

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 Exactes et Sciences
de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Moléculaire et

Cellulaire

جامعة محمد الصديق بن يحيى
كلية علوم الطبيعة والحياة
الكتبة
رقم الجرد : 1806



جامعة جيجل

كلية العلوم الدقيقة وعلوم الطبيعة والحياة

قسم البيولوجيا الجزيئية والخلوية

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

Option : Biochimie

Intitulé



Etude des constituants chimiques de *Marrubium vulgare*
et leur rôle dans l'effet hypoglycémiant de la plante

Présenté devant le jury :

Examineur : Mr. Handis Mohammed Essadek

Encadreur : M^{me}. Cherbal Asma

Présenté par :

Henni Zeyneb

Laouar Karima

Younes Hadjer



Année Universitaire : 2011-2012



Remerciements

*Tout d'abord nous remercions dieu le tout puissant de nous
Avoir donné la force, la patience et le courage nécessaires pour
mener à bien ce travail.*

*Nous tenons à remercier particulièrement et avec gratitude
notre encadreur M^{me} Cherbal Asma pour ses précieux
conseils, ses apports appréciés et ses encouragements.*

*Nous adressons nos remerciements à Mr. Handis Mohammed
Essadek, qui a accepté d'évaluer notre travail.*

*Enfin, nous remercions nos parents, pour tout leur
amour, encouragement, et soutien,
et toute personne ayant contribué de près
ou de loin à la concrétisation de ce travail.*

*Hadjer, Karima et
Zeyneb.*



Sommaire

	Page
Introduction	1
Chapitre I : Généralités sur le diabète sucré	
I. Définition du diabète sucré.....	2
II. Classification du diabète.....	2
II.1. Le diabète de type 1	2
II.2. Le diabète de type 2.....	2
II.3. Les diabètes secondaires.....	2
II.3.1. Maladies génétiques.....	2
II.3.1.1. Défaut de fonction des cellules bêta.....	2
II.3.1.2. Défaut de fonction de l'insuline.....	3
II.3.2. Maladies du pancréas.....	3
II.3.3. Maladies endocriniennes associées au diabète.....	3
II.3.4. Maladies poste infection.....	3
II.3.5. Maladies associées aux médicaments.....	3
II.4. Le diabète gestationnel.....	3
III. Epidémiologie du diabète.....	4
IV. Le pancréas et l'insulino-sécrétion.....	4
IV.1. Le pancréas.....	4
IV.2. L'insuline.....	4
IV.2.1. La sécrétion d'insuline.....	5
IV.2.1.1. Les facteurs déclenchant la sécrétion d'insuline.....	5
IV.2.1.2. Mécanisme de la sécrétion d'insuline.....	5
IV.2.2. Action de l'insuline.....	6
V. Physiopathologie.....	7
VI. Diagnostique.....	8
Chapitre II : Le stress oxydatif et le diabète	
I. Le stress oxydatif.....	9
I.1. Les radicaux libres et les espèces réactives de l'oxygène.....	9
I.1.1. Le peroxyde d'hydrogène H ₂ O ₂	9
I.1.2. Le radicale hydroxyle OH.....	9
I.1.3. L'anion superoxyde O ₂ ⁻	9
I.1.4. Le radical perhydroxyle HO ₂ ⁻	10
I.1.5. Le monoxyde d'azote ou oxyde nitrique NO.....	10
I.2. Source d'EROs.....	10
I.2.1. la chaîne respiratoire mitochondriale.....	10
I.2.2. les cytochromes.....	11
I.2.3. Le peroxysome.....	11
I.2.4. la xanthine oxydoréductase.....	11
I.2.5. La NADPH oxydase.....	11
I.2.6. Les NO synthase.....	11
I.2.7. Les cyclooxygénases et lipooxygénases.....	12
I.2.8. Les monoamine oxydases (MAOs).....	12
I.2.9. L'auto-oxydation des catécholamines.....	12
I.3. Systèmes de défense contre les EROs.....	12

I.3.1. La superoxyde dismutase (SOD).....	12
I.3.2. La catalase.....	13
I.3.3. La Glutathion peroxydase (GPx) et la Glutathion réductase (GR).....	13
I.4. Conséquence de stress oxydatif.....	13
II. Relation entre le diabète et le stress oxydatif	13
II.1. Rôle du stress oxydatif dans le développement du diabète.....	14
II.1.1. Le stress oxydatif et insulino-résistance dans le diabète type 2.....	14
II.1.2. Stress oxydant et Interactions mitochondrie-apoptose dans le diabète type 1.....	14
II.2. Le stress oxydatifs et les complications du diabète.....	14
II.2.1. Les complications du diabète.....	14
II.2.1.1. La macroangiopathie.....	15
II.2.1.2. La microangiopathie.....	15
II.2.2. Mécanisme biochimique des complications diabétiques à base du stress oxydatif.....	15
II.2.2.1. Accroissement du flux dans la voie des polyols.....	16
II.2.2.2. Production accrue de produits terminaux de La glycation (AGES)...	17
II.2.2.3. Activation de la protéine kinase C.....	17
II.2.2.4. L'augmentation de flux dans la voie des hexosamines.....	18

Chapitre III : Traitement du diabète

I. Mesures hygiéno-diétiques.....	19
I.1. Le régime.....	19
I.2. L'activité physique.....	19
II. Traitement avec les antidiabétiques oraux (ADO).....	19
II.1. Metformine.....	19
II.2. Sulfonylurées hypoglycémiantes.....	19
II.3. Inhibiteurs des alpha-glucosidase.....	19
II.4. Glinides.....	20
III. Insulinothérapie.....	20
III.1. Les insulines ultra-rapides.....	20
III.2. Les insulines rapides.....	20
III.3. Les insulines intermédiaires.....	20
III.4. Les insulines lentes.....	20
IV. Phytothérapie de diabète.....	21
IV.1. La phytothérapie dans le traitement du diabète.....	21
IV.2. Plantes antidiabétiques.....	21
IV.3. Mécanisme d'action des plantes antidiabétiques.....	21

Chapitre IV : Mécanismes hypoglycémiantes des principes actifs de *Marrubium vulgare*

I. Aspects historique.....	24
II. Aspects botanique.....	24
II.1 Classification classique.....	24
II.2. Noms communs.....	24
II.3. Noms vernaculaires.....	24
II.4. Description.....	25
II.5. Habitat et culture.....	25
II.6. Parties utilisées et collecte.....	25
III. Usages traditionnels.....	26
IV. Aspects phytochimiques.....	26

V. Aspects pharmacologiques et thérapeutiques.....	28
V.1. Propriétés de <i>Marrubium vulgare</i>	28
V.1.1. Propriétés antioxydantes.....	28
V.1.1.1. Les phénylpropanoïdes.....	28
V.1.1.2. Les flavonoïdes.....	28
V.1.1.3. Huile essentielle.....	29
V.1.2. Propriétés antibactériennes.....	29
V.1.3. Propriétés anti-inflammatoire.....	29
V.1.3.1. Les diterpènes labdanes (<i>marrubine</i>).....	29
V.1.3.2. Les flavonoïdes.....	30
V.1.4. Propriété antiallergique.....	30
V.1.5. Propriété hypoglycémisante.....	30
V.1.6. Autres propriétés.....	31
V.2. Indication.....	32
V.3. Précaution d'emploi.....	32
VI. Formes pharmaceutiques et posologies.....	32
VI.1. Gélules.....	32
VI.2. Infusions.....	33
VI.3. Teinture mère.....	33
Conclusion.....	34

Références bibliographiques

Liste des abréviations

AIA	: Acide B indalyl acétique
AMPc	: Adénosine monophosphate cyclique
ATP	: Adénosine triphosphate
BH4	: Tétrahydrobioptérine
COX	: Cyclooxygénases
DAG	: <i>Diacyl glycerol</i>
DHAP	: European Diabetes Policy Group
eNOS	: Monoxyde d'azote synthases endothéliale
EOA	: Espèces réactives de l'azote
ERN	: Espèces réactives de nitrogène
ERO	: Espèces réactives de l'oxygène
FAD⁺	: Flavine adénine dinucleotides oxydé
FADH₂	: Flavine adénine dinucleotides réduit
FMN	: Flavine mononucleotide
G-3-P	: Glycéraldéhyde-3-phosphate
GAPDH	: Glycéraldéhyde-3-phosphate déhydrogénase
GDH	: Glutamate déshydrogénase
GLUT (1-4)	: Transporteurs facilitateurs du glucose.
GP_x	: Glutathion peroxydase
GR	: Glutathion réductase
GSH	: Glutathion
GSSG	: Glutathion disulfure
H₂O₂	: Peroxyde d'hydrogène
HDL	: High low density lipoprotein
HNF-1α	: Facteur nucléaire 1 de l'hypatocyte
HNF-4α	: Facteur nucléaire 4 de l'hypatocyte
HO₂	: Radical perhydroxyl
iNOS	: Monoxyde d'azote synthases inductible
IPF-1	: Facteur 1 promoteur d'insuline
IRS	: Insulin receptor subtrae
LDL	: Low density lipoprotine
LOX	: Lipoxygénases
MAO	: Monoamine oxydase
MAP Kinases	: Mitogen-activated proein Kinases
MODY	: Maturity-onset diabetes of the youth
NADP⁺	: Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate Oxydé
NADPH	: Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit
nNOS	: Monoxude d'azote synthase neuronal
NO[•]	: Monoxyde d'azote
NOS	: NO synthase
O₂	: Oxygène
O₂^{-•}	: L'anion superoxyde
OH[•]	: Radical hydroxyle
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PAI -1	: Inhibiteur-1 des activateurs du plasminogène
RARP	: Poly-(ADPribose)-polymérase
PGE2	: Prostaglandine E2

PI-3K	: Phospho-inositol 3 kinase
PKC	: Protéine kinase C
PLA2	: Phospholipase A2
PTP	: Pore de Transition de Perméabilité
QH2	: Dihydroquinone
RLO	: Radicaux libres oxygénés
RO·	: Radicaux alkoxyles
RO₂	: Radicaux peroxyles
ROS	: Réactive oxygene species
SGLT	: Cotransporteur glucose-sodium
SOD	: Superoxyde dismutase
SOO	: Substance pouvant être oxydée par l'oxygène
TC	: Cholestérol
TG	: Triglycéride
TGF β1	: Facteur de croissance transformant β1
TNFα	: Tumor necrosis factor α
UKAPDS	: UK prospective diabetes study
VEGF	: Facteur de croissance vasculaire endothéliale
VLDL	: Very low density lipoproteins
XDH	: Xanthine déshydrogénase
XO	: Xanthine oxydase

Liste des figures

	Page
Figure 1 : Les systèmes endocriniens du pancréas.....	4
Figure 2 : Mécanisme de la sécrétion d'insuline dans les cellules β pancréatiques.....	6
Figure 3 : L'insuline et son récepteur.....	7
Figure 4 : Sites de production de ROS au niveau de la chaîne respiratoire.....	10
Figure 5 : Les défenses antioxydants enzymatiques.....	13
Figure 6 : Relation entre la production de radicaux libres par la mitochondrie et l'activation des différentes voies au cours de l'hyperglycémie.....	16
Figure 8 : La plante <i>Marrubium vulgare</i> dans son milieu systématique.....	25
Figure 9 : Structures chimiques des principaux composants de <i>Marrubium vulgare</i>	27

Liste des tableaux

	Page
Tableau 1 : Modulation de l'activité enzymatique et l'expression génétique par L'activation de PKC.....	18
Tableau 2 : Plantes antidiabétiques avec leurs principes actifs et les mécanismes d'action...	23
Tableau 3 : Données taxonomiques sur <i>Marrubium vulgare</i>	24
Tableau 4 : Effets des constituants chimiques de <i>Marrubium vulgare</i>	32

Introduction

Introduction

Le diabète peut être lié à une déficience absolue de sécrétion d'insuline (diabète insulino-dépendant ou de type 1) ou lié à une résistance périphérique à l'insuline (déficit relatif de sécrétion, diabète de type 2 ou diabète gras). 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, 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).

Malgré l'utilisation des hypoglycémiant comme drogues antidiabétiques, le diabète et ses complications constituent une grande problématique dans la prise en charge thérapeutique des diabétiques et la réussite du traitement serait d'un intérêt grandiose, malgré l'avancée des nouvelles molécules thérapeutiques. Les médicaments modernes, y compris l'insuline et les hypoglycémiant oraux (les biguanides, les sulfonurées), leur administration régulière engendrent des effets indésirables. Récemment, les diabétologues sont arrivés à l'évidence d'un complément thérapeutique constitué par les extraits des plantes pour optimiser le traitement du diabète (Kebieche, 2009).

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 recherches modernes ne font que redécouvrir ce savoir acquis au cours des siècles. En effet, de nombreux travaux ont pu démontrer l'activité et les modes d'actions thérapeutiques des plantes médicinales (Benhamza, 2008). 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.

Parmi les plantes médicinales, il y a le marrube blanc ou *Marrubium vulgare* qui est une plante de la famille des *Lamiaceae*, largement utilisée dans la médecine traditionnelle de plusieurs pays. Son effet antihyperglycémiant a été démontré. Il fait partie des plantes à principes amers, considérés comme particulièrement efficaces. Ces études ont porté sur des modèles chimiques de diabète, modèles moins représentatifs du diabète de type 2 que le diabète induit par un régime riche en graisses et en sucres (Hamza, 2011).

Notre travail consiste à présenter une plate forme analytique de l'utilisation de *Marrubium vulgare* pour le traitement du diabète, en étudiant les principes actifs de la plante, ainsi que les différents mécanismes moléculaires impliqués dans l'effet hypoglycémiant exercé par cette plante.

Chapitre I :
Généralités sur le diabète sucré

I. Définition du diabète sucré

Le mot diabète signifie « passer à travers » en référence à forte polyurie qui caractérise la maladie. (Khalifa, 2001).

Le diabète sucré est un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de la sécrétion de l'insuline ou de l'action de l'insuline ou de ces deux anomalies associées. L'hyperglycémie chronique est associée à terme avec des complications organiques spécifiques touchant particulièrement les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux. (Drouin *et al.*, 1999).

II. Classification du diabète sucré

Depuis 1995 l'American Diabète Association (ADA) a présenté une nouvelle classification et de nouveaux critères diagnostiques du diabète sucré (Drouin *et al.*, 1999).

II.1. Le diabète de type 1

Ou diabète insulino-dépendant ou diabète maigre, touchant les sujets jeunes généralement avant 30ans. Ce diabète est secondaire à une absence ou une diminution importante de la sécrétion d'insuline. C'est une destruction plus ou moins rapide de la cellule bêta des îlots de Langerhans qui fabrique l'insuline divisée en 2 sous types :

- Les diabètes auto-immuns.
- Les diabètes idiopathiques : rares, sans marqueurs d'auto-immunités (Mbodj, 2003; Amadou, 2007)

II.2. Le diabète de type 2

Ou diabète non insulino-dépendant ou diabète de la maturité, touchant principalement les sujets plus âgés et souvent obèses. Ils associent insulino-déficience et insulino-résistance avec 2 sous types : insulino-déficience prépondérante, insulino-résistance prépondérante (Gérard, 2000 ; Amadou, 2007).

II.3. Les diabètes secondaires

Dits spécifiques ou encore diabète de type 3: ils ont une cause définie. (Pancréatique, endocrinienne, mono géniques, ou associés à un syndrome polygénique). Il faut noter que ces types de diabète sont rares (Amadou, 2007).

II.3.1. Maladies génétiques :

II.3.1.1. défaut de fonction des cellules bêta :

Jusqu'à présent, ces diabètes ont été nommés MODY (*maturity-onset diabetes of the youth*). Il y a cinq défauts différents sont connus dans Le diabète de type MODY (Mbodj, 2003):

- MODY1, 3, 5 : sont dus à des mutations dans les gènes codants pour les facteurs de transcription HNF-4 α , HNF-1 α , TCF2 respectivement.
- MODY 2 : est due à une mutation au niveau du gène codant pour la glucokinase qui est une enzyme présente dans les cellules bêta-pancréatiques et dans le foie, qui catalyse la phosphorylation du glucose. Cette mutation entraîne dans les cellules bêta-pancréatiques une diminution de la sécrétion d'insuline, et dans l'hépatocyte une diminution de la

synthèse de glycogène hépatique et une augmentation de la production hépatique de glucose.

- MODY 4 : défaut de l'IPF-1 (facteur 1 promoteur d'insuline), un facteur de transcription spécifique de la cellule bêta impliqué dans le développement et la différenciation des cellules bêta-pancréatiques (Gérard, 2005).

II.3.1.2. Défaut de fonction de l'insuline

Sont liés en général à des mutations du récepteur de l'insuline conduisant à une insulino-résistance plus ou moins importante, accompagnée souvent d'acanthosis nigricans (insulino-résistance de type A) (Chevenne *et al.*, 1998).

II.3.2. Maladies du pancréas

L'atteinte pancréatique doit être importante pour engendrer un diabète. Elle peut apparaître au cours de : pancréatite chronique, fibrose kystique, pancréatectomie post traumatique, hémochromatose, néoplasie du pancréas, pancréatopathie fibrocalculeuse (Chevenne *et al.*, 1998).

