



UNIVERSITE
JEAN LOROUGNON GUEDE

UFR AGROFORESTERIE

REPUBLIQUE DE CÔTE D'IVOIRE

Union-Discipline-Travail

Ministère de l'Enseignement Supérieur et
de la Recherche Scientifique

ANNEE : 2023-2024

N° D'ORDRE :

095

THESE DE DOCTORAT

Mention : Biologie-Santé

**Spécialité : Biochimie et Pharmacologie des
Substances Naturelles**

*Effets préventifs et curatifs des extraits d'écorces de **Carapa procera** et de la plante entière de **Corchorus olitorius** sur des rates wistar rendues diabétiques par un régime hypercalorique*

CANDIDAT

Nom : BRAHIMA

Prénoms : Kouamé Koffi Raoul

JURY

Président : M. BAKAYOKO Sidiky, Professeur Titulaire,
Université Jean LOROUGNON GUEDE

Directeur : M. ACKAH Jacques Auguste Alfred Bognan, Maître de
Conférences, Université Jean LOROUGNON GUEDE

Rapporteur : M. KPAHE Ziéhi Fidèle, Maître de Conférences,
Université Jean LOROUGNON GUEDE

Examineur : M. OBOUAYEBA Abba Pacôme, Maître de Conférences,
Université Jean LOROUGNON GUEDE

Examineur : M. BAGRE Issa, Maître de Conférences, Université
Félix HOUPHOUËT-BOIGNY

Soutenue publiquement

Le 29-06-2024

TABLE DES MATIERES

	Pages
Dédicace	vii
Avant-propos	viii
Remerciements	ix
Liste des sigles et abréviations	xiii
Liste des tableaux	xviii
Liste des figures	xix
INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : GENERALITES	5
1.1. Diabète	6
1.1.1. Généralité sur le diabète	6
1.1.2. Classification étiologique du diabète	6
1.1.2.1. Diabète de type 1	6
1.1.2.1.1. Diabète de type 1 auto-immun	8
1.1.2.1.2. Diabète type 1 idiopathique	8
1.1.2.2. Diabète de type 2	8
1.1.2.3. Autres types de diabète	9
1.1.2.3.1. Diabète gestationnel	9
1.1.2.3.2- Diabètes de type MODY (Maturity Onset Diabetes of the Youth)	9
1.1.2.3.3- Diabètes secondaires	10
1.1.3. Epidémiologie	10
1.1.4. Critères de diagnostic	12
1.1.5. Homéostasie glucidique	13
1.1.5.1. Glycémie : Définition, régulation et organes impliqué	13
1.1.5.1.1. Pancréas	13
1.1.5.1.2. Tissus adipeux blancs	14
1.1.5.1.3. Muscles squelettiques	14
1.1.5.1.4. Foie	14
1.1.5.1.5. Rein	14
1.1.6. Organe clé dans le contrôle de la glycémie (Pancréas)	15
1.1.6.1. Particularité du pancréas	15
1.1.6.2. Pancréas exocrine	16

1.1.6.2.1. Suc pancréatique	17
1.1.6.2.2. Enzymes	17
1.1.6.2.3. Solution hydro électrolytique	17
1.1.6.2.4. Contrôle de la sécrétion pancréatique exocrine	17
1.1.6.2.5. Facteurs hormonaux stimulants	18
1.1.6.3. Pancréas endocrine	18
1.1.7. Régulation de la glycémie	20
1.1.7.1. Glucagon	20
1.1.7.2. Insuline	21
1.1.7.3. Somatostatine	22
1.1.7.4. Contrôle paracrine intra-îlot	24
1.1.8. 1.1.8. Diabète de type 2 : homéostasie glucidique et pathogénèse	26
1.1.8.1. Définition et mécanismes impliqués dans l'insulinorésistance	26
1.1.9. Mécanismes compensatoires de la masse cellulaire bêta endocrine fonctionnelle face à l'insulinorésistance	30
1.1.9.1. Plasticité morphologique	30
1.1.9.2. Plasticité fonctionnelle	31
1.2. Physiopathologie du diabète	32
1.2.1. Physiopathologie du diabète de type 1	32
1.2.2. Physiopathologie du diabète de type 2	32
1.2.3. Complications	34
1.2.3.1. Complications métaboliques ou aiguës	34
1.2.3.1.1. Acidocétose diabétique	34
1.2.3.1.2. Coma hyper-osmolaire	34
1.2.3.1.3. Acidose lactique	35
1.2.3.2. Complications chroniques	35
1.2.3.2.1. Complications microangiopathies	36
1.2.3.2.1.1. Rétinopathie	36
1.2.3.2.1.2. Néphropathie	36
1.2.3.2.1.3. Neuropathie	37
1.2.3.2.2. Complications macroangiopathie	37
1.2.3.2.2.1. Maladie coronaire	37
1.2.3.2.2.2. Accidents vasculaires cérébraux (AVC)	37

1.2.3.2.2.3. Autres complications	38
1.2.4. Traitements	38
1.2.4.1. Régime alimentaire	38
1.2.4.2. Activité physique régulière	38
1.2.4.3. Traitements médicamenteux	39
1.2.4.3.1. Antidiabétiques oraux	39
1.2.4.3.2. Insulinothérapie	39
1.2.4.4. Métabolites secondaires	41
1.2.4.4.1. Composés phénoliques	42
1.2.4.4.1.1. Flavonoïdes	42
1.2.4.4.2. Alcaloïdes	43
1.2.4.4.3. Saponosides	43
1.2.4.4.4. Terpènes et stéroïdes	44
1.2.4.5. Phytothérapie antidiabétique	44
1.3. Connaissances sur les plantes étudiées	48
1.3.1. <i>Carapa procera</i>	48
1.3.1.1. Position systématique	48
1.3.1.2. Description et caractéristique	48
1.3.1.3. Répartition géographique	49
1.3.1.4. Composition chimique et utilisation de <i>Carapa procera</i> en médecine traditionnelle	49
1.3.2. <i>Corchorus olitorius</i>	51
1.3.2.1. Position systématique	51
1.3.2.2. Description et caractéristique	51
1.3.2.3. Répartition géographique	52
1.3.2.4. Composition chimique et utilisation de <i>Corchorus olitorius</i> en médecine traditionnelle	52
DEUXIEME PARTIE : MATERIEL ET METHODES	54
2.1. Matériel biologique	55
2.1.1. Matériel végétal	55
2.1.2. Matériel animal	56
2.1.3. Régime d'induction du diabète : régime hypercalorique	57
2.1.4. Matériel chimique	57

2.1.5. Matériel technique	58
2.2. Méthodes	58
2.2.1. Préparation des extraits aqueux	58
2.2.2. Analyse phytochimique	60
2.2.2.1. Recherche des stérols et des polyterpènes par la réaction de LIEBERANN	60
2.2.2.2. Recherche des polyphénols par la réaction au chlorure ferrique	60
2.2.2.3. Recherche des flavonoïdes	60
2.2.2.4. Recherche des tanins	60
2.2.2.4.1. Recherche des tanins catéchiques ou condensés	60
2.2.2.4.2. Recherche de tanins galliques	61
2.2.2.5. Recherche des quinones libres ou combinées	61
2.2.2.6. Recherche des alcaloïdes (réactifs de Dragendorff et de Bouchardât)	61
2.2.2.7. Recherche des saponosides	61
2.2.3. Cytotoxicité des extraits de plante sur les cellules	61
2.2.3.1. Culture cellulaire	62
2.2.3.1.1. Décongélation des cellules	62
2.2.3.1.2. Trypsination ou trypsinisation	62
2.2.3.1.3. Préparer la suspension de numérotation	63
2.2.3.1.4. Remplissage des plaques de culture cellulaire	63
2.2.3.2. Tests de cytotoxicité	63
2.2.3.2.1. Test de viabilité au bromure de 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl) -2,5-diphenyl tétrazolium (MTT)	63
2.2.3.2.2. Test de lactate-déshydrogénase (LDH)	66
2.2.4. Administration des extraits aux animaux	66
2.2.4.1. Phase préventive	67
2.2.4.2. Phase curative	67
2.2.5. Evaluation des paramètres hématologiques	68
2.2.6. Dosage de quelques paramètres biochimiques	68
2.2.6.1. Dosage des marqueurs de la fonction rénale	68
2.2.6.1.1. Dosage de la créatinine	68
2.2.6.1.2. Dosage de l'urée	69
2.2.6.2. Dosage des marqueurs hépatiques	70
2.2.6.2.1. Alanine aminotransférase	70

2.2.6.2.2. Aspartate aminotransférase	70
2.2.6.3. Dosage du glucose	71
2.2.6.4. Dosage des paramètres lipidiques	71
2.2.6.4.1. Cholestérol total	71
2.2.6.4.2. Cholestérol -HDL	72
2.2.6.4.3. Triglycérides	73
2.2.7. Méthode d'extraction de l'acide ribonucleique (ARN)	74
2.2.8. Analyse statistique	74
TROISIEME PARTIE : RESULTATS ET DISCUSSION	79
CHAPITRE 1 : DETERMINATION DE LA COMPOSITION PHYTOCHIMIQUE DES EXTRAITS DES DEUX PLANTES : <i>Carapa procera</i> et <i>Corcherus olitorius</i> .	77
1.1. Introduction	77
1.2. Rendements des extractions des plantes	77
1.3. Analyse Triphytochimique	78
1.4. Discussion partielle	78
1.5. Conclusion partielle	81
CHAPITRE 2 : ACTIVITE CYTOTOXIQUE DES EXTRAITS AQUEUX DE L'ECORCE DE <i>Carapa procera</i> (EXT 1) ET DE LA PLANTE <i>Corchorus olitorius</i> (EXT 2) SUR DES CELLULES VERO ET RD	82
2.1. Introduction	82
2.2. Résultat du Test de viabilité au MTT des cellules VERO	82
2.3. Résultat du Test de mortalité au LHD des cellules VERO	84
2.4. Résultat du Test de viabilité au MTT des cellules RD	86
2.5. Résultat du Test de mortalité au LHD des cellules RD	88
2.6. Discussion partielle	90
2.7. Conclusion partielle	91
CHAPITRE 3 : EFFET DES EXTRAITS AQUEUX DE L'ECORCE DE <i>Carapa procera</i> (EXT1) ET DE LA PLANTE ENTIERE DE <i>Corchorus olitorius</i> (EXT2) EN PREVENTIF	92
3.1. Introduction	92
3.2. Effet des extraits de plantes sur le poids corporel	92
3.3. Effet des extraits de plantes sur la glycémie des rates	93
3.4. Effet des extraits de plantes sur les paramètres lipidiques	94

3.5. Effet des extraits de plantes sur les paramètres hépatiques	95
3.6. Effet des extraits de plantes sur les paramètres rénaux (urée et créatinine)	96
3.7. Discussion partielle	98
3.8. Conclusion partielle	100
CHAPITRE 4 : EFFET DES EXTRAITS AQUEUX DE L'ECORCE DE <i>Carapa procera</i> (EXT1) ET DE LA PLANTE ENTIERE DE <i>Corchorus olitorius</i> (EXT2) EN CURATIVE	102
4.1. Introduction	102
4.2. Effet des extraits de plantes sur le poids corporel	102
4.3. Effet des extraits de plantes et de la metformine sur la glycémie des rates	103
4.4. Effet des extraits de plantes et de la metformine sur les paramètres lipidiques	104
4.5. Effet des extraits de plantes et de la metformine sur les paramètres hépatiques	106
4.6. Effet des extraits de plantes et de la metformine sur les paramètres rénaux (urée et créatinine)	106
4.7. L'acide ribonucleique (ARN) du foie des rates traitées avec les extraits de plantes	108
4.8. Effet des extraits de plantes et la metformine sur les paramètres hématologiques	108
4.9. Discussion partielle	109
4.10. Conclusion partielle	112
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	114
REFERENCES	116

DEDICACE

- A la mémoire de mon Père Feu BRAHIMA Kouamé, qui m’a inculqué l’amour du savoir-être et du savoir-faire. Tu étais celui qui m’aidait et qui m’encourageait à braver les difficultés. Je suis conscient de tous les efforts que tu as fait pour ma réussite. Merci Papa et que la paix du Seigneur soit avec toi là où tu te trouves.
- A Ma mère N’GUESSAN N’GUESSAN, pour ses prières, son soutien moral et sa confiance en moi. Que Dieu, le Tout Puissant te garde, te donne la santé et une longue vie.
- A ma fiancée BROU Amon Nadège, merci pour ton soutien infailible à tous les niveaux de ma vie.
- A ma fille, KOUAME Marie Triphène, tu es ma source de courage et de joie.

AVANT-PROPOS

La filière Biologie Santé, est l'une des filières de l'UFR Agroforesterie à l'Université Jean Lorougnon Guédé de Daloa, dont l'objectif principal est de valoriser scientifiquement la pharmacopée traditionnelle africaine. Elle vise à mettre au point des médicaments à base de plantes médicinales efficaces et pouvant aider dans le traitement des maladies infectieuses.

La présente étude a été réalisée sous la direction du Docteur ACKAH Jacques Auguste Alfred Bognan, Maître de Conférences au Laboratoire d'Agrovalorisation à l'Université Jean Lorougnon Guédé de Daloa. Elle s'inscrit dans le cadre de la valorisation des espèces végétales utilisées dans la prise en charge de certaines maladies métaboliques telles que le diabète du type II et l'obésité. Le thème que nous abordons dans ce présent mémoire est l'effet préventif et curatif des extraits d'écorces de *Carapa procera* et de la plante entière de *Corchorus olitorius* sur des rates wistars rendues diabétiques par un régime hypercalorique. Les travaux débutés en 2019, ont été réalisés en partenariat avec certains centres et institutions de recherche dont l'Université Felix Houphouët Boigny (UFHB), l'Institut National de Santé Publique (INSP), le Comité National d'éthique des Sciences de la vie et de la Santé (CNESVS ref : 044-21/MSHP/CNESVS-Km) et l'unité de fabrication artisanale de phyto-médicament DJEKA PHARMACO.

Nous avons axé nos recherches lors de cette étude sur les tests phytochimiques et les tests de cytotoxicité des extraits des espèces de plantes de *Carapa procera* et de *Corchorus olitorius*, les activités antihyperlipidémique et antihyperglycémique *in vivo* sur des rates chez qui nous avons induit le diabète.

REMERCIEMENTS

Ma reconnaissance va d'abord à l'endroit de mes dirigeants et de tous mes Enseignants à l'Université Jean LOROUGNON GUEDE, Merci.

- ❖ A Madame ADOHI Krou Adjo Viviane, Professeur Titulaire de Physique Atomique, Présidente à l'Université Jean LOROUGNON GUEDE de Daloa pour les bonnes conditions de notre formation académique, les conseils et tout le travail abattu au sein de l'Université.
- ❖ A Monsieur SORO Dogniméton, Professeur Titulaire d'Agropédologie, Vice-Président à l'Université Jean LOROUGNON GUEDE de Daloa en charge de la Pédagogie et de la Vie Universitaire, pour son aide, ses enseignements, ses conseils et le travail qu'il abat au sein de l'Université.
- ❖ A Monsieur KONE Issiaka, Professeur Titulaire de Sociologie des organisations, Vice-Président à l'Université Jean LOROUGNON GUEDE de Daloa en charge de la Recherche de l'Innovation technologique et des Relations Extérieures.
- ❖ A Madame TONESSIA Dolou Charlotte, Maître de Conférences de Phytopathologie, Directrice de l'Unité de Formation et de Recherche (UFR) Agroforesterie à l'Université Jean LOROUGNON GUEDE de Daloa, pour tous les efforts consentis pour la bonne marche de l'UFR.
- ❖ A Monsieur BEUGRE Grah Avit Maxwell, Professeur Titulaire de Biochimie et Nutrition, Directeur du Laboratoire d'Agrovalorisation à l'Université Jean LOROUGNON GUEDE de Daloa, d'avoir autorisé l'accès et l'utilisation des salles et du matériel lors des travaux dans le Laboratoire.

Nous tenons à exprimer particulièrement notre reconnaissance à :

- ❖ A Monsieur BAKAYOKO Sidiky, Professeur Titulaire d'Agropédologie, Secrétaire Général Adjoint à l'Université Jean LOROUGNON GUEDE de Daloa. Très cher Maître, vous nous faites honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos nombreuses occupations universitaires. Recevez mes remerciements, pour votre disponibilité et pour votre discrétion, gage d'ardeur dans le travail bien fait. Votre disponibilité sans limite dans la formation de la jeune génération fait de vous un Maître respecté. Veuillez accepter cher Professeur, l'expression de mes sentiments d'estime et soyez rassuré de ma profonde gratitude et de mon profond respect.
- ❖ A Monsieur ACKAH Jacques Auguste Alfred Bognan qui est le Directeur Scientifique de cette thèse, Maître de Conférences de Biochimie-Microbiologie, Responsable de la Filière Biologie Santé à l'Université Jean LOROUGNON GUEDE de Daloa. Vous êtes un père pour nous et

apprécions fortement votre dévouement mis en œuvre pour que nous réussissons. Merci pour votre si grande bonté de cœur et pour tous vos efforts qui ont fortement contribué à la réalisation de ce travail de thèse.

- ❖ A Monsieur KPAHE Ziéhi Fidèle, Maître de Conférences de Physiologie Animale à l'Université Jean LOROUGNON GUEDE de Daloa. Merci pour avoir instruit ce travail de thèse et pour ses critiques constructives qui ont permis de rehausser la qualité de cette thèse.
- ❖ A Monsieur OBOUYEBA Abba Pacôme, Maître de Conférences de Biochimie et Pharmacologie des Substances Naturelles, Responsable du Parcours Biologie Santé à l'Université Jean LOROUGNON GUEDE de Daloa. Merci pour votre disponibilité et votre serviabilité. Nous tenons à vous remercier également pour avoir accepté d'examiner ce travail et pour votre sollicitude. Nous sommes particulièrement sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de faire partir de ce jury. Permettez-nous de vous exprimer notre profonde gratitude et notre profond respect.
- ❖ A Monsieur BAGRE Issa, Maître de Conférences de Biochimie Microbiologie à l'Université Félix HOUPHOUËT-BOIGNY. C'est avec plaisir et spontanéité que vous avez accepté de siéger dans notre jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde admiration et nos sincères remerciements.
- ❖ A Monsieur OKOU Obou Constantin, Maître de Conférences de Biochimie et Pharmacologie des Substances Naturelles à l'Université Jean LOROUGNON GUEDE de Daloa. Merci pour votre générosité, vos conseils, vos soutiens au cours de la réalisation de ce travail ainsi que votre avis éclairé qui nous a permis d'améliorer la qualité de ce travail.
- ❖ A Monsieur YAYE Yapi Guillaume, Maître de Conférences de Biochimie-Microbiologie de l'Université Jean LOROUGNON GUEDE de Daloa. Merci pour vos conseils.
- ❖ A Madame KOFFI Akissi Jeanne, Docteur en Biochimie et Parasitologie Chargé de Recherche à l'institut national de santé publique (INSP), responsable du centre de contrôle de recherche du paludisme. Merci pour votre contribution à la réalisation des tests de toxicologie.
- ❖ A tous les Enseignants-Chercheurs du Parcours Biologie Santé, vous avez transmis vos savoirs avec plein de dévotion. Merci pour toutes ces connaissances acquises par votre canal.
- ❖ A monsieur KAMAGATE Yaya, Technicien Supérieur de Biologie Médicale à l'Hospital Général de Bingerville et aux doctorants KAMAGATE Moustapha et DIABAGATE Amadou, merci pour votre contribution à la réalisation des tests biochimiques, l'exploitation des données et vos encouragements.

- ❖ Au Docteur GNAGNE Arthur Stéphane, Ethno Pharmacologue gérant de l'unité de fabrication et de commercialisation de phytomédicaments DJEKA PHARMACO, pour m'avoir accueilli au sein de sa structure. Merci à vous cher docteur pour la formation et le soutien financier.
- ❖ A madame DIBY Affoué Françoise, assistante de DJEKA PHARMACO et première responsable de production, merci pour vos encouragements et vos conseils.
- ❖ A tous les employés de la structure de l'unité de fabrication et de commercialisation de phytomédicament DJEKA PHARMACO, vous êtes comme une famille pour moi. Je vous suis infiniment reconnaissant pour tout le soutien.
- ❖ A ma famille de l'Eglise Catholique, vous qui avez prié pour moi, je vous en suis infiniment reconnaissant pour le soutien spirituel. Que notre Seigneur vous bénisse.
- ❖ A toutes les religieuses de la congrégation des moniales de Jésus eucharistique et au Père Nicodème pour vos encouragements surtout pour vos prières.
- ❖ A toute la famille TANO, BROU, KOUAME et à mon oncle BRAHMA Kouamé N'da, merci pour tous vos soutiens et encouragements.
- ❖ A mes grandes sœurs KOUAME Patricia, KOUAME Olga, KOUAME Yolande, KOUAME Natacha et à mon petit frère KOUAME Innocent, merci pour toutes les aides matérielles, financières et pour le soutien moral et spirituel. Merci pour la grande considération que vous témoignez en mon égard.
- ❖ A mon grand frère N'GUESSAN Benjamin, ma petite sœur N'GUESSAN Sylvie et mes nièces KOFFI souralai et KONE Mirielle, merci pour vos soutiens et prières.
- ❖ A mon oncle TANO N'Guessan Jules qui est un père pour moi et ses femmes. Je suis bien heureux de vous témoigner ma reconnaissance pour ce travail. Vous êtes pour moi une grande bénédiction et surtout un modèle dans le travail bien fait. Que Dieu vous bénisse.
- ❖ Au docteur SIB Ollo, merci pour tes conseils. Malgré les difficultés et les doutes dans la réalisation de cette thèse, tu m'as toujours prodigué des conseils et aidé. Tu es un grand frère.
- ❖ Aux doctorants KAMENAN Koua Christ Delor, GBEGBE Aristide, KONE mariame, BAHIBO Leonce et YAO Kouamé Barthélemy, vous êtes des frères et sœur pour moi, car nous avons vécu les mêmes épreuves. Merci pour le soutien moral et les encouragements qui m'ont permis d'arriver jusqu'au bout.
- ❖ A tous mes amis et proches du Parcours Biologie Santé, merci pour vos soutiens collectifs et personnel durant le travail.
- ❖ A mes amis DOGNON K. B, YAO Cynthia, KOUADIO Affoué. N, KONAN Aya, KOFFI K.U.A et BROU E.S, merci pour vos soutiens infaillibles durant ce long moment de travail.

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

ADA : American Diabètes Association

AGEs : Advanced glycation end products

AGJ : Anomalie de la Glycémie à Jeun

AGL : Acide Gras Libre

ALAT : Alanine Aminotransferases

ALFEDIAM : Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies
métaboliques

AMPK : AMP Kinase

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

ASAT : Aspartate-Aminotransferase

ATOX1 : Antioxydant Protein 1

ATP : Adénosine Tri-Phosphate

ATP7A : ATPase Copper Transporting Alpha

ATP7B : ATPase Copper Transporting beta

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BHT : Butylhydroxytoluène

Ca : Calcium

CAP : c-Cbl Associated Protein

Cbl : Cbl gene

CCK : Cholécystokinine

CCS : Chaperonne de Cuivre de la Superoxyde dismutase

TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

CMHC : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

COX : Cytochrome C Oxydase

COX 17 : Chaperonne de Cuivre de la Cytochrome C Oxydase

CTR1 : Copper Transporter

CV : Cardio-Vasculaire

DALA : Diabète Auto-immun Latent

DMSO : Diméthylsulfoxyde

DPP-4 : Dipeptidyl Peptidase-4

DT1 : Diabète de Type 1

DT2 : Diabète de Type 2

EAq : Extrait Aqueux

EASD : European Association for the Study of Diabetes.

EDTA : Ethylenediamine tetraacetic acid

EEth : Extrait hydroéthanolique

EHex : Extrait Hexanique

EOA : Espèces Oxygénées Activées

ERK : Extracellular Signal-Regulated Kinase 1

FID : Fédération Internationale Diabètes

FOXO1 : Forkhead box protein O1

G6P : Glucose-6-Phosphate

Gab-1,2 : GRB2 Associated Binding Protein 1,2

GCK : Glucokinase

GLUT4 : Transporteur de Glucose4

GR : Globules rouges

Grb2 : Growth Factor Receptor-Bound Protein 2

GSH : Glutathion Réduit

GSK-3 : Glycogen Synthase Kinase-3

GSK3- β : Glycogen Synthase Kinase-3 β

GTPase : Guanosine Tri-Phosphatase

HAS : Haute Autorité de Santé

HbA1c : Hémoglobine Glyquée

HCT : Hématocrite

HCTR1 : Human Copper Transport Protein 1

HDL : High Density Lipoprotein

HGPO : Hyperglycémie Provoquée par Voie Orale

HNF-4 α : Hepatocyte nuclear factor 4- α

HPLC : High performance liquid chromatography

IG : Intolérance au Glucose

INS : Insuline

IPF-1 : Insulin Promoter Factor-1

IPT : Facteur du promoteur de l'insuline

IR : Insulino-Résistant

IRS : Insulin Receptor Substrate

kDa : Kilodalton

LDL : Low Density Lipoprotein

LYM : Lymphocytes

MafA : Mammalian Homologue Of Avian

MAP kinase : Mitogen-Activated Protein Kinases

MEM : Milieu minimum essentiel

MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinases

MODY : Maturity-onset Diabetes of the Young

NADH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide

NDDG : National Diabètes Data Group

NEUT : Neutrophiles

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P60 : P60 Gene

PBS : Phosphate-Buffered Saline

PEG : polyéthylène glycol

PDX-1 : Pancreatic Duodenal Homeobox 1

pH : Potentiel Hydrogène

PI-3-k : Phosphoinositide 3- kinase

PIP3 : Phosphatidylinositol -3,4,5 trisphosphate

PKA : Protéine kinase B

PKB : Protéine kinase B

PLT : Plaquettes

SCC : Score Calcique Coronaire

SH3 : Src homology 3

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

SoHo : Sorbin homology

SOS : Son Of Sevenless

SST : Sérotonine

SSTR : Récepteur de la sérotonine

UKPDS : United Kingdom Prospective Diabetes Study

VGM : Volume Globulaire Moyen

LISTE DES TABLEAUX

	Pages
Tableau I : Classification étiologique du diabète	7
Tableau II : Critères de diagnostic du diabète sucré et les intolérances au glucose	13
Tableau III : Différents antidiabétiques oraux	40
Tableau IV : Rendement de l'extraction brute des composés	77
Tableau V : Tests phytochimiques d'extrait aqueux de l'écorce de <i>Carapa procera</i> et de la plante entière de <i>Corcherus olitorius</i>	78
Tableau VI : Viabilité au MTT 24 h des cellules VERO	83
Tableau VII : Viabilité au MTT 48 h des cellules VERO	83
Tableau VIII : Viabilité au MTT 72 h des cellules VERO	84
Tableau IX : Mortalité au LDH 24 h des cellules VERO	85
Tableau X : Mortalité au LDH 48 h des cellules VERO	85
Tableau XI : Mortalité au LDH 72 h des cellules VERO	86
Tableau XII : Viabilité au MTT 24 h des cellules RD	87
Tableau XIII : Viabilité au MTT 48 h des cellules RD	87
Tableau XIV : Viabilité au MTT 72 h des cellules RD	88
Tableau XV : Mortalité au LDH 24 h des cellules RD	89
Tableau XVI : Mortalité au LDH 48 h des cellules RD	89
Tableau XVII : Mortalité au LDH 72 h des cellules RD	90
Tableau XVIII : Variation des poids corporels des rates	93
Tableau XIX : Effet de l'administration du traitement des extraits aqueux de l'écorce de <i>Carapa procera</i> et de la plante entière de <i>Corcherus olitorius</i>	94
Tableau XX : Effet des différents traitements sur les paramètres lipidiques des rates	95
Tableau XXI : Effet des différents traitements sur les paramètres hématologies	109

LISTE DE FIGURES

	Pages
Figure 1 : Prédiction de la prévalence du diabète chez les adultes (20 à 79 ans) de 2019 à 2045	11
Figure 2 : Processus intervenants dans le contrôle de la glycémie.	15
Figure 3 : structure du pancréas humain.	16
Figure 4 : îlot de Langerhans humain et de rongeur	19
Figure 5 : Processus de maturation du glucagon	21
Figure 6 : Processus de maturation de l'insuline	22
Figure 7 : Processus de maturation de la somatostatine.	23
Figure 8 : Hormones pancréatiques dans le mécanisme d'utilisation et de stockage du glucose.	24
Figure 9 : Contrôle des cellules alpha, bêta et delta pancréatiques.	25
Figure10 : Récepteur à l'insuline active les voies de signalisations.	27
Figure 11 : Origines et conséquences de la résistance à l'insuline.	29
Figure 12 : Représentation schématique de l'apparition progressive du diabète de type 2.	31
Figure 13 : Acteurs de la physiopathologie du diabète	33
Figure 14 : Complications chroniques du Diabète	35
Figure 15 : Principaux modes d'action des agents antihyperglycémiantes utilisés au cours du diabète de type 2	41
Figure 16 : Différents sites d'actions de plantes médicinales utilisées pour le traitement du diabète sucré	47
Figure 17 : Plante de <i>Carapa procera</i>	49
Figure18 : Feuilles, Fleurs, Fruits et : Graines de <i>Corchorus olitorius</i>	52
Figure 19 : Ecorce de <i>Carapa procera</i>	55
Figure 20 : Plante de <i>Corchorus olitorius</i>	55
Figure 21 : Rates albinos de souche wistar	56
Figure 22 : Origine et structure de la metformine.	58
Figure23 : Diagramme de préparation des extraits de plantes	59
Figure 24 : Plaque de 96 puits obtenue suite au test de viabilité au MTT.	65

Figure 25 : Effet des traitements sur les paramètres hépatiques des rates.	96
Figure 26 : Effet des extraits sur l'urée des rates.	97
Figure 27 : Effet des différents traitements sur la creatinine des rates.	97
Figure 28 : Variation des poids corporels des rates.	103
Figure 29 : Effet des extraits de plantes et la metformine sur la glycémie des rates	104
Figure 30 : Effet des extraits de plantes et de la metformine sur les paramètres lipidiques des rates.	105
Figure 31 : Effet des extraits de plantes et de la metformine sur les paramètres hépatiques des rates.	106
Figure 32 : Effet des extraits de plantes et la metformine sur l'urée des rates	107
Figure 33 : Effet des extraits de plantes et de la metformine sur la créatinine des rates	107
Figure 34 : Bande 28S et 18S de l'ARN du foie des rates traitées avec les extraits	108



Un défi majeur de notre époque reste le traitement efficace et durable des maladies qui se sont accrues avec le fort taux d'urbanisation. En 2011, à sa 66^{ème} assemblée générale, l'Organisation des Nations Unies (ONU) a classé les maladies non transmissibles comme un nouveau défi dans la lutte pour l'amélioration de la santé (Alwan *et al.*, 2011). Au nombre de ces pathologies, le diabète prend une part prépondérante. Le diabète est un problème de santé publique dans le monde. Cette pathologie touche environ 4 % de la population mondiale et on s'attend à une augmentation de 5,4 % en 2025 (Al-Achi, 2005). Le diabète, caractérisé par une hyperglycémie permanente, apparaît lorsque la concentration du sucre à jeun est supérieure à 1,26 g/l (Ghalandari *et al.*, 2015 ; Tenenbaum *et al.*, 2018). Cette anomalie métabolique est due à un déficit de sécrétion de l'insuline (hormone chargée de la dégradation des glycoses apportés par l'alimentation) par le pancréas ou lorsque le corps est incapable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il sécrète ces faits sont à l'origine de la classification du diabète en deux types spécifiques : le diabète de type I et le diabète de type II.

Le diabète de type I (précédemment connu sous le nom de diabète insulino-dépendant ou juvénile) qui survient quand le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline et exige une administration quotidienne de cette dernière. Il touche généralement le sujet jeune avant 30 ans et ses symptômes sont les suivants : excrétion excessive d'urine (polyurie), sensation de soif (polydipsie), faim constante, perte de poids, altération de la vision et fatigue. Ces symptômes peuvent apparaître brutalement (Johnson, 1983).

Le diabète de type II (précédemment appelé diabète non insulino-dépendant ou diabète de la maturité) qui résulte d'une mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme ; forme de diabète retrouvé chez les adultes et les obèses.

À côté de ces deux formes qui constituent le diabète primitif, il y a le diabète gestationnel (induit par certaines grossesses, mais qui disparaît d'ordinaire après la naissance) et le diabète Mody (Maturity Onset Diabetes of the Young) qui est un diabète secondaire à une mutation au niveau de facteurs transcriptionnels (Simon, 2002).

Le diabète de type I, insulino-dépendant (DID) est actuellement maîtrisé surtout après la synthèse de l'insuline recombinante (Johnson, 1983). Pour le diabète de type II (DNID), le champ de recherche est encore ouvert. Ce type représente un problème de santé préoccupant, en progression dans presque toutes les régions du monde (Imbert, 2008). Il est le plus répandu et représente environ 90 % de l'ensemble des diabètes sucrés (Simon, 2002). Il se caractérise par une résistance périphérique à l'insuline et une hyperglycémie résultant de plusieurs facteurs : l'âge, l'environnement, le comportement (la réduction des activités physiques et l'augmentation de la consommation d'alcool, accroissement de la consommation de graisses,

surtout saturées, réduction de la consommation de fibres) et aussi le stress de la vie moderne (Simon, 2002 ; Reaven, 2005). Les complications secondaires (micro-angiopathie, cécité, néphropathie) qui en résultent entraînent des répercussions néfastes sur l'état de santé des diabétiques et causent chaque année beaucoup de mortalité (Ravi *et al.*, 2005). Selon les estimations de l'OMS, plus de 347 millions de personnes sont diabétiques dans le monde et plus de 80 % des décès par diabète se produisent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. L'OMS prévoit qu'en 2030, le diabète sera la septième cause de décès dans le monde (OMS, 2013). Selon la Fédération Internationale du Diabète (IDF), le taux de prévalence du diabète en Afrique subsaharienne augmentera de 98 % entre 2010 et 2030 si des mesures urgentes préventives ne sont pas prises pour freiner son incidence (FID, 2021).

En Côte d'Ivoire, le diabète est en pleine expansion, du fait du changement de mode de vie de la population avec une prévalence de (6,2%), soit 700000 personnes atteintes dans la population (AIP, 2019). Cette évolution clinique exige chez le diabétique un traitement à vie, bien suivi et une auto-surveillance régulière, très onéreux en milieu hospitalier, faisant appel à l'association de plusieurs thérapies. Ces coûts prohibitifs pour les populations des pays pauvres, qui accèdent difficilement aux médicaments modernes, orientent les malades vers les remèdes traditionnels à base des plantes médicinales (Béné *et al.*, 2016). Ces plantes ont la capacité de produire des substances naturelles très diversifiées. A côté des métabolites primaires, elles accumulent fréquemment des métabolites dits secondaires qui représentent une source importante de molécules utilisables par l'Homme en particulier dans le domaine pharmacologique (Marouf & Joël, 2007 ; Dibong *et al.*, 2011 ; Zerbo *et al.*, 2011). L'OMS encourage l'intensification de la recherche des pistes incluant celles qui ont recours aux traitements traditionnels à base de plantes médicinales (Berthiot, 1995 ; Anderson & Markham, 2006).

C'est dans cette optique que certains chercheurs se sont appuyés sur les vertus médicinales des plantes de la pharmacopée dont on dénombre 50 000 espèces aux propriétés médicinales avérées selon Adjanooun (1990) qui pourraient être de nouvelles têtes de séries de médicaments pouvant permettre de constituer un « arsenal » thérapeutique nouveau, mieux outillé plus efficace et à moindre coût. La filière biologie santé du laboratoire d'agrovalorisation s'inscrit dans cette logique en ayant pour approche, d'explorer les plantes de la pharmacopée ivoirienne afin de détecter celles pouvant être à l'origine de nouveaux médicaments antidiabétiques. Pour y parvenir, une enquête ethnobotanique a été menée en 2016 qui a abouti à la sélection de nombreuses plantes parmi lesquelles, on compte des espèces à activités anti-infectieuses, anti-drépanocytaires, anti-diabétiques (Bouquet & Debray, 1974 ; Guèye *et al.*,

2010 ; Tra Bi *et al.*, 2016). Au nombre de ces plantes, figurent *Corchorus olitorius* et *Carapa procera* utilisées dans le traitement du diabète (Guèye *et al.*, 2010).

L'objectif est de contribuer à la valorisation de la pharmacopée ivoirienne à travers la prise en charge des patients diabétiques à partir de *Carapa procera* et de *Corchorus olitorius* deux plantes médicinales issues de cette pharmacopée.

Dans la présente étude, il s'agit plus spécifiquement de :

- Faire le tri phytochimique des extraits de plantes ;
- Etudier la Cytotoxicité des extraits de plantes sur les cellules humaines et animales ;
- Evaluer l'effet des extraits aqueux de l'écorce de *Carapa procera* (ext 1) et de la plante entière *Corchorus olitorius* (ext 2) en préventif ;
- Evaluer l'effet des extraits aqueux de l'écorce de *Carapa procera* (ext 1) et de la plante entière *Corchorus olitorius* (ext 2) en curatif.

Hormis l'introduction et la conclusion, ce mémoire s'articule autour de trois grandes parties.

La première partie présente les généralités. Une deuxième partie décrit le matériel utilisé et la méthodologie adoptée pour mener cette étude. Une troisième partie présente les résultats obtenus et leurs discussions est suivie de la conclusion et des perspectives de recherches.

PREMIERE PARTIE :
GENERALITES

1.1. Diabète

1.1.1. Généralité sur le diabète

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, le diabète est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou que l'organisme ne peut pas utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. Cela se traduit par un taux de sucre dans le sang (glycémie) élevé : on parle d'hyperglycémie (OMS, 2019). L'hyperglycémie est due à une altération de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose par les cellules β du pancréas endocrine, et une diminution de la sensibilité tissulaire principalement des muscles squelettiques, du tissu adipeux et du foie aux effets de l'insuline, ce qui se traduit par une insulino-résistance (DeFronzo *et al.*, 2015). Les critères diagnostiques du diabète sont fondés sur les seuils de glycémie associés aux maladies microvasculaires, la rétinopathie en particulier (ADA, 1997). Une hyperglycémie chronique est définie soit par une glycémie à jeûn supérieure à 1,26 g/l (7 mmol/l) ou une glycémie supérieure à 2 g/l (11,1 mmol/l) à n'importe quel moment de la journée ou lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale à deux reprises. Le diabète est associé aux complications aiguës, mais aussi aux complications à long terme touchant les vaisseaux sanguins, les nerfs, les reins, le cœur et les yeux (Dehayem, 2016).

1.1.2. Classification étiologique du diabète

Une nouvelle classification du diabète sucré a été proposée par un groupe d'experts sous la responsabilité de l'Association Américaine du Diabète (ADA) remplaçant celle élaborée en 1979 (Tableau I) par le National Diabetes Data Group (NDDG) et confirmée en 1980 par l'OMS (Rodier, 2001). Les expressions de diabète insulino-dépendant et non insulino-dépendant sont supprimées. La nouvelle classification définit le diabète du type 1, le diabète de type 2 et les autres types de diabète d'étiologies spécifiques (Buysschaert & Hermans, 1998).

1.1.2.1. Diabète de type 1

Le diabète de type 1 ne concerne généralement qu'une minorité de la totalité de la population atteinte du diabète, soit 10 à 15 % des diabétiques (OMS, 2009). Cela dit, son incidence ne cesse d'augmenter, aussi bien dans les pays pauvres que les pays riches. Le diabète de type 1 (DT1) est occasionné par une carence en sécrétion d'insuline et par conséquent une altération importante du métabolisme du glucose. Il apparaît généralement avant l'âge de trente (30) ans (Alberti & George, 2010). Il s'agit d'une maladie auto-immune dont la destruction de la cellule β est essentiellement due à une infiltration des îlots par des lymphocytes T CD4 Helper et des lymphocytes T CD8 Cytotoxiques conduisant à un déficit en insuline. Ce processus se déroule pendant plusieurs années et au cours de cette période, des auto-anticorps dirigés contre certains antigènes pancréatiques se produisent (Dubois-Laforgue, 2010). Le diabète de type 1

est le diabète insulino-pénique primaire qui est classé en diabète auto-immun (type 1 A) et en diabète idiopathique (type 1B) (Marker & Maclaren, 2001).

Tableau I : Classification étiologique du diabète (ADA, 2014)

-Diabète sucré de type 1
➤ Auto-immun (trouble des cellules β)
➤ Idiopathie (rare, sans élément pour facteur auto-immun)
-Diabète de type 2
➤ Résistance à l'insuline et
➤ Défaut de sécrétion d'insuline
-Autres types de diabète ou diabète secondaire
Défaut fonctionnel primaire de la cellule β du pancréas : MODY (Maturity-onset Diabetes of the Young). Actuellement, au moins 7 gènes sont impliqués dans l'apparition de cette maladie :
• MODY 1 : Mutation du HNF-4 α (Facteur nucléaire 4 α de l'hépatocyte)
• MODY 2 : Mutation déficitaire du gène de la GCK
• MODY 3 : Mutation du gène HNF-1 α ,
• MODY 5 : Mutation du HNF-1 bêta
• Formes rares de MODY (MODY 4 : Mutation au niveau de l'IPF-1, MODY 7
• Diabète néonatal transitoire, Diabète néonatal permanent
➤ Défaut génétique dans l'action de l'insuline
• Résistance à l'insuline de type A, Léprechaunisme, Diabète lipo-atrophique,
• Syndrome de Rabson-Mendenhall : défaut des récepteurs de l'insuline, et autres
➤ Maladie du pancréas exocrine (Pancréatite, néoplasie, fibrose kystique, hémochromatose)
➤ Endocrinopathies (Acromégalie, syndrome de Cushing, pheochromocytome)
➤ Induit pas les médicaments et produits chimiques (stéroïdes, pentamidine, acide nicotinique, diazoxyde, thiazides, inhibiteur de la protéase, autres)
➤ Infections (Rougeole congénitale, oreillons, virus coxsackie, cytomégalovirus
➤ Formes rares de diabète immunogène (syndrome de stiff- Man, anticorps anti-insulinerécepteurs, autres)
➤ Autres syndromes génétiques associés au diabète (trisomie 21, syndrome de Klinefelter, syndrome de turner, dystrophie myotonique, autres)
-Diabète gestationnel

1.1.2.1.1. Diabète de type 1 auto-immun

Le Diabète de type 1A est un diabète polygénique et est le plus répandu, car il représente 80-90 % de tous les cas de DT1 (OMS, 1999 ; Daneman, 2006). C'est une pathologie inflammatoire chronique qui entraîne la destruction sélective des cellules β des îlots pancréatiques (Atkinson & Eisenbarth, 2001). Ces cellules sont affectées par un processus impliquant des mécanismes spécifiques d'auto-immunité cellulaire et humorale contre leurs

antigènes. Une défaillance des cellules T régulatrices sur ce processus est impliquée (Chatila, 2009). L'autre sous-type de ce groupe est le diabète auto-immun latent chez l'adulte (Fourlanos *et al.*, 2006), qui apparaît après l'âge de 35 ans et est fréquemment associé à d'autres maladies endocriniennes auto-immunes. Le diabète de type 1A se déroule en trois étapes successives : une phase de latence : caractérisée par une prédisposition génétique ; une phase préclinique : silencieuse, caractérisée par l'activation du système immunitaire contre les cellules β des îlots, suivie de la destruction progressive de ces cellules β et une phase de diabète Clinique : caractérisée par une hyperglycémie (Bouhours-Nouet & Coutant, 2005).

1.1.2.1.2. Diabète type 1 idiopathique

Le Diabète de type 1B représente une minorité de diabétiques (Drouin *et al.*, 1999). Chez les Africains, il se traduit parfois par une acidocétose révélatrice après laquelle l'insulinothérapie n'est plus nécessaire (Caquet, 2012). Lorsque cette hyperglycémie se manifeste cliniquement, près de 80% des cellules β sont ravagées. C'est une maladie silencieuse qui débute souvent vers le jeune âge (enfance ou adolescence) et se manifeste la plupart du temps vers la vingtaine. Elle est diagnostiquée par une glycémie élevée ainsi que par la présence d'auto-anticorps (contre les îlots pancréatiques et contre l'insuline) dans la circulation sanguine. Le diagnostic de la maladie doit se faire rapidement pour débiter l'insulinothérapie (injection d'insuline exogène) et préserver le maximum et le plus longtemps possible le peu de cellules β restantes intactes (Ouchfoun, 2010). Le seul traitement possible du diabète de type 1 B est l'utilisation de l'insuline étant donné que l'insuline est en manque (Brue *et al.*, 2008).

1.1.2.2. Diabète de type 2

Le diabète de type 2 est dû à une mauvaise utilisation de l'insuline par les cellules de l'organisme, que l'on appelle phénomène d'insulino-résistance, puis à un épuisement des cellules sécrétrices amenant à une insulino-déficience. Il s'agit du diabète le plus fréquent puisqu'il représente 85 % des sujets diabétiques. Le diabète de type 2 évolue progressivement sur plusieurs années, de manière insidieuse puisque les symptômes ne sont pas toujours visibles et se caractérisent par deux phases. On assiste tout d'abord à une résistance des cellules de l'organisme à l'insuline. Cette résistance se développe avec l'âge et est physiologique. Cependant, elle va être aggravée par un excès de tissus adipeux en cas de surpoids et surtout d'obésité. On appelle ce stade la « phase d'insulinorésistance » (Ouchfoun, 2010). L'organisme va alors tenter de s'adapter en augmentant dans un premier temps, la production d'insuline par le pancréas. C'est ce que l'on appelle l'hyperinsulinisme. Effectivement, plus on augmente la concentration d'insuline circulante, plus la probabilité d'action de la molécule est importante. Après plusieurs années d'hyperinsulinisme (une à deux décennies), le pancréas s'épuise et

n'arrive plus à sécréter suffisamment d'insuline pour réguler le taux de sucre dans le sang (Saltiel & Kahn, 2001). On en arrive à la « phase d'insulino-déficience ». Le plus souvent, le diabète de type 2 demeure asymptomatique et évolue en silence jusqu'au jour où il est découvert à l'occasion d'une prise de sang. A ce moment-là, un traitement va pouvoir être mis en place dans le but de diminuer la glycémie et de prévenir les complications.

1.1.2.3. Autres types de diabète

1.1.2.3.1. Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel ou diabète de grossesse est une préoccupation croissante. Ce type de diabète survient au cours de la grossesse, surtout pendant le 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre où les besoins en insuline sont beaucoup plus importants qu'en temps normal. De plus, certains facteurs tels que les hormones de croissance et placentaires diminuent l'action de l'insuline. Le diabète gestationnel est détecté par la présence élevée de glucose sanguin chez la femme enceinte. Il expose la mère ainsi que l'enfant à plusieurs risques, voir même la possibilité d'être atteint de diabète de type 2 au cours de leur vie (Ouchfoun, 2010).

1.1.2.3.2- Diabètes de type MODY

Ils ont été à juste titre séparés du diabète de type 2 et individualisés grâce à leurs caractéristiques génétiques et moléculaires (Drouin *et al.*, 1999). Survenant généralement durant l'adolescence ou chez l'adulte jeune, ils sont liés à des défauts génétiques de la fonction de la cellule bêta pancréatique. (Ex : mutation du gène de la glucokinase). Le défaut génétique dans l'action de l'insuline est la résistance à l'insuline de type A (le préchaunisme, syndrome de Rabson-Mendenhall : défaut des récepteurs à l'insuline, diabète lipo-atrophique, autres). Les syndromes génétiques associés au diabète sont la trisomie 21, le syndrome de Klinefelter, le syndrome de Turner et le dystrophie myotonique (Spinass & Lehmann, 2001).

Actuellement, cinq défauts différents sont connus dans le diabète de type MODY (Mbodj, 2003) à savoir :

MODY 1 : dû à un défaut du facteur nucléaire 4 α de l'hépatocyte (hepatocyte nuclear factor 4 α (HNF-4))

MODY 2 : défaut de la glucokinase

MODY 3 : défaut de HNF-1

MODY 4 : défaut de facteur 1 du promoteur de l'insuline (IPT-1)

MODY 5 : défaut de HNF-1a, diabète mitochondriale.

1.1.2.3.3- Diabètes secondaires

Ces types de diabètes sont souvent appelés diabètes spécifiques, puisqu'ils sont liés à une cause bien définie (Tableau I). Ces causes peuvent être de nature génétique, comme le diabète MODY (Maturity Onset Diabetes Of the Young), et affecter la fonction des cellules. Les diabètes secondaires peuvent aussi découler de l'évolution d'une autre maladie, telles que les maladies endocrines (Syndrome de Cushing, hyperthyroïdie), les maladies du pancréas (pancréatite, cancer du pancréas) et les maladies du foie (cirrhose, hépatite C). Certains médicaments comme les corticoïdes peuvent aussi induire ce type de diabète (Naik & Palmer, 2003).

1.1.3. Epidémiologie

Le diabète sucré est un problème de santé majeur présent partout dans le monde. Les études épidémiologiques ont montré qu'il touche indistinctement toutes les populations et toutes les tranches d'âge. A l'échelle mondiale, le nombre de patients diabétiques est en augmentation spectaculaire ces dernières années (Bacelô, 1996). A l'instar d'autres maladies non transmissibles, la hausse du diabète se fait surtout ressentir dans les zones urbaines des pays à faible et moyen revenu. Selon les estimations de la Fédération Internationale du Diabète (FID), 175 millions de personnes, soit près de la moitié de personnes atteintes de diabète, ne savent pas qu'elles souffrent de cette maladie (FID, 2017). Ces chiffres s'expliquent par le lien étroit qu'il existe avec le mode de vie, incluant l'inactivité physique et le choix alimentaire (Cecchini *et al.*, 2010). En effet la croissance économique et le développement facilite l'accès aux commodités modernes, augmentant ainsi l'apport calorique et réduisant les dépenses énergétiques (Hamkes, 2006). Par ailleurs, les régions sont diversement affectées à des degrés très divers. Ainsi, les régions de l'Asie du Sud-Est et du Pacifique Occidental constituent l'épicentre de la crise du diabète : la Chine compte à elle seule 121 millions de personnes atteintes de diabète et l'Inde 74 millions. La prévalence du diabète a quadruplé aux États-Unis depuis les années 1980, touchant 30,2 millions d'Américains en 2017, soit près de 13% de la population. La maladie est la conséquence majeure de l'augmentation de l'obésité outre-Atlantique, générée par des habitudes alimentaires néfastes. Plus de 36 % de la population américaine est obèse, selon l'agence fédérale chargée de la prévention des maladies (FID, 2019). A l'opposé, l'Afrique présente le taux le plus faible (4,7 % en 2019) en raison de la sous-nutrition, d'un taux d'obésité inférieur et d'une urbanisation moins importante (Figure 1). Néanmoins, face à l'inégalité des systèmes de soins et de l'accès aux traitements coûteux (antidiabétique, insuline), la maladie est beaucoup plus mortelle en Afrique et en Asie. Le diabète représente 10,7 % de la mortalité mondiale. Ce chiffre est plus élevé que le nombre

combiné de décès en 2015 du au SIDA (1,1M), à la tuberculose (1,8M) et au paludisme (0,4M). Plus de trois quarts des morts liés au diabète en 2013 ont été enregistrés chez des personnes de moins de 60 ans (FID, 2013). Toutefois, selon les estimations de la FID ce chiffre devrait doubler d'ici à 2035. Ce qui représente un facteur inquiétant pour la capacité de développement de l'Afrique. De plus, les données actualisées publiées par la FID indiquent qu'en Afrique, la prévalence du diabète de type 2 est de 4,8 %. Ce taux est plus élevé dans les îles Maurice avec 23,8 % suivi des îles de la Réunion (16,95 %), puis viennent respectivement les Seychelles (12,1 %), le Gabon (10,7 %) et le Zimbabwe (9,7 %) (Mbanya *et al.*, 2014). L'Afrique reste le continent dont la prédiction pour l'horizon 2035 sera en progression de 110 % avec le taux de mortalité le plus élevé au monde. En outre, près de 75,1 % des cas de diabète ne sont pas diagnostiqués et les zones rurales restent les plus indexées (Peer *et al.*, 2014). En Côte d'Ivoire, les estimations de la FID indiquent une prévalence de 5,19 % avec 501530 cas de diabète et 11 884 décès liés à cette pathologie (FID, 2013).

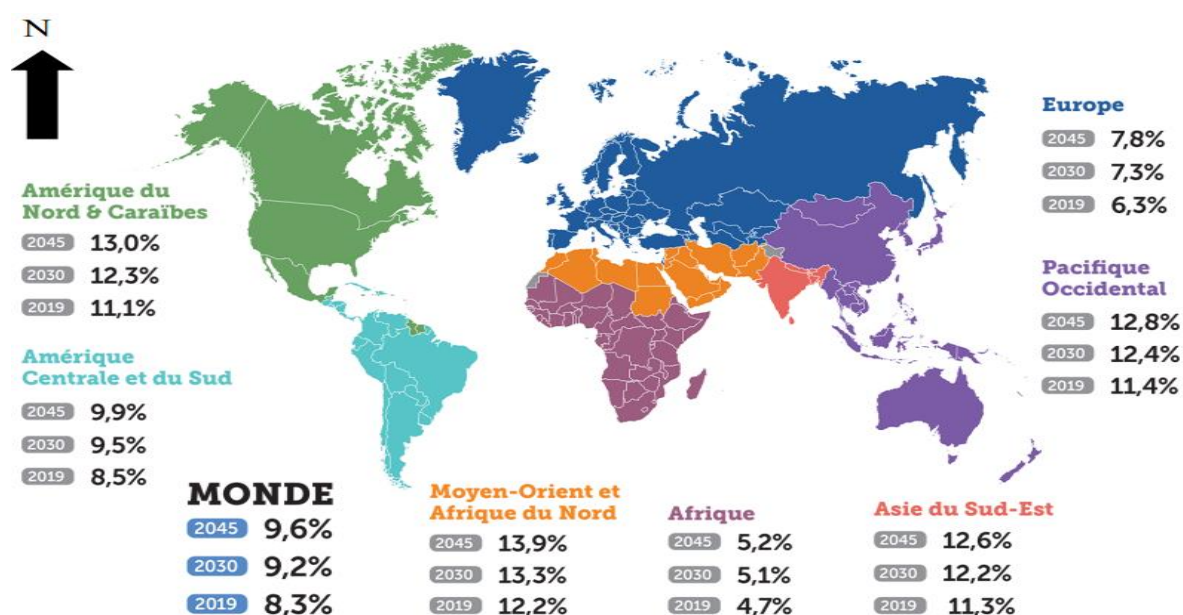


Figure 1 : Prédiction de la prévalence du diabète chez les adultes (20 à 79 ans) de 2019 à 2045 (FID, 2019)

1.1.4. Critères de diagnostic

De nouveaux critères de diagnostic du diabète sucré ont été établis par l'American Diabetes Association (ADA) sur la base d'études épidémiologiques qui ont permis de corréler les niveaux de la glycémie et le risque de survenue ultérieure d'une microangiopathie (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) et des complications cardiovasculaires (coronaropathie et artérite des membres inférieurs) (ADA, 1997). Par la suite, ces critères ont été retenus successivement

par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies métaboliques (ALFEDIAM) et l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) (Drouin *et al.*, 1999 ; Alberti & Zimmet, 1998). Les critères de diagnostics du diabète ont fait l'objet de débats et de mises à jour au fil des décennies, mais les critères actuels de l'OMS préconisent d'observer l'élévation des taux de glucose dans le sang pour diagnostiquer le diabète (Tableau II). Les valeurs ci-après sont utilisées comme critères diagnostics : pour le diagnostic du diabète sucré, il faut observer un taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) > 6,5 %, comparable à un taux de glucose plasmatique à jeûne > 7,0 mmol/l (1,26 g/l) ou un taux de glucose plasmatique après deux heures d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) > 11,1 mmol/l (2 g/l) ou un taux de glucose plasmatique > 11,1 mmol/l accompagné de symptômes hyperglycémiques. Pour le diagnostic de pré-diabète, il faut un taux de HbA1c situé entre 5,7 et 6,4 % ; ce qui correspond à un taux plasmatique de glucose à jeûne de 5,6-6,9 mmol/L (1-1,26 g/l) ou à un taux de glucose plasmatique après 2 heures HGPO situé entre 7,8 et 11,1 mmol/l (1,4-2 g/l) (ADA, 2010).

