

REPUBLIQUE DU CAMEROUN

Paix – Travail – Patrie

UNIVERSITE DE YAOUNDE I

FACULTÉ DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE

ORGANIQUE

CENTRE DE RECHERCHE ET DE

FORMATION

DOCTORALE EN SCIENCES,

TECHNOLOGIES

ET GEOSCIENCES



REPUBLIC OF CAMEROUN

Peace – Work – Fatherland

UNIVERSITY OF YAOUNDE I

FACULTY OF SCIENCE

DEPARTMENT OF ORGANIC

CHEMISTRY

POSTGRADUATE SCHOOL OF

SCIENCE,

TECHNOLOGY AND

GEOSCIENCES

**ÉTUDE CHIMIQUE DE D'UNE PLANTE MÉDÉCINALE
CAMEROUNAISE: ANGYLOCALYX OLIGOPHYLLUS
(FABACEAE) ET ÉVALUATION DES PROPRIÉTÉS
BIOLOGIQUES**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement en vue de l'obtention du diplôme
de Doctorat/Ph.D en Chimie Organique

Par : **Brussine Nadège WAKEU KWEKA**

Master en Chimie Organique

Sous la direction de

Céline MBAZOA DJAMA

Maître de Conférences

Jean WANDJI

Professeur

Année Académique : 2019 - 2020



LISTE PROTOCOLAIRE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DES SCIENCES

UNIVERSITÉ DE YAOUNDÉ I Faculté des Sciences Division de la Programmation et du Suivi des Activités Académiques		THE UNIVERSITY OF YAOUNDE I Faculty of Science Division of Programming and Follow-up of Academic Affairs
LISTE DES ENSEIGNANTS PERMANENTS		LIST OF PERMANENT TEACHING STAFF

Année académique : 2019-2020

(Par Département et par grade)

Date d'actualisation : 12 juin 2020

Administration

Doyen : TCHOUANKEU Jean Claude, *Maître de Conférences*

Vice-Doyen / DPSAA : ATCHADE Alex de Théodore, *Maître de Conférences*

Vice-Doyen / DSSE : AJEAGAH Gideon AGHAINDUM, *Professeur*

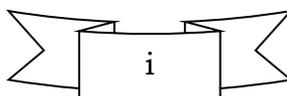
Vice-Doyen / DRC : ABOSSOLO Monique, *Maître de Conférences*

Chef Division Administrative et Financière : NDOYE FOE Marie C.F., *Maître de Conférences*

Chef Division des Affaires Académiques, de la Scolarité et de la Recherche (DAASR) :
 MBAZE MEVA'A Luc Léonard, *Professeur*

1- DÉPARTEMENT DE BIOCHIMIE (BC) (38)			
N°	Noms et Prénoms	Grade	Observations
1	BIGOGA DIAGA Jude	<i>Professeur</i>	En poste
2	FEKAM BOYOM Fabrice	<i>Professeur</i>	En poste
3	FOKOU Elie	<i>Professeur</i>	En poste
4	KANSCI Germain	<i>Professeur</i>	En poste
5	MBACHAM FON Wilfried	<i>Professeur</i>	En poste
6	MOUNDIPA FEWOU Paul	<i>Professeur</i>	Chef de Département
7	NINTCHOM PENLAP V. épse BENG	<i>Professeur</i>	En poste
8	OBEN Julius ENYONG	<i>Professeur</i>	En poste
9	ACHU Merci BIH	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
10	ATOUGHO Barbara Mma	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
11	AZANTSA KINGUE GABIN BORIS	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
12	BELINGA née NDOYE FOE M. C.F.	<i>Maître de Conférences</i>	Chef DAF / FS

Par **WAKEU K Brussine**



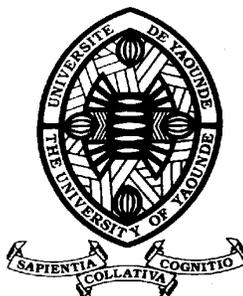
RÉPUBLIQUE DU CAMEROUN
Paix-Travail-Patrie

UNIVERSITÉ DE YAOUNDÉ I

FACULTÉ DES SCIENCES

CENTRE DE RECHERCHE ET DE
FORMATION
DOCTORALE EN SCIENCES,
TECHNOLOGIES
ET GEOSCIENCES

UNITE DE RECHERCHE ET DE
FORMATION
DOCTORALE CHIMIE ET
APPLICATIONS



REPUBLIC OF CAMEROON
Peace-Work-Fatherland

UNIVERSITY OF YAOUNDE I

FACULTY OF SCIENCE

POSTGRADUATE SCHOOL OF
SCIENCE,
TECHNOLOGY AND GEOSCIENCES

RESEARCH AND POSTGRADUATE
TRAINING
UNIT FOR CHEMISTRY AND
APPLICATIONS

DÉPARTEMENT DE CHIMIE ORGANIQUE

DEPARTMENT OF ORGANIC CHEMISTRY

ÉTUDE CHIMIQUE DE D'UNE PLANTE MÉDICINALE
CAMEROUNAISE: *ANGYLOCALYX OLIGOPHYLLUS*
(FABACEAE) ET ÉVALUATION DES PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement en vue de l'obtention du diplôme de
Doctorat/Ph.D en Chimie Organique

Par :

Brussine Nadège WAKEU KWEKA

Matricule : 05 U164

Master en Chimie Organique

Sous la co-direction de

Céline MBAZOA DJAMA

et

Jean WANDJI

Maître de Conférences

Professeur

Année académique 2019/2020

13	BOUDJEKO Thaddée	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
14	DJUIDJE NGOUNOUE Marcelline	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
15	EFFA NNOMO Pierre	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
16	NANA Louise épouse WAKAM	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
17	NGONDI Judith Laure	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
18	NGUEFACK Julienne	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
19	NJAYOU Frédéric Nico	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
20	MOFOR née TEUGWA Clotilde	<i>Maître de Conférences</i>	Inspecteur de Service MINESUP
21	TCHANA KOUATCHOUA Angèle	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
22	AKINDEH MBUH NJI	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
23	BEBOY EDZENGUELE Sara Nathalie	<i>Chargée de Cours</i>	En poste
24	DAKOLE DABOY Charles	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
25	DJUIKWO NKONGA Ruth Viviane	<i>Chargée de Cours</i>	En poste
26	DONGMO LEKAGNE Joseph Blaise	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
27	EWANE Cécile Anne	<i>Chargée de Cours</i>	En poste
28	FONKOUA Martin	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
29	BEBEE Fadimatou	<i>Chargée de Cours</i>	En poste
30	KOTUE KAPTUE Charles	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
31	LUNGA Paul KEILAH	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
32	MANANGA Marlyse Joséphine	<i>Chargée de Cours</i>	En poste
33	MBONG ANGIE M. Mary Anne	<i>Chargée de Cours</i>	En poste
34	PECHANGOU NSANGOU Sylvain	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
35	Palmer MASUMBE NETONGO	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
36	MBOUCHE FANMOE M. Joëlle	<i>Assistante</i>	En poste
37	OWONA AYISSI Vincent Brice	<i>Assistant</i>	En poste
38	WILFRIED ANGIE Abia	<i>Assistante</i>	En poste

2- DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE ANIMALES (BPA) (48)

1	AJEAGAH Gideon AGHAINDUM	<i>Professeur</i>	VICE-DOYEN / DSSE
2	BILONG BILONG Charles-Félix	<i>Professeur</i>	Chef de Département
3	DIMO Théophile	<i>Professeur</i>	En Poste
4	DJIETO LORDON Champlain	<i>Professeur</i>	En Poste
5	ESSOMBA née NTSAMA MBALA	<i>Professeur</i>	Vice-Doyen/ FMSB/UJI
6	FOMENA Abraham	<i>Professeur</i>	En Poste
7	KAMTCHOUING Pierre	<i>Professeur</i>	En poste
8	NJAMEN Dieudonné	<i>Professeur</i>	En poste
9	NJIOKOU Flobert	<i>Professeur</i>	En Poste
10	NOLA Moïse	<i>Professeur</i>	En poste

11	TAN Paul VERNYUY	<i>Professeur</i>	En poste
12	TCHUEM TCHUENTE Louis Albert	<i>Professeur</i>	Inspecteur de service Coord. Progr. / MINSANTÉ
13	ZEBAZE TOGOUET Serge Hubert	<i>Professeur</i>	<i>En poste</i>
14	BILANDA Danielle Claude	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
15	DJIOGUE Séfirin	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
16	DZEUFLET DJOMENI Paul Désiré	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
17	JATSA BOUKENG Hermine épouse MEGAPTCHE	<i>Maître de Conférences</i>	En Poste
18	KEKEUNOU Sévilor	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
19	MEGNEKOU Rosette	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
20	MONY Ruth épouse NTONE	<i>Maître de Conférences</i>	En Poste
21	NGUEGUIM TSOFAK Florence	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
22	TOMBI Jeannette	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
23	ALENE Désirée Chantal	<i>Chargée de Cours</i>	En poste
26	ATSAMO Albert Donatien	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
27	BELLET EDIMO Oscar Roger	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
28	DONFACK Mireille	<i>Chargée de Cours</i>	En poste
29	ETEME ENAMA Serge	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
30	GOUNOUE KAMKUMO Raceline	<i>Chargée de Cours</i>	En poste
31	KANDEDA KAVAYE Antoine	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
32	LEKEUFACK FOLEFACK Guy B.	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
33	MAHOB Raymond Joseph	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
34	MBENOUN MASSE Paul Serge	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
35	MOUNGANG Luciane Marlyse	<i>Chargée de Cours</i>	En poste
36	MVEYO NDANKEU Yves Patrick	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
37	NGOULATEU KENFACK Omer Bébé	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
38	NGUEMBOK	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
39	NJUA Clarisse Yafi	<i>Chargée de Cours</i>	Chef Div. UBA
40	NOAH EWOTI Olive Vivien	<i>Chargée de Cours</i>	En poste
41	TADU Zephyrin	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
42	TAMSA ARFAO Antoine	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
43	YEDE	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
44	BASSOCK BAYIHA Etienne Didier	<i>Assistant</i>	En poste
45	ESSAMA MBIDA Désirée Sandrine	<i>Assistante</i>	En poste
46	KOGA MANG DOBARA	<i>Assistant</i>	En poste
47	LEME BANOCK Lucie	<i>Assistante</i>	En poste
48	YOUNOUSSA LAME	<i>Assistant</i>	En poste

3- DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE VÉGÉTALES (BPV) (33)			
1	AMBANG Zachée	<i>Professeur</i>	Chef Division/UYII
2	BELL Joseph Martin	<i>Professeur</i>	En poste
3	DJOCGOUE Pierre François	<i>Professeur</i>	En poste
4	MOSSEBO Dominique Claude	<i>Professeur</i>	En poste
5	YOUMBI Emmanuel	<i>Professeur</i>	Chef de Département
6	ZAPFACK Louis	<i>Professeur</i>	En poste
7	ANGONI Hyacinthe	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
8	BIYE Elvire Hortense	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
9	KENGNE NOUMSI Ives Magloire	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
10	MALA Armand William	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
11	MBARGA BINDZI Marie Alain	<i>Maître de Conférences</i>	CT/ MINESUP
12	MBOLO Marie	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
13	NDONGO BEKOLO	<i>Maître de Conférences</i>	CE / MINRESI
14	NGODO MELINGUI Jean Baptiste	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
15	NGONKEU MAGAPTCHE Eddy L.	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
16	TSOATA Esaïe	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
17	TONFACK Libert Brice	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
18	DJEUANI Astride Carole	<i>Chargée de Cours</i>	En poste
19	GOMANDJE Christelle	<i>Chargée de Cours</i>	En poste
20	MAFFO MAFFO Nicole Liliane	<i>Chargée de Cours</i>	En poste
21	MAHBOU SOMO TOUKAM. Gabriel	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
22	NGALLE Hermine BILLE	<i>Chargée de Cours</i>	En poste
23	NGOOU Lucas Vincent	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
24	NNANGA MEBENGA Ruth Laure	<i>Chargée de Cours</i>	En poste
25	NOUKEU KOUAKAM Armelle	<i>Chargée de Cours</i>	En poste
26	ONANA JEAN MICHEL	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
27	GODSWILL N. NTSEFONG	<i>Assistant</i>	En poste
28	KABELONG B. Louis-Paul-Roger	<i>Assistant</i>	En poste
29	KONO Léon Dieudonné	<i>Assistant</i>	En poste
30	LIBALAH Moses BAKONCK	<i>Assistant</i>	En poste
31	LIKENG-LI-NGUE Benoit C	<i>Assistant</i>	En poste
32	TAEDOUNG Evariste Hermann	<i>Assistant</i>	En poste
33	TEMEGNE NONO Carine	<i>Assistante</i>	En poste

4- DÉPARTEMENT DE CHIMIE INORGANIQUE (CI) (34)			
1	AGWARA ONDOH Moïse	<i>Professeur</i>	Chef de Département
2	ELIMBI Antoine	<i>Professeur</i>	En poste
3	Florence UFI CHINJE épouse MELO	<i>Professeur</i>	Recteur Univ.Ngaoundere
4	GHOGOMU Paul MINGO	<i>Professeur</i>	Ministre Chargé de Miss. PR.

5	NANSEU Njiki Charles Péguy	<i>Professeur</i>	En poste
6	NDIFON Peter TEKE	<i>Professeur</i>	CT MINRESI
7	NGOMO Horace MANGA	<i>Professeur</i>	Vice Chancellor/UB
8	NDIKONTAR Maurice KOR	<i>Professeur</i>	Vice-Doyen/ Univ. Bamenda
9	NENWA Justin	<i>Professeur</i>	En poste
10	NGAMENI Emmanuel	<i>Professeur</i>	Doyen FS/UDs
11	BABALE née DJAM DOUDOU	<i>Maître de Conférences</i>	Chargée Mission P.R.
12	DJOUFAC WOUMFO Emmanuel	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
13	EMADACK Alphonse	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
14	KAMGANG YOUNBI Georges	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
15	KEMMEGNE MBOUGUEM Jean C.	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
16	KONG SAKEO	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
17	NDI NSAMI Julius	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
18	NJIOMOU C. épouse DJANGANG	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
19	NJOYA Dayirou	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
20	ACAYANKA Elie	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
21	BELIBI BELIBI Placide Désiré	<i>Chargé de Cours</i>	CS/ ENS Bertoua
22	CHEUMANI YONA Arnaud M.	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
23	KENNE DEDZO Gustave	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
24	KOUOTOU Daouda	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
25	MAKON Thomas Beauregard	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
26	MBEY Jean Aime	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
27	NCHIMI NONO KATIA	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
28	NEBA née NDOIRI Bridget NDOYE	<i>Chargée de Cours</i>	CT/ MINFEM
29	NYAMEN Linda Dyorisse	<i>Chargée de Cours</i>	En poste
30	PABOUDAM GBAMBIE A.	<i>Chargée de Cours</i>	En poste
31	TCHAKOUTE KOUAMO Hervé	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
32	NJANKWA NJABONG N. Eric	<i>Assistant</i>	En poste
33	PATOUOSSA ISSOFA	<i>Assistant</i>	En poste
34	SIEWE Jean Mermoz	<i>Assistant</i>	En Poste

5- DÉPARTEMENT DE CHIMIE ORGANIQUE (CO) (35)

1	DONGO Etienne	<i>Professeur</i>	Vice-Doyen/DSSE/Fac. SED
2	GHOGOMU TIH Robert Ralph	<i>Professeur</i>	Dir. IBAF/UDs
3	NGOUELA Silvère Augustin	<i>Professeur</i>	Chef de Dpt UDs
4	NKENGACK Augustin Ephrem	<i>Professeur</i>	Chef de Département
5	NYASSE Barthélemy	<i>Professeur</i>	En poste
6	PEGNYEMB Dieudonné Emmanuel	<i>Professeur</i>	Directeur/ MINESUP
7	WANDJI Jean	<i>Professeur</i>	En poste
8	Alex de Théodore ATCHADE	<i>Maître de Conférences</i>	Vice-Doyen / DPSAA
9	EYONG Kenneth OBEN	<i>Maître de Conférences</i>	En poste

10	FOLEFOC Gabriel NGOSONG	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
11	FOTSO WABO Ghislain	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
12	KEUMEDJIO Félix	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
13	KEUMOGNE Marguerite	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
14	KOUAM Jacques	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
15	MBAZOA née DJAMA Céline	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
16	MKOUNGA Pierre	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
17	NOTE LOUGBOT Olivier Placide	<i>Maître de Conférences</i>	Chef Service/MINESUP
18	NGO MBING Joséphine	<i>Maître de Conférences</i>	Sous/Direct. MINRESI
19	NGONO BIKOBO Dominique Serge	<i>Maître de Conférences</i>	Chargé d'Études Ass. n°3/MINESUP
20	NOUNGOUE TCHAMO Diderot	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
21	TABOPDA KUATE Turibio	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
22	TCHOUANKEU Jean-Claude	<i>Maître de Conférences</i>	Doyen/FS/UII
23	TIH née NGO BILONG E. Anastasie	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
24	YANKEP Emmanuel	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
25	AMBASSA Pantaléon	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
26	KAMTO Eutrophe Le Doux	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
27	MVOT AKAK Carine	<i>Chargée de Cours</i>	En poste
28	NGNINTEDO Dominique	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
29	NGOMO Orléans	<i>Chargée de Cours</i>	En poste
30	OUAHOUE WACHE Blandine M.	<i>Chargée de Cours</i>	En poste
31	SIELINOUE TEDJON Valérie	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
32	TAGATSING FOTSING Maurice	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
33	ZONDENDEGOUNBA Ernestine	<i>Chargée de Cours</i>	En poste
34	MESSI Angélique Nicolas	<i>Assistant</i>	En poste
35	TSEMEUGNE Joseph	<i>Assistant</i>	En poste

6- DÉPARTEMENT D'INFORMATIQUE (IN) (25)

1	ATSA ETOUNDI Roger	<i>Professeur</i>	Chef Div.MINESUP
2	FOUDA NDJODO Marcel Laurent	<i>Professeur</i>	Chef Dpt ENS/Chef IGA. MINESUP
3	NDOUNAM René	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
4	AMINOUE Halidou	<i>Chargé de Cours</i>	Chef de Département
5	DJAM Xaviera YOUH-KIMBI	<i>Chargé de Cours</i>	En Poste
6	EBELE Serge Alain	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
7	KOUOKAM KOUOKAM E. A.	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
8	MELATAGIA YONTA Paulin	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
9	MOTO MPONG Serge Alain	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
10	TAPAMO Hyppolite	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
11	ABESOLO ALO'O Gislain	<i>Chargé de Cours</i>	En poste

12	MONTHE DJIADEU Valery M.	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
13	OLLE OLLE Daniel Claude Delort	<i>Chargé de Cours</i>	C/D Enset. Ebolowa
14	TINDO Gilbert	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
15	TSOPZE Norbert	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
16	WAKU KOUAMOU Jules	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
17	BAYEM Jacques Narcisse	<i>Assistant</i>	En poste
18	DOMGA KOMGUEM Rodrigue	<i>Assistant</i>	En poste
19	EKODECK Stéphane G. Raymond	<i>Assistant</i>	En poste
20	HAMZA Adamou	<i>Assistant</i>	En poste
21	JIOMEKONG AZANZI Fidel	<i>Assistant</i>	En poste
22	MAKEMBE S. Oswald	<i>Assistant</i>	En poste
23	MESSI NGUELE Thomas	<i>Assistant</i>	En poste
24	MEYEMDOU Nadège Sylvianne	<i>Assistante</i>	En poste
25	NKONDOCK M. BAHANACK N.	<i>Assistant</i>	En poste

7- DÉPARTEMENT DE MATHÉMATIQUES (MA) (30)

1	EMVUDU WONO Yves S.	<i>Professeur</i>	Inspecteur MINESUP
2	AYISSI Raoult Domingo	<i>Maître de Conférences</i>	Chef de Département
3	NKUIMI JUGNIA Célestin	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
4	NOUNDJEU Pierre	<i>Maître de Conférences</i>	Chef service des programmes & Diplômes
5	MBEHOU Mohamed	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
6	TCHAPNDA NJABO Sophonie B.	<i>Maître de Conférences</i>	Directeur/AIMS Rwanda
7	AGHOUKENG JIOFACK J. Gérard	<i>Chargé de Cours</i>	Chef Cellule MINPLAMAT
8	CHENDJOU Gilbert	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
9	DJIADEU NGAHA Michel	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
10	DOUANLA YONTA Herman	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
11	FOMEKONG Christophe	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
12	KIANPI Maurice	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
13	KIKI Maxime Armand	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
14	MBAKOP Guy Merlin	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
15	MBANG Joseph	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
16	MBELE BIDIMA Martin Ledoux	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
17	MENGUE MENGUE David Joe	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
18	NGUEFACK Bernard	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
19	NIMPA PEFOUKEU Romain	<i>Chargée de Cours</i>	En poste
20	POLA DOUNDOU Emmanuel	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
21	TAKAM SOH Patrice	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
22	TCHANGANG Roger Duclos	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
23	TCHOUNDJA Edgar Landry	<i>Chargé de Cours</i>	En poste

24	TETSADJIO TCHILEPECK M.E.	<i>Chargée de Cours</i>	En poste
25	TIAYA TSAGUE N. Anne-Marie	<i>Chargée de Cours</i>	En poste
26	MBIAKOP Hilaire George	<i>Assistant</i>	En poste
27	BITYE MVONDO Esther Claudine	<i>Assistante</i>	En poste
28	MBATAKOU Salomon Joseph	<i>Assistant</i>	En poste
29	MEFENZA NOUNTU Thiery	<i>Assistant</i>	En poste
30	TCHEUTIA Daniel Duviol	<i>Assistant</i>	En poste

8- DÉPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE (MIB) (18)

1	ESSIA NGANG Jean Justin	<i>Professeur</i>	Chef de Département
2	BOYOMO ONANA	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
3	NWAGA Dieudonné M.	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
4	NYEGUE Maximilienne Ascension	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
5	RIWOM Sara Honorine	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
6	SADO KAMDEM Sylvain Leroy	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
7	ASSAM ASSAM Jean Paul	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
8	BODA Maurice	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
9	BOUGNOM Blaise Pascal	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
10	ESSONO OBOUGOU Germain G.	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
11	NJIKI BIKOÏ Jacky	<i>Chargée de Cours</i>	En poste
12	TCHIKOUA Roger	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
13	ESSONO Damien Marie	<i>Assistant</i>	En poste
14	LAMYE Glory MOH	<i>Assistant</i>	En poste
15	MEYIN A EBONG Solange	<i>Assistante</i>	En poste
16	NKOUDOU ZE Nardis	<i>Assistant</i>	En poste
17	SAKE NGANE Carole Stéphanie	<i>Assistante</i>	En poste
18	TOBOLBAÏ Richard	<i>Assistant</i>	En poste

9- DEPARTEMENT DE PHYSIQUE(PHY) (40)

1	BEN- BOLIE Germain Hubert	<i>Professeur</i>	En poste
2	EKOBENA FOU DA Henri Paul	<i>Professeur</i>	Chef Division. UN
3	ESSIMBI ZOBO Bernard	<i>Professeur</i>	En poste
4	KOFANE Timoléon Crépin	<i>Professeur</i>	En poste
5	NANA ENGO Serge Guy	<i>Professeur</i>	En poste
6	NDJAKA Jean Marie Bienvenu	<i>Professeur</i>	Chef de Département
7	NOUAYOU Robert	<i>Professeur</i>	En poste
8	NJANDJOCK NOUCK Philippe	<i>Professeur</i>	Sous-Directeur/ MINRESI
9	PEMHA Elkana	<i>Professeur</i>	En poste
10	TABOD Charles TABOD	<i>Professeur</i>	Doyen Univ/Bda

11	TCHAWOUA Clément	<i>Professeur</i>	En poste
12	WOAFO Paul	<i>Professeur</i>	En poste
13	BIYA MOTTO Frédéric	<i>Maître de Conférences</i>	DG/HYDRO Mekin
14	BODO Bertrand	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
15	DJUIDJE KENMOE épouse ALOYEM	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
16	EYEBE FOUA Jean sire	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
17	FEWO Serge Ibraïd	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
18	HONA Jacques	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
19	MBANE BIOUELE César	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
20	NANA NBENDJO Blaise	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
21	NDOP Joseph	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
22	SAIDOU	<i>Maître de Conférences</i>	MINERESI
23	SIEWE SIEWE Martin	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
24	SIMO Elie	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
25	VONDOU Derbetini Appolinaire	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
26	WAKATA née BEYA Annie	<i>Maître de Conférences</i>	Sous Dir./ MINESUP
27	ZEKENG Serge Sylvain	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
28	ABDOURAHIMI	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
29	EDONGUE HERVAIS	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
30	ENYEGUE A NYAM épouse BELINGA	<i>Chargée de Cours</i>	En poste
31	FOUEDJIO David	<i>Chargé de Cours</i>	Chef Cell. MINADER
32	MBINACK Clément	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
33	MBONO SAMBA Yves Christian U.	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
34	MELI'I Joelle Larissa	<i>Chargée de Cours</i>	En poste
35	MVOGO ALAIN	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
36	OBOUNOU Marcel	<i>Chargé de Cours</i>	DA/Univ. Inter État/ Sangmalima
37	WOULACHE Rosalie Laure	<i>Chargée de Cours</i>	En poste
38	AYISSI EYEBE Guy F. Valérie	<i>Assistant</i>	En poste
39	CHAMANI Roméo	<i>Assistant</i>	En poste
40	TEYOU NGOUPOU Ariel	<i>Assistant</i>	En poste

10- DÉPARTEMENT DE SCIENCES DE LA TERRE (ST) (43)

1	BITOM Dieudonné	<i>Professeur</i>	Doyen / FASA / UDs
2	FOUATEU Rose épouse YONGUE	<i>Professeur</i>	En poste
3	KAMGANG Pierre	<i>Professeur</i>	En poste
4	NDJIGUI Paul Désiré	<i>Professeur</i>	Chef de Département
5	NDAM NGOUPAYOU Jules-Remy	<i>Professeur</i>	En poste
6	NGOS III Simon	<i>Professeur</i>	DAAC/Uma
7	NKOUMBOU Charles	<i>Professeur</i>	En poste

8	NZENTI Jean-Paul	<i>Professeur</i>	En poste
9	ABOSSOLO née ANGUE Monique	<i>Maître de Conférences</i>	Vice-Doyen / DRC
10	GHOGOMU Richard TANWI	<i>Maître de Conférences</i>	CD/Uma
11	MOUNDI Amidou	<i>Maître de Conférences</i>	CT/ MINIMDT
12	NGUEUTCHOUA Gabriel	<i>Maître de Conférences</i>	CEA/MINRESI
13	NJILAH Isaac KONFOR	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
14	ONANA Vincent Laurent	<i>Maître de Conférences</i>	Chef service Maintenance & du Matériel
15	BISSO Dieudonné	<i>Maître de Conférences</i>	Directeur/Projet Barrage Memve'ele
16	EKOMANE Emile	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
17	GANNO Sylvestre	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
18	NYECK Bruno	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
19	TCHOUANKOUE Jean-Pierre	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
20	TEMDJIM Robert	<i>Maître de Conférences</i>	En poste
21	YENE ATANGANA Joseph Q.	<i>Maître de Conférences</i>	Chef Div. /MINTP
22	ZO'O ZAME Philémon	<i>Maître de Conférences</i>	DG/ART
23	ANABA ONANA Achille Basile	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
24	BEKOA Etienne	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
25	ELISE SABABA	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
26	ESSONO Jean	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
27	EYONG JOHN TAKEM	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
28	FUH Calistus Gentry	<i>Chargé de Cours</i>	Sec. D'Etat/MINMIDT
29	LAMILLEN BILLA Daniel	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
30	MBESSE CECILE OLIVE	<i>Chargée de Cours</i>	En poste
31	MBIDA YEM	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
32	METANG Victor	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
33	MINYEM Dieudonné-Lucien	<i>Chargé de Cours</i>	CD/Uma
34	NGO BELNOUN Rose Noël	<i>Chargée de Cours</i>	En poste
35	NGO BIDJECK Louise Marie	<i>Chargée de Cours</i>	En poste
36	NOMO NEGUE Emmanuel	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
37	NTSAMA ATANGANA Jacqueline	<i>Chargée de Cours</i>	En poste
38	TCHAKOUNTE J. épouse NOUMBEM	<i>Chargée de Cours</i>	Chef.cell / MINRESI
39	TCHAPTCHET TCHATO De P.	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
40	TEHNA Nathanaël	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
41	TEMGA Jean Pierre	<i>Chargé de Cours</i>	En poste
42	FEUMBA Roger	<i>Assistant</i>	En poste
43	MBANGA NYOBE Jules	<i>Assistant</i>	En poste

Répartition chiffrée des Enseignants de la Faculté des Sciences de l'Université de Yaoundé I

NOMBRE D'ENSEIGNANTS					
Département	Professeurs	Maîtres de Conférences	Chargés de Cours	Assistants	Total
BCH	9 (1)	13 (09)	14 (06)	3 (2)	39 (18)
BPA	13 (1)	09 (06)	19 (05)	05 (2)	46 (14)
BPV	06 (0)	11 (02)	9 (06)	07 (01)	33 (9)
CI	10 (1)	9 (02)	12 (02)	03 (0)	34 (5)
CO	7 (0)	17 (04)	09 (03)	02 (0)	35(7)
IN	2 (0)	1 (0)	13 (01)	09 (01)	25 (2)
MAT	1 (0)	5 (0)	19 (01)	05 (02)	30 (3)
MIB	1 (0)	5 (02)	06 (01)	06 (02)	18 (5)
PHY	12 (0)	15 (02)	10 (03)	03 (0)	40 (5)
ST	8 (1)	14 (01)	19 (05)	02 (0)	43(7)
Total	69 (4)	99 (28)	130 (33)	45 (10)	343 75)

Soit un total de **343 (75)** dont :

Professeurs **68 (4)**

Maîtres de Conférences **99 (28)**

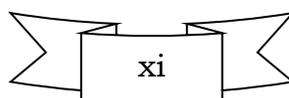
Chargés de Cours **130 (33)**

Assistants **46 (10)**

() = Nombre de Femmes **75**

Le Doyen de la Faculté des Sciences

Par **WAKEU K Brussine**



DÉDICACE

À mes parents



Mr. Joseph KWEKA



*Mme Rosine NGAMI esp
KWEKA*

À mes sœurs



*Balthylde Mical KWEKA
esp. KAPTCHOUA*



Joseline KWEKA



Bérénice vasthi KWEKA

REMERCIEMENTS

Au moment où j'écris cette thèse, je suis animée par la pensée de gratitude que je porte envers tous ceux qui n'ont pas manqué d'apporter leur pierre à l'édifice de ce travail.

Ces remerciements s'adressent :

À mes Directeurs de thèse, les Professeur Jean WANDJI et Céline MBAZOA DJAMA, qui m'ont fait l'honneur de diriger ce travail. Je les remercie pour leurs gentilles, leurs disponibilités, leurs dynamismes, leurs attentions toujours présentes, leurs bonnes humeurs, leurs précieux conseils et surtout pour leurs patiences remarquables. L'intérêt qu'ils ont porté à ce travail et leurs connaissances scientifiques m'ont permis d'avancer dans mes recherches. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma respectueuse et profonde reconnaissance.

Au Professeur Shaïq Ali MUHAMMAD de « International Center for Chemical and Biological Sciences (ICCBS) University of Karachi » pour m'avoir donné l'opportunité de finaliser ce travail dans son unité de recherche et permis ainsi de travailler dans un environnement dynamique, avec des instruments analytiques très performants. Les différents échanges scientifiques et culturels ont été pour moi une source de motivation.

Au Professeur Iqbal Choudhary MUHAMMAD de « International Center for Chemical and Biological Sciences (ICCBS) University of Karachi » qui m'a accepté dans son centre de recherche, où la plupart des spectres RMN des composés isolés ont été enregistrés et de m'avoir permis de participer à plusieurs séminaires et conférences internationaux de Chimie.

Au Professeur Augustin Éphrem NKENGFAK, Chef de Département de Chimie Organique de la Faculté des Sciences de l'Université de Yaoundé I, pour ses enseignements, ses multiples conseils et sa disponibilité malgré ses lourdes fonctions.

À tous les Enseignants des Départements de Chimie Organique et Inorganique, dont les multiples conseils et encouragements m'ont réconforté sur le chemin de la recherche. Leurs enseignements ont été une source lumineuse pour moi et constituent l'armature de ce travail.

À mes aînés : Professeur Pierre NKOUNGA et les Docteurs Maurice TAGATSING, Brice Mittérant MBA'NING, Jean Bosco JOUDA, Radius MELONG et Marthe Aimée TCHUENMOGNE TCHUENTE, pour leurs aides, leurs soutiens, leurs conseils, leurs encouragements et d'innombrables échanges fructueux tout au long de ce travail.

À toute l'équipe de recherche du Laboratoire des Produits Naturels et de Synthèse des Hétérocycles, je leur exprime mes plus sincères remerciements pour leurs aides, leurs gentillesse au quotidien, tous les encouragements, pour tous les bons moments passés ensemble au sein du laboratoire.

À Monsieur Victor NANA de l'Herbier National du Cameroun pour l'identification et la récolte du matériel végétal.

À toute ma grande famille sans exception pour toutes leurs prières, leurs soutiens multiformes. Qu'ils trouvent ici le fruit de tous leurs efforts.

À ma marraine Madame Lydie YOUVOP pour son soutien spirituel, ses conseils, son amour et surtout sa grande compréhension. Merci maman !

À Messieurs Roger TEUKENG, Théodore NGONGANG et Falzon TETSING pour leurs amitiés, leurs encouragements, leurs conseils, leurs soutiens multiformes. Ils ont toujours su trouver les mots et les exemples justes pour me motiver dans les moments difficiles, de découragement et d'abandon. Qu'ils trouvent ici le fruit de tous leurs efforts.

À mes amies Mesdemoiselles Diane KOM, Aimée MABOPDA, Isabelle FONTSING, Pamela NAGMO, pour la bonne ambiance, l'harmonie, les encouragements, les conseils et surtout les prières tout au long de la réalisation de ce travail.

À ma grande famille spirituelle de l'EEC Nlongkak en particuliers les Pasteurs NGUTE, MEMIAFO, DONGMO, NOUKOUA et le groupe d'intercession pour les conseils, le soutien, les prières et les encouragements qu'ils n'ont cessé de porter à mon endroit.

À vous tous, croyez-moi, s'il n'y a pas de place ici pour vous citer tous sans en oublier certains, il y en a assez dans mon cœur pour vous garder, vous et toutes les marques indélébiles que vous aurez imprimées sur ma modeste personne.

À la bourse TWAS ICCBS qui a financé une partie de ce travail.

À DIEU Tout-Puissant sans qui rien de tout ceci ne serait rendu possible ; que toute la gloire lui revienne d'éternité en éternité.

TABLE DES MATIERES

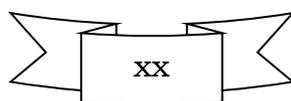
LISTE PROTOCOLAIRE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DES SCIENCES	i
DÉDICACES	xii
REMERCIEMENTS.....	xiii
TABLE DES MATIERES	xvi
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	xxii
LISTE DES FIGURES.....	xxvi
LISTE DES TABLEAUX.....	xxviii
LISTE DES SCHÉMAS.....	xxx
RÉSUMÉ	xxxii
ABSTRACT.....	xxxiii
INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
REVUE DE LA LITTÉRATURE	4
I-GÉNÉRALITÉ SUR LE DIABÈTE	5
I-1- Définition.....	5
I.2- TYPES ET CLASSIFICATION	5
I.2.1- Diabète de type 1.....	5
I.2.2- Diabète de type 2.....	6
I.2.3- Diabète gestationnel.....	7
I.3- IMPACT ÉCOMIQUE DU DIABÈTE	8
I.4- ÉTILOGIE ET IMMUN PATHOLOGIE DU DIABÈTE DE TYPE II.....	8
I.4.1- Les facteurs génétiques	8
I.4.2- Les facteurs environnementaux	8
I.4.3- Immunologie.....	9
I.5- COMPLICATION DU DIABÈTE.....	9
I.5.1- Complications microangiopathiques	10
I.5.1.1- Rétinopathie	11
I.5.1.2- Néphropathie	12

I.5.1.3- Neuropathie	12
I.5.2- Complications macroangiopathiques	13
I.6- DIAGNOSTIC, SUIVI ET TRAITEMENT	13
I.6.1- La glycémie	13
I.6.2- Traitements du diabète de type 2	14
I.6.2.1- Alimentation et style de vie	14
I.6.2.2- Traitement pharmacologique : variété et classes des médicaments hypoglycémiantes	14
I.6.2.2.1- Les insulinosécrétagogues	15
I.6.2.2.1.1- Les sulphonylurés	15
I.6.2.2.1.2- Les glitinides	16
I.6.2.2.2- Les insulino-sensibilisateurs	16
I.6.2.2.2.1- Les biguanides	16
I.6.2.2.2.2- Les thiazolidinediones (TZDs)	17
I.6.2.2.3- Les inhibiteurs de l'α-glucosidase	18
I.6.2.2.4- Les incrétines et les inhibiteurs de dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)	19
I.6.2.2.5- Les inhibiteurs de SGLT2	19
I.6.2.2.6- L'insuline	19
I.6.2.3- La médecine alternative et les produits naturels	20
II-APERCU BOTANIQUE	22
II.1- GÉNÉRALITÉS SUR LA FAMILLE DES FABACEAE	22
II.2- LA SOUS-FAMILLE DES PAPILIONOIDEAE OU FABOÏDEAE	23
II.3- GÉNÉRALITÉ SUR LE GENRE <i>ANGYLOCALYX</i>	23
II.3.1- Aspect botanique	23
II.3.2- Répartition géographique du genre <i>Angylocalyx</i>	24
II.3.3- Usage	25
II. 4- TRAVAUX CHIMIQUES ET PHARMACOLOGIQUES ANTÉRIEURS SUR LE GENRE <i>ANGYLOCALYX</i>	25
II.4.1- Travaux chimiques antérieurs sur le genre <i>Angylocalyx</i>	25
II.4.2- Travaux pharmacologiques antérieurs sur le genre <i>Angylocalyx</i>	32
II.5- BREF APERÇU SUR LES FLAVONOÏDES	33
II.5.1- Définition et différentes classes	33
II.5.2- Les isoflavonoïdes	37

II.5.2.1- Distribution	40
II.5.2.2- Biosynthèse	40
II.5.3- Activité biologique des isoflavonoïdes	43
II.6- BREF APERÇU SUR LES TRITERPÈNES	44
II.6.1- Définition et différentes classes	44
II.6.2- Classification	44
II.6.3- Biosynthèse des terpénoïdes dans le règne végétal	44
II.6.4- Activités biologiques de quelques triterpènes	46
III. BRÈVE REVUE SUR LA CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE COUPLÉE À LA MASSE.....	49
III. 1-LA CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE (CPG).....	49
III.2- LE COUPLAGE EN LIGNE CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE /SPECTROMETRIE DE MASSE (CPG/SM)	49
III. 2.1- CPG/SM en mode « Impact Électronique » (CPG/SM-IE).....	50
RÉSULTATS ET DISCUSSION	51
I-ÉTUDE PHYTOCHIMIQUE D’A. <i>OLIGOPHYLLUS</i>	52
I.1- EXTRACTION ET ISOLEMENT DES METABOLITES SECONDAIRES <i>ANGYLOCALYX OLIGOPHYLLUS</i>	52
I.2- DESCRIPTION DES COMPOSÉS ISOLÉS	55
I.2.1- Caractérisation du composé nouveau FAO ₅	55
I.2.2- Identification des isoflavonoïdes	64
I.2.2.1- Identification de FAO ₂	64
I.2.2.2- Identification de AO ₁₃	68
I.2.2.3- Identification de AO ₃	71
I.2.2.4- Identification de AO ₈	75
I.2.2.5- Identification de AO ₅	80
I.2.3- Identification des triterpènes	86
I.2.3.1- Identification de AO ₉	86
I.2.3.2- Identification de FAO ₈	91
I.2.3.3- Identification de FAO ₉	95
I.2.4- Identification de l’alcane (FAO ₄)	98
I.2.5- Identification FAO ₃	100
I.2.6- Identification des phytostérols.....	103

I.2.6.1- Identification de FAO ₁	103
I.2.6.2- Identification de FAO ₁₀	105
I.2.6.3- Identification de AO ₁₀	106
I.2.6.4- Identification de AO ₂	108
I.2.7- Identification AO ₁₄	109
II- COMPOSÉS IDENTIFIÉS PAR LA CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE COUPLE A LA SPECTROMETRIE DE MASSE.....	113
II.1- COMPOSÉS IDENTIFIÉS DE L'EXTRAIT DES FEUILLES D'A <i>OLIGOPHYLLUS</i> ...	113
II.2- COMPOSÉS IDENTIFIÉS DE L'EXTRAIT DU TRONC D'A <i>OLIGOPHYLLUS</i> ...	122
III- TESTS BIOLOGIQUES.....	132
III-2 ACTIVITÉS BIOLOGIQUES DES EXTRAITS DES FEUILLES ET DU TRONC D'A. <i>OLIGOPHYLLUS</i>	130
III.2.1- Activité cytotoxique des extraits au CH ₂ Cl ₂ /MeOH du tronc et des feuilles d'A. <i>oligophyllus</i>	132
III.2.2- Activité antibactérienne et antifongiques des extraits au CH ₂ Cl ₂ /MeOH du tronc et des feuilles d'A. <i>oligophyllus</i>	132
III.2.3- Activité antioxydante des extraits au CH ₂ Cl ₂ /MeOH du tronc et des feuilles d'A. <i>oligophyllus</i>	134
III. 3 ACTIVITÉS BIOLOGIQUES DE QUELQUES COMPOSÉS ISOLÉS DE A. <i>OLIGOPHYLLUS</i>	135
III.3.1- Activité cytotoxique des composés d'A. <i>Oligophyllus</i>	135
III.3.2- Activité antibactérienne et antifongique des composés des feuilles d'A. <i>oligophyllus</i>	136
III.3.3- Propriété inhibitrice des enzymes.....	138
III.3.3.1- Propriété inhibitrice in vitro de l'uréase	138
III.3.3.2- Propriété inhibitrice in vitro de l'alphaglucosidase	139
III.3.4-Activité antioxydante des composés d'A. <i>oligophyllus</i>	139
III.3.4.1- Activités DPPH antiradicalaires des composés d'A. <i>oligophyllus</i>	140
II.3.4.2- Activités ABTS antiradicalaires et par la méthode FRAP des composés des feuilles d'A. <i>oligophyllus</i>	141
PARTIE EXPÉRIMENTALE	145
I-GÉNÉRALITÉS.....	146
I.1- METHODES CHROMATOGRAPHIQUES	146

I.2- APPAREILLAGE.....	146
I.2.1- Spectrométrie infrarouge	147
I.2.2- Point de fusion.....	147
I.2.3- Spectres de masse	147
I.2.4- Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)	147
I.3- TESTS DE CARACTERISATION CHIMIQUE	147
I.3.1-Test de Shinoda (identification des flavonoïdes)	147
I.3.2-Test au chlorure ferrique (identification des composés phénoliques).....	148
I.3.3- Test de Liebermann-Burchard (identification des terpénoïdes et des stérols)	148
I.3.4- Test de Molish (identification des sucres).....	148
II- EXTRACTION, FRACTIONNEMENT ET ISOLEMENT DES COMPOSÉS	148
II.1 MATERIEL VEGÉTAL.....	148
II.2- EXTRACTION	149
II.2.1- Préparation des extraits d' <i>A. oligophyllus</i>	149
II.2.2- Isolement des composés	149
II.2.2.1- Isolement des composés de l'extrait au CH ₂ Cl ₂ /MeOH des feuilles d' <i>A. oligophyllus</i>	149
II.2.2.2- Chromatographie les fractions 4 à 6.....	151
II.2.2.3- Chromatographie les fractions 7 à 11	151
II.2.2.4- Chromatographie de la fraction 12 à 14	152
II.2.2.5- Isolement des composés de l'extrait au CH ₂ Cl ₂ /MeOH du tronc d' <i>A. oligophyllus</i>	153
II.2.2.6- Chromatographie de la série C	154
II.2.2.7- Chromatographie de la série D	155
II.3- CARACTÉRISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES DES COMPOSÉS ISOLÉS	156
II.3.1- Le dérivé nouveau	156
II.3.2- Les dérivés connus	157
III- MÉTHODES D'ÉVALUATION DES ACTIVITÉS BIOLOGIQUES	162
III.1- TEST DE CYTOTOXICITÉ	162
III.2- ÉVALUATION DES ACTIVITES ANTIBACTERIENNE ET ANTIFONGIQUE	163
III.2.1- Matériels.....	163
III.2.2- Méthodes	164
III.2.2.1- Préparation des solutions stock	164



III.2.2.2- Préparation des inoculas fongiques et bactériens	164
III.2.3- Tests antimicrobiens	164
III.2.3.1- Test antifongique	165
III.2.3.2- Test Antibactérien	165
III.3- ÉVALUATION DES PROPRIETES INHIBITRICES	166
III.3.1- Évaluation des propriétés inhibitrices de l'enzyme uréase	166
III.3.2- Évaluation des propriétés inhibitrices de l'enzyme alphaglucosidase.....	167
III.4- ÉVALUATION DES ACTIVITES ANTIOXYDANTES	167
III.4.1- Évaluation des activités antioxydantes sur le radical DPPH•	167
III.4.2- Évaluation des activités antioxydantes sur la réductrice de Fe 3+	170
III.4.3- Évaluation des activités antioxydante sur l'ABTS.....	171
III-5-Analyses statistiques	172
RÉFÉRENCES BIBIOGRAPHIQUES	173

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- ABTS** : 2,2'Azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-acide Sulfonique)
- ADA** : American Diabetes Association
- AGEs** : Advanced Glycation End Products
- AGJ** : Anomalie de Glycémie à Jeun
- AMPK** : AMP-activated Protein Kinase
- APCI** : Atmospheric Pressure Chemical Ionization
- ATPase** : Adenosine Triphosphate Phosphatase
- BHA** : Butyl Hydroxyanisole
- CC** : Chromatographie sur Colonne
- CCM** : Chromatographie sur Couche Mince
- CoA** : Coenzyme A
- COSY** : Correlation Spectroscopy
- CPG** : Chromatographie en Phase Gazeuse
- CPG/SM** : Chromatographie en Phase Gazeuse couplée à la Spectrométrie de Masse
- D** : Doublet
- dd** : Doublet de doublet
- DEPT** : Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer
- DMAPP** : Diméthylallylpyrophosphate
- DMBA** : Diméthylbenzanthracène
- DNJ** : Deoxynojirimycin.

DO	: Densité Optique
DPP-4	: Dipeptidyl peptidase-4
DPPH	: 2,2- Diphényl-1-ptycrylhydrazyl
ES	: Executive Summary
FDA	: Food and Drug Administration
FRAP	: Ferric Reducing Antioxidant Power
FID	: Fédération Internationnal du Diabète
FPP	: Farnésylpyrophosphate
GIP	: Glucose-Independant Insulinotropic Polypeptide
GLP-1	: Glucagon Like Peptide-1
GLUT	: Glucose transporter
GPP	: Géranylpyrophosphate
HDL	: High Density Lipoprotein
HGO	: Hypoglycémiant Oral
HID	: Hydroxyisoflavanone dehydratase
HIS	: Hydroxyisoflavanone synthase
HMBC	: Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HSQC	: Heteronuclear Single Quantum Correlation
Hz	: Hertz
IC	: Ionisation Chimique
IC₅₀	: Concentration Inhibitrice à 50%
ICP	: Ionisation Chimique Positive
ICN	: Ionisation Chimique Négative
IE	: Impact Électronique
IFS	: Isoflavone Famille Synthase

IG	: Intolérance au Glucose
IGF-1	: Receptor: Insulin-like Growth Factor-1 receptor
IL - 1 β	: Interleukine 1 β
IL-6	: Interleukine-6
IRR	: Insulin Receptor-related Receptor
IRS	: Insulin Receptor Substrate
IPP	: Isopenténylpyrophosphate
J	: Constante de Couplage
LDL	: Low Density Lipoprotein
m	: Multiplet
MVA	: mévalonate kinase
NADPH	: forme réduite du nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PKC	: Protéines Kinases C
PPARγ	: Peroxisome Proliferator-activated Receptor- γ
Ppm	: Partie par million
RE	: Réticulum Endoplasmique
RMN¹³C	: Résonance Magnétique Nucléaire du Carbone 13
RMN 2D	: Résonance Magnétique Nucléaire à deux Dimensions
RMN ¹H	: Résonance Magnétique Nucléaire du proton
ROS	: Reactiv Oxygen Species
RXR	: Retinoid X Receptor
S	: Singulet
SC₅₀	: Scavenging 50
SGLT	: Sodium-dependent glucose cotransporters

SUR-1 : Sulfonylurea receptor

TG : Triglycérides

TNF- α : Tumor necrosis factor- α

TZDs : Thiazolidinediones

Liste des unités

% : Pourcentage

°C : Degré Celsius

g : Gramme

h : Heure

kg : Kilogramme

l : Litre

mg : Milligramme

ml : Millilitre

mM : Millimolaire

mn : Minute

nm : Nanomètre

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Prévalence du diabète de type 2. Données mondiales et répartition par continent.	7
Figure 2 : Les différentes complications liées au diabète.	11
Figure 3 : Les principales classes pharmacologiques utilisées pour le traitement du diabète et leurs tissus cibles.....	15
Figure 4 : Feuille, tronc et fruits d' <i>Angylocalyx oligophyllus</i> à la récolte par WAKEU en 2014	24
Figure 5 : Spectre HSQC de FAO ₅	56
Figure 6 : (+) APCI-HR spectre de masse de FAO ₅	56
Figure 7 : Spectre IR de FAO ₅	57
Figure 8 : Spectre de RMN ¹ H de FAO ₅	58
Figure 9 : Spectre de RMN ¹³ C de FAO ₅	59
Figure 10 : Spectre COSY de FAO ₅	60
Figure 11 : Spectre HMBC de FAO ₅	62
Figure 12 : Spectre NOESY de FAO ₅	63
Figure 13 : Spectre de masse IE de FAO ₂	65
Figure 14 : Spectre de RMN ¹ H de FAO ₂	66
Figure 15 : Spectre de RMN ¹³ C de FAO ₂	67
Figure 16 : Spectre de masse IE de AO ₁₃	69
Figure 17 : Spectre de RMN ¹ H de AO ₁₃	70
Figure 18 : Spectre de masse IE de AO ₃	72
Figure 19 : Spectre de RMN ¹ H de AO ₃	73
Figure 20 : Spectre de RMN ¹³ C de AO ₃	74
Figure 21 : Spectre de masse IE de AO ₈	76
Figure 22 : Spectre de RMN ¹ H de AO ₈	77
Figure 23 : Spectre HSQC de AO ₈	78
Figure 24 : Spectre HMBC de AO ₈	79
Figure 25 : Spectre DEPT de AO ₅	81

Figure 26 : Spectre de RMN ^{13}C de AO ₅	82
Figure 27 : Spectre de RMN ^1H de AO ₅	83
Figure 28 : Spectre de RMN ^{13}C de AO ₉	87
Figure 29 : Spectre de RMN ^1H de AO ₉	88
Figure 30 : Spectre de HMBC de AO ₉	89
Figure 31 : Spectre de masse de FAO ₈	91
Figure 32 : Spectre de RMN ^{13}C de FAO ₈	92
Figure 33 : Spectre de RMN ^1H de FAO ₈	93
Figure 34 : Spectre de RMN ^1H de FAO ₉	96
Figure 35 : Spectre de RMN ^{13}C de FAO ₉	97
Figure 36 : Spectre de RMN ^1H de FAO ₄	99
Figure 37 : Spectre de RMN ^{13}C de FAO ₄	100
Figure 38 : Spectre de RMN ^1H de FAO ₃	101
Figure 39 : Spectre de RMN ^{13}C de FAO ₃	102
Figure 40 : Spectre de RMN ^1H de FAO ₁	104
Figure 41 : Spectre de RMN ^{13}C de FAO ₁	104
Figure 42 : Spectre de RMN ^1H de FAO ₁₀	106
Figure 43 : Spectre de RMN ^1H de AO ₁₀	107
Figure 44 : Spectre de RMN ^1H de AO ₂	108
Figure 45 : Spectre de RMN ^1H de AO ₁₄	110
Figure 46 : Spectre de RMN ^{13}C de AO ₁₄	111

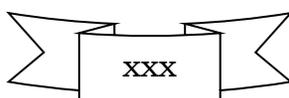
LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Composés isolés des fruits d' <i>Angylocalyx pynaerti</i>	26
Tableau 2 : Principales classes de flavonoïdes	34
Tableau 3 : Structure des différentes sous-classes d'isoflavonoïdes	38
Tableau 4 : Composés isolés du tronc et des feuilles d' <i>Angylocalyx oligophyllus</i>	55
Tableau 5 : Données spectrales de RMN ¹ du composé FAO ₅	64
Tableau 6 : Données spectrales de RMN ¹³ C de FAO ₂ comparées à celles de la formononetin..	68
Tableau 7 : Données spectrales de RMN ¹ H dans l'acétone de AO ₁₃ comparées à celles de la 3'-méthoxydandzeine	71
Tableau 8 : Données spectrales de RMN ¹³ C de AO ₃ comparées à celles de la RMN 13C de l'afromosin	75
Tableau 9 : Données spectrales RMN ¹³ C de AO ₈ comparées à celles de la RMN 13C de la 8-O-méthylretusine.....	80
Tableau 10 : Données spectrales comparatives de AO ₅ en RMN ¹³ C avec celle de la littérature. 85	
Tableau 11 : Données de RMN 13C de AO ₉ comparées à celles de la littérature. de l'acide Arjunolique	90
Tableau 12 : Données de RMN ¹³ C de FAO ₈ comparées à celles de la littérature de l'acide ursolique.....	94
Tableau 13 : Données spectrales de RMN ¹³ C et ¹ H de FAO ₃ comparées à celles du pinitol....	103
Tableau 14 : Données spectrales de RMN ¹³ C de AO ₁₄ comparées à celles de l' α -D-Glucopyranosyl-O-(1 \rightarrow 2) - β -D-fructofuranoside	112
Tableau 15 : Représentation qualitative et quantitative des compose présent dans FAO	113
Tableau 16 : Représentation qualitative et quantitative des compose présent dans TAO	122
Tableau 17 : Activité cytotoxique des extraits CH ₂ Cl ₂ /MeOH du tronc et des feuilles d' <i>A. oligophyllus</i>	132
Tableau 18 : Activité antibactérienne et antifongique des extraits au CH ₂ Cl ₂ /MeOH du tronc et des feuilles d' <i>A. oligophyllus</i>	133
Tableau 19 : Activités DPPH, ABTS et FRAP antiradicalaires des extraits au CH ₂ Cl ₂ /MeOH du tronc et des feuilles d' <i>A. oligophyllus</i>	134
Tableau 20 : Activité cytotoxique des composés d' <i>A. Oligophyllus</i>	136

Tableau 21 : Activité antibactérienne et antifongique des composés des feuilles d’A. <i>Oligophyllus</i>	137
Tableau 22 : Propriété inhibitrice <i>in vitro</i> des composés sur l’uréase	138
Tableau 23 : Propriété inhibitrice <i>in vitro</i> des composés sur l’alphaglucosidase	139
Tableau 24 : Activité DPPH antiradicalaire des composés d’A. <i>oligophyllus</i>	140
Tableau 25 : Activités ABTS antiradicalaires et par la méthode FRAP des composés d’A. <i>oligophyllus</i>	141
Tableau 26 : Chromatogramme de l’extrait au CH ₂ Cl ₂ /MeOH des feuilles de A. <i>oligophyllus</i> . 150	
Tableau 27 : Chromatogramme des fractions 7 à 11	151
Tableau 28 : Chromatogramme de la fraction 12 à 14.....	152
Tableau 29 : Chromatogramme de l’extrait au CH ₂ Cl ₂ /MeOH du tronc d’A. <i>oligophyllus</i>	153
Tableau 30 : Chromatogramme de la série C.....	154
Tableau 31 : Chromatogramme de la série D	156

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1 : Biosynthèse des isoflavones.....	40
Schéma 2 : Biosynthèse des terpénoïdes	46
Schéma 3 : Protocole d'extraction des feuilles <i>d'Angylocalyx oligophyllus</i>	53
Schéma 4 : Protocole d'extraction du tronc <i>d'Angylocalyx oligophyllus</i>	54
Schéma 5 : Corrélation HMBC de FAO ₅ Hz).....	61
Schéma 6 : Corrélation HMBC et couplage scalaire de FAO ₅	61
Schéma 7 : Corrélation NOESY de FAO ₅	62
Schéma 8 : Corrélation HMBC et couplage scalaire de AO ₈	78
Schéma 9 : Décoloration du DPPH en présence d'un anti radicalaire.....	168



RÉSUMÉ

Ce travail présente l'étude chimique et biologique d'*Angylocalyx oligophyllus* (Fabaceae). Le choix de cette plante a été motivé par son utilisation en médecine traditionnelle pour les infections de l'œil et le diabète. Nos investigations phytochimiques sur *Angylocalyx oligophyllus*, grâce aux méthodes chromatographiques usuelles ont conduit à l'isolement de seize (16) composés dont 15 ont été entièrement caractérisés par des techniques spectroscopiques (SM, IR, RMN 1D et 2D). Parmi ces composés, nous avons un dérivé nouveau de lactame nommé oligoamide. Les autres composés, appartiennent à six classes de substances naturelles : cinq flavonoïdes (5), trois triterpènes pentacycliques (3), un cyclitol naturel (1), un alcane (1), quatre stéroïdes (4) et un sucre (1). Nous avons également identifié par la chromatographie en phase gazeuse couplé à la spectrométrie de masse cinquante (50) composés.

Pour établir le lien entre l'utilisation de cette plante et ses composés isolés, des tests biologiques ont été effectués. Nos investigations biologiques sur l'extraits bruts du tronc et des feuilles d'*A. oligophyllus* se sont avérées ne pas être toxique sur les cellules de rein de singes. L'extrait brut du tronc a montré une activité antibactérienne significative sur *Staphylococcus aureus* BAA977 et *Staphylococcus aureus* NR25923 tandis que l'extrait brut des feuilles a présenté une activité antibactérienne significative sur *Staphylococcus aureus* BAA977 et *Staphylococcus aureus* NR46003. L'extrait brut des feuilles a montré une activité antifongique significative sur l'isolat *Candida parapsilosis*. L'extrait brut des feuilles n'a pas été actif sur le radical DPPH, les extraits bruts du tronc et des feuilles ont été faiblement actifs sur l'ABTS avec une activité prononcée sur l'extrait du tronc et on n'a aucune activité par la méthode FRAP.

L'oligoamide et le pinitol se sont avérées être légèrement toxique sur les cellules de rein de singes. Ces ont été actifs sur *Candida parapsilosis*. L'oligoamide, le pinitol, la formononétine, la 3'-méthoxydainzeine et l'afromosine ont montré une inhibition modérée sur l'uréase. La formononétine, la 3'-méthoxydainzeine et l'afromosine ont montré une très faible inhibition sur l'alphaglucosidase. Ces composés ont également montré une activité sur les radicaux DPPH.

Ces résultats contribuent à l'amélioration de l'usage traditionnel de *A. oligophyllus* en médecine traditionnelle dans le traitement du diabète. Ces extraits bruts pourraient être des potentiels candidats dans la fabrication des phytomédicaments. Il serait judicieux de protéger cette espèce en voie de disparition. En plus, ces résultats contribuent à l'élaboration d'une chimio taxonomie importante dans le genre *Angylocalyx* en général et dans l'espèce *Angylocalyx oligophyllus* en particulier.

Mots Clés : *Angylocalyx oligophyllus*, activités antimicrobienne, antioxydante, inhibiteurs enzymatiques alphaglucosidase et uréase.

ABSTRACT

This work presents the chemical and biological studies of the aerial parts of *Angylocalyx oligophyllus* (Fabaceae). This plant was chosen because of its uses in traditional medicine to treat some eyes infections and diabetes.

phytochemical investigation carried out on *Angylocalyx oligophyllus* led to the isolation and structure elucidation of its chemical constituents using usual chromatographic techniques. From this study, sixteen (16) compounds were isolated and 15 were totally characterized including a new lactam derivative which was named oligoamide. Fifteen other known compounds belong to six categories of natural substances together with: five flavonoids, three pentacyclic triterpenoids, one naturel cyclitol (pinitol), one alkane; four phytosteroids and one sugar.

The structural elucidation of these compounds was established by the interpretation of their spectral data and by comparing with authentic samples or literature values when possible. We equally identified fifty (50) compounds by gas chromatography method couple with mass spectrometry

With the aim of establishing a link between the chemical composition of this plant and their uses, some extracts and isolated compounds were evaluated *in vitro* on one hand for their antibacterial, antifungal and antioxidant potentials and on the other hand, for them *in vitro* inhibitory effect on urease and alphaglucosidase. These two enzymes do not only play a key role in detoxification an organism but are also involved in reducing the sensitivity of antidiabetic drugs before they attain their targets

The tests show that the crude extracts from the stem and leaves of *Angylocalyx oligophyllus* are not toxic to monkey kidney cells but isolated compounds (oligoamide and pinitol) are slightly toxic. The extract of the *Angylocalyx oligophyllus* stem and leaves showed activities against some *Staphylococcus aureus*. Oligoamide and pinitol did not show any activity on bacteria strains

Only the extract of the *A. oligophyllus* leave and compounds (oligoamide and pinitol) showed activities on *Candida parapsilosis*. Oligoamide, pinitol, formononetin, 3'-méthoxydanzein and afromosin exhibited moderate inhibitory on urease. These compound exhibited poor inhibitory of alphaglosidase. The extract of the *A. oligophyllus* stem, leave and compounds showed activity with radical's DPPH. Only stem and leaves extracts showed activity with ABTS and no activity for FRAP.

We can therefore understand why *Angylocalyx oligophyllus* is used in traditional pharmacopeia for diabetes treatment

Keywords: *Angylocalyx oligophyllus*, antimicrobial and antioxidant activity, alphaglucoSIDase and urease enzyme inhibitor.

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Au fil des temps, la santé humaine fait face à de nombreux cas de pathologies à l'instar des maladies hormonales telles que certains kystes, les hyperthyroïdies et le diabète.

Le diabète est une maladie métabolique grave, menaçant d'une manière croissante, la santé publique dans le monde (Kebièche et *al.*, 2011). Il connaît de plus en plus une expansion significative, ce qui représente un réel problème de santé publique. La fédération internationale du diabète estime à 425 millions le nombre de personnes atteintes du diabète. Celle-ci qualifie le phénomène de véritable pandémie, car la progression est considérable ; ainsi, l'OMS prévoit 622 millions de diabétiques d'ici 2040 (IDF, 2017). Selon l'OMS, 5 millions de personnes sont mortes du diabète en 2015 et une personne meurt du diabète toutes les 6 secondes dans le monde, soit plus que le SIDA, la tuberculose et la malaria. La prise de conscience de la gravité de l'épidémie a amené l'ONU à déclarer solennellement le 14 novembre de chaque année « Journée mondiale du diabète des nations unies » (OMS, 2017).

Cette situation est considérablement aggravée par une inégalité tragique dans l'accès aux traitements existants tels que l'insuline, l'acarbose (1), la metformine (2). Ceci pousse les patients à se tourner vers la médecine traditionnelle, particulièrement vers la thérapie par les plantes dite phytothérapie. Cette forme de thérapie constitue alors une voie à explorer vue la biodiversité végétale du globe terrestre et sa richesse car sur les 300 000 espèces végétales recensées, on estime que seules 15% d'entre elles ont été étudiées sur le plan phytochimique, dont 6% pour leurs activités biologiques (Verpoorte, 2002). Ce qui fait des plantes, un réservoir de molécules bioactives encore peu exploré en général et des plantes antidiabétiques en particulier. Néanmoins, les toxicités remarquées, la posologie non fiable, justifient le souci de rechercher davantage de nouvelles molécules à activité antidiabétique pouvant servir de principe actif dans l'élaboration de nouveaux médicaments antidiabétiques à moindre coût et de trouver des extraits ou des fractions actives pouvant permettre la fabrication des phytomédicaments, moins toxiques, et avoir une posologie fiable. C'est dans cette optique que nous avons entrepris dans le cadre de nos travaux de thèse de Doctorat/PhD au sein du Laboratoire de Produits Naturels et de Synthèse des Hétérocycles du Département de Chimie Organique, Faculté des Sciences, Université de Yaoundé1, l'étude phytochimique d'une plante camerounaise : *Angylocalyx oligophyllus* (Fabaceae) et l'évaluation des propriétés antidiabétiques.

