

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

قسم البيولوجيا الجزيئية و الخلوية

Mémoire De Fin D'étude Pour l'Obtention du Diplôme des Etudes
Supérieur en Biologie

جامعة محمد الصديق بن يحيى
كلية علوم الطبيعة و الحياة
المكتبة
رقم الجرد : 2740

Option : Biochimie

Intitulé

**Etude des constituants chimiques et
principes actifs des feuilles d'*Olea europaea*
L. et leur rôle dans l'effet hypoglycémiant
de la plante**

Présenté devant le jury :

Présenté par :

Encadreur : M^{me}. Cherbal Asma

Boulbina Yasmina

Examineur : Dr. Kebieche Mohammed

Bounouiou Hanane

Année Universitaire : 2012-2013



REMERCIEMENT

Nous rendons grâce à Dieu qui nous a donné la volonté, l'aide, la patience et le courage pour accomplir ce modeste travail.

Un grand merci à notre encadreur M^{me} Cherbal Asma pour ses précieux conseils qu'elle a bien voulu nous prodiguer.

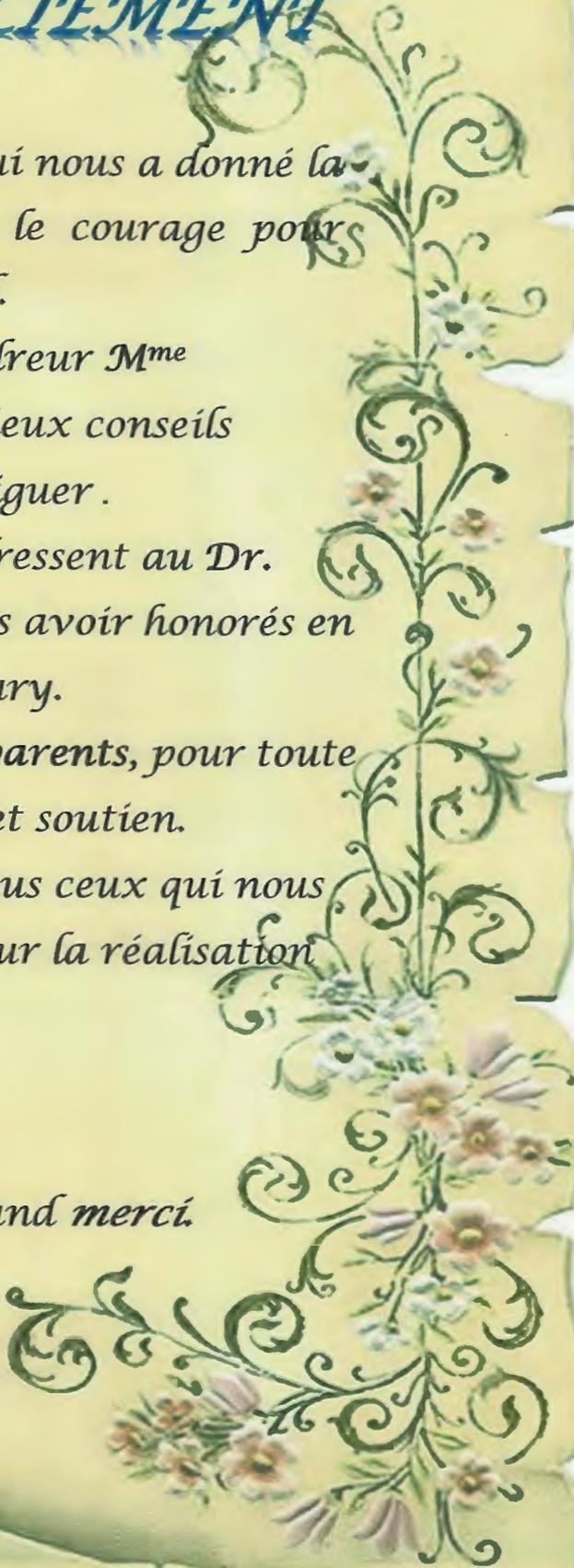
Aussi, nos remerciements s'adressent au Dr. Kebieche Mohammed de nous avoir honorés en acceptant de faire partie du jury.

Nous tenons à remercier nos parents, pour toute leur amour, encouragement, et soutien.

Nous remercions également tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin pour la réalisation de ce mémoire



A tous, un grand merci.



Sommaire

	Page
Introduction.....	1
Chapitre I : Généralités sur le diabète	
I-1-Définition du diabète.....	3
I-2-Epidémiologie de diabète.....	3
I-3-Classification.....	4
I-3-1-Le Diabète de type 1	4
I-3-2-Le diabète de type 2	4
I-3-3-Diabète gestationnel	4
I-4-les effets de l'insuline sur glucidique.....	5
I-4-1-Rappel anatomique du pancréas.....	5
I-4-2-les cellules bêta du pancréas.....	6
I-4-3-Insuline.....	7
I-4-3-1-définition et structure.....	7
I-4-3-2-Synthèse d'insuline et transport intracellulaire.....	8
I-4-3-3-la sécrétion d'insuline.....	9
I-4-3-4-Régulation de la sécrition insulinique.....	10
I-4-3-5-Récepteur d'insuline.....	11
I-4-3-6-Mécanisme d'action de l'insuline.....	15
I-4-4-Glucagon.....	17
I-4-4-1-Définition et structure.....	17
I-4-4-2-Mécanismes de sécrétion du glucagon.....	17
I-4-4-3-Récepteur au glucagon.....	19
I-4-4-4-Mécanismes d'activation de la signalisation du récepteur au glucagon.....	19
I-4-4-5-Mécanisme d'action du glucagon.....	20
I-5-Complications du diabète.....	21
I-5-1-Complications dégénératives.....	21
I-5-1-1-Complications micro vasculaires.....	21
I-5-1-2-Complications macro vasculaires.....	22
I-5-2- Complications dermatologiques.....	22
I-5-3-Complications aiguës.....	22
I-6-Traitement du diabète.....	23
I-6-1-Régime alimentaire.....	23
I-6-2-Le traitement médicamenteux.....	23
I-6-2-1-les Sulfamides hypoglycémiants.....	23
I-6-2-2-Glinides.....	24
I-6-2-3-Biguanides	24
I-6-3-Le traitement par l'insuline ou Insulinothérapie.....	24
I-6-4-Traitement par les plantes médicinales.....	25

Chapitre II : Généralités sur la plante *Olea europaea* L.

II-1-Description botanique.....	27
II-2-Classification.....	28
II-3-Habitat et culture.....	29
II-4-Usage de la plante.....	30
II-5-Modes d'utilisation.....	31
II-6-Propriétés thérapeutiques.....	31

Chapitre III : Composants chimiques de la plante et leur mécanisme d'action

III-1- Composition chimique des feuilles	32
III-2-Les propriétés pharmacologiques des feuilles.....	34
III-3- Mécanismes hypoglycémians des principes actifs des feuilles d'<i>Olea europaea</i> L.....	35
III-4- Activité inhibitrice des polyphénols sur les enzymes impliquées dans le métabolisme glucidique.....	36
III-4-1- L'inhibition d'α-amylase par les tannins.....	37
III-4-2- L'inhibition d'α-glucosidase par les anthocyanes.....	38
III-4-3- L'inhibition d'aldose réductase par les flavonoïdes.....	38
Conclusion.....	40
Références bibliographiques	

Liste des abréviations :

ACC	:	Acetyl-coA carboxylase
ACTH	:	Hormone adrénocorticotrophine
AM P_c	:	Adénine mono-phosphate
AMPK	:	Adénine mono-phosphate kinase
ATP	:	Adénine triphosphate
C3G	:	Cyanidin 3-glucoside
CAP	:	Protéines associant à c-Cb1 (c-Cbl associating protein)
ERK	:	Régulation extracellulaire par un signal kinase (Extracellular signal-regulated kinase)
FAS	:	Acid grass synthase (Fatty Acid Synthase)
GDP	:	Guanosine-5'-diphosphate
GK	:	Glucokinase
GLUT	:	Transporteur de glucose
Grb2	:	Récepteur de croissance liée à la protéine-2 (Growth receptor binding protein-2)
GRK	:	Protéine kinase liée aux protéines G
GSK	:	Glycogène Synthase
HNF	:	L'hyperplasie nodulaire focale
IP3	:	Inositol 1-4-5 triphosphate

Liste des abréviations

IRS	:	Substrat du récepteur de l'insuline (Insulin receptor substrate)
LDL	:	Les lipoprotéines de basse densité (Low density lipoprotein)
NADP	:	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
PEPCK	:	Phosphoenolpyruvate carboxykinase
PFK	:	Phosphofructokinase
PI3K	:	Phosphatidylinositol 3-kinase
PK	:	Protein kinase
POK 1	:	Pyruvate dehydrogenase kinase 1
PPAR	:	Proliférateurs des peroxysomes récepteur activé (Peroxisome proliferator activated receptor)
OMS	:	Organisation mondiale de la santé
RCPG	:	Récepteur couplé à une protéine G
RG	:	Récepteur au glucagon
ROS	:	Espèces réactives de l'oxygène (Reactive oxygen species)
SREBP	:	L'élément lié à une protéine à une réponse stérol (Sterol response element binding protein)
TNF	:	Facteur de necroses Tumeur (Tumor necrosis factor)
TSH	:	Hormone thyroïde de stimulation (Thyroid Stimulating Hormone)

Liste des figures

	Page
Figure 1 : Structure du pancréas humain.....	5
Figure 2 : Structure primaire de l'insuline humaine.....	7
Figure 3 : Synthèse d'insuline et transport intracellulaire.....	8
Figure 4 : Sécrétion de l'insuline en réponse au glucose par les cellules β du pancréas.....	9
Figure 5 : Représentation schématique du récepteur de l'insuline.....	12
Figure 6 : Les voies de signalisation du récepteur de l'insuline.....	14
Figure 7 : voie de signalisation de l'insuline impliquant les protéines Cap Cbl.....	15
Figure 8 : Effet de l'insuline sur le métabolisme glucidique du foie	16
Figure 9 : Sécrétion du glucagon.....	18
Figure 10 : Mécanismes d'activation de la signalisation du récepteur au glucagon.....	20
Figure 11 : Structure chimique de Metformine.....	24
Figure 12 : La plante d' <i>Olea europaea</i> L. et leur feuille, fleur et fruit.....	28
Figure 13 : Structures chimiques des principaux composés sécoiridoïdes.....	32
Figure 14 : Structures chimiques des principaux composés phénoliques	33
Figure 15 : Structures chimiques des Triterpènes	34
Figure 16 : La structure chimique d'Oléuropéine.....	36
Figure 17 : La voie de l'aldose-réductase et sa contribution aux complications du diabète.....	39

Introduction

Le diabète est une maladie complexe tant par ses mécanismes physiopathologiques que par son déterminisme génétique ainsi que la genèse de ses complications. C'est un groupe hétérogène de maladies métaboliques dont la caractéristique principale est une hyperglycémie chronique (Boxid, 2012). Il peut être lié à une déficience absolue de sécrétion d'insuline ou à une résistance périphérique à l'insuline. Le traitement du diabète repose sur l'administration d'insuline dans le premier cas, et sur des actions destinées à diminuer l'insulinorésistance dans le second : régime alimentaire, exercice physique, perte de poids, inhibition de l'absorption intestinale de glucose, produits augmentant la capture cellulaire périphérique de glucose ou rétablissant la sensibilité à l'insuline, ou produits augmentant la sécrétion endogène d'insuline. Ces produits sont donc des antidiabétiques ou antihyperglycémiant, les derniers étant seulement hypoglycémiant (Hamza, 2011).

Les traitements actuels représentés essentiellement par l'insuline et les hypoglycémiant oraux visent à soigner et non guérir la maladie. Au cours des dernières décennies une attention particulière a ciblé l'utilisation des plantes médicinales dans le traitement et le contrôle de cette maladie conformément aux recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (Boxid, 2012).

La phytothérapie constitue une alternative sérieuse ou tout au moins un complément appréciable à la pharmacie classique issue de la chimie moderne. Et de nombreux remèdes prescrits ont des principes actifs d'origine naturelle. Dans la tradition populaire, certaines plantes sont mentionnées pour être des remèdes de différentes maladies parmi lesquelles le diabète. Les plantes médicinales permettent d'aborder les traitements de façon globale et moins agressive en éliminant la plupart des effets secondaires. La phytothérapie apparaît comme la réponse idéale aux troubles chroniques car elle agit en douceur et en profondeur, sans aggraver l'organisme et en stimulant ses réactions d'où un regain d'intérêt de l'industrie pour les plantes médicinales actuellement. La plupart des patients en recours à l'utilisation des plantes médicinales dans le but d'obtenir un meilleur équilibre mais aussi de réduire le coût de la prise en charge (Boxid, 2012).

Parmi les plantes médicinales, il y a l'olivier (l'*Olea europaea* L.) qui est une plante de la famille des *Oleaceae*. C'est une espèce largement cultivée dans le bassin méditerranéen depuis la plus haute antiquité. L'utilisation la plus connue de l'olivier est sans nul doute la production de l'huile d'olive utilisée à des fins alimentaires, cosmétiques et thérapeutiques.

Par ailleurs, les propriétés médicinales de l'olivier sont également attribuées à ses feuilles qui font aujourd'hui l'objet de nombreuses recherches scientifiques (Djenane et *al.*, 2011).

Notre travail consiste à étudier l'utilisation des feuilles d'*Olea europaea* L. pour le traitement du diabète, en étudiant les principes actifs des feuilles et les différents mécanismes d'action sur la santé humaine.

Chapitre I: Généralités sur le diabète

I-1- Définition :

Le diabète sucré est une maladie générale chronique, susceptible d'affecter virtuellement tous les appareils de l'organisme. Au niveau cellulaire, le diabète est une insuffisance de l'activité de l'insuline à la suite d'une diminution absolue de la quantité d'insuline ou d'une résistance périphérique à ses effets. (Fishman et *al.*, 1983).

C'est une affection liée à un trouble du métabolisme des hydrates de carbone en rapport avec une carence absolue ou relative en insuline. Elle se traduit biologiquement par une glycosurie et une hyperglycémie. (Fourestier, 1981). En distingue essentiellement le diabète sucré (sucre dans les urines) et le diabète insipide (augmentation considérable du volume urinaire). (Domart et Bourneuf, 1981).

I-2-Epidémiologie de diabète :

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. Les études réalisées en Algérie sur des échantillons réduits, montrent des chiffres différents selon la région étudiée. Les résultats de l'étude réalisée entre 1997 et 1998, sur une population de la Wilaya de Sétif dans l'Est algérien, portant sur un échantillon de 1457 sujets âgés entre 30 à 64 ans, montre une prévalence de diabète de 8,2 % dont 50 % de cas méconnus et sans différence selon le sexe, ni entre le milieu urbain (7,3 %) et rural (9,7 %). La prévalence de l'intolérance au glucose était de 7,1 %.

Une autre étude effectuée dans l'Ouest Algérien sur 7656 individus en 2004 et 2006, a révélé une prévalence de 10,5 % pour le diabète de type 2 et de 3,7 % pour le type 1. Cette prévalence globale est de 15,3 % en milieu urbain et de 12,9 % en milieu rural. Ces chiffres basés sur des petits échantillons sont une estimation parcellaire. Une politique de dépistage du diabète permettrait d'une part d'affiner les estimations de la prévalence de cette maladie, d'autre part de démarrer plus précocement la prise en charge d'une maladie chronique dont les complications sont surtout liées à la durée d'évolution. (Hamza, 2011).

I-3- Classification :

La diabétologie humaine a coutume de scinder le diabète sucré en deux groupes : le diabète insulino-dépendant (DID ou diabète de type 1) et le diabète non insulino-dépendant (DNID ou diabète de type 2). Cependant, en 1985, l'OMS a inclus dans la classification du Diabète sucré trois catégories supplémentaires, qui correspondent plutôt à une intolérance au Glucose : le diabète gestationnel, le diabète « secondaire » et l'intolérance vraie au glucose. (Fanny et *al.*, 2009)

I-3-1- Le Diabète de type 1 :

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. Ce diabète se caractérise par l'absence d'insuline circulante ou insulino-pénie, une concentration plasmatique élevée en glucagon et une incapacité des cellules β pancréatiques à répondre aux stimuli insulinosécréteurs. La prise en charge thérapeutique de ce type de diabète passe obligatoirement par l'insulinothérapie (Leroy, 1999)

I-3-2- Le diabète de type 2 :

Le diabète de type 2 est une maladie multifactorielle. L'hyperglycémie est due à une altération de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose par les cellules β du pancréas endocrine, et une diminution de la sensibilité tissulaire principalement des muscles squelettiques, du tissu adipeux et du foie aux effets de l'insuline, ce qui se traduit par une insulino-résistance. (Hamza, 2011).

I-3-3- Diabète gestationnel :

Le diabète gestationnel se définit comme un trouble de la tolérance au glucose dont la sévérité est variable. Ce trouble est diagnostiqué pour la première fois durant la grossesse, quel que soit le terme et quelle que soit son évolution en post-partum. Ce diabète est responsable d'une augmentation de morbidité maternelle et fœtale, mais celle-ci peut être diminuée grâce à une prise en charge précoce d'où l'intérêt des dépistages. Les femmes ayant présenté un diabète gestationnel ont un risque élevé de développer par la suite un diabète non insulino-dépendant, et il a été montré que les risques d'obésité voire d'intolérance au glucose ou de diabète sont accrus chez les enfants issus de ces grossesses (Fenichel P et *al.* 1998).

