

REPUBLIQUE DU CAMEROUN

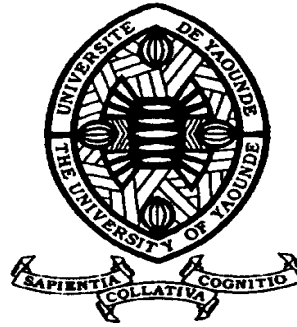
Paix – Travail – Patrie

UNIVERSITE DE YAOUNDE I
FACULTÉ DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE BIOCHIMIE

CENTRE DE RECHERCHE ET DE
FORMATION DOCTORALE EN
SCIENCES

DE LA VIE, SANTE ET
ENVIRONNEMENT

LABORATOIRE DE NUTRITION ET DE
BIOCHIMIE NUTRITIONNELLE



REPUBLIC OF CAMEROUN

Peace – Work – Fatherland

UNIVERSITY OF YAOUNDE I
FACULTY OF SCIENCE
DEPARTMENT OF
BIOCHEMISTRY

CENTRE FOR RESEARCH AND
TRAINING IN

GRADUATE STUDIES IN LIFE,
HEALTH AND

ENVIRONMENTAL SCIENCES
LABORA

**Effets de l'extrait hydroéthanolique de la pulpe du fruit de
Baillonella toxisperma sur l'hyperglycémie et quelques
désordres associés**

THESE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Doctorat/PhD en
Biochimie

Par : **TAKUISSU NGUEMTO Guy Roussel**

Master-ès Sciences

Sous la direction de

OBEN Julius ENYONG

Professeur, Université de Yaoundé I

NGONDI Judith Laure

Maître de Conférences, Université de Yaoundé I

Année Académique : 2021



UNIVERSITÉ DE YAOUNDE I
CENTRE DE RECHERCHE ET DE
FORMATION DOCTORALE EN
SCIENCES DE LA VIE, SANTE ET
ENVIRONNEMENT
UNITE DE RECHERCHE ET DE
FORMATION DOCTORALE EN
SCIENCES DE LA VIE
DEPARTEMENT DE BIOCHIMIE



UNIVERSITY OF YAOUNDE I
CENTRE FOR RESEARCH AND
TRAINING IN GRADUATE STUDIES IN
LIFE, HEALTH AND ENVIRONMENTAL
SCIENCES
RESEARCH AND DOCTORATE TRAINING
UNIT IN LIFE SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY

ATTESTATION DE CORRECTION

Nous soussignés : Pr FOKOU Elie, Président et Pr TCHANA Angèle, examinateur du jury, attestons que monsieur **TAKUISSU NGUEMTO Guy Roussel**, matricule **04V103** a effectué les corrections conformément aux exigences du jury de sa thèse de Doctorat/Ph.D en Biochimie, option Sciences de Aliments et Nutrition, soutenue le 15 Décembre 2020 à 11h00 dans la salle de Conférences de l'Annexe de la Faculté des Sciences de l'Université de Yaoundé I sur le thème «Effets de l'extrait hydroéthanolique de la pulpe du fruit de *Baillonella toxisperma* sur l'hyperglycémie et quelques désordres associés».

En foi de quoi la présente attestation lui est établie pour servir et valoir ce que de droit.

Yaoundé le **25 JAN 2021**

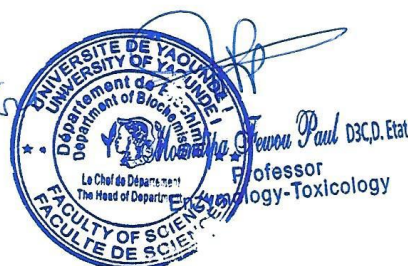
Examinateur


Président du jury

Chef de Département

Pr. TCHANA A.

Pr. Elie FOKOU



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

ANNÉE ACADEMIQUE 2020/2021

(Par Département et par Grade)

DATE D'ACTUALISATION 03 Mars 2020

ADMINISTRATION

DOYEN : TCHOUANKEU Jean- Claude, *Maitre de Conférences*

VICE-DOYEN / DPSAA : DONGO Etienne, *Professeur*

VICE-DOYEN / DSSE : AJEAGAH Gideon AGHAINDUM, *Professeur*

VICE-DOYEN / DRC : ABOSSOLO Monique, *Maitre de Conférences*

Chef Division Administrative et Financière : NDOYE FOE Marie C. F., *Maitre 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	Professeur	En poste
2	FEKAM BOYOM Fabrice	Professeur	En poste
3	FOKOU Elie	Professeur	En poste
4	KANSCI Germain	Professeur	En poste
5	MBACHAM FON Wilfried	Professeur	En poste
6	MOUNDIPA FEWOU Paul	Professeur	Chef de Département
7	NINTCHOM PENLAP V. épouse BENG	Professeur	En poste
8	OBEN Julius ENYONG	Professeur	En poste
9	ACHU Merci BIH	Maître de Conférences	En poste
10	ATOGHO Barbara Mma	Maître de Conférences	En poste

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

2- DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE ANIMALES (BPA) (48)			
1	AJEAGAH Gideon AGHAINDUM	Professeur	<i>VICE-DOYEN / DSSE</i>
2	BILONG BILONG Charles-Félix	Professeur	Chef de Département
3	DIMO Théophile	Professeur	En Poste
4	DJIETO LORDON Champlain	Professeur	En Poste
5	ESSOMBA née NTSAMA MBALA	Professeur	<i>Vice Doyen/FMSB/UIYI</i>
6	FOMENA Abraham	Professeur	En Poste
7	KAMTCHOUING Pierre	Professeur	En poste
8	NJAMEN Dieudonné	Professeur	En poste
9	NJIOKOU Flobert	Professeur	En Poste
10	NOLA Moïse	Professeur	En poste
11	TAN Paul VERNYUY	Professeur	En poste
12	TCHUEM TCHUENTE Louis Albert	Professeur	Inspecteur de service Coord.Progr./MINSANTE
13	ZEBAZE TOGOUET Serge Hubert	Professeur	En poste
14	BILANDA Danielle Claude	Maître de Conférences	En poste
15	DJIOGUE Séfirin	Maître de Conférences	En poste
16	DZEUFIET DJOMENI Paul Désiré	Maître de Conférences	En poste
17	JATSA BOUKENG Hermine	Maître de Conférences	En Poste
18	KEKEUNOU Sévilor	Maître de Conférences	En poste
19	MEGNEKOU Rosette	Maître de Conférences	En poste
20	MONY Ruth épouse NTONE	Maître de Conférences	En Poste
21	NGUEGUIM TSOFAK Florence	Maître de Conférences	En poste
22	TOMBI Jeannette	Maître de Conférences	En poste
23	ALENE Désirée Chantal	Chargée de Cours	En poste
26	ATSAMO Albert Donatien	Chargé de Cours	En poste
27	BELLET EDIMO Oscar Roger	Chargé de Cours	En poste
28	DONFACK Mireille	Chargée de Cours	En poste
29	ETEME ENAMA Serge	Chargé de Cours	En poste

30	GOUNOUE KAMKUMO Raceline	Chargée de Cours	En poste
31	KANDEDA KAVAYE Antoine	Chargé de Cours	En poste
32	LEKEUFACK FOLEFACK Guy B.	Chargé de Cours	En poste
33	MAHOB Raymond Joseph	Chargé de Cours	En poste
34	MBENOUN MASSE Paul Serge	Chargé de Cours	En poste
35	MOUNGANG LucianeMarlyse	Chargée de Cours	En poste
36	MVEYO NDANKEU Yves Patrick	Chargé de Cours	En poste
37	NGOULATEU KENFACK Omer Bébé	Chargé de Cours	En poste
38	NGUEMBOK	Chargé de Cours	En poste
39	NJUA Clarisse Yafi	Chargée de Cours	Chef Div. UBA
40	NOAH EWOTI Olive Vivien	Chargée de Cours	En poste
41	TADU Zephyrin	Chargé de Cours	En poste
42	TAMSA ARFAO Antoine	Chargé de Cours	En poste
43	YEDE	Chargé de Cours	En poste
44	BASSOCK BAYIHA Etienne Didier	Assistant	En poste
45	ESSAMA MBIDA Désirée Sandrine	Assistante	En poste
46	KOGA MANG DOBARA	Assistant	En poste
47	LEME BANOCK Lucie	Assistante	En poste
48	YOUNOUSSA LAME	Assistant	En poste

3- DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE VÉGÉTALES (BPV) (33)			
1	AMBANG Zachée	Professeur	Chef Division/UYII
2	BELL Joseph Martin	Professeur	En poste
3	DJOCGOUE Pierre François	Professeur	En poste
4	MOSSEBO Dominique Claude	Professeur	En poste
5	YOUMBI Emmanuel	Professeur	Chef de Département
6	ZAPFACK Louis	Professeur	En poste
7	ANGONI Hyacinthe	Maître de Conférences	En poste
8	BIYE Elvire Hortense	Maître de Conférences	En poste
9	KENGNE NOUMSI Ives Magloire	Maître de Conférences	En poste
10	MALA Armand William	Maître de Conférences	En poste
11	MBARGA BINDZI Marie Alain	Maître de Conférences	CT/ MINESUP
12	MBOLO Marie	Maître de Conférences	En poste

13	NDONGO BEKOLO	Maître de Conférences	<i>CE / MINRESI</i>
14	NGODO MELINGUI Jean Baptiste	Maître de Conférences	En poste
15	NGONKEU MAGAPTCHE Eddy L.	Maître de Conférences	En poste
16	TSOATA Esaïe	Maître de Conférences	En poste
17	TONFACK Libert Brice	Maître de Conférences	En poste
18	DJEUANI Astride Carole	Chargé de Cours	En poste
19	GOMANDJE Christelle	Chargée de Cours	En poste
20	MAFFO MAFFO Nicole Liliane	Chargé de Cours	En poste
21	MAHBOU SOMO TOUKAM Gabriel	Chargé de Cours	En poste
22	NGALLE Hermine BILLE	Chargée de Cours	En poste
23	NGOULO Lucas Vincent	Chargé de Cours	En poste
24	NNANGA MEBENGA Ruth Laure	Chargé de Cours	En poste
25	NOUKEU KOUAKAM Armelle	Chargé de Cours	En poste
26	ONANA JEAN MICHEL	Chargé de Cours	En poste
27	Godswill NTSOMBAH NTSEFONG	Assistant	En poste
28	KABELONG BANAHOU Louis-Paul	Assistant	En poste
29	KONO Léon Dieudonné	Assistant	En poste
30	LIBALAH Moses BAKONCK	Assistant	En poste
31	LIKENG-LI-NGUE Benoit C	Assistant	En poste
32	TAEDOUNG Evariste Hermann	Assistant	En poste
33	TEMEGNE NONO Carine	Assistant	En poste

4- DÉPARTEMENT DE CHIMIE INORGANIQUE (CI) (35)			
1	AGWARA ONDOH Moïse	Professeur	Vice Recteur Univ ,Bamenda
2	ELIMBI Antoine	Professeur	En poste
3	Florence UFI CHINJE épouse MELO	Professeur	<i>Recteur Univ.Ngaoundere</i>
4	GHOGOMU Paul MINGO	Professeur	<i>Ministre Chargé deMiss.PR</i>
5	NANSEU Njiki Charles Péguy	Professeur	En poste
6	NDIFON Peter TEKE	Professeur	<i>CT MINRESI/Chef de Département</i>

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

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

1	DONGO Etienne	Professeur	Vice-Doyen / PSAA
---	---------------	------------	-------------------

2	GHOGOMU TIH Robert Ralph	Professeur	Dir. IBAF/UDA
3	NGOUELA Silvère Augustin	Professeur	Chef de Département UDS
4	NKENGFACK Augustin Ephrem	Professeur	Chef de Département
5	NYASSE Barthélemy	Professeur	En poste
6	PEGNYEMB Dieudonné Emmanuel	Professeur	<i>Directeur/ MINESUP</i>
7	WANDJI Jean	Professeur	En poste
8	Alex de Théodore ATCHADE	Maître de Conférences	<i>DEPE/ Rectorat/UJI</i>
9	EYONG Kenneth OBEN	Maître de Conférences	<i>Chef Service Programme & Diplomes</i>
10	FOLEFOC Gabriel NGOSONG	Maître de Conférences	En poste
11	FOTSO WABO Ghislain	Maître de Conférences	En poste
12	KEUMEDJIO Félix	Maître de Conférences	En poste
13	KEUMOGNE Marguerite	Maître de Conférences	En poste
14	KOUAM Jacques	Maître de Conférences	En poste
15	MBAZOA née DJAMA Céline	Maître de Conférences	En poste
16	MKOUNGA Pierre	Maître de Conférences	En poste
17	NOTE LOUGBOT Olivier Placide	Maître de Conférences	Chef Service/MINESUP
18	NGO MBING Joséphine	Maître de Conférences	Sous/Direct. MINERESI
19	NGONO BIKOBO Dominique Serge	Maître de Conférences	En poste
20	NOUNGOUE TCHAMO Diderot	Maître de Conférences	En poste
21	TABOPDA KUATE Turibio	Maître de Conférences	En poste
22	TCHOUANKEU Jean-Claude	Maître de Conférences	<i>Doyen /FS/ UJI</i>
23	TIH née NGO BILONG E. Anastasie	Maître de Conférences	En poste
24	YANKEP Emmanuel	Maître de Conférences	En poste
25	AMBASSA Pantaléon	Chargé de Cours	En poste
26	KAMTO Eutrophe Le Doux	Chargé de Cours	En poste
27	MVOT AKAK CARINE	Chargé de Cours	En poste
28	NGNINTEDO Dominique	Chargé de Cours	En poste
29	NGOMO Orléans	Chargée de Cours	En poste
30	OUAHOUE WACHE Blandine M.	Chargée de Cours	En poste