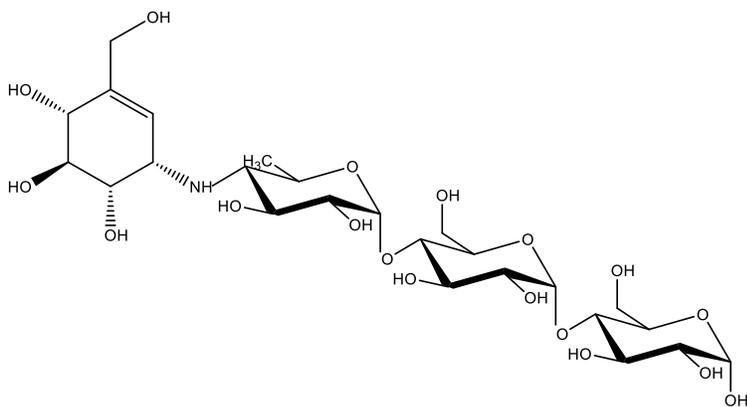
Le choix de cette plante a été motivé d'une part, par le fait qu'elle est utilisée en médecine traditionnelle pour soigner les maladies telles que les infections de l'œil et le diabète, et d'autre part, très peu de travaux chimiques ont été effectués à notre connaissance.

L'objectif général de ce travail est de justifier l'utilisation d'*Angylocalyx oligophyllus* Baker dans le traitement du diabète en médecine traditionnelle à travers la chimiotaxonomie et l'évaluation de ses propriétés antidiabétiques et cytotoxique. Plus spécifiquement, ce travail consiste à :

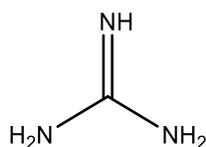
- Extraire, isoler et caractériser les métabolites secondaires présents dans les feuilles et le tronc d'*Angylocalyx oligophyllus*.
- Identifier les composés volatils par la chromatographie en phase gazeuse.
- Évaluer la toxicité, les activités antioxydantes, antimicrobiennes, les inhibiteurs d'uréases et d'alphaglucosidases des extraits et composés isolés des feuilles et du tronc d'*Angylocalyx oligophyllus*.

L'ossature de notre travail s'échelonne autour de trois grands axes :

- Un premier axe qui porte sur l'étude bibliographique avec un bref aperçu sur le diabète, une brève description botanique de la famille et du genre de la plante, ainsi que des travaux chimiques et pharmacologiques antérieurs qui en découlent.
- Un deuxième axe est consacré aux résultats et discussion.
- Le troisième axe décrit le matériel et les diverses techniques utilisés suivi d'une liste de références bibliographiques.



(1)



(2)

REVUE DE LA LITTÉRATURE

I-GÉNÉRALITÉ SUR LE DIABÈTE

I-1- DÉFINITION

Le diabète est une maladie chronique grave qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline (hormone qui régule la concentration du glucose dans le sang), ou lorsque l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit.

Le diabète constitue un problème de santé publique majeur et il est une des quatre maladies non transmissibles prioritaires ciblées pour une intervention par les dirigeants du monde. On a assisté au cours des dernières décennies à une augmentation constante du nombre de cas de diabète et de la prévalence de la maladie (OMS, 2016).

I.2- TYPES ET CLASSIFICATION

Il existe essentiellement 3 types de diabète : le diabète de type 1, le diabète de type 2 et le diabète gestationnel.

I.2.1- Diabète de type 1

Le diabète de type 1 résulte d'une destruction auto-immune des cellules β du pancréas qui secrètent l'insuline (Efrat, 2008). Les patients atteints de ce type de diabète produisent très peu ou presque pas d'insuline ; ils ont besoin d'injection d'insuline tous les jours pour pouvoir réguler leur glycémie. Cette maladie peut toucher les personnes de tout âge mais affecte surtout les enfants et les jeunes adultes (FID, 2013).

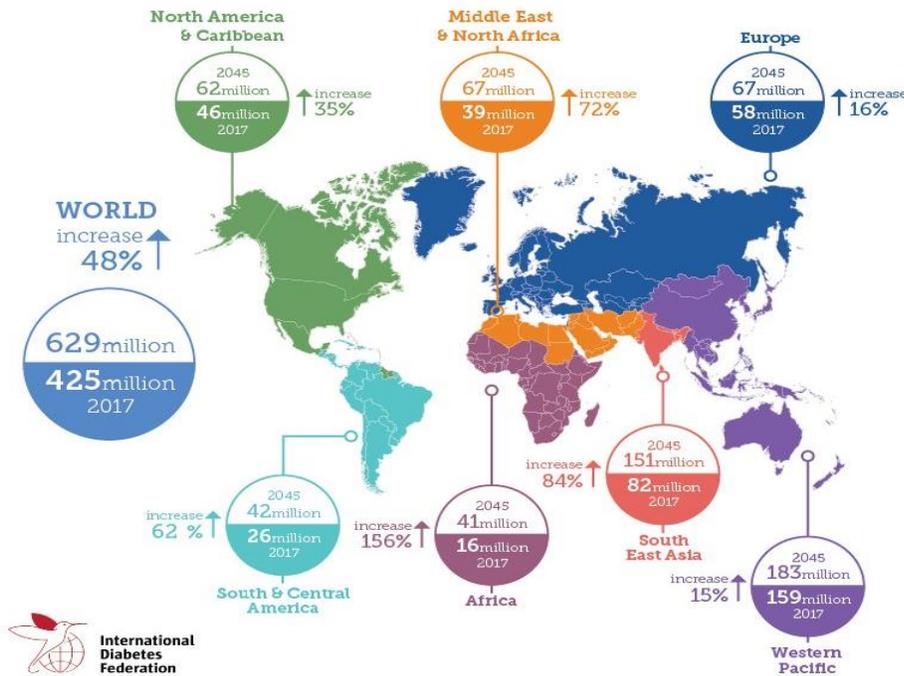
L'estimation de la prévalence du diabète en Afrique est de 1% dans les zones rurales, jusqu'à 5% à 7% en Afrique sub-saharienne urbaine, et entre 8% et 13% dans des régions plus développées telles que l'Afrique du Sud. (Motala et al., 2003 ; Sobngwi et al., 2001 ; Amoah et al., 2002) Bien que la majorité des patients (70% à 90%) présentent un diabète de type 2 typique, jusqu'à 25% sont considéré comme diabétique de type 1. Parmi ce dernier groupe, il on estime actuellement qu'environ 15% peuvent avoir une présentation atypique de diabète, en particulier de type 1B ou diabète atypique à tendance cétose. Les facteurs de risque de diabète ne sont pas très différents de ceux signalés dans d'autres populations. (Sobngwi et al., 2001)

I.2.2- Diabète de type 2

Le diabète de type 2 représente presque 90% des cas de diabète au monde. Il est caractérisé par une diminution de la sensibilité à l'insuline au niveau des tissus cibles comme le foie, le muscle et le tissu adipeux, et d'une diminution de la sécrétion d'insuline par les cellules pancréatiques (Cheng et Iglesias, 2009). Cette maladie est souvent associée avec l'obésité. Cette dernière pourra elle-même causer une résistance à l'insuline et engendrer par la suite une augmentation du taux de glucose dans le sang. Les patients atteints de ce type de diabète peuvent améliorer leur condition de vie par l'exercice avec une bonne diète mais auront souvent recours aux médicaments antidiabétiques ou, dans les cas plus avancés, aux injections d'insuline (FID, 2013).

Selon la Fédération Internationale du Diabète (FID), l'épidémie mondiale du diabète a explosé pour toucher en 2013, 382 million de personnes, soit 8,3% de la population adulte. Si cette tendance se poursuit, 550 million de personnes environ, soit un adulte sur 10, seront atteintes du diabète d'ici 2030, ce qui représente près de 10 millions de nouveaux cas par an. Notons de plus que la proportion de personnes atteintes du diabète mais non diagnostiquées est estimée à près de 46% soit environ 175 millions (FID, 2013). En 2017 les statistiques montrent une avancée significative du diabète de type 2 dans le monde et nous donne une estimation du nombre de diabétique d'ici 2045 pour les personnes âgées entre 20-79 ans (Figure 1) (IDF, 2017).

La croissance projetée pour l'Afrique subsaharienne est de 12,1 million en 2010 à 23,9 millions en 2030. Déprécié la tolérance au glucose en Afrique subsaharienne devrait augmentation de 26,9 millions en 2010 à 47,3 millions en 2030. Cette proportion représente plus du double de l'augmentation mondiale prévue de 37%. Le rapport aussi a souligné la rareté des données sur l'Afrique. (MBANYA et al., 2010). Au Cameroun le taux de prévalence du diabète de types 2 est de 4,7 % (OMS, 2016)



- Partie colorée dans les cercles, c’est le nombre de personnes atteintes du diabète en 2017 par continent.
- Partie non colorée dans les cercles, c’est la prévision du nombre de diabétique par continent d’ici 2045

Figure 1 : Prévalence du diabète de type 2. Données 2017 mondiales et répartition par continent. (IDF, 2017)

I.2.3- Diabète gestationnel

C’est une forme de diabète caractérisée par une hyperglycémie chez la femme pendant la période de grossesse. Il se développe chez presque 4% des femmes enceintes dans le monde. Le diabète gestationnel disparaît en général après l’accouchement mais les femmes ainsi que leurs bébés présenteront un risque de développer le diabète de type 2 plus tard dans leur vie (Kim et Lee, 2005 ; FID, 2013).

I.3- IMPACT ÉCONOMIQUE DU DIABÈTE

Le diabète et ses complications entraînent des pertes économiques considérables pour les personnes diabétiques et leur famille, mais également pour les systèmes de santé et les économies nationales du fait des coûts médicaux directs, de la perte de l'emploi et du salaire.

Bien que les soins hospitaliers et ambulatoires représentent les principaux facteurs de coût, on peut également citer comme facteur important l'augmentation du coût des insulines analogues 1, qui sont de plus en plus prescrites malgré le fait qu'il existe peu de données indiquant qu'elles présentent des avantages significatifs par rapport à l'insuline humaine dont le coût est moindre (OMS, 2016).

I.4- ÉTIOLOGIE ET IMMUN PATHOLOGIE DU DIABÈTE DE TYPE II

Le développement d'un diabète de type 2 est associé à de forte prédisposition génétique combiné à des facteurs environnementaux favorisant.

I.4.1- Les facteurs génétiques

La part du déterminisme génétique dans le diabète de type 2 est très important puisque l'on estime que le risque de développer la maladie est de 30% avec un parent atteint de diabète de type 2 et de 70% si les deux parents le sont. Le taux de concordance entre jumeaux monozygotes est de près de 90%. Cependant, au regard de l'importante prévalence du diabète de type 2 dans la population générale, il est probable que les gènes de susceptibilité soient très nombreux, très répandus et de faible pénétrance, ce qui les rend difficile à identifier. Ainsi de nombreux gènes ont été analysés notamment ceux impliqués dans la régulation de la sécrétion de l'insuline ou de son action mais les variations interindividuelles et interethniques limitent les conclusions (Monnier, 2010 ; Féry et Paquot, 2005).

I.4.2- Les facteurs environnementaux

Le facteur le plus puissant prédisposant au diabète de type 2 est l'obésité particulièrement à répartition abdominale, puisque 80% des personnes de ce type de diabète présente un excès pondéral. L'obésité est capable d'induire ou d'aggraver une insulino-résistance, imposant au pancréas une

hypersécrétion permanente d'insuline. Pour la majorité des personnes obèses, le pancréas sera capable de s'adapter et maintenir une glycémie dans les valeurs normales mais pour le tiers d'entre eux, les capacités de compensation s'épuiseront et ils développeront un diabète de type 2. La sédentarité, de plus en plus présente dans nos sociétés industrialisées, est également mise en cause dans l'apparition de la maladie, puisque l'activité physique améliore la sensibilité des tissus à l'insuline et donc présente un effet protecteur. Enfin la quantité et la composition du régime alimentaire, notamment la présence d'un index glycémique élevé : alimentation riche en acides gras et pauvre en fibre double le risque de diabète (Monnier, 2010).

I.4.3- Immunologie

Le diabète de type 2 est le résultat de deux composantes physiopathologiques : des anomalies de la sensibilité à l'insuline et des anomalies de sa sécrétion. L'inflammation est fortement mise en cause dans la pathogénie du diabète 2. Une augmentation du nombre de protéines de la phase inflammatoire aigue (protéine Créactive (CRP)), d'acide sialique, de cytokines est retrouvée dans le plasma des patients atteints de diabète de types 2. Des niveaux élevés d'interleukine 1 β (IL1 β), d'interleukine 6 (IL6) et de CRP sont également prédictifs d'un diabète de types 2 (Donath et Shoelson, 2011).

I.5- COMPLICATION DU DIABÈTE

L'hyperglycémie chronique est la cause des complications organiques spécifiques touchant particulièrement les yeux, les nerfs, les reins, le cœur et les vaisseaux (Raccah, 2004). Un facteur très important impliqué dans la genèse de ces complications est le stress oxydatif (Punitha et *al.*, 2005 ; Raccah, 2004 ; Guerci et *al.*, 2001). Le stress oxydatif qui est caractérisé par une production excessive des espèces réactives de l'oxygène (ROS : *Reactive Oxygen Species*) et une diminution des substances antioxydantes semble jouer un rôle important dans le développement des complications du diabète. Potentiellement toxiques pour l'organisme car elles peuvent inactiver des protéines, induire des cassures au sein de l'ADN avec comme conséquence, une altération du message génétique, dégrader les sucres, oxyder les lipoprotéines et initier des processus de peroxydation lipidique au sein de la membrane cellulaire en s'attaquant aux acides gras polyinsaturés (Raccah, 2004). Ainsi l'hyperglycémie induit une augmentation de la production des ROS par les

mitochondries. Cette production massive entraîne l'activation de certaines voies majeures impliquées dans le développement des complications : la voie des polyols, les produits de glycation avancée (AGE), l'activation de la protéine Kinase C (PKC) et la voie des hexosamines (Araki et Nishikawa, 2010 ; Giacco et BrownLee, 2010).

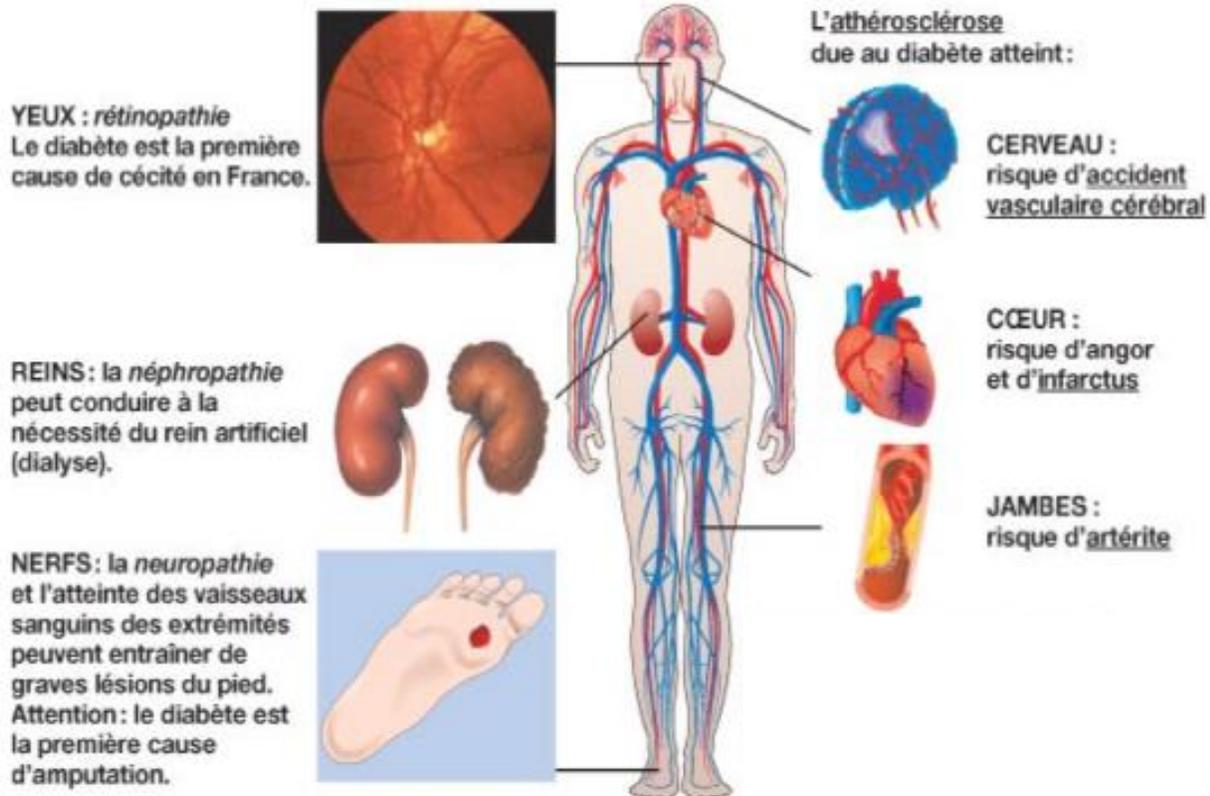
Le diabète sucré provoque une augmentation de la production des ROS d'une part et d'autre part, une diminution des antioxydants, ce qui est à l'origine des micros et des macro angiopathies (Eshrat, 2002).

Le diabète est une maladie associée à plusieurs complications du type micro vasculaire et macro vasculaire. Ces complications résultent de plusieurs facteurs mais surtout de l'hyperglycémie chronique chez les diabétiques. Les complications microangiopathiques comprennent la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie. Les complications macroangiopathiques sont les plus dangereuses et souvent la cause de mortalité chez les diabétiques. Elles comprennent les accidents cérébrovasculaires, les complications vasculaires périphériques et l'infarctus du myocarde (Edelman et Garg, 2007)

I.5.1- Complications microangiopathiques

Les symptômes classiques du diabète en Afrique, notamment polyurie et polydipsie, sont similaires à celles observées ailleurs en le monde. Cependant, l'accès limité aux soins de santé, l'évolution insidieuse du diabète de type 2 et présentation tardive les établissements de santé mènent à des maladies plus graves et au diabète complications au diagnostic. La majorité des patients présent avec septicémie et / ou décompensation aiguë du diabète (acidocétose diabétique et états hyperosmolaires non cétotiques), même si une minorité est asymptomatique et est donc ramassé lors de la projection. Dans certaines cohortes, l'infection est le mode de présentation du diabète dans jusqu'à 22% des cas, (Nambuya et al. 1996) parfois avec mucormycose et infections palmaires profondes rarement vu dans les pays développés. Symptômes neuropathiques, pied les ulcérations et les accidents vasculaires cérébraux sont des problèmes de présentation fréquents conduire au diagnostic de diabète de type 2. Environ 20% à 25% des patients diabétiques de type 2 au moment du diagnostic rétinopathie. (Mbanya et Sobngwi 2003)

La persistance d'un excès de glucose dans le sang endommage silencieusement les parois des microvaisseaux et des artères (athérosclérose) et favorise leur occlusion (thrombose). Avec, à la longue, des risques de graves complications sur des organes vitaux.



Chez les diabétiques, le risque de maladie cardiovasculaire est 3 fois plus élevé que chez le non diabétique et représente la cause d'un décès sur 2.

Figure 2 : Les différentes complications liées au diabète (Geoffrey et al., 2005).

I.5.1.1- Rétinopathie

La rétinopathie est une complication fréquente qui touche plus de 50% des diabétiques après 15 ans d'évolution du diabète. Fortement liée à l'hyperglycémie et la durée du diabète, elle se traduit par diverses lésions observables lors d'un examen du fond d'œil : microanévrismes rétiens, hémorragies rétiennes punctiformes, exsudats, œdèmes rétiens, et œdèmes maculaires. Elle est responsable à terme de cécité (Monnier et Thuan, 2007).

I.5.1.2- Néphropathie

La néphropathie touche préférentiellement les diabétiques de type 1, 50% des malades en sont atteints. Ses principaux facteurs d'apparition et progression sont le mauvais équilibre glycémique et l'hypertension. La néphropathie diabétique évolue en plusieurs étapes et débute par une protéinurie discrète, couramment appelée micro albuminurie, qui traduit des défauts anatomiques et biochimiques au niveau des glomérules rénaux. Elle évolue associée à une hypertension en un syndrome œdémateux susceptible d'évoluer vers une insuffisance rénale. Le patient est alors macro albuminurique et les glomérules rénaux diminuent en nombre et en capacité fonctionnelle. La néphropathie diabétique évolue à terme vers une insuffisance rénale chronique sévère. (Monnier et Thuan, 2007). L'enzyme uréase favorise la survie de l'*Helicobacter pylori* qui peut être mortel car il provoque les nombreux troubles liés à l'estomac tels que, coma hépatique, ulcère peptique, ulcère gastrique et la formation de calculs rénaux. En relâchant l'ammoniac en excès, l'uréase ouvre la voie à *Helicobacter pylori* pour survivre dans l'estomac et causer ces nombreux dommages.

I.5.1.3- Neuropathie

La neuropathie est la complication la plus fréquente et la plus précoce du diabète sucré. Il s'agit d'une démyélinisation segmentaire des axones associés à des dépôts lipidiques sur les cellules de Schwann entourant les axones. Sa manifestation la plus commune est la polyneuropathie : atteinte bilatérale et symétrique au départ distale puis qui remonte progressivement au niveau proximal des membres, touchant quasi exclusivement les membres inférieurs. Elle débute par des paresthésies et des dysesthésies qui évoluent par une symptomatologie douloureuse notamment la nuit et qui cèdent en général au cours de l'exercice physique. On observe fréquemment une disparition des réflexes ostéotendineux, une altération des sensibilités profondes et superficielles, les troubles moteurs étant exceptionnels. La polyneuropathie diabétique peut être compliquée par des troubles trophiques, notamment le mal perforant plantaire. Il s'agit d'une ulcération cutanée au niveau des points de pression du pied, en général non douloureuse du fait de la neuropathie. La présence d'une infection à ce niveau est susceptible de faire évoluer en lésions destructives articulaires et osseuses s'accompagnant d'une déformation du pied. La neuropathie peut également se manifester par des atteintes végétatives : vasomotrices, génito-urinaires et digestives. Sa prévention passe essentiellement par le maintien d'un bon équilibre glycémique (Monnier et Thuan, 2007). De plus

les infections bactériennes (*staphylococcus aureus*) et fongiques (*candida parapsilosis*) sont très favorisées chez les sujets atteints de diabète sucré

I.5.2- Complications macroangiopathiques

Elles touchent toutes les artères de l'organisme mais se manifestent principalement au niveau des artères coronaires et cérébrales, et des membres inférieurs. Les principaux facteurs de risque associés sont l'âge, le sexe, l'obésité, le tabagisme, l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie (augmentation des triglycérides, diminution du HDL cholestérol et présence de petits LDL denses très athérogènes) ou encore un syndrome inflammatoire sous-jacent. Les lésions sont distales, souvent calcifiées et, les dépôts lipidiques au niveau des artères sont accompagnés de dépôts glycoprotéiques. Elles peuvent conduire une insuffisance coronaire susceptible d'entraîner un infarctus du myocarde, à une atteinte des troncs artériels supra aortiques responsable d'accidents vasculaires cérébraux, et à l'artériopathie pouvant conduire à des nécroses distales à l'origine d'amputations le plus souvent des membres inférieurs (Monnier et Thuan, 2007).

I.6- DIAGNOSTIC, SUIVI ET TRAITEMENT

I.6.1- La glycémie

Le diagnostic du diabète repose sur la mesure de la glycémie (taux de sucre dans le sang), pour cela trois méthodes sont possibles et, en l'absence d'hyperglycémie sans équivoque, chacune doit être confirmée un autre jour par la répétition d'une de ces trois méthodes. Le patient sera considéré comme diabétique dans les situations suivantes (ADA, 2008 ; ES, 2012) :

- Glycémie à jeun (absence d'apport calorique depuis au moins 8heures) supérieure ou égale 126 mg/ dl ou 7mmol/ l
- Glycémie à un moment quelconque de la journée en présence des signes cliniques d'hyperglycémie (polyurie, polydipsie, perte de poids inexplicquée souvent associée à une polyphagie) supérieure ou égale à 200 mg/ dl ou 11,1 mmol/ l
- Glycémie à la 2ème heure d'une HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale) selon les recommandations de l'OMS en utilisant une charge orale en glucose anhydre à 75 g dissout dans de l'eau supérieure ou égale à 200 mg/ dl ou 11,1 mmol/ l. Les valeurs normales de

glycémies sont inférieures à 100 mg/dl à jeun et inférieure à 140 mg/dl à la deuxième heure d'une HPGO.

Aussi existe-t-il un groupe intermédiaire de sujets dont les niveaux de glucose sanguin, bien que ne répondant aux critères diagnostiques du diabète, sont néanmoins trop élevés pour être considérés comme normaux.

- Si la glycémie à jeun est comprise entre 100 et 125 mg/ dl (ou entre 5,6 et 6,9 mmol/ l) on parlera d'anomalie de la glycémie à jeun (AGJ)
- Si à la 2^{ème} heure d'une HGPO la glycémie est comprise entre 140 et 199 mg/dl (ou entre 7,8 et 11,1 mmol/ l) on parlera d'intolérance au glucose (IG).

L'IG et l'AGJ ne sont pas des entités cliniques en elle-même mais des facteurs de risque d'un futur diabète ou de maladies cardiovasculaires. (ADA, 2008. ES., 2012)

I.6.2- Traitements du diabète de type 2

I.6.2.1- Alimentation et style de vie

Avoir une bonne alimentation et de saines habitudes de vie est important dans la prévention et le traitement du diabète de type 2. Ainsi la perte de poids, l'entraînement continu, la diète riche en fibres et faible en gras, l'arrêt de tabac et la réduction de la consommation d'alcool ont été associés à une diminution du risque de développer le diabète de type 2 (Klein et Sheard, 2004). L'exercice physique induit une amélioration de l'action de l'insuline surtout au niveau des muscles en augmentant le transport de glucose (Hawley et Lessard, 2008).

I.6.2.2- Traitement pharmacologique : variété et classes des médicaments hypoglycémiantes

Certains patients ont de la difficulté à effectuer des changements du style de vie. D'autres ne présentent pas une amélioration de leur état de santé avec l'exercice et la saine l'alimentation. Ces patients ont donc besoin d'être traités par des médicaments hypoglycémiantes ou des injections d'insuline pour contrôler leur taux de glucose.

Les principales classes d'agents hypoglycémiantes oraux (HGO) comprennent les insulinosécrétagogues qui augmentent la sécrétion d'insuline (les sulphonylurés et les glitinides), les insulinosensibilisateurs (les biguanides et les thiazolidinediones), les inhibiteurs de la digestion et l'absorption intestinale des carbohydrates (les inhibiteurs de l' α -glucosidase) (Krentz et Bailey 2005) et la plus récente classe d'antidiabétiques mimant l'effet incrétine (les analogues de glucagon like peptide-1: GLP-1 et les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 : DPP-4) (Verspohl, 2009)

(Figure 3). Une toute nouvelle classe d'HGO, les inhibiteurs des transporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2), a été récemment découverte et dont quelques médicaments sont rendus à la phase clinique. La sélection initiale de la classe d'hypoglycémiant est toujours basée sur une étude détaillée des caractéristiques chimiques et biochimiques du patient (Krentz et Bailey, 2005).

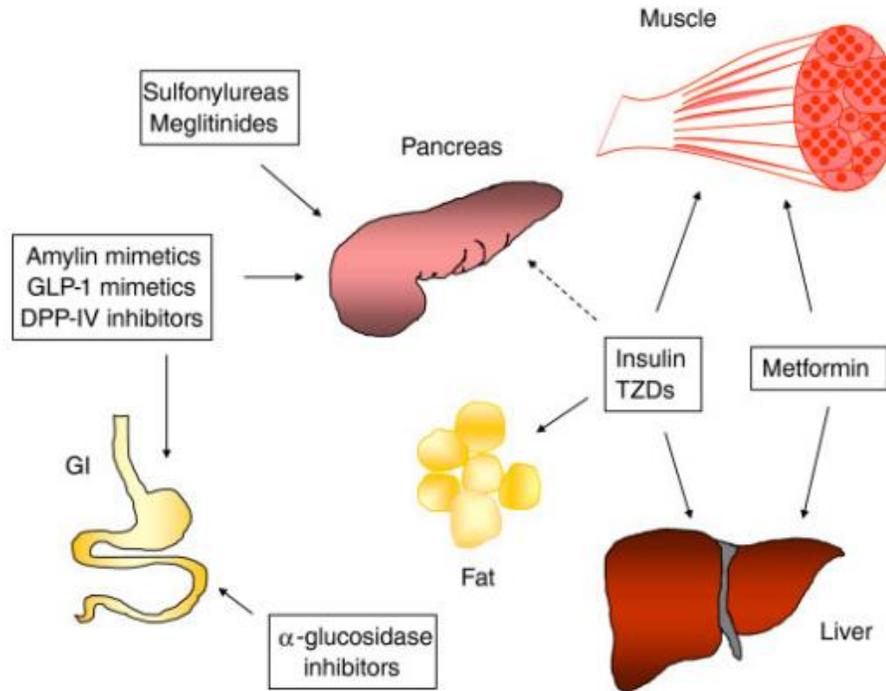


Figure 3 : Les principales classes pharmacologiques utilisées pour le traitement du diabète et leurs tissus cibles (Huang et Florez, 2011).

I.6.2.2.1- Les insulinosécrétagogues

I.6.2.2.1.1- Les sulphonylurés

Ils ont un effet direct sur les cellules β du pancréas sécrétant l'insuline. Ces médicaments se lient à des récepteurs membranaires (Sulfonyl Urea Receptor : SUR-1) qui font partie de la famille des ATPase. Une fois les sulphonylurés liés aux récepteurs SUR-1, les canaux potassiques (K ATP) se ferment ce qui entraîne une dépolarisation membranaire. Cette dépolarisation favorise l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants et l'entrée du calcium dans la cellule. L'augmentation de

la concentration intracellulaire du calcium active la fusion des granules contenant l'insuline avec la membrane cytoplasmique et sa libération dans le sang (Ducobu, 2003 ; Krentz et Bailey, 2005).

L'hypoglycémie est un des effets indésirables le plus courant des sulphonylurés. Les patients traités avec ces médicaments peuvent développer des réactions d'hypersensibilité surtout cutanées mais rarement. Les sulphonylurés peuvent engendrer une augmentation de poids due à l'augmentation de la concentration plasmique d'insuline et ses effets anaboliques (Krentz et Bailey, 2005).

I.6.2.2.1.2- Les glitinides

Ils agissent en se liant aux récepteurs SUR-1 de la membrane cytoplasmique des cellules β du pancréas mais sur un site différent que celui des sulphonylurés. Ils stimulent rapidement la sécrétion d'insuline et doivent être pris immédiatement avant le repas pour améliorer le contrôle de la glycémie postprandiale. Les glitinides comprennent la meglitinide et ses dérivés : repaglinide et nateglinide. Ils peuvent être utilisés en monothérapie ou bien en combinaison avec la metformine ou les thiazolidinediones.

Le risque d'hypoglycémie est inférieur chez les personnes traitées avec les glitinides que les sulphonylurés. Quelques réactions d'hypersensibilité rares et un gain de poids léger peuvent être observés chez les patients consommant les glitinides (Krentz et Bailey, 2005).

I.6.2.2.2- Les insulino-sensibilisateurs

I.6.2.2.2.1- Les biguanides

La metformine (2) est le seul biguanide présent sur le marché après le retrait du phenformin en 1975 ; ce dernier a causé une augmentation de l'acidose lactique (Bailey et Turner, 1996). Ce médicament agit en produisant plusieurs effets métaboliques mais les mécanismes d'action au niveau cellulaire ne sont pas complètement connus. Il a été démontré que l'AMPK est la cible intracellulaire possible de la metformine (Zhou et Myers, 2001). Cette kinase agit en phosphorylant plusieurs autres protéines pour contrôler le métabolisme du glucose et des lipides ainsi que l'homéostasie énergétique (Winder et Hardie, 1999). Le mécanisme d'action prédominant de la metformine dans la baisse de glycémie est la diminution de la production hépatique de glucose en améliorant la sensibilité à l'insuline et en diminuant la disponibilité de certains substrats de la néoglucogenèse (comme le lactate). La metformine diminue aussi la glycogénolyse. Au niveau des muscles, la metformine stimule le transport de glucose insulino-dépendant en augmentant la translocation des GLUT4 vers la membrane cytoplasmique et entraîne l'activation de l'enzyme glycogène synthétase ce qui

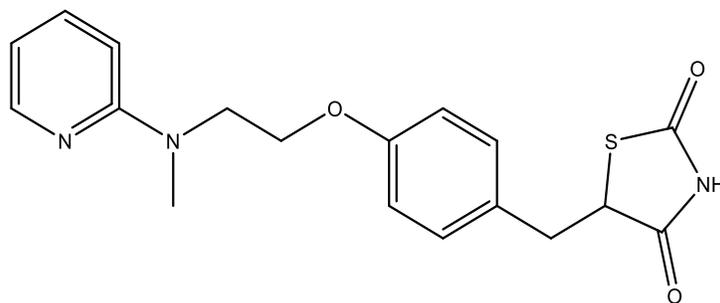
augmente la synthèse de glycogène. La metformine agit aussi par un mécanisme insulino-dépendant pour activer l'oxydation des acides gras et diminuer le taux de triglycérides chez les patients souffrants d'hyperglycémie (Krentz et Bailey, 2005).

La metformine est le premier choix de traitement pour les personnes obèses souffrants du diabète de type 2. Il peut être combiné avec un hypoglycémiant oral d'une autre classe ou l'insuline. Son utilisation est contre-indiquée chez les personnes avec insuffisance rénale par précaution contre l'accumulation du médicament (Krentz et Bailey, 2005).

I.6.2.2.2- Les thiazolidinediones (TZDs)

Ce sont des agonistes synthétiques du PPAR γ (Peroxisome Proliferator Activated Receptor) qui est un récepteur nucléaire exprimé fortement dans le tissu adipeux. Troglitazone, le premier médicament de cette classe, a été retiré du marché en 2000 suite à l'apparition de plusieurs cas d'hépatotoxicité fatale contrairement aux deux autres TZDs, rosiglitazone et pioglitazone, qui n'ont pas montré cet effet (Krentz et Bailey, 2000). Cependant la rosiglitazone a été retirée du marché européen en 2010 suite à l'augmentation du taux de mortalité et d'infarctus du myocarde chez les patients recevant ce médicament (Nissen et Wolski, 2007).

Les TZDs (3) améliorent la sensibilité à l'insuline par plusieurs mécanismes. Le plus important semble être la stimulation du PPAR γ . Une fois activé, le PPAR γ s'associe à un autre récepteur Rétinoïde X récepteur : RXR) pour former un hétérodimère qui va moduler la transcription de plusieurs gènes impliqués dans le métabolisme des hydrates de carbone et des lipides (Rosen et Spiegelman, 2001). La stimulation du PPAR γ par les TZDs favorise la différenciation des pré-adipocytes en adipocytes accompagnée de lipogenèse, stockage des graisses et diminution du taux d'acides gras libres. Ceci améliore l'effet et la sensibilité à l'insuline. En plus, les TZDs inhibent la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α et augmentent le taux d'adiponectine (Yki-Jarvinen, 2004). Les TZDs augmentent aussi le transport de glucose dans les muscles (Krentz et Bailey, 2005).

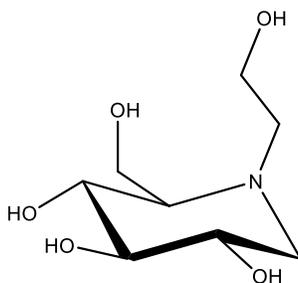


(3)

I.6.2.2.3- Les inhibiteurs de l' α -glucosidase

Les médicaments de cette classe comme l'acarbose (1) et le Miglitol (4) sont des inhibiteurs de l'enzyme α -glucosidase responsables du clivage des disaccharides et oligosaccharides en monosaccharides qui seront par la suite absorbés par les cellules intestinales. Cette inhibition diminue la quantité de glucose absorbée par l'intestin et aide à diminuer les concentrations d'insuline postprandiales. Ces médicaments doivent être administrés avec des repas contenant des carbohydrates digestibles et non pas des monosaccharides vus qu'ils n'affectent pas l'absorption de glucose (Krentz et Bailey, 2005).

Quelques problèmes d'intolérance gastro-intestinale sont considérés comme des effets indésirables de ces agents hypoglycémiants et limitent considérablement leur utilisation (Krentz et Bailey, 2005).



(4)

I.6.2.2.4- Les incrétines et les inhibiteurs de dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)

Les incrétines sont des hormones gastro-intestinales qui stimulent la sécrétion de l'insuline par les cellules pancréatiques et inhibent la sécrétion de glucagon. Les deux plus importantes sont les Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et les Glucose-dépendant Insulinotropic Polypeptide (GIP). Les incrétines sont dégradées rapidement en forme inactive par l'enzyme DPP-4 (Verspohl, 2009). La nouvelle classe de médicaments antidiabétiques comporte des analogues synthétiques de GLP-1 résistants à l'effet de la DPP-4 comme l'exenatide et liraglutide ainsi que des inhibiteurs de l'enzyme DPP-4 comme sitagliptin et vildagliptin (Halimi, 2008).

I.6.2.2.5- Les inhibiteurs de SGLT2

Une nouvelle classe de médicaments antidiabétiques a récemment été découverte pour être utilisée seule ou en combinaison avec d'autres HGO dans le but de bien contrôler la glycémie. Elle comprend les inhibiteurs des transporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2). Ces agents inhibent la réabsorption du glucose dans les tubules rénaux et cela aboutit à une élimination accrue de cette molécule par les reins et par la suite à une diminution de la glycémie. Il a été démontré que les inhibiteurs des SGLT2 améliorent le contrôle de la glycémie comparablement à d'autres HGO simultanément avec une diminution du poids, de la pression artérielle et du taux de cholestérol. Un médicament de cette classe, canagliflozin, a été récemment approuvé par la FDA (US Food and Drug Administration) alors que 2 autres, dapagliflozin et empagliflozin, sont actuellement en phase clinique (Rosenwasser et Sultan, 2013).

I.6.2.2.6- L'insuline

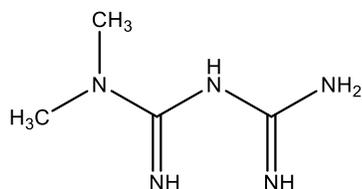
Bien que plusieurs classes de médicaments antidiabétiques soient présentes sur le marché, quelques patients auront recours aussi à des injections d'insuline. En effet, si le traitement par un seul HGO ou une combinaison de deux ou plus montre une incapacité dans le contrôle de la glycémie à cause d'une impuissance au niveau des cellules β du pancréas et d'où le recours à l'insulinothérapie (Krentz et Bailey, 2005). Le traitement à l'insuline pourra être utilisé en monothérapie ou bien en combinaison avec d'autres agents hypoglycémifiants afin de bien contrôler la glycémie la pression artérielle et le taux de cholestérol (Ambavane et Patil, 2002 ; Krentz et Bailey, 2005).

I.6.2.3- La médecine alternative et les produits naturels

Malgré le développement de plusieurs médicaments antidiabétiques dans le monde, le contrôle de la glycémie réalisé n'est pas satisfaisant. Plusieurs personnes ont recours à des produits naturels seuls ou en combinaison avec leurs hypoglycémifiants oraux. Plus d'un tiers de la population canadienne souffrant du diabète utilisent la médecine alternative complémentaire (McFarland et Bigelow, 2002 ; Nahas et Moher, 2009).

L'utilisation des produits naturels dans le monde a commencé depuis des centaines, voire des milliers d'années et cela dans la médecine traditionnelle de plusieurs pays comme la Chine, l'Inde, le Mexique et de la Grèce. Des études réalisées en laboratoire avec des équipes de recherche ont montré que plusieurs produits naturels contiennent des composés actifs très avantageux dans le traitement de certaines maladies comme le diabète et l'obésité. Un exemple très courant est la metformine (2), l'hypoglycémifiant oral le plus utilisé au monde, qui est un dérivé d'un composé naturel, la guanidine (5). La guanidine a été isolée à partir de *Galéga officinalis*, connu sous le nom de Lilas Français (French Lilac) (Yeh et Eisenberg, 2003).

Plusieurs études ont effectué une synthèse de l'utilisation des produits naturels dans le monde par différentes populations afin de contrôler la glycémie et de traiter le diabète. Parmi ces plantes on peut citer *Coccinia indica* (courge écarlate), *Ocimum sanctum* (basilic sacré) et *Gymnema sylvestre* utilisées par Ayurvéda, une des plus importantes médecines traditionnelles indiennes. *Bauhinia forficata* et *Myrcia uniflora* sont deux autres plantes utilisées par des populations de l'Amérique du Sud afin de traiter le diabète (Yeh et Eisenberg, 2003). *Trigonella foenum-graecum* (fenugrec) est une plante largement utilisée en médecine alternative en Afrique du Nord, en Inde et au Moyen-Orient (Haddad et Depot, 2001). *Panax ginseng* C.A. Meyer (ginseng asiatique) et *Panax quinquefolium* (ginseng américain) sont deux espèces importantes du ginseng, une base de la pharmacopée asiatique, connus pour leur effet bénéfique sur le contrôle de la glycémie chez les patients diabétiques (Vuksan et Sung, 2008 ; De Souza et Jenkins, 2011 ; Mucalo et Rahelic, 2012). D'autres plantes aussi comme *ficus carica* (feuille de vigne) utilisées en Espagne et le Sud-Ouest de l'Europe, *Opuntia streptacantha* utilisée par des populations mexicaines et *Momordica charantia* connu sous le nom de poire balsamique utilisée en Inde, Asie, Amérique du Sud et en Afrique afin de contrôler la glycémie et de traiter le diabète (Yeh et Eisenberg, 2003).



(5)

Au vu de ce qui précède, certaines plantes sont reconnues en médecine traditionnelle pour contrôler ou réduire la glycémie.

La résistance aux antidiabétiques existants et les complications liées au diabète sucré reste et demeure un véritable problème de santé publique. Le stress oxydatif marqué par la rupture de l'équilibre pro-oxydant et antioxydant reste une des complications majeures du fait de leur implication dans d'autres pathologies liée au diabète. *Helicobacter pylori* peut être mortel car il provoque les nombreux troubles liés à l'estomac tels que, coma hépatique, ulcère peptique, ulcère gastrique et la formation de calculs rénaux. En relâchant l'ammoniac en excès, l'uréase ouvre la voie à *Helicobacter pylori* pour survivre dans l'estomac et causer ces nombreux dommages. De plus les infections bactériennes (*staphylococcus aureus*) et fongiques (*candida parapsilosis*) sont très favorisées chez les sujets atteints de diabète sucré. D'où la nécessité de s'investir dans la recherche de nouvelles molécules à potentialités antidiabétiques, non toxique, pouvant piéger les EOR, inhiber spécifiquement l'uréase et détruire les *staphylococcus aureus* et les *candida parapsilosis*, aidant ainsi à pallier aux différentes complications liées au diabète. C'est ainsi que nous avons entrepris l'étude chimique et biologique d'*Angylocalyx oligophyllus*, plante médicinale de la famille des Fabaceae, qui est utilisé au Cameroun dans le traitement du diabète.

II-APERCU BOTANIQUE

II.1- GÉNÉRALITÉS SUR LA FAMILLE DES FABACEAE

La grande famille des Fabaceae (de faba, la fève) doit son unité à son fruit, appelé gousse ou légume, d'où l'autre dénomination de Légumineuses sous laquelle cette famille est plus connue. La distribution des Fabaceae est très cosmopolite. On les trouve partout dans le monde. (Lamson, 2006). Les Fabaceae constituent une des plus grandes familles des plantes à fleurs, avec plus de 730 genres et 20 000 espèces, réparties aussi bien en milieu tempéré que tropical (Wojciechowski et *al.*, 2004). Les formes arborescentes prédominent dans les pays chauds et les formes herbacées dans les régions tempérées (Dupont et Guignard, 2007).

Cette famille est composée de variétés horticoles. Beaucoup d'espèces sont récoltées dans un but alimentaire, tant pour l'alimentation humaine (haricot, pois, fève, soja) qu'animale (trèfle, luzerne, sainfoin), pour leur huile (arachide, soja), leurs fibres, comme combustible, pour leur bois, leur utilisation en médecine (spartéine extraite du genêt à balais, réglisse) ou en chimie (Wojciechowski et *al.*, 2004).

Les racines sont généralement pivotantes et laissent apparaître des nodosités à *Rhizobium* qui se forment si le sol est pauvre en azote. Les feuilles sont généralement alternes, pennées ou trifoliolées et stipulées. (Dupont et Guignard, 2007)

Les inflorescences sont des grappes plus ou moins allongées. Les Fabaceae les plus primitives (Mimosoideae) possèdent un périanthe régulier et réduit, avec des étamines très nombreuses. Chez les plus évoluées, on observe une réduction du nombre d'étamines à 10 et la fleur devient zygomorphe. La préfloraison est imbriquée, descendante ou vexillaire (Morale, 2011).

Toutes les Fabaceae possèdent un ovaire formé d'un seul carpelle. Celui-ci est supère et surmonté d'un style et d'un stigmate (Morale, 2011).

Le fruit, élément le plus constant et qui caractérise cette famille, est appelé gousse ou légume. Il s'agit d'un fruit qui s'ouvre en général à maturité grâce à une double ouverture : ventrale et dorsale. Chez certaines espèces, la gousse subit des transformations (Morale, 2011).

Les Fabaceae peuvent être réparties en 4 sous-familles selon l'Angiosperme Phylogénie Group III (2009) :

- La sous-famille de Bauhinoïdes
- La sous-famille des Caesalpinoideae
- La sous-famille des Mimosoideae (Mimosaceae)
- La sous-famille des Papilionoideae ou Faboïdeae (le genre *Angylocalyx* en fait partie)

II.2- LA SOUS-FAMILLE DES PAPILIONOIDEAE OU FABOÏDEAE

La sous-famille des Papilionoideae est certainement la sous-famille la plus étudiée, en particulier en raison du grand nombre de plantes appartenant à cette famille, 476 genres et 13 860 espèces dont *Angylocalyx oligophyllus* (Wojciechowski et *al.*, 2004). On retrouve dans cette sous-famille des arbres, en général exotiques, des lianes, mais aussi beaucoup de plantes herbacées vivaces ou annuelles. Il s'agit d'une sous-famille exceptionnellement homogène, très reconnaissables à l'aspect de ses feuilles alternes, stipulées et composées pennées, à celui de ses fleurs, à corolles dites « en papillon » et par ses fruits appelés gousses (Dupont et Guignaud, 2007). Traditionnellement, les Papilionoideae ont été caractérisées par des traits qui sont considérés maintenant comme des synapomorphies (caractère dérivé partagé par deux ou plusieurs taxons.) de la sous-famille (Wojciechowski et *al.*, 2004).

II.3- GÉNÉRALITÉ SUR LE GENRE *ANGYLOCALYX*

II.3.1- Aspect botanique

Les plantes du genre *Angylocalyx* sont des arbustes de la forêt de 3 à 6 m. Haut avec une tige principale simple, l'écorce est verte ou gris-brun ; Le bois est jaune vif ; Le calice et les pétales sont verdâtres avec des taches rougeâtres. Le fruit est jaune à maturité. (Polhill, 1981).

Les feuilles sont imparipennées ; les stipules sont petites et les stipules font défaut. Les folioles latérales sont peu nombreuses, les alternes à subopposées sont souvent acuminées. (Gillett et *al.*, 1971)

Les Fleurs sont en grappes, généralement regroupées sur le vieux bois et parfois parmi les feuilles ; Les bractées et les bractéoles sont petites ; les pédicules sont articulés. Le hypanthium conique est au moins deux fois moins long que le calice, avec un ovaire inséré près de la base sur la face supérieure, fine de l'hypanthium, tubulaire, très courte et largement est lobée à sous-tronquée, généralement est déchirée au fur et à mesure de l'ouverture de la corolle, portant des pétales et des étamines une jante à la base. Les pétales sont inférieurs en longueur, glabres sauf parfois sur l'étendard extérieur ; elliptique standard à orbiculaire avec une griffe bien développée ; les ailes asymétriquement sont lancéolées, sont peu ou pas auriculées à la base des pales et sont libres ou légèrement adinées à la quille ; pétales de la quille semblables mais plus étroits, libres ou légèrement adnés. (Gillett et *al.*, 1971)

Fruits toruloses, à bec, indéhiscent. Graine : testa adhérent à la paroi du fruit ; embryon détaché et libre à l'intérieur, oblong-ellipsoïde ou peu cylindrique, avec une radicule droite très courte près d'une extrémité. (Gillett et *al.*, 1971)

On retrouve douze espèces du genre *Angylocalyx* dans la forêt d'Afrique tropicale parmi lesquelles *A. Talboti*, *A. Braunii*, *A. Pynaertii*, *A. Schumannianus*, *A. Boutiqueanus*, *A. Zenkeri*, *A. Oligophyllus* (Nash et *al.*, 1985)



Figure 4 : Feuille, tronc et fruits d'*Angylocalyx oligophyllus* à la récolte par (WAKEU en 2014)

II.3.2- Répartition géographique du genre *Angylocalyx*

On retrouve les plantes du genre *Angylocalyx* particulièrement en Afrique, plus précisément au Nigeria, au Benin, Gabon, Congo Belge et au Cameroun. (Herbier National du Cameroun)

Au Cameroun les plantes du genre *Angylocalyx* se trouve à Bertoua, Dimako, Mouako, Kribi, Ndikinioméki, Makenéné et Song-Bong (50 km d'Eséka) lieu de la récolte. (Herbier National du Cameroun)

II.3.3- Usage

Au Cameroun, la population de Song-Bong *Angylocalyx oligophyllus* utilise pour les travaux de construction, et des trappes d'animaux.

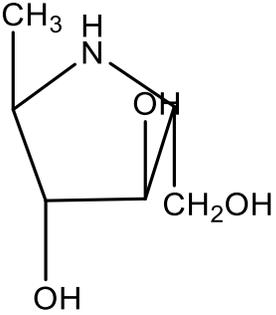
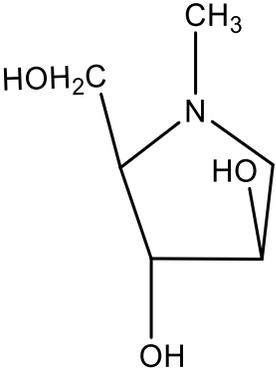
La population de Song-Bong témoigne de l'utilise d'*Angylocalyx oligophyllus* en médecine traditionnelle pour le traitement des infections de l'œil et du diabète.

II. 4- TRAVAUX CHIMIQUES ET PHARMACOLOGIQUES ANTÉRIEURS SUR LE GENRE *ANGYLOCALYX*

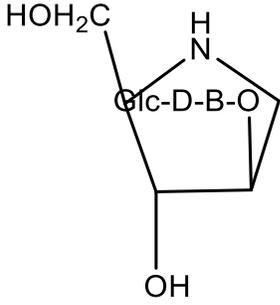
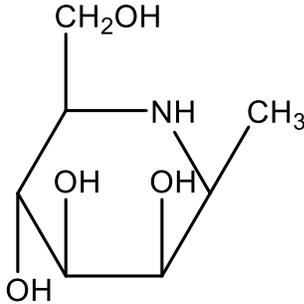
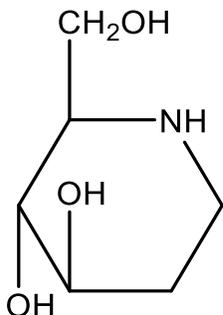
II.4.1- Travaux chimiques antérieurs sur le genre *Angylocalyx*

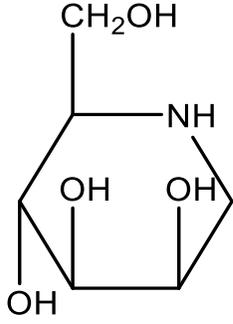
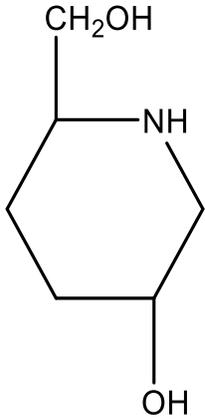
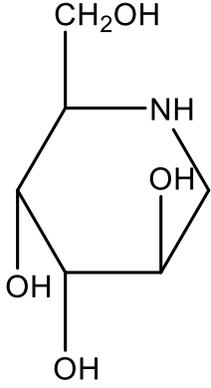
Les espèces du genre *Angylocalyx* n'ont pas fait l'objet d'étude chimique, sauf l'espèce *A pyneritti* qui a déjà fait l'objet d'étude chimique et des alcaloïdes ont été isolés. Il en ressort les composés notés dans le tableau suivant.

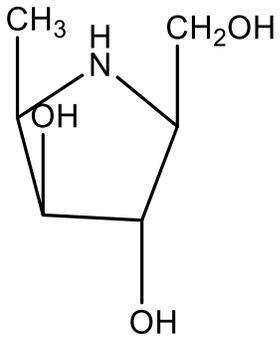
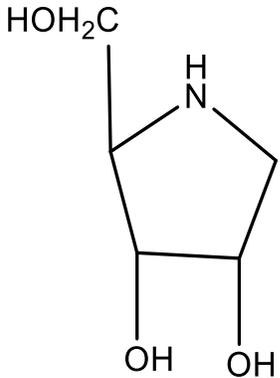
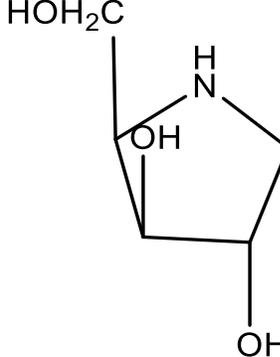
Tableau 1 : Composés isolés des fruits *d'Angylocalyx pynaertii*

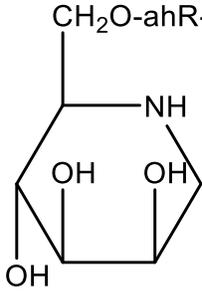
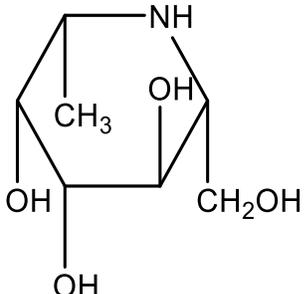
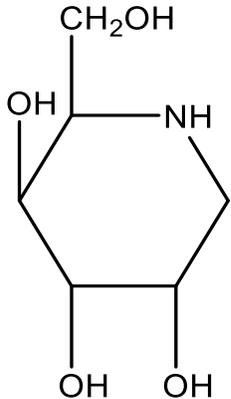
Structures	Noms	Références
 <p>(6)</p>	<p>2,5-imino-1,2,5-trideoxy-D-mannitole (6-deoxy-DMDP)</p>	<p>Molyneux et <i>al.</i>, 1993</p>
 <p>(7)</p>	<p>N-méthyl-DAB</p>	<p>KAYO et <i>al.</i>, 2002</p>

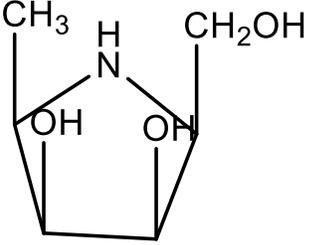
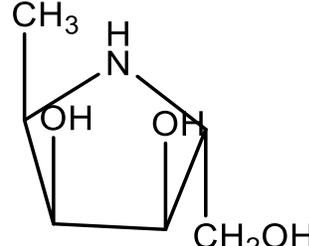
Structures	Noms	Références
<p>(8)</p>	2,5-dideoxy-2,5-imino-D-fucitole	
<p>(9)</p>	1,4-dideoxy-1,4-imino-D-arabinitole (DAB)	KAYO et <i>al.</i> , 2002
<p>(10)</p>	N-hydroxy éthyle-DAB	

Structures	Noms	Références
 <p style="text-align: center;">(11)</p>	2-O-β-D-glucoopyranosyle-DAB	
 <p style="text-align: center;">(12)</p>	β-L- homofuconojirimycine	KAYO et <i>al.</i> , 2002
 <p style="text-align: center;">(13)</p>	Fagomine	Molyneux et <i>al.</i> , 1993

Structures	Noms	Références
 <p>(14)</p>	1-deoxymannojirimycine (DMJ)	Molyneux et <i>al.</i> , 1993
 <p>(15)</p>	1,3,4-trideoxynojirimycine	NAOKI et al., 2001
 <p>(16)</p>	1-Deoxy-2,3-diepi-nojirimycine (1-deoxyaltronojirimycine)	

Structures	Noms	Références
 <p>(17)</p>	2,5-Imino-1,2,5-trideoxy-L-glucitole	
 <p>(18)</p>	1,4-Dideoxy-1,4-imino-D-ribitol	NAOKI et al., 2001
 <p>(19)</p>	1,4-Dideoxy-1,4-imino-D-xylitol	

Structures	Noms	Références
 <p>(20)</p>	<p>6-O-α-L-Rhamnopyranosyl-1-deoxymannojirimycine</p>	
 <p>(21)</p>	<p>β -7-deoxy-homomannojirimycine</p>	<p>NAOKI et al., 2001</p>
 <p>(22)</p>	<p>1-Deoxy-3,4-diepi-nojirimycine (1-Deoxygulonojirimycine)</p>	

Structures	Noms	Références
 <p>(23)</p>	2,5-dideoxy-2,5-imino-D-fucitole	
 <p>(24)</p>	2,5-imino-1,2,3-trideoxy-D-altritole	NAOKI et al., 2001

II.4.2- Travaux pharmacologiques antérieurs sur le genre *Angylocalyx*

L'extrait d'écorce d'*A.pynaertii* montre un effet puissant sur l'Activité inhibitrice vis-à-vis de la R-L-fucosidase de rat ($IC_{50} = 3,1 \mu\text{g/ml}$) (Naoki et al., 2001).

Les composés isolés d'*A.pynaertii* se sont avérés être des meilleurs inhibiteurs de l' α -mannosidase lysosomale. Il en ressort que, le 1,4-didésoxy-1,4-imino-D-ribitol est un meilleur que le 2,5-imino-1,2,5-tridésoxy-D-mannitol. N-hydroxy éthyle 1-désoxynojirimycine (miglitol), disponible dans le commerce pour le traitement du diabète, a conservé son inhibiteur vis-à-vis de la maltase et de la sucrase intestinale chez le rat, alors que le N-dérivé hydroxy éthyle du 2,5-didésoxy-2,5-imino-D-mannitol a nettement augmenté leurs inhibitions envers toutes les enzymes testées. (Kayo et al., 2002).

Les plantes de la famille des Fabaceae sont des plantes qui regorgent plusieurs métabolites secondaires parmi lesquelles les tannins, les saponines, les triterpènes et les flavonoïdes.

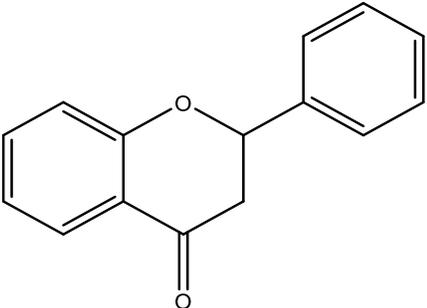
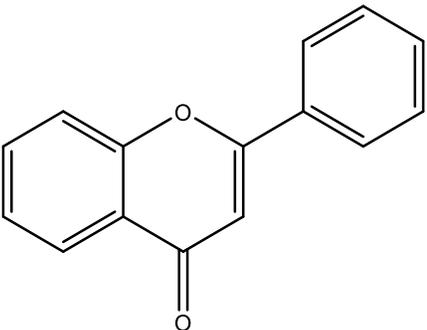
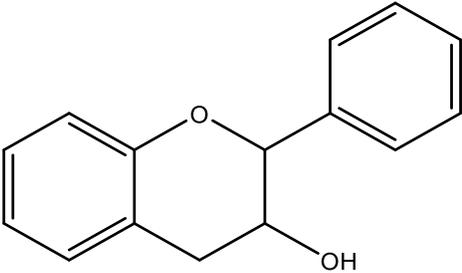
II.5- BREF APERÇU SUR LES FLAVONOÏDES

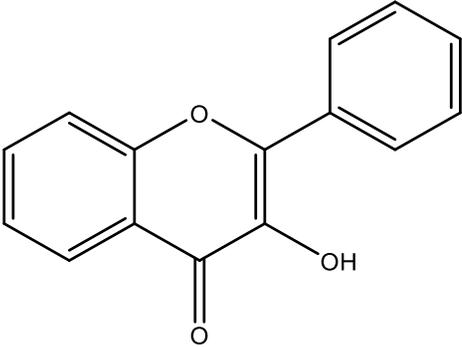
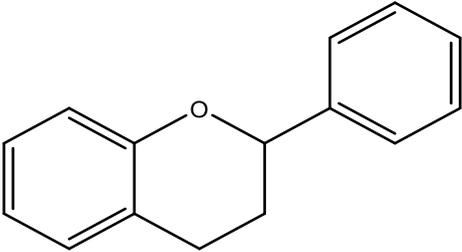
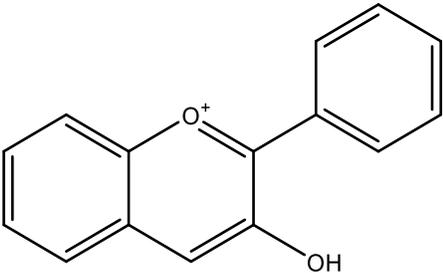
II.5.1- Définition et différentes classes

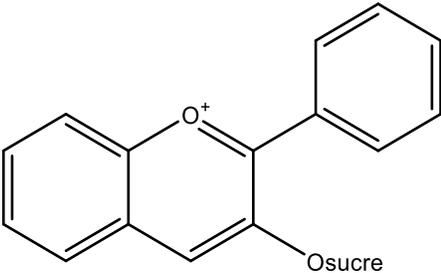
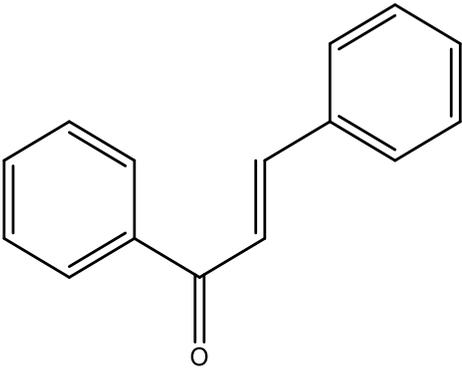
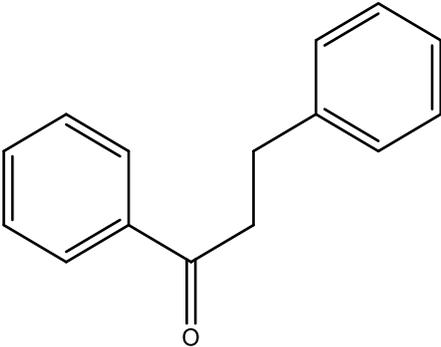
Les flavonoïdes occupent une place prépondérante dans le groupe des polyphénols, ce sont des métabolites secondaires ubiquistes des plantes, (Walton et Brown, 1999). Ils jouent un rôle important dans leur défense contre les pathogènes, dans l'alimentation et la santé de l'homme. Plus de 6500 flavonoïdes naturels ont été décrits et on estime que 2% environ du carbone organique photo synthétisé par les plantes, soit quelques 10^9 tonnes par an, est converti en flavonoïdes (Harborne et Williams, 2000). Ils constituent le troisième grand groupe de produits naturels, après les terpénoïdes (environ 30000) et les alcaloïdes (environ 12000). Ce sont des pigments quasiment universels des végétaux, stocker dans les vacuoles des chloroplastes, ils sont en partie responsables de la coloration des fleurs, des fruits et parfois des feuilles (Rice-Evans et Packer, 1998). On les trouve en abondance chez les Polygonaceae, les Rutaceae et les Légumineuseae.