I-4- Les effets de l'insuline sur glucidique :

Le pancréas est un organe complexe constitué d'un tissu exocrine qui produit les enzymes nécessaires à la digestion, et d'un tissu endocrine qui synthétise et sécrète les principales hormones régulatrices de l'homéostasie énergétique l'insuline et le glucagon. (Kargar et Ktorza, 2005).

I-4-1- Rappel anatomique du pancréas :

Chez l'homme le pancréas est un organe situé profondément dans l'abdomen, derrière l'estomac, devant et au-dessus des reins. Il est formé d'une tête enchâssée dans le duodénum (partie du tube digestif qui fait suite à l'estomac et qui a une forme d'anneau), d'un corps et d'une queue. Cette queue du pancréas, située derrière l'estomac, au contact de la rate, est celle qui contient les zones fabriquant l'insuline (figure 1). (Moumouni Halimatou, 2005)

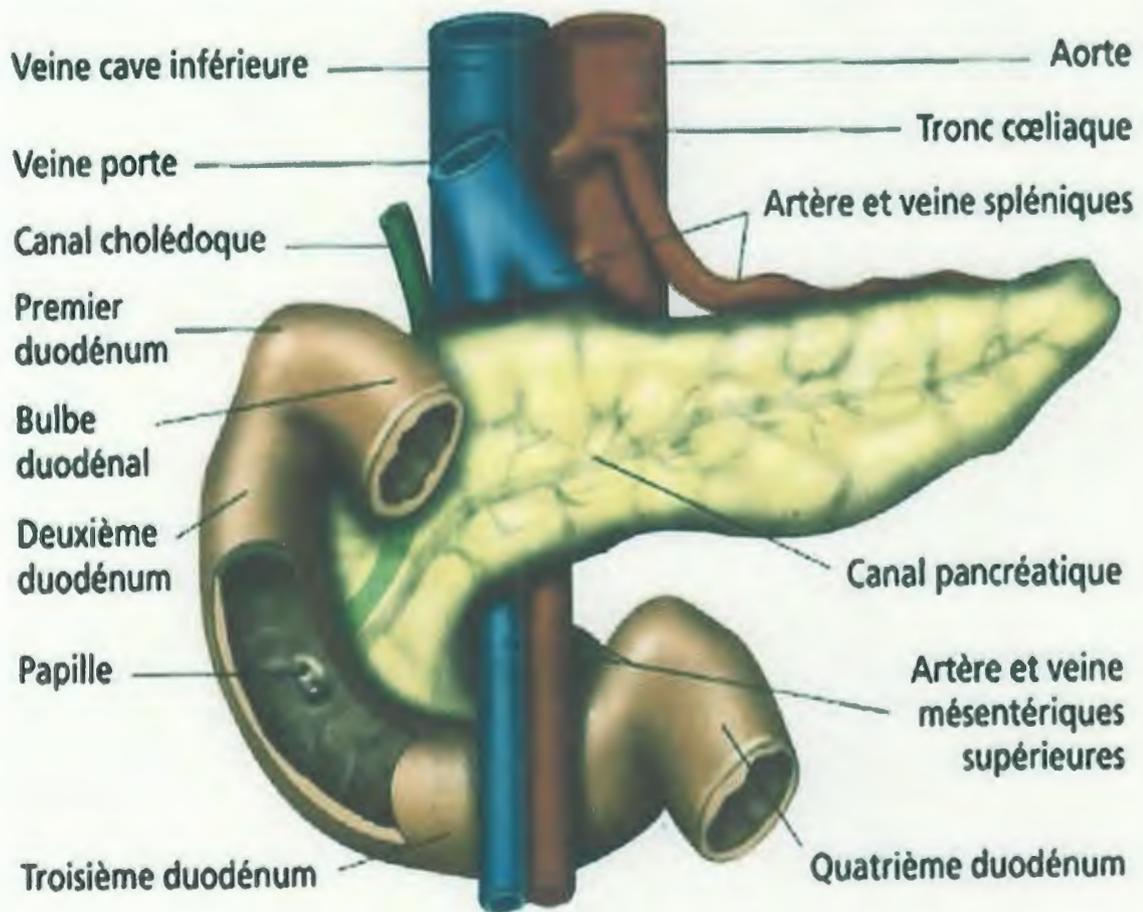


Figure 1 : Structure du pancréas humain (Sambo Moumouni , 2005)

Le pancréas est une glande de 70 g environ. De ce fait, les moyens d'expression clinique sont pauvres et c'est souvent l'atteinte des organes du voisinage qui vient révéler la lésion pancréatique. Les rapports avec les organes voisins sont d'ailleurs particulièrement riches : le duodénum, la voie biliaire principale, l'axe mésentérico-spléno-portal, les deux branches principales de l'aorte à destinée digestive, le tronc coeliaque, et l'artère mésentérique supérieure. Le pancréas est une glande annexe du tube digestif, dotée d'un double sécrétion, exocrine et endocrine, et l'étude de ces fonctions est également un moyen d'exploration pancréatique.

- une glande exocrine ou glande à sécrétion externe grâce à ses grappes vésiculaires qui produisent le suc pancréatique essentiel à la digestion.
- C'est une glande endocrine ou glande à sécrétion interne par ses îlots de langherans qui produisent une hormone hypoglycémiant : l'insuline.

Les îlots de Langherans sont constitués en faite de deux sortes de cellules :

- Les cellules α élaborent le glucagon, hormone hyperglycémiant.
- Les cellules β élaborent l'insuline, hormone hypoglycémiant. (Touitou, 2000).

L'insuline et le glucagon sont les deux hormones pancréatiques qui jouent un rôle majeur dans l'homéostasie du glucose. Toutes deux sont produites dans les îlots de Langerhans; l'insuline à partir de son précurseur la proinsuline dans les cellules bêta et le glucagon dans les cellules alpha. Le dosage de l'insuline, seule hormone hypoglycémiant, ne participe directement, ni au diagnostic de la maladie diabétique, ni à sa surveillance régulière. Néanmoins l'exploration de la capacité insulino-sécrétoire du pancréas présente un intérêt à certaines phases de la maladie. De plus, l'hypoglycémie est un autre contexte dans lequel l'étude de l'insulinosécrétion se révèle très utile. (Sapin et Demangeat. 2001).

I-4-2- Les cellules bêta du pancréas :

Les cellules bêta sont omniprésentes au sein du pancréas endocrine et constituent 70 % des cellules des îlots de Langerhans. Elles produisent l'insuline (Jubb, 1993), Au stade néonatal à l'âge adulte, la prolifération de la cellule bêta des îlots pancréatiques ne demeure pas statique, mais change en réponse à des stimuli externes, tels que des lésions ou l'ingestion d'aliments (Dor et *al.*, 2004). Le maintien de la masse des cellules bêta est un processus dynamique. Il implique leur augmentation par la formation de nouvelle cellule bêta à partir de cellule précurseur (réplication et néogenèse) et l'hypertrophie et l'hyperplasie des cellules bêta (Koning et *al.*, 2008).

La mort des cellules bêta, principalement due à l'apoptose, sert de contre-régulateur de ce processus dynamique. Cette réponse dynamique est essentielle pour la régulation de l'homéostasie énergétique, maintenant la glycémie dans une étroite gamme physiologique. Cependant, dans certaines circonstances (p.ex. l'insulinorésistance),

l'apoptose accrue des cellules bêta, avec la réduction de la masse de ces cellules qui en résulte, entraîne une altération de la capacité compensatrice des cellules bêta à produire et à sécréter de l'insuline en réponse à une épreuve de charge en glucose (Butler *et al.*, 2003).

I-4-3- Insuline :

I-4-3-1- Définition et structure :

L'insuline est la première protéine dont la séquence a été complètement déterminée (Sanger et Thompson, 1953). La molécule d'insuline biologiquement active est un peptide constitué d'une chaîne A de 21 acides aminés et d'une chaîne B de 30 acides aminés, reliées par deux ponts disulfures. Un pont disulfure supplémentaire est présent à l'intérieur de la chaîne A. L'insuline est produite par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. La structure primaire de l'insuline humaine et celles, très proches, de l'insuline porcine et de l'insuline bovine sont représentées sur la Figure 2. (Magnan et Ktorza, 2005).

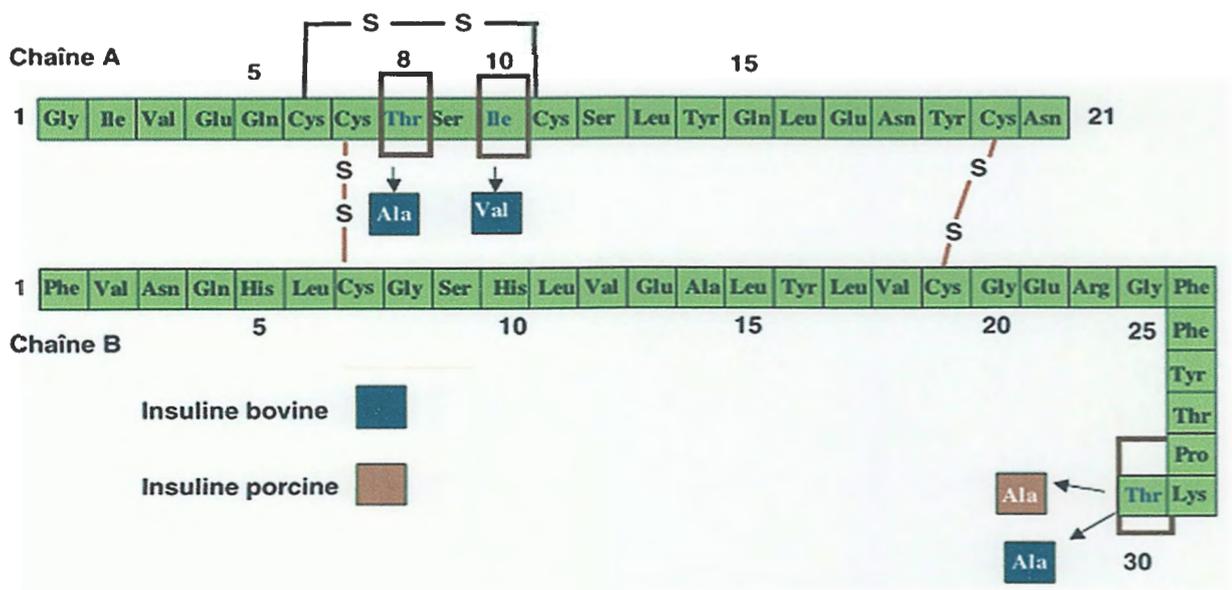


Figure 2 : Structure primaire de l'insuline humaine. L'insuline porcine ne diffère de l'insuline humaine que par un seul acide aminé (la thréonine en position 30 de la chaîne B est remplacée par une alanine). Trois acides aminés différencient l'insuline bovine de l'insuline humaine : une alanine et une valine, respectivement en position 8 et 10 de la chaîne A, remplacent la thréonine et l'isoleucine. L'acide aminé 30 de la chaîne B est une alanine au lieu d'une thréonine. (C. Magnan, A. Ktorza, 2005).

I-4-3-2- Synthèse d'insuline et transport intracellulaire :

Le précurseur de l'insuline (préproinsuline) comporte un peptide signal, qui dirige la chaîne peptidique vers le réticulum endoplasmique. Dans le réticulum apparaît la pro-insuline par clivage du peptide signal et formation des ponts disulfures. Celle-ci est conduite dans l'appareil de Golgi et enveloppée dans des vésicules, les granules β . Dans ces granules, l'insuline mature est formée par élimination du peptide C et conservée jusqu'à son excrétion sous forme d'hexamère contenant du zinc (figure 3). (Foretz *et al.* 1999).

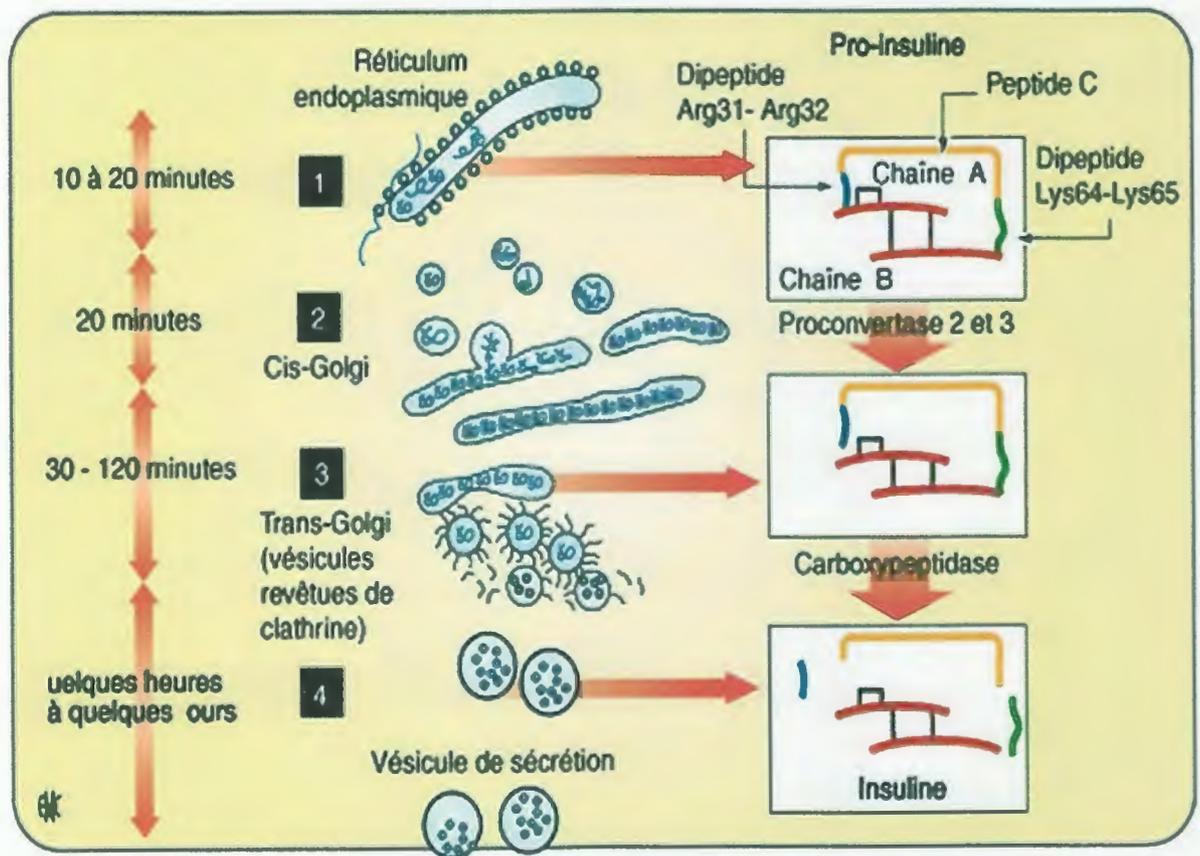


Figure 3 : Synthèse d'insuline et transport intracellulaire. Début de la traduction : formation de pré-pro-insuline puis de pro-insuline (clivage du peptide signal) dans la lumière du réticulum endoplasmique. 2. La pro-insuline est transportée dans des vésicules intermédiaires vers le cis-Golgi. 3. La 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 (Portha , 2000).

I-4-3-3- La sécrétion d'insuline :

L'insuline circule dans le plasma sous forme libre, non liée à une protéine de transport (Baulieu et Kelly, 1990). Les mécanismes impliqués dans la sécrétion d'insuline induite par le glucose sont bien documentés. La figure 6 représente ces mécanismes.