31	SIELINOU TEDJON Valérie	Chargé de Cours	En poste
32	TAGATSING FOTSING Maurice	Chargé de Cours	En poste
33	ZONDENDEGOUMBA Ernestine	Chargée de Cours	En poste
34	MESSI Angélique Nicolas	Assistant	En poste
35	TSEMEUGNE Joseph	Assistant	En poste

6- DÉPARTEMENT D'INFORMATIQUE (IN) (27)

1	ATSA ETOUNDI Roger	Professeur	<i>Chef Div.MINESUP</i>
2	FOUDA NDJODO Marcel Laurent	Professeur	<i>Chef Dpt ENS/Chef IGA.MINESUP</i>
3	NDOUNDAM René	Maître de Conférences	En poste
4	AMINOU Halidou	Chargé de Cours	En poste
5	DJAM Xaviera YOUH - KIMBI	Chargé de Cours	En Poste
6	EBELE Serge Alain	Chargé de Cours	En poste
7	KOUOKAM KOUOKAM E. A.	Chargé de Cours	En poste
8	MELATAGIA YONTA Paulin	Chargé de Cours	En poste
9	MOTO MPONG Serge Alain	Chargé de Cours	En poste
10	TAPAMO Hyppolite	Chargé de Cours	En poste
11	ABESSOLO ALO'O Gislain	Chargé de Cours	En poste
12	MONTHE DJIADEU Valery M.	Chargé de Cours	En poste
13	OLLE OLLE Daniel Claude Delort	Chargé de Cours	C/D Enset. Ebolowa
14	TINDO Gilbert	Chargé de Cours	En poste
15	TSOPZE Norbert	Chargé de Cours	En poste
16	WAKU KOUAMOU Jules	Chargé de Cours	En poste
17	BAYEM Jacques Narcisse	Assistant	En poste
18	DOMGA KOMGUEM Rodrigue	Assistant	En poste
19	EKODECK Stéphane Gaël Raymond	Assistant	En poste
20	HAMZA Adamou	Assistant	En poste
21	JIOMEKONG AZANZI Fidel	Assistant	En poste
22	MAKEMBE. S. Oswald	Assistant	En poste
23	MESSI NGUELE Thomas	Assistant	En poste
24	MEYEMDOU Nadège Sylvianne	Assistante	En poste
25	NKONDOCK. MI. BAHANACK.N.	Assistant	En poste

7- DÉPARTEMENT DE MATHÉMATIQUES (MA) (31)			
1	EMVUDU WONO Yves S.	Professeur	<i>CD Info/ Inspecteur MINESUP</i>
2	AYISSI Raoult Domingo	Maître de Conférences	Chef de Département
3	NKUIMI JUGNIA Célestin	Maître de Conférences	En poste
4	NOUNDJEU Pierre	Maître de Conférences	En poste
5	MBEHOU Mohamed	Maître de Conférences	En poste
6	TCHAPNDA NJABO Sophonie B.	Maître de Conférences	Directeur/AIMS Rwanda
7	AGHOUKENG JIOFACK Jean Gérard	Chargé de Cours	Chef Cellule MINPLAMAT
8	CHENDJOU Gilbert	Chargé de Cours	En poste
9	DJIADEU NGAHA Michel	Chargé de Cours	En poste
10	DOUANLA YONTA Herman	Chargé de Cours	En poste
11	FOMEKONG Christophe	Chargé de Cours	En poste
12	KIANPI Maurice	Chargé de Cours	En poste
13	KIKI Maxime Armand	Chargé de Cours	En poste
14	MBAKOP Guy Merlin	Chargé de Cours	En poste
15	MBANG Joseph	Chargé de Cours	En poste
16	MBELE BIDIMA Martin Ledoux	Chargé de Cours	En poste
17	MENGUE MENGUE David Joe	Chargé de Cours	En poste
18	NGUEFACK Bernard	Chargé de Cours	En poste
19	NIMPA PEFOUNKEU Romain	Chargée de Cours	En poste
20	POLA DOUNDOU Emmanuel	Chargé de Cours	En poste
21	TAKAM SOH Patrice	Chargé de Cours	En poste
22	TCHANGANG Roger Duclos	Chargé de Cours	En poste
23	TCHOUNDJA Edgar Landry	Chargé de Cours	En poste
24	TETSADJIO TCHILEPECK M. E.	Chargée de Cours	En poste
25	TIAYA TSAGUE N. Anne-Marie	Chargée de Cours	En poste
26	BITYE MVONDO Esther Claudine	Assistante	En poste
27	MBIAKOP Hilaire George	Assistant	En poste
28	BITYE MVONDO Esther Claudine	Assistante	En poste

29	MBATAKOU Salomon Joseph	Assistant	En poste
30	MEFENZA NOUNTU Thiery	Assistant	En poste
31	TCHEUTIA Daniel Duviol	Assistant	En poste

8- DÉPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE (MIB) (18)

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

9. DEPARTEMENT DE PYSIQUE(PHY) (40)

1	BEN- BOLIE Germain Hubert	Professeur	En poste
2	EKOBENA FOU DA Henri Paul	Professeur	<i>Chef Division. UN</i>
3	ESSIMBI ZOBO Bernard	Professeur	En poste
4	KOFANE Timoléon Crépin	Professeur	En poste
5	NANA ENGO Serge Guy	Professeur	En poste
6	NDJAKA Jean Marie Bienvenu	Professeur	Chef de Département
7	NOUAYOU Robert	Professeur	En poste

8	NJANDJOCK NOUCK Philippe	Professeur	<i>Sous Directeur/ MINRESI</i>
9	PEMHA Elkana	Professeur	En poste
10	TABOD Charles TABOD	Professeur	Doyen Univ/Bda
11	TCHAWOUA Clément	Professeur	En poste
12	WOAFO Paul	Professeur	En poste
13	BIYA MOTTO Frédéric	Maître de Conférences	DG/HYDRO Mekin
14	BODO Bertrand	Maître de Conférences	En poste
15	DJUIDJE KENMOE épouse ALOYEM	Maître de Conférences	En poste
16	EYEBE FOUDA Jean Sire	Maître de Conférences	En poste
17	FEWO Serge Ibraïd	Maître de Conférences	En poste
18	HONA Jacques	Maître de Conférences	En poste
19	MBANE BIOUELE César	Maître de Conférences	En poste
20	NANA NBENDJO Blaise	Maître de Conférences	En poste
21	NDOP Joseph	Maître de Conférences	En poste
22	SAIDOU	Maître de Conférences	MINERESI
23	SIEWE SIEWE Martin	Maître de Conférences	En poste
24	SIMO Elie	Maître de Conférences	En poste
25	VONDOU Derbetini Appolinaire	Maître de Conférences	En poste
26	WAKATA née BEYA Annie	Maître de Conférences	<i>Sous Directeur/ MINESUP</i>
27	ZEKENG Serge Sylvain	Maître de Conférences	En poste
28	ABDOURAHIMI	Chargé de Cours	En poste
29	EDONGUE HERVAIS	Chargé de Cours	En poste
30	ENYEGUE A NYAM épse BELINGA	Chargée de Cours	En poste
31	FOUEDJIO David	Chargé de Cours	Chef Cell. MINADER
32	MBINACK Clément	Chargé de Cours	En poste
33	MBONO SAMBA Yves Christian U.	Chargé de Cours	En poste
34	MEL'I Joelle Larissa	Chargée de Cours	En poste
35	MVOGO ALAIN	Chargé de Cours	En poste
36	OBOUNOU Marcel	Chargé de Cours	DA/Univ Inter Etat/Sangmalima

37	WOULACHE Rosalie Laure	Chargée de Cours	En poste
38	AYISSI EYEBE Guy François Valérie	Assistant	En poste
39	CHAMANI Roméo	Assistant	En poste
40	TEYOU NGOUPOU Ariel	Assistant	En poste

10- DÉPARTEMENT DE SCIENCES DE LA TERRE (ST) (43)			
1	BITOM Dieudonné	Professeur	<i>Doyen / FASA / UDs</i>
2	FOUATEU Rose épouse YONGUE	Professeur	En poste
3	KAMGANG Pierre	Professeur	En poste
4	NDJIGUI Paul Désiré	Professeur	Chef de Département
5	NDAM NGOUPAYOU Jules-Remy	Professeur	En poste
6	NGOS III Simon	Professeur	DAAC/Uma
7	NKOUMBOU Charles	Professeur	En poste
8	NZENTI Jean-Paul	Professeur	En poste
9	ABOSSOLO née ANGUE Monique	Maître de Conférences	<i>Vice-Doyen / DRC</i>
10	GHOGOMU Richard TANWI	Maître de Conférences	CD/Uma
11	MOUNDI Amidou	Maître de Conférences	<i>CT/ MINIMDT</i>
12	NGUEUTCHOUA Gabriel	Maître de Conférences	CEA/MINRESI
13	NJILAH Isaac KONFOR	Maître de Conférences	En poste
14	ONANA Vincent Laurent	Maître de Conférences	En poste
15	BISSO Dieudonné	Maître de Conférences	<i>Directeur/Projet Barrage Memve'ele</i>
16	EKOMANE Emile	Maître de Conférences	En poste
17	GANNO Sylvestre	Maître de Conférences	En poste
18	NYECK Bruno	Maître de Conférences	En poste
19	TCHOUANKOUE Jean-Pierre	Maître de Conférences	En poste
20	TEMDJIM Robert	Maître de Conférences	En poste
21	YENE ATANGANA Joseph Q.	Maître de Conférences	<i>Chef Div. /MINTP</i>
22	ZO'O ZAME Philémon	Maître de Conférences	<i>DG/ART</i>
23	ANABA ONANA Achille Basile	Chargé de Cours	En poste
24	BEKOA Etienne	Chargé de Cours	En poste
25	ELISE SABABA	Chargé de Cours	En poste
26	ESSONO Jean	Chargé de Cours	En poste

27	EYONG JOHN TAKEM	Chargé de Cours	En poste
28	FUH Calistus Gentry	Chargé de Cours	<i>Sec. D'Etat/MINMIDT</i>
29	LAMILEN BILLA Daniel	Chargé de Cours	En poste
30	MBESSE CECILE OLIVE	Chargée de Cours	En poste
31	MBIDA YEM	Chargé de Cours	En poste
32	METANG Victor	Chargé de Cours	En poste
33	MINYEM Dieudonné-Lucien	Chargé de Cours	<i>CD/Uma</i>
34	NGO BELNOUN Rose Noël	Chargée de Cours	En poste
35	NGO BIDJECK Louise Marie	Chargée de Cours	En poste
36	NOMO NEGUE Emmanuel	Chargé de Cours	En poste
37	NTSAMA ATANGANA Jacqueline	Chargé de Cours	En poste
38	TCHAKOUNTE épouse NOUMBEM	Chargée de Cours	<i>Chef.cell / MINRESI</i>
39	TCHAPTCHET TCHATO De P.	Chargé de Cours	En poste
40	TEHNA Nathanaël	Chargé de Cours	En poste
41	TEMGA Jean Pierre	Chargé de Cours	En poste
42	FEUMBA Roger	Assistant	En poste
43	MBANGA NYOBE Jules	Assistant	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)	10 (02)	12 (02)	03 (0)	35 (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)	06 (02)	31 (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)	100 (28)	130 (33)	46 (10)	345 (75)

Soit un total de **345 (75)** dont:

- Professeurs **68 (4)**
- Maîtres de Conférences **101 (28)**
- Chargés de Cours **130 (33)**
- Assistants **46 (10)**

() = Nombre de Femmes **75**

DEDICACE

Ce travail est dédié à la famille NGUEMTO.



REMERCIEMENTS

La réalisation de ce travail n'aurait été possible sans la grâce et l'inspiration du Tout-Puissant et l'aide de plusieurs personnes à qui je témoigne mes sincères remerciements :

- Au Pr. OBEN Julius ENYONG, pour avoir toujours su mettre à ma disposition le nécessaire pour que mes travaux ne soient confrontés à aucune difficulté.
- Au Pr. NGONDI Judith Laure, qui n'a ménagé aucun effort tant matériel, moral que financier pour que ce travail puisse aboutir. Je vous remercie pour votre sacrifice.
- Au Chef de Département de Biochimie et à travers lui, à tous les enseignants du Département de Biochimie de l'Université de Yaoundé I pour leurs Enseignements.
- Aux Pr. AZANTSA Boris, Dr. MBONG Ann-Mary, Dr. NTENTIE Raissa, Dr. FONKOUA Martin, pour leur soutien tant scientifique, que moral.
- A mes aînés, promotionnaires et cadets de laboratoire, pour leur collaboration et leur assistance.
- A mes promotionnaires et camarades du Département : merci pour toutes ces années.
- A la grande famille MAMBAH, je vous suis gré pour le soutien moral.
- A tous ceux que j'ai oubliés veuillez accepter mes sincères excuses et toute ma reconnaissance à votre égard.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ENSEIGNANTS PERMANENTS	ii
DEDICACE.....	xvi
REMERCIEMENTS	xvii
TABLE DES MATIERES	xviii
LISTE DES ABREVIATIONS	xxv
LISTE DES TABLEAUX.....	xxviii
LISTE DES FIGURES	xxxii
LISTE DES ANNEXES	xxxiv
RESUME.....	xxxv
ABSTRACT	xxxvi
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I: REVUE DE LITTERATURE	5
I.1. Métabolisme glucidique	5
I.1.1. Généralités sur les glucides	5
I.1.2. Homéostasie glucidique.....	5
I.1.2.1. Glycémie postprandiale.....	5
I.1.2.1.1. Digestion des glucides.....	5
I.1.2.1.2. Absorption des glucides	6
I.1.2.2. Production endogène du glucose	6
I.1.2.2.1. Voies glucoformatrices	6
I.1.2.2.2. Organes glucoformateurs	8
I.1.2.3. Utilisation du glucose	9
I.1.2.4. Stockage du glucose.....	11
I.1.3. Régulation de la glycémie	12
I.1.3.1. Régulation métabolique de la glycémie	12
I.1.3.2. Régulation hormonale de la glycémie.....	12
I.1.3.2.1. Insuline	12
I.1.3.2.2. Glucagon	15
I.1.3.2.3. Catécholamines	15
I.1.3.2.4. Incrétines	15
I.2. Diabète	17
I.2.1. Définition et historique du diabète	17