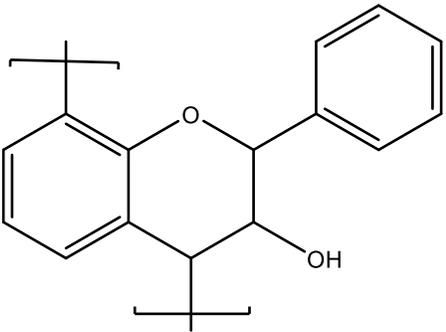
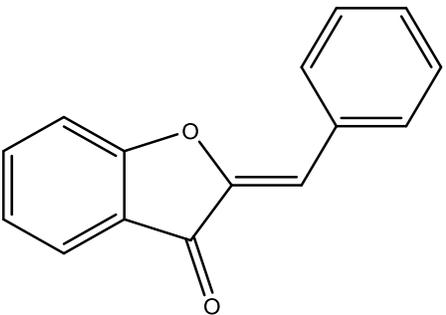
Les principales classes de flavonoïdes sont les suivantes :

Tableau 2 : Principales classes de flavonoïdes (Andersen et Markham, 2006 ; Bruneton, 2009)

Numéro de structure	Structures	Noms
(25)	 <chem>O=C1C=C(Oc2ccccc2)OC(=O)c3ccccc13</chem>	Flavanone
(26)	 <chem>O=C1C=C(Oc2ccccc2)OC(=O)c3ccccc13</chem>	Flavone
(27)	 <chem>Oc1c(Oc2ccccc2)cc(O)c3ccccc13</chem>	Flavan-3-ol

Numéro de structure	Structures	Noms
(28)	 <chem>Oc1c(Oc2ccccc2)c(=O)c3ccccc13</chem>	Flavonol
(29)	 <chem>c1ccc2c(c1)oc(c2)C3=CC=CC=C3</chem>	Flavane
(30)	 <chem>Oc1c(Oc2ccccc2)c([O+])c3ccccc13</chem>	Anthocyanidine

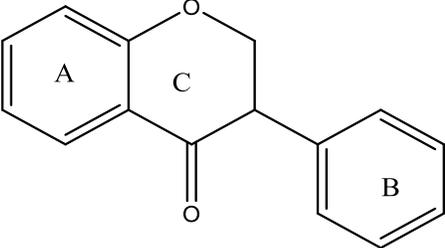
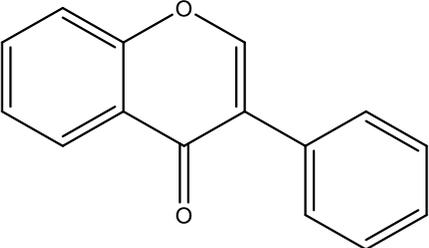
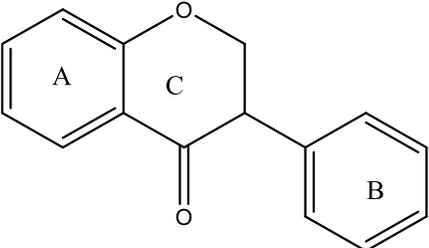
Numéro de structure	Structures	Noms
(31)		Anthocyane
(32)		Chalcone
(33)		Dihydrochalcone

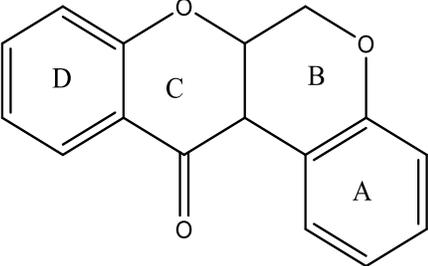
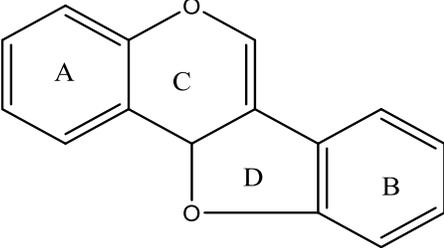
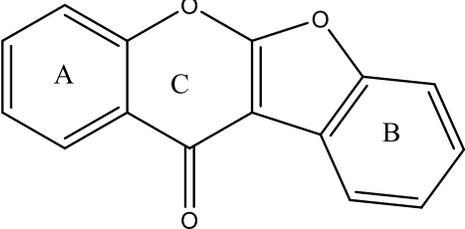
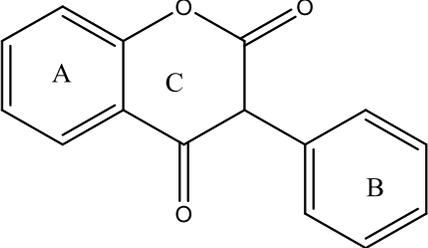
Numéro de la structure	Structure	Noms
(34)		Proanthocyanidine
(35)		Aurone

II.5.2- Les isoflavonoïdes

Les isoflavonoïdes diffèrent des autres flavonoïdes par la position du cycle B, qui dans le cas des isoflavonoïdes est attaché en position 3 (en 2 pour les autres flavonoïdes), formant un squelette de base 1,2-diphénylpropane. Il existe de nombreuses sous-classes d'isoflavonoïdes (schéma 2), classés notamment en fonction du degré d'oxydation, l'existence ou non d'hétérocycles supplémentaires, les plus communs étant les isoflavones, alors que les isoflavanols et les coumaranochromones sont peu rencontrés. Les dérivés glycosylés sont très communs chez les isoflavones, alors qu'ils sont très rares dans les autres sous-classes d'isoflavonoïdes. Les C-glycosides sont essentiellement présents dans le genre *Dalbergia* (Leguminosae) (Iwashina, 2000).

Tableau 3 : Structure des différentes sous-classes d'isoflavonoïdes

Numéro de structure	Structures	Noms
(36)		Isoflavanone
(37)		Isoflavone
(38)		Isoflavanone

Numéro de structure	Structures	Noms
(39)		Roténoïde
(40)		Ptérocarpane
(41)		Coumaranochromone
(42)		3-arylcoumarine

II.5.2.1- Distribution

Les isoflavonoïdes, en particulier les aglycones sont présents dans les racines, les rhizomes, le bois, l'écorce et les graines, quelquefois dans les feuilles et les fleurs. Contrairement aux flavonoïdes, composés ubiquitaires dans le règne végétal, les isoflavonoïdes sont quasi-uniquement présents chez les Légumineuses, puisque 85% d'entre eux ont été isolés de cette famille (Iwashina, 2000). Il apparaît néanmoins qu'au moins 225 isoflavonoïdes décrits ont été isolés de plantes n'appartenant pas aux Légumineuses, mais à 59 autres familles (Lapcik, 2007). Comme chez les Légumineuses, la majorité des isoflavonoïdes isolés sont des isoflavones. D'après une étude de Reynaud, sur 164 isoflavonoïdes répertoriés, 124 sont des isoflavones, 17 des déshydroroténoïdes et 6 à 12 a-hydroxyroténoïdes. On retrouve également des isoflavanones (**38**), des roténoïdes (**39**), des ptérocarpanes (**40**), des coumarochromones (**41**) (Reynaud et *al.*, 2005).

II.5.2.2- Biosynthèse

La quasi-exclusivité de la présence d'isoflavonoïdes chez les Légumineuses peut s'expliquer. En effet, il semblerait que l'on retrouve uniquement dans cette famille l'isoflavone synthase (IFS), enzyme clé dans la synthèse des isoflavonoïdes. Le terme IFS est utilisé pour décrire la réaction de migration du groupement aryle (schéma1), couplée à une 2-hydroxylation catalysée par la 2-hydroxyisoflavanone synthase (2HIS), ainsi que la réaction de déshydratation qui est soit spontanée, soit catalysée par la 2-hydroxyisoflavanone déshydratase (2HID) (Dixon et Steele, 1999 ; Veitch, 2006). Néanmoins, le gène codant pour IFS a été également identifié chez la canne à sucre (*Beta vulgaris*, Chenopodiaceae) (Lapcik, 2007).

La 2-hydroxyisoflavanone synthase (2HIS) catalyse uniquement les réactions à partir des 2S-flavanones. La migration du groupement aryle commence par l'attraction de l'hydrogène en position 3, suivie de la migration du cycle B de C-2 à C-3 et de l'hydroxylation du radical en 2, qui aboutit à la formation d'une 2-hydroxyflavanone (Akashi et *al.*, 2005 ; Tian et *al.*, 2008). Les ADN codant pour la 2HIS ont été clonés à partir de différentes légumineuses. Ces 2HIS appartiennent à la famille des cytochromes CYP93C, et sont dépendantes de NADPH et d'O₂ comme cofacteurs (Tian et *al.*, 2008). Cette classe d'enzyme comprend aussi la flavone synthase II (FSII, CYP93B1) qui catalyse la 2-hydroxylation sans migration du groupement aryle, pour former après déshydratation une flavone à partir d'une flavanone (Dixon et Steele, 1999). Les précurseurs des isoflavonoïdes (flavanones) sont de simples flavanones comme la naringénine (5,7,4'-trihydroxyflavanone) ou la liquiritigénine (7,4'-dihydroxyflavanone). Il semble que certaines 7-hydroxyflavanones sans

groupement hydroxyle en position 4' puissent aussi être impliquées (Lapcik, 2007). La fonction hydroxyle va ensuite être déshydratée en milieu acide par une 2-hydroxyisoflavanone déshydratase (2HID), qui est classée dans les carboxyestérases de la famille des hydrolases. Les 2HID peuvent être divisées en : 2HIDH dont le substrat est une simple 2-hydroxyisoflavanone et en 2HIDM dont le substrat est un dérivé méthoxylé (Akashi *et al.*, 2005).

Il semblerait que la réaction de déshydratation puisse également se faire spontanément c'est-à-dire sans intervention d'enzyme dans le cas de certaines 2-hydroxyflavanones instables, mais avec des cinétiques très lentes, ce qui représenterait pour le végétal une voie de biosynthèse alternative, notamment quand une production rapide d'isoflavones n'est pas nécessaire (Dixon et Steele, 1999). Comme pour les flavonoïdes, les enzymes de la voie de biosynthèse des isoflavonoïdes sont organisées en complexe enzymatique (Winkel-Shirley, 2001).

Une modification importante des isoflavonoïdes concerne la 4'-*O*-méthylation du cycle B puisque celle-ci permet notamment l'élaboration des ptéocarpanes (phytoalexines). Il est intéressant de noter que la régiospécificité de cette enzyme est différente *in vivo* et *in vitro* (méthylation en position 7, sur le cycle A, *in vitro*) (Dixon et Steele., 1999).

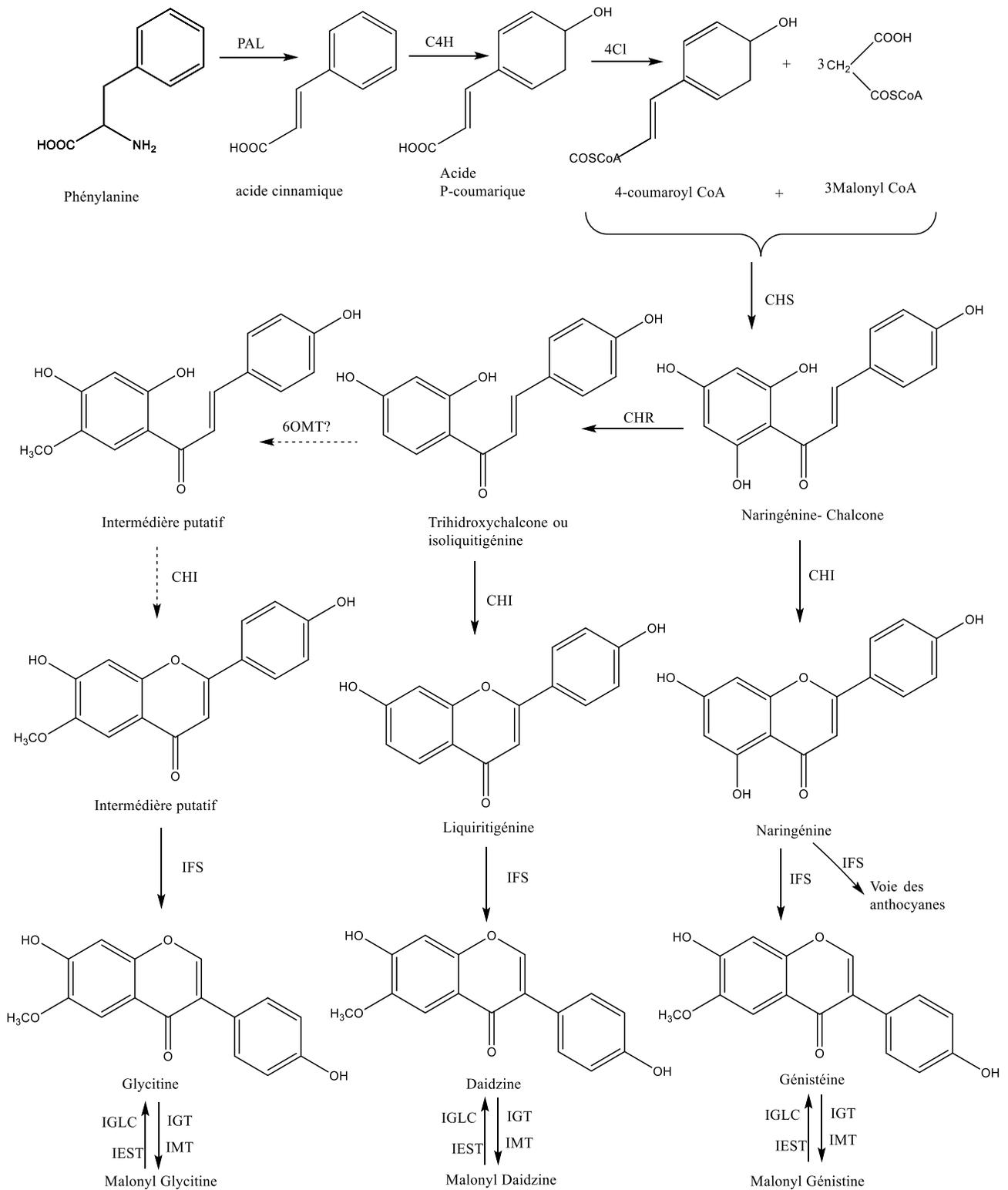


Schéma 1: Biosynthèse des isoflavones (Winkel-Shirley, 2001)

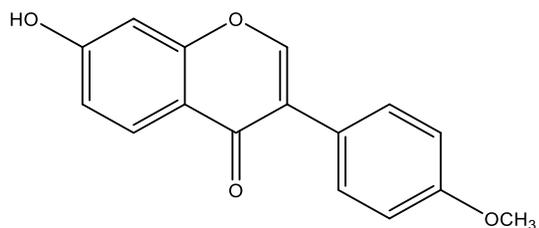
II.5.3- Activité biologique des isoflavonoïdes

Des études montrent que la formononétine (**43**) possède des effets antidiabétiques dans les régimes riches en graisses et les faibles doses streptozotocine qui induit le diabète type 2 chez le rat expérimental. Ces effets peuvent être associés à une augmentation dans l'expression de SIRT1. Cependant, une étude détaillée est nécessaire pour trouver les voies moléculaires impliquées dans l'effet antihyperglycémique de la formononétine en augmentant l'expression de SIRT1 dans les tissus du pancréas. (Manisha et Yogesh., 2018).

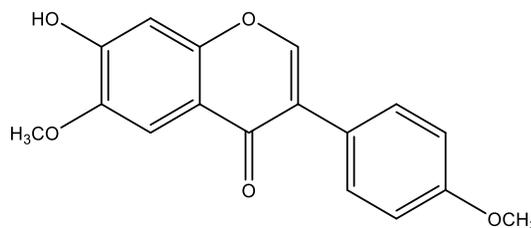
La formononétine peut également être utile dans le traitement et prévention de l'hypertension. (Mu et *al.*, 2009).

La formononétine, un phytoestrogène, peut améliorer les cellules endothéliales artérielles en régulant à la hausse l'oxyde nitrique synthase endothélial (ENOS). Cette étude investiguait l'hypothèse que la formononétine régule ENOS à travers l'œstrogène récepteur. La formononétine régule positivement les ENOS dans les cellules endothéliales artérielles via l'activation des récepteurs aux œstrogènes, (Tao et *al.*, 2016).

En 2011, Yuk et ses collaborateurs avaient identifié la formononétine (**43**) et l'afromosine (**44**) deux isoflavones issues de feuilles de soja (Fabaceae) qui sont consommées comme légume saisonnier spécial en Corée. La formononétine a montré une activité inhibitrice plus élevée contre l'αglucosidase ($IC_{50} = 31,3 \text{ mM}$) que l'afromosine ($IC_{50} = 122,9 \text{ mM}$) (Yuk et *al.*, 2011).



(43)



(44)

II.6- BREF APERÇU SUR LES TRITERPÈNES

II.6.1- Définition et différentes classes

Les terpènes sont des hydrocarbures naturels de structure soit cyclique soit à chaîne ouverte. Leur formule brute est $(C_5 H_X)_n$ dont le X est variable en fonction du degré d'insaturation de la molécule et n peut prendre des valeurs (1-8) sauf dans les poly terpènes qui peuvent atteindre plus de 100 (exemple le caoutchouc). La molécule de base est l'isoprène de formule C_5H_8 . Le terme terpénoïde désigne un ensemble de substances présentant le squelette des terpènes avec une ou plusieurs fonctions chimiques (alcool, aldéhyde, cétone, acide, lactone).

II.6.2- Classification

Dans le règne végétal, les terpénoïdes sont classés dans la catégorie des métabolites secondaires. Leur classification est basée sur le nombre de répétitions de l'unité de base isoprène : héli terpènes (C_5), mono terpènes (C_{10}), sesquiterpènes (C_{15}), di terpènes (C_{20}), sesquiterpènes (C_{25}), triterpènes (C_{30}), tetraterpènes (C_{40}) et poly terpènes. Dans les terpénoïdes, la tête d'un élément isoprène est ordinairement liée à la queue de l'élément suivant. Toutefois, on rencontre des exemples de terpénoïdes où se trouvent des liaisons " tête-tête " et " queue-queue ".

II.6.3- Biosynthèse des terpénoïdes dans le règne végétal

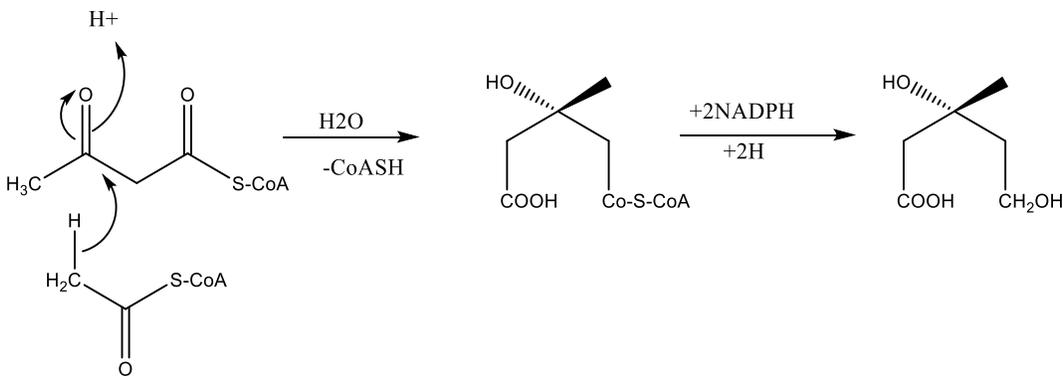
La diversité des structures terpéniques naturelles rend délicate sinon difficile toute tentative de généralisation. Il est cependant utile voire indispensable, d'insister sur le fait que l'existence des terpènes soit conditionnée par trois séquences réactionnelles fondamentales : formation de " l'isoprène actif " à partir de l'acétate via l'acide mévalonique. Couplage " tête à queue " des unités en C_5 justifiant l'existence des mono, sesqui, di, sester et poly terpènes. Couplage "queue à queue" des unités en C_{15} ou C_{20} justifiant l'existence des triterpènes. Hors mis ces trois séquences capitales, le reste de la biosynthèse sera facilement interprété comme une suite de réactions très classiques pour l'organicien : formation d'ions carboniums par solvolysse de pyrophosphates allyliques, ouverture d'époxydes ou protonation d'une double liaison ; cyclisations électrophiles, réarrangements de type Wagner-Meerwein et autres.

Les terpènes ne sont vraiment formés dans la nature à partir de l'isoprène, qui n'a jamais été détecté dans un organisme vivant. Le véritable précurseur universel de tous les terpènes est l'acide

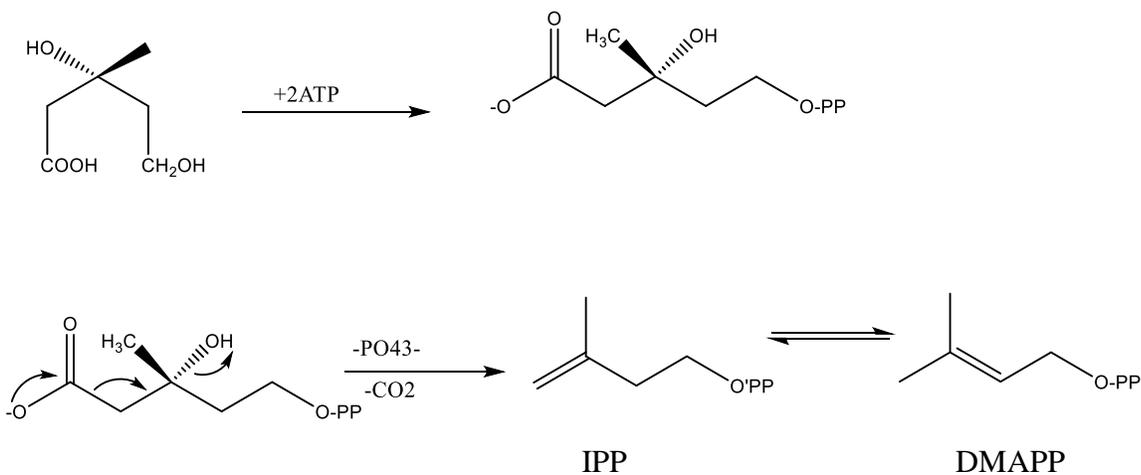
mévalonique. (Schéma 2). La réaction commence par l'activation de la molécule d'acide acétique. Ceci est réalisé par estérification avec le groupe thiol d'une molécule complexe, le coenzyme A, que nous écrirons S-CoA.

1ère et 2ème étape : Condensation al dolique de l'acétylcoenzyme-A sur l'acétoacétyl Coenzyme-A et réduction par le NADPH.

3ème et 4ème étape : Condensation du MVA en Isopenténylpyrophosphate (IPP) par phosphorylation suivie d'une décarboxylation assistée (élimination E₂) par le départ du groupe phosphate et isomérisation de l'IPP en DMAPP.



Acétyl coenzyme-A (3S) 3-hydroxy-3 acide (3S) 3,5-dihydroxy-
-méthylglutaryl CoA 3-méthylpentanoïque



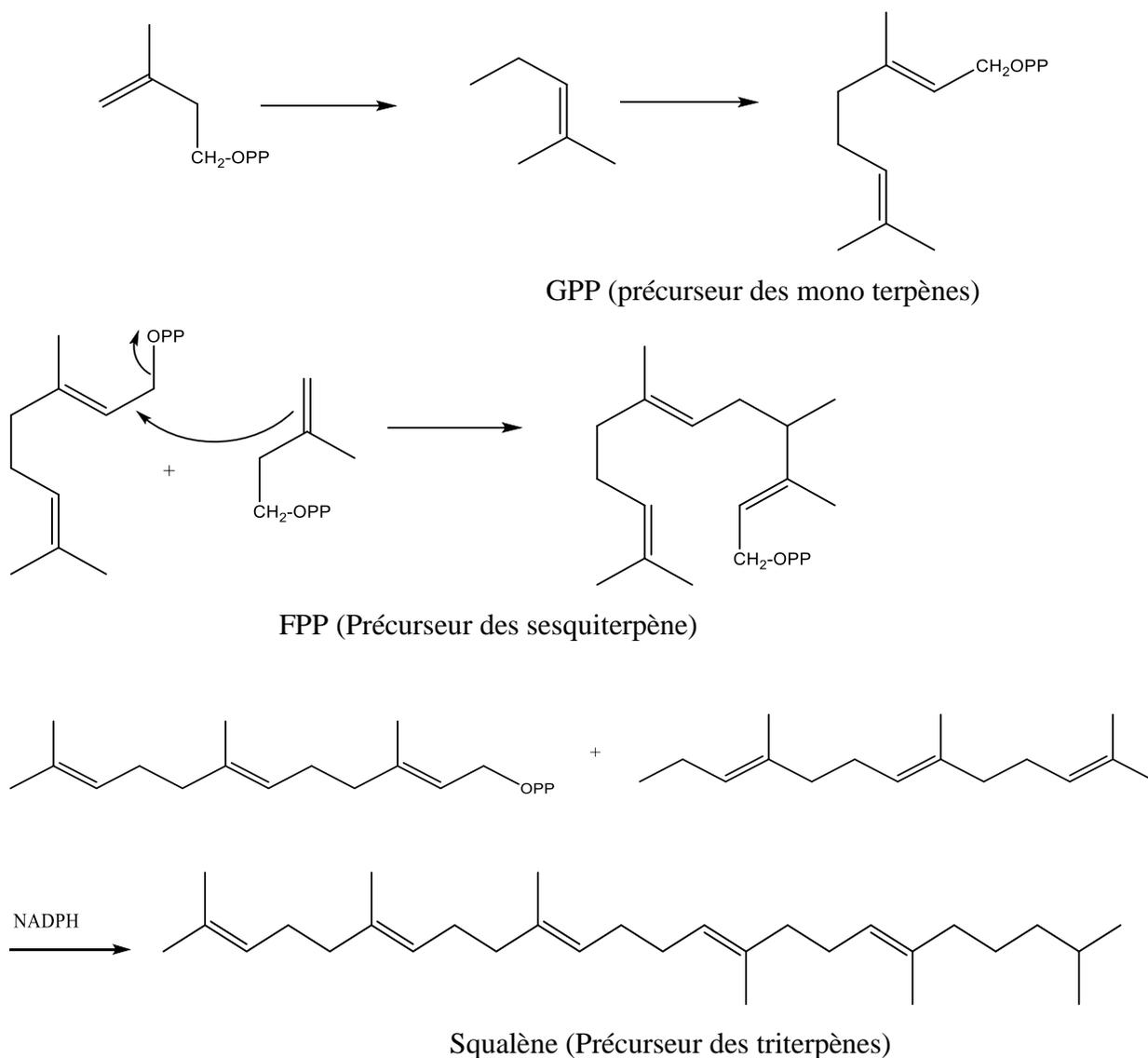


Schéma 2 : Biosynthèse des terpénoïdes

II.6.4- Activités biologiques de quelques triterpènes

Le lupéol (45), un phytoconstituant de *Solanum xanthocarpum*, inhibe la progression du diabète après 21 jours. Le traitement au lupéol a entraîné une diminution de l'hémoglobine glyquée, glucose sérique et oxyde nitrique, avec une augmentation concomitante de la concentration sérique niveau d'insuline. En outre, le traitement au lupéol a également augmenté le niveau de teneur en

antioxydants, avec une diminution du niveau d'oxygène réactif avec l'acide Thio barbiturique (Rajnish et *al.*, 2012).

Des études ont montré que le lupéol (**45**) réduit le taux de glucose chez les animaux rendus diabétiques. Dans l'extrait à l'éthanol de l'écorce de tige de la plante *Crateva nurvala* aide à réduire le glucose sanguin chez les patients atteints de STZ- rats diabétiques induits et stimulés par le saccharose comparable à la metformine (**2**), médicament standard. Cette baisse dans le glucose sanguin est dû à l'effet inhibiteur du lupéol sur la glucosidase, enzyme présente sur la brosse frontière membrane de l'intestin grêle, ce qui aide dans la décomposition des glucides et son transport dans la circulation sanguine, bloquant l'absorption de glucose de l'intestin grêle dans le sang, une des principales portes d'entrée pour le glucose (Shai et *al.*, 2010).

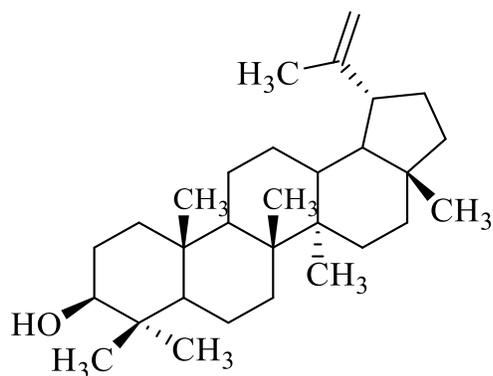
Le lupéol (**45**) a une très faible toxicité, l'administration d'une dose de lupéol de 2g/kg à des rats et souris ne produit pas d'effet indésirable et ne provoque aucune mortalité après 96h d'observations (Nigam et *al.*, 2009).

Le lupéol (**45**) a une activité anti-inflammatoire dans le cas d'inflammations chroniques aiguës chez les rats et les souris (Geetha et Varalaxmi, 1998). Une action anti-inflammatoire remarquable a été observée sur un modèle d'arthrite chronique où l'effet était comparable à celui de l'acide acétylsalicylique à une dose de 100mg/kg (Nigam et *al.*, 2009).

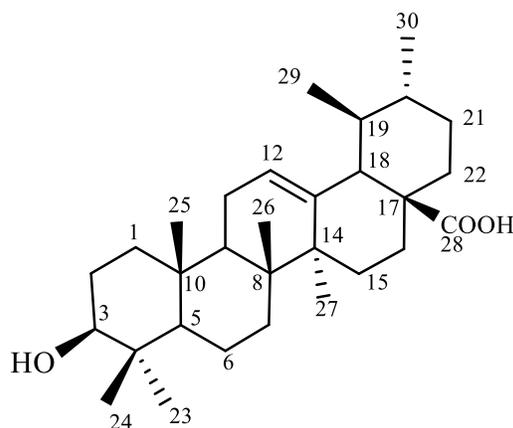
Une étude récente a démontré l'effet modulateur du lupéol (**45**) sur les altérations de la prolifération cellulaire induite par le diméthylbenzanthracène (DMBA) chez des souris albinos. Le traitement au lupéol a montré un effet préventif significatif ($p < 0.01$) et un potentiel anti prolifératif et apoptotique ce qui est très prometteur pour la lutte contre le cancer de la peau (Nigam et *al.*, 2009).

L'acide ursolique (**46**) a accru la dépense énergétique, entraînant une réduction de l'obésité, une tolérance au glucose améliorée et une diminution de la fréquence hépatique. Ces données appuient un modèle dans lequel l'acide ursolique réduit l'obésité, l'intolérance au glucose et les maladies du foie gras en réduisant l'augmentation du muscle squelettique et de la graisse brune. Ceci suggère que l'acide ursolique constitue une approche thérapeutique potentielle de l'obésité et de la maladie liée à l'obésité (Steven et *al.*, 2012).

Une étude a montré que l'administration de l'acide ursolique (**46**) chez des souris diabétiques (STZ induit) diminuait significativement le taux de glucose dans le sang. Les auteurs ont aussi observé une amélioration de la tolérance au glucose et à l'insuline, comparativement aux souris diabétiques témoins (Jang et *al.*, 2009).



(45)



(46)

Au regard de ce qui précède, il ressort que le genre *Angylocalyx* est utilisées dans la pharmacopée traditionnelle et les différents métabolites secondaires et extraits exhibent des activités biologiques très intéressantes. De plus, compte tenu de l'évolution du diabète dans le monde et spécialement en Afrique, nous avons entrepris l'étude phytochimique d'*Angylocalyx oligophyllus* qui a fait l'objet de très peu d'étude à notre connaissance. Le but étant de rechercher de nouveaux composés à activité antidiabétique pouvant servir de principe actif dans l'élaboration de nouveaux médicaments antidiabétiques ou des fractions actives pouvant servir à la fabrication des phytomédicaments moins coûteux. Pour ce faire, il existe deux types de démarches analytiques : La première est le recours à la RMN proton et carbone 13 à une et deux dimensions pour caractériser les composés obtenus par chromatographie sur colonne et couche mince. La seconde méthode est l'identification des composés à l'aide des indices de rétention d'une part, et des spectres de masse d'autre part.

III. BRÈVE REVUE SUR LA CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE COUPLÉE À LA MASSE

III. 1-LA CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE (CPG)

La CPG est une méthode d'analyse de séparation qui s'applique aux composés gazeux ou susceptibles d'être vaporisés par chauffage sans décomposition (Arpino et *al.*, 1995).

C'est la technique de séparation la plus utilisée dans le domaine des huiles essentielles, car elle permet d'effectuer l'individualisation des constituants à partir d'échantillons de l'ordre du milligramme voire du microgramme. Les progrès technologiques réalisés dans ce domaine avec la présence de plus en plus fréquente de « fast GC » raccourcissent considérablement le temps d'analyse tout en conservant une bonne efficacité de séparation (Ma tovska et Lehotay, 2004).

III.2- LE COUPLAGE EN LIGNE CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE /SPECTROMÉTRIE DE MASSE (CPG/SM)

L'utilisation d'un spectromètre de masse comme détecteur en chromatographie en phase gazeuse a été développée dans les années 1950 par Roland Gohlke et Fred McLafferty. Néanmoins, les appareils de routine CPG/SM à colonnes capillaires se sont répandus dans les années 1980 (McLafferty et Michnowicz, 1992). Depuis, cette méthode de couplage n'a cessé d'évoluer et a trouvé de nombreuses applications dans les domaines de l'agroalimentaire, des produits pétroliers (carburants, matières synthétiques), des produits naturels (parfumerie, cosmétique, médecine). Dans le secteur particulier des huiles essentielles, le couplage CPG/SM est, aujourd'hui, la technique de référence (Longevialle, 1981 et Constantin, 1996). En effet, le couplage de la chromatographie en phase gazeuse avec la spectrométrie de masse (CPG/SM) permet d'effectuer simultanément la séparation et l'analyse des différents constituants d'un mélange complexe.

Deux modes d'ionisation sont possibles : l'ionisation par impact électronique (IE) et l'ionisation chimique (IC). Dans ce dernier cas, on distingue l'ionisation chimique positive (ICP) et l'ionisation chimique négative (ICN). Il existe plusieurs analyseurs de masse mais les plus fréquents pour l'analyse des huiles essentielles sont le « quadripôle » et le piège à ions ou « ion trap ». Tous

deux utilisent la stabilité des trajectoires pour séparer les ions selon le rapport masse sur charge m/z . (De Hoffmann et *al.*, 1999 ; McLafferty et Turecek, 1993).

III. 2.1- CPG/SM en mode « Impact Électronique » (CPG/SM-IE).

En mode impact électronique (IE), l'ionisation des substances sortant de la colonne capillaire se fait par bombardement à l'aide d'un faisceau d'électrons d'énergie de 70 eV provenant d'un filament chauffé. Les fragments ioniques positifs ainsi obtenus, dont éventuellement l'ion moléculaire, forment le spectre de masse du composé. Les spectres de masse ainsi obtenus sont comparés avec ceux des produits de référence contenus dans des bibliothèques informatisées commerciales riches de plusieurs milliers de composés (König et *al.*, 2008 ; Adams., 2007).

En mode IE, il se présente des difficultés qui sont dues principalement :

- À la similitude des spectres de masse. C'est le cas de composés proches d'un point de vue structural comme les quatre isomères du menthol ou du farnésol (Masada, 1976 et Coleman et *al.*, 1989).
- À la faible intensité voire à l'absence du pic moléculaire sur le spectre de masse.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

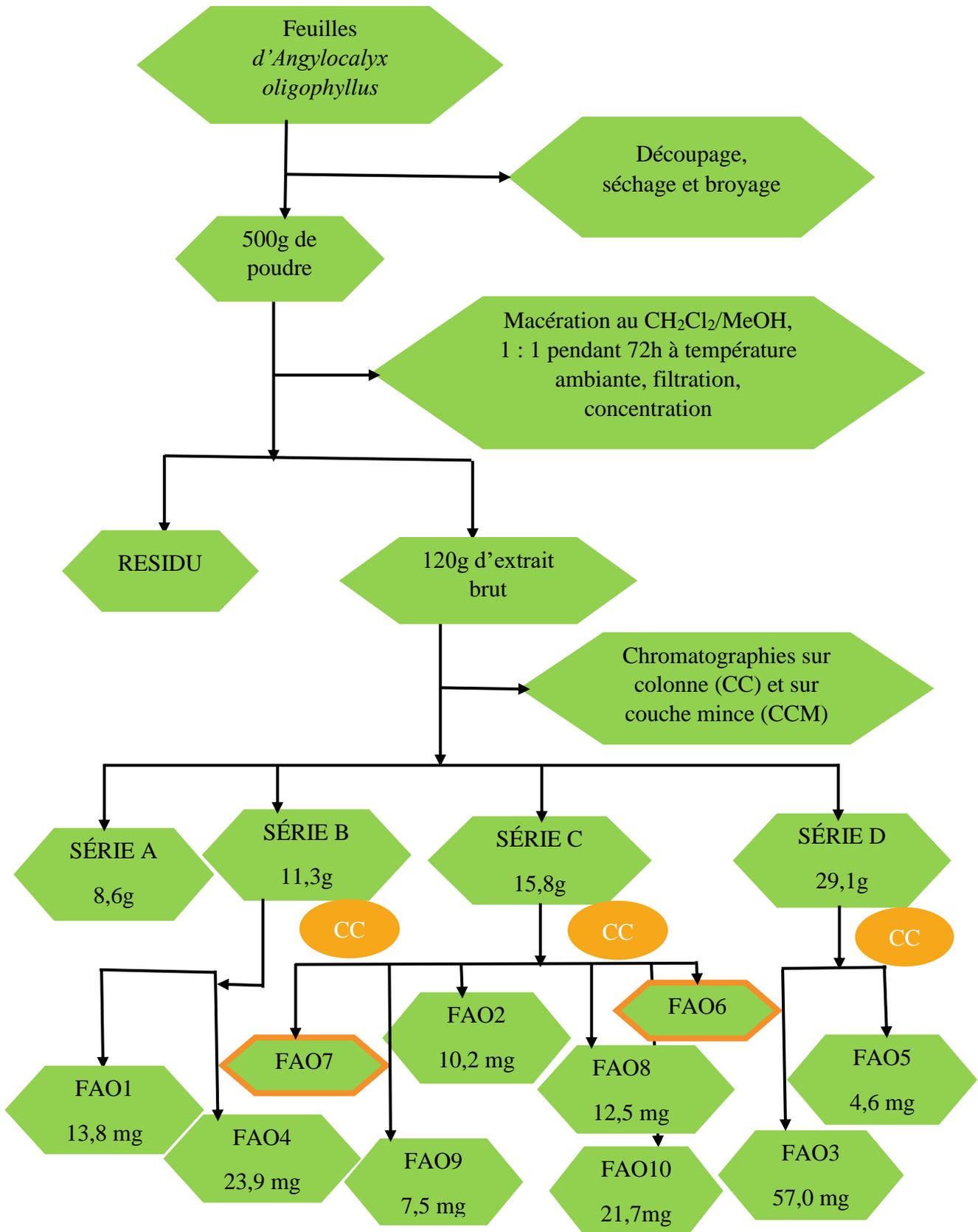
I-ÉTUDE PHYTOCHIMIQUE D'A. *OLIGOPHYLLUS*

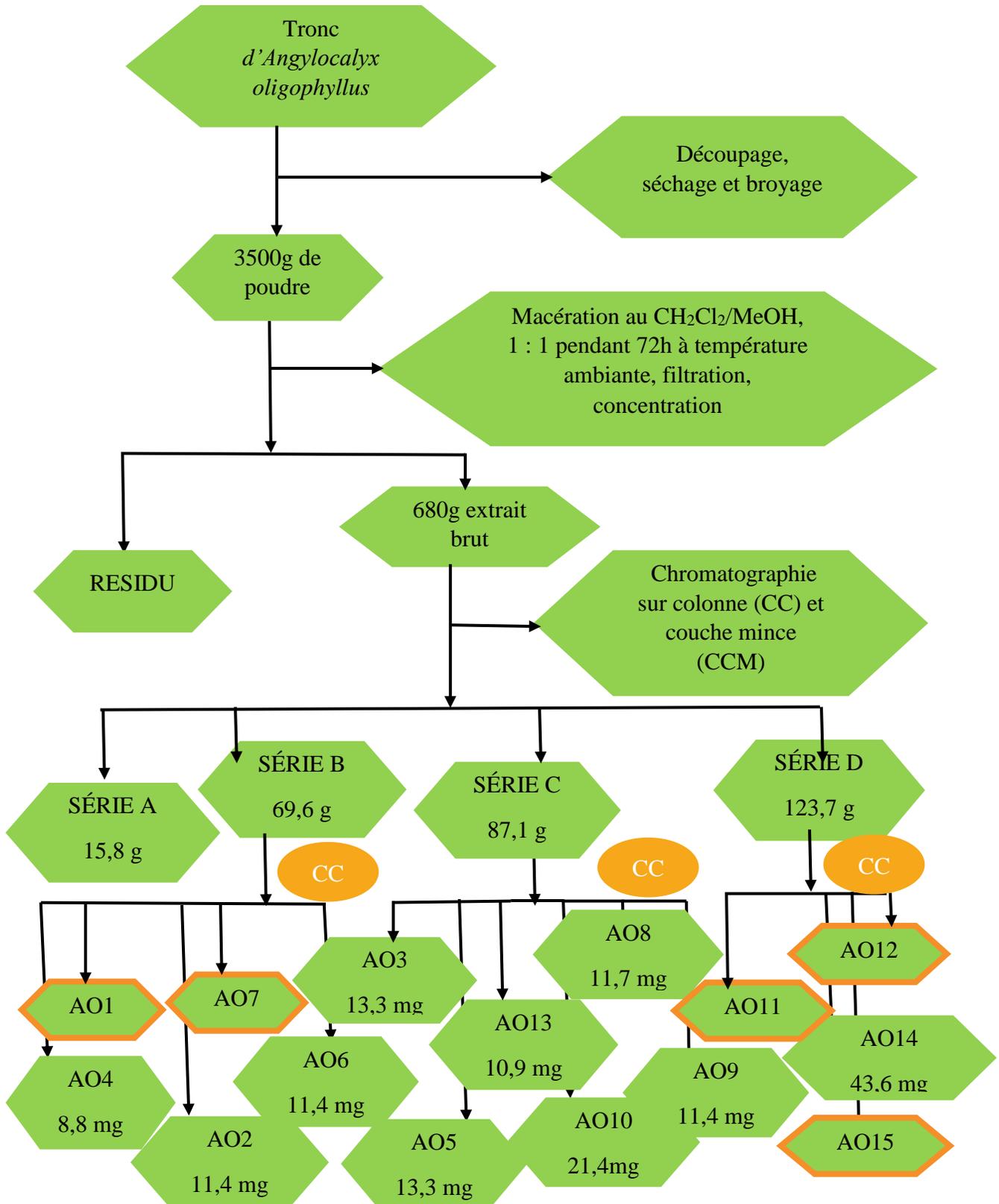
I.1- EXTRACTION ET ISOLEMENT DES METABOLITES SECONDAIRES *ANGYLOCALYX OLIGOPHYLLUS*

Angylocalyx oligophyllus (feuilles et tronc) ont été récoltés le 17 avril 2014 à Song-Mbong à 50Km d'Eséka dans la région du centre sous l'assistance du botaniste Mr Victor NANA et identifier à l'Herbier Nationale du Cameroun sous le numéro 41503 A. KOUFANI 185.

- Les feuilles ont été séchées, broyées et la poudre obtenu (500g) a été macérée dans le mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1 :1) à température ambiante pendant 72 heures. Nous avons obtenu 120 g d'extrait brut après évaporation du solvant. Les chromatographies successives sur gel de silice de 100 g ont conduit à l'isolement de 10 composés indexés $\text{FAO}_1, \text{FAO}_2, \text{FAO}_3 \dots \text{FAO}_{10}$ dont 8 ont été entièrement caractérisés

- Les troncs ont été découpés, séchés, broyés et la poudre obtenu (3500g) a été macérée dans le mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1 :1) à température ambiante pendant 72 heures. Nous avons obtenu 680g d'extrait brut après évaporation du solvant. Les chromatographies successives sur gel de silice de 300g ont conduit à l'isolement 15 composés indexés $\text{AO}_1, \text{AO}_2, \text{AO}_3 \dots \text{AO}_{15}$ dont 10 ont été entièrement caractérisés

Schéma 3 : Protocole d'extraction des feuilles d'*Angylocalyx oligophyllus*

Schéma 4 : Protocole d'extraction du tronc d'*Angylocalyx oligophyllus*

De cette plante, ont été isolés et de caractérisés 18 composés dont 10 du tronc et 8 des feuilles consigné dans le tableau suivant :

Tableau 4 : Composés isolés du tronc et des feuilles d'*Angylocalyx oligophyllus*

Organes de la plante	Composés isolés	Composés Caractérisés	Code des composés
Feuilles	10	8	FAO ₁ (10mg), FAO ₂ (23,9mg), FAO ₃ (57mg), FAO ₄ (10,2mg), FAO ₅ (4,6mg), FAO ₈ (12,9mg), FAO ₉ (7,5mg), FAO ₁₀ (15,8mg),
Tronc	15	10	AO ₂ (21,7mg), AO ₃ (12,9mg), AO ₄ 8,8mg), AO ₅ (13,3mg), AO ₆ (17,6mg), AO ₈ (11,7mg), AO ₉ (11,4mg), AO ₁₀ (18,8mg) AO ₁₃ (10,2mg), AO ₁₄ (20,6mg),
Composés présent dans les deux Organes			AO ₄ = FAO ₉ , AO ₆ = FAO ₂

I.2- DESCRIPTION DES COMPOSÉS ISOLÉS

I.2.1- Caractérisation du composé nouveau FAO₅

Le composé FAO₅ est obtenu sous forme de poudre jaunâtre dans le MeOH. Il est soluble dans H₂O. Il fond entre 270,4 et 279,0 °C. Le spectre de masse APCI (figure 5) en mode positif montre le pic de l'ion pseudo moléculaire m/z à 146,0788 [M+H]⁺ et la masse calculée est 146,0817 qui correspond à la formule brute C₆H₁₂NO₃ renfermant 2 degrés d'insaturations, compatible avec son spectre HSQC (figure 4).

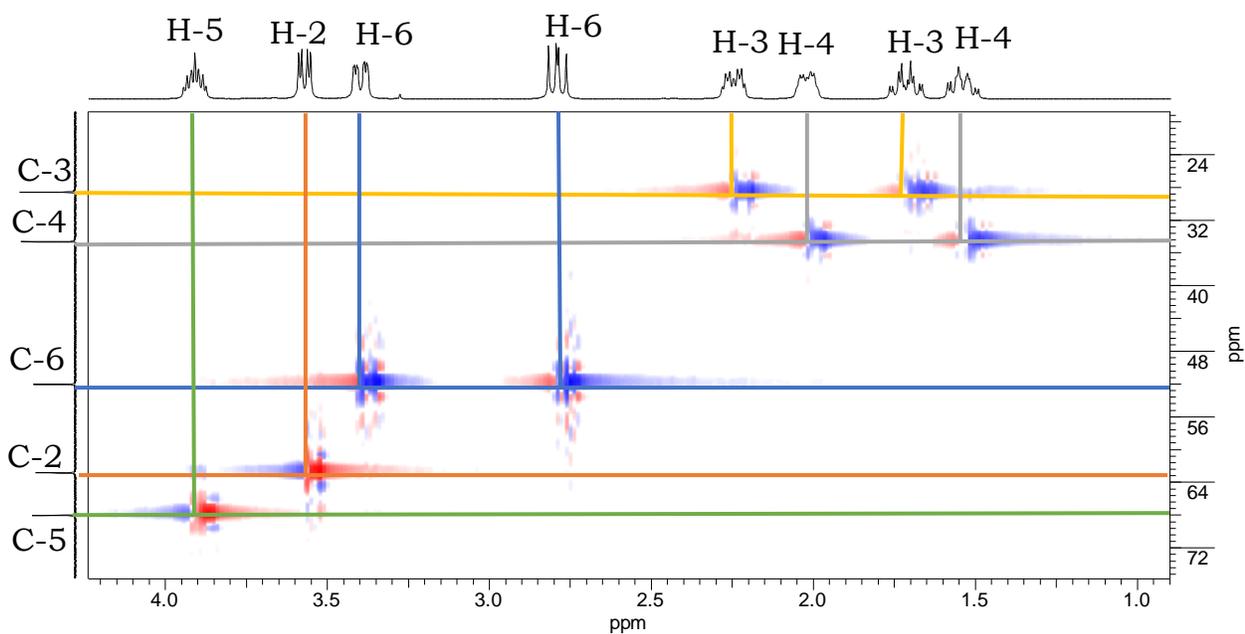


Figure 4 : Spectre HSQC de FAO₅ (D₂O, 500 MHz)

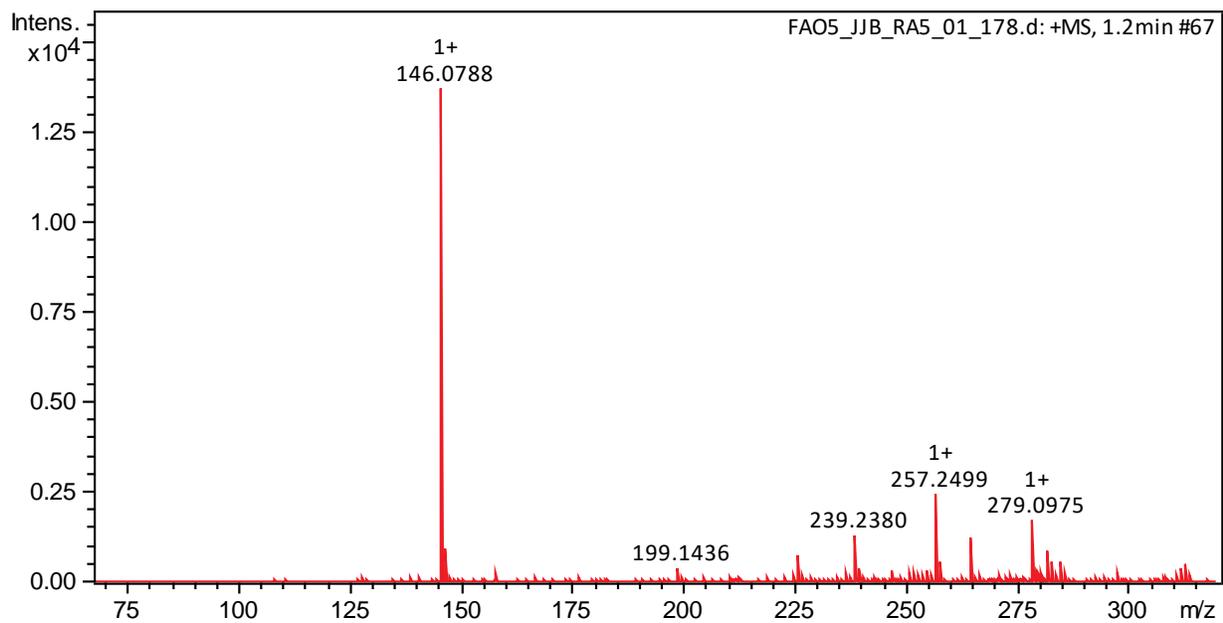


Figure 5 : (+) APCI-HR spectre de masse de FAO₅

Le spectre IR (figure 6) indique la présence de la fonction amide dont la bande de vibration de la liaison C=O est à 1604 cm^{-1} et celle de la liaison N-H à 3287 cm^{-1} . Nous avons également la fonction alcool dont la bande de vibration est autour de 3194 cm^{-1} .

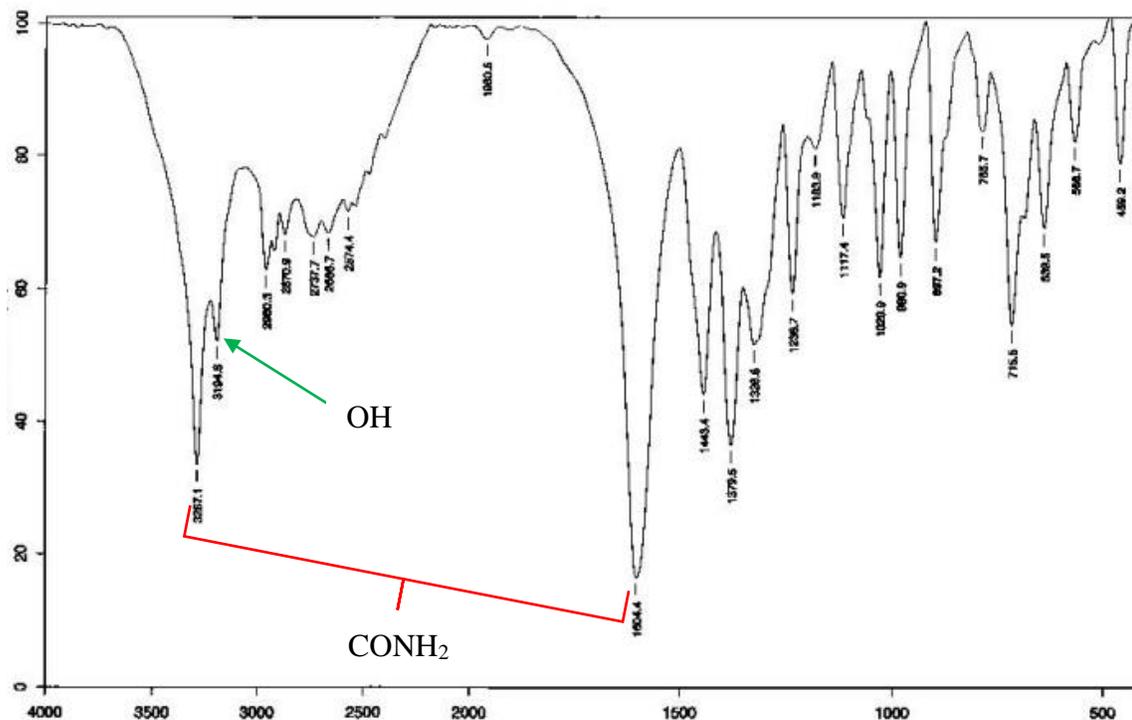


Figure 6 : Spectre IR de FAO₅ (KBr)

Sur son spectre RMN ^1H (figure 7) on observe :

- 2 signaux des protons d'oxyméthines intégrant pour 1 proton chacun à $\delta_{\text{H}} 3,57$ (*dd*, $J= 10,8$; $3,9$) et $\delta_{\text{H}} 3,91$ (*m*)
- 3 groupes de protons de méthylène intégrant pour 2 protons chacun à $\delta_{\text{H}} 1,71$ (*m*) ; $2,25$ (*m*) ; $1,55$ (*m*) ; $2,01$ (*m*) et $2,76$ (*t*) ; $3,39$ (*ddd*, $J= 12,3$; $4,2$; $1,6$).

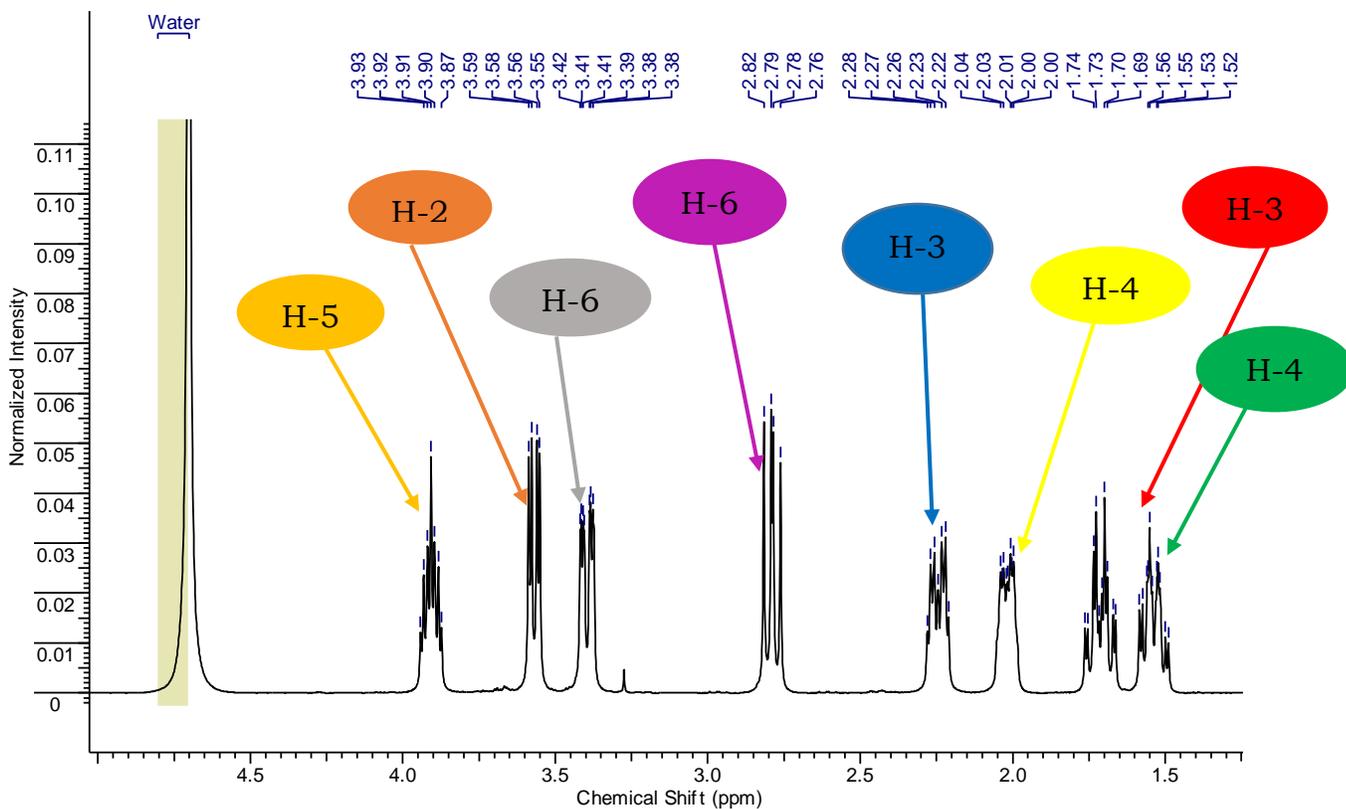


Figure 7 : Spectre de RMN ^1H de FAO₅ (D₂O, 500 MHz)

Sur son spectre RMN ^{13}C (figure 8) on observe 6 pics correspondants aux 6 atomes de carbones.

Nous avons :

- Un carbonyle qui résonne à δ_C 178,5
- 2 méthines oxygénés qui résonnent autour de δ_C 62,8 et 68,0
- 3 méthylènes qui résonnent δ_C 28,6 ; 34,6 et 52,0

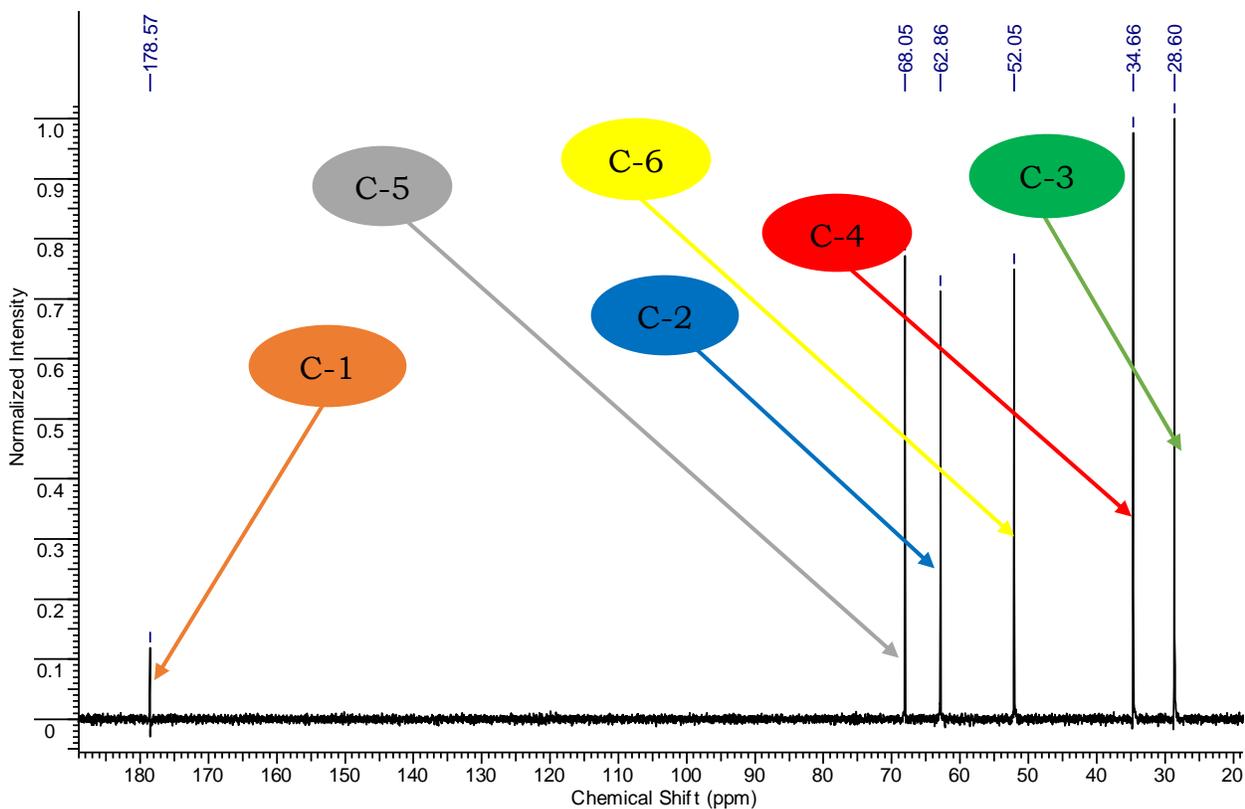


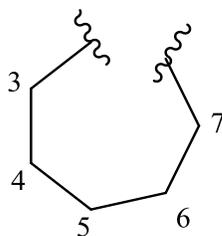
Figure 8 : Spectre de RMN ^{13}C de FAO₅ (D₂O, 125 MHz)

La formule brute nous montre que nous avons 2 degrés d'insaturations, or le carbonyle occupe un degré d'insaturation ce qui suggère que le composé FAO₅ est un système cyclique.

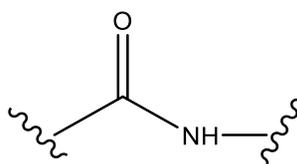
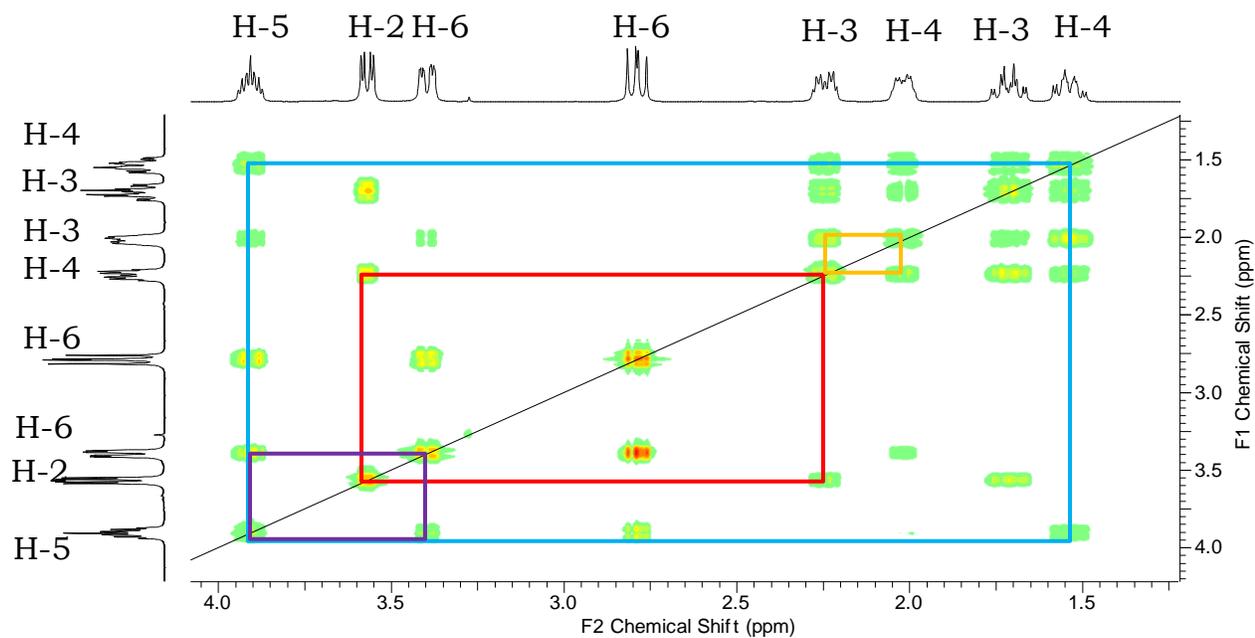
Le spectre COSY (figure 9) nous montre des tâches de corrélations entre les protons suivants :

- H-2, H-3a et H-3b,
- H-4a, H-4b et H-3a et H-3b,
- H-4a, H-4b et H-5,
- H-5 et H-6a, H-6b.