Tableau II : Critères de diagnostic du diabète sucré et les intolérances au glucose (ADA, 2017)

Un diabète doit être diagnostiqué si un ou plusieurs des critères suivants sont satisfaits	Une intolérance au glucose (IG) doit être diagnostiquée lorsque les deux critères suivants sont remplis	Une anomalie de la glycémie à jeun (AGJ) doit être diagnostiquée lorsque les deux critères suivants sont satisfaits
Glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl)	Glycémie à jeun < 7,0 mmol/l (126 mg/dl)	Glycémie à jeun 6,1-6,9 mmol/l (110 à 125 mg/dl)
Glycémie a deux heures après ingestion de glucose orale de 75 g (test oral de tolérance au glucose (HGPO)) $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl)	Glycémie à deux heures après ingestion de glucose orale de 75 g de 7,8-11,1 mmol/l (140-200 mg/dl)	Glycémie a deux heures après ingestion de glucose orale de 75 g de < 7,8 mmol/l (140 mg/dl)
Glycémie aléatoire > 11,1 mmol/l (200 mg/dl) ou HbA1c ≥ 48 mmol/mol (équivalent à 6,5 %)		

1.1.5. Homéostasie glucidique (différents mécanismes)

1.1.5. 1. Glycémie : la définition, la régulation et les organes impliqués

Le principal carburant de l'organisme est le glucose. Pendant la journée il est transporté dans le sang vers l'ensemble des cellules de l'organisme, pour y être soit utilisé pour produire l'énergie (production d'ATP), soit stocké sous formes de glycogène et d'acides gras. Ces stocks peuvent être mobilisés à tout moment selon les besoins de l'organisme. En effet, la concentration de glucose dans le sang (glycémie) est variable. Les périodes de satiété (post-prandiale) et de jeûne sont différentes. La glycémie chez l'Homme est comprise entre 0,60 et 1,10 g/l le matin à jeûne, elle augmente considérablement après un repas. Cette hyperglycémie ne doit pas dépasser 1,40 g/l deux heures après celle-ci. Certaines hormones maintiennent l'indice de glycémie dans les normes (Jacqueminet & Grimaldi, 2005).

1.1.5.1.1. Pancréas

Le pancréas est un organe prééminent de l'organisme. C'est une glande possédant plusieurs fonctions sécrétrices. Le pancréas se situe dans la cavité abdominale en arrière de l'estomac, devant et au-dessus des reins (Motta *et al.*, 1997). Chez l'Homme adulte, il peut avoir une longueur de 12 et 20 cm et une masse d'environ 110 g (Papin & Lang, 2009). Au niveau anatomique et fonctionnel le pancréas comporte deux parties : une partie exocrine qui contribue à la digestion en émettant le suc pancréatique et une partie endocrine qui fournit des hormones dans le métabolisme glucidique (Papin & Lang, 2009 ; André & Hammel, 2012).

1.1.5.1.2. Tissus adipeux blancs

Ils stockent le glucose sous forme d'acides gras (triglycérides). L'insuline aide à favoriser le transport du glucose vers les cellules adipeuses afin qu'il puisse être converti en Lipides (Scherer, 2006). Les adipocytes ont également des fonctions endocriniennes qui régulent la consommation, l'apport énergétique et alimentaire (Longo *et al.*, 2019).

1.1.5.1.3. Muscles squelettiques

Pendant un effort physique, Ils contribuent à l'appareil locomoteur de l'organisme et sont de grands consommateurs de glucose. De plus ils garantissent le stockage d'environ 80 % du glucose apporté par l'alimentation principalement sous forme de glycogène (Yang, 2014). Comme pour les adipocytes, l'insuline contrôle le stockage du glucose. De manière intéressante, le muscle possède également des propriétés endocrines, ce qui est fascinant. Par exemple, pendant l'exercice, il produit des molécules appelées « exerkins » (Fractalkine, IL-6, ostéoprotégérine, exosomes) qui interviennent dans la communication inter-organe et aident à le contrôler dans l'homéostasie glucidique (Langlois *et al.*, 2021a).

1.1.5.1.4. Foie

Il maintient principalement la glycémie à un niveau homéostatique en réduisant sa production de glucose pendant la période post-prandiale et en produisant du glucose pendant une période de jeûne à partir de stocks de glycogène mobilisables ou de précurseurs non-glucidiques (Pilkis & Granner, 1992 ; Klover & Mooney, 2004).

1.1.5.1.5. Rein

C'est un organe capable de produire du glucose au niveau du cortex rénal par néoglucogenèse. Il joue également un rôle dans la réabsorption du glucose dans le sang pendant la filtration glomérulaire. Par conséquent, l'urine ne contient pas de glucose dans des conditions physiologiques normales. Ces mécanismes contribuent au maintien de la glycémie, en particulier pendant les jeûnes (DeFronzo *et al.*, 2012 ; Girard, 2013).

Par conséquent, lorsque la glycémie varie au cours de la journée, la sécrétion appropriée des hormones pancréatiques permettra aux principaux tissus insulinosensibles mentionnés ci-dessous de stocker ou de libérer du glucose dans le sang (Figure 2).

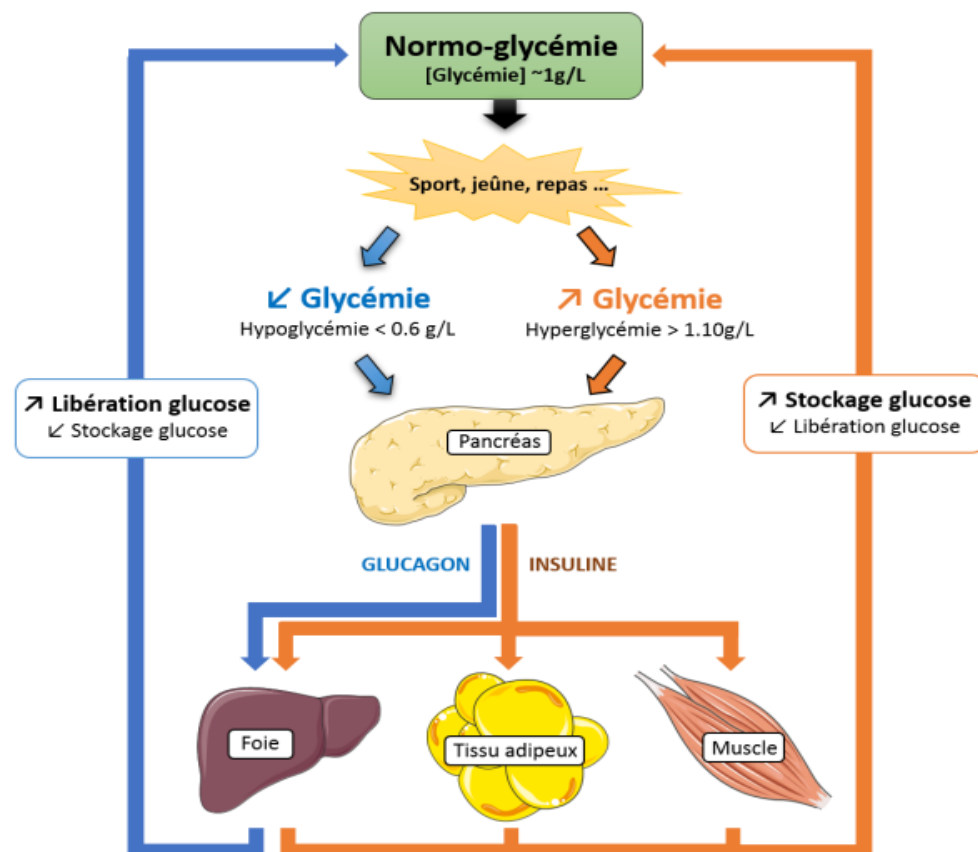


Figure 2 : Processus intervenants dans le contrôle de la glycémie. (Moore *et al.*, 2003)

1.1.6. Organe clé dans le contrôle de la glycémie (Pancréas)

1.1.6.1. Particularité du pancréas

Prêt de 95% de la masse du pancréas est composé d'un tissu exocrine qui fabrique des enzymes qui participent à la digestion des nutriments (trypsine, chymotrypsine). Le canal pancréatique traverse chaque partie du pancréas. Il recueille les sucs digestifs produits par les cellules acineuses et les transporte vers la tête Pancréatique. Lors des repas, la contraction musculaire du sphincter d'Oddi libère des substances digestives dans le duodénum. Cela représente une étape essentielle à la digestion (Betts *et al.*, 2013). Le pancréas est une glande amphicrine, ce qui signifie qu'en plus de sa fonction exocrine, il a des fonctions endocriniennes. En fait, comme le montre la figure 3, la petite structure parmi les cellules des tissus exocrines, se distinguent des cellules appelées îles de Langerhans. Ces îlots, composés de cellules endocrines, ne constituent que 1 à 2 % de la masse des îlots pancréas (Cerasi & Ktorza, 2007). Ces cellules sécrètent des hormones spécifiques qui sont indispensables pour maintenir la glycémie : il s'agit du pancréas endocrine.

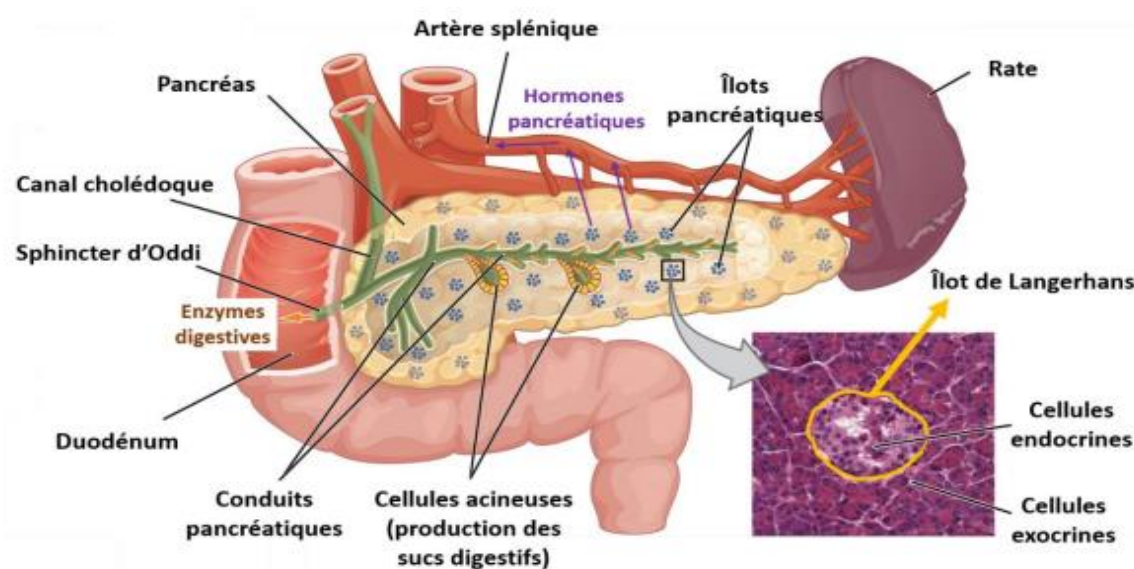


Figure 3 : Structure du pancréas humain (Betts *et al.*, 2013).

1.1.6.2. Pancréas exocrine

Le pancréas exocrine est composé des cellules acineuses, des cellules centro-acineuses, des cellules canalaire et des cellules stellaires (fibroblastes). Le pancréas exocrine est l'organe qui sécrète la grande quantité d'enzymes par rapport à sa masse ; ces enzymes sont responsables de la dégradation des aliments en éléments simples (oligopeptides ; oligosaccharides et monoglycérides) qui peuvent être digérés et absorbés par l'intestin (Andre & Hammel, 2012 ;

Betts *et al.*, 2013). La suppression de cette fonction entraîne des désordres graves de la digestion et de l'absorption intestinale. Le pancréas exocrine représente 90 % de la masse parenchymateuse comme les glandes salivaires. Il est composé de cellules glandulaires groupées en acini à l'intérieur des lobules. Ces cellules zymogènes sont responsables de la sécrétion des enzymes pancréatiques. Le produit de sécrétion est déversé dans des canaux excréteurs (cellules canalaire responsables de la majeure partie de sécrétion hydro électrolytiques du pancréas) dont le principal est celui de Wirsung qui se jette dans le duodénum.

1.1.6.2.1. Suc pancréatique

Le suc pancréatique est produit par les cellules acineuses, qui contiennent les po-enzymes (les trypsinogènes et les chymotrypsinogènes), les lipases, les amylases et les nucléases, mais aussi une solution hydro électrolytique (Papin & Lang, 2009). La quantité de suc pancréatique produite par jour est de l'ordre de 2 litres.

1.1.6.2.2. Enzymes

Pour prévenir une autodigestion du pancréas, les cellules acineuses produisent activement les enzymes présentes dans le suc pancréatique. Par la suite, ces enzymes sont dirigées vers la lumière des acinis et transportées jusqu'au duodénum par le biais de canaux excréteurs, principalement le canal de Wirsung. Par la suite, ces enzymes seront activées grâce au clivage protéolytique, principalement dans le duodénum. L'entérokinase transforme le trypsinogène en trypsine, tandis que la trypsine stimule d'autres pro-enzymes telles que le chymotrypsinogène, la chymotrypsine, la phospholipase A2 et la phospholipase A2. (Boullu *et al.*, 2009).

1.1.6.2.3. Solution hydro électrolytique

Comme son nom l'indique, la solution hydro électrolytique est constituée d'eau (97 %) et présente des concentrations significatives d'ions Na^+ , K^+ , HCO_3^- , Cl^- et Ca^{2+} (Morisset, 2008). Cette solution alcaline contribue à neutraliser l'acidité du système digestif (Pocock & Richard, 2004).

1.1.6.2.4. Pancréatique exocrine

Le système nerveux autonome est également responsable de la régulation de la sécrétion pancréatique exocrine, qui repose essentiellement sur des facteurs hormonaux stimulateurs ou inhibiteurs. L'activation de la branche vagale du pancréas accroît la production de suc pancréatique tandis que l'activation des fibres sympathiques la bloque (Almaça *et al.*, 2016).

1.1.6.2.5. Eléments hormonaux qui stimulent

Cette stimulation est principalement contrôlée par deux hormones duodénales : la sécrétine et la cholécystokinine (CCK) (Morisset, 2008). Les cellules endocrines S du duodénum produisent la sécrétine, qui stimule les cellules épithéliales des canaux excréteurs, conduisant de ce fait à la génération de la solution hydro-électrique. L'arrivée du chyme gastrique acide déclenche la production de sécrétine par le duodénum. Sur la membrane basale des cellules épithéliales du canal, les récepteurs de cette hormone se trouvent en association avec une protéine G. L'activation de ces récepteurs déclenche l'activation de la cyclase d'adénates au sein de la cellule. Cela conduit donc à une augmentation de l'AMP cyclique, favorisant la production d'ions bicarbonates et d'eau par le pancréas (Boullu *et al.*, 2009).

L'activation de ces récepteurs entraîne une augmentation du Ca^{2+} dans le cytosol, facilitant ainsi l'exocytose des granules contenant les enzymes présentes dans le suc pancréatique. Au-delà de ces deux hormones, les cellules endocrines de l'iléon libèrent la neurotensine en réponse à l'introduction de lipides non digérés. Cette hormone intensifie l'effet de la sécrétine et de la cholécystokinine sur la production du suc pancréatique. La somatostatine, qui est en partie produite par les cellules endocrines δ du pancréas, fait partie des facteurs inhibiteurs hormonaux. Cette hormone empêche de manière indirecte la production du suc pancréatique en empêchant la sécrétion de sécrétine et de cholécystokinine par le duodénum (Boullu *et al.*, 2009). Cette hormone est sécrétée notamment en présence de glucagon, de sécrétine, de CCK ou d'une carence en insuline ce qui provoque la fin du processus digestif.

1.1.6.3. Fonction du pancréas endocrine

Les îles de Langerhans sont composées de plusieurs cellules. Les fonctions endocriniennes sont spécifiquement responsables du contrôle glycémique (Röder *et al.*, 2016). L'île représente 1 à 2 % du poids total du pancréas chez la majorité des mammifères adultes. La plupart du tissu endocrinien (environ 6 580 %) est constitué de cellules bêta sécrétoires d'insuline. Les cellules alpha représentent 15 à 20 % du pancréas endocrinien et fabrique le glucagon. Les cellules delta et les cellules gamma représentent chacune 3 à 5 % du pancréas endocrinien et génère respectivement la somatostatine (inhibe la sécrétion de plusieurs hormones) et polypeptide pancréatique (PP), qui contrôle l'apport nutritionnel et l'utilisation de l'énergie. Enfin, les cellules epsilon, qui représentent moins de 1 % des îlots pancréatiques, libèrent de la ghréline, une hormone qui stimule la prise alimentaire, les dépôts de graisse et la sécrétion d'hormone de

croissance (Batterham *et al.*, 2003 ; Müller *et al.*, 2015 ; Röder *et al.*, 2016 ; Rorsman & Huising, 2018).

Les cellules au sein des îlots peuvent varier selon les espèces. Par exemple, chez la souris, les cellules bêta sont plus susceptibles d'être situées au centre de l'îlot, et plus nombreuses que chez les humains comme le montre la figure 4. Les cellules alpha et les cellules delta sont principalement situés à la périphérie des îlots de souris, chez l'homme ils sont dispersés dans tout l'îlot. Notez que les cellules α semblent être plus nombreuses dans les îlots humains (Figure 4) (Abdulreda *et al.*, 2013 ; Campbell & Newgard, 2021). Les îlots pancréatiques sont appelés micro-organes par ce qu'ils possèdent une riche vascularisation. Par conséquent, l'organisation spatiale spécifique combinée à la structure vasculaire est indispensable à la fonction endocrinienne et permet une bonne communication intra-îlot (Breton *et al.*, 2015). Cette coordination implique de nombreuses protéines. Par exemple, la connexine 36 relie les cellules entre elles et joue un rôle important dans l'exocytose insuline (Ravier *et al.*, 2005).

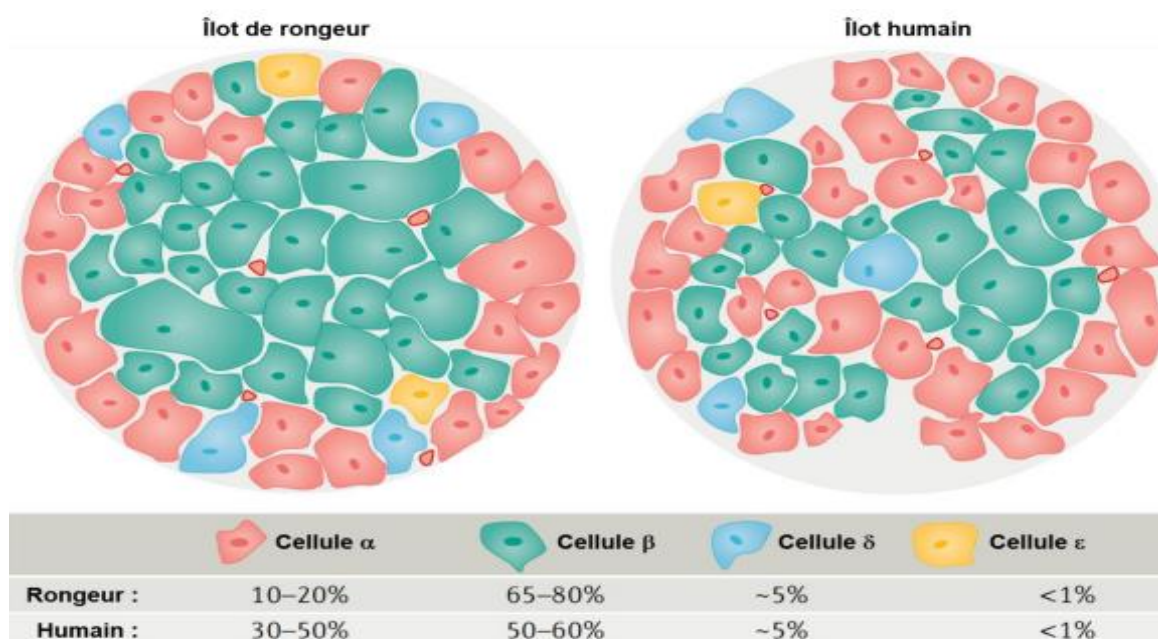


Figure 4 : îlot de Langerhans humain et de rongeurs (Campbell & Newgard, 2021)

1.1.7. Régulation de la glycémie

1.1.7.1. Glucagon

Le glucagon est une molécule de 29 acides aminés, produite par les cellules alpha du pancréas. On ne produit du glucagon que lorsque la glycémie baisse considérablement en-dessous de 0,65 g/l. A l'état basal, la teneur en glucagon dans le sang est basse, par contre en condition d'hypoglycémie le taux est augmenté d'un facteur 2 à 3 (Campbell & Drucker, 2015). En 1923 pendant la purification de l'insuline, le glucagon a été identifié comme une hormone hyperglycémiant (Pincus, 1953 ; Finan *et al.*, 2020). Le glucagon tire son origine du pro-glucagon, son précurseur. Le glucagon est présent dans les cellules intestinales entéroendocrines, dans les cellules alpha pancréatiques, dans les neurones de la zone hypothalamique et du tronc cérébral (Knop & Eje, 2018). Au cours de sa maturation, les prohormones convertases PC1/3 ou PC2, en fonction du tissu, séparent pro-glucagon (Figure 5). Cette maturation particulière du tissu permet d'extraire du glucagon biologiquement actif, mais aussi d'autres peptides comme le Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1), le Glucagon Like Peptide-2 (GLP-2), l'oxyntomoduline, la glicentine, les Intervening Peptide-1 et 2 (IP-1 et 2) et aussi le Major ProGlucagon Fragment (MPGF). Ces peptides participent à plusieurs processus physiologiques, comme la prise de nourriture et le maintien de l'équilibre des glucides (Cohen *et al.*, 2003 ; Raffort *et al.*, 2017 ; Campbell *et al.*, 2020). Selon Watanabe *et al.* (1998), le récepteur du glucagon est un récepteur lié aux protéines G qui est présent dans le foie, mais aussi dans divers tissus comme les reins, le cœur, le système digestif, la graisse corporelle, le cerveau et la rate. Selon Kulina & Rayfield (2016), la connexion du glucagon avec son récepteur favorise la production de glucose en activant les mécanismes de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse. Ces mécanismes provoquent une hausse de la glycémie, ce qui permet de maintenir une glycémie physiologique dans des situations hypoglycémiantes (jeûne, stress, sport).

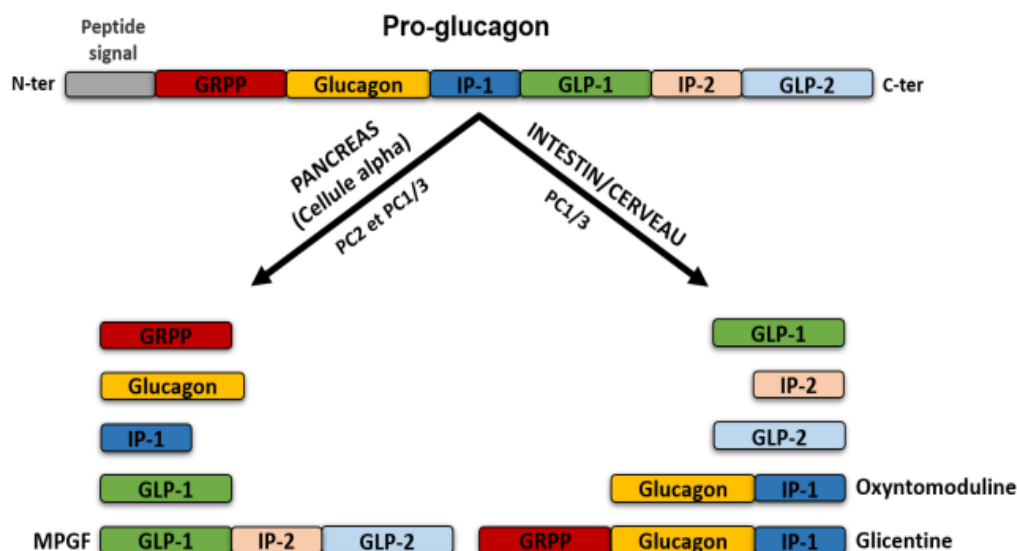


Figure 5 : Processus de maturation du glucagon (Knop & Eje, 2018).

1.1.7.2. Insuline

Les cellules bêta du pancréas produisent de l'insuline, un polypeptide de 6 kDa, sous la forme d'un précurseur appelé pré-pro-insuline. La signal-peptidase effectue la première étape de maturation en éliminant le peptide signal situé en N-terminal, qui est la proinsuline (Figure 6). Cette pro-forme se trouve dans des granules immatures au niveau du trans Golgi. La conversion de la pro-insuline en insuline mature se produit ensuite lorsque le milieu intra-granulaire devient plus acide, grâce à l'action des protéines convertases (PC1/3 et PC2) et d'une carboxypeptidase E (CPE). Ces enzymes libèrent le peptide C et produisent une forme bioactive de l'insuline, composée de deux chaînes peptidiques reliées entre elles par deux ponts disulfures comme le montre la figure 6 (Ryle *et al.*, 1955 ; Patzelt *et al.*, 1978 ; Steiner *et al.*, 2009). En outre, un pH acide entraîne une déshydratation de la granule, ce qui réduit la solubilité de l'insuline mature et encourage la formation d'hexamères qui se congutinent et forment un cristal d'insuline (Hou *et al.*, 2009). Cette caractéristique permet particulièrement de conserver une quantité importante d'insuline mature. Selon Dean (1973), ces granules d'insuline mature sont appelés coeur dense et ont un diamètre compris entre 200 et 500 nm.

Après une augmentation du taux de sucre dans le sang, l'insuline est libérée dans le sang et agit sur diverses cellules, en transmettant à son récepteur spécifique. Le récepteur à l'insuline a une activité tyrosine kinase et se manifeste dans divers tissus tels que le foie, le muscle squelettique et le tissu adipeux, et a une activité tyrosine kinase. L'interaction entre l'insuline et son récepteur favorise l'assimilation et le stockage du glucose par les muscles du squelette et le tissu adipeux en activant les processus de glycogénèse et de lipogenèse, et diminue la production de glucose par le foie en inhibant la glycogénolyse et la néoglucogenèse (Pessin &

Saltiel, 2001 ; Barreto *et al.*, 2010 ; Boucher *et al.*, 2014). Ces mécanismes maintiennent la glycémie physiologique en permettant la clairance du glucose sanguin à la fin du repas.

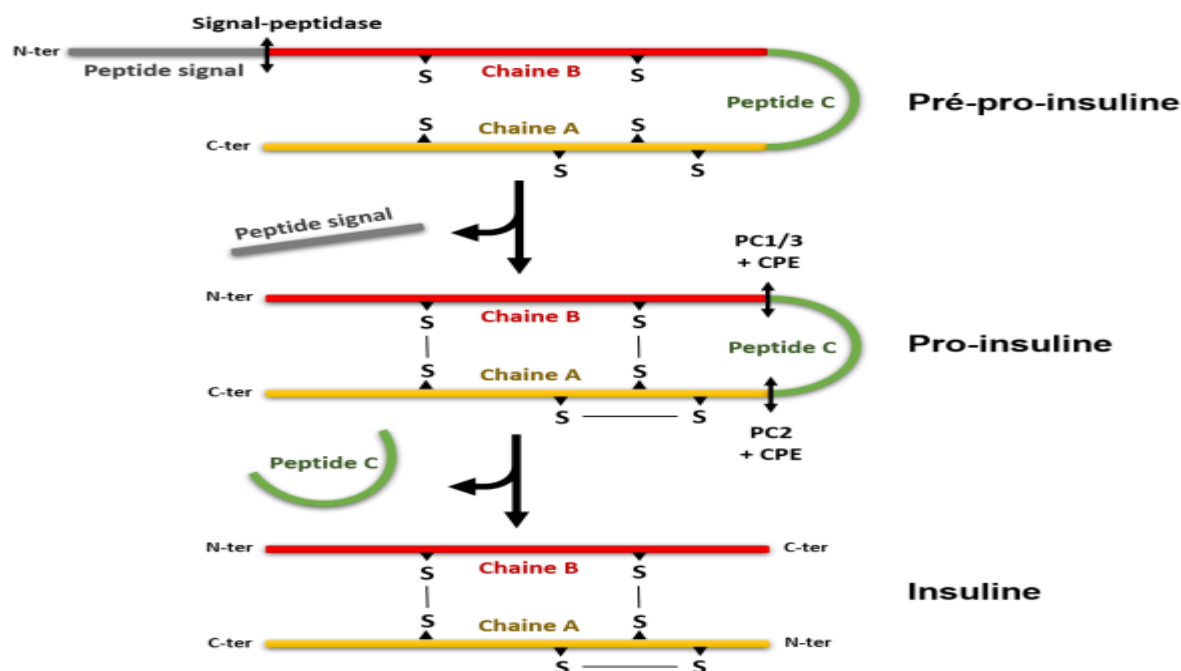


Figure 6 : Processus de maturation de l'insuline (Kaufman, 2011).

1.1.7.3. Somatostatine

Le polypeptide somatostatine est un inhibiteur de la libération de l'hormone de croissance (GH) hypophysaire au sein du cerveau (Brazeau *et al.*, 1973). Elle est présente dans d'autres tissus du corps, tels que le pancréas et le tractus gastro-intestinal (Brereton *et al.*, 2015). La somatostatine est fabriquée grâce à la maturation du précurseur pré-pro-somatostatine, qui est clivé en pro-somatostatine. La pro-somatostatine est maturée via la protéolyse effectuée par une enzyme similaire à la trypsine. Cette maturation varie en fonction du tissu, et on obtient soit de la somatostatine 28 (28 acides aminés) soit de la somatostatine-14 (14 acides aminés) (Figure 7). Ces différentes formes actives de somatostatine ont les mêmes fonctions biologiques. La somatostatine-14 est principalement présente au niveau périphérique dans l'intestin et le pancréas, tandis que la somatostatine-28 est principalement présente dans le système nerveux central. Effectivement, la somatostatine-14 est produit et sécrétée par la cellule delta du pancréas en réaction à une hausse du taux de sucre dans le sang (Brereton *et al.*, 2015). La somatostatine se fixe sur ses récepteurs situés à la surface des cellules pancréatiques alpha et bêta, entravant ainsi respectivement la production de glucagon et d'insuline (Brereton *et al.*, 2015 ; Rorsman & Huising, 2018 ; Hartig & Cox, 2020). Chacun des cinq sous-types de récepteurs de la somatostatine a ses propres voies de signalisation. En cas d'hyperglycémie, le

blocage de la fabrication d'insuline par la somatostatine peut sembler paradoxale. Cependant, le mécanisme de régulation crucial empêche une sécrétion accrue de glucagon ou d'insuline.

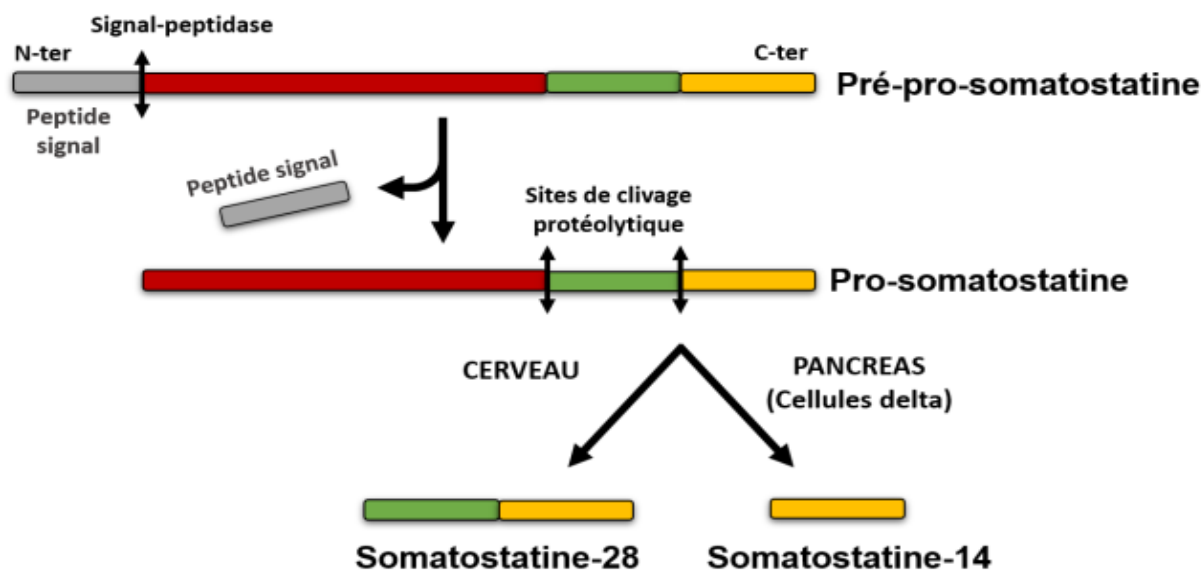


Figure 7 : Processus de maturation de la somatostatine (Hartig & Cox, 2020).

Les hormones du pancréas sont responsables de la gestion, de la dégradation, du stockage et de la production de glucose. Les hormones pancréatiques régulent les principales voies du métabolisme glucidique, comme le montre la figure 8. Dans tous les cas, le glucagon est hyperglycémiant et l'insuline est hypoglycémiante.

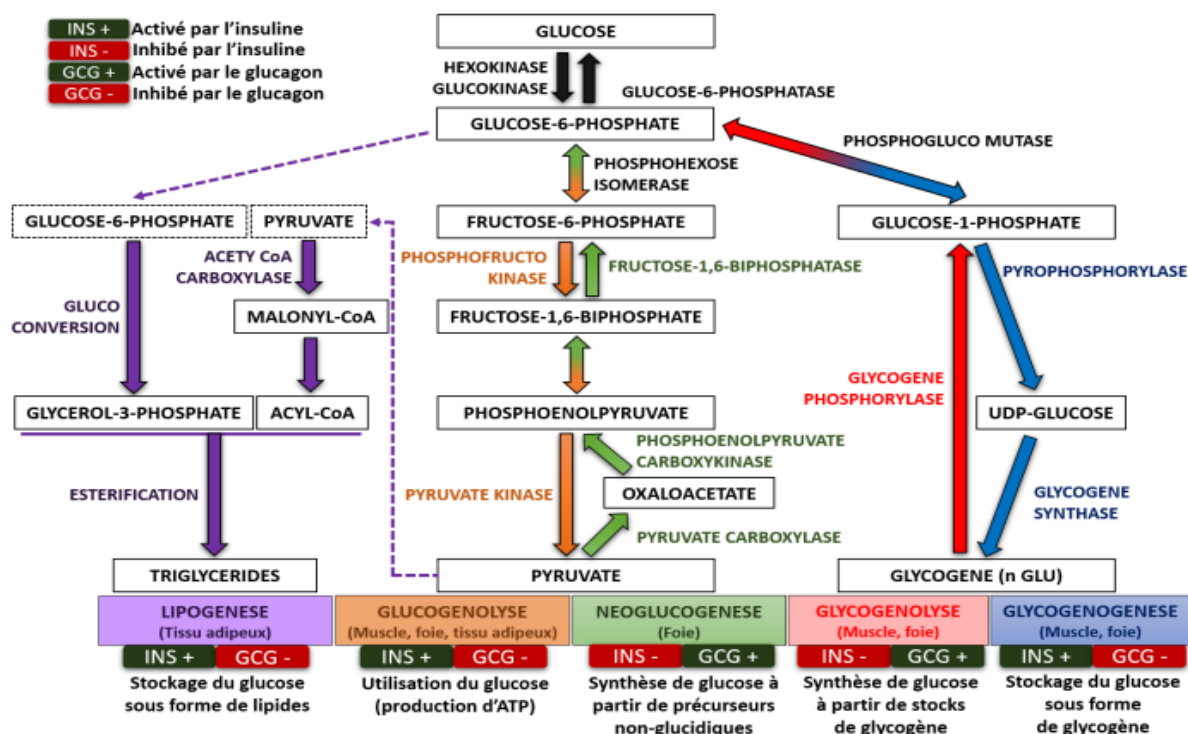


Figure 8 : hormones pancréatiques dans le mécanisme d'utilisation et de stockage du glucose (Hartig & Cox, 2020).

1.1.7.4. Contrôle paracrine intra-îlot

Les différentes hormones ont des effets biologiques distincts, qui peuvent être complètement opposés. Les cellules alpha, bêta et delta sont toutes sécrétées par le pancréas endocrine. Par conséquent, il est crucial que cette sécrétion soit organisée. Grâce à une communication paracrine bien régulée, cette coordination tissulaire permet notamment une réponse rapide à la variation de la glycémie (Figure 9) (Brereton *et al.*, 2015).

Comme mentionné précédemment, lorsque la glycémie descend en dessous du seuil normal, la production de glucagon contribue à préserver la teneur en glucose normale en autorisant sa production à partir des réserves glucidiques et non glucidiques. En plus de son impact endocrinien, le glucagon influence aussi les effets paracrine, notamment sur la production d'insuline par les cellules bêta du pancréas. À l'opposé de ce que l'on pourrait croire, le glucagon stimule la production d'insuline grâce aux caractéristiques opposées de ces deux hormones (Huising, 2020). En fait, le glucagon agit principalement sur la cellule bêta en reliant deux types de récepteurs aux protéines G : Les récepteurs au glucagon (GcgR) possèdent également une faible affinité et les récepteurs au GLP-1 (GLP-1R) (Hartig & Cox, 2020).

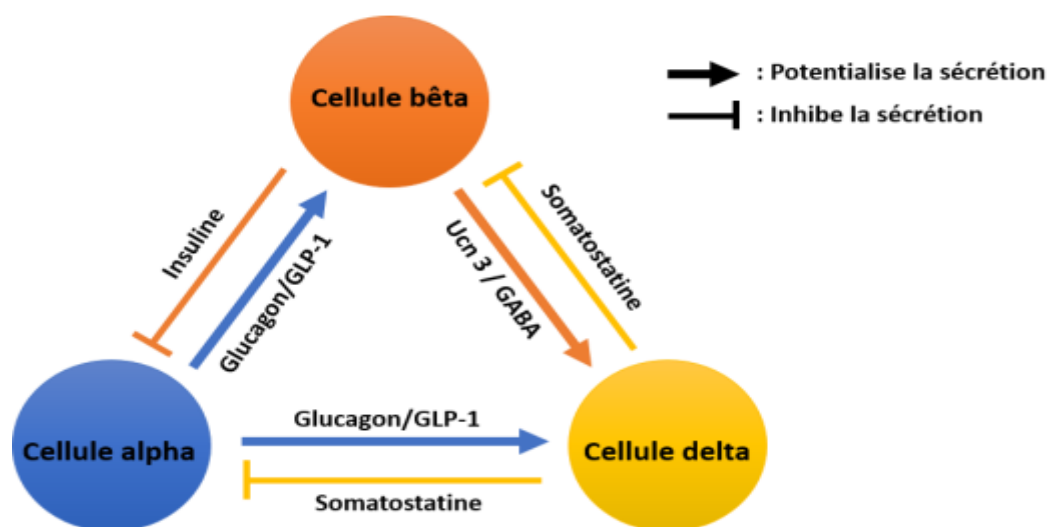


Figure 9 : Contrôle des cellules alpha, bêta et delta pancréatiques (Rorsman & Huising, 2018).

GLP-1 : Glucagon-like peptide-1 ; Ucn 3 : Urocortine 3 ; GABA : Acide gamma-aminobutyrique.

La hausse des niveaux d'AMPc intracellulaires produit une potentialisation d'exocytose des granules contenant l'insuline. En plus de ces actions nettes sur la sécrétion, l'AMPc a également des impacts favorables à long terme, surtout grâce à l'activation du facteur de transcription. Le facteur « c-AMP Response Element-binding protein » (CREB) est un des facteurs qui contribuent à la différenciation et à la fonction de la cellule bêta (MacDonald *et al.*, 2002 ; Hartig & Cox, 2020). Les effets du glucagon peuvent donc être ceux du glucagon-like peptide

1 (GLP-1), qui est fabriqué par des cellules entéroendocrines (MacDonald *et al.*, 2002). Il s'agit d'une hormone incrétine, capable de potentialiser l'action du glucose sur la production d'insuline cependant ne favorise pas de sécrétion d'insuline peres. De façon appropriée, des recherches ont démontré que les cellules alpha génèrent aussi du GLP-1, et que le nombre de ces cellules génératrices de GLP-1 augmente en cas de diabète de type 2 (Campbell *et al.*, 2020). Les cellules delta du pancréas sont affectées par le glucagon et le GLP-1, qui stimulent la production de somatostatine. Cependant, en revanche, les actions du glucagon sur la cellule bêta inhibent le développement de la masse cellulaire delta pancréatique chez la souris (Gelling *et al.*, 2003).

Le glucagon est régulé par le glucose (action de rétrocontrôle), mais les modulateurs paracrines tels que l'insuline ou la somatostatine sont produit en hyperglycémie (Bansal & Wang *et al.*, 2011 ; Kulina & Rayfield, 2016). La sécrétion de glucagon cesse lorsque la glycémie revient à sa valeur de référence.

La production de l'insuline et le glucagon est inhibée par la somatostatine. Ensuite, la somatostatine est une protéine G inhibitrice qui abaisse considérablement la capacité des cellules à produit leurs hormones. La concentration intracellulaire d'AMPc a diminué, ce qui conduit à une diminution de ses effets potentiels. On a ici un effet contraire à l'effet incrétine. L'activité de la Protéine kinase (PKA) diminue sur ses cibles, comme les canaux ioniques. Ce qui favorise une hyperpolarisation de la membrane plasmique. Il a été établi que la somatostatine active des canaux de type G-protein activated Inwardly Rectifying K⁺ current (GIRK) ce qui conduit à une sortie cruciale d'ions K⁺. Cela a provoqué une hyperpolarisation de la membrane plasmique, qui conduit à une quiescence sécrétoire de la cellule (Hartig & Cox, 2020). Des recherches menées sur des îlots humains ont révélé que la Sérotonine (SST), via son récepteur SSTR2, stimule les courants qui sortent des canaux K⁺ GIRK et entravent les courants calciques P/Q (Kailey *et al.*, 2012).

De plus, l'insuline intervient aussi sur la cellule alpha par le biais de son récepteur spécifique, entravant les mécanismes cruciaux pour produire du glucagon. Principalement en activant la phosphodiesterase 3B qui modifie l'AMPc cytosolique et diminue l'activité PKA (Elliott *et al.*, 2015). Par ailleurs, l'urocortine 3 (Ucn3) et le neurotransmetteur GABA qui se trouvent dans la cellule bêta et cosecrètent avec l'insuline, augmentent l'effet positif du glucose sur la libération de somatostatine (Rorsman & Huising, 2018).

1.1.8. Diabète de type 2 : homéostasie glucidique et pathogénèse

1.1.8.1. Définition et mécanismes impliqués dans l'insulinorésistance

Dans les conditions physiologiques, l'autophosphorylation produit par le récepteur à activité tyrosine kinase associé à l'insuline permet de retenir les protéines substrats du récepteur d'insuline (principalement IRS1 et IRS2). La membrane plasmique est fixée aux IRS (Insulin Receptor Substrate) grâce à son domaine PH (Pleckstrin Homology). Le récepteur à l'insuline les phosphoryle, puis ils intègrent des protéines dotées d'un domaine de liaison aux tyrosines phosphorylées (domaine SH2) comme la protéine Grb2 (Growth factor receptor binding protein 2) et la sous-unité régulatrice de la PI3K (Phosphatidyl-Inositol 3-Kinase) (DeMeyts, 2016 ; Petersen & Shulman, 2018). Deux voies de la réaction à l'insuline, appelée Grb2 et PI3K, commencent par ces protéines. Une fois activée, la PI3K provoque la transformation du Phosphatidyl-Inositol 4,5-bisphosphate (PIP2) présent sur la membrane plasmique en Phosphatidyl-Inositol 3,4,5-trisphosphate (PIP3), qui attire les activateurs de la protéine kinase B (PKB) ou Akt (Manning & Toker, 2017). L'activation de cette méthode PI3K/Akt est essentielle, car elle favorise d'une part la pénétration du glucose dans les adipocytes et les cellules musculaires grâce à la translocation du transporteur au glucose GLUT-4 vers la membrane plasmique. De plus, elle stimule l'expression et l'activation de diverses protéines comme des enzymes, des facteurs de transcription ou des protéines anti-apoptotiques (Boucher *et al.*, 2014). La seconde voie canonique de signalisation par l'insuline est la Grb2/MEK/ERK. Effectivement, le récepteur à l'insuline stimule la phosphorylation de la protéine adaptatrice Grb2, ce qui déclenche le facteur d'échange nucléotidique guanylique SOS (Son Of Sevenless), qui ensuite stimule la petite protéine G Ras. Les kinases protéiques mitogen-activées (MAPK) telles que ERK 1 et ERK 2 ne stimulent pas la petite protéine G Ras, ni la méthode de signalisation Ras/Raf/MEK. L'expression et l'activation de protéines impliquées dans la voie Grb2/MEK/ERK contribuent à la prolifération et à la différenciation cellulaire (Boucher *et al.*, 2014 ; DeMeyts, 2016 ; Petersen & Shulman, 2018). Cette situation est bien illustrée par la figure 10.

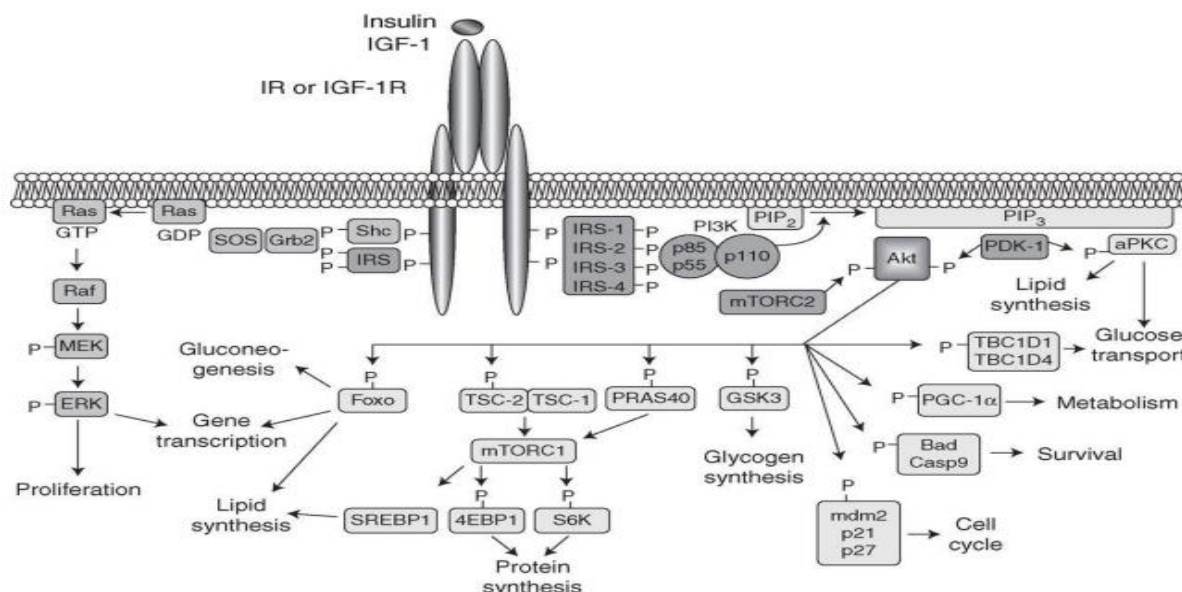


Figure10 : Récepteur à l'insuline active les voies de signalisations. D'après (Boucher *et al.*, 2014).

La préservation de la glycémie pourrait se détériorer. Cela entraîne généralement une résistance à l'insuline et une intolérance au glucose qui peuvent se transformer en diabète de type 2. L'insuline est essentielle pour l'utilisation et le stockage du glucose. Dans des conditions environnementales néfastes pour le métabolisme, comme l'obésité, une diminution de la performance de l'insuline sera observée. Effectivement, on reconnaît généralement que l'obésité contribue au développement de la résistance à l'insuline. Cela signifie que les organes cibles ne répondent plus ou moins efficacement à son action, entravant ainsi une clairance optimale du glucose dans le sang (Skyler *et al.*, 2017). La désensibilisation des tissus insulino-sensibles face à cette hormone est provoquée par une inflammation de faible intensité du tissu adipeux qui survient suite à l'obésité (Barazzoni *et al.*, 2018). Par ailleurs, même en faibles quantités, l'insuline exerce une action anti-lipolytique sur le tissu adipeux. Par conséquent, en cas d'obésité ou de surpoids où la masse grasse est déjà importante, le maintien ou l'accroissement des réserves de graisse stimule le développement d'un milieu favorisant les inflammations (Kahn & Flier, 2000 ; Barazzoni *et al.*, 2018). L'inflammation, associée à une hyperglycémie temporaire et une hyperlipidémie existante, génère un milieu toxique qui perturbe la signalisation de l'insuline (Boucher *et al.*, 2014). En cas de résistance à l'insuline, l'obésité et la surnutrition peuvent entraîner une baisse du pH membranaire du récepteur de l'insuline tout en diminuant son activité kinase (Caro *et al.*, 1987 ; Samuel & Shulman, 2016). Cette baisse d'activité perturbe le trajet IRS/PI3K/Akt, réduisant ainsi la rapidité de transmission des transporteurs de glucose GLUT4 vers la membrane. Si le glucose ne parvient plus à pénétrer la cellule, celle-ci ne peut plus le conserver sous forme de glycogène ou d'acides

gras, ce qui maintient l'hyperglycémie est ainsi maintenue (Yu *et al.*, 2002 ; Petersen & Shulman, 2018). La surnutrition peut également provoquer une hypertrophie des adipocytes, ce qui peut engendrer du stress oxydatif et provoquer de l'inflammation par la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 β , l'IL-6 et le TNF α (Furukawa *et al.*, 2004 ; Barazzoni *et al.*, 2018 ; Yaribeygi *et al.*, 2019). Ces cytokines pro-inflammatoires déclenchent des processus de signalisation comme JNK (c-Jun N-terminal Kinase) ou IKK β (Inhibitor of Kappa B Kinase- β), provoquant une baisse de la production GLUT4, d'IRS et d'autres protéines cruciales pour la signalisation de l'insuline (Tilg & Moschen, 2008 ; Boucher *et al.*, 2014). L'excès de tissu adipeux libère aussi dans le sang d'importantes quantités d'acides gras libres (AGL), qui stimulent la néoglucogenèse du foie et entravent les processus impliqués dans le métabolisme du glucose. Les AGL saturés comme le palmitate peuvent également provoquer des processus néfastes dans la cellule bêta (comme l'inflammation, le stress oxydatif et le stress du réticulum endoplasmique), tout en activant voies de stress comme JNK et IKK β (Böni-Schnetzler *et al.*, 2009 ; Boucher *et al.*, 2014 ; Samuel & Shulman, 2016). Par ailleurs, il apparaît que les AGL modifient la nature des myokines. Effectivement, des recherches ont démontré que les cellules musculaires du squelette humain produisent diverses myokines en fonction de leur sensibilité à l'insuline. Ces myokines peuvent affecter positivement ou négativement la production d'insuline, la multiplication et la survie de la cellule bêta (Bouzakri *et al.*, 2011 ; Langlois *et al.*, 2021b).

En définitive, en perturbant plusieurs processus cellulaires principalement impliqués dans l'homéostasie des glucides (Figure 11), ces mécanismes néfastes aggravent la condition métabolique et contribuent au développement du diabète de type 2. On considère l'insulinorésistance comme une étape prédiabétique réversible. Il présente une alerte métabolique et, à ce point, une transformation du style vie est requise. Il convient toutefois de souligner que cet état est pallié par la grande plasticité anatomique et fonctionnelle de la masse des cellules bêta du pancréas. En augmentant la masse des îlots de Langerhans, ces processus adaptatifs aident le corps à maintenir une glycémie normale (Bouzakri *et al.*, 2011).

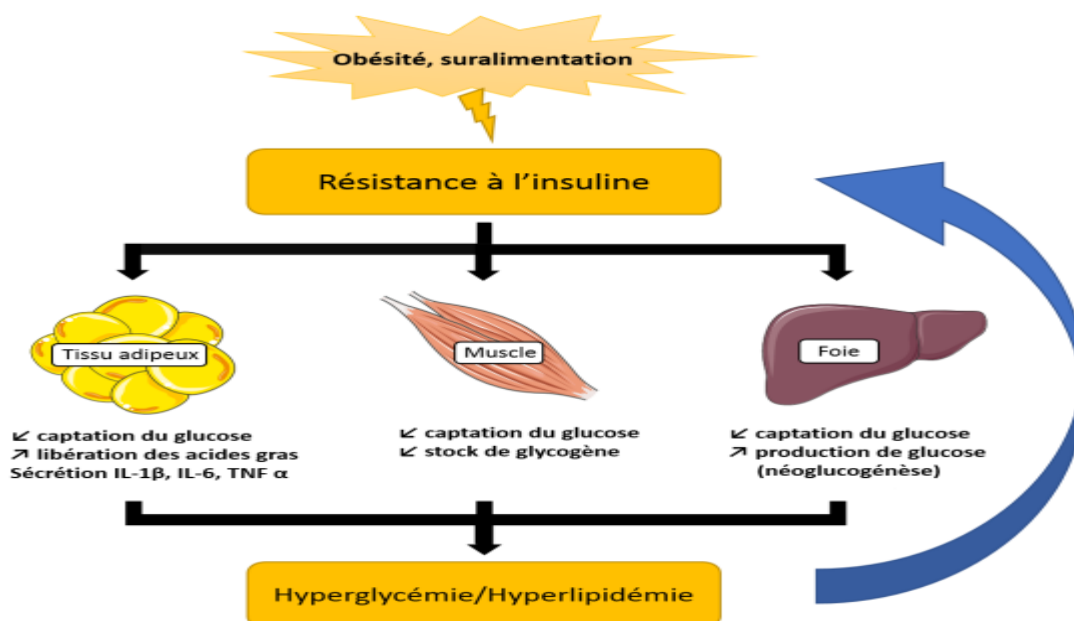


Figure 11 : Origines et conséquences de la résistance à l'insuline (Bouzakri *et al.*, 2011).

