (Anacardiaceae). PP : 65-78.
- Bruneton J. (1999).** Pharmacognosie et phytochimie des plantes médicinales, 3<sup>ème</sup> Edition, lavoisier, Paris. PP : 318-321.
- Burhan A., Unaldi N., Coral G., Colak O., Aygan A., and Gu˘lnaz O. (2003).** Enzymatic properties of a novel thermostable, thermophilic, alkaline and chelator resistant amylase from an *alkaliphilic Bacillus sp.* Isolate ANT-6. *Process Biochemistry.* 38 : 1397-1403.
- Cefalu, WT. (2001).** Insulin resistance: cellular and clinical concepts. *Exp Biol Med.* 226 : 13-26.
- Charef M., Yousfi M., Saidi M., and Stocker P. (2008).** Determination of the Fatty Acid Composition of Acorn (*Quercus*), *Pistacia lentiscus* Seeds Growing in Algeria. *Springerlink.* 23 : 140-148.
- Cheng J.T., and Liu I.M. (2000).** Stimulatory effect of caffeic acid on alpha1A-adrenoceptors to increase glucose uptake into cultured C2C12 cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 362 : 122-127.
- Chiba S. (1988).** Amyloglycosidase. In: Handbook of Amylases and related enzymes (The Amylase Research Society of Japan, éd.). Pergamum Press, Oxford, U.K. PP : 104-116.
- Coscelli C., Calabrese G., and Fedele D. (1992).** Use of premixed inamong the elderly. Reduction of errors in patient preparation of mixtures. *Diabetes Care.* 15 : 1628-1630.
- Corsi A., Torre E., and Coronel GA. (1997).** Pre-filled insulin pen in newly insulin-treated diabetic patients over 60 years old. *Diab Nutr Metab.* 10 : 78-81.
- Coscelli C., Lostia S., and Lunetta M. (1995).** Safety, efficacy, acceptability of a pre-filled insulin pen in diabetic patients over 60 years old. *Diabetes Res Clin Pract.* 28 : 173-177.

- Cunningham J.G. (2002).**Chapter 29 : Digestion and absorption : the nonfermentative processes. In : Cunningham, J.G., Textbook of veterinary physiology. 3<sup>rd</sup> Edition. W.B. Saunders Compagny, Philadelphia. PP : 254-274.
- Daoud. A. (2009).** Les hypoglycémies. In: Le diabète sucré. 3<sup>ème</sup> Edition. Alpen. PP : 120-129.
- Darnac C. (2008).** L'adolescent face à l'annonce d'un diabète de type 1. *Diab Nutr Metab.* 10: 53- 56.
- Dedoussis GVZ., Kaliora AC., Psarras S., Chiou A., Mylona A., Papadopoulos NG., and Andropoulos NK. (2004).** Antiatherogenic effect of *Pistacia lentiscus* via GSH restoration and downregulation of CD36 mRNA expression. *Atherosclerosis.* 174 : 293-303.
- Dembinska-Kiec A., Mykkänen O., and Kiec-Wilk B. (2008).** Antioxidant phytochemicals against type 2 diabetes. *Br J Nutr.* 99 : 109-117.
- De Mejia EG. (2005).** Tannins, Trypsin inhibitors and lectin cytotoxicity in therapy (Phaseolus ocutifolins) and common (Phaseolus vulgaris). *Plant Food Hum. Nutr.* 60 (3): 137-145.
- Dieridane A.,M., Yousfi B., Nadjemi D., Boutassouna., Stocker P., and Vidal N. (2006).** Antioxidant activity of some Algerian medicinal plants extracts containing phenolic compounds. *Food Chem.* 97 : 654-660.
- Dimas K., Hatziantoniou S., Wyche JH., and Pantazis P. (2009).** A mastic gum extract induces suppression of growth of human colorectal tumour xenografts in immunodeficient mice. *In vivo.* 23 : 63-68.
- Duman H., and Forte JG. (2003).**What is the role of SNARE proteins inmembrae fusion. *Am J Physiol Cell Physiol.* 285 : 237– 249.
- Duru ME., Cakir A., Kordali S., Zengin H., Harmandar M., and Izumi S. (2003).** Chemical composition and antifungal property of essential oils of three *Pistacia species*. *Fitoterapia.*74 : 170-176.
- Elberry A-A., Harraz F-M., Ghareib S-A., Gabr S-A., Nagy A-A and Abdel-Sattar E. (2011).** Methanolic extract of *Marrubium vulgare* ameliorates hyperglycemia and

dyslipidemia in *streptozotocin-induced* diabetic rats. *International Journal of Diabetes Mellitus*. 14(5) : 8.