I.2.1.1. Définition	17
I.2.1.2. Historique.....	17
I.2.2. Diagnostic et épidémiologie	18
I.2.2.1. Diagnostic	18
I.2.2.2. Epidémiologie	19
I.2.3. Développement du diabète de type II	19
I.2.3.1. Facteurs de risque	19
I.2.3.1.1. Facteurs génétiques	19
I.2.3.1.2. Facteurs environnementaux.....	20
I.2.3.1.3. Facteurs métaboliques	21
I.2.3.2. Physiopathologie du diabète de type II.....	24
I.2.3.2.1. Développement de l'insulinorésistance.....	24
I.2.3.2.2. Développement de l'insulinodéficience	24
I.2.3.2.3. Stades de l'installation du diabète	25
I.2.4. Troubles métaboliques associés au diabète	25
I.2.4.1. Hyperglycémie postprandiale	25
I.2.4.1.1. Réponse physiologique après un repas.....	25
I.2.4.1.2. Physiopathologie et complications de l'hyperglycémie postprandiale	26
I.2.4.2. Stress oxydant	26
I.2.4.3. Faible taux d'incrétines.....	28
I.2.4.3. Néoglucogenèse et réabsorption rénales du glucose.....	28
I.2.4.4. Dyslipidémies	28
I.2.5. Comorbidités du diabète	29
I.2.5.1. Rétinopathie	29
I.2.5.1. Néphropathie.....	29
I.2.5.3. Neuropathie.....	30
I.2.5.4. Accidents cardiovasculaires	30
I.2.5.5. Cancer	30
I.2.5.6. Déficit cognitif/Démences	31
I.2.5.7. Stéatoses hépatiques.....	31
I.2.5.8. VIH	31
I.2.6. Prise en charge du diabète	31
I.2.6.1. Approche non pharmacologique	31
I.2.6.1.1. Thérapie nutritionnelle	32

I.2.6.1.2. Activité physique.....	33
I.2.6.1.3. Arrêt du tabagisme	34
I.2.6.1.4. Education et soutien de l’auto-control du diabète	34
I.2.6.1.5. Thérapie psychologique	34
I.2.6.2. Approche pharmacologique	34
I.2.6.2.1. Approche pour le diabète de type 1	34
I.2.6.2.2. Approche pour le diabète de type 2.....	35
I.2.6.3. Modèles d’induction du diabète.....	43
I.2.6.3.1. Modèles alimentaires.....	43
I.2.6.3.2. Modèles chimiques.....	44
I.2.6.3.3. Modèle chimique combiné	45
I.3. Bioactifs à attributs antidiabétiques	45
I.3.1. Polyphénols	45
I.3.1.1. Définition et classification	45
I.3.1.2. Mécanismes antidiabétiques des polyphénols	46
I.3.2. Alcaloïdes	48
I.3.3. Terpénoïdes	49
I.3.4. Glycosides	49
I.3.5. Polysaccharides	49
I.3.6. Fibres alimentaires.....	50
I.4. Plante d’étude : <i>Baillonella toxisperma</i> Pierre.....	51
I.4.1. Classification botanique.....	51
I.4.2. Différentes appellations	52
I.4.3. Répartition géographique et habitat.....	52
I.4.4. Description physique	52
I.4.5. Exploitation	52
I.5. Sapotaceae.....	53
I.5.1. Composés phénoliques des <i>Sapotaceae</i>	54
I.5.2. Activités biologiques des <i>Sapotaceae</i>	55
I.5.3. Activités biologiques des fruits des <i>Sapotaceae</i>	55
I.6. Formes de toxicité	57
CHAPITRE II: MATERIEL ET METHODES.....	59
II.1. Matériel.....	59
II.1.1. Matériel végétal.....	59

II.1.2. Matériel animal	59
II.2. Méthodes.....	60
II.2.1. Partie I : Etude de toxicité	61
II.2.1.1. Etude de toxicité de l'extrait hydroéthanolique de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i>	61
II.2.1.1.1. Toxicité aiguë de l'extrait hydroéthanolique de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i>	61
II.2.1.1.2. Toxicité subaiguë de l'extrait hydroéthanolique de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i>	63
II.2.2. Partie II : Effets de l'extrait hydroéthanolique de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> sur l'hyperglycémie	73
II.2.2.1. Dosage des composés bioactifs d'intérêt.....	73
II.2.2.1.1. Polyphénols totaux.....	73
II.2.2.1.2. Flavonoïdes	74
II.2.2.1.3. Dosage des alcaloïdes	75
II.2.2.2. Effets de l'extrait sur l'hyperglycémie à jeun et la production endogène du glucose.....	76
II.2.2.2.1. Induction expérimentale de l'hyperglycémie.....	76
II.2.2.2.2. Protocole expérimental	77
II.2.2.2.3. Sacrifice des animaux et prélèvement du foie	77
II.2.2.2.4. Dosage des marqueurs du métabolisme glucidique	78
II.2.2.2.4.1. Etude des effets sur la glycogénolyse.....	78
II.2.2.2.4.2. Effets sur la néoglucogenèse	79
II.2.2.3. Effets de l'extrait sur l'adsorption et la capture cellulaire du glucose	80
II.2.2.3.1. Etude des effets glucophagiques de l'extrait.....	80
II.2.2.3.2. Etude des effets sur la capture cellulaire du glucose	81
II.2.2.3.2.1. Capture cellulaire du glucose par les cellules insulino-indépendantes	81
II.2.2.3.2.2. Capture cellulaire du glucose par les cellules insulino-dépendantes .	82
II.2.2.4. Effets de l'extrait sur la digestion et/ou l'absorption intestinale des glucides et sur la capacité régulatoire des cellules bêta-pancréatiques	83
II.2.2.4.1. Effets sur la digestion et/ou l'absorption des glucides.....	84
II.2.2.4.1.1. Test de digestion de l'amidon	84
II.2.2.4.1.2. Test de digestion du sucrose.....	84

II.2.2.4.2. Effets sur la régulation de la capacité sécrétoire des cellules béta résiduelles	85
II.2.3. Partie III : Effets de l'extrait sur les complications de l'hyperglycémie.....	86
II.2.3.1. Préparation du plasma, des homogénats d'organes et des hémolysâts	86
II.2.3.2. Effets de l'extrait sur la glycation de l'hémoglobine	87
II.2.3.3. Effets de l'extrait sur le stress oxydant.....	89
II.2.3.3.1. Marqueurs du système antioxydant	89
II.2.3.3.1.1. Capacité antioxydante totale	89
II.2.3.3.1.2. Mesure de l'activité de la catalase.....	90
II.2.3.3.1.3. Mesure de l'activité de la superoxyde dismutase (SOD)	91
II.2.3.3.2. Marqueurs du système pro-oxydant.....	92
II.2.3.3.2.1. Dosage des hydroperoxydes	92
II.2.3.3.2.2. Dosage du malondialdéhyde (MDA)	93
II.2.3.3.3. Propriété antioxydante in vitro.....	94
II.2.3.3.3.1. Etude du pouvoir antiradicalaire	94
II.2.3.3.3.2. Etude du pouvoir réducteur	97
II.2.3.3.3.3. Etude du pouvoir chélateur des métaux	98
II.2.3.4. Effets de l'extrait sur les complications microvasculaires de l'hyperglycémie	100
II.2.3.4.1. Effets sur l'hépatotoxicité	100
II.2.3.4.2. Effets sur la néphrotoxicité	101
II.2.3.5. Effets de l'extrait sur le risque cardiovasculaire	102
II.2.3.5.1. Marqueurs du profil lipidique	102
II.2.3.5.1.1. Dosage du Cholestérol-HDL	102
II.2.3.5.1.2. Détermination du Cholestérol-LDL	103
II.2.3.5.2. Risque d'athérogénicité	103
II.2.4. Analyses statistiques.....	104
CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION	106
III.1. Résultats.....	106
III.1.1. Résultats partiels I.....	106
III.1.1.1. Résultats de l'étude de toxicité aiguë	106
III.1.1.2. Résultats de l'étude de toxicité subaiguë de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i>	107
III.1.1.2.1. Paramètres comportementaux et signes généraux de toxicité	107

III.1.1.2.2. Evolution du poids pondéral	108
III.1.1.2.3. Poids relatifs des organes	108
III.1.1.2.4. Analyses histologiques	109
III.1.1.2.5. Analyses hématologiques	111
III.1.1.2.6. Analyses biochimiques	112
III.2. Discussion.....	114
III.2.1. Discussion partielle I.....	114
Conclusion Partielle I	115
III.1.2. Résultats partiels II	116
III.1.2.1. Teneurs en composés bioactifs de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i>	116
III.1.2.2. Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> sur l'hyperglycémie et la production endogène du glucose	116
III.1.2.2.1. Effets hypoglycémisants aigus	116
III.1.2.2.2. Effets hypoglycémisants subaigus	118
III.1.2.2.3. Effets sur la production endogène du glucose	119
III.1.2.3. Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> sur la digestion et/ou l'absorption des glucides	120
III.1.2.3.1. Effets sur la digestion et/ou l'absorption de l'amidon.....	120
III.1.2.3.2. Effets sur la digestion et/ou l'absorption du sucrose.....	122
III.1.2.4. Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> sur la régulation de la capacité sécrétoire des cellules bêta résiduelles	123
III.1.2.5. Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> sur l'adsorption et la capture cellulaire du glucose	125
III.1.2.5.1. Effets glucophagiques de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i>	125
III.1.2.5.2. Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> sur la capture cellulaire du glucose	126
III.1.2.5.2.1. Capture du glucose par les cellules insulino-indépendantes.....	126
III.1.2.5.2.2. Capture du glucose par les cellules insulino-dépendantes.....	127
III.2.2. Discussion partielle II	131
Conclusion Partielle II.....	135
III.1.3. Résultats partiels III	136
III.1.3.1. Effets de l'EHE des fruits de <i>B. toxisperma</i> sur l'évolution du poids corporel chez un modèle de rats hyperglycémiques	136

III.1.3.2. Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> sur la glycation de l'hémoglobine.....	137
III.1.3.3. Effets sur le stress oxydant.....	138
III.1.3.3.1. Effets sur les marqueurs du système antioxydant.....	138
III.1.3.3.1.1. Capacité antioxydante totale (CAT)	138
III.1.3.3.1.2. Effet sur l'activité de la SOD	139
III.1.3.3.1.3. Effets sur l'activité de la Catalase.....	139
III.1.3.3.2. Effets sur les marqueurs du système pro-oxydant.....	140
III.1.3.3.2.1. Effets sur les taux d'hydroperoxydes.....	140
III.1.3.3.2.2. Effets sur les taux de MDA.....	141
III.1.3.3.3. Effets antioxydants in vitro de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i>	142
III.1.3.3.3.1. Effet sur le piégeage des radicaux libres.....	142
III.1.3.3.3.2. Effet sur la réduction des ions.....	143
III.1.3.3.3.3. Effets sur la chélation des métaux.....	144
III.1.3.4. Effets sur les marqueurs de l'hépatotoxicité (ALAT et ASAT).....	145
III.1.3.5. Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> sur les marqueurs de la néphrotoxicité (urée et de créatinine).....	146
III.1.3.6. Effets sur le risque cardiovasculaire.....	147
III.1.3.6.1. Effets sur les marqueurs du profil lipidique	147
III.1.3.6.2. Effets sur les indices d'athérogénicité	148
III.2.3. Discussion partielle III.....	149
Conclusion Partielle III.....	153
CONCLUSION GENERALE	154
PERSPECTIVES.....	154
REFERENCES.....	155
ANNEXES	a

LISTE DES ABREVIATIONS

ABTS : acide 2,2'-Azino-bis(3-éthylBenzoThiazoline-6-Sulphonique)

ADA : *American Diabetes Association*

AGL : Acide Gras Libre

ALAT : Alanine Amino Transférase

AMPK : Adénosine MonoPhosphate Kinase

ASAT : Aspartate Amino Transférase

CA : Coefficient Athérogénique

CAT : Capacité Antioxydante Totale

CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

CD : *Cell Differentiation*

CETP : *Cholesterol Ester Transfert Protein*

CE₅₀ : Concentration Efficace 50

CI₅₀ : Concentration Inhibitrice 50

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CRP : *C-Reactive Protein*

CT : Cholesterol Total

DL₅₀ : Dose Létale 50

DNPH : **DiNitroPhénylHydrazine**

DO : Densité Optique

DPP-4 : DiPePtidyl estérase-4

DPPH : 1,1-DiPhenyl-2-PicrylHydrazyl

EAA : Equivalent Acide Ascorbique

EC : Equivalent Catéchine

ET : Equivalent Trolox

EQue : Equivalent Quercétine

EQui : Equivalent Quinine

EDTA : Ethylène Diéthyl Tétracétate

EHE : Extrait HydroEthanolique

EHEBT : Extrait HydroEthanolique des fruits de *B. toxisperma*

EOR : Espèces Oxygénées Réactives

FID : Fédération Internationale de Diabète

FL-O : Radical Flavonoxyle

FL-OH : Flavonoïdes
FOX : *Ferrous Oxidation in Xylenol orange*
FTO : *FaT mass and Obesity associated*
GIP : *Gastric Inhibitory Polypeptide*
GK : Glycérol Kinase
GLP : *Glucagon Like Peptide*
GluT : *Glucose Transporter*
GPO : Glycérol-3-Phosphate Oxydase
HbA1c : Hémoglobine glyquée
HHEX : *Hematopoietically Expressed Homeobox*
HMG-CoA : Hydroxy Methyl Glutarate-CoA
HNC : Herbier National du Cameroun
IAP : Indice Athérogénique du Plasma
IGF2BP2 : *Insulin-like Growth Factor 2 Binding Protein 2*
IL : InterLeukine
IMC : Indice de Masse Corporelle
IRS : *Insulin Receptor Substrate*
MCP-1 : Monocytes Chemoattractive Protein-1
MDA : MalonDiAldéhyde
NFκB : *Nuclear Factor kappa B*
NO : *Nitric oxide*
OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economique
PC : Poids Corporel
PI3K : Protéine Inositol 3 Kinase
PKB : Protéine Kinase B
PKC : Protéine Kinase C
POD : PerOxyDase
PPARγ : *Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ*
p/v : poids/volume
RAGE : *Receptor of Advanced Glycation End products*
RRC : Ratio du Risque Cardiovasculaire
SOD : SuperOxyde Dismutase
SGLT : *Sodium GLucose Transporter*
STZ : StrepToZotocine