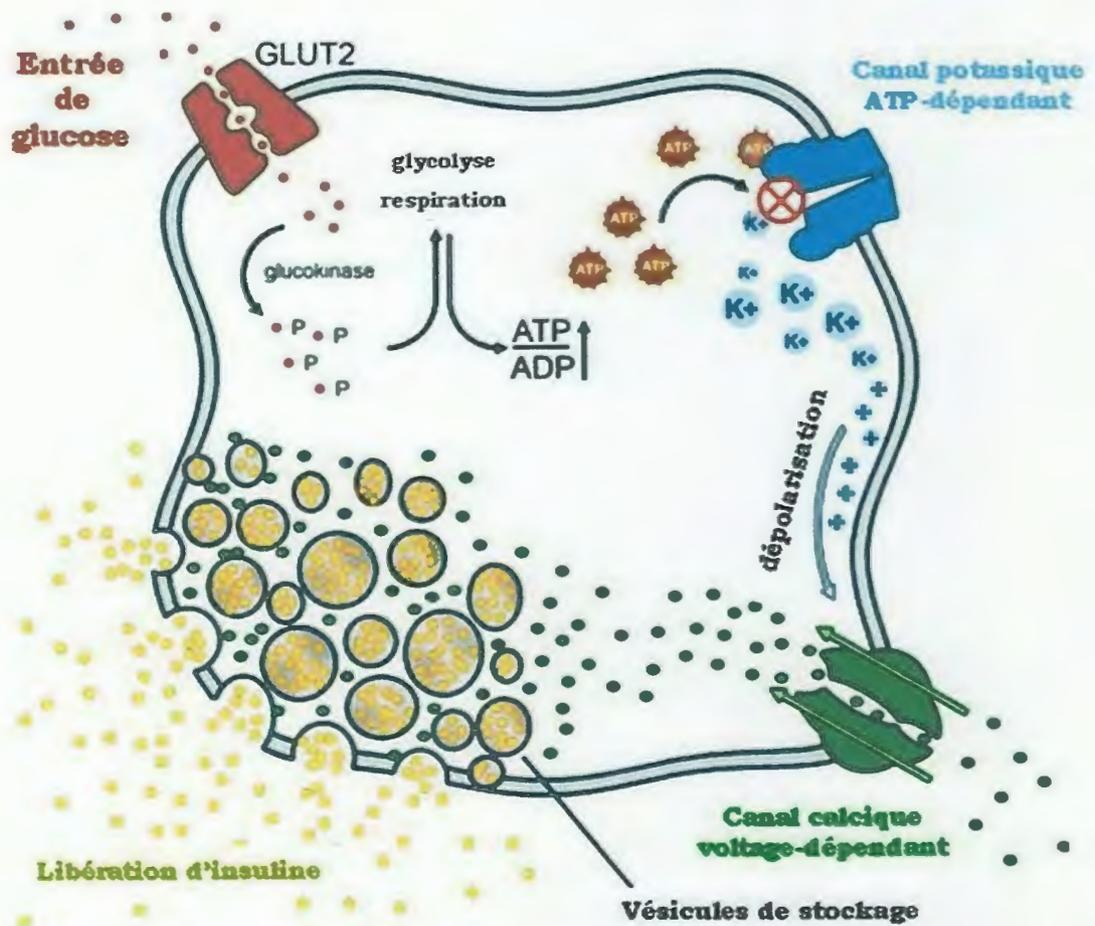


Figure 4 : Sécrétion de l'insuline en réponse au glucose par les cellules β du pancréas.

(Doyle et Egan, 2003).

Les cellules β expriment un transporteur au glucose particulier, GLUT2, dont les caractéristiques biochimiques permettent un passage de cet hexose dans la cellule de manière proportionnelle à sa concentration environnante. Cette propriété aboutit à un équilibre de la concentration en glucose de part et d'autre de la membrane cytoplasmique.

En d'autres termes, la concentration intracellulaire en glucose reflète la concentration extracellulaire. Cet hexose est ensuite rapidement phosphorylé en glucose-6-phosphate par la glucokinase (GK) qui détermine le niveau de glycolyse et ainsi la quantité de pyruvate qui entrera dans la mitochondrie pour emprunter le cycle de Krebs. Cette succession de réactions enzymatiques conduit à une augmentation du rapport ATP/ADP dans le cytoplasme, ce qui induit la fermeture de canaux potassiques sensibles à l'ATP.

Celle-ci engendre alors une dépolarisation membranaire et l'ouverture de canaux calciques sensibles au voltage. L'augmentation de la concentration intracellulaire en ions Ca^{2+} qui en résulte, provoque la fusion, à la membrane plasmique, des vésicules contenant l'insuline et par-là même son exocytose. De plus, l'ATP agit également directement sur ces vésicules en favorisant leur migration vers la membrane cellulaire. (Del Prato, 2003). L'hormone est rapidement libérée et sa concentration est maximale quelques minutes seulement après l'absorption de glucose par voie orale ou son injection par voie intraveineuse. Cette sécrétion initiale ne dure qu'une dizaine de minutes et est suivie d'une autre plus soutenue, se prolongeant pendant plusieurs heures, jusqu'à ce que la glycémie revienne à une valeur basale (5 mM, soit 1g/L). (Elise, 2007).

I-4-3-4- Régulation de la sécrétion insulinique :

La sécrétion journalière chez un individu normale est de 50 unités/j. Le contenu du pancréas en insuline est d'environ 20 unités. La sécrétion d'insuline se fait de manière continue, mais le débit de sécrétion peut varier en raison de plusieurs facteurs :

A- Facteurs de stimulation :

- **Facteur nerveux** : les îlots de Langerhans possèdent une riche innervation que leur fournit le pneumogastrique droit dont la stimulation se traduit par une sécrétion d'insuline et une diminution de la glycémie;

- **La glycémie** : c'est le facteur le plus important du contrôle de la sécrétion d'insuline. Une augmentation de la glycémie peut promouvoir la sécrétion d'insuline en moins d'une minute. Quand le sang qui irrigue les îlots de Langerhans contient du glucose à concentration élevée, l'insuline peut en être sécrétée plus vite. Quand la glycémie s'abaisse, la sécrétion diminue. Certains sucres comme le fructose, le mannose, le galactose et le ribose, peut aussi stimuler la sécrétion d'insuline. Les autres stimulants de la sécrétion d'insuline sont les acides aminés (arginine, lysine), les acides gras et les corps cétoniques. Des hormones, autres que l'insuline, et des médiateurs modulent la sécrétion d'insuline. Certains l'augmentent :

- ✓ Les catécholamines par effet β_2 -mimétique. Les β -bloqueurs pourraient théoriquement aggraver l'hyperglycémie en diminuant la sécrétion d'insuline mais, en réalité, ils inhibent surtout l'effet hypoglycémique des catécholamines et aggravent l'hyperglycémiant.
- ✓ l'acétylcholine et diverses hormones d'origine intestinale : gastrine, sécrétine, cholécystokinine. (SAMBO Moumouni, 2005).

B- Facteurs d'inhibitions :

La sécrétion d'insuline est inhibée par :

- L'adrénaline (qui s'oppose à la stimulation par le glucagon).
- La noradrénaline.
- Le diazoxide (et d'autres benzothiazine).
- Le jeûne.
- La vagotomie.
- Le cortisol
- L'hormone adrénocorticotrophine (ACTH) (Yaro, 1992).
- Les sympathomimétiques à effet α_2 , dont les antihypertenseurs à effet central qui peuvent ainsi aggraver l'hyperglycémie.
- La somatostatine qui inhibe la sécrétion d'insuline et de glucagon et pourrait participer à la régulation de leur sécrétion. Elle est présente dans les cellules δ du pancréas. A doses élevées, la somatostatine inhibe aussi la libération de plusieurs autres hormones dont l'hormone de croissance et la TSH. Elle inhibe également l'absorption et la motilité intestinales. La sécrétion de somatostatine est stimulée par le glucose, divers acides aminés et diverses hormones intestinales.
- La leptine ou OB protéine, en agissant sur des récepteurs OB du pancréas (Sambo Moumouni, 2005).

I-4-3-5- Récepteur d'insuline :

Il est maintenant clairement démontré que la molécule-clé qui transmet l'effet de l'insuline est son récepteur, présent sur toutes les cellules de l'organisme, mais en nombre très variable allant d'environ 200 000 par cellule sur les hépatocytes et les adipocytes, à

quelques milliers sur les fibroblastes et quelques dizaines sur les globules rouges. (Freychet et *al.*, 1971). Le récepteur de l'insuline est une glycoprotéine tétramérique, formée de deux sous-unités α extracellulaires et de deux sous-unités β transmembranaire contenant un domaine tyrosine kinase. Les différentes sous-unités sont reliées entre elles par des ponts disulfures. Le récepteur de l'insuline fait donc partie de la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK), mais il présente la caractéristique d'être constitutivement dimérisé. La structure schématique du récepteur est représentée par la figure 5.

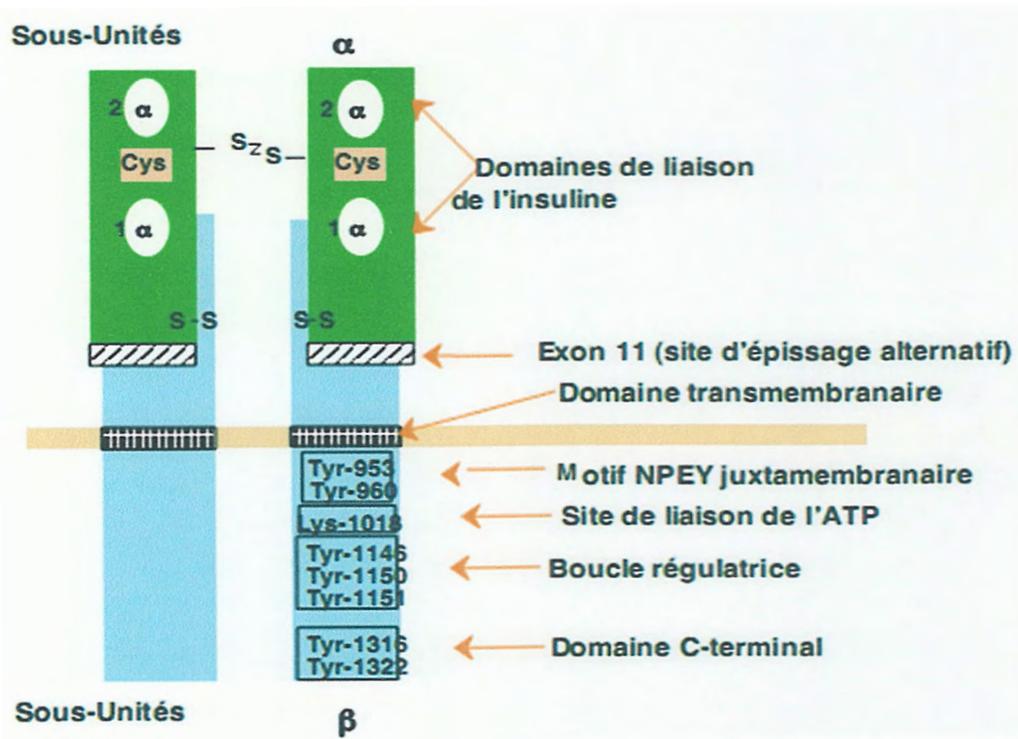


Figure 5 : Représentation schématique du récepteur de l'insuline. (Capeau, 2008)

La liaison de l'insuline est assurée par les sous-unités α et la partie extracellulaire des sous-unités β , qui contiennent des sites de liaison de haute et de basse affinité pour l'insuline. Outre le domaine tyrosine kinase, la partie intracellulaire de sous-unités β contient des résidus tyrosine, répartis dans les trois régions juxtamembranaire, catalytique et c-terminale. Ces résidus sont essentiels à l'activité biologique du récepteur. (Meyts et Whittaker, 2002).

A- Activation du récepteur :

En absence d'insuline, les sous-unités α exercent une inhibition de type allostérique sur l'activité kinase portée par les sous-unités β . Des études de structure ont montré que le repliement de la protéine était responsable d'une auto-inhibition de l'activité kinase de récepteur. La liaison de l'insuline induit des modifications conformationnelles des sous-unités α et β , qui permettent l'accès au site catalytique et la transphosphorylation des résidus tyrosine des sous-unités β la phosphorylation de ces résidus est nécessaire à l'activation du récepteur, qui va alors pouvoir phosphoryler ses substrats intracellulaire. Les effets maximaux de l'insuline sont alors qu'une faible proportion des récepteurs ont liés l'hormone, ce qui suggère qu'il existe un mécanisme d'amplification du signal par trans-phosphorylation des récepteurs libres par les récepteurs activés. (Hubbard, 1997). La stimulation par l'insuline induite la phosphorylation sur tyrosine d'un certain nombre de protéine intracellulaire. (Rothenberg et al. 1991).

B- Les voies de signalisation du récepteur de l'insuline :

La première voie implique la phosphorylation de la PI3Kinase (phosphatidyl inositol triphosphate kinase). Par son activité serine kinase, elle peut agir sur différents substrats, notamment la phosphoinositide dépendant kinase-1 (PDK1). La PDK1 possède une activité sérine kinase qui phosphoryle alors la sérine/thréonine kinase Akt/PKB (Saltiel et Kahn, 2001). Celle-ci a un domaine PH (pleckstrin homology) qui interagit avec des phosphoinositols tels que PI(3,4,5)P3 ; mais elle est aussi connue pour agir sur des enzymes clés du métabolisme du glucose telles que la glycogène synthase (GSK) (figure 6).

La seconde voie d'activation du récepteur à l'insuline couplée à la phosphorylation des IRS induit l'expression de gènes codant pour la prolifération cellulaire. Ainsi, l'IRS phosphorylé interagit avec une protéine d'adaptation Grb2 qui recrute la protéine SOS (Son Of Sevenless). Cette association active alors de la protéine Ras dont la fonctionnalité dépend aussi de son interaction avec la protéine SHP-2. Cette dernière a été préalablement activée par l'IRS (Kasuga, 2006). La protéine Ras active alors une cascade de sérines kinases telles les protéines de la voie des MAPKinase (MAPK, ERK). La protéine ERK est transloquée dans le noyau et active alors la transcription de gènes codant pour la prolifération et la différenciation cellulaire (figure 6). (Khan et Pessin, 2002).

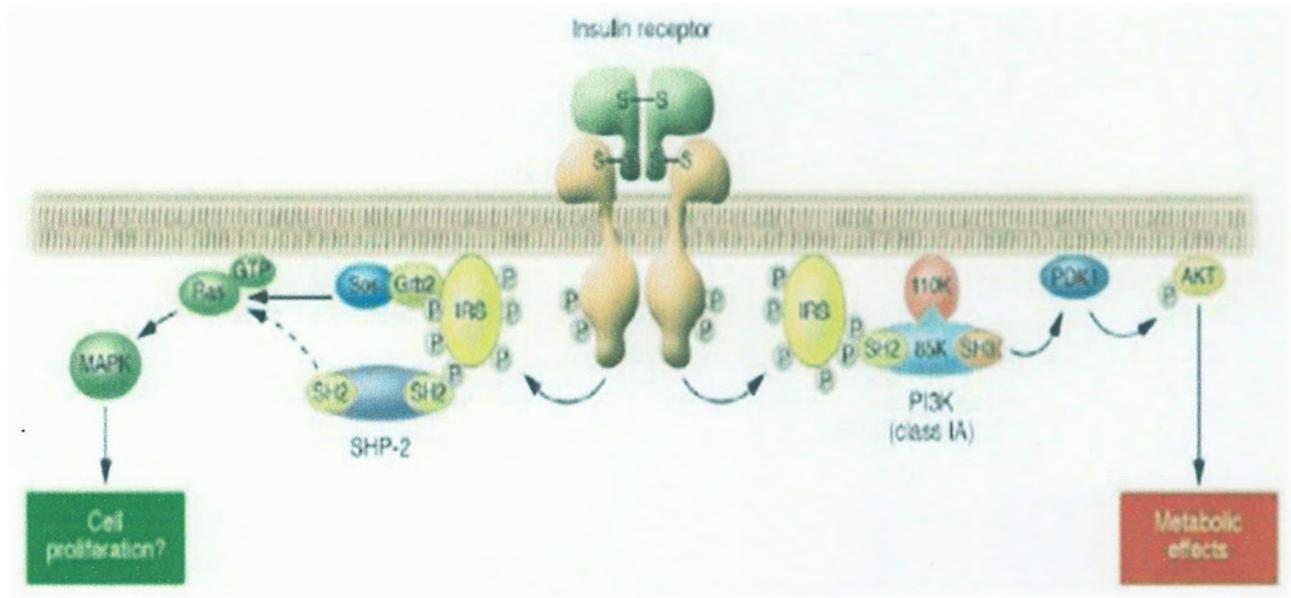


Figure 6 : Les voies de signalisation du récepteur de l'insuline. Le récepteur à l'insuline s'autophosphoryle sur les tyrosines de la chaîne B lors de la fixation de l'insuline sur les chaînes A. Ce mécanisme permet l'activation d'une activité tyrosine kinase de la chaîne B. Cette activité tyrosine kinase induit également la phosphorylation de substrats tels que les Insulin Receptor Substrates (IRS). Il s'en suit deux voies principales d'activation. L'une des voies le recrutement de la protéine Sos via la protéine d'adaptation Grb2. SOS active alors Ras qui est aussi dépendante de l'activation de SHP2. SHP2 a été phosphorylé par l'IRS. L'activation de Ras permet l'activation de la voie des MAPKinase dont les effets nucléaires favorisent la prolifération cellulaire. L'autre voie induite par la phosphorylation de l'IRS active la phosphorylation de la PI3Kinase (composée de 2 sous-unités 85K et 110K). Par réaction en cascade, elle active la PDK1 puis la phosphorylation de la protéine Akt. Cette dernière engendre alors des effets métaboliques notamment par la phosphorylation d'enzyme du métabolisme glucidique. (Kasuga, 2006).

Une autre voie de signalisation induite par l'activation du récepteur à l'insuline est celle qui favorise le métabolisme du glucose en augmentant la capture cellulaire de glucose. La phosphorylation du récepteur à l'insuline permet la phosphorylation du protooncogène Cbl. Ce dernier se lie au récepteur à l'insuline via une protéine adaptatrice CAP qui possède un domaine SH3, riche en proline. L'association CAP-Cbl phosphorylé se transloque vers la membrane, puis se lie à un domaine lipidique de la membrane via une protéine adaptatrice, CRK II. CRK II forme un complexe avec C3G et TCT10. TCT10 favorise alors la translocation à la membrane de vésicules contenant le transporteur du glucose, GLUT4 (Figure 7) (Khan et Pessin, 2002).