II.3.3. Maladies endocriniennes associées au diabète

Certaines hormones comme le glucagon, le cortisol, la somatotropine, l'adrénaline sont des hyperglycémiantes et leur sécrétion excessive (syndrome de Cushing, acromégalie, glucagonome, phéochromocytome, hyperthyroïdie, somatostatine, aldostérone) peut aboutir au diabète (Chevenne *et al.*, 1998).

II.3.4. Maladies post infection

Certaines infections comme l'infection à cytomégalovirus, rubéole congénitale pourraient être impliqués dans la destruction des cellules bêta (Chevenne *et al.*, 1998 ; Gérard, 2000).

II.3.5. Maladies associées aux médicaments

Des médicaments comme la pentamidine par voie intraveineuse peuvent, de manière exceptionnelle, détruire irréversiblement les cellules bêta-pancréatiques. Il est parfois difficile de savoir si un médicament provoque l'apparition d'un diabète ou ne fait qu'achever de déséquilibrer une tolérance glucidique déjà perturbée (Chevenne *et al.*, 1998). Les médicaments les plus fréquemment en cause sont : vacor, diazoxides, pentamidine, agents bêta 2 antagonistes, acide nicotinique, thiazine, glycocorticoïdes, dilantin, hormones thyroïdiennes, interféron-alpha (Chevenne *et al.*, 1998 ; Gérard, 2000 ; Mbodj, 2003).

Outre, ces trois grands groupes nous avons :

II.4. Le diabète gestationnel

Qui correspond à un trouble de la tolérance glucidique apparaissant entre la 24^{ème} et la 28^{ème} semaine de grossesse et disparaissant après l'accouchement (Amadou, 2006).

III. Epidémiologie du diabète

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a publié en 1997 un rapport sur l'épidémie mondiale de diabète actuelle et future. Au niveau mondial, le nombre de diabétiques était de 30 millions en 1985, de 177 millions en 2000 et atteindra au moins 350 millions d'ici à 2025.

Le diabète de type 1 concerne 10% des patients diabétiques et le diabète de type 2 90%. Ces chiffres sont cependant imprécis puisqu'ils comprennent d'autres formes de diabète (environ 10% des diabètes de type 2 dans l'étude UKPDS (UK prospective diabètes study) et les MODY (entre 2 et 5% des diabètes de type 2) (Gariani et Hagon-Traub, 2009).

IV. Le pancréas et l'insulino-sécrétion

IV.1. Le pancréas

Bien que les apports de glucose soient très variables dans le temps, la glycémie reste toujours comprise entre 0.7 et 0.8 g/l. Cette régulation est assurée par les sécrétions endocrines du pancréas qui pénètrent dans le flot sanguin par la veine mésentérique (Kebieche, 2009).

Le pancréas est une glande abdominale, annexée au tube digestif, appartenant à la cavité péritonéale située derrière l'estomac, devant et au-dessus des reins. Chez l'Homme, le pancréas avoisine les 15 cm de long pour une masse allant de 70 à 100 g. C'est la deuxième glande la plus grosse en volume après le foie. Le pancréas comporte deux parties distinctes tant au niveau anatomique que fonctionnel : une partie exocrine et une partie endocrine (Papin, 2009).

La glande endocrine est représentée par de petits îlots cellulaires disséminés dans le parenchyme exocrine, les îlots de Langerhans, dont le diamètre varie de 100 à 300 μ m et dont le total ne représente guère que 1% environ de la glande, soit un poids total de 1 à 2 g.

Ces îlots sont constitués par quatre types de cellules :

- Les cellules α qui sécrètent le glucagon ;
- Les cellules β qui sécrètent l'insuline ;
- Les cellules δ qui sécrètent la somatostatine ;
- Les cellules qui sécrètent le polypeptide pancréatique (Lacmbe, 2006) (Figure 01).



Figure 1 : Les systèmes endocriniens du pancréas (Kebieche, 2009).

IV.2. L'insuline

L'hormone essentielle sécrétée par le pancréas est l'insuline. C'est grâce à ses propriétés hypoglycémiantes que le pancréas exerce sa fonction endocrine essentielle: la régulation du métabolisme des sucres (Lacombe, 2006).

L'insuline est une protéine complexe, contenant des soufres, dont la formule chimique exacte est connue : elle est formée de deux chaînes, la chaîne A constituée de 21 acides aminés et la chaîne B composée de 30 acides aminés. Ces deux chaînes sont reliées entre elles par deux ponts disulfures (Khalifa, 2001).

Le pancréas humain secrète plus de 40 unités d'insuline par jour soit 1/6 de ses réserves (Moussard, 2005). En moyenne une cellule β contient 10.000 granules remplis d'insuline (Papin, 2009). L'insuline a un rôle essentiel dans le métabolisme des glucides, des lipides et des protéides.

IV.2.1. La sécrétion d'insuline

IV.2.1.1. Les facteurs déclenchant la sécrétion d'insuline

L'insuline contribue à maintenir constant le taux de la glycémie. Sa sécrétion est déclenchée par :

- L'élévation de la glycémie, facteur essentiel ;
- L'action d'autre hormone : sécrétion élaborée lors du passage du bol alimentaire dans le duodénum ;
- Des facteurs nerveux : le pneumogastrique provoque la sécrétion d'insuline alors que le système sympathique (et les catécholamines) l'inhibe (Lacombe, 2006).

IV.2.1.2. Mécanisme de la sécrétion d'insuline

La sécrétion d'insuline par les cellules bêta pancréatiques résulte d'une augmentation du potentiel phosphate intracellulaire (ratio ATP/ADP) induite par l'énergie. L'augmentation du ratio ATP/ADP inhibe les canaux potassium dépendants de l'ATP (canaux K/ATP), provoquant une fermeture du canal, une dépolarisation de la membrane, un influx de calcium, et la libération d'insuline. La sécrétion d'insuline est stimulée par l'oxydation du glucose par la glucokinase et par l'oxydation du glutamate stimulée par la leucine sous l'action du glutamate déshydrogénase (Ferré, 2005) (figure2).

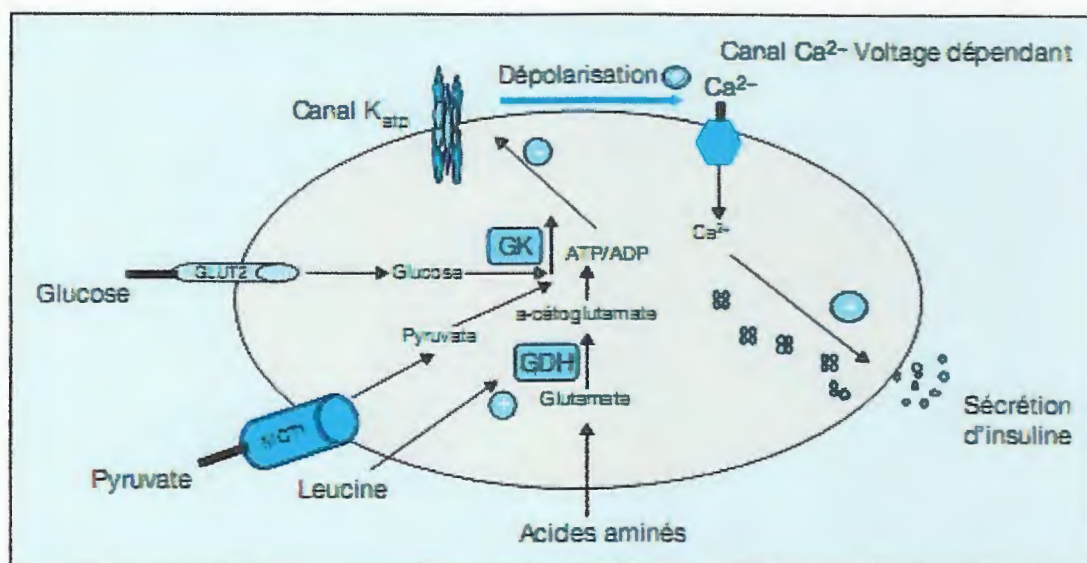


Figure 2 : Mécanisme de la sécrétion d'insuline dans les cellules β pancréatiques. L'augmentation du rapport ATP/ADP inhibe le canal K/ATP, provoquant une fermeture du canal, une dépolarisation de la membrane, un influx de calcium, et une libération d'insuline. La sécrétion d'insuline est stimulée par l'oxydation du glucose, par la GK, et par l'oxydation du glutamate stimulé par la leucine par la GDH. Une augmentation anormale des concentrations en pyruvate dans les cellules β stimule la sécrétion d'insuline. GLUT2:transporteur 2 du glucose; GK: glucokinase; GDH: glutamate déshydrogénase (Palladino, 2009).

IV.2.2. Action de l'insuline

La pénétration du glucose dans la cellule se fait par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques qui sont des protéines transmembranaires (Mizock, 1995 ; Ichai, 2007). Il existe 2 types: les cotransporteurs glucose-sodium (SGLT) qui agissent contre un gradient de concentration et consomment de l'énergie, et les transporteurs facilitateurs GLUT (1-4). Ces derniers sont divisés en 4 groupes. Les GLUT1-3 sont répartis au sein des différents organes dits insulino-indépendants (principalement foie, reins, intestin, cellules épithéliales et endothéliales, cerveau). GLUT4 qui est le transporteur stimulé par l'insuline, est présent au sein des tissus insulindépendants, c'est-à-dire muscle squelettique, cœur et tissu adipeux. En présence d'insuline, GLUT4 qui est stocké dans des vésicules, est redistribué par translocation vers les membranes cellulaires permettant alors la captation du glucose (Moller and Flier, 1991 ; Blandine, 1998 ; Bastard et Hainque, 2005) (figure3).

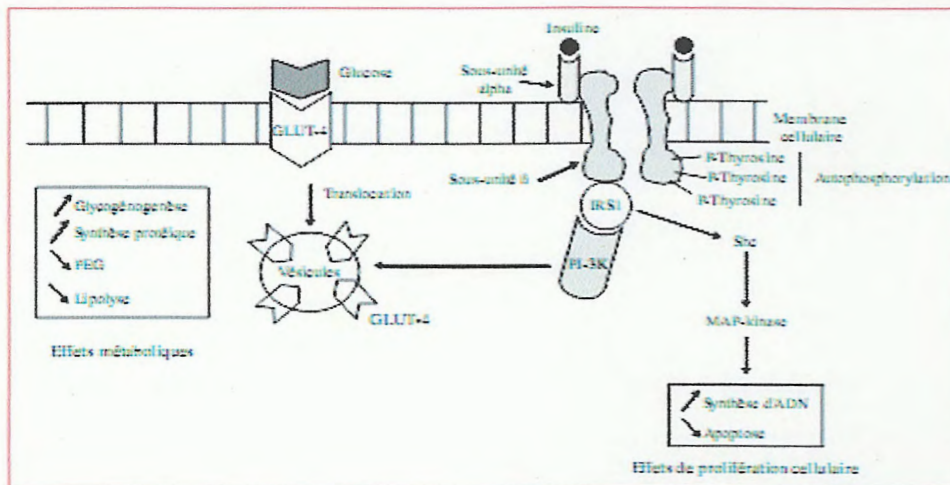


Figure 3 : L'insuline et son récepteur. L'insuline se fixe sur la sous-unité α de son récepteur qui active et autophosphoryle la sous-unité β . Cette activation induit une cascade de réactions qui stimule 2 voies : la voie métabolique responsable de la translocation des récepteurs GLUT-4 qui permettent l'entrée de glucose dans la cellule ; la voie de synthèse cellulaire activée par la voie des MAP-kinases. IRS: insulin receptor substrate; PI-3K: Phospho-inositol 3 kinase (Ichai, 2007).

L'insuline agit en se fixant sur un récepteur spécifique membranaire qui est constitué de 2 sous-unités alpha et bêta. L'activation de ce récepteur induit 2 voies signalétiques: une voie métabolique et une voie de croissance cellulaire (figure3) (Van den, 2004; Ingels *et al.*, 2006). La liaison insuline à son récepteur conduit à une autophosphorylation des sous-unités β . La voie métabolique se poursuit par une cascade de réactions de phosphorylations: du substrat IRS1 (insulin receptor substrate) puis du substrat physiologique de la PI 3-kinase, le phosphatidylinositol-3, 4-biphosphate, est phosphorylé en phosphatidylinositol-3, 4, 5-triphosphate, ce produit de réaction pouvant modifier la composition lipidique membranaire des vésicules intracellulaires (Kelly *et al.*, 1992.). Ce qui provoque la translocation des vésicules intracellulaires de GLUT-4 vers la membrane cellulaire et par conséquent la pénétration de glucose dans les cellules. L'insuline, en activant cette voie métabolique se positionne comme la seule hormone hypoglycémisante. Elle stimule la captation périphérique du glucose et la glycolyse surtout au niveau musculaire, favorise le stockage de glucose sous forme de glycogène au niveau du foie, inhibe la dégradation de glycogène en glucose, inhibe la fabrication du glucose à partir des lipides ou des protéines (Lacombe, 2006). Les hormones hyperglycémisantes de contre-régulation (glucagon, adrénaline, cortisol hormone de croissance) ont des effets inverses de ceux de l'insuline. La voie cellulaire mitogène de l'insuline passe par la phosphorylation de la protéine Shc et la voie de la MAP-kinase qui active la synthèse d'ADN (Van den, 2004 ; Bastard and Hainque, 2005 ; Ichai, 2007).

V. Physiopathologie :

L'hyperglycémie résulte d'un déficit absolu ou relatif en insuline avec une augmentation persistante de la sécrétion de glucagon ; en effet, la cellule α n'est plus sous le contrôle négatif de l'insuline.

En raison de l'hyperglycémie, la prise de glucose par les tissus reste adéquate en débit du déficit, d'expression des transporteurs membranaire du glucose (GLUT). Du fait de ce déficit, le glucose s'exprime comme une osmole effectif dans les fluides extracellulaires produisant la soif et une polyurie osmotique. La réabsorption du glucose par le tube contourné proximal du rein est saturée et le glucose non réabsorbé augmente l'osmolarité du fluide urinaire au niveau des tubes collecteurs ; le gradient d'osmolarité entre le fluide urinaire et le fluide interstitiel des papilles rénales est réduit, phénomène qui s'oppose à la réabsorption de l'eau. Des quantités

significatives de glucose et d'eau sont perdues : la glycosurie et la polyurie s'expriment en relation avec l'hyperglycémie (Bouchard, 2001).

Dans le diabète de type 1, l'hyperglycémie résulte d'une sécrétion insulínique nette déficiente lié a une destruction auto-immune des cellules β langerhansiennes (Gerarde, 2000) Les facteurs qui déclenchent la réaction auto-immune contre le pancréas sont encore inconnus, probablement des anomalies du système immunitaire de l'individu avec un défaut de la tolérance vis-à-vis des autos antigènes pancréatiques (Khalifa, 2001).

Dans le diabète de type 2, il est caractérisé par une élévation franche de la glycémie associée à un déficit relatif en insuline. Au début de la maladie la sécrétion d'insuline par les cellules β est conserve avec une résistance à l'action de l'insuline. Aussi, la diminution d'entrée du glucose dans la cellule musculaire et sont défaut de stockage jouent-il un rôle important dans la genèse de l'hyperglycémie (Arbouche Lezoul, 2007).

VI. Diagnostique

L'OMS (l'Organisation Mondial de la Santé) en 1985 et l'ADA (American Diabète Association) en 1997 ont recommandé trois critères simples de diagnostic du diabète sucré. Des critères quasi identiques ont été adaptés par l'European Diabète Policy Group(EDPG) en 1999. Les critères diagnostiques sont les suivants :

- Une glycémie plasmatique veineuse à jeun ≥ 126 mg /dl (7mmol/ L) ;
- Une glycémie plasmatique veineuse mesuré au hasard ≥ 200 mg/dl (11,1mmol/L) chez un patient se plaignant de soif, polyurie ou autre symptômes suspects du diabète ;
- Une glycémie plasmatique veineuse après une charge en glucose > 200 mg/dl (11,1mmol/L) deux heures après la prise de 75g de glucose dans 300ml d'eau ingérés en moins de cinq minutes par un patient à jeun.

Le diagnostic est définitivement posé lorsque les grandeurs d'une même détermination ou de deux d'entre elles atteignent ou dépassent les limites à deux occasions, les contrôles étant faits à des jours différents (Gérard, 2001 ; Serrano, 2010).

Chapitre II :
Le stress oxydatif et le diabète



I. Le stress oxydatif

Le stress oxydant est reconnu comme une altération de l'homéostasie redox cellulaire (Favier 2003). Elle est induite soit par une production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) ou de l'azote (ERA), soit par une déplétion des capacités de défense antioxydante. (Favier, 1997)

I.1. Les radicaux libres et les espèces réactives de l'oxygène

Les EROs regroupent les dérivés non radicalaires (pas d'électron non apparié) et les radicaux libres oxygénés (possède un électron libre non apparié). On peut distinguer les radicaux primaires et les radicaux secondaires comme les radicaux peroxy (RO_2^\cdot) et les radicaux alkoxy (RO^\cdot) issus de la réaction des radicaux primaires avec des entités biochimiques cellulaires (lipides, protéines, glucides) (Gardès, 2003). Il existe 5 types principaux d'EROs :

I.1.1. Le peroxyde d'hydrogène H_2O_2

Ce n'est pas un radical libre à proprement parler mais une molécule car tous ses électrons périphériques sont appariés. Cependant, il peut générer des radicaux hydroxyles OH^\cdot en présence de cations métalliques tels que Fe^{2+} (réaction de Fenton) ou Cu^{2+} (Adjadj, 2009):



Il se forme par dismutation de l'anion super oxyde O_2^\cdot sous l'action d'une enzyme : la superoxyde dismutase (SOD).