TCF7L2 : *Transcription Factor 7-Like 2*

TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

TG : Triglycérides

Th : T helper

TNF α : *Tumor Necrosis Factor α*

TN : Témoin Négatif

TP : Témoin Positif

VGM : Volume Globulaire Moyen

VPM : Volume Plaquettaire Moyen

v/v : volume/volume

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Critères de diagnostic du prédiabète et du diabète	18
Tableau II: Classification botanique de <i>Baillonella toxisperma</i>	51
Tableau III: Composés phénopliques isolés de certaines <i>Sapotaceae</i>	54
Tableau IV: Activités biologiques de certaines <i>Sapotaceae</i>	55
Tableau V: Activités biologiques des fruits des <i>Sapotaceae</i>	56
Tableau VI: Composition de l'alimentation expérimentale.....	59
Tableau VII: Paramètres comportementaux et signes généraux de toxicité aiguë	106
Tableau VIII: Paramètres comportementaux et signes généraux de toxicité subaiguë	107
Tableau IX: Evolution du poids corporel après administration de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> en toxicité subaiguë.....	108
Tableau X: Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> sur le poids relatif des organes..	109
Tableau XI: Paramètres hématologiques des rats suite à la toxicité subaiguë de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i>	112
Tableau XII: Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> sur l'activité métabolique du foie.....	113
Tableau XIII: Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> sur la cytolyse hépatique et sur le fonctionnement rénal	113
Tableau XIV: Teneur en composés bioactifs de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i>	116
Tableau XV: Evolution de la glycémie 5h après administration de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> chez les rats hyperglycémiques	116
Tableau XVI: Evolution de la glycémie 14 jours après administration de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> chez les rats hyperglycémiques	118
Tableau XVII: Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> sur les taux de glycogène et l'activité de la glucose-6-phosphatase.....	120
Tableau XVIII: Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> sur la glycémie après administration de l'amidon.....	121

Tableau XIX: Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> sur la glycémie après administration du sucrose.....	122
Tableau XX: Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> sur la glycémie après administration du glucose.....	124
Tableau XXI: Evolution du poids corporel après administration de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> chez les rats hyperglycémiques	136
Tableau XXII: Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> sur la glycation de l'hémoglobine.....	137
Tableau XXIII: Capacité antioxydante totale <i>in vivo</i> de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i>	138
Tableau XXIV: Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> sur l'activité de la SOD.....	139
Tableau XXV: Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> sur l'activité de la Catalase.	140
Tableau XXVI: Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> sur les taux d'hydroperoxydes.....	141
Tableau XXVII: Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> sur les taux de MDA.....	142
Tableau XXVIII: CP ₅₀ de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> sur les radicaux DPPH [·] , ABTS ⁺ et NO [·]	143
Tableau XXIX: CI ₅₀ de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> sur l'hémolyse.....	145
Tableau XXX: Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> sur les marqueurs de l'hépatotoxicité.....	146
Tableau XXXI: Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> sur les marqueurs de la néphrotoxicité.....	147
Tableau XXXII: Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> sur le profil lipidique.....	148
Tableau XXXIII: Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> sur le risque cardiovasculaire.....	149

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Etapes de la glycogénolyse	7
Figure 2 : Etapes de la néoglucogenèse	8
Figure 3 : Parts respectives de chaque organe producteur de glucose lors de l'état post-absorptif et le jeûne prolongé	9
Figure 4 : Etapes de la glycolyse.....	10
Figure 5 : Etapes de la glycogénogenèse	11
Figure 6 : Sécrétion biphasique d'insuline des cellules β pancréatiques	13
Figure 7 : Mécanismes de sécrétion de l'insuline	14
Figure 8 : Effets physiologiques du GLP1	17
Figure 9 : Effets physiologiques du GIP	17
Figure 10 : Obésité et diabète.....	22
Figure 11 : Mécanisme d'action des biguanides	36
Figure 12 : Mécanisme d'action des thiazolinediones	37
Figure 13 : Mécanisme d'action des sulfonylurées.....	38
Figure 14 : Mécanisme d'action des glinides.....	39
Figure 15 : Mécanisme d'action des inhibiteurs des alpha-glucosidases.....	40
Figure 16 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de DPP-4 et des analogues de GLP1	41
Figure 17 : Classification et structures chimiques des différents groupes de polyphénols.....	46
Figure 18 : Arbre (a) et fruits (b) de <i>Baillonella toxisperma</i>	51
Figure 19 : Organigramme général du travail	60
Figure 20 : Microphotographies du foie Hématoxyline-éosine (X 100) : toxicité subaiguë de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i>	110
Figure 21 : Microphotographies du rein Hématoxyline-éosine (X 100) : toxicité subaiguë de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i>	110
Figure 22 : Microphotographies de la rate Hématoxyline-éosine (X 100) : toxicité subaiguë de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i>	111
Figure 23 : Variations de glycémie 5 h après administration de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> chez les rats hyperglycémiques.....	117

Figure 24 : Variations de glycémie 14 jours après administration de l'EHE des fruits de <i>B. toxisperma</i> chez les rats hyperglycémiques	119
Figure 25 : Effet de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> sur les variations de glycémie après administration de l'amidon	121
Figure 26 : Effet de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> sur les variations de glycémie après administration du sucrose	123
Figure 27 : Effet de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> sur les variations de glycémie après administration du glucose	124
Figure 28 : Effets glucophagiques de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> (taux de glucose adsorbé).....	125
Figure 29 : Effets glucophagiques de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> (pourcentages d'adsorption)	126
Figure 30 : Taux de glucose capté par les cellules de levures après administration de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i>	126
Figure 31 : Pourcentages d'augmentation de la capture du glucose par les cellules de levures après administration de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i>	127
Figure 32 : Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> sur l'absorption musculaire du glucose (1 g/L) : taux de glucose capté	128
Figure 33 : Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> sur l'absorption musculaire du glucose (1 g/L) : Variation par rapport au temps initial	128
Figure 34 : Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> sur l'absorption musculaire du glucose (1 g/L) : Variations entre intervalles de temps.....	129
Figure 35 : Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> sur l'absorption musculaire du glucose (3 g/L) : taux de glucose capté	130
Figure 36 : Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> sur l'absorption musculaire du glucose (3 g/L) : Variation par rapport au temps initial	130
Figure 37 : Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> sur l'absorption musculaire du glucose (3 g/L) : Variations entre intervalles de temps.....	131
Figure 38 : Variations de poids 14 jours après administration de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> chez les rats hyperglycémiques	137

Figure 39 : Pourcentages de piégeage des radicaux DPPH, ABTS ⁺ et NO [·] de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i>	143
Figure 40 : Capacité Antioxydante Totale de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i> .	144
Figure 41 : Pouvoir réducteur du fer de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i>	144
Figure 42 : Activité antihémolytique de l'EHE de la pulpe du fruit de <i>B. toxisperma</i>	145

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1: Viabilité et numération cellulaire..... a

Annexe 2 : Teneurs en protéines après expérimentale chez les rats hyperglycémiques a

RESUME

L'un des moyens de limiter l'abattage incontrôlé de *Baillonella toxisperma* est de valoriser son fruit qui est source de potentiels ingrédients pour les industries pharmaceutiques, nutraceutiques et agroalimentaires. La présente étude visait à évaluer les effets de l'extrait hydroéthanolique de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur quelques marqueurs du métabolisme du glucose et de la santé cardiométabolique. Une étude de toxicité aiguë et subaiguë a été effectuée. Puis les effets de l'extrait sur l'hyperglycémie ont été évalués chez un modèle animal d'hyperglycémie induit par la streptozotocine suivis de ses effets sur la production endogène du glucose. Ensuite les effets de l'extrait ont été évalués sur : l'inhibition de la digestion et/ou de l'absorption des glucides, l'adsorption et capture cellulaire du glucose. Enfin les effets de l'extrait sur la glycation de l'hémoglobine, le stress oxydant et le risque cardiovasculaire ont été évalués. L'étude de toxicité a révélé une $DL_{50} > 2000$ mg/kg de poids corporel, mais ce dernier a présenté des effets toxiques au niveau hépatique. Chez les rats hyperglycémiques, l'extrait a entraîné une baisse de la glycémie initiale de 54,23 % juste après 1 semaine de traitement ; de même qu'une baisse ($p < 0,05$) de la production endogène du glucose par inhibition de néoglucogenèse et de la glycogénolyse. L'extrait a limité ($p < 0,05$) les pics glycémiques (de plus de 10 mg/mL par rapport au groupe témoin) après administration de l'amidon et du sucrose chez les rats normoglycémiques. L'extrait a également présenté une capacité glucophagique (pourcentages de piégeage du glucose atteignant les 60 %), et a stimulé ($p < 0,05$) la capture du glucose par les cellules insulino-dépendantes (taux d'absorption musculaire du glucose atteignant 43,64 % contre 21,64 % pour l'insuline seul) et les cellules insulino-indépendantes (taux d'absorption du glucose par les cellules de levure atteignant 56,62 %). Chez les rats hyperglycémiques, l'extrait a entraîné ($p < 0,05$) une baisse de la glycation de l'hémoglobine, une augmentation des marqueurs du statut antioxydant (superoxyde dismutase et capacité antioxydante totale) et une diminution de ceux du statut prooxydant (malondialdéhyde et hydroperoxydes). *In vitro* l'extrait a entraîné un piégeage des radicaux DPPH \cdot , ABTS $^+$ et NO \cdot (CP_{50} respectives de 3,49 ; 3,24 et 4,28 mg/mL) ; une réduction des ions MoO $_4^{2-}$ et Fe $^{3+}$; et une chélation du métal Cu $^{2+}$. L'extrait a diminué ($p < 0,05$) la créatininémie et a présenté ($p < 0,05$) des propriétés hypocholestérolémiante et hypotriglycéridémiante, avec une diminution du risque cardiovasculaire. En conclusion, l'extrait hydroéthanolique de la pulpe du fruit de *Baillonella toxisperma* est légèrement hépatotoxique, et possède des effets bénéfiques sur l'hyperglycémie le stress oxydant et la santé cardiovasculaire.

Mots clés : Pulpe du fruit de *Baillonella toxisperma*, hyperglycémie, stress oxydant, profil lipidique, toxicité.

ABSTRACT

One way to limit the uncontrolled slaughter of *Baillonella toxisperma* is to enhance the value of its fruit, which is a source of potential ingredients for the pharmaceutical, nutraceutical and agri-food industries. The purpose of this study was to evaluate the effects of the hydroethanolic extract from the pulp of *B. toxisperma* fruit on selected markers of glucose metabolism and cardiometabolic health. An acute and subacute toxicity study was also conducted. The effects of the extract on hyperglycemia were evaluated in an animal model of streptozotocin-induced hyperglycemia followed by its effects on endogenous glucose production. In addition, some antihyperglycemic mechanisms were evaluated: inhibition of carbohydrate digestion and/or absorption, regulation of the regulatory capacity of residual beta cells, glucose adsorption and cellular glucose capture. Finally, the effects of the extract on hemoglobin glycation, oxidative stress and cardiovascular risk were evaluated. The toxicity study revealed a $DL_{50} > 2000$ mg/kg body weight, but the subacute toxicity showed toxic effects at the hepatic level at 400 mg/Kg of body weight. In hyperglycemic rats, the extract caused a 54.23% drop in initial blood glucose levels just after 1 week of treatment; as well as a decrease ($p < 0,05$) in endogenous glucose production through inhibition of gluconeogenesis and glycogenolysis. The extract did indeed ($p < 0,05$) limit glycemic peaks (by more than 10 mg/mL compared to the control group) after administration of starch and sucrose in normoglycemic rats. The extract also showed *in vitro* glucophagic capacity (glucose uptake percentages up to 60%), and stimulated glucose uptake by insulin-dependent cells (muscle glucose uptake rate up to 43.64% versus 21.64% for insulin alone) and insulin-independent cells (glucose uptake rate by yeast cells up to 56.62%). In hyperglycemic rats, the extract resulted ($p < 0,05$) in decreased hemoglobin glycation, increased markers of antioxidant status (superoxide dismutase and total antioxidant capacity) and decreased markers of prooxidant status (malondialdehyde and hydroperoxides). *In vitro*, the extract resulted in the scavenging of DPPH, ABTS⁺ and NO radicals (SC_{50} of 3.49, 3.24 and 4.28 mg/mL respectively); a reduction of MoO_4^{2-} and Fe^{3+} ; and the chelation of Cu^{2+} . The extract decreased ($p < 0,05$) creatinine levels and showed ($p < 0,05$) hypocholesterolemic and hypotriglyceridemic properties, with a decrease in cardiovascular risk. In conclusion, the hydroethanolic extract of the pulp of the fruit of *Baillonella toxisperma* is slightly hepatotoxic, and has beneficial effects on hyperglycemia, oxidative stress and cardiovascular health.

Key words: *Baillonella toxisperma* fruit pulp, hyperglycemia, oxidative stress, lipid profile, toxicity.