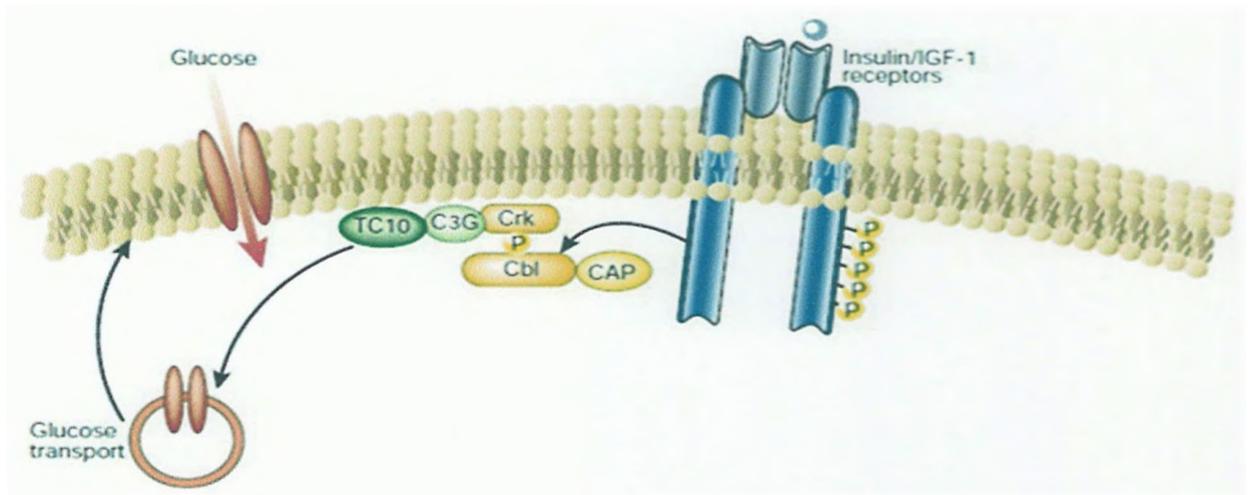


Figure 7 : Voie de signalisation de l'insuline impliquant les protéines Cap Cbl. Cbl se lie au récepteur par la protéine d'adaptation CAP. Par cette fixation le récepteur à l'insuline phosphoryle Cbl. Le couple CAP-Cbl se transloque à la membrane et s'y fixe via la protéine Crk. Cette dernière est couplée à C3G et TCT10. TCT10 active alors la translocation à la membrane de vésicules contenant le transporteur au glucose GLUT4 (Saltiel et Kahn, 2001).

I-4-3-6- Mécanisme d'action de l'insuline :

L'insuline exerce une action sur le métabolisme glucidique, lipidique et protéique. Cette action se manifeste de façon remarquable dans le foie pour les glucides, dans les tissus adipeux pour les lipides et dans les muscles pour les protéines. Elle abaisse le taux de glucose dans le sang en :

- Favorisant la captation, le stockage du glucose sous forme de glycogène dans le foie.
- Favorisant la transformation de glucide en lipide.
- Augmentant le catabolisme du glucose dans l'organisme (Touitou, 2000).

- **Action hypoglycémiant**

L'action hypoglycémiant résulte de deux effets principaux qui sont la conséquence de modifications de la transcription des gènes contrôlant la synthèse d'enzymes :

- L'augmentation de la captation du glucose par certains tissus, en particulier le muscle squelettique et le tissu adipeux qui le métabolisent. La pénétration du glucose y est insulino-dépendante. L'insuline fait migrer les transporteurs de glucose, intra-cytoplasmiques et donc inactifs, vers la membrane plasmique dans laquelle ils s'incorporent pour assurer la pénétration du glucose.

Elle pourrait de plus activer les transporteurs déjà insérés dans la membrane. Ces transporteurs sont des canaux qui, ouverts, assurent une entrée passive de glucose dans les cellules en fonction d'un gradient de concentration.

- La diminution de la libération du glucose par le foie.

L'insuline ne modifie pas la pénétration du glucose dans les hépatocytes qui lui sont normalement perméables, mais elle diminue sa libération. Par ses effets enzymatiques, elle favorise le stockage du glucose sous forme de glycogène et inhibe la transformation du glycogène en glucose. Elle augmente la transformation du glucose en glycogène en augmentant l'activité des enzymes glucokinase et glycogène-synthétase. (Sambo Moumouni, 2005).

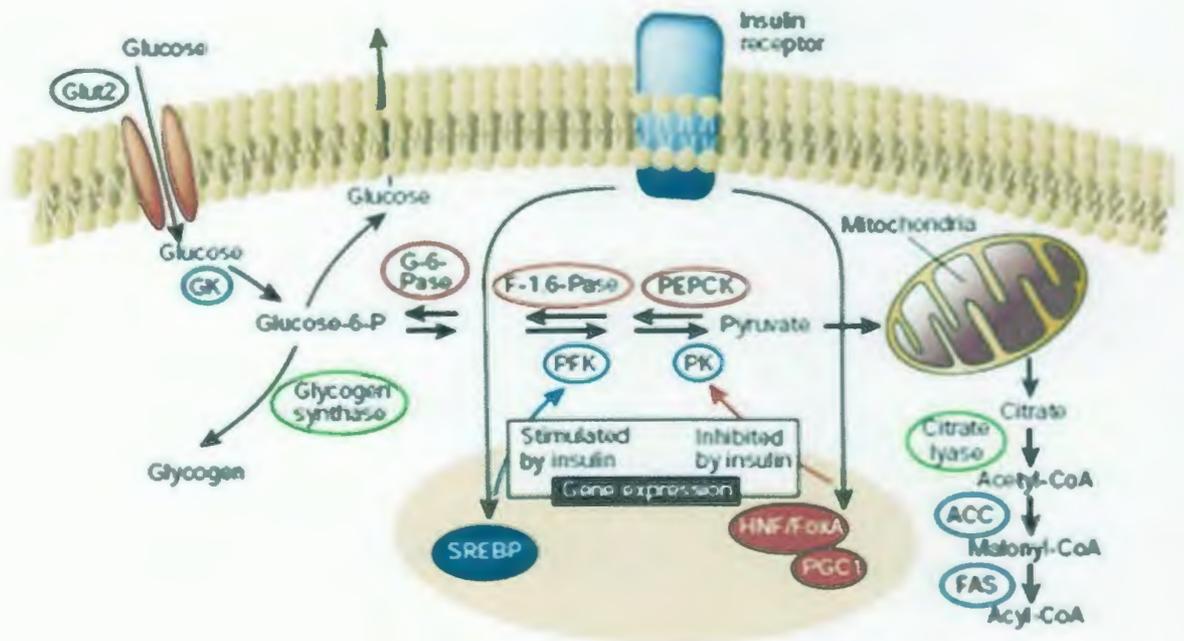


Figure 8 : Effet de l'insuline sur le métabolisme glucidique du foie. L'insuline inhibe la production de glucose (flèche vers le glucose-6-P) mais stimule l'utilisation (flèche vers le pyruvate) et le stockage (flèche vers le glycogène et l'acyl-coA) du glucose. La production de glucose contrôlée par l'insuline est dépendante de l'inhibition de facteurs de transcription tels que HNF, FoxA qui activent l'expression de gènes de la glycogénèse (PEPCK, F1-6Pase, G-6-Pase (en rouge)). L'insuline favorise l'utilisation du glucose en activant le facteur de transcription SREBP qui permet l'expression de gènes de la glycolyse (PFK, PK (en bleu)). L'insuline permet aussi le stockage de glucose d'une part en glycogène par la phosphorylation de la glycogène synthase (vert) et d'autre part, en acides gras par la lipogénèse de novo. Ce processus est régulé par l'insuline par l'activation de la citrate lyase via la PI3K ainsi que par l'activation du facteur de transcription SREBP qui active l'ACC et la FAS; ou l'inhibition du cofacteur des PPAR, PGC1 (Saltiel et Kahn, 2001).

- **Action sur les protéides :**

L'insuline a une action anabolisante protéique essentiellement par réduction de la protéolyse. Elle favorise la captation des acides aminés par les tissus, ce qui entraîne une diminution de leur concentration plasmatique à l'exception de deux d'entre eux : l'alanine, en raison de sa formation à partir du pyruvate, et le tryptophane dont la concentration relative s'élève, car, étant davantage fixé à l'albumine plasmatique, sa concentration s'abaisse moins que celle des autres acides aminés. L'insuline inhibe la néoglycogénèse, c'est-à-dire la transformation des acides aminés en sucre. (Sambo, 2005).

- **Action sur les lipides :**

L'insuline favorise la lipogénèse et inhibe la lipolyse au niveau du foie, du tissu adipeux et des muscles striés. En absence d'insuline, le catabolisme des acides gras par β -oxydation est très augmenté, avec production excessive d'acétyl-CoA à l'origine de la cétogénèse, c'est-à-dire de la production d'acétone et de β -hydroxybutyrate. L'insuline favorise la libération de leptine par les adipocytes. La leptine, en agissant au niveau hypothalamique, réduit l'appétit et augmente la thermogénèse. (Sambo Moumouni, 2005).

I-4-4-Glucagon :

I-4-4-1-Définition et structure :

Le glucagon est une molécule de structure simple 29 acide aminée sous forme d'une chaîne monocaténaire, son poids moléculaire est de 3,5 kDa. Il ne possède pas de ponts disulfures, sa structure secondaire étant formée d'une seule hélice α . Il ne possède pas de structure tertiaire (Grimaldi, 2005). C'est une hormone fondamentale dans le rôle est essentielle pour l'adaptation du métabolisme glucidique à la vie extra-utérine, lors du jeûne et de exercice physique (Unger et Orci, 1994).

I-4-4-2 Mécanismes de sécrétion du glucagon

Les cellules A (alpha) des îlots de Langerhans qui sécrètent le glucagon sont juxtaposées aux cellules B. Le glucagon est sécrété lorsque les concentrations de glucose sont faibles (2-3mM). Au dessus de 5-6mM de glucose, la sécrétion de glucagon est inhibée par différents facteurs décrits ci-après. A l'image de la sécrétion d'insuline, le glucose qui pénètre dans la cellule A est métabolisé en pyruvate qui génère de l'ATP par son oxydation mitochondriale (Rorsman et al.2008). L'ATP, initialement présent en faible quantité dans la cellule, augmente, ce qui ferme les canaux K^+ sensibles à l'ATP. Ainsi, la concentration intracellulaire d'ions K^+ est augmentée ce qui dépolarise légèrement la membrane plasmique.

Lorsque le potentiel membranaire atteint -60 mV, les canaux Ca^{2+} de type T sont activés et induisent un flux entrant d'ions Ca^{2+} . Le potentiel membranaire atteint donc -40 ou -30 mV (Gromada et al., 2007) (Figure 8). Les canaux Na^+ puis les canaux Ca^{2+} de type L et N, sensibles au voltage induit un potentiel de membrane de $+10$ mV qui favorise l'exocytose du glucagon. Le retour au potentiel de membrane à l'équilibre est due à l'activation de canaux K^+ de type A. Il est à noter cependant que ce mécanisme est encore fortement controversé (Burcelin et al., 2008)

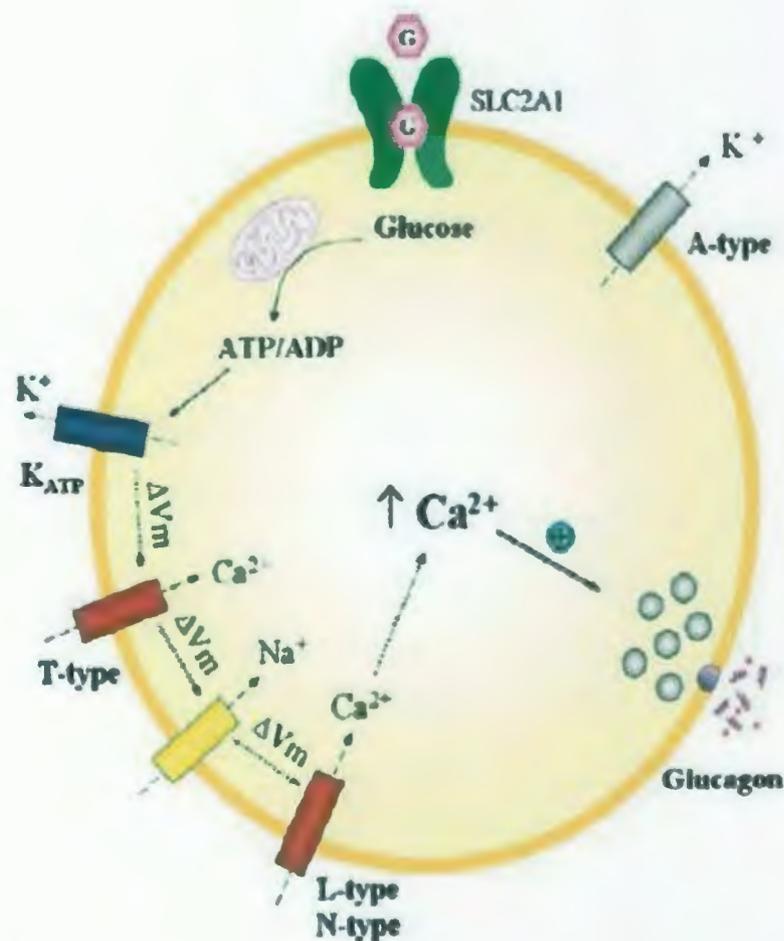


Figure 9 : Sécrétion du glucagon. Le glucose qui pénètre dans la cellule A du pancréas via son transporteur est métabolisé en pyruvate puis en ATP. L'ATP active alors une cascade de canaux sensibles au voltage. Ainsi par succession de variations du potentiel de membrane, un flux entrant d'ion Ca^{2+} dans le cytosol déclenche l'exocytose des vésicules de glucagon. (Quesada et al., 2008)

I-4-4-3- Récepteur au glucagon :

L'action du glucagon sur la régulation glucidique résulte de sa liaison à son récepteur spécifique. Le récepteur au glucagon (RG). (Rodbell, Krans et *al.*, 1971) comme une entité de la membrane plasmique hépatique capable de lier le glucagon et est relié à l'adénylate cyclase et à la phospholipase C. Le RG appartient à la famille des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG). En effet, le RG est un RCPG à sept domaines transmembranaires de classe B3, soit un récepteur à longue chaîne C-terminale intracellulaire liant un complexe de protéines G (Iyengar, Herberg et *al.* 1984 ; Combamous, 2004). La sous-classe B est caractérisée par la présence de ponts disulfures reliant les boucles du domaine extracellulaire N-terminal (Mayo, Miller et *al.*, 2003). Le RG transmet ses signaux intracellulaires via deux seconds messagers soit: l'AMP 3' -5' -cyclique et l'inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3), la production de ces deux seconds messagers se déroulant par l'entremise de cibles distinctes de la protéine G, l'adénylate cyclase et la phospholipase C (Jelinek, Lok et *al.*, 1993 ; Christophe, 1995).

I-4-4-4- Mécanismes d'activation de la signalisation du récepteur au glucagon :

L'action du récepteur au glucagon, comme tout autre RCPG dépend d'une série de réactions croisées afin d'établir une cascade signalétique menant à son action. Le glucagon se lie à son récepteur via le domaine extracellulaire N-terminal, ce qui permet au complexe formé d'interagir avec les boucles e1 et e3 de la chaîne membranaire (Combarnous, 2004). Le changement de conformation des chaînes membranaires induit par la liaison provoque une interaction avec la protéine G composée des sous-unités alpha, bêta et gamma. Les sous-unités β et γ sont pratiquement toujours les mêmes, tandis que différentes classes de sous-unités α permettront la liaison à un effecteur spécifique (Pierce, Premont et *al.*, 2002). L'interaction ligand/récepteur provoque la dissociation d'un GDP sur la sous-unité $G_{\beta\gamma}$ et la liaison d'une molécule de GTP, cet échange provoque la dissociation de la sous-unité G_{α} . Pour pouvoir se réassocier au complexe, la sous-unité G_{α} , transfère un groupement phosphate du GTP vers l'adénylate cyclase (AC) ce qui a pour effet de l'activer. C'est la cyclisation d'ATP par l'AC, causant un changement du facteur AMP/ATP, qui provoque la cascade de signalisation du glucagon (Figure 9) (Hansen, Gromada et *al.*, 1998).