Le peroxyde d'hydrogène, bien que moins réactif que certains autres EROs, n'en est pas moins un agent de signalisation efficace de par son effet prolongé, au radical hydroxyle à l'effet éphémère et à la demi-vie courte. De plus, en réagissant avec l'anion superoxyde, il fournit l'hydroxyle (Adjadj, 1995).

I.1.2. Le radical hydroxyle OH^\cdot

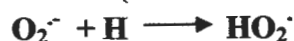
Le radical hydroxyle est le plus réactif des radicaux libres oxygénés. Il est particulièrement délétère vis-à-vis des matériaux biologiques et se forme par la réaction de Fenton ou par la réaction du peroxyde d'hydrogène avec l'anion superoxyde (réaction de Haber-Weiss) ou sous l'effet de radiations ionisantes (rayons X ou gamma). De par sa demi vie courte, et à la faible distance qu'il peut parcourir, il diffuse peu et agit directement sur le site de production (Youssef, 2010).

I.1.3. L'anion superoxyde O_2^\cdot

Il peut se former par réaction de l'oxygène avec un électron (généralement cet électron provient d'une fuite au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale). Au cours de la respiration mitochondriale physiologique, environ 2% de l'oxygène utilisé par la chaîne respiratoire aboutit à la formation d'anion superoxyde.



L' O_2^\cdot est relativement peu réactif, il peut agir en solution aqueuse comme base, en devenant un accepteur d' H^+ selon la réaction suivante (Youssef, 2010) :



La NADPH oxydase est également une source importante d'anion superoxyde (Bedard and Krause, 2007).



I.1.4. Le radical perhydroxyle HO₂·

C'est la forme protonée de l'anion superoxyde (Youssef, 2010).

I.1.5. Le monoxyde d'azote ou oxyde nitrique NO·

A côté des EROs, il existe des ERN (espèces réactives nitrogenées) dont le représentant majeur est le NO· C'est un agent vasodilatateur. Il est synthétisé par les NO synthases (NOS) selon la réaction (Haleng, 2007) :



Le NO est un radical peu réactif mais peut se lier aux radicaux libres oxygénés pour former des molécules plus toxiques comme les peroxynitrites (Lefer *et al.*, 1999).

1. 2. Sources d'EROs

Les voies majoritaires de production d'EROs sont sous la dépendance de divers systèmes spécifiques enzymatiques et non enzymatiques.

I.2.1. La chaîne respiratoire mitochondriale

La mitochondrie est la principale source de ROS (Réactive oxygène species) par l'intermédiaire de sa chaîne respiratoire. Elle produirait en effet 90 % des ROS cellulaires. Il existe deux sites de production de ROS : les complexes I et III (Balaban *et al.*, 2005 (figure 4).

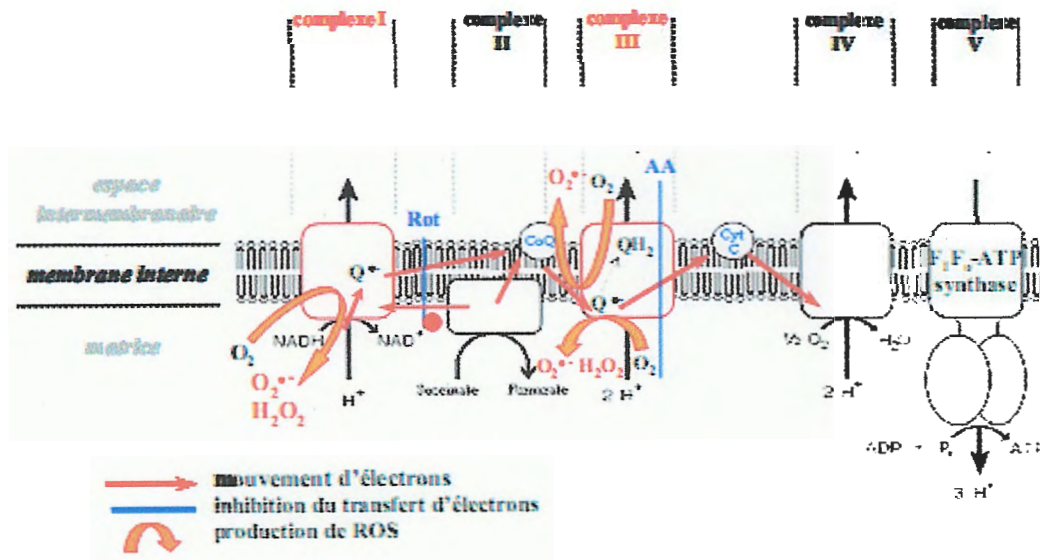


Figure 4 : Sites de production de ROS au niveau de la chaîne respiratoire. Deux sites de production d'O₂^{·-} sont reconnus : le complexe I et le complexe III. L'utilisation de la roténone (Rot) et de l'antimycine A (AA) a permis de localiser la production de ROS au niveau de ces complexes et de mettre en évidence le flux inverse d'électrons remontant du complexe II au complexe I (Garait, 2006).

Au niveau de la chaîne respiratoire a lieu une réduction contrôlée de l'O₂ aboutissant à la formation par la cytochrome oxydase, d'H₂O.



Lorsque la génération d'O₂ mitochondrial est augmentée ou lorsque les systèmes antioxydants sont déplétés, le H₂O₂ peut s'accumuler entraînant un stress oxydatif mitochondrial.

Dans cette situation, l'H₂O₂ peut réagir avec le Fe²⁺ de la mitochondrie (réaction de Fenton) et produire des ions hydroxyles OH⁻ (Youssef, 2010).

I.2.2. Les cytochromes

Le réticulum endoplasmique lisse contient des enzymes qui catalysent une série de réactions pour détoxifier les molécules liposolubles et d'autres produits métaboliques toxiques. La plus connue de ces enzymes est le cytochrome P450 qui oxyde les acides gras insaturés et les xénobiotiques, produisant ainsi des ROS. Il semble que cette production radicalaire régule certaines fonctions du réticulum (Garait, 2006).

I.2.3. Le peroxyosome

Le peroxyosome est un organite intracellulaire bordé d'une membrane effectuant des réactions de peroxydation lipidique : β-oxydation des acides gras à très longues chaînes (Youssef, 2010). Il réalise également des réactions générant du peroxyde d'hydrogène dans la cellule (servais, 2004): des enzymes oxydantes sont présentes dans cet organite : la D-amino-acide-oxydase, l'urateoxydase, et la glycolate oxydase (Youssef, 2010).

I.2.4. La xanthine oxydoréductase

La xanthine oxydoréductase est la principale enzyme de la dégradation des bases puriques. L'enzyme comporte une forme réduite (xanthine déshydrogénase - XDH) catalysant la déshydrogénation avec le NAD⁺ comme coenzyme. Elle peut être convertie par oxydation en un dimère (xanthine oxydase) fonctionnant avec l'oxygène et produisant des peroxydes. *In vivo*, la forme réduite est prédomine dans le foie et la forme oxydée dans les vaisseaux (Berry *et al.*, 2004). La xanthine oxydase (XO) est une source importante de radicaux libres. Elle transforme l'hypoxanthine en xantine puis en acide urique, produisant au cours de chacune de ces deux réactions un anion superoxyde. La xanthine déshydrogénase produit quant à elle une molécule de peroxyde d'hydrogène par molécule d'hypoxanthine hydrolysée (Harrison, 2002).

I.2.5. La NADPH oxydase

La NADPH oxydase est un complexe enzymatique multi protéique, appartenant aux phagocytes (polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, monocytes et macrophages) et aux lymphocytes B. Elle catalyse le transfert d'électrons de son substrat le NADPH à l'accepteur final l'oxygène entraînant la production d'anions superoxyde et ses dérivés de réduction : le peroxyde d'hydrogène, le radical hydroxyle et l'oxygène singulet. Ces composés oxydants sont capables de tuer les micro-organismes préalablement endocytés (Delbosc *et al.*, 2003)



I.2.6. Les NO synthases

Les enzymes responsables de la synthèse de monoxyde d'azote (NO⁻) à partir de la Larginine dans les tissus mammifères sont les NO synthases (Vergely, 2003) :



Cette réaction dépend de nombreux co-facteurs : NADPH (Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit), FAD (Flavine adénine dinucléotides), FMN (Flavine mononucléotide), BH₄ (Tetrahydrobioptérine) et du fer. Il existe quatre isoformes de NOS : eNOS (endothéliale NOS), nNOS (neuronal NOS), toutes les deux dépendantes du calcium et constitutivement actives et iNOS (inductible NOS) indépendante du calcium; la quatrième NOS est une NOS mitochondriale découverte récemment (Boveris *et al.*, 2002) et localisée dans la membrane mitochondriale interne. Ces quatre isoformes sont largement distribuées dans l'organisme (Nathan *et al.*, 1994; Boveris *et al.*, 2002), et parfois co-exprimées dans un même type cellulaire (Youssef, 2010).

I.2.7. Les cyclooxygénases et lipooxygénases

L'acide arachidonique ou acide eicosatétranénoïque peut être libéré par des lipides membranaires sous l'action de lipases. L'acide arachidonique peut ensuite subir l'action d'oxygénases telles que les prostaglandines endoperoxydase synthétases (les cyclooxygénases, COX) ou les

15-, 12- et 5- lipooxygénases (LOX). Le métabolisme de l'acide arachidonique qui ouvre les voies conduisant à des médiateurs lipidiques tels que les prostaglandines et leucotriènes s'accompagne de la génération des EROs (Kim *et al.*, 2008).

I.2.8. Les monoamine oxydases (MAOs)

Les MAOs catalysent la déamination oxydative des amines (mono-, di- et polyamines). (Vindis *et al.*, 2000; Polgar *et al.*, 2007).

I.2.9. L'auto-oxydation des catécholamines

L'apparition de radicaux superoxydes $\text{O}_2^{\bullet -}$ peut résulter de l'auto-oxydation de composés tels que des catécholamines, en particulier la dopamine (Klegeris *et al.*, 1995). En effet, les catécholamines possèdent une structure dihydroquinone (QH₂), facilement oxydable, notamment en présence d'ions métalliques tels que le Fe^{2+} ou le cuivre Cu^{2+} . Les produits de cette auto-oxydation (semiquinones, quinones et anion superoxyde $\text{O}_2^{\bullet -}$) sont généralement toxiques pour les cellules (Spencer *et al.*, 1998).

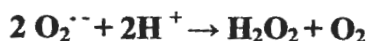
I.3. Systèmes de défense contre les EROs

En situation physiologique, l'oxydation phosphorylante des mitochondries conduit en permanence à la production d'EROs dont la concentration reste faible et stable grâce aux défenses antioxydants. Cet équilibre est indispensable pour l'organisme afin de réguler certaines voies de signalisation, de prolifération ou de différenciation cellulaire et d'intervenir dans les phénomènes d'apoptose et d'immunité (Youssef, 2010). L'organisme possède deux types de défense: enzymatiques et non enzymatiques. Les défenses non enzymatiques sont nombreuses. Les plus importantes font intervenir la mélatonine (Youssef, 2010), le système thioredoxine (Bjornstedt *et al.*, 1994), la vitamine E (Janero, 1991), ect. Nous allons développer le système de défense enzymatique :

I.3.1. La superoxyde dismutase (SOD)

Le radical superoxyde qui présente une certaine toxicité est éliminé ou tout au moins maintenu à un niveau de concentration assez bas par des enzymes appelées superoxyde

dismutases (SOD) qui catalysent sa disparition par dismutation (Brown and Fridovich, 1980)



I.3.2. La catalase

Cette enzyme est présente dans les péroxysomes. Il s'agit d'un tétramère formé de quatre hèmes (structures porphyriques avec un atome de fer), chacun pouvant réagir avec une molécule de peroxyde d'hydrogène. La catalase réagit très rapidement avec l' H_2O_2 pour former de l'eau et de l'oxygène :



Cette enzyme est l'une des plus efficaces des enzymes anti-oxydantes, elle n'est pas saturable par aucune concentration d' H_2O_2 (Lledias *et al.*, 1998).

I.3.3. La Glutathion peroxydase (GPx) et la Glutathion réductase (GR)

La glutathion peroxydase (GPx) agit en synergie avec la SOD puisque son rôle est d'accélérer la dismutation du H_2O_2 en H_2O et O_2 . Lors de cette réaction (Figure 5) deux molécules de glutathion réduit (GSH) sont oxydées en glutathion disulfure (GSSG).

Le glutathion disulfure (GSSG) ainsi produit est à nouveau réduit par la glutathion réductase (GR) utilisant le NADPH comme donneur d'électron (Garait 2006 ; Adjadj 2009).

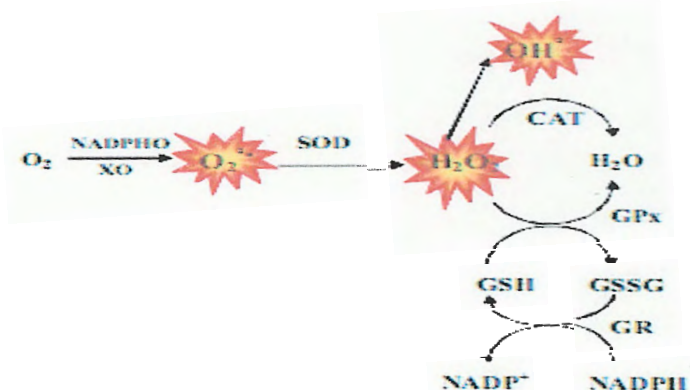


Figure 5 : Les défenses antioxydantes enzymatiques (Adjadj, 2009).

I.4. Conséquences de stress oxydatif

Les dommages cellulaires causés par les ERO sont d'intensité variable, proportionnelle à leur taux de production et à leur durée d'action. Ils peuvent être :

- Transitoires (mécanisme de défense par destruction de bactéries pathogènes) ;
- Chroniques aiguës (destruction cellulaire) par nécrose et apoptose (Cancers) ;
- Chroniques modérés (syndrome inflammatoire) caractérisant diverses pathologies : *rhumatoïdes* (Arthrite, Sclérose amyotrophique), *broncho-pulmonaires* (Asthme, Syndrome respiratoire, Fibroses pulmonaires, Emphysème), *gastro-intestinales* (Colites, Maladie de Crohn), *neurodégénératives* (Alzheimer, Parkinson), *vasculaires* (Diabète, Athérosclérose, Cardiomyopathies) (Haleng, 2007, Montagnier *et al.*, 1998)

II. Relation entre le diabète et le stress oxydatif

Le stress oxydatif semble être largement impliqué dans le développement du diabète et les complications associées. En fait, la génération de ROS est 5 fois plus élevée chez les patients atteints de diabète de type 1 et 2 que chez les patients sains (Baynes and Thorpe, 1999).

II.1. Rôle du stress oxydatif dans le développement du diabète

II.1.1. Le stress oxydatif et insulino-résistance dans le diabète type 2

Il est maintenant admis que des concentrations élevées de glucose dans les milieux extra et intracellulaires induisent un stress oxydant (Delattre *et al.*, 1999). Ce stress inhibe à la fois la sécrétion d'insuline (Drews *et al.*, 1994) et la transduction de son signal, conduisant vers l'insulino-résistance (Delattre *et al.*, 1999). En effet l'eau oxygénée produit massivement dans la mitochondrie sous les effets de l'hyperglycémie chronique du diabète, inhibe l'autophosphorylation du récepteur de l'insuline et son substrat IRS-1 (Insulin receptor substrat-1). Cette inhibition se répercute sur l'activation de la PI3-kinase (Phosphatidylinositol 3-kinase) et les MAP kinases (mitogen-activated protein kinases), la translocation du transporteur du glucose GLUT4, l'activation de la protéine kinase B et médie les effets du TNF α (Tumor necrosis factor α), favorisant un syndrome inflammatoire (Hansen *et al.*, 1999).

II.1.2. Stress oxydant et interactions mitochondrie – apoptose dans le diabète de type 1

Dans le diabète de type 1, certains travaux ont pu montrer que le stress oxydant conduit vers la destruction insulaire du pancréas, soit par nécrose ou apoptose de la cellule β (Rousselot, 2002). Les effets délétères à la fois de l'hyperglycémie chronique (glucotoxicité) et des Acides Gras Libres (lipotoxicité) trouvent leur impact au niveau mitochondrial (Brownlee, 2001). En effet, l'élévation accrue des AGL favorise la synthèse de céramides qui vont activer la NOSynthase. L'excès de NO formé accentue la formation du radical du monoxyde d'azote, ce qui va inhiber le cytochrome C oxydase, entraînant l'ouverture du Pore de Transition de Perméabilité (PTP) de la membrane interne mitochondriale. Cette brèche du PTP conduit à la fuite de protons et entraîne à son tour un gonflement mitochondrial, la sortie du cytochrome C dans le cytosol et l'activation des caspases, phénomène relié à la mort de la cellule β (Detaille *et al.*, 2002). D'autre part, les espèces réactives de l'azote (ERA) agissent comme second messenger des interleukines, ce qui explique la destruction de la cellule β dans le diabète type 1 auto-immune (Cunningham and Green 1994).