INTRODUCTION

Le Cameroun dispose d'un important patrimoine forestier, représentant près de 42% de la superficie nationale ; c'est la deuxième plus grande forêt d'Afrique après celle de la République Démocratique du Congo. Ce patrimoine est constitué de près de 300 espèces dont environ 80 sont régulièrement exploitées (**Tchinda, 2015**). Cependant les espèces les plus exploitées le sont exagérément, ce qui pose le problème de disparition de ces dernières. Parmi ces espèces, on note le Moabi (*Baillonella toxisperma*), dont le bois se situe au 9^e rang de l'exploitation nationale. Cependant, c'est une espèce hermaphrodite qui nécessite plusieurs décennies pour voir les plants devenir matures, elle a donc été classée parmi les espèces protégées de forêt (**Ngueguim et al., 2011**). Le respect de cette protection, à travers la limitation de l'abattage de l'arbre, tout en utilisant cette plante, passerait donc par l'utilisation des parties autres que le bois, notamment celles aériennes comme les fruits, dont la valorisation comme ingrédients pour les industries pharmaceutiques rendrait l'espèce plus rentable tout en protégeant son écosystème. En effet, le fruit de *Baillonella toxisperma*, est utilisé essentiellement pour son huile et est faiblement consommé malgré son importante valeur nutritive. **Fungo et al. (2015)** ont révélé que les glucides représentent 89,6 %, le potassium 27,5 mg/100 g et le calcium 37,5 mg/100 g de la matière sèche du fruit. D'autre part, ce fruit est également riche en extractibles parmi lesquels les polysaccharides, fibres solubles, polyphénols totaux, flavonoïdes et proanthocyanes. La présence de ces bioactifs pourrait lui procurer des propriétés biologiques. Il a déjà été démontré que certaines parties de la plante étaient douées de propriétés biologiques ; en effet, nos études antérieures ont montré les propriétés neuroprotectrices et antioxydantes de l'extrait hydroéthanolique des écorces (**Djiokeng et al., 2014**). C'est dans le même sens que nous nous sommes posés la question en tant que nutritionniste, de savoir ce qu'il en est des parties consommables. Les extraits du fruit préparés à partir de solvants non toxiques, de par leur richesse en extractibles pourraient-ils améliorer quelques désordres du métabolisme glucidique et lipidique ? La réponse à cette question serait donc notre contribution en tant que biochimiste dans la valorisation de cette plante, notamment de ses extractibles et dans sa protection de l'abattage non contrôlé.

Baillonella toxisperma appartient à la famille des *Sapotaceae*, famille représentant une énorme source de composés bioactifs dont les effets ont déjà été prouvés sur la prise en charge du diabète (**Moustapha et al., 2016**). De nombreux fruits de cette famille à l'instar de ceux de *Chrysophyllum cainito*, *Argania spinosa* et *Chrysophyllum albidum* ont également déjà

démontré leurs propriétés antidiabétiques (**Hau et Thao, 2020 ; Khallouki et al., 2017 ; Emudainohwo et al., 2015**).

Le diabète est un désordre métabolique et endocrinien caractérisé par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut d'action et/ou de sécrétion de l'insuline (**Maulik et al., 2016**). Excepté les désordres insuliniques, de nombreux autres facteurs hormonaux ou physiologiques sont responsables en amont de l'hyperglycémie diabétique, dont les principaux déterminants sont l'hyperglycémie à jeun et l'hyperglycémie postprandiale. L'hyperglycémie postprandiale est l'une des premières anomalies du métabolisme glucidique chez les patients diabétiques, et elle est nettement exagérée chez ceux présentant une hyperglycémie à jeun. D'autre part, le développement de l'hyperglycémie postprandiale coïncide avec une altération de la réponse insulinaire, une diminution de la sensibilité à l'insuline et une augmentation de la production hépatique du glucose après les repas en raison d'une carence en insuline (**Maffetone et al., 2018**). L'hyperglycémie postprandiale est influencée par la composition glucidique des aliments, les phénomènes de digestion et d'absorption et l'effet incrétine (**Holst et al., 2016**). Tandis que l'hyperglycémie à jeun est positivement influencée par la production endogène du glucose et négativement influencée par le stockage et l'utilisation périphérique du glucose (**Vadder, 2014**). De nombreuses études ont montré une forte association entre les niveaux de glucose circulants et le risque cardiovasculaire (**Pappas et al., 2016 ; Sun et al., 2016**).

Il a été montré qu'en situation d'hyperglycémie chronique, le glucose peut glyquer non enzymatiquement l'hémoglobine entraînant des taux élevés d'hémoglobine glyquée (**Shariq et al., 2016**). Tandis que par des mécanismes tels la glycation protéique, l'auto-oxydation du glucose, la voie de la protéine kinase C et la voie des polyols, l'hyperglycémie peut générer le stress oxydant marqué par la production excessive des pro-oxydants et la diminution des défenses antioxydantes (**Tangvarasittichai, 2015**). La glycation de l'hémoglobine et le stress oxydant étant eux au centre des complications associées à l'hyperglycémie ou au diabète. Parmi ces complications, on peut noter l'attaque des organes tels le foie et les reins (**Chowdhury et al., 2019 ; Jamaludin et al., 2016**) et les dyslipidémies qui sont à l'origine de l'athérosclérose, laquelle est au centre des maladies cardiovasculaires (**Schofield et al., 2016**).

Le premier objectif dans la prise en charge du diabète étant le contrôle de l'hyperglycémie et de ses complications micro et macrovasculaires (**Akturk et al., 2018 ; Aravind et al., 2015**), la recherche est de plus en plus orientée vers de nouvelles molécules capables d'agir à la fois sur l'hyperglycémie et ses complications.

Questions de recherche

Trois questions de recherche ont été formulées en amont de ce travail :

- La pulpe du fruit de *B. toxisperma* de par sa richesse en latex, son utilisation prolongée peut-elle avoir des effets néfastes sur certains organes ?
- La pulpe du fruit de *B. toxisperma* peut-elle être efficace contre l'hyperglycémie ?
- La pulpe du fruit de *B. toxisperma* peut-elle être efficace contre les désordres associés à l'hyperglycémie?

Hypothèse

L'extrait hydroéthanolique de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* est riche en polyphénols et alcaloïdes dotés d'un bon pouvoir antihyperglycémiant et susceptibles de lui conférer un intérêt thérapeutique dans le cadre de la prévention du diabète de type 2 et des complications associées.

Objectif général

Evaluer les effets de l'extrait hydroéthanolique de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur quelques marqueurs du métabolisme du glucose et de la santé cardiométabolique.

Objectifs spécifiques

- Faire une étude de toxicité de l'extrait hydroéthanolique de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* ;
- Evaluer les effets de l'extrait hydroéthanolique de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur la digestion et l'absorption intestinale des hydrates de carbones, la régulation de la capacité sécrétoire des cellules bêta-pancréatiques, la production endogène du glucose et la capture du glucose par les tissus périphériques ;
- Evaluer les effets de l'extrait hydroéthanolique de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur le stress oxydant et le risque cardiovasculaire.

Cette thèse est présentée en 3 chapitres :

- Le chapitre I présente une revue de l'ensemble des documents traitant de notre sujet.
- Le chapitre II présente d'une part l'ensemble du matériel utilisé et d'autre part, l'ensemble des méthodes utilisées pour atteindre les objectifs par nous fixés.
- Le chapitre III présente l'ensemble des résultats obtenus et la discussion de ces derniers.

CHAPITRE I:
REVUE DE
LITTERATURE

CHAPITRE I: REVUE DE LITTERATURE

I.1. Métabolisme glucidique

I.1.1. Généralités sur les glucides

Les glucides représentent la principale source énergétique de l'organisme. Ce sont des biomolécules organiques de formule $C_nH_{2n}O_n$. Ils sont repartis en monosaccharides : une seule unité d'ose (glucose, fructose, galactose...); en oligosaccharides : 2-10 unités d'oses (saccharose, maltose, lactose...); et en polysaccharides : plus de 10 unités d'oses (amidon, cellulose...) et leurs dérivés (Ebru, 2015).

I.1.2. Homéostasie glucidique

On entend par homéostasie glucidique, l'ensemble des mécanismes contribuant au maintien de l'équilibre glycémique afin d'éviter de possibles désordres métaboliques et physiologiques. Les principaux mécanismes impliqués sont les mécanismes régissant de la glycémie postprandiale, de la production endogène du glucose, de son utilisation et enfin de son stockage (Duparc, 2012).

I.1.2.1. Glycémie postprandiale

Elle est fortement influencée par les mécanismes en amont de l'entrée du glucose dans le sang suite à la prise d'un repas, notamment la digestion et l'absorption des glucides.

I.1.2.1.1. Digestion des glucides

La digestion des glucides s'effectue grâce à des enzymes digestives et notamment des α -glucosidases. L' α -amylase est une endoglucosidase qui catalyse l'hydrolyse des liaisons glycosidiques internes α (1-4) de l'amidon et d'autres polysaccharides apparentés, avec libération de glucose, maltose et dextrines. Tandis que d'autres α -glucosidases que sont la maltase, sucrase et lactase sont impliquées dans l'étape finale de la digestion en hydrolysant respectivement le maltose, le saccharose et le lactose. Les produits finaux de leur action sont le glucose, le fructose et le galactose qui sont les formes directement absorbables des glucides (Tsuyoshi *et al.*, 2012).

I.1.2.1.2. Absorption des glucides

Les oses sont absorbés par 2 mécanismes : le transport actif dépendant du sodium et assuré par les SGLTs (*Sodium Glucose Transporters*) ; et la diffusion facilitée, assuré par les GluTs (*Glucose Transporters*). Le transporteur primaire du glucose est le SGLT1 (protéine de 664 résidus d'acides aminés) qui permet le passage du glucose de la lumière intestinale pour l'entérocyte, puis le GluT2 (protéine de 554 résidus d'acides aminés) permet le passage du glucose de l'entérocyte pour la circulation sanguine. Le processus d'absorption du galactose est identique à celui du glucose, tandis que le fructose utilise le GluT5 et le GluT2 pour diffuser dans l'entérocyte et dans le sang respectivement (**Ebru, 2015**).

I.1.2.2. Production endogène du glucose

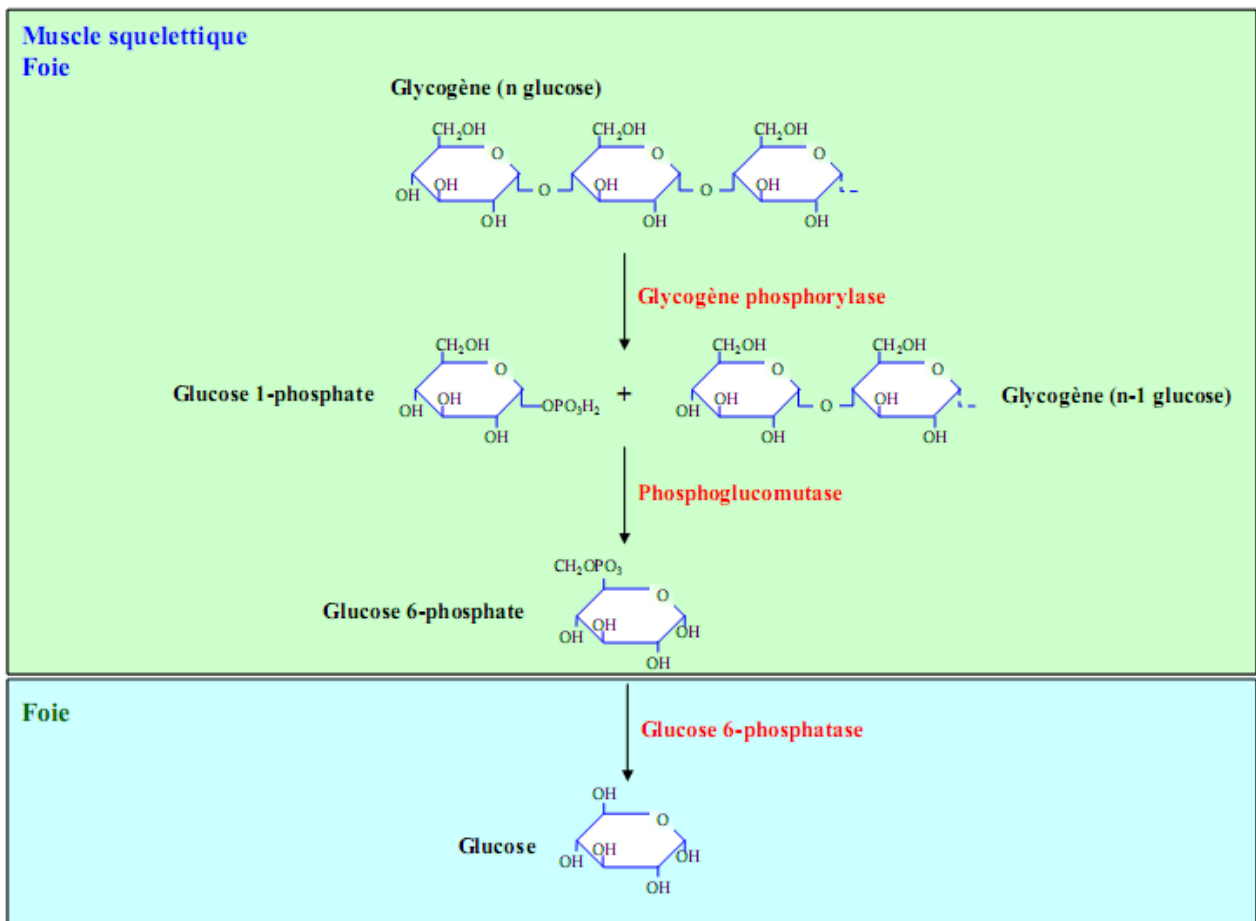
La production endogène du glucose (PEG) permet l'apport de glucose lors des hypoglycémies pendant les périodes de jeun. Elle est réalisée par 2 séquences métaboliques : glycogénolyse et néoglucogenèse et implique 3 organes : foie, reins et intestin (**Vadder, 2014**).