**Elise guillod-maximin. (2007).** Sensibilité au glucose du cerveau chez le rat. Implication de l'hypothalamus. Détermination des acteurs cellulaires et moléculaires. PP : 17- 18.

**Eric Ménat. (2012).** Prévention et prise en charge comprendre le diabète. In : La diététique de diabète. 09<sup>ème</sup> Edition. Alpen. PP : 13-14.

**Fantus G. (2002).** Endocrinologie conférences scientifiques. 1<sup>er</sup> Edition. Acrobat Reader. PP: 23- 27.

**Feidemann J. (2005).** World Spices Plants: Economic Usage, Botany, Taxonomy Springer Verlag, Berlin Heidelberg, European Union. PP : 196.

**Fillipos K., Koliakou K., Stefans KP., Jannis K., and Theodora CP. (2009).** Effect of mastic gum *Pistacia lentiscus* var. chia on innate cellular immune effectors. *European J of gastroenterology and hepatology*. 21 (2) : 143-149.

**Fukuda T., Ito H., and Yoshida T. (2004).** Effect of the walnut polyphenol fraction on oxidative stress in type 2 diabetes mice. *Biofactors*. 21 : 251-253.

**Gabby K.H. (1975).** Hyperglycemia, Polyol Metabolism, and Complications of Diabetes Mellitus. *Annual Review of Medicine*. 26 : 521-536

**Gamet Y. (2006).** Physiologie du pancréas. *Prat Méd Chir Anim Comp*. 41 (4) : 165-169.

**Gilani GS, Cockell KA, Sepher E. (2005).** Effects of antinutritional factors on protein digestibility and amino acids availability in foods. *J. AOAC. Int*. 88 (3): 967-987.

**Goodarzi MT., Zal F., Malakooti M., Safari MR., and Sadeghian S. (2006).** Inhibitory activity of flavonoids on the lens aldose reductase of healthy and diabetic rats. *Acta Med*. 44(1) : 41-45.

**Griffiths D.W., and Moseley G. (1980).** The effect of diets containing field beans of high or low polyphenolic content on the activity of digestive enzymes in the intestines of rats. *J. Sci Food Agric.* 31 : 255-259.

**Grimaladi A. (1990-2000).** Le diabète, un problème de santé publique. Guide pratique du diabète, 2<sup>ème</sup> Edition. Ellebore. PP : 1-10.

**Grosjean N. (2007).** L'Aromathérapie. 1<sup>er</sup> Edition. Eyrolles. PP : 163.

**Hagerman A., and Bulter L. (1978).** Protein precipitation method for quantitative determination of tannins. *Food Chem.* 26 : 809-812.

**Hagerman AE., Riedl KM., Jones GA., Sovik KN., Ritchard NT., Hartzfeld PW., and Richel TL. (1998).** High molecular weight plant polyphenolics (tannins) as biological antioxidants. *J. Agric. Food Chem.* 46 : 1887-1892.

**Hamza N., Berké B., Garrec R., Chèze C., Agli A., Moore N., and Gin H. (2009).** Analyse des effets métaboliques de deux extraits de plantes médicinales traditionnellement utilisées chez des patients diabétiques au Maghreb, sur un modèle de souris cafétéria. Communication affichée au congrès ALFEDIAM, Strasbourg, mars. PP : 233- 245.

**Hamza N. (2011).** Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « high fat » chez la souris C57BL/6J. PP : 16-17.

**Haraguchi H., Ohmi I., Sakai S., and Fukuda A. (1996).** Effect of Polygonum hydropiper sulfated flavonoids on lens aldose reductase and related enzymes. *J. Nat Prod.* 59 : 443-445.