II.2. Le stress oxydatif et les complications du diabète

II.2.1. Les complications du diabète

Malgré le développement des molécules normalisant la glycémie et l'amélioration de schémas thérapeutiques, le diabète reste soumis à une surmorbidity et à une surmortalité liée essentiellement à des atteintes dégénératives tissulaire notamment au niveau des nerfs, des reins, de la rétine et du cœur. Le diabète sucré induit fréquemment l'apparition des complications aiguës ou chroniques. Les principales complications diabétiques aiguës est un coma causé soit par une hyperglycémie (acido-cétose), soit par une hypoglycémie due par exemple à une prise trop importante d'un médicament hypoglycémiant. Les complications chroniques du diabète consistent surtout en des maladies vasculaires dégénératives dont les caractéristiques principales sont l'obstruction progressive de la lumière des vaisseaux et, au niveau de la microcirculation, le passage anormal de protéines de la circulation sanguine vers les tissus. Ces complications

concernent à la fois les gros vaisseaux (macroangiopathie) et les microvaisseaux (microangiopathie) (Geoffroy, 2005).

II.2.1.1. La macroangiopathie

Désigne l'ensemble des lésions artérielles, de l'altération discrète de l'intima à l'obstruction de la lumière de certains vaisseaux, entraînant une ischémie des territoires environnants ; l'athérosclérose accélérée est la principale manifestation chez le sujet diabétique, qu'il soit de type I ou de type II. Le risque d'accidents cardio-vasculaires est donc majoré par ces atteintes généralisées, majoritairement représentées par les maladies coronaires mais aussi par des accidents vasculaires cérébraux et des artérites des membres inférieurs. Les lésions athéromateuses des diabétiques se caractérisent par leur incidence élevée et leur précocité, leur caractère souvent asymptomatique et leur localisation multiple ainsi que par leur gravité. Première cause de mortalité chez les diabétiques (50% des décès de patients diabétique dans les pays industrialisés), le risque cardiovasculaire est accru d'un facteur 3 à 5 chez les malades du diabète comparé au reste de la population. La pathogénèse des macrocomplications met en jeu trois facteurs principaux : des anomalies lipidiques (en particulier des modifications quantitatives et qualitatives des lipoprotéines), des anomalies de l'hémostase (hyperactivité plaquettaire et état procoagulant) et des modifications pariétales (épaississement et perte de complaisance de la paroi vasculaire) (Geoffroy, 2005).

II.2.1.2. La microangiopathie

Touche les petits vaisseaux (artérioles, veinules et capillaires de diamètre inférieur à 30µm), et associe une modification structurale de la lame basale endothéliale à une augmentation de la perméabilité pariétale à l'origine de la fuite de protéines plasmatiques. Elle concerne indifféremment tous les tissus et organes, mais ses manifestations cliniques ne deviennent sensibles qu'au niveau des fibres nerveuses (neuropathie), des microvaisseaux rénaux (néphropathie) et rétinien (rétinopathie) (Gerard, 2000 ; Geoffroy, 2005).

Dans l'œil, la rétine a un double système d'échange métabolique : sur sa face externe court le système vasculaire capillaire rétinien nourrissant 50 à 75 % de la face externe de la rétine ; la choroïde, tissu spongieux richement vascularisé, sur la quelle repose la rétine, assure les échanges pour le tiers interne. En conséquence, la l'ischémie capillaire rétinienne peut être sévère, confluyente, sans entraîner des nécrose ; au contraire, cette rétine qui souffre sécrète des facteurs de croissantes vasculaire qui vont entraîner une néo-vascularisation désordonnée, exubérante, inefficace à remplacer les vaisseaux obstrués et qui a vocation de saigner sur la rétine ou dans l'humeur vitrée (Gerard, 2000).

L'obstruction des capillaires glomérulaires rénaux entraîne, à long terme, la mort des segments vasculaire obstrués, voire la mort du glomérule atteint ; il s'en suit une perte progressive de la masse néphronique et une insuffisance rénale progressive (Gerard, 2000).

La persistance de l'hyperglycémie est étroitement liée à l'augmentation de l'incidence et de la gravité des complications vasculaires diabétiques (Geoffroy, 2005).

II.2.2. Mécanisme biochimique des complications diabétiques à base du stress oxydatif

L'augmentation de la glycolyse aérobie est responsable d'une augmentation de la production de radicaux libres oxygénés (RLO) par la mitochondrie qui active la PARP (Poly-(ADPribose)- polymérase) responsable d'une inhibition d'une enzyme clef de la glycolyse : la GAPDH (Dglycéraldéhyde-3-phosphate déhydrogénase). L'inhibition de la GAPDH s'accompagne d'une accumulation de métabolites intermédiaires de la glycolyse qui se détournent vers quatre voies métaboliques délétères pour la cellule : l'activation de la PKC via le

DAG (Diacyl glycérol) ; la synthèse de méthylglyoxal qui conduit à une production rapide d'AGEs ; l'activation de la voie des hexoamines (qui conduit à la formation d'UDP-Nacetylglucosamine) et celle du sorbitol. L'activation de la PKC- β (Jefraigne, 2005 ; Allard, 2010) (figure 6).

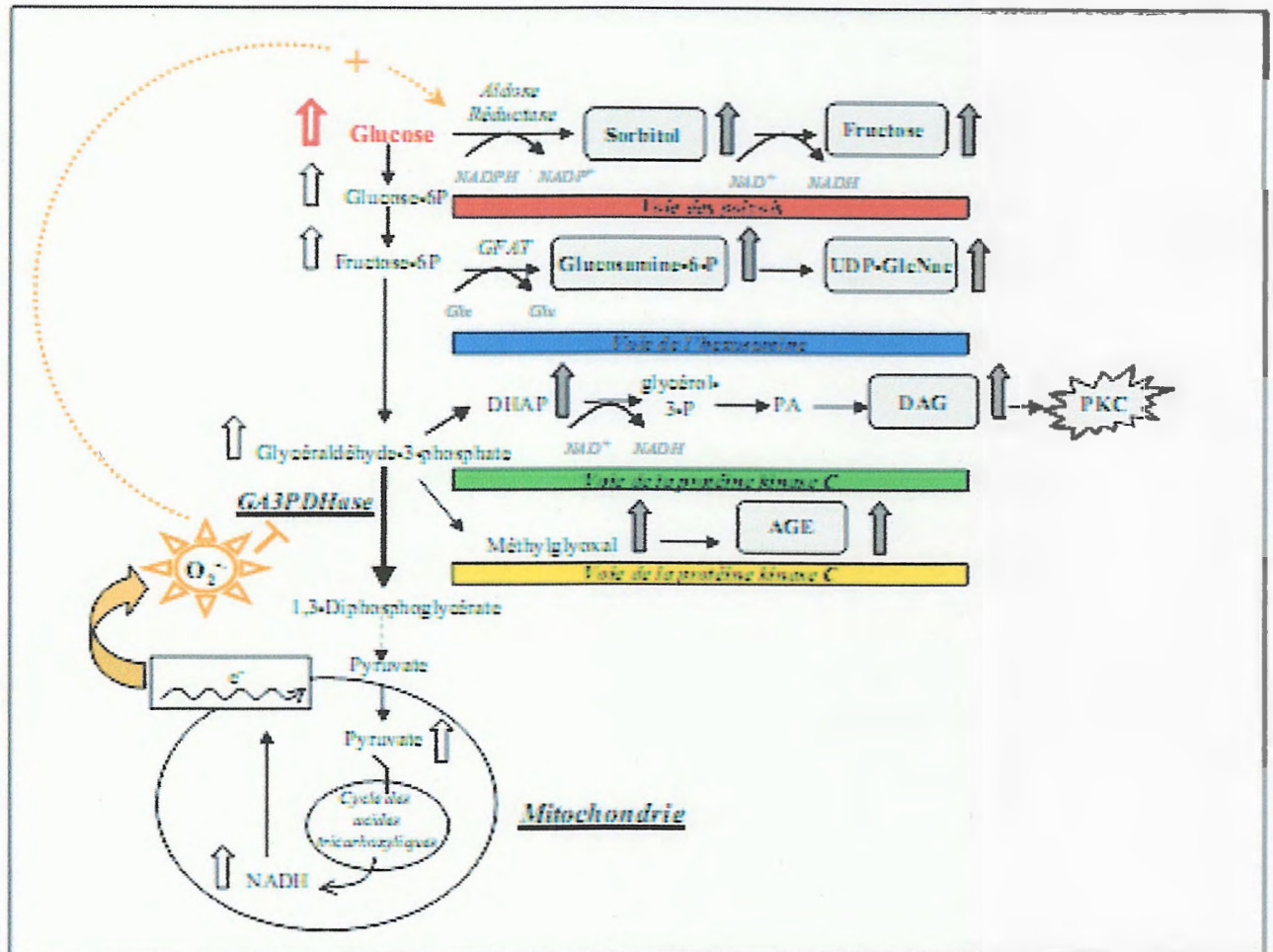


Figure 6 : Relation entre la production de radicaux libres par la mitochondrie et l'activation de différentes voies au cours de l'hyperglycémie (Geoffroy, 2005).

II.2.2.1. Accroissement du flux dans la voie des polyols :

Au cours de l'hyperglycémie, un pourcentage significatif du glucose est transformé en sorbitol sous l'action de l'aldose réductase cytosolique dont le coenzyme est le NADPH (Nicotinamide Dinucléotide Phosphate). Par la suite, le sorbitol est oxydé en fructose par le sorbitol déshydrogénase avec réduction du NAD⁺ en NADH (Guyot-Argenton, 2003).

L'activation de cette voie a deux conséquences :

Premièrement, le rapport cytosolique NADH/NAD⁺ augmente. Ceci inhibe l'activité de la glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase (GAPDH), ce dernier, dans la glycolyse, transforme le glycéraldéhyde-3-phosphate (G-3-P) en 1,3-bisphosphoglycérate, en utilisant la forme oxydée du coenzyme (NAD⁺) (Delattre *et al.*, 1999) (Figure 6). La concentration en trioses phosphate (DiHydroxy- Acétone Phosphate ou DHAP et G-3-P) augmente, ce qui finalement accentue la formation de produits terminaux de la glycation (Jefraigne, 2005).

Deuxièmement, les taux cellulaires de NADPH diminuent, qui est nécessaire à la régénération du glutathion oxydé (GSSG) en glutathion réduit (GSH) par la glutathion réductase (Guillausseau *et*

al., 2007) un facteur important de protection vis-à-vis des dommages créés par les radicaux libres oxygénés. Par conséquent un stress oxydant cellulaire en résulte (Geoffroy, 2005).

II.2.2.2. Production accrue de produits terminaux de La glycation (AGES)

Les AGEs se retrouvent en concentrations élevées dans les vaisseaux rétinien et dans les glomérules rénaux de sujets diabétiques. Leur site de formation est à la fois intracellulaire et extracellulaire (Tanaka *et al.*, 1988). Plusieurs mécanismes déclenchés par l'hyperglycémie contribuent à l'apparition d'AGEs : auto-oxydation intracellulaire du glucose en glyoxal, décomposition des produits Amadori (adduits de lysine et de 1-amino-1 désoxyfructose dérivé du glucose) en 3-déoxyglucosone, et fragmentation du G-3-P et du DHAP en méthylglyoxal. Ces dicarbonyls intracellulaires (glyoxal, méthylglyoxal, et 3-déoxyglucosone) réagissent avec les groupes amine des protéines intracellulaire et extracellulaires pour former des AGEs (Boulangier *et al.*, 2002 ; fantus, 2002) (Figure 6). Les lésions cellulaires observées sont explicables par les modifications structurelles et fonctionnelles de biomolécules importantes. D'une part, la fonction des protéines intracellulaire est altérée. D'autre part, la modification des protéines de la matrice extracellulaire (laminine, collagène, fibronectine) perturbe non seulement les interactions entre les composants de la matrice, mais aussi celles entre ces composants et les récepteurs cellulaires pour les constituants matriciels (intégrines) (Jefraigne, 2005; Gillery, 2006).

Les conséquences de la formation des AGE, directement ou à partir leur liaison avec des récepteurs membranaires (RAGE) sont multiples: altérations de la viabilité cellulaire, effets pro-thrombogènes, anomalies de la perméabilité cellulaire et de la vasomotricité (diminution de la vasodilatation par réduction de la production de NO et/ou augmentation de l'endothéline1), stress oxydant, altérations de la matrice extra-cellulaire (hyperproduction du mésangium, anomalies de l'élasticité pariétale, réactions de pontage inter-protéines, modifications des charges électronégatives des membranes (Guillausseau *et al.*, 2007).

II.2.2.3. Activation de la protéine kinase C :

La protéine kinase C (PKC) est activée par le DAG (diacylglycérol), l'hyperglycémie intracellulaire augmente la concentration de DAG. Cette augmentation provient d'une synthèse de novo à partir du DHAP (DihydroxyAcétone Phosphate, intermédiaire de la glycolyse) qui est réduit en glycérol-3-phosphate, ce dernier subissant une acylation ultérieure (Jefraigne, 2005) (Figure 6). L'activation des PKC entraîne de nombreuses anomalies dans la rétine et les reins exposés à un taux élevé de glucose (Tableau 1) (Fantus, 2002).

Tableau 1 : Modulation de l'activité enzymatique et l'expression génétique par l'activation de PKC (Fantus, 2002).

Modulation de l'activité enzymatique par l'activation de PKC	
L'enzyme modulée	Effet
Inhibition de NO synthase endothéliale	favorise la dysfonction endothéliale
Activation des NADPH oxydases	augmente les SOO (substance pouvant être oxydée par l'oxygène)
Activation la PLA2 (phospholipase A2)	inhibe le Na ⁺ , K ⁺ ATPase
Modulation de l'expression génétique par l'activation de PKC	
Expression	Effet
Augmentation le VEGF (facteur de croissance vasculaire Endothéliale)	augmente la perméabilité vasculaire
Augmentation le PAI -1 (inhibiteur-1 des activateurs du plasminogène)	diminue la fibrinolyse
Augmentation le TGFβ1 (facteur de croissance transformant β1)	Augmente l'expansion des cellules mésangiales

II.2.2.4. L'augmentation de flux dans la voie des hexosamines

Dans la voie des hexosamines, le fructose-6- phosphate produit à partir du glucose-6-phosphate est dérivé de la glycolyse pour servir de substrat dans des réactions qui aboutissent à la production d'UDP-N-acétylglucosamine (Figure 6) (Jefraigne, 2005) cette dernière est un précurseur d'autre sucre aminé comme CMP-NAc acide neuraminique, UDP-N-acétylgalactosamine, et N-mannosamine ces produits sont ensuite utilisés pour la biosynthèse des glycoconjugués comme les protéoglycanes (Eledie, 2005). Les glycoconjugués complexes formés sont le plus souvent destinés à être insérés au niveau de la membrane plasmique à la surface des cellules ou bien à être sécrétés. Ce mécanisme n'est donc pas directement considéré comme une voie de signalisation cellulaire (Geoffroy, 2005 ; Eledie, 2005). Par ailleurs, l'expression génique et la formation d'autres protéines cytoplasmiques et nucléaires, potentiellement cibles de O-glycosylation, pourraient être ainsi modulées par l'activation de la voie de l'hexoamine, et ainsi contribuer à la pathogenèse des complications diabétiques. La liste des protéines modifiées par O-glycosylation est toujours croissante. Ces protéines sont très importantes pour le fonctionnement cellulaire contrôlant l'expression génique, la croissance ou la division cellulaire, les activités enzymatique ou l'intégrité structurale du cytosquelette (Eledie, 2005).

Chapitre III :
Traitement du diabète

I. Mesures hygiéno-diététiques

I.1. Le régime

La majorité des diabétiques de type 2 sont en surpoids. Il ne faut jamais être trop brutal en instituant le régime qui est basé sur la perte de poids, le régime alimentaire adapté doit être riche en glucides simples et en fibres (Oroudji, 2005).

I.2. L'activité physique

La pratique d'une activité physique est associée à une diminution de la mortalité totale et de la mortalité cardiovasculaire, car elle améliore un certain nombre d'éléments du syndrome métabolique : baisse de la pression artérielle, amélioration de l'insulinorésistance, élévation du HDL, diminution de l'obésité viscérale (Emo, 2004).