Ces données nous permettent de former la longue chaîne C-3 C-4 C-5 C-6 et C-7 (sous structure A)

**Sous structure A**

La molécule comportant 6 atomes de carbones, le fragment restant est celui de la fonction amide (sous structure B)

**Sous structure B****Figure 9 : Spectre COSY de FAO₅ (D₂O, 500 MHz)**

La position de la sous structure B a été déterminée au moyen des corrélations observées sur le spectre HMBC (figure 10), sur lequel on observe des corrélations entre le proton H-6 et C-1, C-5 et C-4 ; entre le proton H-2 et C-1, C-3 et C-4.

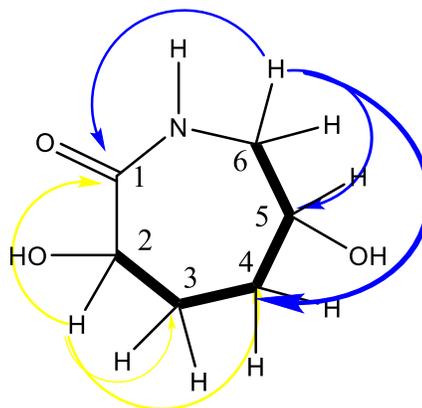


Schéma 5 : Corrélations HMBC de FAO₅

Les positions des groupements hydroxyles ont été confirmées grâce aux corrélations entre proton H-5 et C-6, C-4 entre le proton H-2 et C-3, C-4, H-3 diastériotopique et C-2, C-5, H-4 diastériotopique et C-2, C-6 (figure 9),

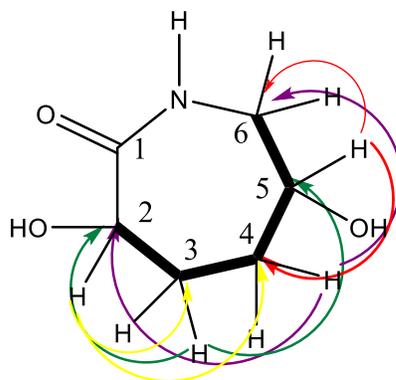


Schéma 6 : Corrélations HMBC

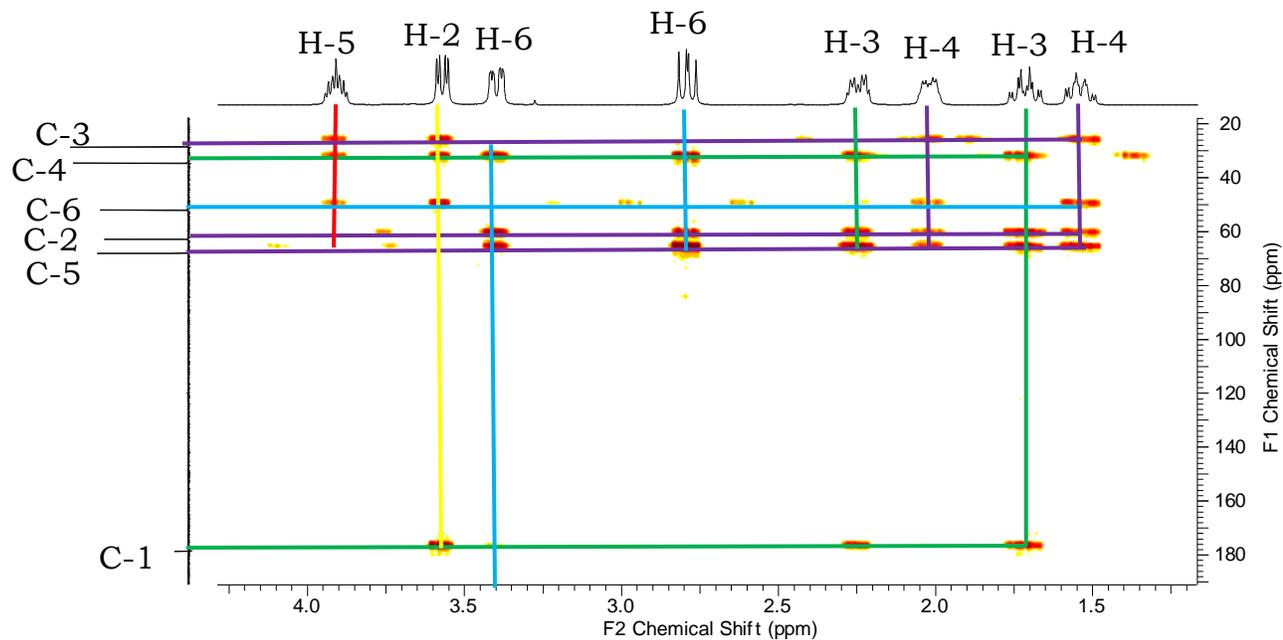


Figure 10 : Spectre HMBC de FAO₅ (D₂O, 500 MHz)

La configuration relative de FAO₅ a été établie grâce au spectre NOESY (figure 11) qui montre des corrélations spatiales entre les protons suivants

- H-2 et H-4,
- H-2 et H-6,
- H-3 et H-5,
- H-4, et H-6

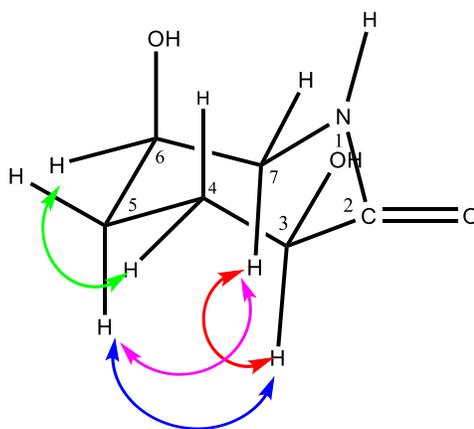


Schéma 7 : Corrélation NOESY de FAO₅ (D₂O, 500 MHz)

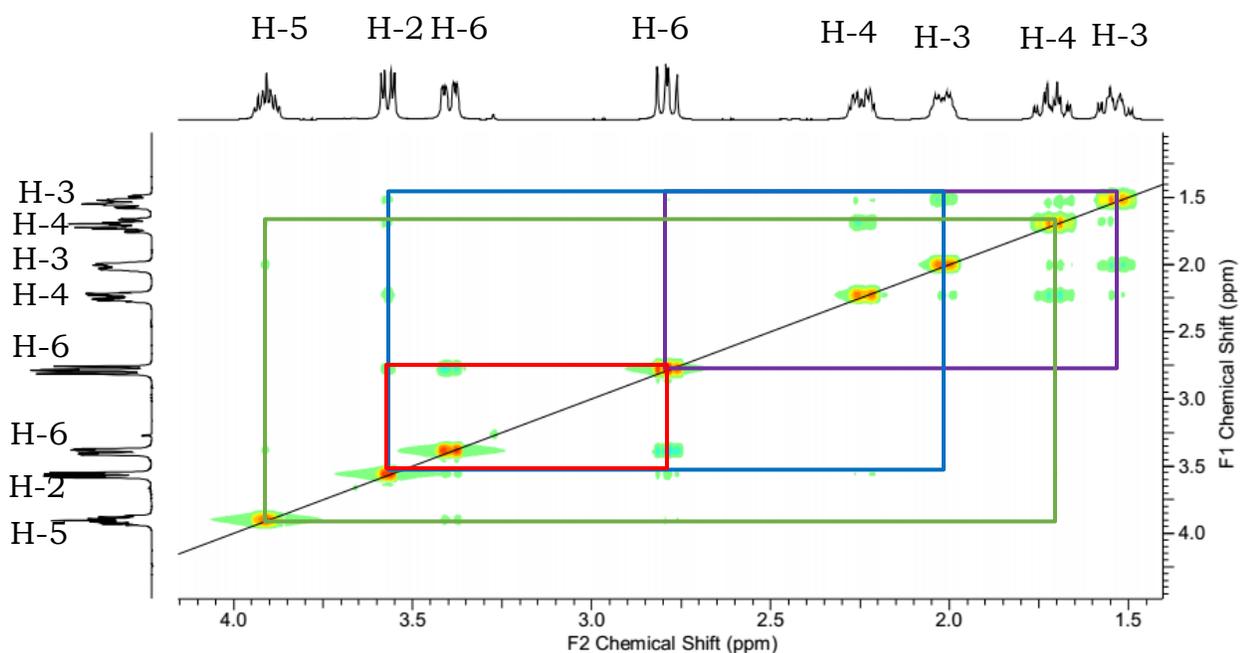
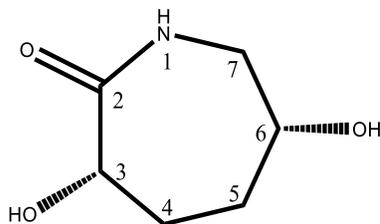


Figure 11 : Spectre NOESY de FAO₅ (D₂O, 500 MHz)

L'ensemble de toutes ces données nous ont permis d'attribuer au composé FAO₅ la structure suivante, qui est un nouveau dérivé de lactame que nous avons appelé oligoamide et dont le nom systématique est (6R,3S) 3,6-dihydroxyazepan-2-one



(47)

Tableau 5 : Données spectrales de RMN ^1H (500 MHz) et RMN ^{13}C (125 MHz) dans D_2O , J (Hz), δ (ppm) du composé FAO_5

N°	RMN ^{13}C de FAO_5	RMN ^1H de FAO_5
1	178,5	
2	62,8	3,57 (<i>dd</i> , $J= 10.8, 3.9$)
3a	28,5	1,71 (<i>m</i>)
3b		2,25 (<i>m</i>)
4a	34,6	1,55(<i>m</i>)
4b		2,01 (<i>m</i>)
5	68,0	3,91 (<i>m</i>)
6a	52,0	3,39 (<i>ddd</i> , $J= 12,3 ; 4,2 ; 1,6$)
6b		2,76 (<i>t</i>)

I.2.2- Identification des isoflavonoïdes

I.2.2.1- Identification de FAO_2

Le composé FAO_2 précipite sous forme de poudre blanche dans le mélange Hex/EtOAc (50 :50) et il est soluble dans le méthanol.

Il réagit positivement au test du chlorure ferrique, caractéristique des hydroxyles phénoliques, et au test de Shinoda caractéristique des flavonoïdes.

Le spectre de masse en impact électronique (figure 12) laisse apparaître le pic de l'ion moléculaire à m/z 268,2. La combinaison du spectre de masse et des données de la RMN permet d'attribuer à FAO_2 la formule brute $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_4$ renfermant 11 degrés d'insaturations.

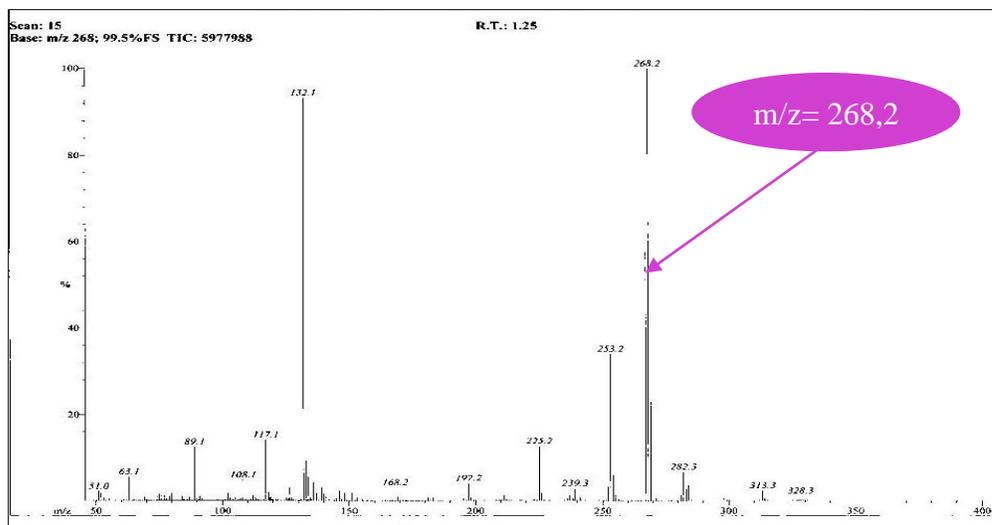
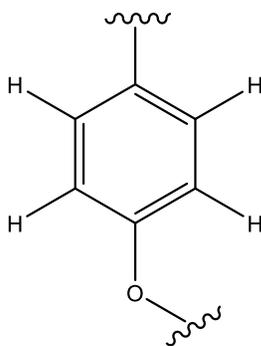


Figure 12 : Spectre de masse IE de FAO₂

L'analyse du spectre RMN ¹H couplé à celui de RMN ¹³C fait ressortir la présence d'un singulet d'un proton à δ_H 8,50 porté par le carbone à δ_C 153,7 (C-2), attribuable au proton caractéristique des d'isoflavone (Pilar et *al.*, 2010)

Le spectre RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (figure 13) exhibe les signaux à δ_H 7,45 (2H ; *d* ; *J* = 8,2 Hz) ; et 6,90 (2H ; *d* ; *J* = 8,8 Hz) caractéristique d'un système aromatique para substitué. Le blindage des protons à 6,90 indique qu'ils sont adjacents à un hétéroatome d'où la structure C suivante.



Sous structure C

Trois autres signaux sont observés dans la zone aromatique :

- un système ABX de deux protons aromatiques à δ_H 7,96 (1H, *d*, *J* = 8,9 Hz) ; δ_H 6,95 (1H, *d*,

$J = 8,9$ Hz) attribués aux protons H-5 et H-6.

- un singlet d'un proton apparaissant à δ_H 6,81 et correspondant au proton H-8
- un singlet de méthoxy à δ_H 3,75

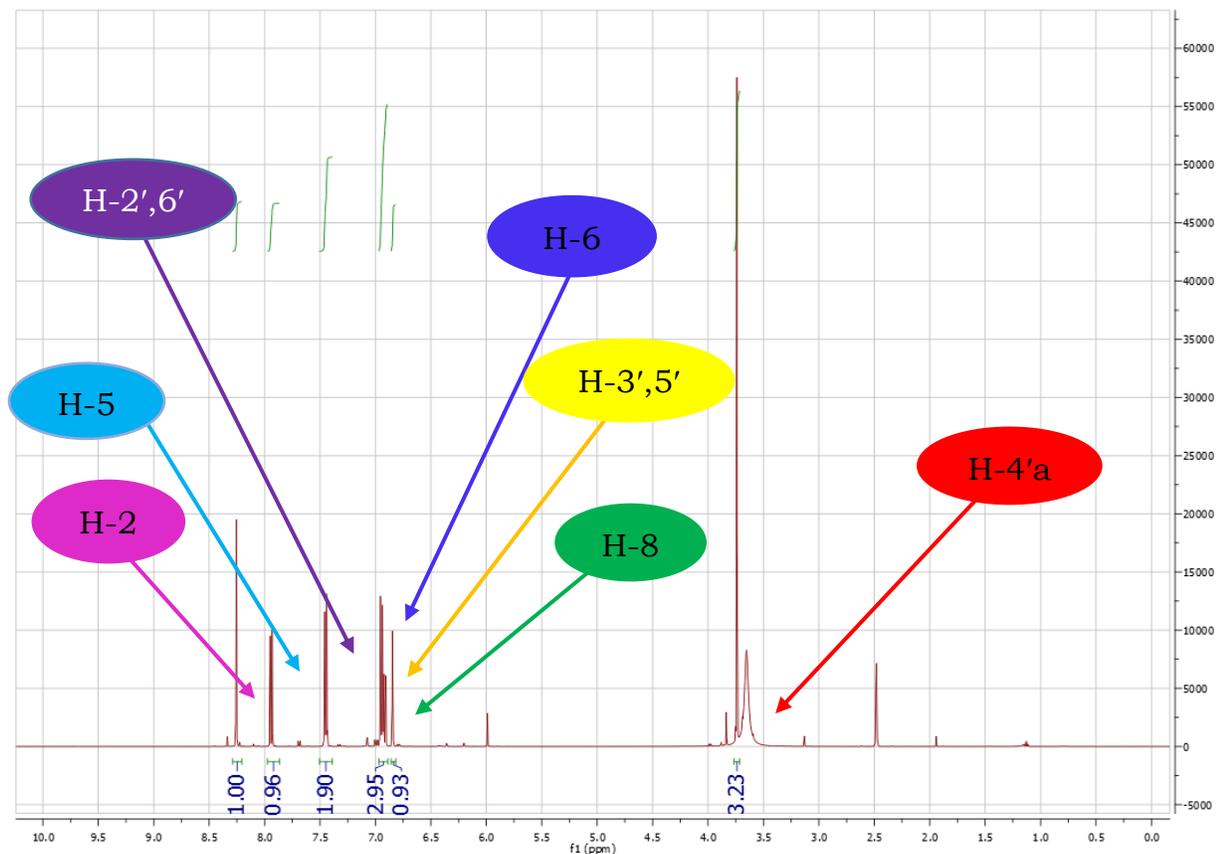


Figure 13 : Spectre de RMN 1H de FAO₂ (CD₃OD, 400 MHz)

Le spectre de RMN ^{13}C (100 MHz, CD₃OD) (figure 14) Présente 14 protons dont :

- un carbonyle à 175,3 ppm
- six signaux de carbone quaternaire à δ_C 162,8(C-7) ; 124,6(C-3) ; 157,0(C-9) ; 116,0(C-10) ; 123,7(C-1') et 159,4(C-4')
- six signaux de méthine 115,6(C-6); 127,8(C-5) ; 153,7(C-2) ; 102,0(C-8) ; 130,6(C-2' et 6') ; 114,1(C-3' et 5')
- un signal du groupement méthoxy à 55,6 ppm

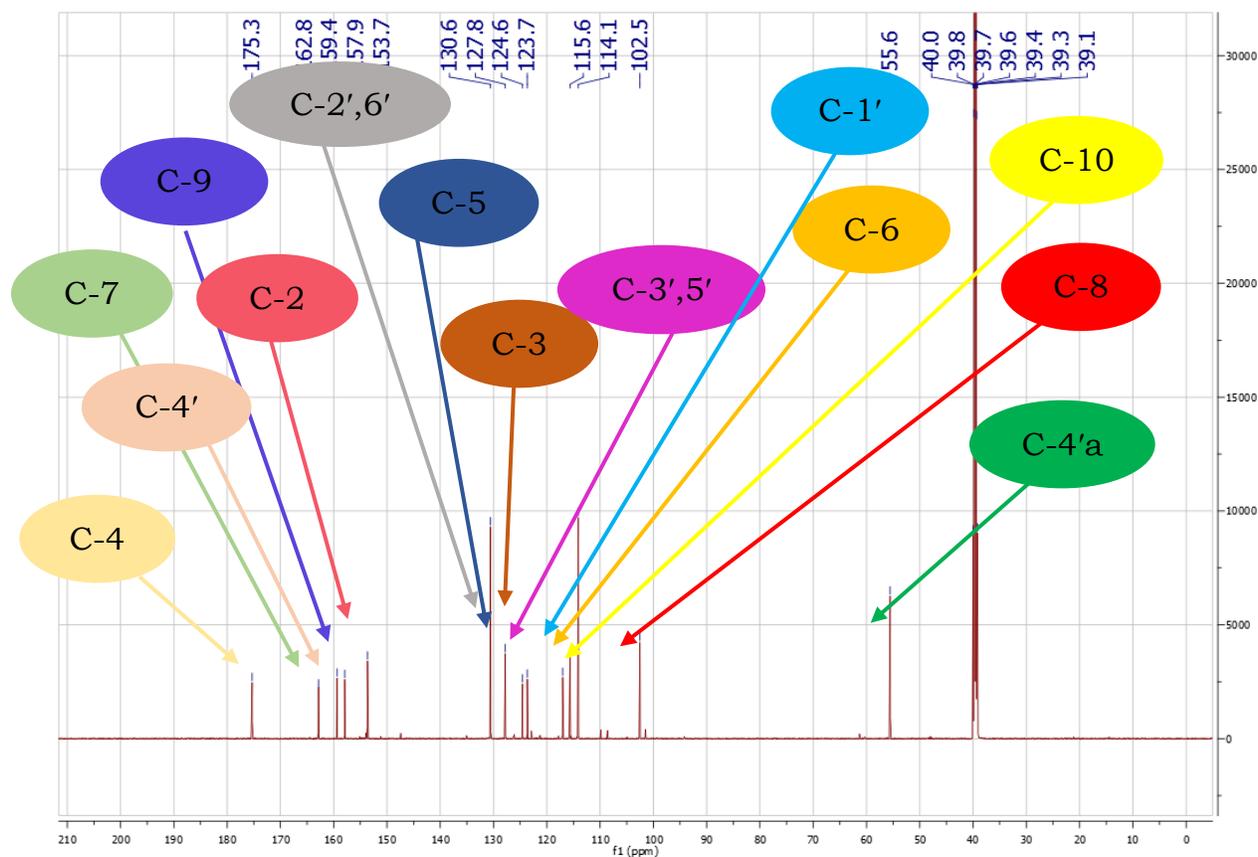
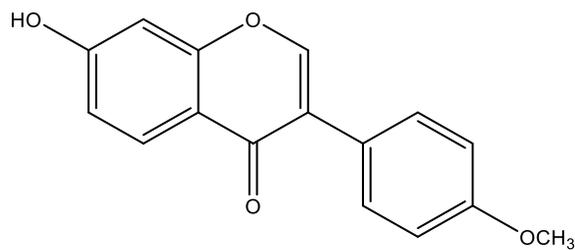


Figure 14 : Spectre de RMN ^{13}C de FAO₂ (CD₃OD, 100 MHz)

L'ensemble de ces résultats ont permis d'identifier le composé FAO₂ à la formononetin après comparaison avec les données publiées dans la littérature par Jun et *al.*, en 2003.



(43)

Tableau 6 : Données spectrales de RMN ^{13}C (100 MHz) dans le CD_3OD de FAO_2 comparées à celles de la formononetin (^{13}C , 100 MHz) dans le $\text{DMSO}-d_6$ (Jun et *al.*, 2003)

N°	RMN ^{13}C DE FAO_2	RMN ^{13}C (Litt)
2	153,7 (CH)	153,7 (CH)
3	124,6 (C)	124,4 (C)
4	175,3 (C)	174,8 (C)
5	127,8 (CH)	127,5 (CH)
6	115,6 (CH)	115,4 (CH)
7	162,8 (C)	162,8 (C)
8	102,0 (CH)	102,3 (CH)
9	157,0 (C)	157,6 (C)
10	116,0 (C)	116,8 (C)
1'	123,7 (C)	123,3 (C)
2',6'	130,6 (CH)	130,2 (CH)
4'	159,4 (C)	159,1 (C)
3',5'	114,1 (CH)	113,9 (CH)
4' a	55,6 (OCH_3)	55,6 (OCH_3)

I.2.2.2- Identification de AO_{13}

Le composé AO_{13} se présente sous forme de poudre jaunâtre dans le système $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95 : 5), soluble dans l'acétone.

Il réagit positivement au test du chlorure ferrique, caractéristique des hydroxyles phénoliques, et au test de Shinoda caractéristique des flavonoïdes.

Le spectre de masse en impact électronique (figure 15) laisse apparaître l'ion moléculaire à m/z 284,2. La combinaison du spectre de masse et des données RMN proton permet d'attribuer à AO_{13} la formule brute $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_5$ renfermant 11 degrés d'insaturations.

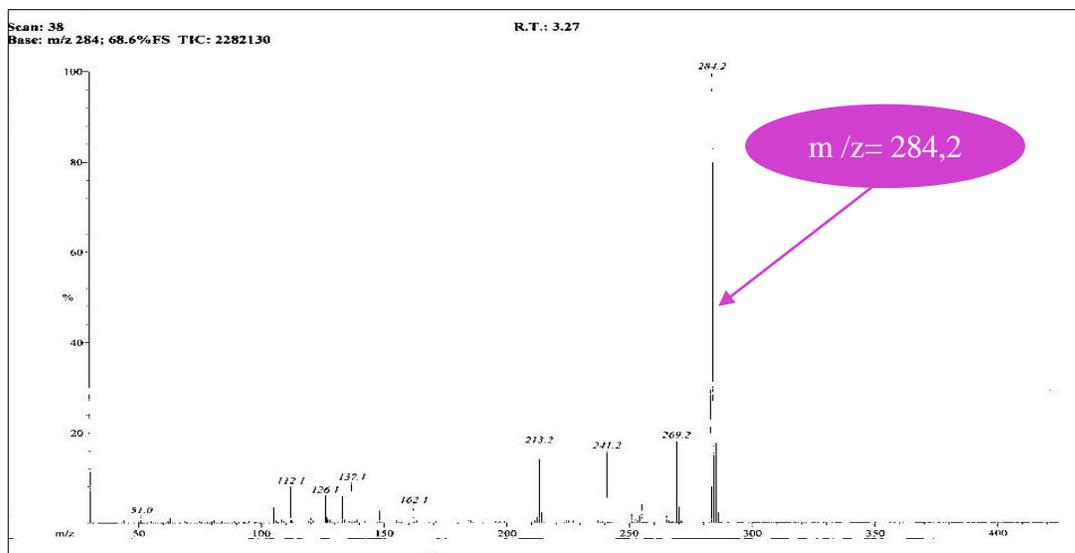


Figure 15 : Spectre de masse IE de AO₁₃

Le spectre ¹H RMN (400 MHz, Acétone deteuré) (figure 16) présente des similitudes avec le spectre RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (figure 13) de FAO₂ avec une différence au niveau du système de trois protons du noyau aromatique B para et méta substitué d'une isoflavone à δ_H 7,15 (1H, *d*, *J* = 1,8 Hz ; H-2') ; 6,96 (1H, *dd* ; *J* = 1,8 ; 8,2 Hz ; H-6') et 6,99 (1H ; *d* ; *J* = 15,1 Hz ; H-5').

Par contre sur le spectre RMN ¹H de FAO₂ on a les signaux à δ_H 7,45 (2H ; *d* ; *J* = 8,2 Hz) ; correspondant aux protons H-2' et H-6' d'une part et 6,90 (2H ; *d* ; *J* = 8,8 Hz) correspondant aux protons H-3' et H-5' d'autre part.

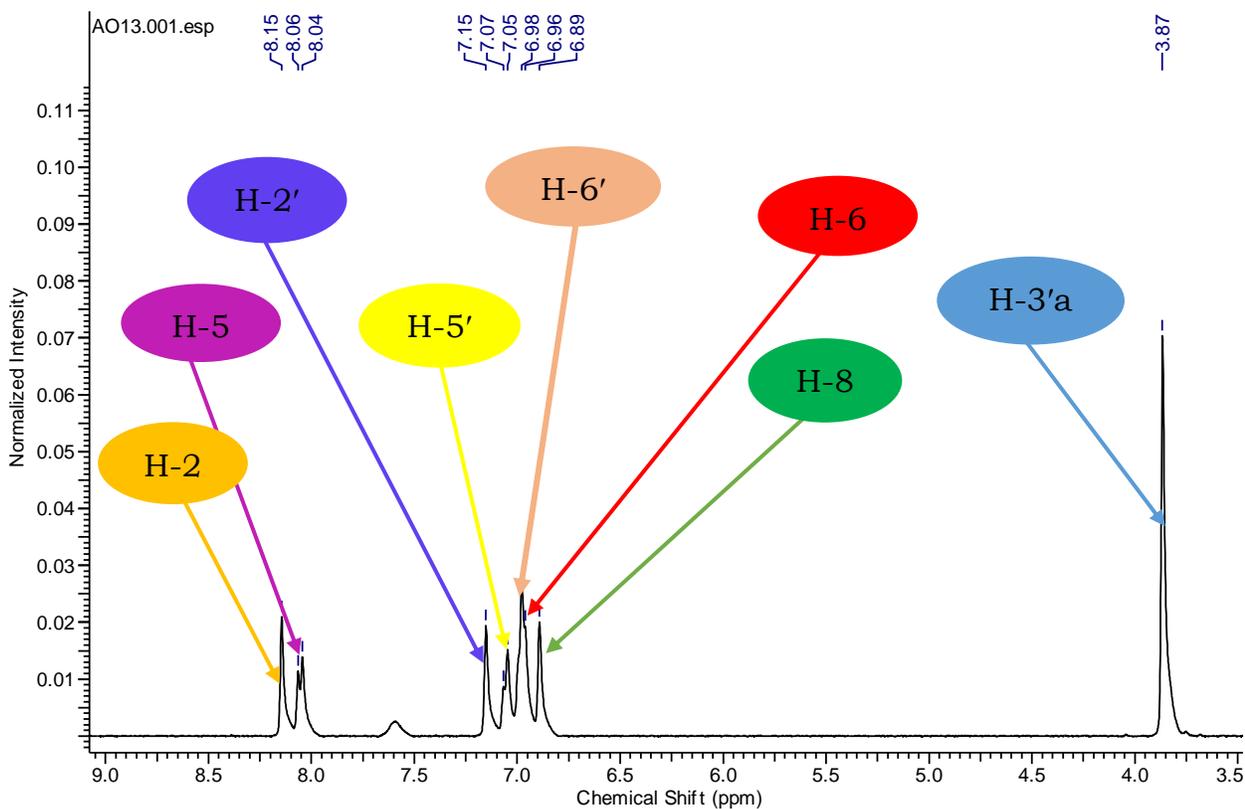
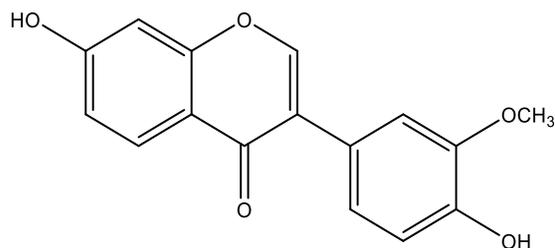


Figure 16 : Spectre de RMN ^1H de AO₁₃ (Acétone deteuré, 400 MHz)

L'ensemble de ces résultats ont permis d'identifier le composé AO₁₃ à la 3'-méthoxydandzeine après comparaison avec les données publiées dans la littérature par Jun et *al* en 2003.



(48)

Tableau 7 : Données spectrales de RMN ^1H (400 MHz) dans l'acétone de AO₁₃ comparées à celles de la 3'-méthoxydandzeine (^1H , 400 MHz) dans le DMSO-*d*₆ (Jun et al., 2003)

N°	^1H AO ₁₃	^1H Litt
2	8,15 (1H, <i>s</i>)	8,31 (1H, <i>s</i>)
5	8,04 (1H, <i>d</i> ; <i>J</i> = 8,7)	7,97 (1H, <i>d</i> , <i>J</i> = 8,3)
6	6,96 (1H, <i>d</i> ; <i>J</i> = 7,0)	6,93 (1H, <i>dd</i> , <i>J</i> = 8,3)
8	6,89 (1H, <i>s</i>)	6,85 (1H, <i>s</i>)
2'	7,15 (1H, <i>d</i> ; <i>J</i> = 1,8)	7,16 (1H, <i>d</i> , <i>J</i> = 1,9)
5'	7,05 (1H, <i>d</i> ; <i>J</i> = 8,1)	6,81(1H, <i>d</i> , <i>J</i> = 8,3))
6'	6,98 (1H, <i>dd</i> , <i>J</i> = 8,1 ; 1,8)	6,99 (1H, <i>d</i> , <i>J</i> = 8,3 ; 1,9)
CH ₃	3,87 (3H, <i>s</i>)	3,80 (3H, <i>s</i>)

I.2.2.3- Identification de AO₃

Le composé AO₃ a été isolé sous forme de poudre blanchâtre dans le système Hex /CH₂Cl₂ (15 :85) et soluble dans le méthanol.

Il réagit positivement au test du chlorure ferrique, caractéristique des hydroxyles phénoliques, et au test de Shinoda caractéristique des flavonoïdes.

Le spectre de masse en impact électronique (figure 17) laisse apparaître l'ion moléculaire à *m/z* 298,3. La combinaison du spectre de masse et des données de la RMN permet d'attribuer à AO₃ la formule brute C₁₇H₁₄O₅ renfermant 11 degrés d'insaturations.

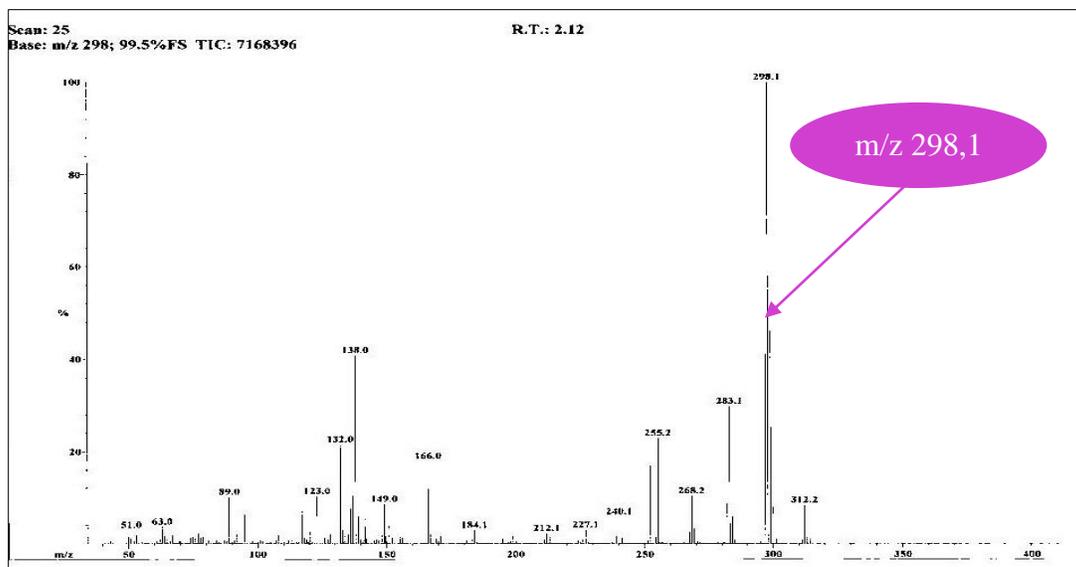


Figure 17 : Spectre de masse IE de AO₃

Les signaux types d'un squelette d'isoflavone qui résonnent à δ_H 8,17 et 153,6 sont respectivement observés sur le spectre RMN 1H et ^{13}C (Pilar et *al.*, 2010).

En notant que le squelette du composé AO₃ est un isoflavonique. Il apparaît par ailleurs sur le spectre RMN 1H (CD₃OD, 400 MHz) (figure 18)

Un système AA'BB' de quatre protons à δ_H 7,80 (2H ; *d* ; *J* = 8,2 Hz ; H-2' et H-6') et 7,06 (2H ; *d* ; *J* = 8,2 Hz ; H-3' et H-5') compatible avec le noyau aromatique B para-substitué d'une isoflavone.

Deux autres signaux sont observés dans la zone aromatique :

- deux singulets d'un proton aromatique apparaissant sous forme de singulet à δ_H 7,92 et 7,22 qu'on attribue aux protons H-5 et H-8.
- deux singulets de méthoxy à δ_H 3,73 et 3,59

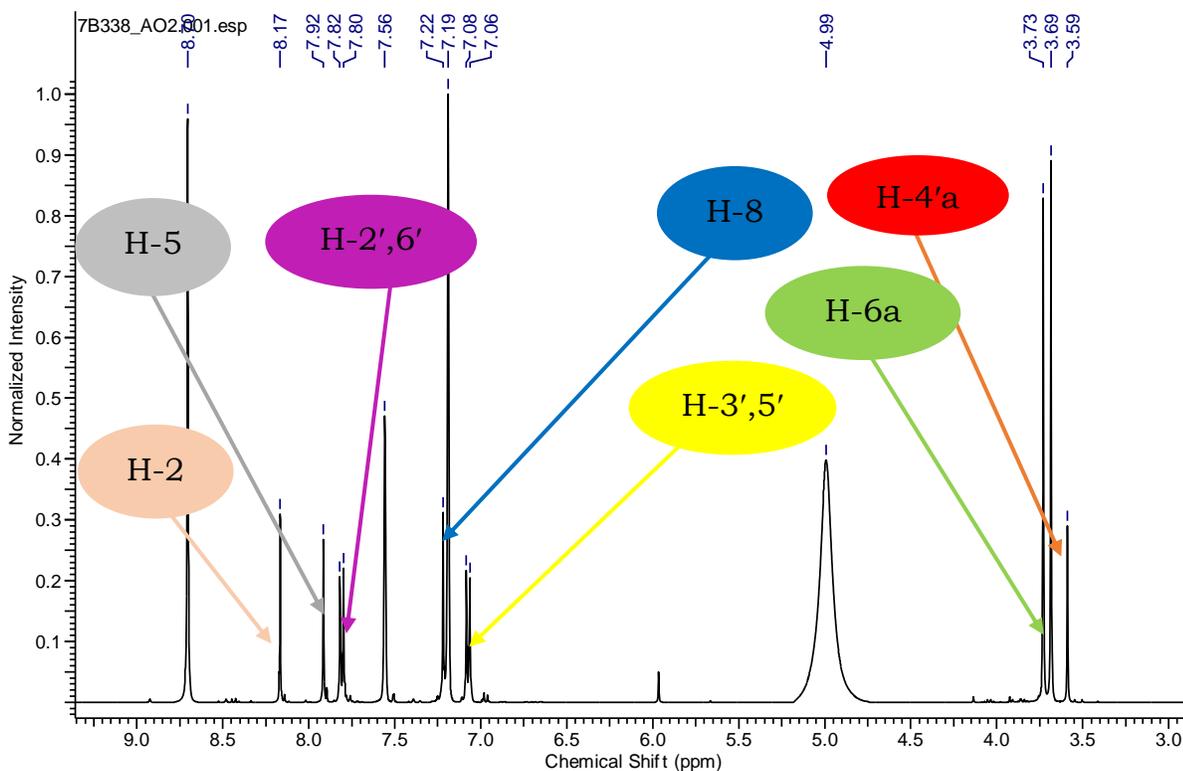


Figure 18 : Spectre de RMN ^1H de AO_3 (CD_3OD , 400 MHz)

Le spectre de RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) (figure 19)

Présente 15 pics qui révèlent l'existence

- d'un carbonyle à 175,3
- sept signaux de carbone quaternaire à δ_{C} 150,0 (C-6) ; 156,0 (C-7) ; 124,6 (C-3) ; 153,2 (C-9) ; 117,1 (C-10) ; 123,4 (C-1') et 160,0 (C-4')
- cinq signaux de méthine ; 106,1 (C-5), 153,6 (C-2) ; 104,5 (C-8) ; 131,3 (C-2' et 6') ; 114,7 (C-3' et 5')
- deux signaux du groupement méthoxy à 55,7 et 56,4 ppm

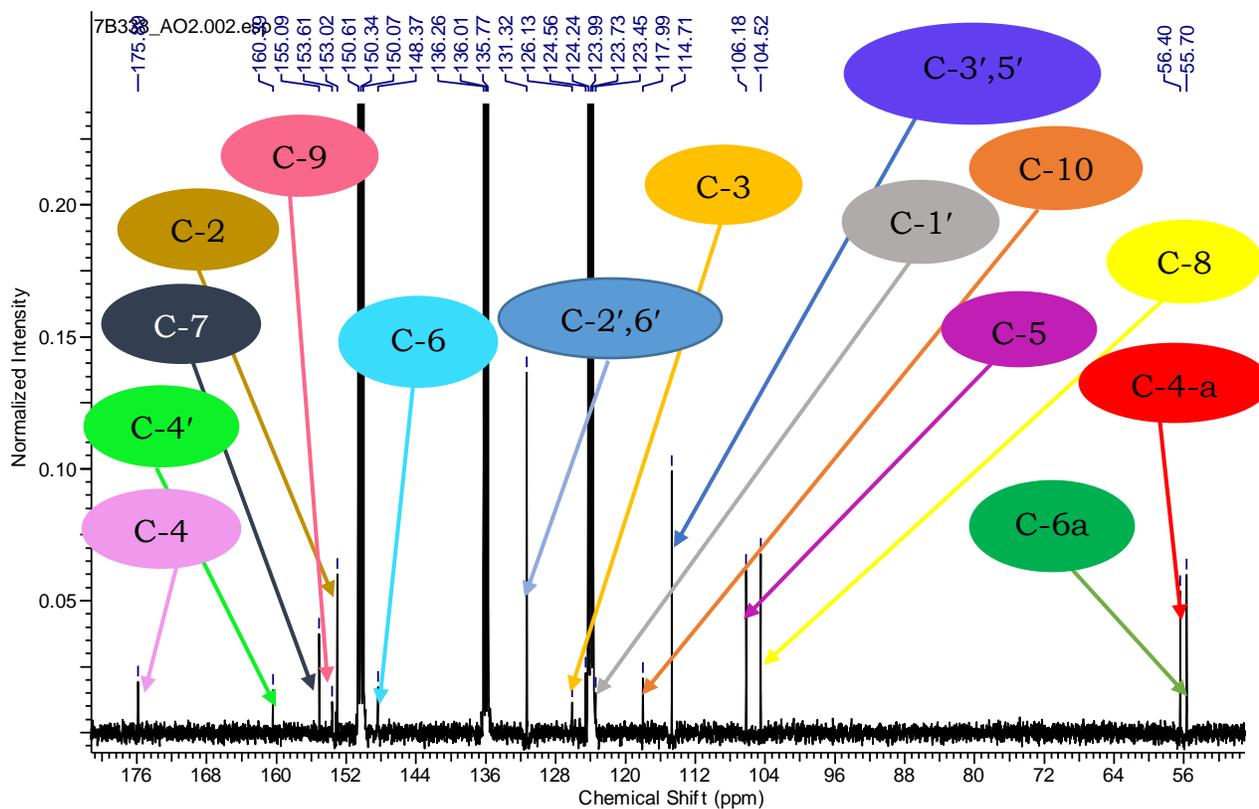
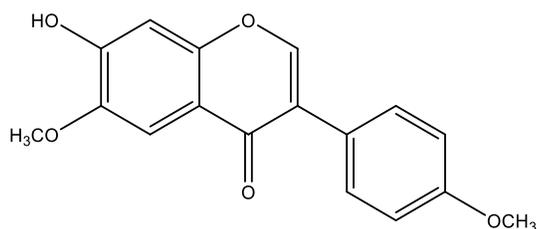


Figure 19 : Spectre de RMN ^{13}C de AO_3 (CD_3OD , 100 MHz)

L'ensemble de ces résultats ont permis d'identifier le composé AO_3 à la Afromosine après comparaison avec les données publiées dans la littérature (Pilar *et al.*, 2010).



(44)

Tableau 8 : Données spectrales de RMN ^{13}C (100 MHz) dans le CD_3OD de AO_3 comparées à celles de l'afromosin RMN ^{13}C (125 MHz) dans le $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$ (Pilar et al., 2010)

N°	RMN ^{13}C AO_3 (CD_3OD)	RMN ^{13}C (Litt)
2	153,6 (CH)	152,8 (CH)
3	124,6 (C)	124,7 (C)
4	175,3 (C)	174,2 (C)
5	106,1 (CH)	104,6 (CH)
6	150,0 (C)	146,9 (C)
7	156,0 (C)	152,7 (C)
8	104,5 (CH)	102,8 (CH)
9	153,2 (C)	151,7 (C)
10	117,9 (C)	116,2 (C)
1'	123,4 (C)	122,6 (C)
2',6'	131,1 (CH)	130,0 (CH)
4'	160,0 (C)	158,9 (C)
3',5'	114,7 (CH)	113,5 (CH)
4'a	56,4 (OCH ₃)	55,9 (OCH ₃)
6 a	55,7 (OCH ₃)	55,1 (OCH ₃)

I.2.2.4- Identification de AO_8

Le composé AO_8 se présente sous forme de cristaux blancs, dans le système $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ (5 : 95) et soluble dans la pyridine.

Il réagit positivement au test du chlorure ferrique, caractéristique des hydroxyles phénoliques, et au test de Shinoda caractéristique des flavonoïdes.

Le spectre de masse en impact électronique (figure 20) laisse apparaître l'ion moléculaire à m/z 298,1. La combinaison du spectre de masse et des données de la RMN permet d'attribuer à AO_8 la formule brute $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_5$ renfermant 11 degrés d'insaturations.

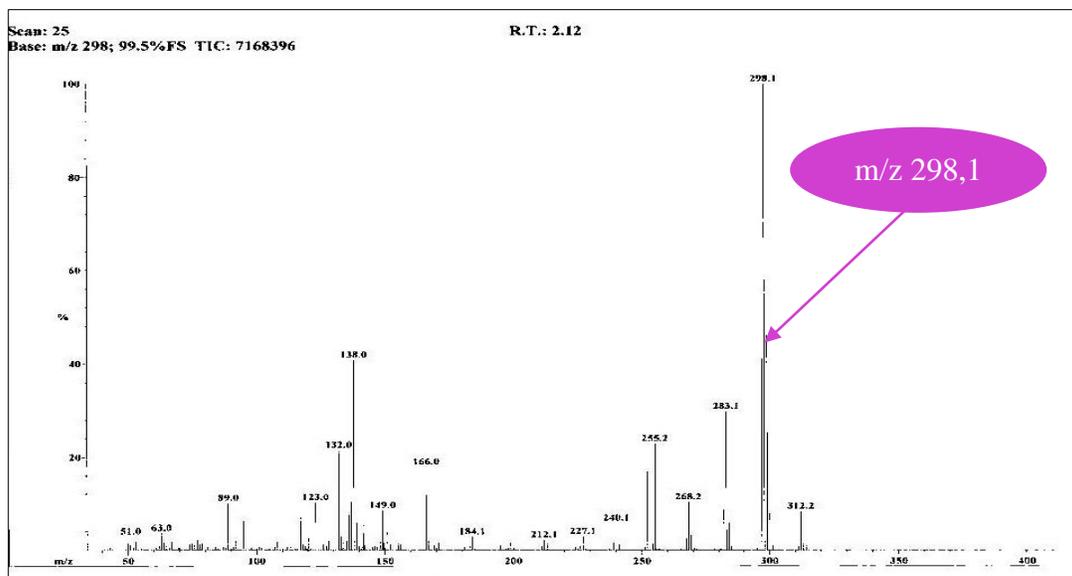


Figure 20 : Spectre de masse IE de AO₈

Sur son spectre RMN ¹H (pyridine-*d*₅, 400 MHz) (figure **21**), on observe des similitudes avec le spectre RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) (figure **18**) du composé AO₃.

La différence réside au niveau du système AB de deux protons aromatiques à δ_H 7,80 (1H, *d*, *J* = 8,9 Hz) ; δ_H 7,29 (1H, *d*, *J* = 8,9 Hz) ; qu'on attribue aux protons H-5 et H-6 pour le composé AO₈ alors que on a deux singulets d'un proton aromatique apparaissant à δ_H 7,92 et 7,22 qu'on attribue aux protons H-5 et H-8 pour le composé AO₃.

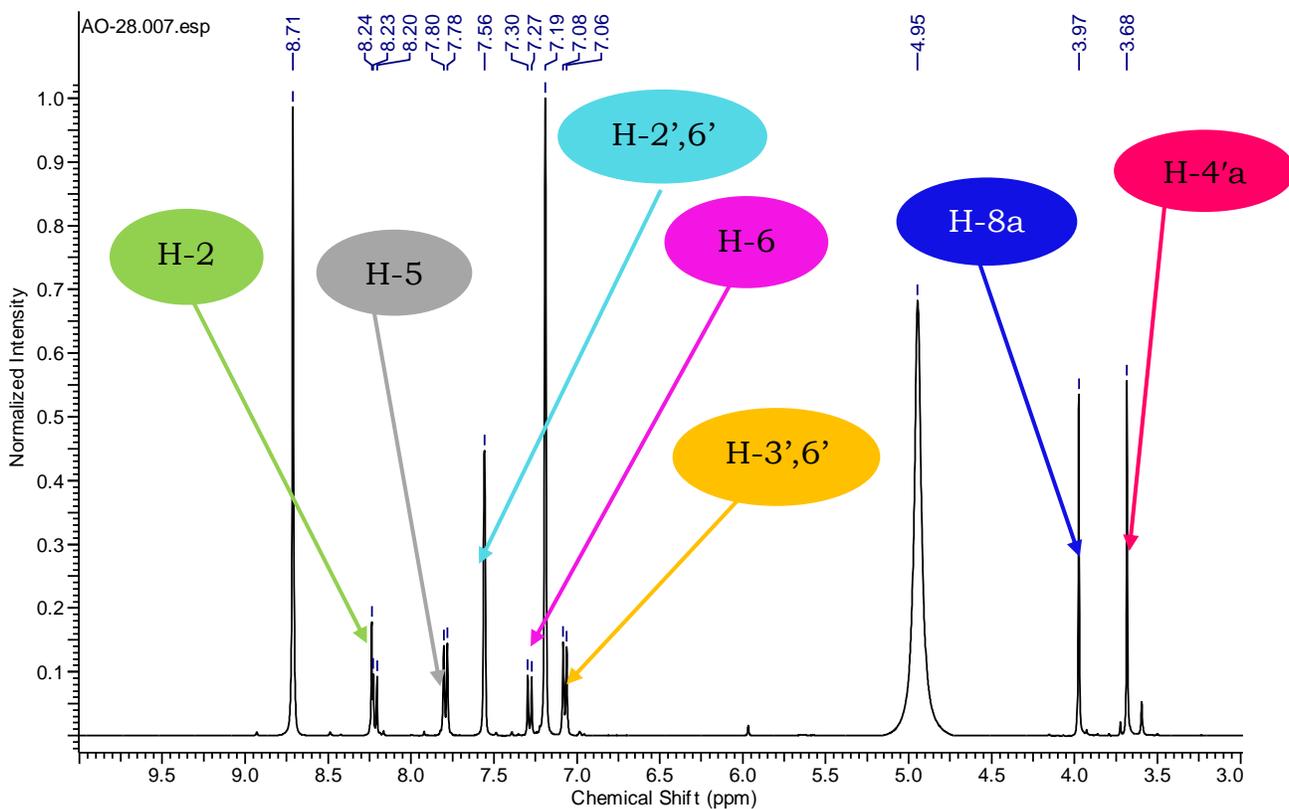
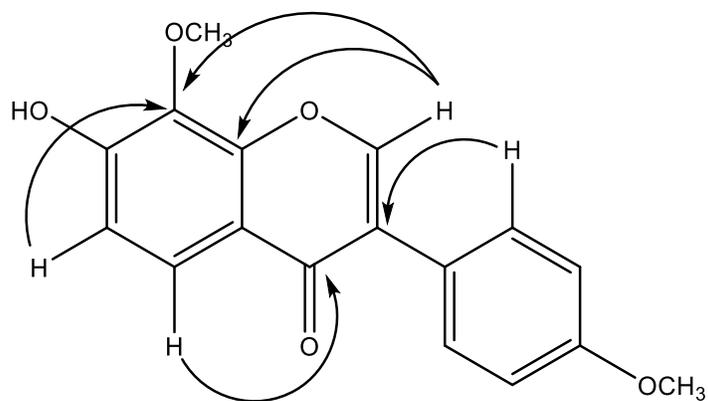
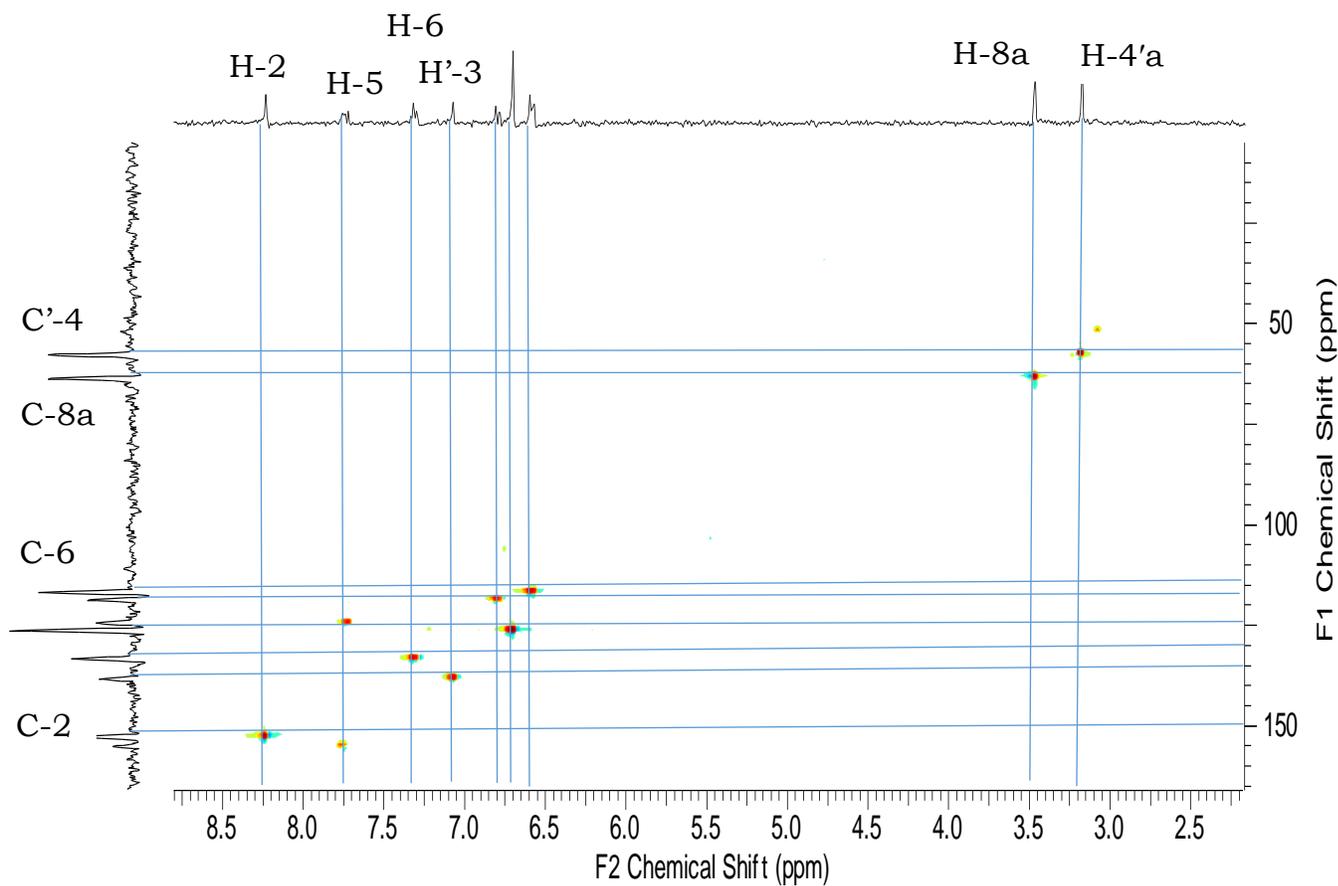


Figure 21 : Spectre de RMN ^1H de AO₈ (pyridine-*d*₅, 400 MHz)

Les spectres HSQC (pyridine-*d*₅, 400 MHz) (figure 22) et HMBC (pyridine-*d*₅, 400 MHz) (figure 23) nous permettent de détecter 15 pics de carbone qui présentent également des similitudes avec le composé AO₃ et la différence réside au niveau de l'existence de deux signaux de méthine 116,5 (C-6) ; 106,1 (C-5) dans AO₈ par contre on a 106,1(C-5) ; 104,5 (C-8) et pic de (C-6) apparaît à 150,0 sous forme de carbone quaternaire dans AO₃. De plus nous sur son spectre HMBC (figure 23), nous observons les corrélations entre le H-5 et C-4, entre H-2 et C-9, C-8. Entre H-6 et C-8 et entre H-3' et C-3.

Schéma 8 : Corrélation HMBC et couplage scalaire de AO₈Figure 22 : Spectre HSQC de AO₈ (pyridine-*d*₅)

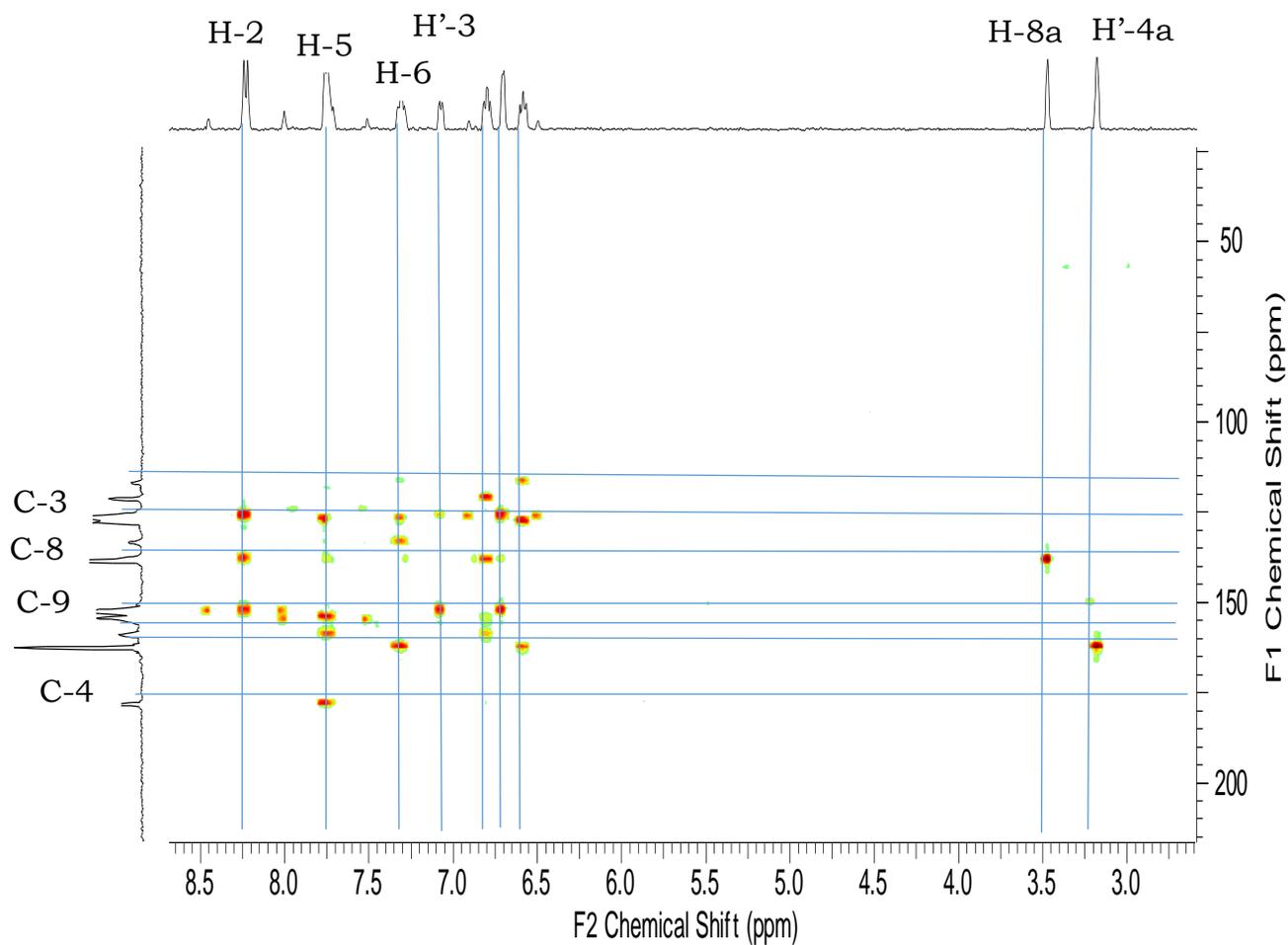
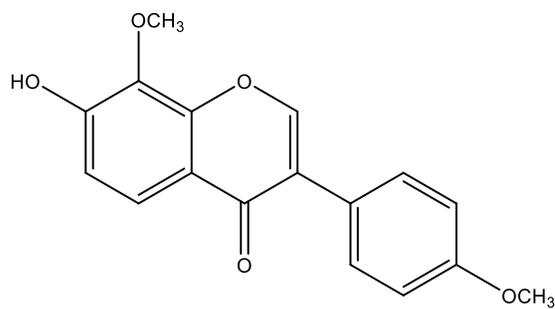


Figure 23 : Spectre HMBC de AO₈ (pyridine-*d*₅)

L'ensemble de ces résultats ont permis d'identifier le composé AO₈ à la 8-O-méthylretusine après comparaison avec les données publiées dans la littérature (Pilar *et al.*, 2010).



(49)

Tableau 9 : Données spectrales RMN ^{13}C (100 MHz) dans la pyridine de AO₈ comparées à celles de la 8-O-méthylretusine (RMN ^{13}C , 125 MHz) dans le CDCl_3 (Pilar *et al.*, 2010)

N°	AO8 (Pyr)	RMN ^{13}C (Litt)
2	152,5 (CH)	151,9 (CH)
3	125,5 (C)	124,7 (C)
4	176,0 (C)	176,4 (C)
5	106,1 (CH)	122,0 (CH)
6	116,5 (CH)	114,0 (CH)
7	157,3 (C)	153,4 (C)
8	136,1 (C)	134,0 (C)
9	150,7 (C)	150,2 (C)
10	119,1 (C)	118,6 (C)
1'	123,8 (C)	124,0 (C)
2',6'	131,5 (CH)	130,2 (CH)
4'	160,0 (C)	159,6 (C)
3',5'	115,0 (CH)	113,9 (CH)
4'a	55,6 (OCH ₃)	55,3 (OCH ₃)
8 a	61,8 (OCH ₃)	61,8 (OCH ₃)

I.2.2.5- Identification de AO₅

Soluble dans le chloroforme et obtenu dans le mélange Hex- CH_2Cl_2 (65/35), le composé AO₅ se présente sous forme de paillettes brillantes jaunes.

Il réagit positivement au test du chlorure ferrique, caractéristique des hydroxyles phénoliques, et au test de Shinoda caractéristique des flavonoïdes.

L'analyse de son spectre RMN ^1H (figure 26), ^{13}C (figure 25) et DEPT (figure 24) a permis de lui attribuer la formule brute $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4$ renfermant 11 degrés d'insaturations.

En effet, sur son spectre de RMN ^{13}C découplé large bande (CDCl_3 , 75 MHz) (figure 25), on observe 18 signaux de carbones dont l'analyse par la technique DEPT (CDCl_3 , 75 MHz) (figure 24)

a permis de trouver 2 méthylènes, 8 signaux qui comportent à la fois les méthines et les méthyles, et 7 carbones quaternaires. Nous observons sur le spectre ^{13}C , un pic à 196,3 ppm caractéristique du carbonyle probablement celui de la cétone, le pic à 159,7 ppm caractéristique d'un carbone hybridé sp^2 lié à un oxygène, un pic à 121,6 et 134 ppm caractéristique de la double liaison.