**He ML., Yuan HQ., Jiang AL., Long AY., Chen WW., and Zhang PJ. (2006).** Gum mastic inhibits the expression and function of the androgen receptor in prostate cancer cells. *Cancer.* 106 (12) : 2547-2555.

**Hunter SJ., and Garvey T. (1998).** Insulin action and insulin resistance: diseases involving defects in insulin receptor, signal transduction, and glucose transport effector system. *Am J Med.* 5 : 331-346.

**Hsu F.L., Chen Y.C., and Cheng J.T. (2000).** Caffeic acid as active principle from the fruit of *Xanthium strumarium* to lower plasma glucose in diabetic rats. *Planta Med.* 66 : 228-230.

**Iank L., Ragausa S., Rapisarda A., Franco S., and Nicolsi VM. (1996).** *In vitro* antimicrobial activity of *Pistacia lentiscus* L. extract: preliminary report. *J of Chemotherapy.* 8 (3) : 207-209.

**Icks A., Haastert B., Trautner C.,(2009).** Incidence of lower-limb amputations in the diabetic compared to the non-diabetic population. Findings from nationwide insurance data.

*Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes.* 117(9) : 500-505.

**Iserin P. (2001).** Encyclopédie des Plantes Médicinales, Identification, Préparation, Soins 2<sup>ème</sup> Edition. Larousse/VUEF. PP : 13-16, PP : 250, PP : 291-296.

**Jama. (1982).** Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 248(12) : 1465-1477.

**Janakat S., and Al-Merie H. (2002).** Evaluation of hepatoprotective effect of *Pistacia lentiscus*, *Phillyrea latifolia* and *Nicotiana glauca*. *Journal of Ethnopharmacology.* 83 : 135-138.

**Johnston K.L., Clifford M.N., and Morgan L.M. (2003).** Coffee acutely modifies gastrointestinal hormone secretion and glucose tolerance in humans: glycemic effects of chlorogenic acid and caffeine. *Am J Clin Nutr.* 78 : 728-733.

**Kador P.F., Robison W.G., and Kinoshita J.H. (1985).** The pharmacology of aldose reductase inhibitors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 25 : 691-714.

**Kahn CR. and Weir GC. (1994).** Joslin's Diabetes mellitus. 3<sup>th</sup> Edition. Thirte. PP : 165-172.

**Kandra L., Gyeman G., Zajaez A., and Batta G. (2004).** Inhibitory effects of tannins of human salivary 106 alpha-amylase. *Biochem Biophys Res Commun.* 319(4) : 1265-1271.

- Khalifa. S. (2009).** Les insulines insulinothérapie. Le diabete sucré. 3<sup>eme</sup> Edition. Office des publications universitaires. PP : 130- 135.
- Koranyi L, James DE, Kraegen EW, Permutt MA. (1992).** Feedback inhibition of insulin gene expression by insulin. *J Clin Invest.* 89 : 432–6.
- Kordali S., Cakir A., Zengin H., and Duru ME. (2003).** Antifungal activity of the leaves of three Pistacia species grown in Turkey. *Fitoterapia.* 74 : 164-167.
- Krishniah D., Sartatly R., and Nithyanandan R. (2011).** A review of the antioxidant potential of medicinal plant species. *Food and bioproduct processing.* 89 (3) : 217-233.
- Latte LP., and Kolodziej H. (2000).** Antifungal effects of hydrolysable tannins and related compounds on dermatophytes, mould fungi and yeasts. *Naturforsch.* 5 (5-6) : 467-72.
- Lee H. S., and Kim M.K. (2001).** Rat intestinal R-glucosidase and lens aldose reductase inhibitory activities of grain extracts. *Food Sci Biotechnol.* 10 : 172-177.
- Leonti M., Casu L., Sanna F., and Bonsegnore L. (2001).** A Comparison of Medicinal Plant Use in Sardinia and Sicily. *De Materia Medica Italy.* 72 : 09-122,.
- Leroy J. (1999).** Diabète sucré. In : Encyclopédie veterinaire, paris, edition scientifiques et medicales Elsevier SAS. Endocrinologies. PP : 900.
- Longo L., Scardino A., and Vasapollo G. (2007).** Identification and Quantification of Anthocanins in The Berries of *Pistacia lentiscus*L. *Elsevier Italy.* 65 : 12- 84.
- Magnan C., et Ktorza A. (2005).** Production et secretion de l'insuline par la cellule  $\beta$  pancréatique ; In : Encyclopédie Médico-chirurgicale : endocrinologie-nutrition ; Paris : Editions scientifiques et medicales elsevier masson SAS,10-362-E-10. PP :16.
- Mansoor S., Al-Said A. M., Ageel N., Parmar S., and Tariq M. (1986).** Evaluation of mastic, a crude drug obtained from *Pistacia lentiscus* for gastric and duodenal anti-ulcer activity. *Journal of Ethnopharmacology.* 15 (3) : 271-278.