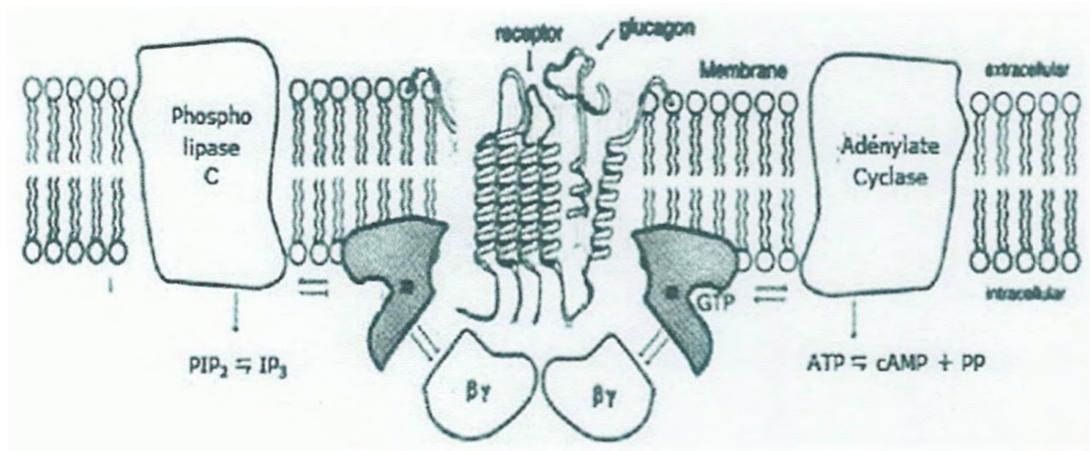


Figure 10 : Mécanismes d'activation de la signalisation du récepteur au glucagon (Marien et *al.*, 1992)

I-4-4-5- Mécanisme d'action du glucagon :

Les cibles cellulaires principales du glucose sont l'hépatocyte, l'adipocyte, les cellule β du pancréas, l'hypothalamus, le cœur et les reins (Roach et *al.*, 2001). Le glucagon exerce son action par un récepteur à 7 domaines transmembranaires couplés à l'adénylate cyclase via une protéine G_s activatrice (Girard, 1973). Le site de liaison du glucagon est situé près de l'extrémité COOH terminale extracellulaire du récepteur. La liaison du glucagon à son récepteur s'accompagne d'une augmentation de la concentration intracellulaire d' AMP_C (via l'adénylate cyclase) (Exton, 2001). Chaque molécule d' AMP_C se lie à la sous-unité régulatrice de la protéine kinase A (PKA) et libère la sous-unité catalytique qui phosphoryle des cibles cellulaires spécifiques, (enzymes ou facteurs de transcription). Par ce mécanisme, le glucagon contrôle à court terme les voies métaboliques. Un faible nombre de PKA transloque vers le noyau où la PKA phosphoryle les CREB (cAMP response element binding protein) (Lefebvre, 1995). Les CREB phosphorylés se lient à l'ADN sur des sites CRE (cAMP response element) (TGACGTCA) permettant au glucagon de contrôler à plus long terme l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme (par exemple dans la glycolyse, la néoglucogenèse, la synthèse et l'oxydation des acides gras). Le glucagon libéré dans la circulation, pouvait poursuivre sa maturation à la surface des cellules cibles qui possèdent une protéase (miniglucagon-generating endopeptidase) qui clive le glucagon au niveau d'un site dibasique ($Arg^{17} - Arg^{18}$) (Dalle et *al.*, 2002). Le fragment COOH terminal ainsi obtenu, appelé miniglucagon, (ou glucagon 19-29) a un récepteur couplé à un canal calcique voltage-dépendant via une protéine G_i ou G_o sensible à la toxine pertusique. (Dalle et *al.*, 2002).

I-5- Complications du diabète :

Insidieuse pendant de nombreuses années pour le diabète de type II, la maladie peut avoir des conséquences très importantes. Cécité, cataracte, thrombose, néphropathie, les conséquences du diabète non traité sont variées et dévastatrices. Avant la découverte de l'insuline, son issue était fatale en cas de diabète de type I. Mais aujourd'hui, des traitements existent et permettent aux malades de vivre normalement. (Sambo Moumouni, 2005).

I-5-1- Complications dégénératives :

L'hyperglycémie chronique des diabétiques endommage progressivement les petits vaisseaux sanguins des reins et des yeux ainsi que les nerfs. Les vaisseaux s'obstruent et si certaines parties de notre corps ne sont plus assez irriguées, elles peuvent mourir.

L'excès permanent de sucre dans le sang engendre des complications telles la cécité, les insuffisances rénales, les neuropathies des jambes pouvant provoquer des « maux perforant plantaires », des atteintes des nerfs commandant le sexe. Le mauvais équilibre du diabète est responsable de ces complications dégénératives, dont la plus importante est l'altération des parois des vaisseaux artériels et capillaires. . (Sambo Moumouni, 2005).

Cela nous amène à regrouper ces différentes complications en deux groupes :

I-5-1-1- Complications micro vasculaires :

Ces sont les plus spécifiques. Elles touchent la rétine, le rein et les nerfs périphériques. Le délai d'apparition des complications micro vasculaires est d'environ 5 ans après l'installation du diabète.

A- Rétinopathie : L'évolution de la rétinopathie peut aller jusqu'à entraîner la cécité et le diabète est considéré comme la première cause de cécité chez les sujets de moins de 50 ans dans les pays occidentaux.

B- Néphropathie : La néphropathie débutante touche environ 30% des diabétiques en France et la néphropathie évoluée (insuffisance rénale avérée) atteint 3% des diabétiques. La néphropathie diabétique peut conduire à l'insuffisance rénale chronique dite terminale qui impose une solution de suppléance (dialyse rénale voire greffe rénale), grevant lourdement non seulement la qualité de vie mais aussi le pronostic vital (la survie moyenne d'un diabétique de type 2 entrant en dialyse est d'environ 3 ans).

C- Neuropathie : Les neuropathies périphériques sont fréquentes : environ 50% des patients après 15 ans d'évolution.

Chez le patient diabétique, le risque d'amputation des membres inférieurs est multiplié par 10 à 15. (Danand et Decroix. 2005).

I-5-1-2- Complications macro vasculaires :

Elles correspondent à l'atteinte des artères musculaires allant de l'aorte jusqu'aux petites artères distales d'un diamètre supérieur à 200 μm .

Elles associent deux maladies artérielles distinctes : L'athérosclérose et L'artériosclérose. (Grimaldi et *al.* 1998).

I-5-2- Complications dermatologiques :

Si la glycémie est mal traitée, les diabétiques sont plus sensibles que la moyenne aux infections cutanées, buccales, et gynécologiques parce que les bactéries « aiment » le sucre.

Les pieds sont particulièrement fragiles et les plaies mal soignées peuvent conduire à des gangrènes, donc des amputations (Grimaldi et *al.* 1998).

I-5-3- Complications aiguës :

Les complications aiguës du diabète de type I sont parfois des malaises ou des comas par hyperglycémie et acidocétose, mais beaucoup plus souvent par hypoglycémie, due respectivement à une insuline non traitée ou mal dosée.

L'acidocétose survient quand l'organisme ne peut plus du tout utiliser le glucose comme carburant (le sucre ne pénètre plus dans les cellules à cause de l'absence d'insuline). Les cellules s'attaquent alors aux graisses, provoquant leur dégradation anormalement massive en corps cétoniques, déchets toxiques pour l'organisme. Non traitée, l'acidocétose évolue vers le coma et la mort.

L'hypoglycémie, accident de loin le plus fréquent, peut n'entraîner qu'un gêne léger, mais non traitée, elle peut aussi conduire au coma avec des séquelles neurologiques irréversibles.

Le coma hyper-osmolaire, accident rare, survient surtout chez le sujet de plus de 60 ans à la suite d'une forte déshydratation lors de l'infection, de diarrhées ou de prise de diurétiques. La glycémie est alors très élevée et l'hospitalisation immédiate.

La mortalité est lourde (50% des cas) et survient par baisse brutale de la tension artérielle malgré le traitement à l'insuline administré en urgence. (Danand et Decroix. 2005).

I-6- Traitement du diabète :

Les trois éléments essentiels du traitement du diabète sont le régime alimentaire, l'insuline, les hypoglycémifiants oraux.

I-6-1- Régime alimentaire :

Il est indispensable, quelle que soit la variété du diabète ; il doit obéir à plusieurs principes : apporter la ration calorique nécessaire dans la mesure du possible l'hyperglycémie et la glycosurie, éviter la production d'acidose.

Les calories nécessaires sont d'environ 25 par kilo de poids pour un sujet au repos, 50 kilo par poids pour un sujet de forte activité, 35 kilo du poids pour un sujet sédentaire : un diabétique de 1,70 m, exerçant une activité moyenne, a besoin de 2 500 calories par jour environ

- La ration de protéides est de l'ordre de 1,5 g par kilo du poids, soit une centaine de grammes. Elle sera essentiellement assurée par la viande et le fromage.
- Les besoins en lipides sont d'environ 100 g, soit 1,5 g par kilo de poids. Ils sont assurés par le beurre (25 g), l'huile (25 g) et les graisses fournies par la viande (20 p. 100) Et le fromage (30 p. 100).
- Il est indispensable d'assurer à l'organisme un apport minimal en glucide (3 g par kilo de poids), capable de couvrir les besoins de l'organisme ; il ne faut en aucun cas appauvrir le régime en glucides dans l'espoir de réduire par ce seul moyen la glycosurie. Le régime de diabétique doit comporter 180 à 200 g d'hydrates de carbone. (Domart et Bourneuf, 1981)

I-6-2 -Le traitement médicamenteux :

I-6-2-1- Les sulfamides hypoglycémifiants :

Les sulfamides hypoglycémifiants ont tous une structure commune : ils se lient aux protéines et principalement à l'albumine et sont éliminés essentiellement par voie urinaire. Ils agissent en se fixant sur des récepteurs présents à la surface des cellules β . Ils ferment les canaux potassiques adénosine triphosphate (ATP)-dépendants, ce qui entraîne une libération des granules d'insuline. Cet effet insulinosécréteur est potentialisé par le glucose, mais il est indépendant du niveau de glycémie et peut s'observer même en présence de glycémies basses. (Bouxié, 2012).

I-6-2-2- Glinides :

Les glinides sont des insulinosécréteurs d'action rapide et ayant une demie vie courte. Son élimination essentiellement biliaire lui permet d'être prescrit en présence d'une insuffisance rénale. L'effet insulinosécréteur apparaît 1 heure après son absorption, mais disparaît 4 heures plus tard, ce qui impose plusieurs prises quotidiennes. On peut diminuer le risque d'hypoglycémie en apprenant aux patients à adapter leur prise de repaglinide à leur prise alimentaire. (Bouxid, 2012).

I-6-2-3- Biguanides :

La Metformine seul représentant de la classe des biguanides, il est prescrit depuis plus de 30 ans, mais son mécanisme d'action reste incomplètement connu. La metformine diminue la production hépatique de glucose, essentiellement en diminuant la néoglucogénèse à partir du lactate et du pyruvate. Cet effet sur le foie se traduit par une baisse de la glycémie à jeun, mais la metformine exerce aussi un effet sur le muscle en augmentant la captation musculaire du glucose, ce qui conduit à une diminution des glycémies postprandiales. (Bouxid, 2012).

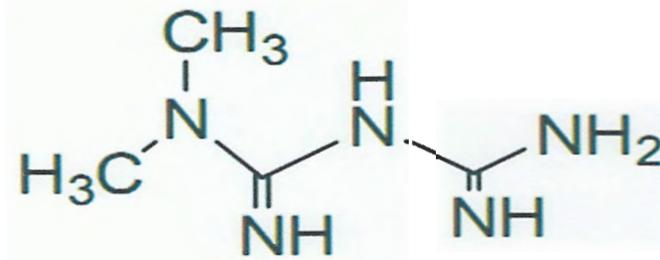


Figure 11 : Structure chimique de Metformine (Darnaud 1991).

I-6-3- Le traitement par l'insuline ou Insulinothérapie :

a) Insuline ordinaire. Elle est souvent utilisée au début du traitement insulinique, avant l'emploi de l'insuline retard, apporte ensuite fréquemment un appoint, associée, soit mélangée à celle-ci. Il faut y recourir dans toute poussée acidosique du diabète et au cours de tout épisode aigu (infection intercurrente, intervention chirurgicale notamment). Dans le traitement au long cours, on tend à l'abandonner, en raison de sa courte durée d'action, au profit des insulines retard.

b) Les insulines retard. Le début de leur action et leur durée d'action les divise deux groupes. Les insulines lentes ont une action retardée de 1 à 4 heures, mais prolongée pendant 24 heures et parfois plus (insulines ultra-lentes) ; ce sont : l'insuline protamine zinc (I. P. Z.), l'insuline polyvidone, l'insuline zinc cristallisée. Les insulines semi-lentes ou une action rapide, prolongée sur une période de 12 à 16 heures, d'activité intermédiaire en l'insuline ordinaire et l'insuline lente ; trois insulines semi-lentes sont couramment usées : l'insuline protamine cristallisée, les insulines 50 et 75 l'insuline amorphe au zinc. (Domart et Bourneuf, 1981)

I-6-4- Traitement par les plantes médicinales :

Un grand nombre de plantes sont utilisées dans les pratiques de la médecine traditionnelle. La recherche de principes actifs naturels à partir des plantes médicinales qui peuvent traiter les désordres métaboliques du diabète est d'un grand intérêt pour la santé. De nombreuses plantes sont considérées traditionnellement comme antidiabétiques (Hamza, 2011). Ils 'agit des plantes représentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Plantes médicinales communes dans le traitement du diabète au Maroc.
(Hseini, 2008).

Nom de la plante	Nom commun	Partie utilisée	Forme administrée
<i>Artemisia herba alba</i>	<i>Armoise blanche</i>	La feuille	Poudre, décoction et infusion
<i>Citrullus colocynthis</i>	<i>Coloquinte</i>	La graine de fruit	Poudre
<i>Juniperus phoenicea</i>	<i>Genévrier rouge</i>	La feuille	Poudre et décocté
<i>Lupinus albus</i>	<i>Lupin blanc</i>	La graine	Poudre, macération et infusion
<i>Trigonella foenum-graecum</i>	<i>Fenugrec</i>	La graine	Poudre, macération et infusion
<i>Globularia alypum</i>	<i>Globulaire turbith</i>	La tige feuilletée	Poudre
<i>Juglans regia</i>	<i>Noyer</i>	La noix	Macération
<i>Ajuga iva</i>	<i>Ivette musquée</i>	La feuille	Poudre et décocté
<i>Marrubium vulgare</i>	<i>Marrube blanc</i>	La feuille	La feuille
<i>Prunus amygdalus</i>	<i>Amandier</i>	L'amande	Poudre
<i>Zygophyllum gaetulum</i>	<i>Zygophylle</i>	La plante entière	Poudre et décocté
<i>Hordeum vulgare</i>	<i>Orge</i>	La graine	Poudre et Macération
<i>Aristolochia longa</i>	<i>Aristolochie</i>	Le rhizome	Poudre et décocté
<i>Vicia sativa</i>	<i>Vesce cultivée</i>	La graine	Poudre
<i>Ziziphus lotus</i>	<i>Jujubier</i>	Le fruit et la feuille	Poudre et décocté
<i>Olea europaea</i>	<i>Olivier</i>	Le fruit et la feuille	Poudre, décoction et en nature

Chapitre II:
Généralités sur la plante
Olea europaea L.