I.1.2.2.1. Voies glucoformatrices

➤ Glycogénolyse

Elle permet la dégradation du glycogène en glucose et s'effectue dans le foie et les muscles. Cependant tandis que la glycogénolyse hépatique libère du glucose dans le sang, celle musculaire produit du glucose pour une utilisation uniquement musculaire. Deux principales enzymes sont impliquées dans la voie au niveau hépatique : la glycogène phosphorylase et la glucose-6-phosphatase. La glycogène phosphorylase clive le glycogène par addition d'un phosphate pour former du glucose-1-phosphate lequel est isomérisé en glucose-6-phosphate ; ce dernier est hydrolysé par la glucose-6-phosphatase pour libérer du glucose dans le sang (**Palmer, 2014**). La figure 1 présente les différentes étapes de la glycogénolyse.

A

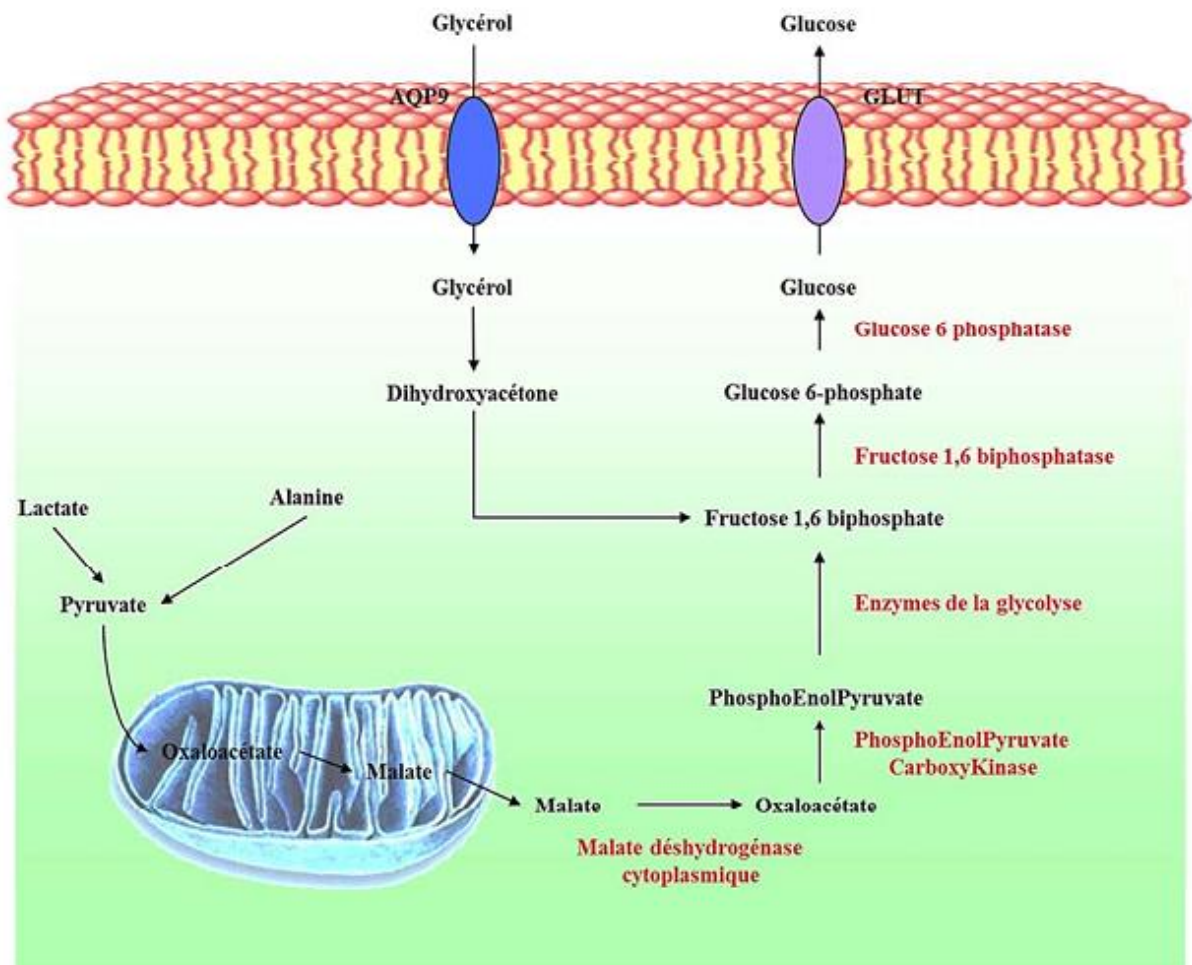


Au niveau musculaire et hépatique, la glycogène phosphorylase libère le glucose-1-phosphate, puis le phosphate est muté en position 6 pour donner le glucose-6-phosphate par la phosphoglucomutase ; tandis qu'uniqueement dans le foie, le glucose-6-phosphate est hydrolysé en glucose par la glucose phosphatase.

Figure 1: Etapes de la glycogénolyse (Taveau, 2014)

➤ **Néoglucogénèse**

Elle permet la production du glucose à partir de précurseurs non glucidiques. Elle a lieu dans 3 organes (foie, reins, intestin) dépendamment de la nature du substrat. Cet ainsi que les principaux substrats dans le foie sont l'alanine et le lactate, tandis que dans les reins et l'intestin c'est la glutamine ; le glycérol peut être utilisé dans les 3 organes. Elle se fait pratiquement dans le sens inverse de la glycolyse, excepté au niveau des réactions irréversibles de la glycolyse qui sont remplacées par les réactions spécifiques de la néoglucogénèse catalysées par : la phosphoénolpyruvate carboxykinase (transforme l'oxaloacétate en phosphoénolpyruvate), la fructose-1,6-bisphosphatase (transforme le fructose-1,6-bisphosphate en fructose-6-phosphate) et la glucose-6-phosphatase (transforme le glucose-6-phosphate en glucose) (Palmer, 2014). La figure 2 présente les différentes étapes de la néoglucogénèse.



Le pyruvate issu du lactate ou de l'alanine entre dans la mitochondrie où il est transformé en oxaloacétate, puis en malate lequel traverse la membrane mitochondriale pour se retrouver dans le cytosol. Le malate est à son tour réduit en oxaloacétate par la malate déshydrogénase, l'oxaloacétate est décarboxylé en phosphoénolpyruvate par la phosphoénolpyruvate carboxykinase. Ce dernier suit les étapes de la glycolyse pour donner le fructose-1,6-bisphosphate qui est hydrolysé par la fructose-1,6-bisphatase en glucose-6-phosphate, lequel est hydrolysé à son tour en glucose par la glucose-6-phosphatase.

Figure 2 : Etapes de la néoglucogenèse (Taveau, 2014)

I.1.2.2.2. Organes glucoformateurs

➤ Foie

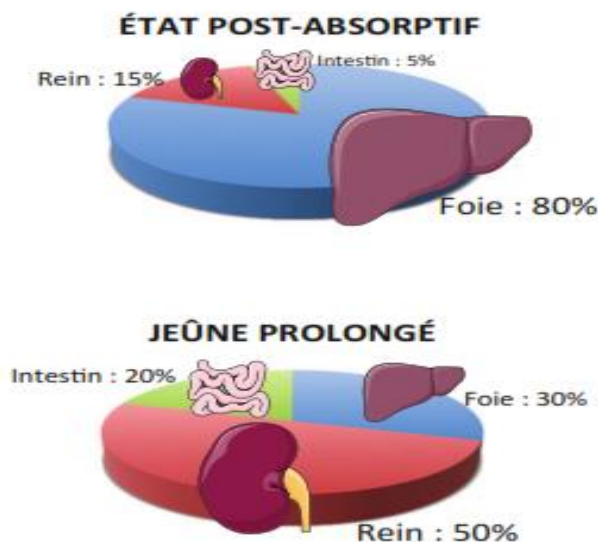
Le foie est le principal producteur de glucose à jeun, à l'état post-absorptif (5 à 6 h après la fin d'un repas), il est responsable de près de 80 % de la production endogène du glucose (PEG). C'est le seul organe pouvant mobiliser à la fois la glycogénolyse et la néoglucogenèse. Une trop forte induction de la production hépatique de glucose présente des effets délétères sur l'organisme. En effet, lors du diabète de type 2, la néoglucogenèse hépatique est fortement induite (Vadder, 2014).

➤ Reins

A l'état post-absorptif, le rein est responsable de 5 à 20 % de la PEG, lors du jeûne prolongé, la part de la production rénale de glucose est fortement élevée. Cependant, il est l'organe majeur de la PEG à l'état post-absorptif lors des régimes riches en protéines avec environ 45 % de la PEG (Vadder, 2014).

➤ Intestin

La part de l'intestin dans la PEG est faible lors des périodes post-absorptives, mais croit considérablement lors d'un jeun prolongé, de même qu'en cas d'un régime enrichi en protéines (Vadder, 2014). La figure 3 illustre la contribution de chacun des organes lors des périodes post-absorptive et de jeûne prolongé.

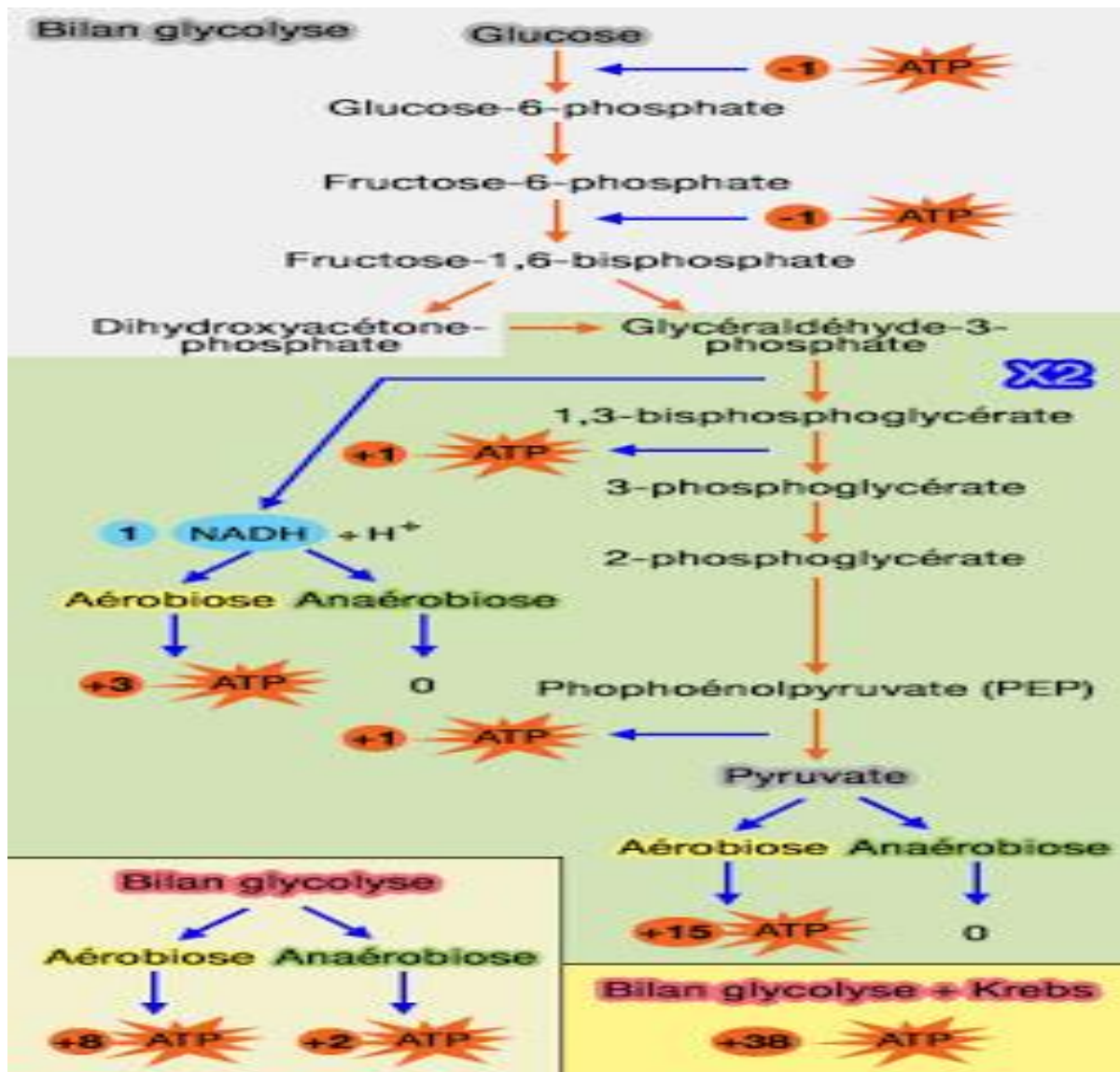


A l'état post-absorptif, le foie est le principal organe producteur de glucose, suivi du rein et de l'intestin avec des contributions respectives de 80 %, 15 % et 5 %. Par contre après jeûne prolongé, le rein est le principal suivi du foie et de l'intestin avec des contributions respectives de 50 %, 30 % et 20 %.

Figure 3 : Parts respectives de chaque organe producteur de glucose lors de l'état post-absorptif et le jeûne prolongé (Vadder, 2014)

I.1.2.3. Utilisation du glucose

Il existe plusieurs voies d'utilisation du glucose, la principale étant la glycolyse qui se déroule dans le cytoplasme avec production de pyruvate et d'ATP (Xue-bing *et al.*, 2015). La voie est une succession de 10 réactions enzymatiques dont les réactions clés sont celles catalysées par l'hexokinase, la phosphofruktokinase et la pyruvate kinase, tel que le montre la figure 4.