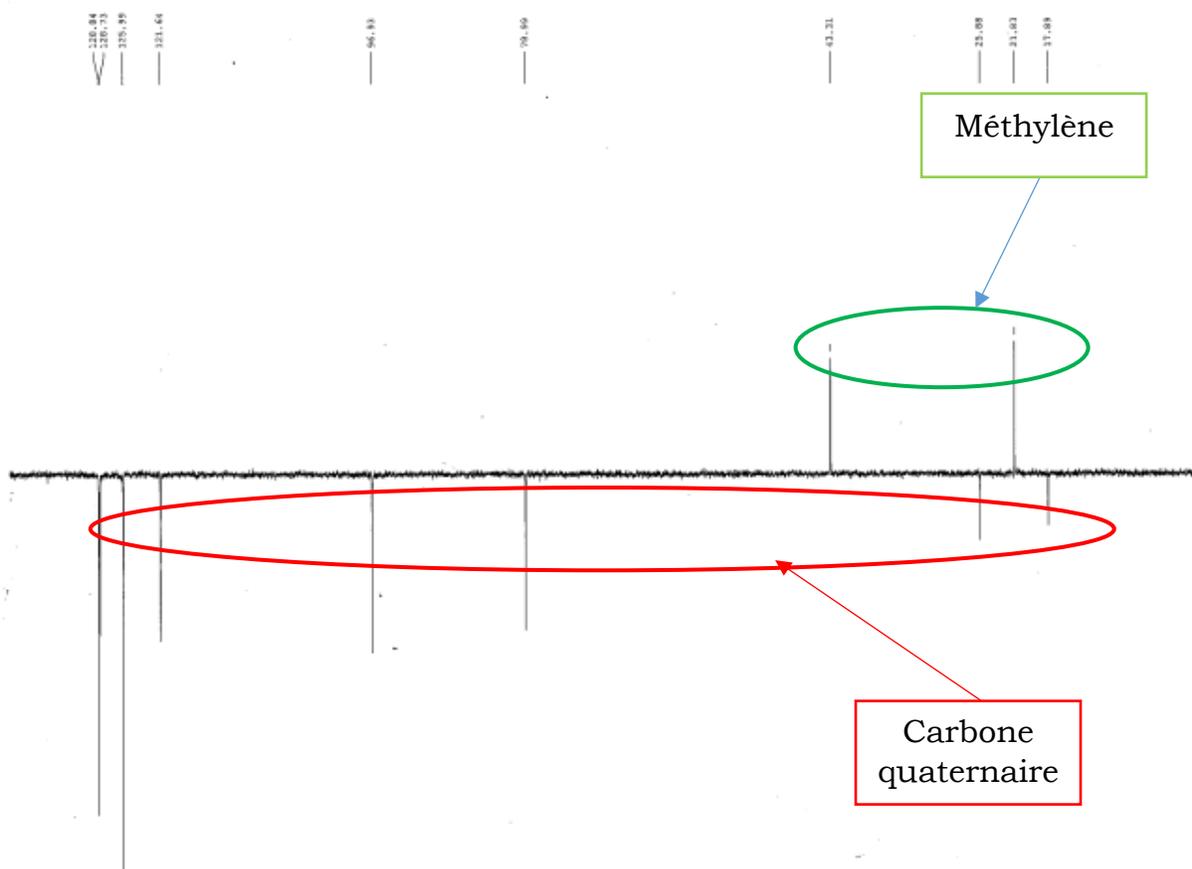


Figure 24 : Spectre DEPT de AO₅ (CDCl₃, 100 MHz)

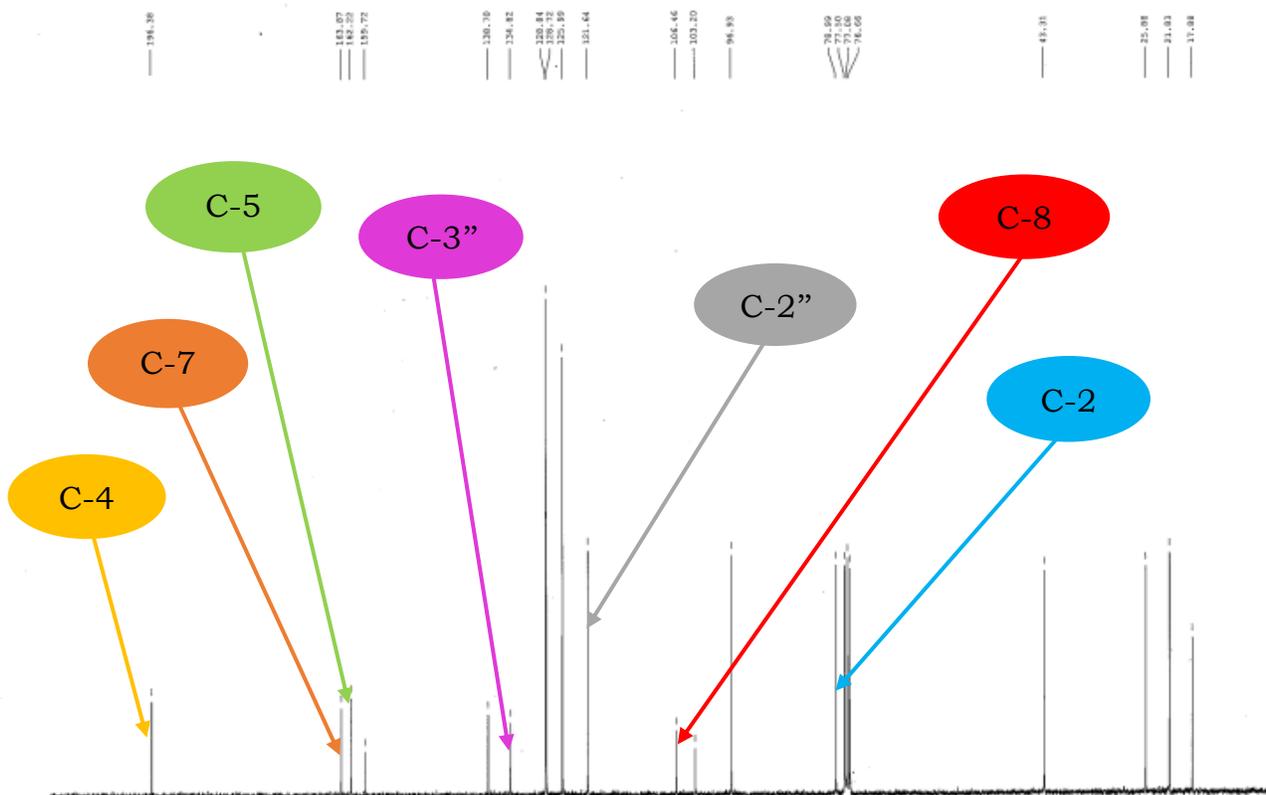
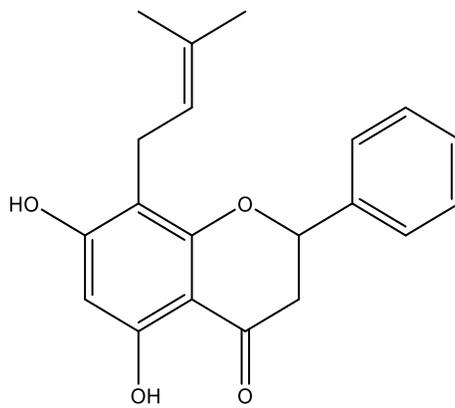


Figure 25 : Spectre de RMN ^{13}C de AO_5 (CDCl_3 , 100 MHz)

Le spectre RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) (figure 26) nous montre des signaux à :

- 1,60 (s) très intense attribuable à 2 méthyles.
- 2,85 (dd, $J = 2 ; 12$ Hz) attribuable à un méthylène.
- 3,35 (d, $J = 5,6$ Hz) attribuable à un méthylène
- 5,43 (dd, $J = 2 ; 11$ Hz) attribuable à un méthyne.
- 5,23 (d, $J = 5,6$ Hz) attribuable à un méthyne.
- 6,3 (s) attribuable à un méthyne.
- 12 ppm attribuable à un OH chélaté.

En plus nous avons un groupement 3,3-diméthylallyle caractérisé par un singulet de 9 protons et un doublet correspondant au groupement gem- diméthyle à 1,70 (6H, *s*) ; 3,35 (*d*, $J = 5,6$ Hz). Sur notre spectre RMN proton nous observons un pic intense sous forme d'un singulet à 1,60 ppm de 6 protons qui correspondent au 2 groupements méthyles. Toutes ces données physiques et spectrales, comparées avec celles de la littérature nous permettent d'identifier AO₅ à la structure de 8-prénylpinocembrine isolée pour la première fois par Yenesew et Midiwo en 2000 d'*Erythrina saclexii*.



(50)

Tableau 10 : Données spectrales comparatives de AO₅ en RMN ¹³C (100 MHz) ¹H (400 MHz) soluble dans le CDCl₃ avec celles de la littérature en RMN¹³C (100 MHz) ¹H (400 MHz) soluble dans le CDCl₃ (Yenesew et Midiwo., 2000)

N°	RMN ¹³ C AO ₅	RMN ¹ H δ (m, J Hz) AO ₅	RMN ¹³ C (Litt)	RMN ¹ H δ (m, J Hz) (Litt)
1				
2	78,9	5,43 (dd, J = 2,11Hz)	78,99	5,43(dd, 3,20 ; 13,00Hz)
3	43, 3	2,84-2,88 (dd, J = 2,12Hz)	43,31	3,07(dd ; 3,20 ; 13,00Hz)
4	196,3		196,3	
5	162,2		162,2	
6	96,93	6, 3 (s)	96,3	6,10(s)
7	163,8		163,8	
8	106,4		106,4	
9	159,7		159,7	
10	103,2		103,2	
1'	138,7		138,7	
2'	125,9	7,40-7,47(m)	126,0	7,40-7,48(m)
3'	128,8		128,8	
4'	128,7		128,7	
5'	125,7		128,8	
6'	125,9		126,0	
1''	21,8	3,35 (d, J = 5,6)	21,8	3,34 (d, 8,0 Hz)
2''	121,6	5,23 (t, J = 5,6)	121,6	5,23 (t, 4,0 Hz)
3''	134,8		134,8	
4''	17,8	1,60 (s)	17,8	1,74 (s)
5''	25,8	1,60 (s)	25,8	1,74 (s)
5-OH	12,01			12,00 (s)
7-OH				6,40 (s)

I.2.3- Identification des triterpènes

I.2.3.1- Identification de AO₉

AO₉ est un composé qui précipite sous forme de poudre beige dans l'acétone.

Il est soluble dans la pyridine et réagit positivement au test de Liebermann-Burchard, donnant une coloration rouge violacée, caractéristique des triterpènes.

L'analyse de son spectre RMN ¹H (400 MHz, pyridine-*d*₅) (figure 28) et celui de son spectre RMN ¹³C (100 MHz, pyridine-*d*₅) (figure 27) permet d'attribuer à AO₉ la formule brute C₃₀H₄₈O₅, renfermant sept insaturations.

Son spectre de RMN ¹³C (100 MHz, pyridine-*d*₅) (figure 27) met en exergue la présence de trente atomes de carbone dont l'analyse permet de les regrouper en :

- Six méthyles quaternaires à δ_c 17,46 (C-26); 17,1 (C-25); 26,1 (C-27); 14,4 (C-24), 33,2 (C-29) et 23,6 (C-30);
- Un oxyméthylène à δ_c 67,4 (C-23);
- Deux oxyméthines à δ_c 72,9 (C-3) et 71,5 (C-2);
- Un carbonyle de groupement acide carboxylique à δ_c 180,2 (C-28);
- Un carbones éthyléniques de triterpènes de type Oléane 12-ène à δ_c 144,8 (C13) ; 123,7 (C-12) (Mahato et Kundu, 1994).

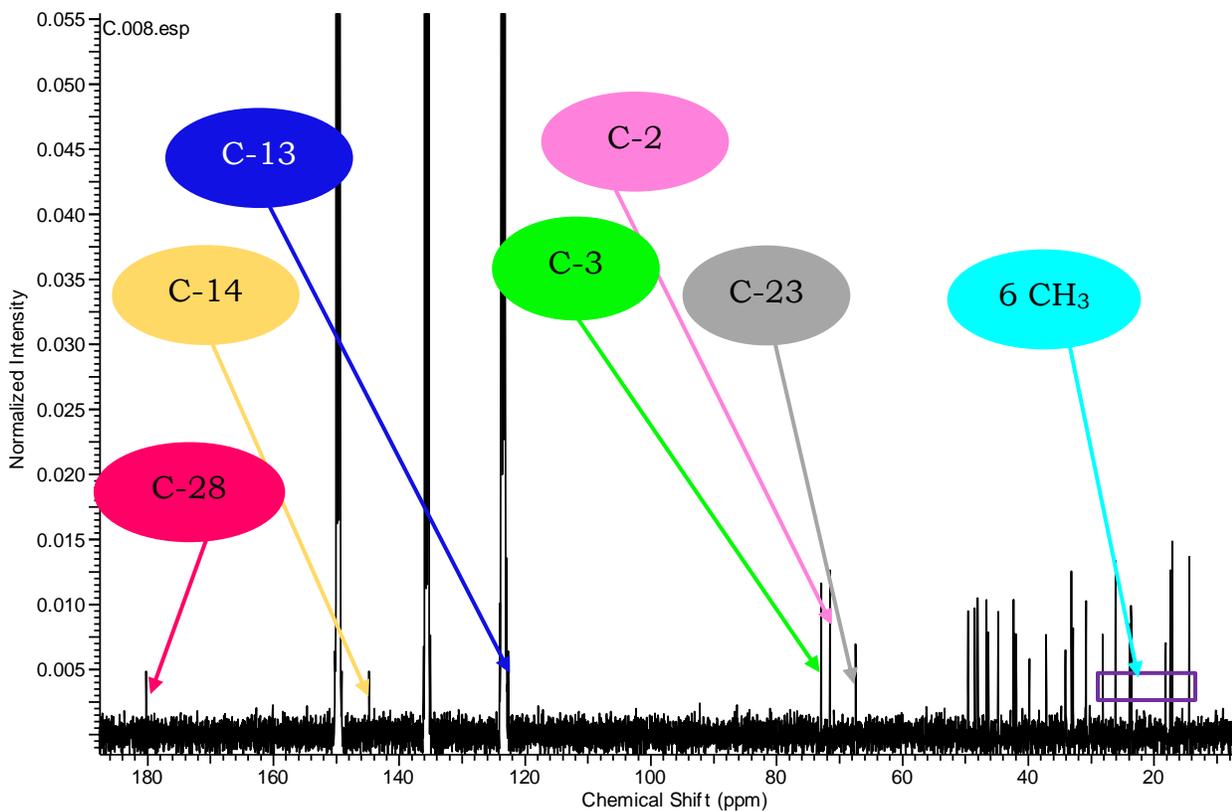


Figure 27 : Spectre de RMN ^{13}C de AO₉ (pyridine- d_5 , 100 MHz)

Son spectre de RMN ^1H (400 MHz, pyridine- d_5) (figure 28) exhibe les signaux de :

- six méthyles angulaires apparaissant sous forme de singulet à δ_{H} 1,50 (H-24) ; 1,35 (H-27) ; 1,24 (H-25) ; 1,09 (H-30) ; 0,98 (H-29) et 0,75 (H-26) ;
- deux doublets de deux protons à δ_{H} 2,33 (1H, d , $J = 12,4$ Hz, H-19 β) et 2,07 (1H, d , $J = 12,4$ Hz, H-19 α).
- un doublet de protons oléfiniques à 5,61 (1H, d , $J = 8,0$ Hz, H-12) ;
- deux oxyméthines à δ_{H} 4,27 (1H, dd , $J = 2,20; 7,6$ Hz, H-2) et 3,33 (1H, d , $J = 7,5$ Hz, H-3) ;
- deux protons diastéréotopiques d'un oxyméthylène à δ_{H} 4,15 (1H, d , $J = 8,8$ Hz, H-23 β) et 3,69 (1H, d , $J = 8,8$ Hz, H-23 α) ;

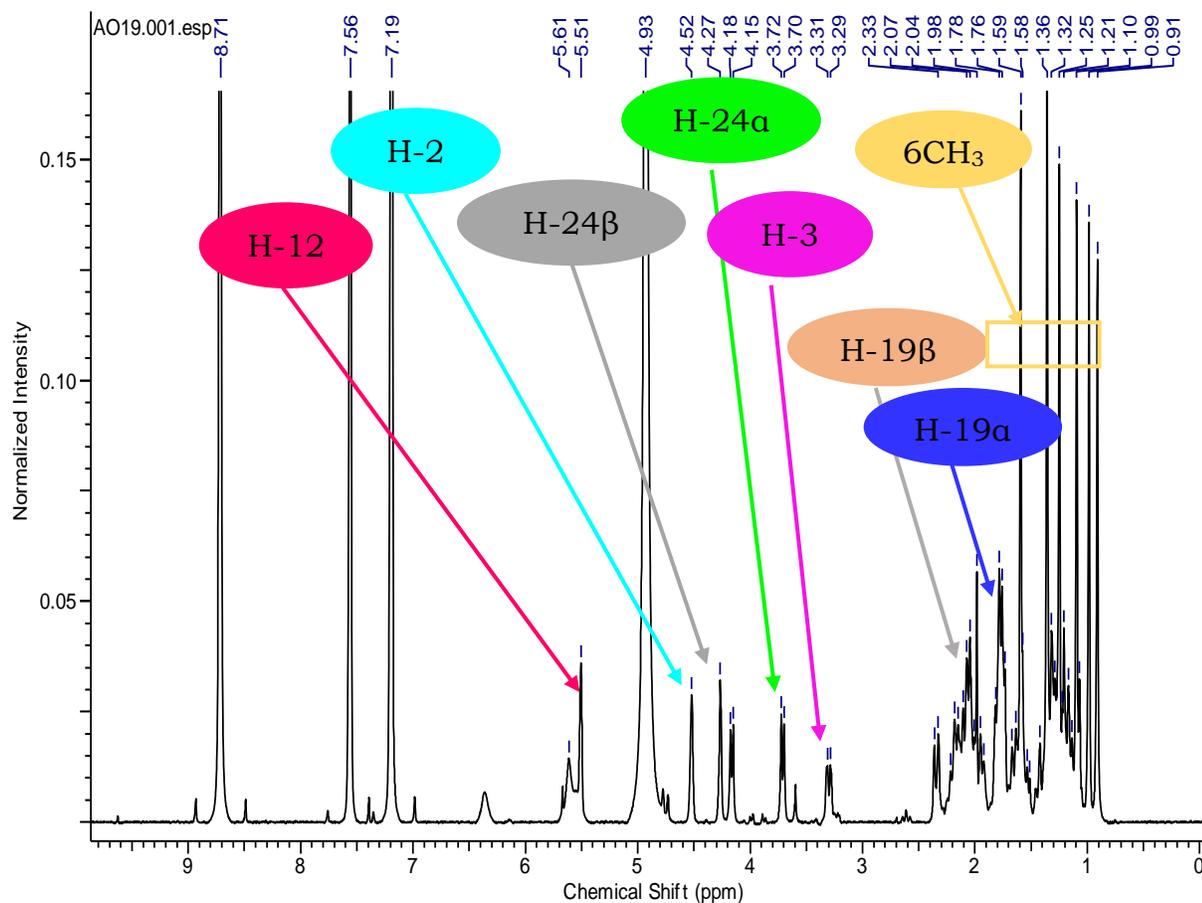


Figure 28 : Spectre de RMN ^1H de AO $_9$ (pyridine- d_5 , 400 MHz)

Sur son spectre HMBC (figure 29), on observe entre autres des corrélations entre H-12 (δ_{H} 5,61) et C-18 (δ_{C} 42,2) ; H-3 (δ_{H} 3,33) et C-2 (δ_{C} 68,4).

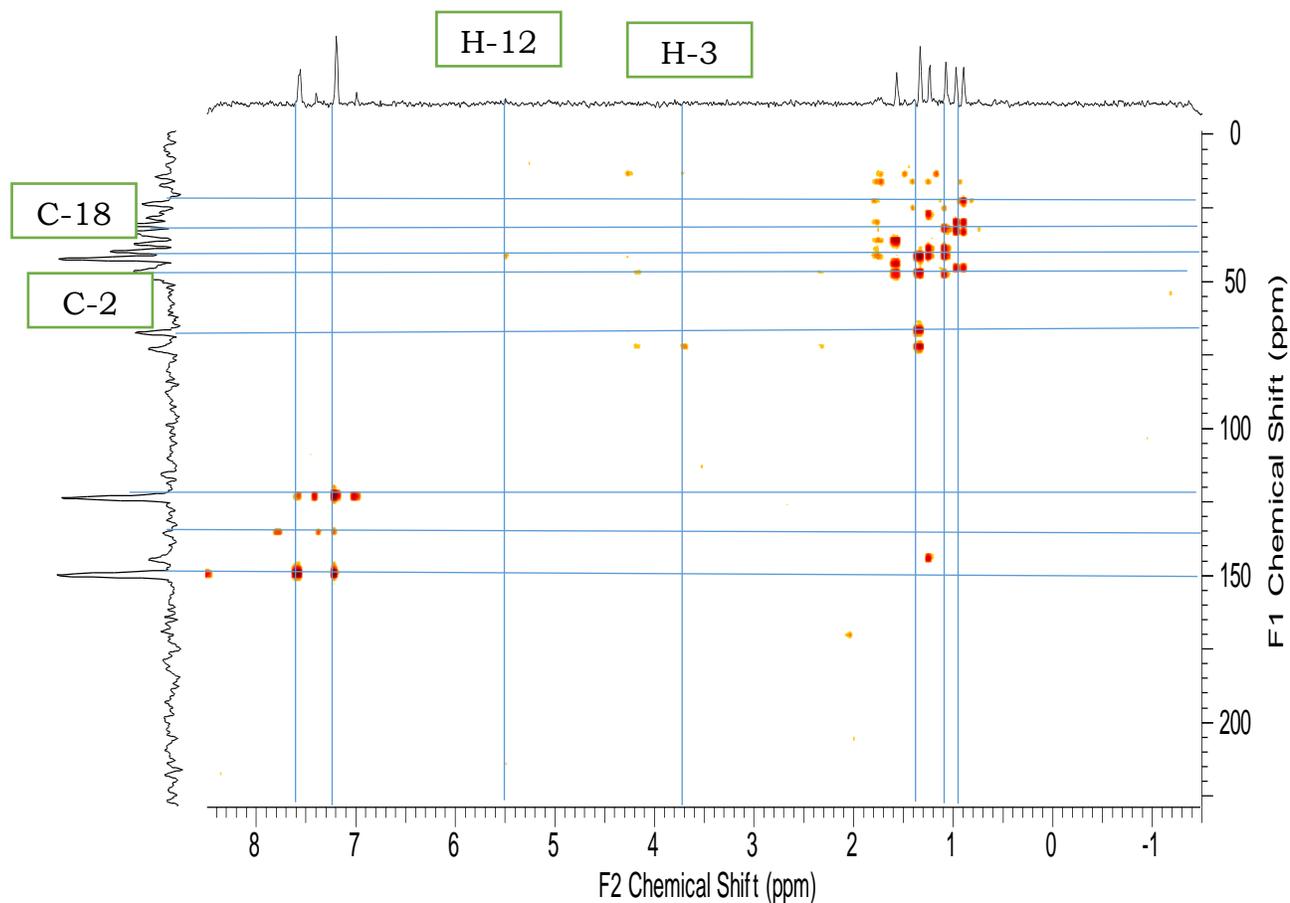
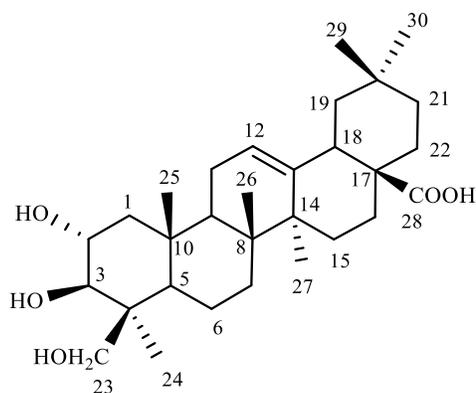


Figure 29 : Spectre de HMBC de AO₉ (pyridine-*d*₅, 400 MHz)

Toutes ces données comparées à celles de la littérature, ont permis d'attribuer à AO₉ la structure, qui est celle de l'acide 2 α , 3 β , 23-trihydroxyléan-12-èn-28-oïque, connu sous le nom de l'acide arjunolique.



(51)

Tableau 11 : Données de RMN 13C (100 MHz, pyridine-*d*₅) de AO₉ et de l'acide Arjunolique comparées à celles de la littérature (Garcez et *al.*, 2006)

N°	RMN ¹³ C AO ₉	RMN ¹³ C Litt	N°	RMN ¹³ C AO ₉	RMN ¹³ C Litt
1	48,0	47,1	16	23,9	23,9
2	71,5	68,8	17	46,6	46,6
3	72,9	78,2	18	42,2	41,9
4	44,7	43,6	19	46,3	46,3
5	48,4	47,9	20	30,8	30,9
6	18,2	18,5	21	34,1	34,1
7	32,9	32,8	22	33,1	33,2
8	41,9	39,8	23	67,4	66,4
9	49,5	48,1	24	14,4	14,3
10	39,6	38,4	25	17,1	17,3
11	23,5	23,6	26	17,4	17,5
12	123,7	122,4	27	26,1	26,1
13	144,8	144,8	28	180,2	180,2
14	42,3	42,2	29	37,1	33,2
15	28,1	28,2	30	23,6	23,7

I.2.3.2- Identification de FAO₈

Le composé FAO₈ a été isolé sous forme de poudre blanche dans le mélange de solvant Hex-EtOAc (70-30). FAO₈ est soluble dans le DMSO.

Il répond positivement au test de Liebermann-Burchard en donnant une coloration rouge violacée caractéristique des triterpènes.

Son spectre de masse en HR-ESI-MS (figure 30), donne le pic de l'ion pseudo moléculaire à m/z 457,37 [M+H]⁺ et la masse calculée est 456,36.

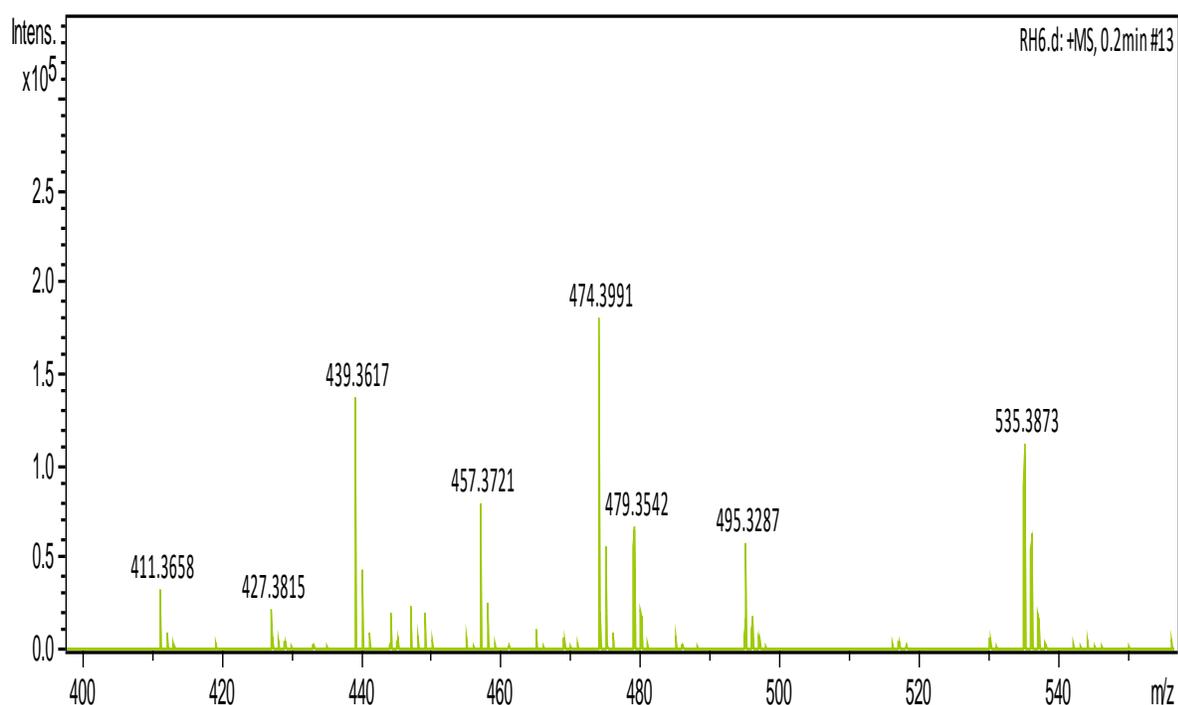


Figure 30 : Spectre de masse de FAO₈

L'analyse des spectres RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) (figure 32) et ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆) (figure 31) comparée à celle de la littérature combinée à celui de la masse nous a permis d'attribuer à FAO₈ la formule brute C₃₀H₄₈O₃ renfermant 7 degrés d'insaturations.

On observe sur son spectre RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) (figure 32) un ensemble de signaux à δ_H 5,15 (1H, *d*, $J = 12,0$ Hz), 2,90 (1H, *dd*, $J = 6,0 ; 12,0$ Hz) attribuables respectivement aux protons Δ^{12} des triterpènes pentacycliques et de l'oxyméthine en position H-3 (Mahato et Kundu, 1994). De plus, on observe 8 signaux entre 0,63 et 1,00 ppm donc 5 sont attribuables aux méthyles

angulaires des triterpènes pentacycliques de type urs-12-ène. Le squelette de base de ce type de composé renferme 6 méthyles angulaires mais l'observation de 5 indique que l'un d'eux a été oxydé. Cette information est confirmée par le spectre de RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) (figure 31) totalement découplé où on observe la présence des pics suivants à δC :

- 178,9 un carbonyle des acides en position C-28.
- 125,0 et 138,6 correspondant aux carbones C-12 et C-13 respectivement, caractéristiques des composés de la classe des Δ^{12} ursanes.
- 77,3 correspondant au carbone hydroxylé en position C-3 en accord avec la biosynthèse des triterpènes.

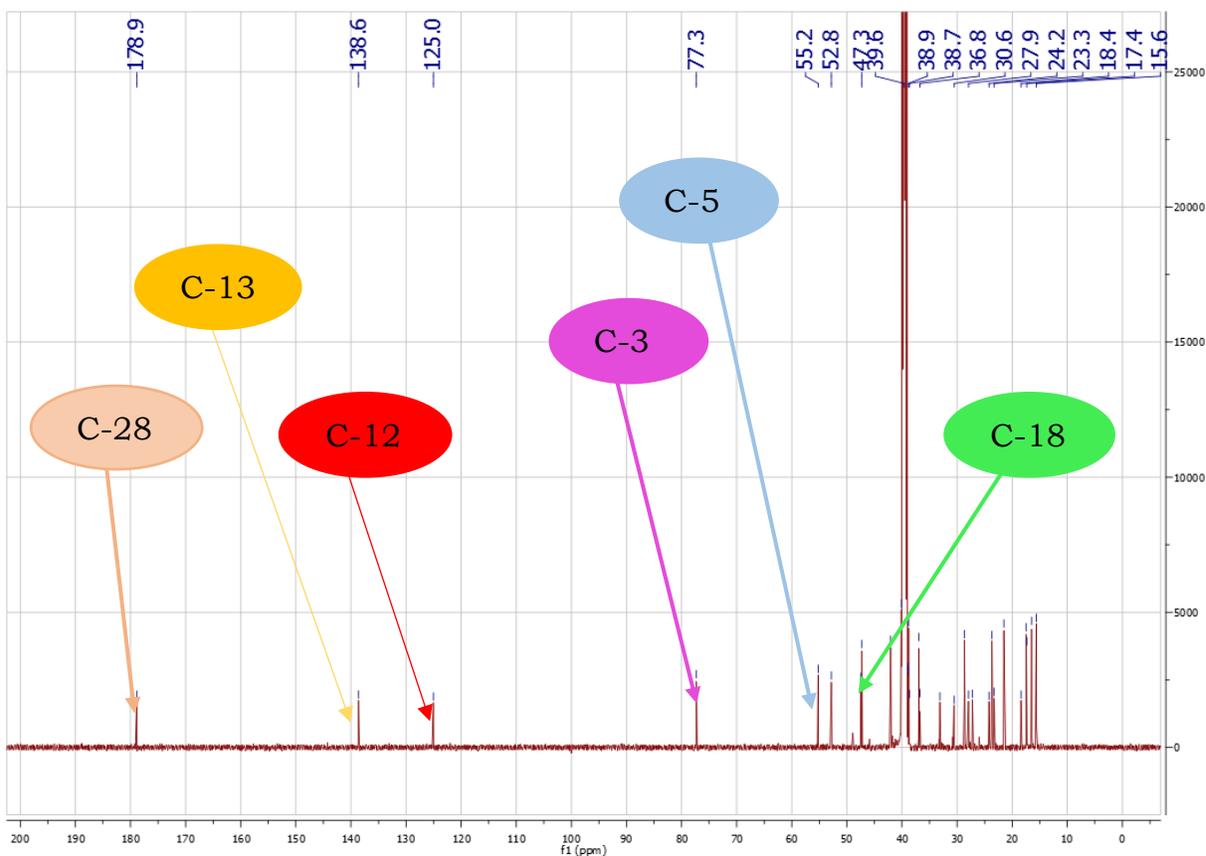


Figure 31 : Spectre de RMN ^{13}C de FAO₈ (125 MHz, DMSO- d_6)

Sur son spectre proton nous observons (figure 32) également des signaux à δH

- 2,10 (1H, *d*; $j = 12,0$ Hz) ppm attribuable au proton H-18
- 1,80 et 1,49 multiplets attribuables aux protons H-19 et H-20 respectivement
- 1,25 (3H, *d*, $J = 6,0$ Hz) et 1,23 (3H, *d*, $J = 6,0$ Hz) doublets attribuables respectivement au proton H-29 du méthyle orienté en β et au proton H-30 du méthyle orienté en α et caractéristiques de la série des ursanes (Mahato et Kundu, 1994).

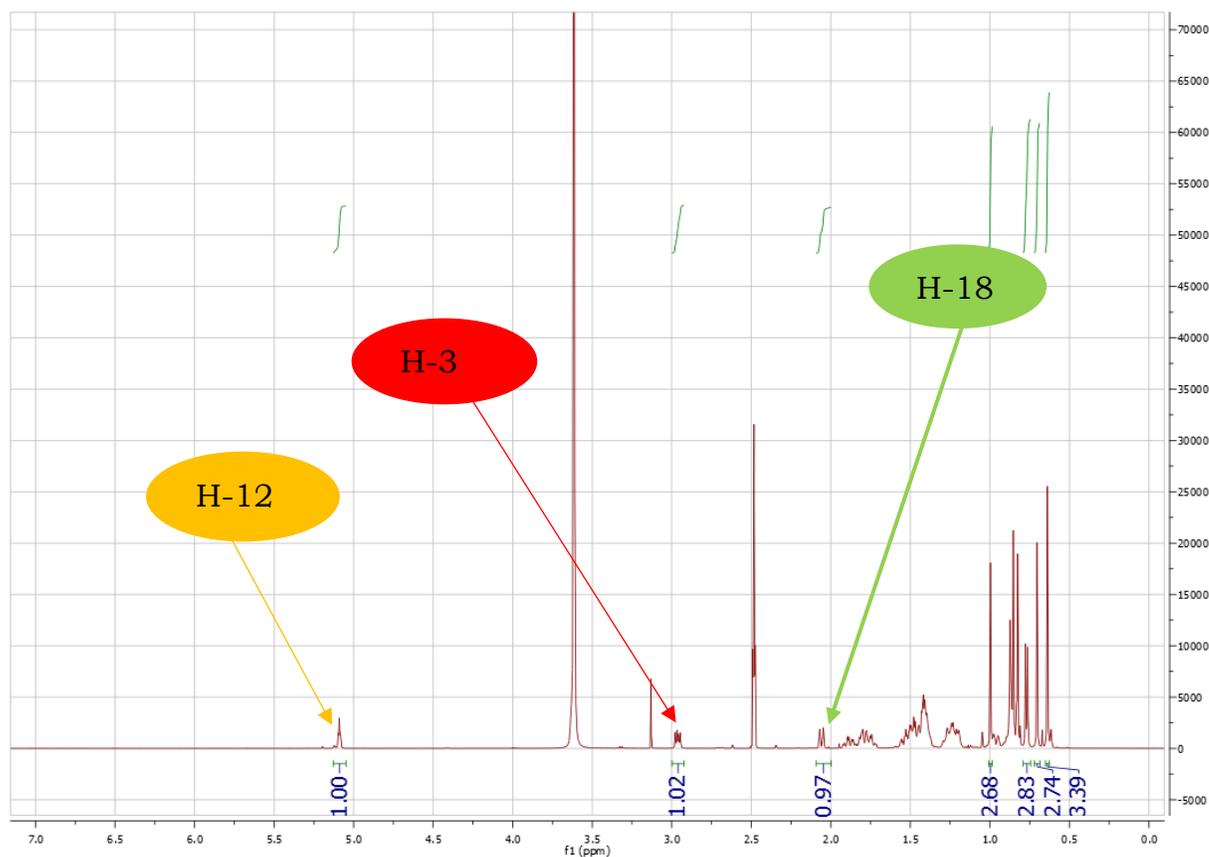
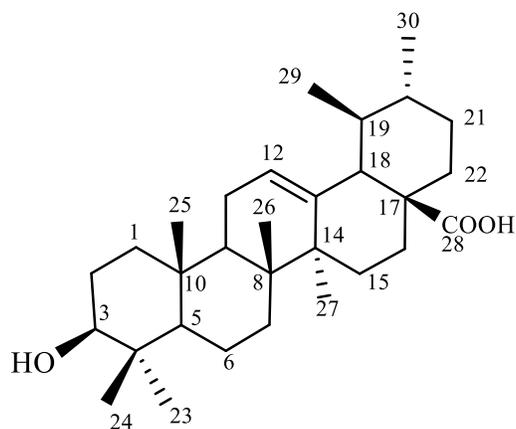


Figure 32 : Spectre de RMN ^1H de FAO₈ (500 MHz, DMSO-*d*₆)

L'ensemble de ces données comparées à celles de la littérature (Seebacher et *al.*, 2003 ; Ibrahim et Francis, 2013), a permis d'identifier FAO₈ à l'acide 3 β -hydroxyurs-12- \`e n-28-oïque connu sous le nom de l'acide ursolique.



(46)

Tableau 12 : Données de RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) de FAO $_8$ comparées à celles de la littérature de l'acide ursolique (Ibrahim et Francis, 2013)

N°	RMN ^{13}C FAO $_8$	RMN ^{13}C Litt	N°	RMN ^{13}C FAO $_8$	RMN ^{13}C Litt
1	38,8	38,4	16	24,3	24,9
2	27,7	28,1	17	48,0	48,0
3	77,3	78,1	18	52,8	53,5
4	38,9	38,4	19	39,1	39,5
5	55,2	55,8	20	39,8	39,1
6	19,5	18,8	21	30,7	31,1
7	27,9	33,6	22	36,7	37,3
8	38,9	40,0	23	28,2	28,8
9	47,3	48,3	24	17,4	16,7
10	37,0	37,4	25	15,6	15,6
11	23,3	23,6	26	17,4	17,4
12	125,0	125,6	27	23,6	23,8
13	138,6	139,7	28	178,9	179,7
14	42,1	42,5	29	17,4	17,5
15	28,8	28,7	30	21,2	21,4

I.2.3.3- Identification de FAO₉

Le composé FAO₉ cristallise sous forme de fins cristaux blancs dans le mélange hexane-acétate d'éthyle (80 :20). Il est soluble dans la pyridine et réagit positivement au test de Liebermann-Burchard, traduisant sa nature terpénique.

Sur son spectre de RMN¹H (pyridine-*d*₅,400 MHz) (figure **33**) des champs forts vers les champs faibles, on observe les signaux :

- de six singulets de 3H chacun entre δ_H 0,80 et 1,10 (CH₃-23, 24, 25, 26, 27, 28) correspondant aux six méthyles angulaires liés aux carbones quaternaires;
- d'un singulet de 3H à δ_H 1,70 (CH₃-30), caractéristique du méthyle vinylique;
- d'un doublet dédoublé d'un proton à δ_H 3,20 probablement celui géminé au groupement hydroxyle que nous attribuons pour des considérations biogénétiques au proton H-3 α ;
- de deux singulets larges d'un proton chacun à δ_H 4,55 et 4,70 (CH₂-29) caractéristiques de deux protons géminés portés par un carbone sp² terminal (Haque et *al.*, 2008).

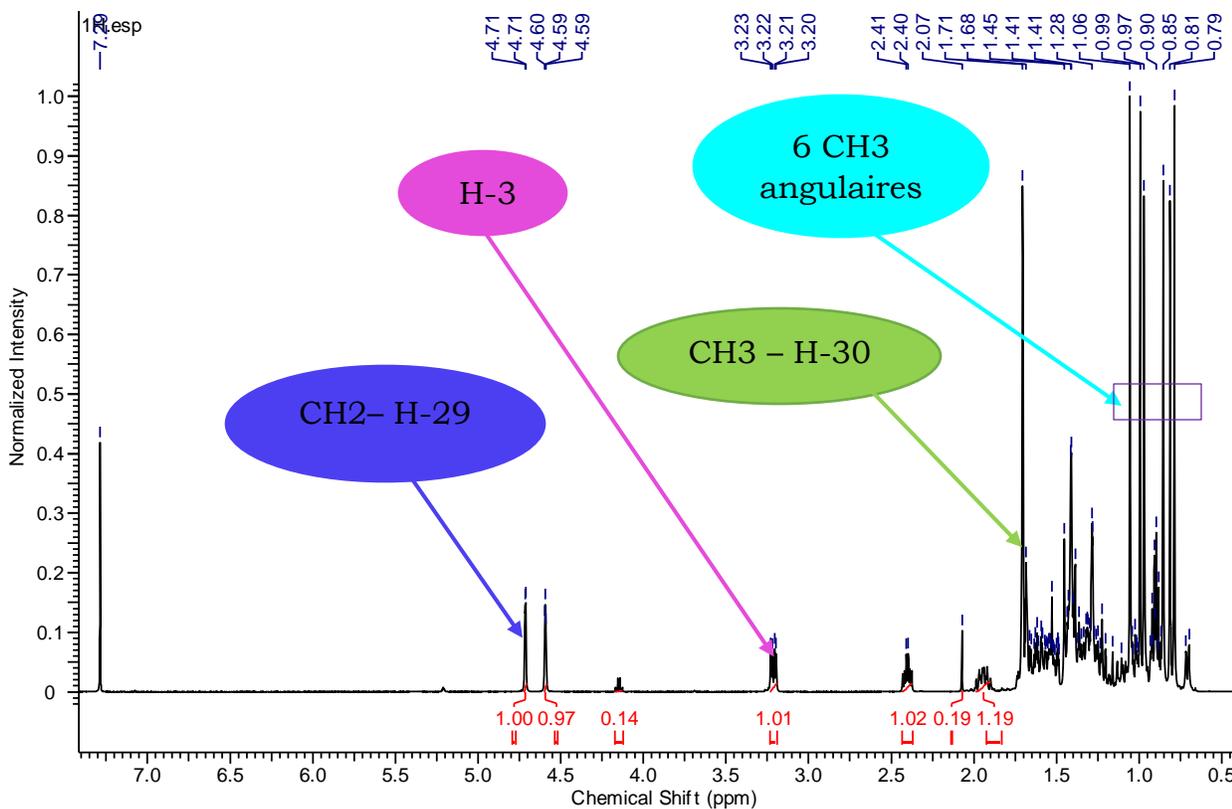


Figure 33 : Spectre de RMN ^1H de FAO $_9$ (pyridine- d_5 , 400 MHz)

Son spectre de RMN ^{13}C (Pyridine- d_5 , 100 MHz) (figure 34) complètement découplé fait ressortir les signaux de trente atomes de carbone parmi lesquels ceux à δ_c 79,0 (C-3), 150,9 (C-20), 109,3 (C-29) et 18,3 (C-28), caractéristiques des triterpènes pentacycliques de la série lupane.

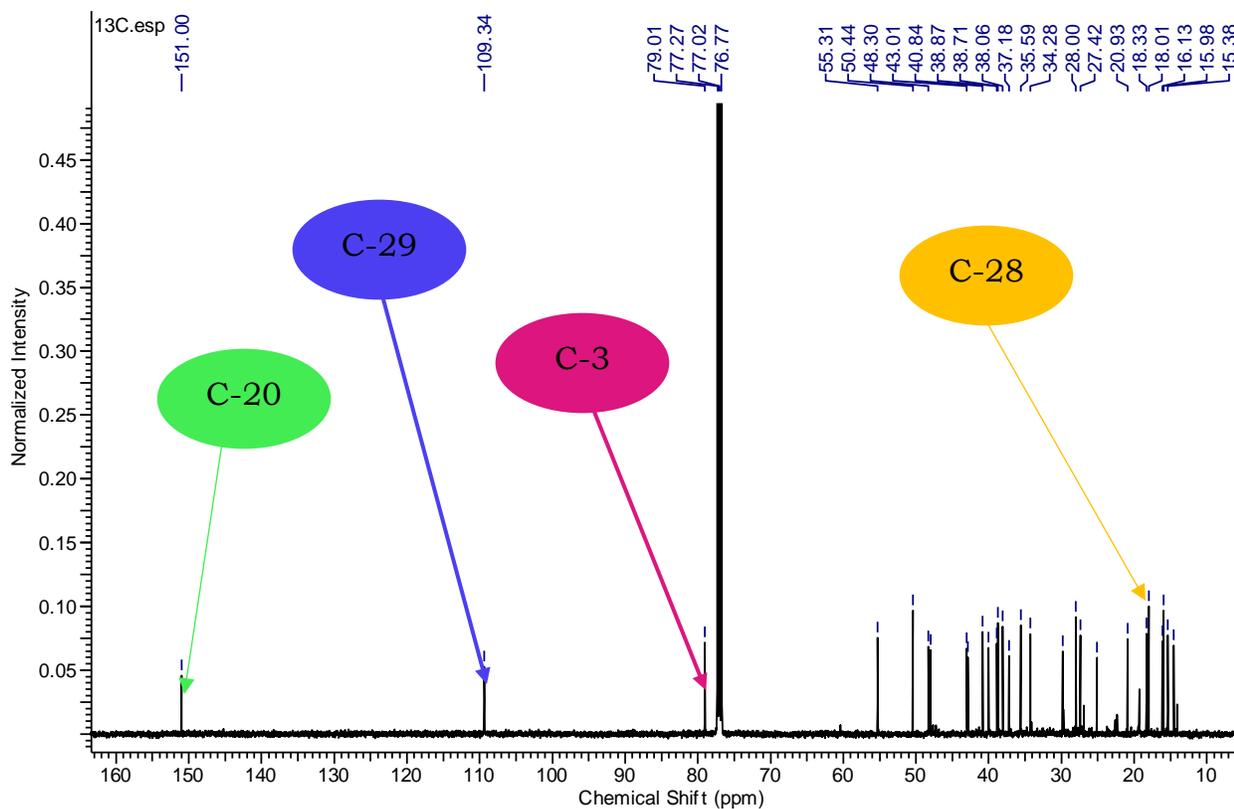
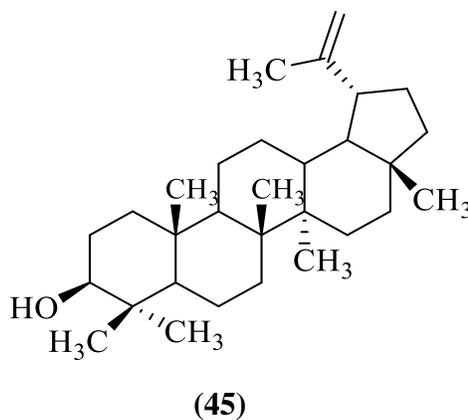


Figure 34 : Spectre de RMN ^{13}C de FAO9 (Pyridine- d_5 , 100 MHz)

Les données spectroscopiques de FAO₉ comparées à celles de la littérature ont permis de lui attribuer la structure suivante qui est celle du lupéol (Sabudak *et al.*, 2007).



I.2.4- Identification de l'alcane (FAO₄)

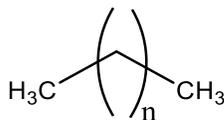
Le composé FAO₄ précipite sous forme de poudre beige dans le mélange Hex-EtOAc (85 :15) et est soluble dans le chloroforme

L'analyse de son spectre RMN ¹H intégré et RMN ¹³C nous ont permis de lui attribuer la formule brute C_nH_{2n+2}, renfermant aucune insaturation.

Son spectre de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) (figure 35) montre des signaux attribuables à des groupements méthylènes entre δ_H 1,25 et 1,30 et d'un méthyle terminal à δ_H 0,91.

Son spectre de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) (figure 36) montre des signaux attribuables à des groupements méthylènes entre δ_C 22,6 et 31,9 et d'un méthyle terminal à δ_C 14,1.

Ces informations permettent d'attribuer à FAO₄ la structure suivante qui est celle d'un alcane dont le nombre de carbone reste à déterminer par l'analyse de son spectre de masse qui est en cours d'analyse.



(52)

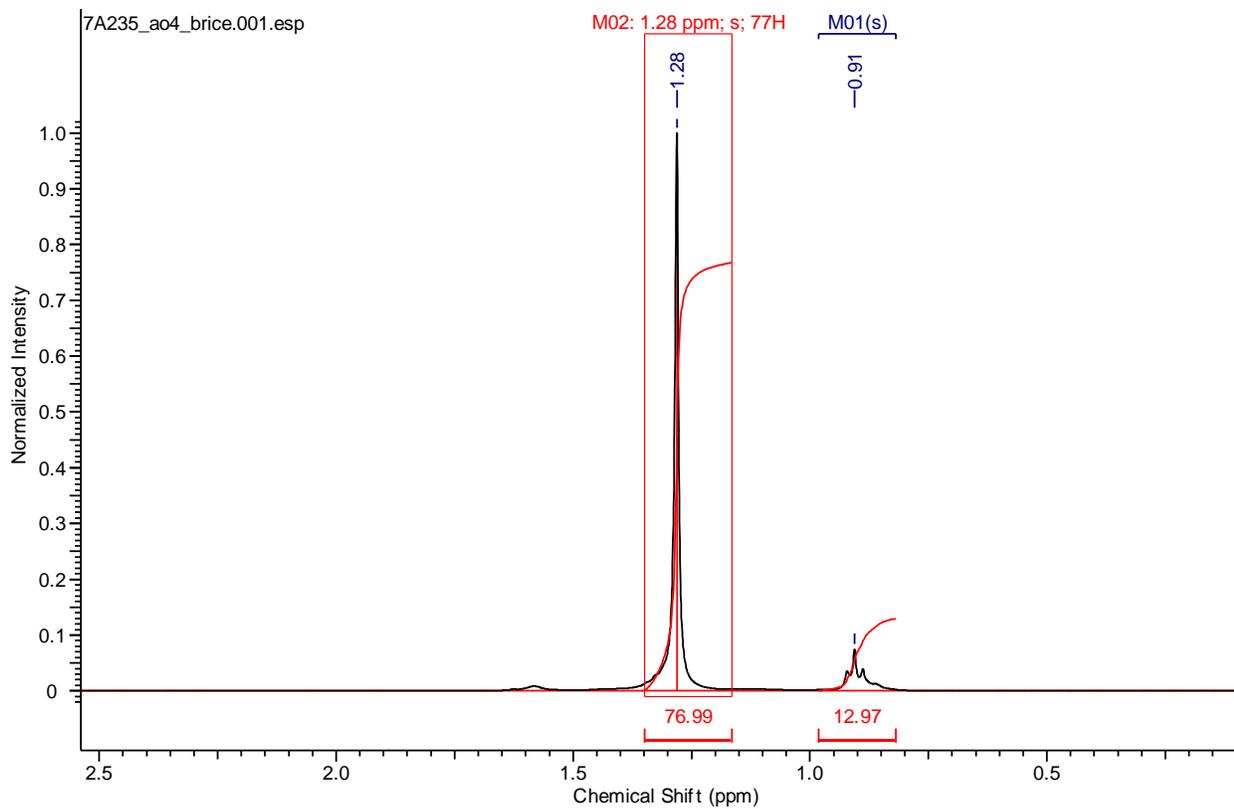


Figure 35 : Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de FAO_4

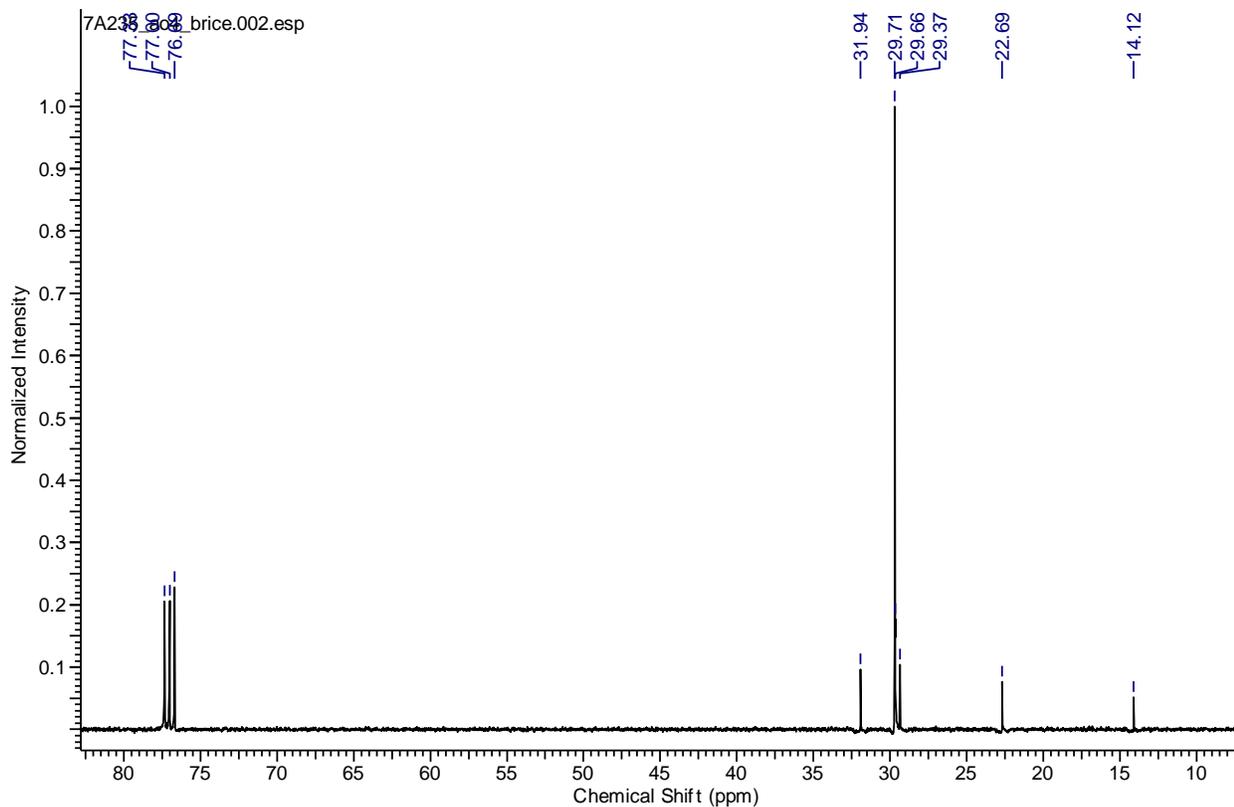


Figure 36 : Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de FAO₄

I.2.5- Identification FAO₃

Ce composé précipite sous forme de cristaux blancs dans le mélange EtOAc /MeOH (85 :15) et soluble dans D_2O .

Son spectre de RMN ^1H (D_2O , 400 MHz) (figure 37) montre des signaux attribuables à des groupements oxyméthynes entre δ_{H} 3,80 (m) ; 3,68 (*dd* ; $J = 6,6$; 3,2 Hz) ; 3,65 (*dd* $J = 6,2$; 3,1 Hz) ; 3,50 (*t*) ; 3,24 (*t*) et d'un méthoxy à δ_{H} 3,45 (s).

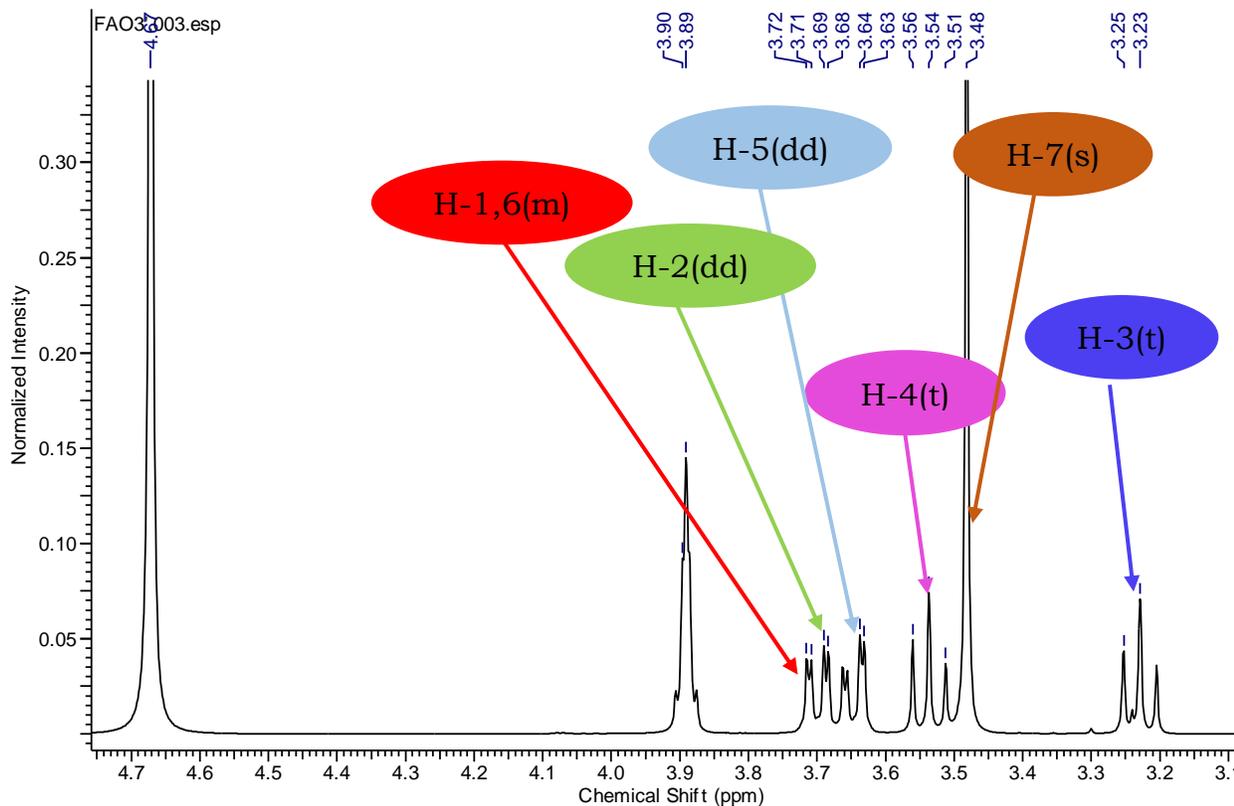


Figure 37 : Spectre de RMN ^1H (D_2O , 400 MHz) de FAO_3

Son spectre de RMN ^{13}C (D_2O , 100 MHz) (figure 38) montre des signaux attribuables à des groupements oxyméthynes entre δ_{C} 87,6 ; 77,0 ; 76,5 ; 76,3 ; 75,4 ; 74,6 et d'un méthoxy à δ_{C} 64,5. La présence d'une insaturation suggère que le composé FAO_3 est cyclique.

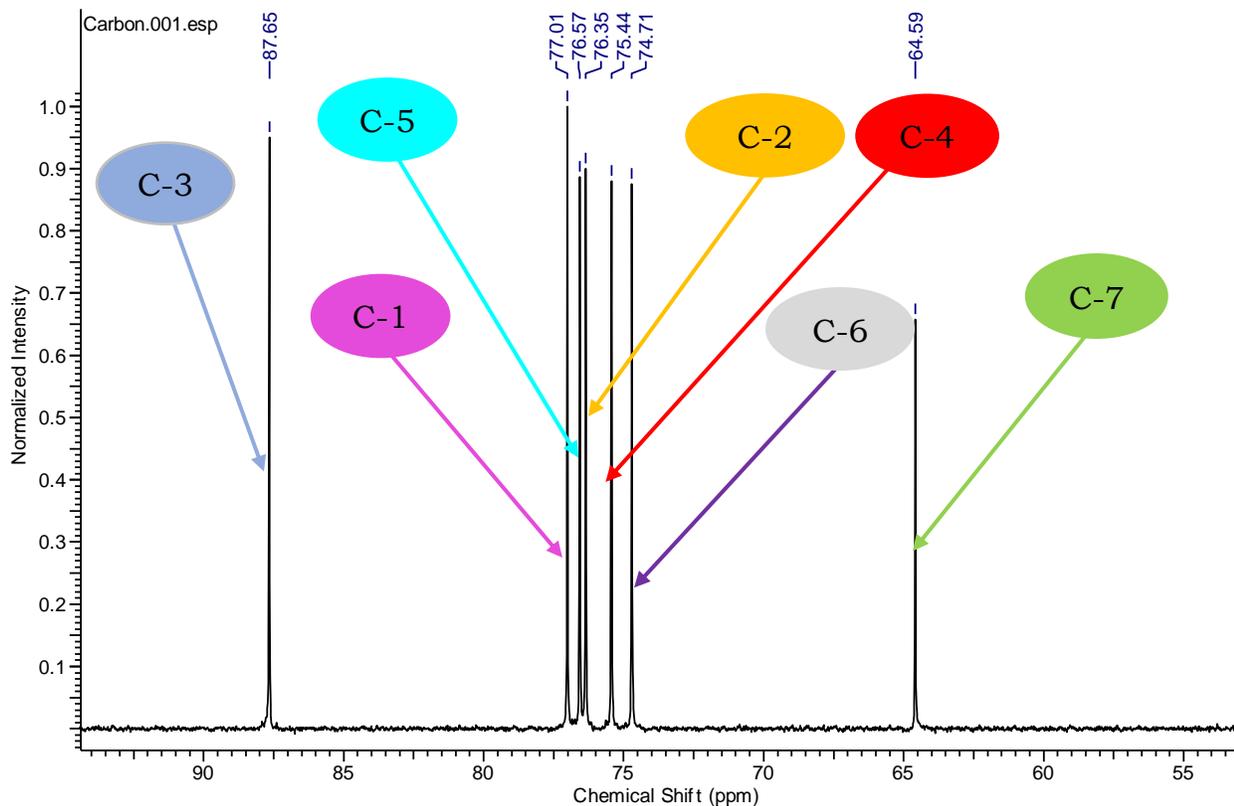
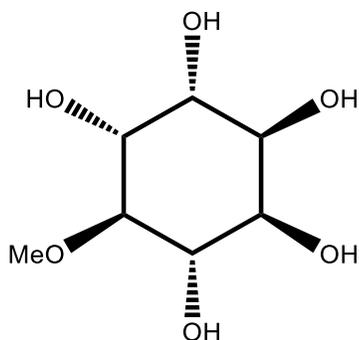


Figure 38 : Spectre de RMN ^{13}C (D_2O , 100 MHz) de FAO_3

Ces informations permettent d'attribuer à FAO_3 par comparaison avec les données de la littérature la structure suivante qui est celle du pinitol.



(53)

Tableau 13 : Données spectrales de RMN ^{13}C et ^1H (75 et 300 MHz, D_2O) de FAO_3 comparées à celles du pinitol (100 et 400 MHz, D_2O), (Raya-Gonzalez et al., 2008)

N°	RMN ^{13}C FAO_3	RMN ^{13}C (Litt)	RMN ^1H FAO_3	RMN ^1H (Litt)
1	77,0	72,3	3,89	3,85
2	76,5	71,6	3,69	3,66
3	87,6	82,96	3,25	3,19
4	75,4	70,7	3,54	3,50
5	76,5	71,8	3,64	3,61
6	74,6	70,2	3,89	3,85
7	64,5	59,8	3,48	3,45

I.2.6- Identification des phytostérols

I.2.6.1- Identification de FAO_1

FAO_1 se présente sous forme paillettes blanches dans le mélange hexane-EtOAc (85 :15) et est soluble dans le chloroforme.