1.1.9. Mécanismes de compensation de la masse cellulaire bêta endocrine fonctionnelle face à la résistance à l'insuline

1.1.9.1. Plasticité de la forme

L'adaptabilité du système hormonal du pancréas à des conditions physiologiques ou environnementales changeantes au fil du temps est appelée plasticité. Par conséquent, selon les exigences, on pourrait constater soit la création de cellules bêta (néogenèse) dans le but d'augmenter la production d'insuline, soit une multiplication des cellules existantes. Il est également indispensable et complémentaire à ce processus de préserver la fonctionnalité des cellules. Dans le corps humain, on constate la prolifération la plus importante des cellules bêta avant deux ans. Par la suite, durant l'adolescence et l'enfance, les taux de néogènes et d'apoptoses changent pour parvenir à un équilibre garantissant une masse bêta fonctionnelle et stable jusqu'à la maturité (Meier *et al.*, 2008 ; Chen *et al.*, 2011 ; Goodyer *et al.*, 2012 ; Gregg *et al.*, 2012). Cependant, cette masse cellulaire peut être ajustée pour satisfaire les besoins métaboliques significatifs de l'organisme qui se manifestent en cas d'insulinorésistance physiologique (comme la grossesse) ou pathologique (comme l'obésité et la surnutrition) (Butler *et al.*, 2010 ; Alejandro *et al.*, 2015 ; Prentki *et al.*, 2020). Il apparaît que chez le rongeur en gestation, la principale méthode de récompensation serait la multiplication des cellules bêta existantes, stimulée notamment par les signaux de prolactine et/ou sérotonine (Aguayo-Mazzucato & Bonner-Weir, 2018). Ces processus nécessitent des mécanismes de prolifération et de survie MEK/ERK et PI3K/Akt (Baeyens *et al.*, 2016). Même si les études sur les femmes

sont généralement effectuées post-mortem, on observe une proportion plus significative de petits îlots pancréatiques (environ 40% de plus par pancréas) et une augmentation du nombre de cellules favorables à l'insuline dans les cellules ductales du pancréas (Butler *et al.*, 2010). Ces informations indiquent que contrairement au rongeur, la néogénèse provenant des cellules ductales est le processus principal qui contribue à l'augmentation de la masse bêta pendant la grossesse féminine. Toutefois, compte tenu de la complexité d'accomplir ces recherches, le débat demeure en suspens et les processus prolifératifs peuvent toujours potentiellement être considérés (Sullivan *et al.*, 2015 ; Aguayo-Mazzucato & Bonner-Weir, 2018).

La résistance à l'insuline associée à l'obésité ou à la surnutrition provoque aussi une transformation de la masse cellulaire bêta du pancréas comme illustré dans la figure 12. On a prouvé que des signaux extracellulaires comme l'insuline, les facteurs de croissance, le glucose et les acides aminés ont un impact significatif sur la régulation de la masse cellulaire bêta en cas de résistance à l'insuline (Prentki *et al.*, 2020).

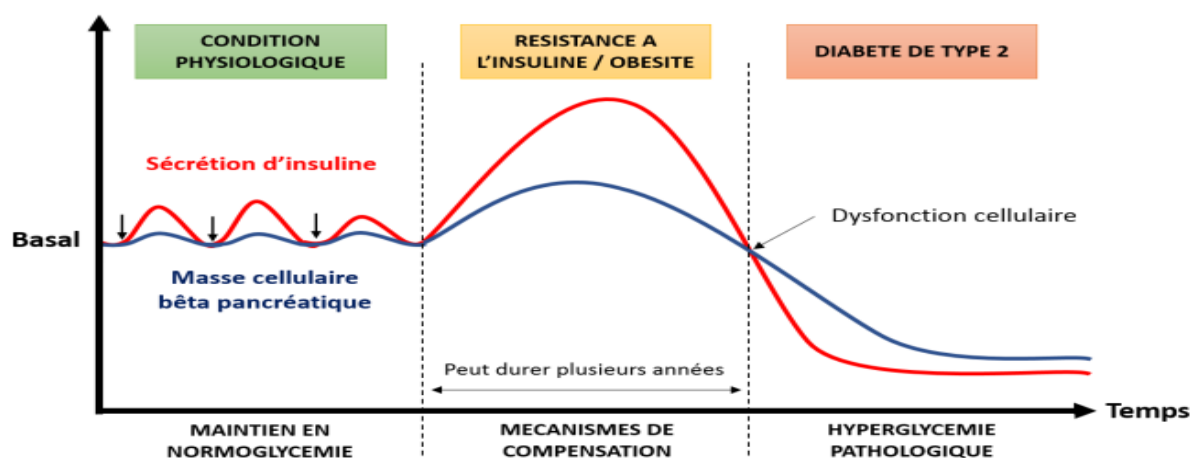


Figure 12 : schéma de la mise en place progressive du diabète de type 2 (Chen *et al.*, 2017).

Dans le cas du rongeur, la résistance à l'insuline causée par un régime gras provoque une augmentation de la masse cellulaire grâce à des processus de prolifération et d'hypertrophie liés à la signalisation IGF1/PI3K/Akt/mTOR (Alejandro *et al.*, 2015). Bien que la masse cellulaire des rongeurs puisse augmenter de manière significative, on ne constate qu'une augmentation de 30 % chez l'homme dans des conditions similaires. Par conséquent, alors que la réplication est le principal processus de croissance compensatoire chez la souris, il apparaît que la néogénèse est le mécanisme dominant pour l'homme (Aguayo-Mazzucato & Bonner-Weir, 2018).

1.1.9.2. Plasticité fonctionnelle

L'accroissement de la masse des cellules bêta doit favoriser une production accrue d'insuline. De plus, en plus de l'impact expansif sur la masse cellulaire bêta, une hausse rapide de la biosynthèse et de la sécrétion d'insuline se produit en réaction à un besoin croissant en insuline et/ou à des niveaux de glucose inhabituels. Cela est dû à une hausse de : l'activité des facteurs de transcription (MafA, PDX-1, NeuroD1) indispensable à la production d'insuline, l'exocytose de l'hormone et celle des enzymes mitochondriales qui ont un impact significatif sur l'homéostasie du glucose (Prentki *et al.*, 2020). Les adaptations à l'obésité ou à la grossesse présentent des mécanismes similaires de plasticités fonctionnelles (Baeyens *et al.*, 2016 ; Chen *et al.*, 2017).

Pour évaluer si la hausse de la production d'insuline est liée à une augmentation de la masse cellulaire bêta, des scientifiques ont évalué les taux plasmatiques d'insuline chez des patients obèses résistants à l'insuline et non reliés à leur masse cellulaire bêta par le biais d'analyses histologiques. En règle générale, les taux d'insuline dans le plasma à la suite d'une stimulation dépassent largement la hausse constatée de la masse cellulaire bêta (Chen *et al.*, 2017). Par ailleurs, la production d'insuline chez les individus obèses est jusqu'à trois fois supérieure à celle observée chez ceux qui ne le sont pas (Chen *et al.*, 2017). Par conséquent, ces informations démontrent combien la plasticité anatomique et fonctionnelle du pancréas endocrine est cruciale pour maintenir une glycémie normale face à la résistance à l'insuline (Figure12). Ceci met en évidence que la capacité accrue des cellules bêta à sécréter serait essentielle pour une adaptation efficace. En réalité, ce critère est essentiel à considérer pour examiner la progression vers un état pathologique. Toutefois, si le stade prédiabétique est maintenu de manière prolongée, la production d'insuline se détériore et sa sécrétion devient inadéquate. On parle alors d'insulinopénie. En combinaison, la résistance à l'insuline et l'hypoglycémie entraînent une hyperglycémie pathologique : le diabète de type 2 (Skyler *et al.*, 2017).

1.2. Physiopathologie du diabète

1.2.1. Physiopathologie du diabète de type 1

On ne connaît pas l'histoire naturelle du diabète de type 1. On la définit généralement en trois étapes : une période de latence, marquée par prédisposition génétique ; une période préclinique, marquée par un réveil du système immunitaire contre les cellules d'îlots, durant laquelle on identifie des auto-anticorps et des lymphocytes T auto-réactifs. Enfin, une phase clinique, appelée hyperglycémique, se produit lorsque presque 80 % des cellules β ont été éliminées (Sinclair & Drucker, 2005 ; Dubois-Laforgue, 2007). Il est fort probable qu'une

susceptibilité personnelle pour le développement d'un diabète insulino-dépendant soit présente, et que plusieurs facteurs de milieu peuvent jouer un rôle déterminant dans la survenue clinique de ce diabète (Leon *et al.*, 2003).

1.2.2. Physiopathologie du diabète de type 2

Le diabète de type 2 a longtemps été perçu comme une affection associée à la résistance à l'insuline, tandis que la fonction du pancréas ne se détériorait qu'au moment où la glycémie au jeûne commençait à augmenter (Benhaddou-andaloussi, 2009). Il apparaît aujourd'hui que les processus de diminution du fonctionnement du pancréas et d'aggravation de la résistance à l'insuline se déroulent simultanément, ou au moins sans interruption mutuelle. Effectivement, une diminution prématurée de la fonction pancréatique se manifeste dès le début de la maladie et joue un rôle crucial dans la physiopathologie du diabète de type 2 (Pratley & Weyer, 2001). Les principaux dysfonctionnements impliqués dans l'étiopathie du diabète de type 2 sont : l'insulino-résistance ; le dysfonctionnement des cellules bêta et l'augmentation de la production hépatique de glucose (Figure 13)

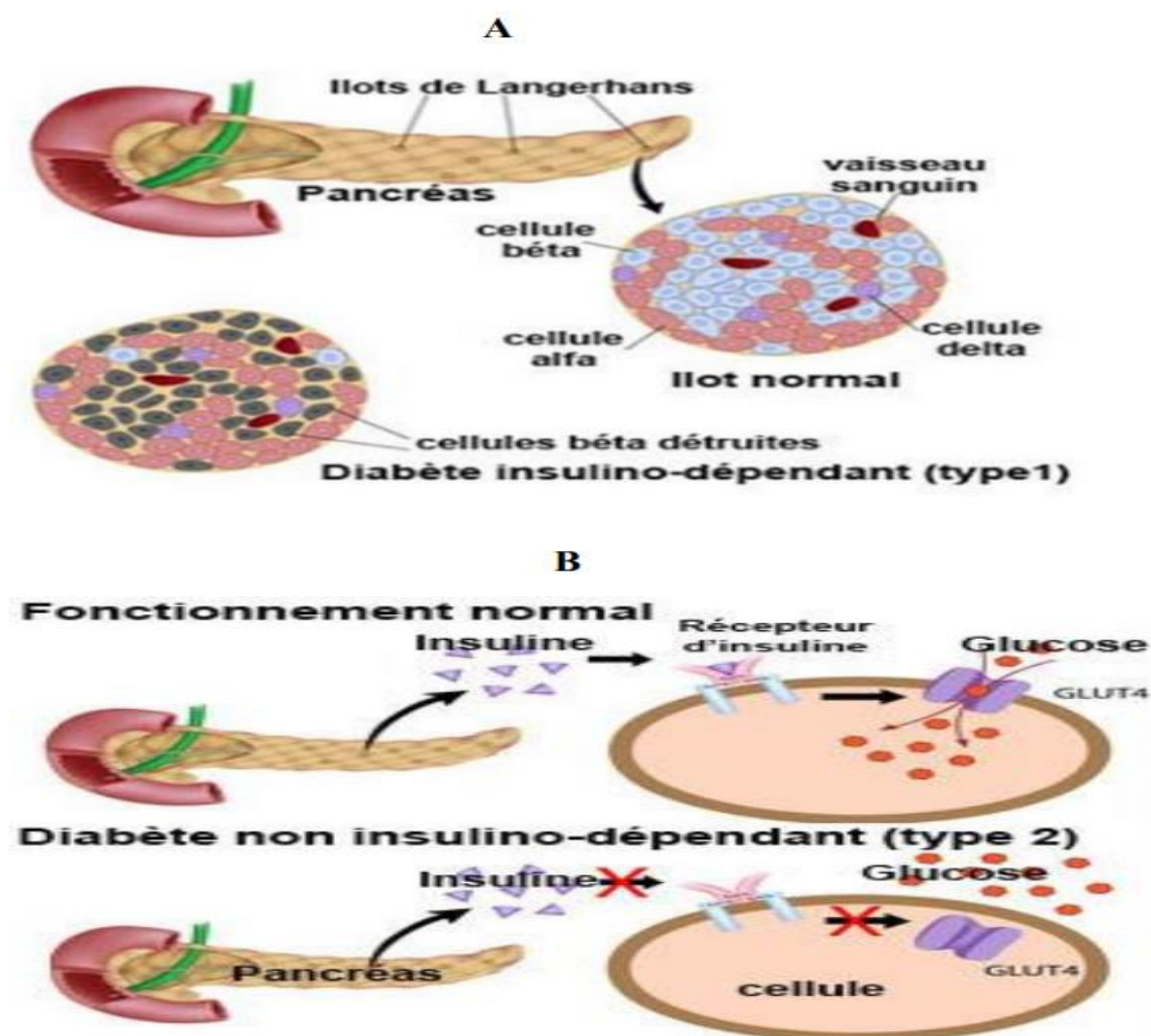


Figure 13 : Acteurs de la physiopathologie du diabète (Blickle, 2011).

A : Diabète insulino-dépendant ou diabète de type 1 B : Diabète non insulino-dépendant ou diabète de type 2

1.2.3. Complications

Les diverses sortes de diabète peuvent causer des complications dans plusieurs régions du corps et augmenter le danger global d'une mort prématurée. L'accident vasculaire cérébral, l'insuffisance rénale, l'amputation des jambes, la perte de la vision et des lésions nerveuses peuvent constituer des complications potentielles. Au cours de la grossesse, une mauvaise gestion du diabète accroît le danger d'une mortalité fœtale et d'autres complications selon Vally *et al.* (2017). Il existe deux types de complications selon la durée du diabète : les complications à court terme ou complications métaboliques ou aiguës et les complications à long terme ou complications chroniques.

1.2.3.1. Complications métaboliques ou aiguës

Les complications aiguës du diabète comprennent trois composantes à savoir : l'acidocétose, le coma hyper-osmolaire et l'acidose lactique.

1.2.3.1.1. Acidocétose diabétique

L'acidocétose apparaît à la suite d'une hyperglycémie chronique (glycémie $> 2,5$ g/l), d'une cétonémie positive ou cétonurie, d'un pH sanguin veineux inférieur à 7,25 ou artériel inférieur à 7,3. Elle est la conséquence d'une insuffisance profonde en insuline. Au-delà de son rôle régulateur de la glycémie, l'insuline est également un stimulateur de la lipogenèse et de la cétogenèse. Sa carence va donc entraîner la formation des corps cétoniques (l'acétoacétate, l'hydroxybutyrate et l'acétone). Ces substances s'accumulent et provoquent l'acidification excessive du sang et des cellules conduisant ainsi aux syndromes potentiellement fatals : élimination rénale du potassium et du sodium, déshydratation, vomissement, nausée, difficultés respiratoires, trouble profond de la conscience, une perte importante de poids, une polyurie, une hypertension, une réduction du débit cardiaque (Grimald, 2000).

1.2.3.1.2. Coma hyper-osmolaire

Le coma hyper-osmolaire survient généralement dans le cas du diabète insulino-dépendant (type 1). Il se caractérise par une hyperglycémie (glycémie > 6 g/l soit 39 mmol/l), une osmolarité plasmatique supérieure à 350 mOsm/l et un pH supérieur à 7,2. L'hyperglycémie sans compensation hydrique va entraîner une hyper-osmolarité plasmatique avec déshydratation

intercellulaire. Les symptômes associés à ce coma hyper-osmolaire sont : des troubles profonds de la conscience, une perte importante de poids, une polyurie, une hypotension artérielle, une réduction du débit cardiaque, une détérioration de l'insulino-sécrétion. (Tamion & Bonmarchand, 2009)

1.2.3.1.3. Acidose lactique

L'acidose lactique est caractérisée par un taux plasmatique de lactate supérieur à 7 mmol/l et un pH artériel inférieur à 7 avec une réserve alcaline inférieure à 10 mg/l, une glycémie variable, une kaliémie souvent élevée et une insuffisance rénale franche (Yan *et al.*, 2007).

1.2.3.2. Complications chroniques

Les deux composantes de complications chroniques du diabète sont : la microangiopathie et la macroangiopathie (Figure 14).

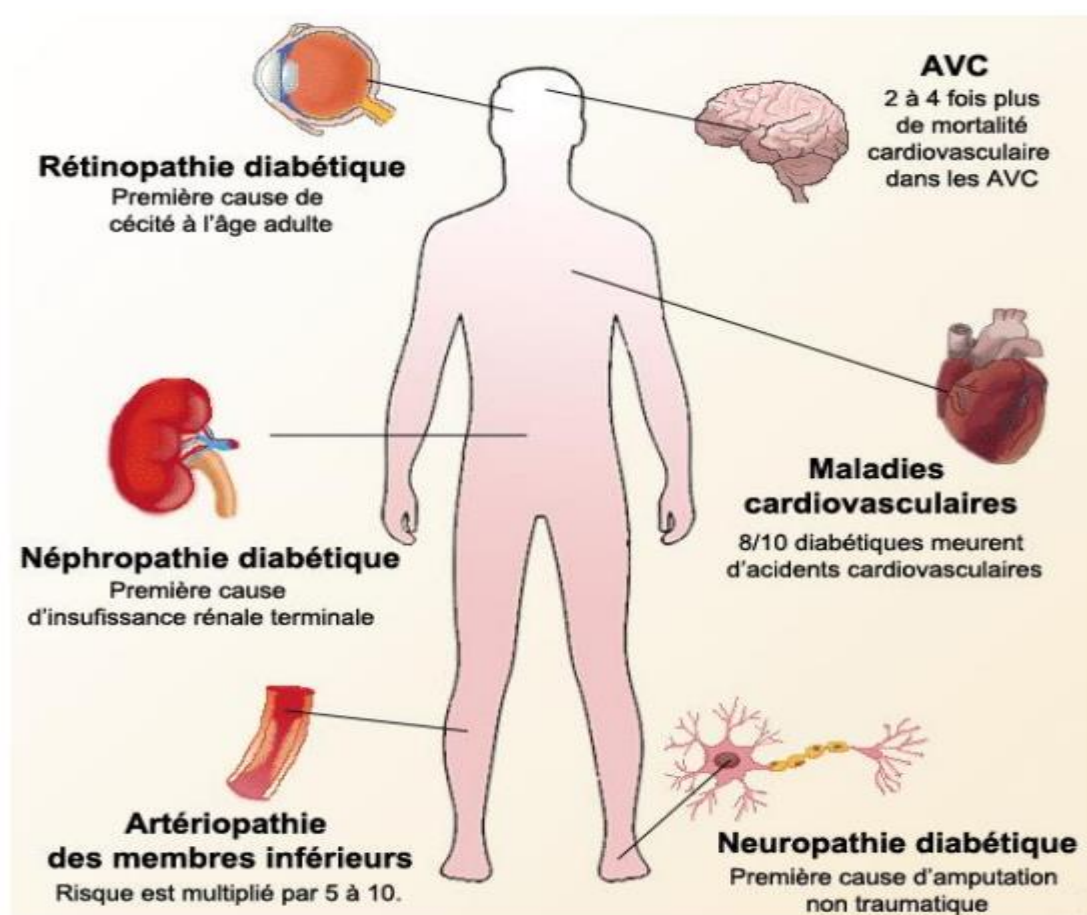


Figure 14 : Complications chroniques du Diabète (Anonyme, 2019)

1.2.3.2.1. Complications microangiopathiques

Chez les diabétiques de type 1 et 2, les microangiopathies constituent des complications courantes. L'hyperglycémie chronique diabétique est un facteur déterminant de la

microangiopathie. Cependant, lorsqu'elle est assez avancée pour causer une protéinurie ou des lésions rétinienne perceptibles au fond de l'œil, le maintien d'un équilibre glycémique idéal paraît peu influent sur son développement (Grimaldi & Bosquet, 1985).

1.2.3.2.1.1. Rétinopathie

Dans les pays développés, le diabète est la principale cause de cécité chez les adultes. Il représente 10 % des cas de cécité les plus récents et environ 20 % des cas de cécité survenant entre 45 et 74 ans. Le diabète de type 1 présente un impact plus significatif que celui du diabète de type 2. Suit à une progression de 15 ans, la plupart des patients atteints de diabète de type 1 présentent une rétinopathie. Après une vingtaine d'années, 60 % présentent rétinopathie. Environ 20 % des patients atteints de diabète de type 2 présentent une rétinopathie, dont l'apparition est estimée au moins 6,5 ans avant la détection du diabète. Après une période de diabète de type 2, approximativement 60 % des patients atteints d'une rétinopathie et 20 % d'une forme proliférante (Raccach, 2004). On ne connaît pas encore clairement les processus physiopathologiques qui associent l'hyperglycémie chronique à la rétinopathie diabétique. La voie des polyols, l'accumulation d'AGE (advanced glycation and products), l'activation de la protéine-kinase C et la voie de la glucosamine (Wémeau, 2014). La rétinophotographie est utilisée pour détecter la rétinopathie diabétique (Bichkle, 2011). Alors que le traitement se base sur la photocoagulation par laser des lésions ischémiques (Brue *et al.*, 2008).

1.2.3.2.1.2. Néphropathie

Le diabète représente la principale cause de terminale insuffisance rénale à travers le monde. La présence d'une néphropathie augmente de dix fois le danger pour la santé cardiovasculaire des diabétiques de type 1 et de trois à quatre pour ceux souffrant de diabète de type 2 (Pillon *et al.*, 2014). En Côte d'Ivoire, près de 3000 individus atteints de diabète ont commencé une dialyse depuis 2006 et ce nombre devrait continuer à croître (Bouhanick *et al.*, 2013). La néphropathie diabétique est une lésion rénale causée par une hyperglycémie chronique (Savaga *et al.*, 2008). La néphropathie diabétique entraîne une persistance de la protéinurie, une hypertension artérielle, une augmentation de la taille des reins, une hyper-filtration glomérulaire et enfin, une défaillance totale de la fonction rénale (Rossing, 2006).

1.2.3.2.1.3. Neuropathie

Les taux de prévalence signalés varient entre 5 et 100 % selon les critères de diagnostic (Young *et al.*, 1993). La Neuropathie diabétique est une complication relativement tridive, au moins sur le plan clinique, touchant 50 % des patients atteints de diabète après une période

d'évolution de la maladie de vingt ans (Pillon *et al.*, 2014). Cela indique la présence de facteurs qui ne sont pas liés à l'hyperglycémie dans le contexte physiopathologie de la neuropathie. Il est possible que ces facteurs soient génétiques, mais aussi associés à l'environnement, en particulier nutritionnel (Racah, 2004).

1.2.3.2.2. Complications macroangiopathique

L'atteinte vasculaire touche aussi les artères musculaires d'un diamètre supérieur à 200 microns. On la désigne sous le terme de macroangiopathie et se différencie du diabète par son apparition précoce (athérosclérose accélérée), sa fréquence et son intensité (les infarctus du myocarde sont généralement fatals). Chez la majorité des diabétiques, ces dernières constituent le premier facteur de mortalité (50 à 60 % des décès) (Pillon *et al.*, 2014).

1.2.3.2.2.1. Maladie coronaire

La maladie coronaire est la principale cause de décès chez les diabétiques. Le dépistage demeure complexe en raison de sa nature discrète et des contraintes liées aux examens non invasifs. On observe l'émergence de nouvelles méthodes, comme la détermination du score calcique (SCC), un indicateur des dépôts de calcium dans les vaisseaux. Ces dépôts reflètent la manifestation de l'athérosclérose coronaire. Ce score présente une excellente valeur prédictive négative qui peut contribuer au diagnostic d'une maladie coronaire. Le SCC présente aussi un intérêt pronostique et permet de déterminer le degré de danger cardiovasculaire pour ces patients (Bordier *et al.*, 2009)

1.2.3.2.2.2. Accidents vasculaires cérébraux (AVC)

A l'échelle, les accidents vasculaires cérébraux constituent la seconde source de mortalité. Les individus atteints de diabète présentent un risque 1,5 à 3 fois supérieur d'accident vasculaire cérébral, notamment d'infarctus cérébral, notamment d'infarctus cérébral, par rapport aux non diabétique. Il est possible de diminuer ce surrisque, notamment observé chez les jeunes et les femmes, grâce à des tactiques thérapeutiques efficaces destinées à réguler le taux de sucre dans le sang et à traiter des comorbidités comme l'hypertension artérielle ou les dyslipidémies (Béjot & Giroud, 2010).

1.2.3.2.2.3. Autres Complications

Les complications infectieuses concernent principalement la peau, le génito-urinaire (infections urinaires et gynécologiques), les poumons (tuberculose) et les dents (abcès et infections dentaires) (Brue *et al.*, 2008). Le diabète est lié à une forte probabilité d'infections, principalement bactériennes. Cela pourrait être associé aux conséquences néfastes de

l'hyperglycémie sur la santé immunitaire des cellules (Belouidhnine *et al.*, 2013). Les individus atteints de diabète sont également plus susceptibles d'avoir des problèmes trophiques des extrémités. Le pied diabétique est désormais un majeur en matière de santé publique, avec une fréquence constante d'amputation des membres inférieurs (Van, 2014 ; Wémeau, 2014). Ces complications aggravent considérablement le pronostic d'un diabétique et ne sont pas toujours réversibles, en particulier si la maîtrise de l'équilibre du sucre dans le sang n'est pas assurée. Elles constituent les principales raisons de sa maladie et sa mortalité, affectant significativement sa qualité de vie (Brue *et al.*, 2008).

1.2.4. Traitements

Les thérapies contre le diabète se basent sur une régulation de la nutrition, un exercice régulier et la prise d'agents hypoglycémiants et/ou d'insuline.

1.2.4.1. Régime alimentaire

Tous les traitements du diabète reposent sur le régime alimentaire. Pour le patient atteint de diabète de type 1, l'objectif principal du régime est de fournir des calories nécessaires à la progression et à l'activité, tout en veillant à une régularité dans l'alimentaire quotidienne afin que l'insuline soit disponible simultanément avec l'apport en glucides. Dans le cas du diabète de type 2, l'alimentation est conçue pour permettre au patient d'atteindre son poids optimal (Littelle & Rhodus, 2007), maintenir son taux de sucre dans le sang et, par conséquent, réduire les effets néfastes du diabète sur la santé (Blickle, 2011).

1.2.4.2. Activité physique régulière

L'exercice physique présente des effets positifs clairement démontrés (Casillas *et al.*, 2009 ; Duclos & Gautier, 2009). Elle provoque une consommation additionnelle de glucose par les muscles en mouvement ; dès que le glucose circulant est absorbé, le foie génère un volume identique équivalente de glucose pour prévenir l'hypoglycémie. La sécrétion d'insuline est réduite ; par ailleurs, les muscles travaillant deviennent plus « sensibles » aux effets de l'insuline. Par conséquent, la glycémie demeure presque invariable, même lors d'un exercice intense. Si cette durée excède une heure, il est recommandé de boire ou d'avoir des aliments sucrés, car le foie avoir dépassé ses réserves. Au cours des heures qui suivent conclusion de l'activité physique, le corps reconstitue ses réserves initialement, dans les muscles et ensuite dans le foie grâce au glucose sanguin (Beckers, 2016). Les programmes d'activités combinées ont permis de diminuer le poids, l'hémoglobine glycosylée, le cholestérol total, le cholestérol à lipoprotéines basse densité, les triglycérides, la tension artérielle systolique et diastolique.

plus, ils ont favorisé une sensibilisation accrue à l'insuline chez les individus souffrant de diabète de type 2.

1.2.4.3. Traitements médicamenteux

1.2.4.3.1. Antidiabétiques oraux

Les médicaments antidiabétiques oraux (Tableau III) ont pour but de diminuer le taux de sucre dans le sang en cas de diabète de type 2. Ils ne sont pas le diabète de type 1, ni dans celui du type 2 chez la femme gestation ou chez les patients souffrant d'une maladie aiguë ou rénale. Ces médicaments (Figure 15) sont classés par leur mode d'action (Littele & Rhodus, 2007) :

- augmentation de la sensibilité hépatique à l'insuline : diminution de la production hépatique de glucose (metformine, thiazolidinediones) ;
- augmentation de la sécrétion d'insuline (sulfonyleures, glinides, incrétinomimétiques) ;
- réduction de la sécrétion de glucagon (incrétinomimétiques) ;
- augmentation de la sensibilité musculaire à l'insuline : augmentation de la captation et l'utilisation du glucose par le muscle (metformine, thiazolidinediones) ;
- augmentation de la sensibilité adipocytaire à l'insuline (thiazolidinediones) ;
- diminution de l'absorption intestinale des sucres alimentaires (inhibiteurs des α -glucosidases, metformine, gliflozines) ;
- augmentation de l'excrétion urinaire du glucose (gliflozines).

1.2.4.3.2. Insulinothérapie

L'insulinothérapie est employée pour les patient atteints de diabétique de type 1 et pour quelques patients souffrant du diabète de type 2. En réalité, le traitement du diabète de type 1 se base sur une insulinothérapie, combinée à un accompagnement psychologique du patient et des normes d'hygiène et d'alimentation, ainsi qu'une autosurveillance du patient.

Tableau III : Différents antidiabétiques oraux (Inzucchi *et al.*, 2015a ; Inzucchi *et al.*, 2015b)

Classe	Molécules	Cible moléculaire (organe)	Effets princeps	Avantages	Inconvénients
Biguanides	• Metformine	• AMPK (foie)	• Diminution de la production hépatique de glucose	• Longue expérience • Pas d'hypoglycémie • Pas de prise de poids • Etude UKPDS • Faible coût	• Intolérance digestive • Risque d'acidose lactique
Sulfamides	• Glibenclamide • Gliclazide • Glimépiride • Glipizide	• Canaux potassique (pancréas)	• Augmentation de l'insulinosécrétion	• Longue expérience • Faible coût	• Risque d'hypoglycémie • Prise de poids • Sécurité CV?
Glitazones	• Pioglitazone (rétirée en France)	• PPAR-gamma (tissu adipeux)	• Augmentation de la sensibilité à l'insuline	• Pas d'hypoglycémie • Meilleure durabilité • Protection CV?	• Prise de poids • Risque d'insuffisance Cardiaque • Fractures osseuses • Cancer de vessie?
Gliptines	• Sitagliptine • Saxagliptine • Vildagliptine • Linagliptine • Alogliptine	• Enzyme DPP-4 (ubiquitaire)	• Potentialisation de l'insulinosécrétion • Inhibition de la sécrétion de glucagon	• Pas d'hypoglycémie • Pas de prise de poids • Maniabilité • Bonne tolérance	• Coût plus élevé • Sécurité pancréatique? • Risque d'insuffisance cardiaque?
Gliflozines	• Canagliflozine • Dapagliflozine • Empagliflozine	• Cotransporteurs SGLT2 (rein)	• Inhibition de la réabsorption du glucose (glucosurie)	• Pas d'hypoglycémie • Perte de poids	• Infections uro-génitales • Déplétion volémique • Risque d'acidocétose?

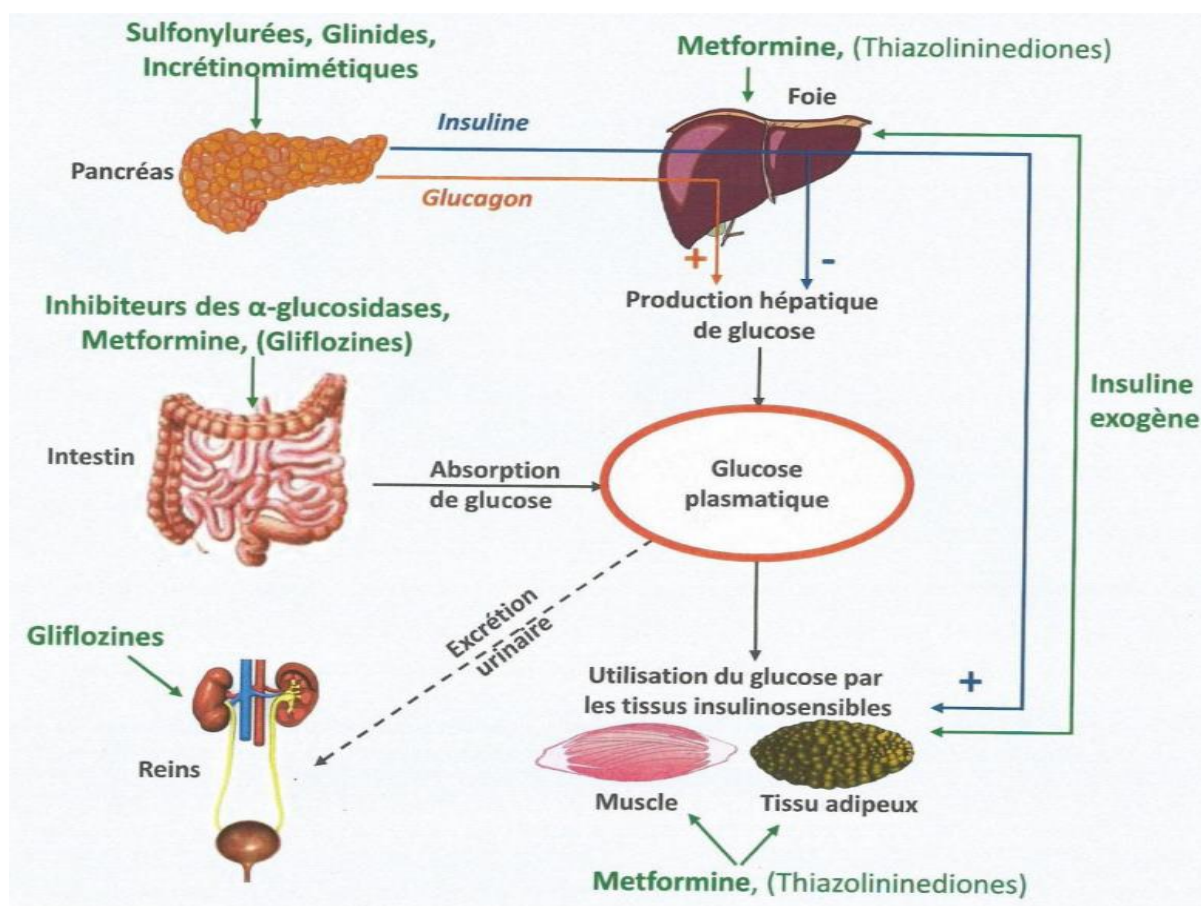


Figure 15 : Principaux modes d'action des agents antihyperglycémiants utilisés au cours du diabète de type 2 (Petit *et al.*, 2016) + : stimulation ; - : inhibition

1.2.4.4. Métabolites secondaires

Les métabolites secondaires sont un groupe de molécules qui interviennent dans l'adaptation de la plante à son environnement ainsi que la régulation des symbioses et d'autres interactions plantes-animaux, la défense contre les prédateurs et les pathogènes, comme agents allélopathiques ou pour attirer les agents chargés de la pollinisation ou de la dissémination des fruits (Judd *et al.*, 2002). En général, les termes, métabolites secondaires, xénobiotiques, facteurs antinutritionnels, sont utilisés pour désigner ce groupe, il existe plus de 200.000 composés connus qui ont des effets antinutritionnels et toxiques chez les mammifères. Comme ces composés ont des effets toxiques, leur incorporation dans l'alimentation humaine peut être utile pour la prévention contre plusieurs maladies (cancer, diabète, maladies circulatoires, les infections virales), car la différence entre toxicité et effet bénéfique est généralement soit dose ou structure- dépendant (Makkar *et al.*, 2007).

1.2.4.4.1. Composés phénoliques

Les composés phénoliques sont une vaste classe de substances organiques cycliques très variées, d'origine secondaire qui dérivent du phénol C_6H_5OH qui est un monohydroxybenzène. Les composés phénoliques sont fort répandus dans le règne végétal ; on les rencontre dans les racines, les feuilles, les fruits et l'écorce. La couleur et l'arôme, ou l'astringence des plantes dépendent de la concentration et des transformations des phénols. Ces composés représentent 2 à 3 % de la matière organique des plantes et dans certains cas jusqu'à 10% et même d'avantage. Dans la nature, ces composés sont généralement dans un état lié sous forme d'esters ou plus généralement d'hétérosides. Ils existent également sous forme de polymères naturels (tanins). Le groupe le plus vaste et plus répandu des phénols est celui des flavonoïdes (Walton & Brown, 1999).

1.2.4.4.1.1. Flavonoïdes

Le nom flavonoïde proviendrait du terme *flavedo*, désignant la couche externe des écorces d'orange, cependant d'autres auteurs supposaient que le terme flavonoïde a été plutôt prêté du *flavus* ; (*flavus* = jaune). Les flavonoïdes ont été isolés par le scientifique E. Chervreul en 1814, mais n'ont été réellement découverts qu'en 1930 par Albert Szent-Györgyi. Désignés sous le nom de vitamine P, en raison de leur efficacité à normaliser la perméabilité des vaisseaux sanguins, cette dénomination fut abandonnée lorsqu'on se rendit compte que ces substances ne correspondaient pas à la définition officielle des vitamines, il devient clair que ces substances appartiennent aux flavonoïdes. Les travaux relatifs aux flavonoïdes sont multiples. Près de 4000 flavonoïdes ont été décrits (Lhuillier, 2007 ; Marfak, 2011 ; Mohammedi, 2011). L'activité la plus remarquable c'est qu'ils sont thermodynamiquement capables de réduire les radicaux libres oxydants comme le superoxyde, le peroxyde, l'alkoxyde et l'hydroxyde par transfert d'hydrogène ou par la chélation des ions métalliques impliqués dans la production des espèces oxygénées réactives. D'autres études aussi ont montré que les flavonoïdes sont des bons inhibiteurs d'enzymes responsables de la production des radicaux libres comme la xanthine oxydase, la cyclooxygénase et la lipooxygénase (Di-Carlo *et al.*, 1999). Des études ont montré que certains flavonoïdes comme : quercétine, myricétine, l'apigénine et la chrysine ont des effets anti-inflammatoires par l'action inhibitrice des enzymes responsables du métabolisme de l'acide arachidonique. D'autres flavonoïdes : rutine et kaempférol ont montré une action inhibitrice sur le facteur d'activation plaquettaire (PAF), agent ulcérogène potentiel, et ainsi la réduction des dommages gastro-intestinaux. Les flavonoïdes montrent des effets anticancéreux par l'inhibition du tissu-type plasminogén activateur (t-PA) en lui greffant la laminine, une molécule de la matrice extracellulaire qui joue un rôle important durant la mort cellulaire. Les

flavonoïdes préviennent le diabète en inhibant l'aldose réductase. Les flavonoïdes empêchent le développement de l'athérosclérose ce qui réduit les maladies cardiovasculaires. On attribue aux flavonoïdes d'autres propriétés : veinotonique, anti tumorale, analgésique, antispasmodique, antibactérienne, hépato-protectrice, etc (Tran *et al.*, 2001).

1.2.4.4.2. Alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des composés azotés complexes, à caractère basique, présentant généralement une intense activité pharmacologique. Ce sont pour la plupart des poisons végétaux très actifs, dotés d'une action spécifique. La médecine les emploie le plus souvent à l'état pur. La morphine a été le premier alcaloïde isolé de l'opium (vers 1805). Puis on découvrit la strychnine (1818), la caféine (1819) (Guignard, 1979). Les alcaloïdes exercent généralement leurs activités pharmacologiques sur les mammifères comme l'Homme. Jusqu'à aujourd'hui, plusieurs médicaments utilisés sont des alcaloïdes naturels, ils affectent chez l'être humain le système nerveux, particulièrement les transmetteurs chimiques tels l'acétylcholine, epinephrine, norépinephrine, acide γ -aminobutyrique (GABA), dopamine et la sérotonine. Les alcaloïdes jouent plusieurs activités pharmacologiques (Badiaga, 2011). Bien que beaucoup d'entre eux soient toxiques (comme la strychnine ou l'aconitine), certains sont employés dans la médecine pour leurs propriétés antioxydantes (pipérine, caféine), antibactériennes (berbérine), antifongiques (spartéine), anti-inflammatoire (colchicine), anticancéreuses (pipérine), analgésiques (comme la morphine, la codéine), dans le cadre de protocoles de sédation (anesthésie, atropine) souvent accompagnés des hypnotiques, ou comme agents antipaludéens (quinine, chloroquinine), antihypertension, hépatoprotecteur et antidiabétique (Bhat *et al.*, 2005 ; Zenk & Jueng, 2007 ; Badiaga, 2011).

1.2.4.4.3. Saponosides

Les saponosides sont des métabolites secondaires hétérosidiques présent dans de nombreuses plantes et quelques organismes marins où ils auraient un rôle de défense contre des agents pathogènes extérieurs (champignons, bactéries et insectes). Composés d'une partie lipophile, la génine (ou aglycone) et d'une partie hydrophile osidique, ces molécules sont connues depuis longtemps pour leur propriété tensio-active, leur pouvoir hémolytique ou encore leurs toxicités vis-à-vis des animaux à sang froid (ichtyotoxicité). Les plantes riches en saponosides telle que la saponaire (*Saponaria officinalis*) ou le bois de panama (*Quillajasaponaria*) ont été utilisées pendant de nombreuses années comme savon d'où le nom donné à cette classe de métabolite secondaire (saponosides) du latin sapo (savon) (Chwalek, 2004). Les saponines sont des glycosides naturels de triterpènes ou de stéroïdes qui présentent

des activités biologiques et pharmacologiques variées, principalement dans les domaines de l'immunologie, la cancérologie et la microbiologie. Les saponines sont connues pour leurs activités anti-tumorales, anti-inflammatoires, immunostimulants, antimicrobiennes, insecticide (Antileshmanien). Les saponines retiennent l'attention aussi bien pour leur exploitation industrielle. Certains sont des matières premières pour l'humusynthèse des molécules médicamenteuses stéroïdiques que pour leurs propriétés pharmacologiques. De nombreuses drogues à saponines sont utilisées pour l'obtention de forme galénique, mais également par la phytothérapie ou l'industrie des cosmétiques (Djahra, 2015).

1.2.4.4. Terpènes et stéroïdes

Le terme terpène inventé par kékulé, vient de leur origine historique de l'arbre de terebinth : (*Pistacia terebinthus*). Du point de vue structural, les terpènes constituent une grande famille de composés prénologiques, c'est-à-dire d'homologues à enchainement isoprénique. Ces substances organiques font partie des métabolites secondaires, les plus répandus dans la nature (Bhat *et al.*, 2005). En effet, plus de 36 000 structures différentes ont été identifiées. Plusieurs sont isolés à partir des fleurs, des tiges, des racines et différentes parties des plantes. On peut en rencontrer encore, chez les animaux, les phéromones et hormones juvéniles sesquiterpéniques des insectes et dans les organismes marins (Bruneton, 1993). Les stéroïdes jouent un rôle important dans la croissance et développent des plantes. Cependant la grande majorité des composés terpéniques sont des métabolites secondaires et semblent agir comme toxines ou comme agents de dissuasion vis-à-vis des insectes herbivores. Des potentialités thérapeutiques dans les différents domaines (cytostatiques, anti-inflammatoires, analgésiques, insecticides, molluscicides, etc.) présentent un intérêt considérable dans le secteur de l'industrie pharmaceutique particulièrement la production de médicaments stéroïdiques ayant des propriétés contraceptives, anabolisantes, anti-inflammatoires, etc.

1.2.4.5. Phytothérapie Antidiabétique

Selon le rapport de l'OMS, 80 % de la population mondiale utilise les plantes médicinales pour traiter diverses maladies. Ce taux remarquablement élevé, peut être expliqué par l'efficacité thérapeutique de ces remèdes naturels au sein de la population, et aussi par leur disponibilité et leur faible coût. Cette pratique médicale très ancienne, qui est fondée sur l'utilisation d'extraits de plantes et de principes actifs naturels est connue sous le nom de la phytothérapie (Schlienger, 2014).

L'une des remarquables applications de la phytothérapie, est l'utilisation des plantes médicinales pour le traitement du diabète. Ainsi, plusieurs plantes sont utilisées par la population pour maintenir le taux de glucose. Cette pratique a motivé plusieurs chercheurs à entreprendre des expériences afin de comprendre le mécanisme d'action de ces remèdes naturels et d'extraire les principes actifs. Une référence classique est à l'origine de l'émergence de plusieurs études réalisées sur l'activité antidiabétique des plantes médicinales (Marles & Farnsworth, 1995). Ces deux auteurs reportent l'existence de 1123 espèces douées d'un pouvoir antidiabétique, appartenant à 725 genres et 183 familles. En effet, Marles et Farnsworth ont trouvés que parmi ces plantes utilisées traditionnellement pour le traitement du diabète, il y'a celles qui ont été testées expérimentalement, et 81 % d'entre elles ont montré des résultats positifs, ce qui les a menés à constater que ces remèdes naturels représentent une source potentielle pour des nouveaux médicaments antidiabétiques (Marles & Farnsworth, 1995). Plusieurs composants actifs présents dans les plantes ont la capacité d'agir sur le corps. En ce qui concerne le diabète, leur action hypoglycémiante varie en fonction du mécanisme et de la substance active impliquée. 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 font partie des composants présents dans les plantes qui ont un effet hypoglycémiant (Jarald *et al.*, 2008). Plusieurs mécanismes peuvent expliquer l'activité antidiabétique des plantes :

- diminution de la résistance à l'insuline ;
- augmentation de la production d'insuline par les cellules bêta ou/et inhibition du processus dégradatif de l'insuline ;
- approvisionnement en quelques composants essentiels tels que le Calcium, le Zinc, le Magnésium, le Manganèse et le Cuivre pour les cellules bêta ;
- régénérescence ou/et réparation des cellules bêta du pancréas ;
- effet de protection contre la dégradation des cellules bêta ;
- augmentation du volume et du nombre de cellules présents dans les îlots de Langerhans ;
- inhibition de la réabsorption du glucose par le rein ;
- blocage de β -galactosidase, de α -glucosidase et de α -amylase.

En Afrique, 185 espèces sont aujourd'hui utilisées par la population contre le diabète (Mohammed *et al.*, 2014). Les chercheurs se sont vivement intéressés, à étudier ces plantes médicinales populaires afin d'une part de prouver et de reproduire leur activité antidiabétique dans les conditions du laboratoire et d'autre part de cerner le (s) principe(s) actif(s), et d'expliquer son (leur) mécanisme d'action, dans un but de trouver de nouveaux médicaments

antidiabétiques plus efficaces et avec peu d'effets secondaires (Azzi *et al.*, 2012). Ainsi, plusieurs sites d'actions ont été proposés (Figure 16).

Le premier but dans le traitement du diabète est la diminution du taux du glucose dans le sang. Pour atteindre ce but, les plantes peuvent agir selon trois modalités. La première implique une diminution de l'apport du glucose dans le sang, et cela est possible soit par l'inhibition de la production hépatique du glucose (origine endogène du glucose), soit par la diminution de l'absorption intestinale du glucose (origine exogène du glucose). La deuxième modalité est liée à une augmentation de l'utilisation du glucose par les tissus périphériques notamment le muscle. Enfin, la troisième concerne la stimulation de la sécrétion de l'insuline (Hui *et al.*, 2009). Beaucoup de travaux ont été réalisés sur des molécules purifiées issues de plantes à activité antidiabétique, les structures chimiques de ces molécules ont été bien déterminées. Pour élucider quelques exemples, prenons tout d'abord le S-méthyle cystéine sulfoxyde, un acide aminé isolé de la pulpe d'*Allium cepa* (Amaryllidaceae). Des expériences ont montré qu'une administration quotidienne de l'acide aminé à une dose de 200 mg/kg, durant 45 jours, a significativement diminué l'hyperglycémie des rats rendus diabétiques par l'alloxane. Cette diminution a été comparable à celle observée avec le glibenclamide et l'insuline chez les mêmes animaux (Kumari *et al.*, 1995). D'autre part, des travaux ont été menés sur l'étude du mécanisme d'action possible de l'acide aminé en question. Ainsi, Kumari *et al.* (1995) ont proposé que l'acide aminé agit en améliorant l'activité des enzymes hépatiques, notamment l'héxokinase et la glucose 6- phosphatase. Dans un autre travail plus récent, Kumari & Augusti ont proposé un autre effet sur l'amélioration de la sécrétion de l'insuline chez les animaux diabétiques (Kumari & Augusti, 2002). Un autre acide aminé qui mérite aussi d'être mentionné, est celui qui a été isolé des graines de *Trigonella foenum-graeceum* (Fabaceae), le 4-Hydroxyisoleucine. Cet acide aminé a montré une action directe sur les îlots de Langerhans isolés du rat et de l'homme, en stimulant la sécrétion de l'insuline induite par le glucose (Sauvaire *et al.*, 1998). Le même acide aminé a également montré une amélioration de la tolérance orale au glucose chez le rat et le chien (Broca *et al.*, 1999). En outre, des dérivés ont été préparés à partir du 4-hydroxyisoleucine et ont montré un effet dans la stimulation du transport du glucose dans les cellules musculaires squelettique, chose remarquable, que cet effet a été plus important que celui du composé parental (Korthikunta *et al.*, 2015). De même, d'autres mécanismes d'actions ont été proposés pour d'autres molécules isolées de plantes, par exemple l'acide ursolique, un triterpène isolé de *Rosmarinus officinalis* (clamiaceae), est actif comme antidiabétique par l'augmentation de la translocation des vésicules de l'insuline, la sécrétion de l'insuline et l'augmentation du contenu du glycogène musculaire soléaire (Castro

et al., 2015). Quant à leurs dérivés synthétiques, leur activité a été bien évidente dans l'inhibition de l' α -glucosidase et d'une façon plus importante que l'acarbose (Wu *et al.*, 2014). Nous pouvons également citer la mangiférine, et son glycoside la mangiferin-7-O-beta-glucoside, isolés de *Anemarrhena asphodeloides* (Bunge). Ces deux molécules peuvent agir en augmentant la sensibilité des tissus à l'insuline (Ichiki *et al.*, 1998). Aussi, le lophenol un phytostérol isolé de *Aloe vera*, qui selon des travaux, peut stimuler le catabolisme du glucose et supprimer la production de nouveau du glucose par la réduction des enzymes de la néoglucogenèse (Misawa *et al.*, 2012). Enfin, citons l'exemple de l'acide férulique isolé de *syzygium cumini* et qui pourrait jouer un rôle dans la régénération des cellules β -pancréatiques (Mandal *et al.*, 2008).

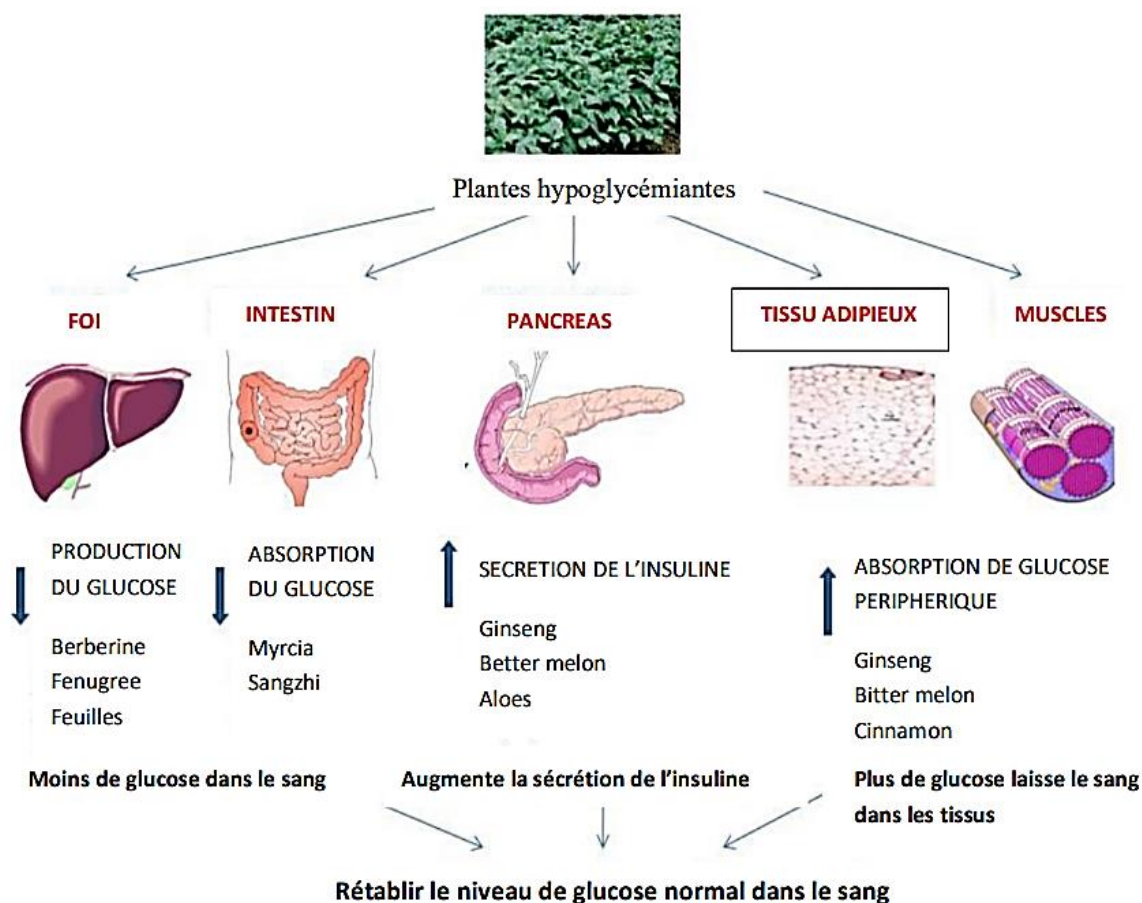


Figure 16 : Différents sites d'actions de plantes médicinales utilisées pour le traitement du diabète sucré (Azzi *et al.*, 2012)

1.3. Connaissances sur les plantes étudiées

1.3.1. *Carapa procera*

1.3.1.1. Position systématique

Règne	: Plantae
Sous-règne	: Tracheobionta
Embranchement	: Magnoliophyta
Classe	: Magnoliopsida
Ordre	: Sapindales
Famille	: Meliaceae
Genre	: <i>Carapa</i>
Espèce	: <i>Carapa procera</i>

1.3.1.2. Description et caractéristique

L'arbre de *Carapa procera* atteint jusqu'à quarante-cinq mètres de hauteur, un tronc cylindrique de diamètre compris entre quarante et soixante centimètres. Les premières branches, sont souvent obtenues à partir d'une hauteur de vingt mètres. Sur les pousses jeunes, leurs écorces sont grisâtres et lisses, tandis qu'elles peuvent se détacher sur les espèces adultes. Les feuilles terminales de la branche ont une longueur d'environ quatre-vingts centimètres, accompagnées de folioles de six à dix-huit centimètres. Les pétioles sont longs d'un à deux centimètres. sagissant des fruits, à la maturité, les capsules s'ouvrent en cinq valves avec au moins dix graines brunes (Guévara, 2015), comme le montre la figure 17.



Figure 17 : Plante de *Carapa procera* (photo Brahima)

1.3.1.3. Répartition géographique

Carapa procera se trouve dans toutes les forêts d'Afrique tropicale, depuis l'équateur, du rift d'Albertine (Ouganda, Rwanda) jusqu'à l'est du Sénégal et à l'Ouest du Mali. En Afrique de l'Ouest, on identifie trois espèces appartenant au genre *Carapa* : *Carapa microcarpa*, *Carapa procera* et *Carapa velutina*. Le *carapa* (*procera* et *velutina*) se rencontre uniquement au Sud du Mali et Sénégal, dans le domaine soudanoguinéen, sur les frontières de la Guinée et la Côte d'Ivoire, en raison des conditions climatiques trop sèches au nord. Dans cette période, la distribution de ces espèces n'est pas homogène et leur présence est constamment conditionnée par une disponibilité d'eau variable, que ce soit dans les forages ou les failles rocheuses alimentées par des aquifères perchés (Weber *et al.*, 2010).