- Marrif HI., Ah BH., and Hassan K.M. (1995).** Somepharmacological studies on *Artemisia herba- alba* (Asso) in rabbits and mice. *journal of ethopharmacology*. 49 : 51- 55.
- Marsaudon E. (2004).** 200 Question –clés sur le diabète. Edition. Ellebore .PP:71-74.
- Mati A. Bouchefra A. et Lahouel A. (2012).** Evaluation de l'activité antihyperglycémiant des extraits méthanoliques de quelques plantes médicinales chez les rats. Mémoire de Master en Pharmacologie Expérimentale : Université de Jijel. PP : 83.
- Matsui T., Ebuchi S., Kobayashi M. (2002).** Anti-hyperglycemic effect of diacylated anthocyanin derived from *Ipomoea batatas* cultivar Ayamurasakican be achieved through the alpha-glucosidase inhibitory action. *J Agric Food Chem*. 50 : 7244-7248.
- Matsumoto N., Ishigaki F., and Ishigaki A. (1993).** Reduction of blood glucose levels by tea catechin. *Biosci Biotechnol Biochem*. 57 : 525-527.
- Melloul D., Ben-Neriah Y., and Cerasie E. (1990).** Glucose modulates the binding of an islet-specific factor to a conserved sequence within the rat I and the humain insulin promoters, *proc. Nath. Sci. Acad. USA*. 90: 3865-3869.
- Melloul D, Marshak S, Cerasi E., ( 2002).** Regulation of insulin gene transcription. *Diabetologia*. 45 : 309–26.
- Mitcheh A. (1986).** Tous les Arbres de nos Forêts. 1<sup>er</sup> Edition. Bordas. PP : 319.
- More D., et White J. (2005).** Encyclopédie des Arbres plus de 1800 Espèces et Variétés du Monde, Flammarion. PP :18 -797.
- Nahida., Ansari S.H., and Siddiqui A.N. (2012).** *Pistacia lentiscus* : A review on phytochemistry and phamacological properties. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 43 : 975-1491.
- Nelson EA, O'Meara S, Golder S., (2006).** Dasidu Steering Group. Systematic review of antimicrobial treatments for diabetic foot ulcers. *Diabet Med*. 23 : 348-359.



**Obici S., Zhang BB., Karkanias G., and Rossetti L. (2002).** Hypothalamic insulin signaling is required for inhibition of glucose production. *Nat Med.* 8 : 1376-1382.

**OMS (Organisation mondiale de la santé). (2008).** The global burden of disease: 2004 update. Genève.

**Ouali K., Trea F., Toumi L., Bairi A., Maurel D., et Guellati MA. (2007).** L'hespéridine, un antioxydant flavonoïde qui diminue le stress oxydatif et prévient les malformations fœtales au cours du diabète gestationnel expérimental. *Phytothér.* 5 (4) : 204-209.

**Pal RS., Ariharasivakumar G., Girhepunje K., and Upadhyay A. (2009).** In-vitro antioxidant activity of phenolic and flavonoids compounds extracted from seed of *Abrus precatorius*. *IJPPS.* 1(2) : 136-140.

**Palevitch D., and Yaniv Z. (2000).** Medicinal plants of the holy land. Modern publishing house. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine.* 32 : 90- 105.

**Pecoraro R.E., Reiber G. E. and Burgess E. M. (1990).** Pathways to diabetic limb amputat. Basis for prevention. *Diabetes Care.* 13(5) : 513-521.