Il réagit positivement au test de Liebermann-Burchard, en donnant une coloration bleue qui vire rapidement au vert foncé, caractéristique des stérols.

L'analyse de son spectre RMN ^1H et RMN ^{13}C permet de lui attribuer la formule brute $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}$, renfermant 6 degrés d'insaturations.

Sur son spectre de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) (Figure 39), on observe les signaux à δ_{H} 5,25 (H-6) ; 3,85 (H-3) et les signaux des protons H-22 et H-23 en position *trans* du stigmastérol à δ_{H} 5,11 (1H, *dd*, $J = 15,2$ Hz et $J = 8,6$ Hz) et 5,25 (1H, *dd*, $J = 15,2$ Hz et $J = 8,7$ Hz).

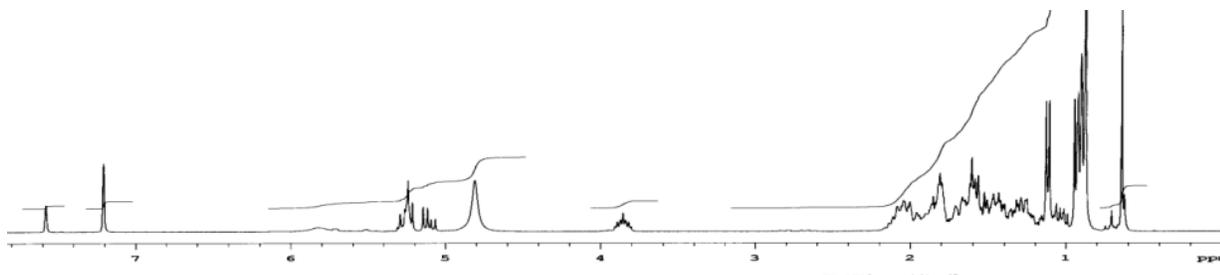


Figure 39 : Spectre de RMN ^1H de FAO $_1$ (CDCl_3 , 300 MHz)

Ceci a été confirmé par son spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) (Figure 40) sur lequel on observe les signaux des carbones éthyléniques à δ_{C} 140,7 (C-5), 121,7 (C-6), 138,3 (C-22) et 129,3 (C-23), ainsi que le signal du carbone d'un oxyméthine à δ_{C} 71,8(C-3) (Sarwar *et al.*, 1996).

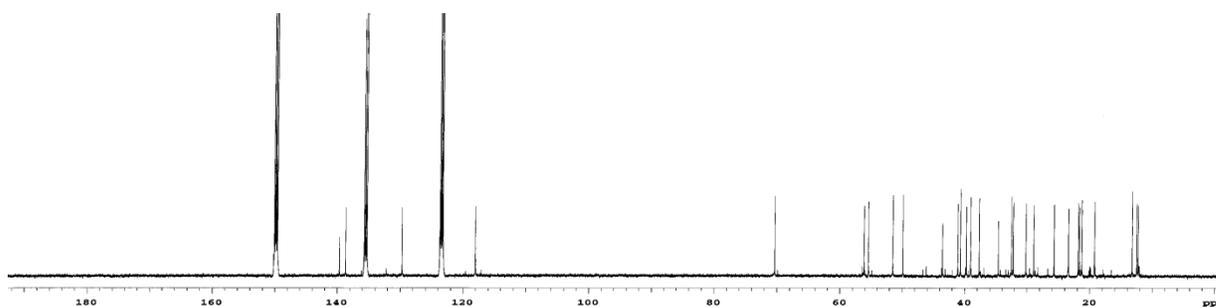
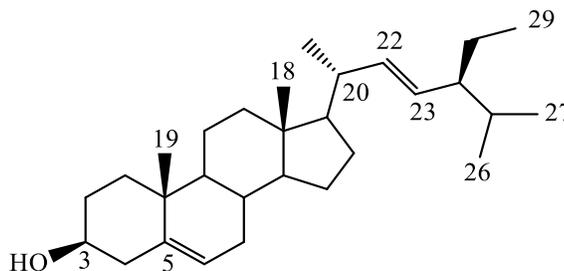


Figure 40 : Spectre de RMN ^{13}C de FAO $_1$ (CDCl_3 , 75 MHz)

FAO $_1$ a donc été identifié au stigmasterol grâce à ses données spectroscopiques, physiques et en comparaison par CCM avec un échantillon disponible dans notre laboratoire.

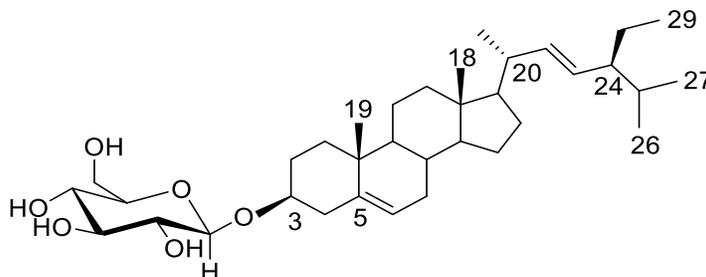


(54)

I.2.6.2- Identification de FAO₁₀

Le composé FAO₁₀ se présente sous forme de poudre beige dans le mélange EtOAc-MeOH (95 :5). Soluble dans la pyridine, il réagit positivement aux tests de Molish caractéristique des sucres et de Liebermann-Burchard caractéristique des triterpènes, indiquant sa nature à la fois glycosidique et stéroïdique.

Son spectre de RMN ¹H (pyridine-*d*₅, 300 MHz) (figure 41) montre à δ_H 5,36 ; 5,25 et 5,11 des signaux attribuables aux protons H-6, H-22 et H-23 du stigmasterol, respectivement. On note également la présence d'un sucre dont les protons apparaissent entre δ_H 3,95 et 5,05 avec le proton anomérique apparaissant à δ_H 5,03 (*d*, *J* = 7,8 Hz). La valeur de la constante de couplage montre que la jonction du sucre à l'aglycone est β . FAO₁₀ a été identifiée au 3-*O*- β -D-glucopyranoside de stigmasterol grâce à ses données spectroscopiques, physiques et en comparaison par CCM avec un échantillon disponible dans notre laboratoire.



(55)

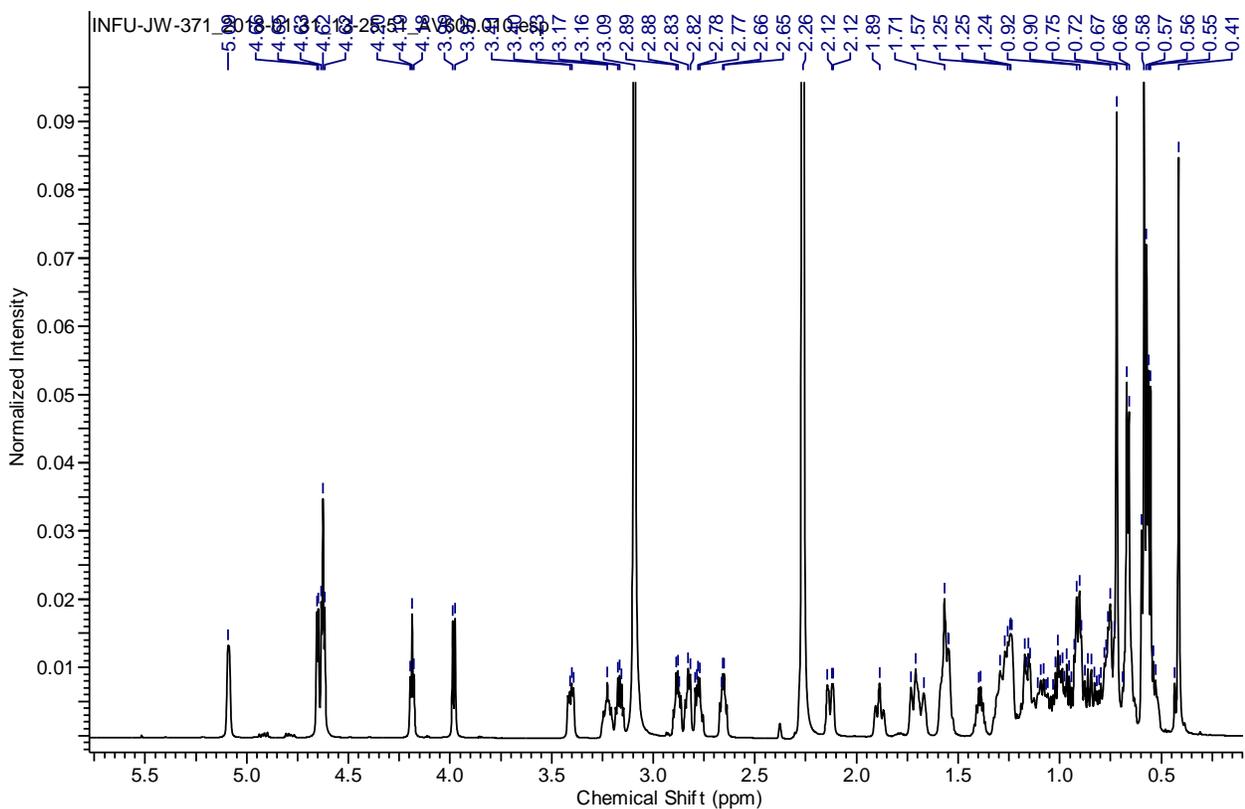


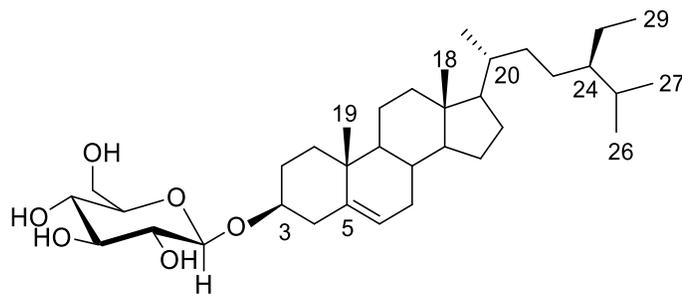
Figure 41 : Spectre de RMN ^1H de FAO₁₀ (pyridine- d_5 , 300 MHz)

I.2.6.3- Identification de AO₁₀

Le composé AO₁₀ se présente sous forme de poudre beige dans le mélange Hex-EtOAc (20 :80). Il est soluble dans la pyridine et réagit positivement au test de Molish, caractéristique des sucres et au test de Liebermann-Burchard, caractéristique des stérols.

Son spectre de RMN ^1H (pyridine- d_5 , 300 MHz) (Figure 42), comparé à celui de FAO₁₀ présente beaucoup de similitude et on observe entre δ_{H} 3,90 et 5,03 un ensemble de signaux caractéristiques d'un sucre dont le proton anomérique résonne à δ_{H} 5,01 (d , $J = 7,8$ Hz). On note également la disparition des signaux précédemment attribués aux protons H-22 (δ_{H} 5,12) et H-23 (δ_{H} 5,05) du stigmastérol dans FAO₁₀.

Sur la base de ces données, AO₁₀ a été identifié au 3-*O*- β -D-glucopyranoside de β -sitostérol grâce à ses données spectroscopiques, physiques et en comparaison par CCM avec un échantillon disponible dans notre laboratoire (Ngouela, 1990).



(56)

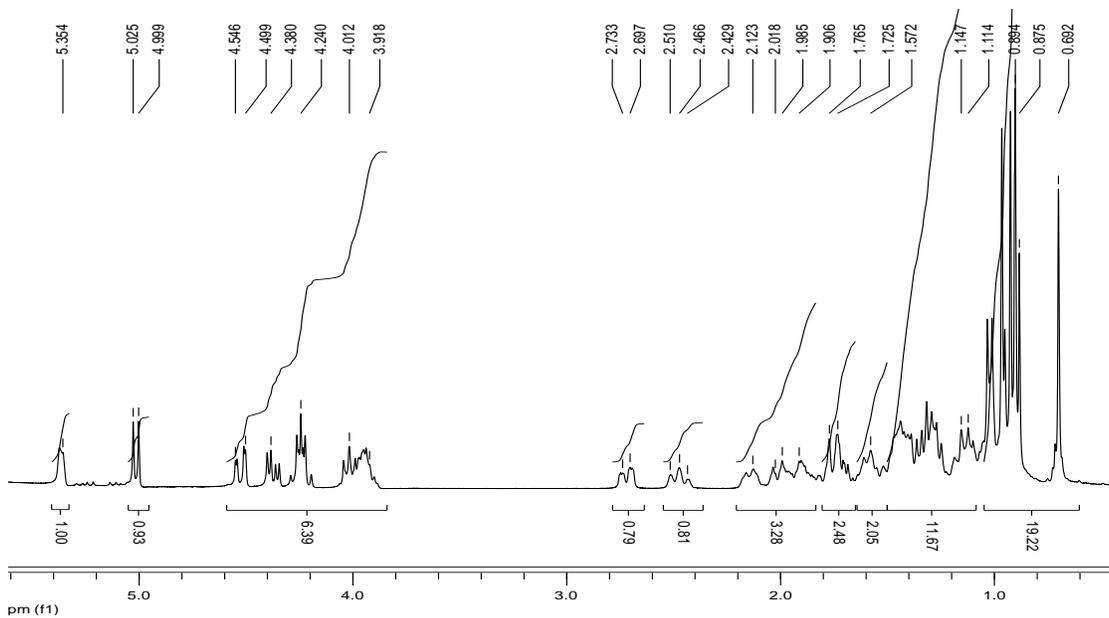


Figure 42 : Spectre de RMN ¹H (Pyridine-*d*₅, 300 MHz) de AO₁₀

I.2.6.4- Identification de AO₂

AO₂ se présente sous forme d'aiguilles blanches dans le mélange *n*-hexane-acétate d'éthyle (80 :20) et est soluble dans le chloroforme. Il réagit positivement au test de Liebermann-Burchard, en donnant une coloration bleue qui vire rapidement au vert foncé, caractéristique des stérols.

Les données spectrales de masse du composé ont donné une molécule formule C₂₉H₄₈O, qui a été soutenue par les données spectrales de RMN ¹H CDCl₃, 300 MHz) (figure 43). On observe sur ce spectre la présence de deux méthyl-singulets à δ_H 0,70 et 1,03 ; trois méthyles doublets qui apparaissent à δ_H 0,85 ; 0,87 et 0,94 ; et un méthyle triplet à δ_H 0,83. Le composé AO₂ a également montré un proton 5,38 (H-5) suggérant la présence d'un proton oléfinique. Le proton d'oxyméthine correspondant à la partie stérol est apparu sous forme de triplet de doublet doublets à δ_H 3,55 (H-3).

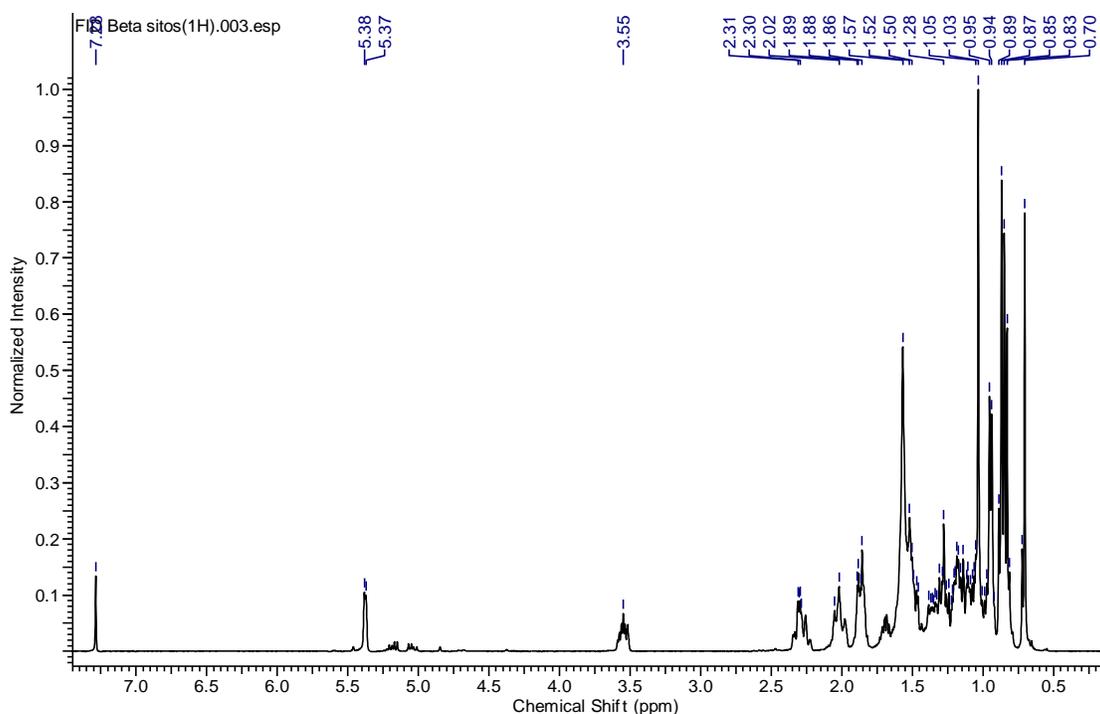
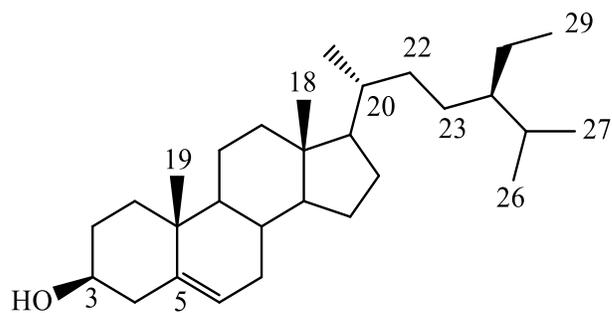


Figure 43 : Spectre de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de AO₂

Grâce à ses données spectroscopiques, physiques et en comparaison par CCM avec un échantillon disponible dans notre laboratoire, permet d'attribuer à AO₂ la structure du Beta sitostérol. (Habib *et al.*, 2007 ; Jamal *et al.*, 2009 ; Moghaddam *et al.*, 2006)



(57)

I.2.7- Identification AO₁₄

Le composé AO₁₄ a été obtenu sous forme de cristaux blancs dans le mélange EtOAc-MeOH (90 :10). Il est soluble dans H₂O et répond positivement au test de Molish, caractéristique des sucres.

Sur son spectre de RMN ¹H (D₂O, 500 MHz) (Figure 44), on observe entre autres les signaux

:

- De deux doublets d'un proton chacun à δ_H 5,27 (H-5) et 5,25 (H-7) ;
- D'un doublet dédoublé à δ_H 4,08 (H-8) ;
- Des doublets dédoublés à δ_H 3,88, 3,72 et 3,60 (H-11, H-12) ;
- D'un triplet d'un proton à δ_H 3,99 (H-1) ;
- D'un singulet de deux protons à δ_H 3,46 (H-10).

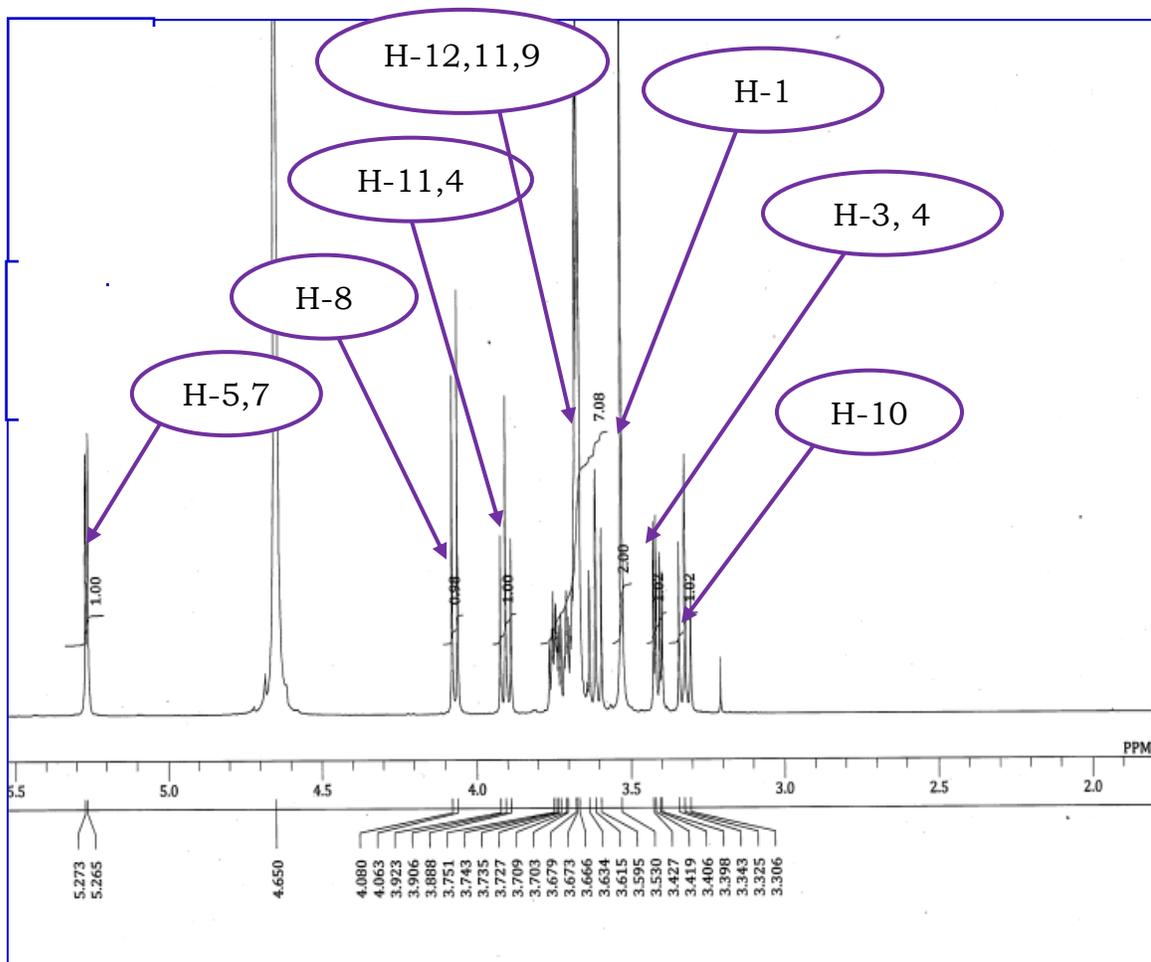


Figure 44 : Spectre de RMN ^1H de AO_{14} (D_2O , 500 MHz)

Sur son spectre de RMN ^{13}C (D_2O , 125 MHz) (Figure 45), on observe 12 signaux parmi lesquels :

- Le signal du carbone quaternaire à δ_{C} 104,0 (C-6) ;
- Les signaux des carbones des deux oxyméthines à δ_{C} 91,7 et 82,5 (C-5 et C-9) ;
- Les signaux des trois oxyméthylènes à δ_{C} 60,7 ; 61,9 et 62,9 (C-11, C-10 et C-12).

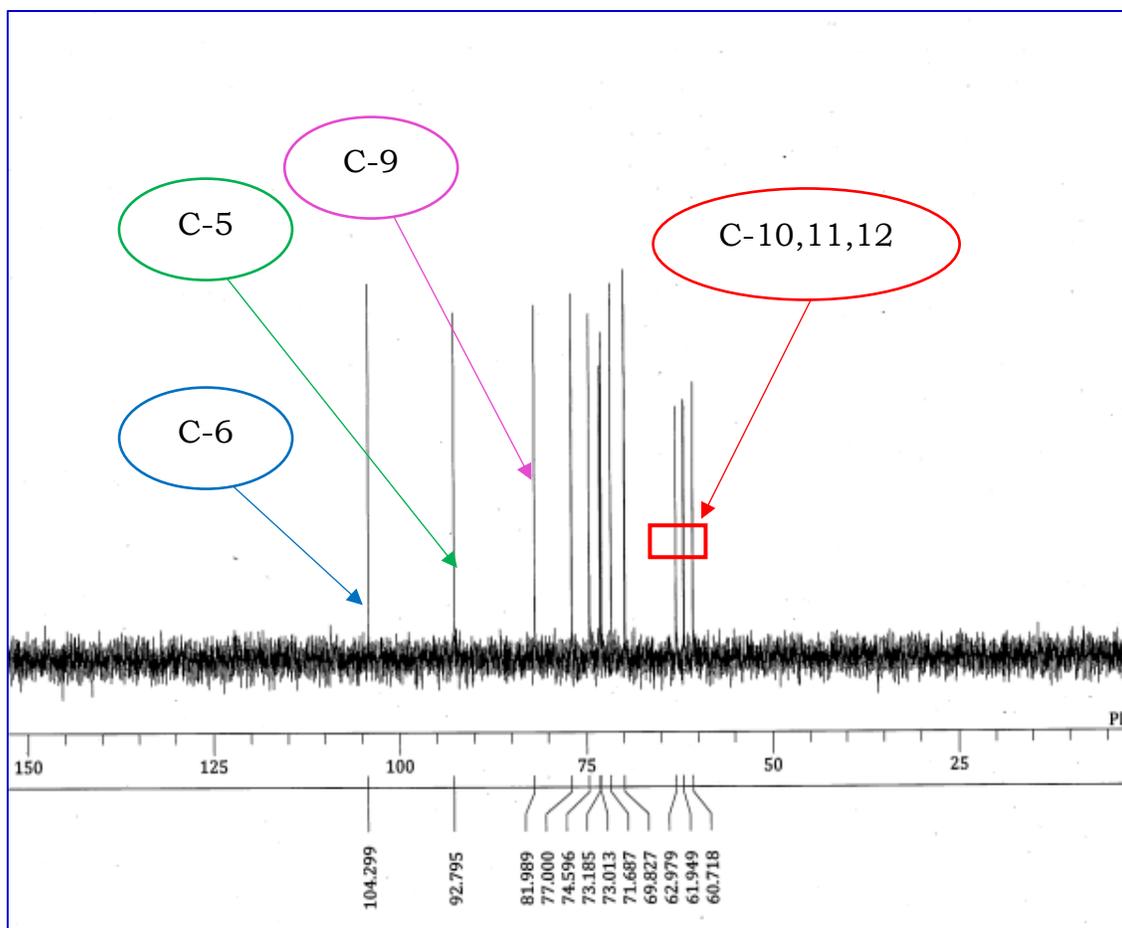
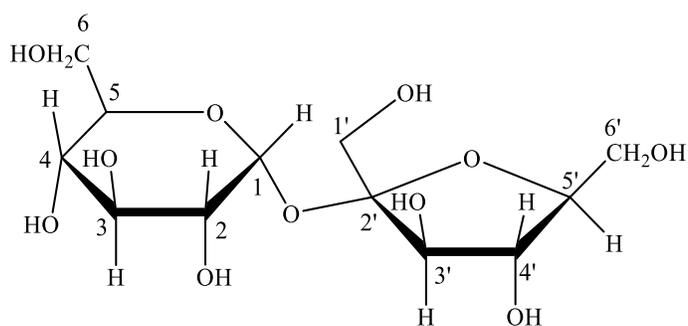


Figure 45 : Spectre de RMN ^{13}C de AO₁₄ (D₂O, 125 MHz)

La comparaison de ces données spectrales avec celles de la littérature (Tableau 14), permet d'identifier AO₁₄ à l' α -D-Glucopyranosyl-O-(1 \rightarrow 2)- β -D-fructofuranoside ou sucrose.



(58)

Tableau 14 : Données spectrales de RMN ^{13}C (125 MHz, H₂O) de AO14 comparées à celles de l' α -D-Glucopyranosyl-O-(1 \rightarrow 2)- β -D-fructofuranoside 150 MHz, CDCl₃, (Jung et al., 2000)

N°	AO ₁₄	α -D-Glucopyranosyl-O-(1 \rightarrow 2)- β -D-fructofuranoside
	δC	δC
1	73,0	
2	69,8	70,4
3	73,1	70,9
4	71,6	71,9
5	92,7	90,2
6	104,2	104,7
7	77,0	75,5
8	74,5	74,0
9	81,9	78,5
10	61,9	63,6
11	60,7	62,7
12	62,9	64,1

En somme nous avons isolé 16 composés et caractérisé 15 composés appartenant à sept classes de métabolites secondaires

- Un lactame
- Cinq flavonoïdes
- Trois triterpènes pentacycliques
- Un alcane
- Un cyclitol naturel
- Quatre stéroïdes
- Un sucre

Dans le but de mieux connaître la chimiotaxonomie du genre *Angylocalyx* en général et de l'espèce *Angylocalyx oligophyllus* en particulier, nous avons identifié les composés volatils et sémi volatil par la méthode de chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

II- COMPOSÉS IDENTIFIÉS PAR LA CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE COUPLE A LA SPECTROMETRIE DE MASSE

II.1- COMPOSÉS IDENTIFIÉS DE L'EXTRAIT DES FEUILLES D'A OLIGOPHYLLUS

La chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectroscopie de masse permet d'identifier et de quantifier les composés organiques volatils et semi-volatils présents dans un extrait.

Tableau 15 : Représentation qualitative et quantitative des compose présent dans FAO

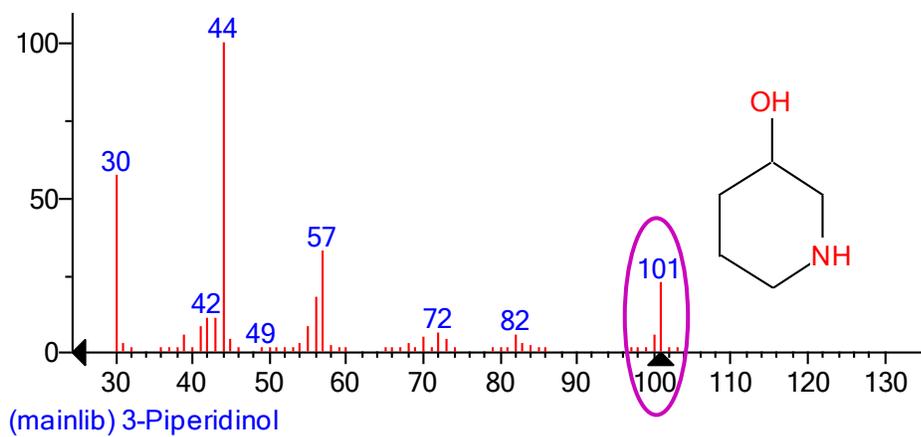
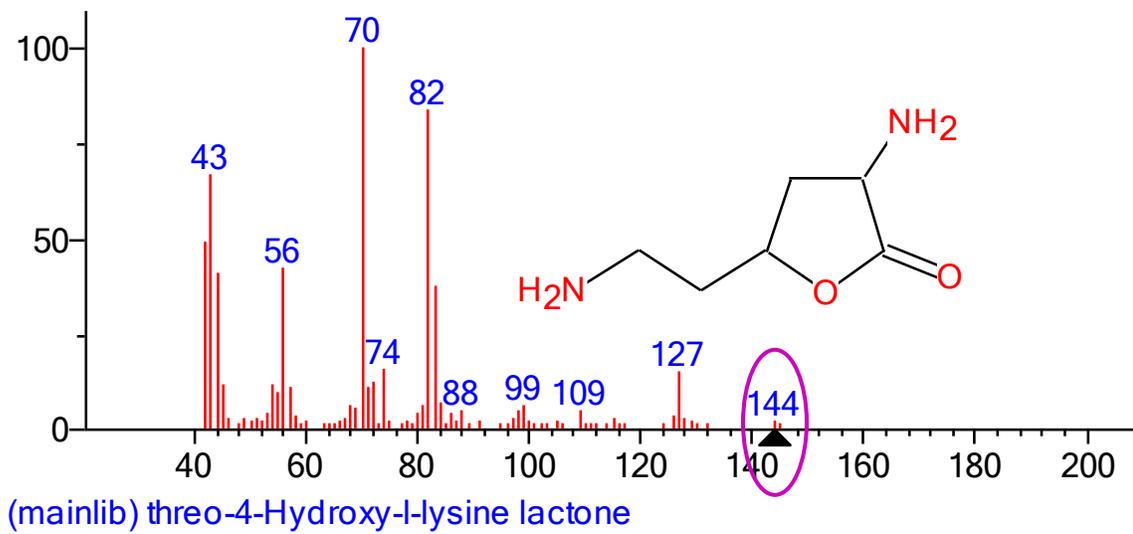
N°	TR	Nom du composé	Formule brute	% du composé	Masse molaire en g/mol
1	8.043	3-Piperidinol	C ₅ H ₁₁ NO	10.83	101
2	15.299	threo-4-Hydroxy-l-lysine lactone	C ₆ H ₁₂ N ₂ O ₂	6.32	144
3	15.454	2-Methoxy-4-vinylphenol	C ₉ H ₁₀ O ₂	2.01	150
4	15.867	4-Hydroxy-2-methylpyrrolidine-2-carboxylic acid	C ₆ H ₁₁ NO ₃	1.27	145
5	16.145	3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonane, 9,9-dimethyl-	C ₉ H ₁₈ N ₂	0.69	154
6	18.048	Bicyclo[3.1.1]hept-3-ene-spiro-2,4'-(1',3'-dioxane), 7,7-dimethyl-	C ₁₂ H ₁₈ O ₂	0.31	194
7	19.538	[1,1'-Bicyclopropyl]-2-octanoic acid, 2'-hexyl-, methyl ester	C ₂₁ H ₃₈ O ₂	0.43	322
8	20.005	3-tert-Butyl-4-hydroxyanisole	C ₁₁ H ₁₆ O ₂	1.56	180
9	23.137	4-((1E)-3-Hydroxy-1-propenyl)-2-methoxyphenol	C ₁₀ H ₁₂ O ₃	3.91	180
10	23.821	Desulphosinigrin	C ₁₀ H ₁₇ NO ₆ S	0.68	279
11	25.384	3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol	C ₂₀ H ₄₀ O	10.35	296
12	25.525	1-Dodecanol, 3,7,11-trimethyl-	C ₁₅ H ₃₂ O	0.9	228
13	26.078	ND	/	1.49	/
14	26.646	ND	/	2.41	/
15	28.267	Hexadecanoic acid, methyl ester	C ₁₇ H ₃₄ O ₂	6.06	270
16	37.531	9-Octadecenoic acid (Z)-, methyl ester	C ₁₉ H ₃₆ O ₂	1.08	296

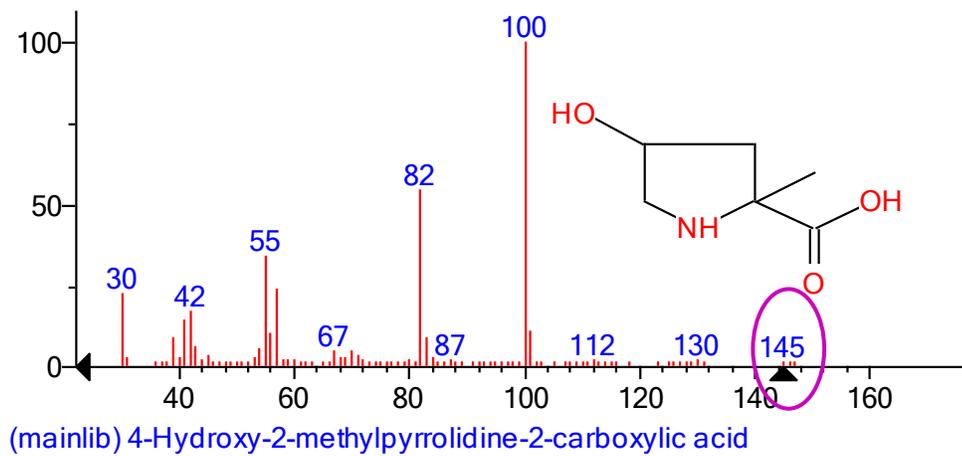
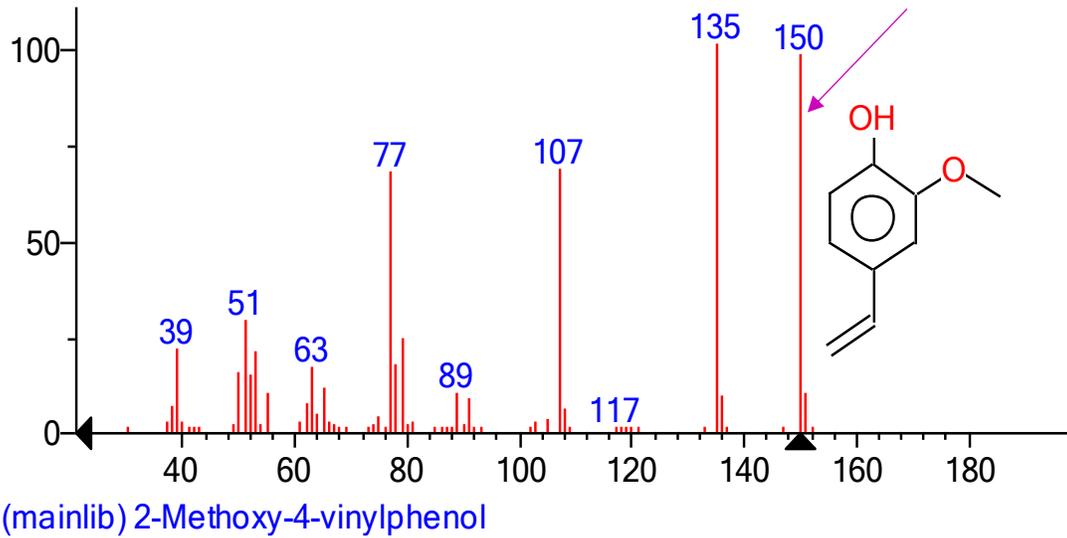
17	38.214	Phytol	C ₂₀ H ₄₀ O	4.91	296
18	39.806	Octadecanoic acid, methyl ester	C ₁₉ H ₃₈ O ₂	2.65	298
19	61.68	3',8,8'-Trimethoxy-3-piperidyl-2,2'-binaphthalene-1,1',4,4'-tetrone	C ₂₈ H ₂₅ NO ₇	0.52	487
20	64.765	Oxiraneundecanoic acid, 3-pentyl-, methyl ester, cis-	C ₁₉ H ₃₆ O ₃	0.3	312
21	66.759	Octacosane	C ₂₈ H ₅₈	5.08	394
22	67.717	9,12,15-Octadecatrienoic acid, 2-[(trimethylsilyl)oxy]-1-[[trimethylsilyl)oxy]methyl]ethyl ester, (Z,Z,Z)-	C ₂₇ H ₅₂ O ₄ Si ₂	0.48	496
23	68.112	γ-Tocopherol	C ₂₈ H ₄₈ O ₂	1.99	416
24	69.016	Tetradecane, 2,6,10-trimethyl-	C ₁₇ H ₃₆	1.7	240
25	69.244	1-Heptatriacotanol	C ₃₇ H ₇₆ O	0.56	536
26	70.6	ND	/	1.67	/
27	71.013	Stigmasterol	C ₂₉ H ₄₈ O	3.74	412
28	71.993	ND	/	12.81	/
29	73.068	ND	/	2.12	/
30	73.643	Lupeol	C ₃₀ H ₅₀ O	7.76	426
31	74.717	ND		1.69	/
32	75.227	Urs-12-en-28-oic acid, 3-hydroxy-, methyl ester, (3β)-	C ₃₁ H ₅₀ O ₃	1.75	470
				100.03	

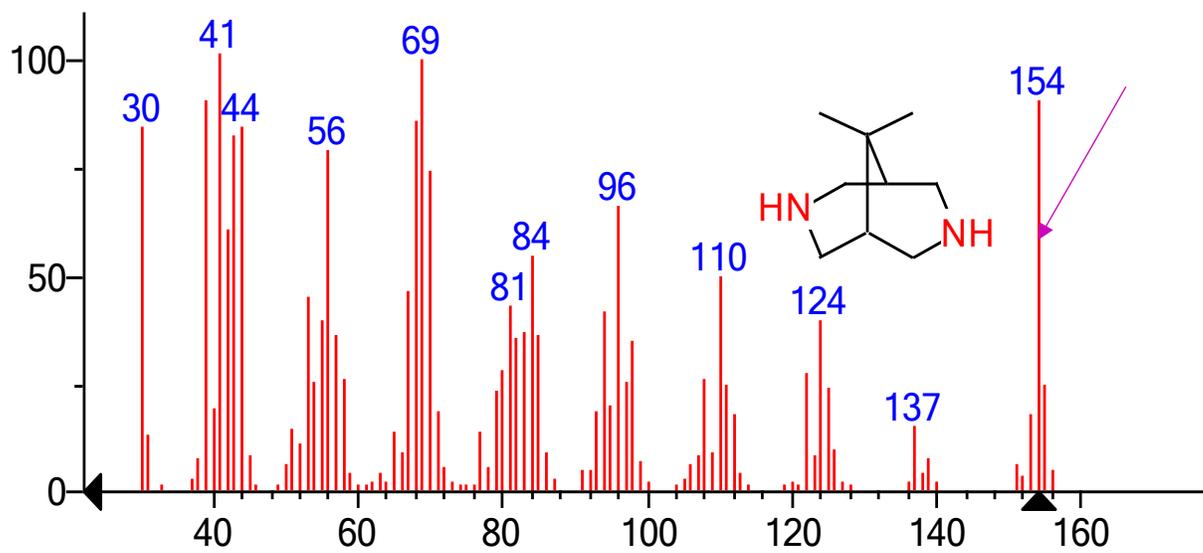
FAO : Extrait des feuilles d'*A oligophyllus*

TR : Temps de Détention,

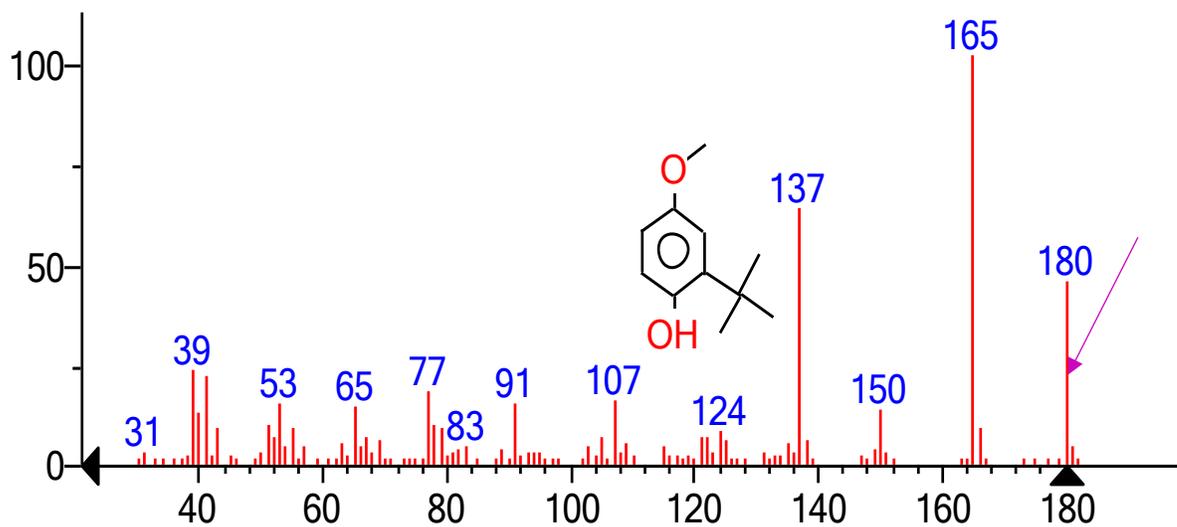
ND : Non Déterminer



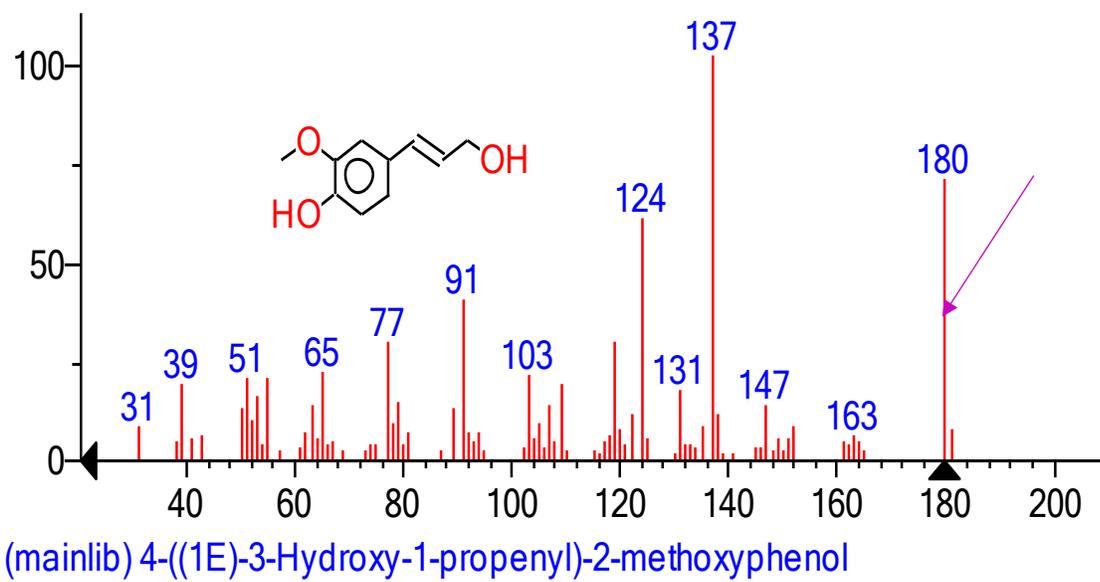


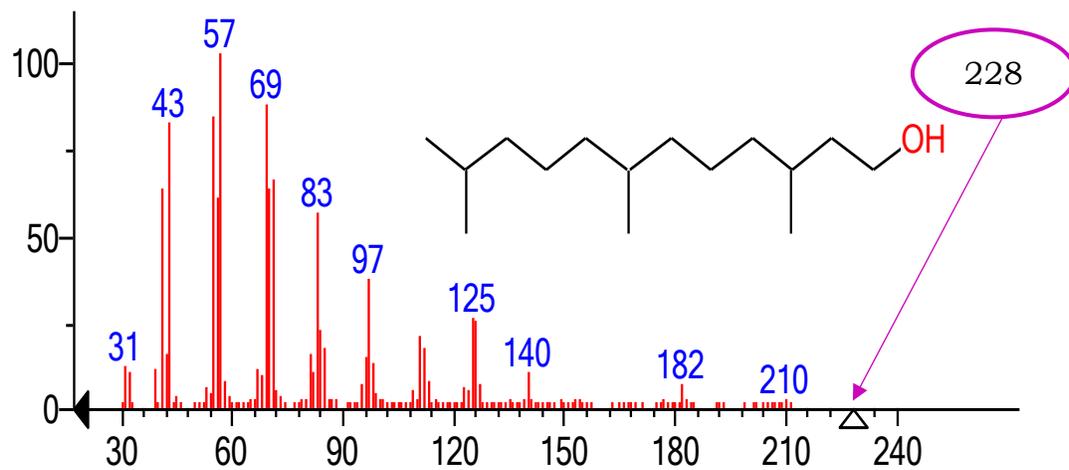


(mainlib) 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonane, 9,9-dimethyl-

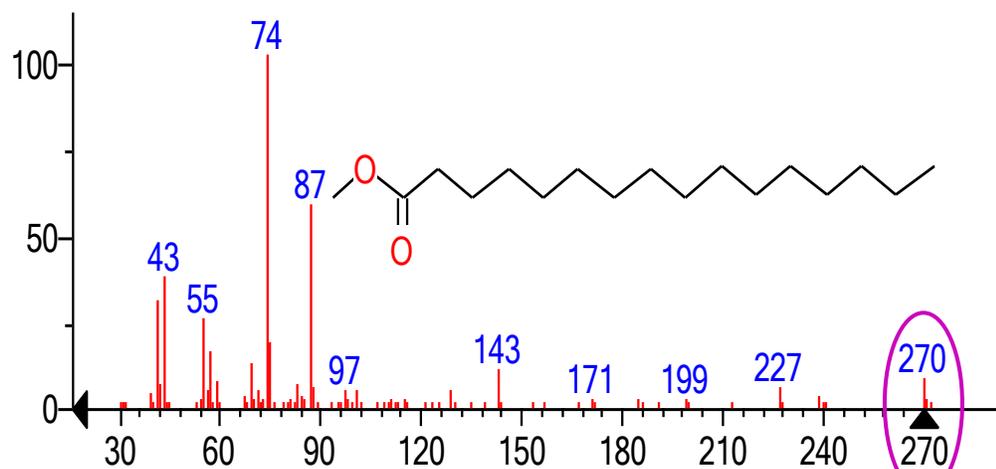


(replib) 3-tert-Butyl-4-hydroxyanisole

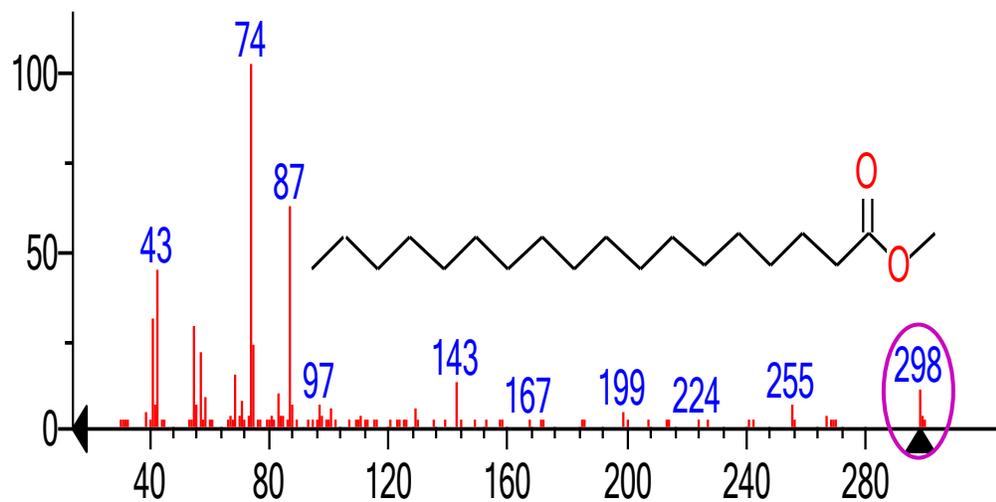




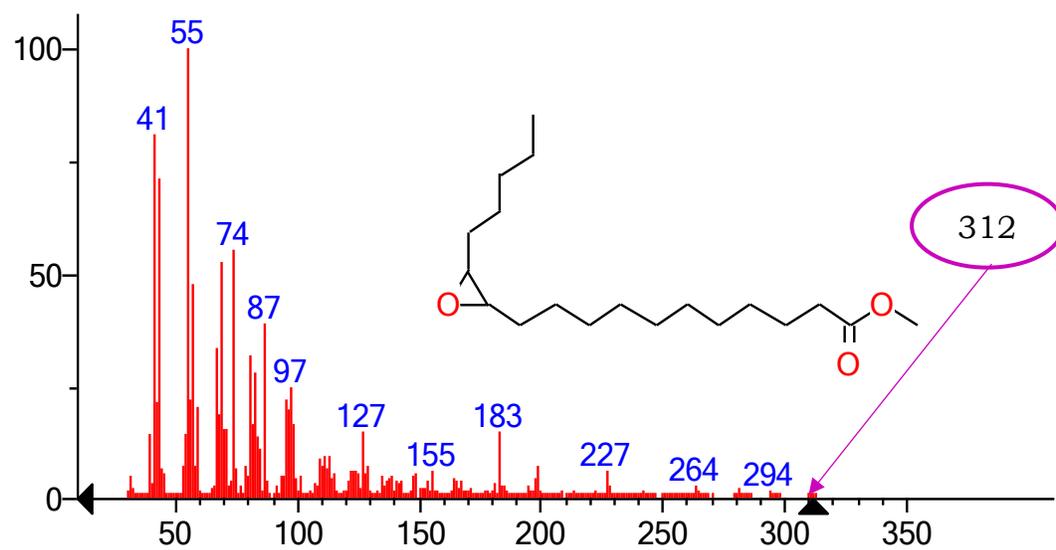
(replib) 1-Dodecanol, 3,7,11-trimethyl-



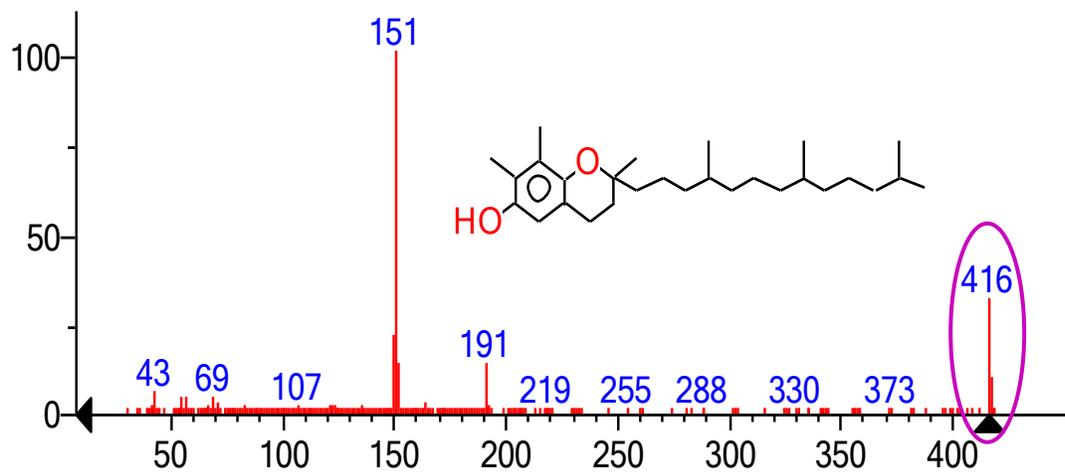
(replib) Hexadecanoic acid, methyl ester



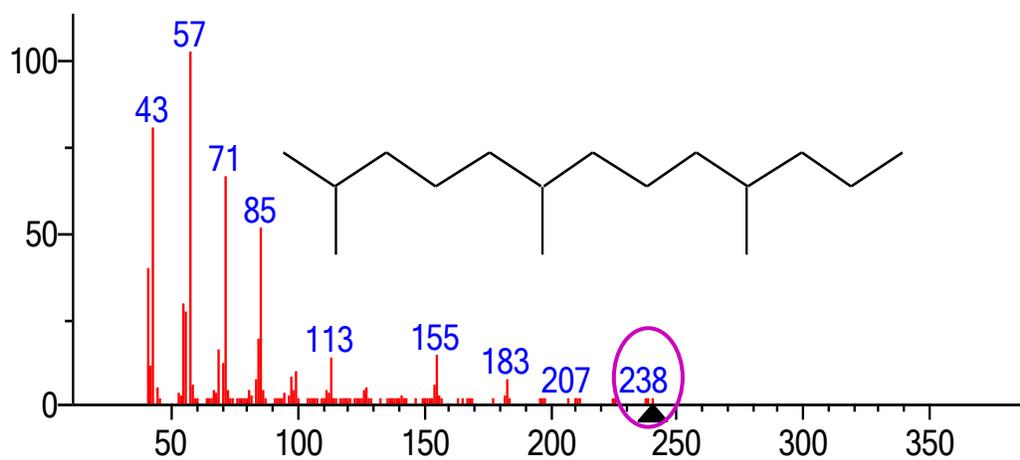
(replib) Octadecanoic acid, methyl ester



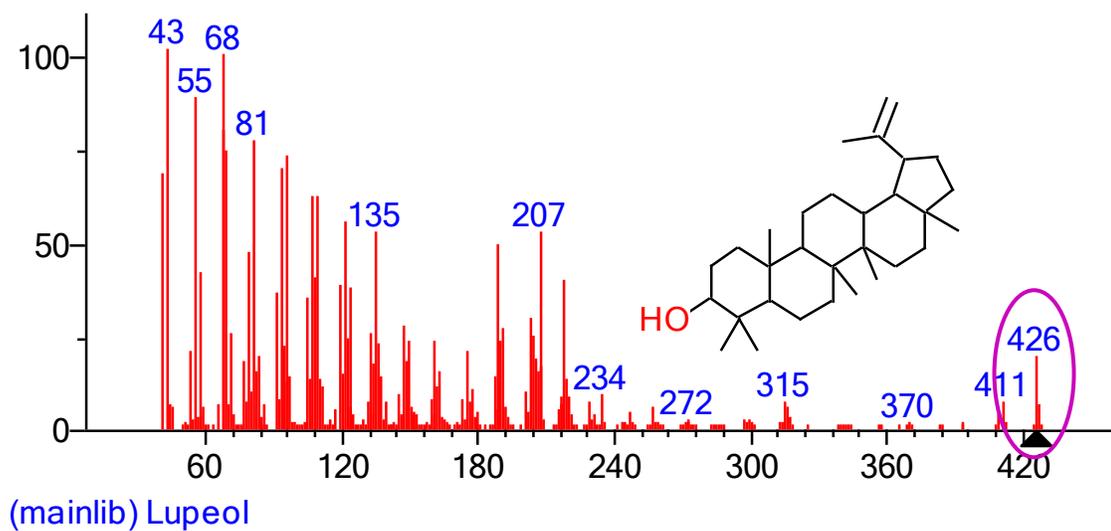
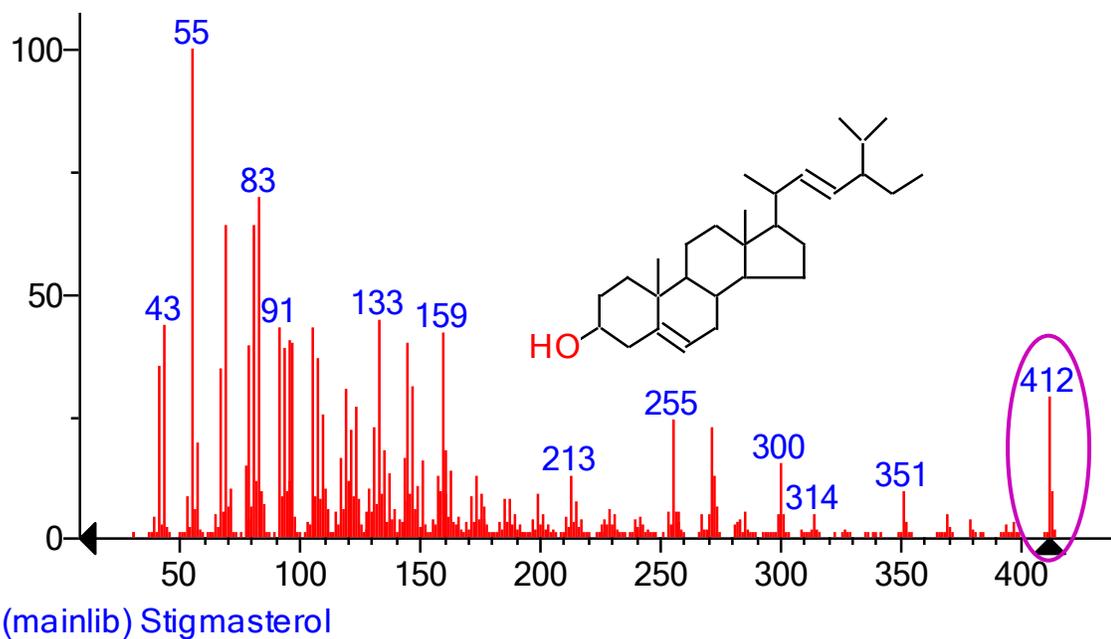
(mainlib) Oxiraneundecanoic acid, 3-pentyl-, methyl ester, cis-



(replib) γ-Tocopherol



(mainlib) Tetradecane, 2,6,10-trimethyl-



II-2- COMPOSÉS IDENTIFIÉS DE L'EXTRAIT DU TRONC D'A OLIGOPHYLLUS

Tableau 16 : Représentation qualitative et quantitative des compose présent dans TAO

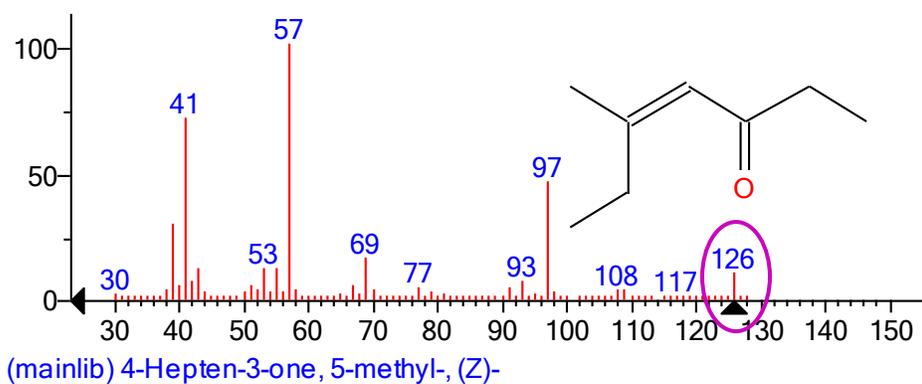
N°	RT	Nom du composé	Formule brute	% du composé	Masse molaire en g/mol
1	7.656	2-Furancarboxaldehyde, 5-methyl-	C ₆ H ₆ O ₂	1.26	110
2	8.108	ND	/	0.6	/
3	9.688	4,4-Ethylenedioxy-pentanenitrile	C ₇ H ₁₁ NO ₂	1.49	141
4	10.947	9-Oxabicyclo [6.1.0]nonan-4-ol	C ₈ H ₁₄ O ₂	0.39	142
5	11.96	ND	/	8.26	/
6	13.888	4-Hepten-3-one, 5-methyl-, (Z)-	C ₈ H ₁₄ O	6.2	126
7	15.454	2-Methoxy-4-vinylphenol	C ₉ H ₁₀ O ₂	4.6	150
8	16.149	Phenol, 2,6-dimethoxy-	C ₈ H ₁₀ O ₃	2.78	154
9	18.055	Bicyclo[3.1.1] hept-3-ene-spiro-2,4'-(1',3'-dioxane), 7,7-dimethyl-	C ₁₂ H ₁₈ O ₂	0.82	194
10	20.012	1,2,4-Cyclopentanetrione, 3-(2-pentenyl)-	C ₁₀ H ₁₂ O ₃	1.71	180
11	22.331	Desulphosinigrin	C ₁₀ H ₁₇ NO ₆ S	1.21	279
12	23.116	4-((1E)-3-Hydroxy-1-propenyl)-2-methoxyphenol	C ₁₀ H ₁₂ O ₃	7.18	180
13	26.711	3-Trifluoroacetoxypentadecane	C ₁₇ H ₃₁ F ₃ O ₂	2.7	324
14	28.252	Hexadecanoic acid, 15-methyl-, methyl ester	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	0.37	284
15	29.298	Dibutyl phthalate	C ₁₆ H ₂₂ O ₄	8.48	278
16	30.857	Acetamide, N-methyl-N-[4-(3-hydroxypyrrolidinyl) -2-butynyl] -	C ₁₁ H ₁₈ N ₂ O ₂	1.4	210
17	57.652	8-Methyl-6-nonenamide	C ₁₀ H ₁₉ NO	0.68	169
18	58.564	ND	/	0.31	/
19	60.34	Didodecyl phthalate	C ₃₂ H ₅₄ O ₄	0.8	502
20	61.675	1,2-Benzenedicarboxylic acid, diheptyl ester	C ₂₂ H ₃₄ O ₄	5.44	362
21	62.076	Phthalic acid, butyl undecyl ester	C ₂₃ H ₃₆ O ₄	0.47	376