1.3.1.4. Composition chimique et utilisation de *Carapa procera* en médecine traditionnelle et thérapeutique

C'est Eugène Caventou (co-découvreur de la quinine) qui le premier, a isolé des principes amers (touloucounine, carapine), la matière colorante, la gomme et des traces d'amidon de l'écorce de *Carapa*. Mais, d'autres travaux ont extrait des composés chimiques des graines de *Carapa procera* (Snijder *et al.*, 1981). Ceux-ci ont indiqué la présence de composés d'intérêt tels que l'évodulone, l'acétate d' α -obacunyle, le méthylangolensate, et le limonoïde nommé proceranone (Smith & Siwatihan, 1975). L'amertume de ces graines serait due à la présence de triterpènes reconnus comme fébrifuges et insecticides, et de limonoïdes à activités anti-inflammatoires avérées. Andrade *et al.* (2001) ont indiqué la présence de sesquiterpènes, germacrène D et α -humulène dans les fleurs.

Les thérapeutes et les herboristes sont particulièrement attirés par la plante médicinale *Carapa procera* (Weber *et al.*, 2010), car toutes ses composantes sont exploitées (Guillemot, 2004 ; Eyog-Matig *et al.*, 2006). On extrait de sa gaine une huile estimée à 55 % dans la composition de l'amande (Sanogo *et al.*, 2006). On obtient traditionnellement cette huile végétale grâce à des méthodes basiques. Elle participe à la production de cosmétiques et de savons sur place. En médecine traditionnelle vétérinaire et humaine, elle est employée pour soigner diverses affections (Guèye *et al.*, 2010 ; Weber *et al.*, 2010). L'écorce est employée par les Amérindiens sous forme de décoction, pour traiter les ulcères, les plaies, coupures et mycoses, (Fleury, 1991), et en gargarisme pour soulager l'inflammation de gorge (Hammer & Johns, 1993). L'huile de *Carapa procera* est utilisée pour traiter les tiques et faire le pensement des plaies de bovins (Bah, 1993 ; Hougny *et al.*, 2006 ; Sanogo *et al.*, 2006). En Côte d'Ivoire il est utilisé comme emménagogue et anti abortif (Bouquet & Debray, 1974). *Carapa procera*

est d'importance socio-culturelle ou médicinale reconnue sur toute leur aire de distribution. L'huile est traditionnellement extraite par les femmes et est utilisée dans le traitement d'une dizaine de maladies et en cosmétique. Toutes les parties de la plante sont utilisées en médecine traditionnelle (Guèye *et al.*, 2010). On utilise l'huile de *carapa procera* est pour les massages de tout ordre en sport, en médecine, en cosmétique et aussi pour des fins médico-magiques, mentionnés par plusieurs auteurs (Guèye *et al.*, 2010).

1.3.2. *Corchorus olitorius*

1.3.2.1. Position systématique

Règne	: végétale
Division	: magnoliophyta
Classe	: magoliopsida
Ordre	: malvales
Famille	: Tiliacées
Genre	: <i>Corchorus</i>
Espèce	: <i>Corchorus olitorius</i>

1.3.2.2. Description et caractéristique

La corète potagère (Figure18) atteint une hauteur environ 2 m 40. Ses feuilles, qui mesurent entre 6 et 10 cm en hauteur et 3,5 et 6 cm en largeur (Mahmoud *et al.*, 2016), présentent une teinte verte. Elle présente une forme lancéolée et finement crantée (Loumerem & Alercia, 2016). Elle se distingue par sa pointe piquante, sa base aiguë et sa texture légèrement épineuse (Osawaru *et al.*, 2012). Elle est une plante herbacée annuelle érigée pouvant atteindre 2 à 4 m de haut, habituellement fortement ramifiée. Les fleurs sont hermaphrodites, pollinisées par les insectes, ont un diamètre de 2 à 3 centimètres, une teinte jaune et 5 pétales. Les fruits se présentent sous la forme d'une capsule verte ou marron clair, environ 7 cm de long et renfermant des particules en forme de triangle noir. Les graines sont non comestibles et très toxiques (Mahmoud *et al.*, 2016). Cette plante prospère bien dans les sols acides, neutres, alcalins, et ne peut pas tolérer les sols humides (Loumerem & Alercia, 2016). *Corchorus olitorius*, également connu sous le nom de corète potagère, est un légume-feuille couramment cultivé dans la majorité des pays d'Afrique tropicale. Il est employé en tant que légume mucilagineux. *Corchorus olitorius* est plus connue En Côte d'Ivoire, on la nomme généralement « kroala ou

kplala », dérivé du mot vernaculaire Baoulé. Ce sous-groupe ethnique appartenant au groupe Akan qui vit principalement dans les zones centrales du pays (Tra-Bi *et al.*, 2016).



Figure 18 : Feuilles, Fleurs, Fruits et Graines de *Corchorus olitorius* (photo Brahim)

1.3.2.3. Répartition géographique

Il était fréquemment question de sa provenance géographique, car elle est cultivée depuis des siècles en Asie et en Afrique, et elle se retrouve sauvage sur les continents. Selon Bonnet, (2015), certains scientifiques voient dans l'Inde ou la région indo-birmane le foyer de *Corchorus olitorius* et de nombreuses autres espèces de *Corchorus*. Toutefois, le fait que l'Afrique compte le plus grand nombre d'espèces sauvages de *Corchorus* et la plus grande variété génétique intra spécifique de *Corchorus olitorius* suggère que c'est là que le genre serait originaire, tandis qu'un centre secondaire de la diversité se situe dans la zone indo-birmane. Mais selon une étude plus récente, Loumerem & Alercia, 2016 ont confirmé que *Corchorus olitorius* est une plante originaire d'Inde ou à la frontière de l'Inde et la Birmanie. A l'heure actuelle, *Corchorus olitorius* est couramment présent dans toutes les zones tropicales et il se trouverait sans doute dans tous les pays d'Afrique tropicale (Bonnet, 2015).

1.3.2.4. Composition chimique et utilisation de *Corchorus olitorius* en médecine traditionnelle et thérapeutique

Pour 100 g de partie comestible de *corchorus olitorius*, la composition des feuilles est la suivante : eau 80,4 g (74,2-9,1 g), énergie 243 kJ (58 kcal), protéine 4,5 g, lipides 0,3 g, glucides 12,4 mg, fibres 2,0 g Ca 360 mg P 122 mg, Fe 7,2 mg B-carotène 6410 µg, Thiamine 0,15 mg, riboflavine 0,53 mg, niacine 1,2mg, acides ascorbique 80 mg (Leung *et al.*, 1968). On a prouvé en Egypte et au Nigéria que ses feuilles contiennent une grande quantité de protéines, de lipides, de glucides, de fibres, de calcium, de phosphore, de fer, de β-carotène, de thiamine, de riboflavine, de niacine et d'acide ascorbique (Adeyeye *et al.*, 2018 ; Samuel *et al.*, 2020). Les feuilles de *Corchorus olitorius* renferment des substances phénoliques antioxydants, la plus significative étant l'acide 5-cafféoylquinique. Une activité inhibitrice de la libération d'histamine par les cellules d'exsudat péritonéal du rat, induite par une réaction entre un antigène et un anticorps, a également été détectée des feuilles. Les graines peuvent nuire aux mammifères et aux insectes. Elles incluent des hétérosides du cœur (corchorosique et olitoroside). En général, la vérification phytochimique effectuée sur la plante a révélé la présence de stérol (β – Sitosterol), tri terpènes (acide Oxocorocine), coumarines, saponines, tannins et de flavonoïdes (Mibei *et al.*, 2012 ; Ragasa *et al.*, 2016).

Les feuilles de ce légume possèdent des vertus pharmacologiques telles que l'activité antioxydante (Ben-Yakoub *et al.*, 2020), l'activité antidiabétique (Mohammed, 2007), hypolipidémique, et l'activité anti-obésité (Wang *et al.*, 2011). Une étude réalisée par souleymane *et al.*, (2023) montre que seulement 17,3 % des enquêtés affirment que les feuilles de kroala ont un usage médicinal. Selon la fréquence des cas de citation, les principales affections soignées par les feuilles comprennent l'anémie (31,9 %), la fièvre typhoïde (18,1 %), la constipation (16,7 %) et le paludisme (8,3 %). La préparation la plus courante est la sauce (76,86 %), suivie par la décoction (18,1 %), le pétrissage (8,3 %) et finalement la purgation (4,2 %). Au Kenya, on utilise des lamelles provenant de la corète potagère pour soigner les douleurs dentaires, une décoction de racine est utilisée comme tonique. Au Congo, on utilise des pousses feuillées contre les problèmes cardiovasculaires. En Tanzanie, on absorbe une infusion de feuille en cas de constipation et au Nigeria, on utilise également les graines comme purgatif et fébrifuge (Bonnet, 2015).

A decorative border resembling a scroll, with a vertical line on the left and a horizontal line on the right, both ending in small circular loops.

DEUXIEME PARTIE : MATERIEL ET METHODES

2.1. Matériel

2.1.1. Matériel végétal

Le matériel végétal était composé des écorces de la tige de *Carapa procera* et de la plante entière *Corchorus olitorius* (Figures 19 et 20).

Les écorces de la tige de *Carapa procera* ont été récoltées en octobre 2021 dans la région du Haut Sassandra en Côte d'Ivoire. Elles ont été nettoyées, triées, lavées, puis séchées à l'abri du soleil pendant plusieurs jours et broyées. La poudre obtenue a été conservée dans des sachets hermétiquement fermés. Cette poudre d'écorce a été codifiée ext 1.

Les plantes entières de *Corchorus olitorius* ont été récoltées en août 2021 dans la région du Haut Sassandra en Côte d'Ivoire. Les plantes récoltées ont été triées, lavées, séchées à l'abri du soleil puis broyées. La poudre obtenue a été conservée dans des sachets hermétiquement fermés. Cette poudre de plante a été codifiée ext 2.



Figure 19 : Ecorce de *Carapa procera* (photo Brahima)



Figure 20 : Plante de *Corchorus olitorius* (photo Brahima)

2.1.2. Matériel animal

L'étude *in vivo* a été réalisée sur des rates albinos (*Rattus norvegicus*) de souche wistar (Figure 21) âgés de 3 à 4 mois et de poids compris entre 100 et 280 g selon le test biologique à effectuer. Les animaux ont été hébergés à l'animalerie du Laboratoire de Biologie Santé à l'Université Jean Lorougnon Guédé de Daloa dans des cages plastiques avec une fermeture en acier inoxydable (36 cm × 25 cm) tapissées de copeaux de bois ou ils avaient libres accès à l'eau et à la nourriture. Les cages ont été nettoyées et la litière changée chaque trois jours. Les cages étaient munies d'un porte étiquette où ont été mentionnés : le nom du lot, le traitement subi et les dates des expérimentations. Avant le début des traitements les rates ont subi une période d'acclimatation de 14 jours au niveau de l'animalerie à une température constante 22 ± 2 °C et soumis à un cycle de lumière/obscurité de 12h/12h pour le respect de leur mode de vie. Nous les avons traités en respectant les principes et les directives mentionnés dans le manuel concernant la prise en charge et l'emploi des animaux d'expérimentation. L'identification des rates individuellement a été réalisée par la numérotation de la queue grâce à un marqueur permanent.



Figure 21 : Rates albinos de souche wistar (photo Brahima)

2.1.3. Régime d'induction du diabète : régime hypercalorique

Les régimes à haute teneur en calories augmentent le poids et augmentent la masse grasse (Cardenas, 2017). Non seulement ils renferment d'importantes quantités de macronutriments industriels (comme graisses, le cholestérol, les protéines et les sucres), mais également une forte teneur en sel (chlorure de sodium) et un faible pourcentage de fibres. Il se distingue par une concentration accrue en céréales, farines complètes, graisses hydrogénées, légumineuses et mets préparés. On peut aussi le décrire comme une alimentation abondante en pâtes grasses, viande rouge, beurre et saindoux, œufs dans les sandwiches, en sauces, en pizzas, sodas, sucreries et desserts (Farooqui, 2015). Le régime hypercalorique était constitué d'une solution de saccharose à 15 % (0,6 kcal / ml) et un assortiment d'aliments composé de nourriture standard pour rats, de gâteau au chocolat, de biscuits, d'une nourriture riche en graisses pour rats. Ce régime fournissait une moyenne de 4,5 kcal / g, soit environ 12 % de l'énergie de protéines, 45 % de graisses et 43 % de glucides

2.1.4. Matériel chimique

Pour la préparation des extraits de plantes nous avons utilisé l'eau distillée. Quant à l'étude triphytochimique le réactif de Stiasny, la solution alcoolique de quercétine, l'acide gallique, l'acide sulfurique, le chlorure ferrique 2 %, le réactif de Borntragen, et le réactif de Dragendorff ont été utilisés. Tous ces articles sont issus de la société polychimie d'Abidjan.

Les réactifs employée pour les caractérisation des groupes chimiques et d'autres essais comprenaient : l'ammoniaque, le chloroforme, l'acide sulfurique (H_2SO_4), le polyéthylène glycol, phénol-chloroforme, l'acide sulfurique concentré, le réactif de Dragendorff, le réactif de Godin, des Copeaux de magnésium, l'alcool isoamylique, l'acide chlorhydrique dilué, le chlorure ferrique d'alcool à 60 °C, le réactif de Mayer, l'anhydride acétique, le chlorure ferrique à 2 %, le réactif de Stiasny (Formol 30 %, HCl concentré : 1/0,5), le trichlorure d'antimoine ($SbCl_3$) et le réactif de Liebermann donner par RYCA-PHARMA (Côte d'Ivoire).

Dans cette étude nous avons utilisé comme molécule de référence la metformine (1,1-diméthylbiguanide) qui est actuellement l'antidiabétique oral de première intention recommandé au niveau international lors de la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2. Elle est l'antidiabétique le plus prescrit dans le monde avec plus de 120 millions de patients traités. Elle est une biguanide dérivée de la galépine (Figure 22), une substance active extraite du lilas français (*Galega officinalis*), une plante utilisée au Moyen Age pour le traitement des symptômes attribués au diabète de type 2. (Natali & Ferrannini, 2006).

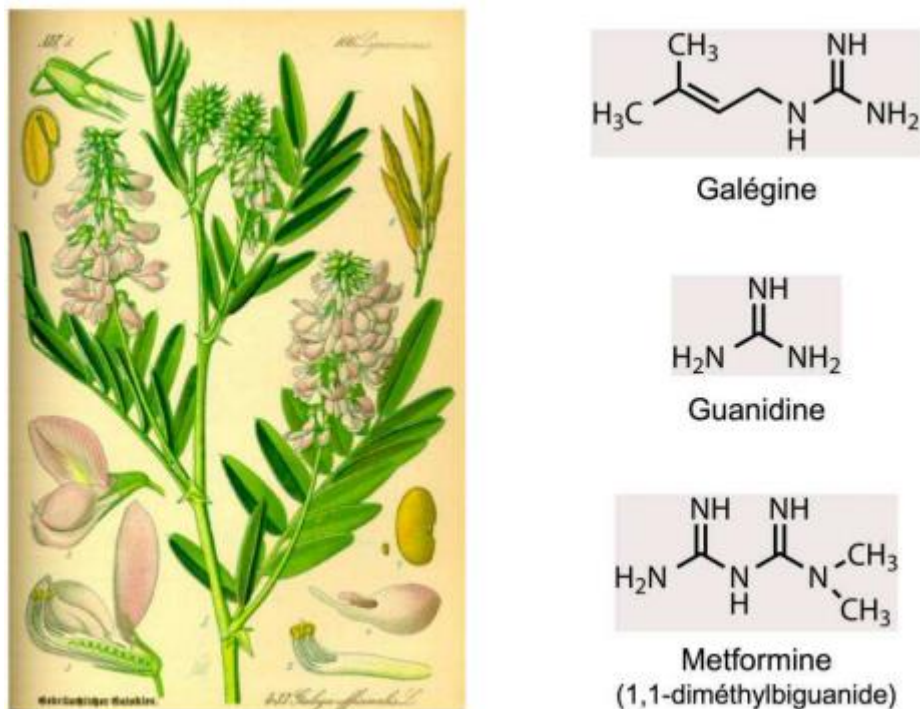


Figure 22 : Origine et structure de la metformine (Natali & Ferrannini, 2006).

2.1.5. Matériel technique

Pour la réalisation technique de cette étude, divers équipements ont été utilisés. Un glucomètre de marque ‘‘On Call vivid ‘’ a été utilisé pour le dosage de la glycémie caudale. Les automates HITACHI Cobas C311 (Suisse), et SYSMEX XN-1000 (Japon) ont été utilisés pour le dosage des paramètres biochimiques et hématologiques. La centrifugeuse ALC a servi à centrifuger le sang artério-veineux de chaque animal. La balance électronique SI-602 a servi à la pesée des rates, des extraits et de la gélose. Les congélateurs -20 °C ont été utilisés pour conserver les échantillons. Le vortex a été utilisé pour faire le mélange des échantillons.

Les Micropipettes ont servi à faire les prélèvements. Une broyeuse pour le broyage des plantes et un évaporateur rotatif de type BÜCHI pour réduire la quantité du solvant.

2.2. Méthodes

2.2.1. Préparation des extraits aqueux

L'extrait aqueux de *Carapa procera* et celui de *Corchorus olitorius* ont été obtenus à partir de 100 g de poudre de chaque plante qui sont dissous et homogénéisés dans 1 litre d'eau distillée chacun. Les mélanges ont été macérés sous agitation pendant 24 heures à la température du laboratoire à l'aide d'un agitateur magnétique. L'homogénat obtenu de chaque plante a été recueilli dans un carré de tissu blanc (propre) et pressé à la main par applications de pressions fortes. Les solutions recueillies ont été filtrées successivement deux fois sur du coton hydrophile. Puis une fois sur du papier filtre Whatman 3 mm. Des aliquotes du filtrat ont été évaporés sous vide à 30 °C à l'aide d'un évaporateur rotatif de type BÜCHI (Figure 23).

Le rendement des différents extraits a été obtenu par la formule suivante :

$$R (\%) = M / M_0 \times 100 \quad (1)$$

R : Rendement exprimé en %.

M : Masse en gramme de l'extrait sec obtenu

M₀ : Masse en gramme du matériel végétal à traiter

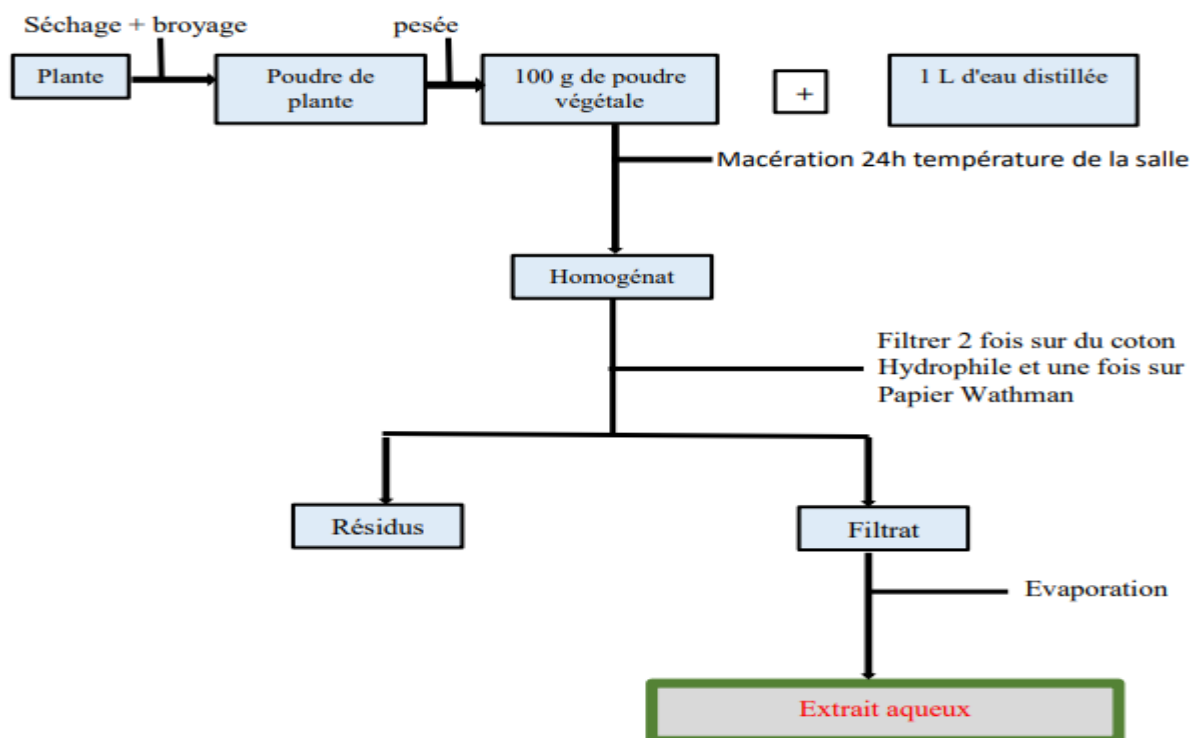


Figure 23 : Diagramme de préparation des extraits de plantes (Zirihi *et al.*, 2003)

2.2.2. Analyses phytochimiques

La mise en évidence des groupes ou composés chimiques (métabolites secondaires) présents dans les différents extraits de la plante a été faite selon les méthodes classiques utilisées en chimie des substances naturelles rapportées par Bekro *et al.* (2007) avec quelques modifications.

2.2.2.1. Recherche des stérols et des polyterpènes par la réaction de Liebermann

Pour mettre en évidence les stérols et les polyterpènes, le réactif de Liebermann a été utilisé. Après évaporation à sec de 5 ml de chaque solution dans une capsule sur bain de sable sans carboniser, le résidu a été dissout à chaud dans 1 ml d'anhydride acétique, puis dans un tube à essai en faisant couler avec précaution 0,5 ml d'acide sulfurique concentré le long de la paroi du tube. L'apparition à l'interphase d'un anneau pourpre ou violet, virant au bleu, puis au vert, indique une réaction positive.

2.2.2.2. Recherche des polyphénols par la réaction au chlorure ferrique

La mise en évidence des phénols totaux dans les extraits a été réalisée par l'utilisation d'une solution de chlorure ferrique (FeCl_3). Quelques gouttes de la solution alcoolique de FeCl_3 (2 %) ont été ajoutées à un volume de 2 ml de l'extrait. L'apparition d'une coloration bleue noirâtre prouve la présence des polyphénols.

2.2.2.3. Recherche des flavonoïdes

La présence des flavonoïdes a été mise en évidence par l'ajout de quelques gouttes d'hydroxyde de sodium à 2 ml d'extrait pour donner une couleur jaune intense. Si l'ajout de 2 à 3 gouttes d'acide chlorhydrique dilué au mélange conduit à la disparition de cette couleur, cela indique la présence des flavonoïdes.

2.2.2.4. Recherche des tanins

La caractérisation des tanins s'est faite sous l'action conjointe de formol et d'acide chlorhydrique. Les tanins galliques sont des dérivés de l'acide gallique et sont combinés sous forme d'hétérosides hydrolysables. Les tanins catéchiques de nature hétérosidique sont formés de polymères de catéchols sous forme condensée. La réaction de Stiasny permet de différencier les tanins catéchiques condensés des tanins galliques hydrolysables. Le réactif de Stiasny est composé de formol 30 % dans de l'acide chlorhydrique concentré.

2.2.2.4.1. Recherche des tanins catéchiques ou condensés

Le réactif de Stiasny (Formol 30 %, HCl concentré : (1/0,5 ; v/v) permet d'identifier Les tanins catéchiques. Chaque extrait a été sévèrement évaporé dans une capsule sur un bain de sable sans carbonisation. Une fois 15 ml du réactif de Stiasny incorporés au résidu, le mélange

est maintenu dans un bain-marie à 80 °C pour une durée 30 minutes. Les tanins catéchiques sont caractérisés par la présence d'un précipité en gros flocons.

2.2.2.4.2. Recherche de tanins galliques

La solution précédente a été filtrée, saturée avec de l'acétate de sodium et une à deux gouttes de solution alcoolique de chlorure de fer à 2 % y ont été ajoutées. La réaction positive s'est traduite par l'apparition d'une coloration bleu-noire intense caractéristique des tanins galliques.

2.2.2.5. Recherche des quinones libres ou combinées

Le réactif de Borntraeger permet de mettre en évidence les substances quinoniques libres. Les quinones combinées sont identifiées par hydrolyse. Pour ce faire, 2 ml de chaque solution d'extrait ont été d'abord évaporés à sec dans une capsule en porcelaine sur bain de sable sans carboniser, ensuite le résidu a été trituré dans 5 ml d'acide chlorydrique au 1/5. Puis la solution obtenue a été portée au bain-marie bouillant pendant une demi-heure. Enfin, après refroidissement sur un courant d'eau froide, l'hydrolysate a été extrait avec 20 ml de chloroforme et la phase chloroformique a été recueillie dans un autre tube à essai additionné de 0,5 ml d'ammoniac dilué de moitié. L'apparition d'une coloration allant du rouge au violet indiquait la présence de quinones.

2.2.2.6. Recherche des alcaloïdes (réactifs de Dragendorff et de Bouchardât)

Dans le premier tube, ont été ajoutées 2 gouttes de réactif de Dragendorff à 2 ml d'extrait. L'apparition d'un précipité rouge-orangé ou brun-rougeâtre indiquait un test positif (présence d'alcaloïde). Dans le deuxième tube, ont été ajoutées 2 gouttes de réactif de Bouchardât. La formation d'un précipité brun-noir, brun-terre ou jaune-brun indiquait la présence d'alcaloïdes dans le milieu.

2.2.2.7. Recherche des saponosides

Les saponosides forment une solution moussante persistante par agitation. Cette propriété des solutions de saponosides a été utilisée pour les mettre en évidence. Ce test consistait à dissoudre 0,01 g d'extrait de plante dans 2 ml d'eau distillée. Après agitation vigoureuse à la main, la formation d'une mousse d'une hauteur supérieure à 1 cm, stable et persistante pendant 30 min a indiquait la présence de saponosides.

2.2.3. Cytotoxicité des extraits de plantes sur les cellules

Les méthodes utilisées pour les tests de cytotoxicité des extraits sont les méthodes rapportées par Gueyraud *et al.* (2019) avec quelques modifications.

2.2.3.1. Culture cellulaire

2.2.3.1.1. Décongélation des cellules

La décongélation des cellules contenues dans un cryotube, a été faite rapidement dans un bain marie pendant environ 1 min, en maintenant la tête du cryotube. Le cryotube est essuyé avec de l'alcool et placé sous la hotte. Ensuite, les cellules ont été transférées dans une boîte de culture cellulaire à l'aide d'une pipette de 2 ml et nous avons ajouté goutte à goutte 10 à 20 ml du milieu de culture préalablement préparé et chauffé au bain marie (37 °C). La boîte de culture cellulaire a été mise à plat, remuée lentement de façon circulaire, puis marquée des références de la cellule (le nom, le passage et la date). Enfin, elle a été placée dans un incubateur microbiologique à 37 °C pour permettre la multiplication et la fixation des cellules.

2.2.3.1.2. Trypsination ou trypsinisation

La trypsinisation est une protéolyse (hydrolyse des protéines) avec l'utilisation de la trypsine. La trypsine est une enzyme de digestion du pancréas qui fait partie des protéases sérines. La trypsine a pour fonction de cliver les peptides issus de la digestion par la pepsine grâce à une hydrolyse des liaisons peptidiques. L'éthylène diamine tétraacetic acid (EDTA), un agent chélateur et renforce la capacité de la trypsine à détacher les cellules adhérentes, est fréquemment employé dans la culture cellulaire habituelle. Durant la culture, il est nécessaire de passer régulièrement les cellules (divisées, sous-cultivées). Pour les cellules adhérentes, on les détache des surfaces de culture et on les transfère en partie dans de nouveaux flacons contenant un milieu de culture frais. Cette condition évite que les cellules soient exposées à des contacts trop serrés entre les cellules, qui contribuent à la réduction du taux de division cellulaire en raison de l'inhibition des contacts entre les cellules. Ainsi, la trypsinisation entraîne le clivage des protéines d'adhésion qui permettent aux cellules de se fixer sur la surface des flacons de culture. Il s'agit d'une phase de culture où nous exposons les cellules à la trypsine pour qu'elles digèrent les protéines liantes entre les cellules et le substrat.

De façon pratique, la trypsinisation a été effectuée sous une hotte à flux laminaire dans des conditions stériles. La boîte de culture cellulaire a été retirée de l'incubateur pour observer les cellules au microscope inversé, afin de s'assurer que les cellules se sont bien multipliées et ont adhéré aux parois de la boîte de culture. Après observation la boîte a été essuyée avec de l'alcool et placée sous la hotte afin de retirer le milieu de la boîte à l'aide d'une pipette de 10 ml et de laver le tapis cellulaire avec 10 à 12 ml de phosphate-buffered saline (PBS) 2 fois. Ensuite à

l'aide d'une pipette de 2 ml, nous avons prélevé 1ml de trypsine EDTA que l'on a ajouté à la boîte de culture (permettre le décollement des cellules ayant adhéré à la boîte), qui a été remise à l'incubateur pendant 5 min. Enfin la boîte de culture a été retirée, tapotée, puis nous avons ajouté 9 ml de milieu de culture afin d'arrêter l'action de la trypsine ; faire le processus d'action-refoulement au moins 10 fois.

2.2.3.1.3. Préparation de la suspension de numérotation

Nous avons fait une dilution au demi (100 µl de cellule et 100 µl de bleu de trypan) ou au 1/5^{ème} (400 µl de cellule et 100 µl trypan) pour la numérotation.

2.2.3.1.4. Remplissage des plaques de culture cellulaire

La méthode de remplissage des plaques de culture a été réalisée suivant un protocole bien défini. Elle a commencé par le remplissage des puits de la plaque de 100 µl de milieu minimum essentiel (MEM). Mais au niveau de la ligne A seuls 8 puits ont été remplis de 100 µl de milieu MEM. Ensuite, viennent les ajouts de 60 µl de milieu MEM à tous les puits de la ligne B et de 40 µl de drogue aux puits de la ligne A. Suite à ces additions de milieu et d'agent, nous avons extrait 100 µl de solution provenant de la ligne A pour les placer dans les puits de la ligne B. Ensuite, nous avons continué la dilution progressivement jusqu'à la ligne finale sans agent. Nous avons conclu le processus de recouvrement en introduisant 100 µl de solution cellulaire dans chaque puits de la plaque. La plaque a été mise à l'incubateur pendant 24 h /48 h/ 72 h selon le test.

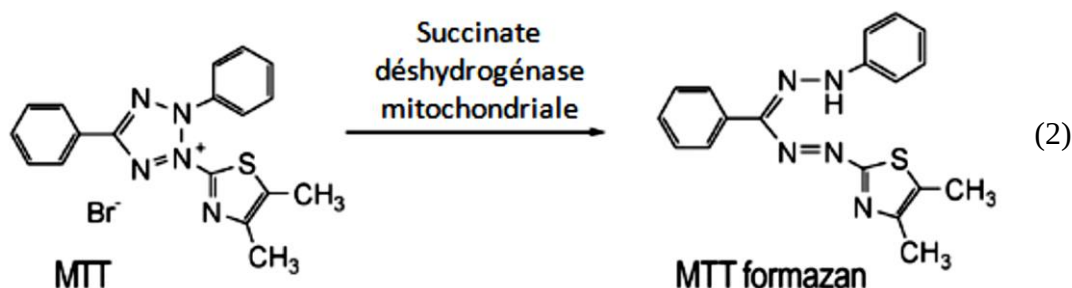
2.2.3.2. Tests de cytotoxicité

Deux (2) méthodes complémentaires sont utilisées pour déterminer la cytotoxicité dans les lignées cellulaires : celle de la lactate-déshydrogénase (LDH) extracellulaire et celle des mitochondriale [bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl) -2,5-diphényl tétrazolium] (MTT). Selon les directives des fabricants, les cellules sont plantées dans des plaques comportant 96. Les plaques ont été incubées pendant 24, 48 et 72 h à 37 °C.

2.2.3.2.1. Test de viabilité au bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl) -2,5-diphényl tétrazolium

Le test de viabilité au MTT est une technique colorimétrique qui permet d'évaluer rapidement le nombre de cellules en vie. Par la suite, on peut effectuer un rapport sur le nombre de cellules décédées. Ce procédé se base sur l'emploi du sel de tétrazolium ou bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl) -2,5-diphényl tétrazolium (MTT). Ce sel renferme un anneau de tétrazolium qui se transforme en formazan lorsqu'il rencontre la succinate déshydrogénase mitochondriale, une enzyme de la chaîne respiratoire des mitochondries (Tominaga *et al.*, 1999). Cela donne lieu à un précipité violette. Selon Chong *et al.* (2000), le test se sert d'un

substrat chromogénique réduit par les déshydrogénases mitochondriales des cellules vivantes. Par la suite, on peut déterminer par spectrophotométrie le nombre relatif de cellules vivantes qui ont un métabolisme en cours. D'après la réponse suivante : en général, l'expérimentation est effectuée sur une surface de 96 puits. Un puits contient entre 1000 et 100 000 cellules qui sont incubée durant une période de 6 à 48 heures en utilisant le stimulus adéquat.



Par la suite, la solution de MTT a été préparée en pesant 5 mg de poudre de MTT, pour le dissoudre dans 1 ml de PBS (pour une plaque de 96 puits), vortexer pour bien homogénéiser la solution. Dix (10 µl) de solution pour chaque puits de la plaque, contenant les cellules et les drogues préalablement incubées pendant 24 h, 48 h et 72 h ont été prélevés. Il est alors recommandé d'incuber les cellules pendant 3 à 4 heures à 37 °C jusqu'à ce que des cristaux de formazan, violets et intracellulaires, soient perceptibles au microscope. Etant donné que le MTT est vulnérable à la lumière, les milieux en incubation doivent être recouverts par du papier aluminium. Une fois l'incubation réalisée, le MTT est retiré et 100 µl du diméthylsulfoxyde (DMSO) à 100 % est ajouté à chaque puits de la plaque (donc pour une plaque de 96 puits prévoir 10 ml de DMSO). L'incubation doit alors se faire à température ambiante ou à 37 °C pour une durée de 30 minutes à 2 heures, jusqu'à la dissolution des cellules et la dissolution des cristaux violets. Pendant ce temps, on peut ensuite déterminer l'absorbance à 570 nanomètres.

Après avoir procédé à la manipulation, on obtient une plaque de 96 puits qui est colorée en fonction du gradient qui varie du rose pale (avec peu de cellules) au violet foncé pour les échantillons présentant un grand nombre de cellules (Figure 24). Pour mesurer ces concentrations de manière authentique, une gamme d'étalonnage peut être requise. Chaque puits reçoit alors une quantification de son absorbance au spectrophotomètre, avec une longueur d'onde de 570 nm. C'est à cette longueur d'onde que l'absorbance apparait maximale pour le formazan formé. Pour chaque puit on obtient alors une valeur d'absorbance.

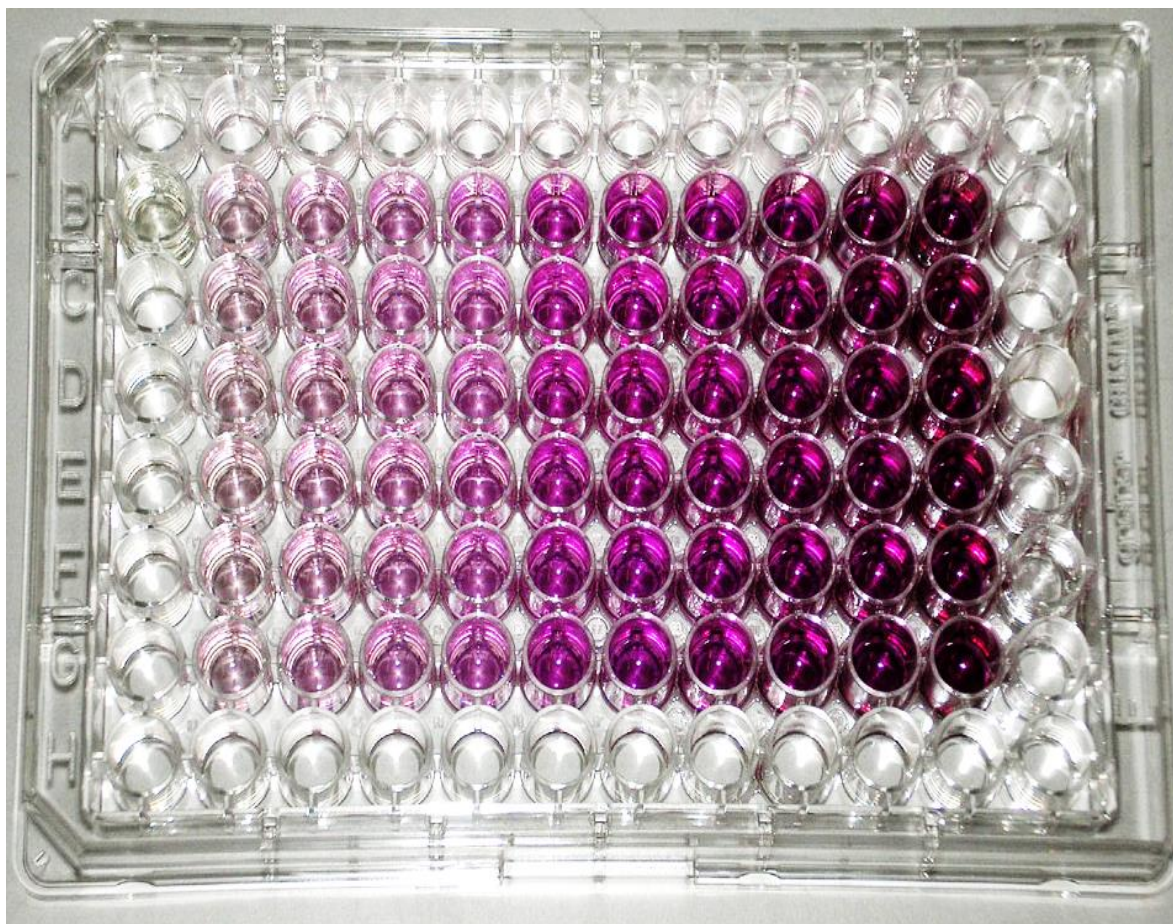


Figure 24 : Une plaque de 96 puits est obtenue après le test de viabilité effectué au MTT (Chong *et al.*, 2000)

Après avoir divisé les valeurs d'absorbance des échantillons d'essai par 100, on obtient le pourcentage de viabilité ou de multiplication cellulaire. Des niveaux d'absorbance supérieurs à ceux du témoin signalent une multipliées cellulaire, tandis que des valeurs plus basses indiquent la mort des cellules ou l'arrêt de la prolifération. Les tests ont été effectués en triple et le pourcentage de viabilité (Pradines *et al.*, 2002) a été calculé selon la formule suivante :

$$\% \text{Cellules viables} = \frac{\text{Absorbance de l'échantillon}}{\text{Absorbance de l'échantillon total}} \times 100$$

2.2.3.2.2. Test de la lactate-déshydrogénase

Le test de cytotoxicité à la lactate déshydrogénase (LDH) permet de doser la toxicité des produits dont les extraits de plantes en utilisant des cellules cultivées. Ce test très sensible repose directement sur l'activité de la lactate déshydrogénase sortie de la membrane cellulaire détruite des cellules mortes, lysées par le produit.

La lactate déshydrogénase est une enzyme cytotologique présente dans la plupart des cellules eucaryotes. La présence de la LDH dans le milieu de culture détermine la mort de la cellule ou la destruction du cytoplasme de la membrane. L'augmentation de l'activité de la LDH dans le surnageant est proportionnelle au nombre de cellules lysées. Le test de la LDH est une méthode colorimétrique qui utilise un cocktail réactionnel (Schulze-Osthoff *et al.*, 1992). La LDH catalyse la réduction du pyruvate au moyen du NADH, selon la réaction suivante :



Dans la méthode de détermination par photométrie, le taux de NADH diminue rapidement en fonction de la concentration catalytique de la LDH présente dans l'échantillon examiné.

La solution de la LDH a été préparée en mettant une tablette de R2 dans une capsule R1, il faut fermer et mélanger doucement jusqu'à dissoudre le contenu. Cent (100) µl (si on est entre 25 °C et 30 °C) ou 50 µl (37 °C) de la LDH ont été ajoutés à chaque puits de la plaque (préalablement préparer et mise à l'incubateur à la veille). La solution est alors mélangée et incubée pendant une minute. Passer ce temps, il est alors possible de faire la lecture de l'absorbance (A) initiale de l'échantillon à 490 nm, en mettant en marche le chronomètre et faire à chaque minute pendant trois minutes la lecture de l'absorption. Après lecture nous avons calculé la moyenne de l'augmentation d'absorption par minute selon la méthode de calcul suivante :

25 °C - 30 °C A/min x 4925 = U/L LDH 37 °C A/min x 9690 = U/L LDH. (Schulze-Osthoff *et al.*, 1992)

Il est important de noter que la LDH doit être préparé le jour de son utilisation, car une fois préparé, après 12 h de temps, elle perd son activité.

2.2.4. Administration des extraits aux animaux

Le protocole utilisé pour l'administraton est rapporté par Nawel. (2011), avec quelques modifications. Les extraits sont administrés deux fois par jour (matin et soir) par voie oral.

2.2.4.1. Phase préventive

Approche préventive du diabète de type 2 chez le rat femelle. Une première étude a pour objectif de déterminer si l'introduction dès le début des extraits de plantes : *Carapa procera* et *Corchorus olitorius* avec un régime déséquilibré (régime hypercalorique (RH)) est susceptible de s'opposer au développement des anomalies métaboliques. Les rates ont été soumises au régime hypercalorique pendant 8 semaines avant l'administration des extraits par voie orale.

La répartition des rates en fonction des traitements s'est faite de la manière suivante, quatre (4) lots de quatre (4) animaux chacun ont été constitués comme suite:

- 1 lot d'animaux soumis au régime standard après avoir reçu de l'eau distillée 10 ml constituant le lot témoin (LT) ;
- 1 lot d'animaux soumis au régime hypercalorique (RH) recevant de l'eau distillée 10ml constituant le lot positif (LP) ;
- 1 lot d'animaux soumis au régime hypercalorique (RH) après le traitement à l'extrait aqueux de *Carapa procera* à la dose de 300 mg/kg de pc (Ext 1) ;
- 1 lot d'animaux soumis au régime hypercalorique (RH) après le traitement à l'extrait aqueux de *Corchorus olitorius* à la dose de 300 mg/kg de pc (Ext 2).

Le poids et la glycémie ont été mesurés chaque trois jours, jusqu'à la fin des 21 jours d'expérimentation.

2.2.4.2. Phase curative

L'utilisation du traitement chez l'homme se faisant généralement lorsque le diabète est déjà installé, il reste de le tester chez l'animal dans des conditions similaires. Ainsi, nous nous sommes fixés comme objectif de vérifier l'effet antidiabétique des extraits de plantes sur un modèle animal de diabète de type 2.

Induction du diabète de type 2

Vingt (20) rates ont été séparées en cinq (5) groupes de quatre (4) rates chacun à partir de la 7ème semaine d'âge. Après la séparation, quatre groupes ont été soumis au régime hypercalorique (RH) jusqu'à installation du diabète (4 mois et une semaine).

Un lot est maintenu sous régime hypercalorique (RH) uniquement et constitue le lot témoin diabétique non traité. Les trois autres lots continuent d'être soumis au régime hypercalorique (RH), mais reçoivent le traitement par les extraits de plantes (solubilisés dans de l'eau) à une dose de 300 mg/kg de poids corporel et une molécule de référence la metformine, par un gavage intra-gastrique journalier, à des heures régulières et jusqu'à la fin de l'expérimentation (21 jours). Dans notre étude la glycémie normale est comprise entre 0,47 g/l et 1,19 g/l et supposé diabétique toute glycémie supérieure à 2 g/l (Boussarie, 2003).

La répartition des rates en fonction des traitements s'est faite de la manière suivante, cinq (5) lots de quatre (4) animaux chacun ont été constitués comme suite:

- 1 lot d'animaux soumis au régime standard recevant de l'eau distillée 10 ml/kg de pc (LT) ;
- 1 lot d'animaux diabétiques restant sous régime hypercalorique (RH) tout au long de l'expérience (LP) et recevant de l'eau distillée (10 ml/kg de pc) ;
- 1 lot d'animaux diabétiques traités avec la metformine, un antidiabétique de référence à la dose de 10 ml/kg de pc (LM) ;
- Un groupe d'animaux atteints de diabète traités par l'extrait aqueux de *Carapa procera* pour une dose de 300 mg/kg de poids corporel et soumis au régime hypercalorique (Ext 1) ;
- un autre groupe d'animaux atteints de diabète traités par l'extrait aqueux de la plante de *Corchorus olitorius* pour une dose de 300 mg/kg de poids corporel, recevant le régime hypercalorique (Ext 2).

Le poids et la glycémie ont été mesurés tous les trois jours, jusqu'à la fin des 21 jours d'expérimentation.

2.2.5. Détermination des paramètres hématologiques

A la fin de l'étude, les rats ont été anesthésiés et le sang a été prélevé par amputation caudale dans les tubes à EDTA (tube violet). L'objectif de la numération de la formule sanguine (NFS) a été de compter et d'analyser les cellules sanguines. Les paramètres tels que le nombre de globules rouges (GR) ou hématies intervenant dans le transport de l'oxygène des poumons vers les tissus, le nombre de globules blancs (GB), le taux d'hémoglobine (Hb), le taux d'hématocrite (HCT), le volume globulaire moyen (VGM), la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH), la concentration moyenne d'hémoglobine corpusculaire (CMHC), le nombre de plaquette et le pourcentage de lymphocytes ont été déterminés. Tous ces éléments sanguins permettront de mettre en évidence des anomalies telles que l'anémie, la déshydratation, une infection ou un trouble de la coagulation.

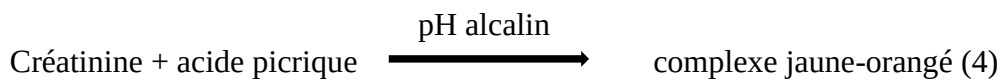
2.2.6. Dosage de quelques paramètres biochimiques

Le sang prélevé à la fin de l'étude dans des tubes secs (tubes rouges) a servi à doser les paramètres biochimiques tels que l'urée, la créatinine, les transaminases (ASAT, ALAT), la glycémie, le cholestérol total, les triglycérides, le HDL-cholestérol et le LDL-cholestérol. Un prélèvement du foie a servi à l'extraction de l'ARN.

2.2.6.1. Dosage des marqueurs de la fonction rénale

2.2.6.1.1. Dosage de la créatinine

Le dosage du taux sanguin de la créatinine, permet d'explorer la fonction rénale. L'augmentation de ce taux dans le sang signifie que la fonction rénale est altérée. Ce test colorimétrique cinétique se fonde sur la méthode de Jaffé (Bartels & Böhmer, 1971 ; Fabiny, 1971). En milieu alcalin, la créatinine forme avec le picrate un complexe jaune orangé. La coloration se produit à une vitesse qui correspond à la teneur en créatinine dans le sang. On la mesure à une absorbance de 512 nm.



A 2 µl de sérum ont été ajoutés 13 µl de R1 puis 77 µl de diluant (H₂O), 17 µl de R3.

NB : R1 comprend Hydroxyde de potassium (900 mmol/l) ; phosphate (135 mmol/l) à pH ≥ 13,5 ; conservateur ; stabilisateur. **R3** comprend l'acide picrique (38 mmol/l), pH 6,5 ; tampon non réactif

2.2.6.1.2. Dosage de l'urée

L'évaluation et le suivi de la fonction rénale peuvent être effectués grâce au dosage sanguin de l'urée, en combinaison d'autre mesures. Effectivement, lorsque le fonctionnement rénal est perturbé, on observe une hausse du taux d'urée dans le sang. En effet, lorsque les reins ne fonctionnent plus normalement, il y a une augmentation dans le sang du taux de l'urée. Il s'agit d'un test cinétique utilisant l'uréase et la glutamate déshydrogénase (Tiffany *et al.*, 1972 ; Sampson *et al.*, 1980). Sous l'action de l'uréase, l'urée est hydrolysée en ammoniac et carbonate.



Lors d'une seconde réaction, le 2-oxoglutarate réagit avec l'ammoniac en présence de glutamate déshydrogénase (GLDH) et de la coenzyme NADH pour former du L-glutamate. Dans cette réaction, deux moles de NADH sont oxydées en NAD⁺ pour chaque mole d'urée hydrolysée.



La vitesse de diminution du NADH est directement proportionnelle à la concentration en urée de l'échantillon sanguin et est mesurée par photométrie en mesurant la diminution de l'absorbance à 340 nm.

La composition des réactifs est le suivant : 2 µl de sérum ont été ajoutés 10 µl de R1 puis 200 µl de diluant (H₂O) et 38 µl de R2. **R1** (Solution de NaCl à 9 %) ; **R2** (Tampon TRIS : 220 mmol/l, pH 8,6) ; 2-oxoglutarate (73 mmol/l) ; NADH (2,5 mmol/l); ADP (6.5 mmol/l); uréase de *Canavalia ensiformis*(≥ 300 µkat/l); GLDH (foie de bovin): ≥ 80 µkat/l; conservateur; stabilisateurs non réactifs

2.2.6.2. Dosage des marqueurs hépatiques

Des transaminases ont été utilisées pour détecter un dysfonctionnement au niveau du foie. Lorsque les concentrations d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) sont élevées, c'est généralement le signe d'une lésion des cellules hépatiques.

2.2.6.2.1. Alanine aminotransférase

L'ALAT catalyse la réaction entre la L-alanine et le 2-oxoglutarate. Le pyruvate formé est réduit par le NADH, dans une réaction catalysée par la lactate-déshydrogénase (LDH), pour former du L-lactate et du NAD⁺.



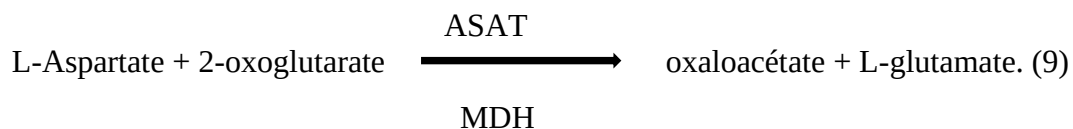
La vitesse initiale de formation du NADH est directement proportionnelle à l'activité catalytique de l'ALT (Bergmeyer *et al.*, 1986). Elle est déterminée par photométrie en mesurant la diminution de l'absorbance à 340 nm.

A 9 µL de sérum, sont ajoutés 59 µl de R1 plus 32 µl de diluant et 17 µl de R2 plus 20 µl diluant (H₂O).

R1 : Tampon TRIS (224 mmol/l, pH 7,3) ; L-alanine (1120 mmol/l) ; albumine bovine (0.25 %) ; LDH de microorganismes (≥ 45 µkat/l) ; stabilisateurs ; conservateur ; **R2**: 2-Oxoglutarate (94 mmol/l) ; NADH ($\geq 1,7$ mmol/l) ; additifs ; conservateur.

2.2.6.2.2. Aspartate aminotransférase

L'ASAT de l'échantillon catalyse le transfert du groupement amine entre le L-aspartate et le 2-oxoglutarate pour former de l'oxaloacétate et du L-glutamate. L'oxaloacétate réagit ensuite avec le NADH, en présence de malate-déshydrogénase (MDH), pour former du NAD⁺.



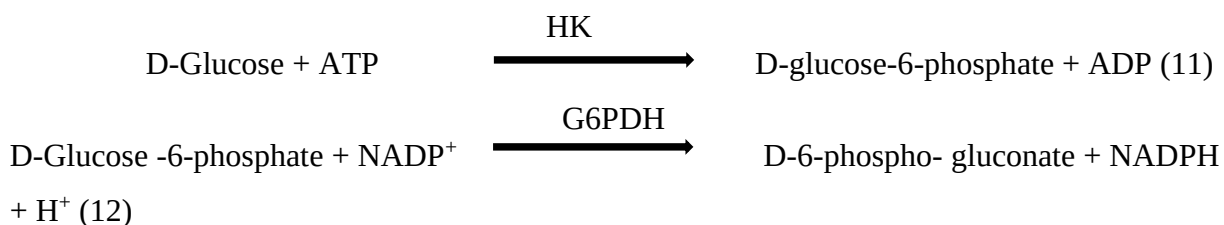


La vitesse de formation du NADH est directement proportionnelle à l'activité catalytique de l'ASAT (Bergmeyer *et al.*, 1986). Elle est déterminée par photométrie en mesurant la diminution de l'absorbance à 340 nm.

A 9 µL de sérum, ont été ajoutés 40 µl de R1 plus 51 µl de diluant et 17 µl de R2 plus 20 µl diluant (H₂O). La composition des différents réactifs est donnée comme suit, R1 : Tampon TRIS (264 mmol/l à pH 7,8) ; L-aspartate : 792 mmol/l ; MDH microorganismes (≥ 24 µkat/l); LDH de microorganismes (≥ 48 µkat/l); albumine bovine: 0,25 %; conservateur ; R2 : NADH $\geq 1,7$ mmol/l; 2-oxoglutarate: 94 mmol/l, conservateur.

2.2.6.3. Dosage du glucose

Concernant le dosage du glucose, il a été réalisé à partir de la méthode de référence enzymatique à l'hexokinase (Tietz, 2006). L'hexokinase (HK) catalyse la phosphorylation du glucose par l'ATP pour former le glucose-6-phosphatase et l'ADP. Ensuite, une seconde enzyme, la glucose 6-phosphate déshydrogénase (G6PDH) catalyse l'oxydation du glucose-6-phosphate par le NADP⁺ pour former du NADPH. La concentration de NADPH formé est directement proportionnelle à la concentration de glucose. On la mesure à une absorbance de 340 nm.



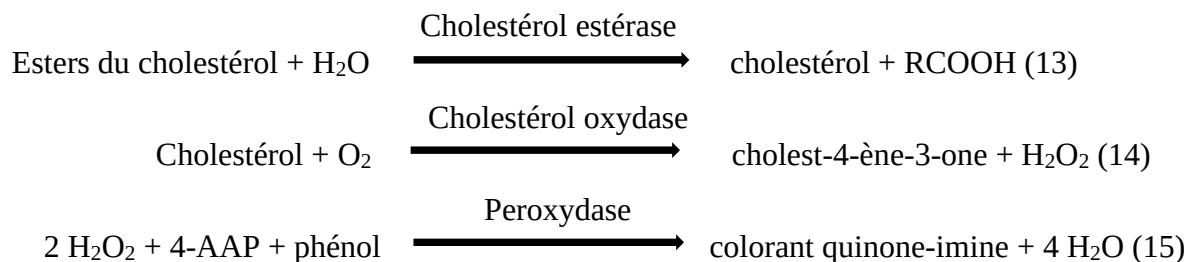
A 2 µl de sérum ont été ajouté 150 µl de R1 et 20 µl de diluant (H₂O), 30 µl de R2. La composition des réactifs utilisés se présente comme suit : R1 : Tampon tris (100 mmol/l) ; ATP (1,7 mmol/l), Mg²⁺ (4 mmol/l), NADP (≥ 1.7 mmol/l), PH 7,8. R2 comprend Mg²⁺ (4 mmol/l), HEPES (30 mmol/l), HK (≥ 130 µkat/l), G6PDH microbienne (250 $\geq 0,75$ µkat/l), PH 7,0.

2.2.6.4. Dosage des paramètres lipidiques

2.2.6.4.1. Cholestérol total

Il s'agit d'une méthode colorimétrique et enzymatique (Allain *et al.*, 1974). Sous l'action de la cholestérol-estérase, les esters du cholestérol sont scindés en cholestérol libre et en acides gras. Dans une réaction ultérieure, catalysée par le cholestérol oxydase, le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène, en cholest-4-ène-3-one avec formation d'eau oxygénée. En

présence de peroxydase, l'eau oxygénée formée réagit avec le phénol et l' amino-4 phénazone pour former un dérivé coloré rouge (quinone-imine).