**Predrag L., Hassan A., Irina P., Uri C., Omar S., Khalid AS., and Arieh B. (2005).** Antioxidant activity and cytotoxicity of eight plants used in traditional Arab medicine in Israel. *Journal of ethnopharmacology.* 99 (1) : 43-47.

**Quezel P., et Santa S. (1962).** Nouvelle Flore d'Algérie et des Régions Désertiques Méridionales, Tome I, Centre Nationale de la Recherche Scientifique. PP : 611.

**Raffaele C., Danilo F., Bruno M., Alessandra P., and Silvia P. (2002).** Extraction and isolation of *Pistacia lentiscus* L. essential oil by supercritical CO<sub>2</sub>. *Journal of flavour and fragrance.* 17 (4) : 239-244.

**Read M.L., Clark A.R., and Docherty K. (1993).** The helix-loop-helix transcription factor USF (upstream stimulating factor) binds to a regulatory sequence of the human insulin gene enhancer. *biochem J.* 295: 233-237.

**Reiber G. E., Boyko E. J. and Smith. G. (1995).** Lower Extremity Foot Ulcers and Amputations in Diabetes, Diabetes in America, 2<sup>nd</sup> Edition. Eyrolles.chapitre 18. National Diabetes Data Group, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, NIH Publication. PP : 409-428.

- Ross SA., and Ekoé JM. (2010).** Incretin agents in type 2 diabetes. *Can Fam Physician.* 56 (7) : 639-648.
- Rout PS., Choudhary AK., Kar MD., Das L., and Jain A. (2009).** Plants intraditional medicinal system - future source of new drugs.*IJPPS.* 1 (1) : 1-23.
- Sabu M.C., Smitha K., and Kuttan R. (2002).** Anti-diabetic activ-ity of green tea polyphenols and their role in reducing oxi-dative stress in experimental diabetes. *J. Ethnopharmacol.* 83 : 109-116.
- Sanz MJ., Terencio MC., and Paya M. (1992).** Isolation and hypotensive activity of a polymeric procyanidin fraction from *Pistacia lentiscus* L. *Pharmazie.*47 (6) : 466-467.
- Scalbert A., Manach C., and Morand C. (2005).** Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 45 : 287-306.
- Seigue A. (1985).** La Forêt Circumméditerranéenne et ses Problèmes. 2<sup>ème</sup> Edition. Maisonneuve & Larose. PP : 22- 27,PP : 137 – 139.
- Shalev A. (1999).** Hope for insulin mimetic oral antidiabetic drugs.3<sup>th</sup> Edition. Ellebore. PP : 141.
- Shisheva A., and Shechter Y. (1992).** Quercetin selectively inhibits insulin receptor function in vitro and the bioresponses of insulin and insulinomimetic agents in rat adipocytes. *Biochemistry.* 31 : 8059-8063.
- Shtayehali MS., and Abughdeib IS. (1999).** Antifungal activity of plant extract against dermatophytes. *Mycoses.* 42 (11-12) : 665-672.
- Singh M., PAL M and Sharma R. (1999).** Biological *Activity of the Labdane Diterpenes.* *Planta Med.* 65 : 2-8.
- Tielmans, Freemark M. (2007).** Pharmacotherapy of childhood obesity: an evidence-based conceptual approach. *Diabetes Care.* 30 : 395-402.
- Torkelson A. R. (1996).**The Cross Name Index to Medicinal Plants. 2<sup>ème</sup> Edition. CRC Press. PP : 1160.
- Vaya J., and Mahmood S. (2006).** Flavonoid Content in leaf Extracts of The fig (*Ficus carica* L.), Carob (*Ceratoniasiliqua* L.) and Pistachio (*Pistacia lentiscus* L.), Biofactors. *Pub Med.* 28 (3-4) : 169-75.
- Volat Fanny. (2011).** Rôle des aldose réductases dans la physiologie du tissu adipeux blanc :

modèles génétiques murins perte et gain de fonction. *J Endocrinol.*10 : 32- 35.

**Von Ferber L., Köster I., and Hauner H.(2007).** « Medical costs of diabetic complications total costs and excess costs by age and type of treatment results of the German CoDiM Study. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes.* 115(2), PP : 97-104.