II. Traitement avec des antidiabétiques oraux (ADO)

Si l'exercice et le régime ne sont pas suffisants pour contrôler le niveau de glucose, le médecin peut juger nécessaire l'utilisation des antidiabétiques. Il existe plusieurs classes des médicaments antidiabétiques oraux, parmi les quelles se trouvent :

II.1. Metformine

Ce sont des dérivés de la guanidine. Son effet sur la glycémie résulte de la diminution de la production hépatique de glucose et l'augmentation du transport de glucose dans les cellules musculaires. Elle améliore aussi le profile lipidique et la stéatose hépatique (Oroudji, 2005). La metformine agit via un régulateur cellulaire majeur du métabolisme lipidique et glucidique, l'AMP protéine kinase (AMPK). Par phosphorylation et activation de l'AMPK, la metformine conduit à une augmentation du métabolisme hépatique des lipides et du glucose. Il en résulte une diminution de la production de VLDL (*very low density lipoproteins*) par la réduction de la synthèse hépatique des lipides, ainsi qu'une diminution de la stéatose hépatique par augmentation de l'oxydation des acides gras, améliorant la sensibilité à l'insuline. Ces effets métaboliques expliquent son indication chez les patients diabétiques de type 2 (Spada, 2008).

II.2. Sulfonylurées hypoglycémiantes

Les sulfonylurées agissent au niveau des cellules pancréatiques des îlots de Langerhans par mobilisation de l'insuline disponibles. Elles agissent en bloquant les canaux potassiques sensibles à l'ATP (K^+_{ATP}). Il s'en suit une dépolarisation de la membrane plasmique avec comme conséquence une entrée de calcium dans les cellules pancréatiques. Il s'en suit une exocytose des granules de stockage de l'insuline (Mbodj, 2003 ; Denooz, 2010).

II.3. Inhibiteurs des alpha-glucosidase

Les alpha-glucosidases sont les enzymes responsables de la dégradation des sucres complexes. Leurs inhibiteurs, qui retardent l'absorption du glucose et réduisent principalement l'hyperglycémie postprandiale, agissent uniquement au niveau du tube digestif et ont des effets secondaires gastro-intestinaux (Mbodj, 2003 ; Agnès, 2010).

II.4. Glinides

Comme les sulfonylurées, les glinides stimulent la sécrétion d'insuline et contrôlent essentiellement l'hyperglycémie postprandiale. Leur action est de courte durée. Leurs effets secondaires gastro-intestinaux sont moindres et souvent transitoires par rapport aux autres ADO et les hypoglycémies sont souvent bénignes (Gimenez *et al.*, 2002).

III. Insulinothérapie

L'insulinothérapie consiste en la substitution de l'insuline manquante par des injections quotidiennes d'insuline exogène dont la quantité est déterminée au préalable en fonction de la glycémie. Cette quantité risque fort d'être modifiée au cours du temps. En effet, en raison de son administration par voie sous-cutanée, il existe un retard important entre l'injection et l'apparition de l'insuline dans la circulation périphérique, ainsi qu'une différence de diffusion d'une injection à l'autre. La dose d'insuline requise pour un patient donné a donc de fortes chances de fluctuer au cours du traitement (Klein, 2009).

Plusieurs types d'insuline furent développés qui dépendent essentiellement de leur rapidité de passage dans la circulation sanguine:

III.1. Les insulines ultra-rapides

Agissent entre 2 et 4 heures et sont injectées juste avant les repas. Elles permettent de faire entrer les sucres apportés par le repas dans les cellules. Ces insulines sont des insulines humaines légèrement modifiées afin de raccourcir la durée d'action et ainsi se rapprocher de l'action normale de l'insuline pendant un repas chez une personne non diabétique (Saidi, 2011).

III.2. Les insulines rapides

Agissent entre 4 et 6 heures et sont injectées une quinzaine de minutes avant un repas. Elles permettent également de faire entrer les sucres apportés par le repas dans les cellules. Ces insulines sont des insulines humaines non modifiées (Saidi, 2011).

III.3. Les insulines intermédiaires

Agissent entre 10 et 16 heures. Elles peuvent avoir des actions différentes : elles agissent soit de façon prolongée et équilibrée pendant toute leur durée d'action, soit de façon plus importante pendant les 6 premières heures que pendant les heures suivantes (Saidi, 2011).

III.4. Les insulines lentes

Agissent entre 20 et 24 heures. Ces insulines permettent de couvrir les besoins du métabolisme durant toute la journée. Ce sont des insulines qui ont été modifiées afin d'allonger leur durée d'action et/ou une libération prolongée pour s'approcher au maximum d'une sécrétion basale la plus constante possible (Saidi, 2011).

IV. Phytothérapie de diabète

IV.1. La phytothérapie dans le traitement du diabète

L'usage de la phytothérapie est fréquent dans l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2. Cet usage doit cependant s'appuyer sur les résultats d'études scientifiques encore peu nombreuses. Les conditions de leur utilisation doivent être précisées et les utilisateurs doivent être mis en garde contre d'éventuels effets secondaires (Ouhdouch *et al.*, 2008).

De nombreuses plantes sont considérées traditionnellement comme "anti-diabétiques"; certaines sont à l'origine de la mise au point de médicaments. Devant l'augmentation considérable du nombre de diabétiques dans les pays dont le niveau de vie s'améliore, de nombreux chercheurs ont évalué l'action pharmacologique de ces plantes traditionnelles et donc leur intérêt en médecine quotidienne dans ces pays où les médicaments synthétiques sont malgré tout assez chers et où la tradition de médecine par les plantes est bien ancrée dans les mœurs (Dey *et al.*, 2002).

IV.2. Plantes antidiabétiques

Les plantes médicinales sont employées pour le contrôle du diabète dans beaucoup de pays. L'inventaire et la sélection des plantes médicinales et des produits naturels utilisés dans la pharmacopée traditionnelle s'imposent afin de vérifier expérimentalement certaines indications thérapeutiques qui peuvent éventuellement présenter un intérêt pour la médecine moderne toujours sollicitante en matière de substances actives nouvelles. Environ 1200 plantes, couvrant 725 genres différents et 183 familles de plantes dans le monde sont jugées bénéfiques pour les diabétiques et utilisées à travers le monde (Bouxiid, 2012).

IV.3. Mécanismes d'action des plantes antidiabétiques

Les plantes possèdent plusieurs principes actifs qui leurs permettent d'avoir une action sur l'organisme. Dans le cas du diabète, elles ont une action hypoglycémiante, dont le mécanisme diffère ainsi que le principe actif responsable.

Parmi les constituants des plantes ayant une activité hypoglycémiante, on trouve les polysaccharides, les peptides, les alcaloïdes, les glycopeptides, les triterpénoïdes, les acides aminés, les stéroïdes, les flavonoïdes, les phénols, les coumarines, les ions inorganiques et les guanidines.

L'activité antidiabétique des plantes peut dépendre de plusieurs mécanismes :

- Réduction de la résistance à l'insuline (Bouxiid, 2012).
- Stimulation de la sécrétion d'insuline à partir des cellules bêta et/ou inhibition du processus de dégradation de l'insuline.
- Apport de quelques éléments nécessaires comme le Calcium, le Zinc, le Magnésium, le Manganèse et le Cuivre pour les cellules bêta.
- Régénération et/ou réparation des cellules bêta-pancréatiques.
- Effet protecteur de la destruction des cellules bêta.
- Augmentation du volume et du nombre de cellules dans les îlots de Langerhans.
- Inhibition de la réabsorption rénale du glucose.
- Inhibition de β -galactosidase, de α -glucosidase et de α -amylase.
- Prévention du stress oxydatif, qui peut être impliqué dans le dysfonctionnement des cellules bêta remarqué dans le diabète.
- Stimulation de la glycogénèse et de la glycolyse hépatique.
- Prévention de la conversion de l'amidon en glucose.

- Diminution des activités du cortisol (Bouxiid, 2012; Benhamza, 2008).

Quelques exemples :

Les guanidines furent extraits la première fois à partir de *Galega officinalis*. Ils constituent une source naturelle pour la semi-synthèse des Biguanides. Ces derniers sont moins toxiques que les guanidines (Dey *et al.*, 2002). D'autres composés ont été identifiés à partir d'une série de plantes ayant subi une évaluation scientifique. Ces composés, leur nature, leur mode d'action ainsi que leur source végétale sont classés dans le tableau 2:

Tableau2 : plantes antidiabétiques avec leurs principes actifs et les mécanismes d'action

Nom scientifique de la plante	Composé	Nature chimique	Mécanisme d'action possible
<i>Momordica charantia</i>	Polypeptide P	Polypeptide	Insulinomimétique administré par voie sous cutanée chez des diabétiques de type1 (Marles and Farnsworth, 1995).
<i>Momordica charantia</i> (Dey lucey <i>et al.</i> , 2002) <i>Momordica foetida</i> (Marles and Farnsworth, 1995)	Charantine	Hétéroside stéroïdique	* Mécanisme d'action exacte reste inconnu. Des études ont rapporté que: * Le jus de <i>M. charantia</i> peut améliorer la tolérance au glucose chez les diabétiques de type 2 (Welihinda <i>et al.</i> , 1986 ; Hamza, 2011). * L'extrait aqueux de <i>M. charantia</i> diminue la glycémie post prandial avec une réduction du taux de l'hémoglobine glycosylée (Srivastava <i>et al.</i> , 1993). * Il augmente l'utilisation hépatique du glucose et inhibe la néoglucogenèse, il réprime l'insulinorésistance en augmentant le taux des transporteurs membranaires de glucose (Al-Achi, 2005).
<i>Trigonella foenumgreacum</i> (Marles and Farnsworth, 1995 ; Dey lucey <i>et al.</i> , 2002)	Trigonelline	Alcaloïde	Les extraits bruts ont montré les effets suivants : * Diminution de la glycémie post prandial. * Diminution du taux de glucagon, somatostatine, insuline, cholestérol total et des triglycérides * Augmentation du taux d'HDL Cholestérol (Ribes <i>et al.</i> , 1984). * Resensibilisation des cellules à l'action de l'insuline (Al-Achi, 2005)

<i>Allium cepa</i>	Allyl propyl Disulfide	Dérivés de la cystéine	*Ces deux composés semblent agir par compétition avec l'insuline sur son récepteur (Marles and Farnsworth, 1995 ; Dey lucey <i>et al</i> , 2002 ; Al-Achi, 2005).
<i>Allium sativum</i>	Diallyl disulfide Oxide		
<i>Tinospora cordifolia</i>	La berbérine	alcaloïde	* Inhibition de l' α -glucosidase et à la diminution du transport du glucose à travers la barrière intestinale (Hamza, 2011).
<i>Andrographis paniculata</i>	L'andrographolide	diterpenoïde lactone	* Exerce <i>in vitro</i> également une activité hypoglycémiant significative (Hamza, 2011).
<i>Cucurbita maxima</i>	protein-bound	polysaccharide	* Augmente l'insulinémie, en réduisant la glycémie et en améliorant la tolérance au glucose (Hamza, 2011).
<i>Catharanthus roseus</i>	l'harmane le norharmane le pinoline	Alcaloïdes	* Action insulinosécrétrice par l'activation de l'imidazoline I3, site de fixation au niveau des cellules β pancréatiques. Ces composés augmentent la sécrétion d'insuline de deux à trois fois à partir des îlots de Langerhans isolés, justifiant leur activité hypoglycémiant. Ils agissent par interaction avec le récepteur imidazoline I3, ce qui provoque une élévation du calcium cytosolique et une augmentation de la sécrétion d'insuline (Hamza, 2011).

Chapitre IV :

Mécanismes hypoglycémiants des principes actifs de Marrubium vulgare

I. Aspects historique

La saveur amère de la plante donne l'explication du nom. En effet, « marrube » trouve son origine dans le mot hébreu « marrob », « mar » signifiant amer et « rob » signifiant suc. Toute fois, selon d'autres auteurs, le nom latin *marrubium* «*Marrubium*» serait dérivé de « Maria urbs », une ville antique Romaine. Les Egyptiens utilisaient *Marrubium vulgare* pour ses propriétés expectorante et mucolytique et également insectifuge et comme antidote contre plusieurs poisons et lui donnaient le nom de « graine de Horus ». Le nom anglais de cette plante, « White horehound », est dérivé du Dieu Egyptien Horus.

La plante est toujours inscrite dans les pharmacopées nationales. Ainsi, un grand nombre de pastilles et de sirops en renferment. Par ailleurs, la plante sert encore de nos jours à aromatiser certaines confiseries (Guiet, 2011).

II. Aspects botaniques

II.1 Classification classique

Tableau 3 : Données taxonomiques sur *Marrubium vulgare* (Bonnet, 2010).

Règne	<i>Plantae</i>
Sous-règne	<i>Tracheobionta</i>
Division	<i>Magnoliophyta</i>
Classe	<i>Magnoliopsida</i>
Sous-classe	<i>Asteridae</i>
Ordre	<i>Lamiales</i>
Famille	<i>Lamiaceae</i>
Genre	<i>Marrubium</i>
Nom binominal	<i>Marrubium vulgare</i>

II.2. Noms communs

Herbe vierge, bonhomme, mont-blanc, bon-rubi, marrochemin, marrube blanc, marrube commun, marrube vulgare (Delille, 2007).

II.3. Noms vernaculaires

Marriout, meriouat el kelb, achebet el kelb, frassioun, oum el roubia, timeriout, ifzi, aferkizoud (Delille, 2007).

II.4. Description :



Figure 8 : *Marrubium vulgare* (Schlemper, 1996)

Les fragments de feuilles ridés, pétiolés, à limbe ovale-orbiculaire, cordiformes et irrégulièrement crénelés, adhèrent les uns aux autres et sont tomenteux sur la face inférieure. Des fragments de tige feuillus et fleuris, quadrangulaires, sont recouverts de poils duveteux. Des petites fleurs blanches sont présentes, en verticilles axillaires nombreux, compacts et espacés sur les tiges. Des fragments de sépales cotonneux et recourbés sont bordés de crénelures et accompagnés quelque fois d'akènes noires, traingulaires. C'est une plante herbacée de 30 à 60 cm de haut, densément tomenteuse, à tige quadrangulaires et dont les feuilles obovales, vert jaunâtre à la face supérieure et vert blanchâtre à la face inférieure (d'où le nom marrube blanc), possèdent un bord crénelé et dentelé. De nombreuses fleurs blanches axillaires, à corolle bilabée, sont disposées en faux verticilles. La calice est à 10 dents (Wichtl *et al.*, 2007).

II.5. Habitat et culture

Le marrube blanc (*Marrubium vulgare*) est une espèce originaire de l'Europe méridionale et rencontrée en toutes régions, sauf dans le sud désertique (Lahsissene *et al.*, 2010). Commun dans toute l'Algérie, de nos jours, on le trouve dans les jardins (Volak *et al.*, 1986). C'est une plante qui se cultive facilement, plus particulièrement sur un sol pauvre et sec. Elle nécessite une forte exposition au soleil. La propagation peut se faire par semis au printemps, bouturage ou en divisant les racines (c'est la méthode qui est la plus utilisée) (Guet, 2011).

II.6. Parties utilisées et collecte

La récolte se fait à la floraison, d'Aout à Octobre. Les parties utilisées en médecine sont la plante entière, les parties aériennes ou les sommités fleuries séchées. Sa saveur est très amère, légèrement âpre et son odeur forte, surtout à l'état frais (Meftah, 2001).

III. Usages traditionnels

Cette plante possède les propriétés suivantes : tonique, expectorante, fluidifiante des sécrétions bronchiques, dépurative, cholérétique, diurétique, tonicardiaque, fébrifuge...

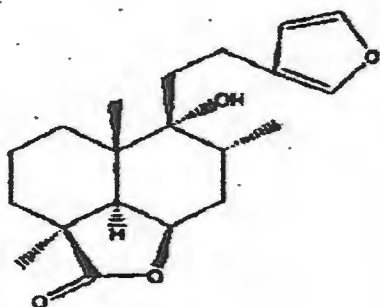
Les usages traditionnels de *Marrubium vulgare* qui en découlent sont donc nombreux :

- Toux, bronchites, asthme, rhume.
- Anti-inflammatoire (en particulier inflammation des voies respiratoires). (Sahpaz *et al.*, 2002).
- Désordres intestinaux : propriétés antispasmodique des fibres musculaires lisses, (Schlemper *et al.*, 1996).
- Cholérétique (augmentation de la sécrétion biliaire). Cette propriété est due à l'acide marrubique qui est obtenue par ouverture de la fonction lactonique de la marrubiine en milieu alcalin.
- Dyspepsie.
- Manque d'appétit.
- Diabète.
- Antimicrobien.
- Diurétique.
- Fièvre.
- bEn cas de règles douloureuses.
- Arythmie cardiaque : les principes actifs responsables sont l'acide caféique, l'acide chlorogénique mais aussi d'autres composants non identifiés (Vigneau, 1985). La plante est présentée pour avoir des effets chronotrope négatif, bathmotrope négatif et des propriétés parasympholytiques (Duffy *et al.*, 2003).
- Obésité.
- Vermifuge et insecticide (Pavela *et al.*, 2004).