II-1-Description botanique :

L'olivier est un arbre à feuillage persistant de longue vie, généralement plus de 500 ans, mais des arbres plus âgés de 2000 ans ont été enregistrés. Il peut atteindre 10 m d'hauteur, à tronc d'aspect tortueux, souvent fissuré, à écorce grise à croissance lente. Les feuilles matures sont elliptiques et caractérisées par une couleur grise-verte, entières, coriaces, glabres, d'un vert cendré en dessus, blanches-soyeuses en dessous, atténuées en court pétiole, à nervure médiane seule saillante. Les fleurs blanchâtres en petites grappes axillaires dressées ; calice en coupe à 4 dents très courtes ; corolle presque en roue à tube court, à 4 lobes étalés, oblongs, plans ; étamines saillantes ; stigmate conique ; drupe charnue, ellipsoïde ou arrondie, verte à la fin noire à noyau osseux renfermant 1-2 graines. Elles sont polonisées par le vent et elles sont généralement hermaphrodites, mais certains oliviers cultivés sont mâles-stériles, (Besnard et *al.*, 2000 et Mahmoudi, 1980). Le fruit de l'olivier est une drupe, semblable à d'autres drupes, fruits à noyau comme la pêche ou la cerise. Ses pièces composantes sont l'épicarpe ou la peau, le mésocarpe ou la chair, et l'endocarpe ou le noyau, qui se compose d'une enveloppe boisée renfermant un ou, rarement deux graines (figure 10). (Connor et Fereres, 2005)

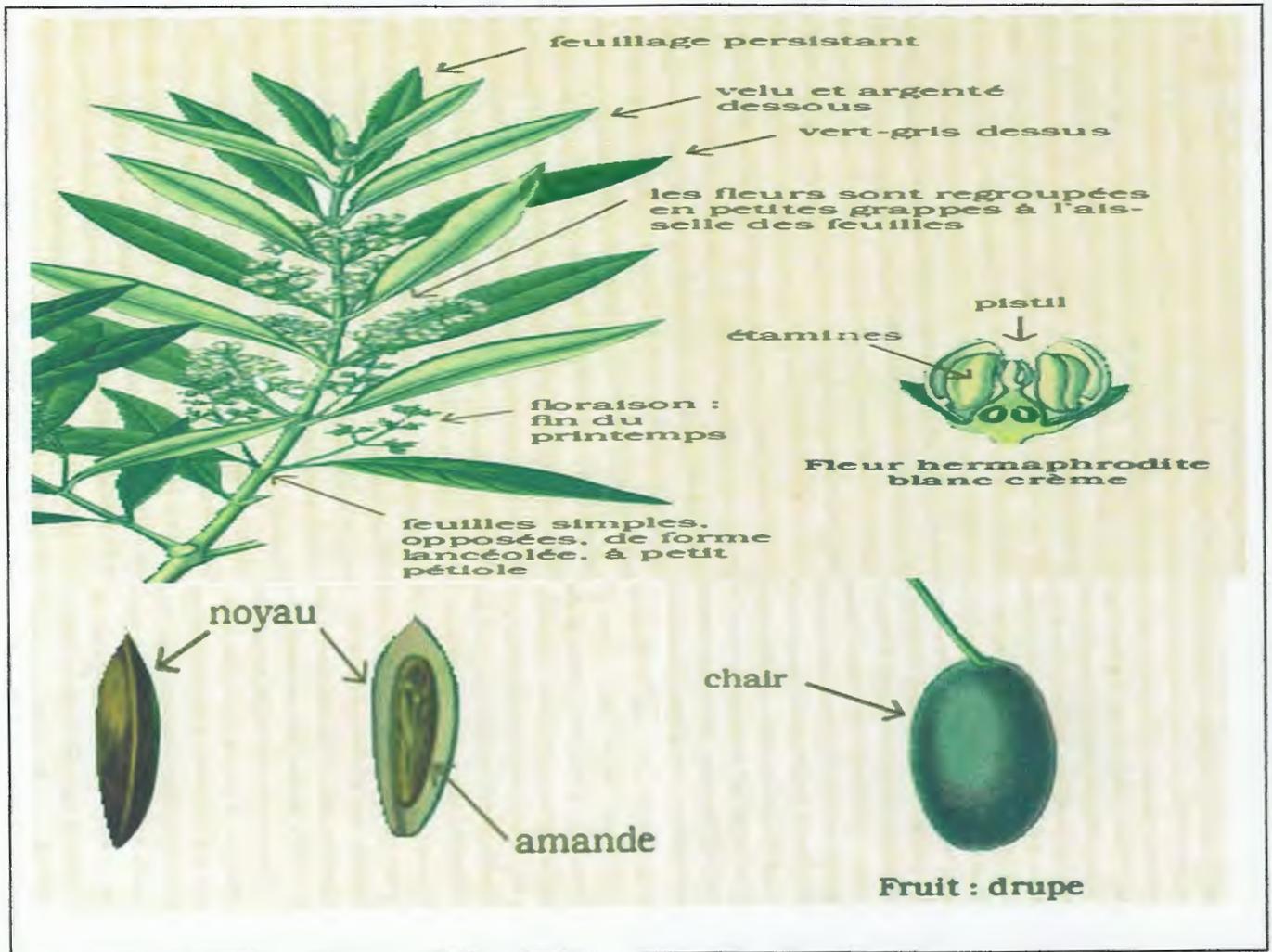


Figure 13 : La plante *Olea europaea* L. et leur feuille, fleur et fruit (Loret. 2001).

II-2- Classification :

Embranchement : *Magnoliophyta*

Sous embranchement : *Magnoliophytina*

Classe : *Magnoliopsida*

Sous classe : *Asteridae*

Ordre : *Scrophulariales*

Famille : *Oleaceae*

Genre : *Olea* L.



Espèces : *Olea europaea* L.

Sous-espèces : *Olea europaea* L. ssp. (= *O. europaea* L. ssp. *Europaea*),

Olea europaea L. ssp. (= *O. europaea* L. ssp. *sylvestris* Miller).

(Cronquist, 1981).

II-3- Habitat et culture :

Depuis l'antiquité, l'olivier a façonné le paysage méditerranéen. Son rendement élevé en huile et sa large couverture géographique ont contribué, à faire de cette plante, la principale productrice d'huile du monde classique antique (Doveri et Baldoni, 2007). Il est connu chez les Phéniciens depuis la Haute Antiquité ; il est désigné par le mot zeitoun et l'huile tirée de ce fruit par zit. Ces deux mots sont couramment employés dans le vocabulaire Amazigh (Boudribila, 2004).

Une hypothèse commune, basée sur des ressources archéologiques, géographiques et des données biologiques (Green, 2002 ; Zohary, 1995), est que l'olivier cultivé (*Olea europaea* L. var. *Sativa* Lehr) a été dérivé de la domestication de l'olivier sauvage ou l'oléastre (*Olea europaea* L. subsp. *sylvestris* (Miller) Hegi), car ils sont semblables à la forme sauvage (Zohary, 1973). La domestication de l'oléastre a commencé probablement dans la partie orientale du bassin méditerranéen (Bonnet, 1950) dans la préhistoire (au moins 5000 ans) par la multiplication végétative (Zohary et Hopf, 2000).

Les formes sauvages de l'olivier (oléastres), sont toujours membres du maquis naturels (fourrés) ou des forêts, formée principalement par les sclérophylles, espèces à feuillage persistant, caractéristique de la flore méditerranéenne (Green, 2002). Par ailleurs, l'emplacement d'un arbre soit dans un verger, à proximité d'un verger ou dans une forêt est une indication de sa forme, à savoir, cultivée, férale, ou sauvage, respectivement (Besnard et Bervillé, 2000). Néanmoins, les différences morphologiques, biologiques et génétiques épurent les variétés cultivées d'oliviers des types sauvages (Lumaret et al., 2004).

L'oléastre dont le fruit est oléagineux, est un arbre indigène en Afrique du Nord qui pousse à l'état naturel comme la vigne et l'amandier. L'importance de l'oléastre a été signalée dans l'alimentation des anciens habitants de Djerba, en Tunisie qui, en pressant ses fruits, obtenaient de l'huile, ce qui nécessitait sûrement une grande quantité de grains d'oléastre et exigeait certainement la maîtrise d'une technique plus ou moins développée, pour soigner

les arbres même les greffer ou les planter afin d'obtenir de bons rendements (Boudribila, 2004).

II-4-Usages de la plante :

- Bois Pour les ustensiles domestiques et le travail décoratif (Gut, 2008).
- En médecine les feuilles contiennent du cinchonidine, une quinoléine alcaloïde aux propriétés antipaludiques. Les feuilles, l'écorce et les fruits contiennent aussi l'oleuropéine, possédant des activités antioxydantes, hypotensive, hypoglycémiant, hypocholestérolémiant et antiseptique (Ghedira, 2008).
- L'olivier sauvage (ou l'olivier de l'Ethiopie) a des feuilles d'une nature astringente qui (pilonnées en petits morceaux et ainsi appliquées) sont capables de limiter l'érysipèle (infections cutanées streptococciques), l'Herpès, escarboucles (tumeurs malignes), ulcération gangreneuse.
- Le jus et la décoction des feuilles ont le même effet. Le jus appliqué arrête l'éruption du sang.
- L'humidité qui sort du bois brûlé vert, de l'olivier, guérit les pellicules, les maladies parasitaires de la peau et les lichens (maladie papuleuse de la peau).
- L'huile d'olive sauvage est astringente mais présente un choix pour une bonne santé. Elle est commode pour les maux de tête et la chute des cheveux (alopécie). Elle est utilisée contre les maladies cutanées parasitaires.
- L'huile d'olive sauvage est utilisée comme rince-bouche pour les gencives, elle calme les douleurs dentaires (Goodyer, 2000).
- les feuilles d'olivier et l'huile d'olive dans le régime alimentaire Méditerranéen ont été présentées comme réducteurs de l'incidence des maladies du coeur (Cook et Samman, 1996 ; Keys, 1995)
- De nombreuses activités ont été attribuées à la plus part des composants phénoliques de l'olivier : ils agissent comme des agents antioxydants, anti-inflammatoires, anti-viraux, anti-cancérogènes (Aruoma *et al.*, 1998 ; Visioli et Galli, 2002).

II-5- Modes d'utilisation :

Les feuilles d'olivier sont utilisées sous forme de tisane ou de gélule.

- **Points critiques :**

- **Contre indications:** à utiliser avec prudence chez les personnes souffrant d'hypotension.
- **Effets indésirables:** aucun
- **Interactions médicamenteuses:** il est conseillé de surveiller la glycémie plus fréquemment en cas de traitement par insuline ou antidiabétiques oraux. (Schauenberg et Paris, 2005).

II-6-Propriétés thérapeutiques :

On utilise pour ses vertus médicinales la feuille de l'olivier, elle permet de faire baisser la tension excessive et améliore la circulation en assouplissant et en dilatant les artères. Elle favorise aussi la diurèse, fait régresser les œdèmes et diminue le taux d'urée sanguine. Elle est donc indiquée chez les hypertendus et les cardio-rénaux.

Sa meilleure indication est l'hypertension artérielle essentielle, des études ont été menées en ce sens, car c'est surtout sur le minimum que s'effectue la baisse de tension, elle agit donc contre les céphalées et les vertiges, les bourdonnements d'oreilles.

La feuille d'olivier a aussi une action hypoglycémisante manifeste, cette propriété est extrêmement intéressante quand l'hypertendu est également un diabétique. Comme elle est également antidiabétique, son indication en prévention de l'athérosclérose est justifiée. Elle joue un rôle de par ces propriétés de diminuer le mauvais cholestérol (LDL) en augmentant le bon cholestérol (HDL) ce qui accroît ses propriétés dans le traitement du diabète. L'olivier est préconisé en tant que plante médicinale, surtout pour ses feuilles qui ont un bienfait diurétique et entrent dans la composition de nombreux éléments pharmaceutiques. Les jeunes pousses de feuilles printanières sont utilisées en gemmothérapie.

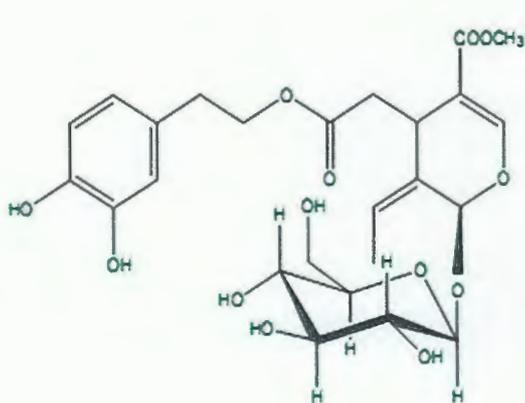
Un des composants de la feuille d'olivier est l'oleuropéine qui possède des actions antioxydants suffisamment puissants et qui inhibe de façon significative l'oxydation et joue donc un rôle important dans la protection de la paroi artérielle, antibactérienne et antivirale. (Nathalie. 2012).

Chapitre III:
composants chimiques
de la plante et leur mécanism d'action

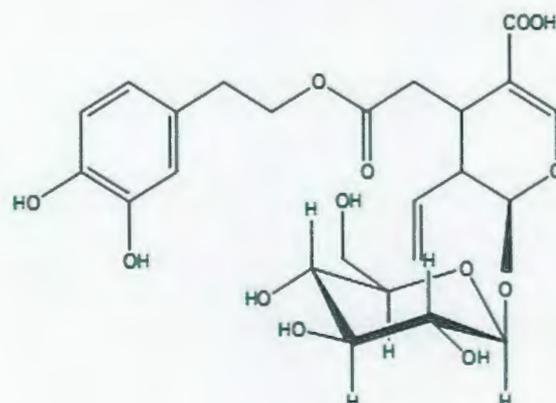
III-1- Composition chimique des feuilles :

➤ Iridoïdes et dérivés sécoiridoïdes :

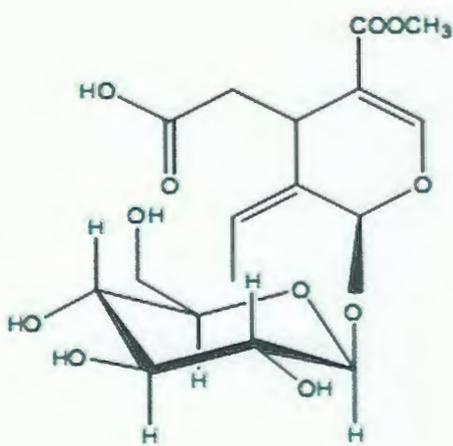
L'Oleuropéside appelé également oleuropéine (principal principe actif), oleuroside, hydroxytyrosol, élénolide, le diméthyleoleuropéine, l'oléoside et son diméthylester et le ligustroside.



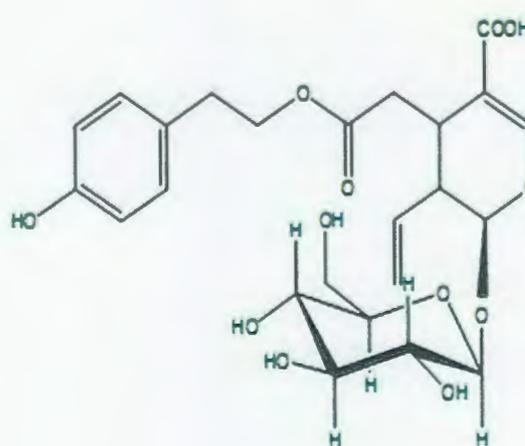
Oleuropéine



Diméthyl-oleuropéine



Diméthylester oléoside

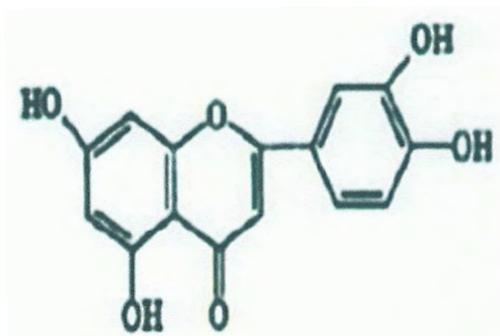


ligustroside

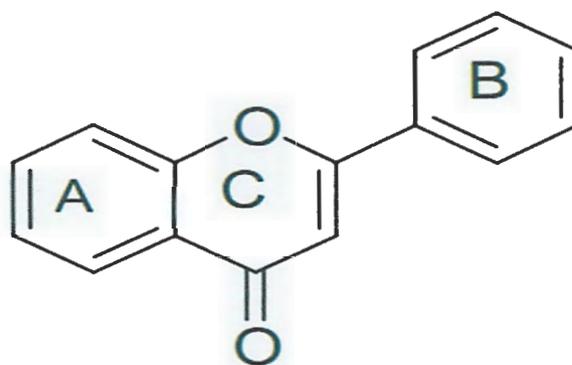
Figure 13 : Structures chimiques des principaux composés sécoiridoïdes (Chinou 2011).

➤ **Composés phénoliques :**

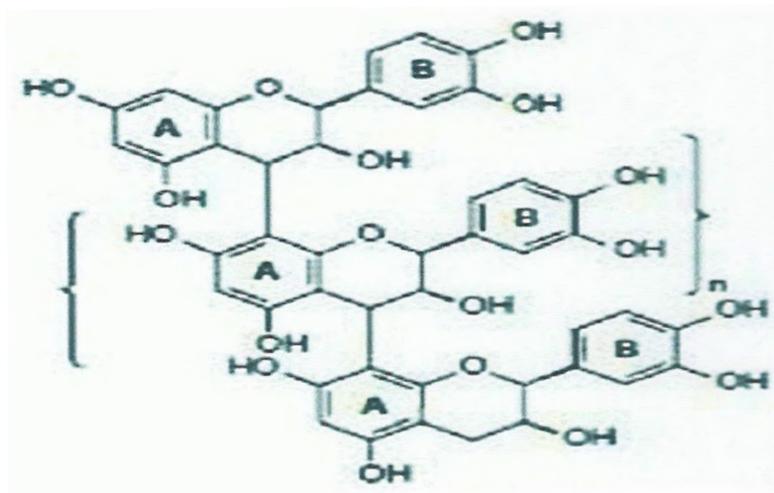
- Flavonoïdes principalement sous forme de glucosides : lutéoline, chrysoériol, apigénine, rutine, hespéridine, olivine, quercétine, kaempférol.
- Acides phénols : acide chlorogénique, verbacoside.
- Tanins galliques et catéchiques.



Lutéoline



Squelette de base des flavonoïdes



Tannins condensés

Figure 14 : Structures chimiques des principaux composés phénoliques (Boskou et al., 2005 ; Bruneton, 1991 ; Li et al., 2004)

➤ **Triterpènes :**

- Acide oléanolique, acide maslinique et b-amyrine. (Juilliere. 2001).