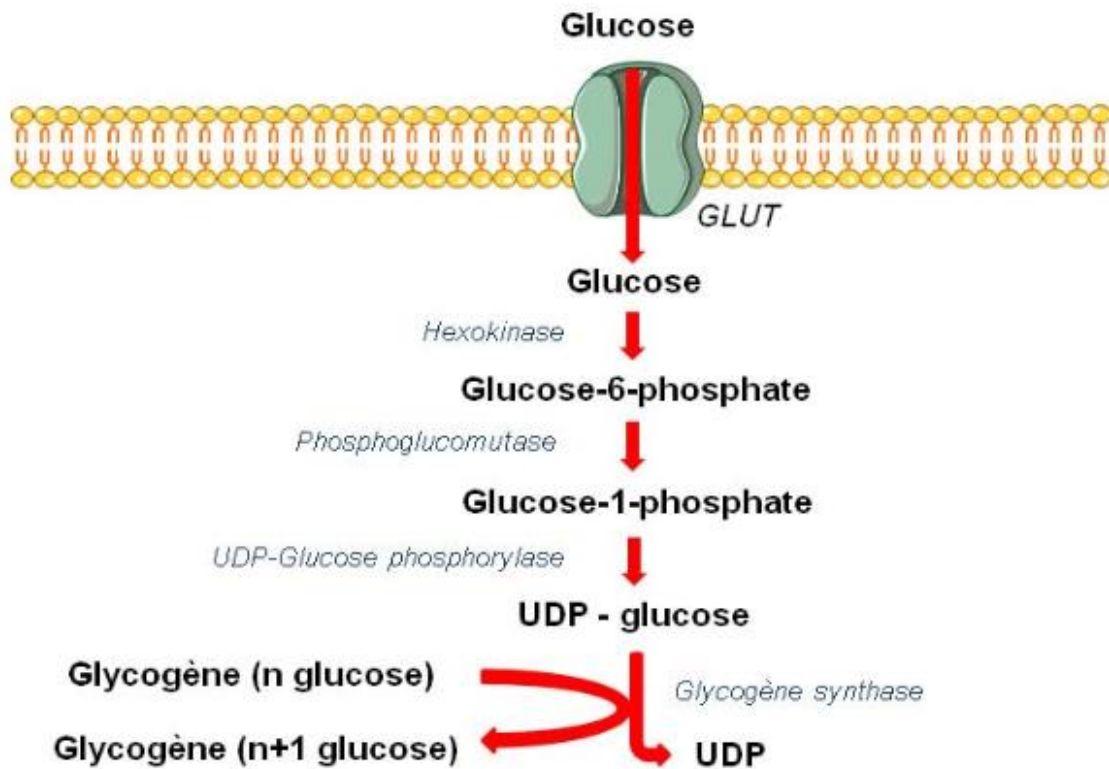


Le glucose est phosphorylé par l'hexokinase en glucose-6-phosphate, lequel est isomérisé en fructose-6-phosphate par la phosphoglucose isomérase. Le fructose-6-phosphate est phosphorylé par phosphofructokinase 1 en fructose-1,6-biphosphate, qui est clivé par l'aldolase 1 en glycéraldéhyde-3-phosphate et dihydroxyacétone (isomérisé par la phosphotriose isomérase en glycéraldéhyde-3-phosphate). Sous l'action de la 3-phosphoglycéraldéhyde déshydrogénase, le glycéraldéhyde-3-phosphate est oxydé en 3-phosphoglycéroyl-1-phosphate, qui est transformé par la 3-phosphoglycérate kinase en 3-phosphoglycérate, ce dernier est isomérisé par la 3-phosphoglycérate mutase en 2-phosphoglycérate. Le 2-phosphoglycérate est déshydraté par l'énolase en phosphoénolpyruvate, qui est transformé par la pyruvate kinase en pyruvate.

Figure 4 : Etapes de la glycolyse (Taveau, 2014)

I.1.2.4. Stockage du glucose

Excepté son utilisation, le glucose peut aussi pénétrer dans le foie pour être stocké, ceci sous forme de glycogène. La voie métabolique qui assure ce stockage est appelée la glycogénogenèse. La synthèse du glycogène est une voie métabolique qui inclut l'entrée du glucose dans la cellule à travers les transporteurs, sa phosphorylation en glucose-6-phosphate, son isomérisation en glucose-1-phosphate et la formation de l'uridine-5'-diphosphate-glucose qui sert de donneur de glucose pour la synthèse du glycogène. La glycogénine catalyse la formation de courts polymères de glucose qui sont étendus par la glycogène synthase (enzyme clé de la voie), tandis que la glycosyl (4,6) transférase introduit les branchements (Adeva-Andany *et al.*, 2016). La figure 5 donne un aperçu de la glycogénogenèse.



Après entrée du glucose dans le foie, il est phosphorylé par l'hexokinase en glucose-6-phosphate, qui est isomérisé par la phosphoglucomutase en glucose-1-phosphate. Le glucose-1-phosphate en présence de l'UTP et par l'action de l'UDP-glucose phosphorylase est converti en UDP-glucose qui est ajouté sur la chaîne de glycogène en croissance grâce à la glycogène synthase.

Figure 5 : Etapes de la glycogénogenèse (Duparc, 2012)

I.1.3. Régulation de la glycémie

Il est important de maintenir constant le taux de glucose sanguin afin de limiter les épisodes d'hypo et d'hyperglycémie et surtout les conséquences associées. Ainsi de nombreux facteurs métaboliques et hormonaux sont associés.

I.1.3.1. Régulation métabolique de la glycémie

La régulation métabolique s'effectue au niveau des voies métaboliques ci-dessus citées et par le biais des enzymes clés de ces voies qui sont en général les enzymes qui catalysent les réactions irréversibles.

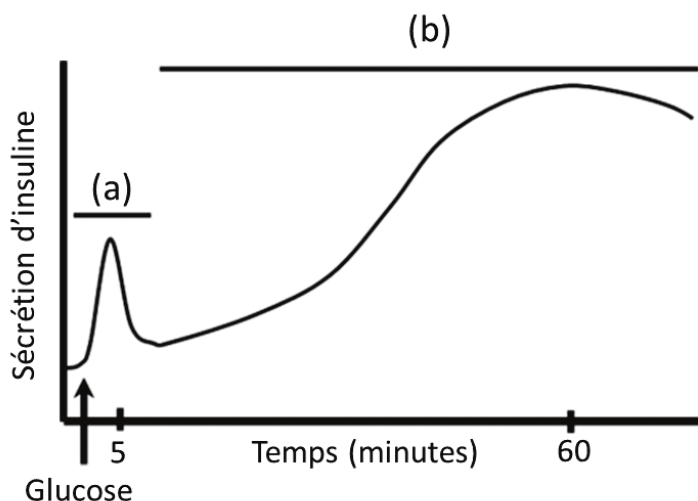
I.1.3.2. Régulation hormonale de la glycémie

Les principales hormones impliquées dans la régulation de la glycémie sont l'insuline et le glucagon ; à côté de ces 2, on note de nombreuses autres telles les catécholamines (adrénaline, noradrénaline) et les incrétines. L'insuline est la seule hormone hypoglycémisante et ses effets sont fortement influencés par ceux d'autres hormones que sont les incrétines.

I.1.3.2.1. Insuline

➤ Insulinosécrétion

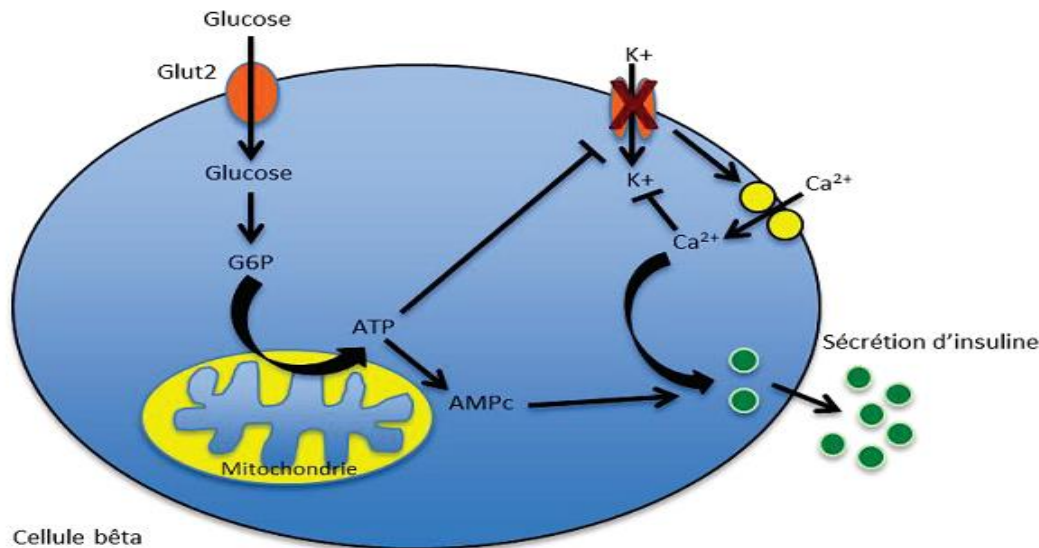
Les cellules β pancréatiques des îlots de Langerhans libèrent de l'insuline en 2 phases : une première phase qui est courte et rapide en réponse à l'augmentation du glucose sanguin (a) et une deuxième phase qui est prolongée, lente et indépendante du glucose (b) (**Anuradha *et al.*, 2015**). Tout ceci est illustré dans la figure 6.



(a) : Première phase de sécrétion d'insuline, courte et rapide dépendante du glucose ; (b) : Deuxième phase de sécrétion d'insuline, longue et lente indépendante du glucose.

Figure 6 : Sécrétion biphasique d'insuline des cellules β pancréatiques. (Newshome *et al.*, 2014).

La sécrétion d'insuline peut être décrite comme suit : entrée du glucose dans la cellule β à travers le GluT 2, suivie de sa dégradation avec production d'ATP, ce qui augmente le ratio ATP/ADP avec pour conséquence la fermeture des canaux potassium ATP-dépendants. L'intérieur de la cellule devient donc plus positif que l'extérieur, ce qui entraîne une dépolarisation membranaire, avec ouverture des canaux calciques et entrée du calcium dans la cellule. L'augmentation du calcium intracellulaire active la phospholipase C qui clive le phosphatidyl inositol-4,5-bisphosphate en inositol-1,4,5-trisphosphate et diacylglycerol. L'inositol-1,4,5-trisphosphate se fixe à son récepteur membranaire sur le réticulum endoplasmique et entraîne l'entrée d'ions calciques, ce qui entraîne la libération de l'insuline des vésicules sécrétrices. Le calcium peut aussi amplifier son entrée en générant une dépolarisation membranaire plus importante grâce à la fermeture supplémentaire des canaux K^+ sensibles à l'ATP. L'ATP peut être convertie en AMPc stimulateur de la sécrétion d'insuline. (Rorsman et Braun, 2013). La figure 7 montre les mécanismes mis en jeu au cours du processus de sécrétion de l'insuline.



Après entrée du glucose dans la cellule β pancréatique grâce au GluT 2, il est dégradé en ATP qui entraîne d'une part une augmentation d'AMPc et d'autre part la fermeture des canaux potassiques, avec pour conséquence l'ouverture des canaux calciques, il en résulte donc une entrée de Ca^{2+} qui est à l'origine de la dégranulation vésiculaire et de la libération de l'insuline.

Figure 7 : Mécanismes de sécrétion de l'insuline (Rorsman et Braun, 2013)

➤ Effets de l'insuline

Après consommation de glucides, il y a forte sécrétion et libération de l'insuline dans le sang, laquelle émet des signaux de régulation du métabolisme glucidique dans le foie en stimulant l'utilisation du glucose ou son stockage sous forme de glycogène et en inhibant sa production. L'insuline agit directement sur les hépatocytes soit à court terme en influençant les enzymes clés des voies métaboliques, soit à long terme en influençant l'expression génique de ces enzymes (Titchenell *et al.*, 2017).

L'insuline inhibe allostériquement la pyruvate carboxylase et la transcription des gènes de la phosphoenolpyruvate carboxylase et de la glucose-6-phosphatase ce qui conduit à une inhibition de la gluconéogenèse. Dans le même sens, l'insuline inhibe par déphosphorylation la glycogène phosphorylase qui conduit à une inhibition de la glycogénolyse. Ces 2 mécanismes conduisent à la diminution de la production hépatique du glucose. D'autre part, l'insuline stimule l'utilisation du glucose, déjà en induisant l'entrée cellulaire du glucose par les GluTs, puis en activant les enzymes clés de la glycolyse (hexokinase, phosphofructokinase 1 et la pyruvate kinase) et en déphosphorylant la pyruvate déshydrogénase ce qui conduit à une activation du cycle de Krebs. L'insuline est aussi impliquée dans l'activation par

déphosphorylation de la glycogène kinase, enzyme clé de la glycogénèse et donc du stockage du glucose sous forme de glycogène (Titchenell *et al.*, 2017).

I.1.3.2.2. Glucagon

Le glucagon est une hormone sécrétée par les cellules α -pancréatiques et dont la sécrétion est inhibée par celle de l'insuline et réciproquement. C'est la principale hormone hyperglycémisante et ses effets sont opposés à ceux de l'insuline. Elle fonctionne comme régulateur positif de la glycogénolyse et de la gluconéogenèse et donc stimule la production hépatique du glucose et comme régulateur négatif de la glycolyse, du cycle Krebs et de la glycogénogenèse avec pour conséquence l'inhibition de l'utilisation du glucose et de son stockage (Titchenell *et al.*, 2017).