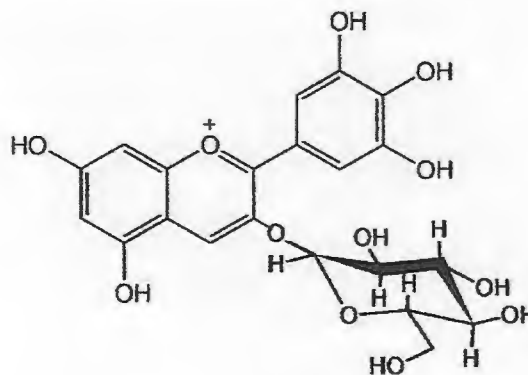
III. Aspects phytochimiques

Marrubium vulgare est une plante riche en principes actifs dont voici la liste et les principales structures moléculaires (figure 9) :

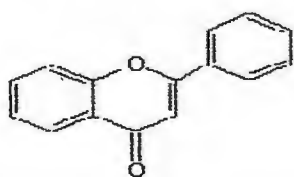
- Lactones diterpéniques labdaniques : marrubiine, prémarrubiine, pérégrinol, vulgatol, marrubénol, marrubiol.
- Glycosides de phénylpropanoïdes : verbascoside, forsythoside B, arenarioside, ballotetroside...
- Flavonoïdes : hétérosides flavoniques et flavonoliques du quercétol, de la lutéoline et de l'apigénine, lactoylflavones, dérivés de l'acide ursolique.
- Flavones méthoxylées : ladanéine, scutellaréine-5,7,4'-triméthyl éther, et scutellaréine-5,6,7,4'-tetraméthyl éther.
- Composés azotés caractéristiques de la famille des *Lamiaceae* : choline, stachydrine, bétonicine.
- Tanins spécifiques des lamiaicées, dérivés de l'acide hydroxycinnamique : acide chlorogénique, acide caféique, acide caféylquinique.
- Mucilage.
- Huile essentielle : monoterpène (<0,1%) : α -pinène, camphène, limonène, sabinène, para-cymène, para-fenchène (Wichtl *et al.*, 2007).



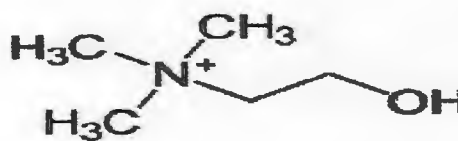
Marrubine



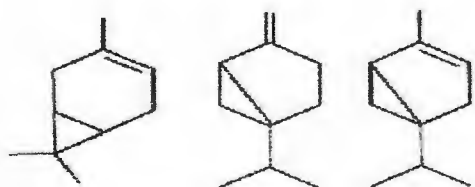
Hétéroside flavonique



Flavonoïdes



Choline

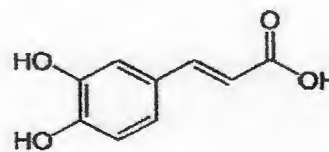


car-3-ene

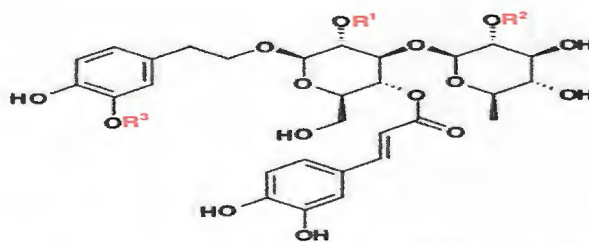
sabinene

alpha-thujene

Structure de quelque substance monoterpénique



acide caféique



	R ¹	R ²	R ³
Verbascoside	H	H	H
Forsythoside B	B-D-apiose	H	H
Arenarioside	B-D-xylose	H	H
Alyssonoside	B-D-apiose	H	CH ₃
Angoroside A	alpha-L-arabinose	H	H
Lavandulifoside	H	alpha-L-arabinose	H
Ballatetroside	B-D-apiose	alpha-L-arabinose	H

Glucosides phénylpropanoïdes

Figure 9 : Structures chimiques des principaux composants de *Marrubium vulgare*.

- Les lactones diterpéniques sont des dérivés des diterpènes (20 atomes de carbone) avec une fonction lactone. La fonction lactone est caractérisée par la présence d'un ester cyclique. Une lactone est donc un hétérocycle oxygéné, provenant de la lactonisation d'hydroxy-acides.
- Les flavonoïdes sont des polyphénols présents dans quasiment toutes les plantes médicinales. Ils regroupent un certain nombre de classes : flavonols (ex : quercétine), flavones (ex : apigénine, lutéoline) mais aussi les isoflavones, les flavanones, les flavan-3-ols, les anthocyanidines, les chalcones...
- Les tanins sont également des polyphénols mais de structure plus complexe que celle des flavonoïdes.
- Les mucilages sont des polysaccharides c'est-à-dire des polymères de glucides ou polysides (Guiet, 2011).

IV. Aspects pharmacologiques et thérapeutiques

IV.1. Propriétés de *Marrubium vulgare*

La famille des Lamiacées a été considérée comme l'une des grandes familles des plantes utilisées pour évaluer la présence typiques de métabolites secondaires (Wink, 2003). *Marrubium vulgare* est fréquemment utilisées dans la médecine traditionnelle pour guérir une variété de maladies. Elle possède des activités hypoglycémiantes (Roman *et al.*, 1992), vasorelaxante, antihypertensive, analgésique, anti-inflammatoire, anti-oxydante, antiédématogénique, et beaucoup d'autres activités biologiques. On se propose de s'intéresser plus particulièrement aux propriétés antioxydante, antimicrobienne, anti inflammatoire et hypoglycémiantes (Zarai *et al.*, 2011)

VI.1.1. Propriétés antioxydantes

VI.1.1.1. Les phénylpropanoïdes :

La richesse de *Marrubium vulgare* en glycosides de phénylpropanoïdes pourrait expliquer ses propriétés antioxydantes. L'extrait aqueux de *Marrubium vulgare* est capable de diminuer la vitesse de dégradation de l' α -tocophérol et donc de préserver la vitamine E endogène contenue dans les LDL. Ceci s'explique par une incorporation des glycosides de phénylpropanoïdes à la surface du LDL et/ou dans sa partie hydrophile. Cette association pourrait alors prévenir l'oxydation des LDL et préserver la vitamine E (Berrougui *et al.*, 2006). Les différentes études sur le sujet apportent la preuve d'une inhibition de l'oxydation des LDL par l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare*. Celle-ci semble découler de deux mécanismes :

-L'effet chélateur des ions cuivres Cu^{+2} .

-La capacité de fixation des radicaux libres (Guiet, 2011).

VI.1.1.2. Les flavonoïdes :

Les flavonoïdes inactivent et stabilisent les radicaux libres grâce à leur groupement hydroxyle (C3-OH) fortement réactif. Ils sont également capables de chélater les ions métalliques (largués à partir de leurs protéines de fixation ou de transport) qui peuvent renforcer les effets délétères par la production des radicaux hydroxyles ($\text{OH}\cdot$) (Ghedira, 2005).

VI.1.1.3.L'huile essentielle :

L'huile essentiel de *Marrubium vulgare* pourrait être considérée comme un conservateurs naturel des aliments et pouvant améliorer la santé humaine en tant qu'antioxydant naturel. Dans les travaux de kadri et ses collaborateurs (2011), l'huile essentielle de *Marrubium vulgare* possède une propriété réductrice et donc une activité antioxydante. Elle offre d'électrons aux radicaux libres réactifs.

VI.1.2. Propriétés antibactériennes

D'après la littérature et selon certaines recherches actuelles, il existe une relation étroite entre les composés flavoniques et les activités antibactériennes (Bijondi *et al.*, 1993), en raison de leur richesse en groupes phénoliques tel que, le carvacol et l'eugénol qui sont fortement actifs contre les microorganismes et agissent comme des agents dénaturants des protéines par leur pouvoir de fixation sur certaines protéines et enzymes modifiant ainsi les équilibres enzymatiques (Ozawa *et al.*, 1987).

La lyse des bactéries a été montrée par la libération des substances absorbant à 260 nm. Cette inhibition de développement d'*E.coli* provoquée par les huiles essentielles est similaire à celle enregistrée par *Marrubium vulgare* (Burt *et al.*, 2003).

Comme la principale cible de ces composés naturels est la membrane bactérienne des germes, l'activité biologique de ces composés entraine une fuite de potassium, la toute première preuve de l'existence de lésions irréversibles au niveau de cette membrane. Le thymol et le carvacrol, composés actifs d'huiles essentielles, rendent perméable la membrane des bactéries, ce qui est un effet précurseur de leur mort (Rhayour, 2002).

L'extrait de *Marrubium vulgare* présente un effet antibactérien à la concentration de 50µg/ml dont le diamètre d'inhibition de 20 et 21 pour *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli* respectivement (Bouchenak, 2011).

VI.1.3. Propriétés anti-inflammatoires

VI.1.3.1.Les diterpènes labdanes (marrubine)

Les résultats de recherche confirment et justifient l'utilisation de *Marrubium vulgare* dans la médecine traditionnelle pour traiter l'inflammatoir grâce à la présence de marrubiine et de dérivés synthétiques (Stulzer, 2006).

Les macrophages jouent un rôle important dans la modulation de la réponse inflammatoire, via la production de médiateurs biologiques tels que les prostaglandines (PGEs) et l'oxyde nitrique (NO). La synthèse de prostaglandines dépend essentiellement des deux isoformes de la cyclooxygénase, la COX-1 et la COX-2. La première est exprimée de manière constitutive, tandis que la COX-2 est inductible et est exprimée lors de diverses situations physiopathologiques telles que le choc septique et l'inflammation. Le NO est synthétisé par l'oxyde nitrique synthase dont il existe également une forme inductible (iNOS). De nombreuses cellules, dont les macrophages et les cellules endothéliales, expriment les enzymes inductibles COX-2 et iNOS, et produisent ainsi de grandes quantités de prostaglandine E2 (PGE2) et de NO, en réponse à une stimulation par le lipopolysaccharide bactérien. La modulation sélective de la surproduction des ces médiateurs pourrait représenter une cible thérapeutique dans différentes maladies inflammatoires (Waridel, 2003).

Comme des labdanes isolés du genre *Marrubium* (Lamiaceae) ont montré divers effets sur les processus inflammatoires dans les macrophages, le potentiel anti-inflammatoire du labdane a été évalué. Ce labdane réduit remarquablement la génération de oxyde nitrique de

manière dépendante de la concentration. Le labdane n'est par contre pas considéré comme un inhibiteur significatif de la production de prostaglandine E2, avec une inhibition de 69 % à la concentration maximale (100 μ M) (Waridel, 2003).

VI.1.3.2. Les flavonoïdes

Sous l'action de la cyclo-oxygénase et la lipo-oxygénase, l'acide arachidonique se métabolise en prostaglandines induisant ainsi des phénomènes inflammatoires. Certaines études montrent que certains flavonoïdes tel l'apigénine sont capables de modifier le métabolisme de l'acide arachidonique dans les plaquettes en inhibant ces enzymes (Maamri, 2008).

VI.1.4. Propriété antiallergique

Les flavonoïdes sont également connus pour leurs effets antiallergiques. Ils agissent par inhibition des enzymes qui favorisent la libération d'histamine à partir des mastocytes et des basophiles : l'AMPc phosphodiesterase et la Ca^{++} ATPase (Kotani *et al.*, 2000). La quercétine par exemple exerce un puissant effet inhibiteur de la libération d'histamine à partir des mastocytes (Formica and Regelson, 1995).

IV.1.5. Propriété hypoglycémiante

De nombreuses plantes font l'objet d'étude dans le but de rechercher une action hypoglycémiant. C'est le cas de *Marrubium vulgare*, plante pour laquelle l'effet hypoglycémiant d'un extrait hydro alcoolique a été démontré sur des lapins et sur des rats (Roman *et al.*, 1991). En effet, les résultats obtenus sur les lapins montrent une réduction de la glycémie de l'ordre de 25,8% (Novaes *et al.*, 2001).

L'administration de l'extrait du *Marrubium vulgare* diminue la glycémie, d'une manière progressive et significative dès la première heure. Cette diminution devient très significative, deux heures après traitement pour retourner vers la normale quatre heures après (El amrani *et al.*, 2010). En effet, l'activité hypoglycémiant enregistrée chez ces rats pourrait être attribuée à la potentialisation de l'action de l'insuline ou à l'inhibition de la réabsorption rénale de glucose au niveau des tubules proximaux du néphron (Shalev, 1999).

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

Dans l'étude présentée par Elberry et ses collaborateurs (2011), le niveau élevé de glucose plasmatique chez les rats diabétiques a été réduit grâce à l'administration de l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare*, qui a montré un taux plasmatique élevé d'insuline par rapport à des rats diabétiques témoins. L'action de *Marrubium vulgare*, semble être similaire à celle du glibenclamide (sulfonylurées). L'étude de composition chimique de *Marrubium vulgare*, conduit à la caractérisation de plusieurs flavonoïdes qui exercent une activité hypoglycémique, ainsi que des propriétés antioxydantes. Certains flavonoïdes ont des propriétés hypoglycémiques par modification du métabolisme du glucose. Ils exercent également un effet stimulant sur la sécrétion d'insuline par changement de la concentration de Ca^{++} et protègent les cellules pancréatiques qui peuvent être endommagées par les radicaux libres.

La synthèse de glycogène dans le foie et les muscles squelettiques a été altérée au cours du diabète; le contenu en glycogène dans les muscles et le foie a été nettement diminué chez les rats diabétiques. Dans les résultats de l'étude d'Elberry et ses collaborateurs (2011) une

augmentation de la teneur en glycogène du foie et des muscles squelettiques chez les rats diabétiques après l'administration orale de *Marrubium vulgare* peut être dû à la stimulation de la libération d'insuline par les cellules bêta. En outre, les rats diabétiques témoins ont montré une augmentation significative de la concentration plasmatique en glucose après sur charge orale en glucose. Cet effet peut être dû à la réduction de l'utilisation du glucose par les tissus et une production accrue de glucose hépatique, à la suite de production d'insuline diminué. L'administration de l'extrait de *Marrubium vulgare* produit une réduction significative dans la concentration plasmatique du glucose des rats diabétiques témoins. Ces résultats ont révélé que l'extrait *Marrubium vulgare* induit une augmentation de l'utilisation du glucose par les tissus de l'organisme des rats diabétiques.

Il est bien connu que la dyslipidémie est associée au diabète sucré incontrôlé. Les concentrations plasmatiques de TC (cholestérol total), LDL, TG (triglycérides), tandis que la baisse des niveaux de HDL, contribue à des complications secondaires du diabète. Une carence en insuline aiguë provoque d'abord une augmentation de la mobilisation des acides gras libres du tissu adipeux. Il en résulte une augmentation de la production de LDL. Dans l'étude de Elberry et ses collaborateurs (2011), les rats diabétique présentaient une élévation significative de la TC, TG, et LDL, tandis que le HDL a été diminué. L'administration du *Marrubium vulgare* abouti à abaisser les taux plasmatiques de TC, TG, et LDL avec une élévation du niveau de HDL. Il est connu que l'administration d'insuline à des sujets diabétiques non seulement élève l'activité lipoprotéine lipase, mais réduit également la concentration plasmatique de TG. La baisse actuellement observée dans le profil des lipides plasmatiques provoqué par *Marrubium vulgare* administrés à des rats diabétiques suggère que le potentiel de l'extrait est probablement due à l'élévation de niveau d'insuline.

Le mécanisme possible de l'extrait peut être en partie attribué à ses activités antioxydantes. Des études ont indiqué que l'extrait possède une activité antioxydant. Les feuilles des *Marrubium vulgare* ont été signalées d'être riche en composés phénoliques et ces composés ont été précédemment évalués comme piègeurs de radicaux libres. L'hyperglycémie génère des espèces réactives de l'oxygène (ROS), qui à leur tour provoquent la peroxydation lipidique et des dommages de la membrane.

L'étude d'Elberry et ses collaborateurs (2011) représente une réduction significative des enzymes antioxydantes dans les rats diabétiques. La GPx, GR, et le GSH a diminué et l'augmentation des taux de malonyldialdihyde indiquant un stress oxydatif. Une amélioration significative de ces indicateurs du stress oxydatif dans le foie des rats diabétiques traités par *Marrubium vulgare* est indicative de sa capacité à réduire la concentration du glucose, et son oxydation subséquente. Ces effets antioxydants de *Marrubium vulgare* ont été jugées meilleures que celles du glibenclamide (sulfonylurées) chez les rats diabétiques traités.

VI.1.6. Autres propriétés

La plupart des propriétés biologiques des tanins sont liées au pouvoir qu'ils ont de former des complexes avec des macromolécules en particulier avec les protéines. Cette propriété semble être essentielle dans leurs activités antivirales. Ainsi, leur association avec les protéines de surfaces des virus ou des cellules hôtes serait à l'origine de la diminution de la charge virale. De telles activités ont été trouvées à l'encontre de l'herpès et en particulier contre le HIV ou SIDA. De façon plus générale, les tanins sont des inhibiteurs enzymatique de l'élastase, de l'histidine décarboxylase et l'enzyme de conversion de l'angiotensine (Maamri, 2008).

Parmi les acides phénoliques présents dans *Marrubium vulgare* on trouve l'acide chlorogénique qui inhibe compétitivement l'oxydation de l'AIA (Acide B indalyl acétique), en se fixant préférentiellement sur les sites d'action de la protéine enzymatique : le depside mono-caféyle-3-

quinique, en induisant l'apparition d'un temps de latence dans l'oxydation de l'auxine, ainsi, il attribue les manifestations d'allergie.

L'administration chlorogénique dans la nourriture entraîne chez l'homme une sécrétion accrue d'acide chlorhydrique par l'estomac ; chez les souris et les rats, une excitabilité plus grande du système nerveux central, une augmentation de la sécrétion biliaire et du péristaltisme (Colonna, 1999).