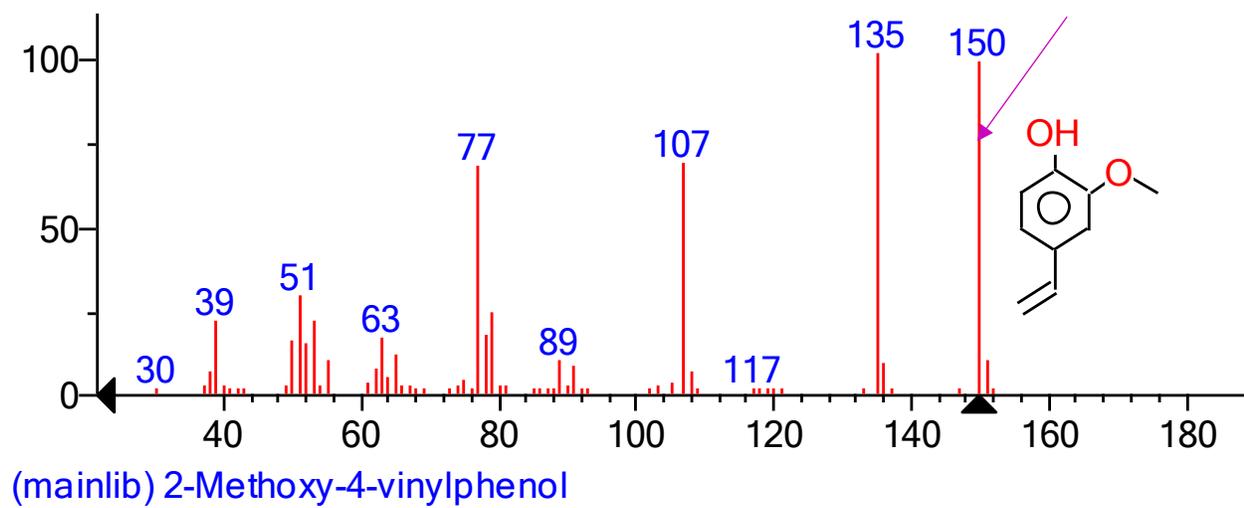
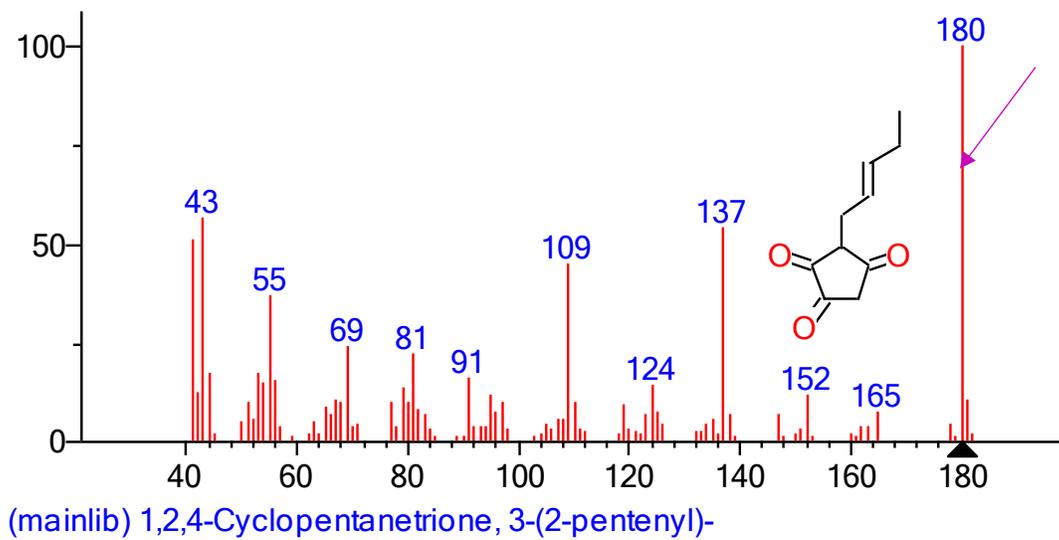
22	62.185	ND	/	0.65	/
23	62.318	Mannosamine	C ₆ H ₁₃ NO ₅	0.09	179
24	63.273	ND	/	6.04	/
25	63.429	Acetic acid, 2,3-dihydro-7-methyl-2-oxo-6-(phenylmethyl) thiazolo[4,5-b] pyridin-5-yl ester	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	0.89	314
26	64.641	ND	/	3.98	/
27	65.292	9-Octadecenamide, (Z)-	C ₁₈ H ₃₅ NO	12.68	281
28	65.849	ND	/	1.58	/
29	66.08	Pregnan-20-one, 3-(acetyloxy)-5,6-epoxy-, (3β,5α,6α)-	C ₂₃ H ₃₄ O ₄	3.66	374
30	66.685	Cephalotaxine, 3-deoxy-3,11-epoxy-, (3α,11α)-	C ₁₈ H ₁₉ NO ₄	9.06	313
31	71.955	2H-Pyran, tetrahydro- 2-(7-heptadecyloxy)	C ₂₂ H ₄₀ O ₂	2.3	336
32	75.211	ND	/	1.94	/
				100.02	

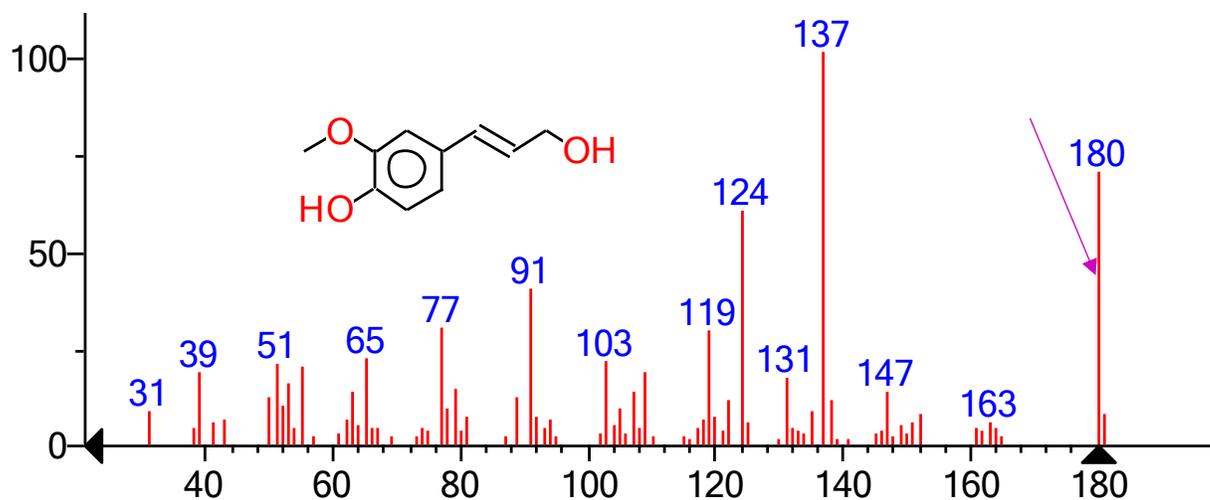
TAO : Extrait du tronc d'*A oligophyllus*

TR : Temps de Détention,

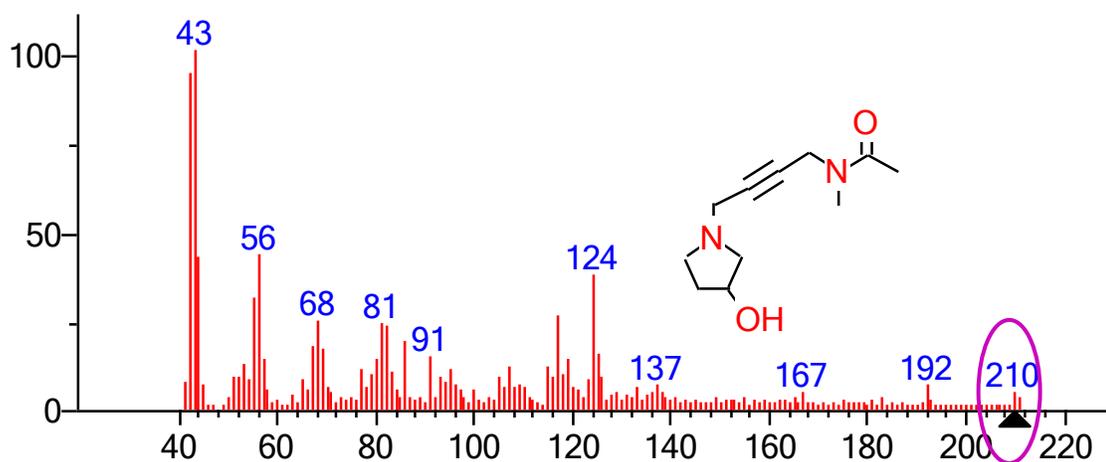
ND : Non Déterminer



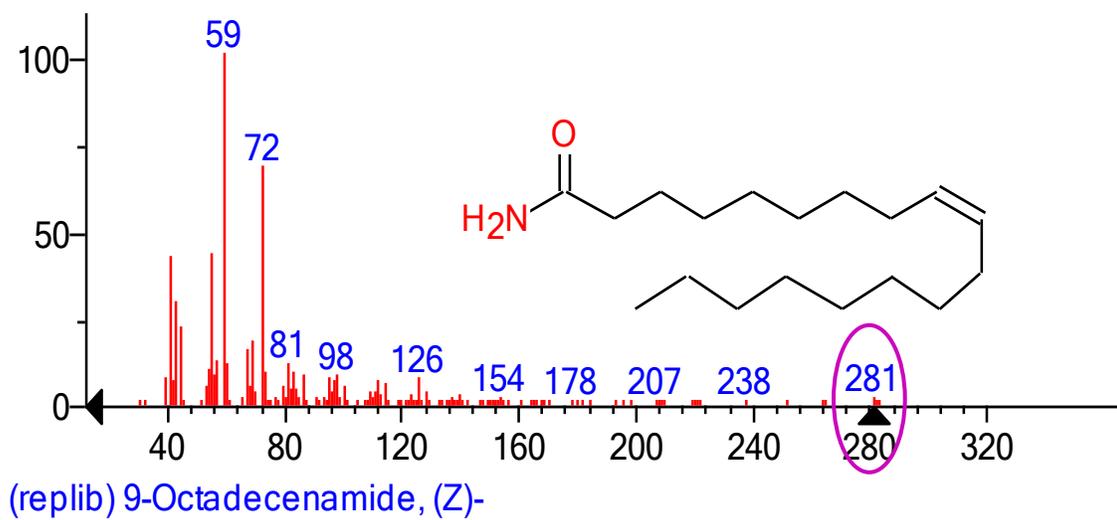
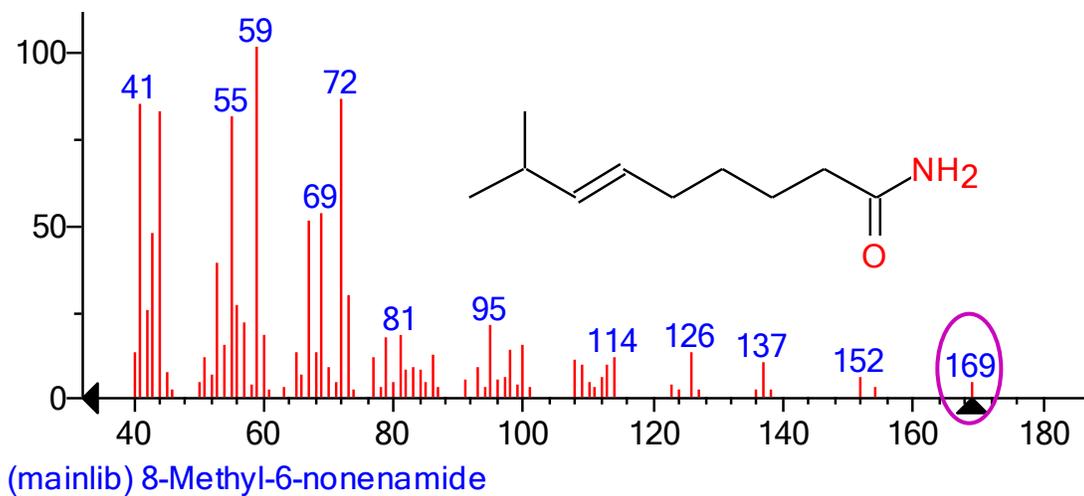


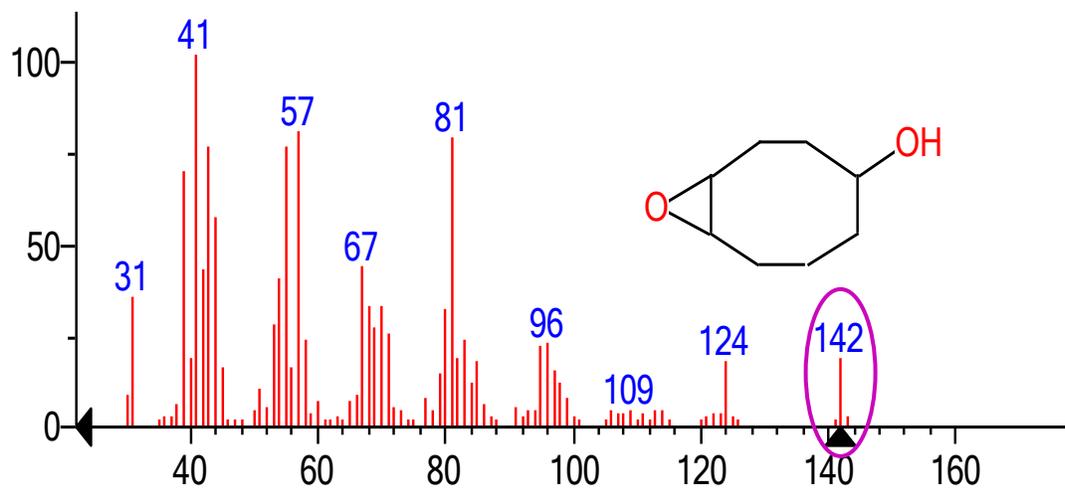


(mainlib) 4-((1E)-3-Hydroxy-1-propenyl)-2-methoxyphenol

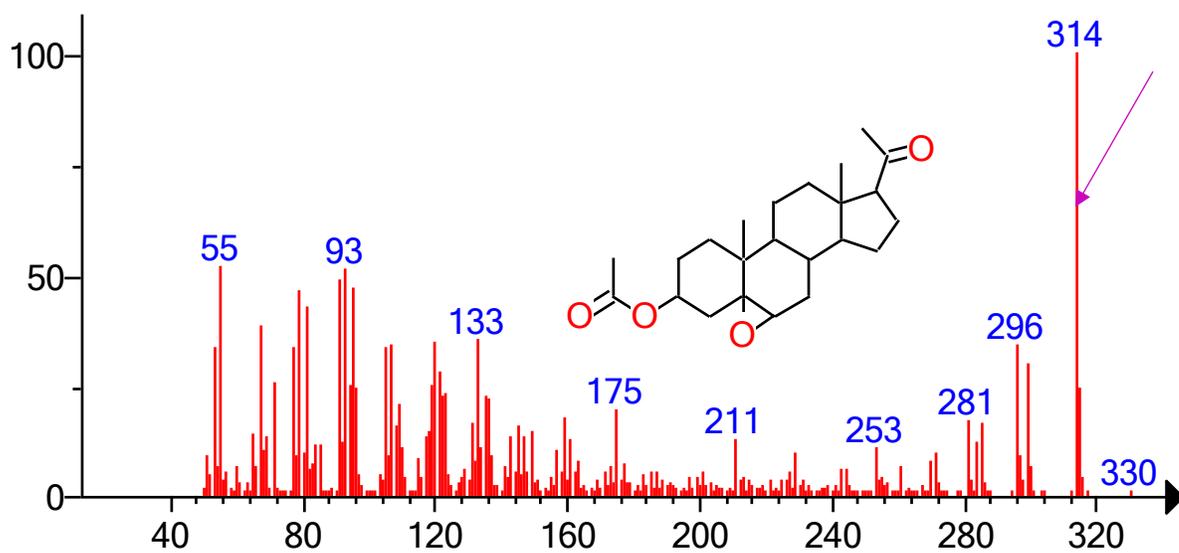


(mainlib) Acetamide, N-methyl-N-[4-(3-hydroxypyrrolidiny)-2-butynyl]-

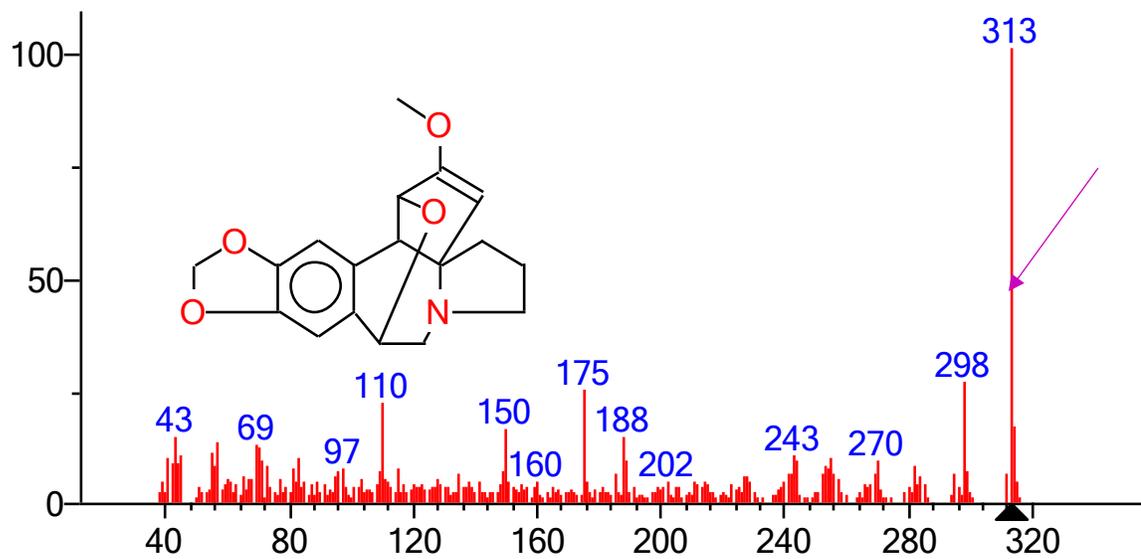
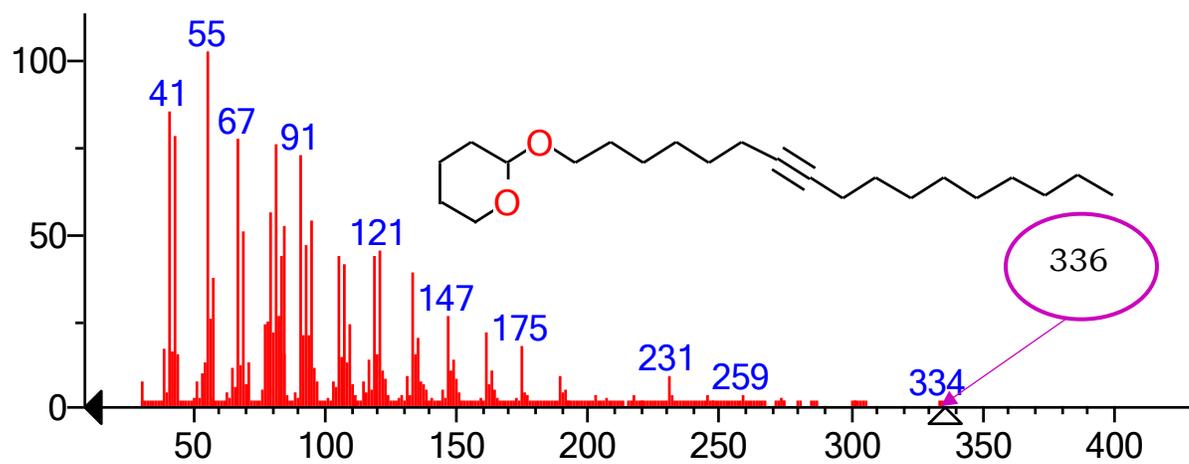




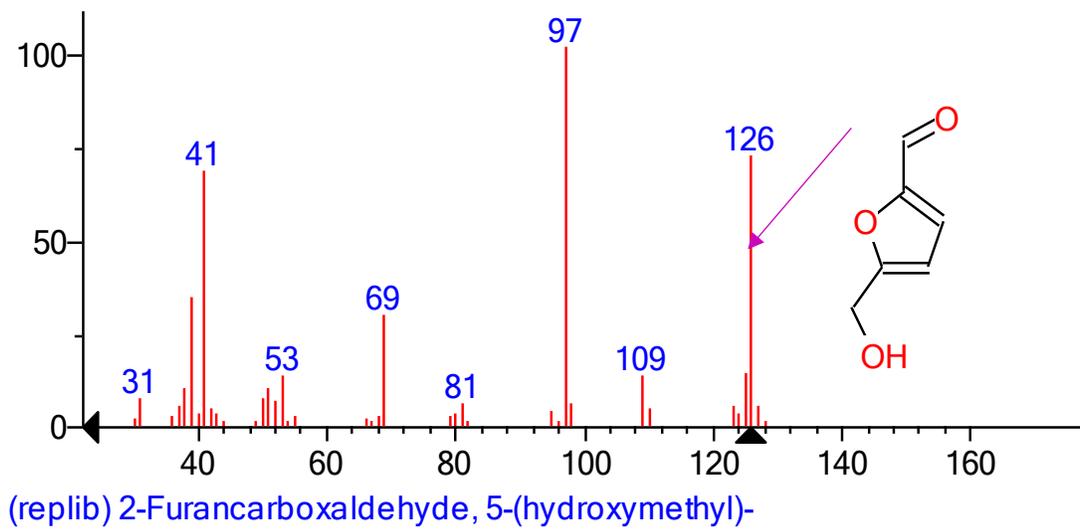
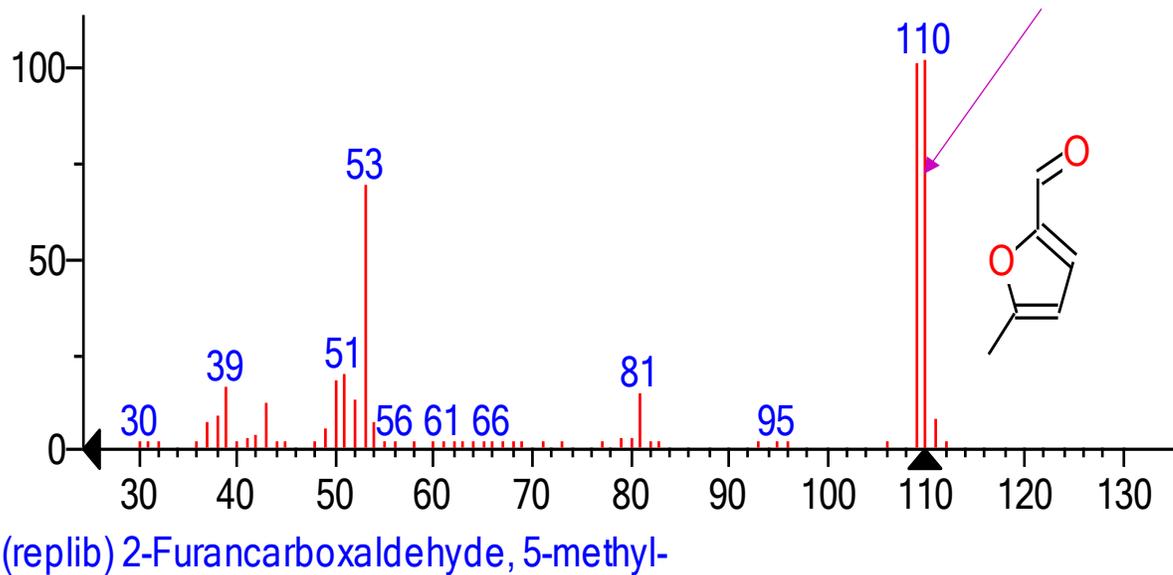
(mainlib) 9-Oxabicyclo[6.1.0]nonan-4-ol

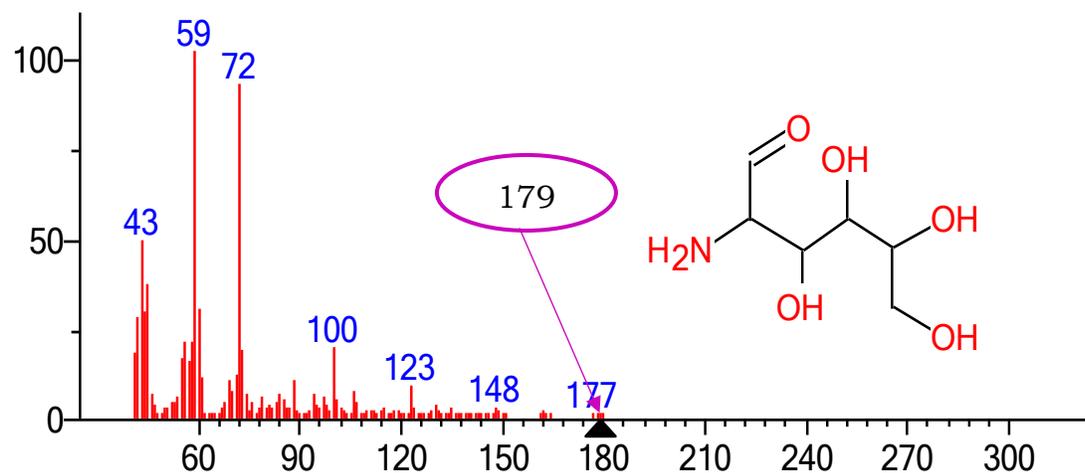


(mainlib) Pregnan-20-one, 3-(acetyloxy)-5,6-epoxy-, (3β,5α,6α)-

(mainlib) Cephalotaxine, 3-deoxy-3,11-epoxy-, (3 α ,11 α)-

(mainlib) 2H-Pyran, 2-(7-heptadecynyloxy)tetrahydro-





(mainlib) Mannosamine

III- TESTS BIOLOGIQUES

III-2 ACTIVITÉS BIOLOGIQUES DES EXTRAITS DES FEUILLES ET DU TRONC D'*A. OLIGOPHYLLUS*

III.2.1- Activité cytotoxique des extraits au CH₂Cl₂/MeOH du tronc et des feuilles d'*A. oligophyllus*

Les extraits au CH₂Cl₂/MeOH du tronc et des feuilles d'*A. oligophyllus* ont été testés pour leur activité cytotoxique sur les cellules des reins de singes. (Tableau 17).

Tableau 17 : Activité cytotoxique des extraits CH₂Cl₂/MeOH du tronc et des feuilles d'*A. oligophyllus*

Extrait	Activité cytotoxique
	Pourcentage de viabilité [%]
Extrait feuilles	161,64
Extrait du tronc	155,78
Référence (DMSO 10%)	18,94

Il ressort de ce tableau que les extraits testés ne sont pas toxiques sur les cellules du rein de singe. Lorsqu'on met l'extrait dans le milieu contenant les cellules, il y a aucune mort cellulaire. Les cellules se développent et se multiplient. Par contre lorsqu'on met le DMSO dilué à 10%, il y a 81,06% de mort cellulaire

III.2.2- Activité antibactérienne et antifongiques des extraits au CH₂Cl₂/MeOH du tronc et des feuilles d'*A. oligophyllus*

Les extraits au CH₂Cl₂/MeOH du tronc et des feuilles d'*A. oligophyllus* ont été testés sur les souches de bactéries *Staphylococcus aureus* BAA977, *Staphylococcus aureus* NR46003,

Staphylococcus aureus NR25923, *Staphylococcus aureus* ATTC43300, et champignons phytopathogènes *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida albicans* NR29451. (Tableau 18).

Tableau 18 : Activité antibactérienne et antifongique des extraits au CH₂Cl₂/MeOH du tronc et des feuilles d'*A. oligophyllus*

Souches	CMI (µg/ml)			
	Extraits bruts		Références	
	FAO	TAO	Ciprofloxacine	Fluconazole
<i>Staphylococcus aureus</i> BAA977	500	500	12,5	/
<i>Staphylococcus aureus</i> NR46003	500	>500	0,097	/
<i>Staphylococcus aureus</i> NR25923	>500	500	3,125	/
<i>Staphylococcus aureus</i> ATTC43300	>500	>500	6,25	/
<i>Candida parapsilosis</i>	500	>500	/	31,25
<i>Candida krusei</i>	>500	>500	/	31,25
<i>Candida albicans</i> NR29451	>500	>500	/	31,25

FAO : Feuille d'*Angylocalyx oligophyllus*

TAO : Tronc d'*Angylocalyx oligophyllus*

Selon Tamokou et *al.*, (2017), l'activité antimicrobienne d'un extrait est considérée comme très actif si la CMI < 100 µg/ml, significative si 100 < CMI < 512 µg/ml, modéré si 521 < CMI < 2048 µg/ml, faible si CMI > 2048 µg/ml, non actif si CMI > 10000 µg/ml.

De ce tableau **18**, il ressort que des 4 souches bactériennes testées, les extraits FAO et TAO ont montré une activité antibactérienne significative sur deux des 4 souches testées. En effet, l'extrait TAO a montré une activité significative sur *Staphylococcus aureus* BAA977 et *Staphylococcus*

aureus NR25923 tandis que l'extrait FAO a présenté une activité antibactérienne significative sur *Staphylococcus aureus* BAA977 et *Staphylococcus aureus* NR46003 à 500 µg/ml. Néanmoins l'activité de l'extrait reste faible par rapport au composé de référence. Une activité antifongique significative de FAO a été observée uniquement sur l'isolat *Candida parapsilosis* à 500 µg/ml. L'extrait TAO par contre n'a montré aucune activité antifongique significative. Les différences d'activités observées avec les extraits des plantes seraient liées à la qualité et la quantité des substances bioactives contenues dans ceux-ci. En effet, Gordana et *al.*, (2007) ont rapporté que l'activité antimicrobienne des extraits est attribuée aux molécules bioactives présentes dans la plante. Ainsi, l'activité antibactérienne observée sur les extraits FAO et TAO seraient due à la présence des composés phénoliques, des flavonoïdes, des triterpènes et des glycosides qui sont les groupes de métabolites obtenus après fractionnement. D'après Cowan (1999), les flavonoïdes auraient la capacité à se complexer aux protéines solubles et extracellulaires présentes au niveau de la membrane plasmique ; ce qui altérerait sa perméabilité et donc entraînerait la mort de la cellule.

III.2.3- Activité antioxydante des extraits au CH₂Cl₂/MeOH du tronc et des feuilles d'*A. oligophyllus*

Les extraits au CH₂Cl₂/MeOH du tronc et des feuilles d'*A. oligophyllus* ont été testés sur les radicaux DPPH, ABTS et FRAP.

Tableau 19 : Activités DPPH, ABTS et FRAP antiradicalaires des extraits au CH₂Cl₂/MeOH du tronc et des feuilles d'*A. oligophyllus*

Extrait	Piégeage du DPPH [CI ₅₀ (µg/ml)]	Piégeage du radicale ABTS [CI ₅₀ (µg/ml)]	Piégeage par la méthode FRAP [CI ₅₀ (µg/ml)]
Feuilles (FAO)	>250	95,91 ± 15,61	>250
Tronc (TAO)	234,91 ± 15,51	27,83 ± 4,06	>250
Référence : Vitamine C	7,55 ± 0,97	4,22 ± 0,48	4,22 ± 0,48

Il ressort du tableau 19 que seul l'extrait TAO a la capacité à piéger de manière significative le radical DPPH avec un $CI_{50} = 234,91 \pm 15,51 \mu g/ml$, les extraits FAO et TAO ont la capacité à piéger les radicaux ABTS, avec l'extrait TAO ($CI_{50} = 27,83 \pm 4,06 \mu g/ml$) plus actif que FAO. Les extraits FAO et TAO n'ont pas la capacité à piéger les radicaux libres par la méthode FRAP.

Nous pourrions dire que, les métabolites secondaires présents dans ces extraits pourraient expliquer les activités antioxydantes observées. En effet, EL-Hawary et *al.*, (2012) ont rapporté que les composés phénoliques présents dans les plantes seraient responsables de leur activité antioxydante. De plus les flavonoïdes sont également responsables de la stimulation des enzymes antioxydantes. Ses capacités à déclencher la génération d'enzymes antioxydantes dans le corps humain a été testée dans une étude de Soto et *al.*, 2003. Ils ont étudié les effets similaires sur les enzymes antioxydantes chez des rats diabétiques induits par l'alloxane, et ont découvert que les flavonoïdes stimulent la génération de ces enzymes.

Djeridane et *al.*, (2006) ont montré que les flavonoïdes et les tanins sont doués d'une activité antioxydante. Ce qui explique l'activité de l'extrait de TAO car des flavonoïdes ont été isolés de cet extrait. Par contre, des flavonoïdes ont été isolées de FAO son inactivité sur le DPPH et FRAP serait dû à un effet antagoniste avec des autres métabolites secondaires présentent dans cet extrait.

III. 3 ACTIVITÉS BIOLOGIQUES DE QUELQUES COMPOSÉS ISOLÉS DE *A. OLIGOPHYLLUS*

III.3.1- Activité cytotoxique des composés d'*A. Oligophyllus*

L'oligoamide (47) et le pinitol (53) isolés des feuilles d'*A. oligophyllus* ont été testés pour leur activité cytotoxique sur les cellules des reins de singe.

Tableau 20 : Activité cytotoxique des composés d'A. *Oligophyllus*.

Composés	Activité cytotoxique
	Pourcentage de viabilité [%]
Oligoamide	69,4
Pinitol	81,94
Référence : (DMSO 10%)	18,06

De ce tableau **20**, il ressort que les composés testés sont faiblement toxiques sur les cellules du rein du singe. Nous remarquons que, en présence de l'oligoamide, nous avons 30,6 % de mort cellulaire contre 18,06 % de mort en présence du pinitol. Le pinitol est donc moins toxique que l'oligoamide. La toxicité des composés a augmenté par rapport à celle de l'extrait des feuilles d'A. *oligophyllus* où les composés ont été isolés. Ceci pourrait s'expliquer par l'effet de synergie des métabolites secondaires présents dans cet extrait.

III.3.2- Activité antibactérienne et antifongique des composés des feuilles d'A. *oligophyllus*

L'oligoamide (**47**) et pinitol (**53**) ont été testés sur les souches de bactéries *Staphylococcus aureus* BAA977, *Staphylococcus aureus* NR46003, *Staphylococcus aureus* NR25923, *Staphylococcus aureus* ATTC43300, et champignons phytopathogènes *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida albicans* NR29451 (Tableau **21**).

Tableau 21 : Activité antibactérienne et antifongique des composés des feuilles d'*A. Oligophyllus*

<i>Souches</i>	CMI (µg/ml)			
	Composés isolés		Références	
	pinitol	oligoamide	Ciprofloxacine	Fluconazole
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>BAA977</i>	>250	>250	12,5	/
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>NR46003</i>	>250	>250	0,097	/
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>NR25923</i>	>250	>250	3,125	/
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>ATTC43300</i>	>250	>250	6,25	/
<i>Candida parapsilosis</i>	125	250	/	31,25
<i>Candida krusei</i>	>250	>250	/	31,25
<i>Candida albicans</i> <i>NR29451</i>	>250	>250	/	31,25

Selon Tamokou et *al.*, (2017), l'activité antimicrobienne d'un composé est considérée comme très actif si la CMI < 1 µg/ml, significative si 1 < CMI < 10 µg/ml, modéré si 10 < CMI < 100 µg/ml, faible si 100 < CMI < 1000 µg/ml, non actif si CMI > 1000 µg/ml.

De ce tableau **21**, il ressort que l'oligoamide et le pinitol n'ont présenté aucune activité antibactérienne. Une faible activité antifongique a été observée uniquement sur l'isolat *Candida parapsilosis*, avec le pinitol (CMI de 125 µg/ml) plus actif que l'oligoamide.

Ces résultats permettent également de constater que l'extrait des feuilles d'*A. oligophyllus* est actif sur deux souches de bactérie et les composés isolés de cet extrait ne le sont pas. L'absence d'activité antibactérienne de ses composés isolés serait due au fractionnement. En effet, Nwodo et *al.* (2010) ont rapporté que le fractionnement d'un extrait change de façon positive ou négative son activité en concentrant les substances actives dans l'une des fractions, ou en les distribuant dans les différentes fractions. De plus ce manque d'activité des composés peut également s'expliquer par l'effet de synergie des différents métabolites secondaires présents dans l'extrait.

III.3.3- Propriété inhibitrice des composés sur les enzymes

Compte tenu du rôle que jouent certains enzymes qui, est celui de catalyser (accélérer) les réactions chimiques dans l'organisme du diabétique, il nous a paru judicieux d'effectuer des tests d'activités inhibitrices *in vitro* des composés sur les enzymes uréase et l'alphaglucosidase. L'oligoamide (**47**), pinitol (**53**), la formononetin (**43**), l'afromosin (**44**) et la 3-méthoxydaidzein (**48**) isolés des extraits bruts au CH₂Cl₂/MeOH du tronc et des feuilles d'*A. oligophyllus* ont été évalués. Ceci dans le but de rechercher de nouveaux agents thérapeutiques pouvant inhiber d'une part l'enzyme uréase qui favorise la suivie de l'*Helicobacter pylori* dans les parois stomacales et d'autre part, pouvant inhiber l'enzyme l'alphaglucosidase qui accélère l'action du glucose dans l'estomac augmentant ainsi le taux du glucose dans le sang.

III.3.3.1- Propriété inhibitrice *in vitro* des composés sur l'uréase

Tableau 22 : Propriété inhibitrice *in vitro* des composés sur l'uréase

Composés	Inhibition de l'uréase [IC ₅₀ (µg/ml)]
Oligoamide	69,1 ± 0,61 ^d
Pinitol	64,2 ± 0,14 ^c
Afromosin	68,2 ± 0,15 ^d
3-Méthoxydaidzein	61,8 ± 0,26 ^b
Formononetin	72,4 ± 0,19 ^e
Référence: THIOUREA	22,1±1,9 ^a

Légende : les moyennes dans chaque colonne portant les lettres alphabétiques différentes sont statistiquement différentes au seuil de probabilité de 5%

Du tableau 22 il en ressort que les composés testés ont la capacité à inhiber l'enzyme uréase avec une IC₅₀ variant de 61,8 à 72,4µg/ml. La 3-méthoxydaidzein est plus active (IC₅₀ = 61,8 µg/ml)

tandis que la formononetin est moins actif. Il est à noter que les composés l'oligoamide et l'afromosin sont statistiquement identiques. De plus IC_{50} de la thiourea utilisée comme enzyme de référence est pratiquement 3 fois inférieure à celle des 5 composés testés traduisant une activité statistiquement supérieure ($p < 0,05$) à celle des composés.

III.3.3.2- Propriété inhibitrice in vitro des composés sur l'alphaglucosidase

Tableau 23 : Propriété inhibitrice in vitro des composés sur l'alphaglucosidase

Composés	Inhibition de l' α -glucosidase [CI_{50} (μ g/ml)]
Oligoamide	NS
Pinitol	NS
Afromosin	$39,4 \pm 1,47^d$
3-Méthoxydaidzein	$32,6 \pm 0,85^c$
Formononetin	$28,8 \pm 0,72^b$
Référence: DNJ	$3,39 \pm 2,47^a$

DNJ : Deoxynojirimycin.

Légende : les moyennes dans chaque colonne portant les lettres alphabétiques différentes son statistiquement différent au seuil de probabilité de 5%.

Du tableau **23**, il ressort que les composés testés ont une très faible capacité à inhiber l'alphaglucosidase avec une IC_{50} variant de 28,8 à 39,4 μ g/ml. La formononetin était plus actif ($IC_{50} = 28,8 \mu$ g/ml) tandis que l'afromosin était moins actif. De plus IC_{50} de la DNJ utilisée comme enzyme de référence est pratiquement 10 fois inférieure à celle des 5 composés testés traduisant une activité statistiquement très supérieure ($p < 0,05$) à celle des composés.

III.3.4-Activité antioxydante des composés d'*A. oligophyllus*

Les composés d'*A. oligophyllus* ont été testé sur le radical DPPH, ABTS et FRAP

III.3.4.1- Activités DPPH antiradicalaires des composés d'*A. oligophyllus*

Les composés isolés des extraits bruts au CH₂Cl₂/MeOH (1 : 1) du tronc et des feuilles d'*A. oligophyllus* à savoir l'oligoamide (**50**), pinitol (**55**), la formononetin (**45**), l'afromosin (**46**) et la 3-méthoxydaidzein (**51**) isolés ont été testés sur le radical DPPH.

Tableau 24 : Activité DPPH antiradicalaire des composés d'*A. oligophyllus*

Composé	Piégeage du DPPH [CI ₅₀ (μg/ml)]
Oligoamide	72,9 ± 0,11 ^c
Pinitol	75,2 ± 0,41 ^d
Afromosin	76,5 ± 0,19 ^e
3-Méthoxydaidzein	71,2 ± 0,49 ^b
Formononetin	77,1 ± 0,21 ^f
Reference: BHA	44,2±0,14 ^a

BHA: Butyl Hydroxyanisole

Légende : les moyennes dans chaque colonne portant les lettres alphabétiques différentes sont statistiquement différentes au seuil de probabilité de 5%.

Du tableau **24** il ressort que, les composés testés ont une capacité à piéger le radical DPPH avec des CI₅₀ variant de 71,2 à 77,1 μg/ml. La 3-méthoxydaidzein était le plus actif (IC₅₀ = 71,2 μg/ml) tandis que la formononetin était moins active. De plus la CI₅₀ du BHA utilisé comme antiradicalaire de référence est environ 2 fois inférieure à celle des composés testés, traduisant une activité statistiquement supérieure (p < 0,05) à celle des composés.

II.3.4.2- Activités ABTS antiradicalaires et par la méthode FRAP des composés des feuilles d'*A. oligophyllus*

Tableau 25 : Activités ABTS antiradicalaires et par la méthode FRAP des composés d'*A. oligophyllus*.

Composés	Activité ABTS antiradicalaires [CI ₅₀ (µg/ml)]	Piégeage antiradicalaires par la méthode FRAP [CI ₅₀ (µg/ml)]
Oligoamide	>250	>250
Pinitol	>250	>250
Vitamine C	4,22 ± 0,48	4,22 ± 0,48

Du tableau **25** il ressort que, les composés testés n'ont montré aucune Activité ABTS antiradicalaires et par la méthode FRAP.

En somme, Les extraits bruts au CH₂Cl₂/MeOH (1 : 1) des feuilles et du tronc d'*Angylocalyx oligophyllus* ont des potentialités, antibactériennes pour les unes, antifongiques pour les autres sur certaines souches de bactéries et de champignons testées. Ils sont également antioxydants et ne sont pas toxiques pour les cellules de rein de singe. Ces activités sont justifiées par la présence de métabolites secondaires isolés de ses différents extraits bruts. Parmi les métabolites secondaires isolés et testés, il ressort qu'ils ont des potentialités antioxydantes, antifongiques et sont légèrement toxiques pour les cellules du rein de singe. Ces composés sont également des inhibiteurs de l'uréase et certains de l'alphaglucosidase.

En plus de ces différents composés testés, le pinitol isolé des feuilles d'*Angylocalyx oligophyllus* est un antidiabétique déjà présent sur le marché. D'autres composés isolés et décrits ici tels que le lupéol, l'acide ursolique, le bétasitostérol, la formononétine, l'afromosine ont déjà été testés et ont des propriétés activités antidiabétiques. Ces différents résultats justifient l'utilisation d'*Angylocalyx oligophyllus* en médecine traditionnelle dans le traitement des infections de l'œil et du diabète

CONCLUSION GÉNÉRALE

Le présent travail avait pour objectif l'étude chimique et l'évaluation de l'activité antidiabétique d'*A. oligophyllus* (Fabaceae-Fabiodeae), plante médicinale utilisée dans le traitement du diabète et des infections de l'œil. Au terme de nos investigations 15 ont été caractérisés au moyen des techniques chromatographiques usuelles (CC, CCM). L'analyse structurale de ces derniers a été réalisée grâce aux techniques physicochimiques et spectroscopiques (IR, UV, SM, RMN 1D et 2D) et par comparaison avec les données de la littérature. Ces 15 composés appartiennent à sept classes de métabolites secondaires parmi lesquels :

- un lactame : dérivé nouveau de lactame que nous avons appelé oligoamide
- cinq flavonoïdes : la formononetine, la 4-méthoxydainzeine, l'afromosine, la 8-O-méthylretusine, la 8-prénylpinocembrine.
- trois triterpènes pentacycliques : l'acide arjunorique, l'acide ursolique, le lupéol.
- un alcane non entièrement caractérisé
- un cyclitol naturel : le pinitol.
- quatre stéroïdes : le stigmastérol, le 3-O- β -D-glucopyranoside de stigmastérol, le beta sitostérol, le 3-O- β -D-glucopyranoside de beta sitostérol.
- un saccharide : le sucrose.

En outre, nous avons identifié par la chromatographie en phase gazeuse couplé à la spectrométrie de masse, 64 composés.

Tous ces composés sont isolés et décrits pour la première fois dans le genre *Angylocalyx*

Les extraits au CH₂Cl₂/MeOH du tronc, des feuilles d'*A. oligophyllus* et ses composés à savoir l'oligoamide et le pinitol ont été testés pour leur activité cytotoxique sur les cellules des reins de singe et ont révélé ne pas être toxique pour ces cellules.

Les extraits au CH₂Cl₂/MeOH du tronc, des feuilles et ses composés à savoir l'oligoamide et pinitol d'*A. oligophyllus* ont été testés sur quatre souches de bactéries : *Staphylococcus aureus* BAA977, *Staphylococcus aureus* NR46003, *Staphylococcus aureus* NR25923, *Staphylococcus aureus* ATTC43300, et sur trois champignons phytopathogènes *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida albicans* NR29451. Les extraits ont montré une activité sur certaines souches de bactéries mais pas les composés. L'extrait des feuilles et les deux composés ont montré une activité antifongique uniquement sur l'isolat *Candida parapsilosis*, le pinitol étant plus actif avec une CMI de 125 μ g/ml que l'oligoamide avec une CMI de 250 μ g/ml

Les tests de l'activité inhibitrice *in vitro* des deux enzymes l'uréase et l'alphaglucosidase ont été réalisés sur cinq composés isolés des extraits bruts au CH₂Cl₂/MeOH du tronc et des feuilles d'*A. oligophyllus* à savoir : l'oligoamide, le pinitol, la formononétine, l'afromosine, et la 3-méthoxydaidzeine. Nous avons observé une inhibition modérée de tous ces composés sur l'enzyme uréase et une très faible inhibition de trois de ces composés sur l'enzyme alphaglucosidase.

Les extraits au CH₂Cl₂/MeOH du tronc, des feuilles d'*A. oligophyllus* et les composés ont été testés sur le radical DPPH. Tous ont montré une activité sauf l'extrait des feuilles qui n'a pas montré d'activité. Enfin les extraits au CH₂Cl₂/MeOH du tronc, des feuilles d'*A. oligophyllus* et les deux composés suivant, l'oligoamide et le pinitol, ont été testés sur le radical ABTS et par la méthode FRAP, seuls les extraits ont montré une activité sur l'ABTS et aucune activité n'a été observé par la méthode FRAP.

En plus de ces tests que nous avons effectués, il ressort de la littérature que, le lupéol, l'acide ursolique, le betasitostérol, l'afromosine, le pinitol et la formononétine ont des propriétés antidiabétiques.

Les résultats obtenus au cours de nos travaux et ceux décrits dans la littérature, permettent de comprendre pourquoi *A. oligophyllus* est utilisé en médecine traditionnelle dans le traitement du diabète. Au vu de la rareté de cette plante il est souhaitable de conserver cette espèce en voie de disparition qui pourrait être un potentiel dans le traitement du diabète.

Nous envisageons dans nos futurs travaux de :

- Évaluer l'activité antidiabétique *in vivo* des extraits du tronc, des feuilles, des fractions et du nouveau dérivé.
- Continuer les tests d'activité biologique sur le dérivé nouveau afin de pouvoir évaluer sur quelle cible thérapeutique il est plus actif.
- Chercher une voie de synthèse de ce nouveau dérivé pour son utilisation à des fins pharmaceutiques.
- Standardiser des fractions actives en vue des phytomédicaments efficaces, à moindre coût et accessibles à toutes les couches sociales démographiques.
- Faire des modifications structurales du dérivé nouveau pour améliorer ses activités.
- Élucider les structures des composés isolés en cours d'analyse.
- Travailler les autres parties et fraction de la plante.



PARTIE EXPÉRIMENTALE

I-GÉNÉRALITÉS

I.1- METHODES CHROMATOGRAPHIQUES

Les composés ont été isolés et identifiés grâce aux techniques chromatographiques suivantes : la chromatographie sur colonne, la chromatographie sur couche mince et la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

Pour les chromatographies sur colonne, le gel de silice de granulométrie 70-230 μm ou 230-400 μm (Merck) a été utilisé comme phase stationnaire. Le diamètre de la colonne et la hauteur de la silice ont été choisis en fonction de la quantité d'extrait à traiter.

Les chromatographies analytiques sur couche mince ont été réalisées sur des plaques de gel de silice 60 F₂₅₄ (Merck, 20 x 20 cm ou 0,2 x 5 m) sur feuilles d'aluminium de 0,2 mm d'épaisseur. Ces plaques ont été découpées selon le nombre d'échantillons à y déposer et ont été développées dans des cuves chromatographiques contenant des systèmes de solvant tels que CH₂Cl₂-MeOH, Hex-EtOAc ou Hex-CH₂Cl₂ de différentes polarités. Les plaques CCM ont été révélées, soit par utilisation de la lumière ultraviolette de la lampe UV de type spectroline, modèle VL-4-LC, de longueurs d'onde 234 et 254 nm, ensuite par pulvérisation à l'aide d'une solution d'acide citrique diluée à 50 %, suivi d'un chauffage à l'étuve à 150 °C, soit encore par exposition aux vapeurs d'iode.

I.2- APPAREILLAGE

Les extraits bruts ont été concentrés sur évaporateurs rotatifs Büchi et Heidolph.

Les différentes masses des extraits et des composés obtenus ont été mesurées à l'aide des balances électroniques de type « Acculab VIC-612 » et « Acculab ACL-210.4 ».

Les composés isolés ont été analysés grâce aux différentes techniques suivantes :

- Spectrométrie infrarouge
- Point de fusion
- Spectre de masse
- Résonance Magnétique Nucléaire (RMN à une et à deux dimension)

I.2.1- Spectrométrie infrarouge

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectromètre de type JASCO Fourier Transformer IR en utilisant des disques de KBr.

I.2.2- Point de fusion

Les points de fusion ont été mesurés à l'aide de l'appareil Büchi (Büchi melting point B-545).

I.2.3- Spectres de masse

Les spectres de masse en ElectroSpray Ionisation basse et haute résolutions ont été enregistrés avec des spectromètres de masse SCA Pharma Stbg QToF et micrOTOF 10237. Ceux en impact électronique basse et haute résolution ont été enregistrés avec des spectromètres de masse de type Finnigan MAT 95 à 70 eV avec le perfluorokerosene comme substance de référence et Apex III (Bruker Daltonik).

I.2.4- Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Les spectres de RMN ^1H , ^{13}C , DEPT, COSY, NOESY, HSQC et HMBC ont été enregistrés sur des appareils Bruker Advance 400 opérant à 400 MHz (^1H) et 100 MHz (^{13}C), Mercury-300 opérant à 300 MHz (^1H), Bruker AMX 500 opérant à 500 MHz (^1H) et 125 MHz (^{13}C) Les produits ont été dissous dans le chloroforme, le méthanol, l'eau, le diméthylsulfoxyde (DMSO), ou la pyridine deutérés. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm en prenant comme référence interne dans tous les cas, le tétraméthylsilane (TMS). Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz).

I.3- TESTS DE CARACTERISATION CHIMIQUE

I.3.1-Test de Shinoda (identification des flavonoïdes)

À une solution alcoolique du composé, quelques gouttes d'acide chlorhydrique concentré ont été ajoutées, puis quelques copeaux de magnésium. La présence des flavonoïdes a été indiquée par une effervescence suivie d'un changement de coloration pouvant être violette ou rouge brique.

I.3.2-Test au chlorure ferrique (identification des composés phénoliques)

À une solution méthanolique ou éthanolique de produits, ont été ajoutées quelques gouttes d'une solution de chlorure ferrique FeCl_3 . La présence des phénols a été indiquée par un changement de coloration suite à la formation d'un ion complexe $[\text{Fe}(\text{ArO})_6]^{3-}$ de couleur violette ou bleue.

I.3.3- Test de Liebermann-Burchard (identification des terpénoïdes et des stérols)

Quelques milligrammes de produit ont été dissouts dans le dichlorométhane (1 ml) et à la solution obtenue, on y a ajouté quelques gouttes d'anhydride acétique, puis d'acide sulfurique concentré. La présence des terpénoïdes a été indiquée par une coloration rouge violacée et celle des stérols par une coloration vert bleuâtre.

I.3.4- Test de Molish (identification des sucres)

Dans un tube à essai, ont été dissouts quelques milligrammes de produit avec une solution d'éthanol- α -naphthol 1 %. Ensuite sur les parois du tube, on a laissé couler quelques gouttes d'acide sulfurique concentré. La présence des sucres a été indiquée par l'apparition d'un anneau rouge violacé à l'interphase.

II- EXTRACTION, FRACTIONNEMENT ET ISOLEMENT DES COMPOSÉS**II.1 MATERIEL VÉGÉTAL**

Les différents organes (feuilles et tronc) d'*A. oligophyllus* Baker ont été récoltés en avril 2014 à Song Bong à 50km d'Eséka (région du Centre-Cameroun).

L'identification et la récolte de cette plante ont été réalisées par Mr. Nana Victor, botaniste de l'Herbier National du Cameroun où des spécimens sont conservés et enregistrés sous les numéros suivants : 41503 A. KOUFANI 185 (*A. oligophyllus*), 2319/SRFK.

II.2- EXTRACTION

II.2.1- Préparation des extraits d'*A. oligophyllus*

Après découpage, séchage et broyage des troncs et feuilles de *A. oligophyllus*, nous avons obtenu respectivement 3500 g et 500 g de matière végétale, Les poudres ainsi obtenues ont été extraites séparément par macération dans le mélange CH₂Cl₂-MeOH (1 : 1) dans 4x5 L et 8 L de solvant, à température ambiante pendant 72 heures. Après évaporation du solvant, on a obtenu respectivement 680 g et 120 g d'extraits.

II.2.2- Isolement des composés

II.2.2.1- Isolement des composés de l'extrait au CH₂Cl₂/MeOH des feuilles d'*A. oligophyllus*

100 g d'extrait des feuilles ont subi un fractionnement par chromatographie sur colonne de gel de silice. L'élution s'est faite avec l'hexane, les mélanges, *n*-Hex-EtOAc, EtOAc, EtOAc-MeOH de polarité croissante puis MeOH. 136 flacons de 200 ml chacun ont été collectés, évaporés et regroupés sur la base des CCM analytiques en 14 fractions indexées F₁ (2,1 g), F₂ (4,3 g), F₃ (3,6 g), F₄ (4,7 g), F₅ (7,5 g), F₆ (6,3 g), F₇ (5,8 g), F₈ (8,1 g), F₉ (7,2 g), F₁₀ (8,7 g), F₁₁ (9,2 g), F₁₂ (7,4 g), F₁₃ (11,6 g), F₁₄ (12,1g). L'étude séparée de ces fractions a conduit à l'isolement de 10 composés dont 8 ont été caractérisés.

Tableau 26 : Chromatogramme de l'extrait au CH₂Cl₂/MeOH des feuilles de *A. oligophyllus*

Éluant	Flacons	Fractions	Remarques
Hex- EtOAc (100:0)	1-3	1	Rien
Hex- EtOAc (95:5)	4-7		
Hex- EtOAc (90:10)	8-12	2	Chlorophylle + FAO ₁₊₄ tâches
Hex- EtOAc (85:15)	13-16		
Hex- EtOAc (80:20)	17-21	3	
Hex- EtOAc (75:25)	22-26		5 tâches Environ
Hex- EtOAc (70:30)	27-31	4	
Hex- EtOAc (65:35)	32-36		
Hex- EtOAc (60:40)	37-42	5	
Hex- EtOAc (55:45)	43-47		Environ 8 tâches
Hex- EtOAc (50:50)	48-52	6	
Hex- EtOAc (45:55)	53-57		
Hex- EtOAc (40:60)	58-63	7	
Hex- EtOAc (35:65)	64-69		
Hex- EtOAc (30:70)	70-75	8	Environ 7 tâches
Hex- EtOAc (25:75)	76-81		
Hex- EtOAc (20:80)	82-87	9	
Hex- EtOAc (15:85)	88-92		Environ 5 tâches
Hex- EtOAc (10:90)	93-98	10	
Hex- EtOAc (95:5)	99-104		
EtOAc pur	105-110	11	FAO ₁₀ Environ 10 tâches
EtOAc -MeOH (95:5)	111-114	12	
EtOAc-MeOH (90:10)	115-119		
EtOAc-MeOH (85:15)	120-125	13	Mélange Complexe
EtOAc-MeOH (80:20)	126-130		
MeOH	131-136	14	

Les fractions 1 à 3 n'ont pas été étudiées ; seules les fractions 4 à 14 ont été étudiées

II.2.2.2- Chromatographie les fractions 4 à 6

Ces fractions ont été dissoutes dans le méthanol, puis fixées sur la silice et rechromatographiées sur colonne de gel de silice. L'élution au système Hex- EtOAc de polarité allant de 90 :10 à 30 :70, a conduit à un seul produit pur indexé FAO₄ (10,2 mg).

II.2.2.3- Chromatographie les fractions 7 à 11

Ces fractions ont été dissoutes dans le méthanol puis fixées sur la silice et chromatographiées sur colonne de gel de silice. L'élution au système *n*-Hex-EtOAc de polarité croissante a permis de collecter les fractions de 100 ml (50 au total) et de les regrouper sur la base des CCM analytiques (Tableau 27). Les composés FAO₂ (23,9 mg), FAO₉ (7,5 mg) et FAO₈ (12,5 mg) ont précipité sous forme de poudre blanche et de poudre beige. Ils ont été obtenus après filtration simple et lavage dans les fractions correspondantes (Tableau 27).

Tableau 27 : Chromatogramme des fractions 7 à 11

Eluant	Fractions	Remarques
Hex-EtOAc (100:0)	1-3	Rien
Hex-EtOAc (95:5)	4-6	FAO ₉ + mélange d'environ 3 produits
Hex-EtOAc (90:10)	7-9	
Hex-EtOAc (80:20)	10-14	
Hex-EtOAc (70:30)	15-17	Mélange d'au moins 7 produits dont FAO ₈
Hex-EtOAc (60:40)	18-20	
Hex-EtOAc (50:50)	21-22	
Hex-EtOAc (40:60)	23-25	Mélange de 5 produits environ
Hex-EtOAc (30:70)	26-28	
Hex-EtOAc (20:80)	29-31	
Hex-EtOAc (90:10)	32-35	Mélange d'au moins 7 produits
EtOAc pur	36-38	

EtOAc -MeOH (95:5)	39-42	
EtOAc -MeOH (95:5)	43-46	Mélange d'au moins 3 produits
MeOH	47-50	

La fraction 21-22 a été dissoute dans le mélange chlorure/méthanol, puis fixée sur la silice et rechromatographiée sur colonne de gel de silice. L'élution au système Hex- EtOAc de polarité allant de 60 :40 à 35 : 65, a conduit à un seul produit pur indexé FAO₂ (23,9 mg).

II.2.2.4- Chromatographie de la fraction 12 à 14

Les fractions 12 à 14 ont été dissoutes dans le méthanol puis fixées sur la silice et chromatographiées sur colonne de gel de silice. L'élution au système *n*-Hex-EtOAc de polarité croissante a permis de collecter les fractions de 150 ml (22 au total) et de les regrouper sur la base des CCM analytiques (Tableau 28). Les composés FAO₅ (4,6 mg), FAO₃ (57 mg) ont précipité sous forme de poudre Jaunâtre et de cristaux blancs respectivement. Ils ont été obtenus après filtration simple et lavage dans les fractions correspondantes (Tableau 28).

Tableau 28 : Chromatogramme de la fraction 12 à 14

Eluant	Fractions	Remarques
Hex	1-2	Rien
Hex-EtOAc (75:25)	3-5	
Hex-EtOAc (85:15)	6-8	Mélange d'environ 3 produits
Hex-EtOAc (95:5)	9-11	
EtOAc pur	12-13	Mélange d'au moins 5 produits
EtOAc -MeOH (95:5)	14-15	
EtOAc -MeOH (90:10)	16-17	Mélange d'au moins 6 produits
EtOAc -MeOH (85:15)	18-19	
MeOH	20-22	FAO ₅ + Mélange complexe

Le contenu des flacons 16-19 a été dissout dans le mélange chlorure/méthanol, puis fixé sur la silice et rechromatographiée sur colonne de gel de silice. L'élution au système Acétate pure, EtOAc –MeOH de polarité allant de 95 : 5 à 80 : 20, a conduit à un seul produit pur indexé FAO₃ (57,0 mg).

II.2.2.5- Isolement des composés de l'extrait au CH₂Cl₂/MeOH du tronc d'*A. oligophyllus*

300 g de l'extrait du tronc ont subi un fractionnement par chromatographie sur colonne de gel de silice. L'élution s'est faite avec l'hexane, les mélanges, *n*-Hex-EtOAc, EtOAc, EtOAc-MeOH de polarités croissantes puis MeOH. 106 fractions de 300 ml chacune ont été collectées, évaporées et regroupées sur la base des CCM analytiques en 4 fractions indexées SA (15,8 g), SB (69,6 g), SC (87,1 g), SD (123,7 g). Les chromatographies successives de ces fractions ont conduit à l'isolement de 15 composés dont 12 ont été caractérisés.

Tableau 29 : Chromatogramme de l'extrait au CH₂Cl₂/MeOH du tronc d'*A. oligophyllus*

Eluant	Fractions	Série	Remarques
Hex-EtOAc (100:0)	1-3	SA	4 taches
Hex-EtOAc (95:5)	4-8		
Hex-EtOAc (90:10)	9-13		
Hex-EtOAc (80:10)	14-21	SB	AO ₂ + AO ₆ + 5taches
Hex-EtOAc (70:30)	22-27		
Hex-EtOAc (60:40)	28-33		
Hex-EtOAc (50:50)	34-40		
Hex-EtOAc (40:60)	41-46	SC	Environ 15 taches + AO ₁₀
Hex-EtOAc (30:70)	47-52		
Hex-EtOAc (20:80)	53-58		
Hex-EtOAc (90:10)	59-64		
EtOAc pur	65-71		
EtOAc -MeOH (95:5)	72-78		

EtOAc -MeOH (90:10)	79-80	SD	Environ 10 taches + Trainée
EtOAc -MeOH (90:10)	81-87		
Hex-EtOAc (85:15)	88-93		
Hex-EtOAc (80:20)	94-99		
MeOH	100-106		

La série A n'a pas été étudiée ; seules les séries B, C et D ont été étudiées

La fraction 28-33 a été dissoute dans le méthanol, puis fixée sur la silice et rechromatographiée sur colonne de gel de silice. L'élution au système Hex-CH₂Cl₂ de polarité allant de 10 : 90 à CH₂Cl₂-MeOH (5 : 95), a conduit à un seul produit pur indexé AO₄ (8,8 mg).

II.2.2.6- Chromatographie de la série C

La série C a été dissoute dans le méthanol puis fixée sur la silice et chromatographiée sur colonne de gel de silice. L'élution au système *n*-Hex-EtOAc de polarité croissante a permis de collecter les fractions de 100 ml (40 au total) et de les regrouper sur la base des CCM analytiques (Tableau 30). Les composés AO₃ (10,1 mg), AO₅ (13,3 mg), AO₈ (11,7 mg) AO₁₃ (10,9 mg) ont précipité sous forme de poudre blanche, de cristaux blancs et de poudre beige. Ils ont été obtenus après filtration simple et lavage dans les fractions correspondantes (Tableau 30).

Tableau 30 : Chromatogramme de la série C

Éluant sur colonne	Fractions	Remarques
Hex	1-3	Rien
Hex-CH₂Cl₂ (40:60)	4-6	
Hex- CH₂Cl₂ (35:65)	7-9	Mélange d'au moins 3 produits + AO ₅
Hex- CH₂Cl₂ (30:70)	10-12	
Hex- CH₂Cl₂ (25:75)	13-15	
Hex- CH₂Cl₂ (20:80)	16-17	Mélange d'au moins 5 produits

Hex- CH₂Cl₂ (15:85)	18-19	Mélange d'au moins 7 produits
Hex- CH₂Cl₂ (10:90)	20-22	
Hex- CH₂Cl₂ (5:95)	23-25	Mélange de 2 produits environ
CH₂Cl₂ Pur	26-30	
CH₂Cl₂-MeOH (5:95)	31-34	AO ₈ + Trainée
CH₂Cl₂-MeOH (10:90)	35-37	
MeOH Pur	38-40	

La fraction 18-19 a été dissoute dans le méthanol, puis fixée sur la silice et rechromatographiée sur colonne de gel de silice. L'élution au système Hex-CH₂Cl₂ de polarité allant de 20 :80 à CH₂Cl₂ pur, a conduit à un seul produit pur indexé AO₃ (13,3 mg).