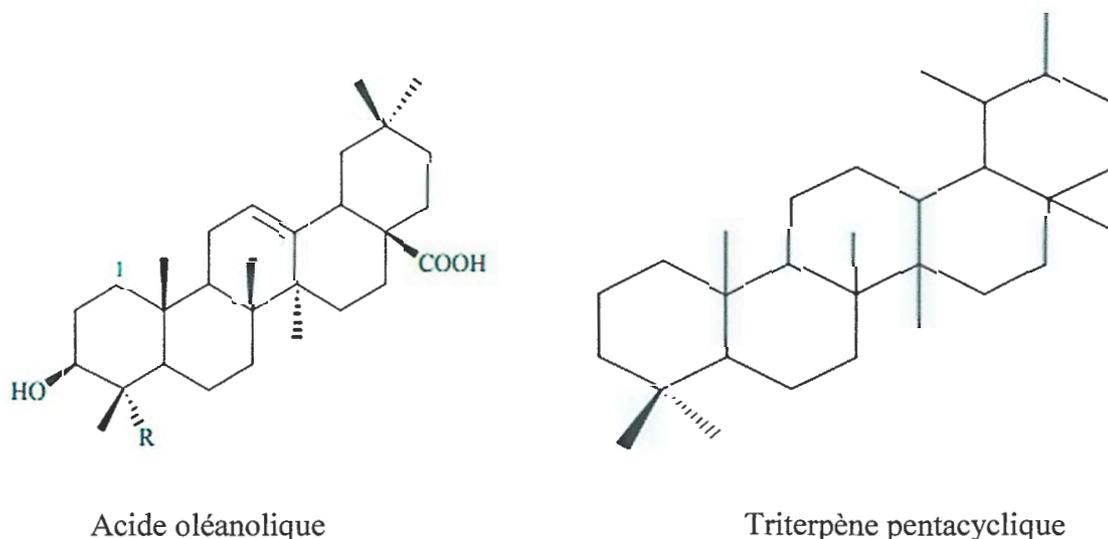


Figure 15 : Structures chimiques des triterpènes (Harborne et Williams, 2000)

III-2-Les propriétés pharmacologiques des feuilles :

➤ Action antihypertensive :

L'effet hypotenseur des feuilles d'olivier s'exerce de différentes façons :

- Inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine par l'oléacine et par les produits d'hydrolyse enzymatique des sécoiridoïdes (Somoval et *al.*, 2002).
- Effet vasodilatateur périphérique direct (Khayyal et *al.*, 2002).
- Vasodilatation de l'aorte par l'oleuropéoside
- Baisse du catabolisme des cathécolamines par déplétion du cuivre.
- Action antagoniste calcique. (Zarzuelo et *al.*, 1991).

➤ Action hypocholestérolémiante :

Cette action hypocholestérolémiante est associée à une diminution du LDL-C, des LDL oxydées et des triglycérides (Bennani et *al.*, 1999). Il est connu qu'une augmentation des taux d'hormones thyroïdiennes circulantes abaisse la concentration plasmatique de lipides et notamment celle du cholestérol. Ainsi, une étude récente a mis en évidence qu'un extrait de feuille d'olivier diminue le taux de TSH sanguin avec une augmentation de la T3 probablement due à une stimulation de la 5'-déiodinase qui convertit la T4 en T3 (Al-Qarawi et *al.*, 2002).

➤ **Action antioxydante :**

Les flavonoïdes exercent leur activité antioxydante via leur groupe hydroxyle. Cette action est également due à la présence de triterpènes (Delrio et *al.*, 2000).

➤ **Action antimicrobienne :**

Les feuilles d'olivier sont connues pour résister aux attaques des insectes et des microbes, et des études *in vitro* ont été réalisées pour établir l'étendue des activités d'extraits de ces feuilles (Tomaino et *al.*, 1999). Ils sont efficaces pour le traitement de l'intestin ou les infections des voies respiratoires (Petkov et Manolov, 1972).

➤ **Action antivirale :**

Feuille d'olivier peut être un composé anti-viral vrai, car il semble pour bloquer sélectivement l'ensemble d'un système virus spécifique chez l'hôte infecté. Son activité antivirale provoquée par la élénolate de calcium constituant; un dérivé de l'acide élénolique (Khayal et *al.*, 2002).

➤ **Action hypoglycémisante :**

Deux mécanismes sont proposés pour expliquer l'activité hypoglycémisante de l'oleuropéoside : il augmenterait l'utilisation périphérique du glucose et il favoriserait la libération d'insuline induite par le glucose (Fehri, 1994).

III-3- Mécanismes hypoglycémisants des principes actifs des feuilles d'*Olea europaea* L. :

Les feuilles d'olivier pourraient avoir un effet significatif sur le contrôle du taux de glucose dans le sang. L'activité hypoglycémisante des feuilles d'olivier était étudiée par plusieurs auteurs. Des études sur des animaux de laboratoire ont montré une activité hypoglycémisante et hypolipidémisante des feuilles d'olivier (Darzi et *al.*, 2009). Dans le cas du diabète sucré, divers agents hypoglycémisants peuvent réduire le stress oxydatif indirectement en abaissant le taux de glucose dans le sang et en prévenant l'hypoinsulinémie et directement en agissant comme piègeurs de radicaux libres.

L'oleuropéine a été rapportée avec une action hypoglycémisante effective chez les animaux diabétiques (Al-Azzawie et Alhamdani, 2006). L'un des autres composés responsables d'activité hypoglycémisante était l'oleuropéoside, qui a montré une activité à une dose de 16 mg / kg. Ce composé a également démontré une activité antidiabétique chez les animaux atteints de diabète induit par l'alloxane. L'activité hypoglycémisante de ce composé peut résulter de deux mécanismes :

- L'augmenterait de l'utilisation périphérique du glucose
- Augmentation de la libération d'insuline induite par le glucose (Fehri *et al.*, 1994).

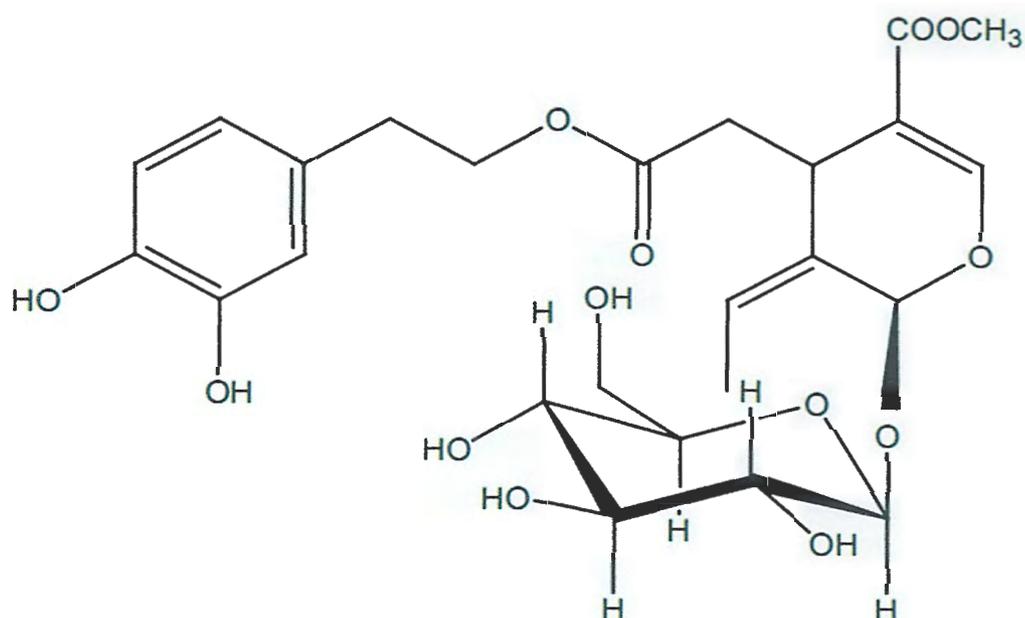


Figure 16 : La structure chimique d'Oléuropéine. (Chinou 2011)

L'activité hypoglycémiant de feuille d'olivier a été démontrée chez les animaux. Chez les lapins rendus diabétiques, l'extrait éthandique des feuilles d'*Olea europaea* L a diminué la glycémie, en agissant indépendamment de l'insuline pour augmenter l'absorption métabolique du glucose. Toutefois, cette activité pourrait être en rapport avec la sécrétion d'insuline induite par le glucose (Gamez *et al.*, 2009).

III-4- Activité inhibitrice des polyphénols sur les enzymes impliquées dans le métabolisme glucidique :

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' α -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 GLUT1 sous l'action de l'épicatéchine, 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 Shechter 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 adrénérgique de l'absorption du glucose ou stimulation de la libération de l'insuline par les cellules β 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. De la même manière, une consommation de diosmine (1800 mg/j) et d'hespéridine (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 (Bonina *et al.*, 2002).

III-4-1- L'inhibition d' α -amylase par les tannins :

Les polysaccharides sont hydrolysés en carbohydrates (dextrose, maltose, glucose) par l' α -amylase. Cette dernière hydrolyse les liaisons osidiques de type α -(1-4) exclusivement, qui se rencontrent dans le glycogène et l'amidon. (Cunningham, 2002 et Gamet, 2006). Structurellement, les α -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' α -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 α (1 \rightarrow 4) de l'amidon. Les tannins condensés sont capables de se lier à l' α -amylase causant de ce fait leur inhibition (Gilani *et al.*, 2005 ; Mejia, 2005).

III-4-2- L'inhibition d' α -glucosidase par les anthocyanes :

L' α -glucosidase est une enzyme digestive présente dans le duodénum. 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' α -glucosidase pour pouvoir être absorbé.

Les inhibiteurs d' α -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' α -glucosidase par ces anthocyanes.

III-4-3- 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 4).

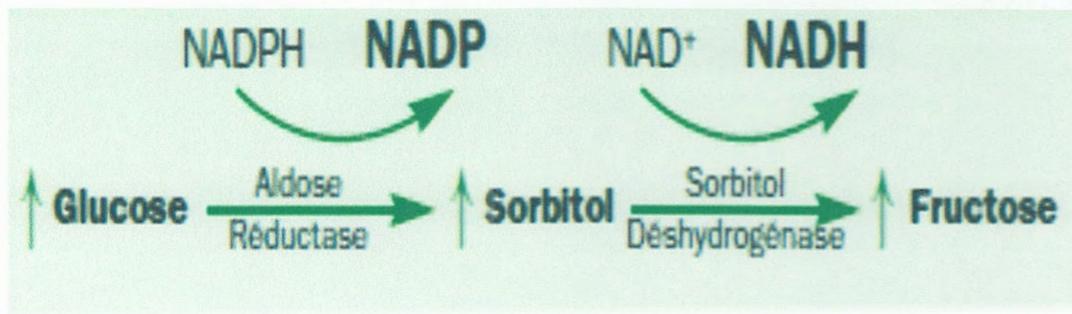


Figure 17 : La voie de l'aldose-réductase et sa contribution aux complications du diabète (Fantus, 2002).

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

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).

Conclusion

Conclusion

Le terme du diabète regroupe plusieurs maladies et complications dégénératives, mais de pathogénie et de traitement différents. Les plantes médicinales sont employées pour le contrôle du diabète dans beaucoup de pays. La plupart d'entre elles auraient des propriétés hypoglycémiantes comme l'*Olea europaea L* qui possède plusieurs propriétés thérapeutiques. Les récentes études permettent de conclure que l'extrait des feuilles de cette plante est riche par des principes actifs qui ont une activité hypoglycémiante.

En phytothérapie, ce sont les feuilles d'olivier qui sont utilisées dans le traitement d'hyperglycémie. Elles contiennent l'oleuropéine, un secoiridoïdes non toxique. C'est un composé phénolique qui a été montré pour posséder diverses propriétés curatives telles que le pouvoir vasodilatateur et hypotenseur. 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. La plupart de ces caractéristiques pharmacologiques de l'oleuropéine sont dues à son action antioxydante. En revanche, l'effet hypoglycémiant et du à une stimulation de la libération d'insuline des cellules bêta-pancréatiques.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- Al-Azzawie H. and Alhamdani M.** Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. *Life Sci.* 2006. 78. P: 1371-1377.
- Al-Qarawi A., Al- Damegh A. and Elmoughy S.** Effect of freeze dried extract of *Olea europaea* on the pituitary- thyroid axis in the rats. *Phytotherapy Research*, 2002. 16. P: 7-286.
- Anderson A. and Polansky M.** "Tea enhances insulin activity." *J Agric Food Chem.* 2002. 50. P: 7182-7186.
- André Nadeau D.** Le traitement pharmacologique du diabète de type 2 : que devez-vous savoir? 2002. P : 1.
- Artaud M.** L'olivier. Sa contribution dans la prévention et le traitement du syndrome métabolique. 2008. P: 7.
- Aruoma, O., Deiana M., Jenner A., Halliwell B., Kaur H., Banni S., Corongiu F., Dessi A. and Aeschbach R.** Effect of hydroxytyrosol on oxidative DNA damage and on low-density lipoprotein oxidation in vitro *J. Agric. Food Chem.* 1998. 46. P: 5181 -5187.
- Baulieu E. and Kelly P.** Hormones: from molecules to disease Hermann, publishers in arts and science, Paris, 1990.
- Bennani-Kabchi N., Fdhil H. and Cherrah Y.** Effects of *Olea europaea* var. oleaster leaves in hypercholesterolemic insulin-resistant sand rats. *Thérapie.* 1999. 54. P: 23-717.
- Besnard G. and Bervillé A.,** Multiple origins for Mediterranean olive (*Olea europaea* L. ssp. *europaea*) based upon mitochondrial DNA polymorphisms. *C R Acad Sci, Série III.* 2000. 323. P: 173-181.
- Besnard G., Khadari B., Villemur P. and Bervillé A.** Cytoplasmic male sterility in the olive (*Olea europaea* L.). *Theor. Appl. Genet.* 2000. 100. P: 1018-1024.
- Bonina P., Leotta C., and Scalia G.** "Evaluation of oxidative stress in diabetic patients after supplementation with a standardised red orange extract." *Diabetes Nutr Metab.* 2002. 15. P:14-19.
- Boskou D., Blekas G. and Tsimidou M.** Phenolic compounds in olive and olives, *Current Topics in Nutraceutical Research* 3. 2005. P: 125-136.
- Boudribila M.** Les anciens Amazighs avant les phéniciens : Mode de vie et organisation sociale. *AWAL.* 2004. P : 17-31.
- Boureima Yaro.** Contribution à l'étude du traitement traditionnel du diabète au mali thèse de pharmacie. 1992. P: 133.
- Bouxid H.** Les plantes médicinales et diabète de type 2. *Faculte de Médecine et de pharmacie.* 2012. P: 13-14.

- Bruneton J.** Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales, (3ème éd.). Paris: Editions médicales internationales, éditions Tec & Doc Lavoisier. 1999. P: 1120
- Burcelin R., Knauf C. and Cani PD.** Pancreatic alpha-cell dysfunction in diabetes. *Diabetes Metab* 34 Suppl 2. 2008. P: 49-55.
- Burhan A., Unaldi N., Coral G., Colak O., Aygan A., and Gulnaz O.** Enzymatic properties of a novel thermostable, thermophilic, alkaline and chelator resistant amylase from an *alkaliphilic Bacillus sp.* Isolate ANT-6. *Process Biochemistry*. 2003. 38. P: 1397-1403.
- Butler A., Janson J., Bonner-Weir S., Ritzel R., Rizza R. and Butler P.** Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003. 52. P: 102-110.
- Capeau J.** Signalisation insuline en physiologie et pathologie. *UE Métabolisme Energétique P Ferré*. 2008. P: 2
- Cheng T. and Liu I.** "Stimulatory effect of caffeic acid on alpha1A-adrenoceptors to increase glucose uptake into cultured C2C12 cells." *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2002. 362. P: 122-127.
- Chiba S.** Amyloglycosidase. In: *Handbook of Amylases and related enzymes (The Amylase Research Society of Japan, éd.)*. Pergamum Press, Oxford, U.K. 1988. P: 104-116.
- Cunningham G.** Digestion and absorption: the nonfermentative processes. *In: Cunningham, J.G., Textbook of veterinary physiology. 3rd edition.* W.B. Saunders Compagny, Philadelphia. 2002. 29. P: 254-274
- .
- Christophe J.** Glucagon receptors: from genetic structure and expression to effector coupling and biological responses. *Biochim Biophys Acta* 1241(1).1995. P: 45-57.
- Combamous Y.** *Communications et signalisations cellulaires*. Paris, Lavoisier. 2004.
- Connor D. and Fereres E.** The physiology of adaptation and yield expression in olive. *Hort. Rev.* 2005. 34. P: 155-229.
- Cook N. and Samman S.** Flavonoids - chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources, *J Nutr Biochem*. 1996. 7. P: 66-76.
- Cronquist A.** *An integrated system of classification of flowering plants*. Columbia University Press, New York, USA. 1981. P: 1262.
- Dalle S., Fontes G. and Lajoix A.** Miniglucagon (glucagon 19-29) : a novel regulation of the pancreatic islet physiology. *Diabetes*. 2002. 51. P: 406-412.
- Darnaud J.** *Diabète. Que sais-je ?* Presses universitaires de France. 1991
- Darzi R., Eidi A. and Eidi M.** Antidiabetic Effect of *Olea europaea* L. in Normal and Diabetic Rats *Phytother Rs*. 2009. 23. P: 347-350.