Le tableau 4 résume quelques propriétés des constituants chimiques de *Marrubium vulgare* :

Tableau 4 : Effets des constituants chimiques de *Marrubium vulgare*.

Constituants de la plante	Effets
Diterpènes (marrubiine)	Effet antispasmodique sur le muscle lisse, analgésique, anti-inflammatoire, cholérétique.
Les acides phénoliques : acide chlorogéniques, phényléthanoïdes (marruboside), ...	Antioxydants, anti-inflammatoires, antimicrobiens, inhibiteurs de la cyclooxygénase.
Les flavonoïdes (apigénine, dérivés de la lutéoline).	Antioxydants, anti-inflammatoires, anti-oedèmes, hémolytiques, antidiabétiques.
Les phytostérols (b-sitostérol, ...)	Anti-inflammatoires, l'activité bactéricides, analgésiques.
L'huile essentielle	Antimicrobienne, antioxydante, spasmolytique.

IV.2. Indication

En usage externe, la plante hachée est utilisée en cataplasme sur les tempes contre la fièvre, et sur les abcès et les furoncles pour les panser et aider à leur cicatrisation. La plante, en usage interne, a un effet bénéfique en cas de rhume, de grippe, d'irritabilité, d'insomnie et de règles difficiles (Lahsissene, 2009). L'huile essentielle du marrube est irritante pour la peau et les muqueuses (Ben Gueddeur, 2002).

IV.3. Précaution d'emploi

Aucun effet indésirable n'est connu à ce jour aux doses thérapeutiques mais il est important de respecter les doses recommandées compte tenu de risque de trouble du rythme cardiaque existant à fortes doses (Guiet, 2011).

V. Formes pharmaceutiques et posologies

V.1. Gélules

Il s'agit de gélules contenant une poudre de sommité fleurie de *Marrubium vulgare*. le dosage est de 290mg par gélule. La posologie usuelle chez l'adulte est d'une gélule matin, midi et soir à prendre avant le repas avec un grand verre d'eau (Guiet, 2011).

Spécialités : Arkogélules Marrube blanc® (boite de 45 gélules).

V.2. Infusions

Les sommités fleuries peuvent être utilisées sous la forme d'infusions. Le principe consiste à verser de l'eau bouillante sur 1 à 2 cuillères à café de sommités fleuries séchées et finement coupées, et à laisser infuser pendant 5 à 15 minutes, avant de filtrer. Il est possible d'en boire une tasse plusieurs fois par jour (Delille, 2007).

Spécialités : Marrube blanc COOPER® boîte de 30g, Marrube blanc FLORINA® boîte de 100g.

V.3. Teinture mère

La teinture mère de *Marrubium vulgare* peut être utilisée dans les bronchites et dans l'asthme. La posologie habituelle pour un adulte de corpulence moyenne (environ 70 Kg) est de 160 gouttes à répartir en deux prises matin et soir avec un grand verre d'eau (Leclerc, 1984).

Spécialités : ferrier *Marrubium vulgare*® flacon de 125ml, Lehning *Marrubium vulgare*® flacon de 30 ml.

Conclusion

Conclusion

Le traitement et la surveillance du diabète sont des éléments d'autant plus importants que les complications sont nombreuses. La phytothérapie, une thérapie alternative, porte une nouvelle solution par le traitement avec les plantes. *Marrubium vulgare* une des plantes utilisées dans nombreux pays, elle possède plusieurs propriétés qui sont confirmées par l'usage traditionnelle, et aussi par les récentes études qui lèvent partiellement le secret sur la richesse de l'extrait de cette plante par des principes actifs et leurs mécanismes d'actions.

La richesse du *Marrubium. Vulgare*, d'une part des métabolites secondaires appartenant essentiellement à la classe des polyphénols, en particulier les flavonoïdes, et d'autre part, une série des métabolites identifiés comme le verbascoside (phényle propanoïde) sont les agents responsables de l'effet antidiabétique de la plante. Les phényles propanoïdes et les flavonoïdes ont une activité antioxydante qui aide à prévenir le développement des maladies macrovasculaires et les complications diabétiques qui résultent de l'hyperglycémie chronique. Les flavonoïdes ont un effet hypoglycémiant grâce à une stimulation de la libération d'insuline des cellules bêta-pancréatiques.

Références

bibliographiques

Références bibliographiques

Adjadj M. *Propriétés antioxydantes et activité inhibitrice de la xanthine oxydase des extraits de la plante médicinale ajuga iva (l.) schreber.* Mémoire de Magistère : Université de Mentouri. Constantine, 2009, 25 p.

Agnès V. *Nouveaux traitements du diabète de type 2.* Marcelcave., 2010, 30 p.

Al-Achi A. *Herbs that affect blood glucose levels.* Women's Health in Primary Care., 2005, vol.8, n°7, p.325-330.

Allard J. *Bradykinine et oestradiol: médiateurs endogènes d'intérêt pour la néphroprotection au cours du diabète expérimental.* Thèse Doctorat : Université Toulouse III - Paul Sabatier. Toulouse, 2010, 9 p.

Amadou A. *Etude d'une recette traditionnelle, des écorces de tronc de sclerocarya birrea hosch et de uapaca togoensis pax utilisées dans le traitement du diabète.* Thèse Doctorat : Université de Bamako. Mali, 2007, 6 p.

Arbouche lezoul Z. *les effets du traitement substitutif post ménopausique chez la diabétique de type 2 sur le métabolisme des lipoprotéines et le métabolisme des lipoprotéines et le métabolisme glucidique.* Thèse Doctorat : Université d'Alger, 2007, 23 p.

Arthur J.R. *The glutathione peroxidases.* Cell Mol Life Sci., 2000, vol.57, n° (13-14), p.1825-35.

Balaban R-S., Nemoto S and Finkel T. *Mitochondria, oxidants, and aging.* Cell., 2005, vol.120, p.483-495.

Bastard J-P et Hainque B. *Mécanismes d'action cellulaire de l'insuline et insulino-résistance périphérique.* Sang Thrombose Vaisseaux., 1995, vol.7, n°6, p.365-74.

Baynes J-W and Thorpe S-R. *Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm.* Diabetes., 1999, vol.48, p.1-9.

Bedard K and Krause K-H. *The NOX Family of ROS-Generating NADPH Oxidase: Physiology and pathophysiology.* Physiol Rev., 2007, vol. 87, p.245-313.

Belkheiri N. *Dérives phénoliques à activités antiathérogènes.* Thèse doctorat : Université de Toulouse. Paris, 2010, 244 p.

Ben Gueddeur I. *Etude in vitro de l'activité antimittotique de certaines plantes médicinales.* Thèse Doctorat de pharmacie .Rabat, 2002, 117 p.

Benhamza L. *Effet biologiques de la petite centauree. Erythraea centaurium (L.) pers.* Thèse Doctora: Université Mentouri. Constantine, 2008, 266 p.

Berghe G-V. *How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care?* J Clin Invest., 2004, vol.114, p.1887-95.

Berrougui H., Isabelle M., Cherki M and Khalil A. *Marrubium vulgare extract inhibit hmane LDL oxidation and enhances HDL-mediated cholesterol efflux in THP-1 macrophage.* Life sciences., 2006, p.105-112.

Berry C-E and Hare J-M. *Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications.* J Physiol., 2004, vol.555 (Pt 3), p.589-606.

Bijoundi D., Cianci P., Geraci C and Ruberto G. Antimicrobial and chemical composition of essential oils from sicilian aromatic plants. Flavour frag., 1993, vol.8, p.331-377.

Bjornstedt M., Xue J., Huang W, Akesson B and Holmgren A. *The thioredoxin and glutaredoxin systems are efficient electron donors to human plasma glutathione peroxidase.* J Biol Chem.,1994, vol.269, n 47, p.29382-4.

Blandine Garait., *Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la GliSODin®.* Thèse de Doctorat : Université Joseph Fourier. Grenoble 1, 2006,16 p.

Blandine J-D and Vague P. *Les médicaments de l'insulinorésistance.* Sang Thrombose Vaisseaux., 1998, Vol.10, n° 10, p.631-41.

Bonnet E. axinomie, marrubium vaillantii, tératologie, virescence, marrubium vulgare. Société Botanique de France., 2010, vol.33, n°8727, p. 282-287.

Bouchard PH. *Endocrinologie.* Espane, 2001, 136 p. ISBN 2-8041-3816-x.

Bouchenak M. *Nutrition et risque cardio-métabolique composés bioactifs et santé nutrition et immunité nutrition et risque alimentaire.* Laboratoire du nutrition clinique et métabolique et métabolique : Université d'Oran. 2011, 232 p. ISSN 2170-158X.

Boudjlal A., Henchichiri Ch., Siracusa L., Sari M., and Guisepe R. *Compositional analysis in vivo anti diabetic activity of wild Algérien Marrubium vulgare L.* Fitoterapia., 2012, vol.83, p286-292.

Boulangier E., Dequiedt Ph et Wautier J-L. *Les produits de glycation avancée (AGE): de nouvelles toxines?* Néphrologie., 2002, Vol. 23, n°7, 2002, p. 349-357.

Bouxid H. *les plantes médicinales et Diabète de type 2.* Thèse Doctorat: Université Sidi Mohammed Ben Abdallah. 2012, p.10-13.

Boveris A., Alvarez S and Navarro A. *The role of mitochondrial nitric oxide synthase in inflammation and septic shock.* Free Radic Biol Med., 2002, vol.33, n° 9, p.1186-93.

Brown K and Fridovich I. *Superoxide dismutase: threat and defense,* Acta Physiologica Scandinavica Supplementum medicine., 1980, vol.492, p.9-18.

Brownlee M. *Biochemistry and molecular cell biology of diabetes complications.* Nature., 2001, vol.414, p.813-20.

Bruneton J. *Plantes médicinales, Pharmacognosie.* 3^{ème} éd. Paris, 1999, 78 p.

Burt S.A and Reinders R-D. *Antibacterial activity of selected plant essential oils against Escherichia coli 0157, letters in Applied Microbiology.,* 2003, vol.36, p167-65.

Chevenne D, and Trivin F. *Le diabète sucré: propositions de nouvelles normes de diagnostic et de classification.* Annales de Biologie Clinique., 1998, vol.56, n 4, p.463-70.

Colonna J-P. *Quelques faits essentiels concernant les propriétés et la biosynthèse de l'acide chlorogénique.* 1999, 11 p.

Cunningham J-M and Green I-C. *Cytokines, nitricoxide and insulin secreting cells.* G Reg., 1994, vol.4, p.173-180.

Delattre J., Bonnefont R-D., Bordas F-M et Jaudon M.C. *Diabète sucré et stress oxydant.* Annales de Biologie Clinique., 1999, vol.57, n°4, p.437-44.

Delbosc S., Morena M., Badiou S., Araiz C., Dupuy A.M et Cristol J-P. *La NADPH oxydase : enzyme clé du stress oxydant et cible thérapeutique potentielle.* Médecine thérapeutique Cardiologie., 2003, vol.1, n°3, p.147-55.

Delille L. *les plantes médicinales d'Algérie.* Alger.2007, p.155-156.

Denooz R. *Intérêt clinique et économique du suivi thérapeutique pharmacologique pour des médicaments habituellement non contrôlés.* Thèse Doctorat: Université de Liège. 2010, 17 p.

Detaille D., Guigas B., Leverve X., Wiernsperger N-F and Devos P. *Obligatory role of membrane events in the regulatory effect of metformin on the respiratory chain function.* Biochem Pharmacol., 2002, vol.63, p.1259-127.

Dey lucey M-D., Anoja S., Attele D-D-S and Chun-Su Yuan MD. *Alternative therapies for type 2 diabetes.* Alternative medicine Review., 2002, vol.7,n°1, p. 45-58.

Drews P-K., Lang F., Haussinger D., and Drews G. *H₂O₂induced hyperpolarization of pancreatic B-cells.* Pflugers Arch., 1994, vol.426, p.552-554.

Drouin P., Blicke J-F., Charbonnel B., Eschwege E., Guillausseau P-J., Plouin P-F., Daninos J-M., Balarac N et Sauvanet J-P. *Diagnostic et classification Du diabète sucre Les nouveaux critères.* Diabetes & Metabolism., 1999, vol.25, n°1, p.73-83.

Duffy S.J., Vita J.A. *Effects of phenoilics on vascular endothelial function.* Current Opinion in Lipidology14., 2003, vol.32, p.21-27.

Elamarani F., Rhallab A., Aloui T., Elbadaoui K et Chakir S. *Etude ethnopharmacologique utilisée dans le traitement du diabète dans la région de Meknès-Tafilalet (Maroc).* Phytotherapie., 2010, p.163-57.

Elberry A-A., Harraz F-M., Ghareib S-A., Gabr S-A., Nagy A-A and Abdel-Sattar E. *Methanolic extract of Marrubium vulgare ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia in streptozotocin-induced diabetic rats.* International Journal of Diabetes Mellitus., 2011,8 p.

Eledie M. *Rôle des gangliosides dans les perturbations de la prolifération des péricytes rétinien et des cellules mésangiales rénales : implication dans le développement de la rétinopathie et de la néphropathie diabétiques.* Thèse Doctorat : Université de Rennes / ENSAR. Lyon, 2005, p.56-60.

EMO S. *Activité physique et santé : Etude comparative de trois villes européennes.* Thèse Doctorat : Faculté mixte de médecine de pharmacie. Rouen, 2004, 75 p.

Fantus D-G. *La pathogenèse des complications chroniques du diabète sucré.* La Division d'endocrinologie et du métabolisme., 2002, vol.2, n°4, p.1-8.

Favier A. *Le stress oxydant : intérêt de sa mise en évidence en biologie médicale et problèmes posés par le choix d'un marqueur.* Revues générales., 1997, vol.55, n°1, p.9-16.

Favier A. *Le stress oxydant intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique.* L'actualité chimique., 2003, p.108-155.

Ferré P. *Action et sécrétion de l'insuline Double jeu pour les canaux potassiques.* M/S., 2005, vol.21, n°(8-9), p.694-696.

Formica J-V and Regelson W. *Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids.* Food Chem Toxicol., 1995, vol.33, p.1061-1080.

Garait B. *Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la GliSODin®.* Thèse Doctorat : Université Joseph Fourier. 2006, 195 p.

Gardès A-M., Abedinzadeh Z and Jore D. *Espèces réactives de l'oxygène Comment l'oxygène peut-il devenir toxique ? L'actualité chimique.*, 2003, p.91-96.

Gariani I-K et Hagon-Traub J-Ph. *Diabète de type 1 ou 2? Ou autre ?* Rev Med Suisse., 2009, vol.5, p.1248-53.

Geoffroy K. *Rôle de sphingolipides endogènes dans les modifications de la prolifération des cellules mesangiales rénale en réponse aux produits avancés de glycation (AGE) : implication dans le développement dans la néphropathie diabétique.* Thèse Doctorat : Université Paris VII, Denis/ Didérot. Paris, 2005, p.56-79.

Gérard J. *Les diabètes de type «MODY».* Rev Med Liege., 2005, vol.60, n° (5-6), p.439-441.

Gérard S. *Diabétologie clinique.* 2^{ème} éd. Belgique, 2001. 12 p. ISBN 2-8041-3695.7.

Gérard S. *Prise en charge du diabète de type 2 non insulino-dépendant.* Paris, 2000. 108 p. ISBN 2-7420-0280-4.

Ghedira K. *Les flavonoïdes : structure propriétés biologique, rôle prophylactique et emplois en Thérapeutique.* 2005, p.162-169.

Gillery.P. *Stress oxydant et glycation des protéines au cours du diabète sucré.* Ann Biol Clin., 2006, vol.64, n° 4, p.309-14.

Gimenez F., Brazier M., Calop J., Dine T., et Tchiakpe L. *Pharmacie Clinique et thérapeutique.* 2^e éd. Paris, 2002, 392 p. ISBN 2294007786.

Guiet A. *L'apport de marrubium vulgare L dans la prévention du risque cardiovasculaire.* Thèse Doctorat: Université de Nantes. 2011, 83 p.

Guillausseau P-J., Meas T., Virally M., Laloi-Michelin M et Kevorkian J-Ph. *Physiopathologie des complications du diabète.* Louvain médical., 2007, vol.126, n°3, p.34-36.

Guyot-Argenton C. *Les complications de la rétinopathie diabétique.* Sang thrombose visseaux., 2003, vol.15, n° 2, p.86-95.

Haleng J., Pincemail J., Defraigne J-O., Charlier C et Chapelle J-P. *Le stress oxydant.* Rev Med Liege., 2007, vol.62, n° 10, p.628-638.

Hamza N. *Effet préventif et curatif trois plantes médicinales utilisées dans la wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de types 2 expérimental induit par le régime « high fat » chez la souris.* Thèse de Doctorat : Université Mentouri. Constantine, 2011, p.18-21.

Hansen L-L., Ikeda Y and Olsen G-S. *Insulin signalling is inhibited by micromolar concentration of H₂O₂. Evidence for a role H₂O₂ in tumor necrosis factor alpha-mediated insulin resistance.* J Biol Chem., 1999, vol.274, p.25078-25084.