L'intensité du dérivé coloré formé est directement proportionnelle au taux de cholestérol. Elle est déterminée en mesurant l'augmentation de l'absorbance à 505 nm.

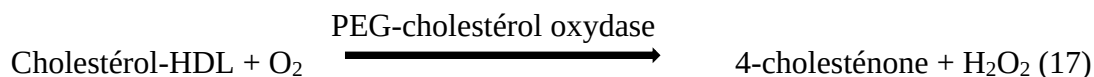
A 2 µl de sérum ont été ajoutés 47 µl de R1 et 93 µl diluant (H₂O). La composition de R1 s'établit comme suit : R1 : Tampon PIPES (225 mmol/l, pH 6.8); Mg²⁺ (10 mmol/l); cholate de sodium (0,6 mmol/l); amino 4 phénazone (≥ 0,45 mmol/l); phénol (≥ 12,6 mmol/l); monoéther d'alcool gras de polyéthylèneglycol (3 %); cholestérol estérase de *Pseudomonas* (≥ 25 µkat/l ≥ 1,5 U/ml); cholestérol-oxydase d'*E. coli* (≥ 7,5 µkat/l ou ≥ 0,45 U/ml); peroxydase de raifort (≥ 12,5 µkat/l ou ≥ 0,75 U/ml); stabilisateurs; conservateur.

2.2.6.4.2. Cholestérol-HDL

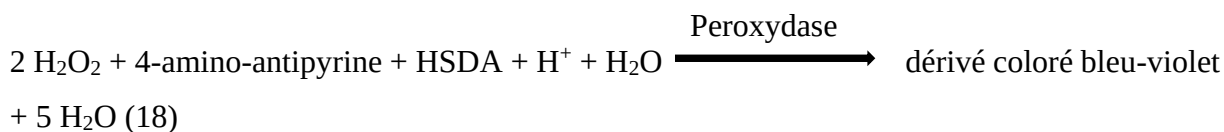
C'est un Test colorimétrique enzymatique en phase homogène (Katayama *et al.*, 2009 ; Miida *et al.*, 2014). En présence d'ions magnésium, le sulfate de dextran forme de manière sélective des complexes hydrosolubles avec les Cholestérols LDL, les Cholestérols VLDL et les chylomicrons ; ces complexes sont résistants vis-à-vis d'enzymes modifiées par le polyéthylène glycol (PEG). La concentration en cholestérol HDL est déterminée par voie enzymatique à l'aide de cholestérol estérase et de cholestérol oxydase modifiées par du PEG (40 % des groupes aminés de ces enzymes sont couplés à du PEG). Sous l'action de la cholestérol estérase, les esters du cholestérol sont scindés en cholestérol libre et en acides gras.



Dans une seconde réaction catalysée par le cholestérol oxydase modifiée par le PEG, le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène, en 4-cholesténone avec formation d'eau oxygénée.



En présence de peroxydase, l'eau oxygénée formée réagit avec la 4-amino-antipyrine et le sodium N- (hydroxy-2 sulfo-3 propyl) diméthoxy-3,5-aniline (HSDA) avec formation d'un dérivé coloré bleu-violet.

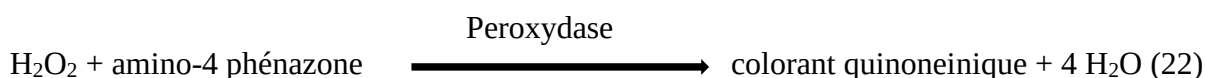
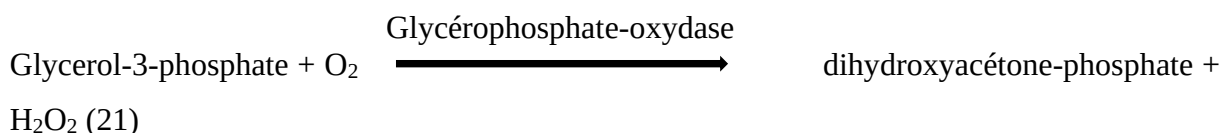
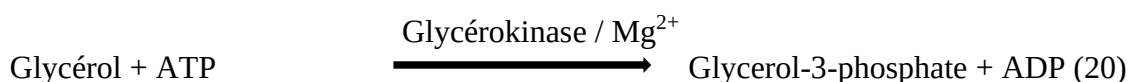
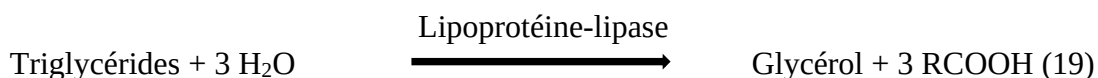


La concentration en cholestérol influence directement intensité de la coloration créée, qui est évaluée par photométrie à 505 nm.

A 2,5 µl de sérum ont été ajoutés 150 µl de R1 et 50 µl de R2. La composition des réactifs utilisés est la suivante : **R1** : Tampon HEPES(10,07 mmol/l); CHES (96,95 mmol/l ; pH 7,4); sulfate de dextran (1,5 g/l); nitrate de magnésium hexahydrate (11,7 mmol/l); HSDA(0,96 mmol/l); ascorbate-oxydase d'Eupenicillium, recombinante(50 µkat/l) et de peroxydase de raifort(167 µkat/l) ; **R2** : Tampon HEPES(10,07 mmol/l), PH 7,0; PEG-cholestérol estérase de Pseudomonas (3,33 µkat/l); PEG-cholestérol oxydase de Streptomyces recombinante (127 µkat/l); peroxydase de raifort (333 µkat/l) et 4-aminoantipyrine (2,46 mmol/l).

2.2.6.4.3. Triglycérides

Il s'agit d'une méthode colorimétrique enzymatique qui fait appel, pour l'hydrolyse rapide et complète des triglycérides en glycérol et acides gras, à une lipoprotéine-lipase de microorganismes. Le glycérol produit est converti en glycérol-3-phosphate, puis en dihydroxyacétone-phosphate, ce qui conduit à la formation d'eau oxygénée. Avec une peroxydase présente, l'eau oxygénée formée réagit avec l'amino-4 phénazone et le chloro-4 phénol avec formation d'un dérivé coloré rouge (Siedel *et al.*, 1993).



L'intensité de la coloration rouge développée est directement proportionnelle à la concentration en triglycérides et est mesurée par photométrie à 512 nm.

A 2 µl de sérum ont été ajoutés 120 µl de R1 et 28 µl diluant (H₂O).

R1 : Tampon PIPES : 50 mmol/l, pH 6.8; Mg²⁺ : 40 mmol/l ; cholate de sodium : 0,20 mmol/l; ATP: $\geq 1,4$ mmol/l; amino 4 phénazone: $\geq 0,13$ mmol/l; chloro 4 phénol (4,7 mmol/l); lipoprotéine-lipase de *Pseudomonas* (≥ 83 µkat/l); glycérokinase de *Bacillus stearothermophilus* (≥ 3 µkat/l); glycérophosphateoxydase de *E. coli* ≥ 41 µkat/l; peroxydase raifort ($\geq 1,6$ µkat/l); conservateur; stabilisateurs.

A partir de ces différents paramètres lipidiques, la valeur du Cholestérol-LDL a été déterminée par la formule de Friedewald *et al.* (1972) :

LDL (g/L) = Cholestérol Total (HDL + VLDL)

2.2.7. Méthode d'extraction de l'ARN

Pour l'extraction de l'ARN, l'organe a été broyé dans les tubes eppendorf avec huit cents (800) µl de la solution de travail, afin d'obtenir un surnageant et un culot. Ensuite, le surnageant obtenu a été transféré dans un nouveau tube d'eppendorf, puis incubé l'homogénat à température ambiante pendant cinq (5) minutes. Après ce temps d'incubation, il a été additionné à l'homogénat, cent (100) µl de deux (2) M de sodium acétate à pH inverse pendant dix (10) seconds. Pendant ce temps d'action, huit cents (800) µl de phénol et deux cents (200) µl de chloroforme ont été ajoutés pour obtenir une solution finale. Celle-ci a été par la suite mixée puis incubée pendant quinze (15) minutes dans la glace puis centrifugée à treize mille (13000) tours par minutes pendant 20 minutes à 4 °C dans le but d'obtenir un dépôt et un surnageant. Puis, le surnageant a été transféré dans un nouveau tube d'eppendorf. A celui-ci, nous avons additionné un volume équivalent d'isopropanol puis incubé le tube à -70 °C pendant dix (10) minutes.

Après ce temps d'incubation, le tube a été centrifugé à treize mille (13000) tours par minutes pendant trente (30) minutes afin d'obtenir un dépôt et un surnageant. Le surnageant est ensuite rejeté tandis que le dépôt contenant l'ARN est repris dans trois cents (300) µl de la solution de travail, puis on y a ajouté trois cents (300) µl d'isopropanol pour l'obtention d'une nouvelle solution. La solution obtenue a été mixée, par la suite incubée à -70°C pendant dix (10) minutes puis centrifugée à treize mille (13000) tours par minute pendant dix (10) minutes dans le but d'obtenir une fois encore un dépôt, nous avons ajouté cinq cents (500) µl d'éthanol 70 % ensuite la suspension obtenue a été centrifugée à treize mille (13000) tours par minutes pendant 30 minutes afin d'obtenir un dépôt et un surnageant. Ce dernier a une fois encore été rejeté tandis qu'au dépôt, nous avons additionné cinq cents (500) µl d'éthanol 100 % dans le but de laver

l'ARN. Ensuite cette dernière suspension qui a été centrifugée à treize milles (13000) tours par minute pendant cinq (5) minutes pour l'obtention d'un dépôt, qui a été séché à l'air ambiant. Après cette dernière opération, on y a ajouté cent (100) µl de DEPC-treated H₂O.

2.2.8. Analyse statistique

Les données ont été soumises à l'Analyse de Variance sous le logiciel GraphPad Prism 9.1. L'exploitation des résultats a été effectuée en utilisant l'analyse des variables (Anova one- way) suivant le test de comparaison multiple de Tukey. La différence est considérée comme significative pour un niveau de probabilité $p < 0,05$.

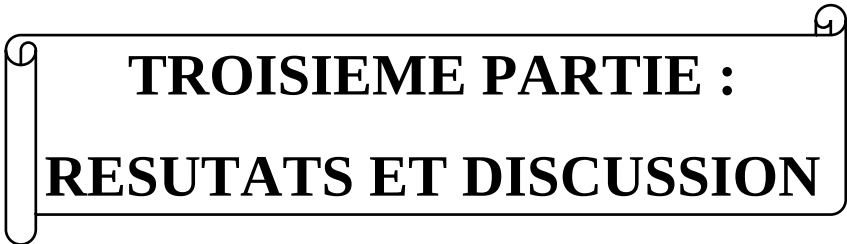
La différence est considérée comme :

Non significative $p > 0,05$; zero étoile,

Significative $p \leq 0,05$; une étoile (*),

Très significative $p \leq 0,01$; deux étoiles (**),

Hautement significatives $p \leq 0,001$; trois étoiles (***).

A decorative scroll border with a double-line outline and ornate, curled ends at the top and bottom corners.

TROISIEME PARTIE : RESUTATS ET DISCUSSION

CHAPITRE 1 : DETERMINATION DE LA COMPOSITION PHYTOCHIMIQUE DES EXTRAITS DES DEUX PLANTES : *CARAPA PROCERA* ET *CORCHERUS OLITORIUS*.

1.1. Introduction

Les composés bioactifs ont une importance cruciale, notamment en combattant les cancers, les affections cardiovasculaires et l'oxydation des graisses. C'est pourquoi ils sont largement utilisés dans la production médicamenteuse. Ils contribuent également à la défense des plantes face aux diverses agressions microbiennes (notamment fongiques), susceptibles de provoquer la dégradation d'une importante quantité de végétation (Bruneton, 1999). Ainsi, l'évaluation des propriétés phytopharmaceutiques, antioxydante et antihyperglycémie des plantes demeure une tâche très intéressante et utile pour la médecine traditionnelle. C'est dans ce contexte que s'inscrit notre travail à savoir la détermination de la composition phytochimique des extraits de *Carapa procera* et de *Corchorus olitorius*.

1.2. Rendements des extractions des plantes

Pour 100 g de poudre initiale, le rendement était de 14,5 % pour l'extrait aqueux des écorces de *Carapa procera* (Ext 1) et 11,8 % pour l'extrait aqueux de la plante entière de *Corchorus olitorius* (Ext 2). La coloration de l'extrait aqueux (Ext 1) était marron clair, tandis que celle de l'extrait aqueux (Ext 2) était vert clair. Le résultat d'extraction aqueuse des écorces de *Carapa procera* indiquait que le rendement est meilleur que celui de l'extrait aqueux de la plante entière de *Corchorus olitorius* (Tableau IV).

Tableau IV : Rendement de l'extraction brute des composés

Espèce végétale	Solvant	Masse de poudre initiale	Masse d'extrait obtenu	Rendement d'extraction	Aspect physique	Apparence de l'extrait
<i>Carapa procera</i>	Eau distillée	100 g	14,5 g	14,5 %	Poudre	Marron clair
<i>Corchorus olitorius</i>	Eau distillée	100 g	11,8 g	11,8 %	Poudre	Vert clair

1.3. Analyse triphytochimique

L'analyse triphytochimique des extraits aqueux de l'écorce de *Carapa procera* et de la plante entière de *Corchorus olitorius* a révélé la présence de plusieurs métabolites secondaires. L'extrait aqueux de *Carapa procera* présente des composés phénoliques tels que les flavonoïdes, les stérols et polyterpènes. On observe une présence d'alcaloïdes, de saponosides et une faible présence de tanins catéchiques. L'extrait aqueux de *Corchorus olitorius* a des composés phénoliques tels que les flavonoïdes et de saponosides. On assiste à une présence de stérols et polyterpènes et une faible présence d'alcaloïdes. Nous notons l'absence de quinones dans l'extrait aqueux de *Carapa procera* et l'absence de tanins et de quinones dans l'extrait aqueux de *Corchorus olitorius* (Tableau V).

Tableau V : Tests phytochimiques d'extrait aqueux de l'écorce de *Carapa procera* et de la plante entière de *Corchorus olitorius*

Métabolites secondaires	Extraits	
	<i>Carapa procera</i>	<i>Corchorus olitorius</i>
Stérols et polyterpènes	+	+
Composés phénoliques	+	+
Flavonoïdes	+	+
Saponosides	+	+
Alcaloïdes	+	+
Tanins catéchiques	+	-
Tanins galliques	-	-
Quinones	-	-

+ : présence et - : absence.

1.4. Discussion partielle

Pour cette étude, le solvant utilisé pour l'extraction des écorces de *Carapa procera* et de la plante entière de *Corchorus olitorius* est l'eau distillée. Les extraits obtenus à partir de ces extractions réalisées ont permis d'obtenir les extraits aqueux d'écorces de *Carapa procera* et de la plante entière de *Corchorus olitorius*. Il ressort que l'extrait de l'écorce de *Carapa procera* présente le meilleur rendement d'extraction avec 14,5 % contre 11,8 % pour l'extrait de la plante entière de *Corchorus olitorius*. Les extraits ont montré une différence de couleur,

d'aspect et de nature selon la plante. Le pourcentage de rendement de ces extraits a démontré que les extraits seraient une source potentielle de composés actifs. Le rendement basé sur la polarité des solvants, indiquerait l'importance pharmacologique des extraits. A côté de la méthode d'extraction, d'autres facteurs pourraient influencer l'efficacité de l'extraction des composants. Elle dépendrait de plusieurs paramètres tels que : la nature et le volume du solvant utilisé, le pH, la température, le temps d'extraction et la composition de l'échantillon, la récolte, le séchage des échantillons (Mawa *et al.*, 2019). Ces rendements ont permis d'envisager la quantité d'organe à prélever en cas de besoin pour une éventuelle étude. De même, la triphytochimie effectuée avec les extraits aqueux de l'écorce de *Carapa procera* et de la plante entière de *Corchorus olitorius* a révélé la présence d'importants métabolites secondaires que sont : les polyphénols, les saponines, les tanins catéchiques, les flavonoïdes, les tanins galliques, les stérols et polyterpènes, les alcaloïdes. Tous ces métabolites sont responsables d'effets thérapeutiques. Nos résultats sont semblables à ceux de Mibei *et al.* (2012) et Ragasa *et al.* (2016) qui ont montré que l'extrait aqueux de la plante entière de *Corchorus olitorius* contenait des stérols, triterpènes, coumarines, saponines, tanins et de flavonoïdes. Des études ont montré les avantages des composés retrouvés dans l'écorce de *Carapa procera* et de la plante entière de *Corchorus olitorius*. Ainsi, les polyphénols, les tanins, et les flavonoïdes ont un pouvoir antioxydant. Ils favorisent la régénération des tissus, diminuent la perméabilité des capillaires sanguins et renforcent leur résistance à l'hémolyse (Tepe *et al.*, 2006). La présence des tanins suggère la capacité de la plante à jouer un rôle majeur en tant qu'agent antimicrobien, antioxydant et antidiabétique (Punitha *et al.*, 2005 ; Kim *et al.*, 2006). Les flavonoïdes sont dotés de propriétés hypoglycémiantes et antidiabétiques suivant les résultats de plusieurs travaux réalisés (Tringali, 2001 ; Kebieche, 2009 ; Huang *et al.*, 2014). Selon Pietta (2000) ; Hollman (2001) et Raccach (2004), les flavonoïdes empêchent la mise en place du diabète en inhibant l'alcalose réductase. D'autres recherches ont aussi démontré que l'absorption d'aliments contenant des flavonoïdes est inversement liée au danger de contracter des affections cardiovasculaires (Bouic & Lamprecht, 1999 ; Mc-Calley, 2002). Par conséquent, les flavonoïdes réduisent l'écoulement du glucose en bloquant les transporteurs de glucose GLUT 1, GLUT 2 et SGLT 1 (Martin & Crump, 2003). Les composés tels que les alcaloïdes, les stérols et les polyterpènes ont une variété d'activités chez les plantes et ont des effets favorables sur l'homme et l'animal (Silvestrini *et al.*, 2002). Quant aux alcaloïdes, ils ont de nombreuses applications pharmaceutiques chez l'homme (comme les relaxants musculaires, les analgésiques et les anticancérogènes). On a démontré ces applications sur le plan clinique (Pamplona, 2001 ; Sy *et al.*, 2008). Ces alcaloïdes possèdent un discret effet hypoglycémiant, en réduisant le taux de glucose

et la glycosurie (Olagbende-Dada *et al.*, 2011). D'après une recherche, l'effet hypoglycémiant important et persistant total acétonique pourrait potentiellement être associé à la présence simultanée de composées de flavonoïdes et alcaloïdes agissant sans doute de manière synergique (Lean *et al.*, 1999). Plusieurs facteurs peuvent affecter le profil polyphénolique des extraits botaniques, notamment la localisation géographique, les conditions climatiques favorise la croissance de la plante, comme le soulignent Anusuya & Manian (2013). Des études récentes ont montré que les facteurs extrinsèques (tels que des facteurs géographiques et climatiques), les facteurs génétiques, mais également le degré de maturation de la plante et la durée de conservation exercent une forte influence sur le contenu en polyphénols et en flavonoïdes (Vanacker *et al.*, 1996 ; Fiorucci, 2006). Les polyphénols pourraient contribuer aux propriétés antidiabétiques. Plusieurs recherches expérimentales ont révélé des effets hypoglycémians de plusieurs polyphénols (Hanhineva *et al.*, 2010). Par conséquent, l'administration intraveineuse d'acide caféique ou isoférulique provoque une baisse du taux de sucre dans le sang lors d'un test sur la tolérance au glucose sur des rats affectés par la streptozotocine (diabète de type 1) ou génétiquement insulino-dépendants (Fiorucci, 2006). Par ailleurs, l'acide 4-hydroxybenzoïque, les anthocyanes et un extrait de thé vert administré oralement aux rats réduisent le pic du sucre dans le sang suite à une épreuve de tolérance au glucose ou suite à une alimentation contenant beaucoup de maltose (Amiot *et al.*, 2009). On pourrait expliquer ces effets par une inhibition des glucosidases ou des transporteurs de glucose au sein de la barrière intestinale, ce qui restreindrait l'absorption du glucose dans le système digestif. Cette supposition est confirmée par des recherches *in vitro* illustrent (Amiot *et al.*, 2011). Une autre théorie attribue les effets hypoglycémians des polyphénols à une augmentation de la captation du glucose par les tissus périphériques. Cet effet est démontré par une augmentation de la réabsorption du glucose par des cellules musculaires ou des adipocytes de rats ou de souris cultivés en présence d'acide caféique ou d'épigallocatechine gallate. Il est possible que ces polyphénols modifient la réabsorption rénale du glucose, comme cela avait déjà été prouvé avec la phloridzine, ou comme cela a été démontré par un traitement additionnel en pommes lyophilisées pour un rat diabétique (Martin & Crump, 2003). Les Terpénoïdes possèdent de nombreuses activités biologiques. Elles sont utilisables dans de multiples domaines, alimentaires, cosmétiques et pharmaceutiques, elles ont une large application en phytothérapie en tant qu'agents antimicrobiens, antioxydants, relaxants et antispasmodiques (Bruneton, 1999). Grâce aux diverses propriétés, les plantes aromatiques et leurs essences trouvent leur emploi dans multiples domaines, telles que le domaine alimentation, pour l'assaisonnement, la coloration et la conservation des aliments ou des boissons. Certaines sont

aussi utilisées comme suppléments diététiques (Bruneton, 1999). Les propriétés odoriférantes des huiles essentielles, leur confèrent une consommation importante en parfumerie et en cosmétique (Bruneton, 1999). Certaines des huiles essentielles peuvent avoir un intérêt médicinal en particulier dans le domaine des antiseptiques externes, mais qui majoritairement sont surtout destinées à l'aromatisation des formes médicamenteuses destinées à la voie orale (Bruneton, 1999).

1.5. Conclusion partielle

L'étude triphytochimique a mis en évidence la présence des différentes classes chimiques de molécules bioactives telles que les phénols, les tanins, les stérols et les polyterpènes, les alcaloïdes, les flavonoïdes et les saponines, ce qui pourrait représenter une nouvelle source potentielle des molécules bioactives. Comme rapporté dans la littérature, certains de ces constituants sont dotés de propriétés antidiabétiques. Il ressort de ces analyses que *Carapa procera* et *Corchorus olitorius* sont riches en stérols et polyterpènes, en composés phénoliques et en flavonoïdes. Ce qui nous permet de déduire que l'emploi récurrent de ces plantes serait le fait de la manifestation de leurs richesses relatives en constituants phénoliques.

CHAPITRE 2 : ACTIVITE CYTOTOXIQUE DES EXTRAITS AQUEUX DE L'ECORCE DE *CARAPA PROCERA* (EXT 1) ET DE LA PLANTE ENTIERE DE *CORCHORUS OLITORIUS* L (EXT 2) SUR DES CELLULES VERO ET RD

2.1. Introduction

Les plantes médicinales contiennent, en plus des éléments nutritionnels, des composés chimiques ou des métaboliques secondaires qui confèrent à ces dernières leurs propriétés médicinales et parfois la présence de composés toxiques dans ces plantes entrave l'exploitation de leurs potentiels alimentaire et médicinal (Lasalita-Zapico *et al.*, 2012 ; Doudach *et al.*, 2013). C'est dans ce cadre d'étude de toxicité des plantes que nous avons réalisé la cytotoxicité des extraits aqueux des écorces de *Carapa procera* (Ext 1) et de la plante entière de *Corchorus olitorius* (Ext 2).

2.2. Résultat du test de viabilité au MTT des cellules VERO.

Les résultats de l'activité de la sensibilité de nos composés sont présentés dans les tableaux VI, VII et VIII. Ces données nous permettent de classer les résultats en fonction du temps d'incubation (24 h ,48 h et 72 h) et par concentrations des extraits de plantes.

Les résultats de la viabilité des cellules après 24 h d'incubation montrent une bonne activité des extraits aux différentes concentrations. Nous avons une nette viabilité à la concentration 25 µg/ml des deux extraits de plantes *Carapa procera* et *Corchorus olitorius* qui est hautement significative à la viabilité des cellules témoins. Cependant, nous avons une bonne viabilité à la concentration 50 µg/ml pour l'extrait de *Carapa procera* et 100 µg/ml pour *Corchorus olitorius*. Ces valeurs significatives ($p \leq 0,01$) différentes des valeurs des cellules témoins.

Les résultats de la viabilité des cellules après 48 h d'incubation montrent une bonne activité des extraits aux différentes concentrations. Toutefois, nous avons une nette viabilité à la concentration 50 µg/ml pour l'extrait de *Carapa procera*. La même observation est faite à la concentration 6,25 µg/ml pour l'extrait de *Corchorus olitorius*. Cette nette viabilité des cellules traitées avec ces deux extraits est différente ($p \leq 0,001$) à la viabilité des cellules témoins. Enfin, on assiste à une bonne viabilité à la concentration 6,25 µg/ml de l'extrait de *Carapa procera* et 3,125 µg/ml pour l'extrait de *Corchorus olitorius*. Cette bonne viabilité des cellules en présence des deux extraits est significative ($p \leq 0,01$) à la viabilité des cellules témoins.

Les résultats de la viabilité des cellules après 72 h d'incubation montrent une bonne activité des extraits aux différentes concentrations. On enregistre une nette viabilité à la concentration 1,56 µg/ml pour l'extrait de *Carapa procera* et 3,125 µg/ml pour l'extrait de *Corchorus olitorius*. La viabilité des cellules traitées aux deux extraits est notable ($p \leq 0,001$) par rapport aux cellules témoins. Néanmoins, on observe une viabilité satisfaisante à 100 µg/ml

dans les deux extraits de plantes, ce qui est significatif ($p \leq 0,001$) pour la viabilité des cellules témoins.

Tableau VI : Viabilité au MTT 24 h des cellules VERO.

Concentrations ($\mu\text{g/ml}$)	Viabilite en Ext 1	Viabilite en Ext 2
100 $\mu\text{g/ml}$	0,119 $\pm$ 0,023**	0,129 $\pm$ 0,012**
50 $\mu\text{g/ml}$	0,142 $\pm$ 0,030*	0,123 $\pm$ 0,007**
25 $\mu\text{g/ml}$	0,098 $\pm$ 0,005***	0,091 $\pm$ 0,007***
12,5 $\mu\text{g/ml}$	0,108 $\pm$ 0,006**	0,109 $\pm$ 0,010***
6,25 $\mu\text{g/ml}$	0,101 $\pm$ 0,007***	0,111 $\pm$ 0,015**
3,125 $\mu\text{g/ml}$	0,108 $\pm$ 0,013**	0,118 $\pm$ 0,013**
1,56 $\mu\text{g/ml}$	0,109 $\pm$ 0,008**	0,125 $\pm$ 0,015*
0 $\mu\text{g/ml}$	0,132 $\pm$ 0,007	0,141 $\pm$ 0,003

Zéro étoile : Non significative $p > 0,05$; (*) : Significative $p \leq 0,05$; (**) Très significative $p \leq 0,01$; (***) Hautement significatives $p \leq 0,001$; Ext 1 : *Carapa procera* et Ext 2 : *Corchorus oltorius*.

Tableau VII : Viabilité au MTT 48 h des cellules VERO.

Concentrations ($\mu\text{g/mL}$)	Viabilite en Ext 1	Viabilite en Ext 2
100 $\mu\text{g/ml}$	0,167 $\pm$ 0,038***	0,143 $\pm$ 0,026***
50 $\mu\text{g/ml}$	0,157 $\pm$ 0,050***	0,198 $\pm$ 0,090**
25 $\mu\text{g/ml}$	0,198 $\pm$ 0,062**	0,163 $\pm$ 0,074***
12,5 $\mu\text{g/ml}$	0,184 $\pm$ 0,028***	0,159 $\pm$ 0,060***
6,25 $\mu\text{g/ml}$	0,230 $\pm$ 0,049*	0,151 $\pm$ 0,052***
3,125 $\mu\text{g/ml}$	0,206 $\pm$ 0,017**	0,210 $\pm$ 0,070*
1,56 $\mu\text{g/ml}$	0,214 $\pm$ 0,059*	0,175 $\pm$ 0,052***
0 $\mu\text{g/ml}$	0,258 $\pm$ 0,081	0,247 $\pm$ 0,073

Zéro étoile : Non significative $p > 0,05$; (*) : Significative $p \leq 0,05$; (**) Très significative $p \leq 0,01$; (***) Hautement significatives $p \leq 0,001$; Ext 1 : *Carapa procera* et Ext 2 : *Corchorus oltorius*.

Tableau VIII : Viabilité au MTT 72 h des cellules VERO.

Concentrations (µg/mL)	Viabilité en Ext 1	Viabilité en Ext 2
100 µg/ml	0,265±0,031**	0,328±0,012***
50 µg/ml	0,226±0,006*	0,201±0,050**
25 µg/ml	0,186±0,020**	0,164±0,059**
12,5 µg/ml	0,228±0,034*	0,183±0,032
6,25 µg/ml	0,193±0,047**	0,157±0,035**
3,125 µg/ml	0,157±0,041***	0,152±0,032***
1,56 µg/ml	0,156±0,030***	0,161±0,028**
0 µg/ml	0,248±0,060	0,184±0,011

Zéro étoile : Non significative $p > 0,05$; (*) : Significative $p \leq 0,05$; (**) Très significative $p \leq 0,01$; (***)

Hautelement significatives $p \leq 0,001$; Ext 1 : *Carapa procera* et Ext 2 : *Corchorus olitorius*.

2.3. Résultat du test de mortalité au LHD des cellules VERO.

Les résultats de l'activité de la sensibilité de nos composés sont présentés dans les tableaux IX, X et XI. Ces données nous permettent de classer les résultats en fonction du temps d'incubation (24 h, 48 h et 72 h) et par concentrations des extraits de plantes. Les résultats de la mortalité des cellules après 24 h d'incubation montrent une mortalité des cellules VERO aux différentes concentrations. On enregistre une faible mortalité aux concentrations 3,125 µg/ml de l'extrait de *Carapa procera* et 6,25 µg/ml de l'extrait de *Corchorus olitorius*. Cette mortalité minimale ($p \leq 0,05$) en comparaison avec celle des cellules témoins. Cependant, on assiste à une mortalité moyenne aux concentrations 50 µg/ml de l'extrait de *Carapa procera* et 100 µg/ml de l'extrait de *Corchorus olitorius*. Cette mortalité des deux extraits est significative ($p \leq 0,001$) par rapport à la mortalité des cellules témoins. Les résultats de la mortalité des cellules après 48 h d'incubation montrent une mortalité des cellules VERO aux différentes concentrations. Toutefois, nous avons une faible mortalité à toutes les concentrations des deux extraits sauf la concentration 100 µg/ml. Cette faible mortalité est significative ($p \leq 0,001$) par rapport à la mortalité des cellules témoins. Cependant, on assiste à une mortalité moyenne aux concentrations 100 µg/ml des deux extraits de plantes. Nous avons une différence significative ($p \leq 0,05$) des valeurs de la mortalité entre les cellules en présence des extraits et les cellules témoins.

Les résultats de la mortalité des cellules après 72 h d'incubation montrent une mortalité des cellules VERO aux différentes concentrations. Cependant, nous avons une faible mortalité à la

concentration 3,125 µg/ml de l'extrait de *Carapa procera* et 6,25 µg/ml de l'extrait de *Corchorus olitorius*. Une mortalité moyenne aux concentrations 100 µg/ml des deux extraits de plantes. Ces valeurs sont significativement ($p \leq 0,001$) différentes des valeurs de la mortalité des cellules témoins.

Tableau IX : Mortalité au LDH 24 h des cellules VERO

Concentration (µg/ml)	Mortalité en Ext 1	Mortalité en Ext 2
100 µg/ml	0,038±0,013**	0,041±0,012**
50 µg/ml	0,041±0,015****	0,031±0,003*
25 µg/ml	0,036±0,012**	0,037±0,013
12.5 µg/ml	0,034±0,006**	0,037±0,010
6.25 µg/ml	0,025±0,002	0,028±0,002**
3.125 µg/ml	0,023±0,003	0,029±0,003**
1.56 µg/ml	0,027±0,002	0,030±0,002*
0 µg/ml	0,025±0,004	0,035±0,011

Zéro étoile : Non significative $p > 0,05$; (*) : Significative $p \leq 0,05$; (**) Très significative $p \leq 0,01$; (***) Hautement significatives $p \leq 0,001$; Ext 1 : *Carapa procera* et Ext 2 : *Corchorus olitorius*.

Tableau X : Mortalité au LDH 48 h des cellules VERO

Concentration (µg/ml)	Mortalité en Ext 1	Mortalité en Ext 2
100 µg/ml	0,038±0,001*	0,048±0,011
50 µg/ml	0,030±0,002****	0,032±0,003****
25 µg/ml	0,034±0,001****	0,031±0,003****
12,5 µg/ml	0,031±0,001****	0,032±0,003****
6,25 µg/ml	0,030±0,003****	0,030±0,004****
3,125 µg/ml	0,030±0,009****	0,031±0,002****
1,56 µg/ml	0,031±0,001****	0,032±0,003****
0 µg/ml	0,041±0,005	0,050±0,008

Zéro étoile : Non significative $p > 0,05$; (*) : Significative $p \leq 0,05$; (**) Très significative $p \leq 0,01$; (***) Hautement significatives $p \leq 0,001$; Ext 1 : *Carapa procera* et Ext 2 : *Corchorus olitorius*.

Tableau XI : Mortalité au LDH 72 h des cellules VERO

Concentration (µg/ml)	Mortalité en Ext 1	Mortalité en Ext 2
100 µg/ml	0,058±0,007***	0,058±0,018***
50 µg/ml	0,028±0,003***	0,033±0,0012**
25 µg/ml	0,030±0,004**	0,033±0,006**
12,5 µg/ml	0,030±0,003**	0,029±0,003***
6,25 µg/ml	0,024±0,004***	0,029±0,004**
3,125 µg/ml	0,024±0,008***	0,034±0,012*
1,56 µg/ml	0,039±0,004	0,029±0,006***
0 µg/ml	0,046±0,008	0,039±0,009

Zéro étoile : Non significative $p > 0,05$; (*) : Significative $p \leq 0,05$; (**) Très significative $p \leq 0,01$; (***) Hautement significatives $p \leq 0,001$; Ext 1 : *Carapa procera* et Ext 2 : *Corchorus olitorius*.

2.4. Résultat du Test de viabilité au MTT des cellules RD

Les résultats de l'activité de la sensibilité de nos composés sont présentés dans les tableaux XII ; XIII et XIV. Ces données nous permettent de classer les résultats en fonction du temps d'incubation (24 h ; 48 h et 72 h) et par concentrations des extraits de plantes.

Les résultats de la viabilité des cellules après 24 h d'incubation montrent une bonne activité des extraits aux différentes concentrations. Nous avons une viabilité à la concentration 25 µg/ml des deux extraits de plantes *Carapa procera* et *Corchorus olitorius*. Cependant, une bonne viabilité à la concentration 100 µg/ml des deux extraits de plantes. Ces valeurs de viabilités des deux extraits sont significatives différentes ($p \leq 0,01$) des valeurs des cellules témoins.

Les résultats de la viabilité des cellules après 48 h d'incubation montrent une bonne activité des extraits aux différentes concentrations. Toutefois, nous avons une nette viabilité à la concentration 6,25 µg/ml pour l'extrait de *Carapa procera* et 3,125 µg/ml pour celui *Corchorus olitorius*. Enfin, on assiste à une bonne viabilité à la concentration 50 µg/ml des deux extraits de plantes. Une divergence notable ($p \leq 0,01$) existe entre les valeurs de viabilité des deux extraits et celle des cellules témoins.

Les résultats de la viabilité des cellules après 72 h d'incubation montrent une bonne activité des extraits aux différentes concentrations. On observe une viabilité respectivement à la concentration 12,5 µg/ml de l'extrait de *Carapa procera* et à celle 6,25 µg/ml pour l'extrait de *Corchorus olitorius*. Nous avons une bonne viabilité à la concentration 1,56 µg/ml de l'extrait de *Carapa procera* et 50 µg/ml pour l'extrait de *Corchorus olitorius* des deux extraits de

plantes. Cependant, il y a une différence significative ($p \leq 0,01$) entre ces valeurs tests et celles des témoins.

Tableau XII : Viabilité au MTT 24 h des cellules RD.

Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	Viabilité en Ext 1	Viabilité en Ext 2
100 $\mu\text{g/ml}$	0,200 $\pm$ 0,035***	0,234 $\pm$ 0,028***
50 $\mu\text{g/ml}$	0,120 $\pm$ 0,014*	0,111 $\pm$ 0,048
25 $\mu\text{g/ml}$	0,08 $\pm$ 0,007***	0,072 $\pm$ 0,035***
12,5 $\mu\text{g/ml}$	0,132 $\pm$ 0,019	0,116 $\pm$ 0,022*
6,25 $\mu\text{g/ml}$	0,129 $\pm$ 0,058*	0,118 $\pm$ 0,028*
3,125 $\mu\text{g/ml}$	0,112 $\pm$ 0,080**	0,101 $\pm$ 0,022
1,56 $\mu\text{g/ml}$	0,140 $\pm$ 0,040	0,115 $\pm$ 0,021*
0 $\mu\text{g/ml}$	0,137 $\pm$ 0,014	0,107 $\pm$ 0,077

Zéro étoile : Non significative $p > 0,05$; (*) : Significative $p \leq 0,05$; (**) Très significative $p \leq 0,01$; (***) Hautement significatives $p \leq 0,001$; Ext 1 : *Carapa procera* et Ext 2 : *Corchorus olitorius*.

Tableau XIII : Viabilité au MTT 48 h des cellules RD.

Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Viabilité en Ext 1	Viabilité en Ext 2
100 $\mu\text{g/ml}$	0,133 $\pm$ 0,025**	0,164 $\pm$ 0,027*
50 $\mu\text{g/ml}$	0,191 $\pm$ 0,099*	0,214 $\pm$ 0,059**
25 $\mu\text{g/ml}$	0,119 $\pm$ 0,028	0,152 $\pm$ 0,048
12,5 $\mu\text{g/ml}$	0,131 $\pm$ 0,009**	0,160 $\pm$ 0,049*
6,25 $\mu\text{g/ml}$	0,096 $\pm$ 0,026**	0,143 $\pm$ 0,024*
3,125 $\mu\text{g/ml}$	0,109 $\pm$ 0,007*	0,137 $\pm$ 0,027**
1,56 $\mu\text{g/ml}$	0,157 $\pm$ 0,012*	0,158 $\pm$ 0,005
0 $\mu\text{g/ml}$	0,122 $\pm$ 0,061	0,155 $\pm$ 0,052

Zéro étoile : Non significative $p > 0,05$; (*) : Significative $p \leq 0,05$; (**) Très significative $p \leq 0,01$; (***) Hautement significatives $p \leq 0,001$; Ext1 : *Carapa procera* et Ext2 : *Corchorus olitorius*.

Tableau XIV : Viabilité au MTT 72 h des cellules RD.

Concentration (µg/ml)	Viabilite en Ext 1	Viabilite en Ext 2
100 µg/ml	0,180±0,045*	0,174±0,012*
50 µg/ml	0,166±0,020**	0,216±0,066
25 µg/ml	0,157±0,076**	0,172±0,027*
12,5 µg/ml	0,152±0,039**	0,181±0,017*
6,25 µg/ml	0,156±0,014**	0,162**±0,025
3,125 µg/ml	0,181±0,025*	0,197±0,013*
1,56 µg/ml	0,216±0,046	0,203±0,045
0 µg/ml	0,212±0,014	0,218±0,015

Zéro étoile : Non significative $p > 0,05$; (*) : Significative $p \leq 0,05$; (**) Très significative $p \leq 0,01$; (***) Hautement significatives $p \leq 0,001$; Ext 1 : *Carapa procera* et Ext 2 : *Corchorus olitorius*.

2.5. Résultat du Test de mortalité au LHD

Les résultats de l'activité de la sensibilité de nos composés sont présentés dans les tableaux XV, XVI et XVII. Ces données nous permettent de classer les résultats en fonction du temps d'incubation (24 h ; 48 h et 72 h) et par concentrations des extraits de plantes.

Les résultats de la mortalité des cellules après 24 h d'incubation montrent une mortalité des cellules RD aux différentes concentrations. On enregistre une faible mortalité aux concentrations 25 µg/ml ; 12,5 µg/ml et 3,125 µg/ml de l'extrait de *Carapa procera*. La même remarque est faite aux concentrations 25 µg/ml ; 6,25 µg/ml et 1,56 µg/ml pour l'extrait de *Corchorus olitorius*. Cependant, on assiste à une mortalité moyenne à la concentration 100 µg/ml des deux extraits de plantes. Les valeurs de la mortalité des cellules en présences des deux extraits sont significativement différentes ($p \leq 0,01$) des valeurs des cellules témoins.

Les résultats de la mortalité des cellules après 48 h d'incubation montrent une mortalité des cellules RD aux différentes concentrations. Nous avons une faible mortalité à la concentrtrion 3,125 µg/ml des extraits de *Carapa procera* et de *Corchorus olitorius*. Cependant, on observe une mortalité moyenne à la concentration 100 µg/ml des deux extraits de plantes et elles sont significativement différentes ($p \leq 0,01$) des valeurs des cellules témoins.

Les résultats de la mortalité des cellules après 72 h d'incubation montrent une mortalité des cellules RD aux différentes concentrations. Nous avons une faible mortalité à la concentrtrion 3,125 µg/ml de l'extrait de *Carapa procera*. Il en est de même pour les concentrations 50 µg/ml et 1,56 µg/ml de l'extrait de *Corchorus olitorius*. Enfin, on observe une mortalité moyenne aux

concentrations 100 µg/ml et 50 µg/ml de l'extrait de *Carapa procera*. Les valeurs de la mortalité des cellules en présence des deux extraits sont significativement différentes ($p \leq 0,01$) des valeurs des cellules témoins.

Tableau XV : Mortalité au LDH 24 h des cellules RD

Concentration (µg/ml)	Mortalité en Ext 1	Mortalité en Ext 2
100 µg/ml	0,079±0,007**	0,076±0,014**
50 µg/ml	0,062±0,004	0,069±0,007*
25 µg/ml	0,056±0,017**	0,056±0,013
12,5 µg/ml	0,055±0,019**	0,068±0,017*
6,25 µg/ml	0,067±0,005	0,054±0,008
3,125 µg/ml	0,057±0,020**	0,064±0,017*
1,56 µg/ml	0,063±0,022	0,053±0,009
0 µg/ml	0,069±0,029	0,055±0,016

Zéro étoile : Non significative $p > 0,05$; (*) : Significative $p \leq 0,05$; (**) Très significative $p \leq 0,01$; (***) Hautement significatives $p \leq 0,001$; Ext 1 : *Carapa procera* et Ext 2 : *Corchorus oltorius*.

Tableau XVI : Mortalité au LDH 48 h des cellules RD.

Concentration (µg/ml)	Mortalité en Ext 1	Mortalité en Ext 2
100 µg/ml	0,063±0,005**	0,061±0,002**
50 µg/ml	0,041±0,002	0,039±0,001
25 µg/ml	0,041±0,003	0,038±0,001*
12,5 µg/ml	0,035±0,005*	0,035±0,002*
6,25 µg/ml	0,037±0,008*	0,039±0,004
3,125 µg/ml	0,029±0,014**	0,034±0,002**
1,56 µg/ml	0,037±0,003*	0,035±0,005*
0 µg/ml	0,043±0,004	0,040±0,003

Zéro étoile : Non significative $p > 0,05$; (*) : Significative $p \leq 0,05$; (**) Très significative $p \leq 0,01$; (***) Hautement significatives $p \leq 0,001$; Ext 1 : *Carapa procera* et Ext 2 : *Corchorus oltorius*.

Tableau XVII : Mortalité au LDH 72 h des cellules RD.

Concentration (µg/ml)	Mortalité en Ext 1	Mortalité en Ext 2
1 00µg/ml	0,048±0,016**	0,040±0,003
50 µg/ml	0,041±0,004**	0,033±0,001**
25 µg/ml	0,037±0,001	0,036±0,002*
12,5 µg/ml	0,035±0,001	0,035±0,001*
6,25 µg/ml	0,040±0,040*	0,036±0,003*
3,125 µg/ml	0,032±0,001**	0,034±0,001*
1,56 µg/ml	0,036±0,002	0,031±0,004**
0 µg/ml	0,035±0,010	0,043±0,001

Zéro étoile : Non significative $p > 0,05$; (*) : Significative $p \leq 0,05$; (**) Très significative $p \leq 0,01$; (***) Hautement significatives $p \leq 0,001$; Ext 1 : *Carapa procera* et Ext 2 : *Corchorus oltorius*.

2.6. Discussion partielle

La lactate déshydrogénase (LDH) est une enzyme stable dans le cytoplasme de la cellule. Elle est libérée dans le milieu extracellulaire une fois la membrane cellulaire brisée. Ainsi, la libération de LDH dans le milieu démontre une action toxique sur la membrane cytoplasmique. Le processus de nécrose pourrait provoquer une production massive de lactate et cela pourrait s'expliquer par différents phénomènes. Dans un premier temps, il y a nécessité de rééquilibrer le potentiel redox NAD^+/NADH de la cellule. En effet, le NAD^+ est un élément important pour le bon fonctionnement de la cellule et se situe au niveau des mitochondries (Schulze-Osthoff *et al.*, 1992 ; Harveer *et al.*, 2014). De plus, l'exposition des cellules RD aux différentes concentrations des extraits de plantes et à leurs profils toxiques pourrait justifier la variation de la quantité de LDH produite. Les extraits de plantes au profil toxique agiraient directement sur la membrane cytoplasmique de la cellule. Une production moyenne de LDH a été observée à la concentration 100 µg/ml des deux extraits selon les heures incubation (24 h, 48 h et 72 h). En revanche, cette production moyenne de LDH dans le milieu extracellulaire n'a pas été observée avec les autres concentrations. Ces résultats corroborent ceux de Sriphana *et al.*, (2018) qui ont évalué la cytotoxicité de deux chalcones isolées pour la première fois à partir de fruits de *Millettia leucanthasur* sur les cellules Vero et RD. De même, Rizvi *et al.* (2012) ont évalué les activités anti-VIH 1 et cytotoxiques des chalcones pipéridylthiényle et de leurs dérivés 2-pyrazoline sur les cellules Vero et RD. Pandé *et al.* (2017) ont également obtenu une cytotoxicité relative des dérivés 2-hydroxy chalcone. Les résultats obtenus ont indiqué une

variation de toxicité allant de réduite . Pour ces auteurs (Rizvi *et al.*, 2012 ; Pandé *et al.*, 2017) les tests d'activité doivent prendre en compte les concentrations toxiques des composés étudiés ; et permettre la réduction des intrants. Les différentes étapes expérimentales permettant de déterminer le profil cytotoxique de composés ou de médicaments à différentes concentrations grâce à l'utilisation du test MTT constituent une méthode de référence (Bahuguna *et al.*, 2017). Il est démontré que l'absorbance diminue pour les cellules traitées avec des concentrations croissantes de composés par rapport aux cellules témoins. Cette diminution de l'absorbance exprimerait une bonne application des procédures expérimentales. Les résultats de ces travaux montrent que nos composés aux profils cytotoxiques pourraient induire une nécrose et la mort de la cellule. Nos résultats sont contraires à ceux obtenus par Aponte *et al.* (2008) qui ont analysé le profil cytotoxique des dérivés 2'4'- diallyloxy-6'méthoxy-chalcone. Les résultats qu'ils ont obtenus montrent une cytotoxicité sévère sur les cellules Vero. Cette étude révèle que nos extraits de plantes ne sont pas dangereux pour les cellules Vero et RD, en termes d'activité thérapeutique et leur paire non cytotoxique pour en faire de bons candidats médicaments.

2.7. Conclusion partielle

Les tests de cytotoxicité des différents composés dans le cadre de l'évaluation de leur profil toxique restent déterminants pour la suite des travaux. Cependant, les laboratoires des pays en développement ne disposent toujours pas des moyens nécessaires pour une bonne évaluation des composés naturels, semi-synthétiques ou synthétiques. L'acquisition des différentes lignées cellulaires nécessaires à l'évaluation de nouvelles molécules bioactives reste un défi. Les collaborations Nord-Sud et Sud-Sud permettraient de remédier à ce handicap. Les résultats de l'évaluation du profil cytotoxique des extraits de plantes sur cellules Vero et RD n'ont exprimé aucune toxicité vis-à-vis des cellules Vero et RD.

CHAPITRE 3 : EFFET DES EXTRAITS AQUEUX DE L'ECORCE DE *CARAPA PROCERA* (EXT 1) ET DE LA PLANTE ENTIERE *CORCHORUS OLITORIUS* (EXT 2) EN PREVENTIF

3.1. Introduction

L'usage en médecine humaine des plantes médicinales réputées pour des activités thérapeutiques dans certaines maladies aiguës ou chroniques nécessite des études scientifiques avec une mise à l'épreuve des plantes recensées pour ces effets. Dans ce contexte, il est fait appel à la pharmacologie afin de rechercher les activités anticancéreuses, anti-inflammatoires, antivirales ou antidiabétiques *in vivo* et *in vitro*. La phytochimie s'ajoute également à la pharmacologie afin d'isoler et d'identifier les composés actifs des plantes pouvant avoir un effet sur certaines maladies. Pour cela, après la sélection de deux plantes susceptibles d'avoir des effets antidiabétiques à partir des enquêtes ethnobotaniques et la préparation des extraits aqueux, l'effet de l'administration orale de ces extraits de plantes sélectionnées a été étudié chez la rate wistar soumise à un régime hypercalorique (riche en graisses et en sucres).

3.2. Effet de nos extraits de plantes sur le poids corporel

La variation de la prise de poids corporels (exprimé en grammes) des quatre lots de rates à savoir : le lot témoin (LT) traité avec l'eau distillée, le lot positif recevant le régime hypercalorique (LP), le lot recevant l'extrait aqueux de l'écorce de *Carapa procera* (Ext 1) et le lot traité avec l'extrait de la plante *Corchorus olitorius* (Ext 2) est représentée dans le tableau XVIII. Le poids des rates contrôles (LT) évolue normalement et cela tout au long de l'étude. Cependant, le groupe de rates soumises au régime hypercalorique (LP) a une augmentation de poids. Cette prise de poids devient plus importante à partir du 12^{ème} jour d'expérimentation. A la fin de l'étude, on observe une variation du poids des animaux du lot LP pour atteindre un niveau supérieur à celui du lot LT, cette différence est significative ($p < 0,05$). Le poids des rates recevant les extraits Ext 1 et Ext 2 a connu une diminution du 3^{ème} jour de la manipulation jusqu'au 15^{ème} jour. A partir du 15^{ème} jour, le poids s'est stabilisé et les rates ont commencé à avoir un gain du poids jusqu'à la fin de l'expérience. On ne note pas de différences significatives de poids entre les rates traitées avec l'extrait Ext 1 et Ext 2 par rapport aux rates LT ($p < 0,05$).

Tableau XVIII : Variation des poids corporels des rates

	LT	LP	EXT 1	EXT 2
Jour 3	+ 1,16 ±0,018	+1,60±0,045	+ 1,54±0,008	+ 1,11±0,021
Jour 6	+ 0,46±0,016	+ 1,40±0,077**	- 2,41±0,584**	- 0,59±0,109**
Jour 9	+ 0,45±0,018	+ 1,80±0,040**	- 0,92±0,390**	- 1,16±0,124**
Jour 12	+0,19±0,029	+ 2,2±0,182**	- 5,5±2,33***	+ 0,08±0,826
Jour 15	-0,03±0,014	+2,4±0,316***	+0,07±0,025	+0,11±0,064
Jour 18	+0,48±0,067	+2,9±0,516***	+0,11±0,041	+0,46±0,164
Jour 21	+0,45±0,129	+3,4±0,520***	+0,10±0,075	+0,35±0,047

(-) : perte de poids (+) gain de poids. Zéro étoile : Non significative $p > 0,05$; (*) : Significative $p \leq 0,05$; (**) Très significative $p \leq 0,01$; (***) Hautement significatives $p \leq 0,001$; LT : lot témoin ; LP : lot positif ; Ext 1 : lot traité avec *Carapa procera* ; Ext 2 : lot traité avec *Corchorus olitorius*.

3.3. Effet des extraits de plantes sur la glycémie des rates.

La prise de glycémie a été réalisée chaque trois (3) jours durant l'expérience comme le montre le tableau XIX. Ces résultats montrent l'évolution, de la glycémie durant les 21 jours. Les rates témoins (LT) présentent une glycémie avec des valeurs normales et cela tout au long de l'étude. Contrairement aux rates soumises au régime hypercalorique (TP), les résultats montrent une augmentation de la glycémie à partir du 12^{ème} jour et déclenchent une hyperglycémie à partir du 15^{ème} jour de mise sous régime hypercalorique. Cette augmentation de la glycémie confirme une mise en place progressive du diabète. Les glycémies des rates LP sont significativement supérieures ($p < 0,05$) à celles des rates LT (Figure 27). Les rates soumises au régime hypercalorique après le traitement avec les extraits Ext 1 et Ext 2, montrent une absence d'augmentation de la glycémie des rates traitées avec les extraits Ext 1 et Ext 2. Les valeurs de la glycémie des rates traitées avec Ext 1 et Ext 2 sont significativement différentes ($p < 0,001$) de celle des rates LP. Par contre, il n'y a aucune différence significative ($p > 0,05$) entre les valeurs de la glycémie des rates Ext 1 et Ext 2 avec celles de la glycémie des rates LT.

Tableau XIX : Effet de l'administration du traitement des extraits Ext 1 et Ext 2 sur la glycémie durant les 21 jours

	LT	LP	EXT 1	EXT 2
Jour 3	0,77±0,018	0,96±0,095***	0,87±0,116**	0,87±0,025**
Jour 6	0,85±0,021	0,98±0,069**	0,86±0,018	0,88±0,021
Jour 9	0,87±0,029	1,20±0,014***	0,83±0,025	0,87±0,031
Jour 12	0,80±0,018	0,98±0,035**	0,80±0,043	0,86±0,036
Jour 15	0,78±0,018	1,15±0,021***	0,82±0,021	0,87±0,025**
Jour 18	0,88±0,018	1,40±0,014***	0,70±0,021**	0,85±0,043
Jour 21	0,73±0,021	0,98±0,018**	0,71±0,043	0,76±0,035

Zéro étoile : Non significative $p > 0,05$; (*) : Significative $p \leq 0,05$; (**) Très significative $p \leq 0,01$; (***) Hautement significatives $p \leq 0,001$; LT : lot témoin ; LP : lot positif ; Ext 1 : lot traité avec *Carapa procera*, Ext 2 : lot traité avec *Corchorus olitorius*.