- Del Prato S.** Loss of early insulin secretion leads to postprandial hyperglycaemia *Diabetologia*. 2003.46. P: 2-8.
- Delrio A., Bena Vente-garcia O., Castilo J., Lorunte J. and Ortuno A.** Antioxidant activity of phenolics extracted from *Olea europaea* L. Leaves, *Food Chemistry*. 2000. 68. P: 457-62
- Dembinska-Kiec A., Mykkänen O. and Kiec-Wilk B.** "Antioxidant phytochemicals against type 2 diabetes." *Br J Nutr*. 2008. 99. P: 109-117.
- Djenane D., Yanguela J., Derriche F., Bouarab L. et Roncales P.** Utilisation des composés de feuilles d'olivier comme agents antimicrobiens; application pour la conservation de la viande fraîche de dinde. *Nature & Technologie*. 2011.
- Domart A. et Bourneuf J.** *Nouveau Larousse médicale*. Librairie Larousse. 1981. P: 320.
- Dor Y., Brown J., Martinez O. and Melton D.** Adult pancreatic beta-cells are formed by self duplication rather than stem-cell differentiation. *Nature*. 2004. 429. P: 41-46.
- Doveri S. and Baldoni L.** Olive in Genome Mapping and Molecular Breeding in Plants. Ed C. Kole. Volume 4: Fruits and Nuts. 2007. P: 253-264.
- Doyle M. and Egan J.** Pharmacological agents that directly modulate insulin secretion *Pharmacological Reviews*. 2003. 55. P: 105-131
- Exton J.** Glucagon signal-transduction mechanisms. *In* : HM Goodman. The endocrine pancreas and regulation of metabolism. Oxford, Oxford University Press. 2001. P: 435-450.
- Fanny, Michèle, Maryse et Klein M.** Relations entre le diabète sucré de type 2 et l'amyloïdose chez le chat étude bibliographique. 2009. P: 16
- Fantus G.** *Endocrinologie conférences scientifiques*. 2002. P : 4.
- Fehri B., Aiache J., Memmi A., Korbi S., Yacoubi M., Mrad S. and Lamaison J.** Hypotension, hypoglycemia and hypouricemia recorded after repeated administration of aqueous leaf extract of *Olea europaea* L. *J pharm Belg*. 1994. 49. P: 8-101.
- Fenichel P., Hieronimus S., Gillet Y. et Harter M.** Diabète et grossesse, *In* : *Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Endocrino-Nutrition*, Paris : Editions scientifiques et médicales Elsevier Masson SAS. 1998. p: 7.
- Foretz M., Guichard C., Ferre P. and Foulfelle F.** Sterol regulatory element binding protein-1c is a major mediator of insulin action on the hepatic expression of glucokinase and lipogenesis-related genes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999. 96. P: 37-42.
- Freychet P., Roth J. and Neville J.** Monoiodoinsulin: demonstration of its biological activity and binding to fat cells and liver membranes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1971.43. P: 8- 400.

- Gabby H.** Hyperglycemia, Polyol Metabolism, and Complications of Diabetes Mellitus. *Annual Review of Medicine*. 1975. 26. P: 521-536.
- Gamez A., Zarzuelo M., Utrilla J. and Jimenez P.** Osuna I Hypoglycemic activity of olive leaf. *Planta Med*. 1992. 58. P: 513-515.
- Ghedira K.** L'olivier. *Phytothérapie*. 2008. 6. P: 83-89.
- Girard J., Cariou B. et Mauvais-jarvis F.** l'hyperglycémie post-prandiale chez le diabétique de type 2. *Medecine clinique endocrinologie et diabète*. 2003. 2. P: 12-16.
- Goodarzi T., Zal F., Malakooti M., Safari R. and Sadeghian S.** Inhibitory activity of flavonoids on the lens aldose reductase of healthy and diabetic rats. *Acta Med. Iran*. 2006. 44. P: 5-41.
- Green P.** A revision of *Olea*. (Oleaceae). *Kew Bull*. 2002. 57. P: 91-140.
- Grimaldi A.** Traité de diabétologie. Glucagon. Paris:Flammarion. 2005. P: 67-89.
- Gromada J., Franklin I. and Wollheim C.** Alpha-cells of the endocrine pancreas: 35 years of research but the enigma remains. *Endocr Rev*. 2007. 28. P: 84-116.
- Goudyer A.** The greek herbal of Dioscorides, illustrated by Byzantine A. Ed. IBIDIS Press. 2000. P: 35-145.
- Guillod-Maximin E.** Sensibilité au Glucose du cerveau chez le rat Implication de l'hypothalamus Détermination des acteurs cellulaires et moléculaires. Ecole Doctorale Biologie, Santé et Biotechnologies de Toulouse. 2007. P: 19.
- Gut B.** Trees in patagonia. Ed. Birkhäuser Basel, Germany. 2008. P: 283.
- Hamza N.** 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. Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agro-alimentaires. 2011. P: 3.
- Hansen L. and Gromada.** Glucagon-mediated Ca^{2+} signaling in BHK cells expressing cloned human glucagon receptors. *Am J Physiol* 274(6 Pt 1). 1998. P: 1552-1562.
- Harborne B. and Williams.** *Phytochemistry*. 2000. 55. P : 481-504.
- Hseini S.** Etude ethnobotanique de la flore médicinale dans la région de Rabat. Thèse de Doctorat. Université Mohammed V Agdal; Faculté des sciences Rabat, Maroc. 2008. P : 43-92.
- Hsu L., Chen C. and Cheng T.** "Caffeic acid as active principle from the fruit of *Xanthium strumarium* to lower plasma glucose in diabetic rats." *Planta Med*. 2002. 66. P: 228-230.
- Hubbard S.** Crystal structure of the activated insulin receptor tyrosine kinase in complex with peptide substrate and ATP analog. 1997. 16. P: 5572-5581.

- Iyengar R. and Herberg.** Characterization of the hepatic glucagon receptor. *J Recept Res* 4(1-6). 1984. P: 247-265.
- Jelinek and Lok.** Expression cloning and signaling properties of the rat glucagon receptor. *Science* 259(5101). 1993. P: 1614-1616.
- Johnston L., Clifford N., and Morgan M.** "Coffee acutely modifies gastrointestinal hormone secretion and glucose tolerance in humans: glycemic effects of chlorogenic acid and caffeine." *Am J Clin Nutr.* 2003. 78. P: 728-733.
- Jubb K.** The pancreas. *In: Pathology of Domestic Animals. Volume 2. 4th édition.* Academic Press, Londres. 1993. P: 407-424.
- Juilliere Y.** L'Olivier (*Olea Europaea* L.) Famille des Oléacées. . La revue du praticien. 2001.
- Kasuga M.** Insulin resistance and pancreatic beta cell failure. *J Clin Invest.* 2006. 116. P : 1756-1760.
- Keys A.** Coronary heart disease in seven countries, *Circulation.* 1970. 44. P: 1211.
- Khan A. and Pessin J.** Insulin regulation of glucose uptake: a complex interplay of intracellular signalling pathways. *Diabetologia.* 2002. 45. P: 1475-1483.
- Khayyal M., EL-ghazaly M., Abdallah D., Nassar N., Okpanyi S. and Kreuter M.** Blood pressure lowering effect of an olive leaf extract (*Olea europaea*) in L-NAME induced hypertension in rats. *Arzneimittelforschung.* 2002. 52. P: 797-802
- Koning E.J., Bonner-Weir S. and Rabelink T.** Preservation of beta-cell function by targeting beta-cell mass. *Trends Pharmacol Sci.* 2008. 29. P: 218-227.
- Lefebvre P.** Glucagon and its family revisited. *Diabetes Care* .1995. 18. P: 715-730.
- Leroy J.** Diabète sucré, *In : Encyclopédie vétérinaire, Paris, Editions scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Endocrinologie 0900.* 1999.
- Li K. Geng X. Simonsen J. and Karchesy J.** Novel wood adhesives from condensed tannins and polyethylenimine. *International Journal of Adhesion & Adhesives.* 2004. 24. P : 327–333
- Loret A.** L'Olivier. La revue du praticien. 2001. P:18
- Lumaret R., Ouazzani N., Michuad H., Vivier G., Deguilloux F. and Giusto F.** Allozyme variation of oleaster populations (wild olive tree) (*Olea europaea* L.) in the Mediterranean basin. *Heredity.* 2004. 92. P: 343-351
- Magnan C. et Ktorza A.** Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique. *EMC-Endocrinologie.* 2005. P : 243.
- Mahmoudi Y.** la thérapeutique par les plants communs en Algérie. Palais du livre blida. 1980. P : 79.
- Malcolm S. et Thaler.** Diabète sucré *In : Principes de médecine.* Maloine s.a. 1983. P : 203.

Mark C., Fishman, Andrew R., Hoffman, Richard D., Klausner, Stanley G., Rockson et Marielle. Dépistage du diabète gestationnel. Université Numérique Francophone Mondiale. 2010.

Matsumoto N., Ishigaki F. and Ishigaki A. "Reduction of blood glucose levels by tea catechin." *Biosci Biotechnol Biochem.* 2002. 57. P : 525-527.

Max F. Dictionnaire médical clinique, pharmacologique et thérapeutique. 3^e édition. Maloine S.A. Éditeur. 1981. P: 580.

Mayo and Miller J. International Union of Pharmacology. XXXV. The glucagon receptor family. *Pharmacol. Rev* 55(1). 2003. P: 167-194.

Meyts P. and Whittaker G. structural biology of insulin and IGF1 receptors : implications for drug design. *Nat Rev Drug Discov*, 2002. 1. P: 769-783.

Nathalie. Olivier. 2012. P: 4.

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

Pierce and Premont T. Seven-transmembrane receptors" . *Nat Rev Mol Cell Biol*3(9). 2002. P: 639-650.

Petkov V. and Manolov P. Pharmacological analysis of the iridoid oleuropein. *Drug Res.* 1972. 22. P: 1476-1486.

Portha B. Signalisation intracellulaire et exocytose de l'insuline. *MTE* 2000. 2. P: 37-46

Quesada I., Tuduri E., Ripoll C. and Nadal A. Physiology of the pancreatic alpha-cell and glucagon secretion: role in glucose homeostasis and diabetes. *J Endocrinol.* 2008. 199. P: 5-19.

Roach P., Skurat A. and Harris. Regulation of glycogen metabolism. *In:* LS Jefferson, AD Cherrington. The endocrine pancreas and regulation of metabolism. Oxford University Press. 2001. P: 609-647.

Rodbell and Krans M. The glucagon-sensitive adenylyl cyclase system in plasma membranes of rat liver. 3. Binding of glucagon: method of assay and specificity". *J Biol Chem* 246(6). 1971. P: 1861-1871.

Rorsman P., Salehi SA., Abdulkader F., Braun M. and Macdonald PE. K(ATP)-channels and glucose-regulated glucagon secretion. *Trends Endocrinol Metab.* 2008. 19. P: 277-284.

Rothenberg P., Sun XJ. and Kahn CR. Structure of the insulin receptor substrate IRS-1 defines a unique signal transduction protein. *Nature*, 1991. 352. P: 73-77.

Sapin R. et Demangeat C. Aspects analytiques des dosages d'insuline, peptide-C, proinsulines et glucagon. Laboratoire Universitaire de Biophysique, Unité d'Analyses Endocriniennes,

Faculté de Médecine, Université Louis Pasteur, Cnrs Upres-A 7004 ,67085 Strasbourg Cedex. 2001. P: 73

Sanger F. and Thompson EO. The amino-acid sequence in the glycol chain of insulin. I. The identification of lower peptides from partial hydrolysates. *Biochem J.* 1953. 53. P: 66-353.

Saltiel AR. et Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature.* 2001. 414. P: 799-806.

Sambo Moumouni H. Etude du traitement traditionnel du diabète par une recette et les écorce de tronc de manilkara multinervis Dub (sapotaceae). Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de l'Université de Bamako. 2005. P : 25-32.

Scalbert A., Manach C. and Morand C. "Dietary polyphenols and the prevention of diseases." *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2005. 45. P: 287-306.

Schauenberg P. et Paris F. Guide des plantes médicinales : analyse, description et utilisation de 400 plantes. Paris: Delachaux et Niestlé. 2005.

Shisheva A. and Shechter Y. "Quercetin selectively inhibits insulin receptor function in vitro and the bioresponses of insulin and insulinomimetic agents in rat adipocytes." *Biochemistry.* 1992. 31. P: 8059-8063.

Somoval.I., Shode F., Ramnanan P. et Nadar A. Antihypertensive, antiatherosclerotic and antioxidant activity of triterpenoids isolated from *Olea europaea*, subspecies *africana* leaves. *J Ethnopharmacol.* 2002. P: 1-7

Tomaino A., Bisignano G., Lo Cascio R., Crisaf G. et Uccella N. On the in-vitro antimicrobial activity of oleuropein and hydroxytyrosol. *J Pharm Pharmacol.* 1999. 51. P: 971-974.

Touitou Y. Pharmacologie diplôme d'état d'infirmier (e). Ed Masson.2000.p 400.

Unger RH. et Orci L. glucagon. *In: CR Kahn, GC Weir. Joslin's diabetes mellitus.* Philadelphia, Lea & Fepiger.1994. P: 136-176.

Visioli F. et Galli C. Biological properties of olive oil phytochemicals. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2002. 42. P: 209-210.

Zaruelo A., Duarte J. et Jimenez J. Vasodilator effect of olive leaf. *Planta Med,* 1991. 57. P: 9- 417.

Zohary D. Domestication of plants *In: the Old World. The origin and spread of cultivated plants in West Asia, Europe and the Nile Valley.* Clarendon Press, Oxford. 1973.

Zohary D. Olive. *Olea europaea* (oleaceae) *In: Smartt J. and Simmonds N.W. (eds), Evolution of Crop-Plants,* Longmans, London. 1995. P: 279-382.

Zohary D. et Hopf M. Domestication of plants in the old world. 3ème Ed. Oxford University Press, New York. 2000.

Présenté par : Boulbina Yasmina Bounouiou Hanane	Date de soutenance : 19/06/2013 Encadreur : Cherbal Asma Examineur : Kebieche Mohammed
Thème : Etude des constituants chimiques et principes actifs des feuille d'<i>Olea europaea L.</i> et leur rôle dans l'effet hypoglycémiant de la plante	
<p style="text-align: center;">Résumé</p> <p>Le diabète est une maladie complexe et grave, avec des complications qui posent des problèmes sur la santé publique. Il nécessite un traitement médicamenteux, insulinothérapie et un régime alimentaire. Les récentes études permettent d'utiliser des plantes médicinales comme traitement complémentaire ou traitement dans les glycémies peu élevées, parmi les quelles se trouve l'<i>Olea europaea L.</i> est utilisée dans le traitement du diabète. La phytothérapie constitue une alternative sérieuse ou tout au moins un complément appréciable à la pharmacie classique issue de la chimie moderne. Et de nombreux remèdes prescrits ont des principes actifs d'origine naturelle. Ce travail consiste à présenter l'étude des composant chimiques et principes actifs des feuilles d'<i>Olea europaea L.</i> et leur rôle dans l'effet hypoglycémiant.</p> <p>Ces feuilles contiennent des phénols, des triterpènes et sécoiridoïdes. Ce dernier groupe renferme l'oleuropéine qui est le principal principe actif responsable de l'effet hypoglycémiant. Il augmenterait l'utilisation périphérique du glucose et il favoriserait la libération d'insuline induite par le glucose.</p> <p>Mots-clés : Diabète, Oleuropéine, Sécoiridoïde, <i>Olea europaea L.</i>, activité hypoglycémique.</p>	
<p style="text-align: center;">Astract</p> <p>Diabetes is a complex and serious disease with complications that cause problems for public health. It requires medication, insulin and diet. Recent studies allow the use of medicinal plants as a complementary treatment in lowering glucose, such as <i>Olea europaea L.</i> which is used in the treatment of diabetes. phytotherapy is a interesting alternative to conventional medicine , and many prescribed remedies have active ingredients of natural origin. This work presents the study of the chemical composition and active ingredients in <i>Olea europaea L.</i> leaves and their role in the hypoglycemic effect.</p> <p>Leaves contain phenols, triterpenes and secoiridoids. This latter involves oleuropein which is the main active ingredient responsible for the hypoglycemic effect. It would increase peripheral glucose utilization and promote insulin release induced by glucose.</p> <p>Key-words: diabetes, Oleuropein, Sécoiridoïde, <i>Olea europaea L.</i>, hypoglycimic activity</p>	
<p style="text-align: center;">ملخص</p> <p>مرض السكري هو مرض معقد وخطير، له مضاعفات تثير مشاكل للصحة العامة وهو يتطلب الأدوية والأنسولين والنظام الغذائي. تسمح الدراسات الحديثة باستخدام النباتات الطبية كعلاج تكميلي أو كعلاج لخفض نسبة السكر في الدم، ويستخدم من بينها أوراق شجرة الزيتون التي تستعمل في علاج مرض السكري. طب الأعشاب هو بديل مهم أو على الأقل مكمل للطب التقليدي الناتج عن الكيمياء الحديثة، والعديد من العلاجات الموصوفة تحتوي على مكونات نشطة ذات أصل نباتي.</p> <p>يتم في هذا العمل دراسة التركيب الكيميائي والمكونات النشطة لأوراق الزيتون ودورها في خفض نسبة السكر في الدم. تحتوي هذه الأوراق على الفينول والتربينات الثلاثية ومجموعة سيكويريدويد التي تضم الأليوروبين والذي هو العنصر النشط الرئيسي المسؤول عن خفض السكر في الدم. من شأنه أن يزيد استخدام الجلوكوز الطرفية وتعزيز إفراز الأنسولين يسببها السكر</p> <p style="text-align: right;">الكلمات المفتاحية : مرض السكري، الزيتون، سيكويريدويد، خفض نسبة السكر في الدم</p>	