Harrison R. *Structure and function of xanthine oxidoreductase: where are we now?* Free Radical Biology and Medicine., 2002, vol.33, p.774-797.

- Ichai C.** *Contrôle de la glycémie en réanimation : une mesure efficace ?* Sang Thrombose Vaisseaux., 2007, vol.19, n°10, p.535-41.
- Ingels C., Vanhorebeek I., Langouche L., Berghe G-V.** *Rôle de l'insuline et du contrôle de la glycémie en réanimation.* Réanimation., 2006, vol.15, p.474-80.
- Janero D-R.** *Therapeutic potential of vitamin E against myocardial ischemic-reperfusion injury.* Free Radic Biol Med., 1991, vol.10, n°5, p.315-24.
- Jefraigne J-O.** *Un mécanisme physiopathologique Central à l'origine des complications Du diabète ?* Rev Med Liege., 2005, vol.472, n 60, p.472-478.
- Kadri A., Zarri Z., Bekir A., Gharsallah N., Damak M., and Gdoura R.** *Chemical composition and antioxydant activity of Marrubium Vulgare L. Essential oil from Tunisia.* African journal of biotechnology., 2011, vol.10, n°19, p.3908-3914.
- Kebieche M.** *Activité biochimiques des extraits flavonoïdes de la plante Ranunculus repens L : effet sur le diabète expérimental et l'hépatotoxicité induite par l'Epirubicine.* Thèse Doctorat : Université Mentouri. Constantine, 2009. p 6.
- Kelly K-L., Ruderman N-B and Chen K-S.** *Phosphatidylinositol 3-kinase in isolated rat adipocytes. Activation by insulin and subcellular distribution.* J Biol Chem., 1992, vol.267, p.3423- 8.
- Khalfa S.** *Diabète sucré.* Alger, 2001, p.3-10.
- Kim C., Kim C-M., Kim J-Y and Kim J-H.** *Cytosolic phospholipase A (2), lipoxygenase metabolites, and reactive oxygen species.* BMB Rep., 2008, vol.41, n 8, p.555-9.
- Klegeris A., Ljudmila G-K and Greenfield A-S.** *Autoxidation of dopamine: a comparison of luminescent and spectrophotometric detection in basic solutions.* Free Radic Biol Med., 1995, vol.18, p.2215-22.
- Klein M.** *Relation entre diabète sucre de type 2 et l'amyloidose chez le chat étude bibliographique.* Thèse Doctorat : Université paul-sabatier. Toulouse, 2009, 80 p.
- Kotani M., Matsumoto M., Fujita A., Higa S., Wang W., Suemura M., Kishimoto T and Tanaka T.** *Persimmon leaf extract and astragaloside inhibit development of dermatitis and IgE elevation in NC/Nga mice.* J Aller Clin Immunol., 2000, vol.106, n 1, p.159-166.
- Lacombe M.** *Abrégé d'anatomie et de physiologie humaine.* 6^{ème} éd. Paris : Groupe laisons SA, 2006, p.122-135. ISBN : 2-7573-0025-3.
- Lahsissene H., Kahouadji A., Tijane M et Hseini S.** *Catalogue des plantes médicinales utilisées dans la région de zaer (Maroc occidental).* Belgique : Revue de botanique, 2009, 30 p.
- Leclerc H.** *La cure végétale.* Paris, 1984, 42 p .ISBN : 2-7155-009-2.
- Lefer A-M and Lefer D-J.** *Pharmacology of the endothelium in ischemia reperfusion and circulatory shock.* Annu Rev Pharmacol Toxicol., 1993, vol.33, p.71-90.
- Lledias F., Rangel P and Hansberg W.** *Oxidation of catalase by singlet oxygen.* J Biol Chem., 1998, vol. 273, n 17, p.10630-7.
- Maamri S.** *Etude de pistacia atlantica de deux régions de sud Algérien : dosage des lipides dosage des polyphénols, essais antileishmaniens.* Mémoire de magister : Université M'hamed bougara. Boumerdes, 2008, 141 p.

- Marles R-J and Farnsworth N-R.** *Antidiabetic plants and their active constituents.* Phytomedicine 2., 1995, vol.5. p.137-189.
- Mbodj N-A.** *Etude de l'activité antidiabétique, méthanolique et héxanique de vernonia colorata willd/drake composées chez des rats wistar.* Thèse Doctorat pharmacie: Université de Cheikh anta diop. Dakar, 2003, p.8-18.
- Meftah T.** *connaissance, valorisation et contrôle de l'utilisation de la flore sauvage en médecine traditionnelle.* Algérie, 2001, 57 p.
- Mizock B-A.** *Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature.* Am J Med., 1995, vol.98, p.75-84.
- Mohammadi Z.** *Etude du pouvoir antimicrobien et antioxydant des huiles essentielles et flavonoïdes de quelques plantes de larigion de Tlemcen.* Thèse Doctorat : Université Abou Bakr Belkaid Tlemcen. Alger, 2006, 13 p.
- Moller D-E and Flier J-S.** *Insulin resistance. Mechanisms, syndromes, and implications.* N Engl J Med., 1991, vol.325, p.938-48.
- Montagnier L., Olivier R and Pasquier C.** *Oxidative stress in cancer, AIDS and neurodegenerative diseases.* Marcel Dekker.New York, 1998.
- Mossard Ch.** *Biologie Moléculaire Biochimie des communications cellulaires.* Belgique, 2005, 199 p. ISBN 2-8041-3488-1.
- Nathan C., and Xie Q.W.** *Regulation of biosynthesis of nitric oxide.* J Biol Chem., 1994, vol. 269, n°19, p.13725-8.
- Novaes A-P., Rossi C., Poffo C., Pretti J-E., Oliveira A-E., Schlemper V., Niero R., Cechinel-filho V and Burger C.** *Preliminary evaluation of the hypoglycemic effect of some brazilian medicinal plants.* Therapie., 2001, vol.56, p.427-430.
- Oroudji B-M.** *Corrélation entre les spécifique démographique de la siene-saint-denis et les diffucultdes de la mise à l'insuline ambulatoire des médecins généralistes de la seine-saint-denis.* Thèse Doctorat : Université Pierre et Marie Curie. Paris 6, 2005, 18 p.
- Ouhdouch F, Errajraji A, Diouri A.** *la phytothérapie dans le traitement du diabète type 2.* Bruxelles : Diabète Metale., 2008, 214 p.
- Ouhdouch F., Errajraji A., et Diouri A.** *La phytothérapie dans le traitement du diabète type 2.* Brusculles: diabète metale., 2008, p 214.
- Ozawa T., Lilley T-H and Haslam E.** *Polyphenol interactions: Artringency and the loss of astringency.* Ann Biol Clin., 1987, vol.26, n°11, p.2937-2942.
- Palladino A-A., Bennett M-J et Stanley C-A.** *Hyperinsulinisme de l'enfant et de l'adolescent: quand la détermination de la concentration en insuline n'est pas toujours suffisante (versionfrançaise).* Ann Biol Clin., 2009, vol.67, n°3, p. 245-54.
- Papin J.** *Base moléculaires des défauts sécrétoires des cellules B : pancréatique lors de la glucotoxicité.* Thèse Doctorat. Paris, 2009, 11 p.
- Pavela R.** *Insecticidal activity of certain medicinal plants.* Fitoterapia 75., 2004, vol.19, p.745-749.
- Philippe B.** *Endocrinologie.* 1^{er} éd. Espagne. 2011, 136 p. ISBN 2-8041-3816-X.
- Polgar, E., Campbell A-D., MacIntyre1 L-M., Watanabe M and Todd A-J.** *Phosphorylation of ERK in neurokinin 1 receptor-expressing neurons in laminae III and IV of the rat spinal dorsal horn following noxious stimulation.* Mol Pain., 2007, vol.3, n°4, p.1-8.

- Rhayour K.** *Etude de mécanisme de l'action bactéricide des huiles essentielles sur Escherichia coli, Bacillus subtilis et sur mycobacterium fortuitum.* Thèse Doctorat : Université de sidi Mohamed Ben Abdellah. Maroc, 2002, 158 p.
- Ribes G., Sauvaire Y and Baccou J-C.** *Effects of fenugreek seeds on endocrine pancreatic secretions in dogs.* Ann Nutr Metab., 1984, vol.28, p.37-43.
- Roman R-R., Aharcon A-F., Lara L-A., and Flores S-J-L.** *Hypoglycemic effect of plants used in Mexico as antidiabetics.* Arch Med Res., 1992, vol.23, n°1, p.59-64.
- Rousselot B-D.** *Glucose and reactive oxygen species.* Curr Opin Clin Nutr Met Care., 2002, vol.5, p.561-68.
- Sahpaz S., Garbacki N., Tits M and Bailleul F.** Isolation and pharmacological activity of phenylpropanoids esters from *Marrubium vulgare*. Journal of Ethnopharmacology 79., 2002, vol.17, p.389-392.
- Saidi M.** *Traitement de données médicales par un système immunitaire artificiel reconnaissance automatique du diabète.* Mémoire de magister : Université Aboubekr Belkaid. Tlemcen, 2011, 16 p.
- Schlemper V., Ribias A., Nicolau M and Cechinel V.** *Antispasmodic effects of hydroalcoholic extract of Marrubium vulgare on isolated tissues.* Phytomedicine 7., 1996, vol.5, p.103-107.
- Schlemper V.** *Antispasmodic effects of hydroalcoholic extract of Marrubium vulgare on isolated tissues.* Phyto medicine., 1996, vol.17, p.211-216.
- Serrano R-M., José A and Gutiérrez F.** *Types 2 diabète Mellitus.* Espagne, 2010, 5 p. ISBN 978-84-8086-683-5.
- Servais S.** *Alteration mitochondriales et stress oxydant pulmonaire en réponse à l'azote : effets supplimentation en eméga-3.* Thèse Doctorat: Université claud-lyon I. France, 2004, p.19-29.
- Shalev A.** *Hope for insulin mimetic oral antidiabetic drugs.* 1999, 141 p.
- Singh M., PAL M and Sharma R.** *Biological Activity of the Labdane Diterpenes.* Planta Med., 1999, vol.65, p.2-8.
- Spada M et Philippe J.** *Place de la metformine dans le traitement du diabète de types 2 en 2008.* Rev Med Suisse., 2008, vol.4, p.1392-1397.
- Spencer J-P., Jenner P., Daniel S-E., Lees A-J., David C-J and Halliwell M-B.** *Conjugates of catecholamines with cysteine and GSH in Parkinson's disease: possible mechanisms of formation involving reactive oxygen species.* J Neurochem., 1998, vol.71, n°5, p.2112-22.
- Srivastava Y., Venkatakrishna-Bhatt H and Verma Y.** *Antidiabetic and adaptogenic properties of Momorica charantia extract. An experimental and clinical evaluation.* Phytother Res., 1993, vol.7, p.285-289.
- Stulzer H-K., Tagliari M-P., Zampirolo J-A., Cechinel-Filho V and Schlemper V.** *Antioedematogenic effect of marrubiin obtained from Marrubium vulgare.* Journal of ethnopharmacology., 2006, vol. n°108, p.379-384.
- Tanaka S., Avigad G., Brodsky B and Eikenberry E-F.** *Glycation induces expansion of the molecular packing of collagen.* J Mol Biol., 1988, vol. 203, p.495-505.
- Vergely C et Rochette L.** *Stress oxydant dans le domaine cardiovasculaire.* Médecine thérapeutique Cardiologie., 2003, vol.1, n°3, p.131-9.
- Vigneau C.** *Plantes médicinales, Thérapeutique-Toxicité,* éd Masson .1985, 180 p

- Vindis C., Séguélas M-H., Bianchi P., Parini A and Cambon C.** *Monoamine oxidase B induces ERK-dependent cell mitogenesis by hydrogen peroxide generation.* Biochem Biophys Res Commun., 2000, vol.271, n°1, p.181-5.
- Volak J., Stodola J et Severa F.** *plantes médicinales*, éd TSNP martin. Tchécoslovaquie. 1986, 30 p.
- Waridel P.** *Investigation phytochimique des plantes aquatiques potamogeton pectinatus L., P. lucens L., p. perfoliatus L. et p. crisspus L. (potamogetonaceae).* Thèse Doctorat : université de lausanne. 2003, 26 p
- Welihinda J., Karunanayake E-H., Sheriff M-H and Jayasinghe K-S.** *Effect of Momorica charantia on glucose tolerance in maturity onset diabetes.* J Ethnopharmacology.,1986, vol.17, p.277-282.
- Wichte M., Czygan F-C., Frhone D., Hiller K., Holtzel Ch., Nagell A., Pachaly P., Pfaunder H-J., Willuhn G et Buff W.** *Plantes thérapeutique.* 2^{ème} éd. 2003, 364 p.
- Wink M.** *Evolution of secondary metabolites from an ecological and molecular phylogenetic perspective.* Phytochemistry., 2003, vol.64, p.3-19.
- Youssef Chaaya R.** *Rôle du stress oxydant induit par les monoamines oxydases dans la fibrose rénale : étude in vivo dans un modèle d'ischémie reperfusion chez le rat.* Thèse Doctorat : Université Toulouse III - Paul Sabatier. France, 2010, p.46-51.
- Zarai Z., Kadri A., Benchabla I., Ben Mansour R., Bekin A., Majdoub H and Gharsallah.** *The in-vitro evaluation of antibacterial, antifungal and cytotoxic properties of Marrubium vulgare L. Essentielloil grown in Tunisia.* Lipides in health and disease., 2011, p.1-2.
- Zeghad N.** *Etude du contenu polyphénolique de deux plantes médicinales (Thymus vulgaris, Rosmarinus officinalis) et évaluation de leur activité antibactérienne.* Thèse Doctorat : Université de Mentouri. Constantine, 2009, 130 p.

Présenté par : Henni Zeyneb Laouar Karima Younes Hadjer	Date de soutenance : 30/06/2012
	Encadreur : Cherbal Asma Examineur : Handis Mohammed Essadek

Thème : Etudes des constituants chimiques de *Marrubium vulgare* et leur rôle dans effet hypoglycémiant de la plante.

Résumé

Le diabète est une maladie fréquente et grave ; il pose un problème de santé publique par ses complications. Il nécessite des médicaments, un régime alimentaire et un suivi médical. Aujourd'hui, dans le domaine thérapeutique l'homme a, en plus des traitements conventionnels (insuline et hypoglycémiantes oraux), recours à l'usage des plantes médicinales comme traitement complémentaire ou traitement dans les glycémies peu élevées. La phytothérapie constitue donc une alternative sérieuse ou tout au moins, un complément à la pharmacie classique. Dans la médecine populaire, plusieurs plantes, parmi les quelles, se trouve la marrube blanc (*Marrubium vulgare* L) sont utilisées dans le traitement de diabète. Le but de ce travail est l'étude des compositions chimiques de *Marrubium vulgare* et leur rôle hypoglycémiant.

En effet, cette plante contient des acides phénoliques, des flavonoïdes, des phytostérols et une faible quantité des huiles essentielles. En outre semble que les flavonoïdes sont responsables de l'effet hypoglycémiant.

Mots-clés : Diabète, La phytothérapie, *Marrubium vulgare*, activité hypoglycémique.

Abstract

Diabetes is a common and serious disease; it poses a public health problem due to its complications. It requires medication, diet and medical care.

Today, in addition to conventional treatment (insulin and oral hypoglycemic agents), people use medicinal plants as an adjunct treatment. Herbal medicine is thus a serious alternative or at least, a complement to conventional medicine. In folk medicine, several plants, among which, is the white horehound (*Marrubium vulgare* L) are used in the treatment of diabetes.

The aim of this work is to study the chemical composition of *Marrubium vulgare* and its hypoglycemic role.

In fact, this plant contains phenolic acids, flavonoids, phytosterols and a small amount of essential oils. It seems that flavonoids are responsible for the hypoglycemic effect.

Key-words: Diabetes, phytotherapy, *Marrubium vulgare*, hypoglycemic activity.

ملخص

داء السكري هو المرض الأكثر انتشارا و خطورة لأنه يطرح مشكلة من مشاكل الصحة العمومية من حيث مضاعفاته. هذا المرض يتطلب دواء و حمية غذائية و مراقبة طبية. في أيامنا هذه، و بالإضافة إلى العلاج التقليدي (الأتسولين و مخفضات السكر في الدم) يلجأ الإنسان إلى استخدام النباتات الطبية كمكمل أو كعلاج لخفض نسبة السكر في الدم. و بذلك تكون النباتات بديلا مهما أو على الأقل مكملا للعلاج الكلاسيكي. في الطب الشعبي تستعمل العديد من النباتات الطبية كدواء لمرض السكري و من بينها الفراسيون (*Marrubium vulgare*)، وهي النبتة التي يهدف هذا العمل إلى دراسة مكوناتها الكيميائية و الآليات المتدخلة في خفض نسبة السكر في الدم. تبين بعد الدراسة أن النبتة تتكون من أحماض فينولية، فلافونويدات، فيتوستيرولات، و نسبة ضعيفة من الليبيدات، كما أظهرت لنا هذه الدراسة أن الفلافونويدات هي المسؤولة عن خفض نسبة السكر في الدم.

الكلمات المفتاحية: مرض السكري، التداوي بالأعشاب، الفراسيون، خفض نسبة السكر في الدم