3.4. Effet des extraits de plantes sur les paramètres lipidiques

Les résultats des paramètres lipidiques des rates LT, LP, Ext 1 et Ext 2 sont présentés dans le tableau XX. Le dosage des triglycérides montrent une différence significative ($p < 0,05$) entre les rates soumises au régime hypercalorique non traitées (LP) et les rates témoins (LT). On note une différence significative ($p < 0,05$) pour ce paramètre entre les rates (LP) et les rates traitées avec les extraits Ext 1 et Ext 2. Dans le groupe des rates soumises au régime hypercalorique traitées par les extraits Ext 1 et Ext 2, les valeurs des triglycérides sont différentes de celles observées chez les rates soumises au régime hypercalorique (LP). Cependant, on observe une différence non significative des triglycérides des rates soumises au régime hypercalorique traitées par l'extrait Ext 1 et les rates témoins (LT). Les valeurs des triglycérides des rates soumises au régime hypercalorique traitées par l'extrait Ext 2 sont différentes ($p < 0,01$) de celles des rates témoins (LT). Le cholestérol total chez le groupe des rates soumises au régime hypercalorique non traitées (LP) est supérieur ($p < 0,05$) à celui du groupe des rates témoins (LT) et du groupe des rates soumises au régime hypercalorique traitées par les extraits de plantes. Nous notons une différence significative ($p < 0,05$) entre les valeurs de cholestérol total des rates soumises au régime hypercalorique après traitement par les extraits de plantes et les rates témoins (LT). On note une différence significative ($p < 0,001$) entre les valeurs du cholestérol-HDL du groupe des rates témoins (LT) et le groupe des rates soumises au régime hypercalorique non traitées (LP) et également celui traité avec les extraits des deux plantes (Ext

1et Ext 2). Cependant, on observe qu'il y'a une différence significative ($p < 0,05$) pour ce paramètre entre le groupe des rates soumises au régime hypercalorique non traitées (LP) et le groupe des rates traitées avec les extraits des plantes (Ext 1 et Ext 2). Les valeurs du cholestérol-LDL du groupe des rates traitées avec les extraits des plantes (Ext 1 et Ext 2) ont une différence significative ($p < 0,05$) avec le groupe des rates témoins (LT) et le groupe des rates soumis au régime hypercalorique non traitées (LP). Cependant il n'y a pas de différence significative pour ce paramètre entre le groupe des rates témoins (LT) et le groupe des rates traitées avec les extraits des plantes (Ext 1 et Ext 2).

Tableau XX : Effet des différents traitements sur les paramètres lipidiques des rates

	CHOLT	TRIG	LDL-c	HDL-c
LT	0,68±0,018	0,86±0,008	0,18±0,008	0,398± 0,001
LP	1±0,012***	1,2±0,081***	0,22±0,02*	0,150±0,008***
Ext 1	0,54±0,018**	0,84±0,031	0,18±0,014	0,322±0,002***
Ext 2	0,50±0,008**	0,56±0,033***	0,12±0,008	0,266±0,003***

Zéro étoile : Non significative $p > 0,05$; (*) : Significative $p \leq 0,05$; (**) Très significative $p \leq 0,01$; (***) Hautement significatives $p \leq 0,001$; LT : lot témoin ; LP : lot positif ; Ext 1 : lot traité avec *Carapa procera* ; Ext 2 : lot traité avec *Corchorus olitorius*.

3.5. Effet des extraits de plantes sur les paramètres hépatiques

Les valeurs présentées à la figure 25 sont les moyennes des différentes valeurs des paramètres ASAT et ALAT des rates LT, LP, Ext 1 et Ext 2 obtenues dans le cadre d'une étude préventive. Dans cette étude, les analyses statistiques effectuées n'ont montré aucune augmentation significative ($p > 0,05$) de l'ASAT et l'ALAT chez les rates LT, LP, Ext 1 et Ext 2.

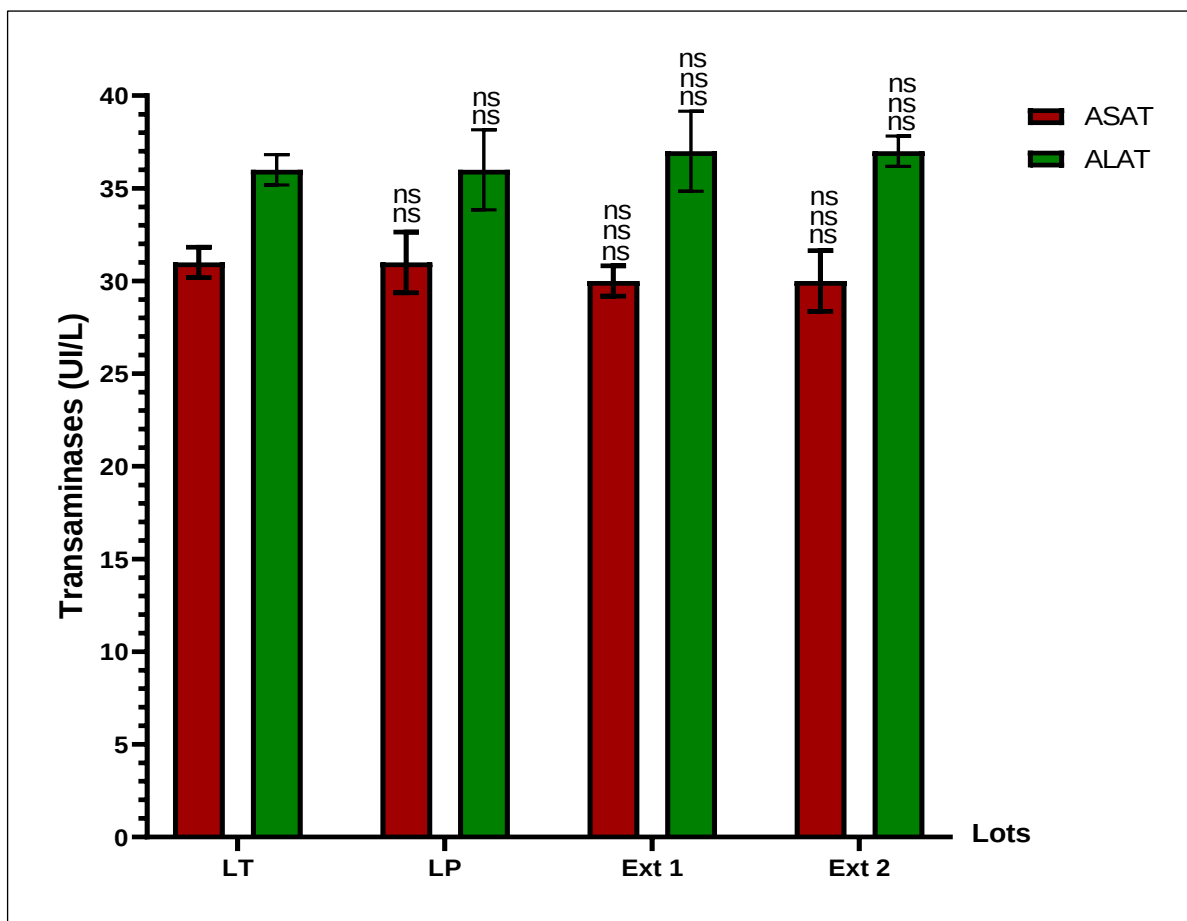


Figure 25 : Effet des traitements sur les paramètres hépatiques des rates.

LT : lot témoin ; LP : lot positif Ext 1 : lot traité avec *Carapa procera* ; Ext 2 : lot traité avec *Corchorus olitorius* ; ns : non significative.

3.6. Effet des extraits de plantes sur les paramètres rénaux

Le traitement des animaux par les extraits aqueux des deux plantes à la dose de 300 mg/kg, n'a induit aucune variation significative ($p > 0,05$) des taux d'urée et de la créatinine sanguine des rates des lots traités par rapport aux rates du lot témoin (Figure 26 et 27).

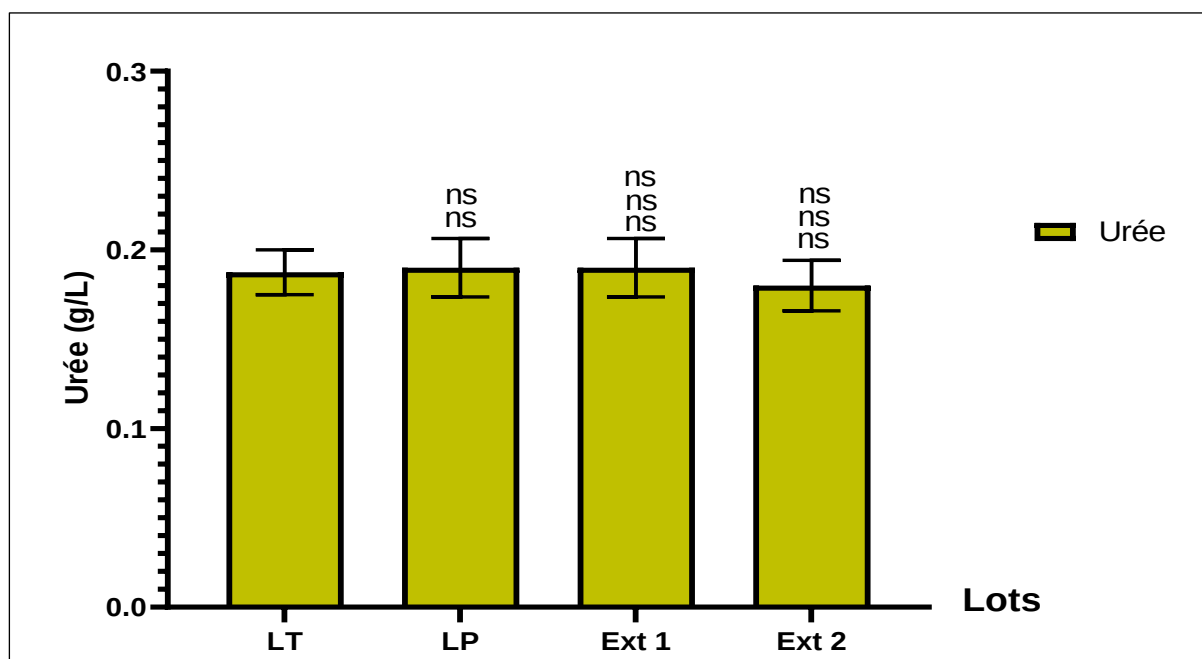


Figure 26 : Effet des extraits sur l'urée des rates.

LT : lot témoin ; LP : lot positif ; Ext 1 : lot traité avec *Carapa procera* ; Ext 2 : lot traité avec *Corchorus olitorius* ; ns : non significative.

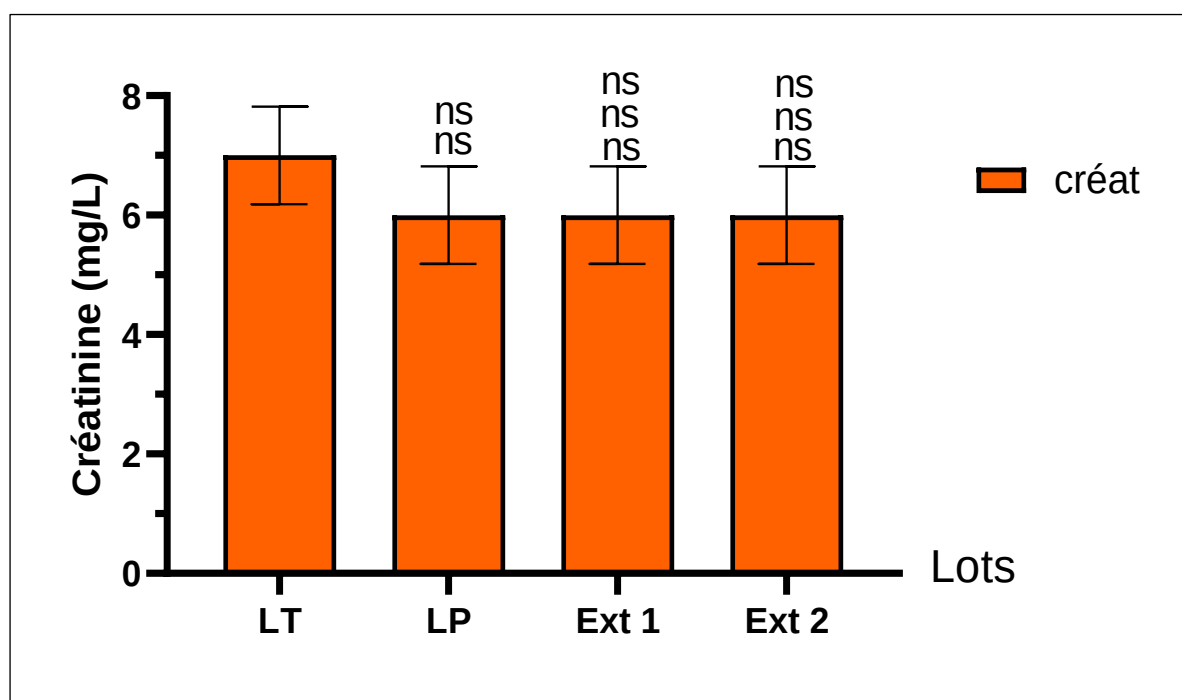


Figure 27 : Effet des différents traitements sur la creatinine des rates.

LT : lot témoin ; LP : lot positif ; Ext 1 : lot traité avec *Carapa procera* ; Ext 2 : lot traité avec *Corchorus olitorius* ; ns : non significative.

3.7. Discussion partielle

L'analyse du poids corporel des rates après administration par voie orale des différents traitements a montré une augmentation du poids corporel chez les rates soumises au régime hypercalorique par rapport aux rates contrôles et aux rates traitées avec les extraits de plantes (Ext 1 et Ext 2). Cette légère augmentation pondérale des rates LT est due à la croissance normale des rates. L'augmentation de prise de poids rapide des rates LP est due à l'effet du régime hypercalorique. L'alimentation des rats avec un régime hypercalorique entraîne impérativement une prise de poids par rapport à ceux qui consomment un régime normal. Le modèle d'obésité et d'hyperglycémie induit par le régime hypercalorique est le plus simple et probablement celui qui ressemble le plus à la réalité de l'obésité et d'hyperglycémie chez l'homme (Shivaprasad *et al.*, 2014). D'autres résultats fournissent des preuves expérimentales du rôle de la syndrome métabolique dans le cerveau en tant que processus neurodégénérative (Treviño *et al.*, 2015). Une augmentation du poids corporel peut se produire lorsque l'apport énergétique est supérieur à la dépense énergétique, car l'énergie supplémentaire est stockée sous forme d'adiposité (Haleem & Mahmood, 2019). Le régime hypercalorique provoque une augmentation du taux de glucose et une résistance de l'insuline qui produit une obésité par l'accumulation de graisse. Ce facteur affecte les dégénérescences neurofibrillaires formées de la protéine hyper-phosphorylée. Cette altération dans la phosphorylation peut s'expliquer par un déséquilibre entre les kinases et les phosphatases, ce qui entraîne une altération du métabolisme du glucose et une résistance à l'insuline (Lerdu, 2019). La consommation de régime alimentaire riche en calorie provoque l'accumulation des lipides et des protéines qui induit l'obésité (Maysami *et al.*, 2015). Lors du phénomène de prise de poids conduisant au surpoids, puis à l'obésité et finalement au diabète de type 2, le régime alimentaire va bien sûr jouer un rôle majeur, mais la composition de l'alimentation peut également influencer directement et indirectement le dysfonctionnement du Système nerveux centrale. Ainsi, les données épidémiologiques montrent que des régimes similaires à ceux des produits des pays développés, riches en graisses, sont associés à un risque accru de maladie neurodégénérative ainsi qu'à une diminution de la plasticité neuronale et de l'apprentissage. Cela pourrait être dû à une augmentation du stress oxydatif et de l'inflammation dans le cortex cérébral et à une diminution de la production d'un facteur neurotrophique dérivé du cerveau (Ramanan *et al.*, 2008). Le poids des rates soumises au régime hypercalorique après traitement avec les extraits des écorces de *Carapa procera* et de la plante entière *Corchorus olitorius* ont montré une croissance normale. Les extraits ont un effet sur le poids puisqu'ils sont différents des rates soumises au régime hypercalorique. Les extraits des deux plantes agissent de la même manière sur la masse

corporelle et on ne note pas de différence significative pour ce paramètre avec les rates contrôles. Nous pouvons dire que les extraits de plantes empêchent la prise de poids malgré le régime hypercalorique.

Les analyses lipidiques des rates soumises au régime hypercalorique et non traitées montrent des taux élevés de cholestérol total, de LDL, de triglycérides et le HDL de valeur inférieure au LDL, suggérant l'induction du syndrome métabolique (Malheiros *et al.*, 2021). Le taux élevé des paramètres lipidiques augmente le risque d'apparition des maladies cardiovasculaires, le cancer et la résistance à l'insuline menant au diabète de type 2. Concernant l'effet des extraits de plantes sur les lipides sériques, on observe chez les groupes de rates traitées par les extraits, que le taux des triglycérides et du cholestérol total diminuent significativement par rapport au groupe des rates soumises au régime hypercalorique non traitées. Les extraits testés ont un effet sur ces deux paramètres, ce qui réduit les risques d'hypertriglycémie qui peuvent être la cause de diabète et d'hypertension. L'effet de nos extraits sur les triglycérides et le cholestérol total est important puisque les rates traitées sont soumises à un régime hypercalorique comprenant 15,94 % de protéines, 18,63 % de saccharose et maltodextrines, 26,93 % de saindoux, et 25,68 % ENA (extrait non azoté). On observe une amélioration voire une baisse de ces paramètres à des valeurs normales voisines de celles observées chez le groupe des rates contrôles. Les résultats de ces travaux sont en accord avec les résultats d'Adon *et al.* (2018) qui ont montré une diminution de ces composés. Ils ont par ailleurs montré que cette diminution entraîne une augmentation des récepteurs LDL hépatiques. Cette diminution induit en conséquence une captation majorée des LDL dont la concentration plasmatique s'abaisse selon Adon *et al.*, 2018.

Par ailleurs, l'administration journalière de la doses 300 mg/kg avec l'extrait de l'écorce de *Carapa procera* « Ext 1 » et avec l'extrait de la plante entière *Corchorus olitorius* « Ext 2 » a induit une diminution significative de triglycérides et une augmentation de HDL chez les rates. Cela peut s'expliquer par la présence des saponines dans l'extrait aqueux des écorces de *Carapa procera* et de la plante entière *Corchorus olitorius* confirmé par les tests phytochimiques. En effet, ces saponines ont des propriétés anti-hyperlipidémie, anti-hypercholestérolémie, hypotensive et cardio dépressive selon les travaux de Price *et al.* (1987) et ceux de Özlem & Giuseppe (2007). De plus, certaines études ont attesté que les saponines ont une propriété anti-obésité (Han *et al.*, 2000). L'effet anti-hypercholestérolémie des saponines peut être due à l'inhibition de l'activité de l'acyl-CoA cholestérol acyl transférase (ACAT) comme le montre les travaux de Zhao *et al.* (2008), des saponines sur l'absorption de cholestérol (Harwood *et al.*, 1993).

L'examen phytochimique a mis en évidence la présence d'alcaloïdes dans nos extraits. Les alcaloïdes réduisent la glycémie, le cholestérol et le triglycéride en l'augmentant l'expression du récepteur hépatique des lipoprotéines à faible densité en LDL. De plus, ils entravent la production de lipides dans les hépatocytes humains en activant l'AMPK (Brusq *et al.*, 2008). Nous concordons avec les recherches de Heidarzadeh *et al.* (2013) qui ont démontré que les composés phenoliques, stéroïdiques, terpeniques et glycoprotéines présentes dans les plantes médicinales possèdent des caractéristiques efficaces pour diminuer la graisse et le sucre.

Les groupes des rates traitées par les extraits montrent des glycémies améliorées durant le temps de l'expérience et cet effet antihyperglycémiant des extraits Ext 1 et Ext 2. On observe que les extraits des deux plantes s'opposent à l'augmentation de la glycémie sans changement de poids et de la prise alimentaire par une amélioration de l'insulinorésistance (Kambouche *et al.*, 2009). Cet effet antihyperglycémiant nous laisse suggérer que ces extraits exerceraient leurs effets chez les rates traitées et soumises au régime hypercalorique par l'amélioration de l'insulinorésistance. Les extraits des deux plantes semblent agir sur l'insulinorésistance, ceci appuie plus l'hypothèse que nos extraits agiraient par une action extra-pancréatique. Cela peut s'expliquer par la masse corporelle élevée observée chez ces groupes de rates ayant une obésité suite au régime auquel ils étaient soumis. Cet effet peut s'expliquer par l'amélioration de la glycémie et de l'insulinorésistance. L'effet de ces deux extraits sur la réduction de la glycémie pourrait être lié à la présence des flavonoïdes comme il a été souligné par certains auteurs (Kambouche *et al.*, 2009). Les flavonoïdes, terpénoïdes, saponines et alcaloïdes agissent en effet en améliorant la sensibilité des cellules de l'organisme à l'insuline, ce qui permet de réduire l'incidence du diabète de type 2.

En ce qui concerne l'urée et la créatinine, l'analyse des résultats montre que la concentration en urée et en créatinine des rates traitées sont non significatives comparées à celles des rates témoins. Cela confirme que nos deux extraits sont non toxiques et que les fonctions rénales sont intactes, car l'urée et la créatinine sont des marqueurs significatifs de la fonction rénale. Ce qui montre que les extraits n'ont pas détruit les reins.

Par ailleurs, les extraits aqueux des deux plantes n'ont pas affecté le taux des transaminases (ALAT, ASAT). Cette situation peut s'expliquer par la présence des composés phénoliques, terpénoïdes, saponines et alcaloïdes dans les deux extraits. En effet, ces substances bioactives sont connues par leurs activités hépatoprotectrices et antioxydantes (Tran *et al.*, 2001).

3.8. Conclusion partielle

En préventif, les extraits des deux plantes agissent sur la prise de poids et diminuent la glycémie. Ces extraits aqueux diminuent le taux plasmatique de cholestérol, du triglycéride et du cholestérol-LDL. Ils augmentent le taux de cholestérol-HDL chez les rates traitées. L'extrait aqueux de l'écorce de *Carapa procera* et de la plante entière *Corchorus olitorius* sont non toxiques, car ils n'affectent pas les fonctions rénales, hépatiques et pancréatiques. Les extraits ont un effet métabolique immédiat et un effet nutritionnel. On ne note pas de différence entre les extraits Ext 1 et Ext 2 qui sont efficaces par leur action. Le traitement par les extraits permet de s'opposer effectivement au développement du diabète dans ce modèle expérimental de diabète de type 2 chez la rate. Mais qu'en est-il lorsque le diabète est déjà établi ? Dans ce cas, on se rapproche plus de l'état clinique où le diabète est traité plus que prévenu, d'où la deuxième approche portant sur des rates rendues diabétiques puis traitées par les extraits des deux plantes persistant dans leur régime déséquilibré.

CHAPITRE 4 : EFFET DES EXTRAITS AQUEUX DE L'ECORCE DE *CARAPA PROCERA* (EXT1) ET DE LA PLANTE ENTIERE DE *CORCHORUS OLITORIUS* L (EXT2) EN CURATIVE

4.1. Introduction

Plusieurs remèdes à base de plantes sont proposés par les thérapeutes traditionnels pour soigner le diabète de type 2. L'art de guérir par les plantes est connu et pratiqué en Afrique depuis bien longtemps, les savoirs sont transmis oralement de génération en génération à certaines catégories d'individus initiés que sont les tradipraticiens de santé et les herboristes (Cissé *et al.*, 2016). La recherche sur les substances naturelles est un thème porteur depuis quelques années et les laboratoires pharmaceutiques, toujours à la recherche de nouveaux composés actifs, se tournent vers l'identification et la caractérisation de molécules naturelles pour la synthèse de nouveaux médicaments. C'est dans ce contexte que s'inscrit notre travail à savoir l'étude de l'effet antihyperglycémiant de l'écorce de *Carapa procera* et de la plante entière de *Corchorus olitorius*.

4.2. Effet des différents traitements sur le poids corporel

La figure 28 présente la variation de la prise de poids corporels (exprimé en grammes) des cinq lots des rates. Ces différents lots sont présentés comme suite. Le témoin (LT) reçoit l'eau distillée, le lot traité reçoit l'extrait aqueux de l'écorce de *Carapa procera* (Ext 1) et le lot traité avec l'extrait de la plante entière de *Corchorus olitorius* (Ext 2). Le lot positif reçoit le régime hypercalorique (LP) et le lot traité avec la metformine (CM) la molécule de référence. Le poids des rates contrôles (LT) évolue normalement et cela tout au long de l'étude. Cependant, le groupe de rates soumises au régime hypercalorique (LP) montre une augmentation du poids. Cette prise de poids devient plus importante à partir du 3^{ème} jour d'expérimentation. A la fin de l'étude, on observe une variation du poids du lot LP pour atteindre un niveau supérieur à celui du lot LT, cette différence est significative ($p < 0,001$). Le poids des rates recevant la metformine (CM) notre molécule de référence, les extraits Ext 1 et Ext 2 a connu une diminution du 3^{ème} jour de la manipulation jusqu'au 15^{ème} jour. Au 15^{ème} jour le poids s'est stabilisé et les rates ont commencé à prendre du poids jusqu'à la fin de l'expérience. On ne note pas de différence significative entre les rates traitées avec les extraits Ext 1 et Ext 2 par rapport aux rates LT ($p > 0,05$). Par contre, Il y a une différence significative ($p < 0,05$) entre les valeurs des rates recevant la metformine et les rates LT.

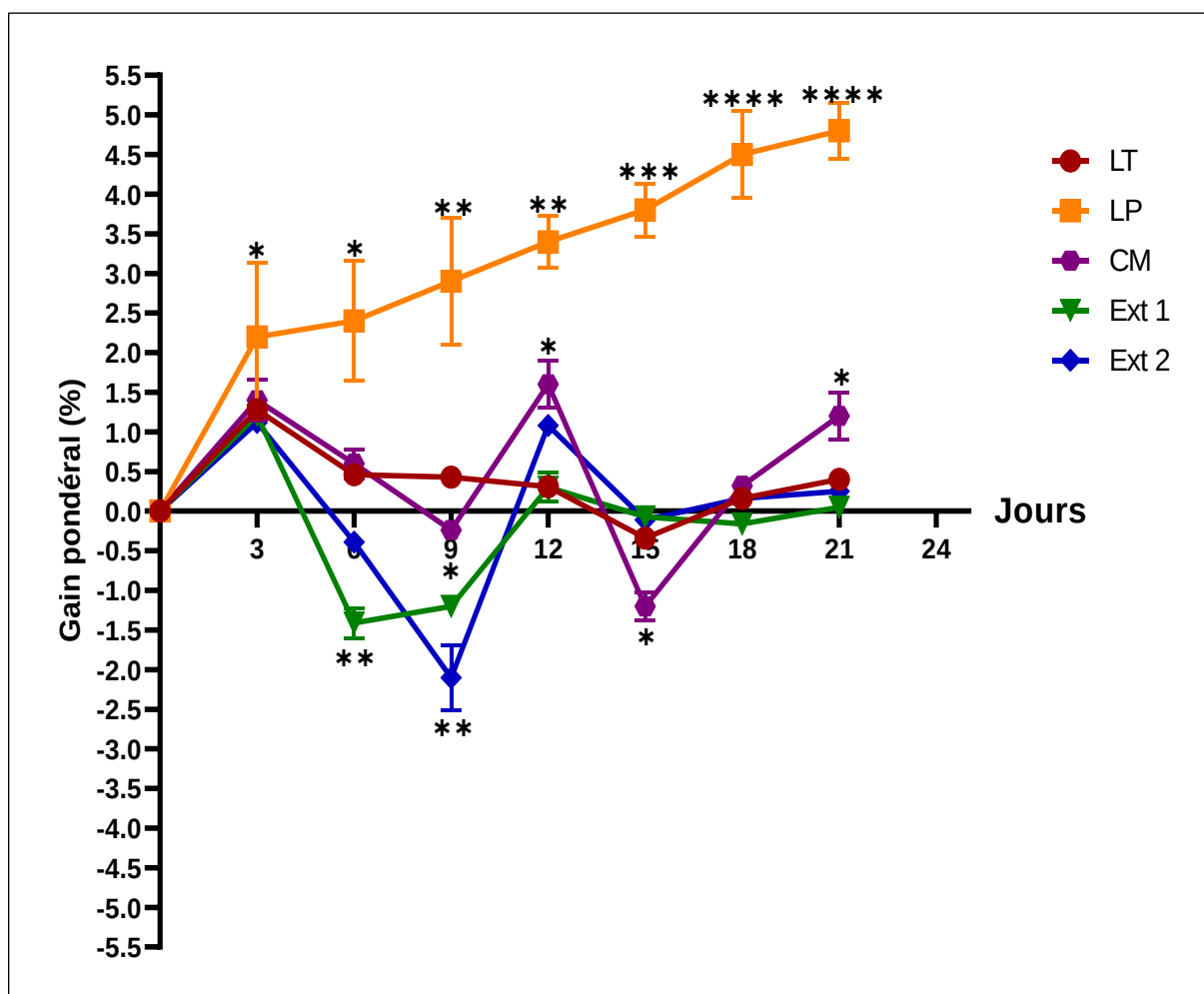


Figure 28 : Variation des poids corporels des rates

(-) : perte de poids ; (+) gain de poids ; ns : Non significative $p > 0,05$; (*) : Significative $p \leq 0,05$; (**) Très significative $p \leq 0,01$; (***) Hautement significatives $p \leq 0,001$; LT : lot témoin ; LP : lot positif ; CM : lot traité avec la metformine (molécule de référence) ; Ext 1 : lot traité avec *Carapa procera* ; Ext 2 : lot traité avec *Corchorus olitorius*.

4.3. Effet des extraits de plantes et de la metformine sur la glycémie des rates

La prise de glycémie a été réalisée chaque trois (3) jours durant l'expérience (Figure 29). Ces prises de la glycémie montrent l'évolution de la glycémie des rates en fonction des différents traitements durant les 21 jours. La glycémie des rates contrôles n'a pas changé et reste dans l'intervalle des valeurs glycémiques normales tout au long de l'étude. Chez les rates soumises au régime hypercalorique non traitées (diabétiques non traitées), la variation de la glycémie observée est significativement supérieure ($p < 0,001$) à la valeur de la glycémie des rates contrôles. Cette dysrégulation de la glycémie apparaît à partir du 12ème jour. Par contre, en comparaison avec le groupe des rates soumis au régime hypercalorique non traitées, il apparaît une réduction significative ($p < 0,05$) de la glycémie après traitement par les extraits de plantes. L'extrait Ext 2 fait baisser la glycémie chez les rates soumises au régime hypercalorique après

traitement. Le traitement par l'extrait Ext1 réduit également la glycémie des rates soumises au régime hypercalorique et traitées par cet extrait. Alors que les rates soumises au régime hypercalorique et traitées avec la metformine, ramène la glycémie dans les valeurs normales mais celle-ci reste élevée par rapport aux rates traitées avec les extraits de plantes et celles du lot témoins. Les extraits Ext1 et Ext2 sont efficaces par leur action sur la glycémie ($p < 0,05$), qui diminue, pour rejoindre des valeurs similaires à celles des rates contrôles.

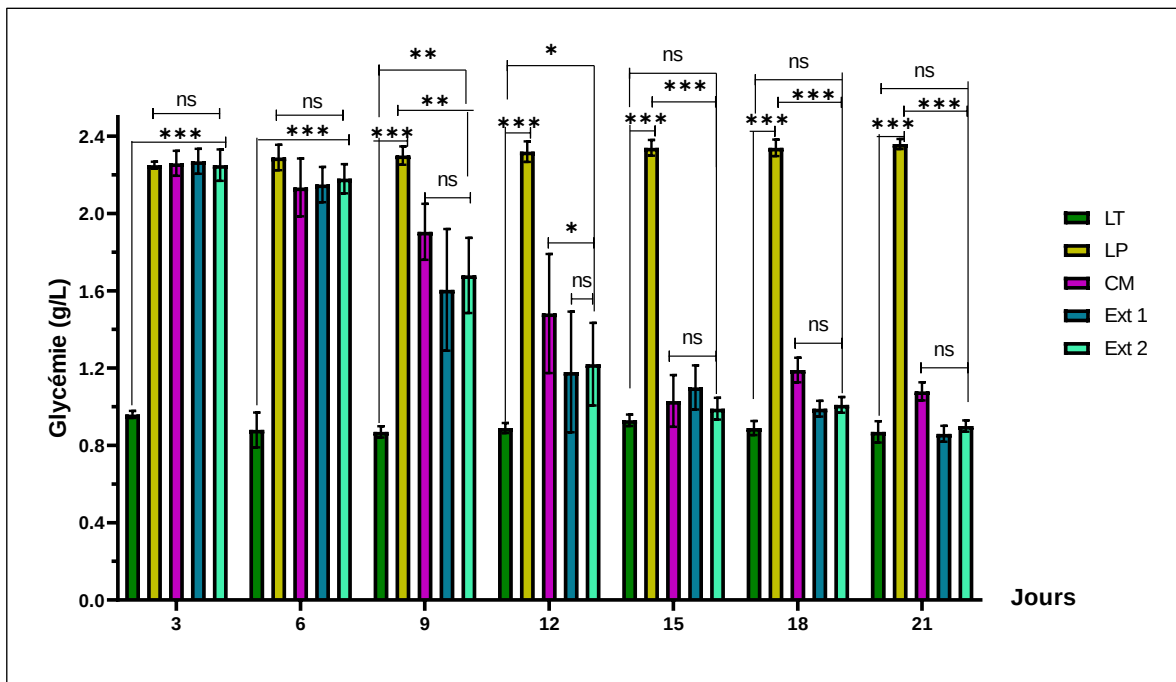


Figure 29 : Effet des extraits de plantes et la metformine sur la glycémie des rates.

ns : Non significative $p > 0,05$; (*) : Significative $p \leq 0,05$; (**) Très significative $p \leq 0,01$; (***) Hautement significatives $p \leq 0,001$; LT : lot témoin ; LP : lot positif ; CM : lot traité avec la metformine (molécule de référence); Ext 1 : lot traité avec *Carapa procera* ; Ext 2 : lot traité avec *Corchorus olitorius*.

4.4. Effet des extraits de plantes et de la metformine sur les paramètres lipidiques

Pour tous les lots étudiés, les résultats concernant les concentrations des différents types de lipides (triglycerides, cholestérol total, cholestérol-LDL et cholestérol-HDL) sont représentés par la figure 30. Après traitement des rates par les extraits de plantes étudiées, le dosage des paramètres lipidiques (Figure 30) montre que le taux des triglycérides observé chez les rates soumises au régime hypercalorique non traitées (diabétiques non traitées), est significativement supérieur ($p < 0,05$) à celui observé chez le groupe des rates contrôles et les groupes des rates soumises au régime hypercalorique traitées par les extraits de plantes Ext1, Ext2 et la metformine (molécule de référence). On ne note cependant pas de différences significatives pour le taux des triglycérides entre le groupe des rates contrôles et les groupes traités par les

extraits de plantes Ext 1 et Ext 2. On observe une différence significative ($p < 0,05$) entre les valeurs des rates soumis au régime hypercalorique non traitées (diabétiques non traitées) et les rates traitées avec la metformine. Concernant le cholestérol total, chez le groupe des rates soumises au régime hypercalorique non traitées (diabétiques non traitées) il n'y a pas diminution significativement par rapport à celui du groupe des rates contrôles, des rates traitées avec les extraits de plantes (Ext 1, Ext 2) et les rates traitées avec la metformine. On observe qu'il n'y a pas de différence significative entre les valeurs du cholestérol-HDL chez les rates contrôles, les rates soumises au régime hypercalorique traitées par les deux extraits de plantes et celles soumises à la metformine. On note cependant une différence significative ($p < 0,05$) entre les valeurs du cholestérol-HDL des rates contrôles et des rates diabétiques non traitées. Les extraits des deux plantes agissent sur les triglycérides, mais il n'y a pas de différence significative avec les rates contrôles. S'agissant de l'effet des extraits de *carapa procera* et de *corchorus olitorius* sur les triglycérides, nous constatons une baisse des triglycérides chez les lots traités comparés au groupe des rates diabétiques non traitées, cette baisse étant significative ($p < 0,05$). Les valeurs des cholestérol-LDL sont non significatives ($p > 0,05$) entre les rates contrôles, les rates soumises au régime hypercalorique traitées par les deux extraits de plantes et celles soumises à la metformine ; et une différence significative ($p < 0,01$) avec les rates diabétiques non traitées.

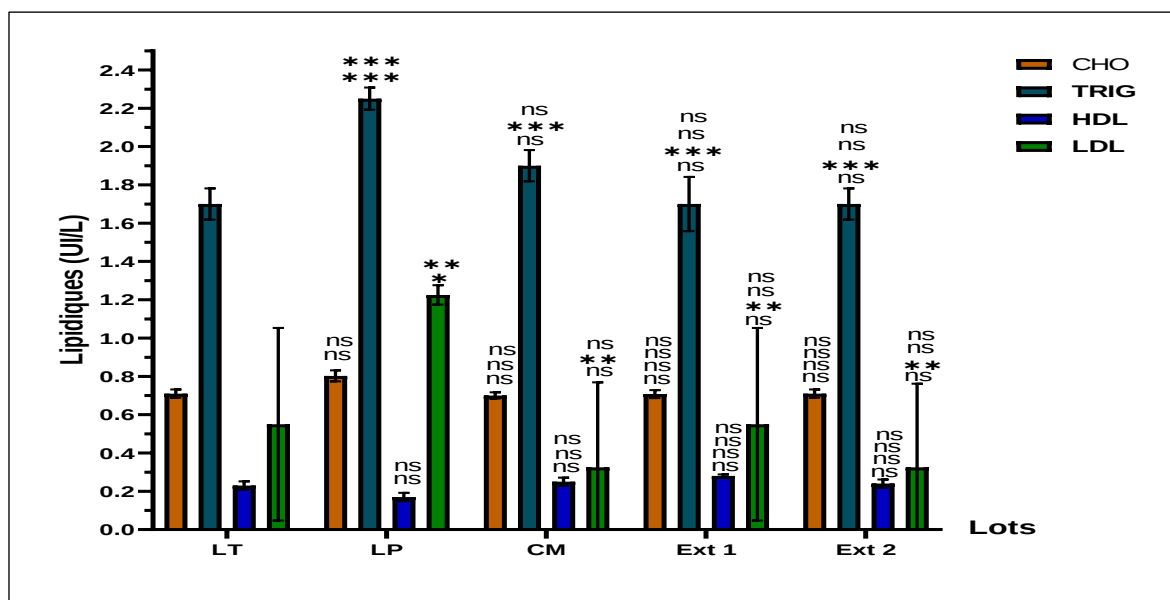


Figure 30 : Effet des extraits de plantes et de la metformine sur les paramètres lipidiques des rates. ns : Non significative $p > 0,05$; (*) : Significative $p \leq 0,05$; (**) Très significative $p \leq 0,01$; (***) Hautement significatives $p \leq 0,001$; LT : lot témoin ; LP : lot positif ; CM : lot traité avec la

metformine (molécule de référence);Ext 1 : lot traité avec *Carapa procera* ; Ext 2 : lot traité avec *Corchorus olitorius*.

4.5. Effet des extraits de plantes et de la metformine sur les paramètres hépatiques

Les valeurs présentées sont les moyennes des différentes valeurs obtenues dans le cadre d'une étude curative des extraits de plantes et de la metformine dans le cadre du diabète de type 2 sur les transaminases (ASAT et ALAT) des rates LT, LP, CM, Ext 1 et Ext 2 (Figure 31). Dans cette étude, les analyses effectuées n'ont montré aucune augmentation significative ($p > 0,05$) de l'ASAT et l'ALAT chez les rates LT, LP, CM, Ext 1 et Ext 2.

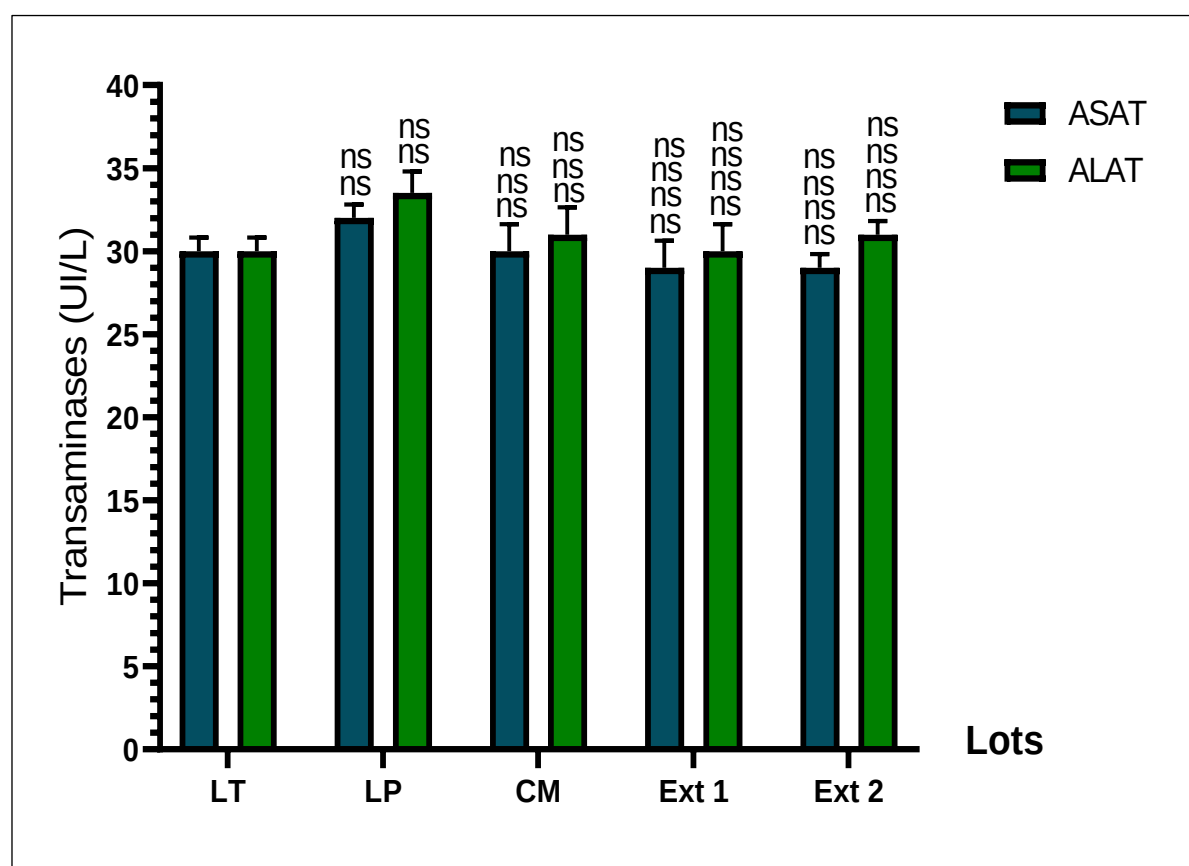


Figure 31 : Effet des extraits de plantes et de la metformine sur les paramètres hépatiques des rates.

ns : Non significative $p > 0,05$; (*) : Significative $p \leq 0,05$; (**) Très significative $p \leq 0,01$; (***) Hautement significatives $p \leq 0,001$; LT : lot témoin ; LP : lot positif ; CM : lot traité avec la metformine (molécule de référence) ; Ext 1 : lot traité avec *Carapa procera* ; Ext 2 : lot traité avec *Corchorus olitorius*.

4.6. Effet des extraits de plantes et de la metformine sur les paramètres rénaux

Le traitement des animaux par les extraits aqueux de deux plantes à la dose de 300 mg/kg de pc, n'a induit aucune variation significative ($p > 0,05$) des taux d'urée et de la créatinine chez

les rates. Il en est de même pour la metformine molécule de référence dans cette étude (Figure 32 et 33).

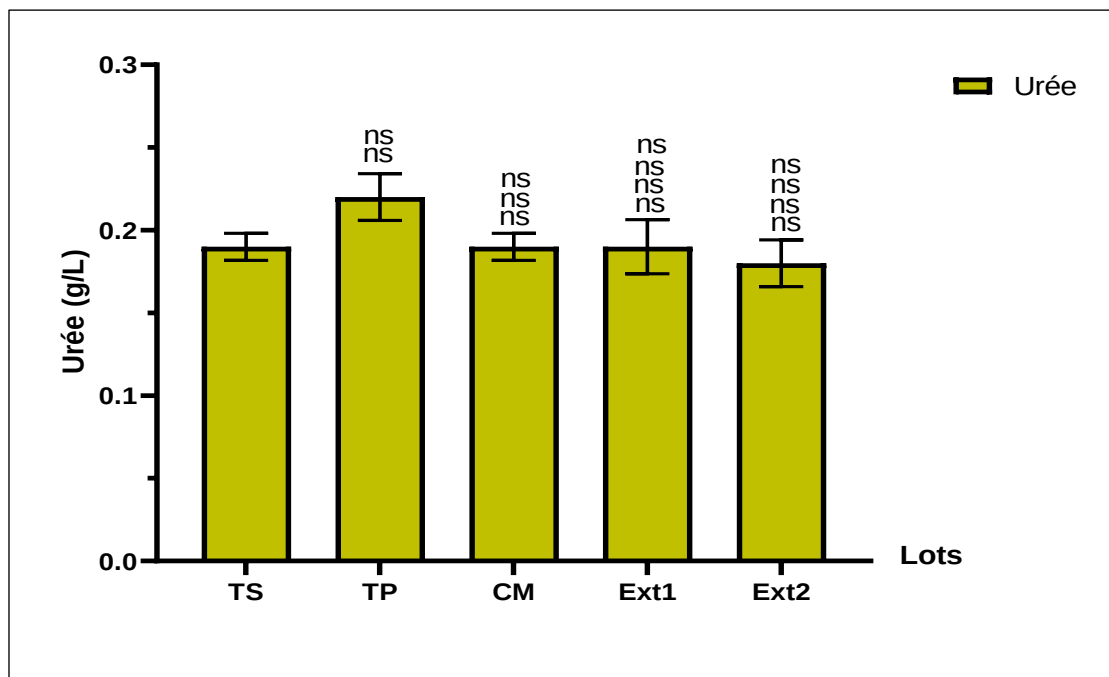


Figure 32 : Effet des extraits de plantes et la metformine sur l'urée des rates.

ns : Non significative $p > 0,05$; (*) : Significative $p \leq 0,05$; (**) Très significative $p \leq 0,01$; (***) Hautement significatives $p \leq 0,001$; LT : lot témoin ; LP : lot positif ; CM : lot traité avec la metformine (molécule de référence) ; Ext 1 : lot traité avec *Carapa procera* ; Ext 2 : lot traité avec *Corchorus olitorius*.

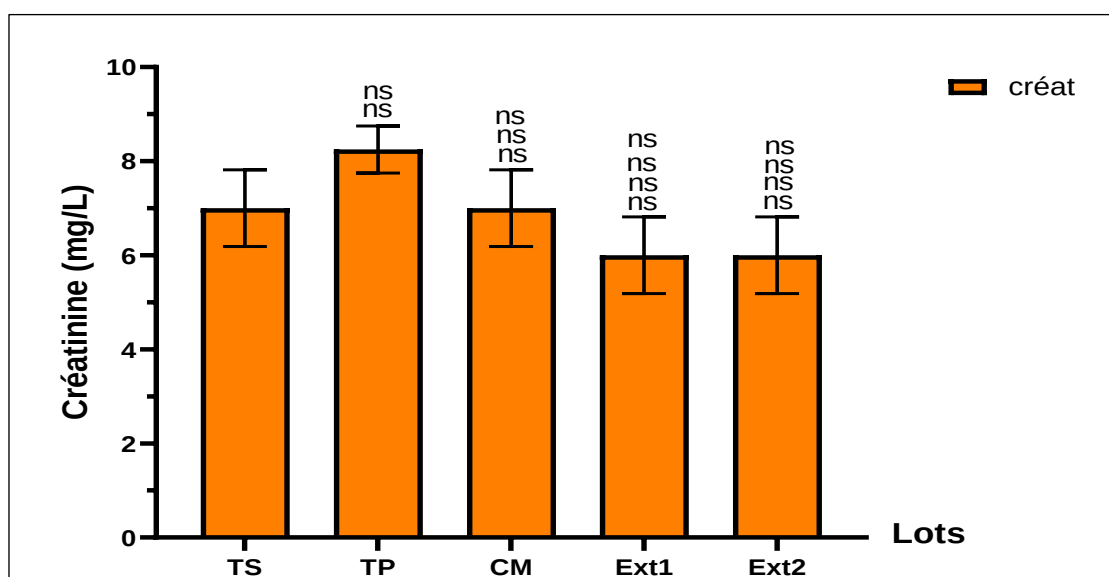


Figure 33 : Effet des extraits de plantes et de la metformine sur la creatinine des rates.

ns : Non significative $p > 0,05$; (*) : Significative $p \leq 0,05$; (**) Très significative $p \leq 0,01$; (***) Hautement significatives $p \leq 0,001$; TS : lot témoin ; TP : lot positif ; CM : lot traité avec la metformine

(molécule de référence) ; Ext1 : lot traité avec *Carapa procera* ; Ext2 : lot traité avec *Corchorus olitorius*.

4.7. ARN du foie des rates traitées avec les extraits de plantes

Le résultat de l'extraction de l'ARN et de sa migration sur gel d'agarose de 1% est présenté à la figure 34. Sur cette figure, la présence de l'ARN à travers les bandes 28s et 18s indiquent que l'ARN des rates témoins et celui des rates traitées n'est pas dégradé.

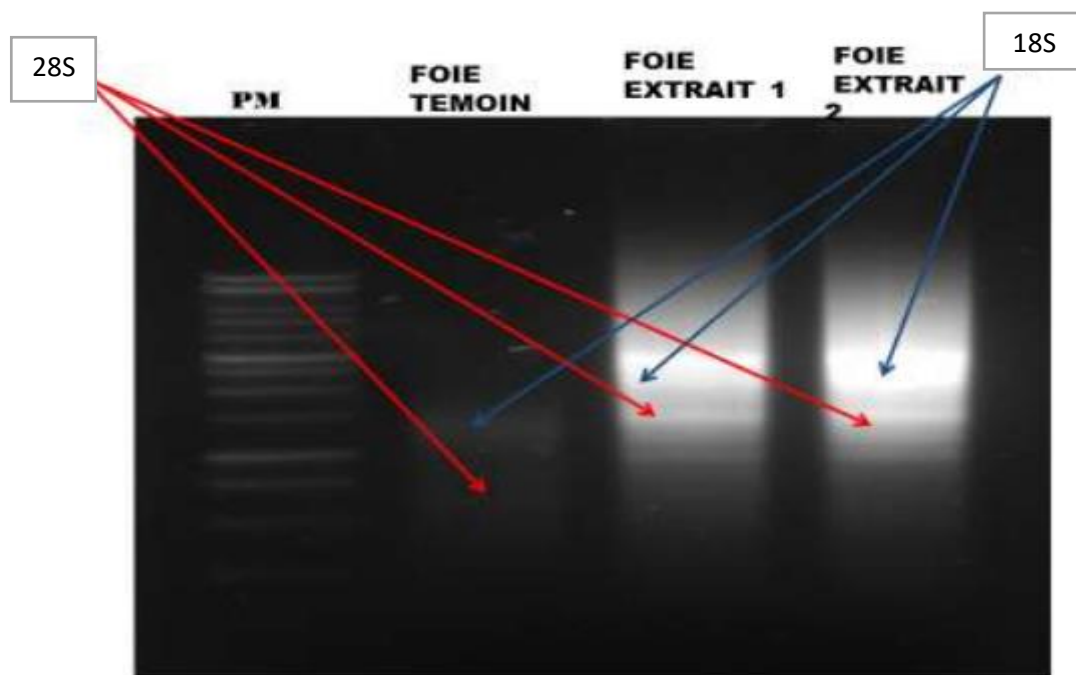


Figure 34 : Bande 28S et 18S de l'ARN du foie des rates traitées avec les extraits

4.8. Effet des extraits de plantes et la metformine sur les paramètres hématologiques

Cette recherche n'a montré aucune différence notable ($p > 0,05$) dans divers paramètres hématologiques chez les rates traitées en comparaison avec les rates de contrôles, comme le démontre le tableau XVII. Les taux des globules blancs (GB), des globules rouges (GR), les taux d'hémoglobine (HGB) et d'hématocrites (HCT), ainsi que le volume globulaire moyen (VGM), la concentration corpusculaire moyenne d'hémoglobine (CCMH), la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH), le nombre de plaquettes (PLT), les neutrophiles, les lymphocytes, et les monocytes n'ont pas subi de variation significative chez les rates traitées avec les extraits et la metformine par rapport à ceux des rates de contrôles. Cependant, nous avons une augmentation significative des globules blancs (GB), des neutrophiles et des lymphocytes chez les rates soumises au régime hypercalorique.

Tableau XXI : Effet des différents traitements sur les paramètres hématologies

	TS	TP	CM	Ext1	Ext2
GB (x10 ³ /µl)	5,175±0,75	8,75±0,275**	6,3±0,25	6,5±0,2	6,4±0,25
GR (x10 ⁶ /µl)	4,75±0,075	4,35±0,025	4,26±0,03	4,9±0,15	4,41±0,015
HGB (g/dl)	12,5±0,25	12,3±0,05	12,5±0,05	12,4±0,15	12,6±0,2
HCT (%)	39,9±0,3	39,7±0,15	39,6±0,15	40±0,5	40,2±0,1
VGM (fI)	87,7±0,55	87,6±0,7	87,9±0,5	87,8±0,55	87,2±0,6
TCMH (pg)	27,8±0,5	28,5±0,55	28,1±0,5	27,9±0,5	28±1,5
CCMH (g/dl)	35,1±0,52	35,385±1,62	34,495±1,19	35±1,5	34,95±1,98
PLT (x10 ³ /µl)	316±1,5	312±0,5	343±0,5	368±2,5	315±0,5
PNN	48±0,5	79±1,5**	49±1	47±0,5	47±0,5
LYM (%)	32±0,5	63±1,5 **	33±1,5	32±1,5	32±1,5
MONO	4±0,5	5±0,5	5±0,5	4±0,5	4±0,5
PAL	33,12±1,48	33,66±1,52	36±0,5	33,13±1,515	32,4±0,6

Zéro étoile : Non significative $p > 0,05$; (*) : Significative $p \leq 0,05$; (**) Très significative $p \leq 0,01$; (***) Hautement significatives $p \leq 0,001$; TS : lot témoin ; TP : lot positif ; CM : lot traité avec la metformine (molécule de référence) ; Ext 1 : *Carapa procera* et Ext 2 : *Corchorus oltorius*.

4.9. Discussion partielle

Les études que nous avons réalisées sont les premières qui testent à la fois des effets curatif et préventif des extraits des deux plantes *Carapa procera* et de *Corchorus oltorius* *in vivo* sur un modèle de diabète de type 2 induit par le régime hypercalorique chez des rates wistar.

Dans les présents travaux, suite à l'induction du diabète par le régime hypercalorique, au plan biochimique, on note une augmentation significative de la glycémie des rats diabétiques par rapport à la glycémie des rates témoins normaux. Pour confirmer cet état diabétique, d'autres paramètres biochimiques à savoir le cholestérol total, les triglycérides, le cholestérol HDL et le cholestérol LDL ont été étudiés. L'analyse des résultats a révélé une augmentation significative du taux du cholestérol total, des triglycérides et du cholestérol LDL après l'induction du diabète. On note également une baisse du cholestérol HDL. En effet, Simonen et

al. (2008) ont signalé une perturbation du métabolisme du cholestérol chez les sujets souffrants d'un diabète de type 2.

Après vingt-un (21) jours de traitement des rates diabétiques par les extraits de plantes, une baisse significative de la glycémie a été observée. De même, une baisse significative du taux des triglycérides, du cholestérol total, et du cholestérol LDL a également été observée, ainsi qu'une augmentation significative du cholestérol HDL. Les activités hypoglycémiantes et hypolipidémiques de ces extraits semblent être dues aux composés phénoliques agissant par différents mécanismes. En effet, selon Richard *et al.* (2013), plusieurs flavonoïdes inhibent la différenciation des adipocytes et l'accumulation des lipides en inhibant l'expression du récepteur activé par un proliférateur de peroxydases gamma (PPAR γ). Le PPAR γ joue un rôle majeur dans la différenciation des adipocytes, l'adipogénèse et l'accumulation des lipides. Selon Seiva *et al.* (2012), la quercétine normalise le taux du cholestérol total et des triglycérides. L'un des mécanismes mis en évidence est la baisse significative des activités des enzymes pancréatiques à savoir l'amylase et la lipase. En effet, il est possible que les composés phénoliques présents dans ces extraits participent à la diminution du stress oxydatif induit par le régime hypercalorique dans les différents tissus, réduisant ainsi les complications du diabète (Lenzen, 2008).