La fraction 26-30 a été dissoute dans le méthanol, puis fixée sur la silice et rechromatographiée sur colonne de gel de silice. L'élution au système Hex-CH₂Cl₂ de polarité allant de 10 : 90 à CH₂Cl₂-MeOH (5 : 95), a conduit à un seul produit pur indexé AO₁₃ (10,2 mg).

II.2.2.7- Chromatographie de la série D

La série D a été dissoute dans le mélange chlorure de méthylène/méthanol puis fixée sur la silice et chromatographiée sur colonne de gel de silice. L'élution au système Hex-CH₂Cl₂ et CH₂Cl₂-MeOH de polarité croissante a permis de collecter les fractions de 100 ml (28 au total) et de les regrouper sur la base des CCM analytiques (Tableau **31**). Les composés A014 (20,6 mg), et AO₉ (11,4 mg) ont précipité sous forme de cristaux blancs et de poudre beige respectivement. Ils ont été obtenus après filtration simple et lavage dans les fractions correspondantes (Tableau **31**).

Tableau 31 : Chromatogramme de la série D

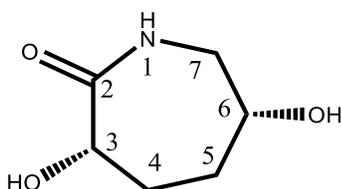
Éluant	Fractions	Remarques
Hex	1-3	Rien
Hex- EtOAc (90:10)	4-6	
EtOAc pur	7-9	Mélange d'au moins 4 produits
EtOAc -MeOH (95:5)	10-14	
EtOAc -MeOH (90:10)	15-18	AO ₁₄ + Mélange de 7 produits environ
EtOAc -MeOH (15:85)	19-21	
EtOAc -MeOH (20:80)	22-25	Mélange complexe
MeOH	26-28	

La fraction 10-14 a été dissoute dans le méthanol et après filtration a été recristallisée dans l'acétone a conduit à un seul produit pur indexé AO₉ (11,4 mg)

II.3- CARACTÉRISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES DES COMPOSÉS ISOLÉS

II.3.1- Le dérivé nouveau

➤ FAO₅ : Oligoamide (47)



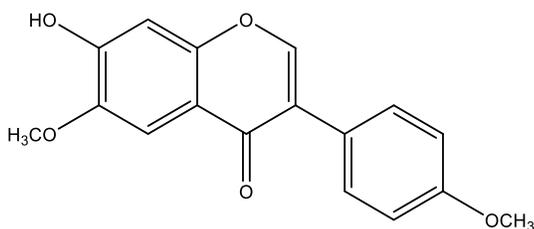
Poudre jaunâtre ;

C₆H₉O₃N; PM: 145;

Données de RMN ¹³C (125 MHz ; D₂O)

et ¹H (500 MHz ; D₂O),

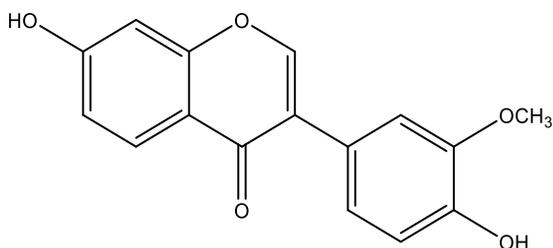
II.3.2- Les dérivés connus

➤ **AO₃ : Afromosine (44)**

Poudre jaunâtre ; tests au chlorure ferrique et de Shinoda : positif ;

C₁₇H₁₄O₅; PM: 298;

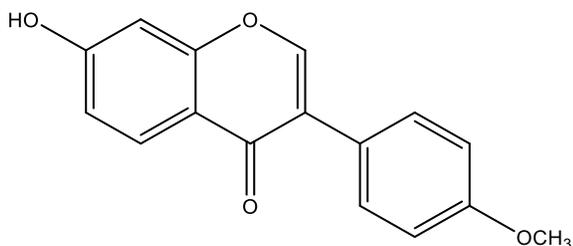
Données de RMN ¹³C (100 MHz ; CD₃OD) et ¹H (400 MHz ; CD₃OD).

➤ **AO₁₃ : 3'-méthoxydainzeine (48)**

Poudre blanche ; tests au chlorure ferrique et de Shinoda: positifs;

C₁₆H₁₂O₅; PM: 284;

Données ¹H (400 MHz ; Acétone),

➤ **FAO₂ : Formononétine (43)**

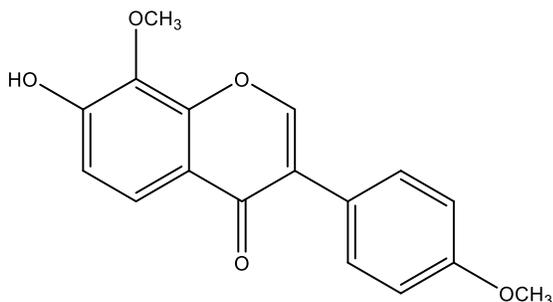
Poudre jaune ; tests au chlorure ferrique et

de Shinoda: positifs;

C₁₆H₁₂O₄; PM: 268; Données de

RMN ¹³C (75 MHz; DMSO-*d*₆)

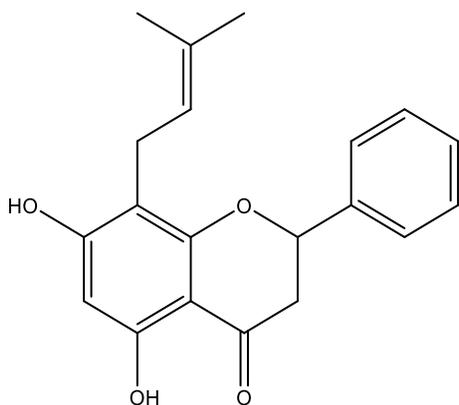
et ¹H (300 MHz; DMSO-*d*₆),

➤ **AO8 : 8-O-méthylretusine (49)**

Poudre belge ; tests au chlorure ferrique et de Shinoda : positifs ;

$C_{17}H_{14}O_5$; PM: 298;

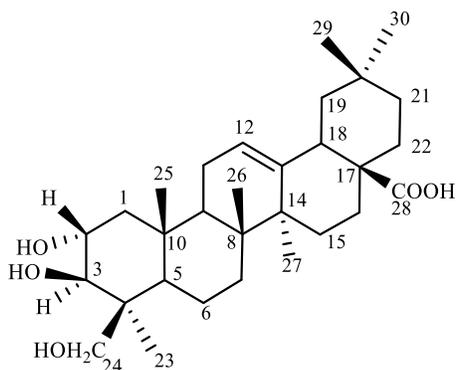
Données de 1H (300 MHz ; pyridine- d_5),

➤ **AO5 : 8-prénylpinoembrine**

Poudre jaune ; tests au chlorure ferrique et de Shinoda : positifs ;

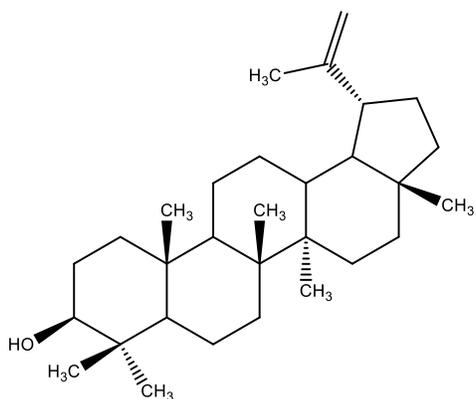
$C_{20}H_{20}O_4$; PM: 324;

Données de RMN ^{13}C (75 MHz ; DMSO- d_6) et 1H (300 MHz ; DMSO- d_6),

➤ **AO9 : Acide arjunolique (51)**

Poudre belge ; test de Liebermann-Burchard : positif ; EI à m/z 488 ;

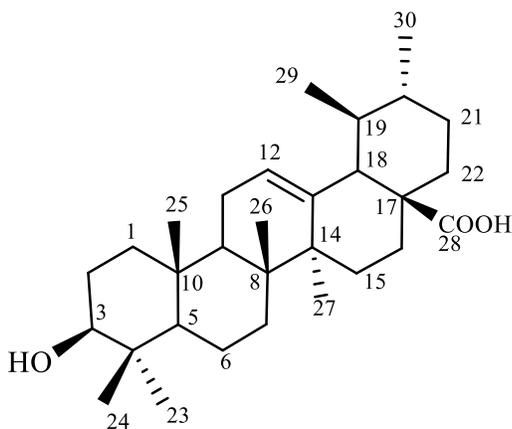
Données de RMN ^{13}C (125 MHz ; pyridine- d_5) et 1H (400 MHz ; pyridine- d_5).

➤ **FAO₉ : Lupeol (45)**

Poudre blanche test de Liebermann-

Burchard : positif ; $C_{30}H_{50}O$

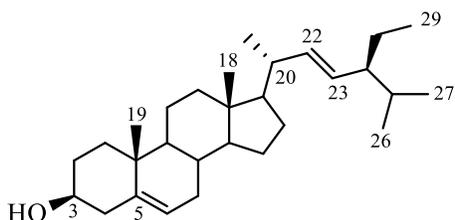
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$)

➤ **FAO₈ : Acide ursolique (46)**

Poudre blanche, test de Liebermann-

Burchard : positif, EI : m/z 426 ; $C_{30}H_{48}O_3$

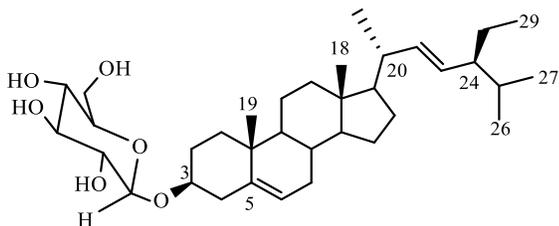
RMN 1H (300 MHz, DMSO)

➤ **FAO₁ : Stigmastérole (54)**

Paillettes blanches ; test de Liebermann-

Burchard: positif ; $C_{29}H_{48}O$; PM : 412 ;

➤ **FAO₁₀ : 3-O-β- D-glucopyranoside de Stigmastérole (55)**

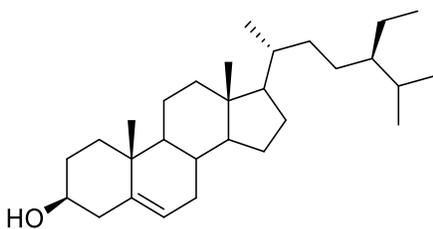


Poudre beige; test de Liebermann-Burchard: positif; C₃₅H₅₈O₆;

PM: 574; PF: 299 °C.

RMN ¹H (300 MHz, pyridine-*d*₅)

➤ **AO₂ : Beta sitostérole (57)**



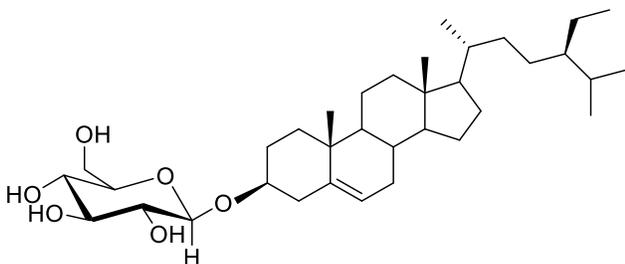
Poudre beige ; test de Liebermann-

Burchard: positif; C₃₅H₅₈O₆;

PM: 574 g/mol; PF: 299 °C.

RMN ¹H (300 MHz, pyridine-*d*₅):

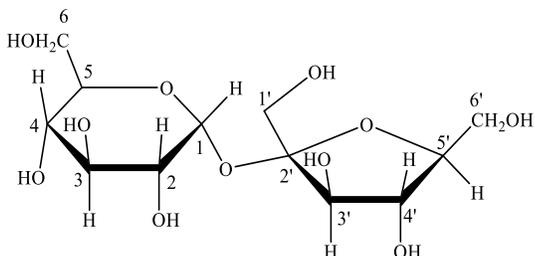
➤ **AO₁₀ : 3-O-β- D-glucopyranoside de beta sitostérole (56)**



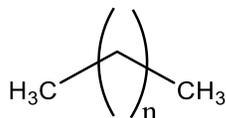
Cristaux beige

PF : 270-272 °C

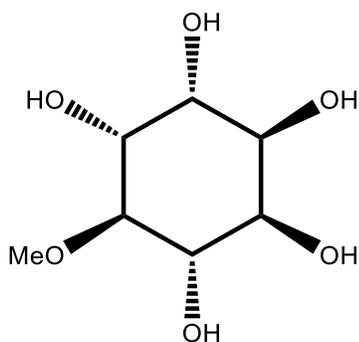
RMN ¹H (300 MHz, pyridine-*d*₅)

➤ **AO₁₄ : Sucrose (58)**

Cristaux blancs ; test de Molish : positif ;
 $C_{12}H_{22}O_{11}$; PM 342,29 ;
 PF : 185,5 °C ; Données de RMN ^{13}C et 1H
 (125 et 500 MHz ; D_2O),

➤ **FAO₄ : Alcane****Poudre blanche**

RMN 1H (300 MHz, chloroforme) :
 δ_H 1,2 et 2,6 (CH_2-) et δ_H 0,93 (CH_3-).

➤ **FAO₃ : Pinitol**

Poudre cristaux blanc ;
 $C_7H_{14}O_6$; PM: 194 g/mol;
 Données de RMN ^{13}C (75 MHz ; D_2O) et
 1H (300 MHz ; D_2O),

III- MÉTHODES D'ÉVALUATION DES ACTIVITÉS BIOLOGIQUES

III.1- TEST DE CYTOTOXICITÉ

L'évaluation de la cytotoxicité s'est faite sur la lignée cellulaire HFF (ATCC-HS68) par la méthode colorimétrique au MTS (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl) -5-(3-carboxymethoxyphenyl) -2-(4-sulfophenyl) -2H-tetrazolium) (Promega) telle que décrite par le protocole de Boyom et *al.*, (2014).

➤ Principe

Cette méthode est basée sur l'évaluation de la capacité des cellules HFF à survivre dans un milieu riche en extrait de *F. benjamina* et de *F. élastique*. La viabilité des cellules a été déterminée par mesure de l'absorbance du formazan de couleur pourpre obtenue après réduction du MTS de couleur jaune par les cellules vivantes (Lema et *al.*, 2011).

➤ Culture in vitro de la lignée cellulaire

La lignée cellulaire HFF a été maintenue dans des flacons de culture (T-Flask) de 75 cm² contenant du milieu DMEM supplémenté à 10% de FBS, 0,2% de bicarbonate de sodium (w/v) (Sigma), 50 µg/ml, sous conditions standard avec 5% de CO₂ à 37°C. Le milieu était renouvelé tous les 3 jours après la mise en culture. Pour la préparation de l'inoculum, les cellules étaient détachées par trypsinisation, centrifugées à 1300 rpm pendant 5 minutes et le culot obtenu a été suspendu dans 1ml de milieu. 20 µl de cette suspension ont été additionnés à 20 µl de bleu trypan et après 10 minutes d'incubation, les cellules ont été comptées au microscope via l'hématimètre de Neubauer afin de calibrer la charge.

➤ Réalisation du test proprement dit

Le test a été effectué en triplicate dans les microplaques de 96 puits. En effet, 100 µl de suspension cellulaire à la charge de 5x10³ cellules/ml ont été introduits dans les microplaques. Après 24 heures d'incubation, 80µl de chaque dilution d'extrait ont été ajoutés et les cellules ont été incubées pendant 48 h sous atmosphère humidifiée (30%) à 37°C et 5% CO₂. Les puits n'ayant que les cellules sans inhibiteurs constituaient les contrôles négatifs (colonnes D et H) et pour chaque extrait, les concentrations testées variaient de 500-3,9 µg/ml. Par la suite, 20 µl d'une solution de MTS (Promega) ont été introduits dans chaque puits et l'ensemble a été homogénéisé et incubé

pendant 1 heure 30 minutes à 37°C. La formation du formazan a été mesurée par lecture des densités optiques à 490 nm grâce au lecteur de plaque Élixa (Biotek EL800, USA).

➤ Expression des résultats

À partir des densités optiques obtenues, les pourcentages de cellules viables ont été calculés en utilisant la formule ci-après :

$$\text{Pourcentage de viabilité (\%)} = \frac{\text{DO}_{\text{test}}}{\text{DO}_{\text{contôle négatif}}} \times 100$$

Les concentrations cytotoxiques 50 (CC 50) ont été déterminées par la suite et les indices de sélectivité (IS) correspondant au rapport CC 50/CMI ont été calculés. Les extraits ayant montré une innocuité sur la lignée cellulaire HFF ont été sélectionnés pour la suite de l'étude.

III.2- ÉVALUATION DES ACTIVITES ANTIBACTERIENNE ET ANTIFONGIQUE

III.2.1- Matériels

Le matériel fongique était constitué de trois levures dont deux isolats, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei* provenant de l'Hôpital Central de Yaoundé, et une souche *Candida albicans* NR29451 gracieusement offerte par Bei Ressources. Toutes ces levures sont présentes au sein du laboratoire. Ces levures ont été cultivées au laboratoire dans les boîtes de pétrie contenant le milieu Sabouraud Dextrose Agar supplémenté au chloramphénicol et préparé suivant les instructions du fabricant. Elles ont été incubées à 37 °C pendant 48 h.

Quatre souches de bactéries (*Staphylococcus aureus* BAA977, *Staphylococcus aureus* NR46003, *Staphylococcus aureus* NR25923, *Staphylococcus aureus* ATTC43300) présentes au laboratoire ont été utilisées. Elles ont été maintenues en culture par repiquage successif toutes les 24 heures dans le milieu Muller Hinton Agar (MHA) et incubées à 37°C.

III.2.2- Méthodes

III.2.2.1- Préparation des solutions stock

Les solutions mères de chaque extrait ont été préparées à 2 mg/ml en dissolvant 2 milligrammes d'un extrait dans 1ml d'eau distillée. Les composés à tester ont été préparés à 1mg/ml. La ciprofloxacine et le fluconazole ont été préparés respectivement à 100µg/ml et 2 mg/ml et ont servi de témoins positifs au cours des tests antibactériens et antifongique respectivement.

III.2.2.2- Préparation des inoculas fongiques et bactériens

Dans les boites de pétri contenant des cultures de levures vieilles de 48 heures, une colonie isolée a été prélevée et introduite dans un tube à essai contenant 5 ml d'eau physiologique (0,9% NaCl) puis homogénéisée. La solution obtenue a été calibrée à 0,5 Mc Farland équivalant à 10^6 cellules/ml. Toutes les solutions ont été ensuite ajustées par dilution à la charge nécessaire pendant les manipulations.

La suspension bactérienne a été préparée à $1,5 \times 10^8$ bactéries/ml suivant le standard de 0,5 Mc Farland par comparaison de la turbidité. En effet une colonie a été prélevée de manière aseptique à l'aide d'une anse à partir des cultures de 24 heures et introduite dans 10 ml d'eau physiologique et ajustée à 0,5McFarland.

III.2.3- Tests antimicrobiens

➤ Principe :

Il est basé sur la capacité du microorganisme à croître en milieu supplémenté en antifongique matérialisé par l'observation visuelle du culot formé par le dépôt de levures au fond des cupules à l'issue de l'incubation (CLSI, 2012).

III.2.3.1- Test antifongique

➤ Mode opératoire

Les essais ont été effectués dans les microplaques de 96 puits. Le milieu de culture utilisé était le Sabouraud Dextrose ‘Broth’ supplémenté au chloramphénicol, préparé suivant les instructions du fabricant.

En effet, 150 µl de milieu de culture ont été introduits dans les premières cupules des plaques et 100 µL dans les autres puits des plaques. Ensuite, 50 µL d’une solution stérile d’extrait ou de composé concentré à 2 mg/ml ont été prélevés et ajoutés dans les premières cupules. Une série de 8 dilutions géométriques de d’ordre 2 a été effectuée de la ligne A à la ligne G. Enfin, 100 µl d’une suspension fongique, préparée à 10×10^3 cellules/ml ont été introduits dans les cupules de la plaque (pour une concentration finale de 10×10^3 cellules/ml), exceptés les cupules H1 à H6 qui ne contenaient que le milieu de culture et servaient de contrôle de stérilité. Les cupules H7 à H12 contenant le milieu de culture et l’inoculum ont servi de contrôle négatif. Les concentrations des extraits variaient de 500 µg/ml à 7,8125 µg/ml et celles des composés variaient de 250 à 3,90625 µg/ml. Le témoin positif à savoir le fluconazole a été testé dans les mêmes conditions et les concentrations dans les cupules allaient de 250 à 3,90625 µg/ml. Les essais ont été effectués en duplicate. Les plaques ont été fermées puis incubées à 37 °C pendant 48 heures.

À l’issue du temps d’incubation, la plus petite concentration ne montrant aucune croissance visible de la levure marquée par l’absence de dépôt d’un culot blanchâtre ou de trouble de milieu dans les cupules correspondait à la CMI.

III.2.3.2- Test Antibactérien

➤ Mode opératoire

Les essais ont été effectués dans les microplaques de 96 puits. Le milieu de culture utilisé était le Sabouraud Dextrose ‘Broth’ supplémenté au chloramphénicol, préparé suivant les instructions du fabricant.

En effet, 150 µl de milieu de culture ont été introduits dans les premières cupules des plaques et 100 µl dans les autres puits des plaques. Ensuite, 50 µl d'une solution stérile d'extrait ou de composé concentré à 2 mg/ml ont été prélevés et ajoutés dans les premières cupules. Une série de 8 dilutions géométriques de d'ordre 2 a été effectuée de la ligne A à la ligne G. Enfin, 100 µl d'une suspension fongique, préparée à 10×10^5 cellules/ml ont été introduits dans les cupules de la plaque (pour une concentration finale de 5×10^5 cellules/ml), exceptées les cupules H1 à H6 qui ne contenaient que le milieu de culture et servaient de contrôle de stérilité. Les cupules H7 à H12 contenant le milieu de culture et l'inoculum ont servi de contrôle négatif. Les concentrations des extraits variaient de 500 µg/ml à 7,8125 µg/ml et celles des composés variaient de 250 à 3,90625 µg/ml. Le témoin positif à savoir la ciprofloxacine concentrée a été testé à 25 µg/ml et les concentrations dans les cupules allaient de 25 à 0,390625 µg/ml. Les essais ont été effectués en duplicate. Les plaques ont été fermées puis incubées à 37 °C pendant 48 heures.

À l'issue du temps d'incubation, la plus petite concentration ne montrant aucune croissance visible de la levure marquée par l'absence de dépôt d'un culot blanchâtre ou de trouble de milieu dans les cupules correspondait à la CMI.

III.3- ÉVALUATION DES PROPRIÉTÉS INHIBITRICES DES COMPOSÉS SUR LES ENZYMES

III.3.1- Évaluation des propriétés inhibitrices des composés sur l'enzyme uréase

Des mélanges réactionnels comprenant 25 µl de solution d'enzyme (uréase de haricot Jack Bean) et 55 µl de tampons contenant 100 mM d'urée ont été incubés avec 5 µl de composés à tester (concentration 1 mM) à 30 °C pendant 15 min dans des plaques à 96 puits. L'activité de l'uréase a été déterminée en mesurant la production d'ammoniac à l'aide de la méthode à l'indophénol décrite par Weatherburn. 12 en bref, 45 pi de réactif au phénol (1% p / v de phénol et 0,005% p / v de nitroprussiate de sodium) et 70 pi de réactif alcalin (0,5% p / v de NaOH et 0,1% de chlorure actif NaCl) ont été ajoutés à chaque puits. L'absorbance croissante à 630 nm a été mesurée au bout de 50 minutes à l'aide d'un lecteur de microplaques (Molecular Device, USA). Toutes les réactions ont été effectuées en triple dans un volume final de 200 µl. Les résultats (variation de l'absorbance par minute) ont été traités à l'aide du logiciel Soft Max Pro (Molecular Device, USA). Tous les tests ont

été effectués à pH 8,2 ($\text{KH}_2\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 0,01 M, EDTA 1 mM et LiCl 0,01 M). Les inhibitions en pourcentage ont été calculées à partir de la formule $100 - (\text{OD test well} / \text{OD control}) \times 100$. La thiourée a été utilisée comme inhibiteur standard de l'uréase.

III.3.2- Évaluation des propriétés inhibitrices des composés sur l'enzyme alphaglucosidase

L'activité inhibitrice des composés sur l' α -glucosidase a été évaluée par la méthode standard, avec légères modifications. En bref, un volume de 60 μl de solution d'échantillon et 50 μl de phosphate 0,1 M tampon (pH 6,8) contenant une solution d' α -glucosidase (0,2 U / ml) a été incubé dans des plaques à 96 puits à 37 ° C pendant 20 min. Après pré-incubation, 50 μl de 5 mM p-nitrophényl- α -D-glucopyranoside (PNPG) solution dans du tampon phosphate 0,1 M (pH 6,8) ajoutés à chaque puits et incubé à 37 °C pendant encore 20 min. Puis la réaction a été arrêtée en ajoutant 160 μl de NaCO_3 0,2 M dans chaque puits, et les lectures d'absorbance (A) ont été enregistrées à 405 nm par lecteur de microplaques et comparées à un contrôle qui avait 60 μl de solution tampon en place de l'extrait. Pour une incubation à blanc (pour permettre absorbance produite par l'extrait), enzyme la solution a été remplacée par une solution tampon et absorbance enregistrée. Les concentrations des composés testés qui inhibaient l'hydrolyse de substrats (butyrylthiocholine) de 50% (IC_{50}) ont été déterminées en surveillant l'effet des concentrations décroissantes de ces extraits dans les dosages sur les valeurs d'inhibition. La IC_{50} les valeurs ont ensuite été calculées à l'aide du système EZ-Fit Programme Enzyme Kinetics (Perrella Scientific Inc., Amherst, USA).

III.4- ÉVALUATION DES ACTIVITES ANTIOXYDANTES

III.4.1- Évaluation des activités antioxydantes sur le radical DPPH•

L'activité anti radicalaire a été évaluée en mesurant le piégeage du radical DPPH• (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) par les extraits et les composés. Le protocole utilisé était celui de Bassene, en 2012 suivit de quelques modifications portant sur les volumes utilisés et le temps d'incubation.

les concentrations finales variant de 250 à 0,49 µg/ml. Les tubes ont été incubés pendant 30 minutes à l'abri de la lumière. Ensuite, l'absorbance a été lue au spectrophotomètre (Jenway 6305) à 517nm.

Les témoins ont été préparés dans les mêmes conditions avec à la place des extraits : 400 µl d'éthanol pour le témoin négatif, 400 µl de vitamine C (1g/l) pour le témoin positif de manière à obtenir des concentrations finales variant de 100 à 0,19 µg/ml. Toutes les manipulations ont été réalisées en triplicate et les moyennes ont été utilisées.

➤ **Expression des résultats**

Les paramètres d'activité anti radicalaire ont par la suite été déterminés :

□ SC 50 = Concentration en anti radicalaire permettant de piéger 50% de radicaux Libres

$$\%SC = \frac{Abs_{ref} - Abs_{(mes)}}{Abs_{ref}} \times 100$$

Absref = Absorbance à t = 30 min du témoin négatif (solution de DPPH• sans anti radicalaire)

Absmes = Absorbance à t = 30 min de la solution de DPPH• contenant l'extrait

□ CE 50 = Concentration efficace 50 : C'est la concentration en extrait nécessaire pour piéger une ½ mole de DPPH et calculée par la formule :

$$CE_{50} = \frac{SC_{50}}{[DPPH]}$$

PA = Pouvoir anti radicalaire : c'est l'inverse de la concentration efficace ; il mesure l'efficacité de l'anti radicalaire. Plus il est élevé, plus l'anti radicalaire est efficace.

$$PA = \frac{1}{CE_{50}}$$

III.4.2- Évaluation des activités antioxydantes sur la réductrice de Fe³⁺

Le test de réduction du Fe³⁺ a été réalisé selon le protocole modifié de Path Canada, (1994).

➤ Principe :

En présence d'éléments donneurs de protons, les ions Fe³⁺ sont convertis en ions Fe²⁺ qui forment avec 1,10-phénanthroline un complexe rouge-orangé dont l'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité d'ions Fe³⁺ convertis par l'extrait. La densité optique de ce complexe peut être mesurée à 490nm.

➤ Préparation des solutions

-Solution de Fe³⁺

60 mg de poudre de FeCl₃ ont été dissouts dans 50 ml d'eau distillée puis homogénéisé de façon à obtenir une proportion de 100 µg de Fer dans 120 µl de solution.

-Ortho-phénantroline :

La solution d'ortho-phénantroline est utilisée pour doser la quantité d'ions Fe²⁺ formée, elle est préparée à 0.2%, 200 mg de poudre ont été pesés pour 100 ml d'éthanol

-Solution d'hydroxylamine :

166.67 mg de poudre de NH₂OH ont été dissouts dans 5ml d'éthanol afin d'obtenir une concentration de 3.3 µg/µl de solution homogène. Cette solution nous a permis d'avoir un témoin de la quantité totale de Fe²⁺ qui pourrait être obtenue grâce à l'extrait puisqu'elle permet de réduire complètement le Fe³⁺ en Fe²⁺.

-Solution stock d'extraits et composés :

10mg de chaque extrait ont été pesés puis dissous dans 5ml de solvant afin d'avoir une concentration de 2 mg/ml

➤ Réalisation du test :

Dans une microplaque de 96 puits, 120 µl de solvant (eau ou éthanol selon les cas) ont été introduits dans toutes les cupules exceptées celles de la première ligne où on introduisait 240 µl de

chaque extrait. Après une série de dilution d'ordre 2, 120 μl de la solution de Fe^{3+} ont été ajoutés puis les plaques ont été incubées pendant 15 min à température ambiante. Par la suite, 60 μl de la solution d'ortho-phénantroline ont été ajoutés et les plaques ont été incubées à nouveau pendant 15 min dans les mêmes conditions. Au terme de cette incubation, la densité optique du contenu des cupules a été lue à 490nm grâce au lecteur de plaque Élixa (Biotek EL800, USA).

Le test a été effectué en duplicate et le blanc était constitué de 120 μl eau distillée, 120 μl éthanol et 60 μl éthanol. Le contrôle négatif correspondant à 0% de réduction était constitué de 120 μl solvant, 120 μl éthanol et 60 μl ortho-phénantroline tandis que le contrôle positif correspondant à 100% de réduction était constitué de 120 μl Fe^{3+} , 120 μl NH_2OH et 60 μl ortho-phénantroline. Une forte coloration témoignait d'une forte réduction d'ions Fe^{3+} et donc d'une quantité élevée d'ions Fe^{2+} . Les résultats ont été exprimés en traçant la courbe densité optique en fonction des concentrations en extraits.

III.4.3- Évaluation des activités antioxydante sur l'ABTS

➤ Principe

Le radical cationique $\text{ABTS}^{\bullet+}$ est formé par perte d'un électron (e^-) d'un atome d'azote de l'ABTS en présence du KMnO_4 ou le persulfate de potassium ($\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$). Cette méthode est basée sur la capacité de l'antioxydant contenu dans l'échantillon à piéger le radical cationique $\text{ABTS}^{\bullet+}$ (sel d'ammonium de l'acide 2,2'-Azino-bis (3-ethylbenzo-thiazoline-6-sulfonique) de coloration bleu-vert en donnant son H, le transformant en ainsi en ABTS^+ incolore.

La décoloration du radical, mesurée par spectrométrie à 734 nm, est proportionnelle à la concentration en antioxydants (Lien *et al.*, 1999).

➤ Méthodologie.

- Préparation de la solution d'ABTS

L'activité ABTS anti radicalaire a été déterminée selon la méthode utilisée par Etoundi *et al.*, en 2010. Le radical cation ABTS est généré en mélangeant à volume égal une solution de 4,9 mM de KMnO_4 et une solution stock d'ABTS à 7 mM, le tout est conservé à l'abri de la lumière et à la

température ambiante durant 15h avant utilisation. La solution obtenue est diluée 20 fois avec de l'eau distillée.

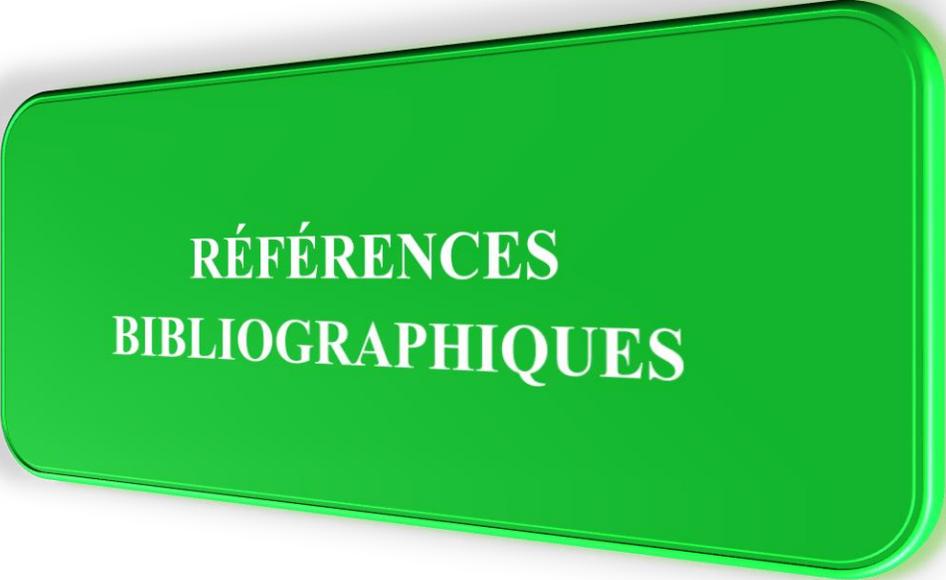
➤ **Méthodologie proprement dit**

Pour le dosage, à 1 ml de cette solution fraîchement préparée sont ajoutées 10 µl des solutions d'huiles essentielles et de BHT préparées aux concentrations (0,5 ; 1 ; 2 ; 3 ; 4 et 5mg/ml). Après incubation à la température ambiante et à l'obscurité pendant 30 min, la lecture de la densité optique est faite au spectrophotomètre à 734 nm pour chaque série d'analyses. Le BHT est utilisé pour le contrôle positif.

Les résultats permettent de calculer et d'exprimer l'activité anti radicalaire en SC₅₀, CE₅₀ et PA comme décrit précédemment pour le test DPPH.

III-5-Analyses statistiques

Les CC 50 et les SC 50 ont été déterminées grâce au logiciel Statgraphics 5.0. Le logiciel Microsoft Excel pour Windows a permis de calculer la moyenne des FICI. Les résultats ont été exprimés en moyenne ± écart-type



**RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

ADA **2008**. American Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes care* 2008; **31** Supplementary 1, 12-54.

Adams, R., **2007**. Identification of Essential Oil Components by Gas chromatography/Mass Spectrometry, 4th edition, Allured Publishing Corporation, Carol Stream, IL.

Addae-Mensah, I., Adu-Kumi, S., Waibel, R., Oppong, V., **2007**. A novel D: A-friedooleanane triterpenoid and other constituents of the stem of *Dichapetalum barteri* Engl. *Arkive for Organic Chemistry* 71-79.

Abuja, P., Albertini, R., **2001**. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. *Clinica Chimica Acta* **306**, 1-17.

Akashi, T., Aoki, T., Ayabe, S., **2005**. Molecular and biochemical characterization of 2-hydroxyisoflavanone dehydrase. Involvement of carboxyesterase-like proteins in Leguminous isoflavone biosynthesis. *Plant Physiology* **137**, 882-891.

Ambavane, V., Patil, R., **2002**. Repaglinide: a short acting insulin secretagogue for postprandial hyperglycaemia. *Journal Postgraduate Medical* **48**, (3) 246-248.

Amoah, AGB., Owusu, SK., Adjei, S., **2002**. Diabetes in Ghana: a community based prevalence study in Greater Accra. *Diabetes Research Clinic Practice*. **56**: 197–205.

Andersen, M., Markham, K., **2006**. Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications. *Taylor & Francis Group, CRC Press, London*, 918.

Araki, E., Nishikawa, T., **2010**. Oxidative stress: A cause and therapeutic target of diabetic complications. *Journal Diabetes Investigation* **1**, (3) 90-96.

Arpino, P., Prévôt, A., Serpinet, J., Tranchant, J., Vergnol, A., Witier P., **1995**. Manuel pratique de chromatographie en phase gazeuse. *Masson, Paris*, 520-530.

Asgarpanah, J., Kazemivash, N., **2013**. Phytochemistry, pharmacology and medicinal properties of *Carthamus tinctorius L.* *Chinese Journal of Integrative Medicine* **19**, (2) 9-153.

Aubreville, A., **1950**. *Flore Soudano Guinéenne A.O.F.* Cameroun-AEF. Société d'Édition Géographique Maritime et Coloniale, Paris, 217-226.

Aubreville, A., **1970**. *Flore du Cameroun.* Société d'Édition Géographique Maritime et Coloniale, Paris, 50-69.

Bailey, C., Turner, R., **1996**. Metformin. *New England Journal Medicine* **334**, (9) 574-579.

Bassene, E., **2012**. Initiation à la recherche sur les substances naturelles. *Presse Universitaire de Dakar*, 118-125.

Bondet, V., Brand-Williams, W., Berset, C., **1997**. Kinetics and Mechanisms of Antioxidant Activity using the DPPH• Free Radical Method. *LWT - Food Science and Technology* **30**, 609–615.

Boyom, F., Fokou, P., Tchokouaha, L., Spangenberg, T., Mfopa, A., Kouipou, R., Mbouna, C., Donfack, V., Zollo, P., **2014**. Repurposing the Open Access Malaria Box to discover potent inhibitors of *Toxoplasma gondii* and *Entamoeba histolytica*. *Antimicrobial Agents and Chemother* **58**, (10) 5848–5854.

Bruneton, J., **2009**. *Pharmacognosie-Phytochimie, plantes médicinales.* 4ème-édition. Paris : Edition Tec & Doc. Edition médicales internationales, 1292.

Bubb, W., **2003**. NMR spectroscopy in the study of carbohydrates: characterizing the structural complexity. *Concepts in Magnetic Resonance, Part A* **19A**, 1-19.

Camacho, M., Phillipson, J., Croft, S., Solis, P., Marshall, S., Ghazanfar, S., **2003**. Screening of Plant Extracts for Antiprotozoal and Cytotoxic Activities. *Journal of Ethnopharmacology* **89**, 185-191.

Cavaghan, M., Ehrmann, D., **2000**. Interactions between insulin resistance and insulin secretion in the development of glucose intolerance. *Journal of Clinical Investigation* **106**, (3). 329-333.

Cheng, K., Iglesias, M., **2009**. APPL1 potentiates insulin-mediated inhibition of hepatic glucose production and alleviates diabetes via Akt activation in mice. *Cell Metabolism* **9**, (5) 417-427.

Coleman, W., Gordon, B., Lawrence, B., **1989** Examinations of the matrix isolation fourier transform infrared spectra of organic compounds: part XII, *Applied Spectroscopy* **43**, 298-304.

Constantin, E., **1996**. Spectrométrie de masse, Lavoisier Tec & Doc, Paris, 110- 112.

Cowan, M., **1999**. Plants products as antimicrobial agents. *Clinical Microbiology Reviews* **12**, (4): 564-584.

De Hoffmann, E., Charette, J., Stroobant V., **1999**. Spectrométrie de Masse, 2e édition, Librairie *Dunod*, Paris, 255-260.

De Souza L., Jenkins., A., **2011**. Korean red ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer) root fractions: differential effects on postprandial glycemia in healthy individuals. *Journal Ethnopharmacol* **137**, (1): 245-250.

Dixon, R., Steele, C., **1999**. Flavonoids and isoflavonoids - a gold mine for metabolic engineering. *Trends in Plant Science* **4**, 394-400.

Djeridane, A., Yousfi, M., Nadjemi, B., Boutassouna, S., Vidal, N., **2006**. Antioxidant of some Algerian medicinal plants extracts containing phenolic compounds. *Food Chemistry* **97**, 654-60.

Donath, M., Shoelson, S., **2011**. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Natural Reviews Immunology* **11**, 98-107

Ducobu, J., **2003**. Oral antidiabetic drugs in 2003. *Reviews of Medecine Bruxelles* **24**, (4) 361-368.

Dupont, F., Guignard, J., **2007**. Abrégé de Botanique 14 ème édition. Ed. Masson, Paris, 182-188.

Durackova, Z., Djrolo, F., Hougbe, H., Avode, G., Attoulou, V., Addra, B., Kodjoh, N., Avimadj, M., **2008**. Oxidants, Antioxidants and Oxidative stress. Mitochondrial medicine. *Gvozdkakova A (ed)*, 19-43.

Edelman, S., Garg, S., **2007**. Is pramlintide a safe and effective adjunct therapy for patients with type 1 diabetes. *Nature Clinical Practice Endocrinol Metabolism* **3**, (5) E1 discussion E2.

Efrat, S., **2008**. "Beta-cell replacement for insulin-dependent diabetes mellitus. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **60** (2) 114-123.

EL-Hawary, S., Wass, G., El-Menshawi, B., Ibrahim, N., Mahmoud, K., Ayoub M., **2012**. Antitumor and antioxidant activity of *Ficus elastic Roxb* and *Ficus bengalensis Linn*. Family Moraceae. *World Applied Sciences Journal* **19**, (11): 1532-1539, 1818-4952, 1532-1539.

Eshrat, H., **2002**. Hypoglycaemic, hypolipidemic and antioxidant properties of combination of curcumin from *Curcuma longa Linn* and partially purified product from *Abroma augusta inn* in streptozotocin induced diabetes. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* **17**, (2). 33-43.

ES: **2012**. Executive Summary. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2011: **35**: S4-S10

Etoundi C., Kuate D., Ngondi J., Oben J., **2010**. Anti-amylase, anti-lipase and antioxidant effects of aqueous extracts of some Cameroonian spices. *Journal of Natural Products* (**3**), 165-171.

FID **2013**. Fédération International du Diabète. Atlas du Diabète 6ème Edition.

Féry, F., Paquot, N., **2005**. Etiopathogenesis and pathophysiology of type 2 diabetes. *Reviews Médicale de Liège* **60**, 361–8.

Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukura, M., Waki, M., Yamada, Y., Makajima, Y., Nakayama, O., Makishima, M., Matsuda, M., Shimura, I., **2004**. Increased oxidative stress in obesity and its impact metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation* **114**, (12). 1752-176.

Garcez, F., Garcez, W., Miguel, D., Serea, A., Prado, C., **2003**. Chemical constituents from *Terminalia glabrescens*. *Journal of Brazilian Chemical Society* **14**, 461-465.

Garcez, F., Garcez, W., Santana, A., Alves, M., Matos, M., Scaliante, A., **2006**. Bioactive flavonoids and triterpenes from *Terminalia fagifolia* Combretaceae. *Journal of Brazilian Chemical Society* **17**, 1223-1228.

Geetha, T., Varalakshmi, P., **1998**. Anti-Inflammatory Activity of Lupeol Linoleate in Adjuvant Induced Arthritis. *Fitoterapia* **69**, 13-19.

Geoffrey, K., **2005**. Rôle des sphingolipides dans la modification de la prolifération des cellules mésangiales rénales en réponse aux produits avancés de glycation (AGE) : implication dans le développement de la néphropathie diabétique. Thèse Doctorat en biochimie, Université Paris VII. Denis Didero, 31-97.

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

Gillett, J., Polhill, R., Verdcourt, B., **1971**. *Angylocalyx Taub.* (family leguminosae-papilionoideae). *Flora of tropical East Africa*, **1**

Gordana, S., Jasna M., Sonja, M., **2007**. Antioxidant potential, lipid peroxidation inhibition and antimicrobial activities of *Satureja montana* L. subsp. *Kitaibelii* extracts. *International Journal of Molecular Science* **8**, 1013-1027.

Guerci, B., Bohme, P., Kearney-Schwartz, A., Zannad, F., Drouin, P., **2001**. Endothelial dysfunction and type 2 diabetes. *Diabetes Metabolims* **27**, 436-447.

Habib, M., Nikkon, F., Rahman, M., Haque, M., Karim, M., **2007**. Isolation of Stigmasterol and b-Sitosterol from Methanolic Extract of Root Bark of *Calotropis gigantean* (Linn), *Pakistan Journal of Biological Sciences* **10**, 4174-4176.

Haddad, P., Depot, M., **2001**. Use of antidiabetic plants in Morocco and Quebec. *Diabetes Care* **24**, (3) 608-609.

Halimi, S., **2008**. DPP-4 inhibitors and GLP-1 analogues: for whom Which place for incretins in the management of type 2 diabetic patients. *Diabetes Metabolism* **34**, 91-95.

Hansen, L., Ikeda, Y., Olsen G., **1999**. Insulin signaling is inhibited by micromolar concentrations of HaOï. *Journal Biological Chemistry* **274**, 25078-25084.

Harborne, J., Williams, C., **2000**. Advances in flavonoid research since 1992. *Phytochemistry* **55**, 481-504.

Haque, E., Islam, N., Gupta, D., Hossain, M., Hossain, U., Shibib, B., **2008**. Triterpenoids from the Stem Bark of *Crataeva nurvala*. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **7**, 71-74.

Hawley, J., Lessard S., **2008**. Exercise training-induced improvements in insulin action. *Acta Physiologica (Oxf)* **192**, (1) :127-135.

Huang, D., Lin, C., Chen H., Lin Y., **2004**. Antioxidant and antiproliferative activities of sweet potato (*Ipomoea batatas* [L.] Lam ‘Tainong 57’) constituents. *Botanical Bulletin of Academia Sinica* **45**, 179-186.

Huang, C., Florez J., **2011**. Pharmacogenetics in type 2 diabetes: potential implications for clinical practice. *Genome Medecine* **3**, (11): 76.

Ibrahim, T., Francis, O., **2013**. Ubiquitous Ursolic Acid: A potential pentacyclic Triterpene Natural Product. *Journal of pharmacognosy and phytochemistry* **2**, 217.

IDF: International Diabetes Federation **2015**. Framework for Action on Sugar. Brussels: International Diabetes Federation.

IDF: International Diabetes Federation **2017**. Diabetes Atlas, 8th Edn. Brussels: International Diabetes Federation.

Iwashina, T., **2000**. The structure and distribution of the flavonoids in plants. *Journal of Plant Research* **113**, 287-299.

Jamal, A., Yaacob, W., Din, L., **2009**. A Chemical Study on *Phyllanthus columnaris*, *European Journal of Scientific Research* **28**, 76-81.

Jang, S., Yee, S., Choi, J., Choi, M., Do, G., Jeon, S., Yeo, J., Kim, M., Seo, K., Lee, M., **2009**. Ursolic acid enhances the cellular immune system and pancreatic β -cell function in streptozotocin-induced diabetic mice fed a high-fat diet. *Intl. Immunopharmacology* **9**, 113-119.

Jun, M., Fu, H, Y., Hong, J., Wan, X., Yang, C, S., Ho, C, T., **2003**. Comparison of Antioxidant Activities of Isoflavones from Kudzu Root (*Pueraria lobata* Ohwi) *Journal of food science* **68**, 2117-2122

Jung, M., Kim, H., Ahn, S., Kim, C., Jin, M., Yim, Y., Kim, Y., Ok, J., **2000**. Complete assignment of the ^1H and ^{13}C NMR spectra of a sucrose ester from *Euphorbia Lathyris* L. *Journal of the Korean Magnetic Resonance Society* **4**, 125-132.

Kayo, Y., Haruhisa, K., Toru, Y., Yukihiko, K., Atsushi, K., Robert, J., Nash, Flee,t G., Russell, J, Molyneux., Naoki, A., **2002**. New Sugar-Mimic Alkaloids from the Pods of *Angylocalyx pynaertii*. *Journal of Natural Products* **65**, 198-202.

Kebièche, M., Lakroun, Z., Mraïhi, Z., Soulimani R., **2011**. Effet antidiabétogène et cytoprotecteur de l'extrait butanolique de *Ranunculus repens* L. et de la quercétine sur un modèle expérimental de diabète alloxanique. *Phytothérapie* **9**, 274-282.

Kim, M., Lee, K., **2005**. Role of hypothalamic 5'-AMP-activated protein kinase in the regulation of food intake and energy homeostasis. *Journal of Molecular Medecine* **83**, (7). 514-520.

Klein, S., Sheard, N., **2004**. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care* **27**, (8). 2067-2073.

Kojima, H., Tominaga, H., Sato, S., Ogura, H., **1987**. Pentacyclic triterpenoids from *Prunella vulgaris*, *Phytochemistry* **26**, 1107-1111.

König, W., Hochmuth, D., Joulain, D., **2008**. Terpenoids and Related Constituents of Essential Oils: Library of Mass Finder, Institute of Organic Chemistry, Hamburg, Germany.

Krentz, A., Bailey, C., **2005**. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* **65**, (3): 385-411.

Krentz, A. J., Bailey, C. J., **2000**. Thiazolidinediones for type 2 diabetes. New agents reduce insulin resistance but need long term clinical trials. *British Medical Journal* **321** (7256). 252-253.

Lamson, A., **2006**. Étude phytochimique d'une fabacée tropicale, *Lonchocarpus nicou* évaluation biologique préliminaire université de limoges 12.

Lapcik O., **2007**. Isoflavonoids in non-leguminous taxa: a rarity or a rule. *Phytochemistry* **68**, 2909-2916.

Lema, C., Armando, V., Renato, J., Aguilera., **2011**. Differential nuclear staining assay for high-throughput screening to identify cytotoxic compounds. *Current Cellular Biochemistry* **1**, 1-14.

Lien, E., Ren, S., Bui, H., Wang, R., **1999**. Quantitative structure-activity relationship analysis of phenolic antioxidants. *Free Radical Biology and Medicine* **26**, 285-294.

Longevialle, P., **1981**. Principes de la spectrométrie de masse des substances organiques, *Masson, Paris*, 143-151.

Matovská, K., Lehotay, S., **2004**. Practical approaches to fast gas chromatography–mass spectrometry, *Journal of Chromatography A* **1000**, 153-180.

Maahs D., Nadeau K., Snell-Bergeon J., Schauer I., Bergman B., West N., Rewers M., Daniels S., Ogden L., Hamman R and Dabelea D., **2011**. Association of insulin sensitivity to lipids across the lifespan in people with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* **28**, (8) 148-155.

Mahato, S., Kundu, A., **1994**. ¹³C NMR spectra of pentacyclic triterpenoids. A compilation and some salient features. *Phytochemistry* **37**, 1517-1575.

Manisha, J., Yogesh, A., **2018**. Formononetin Treatment in Type 2 Diabetic Rats Reduces Insulin Resistance and Hyperglycemia. *Frontiers in pharmacology*. **9** 739.

Marques-Martin, A., De La Puerta, R., Fernandez-Arche, A., Ruiz-Gutierrez, V., Yaqoob, P., **2006**. Modulation of cytokine secretion by pentacyclic triterpenes from olive pomace oil in human mononuclear cells. *Cytokine* **36**, 211-217.

Masada Y., **1976**. Analysis of essential oils by gas chromatography and mass spectrometry Ed. John Wiley & Sons, New-York, 266-275.

Mbanya, J C., Sobngwi, E., **2003**. Diabetes microvascular and macrovascular disease in Africa. *Journal of Cardiovascular Risk*. **10**: 97–102.

Mbanya, J C., Motala, A., Sobngwi, Eugene., Assah, K., Enoru, S., **2010**. Diabetes in sub-Saharan Africa. *Seminar*. **375**: 2254-2266

McFarland, B., Bigelow, D., **2002**. "Complementary and alternative medicine use in Canada and the United States." *American Journal Public Health* **92**, (10): 1616-1618.

McLafferty, F., Michnowicz J., **1992**. State-of-the-art *GC-MS*, *Chemtechnology*, 182-189.

McLafferty, F., Tureček, F., **1993**. Interpretation of mass spectra, Fourth edition, University Science Books, Sausalito, California, 311-318.

Ménat, E., **2005**. Diététique du Diabète, la solution est dans votre assiette. Edition Alpen.

Moghaddam, F., Farimani, M., Salahvarzi, S., Amin, G., **2006**. Chemical Constituents of Dichloromethan Extract of Cultivated *Satureja khuzistanica*, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* **4**, 95-98.

Molyneux, R.J., Pan, Y.T., Tropea, J.E., Elbein, A.D., Lawyer, C.H., Hughes, D.J. & Fleet, G.W.J., **1993**. 2-Hydroxymethyl-3,4-dihydroxy-6-methylpyrrolidine (6-deoxy-DMDP), an alkaloid b-mannosidase inhibitor from seeds of *Angylocalyx pynaertii*. *Journal of Natural Products* **56**, 1356-1364.

Monnier, L., Thuan, J., **2007**. Type 1 diabetes of the child and the adult. Type 2 diabetes of the adult. Complications of diabetes. *Revue du praticien* **57**, 653-664.

Monnier, L., **2010**. Diabétologie. Issy-les-Moulineaux. *Elsevier Masson*.

Morale, S., **2011**. Etude phytochimique et évaluation biologique de *derris ferruginea* benth, Fabaceae. Thèse de doctorat à l'université d'Angers, 25-27.

Morrow, J., **2003**. Is oxidant stress a connection between obesity and atherosclerosis. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology* **23**, (3). 368-370.

Motala, A., Omar, M., Pirie, F., **2003**. Diabetes in Africa: epidemiology of type 1 and type 2 diabetes in Africa. *Journal of Cardiovascular Risk*. **10** :77–83.

Mu, H., Bai, Y., Wang, S., Zhu, Z., Zhang, Y., **2009**. Research on antioxidant effects and estrogenic effect of formononetin from *Trifolium pratense* (red clover). *Phytomedicine* **16**, 314–319.

Mucalo, I., Rahelic, D., **2012**. Effect of American ginseng (*Panax quinquefolius* L.) on glycemic control in type 2 diabetes. *Collegium Antropologicum* **36**, (4): 1435-1440.

Nahas, R., Moher, M., **2009**. Complementary and alternative medicine for the treatment of type 2 diabetes. *Canadian Family Physician* **55**, (6): 591-596.

Nambuya, A., Otim, M., Whitehead, H., Mulvany, D., Kennedy, R., Hadden, DR., **1996**. The presentation of newly-diagnosed diabetic patients in Uganda. *Journal of Medicine*. **89**: 705–711.

Naoki, A., Kayo, Y., Haruhisa, K., Atsushi, K., Jian-Qiang, F., Robert, J., Nash, Fleet, G., Russell, J, Molyneux., **2001**. Novel α -L fucosidase inhibitors from the bark of *Angylocalyx pynaertii* Leguminosae. *European Journal Biochemistry* **268**, 35-41.

Nash, R., Bell, E., Williams, J., **1985**. 2-Hydroxymethyl-3,4-dihydropyrrolidine in fruits of *Angylocalyx boutiqueanus*. *Phytochemistry* **24**, 1620-1622.

Ngouela, S., **1990**. Contribution à l'étude chimique des plantes médicinales du Cameroun, *Spathodea campanulata* (Bignoniaceae). Thèse de Doctorat de 3ème Cycle, Université de Yaoundé, Cameroun, 102-104.

Nigam, N., Prasad, S., George, J., Shukla, Y., **2009**. Lupeol induces and Cyclin-B-mediated G2/M arrest and targets apoptosis through activation of caspase in mouse skin. *Biochemical Biophysical Research Communications* **381**, (2) 253-258.

Nissen, S., Wolski, K., **2007**. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *The New England Journal of Medicine* **356**, (24) 2457-2471.

Nwodo, U., Ngene A., Iroegbu, C., **2010**. Effects of fractionation on antibacterial activity of crude extracts of *Tamarindus indica*. *African Journal of Biotechnology* **9**, 7108-7113.

OMS **2016**. Organisation Mondial de la Santé. Rapport mondial sur le diabète.

OMS **2017**. Organisation Mondial de la Santé. Rapport mondial sur le diabète.

Pilar, P., Yoko, O., Luiz, M., Marcio, G., Dos Santos., Renata, V., da Silva., Leandro, R., Arturo, S., **2010**. Chemical Constituents of the Bark of *Dipteryx alata* Vogel, an Active Species against *Bothrops jararacussu* Venom. *Molecules* **15**, 8193-8204.

Pincemail, J., Meurisse, M., Limet, R., Defraigne, J., **1999**. L'évaluation du stress oxydatif d'un individu : une réalité pour le médecin. *Vaisseaux, Coeur, Poumons* **4**, (5).

Polhill, R. M., Raven, P. H., Eds., **1981**. In Advances in Legume Systematics. *Royal Botanic Gardens: Kew* 213-230.

Punitha, I., Rajendran, K., Shirwaikar, A., **2005**. Alcoholic stem extract of *Coscinium fenestratum* regulates carbohydrate metabolism and improves antioxidant status in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. *Electronic Centralised Aircraft Monitor*, **2**, (3) 375-381.

Raccach, D., **2004**. Epidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. *EMC-Endocrinologie* **1**, (1) 29-42.

Rajnish, G., Anil, K., Sharma, M., Dobhal, M., Gupta, R., **2012**. Evaluation of antidiabetic and antioxidant potential of lupeol in experimental hyperglycaemia. *Natural Product Research*. **26**, 1125–1129.

Raya-Gonzalez, D., Pamatz-Bolanos, T., Del Rio-Torres, R., Martinez-Munoz, R., Ron-Echeverria, O., Mauro, M., Pacheco, M., **2008**. D- (+)-Pinitol, a Component of the Heartwood of *Enterolobium cyclocarpum* (Jacq.) Griseb. *Verlag der Zeitschrift für Naturforschung, Tübingen*. 0939-5075/2008/1100-0922.

Reynaud, J., Guilet, D., Terreux, R., Lussignol, M., Walchshofer, N., **2005**. Isoflavonoids in non-leguminous families: an update. *Natural Products Reports* **22**, 504-515.

Rice-Evans, C., Packer, L., **1998**. Flavonoids in Health and Disease, *Ed: Marcel Dekker, New York*. 61-160.

Rosen, E., Spiegelman B., **2001**. "PPARgamma: a nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth." *Journal of Biological and Chemistry* **276**, (41): 37731-37734.

Rosenwasser, R., Sultan, S., **2013**. "SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes." *Diabetes Metabolic Syndrome Obesity* **6**, 453-467.

Rudich, A., Tirosh, A., Potashnik, R., **1999**. Lipoic acid protects against oxidative stress induced impairment in insulin stimulation of protein kinase B and glucose transport in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetologia* **42**, 949-957.

Sabudak, T., Isik, E., Oksuz, S., **2007**. Lipid constituents of *Trifolium resupinatum* var. *microcephalum*. *Natural Product Research* **21**, 828-833.

Sarwar, A., Neeraj, C., Mohammed, A., Masatake, N., **1996**. Oleanen and Stigmasterol derivatives from *Ambroma augusta*. *Phytochemistry* **41**, 1197-1200.

Seebacher, W., Simic, N., Weis, R., Saf, R., Kunert, O., **2003**. Spectral Assignments and Reference Data: Complete assignments of ¹H and ¹³C NMR resonances of oleanolic acid, 18a- oleanolic acid, ursolic acid and their 11- oxo derivatives. *Magnetic Resonance Chemistry* **41**, 636 – 638.

Shai, L., Masoko, P., Mokgotho, M., Magano, S., Mogale, A., Boaduo, N., Eloff, J., **2010**. Yeast Alpha glucosidase inhibitory and antioxidant activities of six medicinal plants collected in Phalaborwa, South Africa. *South African Journal of Botanical* **76**, 465-470.

Smoot, D., Mobley, H., Chippendale, G., Lewison, J., **1990**. Helicobater pylori urease activity is toxic to human gastric epithelial cells. *Journal of Helicobater Infection Immunology* **58**, 1992-1994.

Sobngwi, E., Mauvais-Jarvis, F., Vexiau, P., Mbanya, J., Gautier, J., **2001**. Diabetes in Africans, I: epidemiology and clinical specificities. *Diabetes Metabolic*. **27**: 628–634.

Steven, D, Kunkel., Christopher, J, Elmore., Kale, S, Bongers., Scott, M, Ebert., Daniel, K, Fox., Michael, C, Dyle., Steven, A, Bullard., Christopher, M, Adams., **2012**. Ursolic Acid Increases Skeletal Muscle and Brown Fat and Decreases Diet-Induced Obesity, Glucose Intolerance and Fatty Liver Disease. *PLoS ONE*. 7, Issue 6. 39332.

Tao, S., Lei, C., Na-Na, P., Yue, W., Dong-Zheng, L., Yong-Xiao, C., **2016**. Formononetin upregulates nitric oxide synthase in arterial endothelium through estrogen receptors and MAPK pathways. Royal Pharmaceutical Society, *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **68**, 342–351.

Tamakou, J., Mbaveng, T., Kuete, V., **2017**. Antimicrobial activities of African medicinal spices and vegetables. In: Medicinal spices and vegetables from Africa: therapeutic potential against metabolic inflammatory infectious and systemic diseases. *1st edition Elsevier* **8**, 207-237.

Tian, L., Pang, Y. Dixon, R, A., **2008**. Biosynthesis and genetic engineering of proanthocyanidins and (iso) flavonoids. *Phytochemistry Reviews* **7**, 445-465.

Tschop, M., Thomas, G **2006**. Fat fuels insulin resistance through Toll-like receptors. *Nature Medecine* **12**, (12). 1359-1361.

Veitch, N **2006**. Isoflavonoids of the Leguminosae. *Natural Product Reports* **24**, 417-464.

Verpoorte, R. **2002**. La pharmacognosie du nouveau millénaire : pistes et biotechnologies. Des sources du savoir aux médicaments du futur, 4ièm congrès européen d'ethnopharmacologie. IRD Edition, Paris. 204-210.

Verspohl, E., **2009**. Novel therapeutics for type 2 diabetes: incretion hormone mimetic (glucagon-like peptide-1 receptor agonists) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Pharmacology and Therapeutics* **124**, (1). 113-138.

Vuksan, V., Sung. M., **2008**. Korean red ginseng (*Panax ginseng*) improves glucose and insulin regulation in well-controlled, type 2 diabetes: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases* **18**, (1). 46-56.

Waimanalo., **1993**. *Inga edulis*: a tree for acid soils in the humid tropics. ([Http://WWW.Worltagroforestrycentre.org](http://WWW.Worltagroforestrycentre.org) [En ligne]. Page consultée le 12/08/2015 à 20h45.

Winder, W., Hardie, D., **1999**. AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes. *American Journal of Physiology* **277**, E1-E10.

Winkel-Shirley, B., **2001**. Flavonoid biosynthesis. A colorful model for genetics, biochemistry, cell biology, and biotechnology. *Plant Physiology* **126**, 485-493.

Wojciechowski, M., Lavin, M., Sanderson, M, J., **2004**. A phylogeny of legumes (Leguminosae) based on analysis of the plastid MATK gene resolves many well-supported subclades within the family. *American Journal of Botany* **11**, 1846-2004.

Yang, C., Li, H., Wang, Z., Zhang, W., Zhou, K., Meng, J., Zhao, Y., Pan, J., Lv, X., Liang, H., Jiang, X., **2012**. Glycated albumin is a potential diagnostic tool for diabetes mellitus. *Clinical Medicine* **12**, (6). 568–571.

Yeh, G., Eisenberg, D., **2003**. Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes." *Diabetes Care* **26**, (4): 1277-1294.

Yenesew, A., Midiwo, J. O., **2000**. Meissner; Two isoflavanones from the stem bark of *Erythrina saculeuxii*, *Phytochemistry* **55**, 457-459.

Yki-Jarvinen, H., **2004**. Thiazolidinediones. *The New England Journal of Medicine* **351**, (11) 1106-1118.

Yuk, H., Lee, J., Curtis-Long, M., Lee, J., Kim, Y., Ryu, H., Park, C., Jeong, T., Park, K., **2011**. The Most Abundant Polyphenol of Soy Leaves, Coumestrol, Displays Potent α -Glucosidase Inhibitory Activity. *Food Chemistry*, **126**, 1057-1063.

Zhou, G., Myers, R., **2001**. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *Journal of Clinical Investigation* **108** (8). 1167-1174.