**WHO (World health Organisation). (2006).** Screening for type II diabetes. Report of a who and international diabetes federation meeting, Geneva, who publications. PP : 48.

**White MF., and Kahn CR. (1994).** The insulin signaling system. *J Biol Chem.* 269 : 1-4.

**Williamson J., Kilo C., and Tilton R.G. (1992).** Mechanism of glucose and diabetes-induced vascular dysfunction. InN. Williamson (eds.), *Hyperglycemia, Diabetes, and Vascular Disease. American Physiology Society. New York.* PP : 107-132.

**Woods SC, Lotter EC, McKay LD, Porte D Jr. ( 1979).** Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature.* 282 : 503-5.

**Wyllie SG., Brophy JJ., Sarafis V., and Hobbs M. (1990).** Volatile Components of the Fruit of PistaciaLentiscus. *Journal of Food Science.* 55 (5) : 1325-1326.

### Résumé

Le diabète est une affection métabolique caractérisée par la présence d'une hyperglycémie chronique résultant d'une déficience de sécrétion d'insuline, d'anomalies de l'action de l'insuline sur les tissus cibles, ou de l'association des deux.

*Pistacia lentiscus L.*, arbre au mastic, ou Pistachier lentisque est un arbuste poussant dans les garrigues et les maquis des climats méditerranéens. Plante de la famille des Anacardiaceae, à feuillage persistant, elle donne des fruits, d'abord rouges, puis noirs.

Des études phytochimiques ont montré la richesse de cette plante en composés bénéfiques tels que les acides phénoliques, flavonoïdes, tannins, et les huiles essentielles...etc.

Les principes actifs des feuilles du *Pistacia lentiscus L.*, sont à l'origine de ses utilisations thérapeutiques et activités biologiques antidiabétiques, qui agissent par différents mécanismes dont l'inhibition de l'absorption du glucose au niveau intestinal, l'inhibition de l' $\alpha$  amylase, de l'aldose réductase et de la sucrase.

Mots clés : *Pistacia lentiscus L.*, polyphénols, diabète.

### Abstract

**Diabetes** is a metabolic disorder characterized by the presence of a chronic hyperglycemia resulting from a deficiency of insulin secretion, abnormalities of its action on target tissues, or a combination of both.

*Pistacia lentiscus L.*, mastic or mastic pistachio is a shrub that grows in mediterranean climates. It is an evergreen tree with back fruit, belonging to Anacardiaceae famil. Phytochemical studies showed the richness of this plant beneficial compounds such as phenolic acids, flavonoids, tannins, and essential oils.....etc.

Les principes actifs des feuilles du *Pistacia lentiscus L.*, are responsible for its therapeutic uses and antidiabetic activities, which act via different mechanisms including inhibition of glucose absorption in the intestine, inhibition of  $\alpha$  amylase, aldose reductase and sucrase.

Key words : *Pistacia lentiscus L.*, polyphenols, diabetes.

### ملخص

مرض السكري هو اضطراب استقلابي يتميز بارتفاع السكر في الدم ناتج عن نقص في إفراز الأنسولين، اختلال في عمل الأنسولين في الأنسجة المستهدفة، أو عن الاثنين معا.

الضرو، شجرة المصطكي أو الفستق المصطكي من عائلة انكاردياسية، ذات اوراق دائمة الخضرة وثمار سوداء تنمو في المناطق المتوسطية.

أثبتت الدراسات الكيميائية النباتية لأوراق نبات الضرو وجود العديد من المركبات الفعالة مثل الأحماض الفينولية، الفلافونيدات، التانينات...الخ.

المواد الفعالة لأوراق نبات الضرو هي المسؤولة عن الفعالية العلاجية والأنشطة البيولوجية مثل الفعالية المضادة لمرض السكري، و التي تعمل باليات مختلفة مثل تثبيط امتصاص الجلوكوز على مستوى الأمعاء، وتثبيط عمل الأنزيمات مثل الاميلاز، الالدوزريدوكتاز و السوكراز.

الكلمات المفتاحية: الضرو، عديدات الفينولات، السكري.