Par ailleurs, on a constaté une baisse notable du taux de sucre dans le sang chez les rates traitées avec la metformine (molécule de référence). La metformine présente un effet hypoglycémiant en diminuant la gluconéogenèse hépatique, provoquant une réduction de la production de glucose par le foie, qui est particulièrement importante dans le diabète de type 2. La metformine inhibe la synthèse hépatique de glucose en inhibant la chaîne respiratoire mitochondriale, ce qui entraîne une diminution du statut énergétique cellulaire. L'inhibition de la gluconéogenèse hépatique par la metformine ne se justifie pas, par l'activation du sens énergétique AMPK. Sans son effet hypoglycémiant, la metformine retarde le développement de complications cardiovasculaires en favorisant une protection cardiovasculaire grâce à l'activation de l'AMPK (Zhou *et al.*, 2001).

Nos extraits de plantes n'étant pas totalement purifiés ont montré une meilleure activité que celle de la metformine. L'effet de ces deux extraits de plantes sur la réduction de la glycémie pourrait être lié à la présence des flavonoïdes comme il a été souligné par certains auteurs (Kambouche *et al.*, 2009). Les flavonoïdes agissent en effet en améliorant la sensibilité des cellules de l'organisme à l'insuline, ce qui permet de réduire l'incidence du diabète de type 2. Il serait compliqué de comparer le mécanisme d'action des extraits de plantes à celui de la metformine en raison du mélange de composés susceptibles de perturber ou exercer une action

synergique dans ces extraits végétaux. Cette synergie ou cette interférence pourrait expliquer la différence d'action des extraits. L'amélioration et la baisse de la triglycéridémie et du taux de LDL chez les lots diabétiques traités par les deux extraits Ext 1 et Ext 2 pourraient être due à l'amélioration de l'insulinosécrétion. En effet, secrétée normalement, cette hormone inhibe l'activité de la lipase hormonosensible (enzyme lipolytique active au niveau des adipocytes), le catabolisme des LDL et augmente l'activité des récepteurs LDL à la surface des cellules (surtout hépatiques), ce qui conduit à leur internalisation (Amadou, 2006 ; Babu, 2007 ; Berrouiguet *et al.*, 2009). La diminution du taux de cholestérol total dans les lots diabétiques peut être expliquée par la baisse déjà observée des LDL (principaux transporteurs de cholestérol) comme le montre les travaux de Luo *et al.* (2008). L'augmentation HDL-cholestérol est associée à une baisse du risque de développement d'athérosclérose et de maladies coronariennes (Tang *et al.*, 2006). Il transporte le cholestérol des tissus périphériques au foie où il sera dégradé en acides biliaires. L'augmentation du cholestérol-HDL pourrait être due au pouvoir de ces plantes à restaurer la sécrétion d'insuline. Après 21 jours de traitement des animaux, un gain pondéral a été observé chez les animaux des lots traités. Cela pourrait s'expliquer par la baisse de la glycémie chez ces rats. Selon Kamalakkanan *et al.* (2003) et Babu & Stanely (2004), la baisse de la glycémie chez les rats diabétiques s'accompagne d'un gain de poids chez ces derniers. En effet, il a été rapporté que l'épicatéchine, de la famille des flavonoïdes très fréquente dans les aubépines et extraite des écorces de *Plerocarpus marsupium* (Fabaceae), avait la faculté de régénérer les cellules β des îlots de Langerhans et donc de restaurer la sécrétion d'insuline chez les rats rendus diabétiques (Chakravarathy *et al.*, 1981 ; Kolb *et al.*, 1982 ; Hii & Howell, 1984 ; Perez *et al.*, 1998). De même les flavonoïdes notamment la Hésperidine et plusieurs autres composés phénoliques dont les tanins ont été testés comme cytoprotecteurs et chélateurs de radicaux libres (Zhang *et al.*, 2001 ; Rice, 2004 ; Ouali *et al.*, 2007). Les composés phénoliques et les alcaloïdes présents dans les deux extraits Ext 1 et Ext 2 semblent avoir un effet déclenchant la multiplication et la différenciation de ces cellules. Nos résultats corroborent ceux de Singh & Gupta (2007) qui ont montré les mêmes effets chez les rats diabétiques traités par l'extrait acétonique de *Momordica charantia*. Il a été rapporté que plusieurs métabolites secondaires peuvent avoir un effet sur le fonctionnement du pancréas et la sécrétion de l'insuline telles que la quercétine (flavonoïdes), la berbérine (alcaloïdes), la génistéine (isoflavones) et l'épigallocatechine-3-gallate (ester d'acide phénol et de flavanol). D'autres études mentionnent également que les tritérpènes et saponosides extraits des feuilles de *Gymnema sylvestre* réduisent les dommages tissulaires (y compris les dommages pancréatiques) chez les animaux diabétiques (Shanmugasundaram *et al.*, 1983 ; Perez *et al.*,

1998 ; Alia, 2017). Il faut noter également que la régénération pourrait être due à d'autres principes actifs n'étant pas encore identifiés.

En plus de l'étude de l'effet antidiabétique et hypoglycémiant éventuel de ces plantes, nous n'avons pas omis d'étudier leurs effets toxiques possibles sur certains organes (foie et reins) en faisant les dosages des paramètres spécifiques à ces organes. L'analyse des résultats montre que la concentration en urée et en créatinine des rates traitées est non significative à celle des rates témoins. Cela confirme que nos deux extraits de plantes sont non toxiques et que les fonctions rénales sont intactes, car l'urée et la créatinine sont des marqueurs significatifs de la fonction rénale. L'ASAT et l'ALAT sont deux enzymes hépatiques, leur augmentation est due principalement à leur fuite à travers le cytosol hépatique et leur déversement dans le flot sanguin (Babu *et al.*, 2007). Le dosage de l'ASAT et l'ALAT a révélé que les deux extraits ont une valeur sensiblement similaire à celle des rates contrôles. Il n'y pas eu de toxicité hépatique.

L'effet non toxique est justifié par l'étude de cytotoxicité réalisée sur les extraits des plantes. Les résultats de l'évaluation du profil cytotoxique des extraits de plantes sur les cellules Vero et RD n'ont exprimé aucune toxicité vis-à-vis de ces cellules. Cela a été justifié par l'extraction d'ARN du foie des rates traitées par les deux extraits de plantes et l'ARN nous a montré un bon état des bandes 28S et 18S. Partant de ces faits nous pouvons déduire que nos extraits de plantes sont non toxiques.

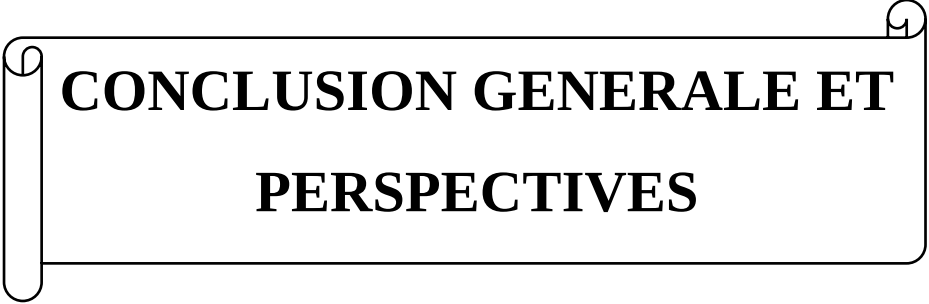
Les valeurs de l'hémogramme sont nettement significatives. Le nombre des leucocytes est élevé chez les rates de lot LP par rapport aux rates de lot LT. L'augmentation des leucocytes appelée aussi leucocytose associée à une infection ou à une inflammation, résulte de l'obésité et du diabète de type 2. L'association entre l'obésité et l'inflammation a été démontrée pour la première fois par Hotamisligil *et al.* (1993), qui ont constaté une surexpression de la cytokine pro-inflammatoire TNF- α au sein du tissu adipeux de souris en surpoids. Depuis, plusieurs études ont rapporté que l'obésité et le diabète de type 2 sont associées à des niveaux plasmatiques élevés de TNF- α , d'IL-6, de CRP et d'autres marqueurs de l'inflammation (Wellen & Hotamisligil, 2003 ; Fantuzzi, 2005 ; Tilg & Moschen, 2006). Cette augmentation peut être caractérisée par une augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles ou du nombre de monocytes ou lymphocytes.

4.10. Conclusion partielle

Les extraits de plantes utilisés dans cette étude exercent un effet métabolique et thérapeutique sur le diabète de type 2. Cet effet hypoglycémiant et antihyperglycémiant des extraits de plantes médicinales testées peut s'expliquer par l'augmentation de l'utilisation du

glucose dans les différents tissus, sans provoquer de variations dans les taux plasmatiques de l'insuline et/ou par un effet métabolique.

L'effet bénéfique dans l'amélioration des paramètres lipidiques par les extraits des deux plantes testées serait attribué probablement à leurs propriétés antioxydantes. Ces effets bénéfiques pourraient également résulter d'une action directe des extraits des plantes sur le métabolisme lipidique d'une part et/ou indirectement suite à l'amélioration de la glycémie chez les rates diabétiques d'autre part.

A decorative border resembling a scroll, with a vertical line on the left and a horizontal line on the right, both ending in small circular loops.

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

L'étude triphytochimique a mis en évidence la présence des différentes classes chimiques de molécules bioactives telles que les phénols, les tannins, les terpénoïdes, les stérols, les alcaloïdes, les flavonoïdes et les saponines. Comme rapporté dans la littérature, certains de ces constituants sont dotés de propriétés antidiabétiques. Ce qui nous permet de déduire que l'emploi récurrent de ces plantes serait le fait de leur manifestation riche en constituants phénoliques. L'évaluation de la toxicité des extraits a révélé que les extraits des plantes administrés aux rates, par voie orale, ne présentaient aucun effet toxique. Les paramètres hématologiques et biochimiques se sont révélés intéressants pour l'utilisation de ces plantes. L'induction du diabète par le régime hypercalorique a entraîné une perturbation du métabolisme glucidique et lipidique. Ce désordre métabolique s'était caractérisé par une augmentation significative de la glycémie et du taux lipidiques chez les rates. Ces altérations biochimiques ont été accompagnées d'un gain de poids.

Les résultats obtenus en préventif et en curatif sont encourageants puisque ces extraits ont montré un effet hypolipidémique, hypoglycémiant et antihyperglycémiant. Les effets observés de nos extraits de plantes résulteraient de la présence de principes actifs.

Perspectives

A la suite de cette étude, il serait souhaitable de :

- Identifier le ou les composés bioactifs
- Evaluer l'effet potentialisateur de l'action combinée des deux extraits
- Réaliser une formulation



REFERENCES

- Abdulreda.M.H., Caicedo.A. & Berggren.P.O. (2013). A natural body window to study human pancreatic islet cell function and survival. *CellR4 Repair Replace Regen Reprogram* ,1 :111–122.
- ADA (1997). Report of the expert committee on the diagnosis and classification. type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care*, 23 : 381-389.
- ADA (2010). Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 33(1) : 11-61.
- ADA (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 37(1) : 81-90.
- ADA (2017). Classification and diagnosis of diabetes. In *Diabetes Care, Edited by American Diabetes Association*, 4 : 11-24.
- Adjanohoun E. J. (1990). Etat de l'ethno pharmacopée africaine. *Bulletin. Medecine. Traditionnel. Pharmacopée*, 41 : 59-63.
- Adeyeye A., Ayodele O.D., Akinnuoye G.A. & Sulaiman W. (2018). Proximate composition and fatty acid profiles of two edible leafy vegetables in Nigeria. *American Journal of Food, Nutrition and Health*, 3(2) : 51-55.
- Adon A.M., Ackah B.A.A.J., Yayé G.Y., Okou C.O., Brahima R.K. K. & Djaman J.A. (2018). Evaluation of the effects of *Corchorus olitorius L.* and *Carapa procera* in the treatment of obesity. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 6(4) :1078-1081.
- Aguayo-Mazzucato C. & Bonner-Weir S. (2018). Pancreatic β Cell Regeneration as a Possible Therapy for Diabetes. *Cell Metabolism*, 27 : 57- 67.
- AIP. (2019). Le diabète sera la 7^e cause de décès dans le monde d'ici à 2030. www.aip.ci. Consulté le 12 janvier 2020.
- Al-Achi A. (2005). Herbs that affect blood glucose levels. *Women's Health in Primary Care*, 8(7) : 325-330.
- Alberti K. & George M. (2010). The classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Textbook of diabetes* : 24-30.
- Alberti K.G. & Zimmet P.J. (1998). Définition and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1 : diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of who Consultation. *Diabetic Medicine*, 15(7) :539-553.
- Alejandro E.U., Gregg B., Blandino-Rosano M., Cras-Méneur C. & Bernal-Mizrachi E. (2015). Natural history of β -cell adaptation and failure in type 2 diabetes. *Molecular Aspects of Medicine*, 42 :19–41.
- Alia T. (2017). Activités anti-oxydante, antimicrobienne et antidiabétique de deux espèces spontanées utilisées dans le traitement du diabète dans la région de Ouargla : *Amodaucus leucotrichus* et *Anvillea radiata*. Thèse de doctorat, faculté des sciences de la nature et

- de la vie, département des sciences biologique, Université Kasdi Merbah-Ouargla, Alger, Algérie, 181p.
- Allain C., Poon L. & Chan C. (1974). Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clinical Chemistry*, 20 : 470-475.
- Almaça J., Molina J., Menegaz D., Pronin A.N., Tamayo A., Slepak V., Berggren P.O., & Caicedo A. (2016). Human Beta Cells Produce and Release Serotonin to Inhibit Glucagon Secretion from Alpha Cells. *Cell Reports*, 17 :3281–3291.
- Alwan A., Maclean D.R., Riley L.M., Mathers C.D. & Stevens G.A. (2011) Monitoring and surveillance of chronic noncommunicable diseases : progress and capacity in high-burden countries. *Lancet*, 27 :376-1861.
- Amadou A. (2006). Étude d'une recette traditionnelle, des écorces de tronc de *Sclerocarya birrea hosch* et de *Uapaca togoensis* pax utilisées dans le traitement du diabète. Thèse de Doctorat en faculté de medecine, de pharmacie et d'odontostomatologie, Université de Bamako, Mali, 141 p.
- Amiot M.J., Riollot C. & Landrier J.F. (2009). Polyphenols et syndrome metabolique. *Elsevier Masson SAS*, 5(3) : 476-482.
- Amiot M.J., Knol D., Cardinault N., Nowicki M., Bott R., Antona C., Borel P., Bernard J.P., Duchateau G. & Lairon D. (2011). Phytosterol ester processing in the small intestine : impact on cholesterol availability for absorption and chylomicron cholesterol incorporation in healthy humans. *Journal of Lipid Research*, 52(6) : 1256-1264.
- Anderson O.M., & Markham K.R. (2006) Flavonoids : Chemistry, Biochemistry and Applications. *Taylor et Francis Group*, 1(32) : 397-425.
- Andrade E.H., Zoghbi M.D.G. & Maia J.G. (2001). Volatiles from the leaves and flowers of *Carapa guianensis* Aubl. *Journal of Essential Oil Research*, 13 :436-438.
- Andre T. & Hammel P (2012). Le cancer du pancréas en question. Paris : fondation ARCAD, http://www.fondationarcad.org/sites/default/files/LIVRET_PANCREA%202012.pdf. Consulté le 10.12.2021
- Anonyme (2019). Diabète. Service endocrinologie du centre hospitalier de Perpignan <https://www.diabete.fr/le-diabete/comprendre-le-diabete/>. Consulté le 26-04-2019.
- Anusuya N. & Manian S. (2013). Antioxidant and free radical scavenging potential of different solvent extracts of *Indigofera tinctoria* L. leaves. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 1 : 142-147.

- Aponte J.C.MV., Malaga E., Zimic M., Quiliano M. & Vaisberg A. J. (2008) Synthèse, cytotoxicité et activité anti-Trypanosoma cruzi des nouvelles chalcones. *Journal Medicinal Chemistry*, 51(19) : 6230-6234.
- Atkinson M. & Eisenbarth G. (2001). Type 1 Diabetes : New Perspectives on Disease Pathogenesis and Treatment. *Lancet*, 58(9277) : 221-229.
- Azzi R., Djaziri R., Lahfa F., Sekkal F. Z., Benmehdi H. & Belkacem N. (2012). Ethnopharmacological survey of medicinal plants used in the traditional treatment of diabetes mellitus in the north western and south western Algeria. *Journal of Medicinal Plants Research*, 6 : 2041-2050.
- Babu P. S. & Stanely M.P. (2004). Antihyperglycaemic and antioxidant effect of hyponidd, an Ayurvedic herbomineral formulation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 56 : 1435–1442.
- Babu P.S. (2007). Antihyperglycaemic and antioxidant effect of hyponidd, an Ayurvedic herbomineral formulation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 56 : 1435–1442.
- Babu P.S., Prabuseenivan S. & Ignacimuthus.S. (2007). Cinnamaldehyde-A potential antidiabetic agent. *Phytomedicine*, 14 :15-22.
- Bacelô A. (1996). Série de monographies sur les maladies liées au vieillissement : Diabète sucré non-insuline-dépendant. *Maladies chroniques au Canada*, 17(1) :1-21.
- Badiaga M. (2011). Etude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de Nauclea latifolia Smith, une plante médicinale africaine récoltée au Mali. Thèse de Doctorat, Faculté des Sciences et Techniques, Mention : Chimie Organique, Université de Bamako, Mali, 136 p.
- Baeyens L., Hindi. S., Sorenson R.L. & German. M.S. (2016). β -Cell adaptation in pregnancy. *Diabetes , Obesity and Metabolism*, 18 : 63 - 70.
- Bah M.S. (1993). The importance of traditional veterinary medicine (TVM) in animal health programmes. Lawrence P.R., Lawrence K., Dijkman J.T. & Starkey P.H., eds. Research for development of animal traction in West Africa. Proceedings of the 4th workshop of West Africa Animal Traction Network, Kano, Nigeria. Addis Ababa, Ethiopia, 306 p.
- Bahuguna A., Khan I., Bajpai V.K. & Kang S.C. (2017) Test MTT pour évaluer le potentiel cytotoxique d'un médicament. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, 12 :115-118.
- Bansal P. & Wang. Q. (2008). Insulin as a physiological modulator of glucagon secretion. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 295 : 751-761.

- Barazzoni R., Gortan Cappellari G., Ragni M. & Nisoli E. (2018). Insulin resistance in obesity : an overview of fundamental alterations. *Eating and Weight Disorders*, 23 :149-157.
- Barreto S.G., Carati C.J., Toouli J. & Saccone G.T.P. (2010). The islet-acinar axis of the pancreas : more than just insulin. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 299 :10-22.
- Bartels H. & Böhmer M. (1971). Micro-determination of creatinine. *Clinica Chimica Acta*, 32 : 81-85.
- Batterham R.L., Le Roux C.W., Cohen M.A., Park A.J., Ellis S.M., Patterson M., Frost G.S., Ghatei M.A. & Bloom S.R. (2003). Pancreatic Polypeptide Reduces Appetite and Food Intake in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88 : 3989-3992.
- Beckers V. (2016). Service Santé et Environnement de la Province de Liège. Département Médecine. Diabète et sport, Paris, France, 287p.
- Béjot Y. & Giroud M. (2010). Stroke in diabetic patients. *Diabetes & Metabolism*, 36(3) : 84-87.
- Bekro Y.A., Mamyrbekova J., Boua B.B., Bi F.T. & Ehile E.E. (2007). Étude ethnobotanique et screening phytochimique de *Caesalpinia benthiana* (Baill.) Herend et Zarucchi (Caesalpinaceae). *Sciences & Nature*, 4(2) : 217-225.
- Belouidnine M., Zouaoui C., Jaidane A., Ouertani H. & Borni Z. (2013). Diabète et complications infectieuses : aspects épidémiologiques et cliniques. Service d'endocrinologie hôpital militaire de Tunis, Tunisie. *Diabetes & Metabolism*, 39(1) : 106-121.
- Ben Yakoub A.R., Abdehedi O., Jridi M., Elfalleh W., Bkhairia I., Nasri M. & Ferchichi A. (2020). Bioactive polysaccharides and their soluble fraction from Tossa jute (*Corchorus olitorius* L.) leaves. *Food Bioscience*, 37 : 100-741.
- Béné K., Camara D., Fofie N., Kangay B., Yapi A., Yapo Y., Ambe S. & Zirihi G. (2016). Étude ethnobotanique des plantes médicinales utilisées dans le Département de Transua, District du Zanzan (Côte d'Ivoire). *Journal of Animal & Plant Sciences*, 27 : 4230-4250.
- Benhaddou-Andaloussi A. (2009). Étude des propriétés antidiabétiques de *Nigella sativa* : sites d'action cellulaires et moléculaires. Thèse de doctorat en Pharmacologie, faculté de médecine, Université de Montréal, Canada, 87 p.
- Bergmeyer H., Hørdér M. & Rej R. (1986). Approved recommendation (1985) on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 3. IFCC

- method for alanine aminotransferase. *Journal of clinical chemistry and clinical biochemistry*, 24 : 481-495.
- Berrouiguet A., Ben Youcef M., Meguenni K. & Brouri m. (2009). Prevalence of cardiovascular risk factors : a survey at Tlemcen (Algeria). *Journal of Epidémiology*, 313-319
- Berthiot B. (1995). Centrafrique, coup d'oeil sur la santé. Profil pays, Bangui (OMS), RCA, 57p.
- Betts J.G., Desaix P., Johnson E., Johnson J.E., Korol O., Kruse D., Poe B., Wise J., Womble M.D. & Young K.A. (2013). *Anatomy & physiology*. Edition, OpenStax, Londres, Angleterre :1387 p.
- Bhat S.V ; Nagasampigi B.A & Sivakumar M. (2005). *Chemistry of Natural Products*. Narosa Springer ,70 :115-252.
- Blickle J.F. (2011). Diabète. *Nutrition clinique pratique*, 183-200.
- Böni-Schnetzler M., Boller S., Debray S., Bouzakri K., Meier D.T., Prazak R., Kerr-Conte J., Pattou F., Ehses J.A., & Schuit F.C. (2009). Free fatty acids induce a proinflammatory response in islets via the abundantly expressed interleukin-1 receptor I. *Endocrinology*, 150 : 5218 - 5229.
- Bonnet P. (2015). *Corchorus Olitorius* (PROTA). *Plant Resources of Tropical Africa*, 1 (529) : 1-2.
- Bordier L., Dupuy O., Leberre J.P., Garcia C., Duval F., Mayaudon H. & Bauduceau B. (2009). Les calcifications coronaires au cours du diabète. *Médecine des maladies métaboliques*, 3(3) : 261-266.
- Boucher J., Kleinridders A., & Kahn C.R. (2014). Insulin Receptor Signaling in Normal and Insulin-Resistant States. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* ,6 : 191- 199.
- Bouhanick B., Barigou M., Kantambadouno J.B. & Chamontin B. (2013). Contrôle glycémique et complications liées au diabète : que faut-il en penser ? Épidémiologie, données des principaux essais cliniques et méta-analyses. *Press Medicine*, 42(5) : 849–854.
- Bouhours-Nouet N. & Coutant R. (2005). Clinique et diagnostic du diabète de l'enfant. *EMC Pédiatrie*, 2(3) : 220-242.
- Bouic P.J. & Lamprecht J.H. (1999). Plant sterols and sterolins : A review of their immune modulating properties. *Alternative Medicine Review*, 4 : 170-177.
- Boullu S., Batteux F. & Briet M. (2009). Pancréas endocrine et régulation de la glycémie. *Physiologie humaine*. Editions Pradel, Ruel-Malmaison, France, 584 p.
- Bouquet A. & Debray M. (1974). *Plantes médicinales de la Cote d'Ivoire travaux et documents de l'O.R.S.T.O.M.*, Paris, France, 232 p.

- Boussarie D (2003). Affection bucco-dentaire chez les rongeurs et les lagomorphes de compagnie. Dans les essentiels, consultation des petits mammifères de compagnie. Maisons-Alfort, les éditions du point vétérinaire, pp 119 - 124.
- Bouzakri K., Plomgaard P., Berney T., Donath M.Y., Pedersen B.K. & Halban P.A. (2011). Bimodal effect on pancreatic β -cells of secretory products from normal or insulin-resistant human skeletal muscle. *Diabetes*, 60 :1111–1121.
- Brazeau P., Vale W., Burgus R., Ling N., Butcher M., Rivier J. & Guillemin R. (1973). Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science*, 179 : 77–79.
- Breton M.F., Vergari E., Zhang Q. & Clark A. (2015). Alpha-, Delta- and PP-cells : Are They the Architectural Cornerstones of Islet Structure and Co-ordination ? *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 63 :575–591.
- Broca C., Gross R., Petit P., Sauvaire Y., Manteghetti M., Tournier M. & Ribes G. (1999). 4-hydroxyisoleucine : experimental evidence of its insulinotropic and antidiabetic properties. *American Journal Of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 277(4) : 617-623.
- Brue T., Castinetti F. & Gaborit B. (2008). Endocrinologie Diabétologie Nutrition. Edition ellipses, Paris, France, 217p.
- Bruneton J. (1993). Pharmacognosie, Phytochimie : Plants médicinales, 2eme édition : TEC & DOC, Paris, France, 914 p.
- Bruneton J. (1999). Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales. 4e édition, TEC & DOC, Paris, France, 1269 p.
- Brusq J.M., Nicolas A., Grondin P., Guillard R., Martin S., Saintillan Y. & Marc I. (2008). Inhibition of lipid synthesis through activation of AMP kinase : an additional mechanism for the hypolipidemic effects of berberine. *Lipid Research*, 47 : 1281-1288.
- Butler A.E., Cao-Minh L., Galasso R., Rizza R.A., Corradin A., Cobelli C. & Butler P.C. (2010). Adaptive changes in pancreatic beta cell fractional area and beta cell turnover in human pregnancy. *Diabetologia*, 53 : 2167- 2176.
- Buysschaert M. & Hermans M.P. (1998). Critères révisés et nouvelle classification du diabète sucré. *Louvain Medical*, 117 :1- 6.
- Campbell J.E. & Drucker D.J. (2015). Islet α cells and glucagon critical regulators of energy homeostasis. *Nature Reviews Endocrinology*, 11 : 329 - 338.
- Campbell S.A., Golec D.P., Hubert M., Johnson J., Salamon N., Barr A., MacDonald P.E., Philippaert K. & Light P.E. (2020). Human islets contain a subpopulation of glucagon-

- like peptide-1 secreting α cells that is increased in type 2. *Diabetes. Molecular Metabolism*, 39 :101-114.
- Campbell J.E. & Newgard C.B. (2021). Mechanisms controlling pancreatic islet cell function in insulin secretion. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 22 : 1426 -158.
- Caquet R. (2012). Diabète sucré. Analyses de laboratoire en odontostomatologie. 3eme édition, Elsevier Masson, paris, France,168p.
- Cardenas. (2017). Régime hypercalorique : bien composer ses menus pour prendre du poids sans risque. https://www.doctissimo.fr/html/forme/cures/fo_506_cures14.htm. Consulté le 03/05/ 2021.
- Caro J.F., Sinha M.K., Raju, S.M., Ittoop O., Pories W.J., Flickinger E.G., Meelheim D. & Dohm G.L. (1987). Insulin receptor kinase in human skeletal muscle from obese subjects with and without noninsulin dependent diabetes. *Journal of Clinical. Investigation*, 79 : 1330 -1337.
- Casillas J.M., Denis C., Philip J.L., Laurent Y. & Gremeaux V. (2009). Activité physique, athérome et athérombose. *Médecine des maladies métaboliques*, 3 : 15 - 19.
- Castro A.J.G., Frederico M.J.S., Cazarolli L.H., Mendes C.P., Bretanha L.C., Schmidt E.C. & Pizzolatti M. G. (2015). The mechanism of action of ursolic acid as insulin secretagogue and insulinomimetic is mediated by cross-talk between calcium and kinases to regulate glucose balance. *Biochimica Et Biophysica Acta (Bba)-General Subjects*, 1850 (1) : 51-61.
- Cecchini M., Sassi F., Lauer J., Lee Y., Guajardo-Barron V. & Chishol D. (2010). Tackling of unhealthy diets, physical inactivity, and obesity : health effects and cost-effectiveness. *Lancet*, 376 (9754) : 1775-1784.
- Cerasi E. & Ktorza A. (2007). Plasticité anatomique et fonctionnelle des cellules β du pancréas endocrine et diabète de type 2. *Medical Sciences*, 23 : 885 - 894.
- Chakravarthy B.K., Gupta S., Gambhir S.S. & Gode K.D. (1981). Pancreatic beta cell regeneration in rats by (-) epicatechin. Edition Lancet, Londres, Angleterre,759p.
- Chatila T. (2009). Regulatory T cells : Key Players in Tolerance and Autoimmunity. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 38(2) : 265 - 272.
- Chen C., Cohrs C.M., Stertmann J., Bozsak R. & Speier S. (2017). Human beta cell mass and function in diabetes : Recent advances in knowledge and technologies to understand disease pathogenesis. *Molecular Metabolism*, 6 : 943 - 957.

- Chen H., Gu X., Liu Y., Wang J., Wirt S.E., Bottino R., Schorle H., Sage J. & Kim S.K. (2011). PDGF signalling controls age-dependent proliferation in pancreatic β -cells. *Nature* ,478 :349-355.
- Chong M.W.K., Gu K.D., Lam P.K.S., Yang M. & Fong W.F. (2000). Etude de la cytotoxicité de la microcystine-LR sur cellules en culture. *Chemosphère*, 41 : 143-147.
- Chwalek M. (2004). Hémisynthèse de saponosides à hédégénine. Etude de l'influence de la chaîne osidique sur l'activité hémolytique. Thèse de doctorat, Spécialité : Chimie Organique des Substances Naturelles Université de Remis, France, 91 p.
- Cisse A., Gueye M., Ka A., Ndiaye F., Koma S. & Akpo L.E. (2016). Ethnobotanique des plantes medicinales chez les bergers peuls de Widou Thiengoly de la commune de Tessekere (Ferlo-Nord Senegal). *Journal of Applied Biosciences*, 98(0) : 9301 – 9308
- Cohen M.A., Ellis S.M., Le Roux C.W., Batterham R.L., Park A., Patterson M., Frost G.S., Ghatei M.A. & Bloom S.R. (2003). Oxyntomodulin Suppresses Appetite and Reduces Food Intake in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88 : 4696-4701.
- Daneman D. (2006). Type 1 diabetes. *Lancet*, 367(9513) : 847-858.
- Dean P.M. (1973). Ultrastructural morphometry of the pancreatic β -cell. *Diabetologia*, 9 : 115-119.
- DeFronzo R.A., Davidson J.A. & Del Prato S. (2012). The role of the kidneys in glucose homeostasis : a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 14 : 5-14
- DeFronzo R.A., Ferrannini E., Alberti K.G.M.M., Zimmet P. & Alberti G. (2015). International Textbook of Diabetes Mellitus, 2 volumes Set. 3ème édition, John Wiley & Sons, new York, Etats-unis, 1228 p.
- Dehayem M. (2016). Définition classification et physiopathologie du diabète, Service d'Endocrinologie Diabétologie de Centre National de l'Obésité Hôpital Central Yaoundé, Yaoundé, Cameroun, 30 p.
- DeMeyts P. (2016). The Insulin Receptor and Its Signal Transduction Network. In Endotext, K.R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce, G. Chrousos, W.W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, A. Grossman, J.M. Hershman, J. Hofland, et al., eds. *South Dartmouth*, 7 :231-247.
- Di-Carlo G., Mascolo N., Izzo A.A. & Capasso F. (1999). Flavonoids : old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. Review *Life Science*, 65 : 337- 353.

- Dibong S.D., Mpondo Mpondo E., Ngoye A., Kwin M.F & Betti J.L. (2011). Ethnobotanique et phytomédecine des plantes médicinales de Douala, Cameroun. *Journal of Applied Biosciences*, 37 : 2496-2507.
- Djahra.A. (2015). Etude phytochimique et activité antimicrobienne, antioxydante, antihépatotoxique du marrube blanc ou *marrubium vulgare L.* *Journal of Molecular Medicine*, 90 : 445- 457
- Doudach L., Meddah B., Benbacer L., Hammani K., El mzibri M., Elomri A. & Cherrah Y. (2013). Ethnopharmacological studies of *Mesembryanthemum nodiflorum*. *Phytopharmacology*, 4(2) :246-258.
- Drouin P., Blickle. J.F., Charbonnel B., Eschwege E., Guillausseau P.J., Plouin P.F., Daninos J.M., Balarac N. & Sauvanet J.P. (1999) diagnostic et classification du diabète sucre les nouveaux critères. *Diabetes & Metabolism*, 25 : 72-83.
- Dubois-Laforgue. (2007). Étiologie et physiopathologie du diabète de type1. *Endocrinologie-Nutrition*, 1-18.
- Dubois-Laforgue. (2010). Progrès physiopathologiques dans le diabète de type1. *Revue du praticien*, 60 : 165-169.
- Duclos M. & Gautier J.F. (2009). Activite physique et diabete de type 2. *Medecine des maladies metaboliques*, 3 (1) : 31–80.
- Elliott A.D., Ustione A. & Piston D.W. (2015). Somatostatin and insulin mediate glucoseinhibited glucagon secretion in the pancreatic α -cell by lowering cAMP. *American Journal of Physiol Endocrinologyand Metabolism*, 308 :130-143.
- Eyog-Matig O., Ndoeye O., Kengue J. & Awono A. (2006). Les fruitiers forestiers comestibles du Cameroun. Cotonou : International Plant Genetic Resources Institute, (IPGRI) Regional Office for West and Central Africa, 203 p.
- Fabiny D. (1971). Ertinghausen G. Automated reaction-rate method for determination of serum creatinine with the Centrifichem. *Clinical Chemistry*, 17 : 696-700.
- Fantuzzi G. (2005). Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 115 :911-919.
- Farooqui A. A. (2015). High calorie diet and the human brain. Springer, New York, USA : 193-218.
- FID (2013). Fédération Internationale du Diabète, Atlas du diabète de la FID. 6eme édition. Brussels, Belgique, 160 p.
- FID (2017). Atlas du Diabète de la FID, 8eme édition. FID. Bruxelles, Belgique, 150 p
- FID (2019). Atlas du Diabète de la FID, 9eme édition. FID. Bruxelles, Belgique, 167 p.

- FID (2021). Atlas du Diabète de la FID, dixième édition. FID. Bruxelles, Belgique, 167 p.
- Finan B., Capozzi M.E. & Campbell J.E. (2020). Repositioning Glucagon Action in the Physiology and Pharmacology of Diabetes. *Diabetes*, 69 :532-541.
- Fiorucci S. (2006). Activités biologiques de composés de la famille de flavonoïdes : approches par des méthodes de chimie quantique et de dynamique moléculaires, Thèse de doctorat, en faculté de médecine, Université de Nice, France, 211 p.
- Fleury M. (1991). Les hommes-forêts, essais d'ethnobotanique chez les aluku (Boni) en Guyane française, Paris VI, France, 357 p.
- Fourlanos S., Perry C., Stein M.S., Stankovich J., Harrison L.C. & Colman P.G. (2006). A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care*, 29(5) : 970- 975.
- Friedewald W., Levy R. & Fredrickson D. (1972). Estimation of the concentration of lowdensity lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry*, 18 : 499–502.
- Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M., Iwaki M., Yamada Y., Nakajima Y., Nakayama O., Makishima M., Matsuda M. & Shimomura I. (2004). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, 114 : 1752–1761.
- Gelling R.W., Du X.Q., Dichmann D.S., Romer J., Huang H., Cui L., Obici S., Tang B., Holst, J.J. & Fledelius C. (2003). Lower blood glucose, hyperglucagonemia, and pancreatic alpha cell hyperplasia in glucagon receptor knockout mice. *Proceedings of National Academy of Sciences*, 100 : 1438–1443.
- Ghalandari H., Hosseini-Esfahani F. & Mirmiran P. (2015) The association of polymorphisme in leptin /leptin receptor genes and ghrelin / ghrelin receptor genes with overweight/obesity and the related metabolic disturbances : a review. *International Journal Endocrinology and Metabolism*, 1(3) :13-19073.
- Girard J. (2013). Le rôle du rein dans l'homéostasie du glucose. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 7 :41- 48.
- Goodyer W.R., Gu X., Liu Y., Bottino R., Crabtree G.R. & Kim S.K. (2012). Neonatal β Cell Development in Mice and Humans Is Regulated by Calcineurin/NFAT. *Developmental Cell*, 23 : 21–34.
- Gregg B.E., Moore P.C., Demozay D., Hall B.A., Li M., Husain A., Wright A.J., Atkinson, M.A. & Rhodes C.J. (2012). Formation of a Human β -Cell Population within Pancreatic

- Islets Is Set Early in Life. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97 : 3197 - 3206.
- Grimald A. (2000). Diabétologie question d'internat. Thèse unique de doctorat, Faculté de médecine Pitié Salpêtrière, Université PARIS-VI Pierre et Marie Curie, France, 92 p.
- Grimaldi A. & Bosquet F. (1985). Microangiopathie diabétique fonctionnelle. *Revue de Medecine interne*, 6 (2) : 127-141.
- Gueyraud R.K., Hriday S.P., Pankaj S. & Allico J.D. (2019). Technique d'étude de la toxicité des extraits de plante par la méthode du MTT. *American Journal of Innovative Research and Applied Sciences*, 9(1) : 30-32.
- Guévara N. (2015). Valorisation chimique de la biomasse oléagineuse d'origine béninoise : *Lophira lanceolata* et *Carapa procera*. Thèse de Doctorat en cotutelle/UAC-UL, Université de Lorraine (Quebec) et Université d'Abomey-calavi, Bénin, 196 p.
- Guèye M. Kenfack D. & Forget P.M. (2010). Importance socioculturelle, potentialités économiques et thérapeutiques du *Carapa* (Meliaceae) au Sénégal. Van der Burgt X. van der Maesen J. & Onana J.M., eds. *Systématique et conservation des plantes africaines*. Kew, UK : Royal Botanical Gardens, Sénégal, pp. 359-367.
- Guignard J.L. (1979). *Abrégé de biochimie végétale* .2 -ème édition Masson, Paris, France, 237p.
- Guillemot N. (2004). Le *Carapa*, un arbre tropical aux intérêts écologiques et économiques prometteurs. Rapport de stage, INRA, Paris-Grignon, France, 23 p.
- Haleem D. J. & Mahmood K. (2019). Brain serotonin in high-fat diet-induced weight gain, anxiety and spatial memory in rats. *Nutritional Neuroscience* :1-10.
- Hamkes C. (2006). Uneven dietary development : linking the policies and processes of globalization with the nutrition transition, obesity and diet-related chronic diseases. *Globalization and Health*, 2(4) : 1-18.
- Hammer M. & Johns E. (1993). Tapping an amazonian plethora four medicinal plants of marajo Island Para (Brazil). *Journal of Ethnopharmacology*, 40(1) :53-75.
- Han L.K., Xu B.J., Kimura Y., Zheng Y.N. & Okuda H. (2000). Platycodi radix affects lipid metabolism in mice with high fat diet-induced obesity. *Journal of Nutrition*, 130(11) : 2760-2764.
- Hanhineva K., Törrönen R., Bondia-Pons I., Pekkinen J., Kolehmainen M., Mykkänen H. & Poutanen K. (2010). Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 11(4) :1365-1402.

- Hartig, S.M. & Cox A.R. (2020). Paracrine signaling in islet function and survival. *Journal of Molecular Medicine*, 98 : 451–467.
- Harveer Singh Cheema, Om Prakash, Anirban Pala, Feroz Khan, Dnyaneshwar U. Bawankule., Mahendra P. & Darokar. (2014). La glabridine induit un stress oxydatif apoptose médiée comme la mort cellulaire du parasite du paludisme *Plasmodium falciparum*. *Elsevier*, 63(2) :349-358.
- Harwood H.J., Chandler C.E., Pellarin L.D., Bangerter F.W., Wilkins R.W., Long C.A., Cosgrove P.G., Malinow M.R., Marzetta C.A. & Pettini J.L. (1993). Pharmacologic consequences of cholesterol absorption inhibition : alteration in cholesterol metabolism and reduction in plasma cholesterol concentration induced by the synthetic saponin bêta-tigogenin cellobioside (CP-88818; tiqueside). *Journal of Lipid Research*, 34(3):377-395.
- Heidarzadeh S., Farzanegi P., Azarbayjani M.A. & Daliri R. (2013). Purslane Effect on GLP-1 and GLP-1 receptor in type 2 diabetes. *Electronic physician*, 5(1) :582- 587
- .Hii C.S.T. & Howell S.L. (1984). Effect of epicatechin on rat islets on Langerhans. *Diabetes*, 33 : 291-296.
- Hollman P. H. (2001). Evidence for health benefits of plant phenols : local or systemic effects? *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 81(9) : 842-852.
- Hotamisligil G.S., Shargill N.S. & Spiegelman B.M. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factoralpha : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 259(591) :87-91.
- Hou J.C., Min L. & Pessin J.E. (2009). Insulin granule biogenesis, trafficking and exocytosis. *Vitam Horm*, 80 : 473-506.
- Hougni A., Kpadé P.C. & Djihinto A.C. (2006). Programme de promotion du coton biologique au Burkina Faso. Rapport annuel de Recherche de Bulletin Agronomique du Bénin, Institut National des Recherches Agricoles Bénin, Ouagadougou, Burkina Faso, 22 p.
- Huang D.J., Lin C.D., Chen H.J. & Lin Y.H. (2014). Antioxidant and antiproliferative activities of sweet potato (*Ipomoea batatas* [L.] Lam ‘Tainong 57’) constituents. *Botanical Bulletin of Academia Sinica*, 45 : 179-186.
- Hui H., Tang G. & Go V.L. (2009). Hypoglycemic herbs and their action mechanisms. *Chinese Medicine*, 4 (1) : 1-11.
- Huising M.O. (2020). Paracrine regulation of insulin secretion. *Diabetologia*, 63 : 2057-2063.

- Ichiki H., Miura T., Kubo M., Ishihara E., Komatsu Y., Tanigawa K. & Okada M. (1998). New antidiabetic compounds, mangiferin and its glucoside. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 21 (12) : 1389-1390.
- Imbert G. (2008). Vers une étude ethnoépidémiologique du diabète de type 2 et de ses complications. *Santé Publique*, 20 :113-124.
- Inzucchi S., Bergenstal R., Buse J., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M., Peters A., Tsapas A., Wender R. & Matthews D. (2015a). Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes. (2015a) patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*, 58(3) : 429-442.
- Inzucchi S., Bergenstal R., Buse J., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M., Peters A., Tsapas T., Wender R. & Matthews D. (2015b). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015 : A patient-centered approach : Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 38(1) : 140-149.
- Jacqueminet S. & Grimaldi A. (2005). Guide pratique du diabète, In 2 : Quand et comment diagnostiquer un diabète. Edited by Elsevier Masson, France, 271 p.
- Jarald E., Balakrishnan S.J. & Chandra J.D. (2008). Diabetes and Herbal Medicines. *Iranian journal of pharmacology and therapeutics*, 45(2) : 97-106.
- Johnson I.S. (1983). Human insulin from recombinant DNA technology. *American Association for the Advancement of Science*, 219(4585) : 632-637.
- Judd W.S., Campbell C.S., Kellogg E.A. & Stevens P. (2002). Botanique Systématique : une perspective phylogénétique ; 1^{ème} édition, DEBOECK, France, 336 p.
- Kahn B.B. & Flier J.S. (2000). Obesity and insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*, 106 : 473-481.
- Kailey B. van de Bunt M., Cheley S., Johnson P.R., MacDonald P.E., Gloyn A.L., Rorsman P. & Braun M. (2012). SSTR2 is the functionally dominant somatostatin receptor in human pancreatic β - and α -cells. *American Journal of Physiology Endocrinology Metabolism*, 303 :1107-1116.
- Kamalakkanan N. M., Rajadurai. & Prince P. S. (2003). Effect of Aegle marmelos fruits on normal and streptozotocin diabetic Wistar rats. *Journal of Medicinal Food*, 6 : 93–98.
- Kambouche N., Merah B., Derdour A., Bellahouel S., Bouayed J., Dicko A., Younos C. & Soulimani R. (2009). Hypoglycemic and antihyperglycemic effects of Anabasis

- articulate (Forssk) Moq (Chenopodiaceae), an Algerian medicinal plant. *African Journal of Biotechnology*, 8(20) : 5589-5594.
- Katayama Y., Soya H. & Fujinaka M. (2009). Evaluation of New Homogeneous Assay Kit to Determine HDL-C with a High Reactivity with Cholesterol in Various Types of HDL. AACC Meeting, Poster Abstract ,103p.
- Kaufman R.J. (2011). Beta-Cell Failure, Stress, and Type 2 Diabetes. *New Englang Journal of Medicine*, 365 :1931- 1933.
- Kebieche M. (2009). Activité biochimique des extraits flavonoïdiques de la plante *Ranunculus repens* L : effet sur le diabète expérimental et l'hépatotoxicité induite par l'Epirubicine, Thèse de Doctorat, Université Mentouri Constantine Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie Département de Biochimie-Microbiologie, Alger, Algérie ,143p.
- Kim S.H., Hyun S.H. & Choung S.Y. (2006). Anti-diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in db/db mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 104(12) :119-123.
- Klover P.J. & Mooney R.A. (2004). Hepatocytes : critical for glucose homeostasis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 36 : 753-758.
- Knop FK. & Eje Prize (2018) : a gut feeling about glucagon. *Eur. Journal.Endocrinol*, 178 :267-280.
- Kolb H., Kiesel H., Greulich B. & Vander Bosh J. (1982). Lack of antidiabetic effect of (-) epicatechin. *Lancet*, 1 : 1303-1304.
- Korthikunta V., Pandey J., Singh R., Srivastava R., Srivastava A. K., Tamrakar A.K. & Tadigoppula N. (2015). In vitro anti-hyperglycemic activity of 4-hydroxy- isoleucine derivatives. *Phytomedicine*, 22 (1) : 66-70.
- Kulina G.R. & Rayfield E.J. (2016). The Role of Glucagon in the Pathophysiology and Management of Diabetes. *Endocrine Practice*, 22 : 612-621.
- Kumari K. & Augusti K. (2002). Antidiabetic and antioxydant effects of S-methylcysteine sulfoxide isolated from onions (*Allium cepa* linn) as compared to standard drugs in alloxan diabetic rats. *Indian Journal Of Experimental Biology*, 40 (9) : 1005-1009.
- Kumari K., Mathew B. C. & Augustin K. (1995). Antidiabetic and hypolipidemic effects of S-methyl cysteine sulfoxide isolated from *Allium cepa* linn. *Indian Journal Of Biochemistry & Biophysics*, 32 (1) : 49-54.
- Langlois A., Vion J., Dumond A., Pinget M. & Bouzakri K. (2021a). New Recommendations for T2D Management : Beneficial Impact of Exerkines on Pancreatic b-Cells Function and Glucose Homeostasis in Skeletal Muscle. *Journal of Diabetes and Clinical Research*, 3 :78 -87.

- Langlois A., Forterre A., Pinget M. & Bouzakri K. (2021b). Impact of moderate exercise on fatty acid oxidation in pancreatic β -cells and skeletal muscle. *Journal of Endocrinological Investigation*, 44 :1815- 1825.
- Lasalita-Zapico F.C., Aguilar C.H.M., Madas J.B. & Eroy M.N. (2012). Chemical Composition, Antimicrobial Properties and Toxicity of *Jatropha curcas* Provenances from Diverse Origins. *International Journal of Agriculture and Biology*, 14 : 625-628.
- Lean M., Moroozu M., Kelly I., Burns J., Taluar D., Sattar N. & Crozier A. (1999). Dietary flavonols protect diabetic human lymphocytes against oxidative damage to DNA. *Diabetes*, 48 :176 -181.
- Lenzen S. (2008). The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, 51 : 216-226.
- Léon P., Jean-Louis S. & Gerard C. H. (2003). Diabète et maladies métaboliques. Masson 4ème édition, Paris, France, 384 p.
- Lerdu O. (2019). Impact d'un régime riche en gras sur la pathologie tau de type maladie d'Alzheimer. *Obésité*, 3(3) : 97-98.
- Leung W.T.W., Busson F. & Jardin C. (1968). Food composition table for use in Africa. FAO, Rome, Italy, 306 p.
- Lhuillier A. (2007). Contribution à l'étude phytochimique de quatre plantes malgaches : *Agauria salicifolia hook Fexoliver*, *Agauria polyphlia baker* (Ericaceae), *Tambourissa trichophylla baker* (Monimiaceae) et *Embelia concinna baker* (Myrsinaceae). Thèse de doctorat, département des substance naturelles et pharmacophores Université de Toulouse, France, 153 p.
- Little J.W. & Rhodus N.L. (2007). Pharmacologic management of type 1 diabetes : a review for dentistry. *General Dentistry* ; 55 : 403-409.
- Longo M., Zatterale F., Naderi J., Parrillo L., Formisano P., Raciti G.A., Beguinot F. & Miele C. (2019). Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *International Journal of Molecular Sciences*, 20 : 23-58.
- Loumerem M & Alercia A. (2016). Descriptors for jute (*Corchorus olitorius L*). *Genetic Resources and Crop Evolution*, 63 : 1103-1111.
- Luo Y., Chen G., Ji B., Guo Y. & Tian F. (2008). Evaluation of antioxidative and hypolipidemic properties of a novel functional diet formulation of *Auricularia auricularia* and Hawthorn. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, 30 : 1-7.

- MacDonald P.E., El-kholy W., Riedel M.J., Salapatek A.M.F., Light P.E. & Wheeler M.B. (2002). The Multiple Actions of GLP-1 on the Process of Glucose-Stimulated Insulin Secretion. *Diabetes*, 51 : 434 - 442.
- Mahmoud A.S., Thao N. & Mario A. (2016). *Corchorus Olitorius* Linn : A Rich Source of Ω -Fatty Acids. *Pharmaceutica Analytica Acta*, 7(6) : 1-9.
- Makkar H.P.S., Siddhuraju P & Becker K. (2007). Plant Secondary Metabolites, Methods in Molecular Biology. *Journal of Materials science and chemical*, 67 :93-111.
- Malheiros R.T., Delgado H.O., Felber D.T., Kraus S.I., Dos-Santos. ARS., Manfredini V. & da Silva M.D. (2021). Les troubles de l'humeur sont associés à la réduction du facteur neurotrophique dérivé du cerveau dans l'hypocampe chez les rats soumis au régime hypercalorique. *Maladie métabolique du cerveau*, 36 (1) : 145-151.
- Mandal S., Barik B., Mallick C. & Ghosh D. (2008). Therapeutic effect of ferulic acid, an ethereal fraction of ethanolic extract of seed of *Syzygium cumini* against streptozotocininduced diabetes in male rat. *Methods And Findings In Experimental And Clinical Pharmacology*, 30(2) : 121-128.
- Manning B.D. & Toker A. (2017). AKT/PKB Signaling : Navigating the Network. *Journal of Cell biology* ,169 : 381-405.
- Marfak A. (2011). Radiolyse gamma des flavonoides. Etude de leur réactivité avec les radicaux issus des alcools : formation des depsides. Thèse de doctorat en faculté des sciences et techniques, Université de Limoges, France ,45p.
- Marker J. & Maclaren N. (2001). Immunopathology of immune-mediated (type 1) diabetes. *Clinics in laboratory medicine*, 21(1) : 15-30.
- Marles R.J & Farnsworth N.R. (1995). Antidiabetic plants and their active constituents. *Phytomedicine*, 2 :13-189.
- Marouf A. & Joël R. (2007). La botanique de A à Z. Edition Dunod, Paris, France :66-82.
- Martin P. & Crump M. (2003). The Endocrine Pancreas. In : pineda m., dooley m.p., McDonald's Veterinary endocrinology and reproduction, 5eme edition, Iowa : Iowa State University Press, Iowa, Etat -Unis : 141-163.
- Mawa T., Doumbia I., Yeo S.O., Yapi H.F., N'guessan J.D. & Djaman A.J. (2019). Phytochemical studies and evaluation of the hypoglycemic activity of the methanolic extract of *Tetrapleura tetraptera* sheets ((schumach & thonn.) taub.1891). *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*, 12 (8) : 1189-1201.

- Maysami S., Haley M.J., Gorenkova N., Krishnan S., McColl B. W. & Lawrence C. B. (2015). Prolonged diet-induced obesity in mice modifies the inflammatory response and leads to worse outcome after stroke. *Journal of neuroinflammation*, 12 : 140 - 160.
- Mbanya J., Assah F., Saji J. & Atanga E. (2014). Obesity and type 2 diabetes in Sub-Sahara Africa. *Current Diabetes Reports*, 14(7) : 501-589.
- Mbodj N. (2003). Etude de l'activité antidiabétique des extraits Acétoniques, Méthanoliques et Hexaniques de *Vernonia colorata* (willd/drake) chez des rats wistar. Thèse de doctorat en science medicale, Université cheikh Anta Diop de Dakar, Dakar, Sénégal, 61 p.
- Mc-Calley D.V. (2002). Analysis of the cinchona alkaloids by high-performance liquid chromatography and other separation technical. *Review Journal of Chromatography*, 967 :119-122.
- Meier J.J., Butler A.E., Saisho Y., Monchamp T., Galasso R., Bhushan A., Rizza R.A. & Butler P.C. (2008). β -Cell Replication Is the Primary Mechanism Subservicing the Postnatal expansion of β -Cell Mass in Humans. *Diabetes*, 57 : 1584-159.
- Mibei E.K., Ojijo N.K.O., Karanja S.M. & Kinyua J.K. (2012). Phytochemical and antioxidant analysis of methanolic extracts of four african indegenous leafy vegetables. *Annals Food Science and Technology*, 13(1) :37-42.
- Miida T., Nishimura K. & Okamura T. (2014). Validation of homogeneous assays for HDLcholesterol using fresh samples from healthy and diseased subjects. *Atherosclerosis*, 233(1) : 253-259.
- Misawa E., Tanaka M., Nomaguchi K., Nabeshima K., Yamada M., Toida T. & Iwatsuki K. (2012). Oral ingestion of Aloe vera phytosterols alters hepatic gene expression profiles and ameliorates obesity-associated metabolic disorders in zucker diabetic fatty rats. *Journal Of Agricultural And Food Chemistry*, 60 (11) : 2799-2806.
- Mohammed A. (2007) - Les atteintes cutanées associées au diabète sucré. Thèse de doctorat en Midcine, Université de Fés, Maroc, 70 p.
- Mohammed A., Ibrahim M.A. & Islam M.S. (2014). African medicinal plants with antidiabetic potentials. *A Review Planta Medica*, 80 : 354-377.
- Mohammedi Z. (2011). Etude du pouvoir Antimicrobien et Antioxydant des Huile Essentielles et flavanoides de quelques plantes de la région de Tlemcen. Mémoire de Magister faculté technologie, Université de Tlemcen, Algérie, 50 p.
- Moore K.J., Sheedy F.J. & Fisher E.A. (2003). Macrophages in atherosclerosis : a dynamic balance. *Nature Reviews Immunology*, 13 : 709-721.

- Morisset J. (2008) Negative control of human pancreatic secretion : physiological mechanisms and factors. *Pancreas*, 37 :1-12.
- Motta P.M., Macchiarelli G., Nottola S.A. & Correr S. (1997). Histology of the exocrine pancreas. *Microscopy Research and Technique*, 37 : 384-398.
- Müller T.D., Nogueiras R., Andermann M.L., Andrews Z.B., Anker S.D., Argente J., Batterham R.L., Benoit S.C., Bowers, C.Y. & Broglio F. (2015). Ghrelin. *Molecular Metabolism*, 4 : 437- 460.
- Naik R.G. & Palmer J.P. (2003). Latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 4 : 233-241.
- Natali A. & Ferrannini E. (2006). Effects of metformin and thiazolidinediones on suppression of hepatic glucose production and stimulation of glucose uptake in type 2 diabetes : a systematic review. *Diabetologia*, 49(7) : 434-441.
- Nawel H. (2011). Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « high fat » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat en science alimentaire, université mentouri de constantine, constantine, Algérie,154p.
- Olagbende-Dada S.O., Ogbonnia S.O., Coker H. A. B. & Ukpo G.E. (2011). Blood glucose lowering effect of Aqueous extract of *Gratophyllum pictum* (Linn) Griff on alloxan induced diabetic rats and its acute toxicity in mice. *African Journal Of Biotechnology*, 10(6) :1039-1043.
- OMS (1999). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva, Suisse, 59 p.
- OMS (2009). “diabète”. In : [www.who.int/fr aide-mémoire n°312](http://www.who.int/fr/aide-memoire/n312), consulté le 15 novembre 2009.
- OMS (2019). http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/fr/. p.4. Consulté le 12/02/2020.
- OMS (2013). Diabète. [www.who.int/topics/ Aide mémoire N3](http://www.who.int/topics/Aide_memoire_N3) , Consulté le 12 octobre 2013.
- Osawaru E., Ogwu M.C., Chime A.O. & Amorighoye A.R. (2012). Morphological evaluation and protein profiling of three accessions of Nigerian *Corchorus* Linn.Species. *Bayero Journal of Pure and Applied Sciences*, 5 (1) : 26 -32.
- Ouali K., Trea F., Toumi L., Bairi A., Maurel D. & Guellati M.A. (2007). L'héspéridine, un antioxydant flavonoïde qui diminue le stress oxydatif et prévient les malformations fœtales au cours du diabète gestationnel expérimental. *Phytothérapie*, 5 : 204- 209.
- Ouchfoun M. (2010). Validation des effets antidiabétiques de *Rhododendron groenlandicum*, une plante médicinale des Cris de la Baie James dans le modèle *in vitro* et *in vivo* :

- Élucidation des mécanismes d'action et identification des composés actifs. Thèse de doctorat en science, Université de Montréal Faculté des études supérieures et postdoctorales, Montréal, Canada, 140 p.
- Özlem G.U. & Giuseppe M. (2007). Saponins : Properties, Applications and Processing. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 47(3) : 231-258.
- Pamplona R.G. (2001). Guide des plantes médicinales. Bibliothèque, éducation et santé, Madrid, Paris, 1 : 232-298.
- Pandé A.N, Biswas S., Reddy N.D., Jayashree B.S., Kumar N. & Rao C.M. (2017) In vitro et in vivo des études anticancéreuses sur les dérivés de la 2'-hydroxy chalcone présentent une apoptose dans les cellules cancéreuses du côlon par inhibition du hdac et arrêt du cycle cellulaire. *Journal EXCLI*, 16 : 448-463.
- Papin J. & Lang J. (2009). Bases moléculaires des défauts sécrétoires des cellules β pancréatiques lors de la glucotoxicité. Thèse de doctorat : Sciences de la vie et de la santé, Université de Bordeaux 1, Bordeaux, France, 192p.
- Patzelt C., Labrecque A.D., Duguid J.R., Carroll R.J., Keim P.S., Heinrikson R.L. & Steiner D.F. (1978). Detection and kinetic behavior of preproinsulin in pancreatic islets. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 75 : 1260-1264.
- Peer N., Kengne A., Motala A. & Mbanya J. (2014). Diabetes in the Africa Region : an update. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 103(2) : 197-205.
- Perez G.A.M., Zavala S.M.A., Perez G.S. & Perez G.C. (1998). Antidiabetic effect of compounds isolated from plants. *Phytomedicine*, 5 : 55-75.
- Pessin J.E. & Saltiel A.R. (2000). Signaling pathways in insulin action : molecular targets of insulin resistance. *Journal. Clinical. Investigation*, 106 : 165-169.
- Petersen M.C. & Shulman G.I. (2018). Mechanisms of Insulin Action and Insulin resistance. *Physiological Reviews*, 98 : 2133-2223.
- Petit P., Hillaire-Buys D. & Faillie J. L. (2016). Homéostasie glucidique, hyperglycémie et antidiabétique (diabète type 2). Rapport UE BMCTTM, Montpellier, France, 66p.
- Pietta P. (2000). Flavonoids as Antioxidants. *Journal of Natural Products*, 63(7) :1035-1042.
- Pilkis S.J. & Granner D.K. (1992). Molecular Physiology of the Regulation of Hepatic Gluconeogenesis and Glycolysis. *Annual. Review of Physiology*, 54 : 885-909.
- Pillon F., Tan K., Jouty P. & Frullani Y. (2014). Le traitement médicamenteux du diabète de type 2. *Actualités pharmaceutiques*, 53 (541) : 23-28.

- Pincus I.J. (1953). Glucagon, the hyperglycemic agent in pancreatic extracts : A Possible Factor in Certain Types of Diabetes. *AMA Archives of Internal Medicine*, 11 : 92- 666.
- Pocock G. & Richards D.C. (2004). Fonction exocrine du pancréas, *Physiologie humaine : les fondements de la médecine*, Paris : Masson, France, 426 p.
- Pradines B., Tall A., Rogier C., Spiegel A., Mosnier J., Marrama L., Fusai T., Millet P., Panconi E., Trape J.F. & Parzy D. (2002). *In vitro* activités de la Ferro chloroquine contre 55 isolats sénégalais de *Plasmodium falciparum* par rapport à ceux des médicaments antipaludiques standards. *Médecine tropicale et santé internationale*, 7 (3) : 265-270.
- Pratley R.E. & Weyer C. (2001). The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of type II diabetes mellitus. *Diabetologia*, 44 (8) : 929-945.
- Prentki M., Peyot M.L., Masiello P. & Madiraju S.R.M. (2020). Nutrient-Induced Metabolic Stress, Adaptation, Detoxification, and Toxicity in the Pancreatic β -Cell. *Diabetes*, 69 : 279-290.
- Price K.R., Johnson T.I. & Fenwick G.R. (1987). The chemistry and biological significance of saponins in food and feeding stuffs. *Critical Reviews Food Science and Nutrition*, 26 : 22-48.
- Punitha I.S.R., Rajendran K., Shirwaikar A. & Shirwaikar A. (2005). Alcoholic stem extract of *Coscinium fenestratum* regulates carbohydrate metabolism and improves antioxidant status in Streptozotocine nicotinamide induced diabetic rats. *Diabetes*, 2(3) : 375-381
- Racah D. (2004). Epidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. *EMC-Endocrinologie*, 1(1) : 29-42.
- Raffort J., Lareyre F., Massalou D., Fénichel P., Panaïa-Ferrari P. & Chinetti G. (2017). Insights on glicentin, a promising peptide of the proglucagon family. *Biochemia Medica*, 27 : 308-324.
- Ragasa C.Y., Vivar J.L.A., Tan M.C.S. & Shen C.C. (2016). Chemical constituents of *Corchorus olitorius* L. *International Journal of Pharmacognosy Phytochemistry Research*, 8(12) : 2085-2089.
- Ravanan P., Rouch C. & d'Hellencourt C. L. (2008). Influence de l'obésité sur les phénomènes neurodégénératifs. *Obésité*, 3(1) : 27-32.
- Ravi K., Ramachandran B. & Subramanian S (2005). Effect of *Eugenia Jambolana* seed kernel on antioxidant defense system in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Life Sciences*, 22 : 2717 -2731.

- Ravier M.A., Guldenagel M., Charollais A., Gjinovci A., Caille D., Sohl G., Wollheim C.B., Willecke K., Henquin J.C. & Meda P. (2005). Loss of Connexin36 Channels Alters - Cell Coupling, Islet Synchronization of Glucose-Induced Ca^{2+} and Insulin Oscillations, and Basal Insulin Release. *Diabetes*, 54 : 1798-1807.
- Reaven G.M. (2005). All obese individuals are not created equal : insulin resistance is the major determinant of cardiovascular disease in overweight/obese individuals. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 2(3) :105-112
- Rice E. (2004). Flavonoides and isoflavones : Absorption, metabolism and bioactivity. *Free Radical Biology and medicine*, 36 : 827- 828.
- Richard A. J., Amini-Vaughan Z., Ribnicky D. M. & Stephens J. M. (2013). Naringenin inhibits adipogenesis and reduces insulin sensitivity and adiponectin expression in adipocytes. *Evid Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013 : 549-750.
- Rizvi S. F., Siddiqui H. L., Johns M., Detorio M. & Schinazi R F. (2012). Études anti-VIH-1 et cytotoxicité des chalcones pipéridyl-thiényl et de leurs dérivés 2-pyrazoline. *Medicinal Chemistry Research*, 21 : 3741-3749.
- Röder P.V., Wu B., Liu Y. & Han W. (2016). Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Experimental & Molecular Medicine*, 48 :219-219.
- Rodier M. (2001). Définition et classification du diabète. *Medecine Nucléaire, Imagerie fonctionnelle et métabolique*, 25(2) :5-18.
- Rorsman P. & Huising, M.O. (2018). The somatostatin-secreting pancreatic δ -cell in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology*, 14 : 404 - 414.
- Rossing P. (2006). Prediction, progression and prevention of diabetic nephropathy. The Minkowski lecture 2005. *Diabetologia*, 49 : 11-19.
- Ryle A.P., Sanger F., Smith L.F. & Kitai R. (1955). The disulphide bonds of insulin. *Biochemical Journal*, 60 : 541-556.
- Sachon C., Cornet P. & Grimaldi A. (2004). Diagnostic du diabète, Diabète de type II. *Santé tropicale*, 83- 101.
- Saltiel A.R. & Kahn C.R. (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 414 : 799-806.
- Sampson E., Baired M. & Burtis C. (1980). A coupled-enzyme equilibrium method for measuring urea in serum : Optimization and evaluation of the AACC study group on urea candidate reference method. *Clinical Chemistry*, 5 : 816-826.
- Samuel F., Ayoola P. & Ejoh S. (2020). Nutrient, antinutrient and sensory evaluation of *Corchorus olitorius* fruit. *Ife Journal of Agriculture*, 32(1) : 13-20.

- Samuel V.T. & Shulman G.I. (2016). The pathogenesis of insulin resistance : integrating signaling pathways and substrate flux. *Journal of Clinical Investigation* ,126 : 12-22.
- Sanogo S., Sanogo A.K. & Yossi H. (2006). Collecte et conservation durable des graines et d'échantillons de plantes. *International Journal Biological Chemistry Sciences*, 11(1) : 93-106.
- Sauvaire Y., Petit P., Broca C., Manteghetti M., Baissac Y., Fernandez-Alvarez J. & Gomis R. (1998). 4-hydroxyisoleucine : a novel amino acid potentiator of insulin secretion. *Diabetes*, 47 (2) : 206-210.
- Savaga D.A., Patterson C.C. & Deloukas P. (2008). Génétique association analyse of nonsynonymous single nucleotides polymorphisms in diabete nephropathy. *Diabetologia*, 51 : 1998-2002.
- Scherer P.E. (2006). Adipose Tissue : From Lipid Storage Compartment to Endocrine Organ. *Diabetes*, 55 : 1537–1545.
- Schlienger J.L. (2014). Diabète et phytothérapie : les faits. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 8 (1) : 101-106.
- Schulze-Osthoff K., Bakker A. C., Vanhaesebroeck B., Beyaert R., Jacob W. A. & Fiers W. (1992) L'activité cytotoxique du facteur de nécrose tumorale est médiée par des dommages précoces aux fonctions mitochondriales. *Le Journal de chimie biologique*, 267 (6) :5317-5323.
- Seiva F., Chuffa A., Braga C., Amorim A. & Fernandes H. (2012). Quercetin ameliorates glucose and lipid metabolism and improves antioxidant status in postnatally monosodium glutamate-induced metabolic alterations. *Food and Chemical Toxicology*, 50 : 3556–3561.
- Shanmugasundaram K.R., Panneerselv C., Samudram P. & Shunmugasundaram E.R.B. (1983). Enzyme changes and glucose utilisation in diabetic rabbits : The effect of *Gymnema sylvestre*. *Journal of Ethnopharmacology*, 7 : 34-205.
- Shivaprasad H.N., Gopalakrishna S., Mariyanna B., Thekkoot M., Reddy R. & Tippeswamy B. S. (2014). Effect of *Coleus forskohlii* extract on cafeteria diet-induced obesity in rats. *Pharmacognosy research*, 6 :1- 42.
- Siedel J., Schmuck R. & Staepels J. (1993). Long term stable, liquid ready-to-use monoreagent for the enzymatic assay of serum or plasma triglycerides (GPO-PAP method). *Meeting Abstract Clinical Chemistry*, 39 : 11-27.

- Silvestrini A., Pasqua G., Botta B., Monacelli B., Heijden R., Von D. & Verpoorte R. (2002). Effects of alkaloid precursor feeding on a camptotheca acuminate cell line. *Plant Physiology and Biochemistry journal*, 40 : 749-753.
- Simon D. (2002). Données épidémiologiques sur le diabète de type 2. Service de diabétologie, Hôpital de la Pitié, Paris, 226 p
- Simonen P., Gylling H. & Miettinen T. A. (2008). The validity of serum squalene and noncholesterol sterols as surrogate markers of cholesterol synthesis and absorption in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*, 197 : 883- 888.
- Sinclair E.M., & Drucker D.J. (2005). Proglucagon-derived peptides : mechanisms of action and therapeutic potential. *Physiology Bethesda*, 20 : 357-365.
- Singh N. & Gupta M. (2006). Regeneration of beta cells in islets of langerhans of pancreas of alloxan diabetic rats by acetone extract of *Momordica charantia* (Linn.) (bitter gourd) fruits. *Indian Journal of Experimental Biology* , 45(12):1055-1062.
- Skyler J.S., Bakris G.L., Bonifacio E., Darsow T., Eckel R.H., Groop L., Groop P.H., Handelsman Y., Insel R.A. & Mathieu C. (2017). Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*, 66 : 241-255.
- Smith R.M. & Siwatihan S. (1975). Sesquiterpene hydrocarbons of Fijian guavas. *Phytochemistry*, 14 : 2013-2015.
- Snijder J., Nakanishi K., Chaverria G., Leal J. & Celso C. (1981). The structure of the castanaguyone. a bisocoumarin plant product. *Tetrahedron Letters*, 22 : 5015-5018.
- Souleymane H.D., N’Goran D.V.K., Cho E.M. A-K. & Yaya S. (2023). Caractérisation morphologique et ethnobotanique des cultivars de “Kroala” (*Corchorus olitorius* L), légume-feuille traditionnel consommé dans les régions du Centre de la Côte d’Ivoire. *International Journal of Biological Chemical Science*, 17(2) : 363-377.
- Spinass G.A. & Lehmann R. (2001). Diabète sucré : Diagnostic, classification et pathogénèse. *Forum Medical Suisse*, 20 : 519-525.
- Sriphana U., Yenjai C., Tungnoi S., Srirapa J. & Junsongduang A. (2018). Flavonoïdes de *Milletia leucantha* et leur cytotoxicité. *Journals.Sagepub*, 13 (8) : 961-962.
- Steiner D.F., Park S.Y., Støy J., Philipson L.H. & Bell G.I. (2009). A brief perspective on insulin production. *Diabetes Obesity & Metabolism*, 11(4) : 189-196.
- Sullivan B.A., Hollister-Lock J., Bonner-Weir S. & Weir G.C. (2015). Reduced Ki67 Staining in the Postmortem State Calls Into Question Past Conclusions About the Lack of Turnover of Adult Human β -Cells. *Diabetes*, 64 :1698-1702.

- Sy G., Faye F.S., Wele A., Gueye P.M., Gueye C.D., Cissé A., Diaye A.M., Bassene E. & Faye B. (2008). Activité antihyperglycémique de la fraction F2 de l'extrait total acétonique des feuilles de *Vernonia colorata* (Compositae). *Pharmacopée et Médecine Traditionnelle Africaines*, 15 : 6-10
- Tamion F. & Bonmarchand (2009). Collège National Des Enseignants De Réanimation, Elsevier Masson, France, 1449 P.
- Tang L.Q., Wei W., Chen L.M. & Lieu S. (2006). Effects of berberine on diabetes induced by alloxan and high-fat/high-cholesterol diet in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 108 : 109-115.
- Tenenbaum M., Bonnefond A., Froguel P. & Abberrahmani A. (2018) Physiopathologie du diabète. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2018(502) : 26-32.
- Tepe B., Sokmen M., Akpulat H.A. & Sokmen A. (2006). "Screening of the antioxidant potentials of six *Salvia* species from Turkey" *Food Chemistry*, 95 : 196 -200
- Tietz N. (2006). Clinical Guide to Laboratory Tests, 4eme édition, WB Saunders Co, Philadelphia : 444- 451.
- Tiffany T., Jansen J. & Burtis C. (1972). Enzymatic kinetic rate and end-point analyses of substrate, by use of a GeMSAEC Fast Analyzer. *Clinical Chemistry*, 18 : 829-840.
- Tilg H. & Moschen A.R. (2006). Adipocytokines : mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature Reviews Immunology*, 6 :772-783.
- Tilg H. & Moschen A.R. (2008). Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Molecular Medicine*, 14 : 222-231.
- Tominaga H., Ishiyama M., Ohseto F., Sasamoto K., Hamamoto T., Suzuki K. & Watanabe M. (1999). A water soluble tetrazolium salt useful for colorimetric cell viability assay. *Analytical communications*, 36(2) :47-50.
- Tra-Bi I.H., N'Guessan K., Bomisso E.L., Assa R.R. & Aké S. (2016). Etude Ethnobotanique De Quelques Espèces Du Genre *Corchorus* Rencontrées En Côte d'Ivoire. *European Scientific Journal*, 12(24) : 415-431.
- Tran QL., Adnyana IK., Tezuka Y., Nagaoka T., Tran QK. & Kadota S. (2001) Triterpene saponins from Vietnamese ginseng (*Panax vietnamensis*) and their hepatocytoprotective activity. *Journal of Natural Products*, 64(4) : 456 - 461.
- Treviño S., Aguilar-Alonso P., Flores Hernandez J. A., Brambila E., Guevara J., Flores G., ... & Diaz A. (2015). A high calorie diet causes memory loss, metabolic syndrome and oxidative stress into hippocampus and temporal cortex of rats. *Synapse*, 69(9) : 421-433.

- Tringali C. (2001). Bioactive Compounds from Natural Sources : Isolation Characterization and Biological Properties. *Taylor & Francis*, 36 : 339-367
- Vally F., Presneill J. & Cade T. (2017). Macrosomia Rates in Women with Diet-Controlled Gestational Diabetes : A Retrospective Study. *Journal of Pregnancy*, 2017 : 1–5.
- Van G.H. (2014). Le pied diabétique. *Revue du rhumatisme monographie*, 81 (3) : 192–197.
- Vanacker S., Van-Den. B. D., Tromp M., Griffioen D., Van Bennekom W., Van Der W. & Bast A. (1996). Structural Aspect of Antioxidant Activity of Flavonoids ; Free. Rad. *Biology.and Medicine open Access Journals*, 20 : 331-342.
- Walton N.J. & Brown D.E. (1999). Chemical from Plants : Perspectives on plant secondary products. Edition, world scientific, Fance, 425 p.
- Wang L., Yamasaki M., Katsube T., Sun X., Yamasaki Y. & Shiwaku K. (2011). Antiobesity effect of polyphenolic compounds from molokheiya (*Corchorus olitorius* L.) leaves in LDL receptor-deficient mice. *European Journal of Nutrition*, 50(2) : 127-133.
- Watanabe M., Hayasaki H., Tamayama T. & Shimada M. (1998). Histologic distribution of insulin and glucagon receptors. *Brazilian Journal of Medical Biological Research*, 31 : 243-256.
- Weber N., Birnbaum P., Forget P-M., Gueye M. & Kenfack D. (2010). L’huile de Carapa (*Carapa* spp., Meliaceae) en Afrique de l’Ouest : utilisations et implications dans la conservation des peuplements naturels Fruits. *Cirad agritrop*, 65 : 343-354.
- Wellen K.E. & Hotamisligil G.S. (2003). Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *Journal of Clinical Investigation*, 112(12) :1785-1788.
- Wémeau J.L. (2014). Les complications chroniques du diabète. Endocrinologie, Diabète. *Métabolisme et Nutrition pour le Praticien*, 53 : 245-262.
- Wu P.P., Zhang K., Lu Y.J., He P. & Zhao S.Q. (2014). In vitro and in vivo evaluation of the antidiabetic activity of ursolic acid derivatives. *European Journal Of Medicinal Chemistry*, 80 : 502-508.
- Yan L., Zao J., Milutinovic P.S., Brosnan R.J. & Sonner J.M. (2007). Anesthetic properties of the ketone bodies beta-hydroxybutyric acid and acetone. *Anesthesia & Analgesia*, 105 :673-905.
- Yang J. (2014). Enhanced Skeletal Muscle for Effective Glucose Homeostasis. In Molecular Biology and Translational Science. *Elsevier* : 133-163.
- Yaribeygi H., Farrokhi, F.R., Butler A.E. & Sahebkar A. (2019). Insulin resistance : Review of the underlying molecular mechanisms. *Journal of Cellular Physiology*, 234 : 8152-8161.

- Young M.J., Boulton A.M., Macleod A.F., Williams D.R. & Sonksen P.A. (1993). Multicenter study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*, 36 : 1–5.
- Yu C., Chen Y., Cline W., Zhang D., Zong H., Wang Y., Bergeron R., Kim J.K., Cushman S.W. & Cooney G.J. (2002). Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1) -associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *Journal Biological Chemistry*, 277 : 50230–50236.
- Zenk M.H. & Jueng M. (2007). Evolution and current status of the phytochemistry of nitrogenous compounds. *Phytochemistry*, 68 : 2757-2772.
- Zerbo P., Millogo-rasolodimby J., Nacoulma Ouedraogo O.G. & Damme P.V. (2011). Plantes médicinales et pratiques médicales au Burkina Faso : cas des Sanan. *Bois et Forêts des Tropiques*, 307 : 41-53.
- Zhang Z., Chang Q., Zhru M., Huang Y., How K.K. & Chen Z.Y. (2001). Caractérisation of antioxidants present in hawthorn fruits. Journal of characterization of antioxidants present in Hawthorn fruits. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 12 : 144-152.
- Zhao L., Harding V., Marinangeli P., Kim S. & Jones P.J. (2008). Hypocholesterolemic & Anti-Obesity Effects of Saponins from Platycodon grandiflorum in Hamsters Fed Atherogenic Diets. *Journal of Food Science*, 37(8) :195-200.
- Zhou G. Myers R. & Li Y. (2001) Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *Journal Clinical Investigation*, 108 : 1167-1174.
- Zirihi G., Kra A.K.M. & Guede-Guina F. (2003). Évaluation de l'activité antifongique de *Microglossa pyrifolia* (Lamarck) O. Kantze (Asteracée) « PYMI » sur la croissance in vitro de *Candida albicans*. *Revue de Médecine et pharmacie Afrique*, 17 : 113-118

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES ISSUES DE LA THESE



Anti-hyperglycemic Effect of the Aqueous Extract of *Carapa procera* on Rats Submitted to a High-calorie Diet

Brahima kouame Koffi Raoul^{a*},
Kamenan Koua Christ Delor^a
and Ackah Jacques Auguste Alfred Bognan^a

^a Department of Biochemistry-Microbiology, UFR Agroforestry, Jean Lorougnon Guédé University, Côte d'Ivoire.

Authors' contributions

This work was carried out in collaboration among all authors. All authors read and approved the final manuscript.

Article Information

DOI: 10.9734/AJRB/2023/v13i1249

Open Peer Review History:

This journal follows the Advanced Open Peer Review policy. Identity of the Reviewers, Editor(s) and additional Reviewers, peer review comments, different versions of the manuscript, comments of the editors, etc are available here: <https://www.sdiarticle5.com/review-history/103115>

Original Research Article

Received: 13/05/2023

Accepted: 18/07/2023

Published: 08/08/2023

ABSTRACT

Introduction: Remains today a metabolic disease that is gaining ground. It is linked to some health complications that lead to disastrous consequences in terms of loss of human life. It is necessary to take measures to stem this pathology. So, a plant species has been tested for its effect on hyperglycemia indicator of diabetes.

Aim: Evaluate the antihyperglycemia effect of the aqueous extract of *carapa procera* bark.

Methodology: The aqueous extract of the bark of *Carapa procera* was tested on rats subjected to a high-calorie diet and the biochemical parameters were evaluated. In addition, a phytochemical characterization was carried out.

Results: The high-calorie diet caused an increase in weight as well as an increase of glycemia. The aqueous extract of *Carapa procera* stabilized the glycemia.

Conclusion: Aqueous extract of *Carapa procera* has an antihyperglycemic activity.

*Corresponding author: E-mail: raoulkouamekoffi@gmail.com;

Keywords: High-calorie diet; anti hyperglycemic; *Carapa procera*.

1. INTRODUCTION

Diabetes is a metabolic affection caused by the body's bad use of glucose, leading to chronic hyperglycemia. [1] According to the World Health Organization, diabetes is a chronic disease that occurs when the pancreas does not produce enough insulin or when the body is unable to use the insulin it produces effectively. This results in an increase of sugar in the blood (glycemia): this is called hyperglycemia [2]. Diabetes is a real public health problem. According to figures from International Diabetes Day 2021, the number of diabetics in the world was 463 million in 2019 and reached 537 million in 2021, an increase of 74 million in 2 years and around 24 million people live with diabetes in Africa in 2021. The number of Africans suffering from diabetes is expected to reach 55 million by 2045, an increase of 134% compared to the data available in 2021. In Côte d'Ivoire, the Ministry of Health and Public Hygiene claims that there are 6.2% of people with diabetes in 2019.

Treatments for diabetes are generally based on the administration of insulin and antidiabetic or antihyperglycemic agents. Among these diabetes treatments, there are also phytotherapy or traditional medicine treatments. WHO encourages intensified research into avenues including those using traditional treatments based on medicinal Plants [3]. Medicinal plants according to ethnopharmacological studies are used in our societies for the medical management of so-called chronic pathologies and are the most reassuring way [4]. In general, medicinal plants contain bioactive molecules (saponins, alkaloids, sterol and terpenes and phenolic compounds) which are secondary metabolites with high therapeutic activity [5]. So, the plant species *Carapa procera* used in the traditional environment in Côte d'Ivoire for the treatment of some metabolic diseases such as diabetes, hypertension and obesity motivated this work, the general objective of which is to evaluate the anti-hyperglycemic effect of the aqueous extract of *Carapa procera* on rats placed on a hyperglycemic diet.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1 Plant Extraction

The plant substance used for this study is a powder obtained from the bark dried of the stem

of *Carapa procera*. The animals used were female albinos rats native from Wistar source (*Rattus norvegicus*). The bark was cleaned, sorted, washed, then dried away from the sun for several days and then ground into a powder. The extract was prepared by infusion according to the following protocol: 30 g plant powder has been dissolved in 100 ml of boiling distilled water. The set has been left to rest for 10 min then filtered successively on absorbent cotton and on wattman paper. The filtrate obtained with an amount of 65 ml and a concentration of 300 mg/kg of body weight was administered by gavage to the animals.

2.2 Experimental

The animals used weighed an average of 200 g, the age was between 3 and 4 months. We chose the females because they have an ease of fat accumulation. The distribution of the spleens according to the treatments was made as follows: three (3) lots of four (4) animals each were made up as follows:

- 1 lot of animals subject to the normal diet receiving distilled water 10mL/kg;
- 1 lot of animals subject to high-calorie diet (HD) (hyperlipidic: 100% animal fat, hypercarbohydrate: simple sugar + complex sugar and normoprotein. Designed to induce experimental type 2 diabetes.) receiving distilled water 10mL/kg;
- 1 lot of animals subject to high-calorie diet (HD) treated with the aqueous extract of *Carapa procera* at a dose of 300mg/kg. The extract was administered by gavage twice a day: in the morning and in the evening for three weeks. The weight and glycemia of the rats were measured every three days, during the period of the experiment.

Twenty-four hours after the last gavage, the rats were fasted for 14 hours. The animals were then sacrificed and the blood collected. Blood samples were centrifuged at 3000 rpm for 5 minutes. The collected serum was aliquoted then sent for the dosage of the biochemical parameters to the clinical biochemistry laboratory of "Institut Pasteur de Côte d'Ivoire". The phytochemicals tests of the aqueous extract were carried out by the qualitative characterization technic of coloration. The four

main chemical groups saponosides, sterols and terpenes, alkaloids and phenolic compounds were searched.

2.3 Data Analysis

Statistical analyses were performed using the Graph Pad Pism 5 Demo software. The results are presented as the mean ($\pm$). The test of Student and the ANOVA test were used for the comparison of means. A value of $p < 0,05$ has been considered as significant. The significant statistical differences are presented in Table 2 by one star (*), very significant statistical differences by two stars (**) and very very significant statistical differences by three stars (***).

3. RESULTS

The results summarized in Table 1 show weight gain or loss. The statistical analyses of these values indicate that the rats treated with the extract and subjected to high-calorie diet did not show any significant value on their body weight compared to the control rats. However, we see weight gain body that gradually increase until the last day (day21) with the rats fed with high-calorie diet, not treated with the extract (positive controls).

The results summarized in the Table 2 present the different values of glycemia on control rats, rats submitted to high-calorie diet untreated and rats submitted to high- calorie diet treated with the extract. The glycemia with rats submitted to high- calorie diet untreated are significantly upper ($p < 0,05$) to those of control rats. For the rats group submitted to high- calorie diet and treated with plant extracts, the results show no increase in glycemia compared to the one of baseline.

4. DISCUSSION

During the past two decades, researches in herbal medicine have become one of the greatest scientific concerns [6]. Historically, medicinal plants have been used to prevent or treat various diseases. According to ethnopharmacological studies, more than 1200 plants are used throughout the world, in traditional medicine, for their biological activities [7].

The analysis of the body weight of rats subjected to high-calorie diet without treatment leads to a gradual increase in body weight. This shows that such a diet could cause overweight. The hypercaloric diet causing weight gain and hyperglycemia with rats not treated with the extract, could contribute to the onset of type II diabetes. This diet is the "high fat" that can lead to obesity, hyperinsulinemia and the alteration of the homeostasis glucose due to insufficient islet compensation [8]. After oral administration of the extract, a slight increase in body weight is observed on the treated rats compared to the control rats. This weight increase without significant difference is due to the normal growth of the rats. Phytochemical tests revealed the presence of saponosides, sterols and terpenes, alkaloids and phenolic compounds in the extract of *Carapa procera*. The substances contained in our extract would be responsible for the pharmacological activities of this extract. Indeed, substances such as polyphenols and flavonoids from the large group of phenolic compounds are generally recognized as having hypoglycemic effects [9-11]. This explains the anti-hyperglycemic effect of the extract of *Carapa procera* on the glycemia of the treated rats despite the fact that those ones they are subjected to the hypercaloric diet.

Table 1. Variation in body weight of control rats and rats treated with the extract

Day 3		Day 6	Day 9	Day 12	Day 15	Day 18	Day 21
Control	+ 1.16	+0.46	+0.45	+0.19	-0.03	+0.48	+0.45
HD	+ 1.60	+ 1.40	+ 1.80	+ 2.2	+2.4	+2.9	+3.4
HD + Extract	+ 1.54	- 2.41	- 0.92	- 5.5	+0.07	+0.11	+0.10

(-): weight loss (+) weight gain

Table 2. Dosage of glycaemia of control rats and rats treated with the extract

Day 3		Day 6	Day 9	Day 12	Day 15	Day 18	Day 21
WitnessHD	0.77	0.85	0.87	0.80	0.78	0.88	0.73
HD + Extract	0.96***	0.98**	1.20***	0.98**	1.15***	1.40***	0.98***
	0.87**	0.86	0.83	0.80	0.82	0.70**	0.71

5. CONCLUSION

This study showed that the hypercaloric diet leads to weight gain as well as increase of glycemia. The aqueous extract from the bark of *Carapa procera* induces hypoglycemia for doses equal to 600 mg/kg body weight and anti-hyperglycemic effects. Polyphenols and flavonoids from the large group of phenolic compounds could be the basis of the antihyperglycemic activity of our plant. This study therefore reveals that the extract has good hypoglycemic and anti-hyperglycemic potential, which justifies its use in traditional medicine in the treatment of diabetes.

CONSENT

As per international standard or university standard written ethical approval has been collected and preserved by the author (s)

ETHICAL APPROVAL

The study was approved by the Institutional Ethics Committee.

ACKNOWLEDGEMENTS

Authors would like to thank, The Laboratory of Cellular Biology, Pasteur Institute (Site Abidjan-Adiopodoumé) of Côte d'Ivoire for the work setting, The Botany Department of the Jean Lorougnon Guédé University of Daloa (Côte d'Ivoire) for its help in the identification of this plant species, Researchers from the Biochemistry Microbiology Department of the Jean Lorougnon Guédé University of Daloa (Côte d'Ivoire) for laboratory material support.

COMPETING INTERESTS

Authors have declared that no competing interests exist.

REFERENCES

1. Musa SA. Oxidative stress in diabetes diabetes. Romanian Journal of Biophysic. 2008;18(3):225-236.
2. Anonymous. Principaux repères. Organization mondiale de la santé; 2019. Consulté le 04/07/2023. Available: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
3. Berthiot B, Centrafrique, coup d'oeil sur la santé. Profil pays, Bangui. RCA. Editeur: Bangui (OMS); 1995.
4. Zhou I, Zhou S, Tang J, Zhang K, Guang L, Huang Y, Xu Y. Protective effect of berberine on beta cells in streptozotocin and high-carbohydrate/high-fat diet- induced diabetic rats. Euro J Pharmacol. 2009;606:262-8.
5. Anderson OM, Markham KR. Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications. CRC Press, Taylor Francis Group. 2006;32:397-425.
6. Niyah NG, Watcho P, Nguetefack TB, Kamanyi A. Hypoglycaemic activity of the leaves of *Bersama engleriana* in rats. Afr J Trad. 2005;2(3):215-221.
7. Tail K, Wagner KH, BULMER AC. Curcumin, resveratrol and flavonoids as anti-inflammatory, cyto-and DNA-protective dietary compounds. Toxicology. 2010;278(1):88-100.
8. king A JF, the use of animal models in diabetes research. British Journal of Pharmacology. 2010;166(3):877-894.
9. Mangambu MD, Mushagalusa KF, Kadima NJ. Contribution à l'étude phytochimique de quelques plantes médicinales antidiabétiques de la ville de Bukavu et ses environs (Sud-Kivu, R. D. Congo). Journal of Applied Biosciences. 2014;75: 6211-6220.
10. Kim SH, Hyun SH, Choung SY, Anti-diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in db/db mice. Journal of Ethno Pharmacology. 2006; 104(1-2):119-123.
11. Huang DJ, Lin CD, Chen HJ, Lin YH. Antioxidant and antiproliferative activities of sweet potato (Dream potatoes Lam' That's right57') constituents. Botanical Bulletin- Academia Sinica. 2004;45: 179-186.

© 2023 Raoul et al.; This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Peer-review history:

The peer review history for this paper can be accessed here:
<https://www.sdiarticle5.com/review-history/103115>



Effect of the Aqueous Extract of *Corchorus olitorius* L. on the Lipid Parameters of Rats Subjected to a Hyperlipidic Diet

Kamenan Koua Christ Delor ^{a*},
Brahima Kouamé Koffi Raoul ^a
and Ackah Jacques Auguste Alfred Bognan ^a

^a Department of Biochemistry-Microbiology, UFR Agroforestry, Jean Lorougnon Guédé University, Côte d'Ivoire.

Authors' contributions

This work was carried out in collaboration among all authors. All authors read and approved the final manuscript.

Article Information

DOI: 10.9734/IJBCRR/2023/v32i6818

Open Peer Review History:

This journal follows the Advanced Open Peer Review policy. Identity of the Reviewers, Editor(s) and additional Reviewers, peer review comments, different versions of the manuscript, comments of the editors, etc are available here: <https://www.sdiarticle5.com/review-history/103112>

Original Research Article

Received: 12/05/2023

Accepted: 18/07/2023

Published: 10/08/2023

ABSTRACT

Background: Advances in physiological data, clinical research and medico-economic findings have led to considering obesity as a pathogenic situation, even a real disease. Measures should be taken to stop the spread of this pathology associated with abnormalities in glucose and lipid metabolism. Thus, a plant species was tested to assess its effect on lipid parameters.

Method: the aqueous extract of the plant *Corchorus olitorius* L. was tested on female rats subjected to a hyperlipidic diet and the biochemical parameters were evaluated. In addition, a phytochemical characterization was carried out.

Results: The high fat diet led to overeating and weight gain. The aqueous extract of *Corchorus*

*Corresponding author: E-mail: kouachristkam94@gmail.com;

olitorius L. contains bioactive molecules, which favored the reduction of plasma and tissue levels of cholesterol, triglycerides, LDL and an increase in HDL levels in rats subjected to a hyperlipidic diet.
Conclusion: The aqueous extract of *Corchorus olitorius* L. has beneficial effects on lipid disorders.

Keywords: High fat diet; lipid parameters; *Corchorus olitorius* L.

1. INTRODUCTION

Obesity has become a pandemic, affecting adults and children all over the world [1]. It is usually the result of an imbalance between calories consumed and calories expended [2]. It is the result of a failure of the system for regulating energy reserves by external (sedentary lifestyle, environment) and internal (neuro-hormonal, psychological, biological and genetic) factors [3]. Obesity is largely due to the westernization of the diet [4,5]. This westernization is accompanied by a significant lipid intake. The epidemiology of obesity is characterized by a spread in almost all countries. Obesity can no longer be considered just a North American phenomenon [6]. It affects all social classes and all countries of the world.

According to the latest WHO estimations, the global prevalence of obesity has almost tripled since 1975. The prevalence of overweight and obesity among children and teenagers aged 5 to 19 has increased dramatically, from barely 4% in 1975 to just over 18% in 2016 [7]. Côte d'Ivoire is not spared by this scourge of modern times. In 2019 abdominal obesity was very common with the population of the center of Côte d'Ivoire, specifically in the city of Bouaké [8]. Current research in the treatment of obesity highlights the areas of dietetics and lifestyle [9]. However, the WHO encourages more research of solutions that turn to traditional treatments based on medicinal plants [10]. For some years, Phytotherapy which is the treatment by plants is gaining momentum and is the subject of such great interest for scientists [11]. Indeed, medicinal plants contain bioactive molecules which are secondary metabolites with high therapeutic activity [12]. Thus the plant species *Corchorus Olitorius* L. used in traditional environment in Côte d'Ivoire for the treatment of some metabolic diseases such as hypertension, stroke, heart failure, motivated this work whose general objective is to evaluate the effect of the aqueous extract of *Corchorus Olitorius* L. on the lipid parameters of rats subjected to a hypercaloric diet. medicinal plants contain bioactive molecules which are secondary metabolites with high therapeutic activity [12].

Thus the plant species *Corchorus Olitorius* L. used in traditional environment in Côte d'Ivoire for the treatment of certain metabolic diseases such as hypertension, stroke, heart failure, motivated this work whose general objective is to evaluate the effect of the aqueous extract of *Corchorus Olitorius* L. on the lipid parameters of rats subjected to a hypercaloric diet.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1 Plant Extraction

The plant substance used for this study is a powder obtained from the dried plant of *Corchorus olitorius* L. The animals used were female albino rats of the Wistar strain (*Rattus norvegicus*).

The plant was cleaned, sorted, washed, then dried away from the sun for several days and then ground into powder. The extract was prepared by infusion according to the following protocol: 30 g of plant powder was dissolved in 100 ml of boiling distilled water. The whole was left to stand for 10 min then filtered successively on absorbent cotton and on wattman paper. The filtrate obtained with a concentration of 300 mg/kg of body weight was administered by gavage to the animals.

2.2 Animals Grouping

The distribution of the spleens according to the treatments was made as follows

three (3) batches of four (4) animals each were made up as follows:

- 1 batch of animals subjected to the normal diet receiving distilled water 10mL/kg;
- 1 batch of animals subjected to the hyperlipidic diet (SH) receiving distilled water 10mL/kg;
- 1 batch of animals subjected to the hyperlipidic diet (SH) treated with the aqueous extract of *Corchorus olitorius* L at a dose of 300mg/kg.

2.3 Experimental Design

The extract was administered by gavage twice a day: in the morning and in the evening for three weeks. The weight of the spleens was measured every three days, during the period of the experiment. Twenty-four hours after the last gavage the rats were fasted for 14 hours. The animals were then sacrificed and the blood collected. Blood samples were centrifuged at 3000 rpm for 5 minutes. The collected serum was aliquoted then sent for the assay of the biochemical parameters to the clinical biochemistry laboratory of the "Institut Pasteur of Cote d'Ivoire.

The phytochemical tests of the aqueous extract were carried out by the technique of qualitative characterization of the coloration. The four main chemical groups saponosides, sterols and terpenes, alkaloids and phenolic compounds were searched.

2.4 Statistical Analysis

Statistical analyzes were performed using Graph Pad Pism 5 Demo software. The results are presented as the mean ($\pm$). The Student test and the ANOVA test were used for the comparison of means. A value of $p < 0.05$ was considered significant. Significant statistical differences are indicated in Table 2 by a star (*), very significant statistical differences by two stars (**) and very very significant statistical differences by three stars (***).

3. RESULTS

The results summarized in Table 1 show weight gain or loss. The body weight shows significant variations between the different batches of rats. Indeed, the rats consuming the high-lipid diet (RL) have a significantly higher weight than those of the control rats. Statistical analyzes of these values indicate that the rats treated with the extract and subjected to the high-fat diet did not show any significant value on their body weight compared with the control rats.

The results of the lipid parameters are summarized in Table 2. In this table the different values of glycemia (GLU), total cholesterol (CHO), triglycerides (TRIG), and LDL in rats

subjected to the untreated hyperlipidic diet are significantly higher ($p < 0.05$) than those of control rats while HDL decreases.

4. DISCUSSION

The link between health and food is more topical than ever. During recent decades, significant socio-economic changes in most countries have undeniably affected people's dietary patterns and physical activity levels. Experimental and epidemiological data suggest that a diet high in fat promotes the development of obesity and that there is a direct correlation between the lipid intake and the degree of obesity [13].

The analysis of the body weight of rats subjected to the high-lipid diet without treatment leads to a progressive increase in body weight. It is a hyperlipidic and hypercaloric diet associated with an accumulation of adipose tissue and weight gain in both humans and rats [14]. In our study, the high fat diet induces weight gain caused by hyperphagia [15]. The increase in weight in rats fed a high fat diet is associated with the increase in the weight of adipose tissue and its enrichment in lipids, confirming the obesogenic properties of the high fat diet.

A significant increase in the values of lipid parameters such as cholesterol, triglycerides and LDL was observed. Effect Consumption of a high fat diet has caused metabolic disturbances in rats. Hyperlipemia, characterized by an increase in cholesterolemia, triglyceridemia and C-LDL, with a reduction in plasma content of C-HDL is noted. Our results on dyslipidemia confirm those of Wansi (2013) [16]. Hypertriglyceridemia noted in experimental animals may be due to increased hepatic production of very low density lipoproteins VLDL [17], probably linked to a high content of substrates for triglyceride biosynthesis and resistance to the inhibitory effect of insulin on the production and secretion of VLDL. The hypercholesterolemia noted in rats may be due to the activation of HMGCoA (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA), a key enzyme in cholesterol biosynthesis [16]. After oral administration of the extract, a slight increase in body weight is observed on the treated rats compared to the control rats. This weight increase without significant difference is due to the normal growth of the rats.

Table 1. variation in body weight of control rats and rats treated with the extract

	Day 3	Day 6	Day 9	Day 12	Day 15	Day 18	Day 21
Witness	+ 1.16	+0.46	+0.45	+0.19	-0.03	+0.48	+0.45
RL	+ 1.60	+ 1.40	+ 1.80	+ 2.2	+2.4	+2.9	+3.4
RL + Extract	+ 1.11	- 0.59	- 1.16	+0.08	+0.11	+0.46	+0.35

(-): weight loss (+) weight gain

Table 2. Assay of the lipid parameters of the control rats and those treated with the extract

	GLUE	CHO	TRIG	LDL	HDL
WITNESSES	0.73	0.68	0.86	0.18	0.398
RL	0.98**	1***	1.2***	0.22*	0.15***
RL + EXTRACT	0.76	0.50**	0.56***	0.12	0.266***

The phytochemical tests that we carried out revealed the presence of saponosides, sterols and terpenes, alkaloids and phenolic compounds in the extract of *Corchorus olitorius*. Our results are similar to those of Mohamed et al., 2020, which show that the medicinal use of *Corchorus olitorius* is justified by its nutritional virtues: rich in proteins, lipids, carbohydrates, mineral salts, vitamins (A, B1, B2, B3, B5, B9 and C), omega 3 fatty acids, calcium, magnesium, phosphorus, iron, flavonoids, alkaloids, saponosides, polyphenols, anthraquinones, sterols, terpenes, and glucosides cardiotonics [18]. In addition, the plant has biological activities such as antidiabetic activity [18;19], anti-obesity [20].

The extract aqueous *Corchorus olitorius* L. leads to a significant decrease in serum cholesterol and triglyceride levels on treated rats, showing a hypolipidemic effect of the extract. The phytochemicals of the aqueous extract of *Corchorus olitorius*, such as saponins have anti-hyperlipidemia, anti-hypercholesterolemia, hypotensive and cardio-depressant properties according to the work of Price et al., 1987 and those of Özlem and Giuseppe, 2007 [21;22]. In addition, some studies have attested that saponins have an anti-obesity property [23]. The anti-hypercholesterolemia effect of saponins may be due to the inhibition of the activity of acyl-CoA cholesterol acyl transferase (ACAT) [24], and due to the inhibitory effect of saponins on the absorption of cholesterol [25].

The presence also of alkaloid in the aqueous extract of our plant could be at the origin of the fall of the cholesterol and triglyceride levels by the increase in the expression of hepatic receptor of low density lipoproteins in LDL and inhibited lipid synthesis in human hepatocytes through activation of AMPK [26]. Indeed the hypocholesterolemic action of our plant extract is perhaps due to the improvement of the secretion

of cholesterol in the bile or to the inhibition of the biosynthesis of hepatic cholesterol or to the inhibition of the intestinal absorption of cholesterol. As for the hypotriglyceridemic effect, it can be attributed to the improvement of hepatic lipoprotein catabolism or to the inhibition of VLDL secretion by the liver. The work of Heidarzadeh et al., 2013 showed that phenolic, steroidal, terpenic and glycoprotein compounds present in medicinal plants have good fat reduction properties [27]. These results are in agreement with our results.

5. CONCLUSION

This work consisted in the study of the effect of the aqueous extract of *Corchorus olitorius* L. on the lipid parameters of rats subjected to a hyperlipidic diet. This allowed us to show that the hyperlipidic diet leads to weight gain as well as a significant increase in lipid parameters such as triglycerides, total cholesterol and LDL. The aqueous extract of the *Corchorus olitorius* L. plant induces hypolipidemia by reducing these parameters for doses equal to 600 mg/kg of body weight. Alkaloids could be the basis of the antihyperlipidemic activity of our plant.

ETHICAL APPROVAL

The study was approved by the Institutional Ethics Committee

COMPETING INTERESTS

Authors have declared that no competing interests exist.

REFERENCES

1. Rebecca P, Obesity stigma: Causes, effects and some practical solutions.

- Clinical practice. Diabetes voice. 2009; 54(1):25-28.
2. WHO. Global strategy on diet, Physical Activity and Health; 2004.
3. Basdevant A, Guy-Grand B. Treatise on obesity medicine. Ed. Flammarion Medicine Sciences, Paris; 2004.
4. Francis DK, Vanden Broeck J, Younger N. Fast food and sweetened beverage consumption: Association with overweight and high waist circumference in adolescents. Public Health Nutr. 2009;12(8):1106-1114.
5. Kellie L, Didier G, Leanne F. Diet composition and obesity in Canadian adults. Health Reports. 2009; 20:1-4.
6. Basdevant A. Report of the "Obesity Plan" research seminar. Obesity, health and society: Research and convergences. Paris; 2011.
7. WHO. Main landmarks on obesity and overweight; 2020.
8. Gnaba LA, Diby KF, Ouattara PAE, Diomande M, Menea GC. Abdominal obesity in the general population in Bouaké (Ivory Coast): prevalence and correlation with blood pressure. Ajol, 2019;21:4-1.
9. Céline C, Serge L. Central lipid detection and the regulation of feeding behavior: Implication in obesity. Nutrition and Dietetics Notebooks. 2014;49:32-43.
10. Berthiot B. Central African Republic, health at a glance. Country profile, Bangui. RCA. Publisher: Bangui (WHO); 1995.
11. Niyah NG, Watcho P, Nguelefack TB, Kamanyi A. Hypoglycaemic activity of the leaves of *Bersama engleriana* in rats. Afr J Trad. Flight. 2005;2(3):215-221.
12. Anderson OM, Markham KR. Flavonoids: Chemistry, biochemistry and applications. CRC Press, Taylor Francis Group. 2006; 32:397-425.
13. Ailhaud G. Lipid intake and weight gain: qualitative aspects. OCL. Flight. 2008;15(1):37-40
14. Golay A. Role of dietary fats in the development of obesity: Obesity and lipids. Oilseeds, fats, lipids 1998;5(3):205-207.
15. Armitage JA, Taylor PD, Poston I. Experimental model of developmental programming: Consequences of exposure to an energy rich diet during development. J Physiol. 2005;565:3-8.
16. Wansi SL, Tchumbiep Ngoune GL, Nguelefack TB, Wabo Pone J, Nyadjeu P, Kuete Fofie C. Effect of high intake of palm oil on the plasma lipid profile and arterial blood pressure in rats. Pharmaceutical, Chemical Biological Sci. 2013;3(3):627-34.
17. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia from basic research to clinical practice. Diabetology 2003; 46(6):733-49.
18. Mohammed A, Luka C, Ngwen A, Omale O, Yaknan B. Evaluation of the effect of aqueous leaf extract of jute mallow *Corchorus olitorius* on some biochemical parameters in alloxan-induced diabetic rats. European Journal of Pharmaceutical and Medical Research. 2020;6(10):652-658.
DOI:<http://hdl.handle.net/123456789/3103>
19. Patil D, Jain AP. In vivo antidiabetic activity of methanolic extract of *Corchorus olitorius* for the management of type 2 diabetes. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry. 2019;8(3): 3213-3218.
20. Wang L, Yamasaki M, Katsube T, Sun X, Yamasaki Y, Shiwaku K. Antiobesity effect of polyphenolic compounds from molokheiya (*Corchorus olitorius* L.) leaves in LDL receptor-deficient mice. European Journal of Nutrition, 2011;50(2):127-133.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00394-010-0122-y>
21. Price KR, Johnson TI, Fenwick GR. The chemistry and biological significance of saponins in food and feeding stuffs. Crit Rev Food Sci Nutr. Flight. 1987;26:22-48.
22. Özlem GU, Giuseppe M. Saponins: Properties, Applications and Processing. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. Flight. 2007; 47(3): 231-258.
23. Han LK, Xu BJ, Kimura Y, Zheng YN, Okuda H. Platycodi radix affects lipid metabolism in mice with high fat diet-induced obesity. J Nutr. Flight. 2000; 130(11):2760-4.
24. Zhao HL, Harding SV, Marinangeli CP, Kim YS, Jones PJ. Hypocholesterolemic and Anti-Obesity Effects of Saponins from *Platycodon grandiflorum* in Hamsters Fed Atherogenic Diets. Journal of Food Science. Flight. 2008;37(8):195-200.
25. Harwood HJ, Chandler CE, Pellarin LD, Bangerter FW, Wilkins RW, Long CA, Cosgrove PG, Malinow MR, Marzetta CA, Pettini JL. Pharmacologic consequences of cholesterol absorption inhibition: alteration in cholesterol metabolism and reduction in plasma cholesterol concentration induced by the synthetic

- saponin beta-tigogenin cellobioside (CP-88818; tiqueside). J Lipid Res. Flight. 1993;34(3):377-95.
26. Brusq JM, Nicolas A, Grondin P, Guillard R, Martin S, Saintillan Y, Marc I. Inhibition of lipid synthesis through activation of AMP kinase: An additional mechanism for the hypolipidemic effects of berberine. LipidResearch. 2008;47: 1281-1288.
27. Heidarzadeh S, Farzanegi P, Azarbayjani MA, Daliri R. Purslane Effect on GLP-1 and GLP-1 receptor in type 2 diabetes. Electronic physician, Year. Flight. 2013; 5(1):582-587.

© 2023 Delor et al.; This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Peer-review history:

The peer review history for this paper can be accessed here:
<https://www.sdiarticle5.com/review-history/103112>

Résumé

Carapa procera et *Corchorus olitorius* sont reconnues en Afrique pour leurs vertus thérapeutiques. L'étude expérimentale a porté essentiellement sur l'extrait aqueux des écorces de *Carapa procera* et de la plante entière de *Corchorus olitorius* obtenue par macération. Les analyses phytochimiques ont montré que les extraits aqueux des écorces de *Carapa procera* et de la plante entière de *Corchorus olitorius* étaient riches en polyphénols, flavonoïdes, saponosides, alcaloïdes, stérol-polyterpènes, tanins et une absence en quinones. Les extraits de plantes montrent un effet anorexigène en préventif et en curatif. En approche préventive, les extraits de *Carapa procera* et *Corchorus olitorius* évitent l'augmentation de la glycémie et l'apparition d'une insulino-résistance, ainsi qu'une moindre prise de poids. Les extraits ont un effet bénéfique sur les paramètres lipidique. En approche curative, les deux extraits Ext1 et Ext2 normalisent la glycémie et l'insulino-résistance, sans effet notable sur le poids. Ils ont également un effet bénéfique sur les autres paramètres étudiés. La nature et le mécanisme d'action des composés actifs impliqués dans ces effets restent à déterminer, de même qu'il faut confirmer les effets antidiabétiques chez l'homme.

Mots clés : *Carapa procera*, *Corchorus olitorius*, glycémie, préventif et curatif

Summary

Carapa procera and *Corchorus olitorius* are recognised in Africa for their therapeutic properties. The experimental study focused on the aqueous extract of the bark of *Carapa procera* and the *corchorus olitorius* plant obtained by maceration. Phytochemical analyses showed that the aqueous extracts of *Carapa procera* bark and the *Corchorus olitorius* plant were rich in polyphenols, flavonoids, saponosides, alkaloids, sterol-polyterpenes, tannins and an absence of quinones. The plant extracts showed a preventive and curative anorexigenic effect. In preventive approach, extracts of *Carapa procera* and *Corchorus olitorius* prevented glycaemia and the onset of insulin resistance, as well as reducing weight gain. The extracts have a beneficial effect on lipid parameters. In a curative approach, the two extracts Ext1 and Ext2 normalise glycaemia and insulin resistance, with no significant effect on weight. They also had a beneficial effect on the other parameters studied. The nature and mechanism of action of the active compounds involved in these effects remain to be determined. The nature and mechanism of action of the active compounds involved in these effects remain to be determined, as well as the anti-diabetic effects on humans need to be confirmed.

Keywords: *Carapa procera*, *Corchorus olitorius*, glycaemia, preventive and curative