I.1.3.2.3. Catécholamines

Les catécholamines sont majoritairement synthétisées par le système nerveux central, mais aussi par les glandes surrénales. Dans ce groupe d'hormones, on retrouve l'adrénaline et la noradrénaline. L'adrénaline et la noradrénaline interviennent dans l'augmentation rapide de la glycémie. Pendant que le principal stimulus de l'adrénaline est l'hypoglycémie, celui de la noradrénaline est le stress quel qu'en soit sa nature. Leurs principaux effets sont :

- Mobilisation du glucose hépatique par stimulation de la glycogénolyse et de la néogluconéogenèse,
- Activation de la glycogénolyse musculaire,
- Inhibition de l'insulinosécrétion,
- Stimulation de la sécrétion du glucagon (Verberne *et al.*, 2014).

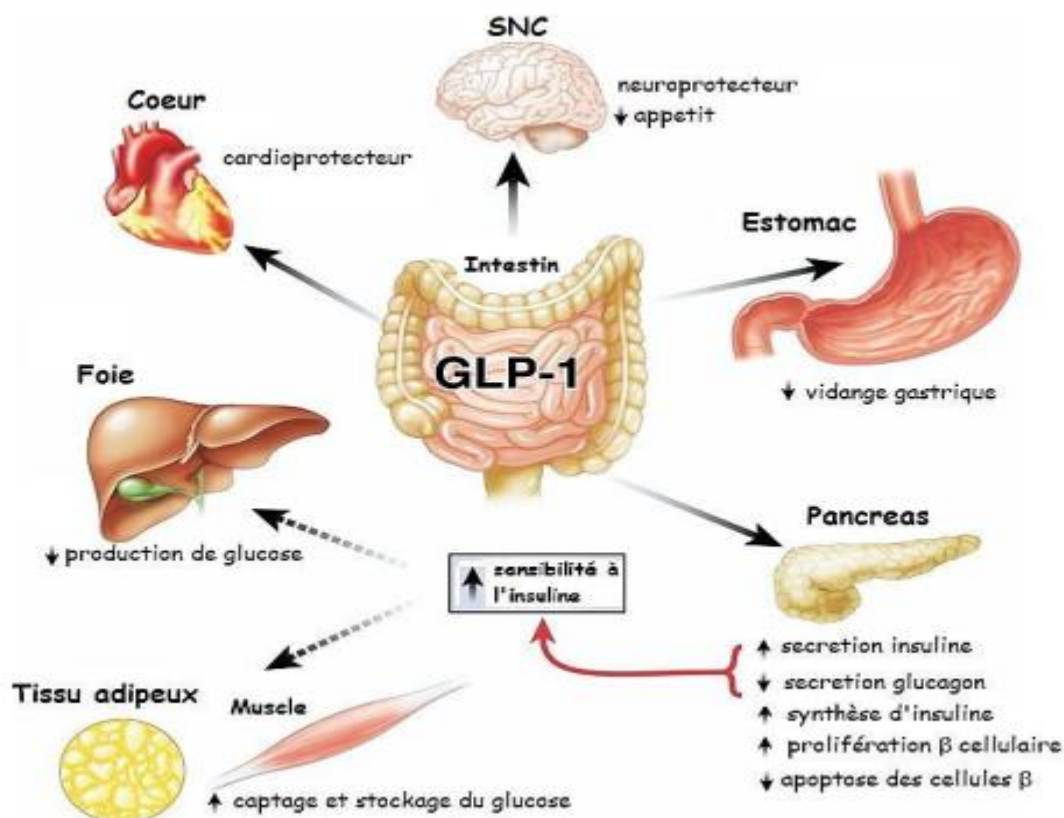
I.1.3.2.4. Incrétines

➤ Origine et structure

Les incrétones sont des hormones gastro-intestinales libérées en réponse aux nutriments, notamment le glucose. Les principales sont le GLP-1 (*Glucose Like Peptide 1*) produit par les cellules intestinales L et le GIP (*Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide*) produit par les cellules intestinales K. Le GLP-1 est un peptide de 29 acides aminés produit suite au clivage du proglucagon. Le GIP quant à lui, est un peptide de 42 acides aminés produit suite au clivage du pro GIP (Mabilleau, 2017).

➤ Fonctions

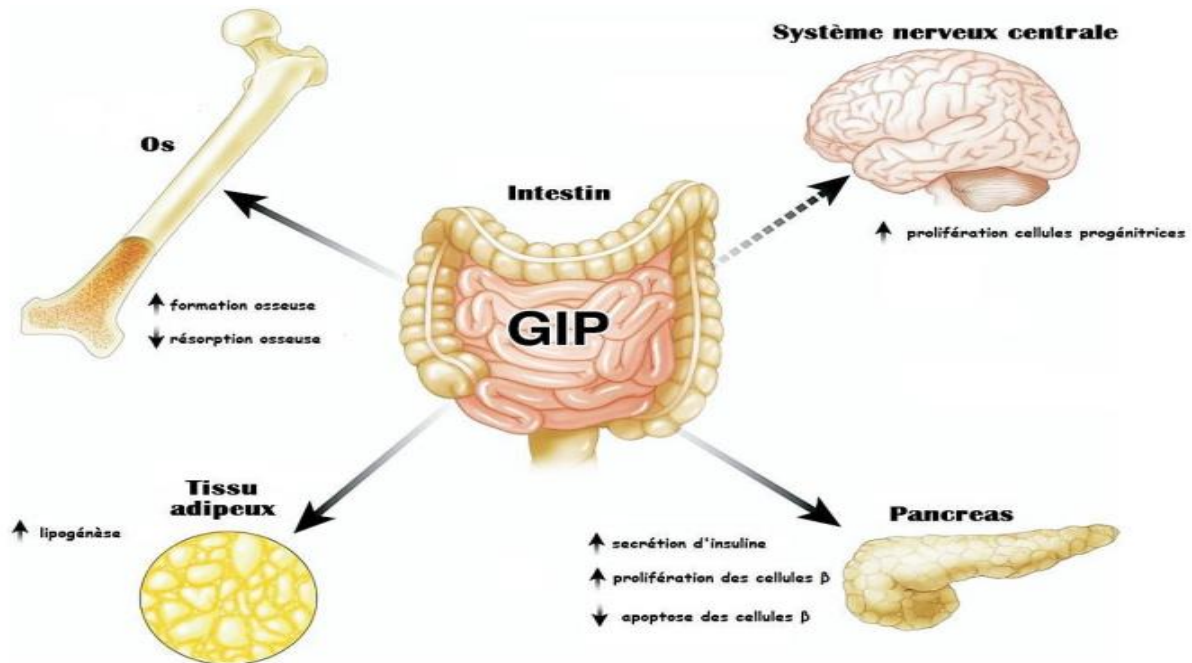
Les taux circulants d'incrétines sont faibles lors du jeûne, puis augmentent suite à l'arrivée de nutriments dans la lumière intestinale. Leur principal rôle physiologique est la stimulation de la sécrétion gluco-dépendante de l'insuline. En se fixant à leurs récepteurs, les incrétines induisent une augmentation du taux d'AMPc intracellulaire par activation de l'adénylate cyclase. Il s'en suit la fermeture des canaux potassiques membranaires ATP sensibles conduisant à l'accumulation des ions K^+ au sein de la cellule pancréatique et donc à sa dépolarisation et l'ouverture des canaux calciques. L'entrée d'ions calcium qui s'en suit dans la cellule est à l'origine de l'exocytose de vésicules contenant l'insuline et de sa libération (Mabilleau, 2017). Ces 2 incrétines ont également de nombreuses autres fonctions pancréatiques et extra pancréatiques qui leur sont divergentes (voir figures 8 et 9).



GLP 1 est une hormone pléiotrope, en plus de sa capacité à stimuler au niveau pancréatique la prolifération des cellules bêta, la sécrétion d'insuline, la faible sécrétion du glucagon aboutissant à insulinosensibilité accrue, elle stimule également la capture du glucose au niveau musculaire et adipocytaire, et

inhibe la production hépatique du glucose. La GLP 1 a également des effets cardioprotecteur, neuroprotecteur, et diminue la vidange gastrique.

Figure 8 : Effets physiologiques du GLP1 (Gaudriot, 2013)



GLP stimule au niveau pancréatique la prolifération des cellules béta, la sécrétion d'insuline, la faible sécrétion du glucagon, elle stimule également au niveau adipocytaire la lipogénèse. Elle agit également au niveau osseux en favorisant la formation de l'os et inhibant sa résorption, tandis qu'elle stimule la prolifération des cellules progénitrices du système nerveux central.

Figure 9 : Effets physiologiques du GIP (Gaudriot, 2013)

Les troubles de régulation du métabolisme glucidique sont à l'origine de nombreux désordres dont le principal est le diabète.

I.2. Diabète

I.2.1. Définition et historique du diabète

I.2.1.1. Définition

Le diabète est un ensemble de désordres métaboliques caractérisés par un phénotype d'hyperglycémie et causés par des réductions de sécrétion d'insuline et d'utilisation du glucose, et par une augmentation de production du glucose (Maulik *et al.*, 2016).

I.2.1.2. Historique

Le diabète a été découvert entre le 16^e et le 18^e siècles en Europe. Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim, un physicien Suisse mieux connu sous le nom de

Paracelsus (1494–1541), a remarqué que les urines de patients diabétiques s'évaporaient et qu'il y restait un résidu blanc qu'il a cru être du sel. Par la suite, il attribua l'excès de soif et d'urines des patients au dépôt de sel dans les reins. En 1670, Thomas Willis à Oxford releva le goût sucré de l'urine des patients diabétiques. Thomas Cawley, en 1788, fut le premier à ressortir le lien entre le pancréas et le diabète suite à l'observation des lésions pancréatiques chez les diabétiques. En 1776, le physiologiste anglais Matthew Dobson (1713–1784) fut le premier à montrer que la substance sucrée de l'urine des diabétiques était le sucre, il nota aussi une hyperglycémie chez ces patients. En 1815, Eugene Chevreul à Paris a prouvé que le sucre retrouvé dans les urines était le glucose. En 1848, von Fehling développa un test quantitatif pour le glucose dans les urines. C'est ainsi qu'au 19^e siècle, la glycosurie devint le critère de diagnostic du diabète. La découverte de l'insuline par Frederick Banting et Charles Best Discovery fut l'étape finale dans l'identification de la substance dont la déficience est responsable du développement du diabète (Zajac *et al.*, 2010).

I.2.2. Diagnostic et épidémiologie

I.2.2.1. Diagnostic

Le diagnostic du diabète se fait généralement chez des personnes présentant des signes d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie. Les 2 principaux éléments pris en compte sont la glycémie et l'hémoglobine glyquée. Trois principaux moyens sont utilisés, lesquels permettent de diagnostiquer l'état de prédiabète et de diabète comme illustré dans le tableau I.

Tableau I: Critères de diagnostic du prédiabète et du diabète (ADA, 2017)

Variables	Unités	Prédiabète	Diabète
Hémoglobine glyquée	(%)	5,7-6,4	≥ 6,5
Glycémie à jeun	mmol/L	5,6-6,9	≥ 7
	mg/dL	100-125	≥ 126
Glycémie 2h après surcharge de 75 g de glucose	mmol/L	7,8-11	≥ 11,1
	mg/dL	140-199	≥ 200

I.2.2.2. Epidémiologie

Le nombre de personnes vivant avec le diabète a été estimé à environ 463 millions à travers le monde en 2019, chiffre qui devrait passer à 578 millions d'ici 2030 et à 700 millions d'ici 2045 si rien n'est fait (**Pouya et al., 2019**) ; ce qui fait de cette maladie l'une des principales causes de mortalité, de morbidité et de dépenses en soin de santé (**Jaacks et al., 2016**). Les régions de l'Ouest du Pacifique et du Sud-Est de l'Asie sont les plus touchées, la Chine et l'Inde étant les pays les plus affectés avec des prévalences respectives de 109,6 et 69,2 millions. Les régions de l'Afrique et de l'Amérique Centrale et du Sud sont les moins touchées, cependant il a été estimé que les prévalences dans ces régions seront plus que doublées d'ici 2040 (**Ranjit et al., 2017**). En Afrique, on note environ 19 millions de diabétiques, avec des prévisions de 47 millions d'ici 2045 ; tandis qu'au Cameroun, on a environ 615.300 soit 5,3 % de la population adulte (**FID, 2020**).

Il existe 2 principaux types : I et II. Le type II à lui seul représente 90-95 % des cas et résulte des troubles d'action et de sécrétion d'insuline (**Maulik et al., 2016**).

I.2.3. Développement du diabète de type II

I.2.3.1. Facteurs de risque

Certains facteurs peuvent prédisposer au diabète parmi lesquels : l'obésité, le stress oxydant et l'inflammation, en plus des prédispositions génétiques.

I.2.3.1.1. Facteurs génétiques

Bien que pas aussi importante que dans le diabète de type I, la susceptibilité génétique joue un rôle non négligeable dans le diabète de type II. En effet, les enfants de parents diabétiques de type II ont un risque de 40 % contre 6 % dans la population générale (**Wu et al., 2014**). D'autre part, le taux de concordance du diabète de type II chez les jumeaux monozygotes est d'environ 70 %, contre 20 % à 30 % chez les dizygotes. Plusieurs gènes sont incriminés dans le développement du diabète (**Wu et al., 2014**):

- **KCNJ11** (*Potassium inwardly rectifying Channel, subfamily J, member 11*): code pour les canaux potassiques ATP-dépendants ;
- **TCF7L2** (*Transcription Factor 7-Like 2*): régule l'expression du gène du proglucagon et la production de GLP1 ;
- **IRS1** (*Insulin Receptor Substrate 1*) : intervient dans l'action de l'insuline ;

- PPAR γ 2 (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ 2*) : code pour un facteur de transcription impliqué dans la différenciation des adipocytes ;
- IGF2BP2 (*Insulin-like Growth Factor 2 Binding Protein 2*) : intervient dans le développement et la croissance du pancréas, et la stimulation de l'action de l'insuline ;
- HHEX (*Hematopoietically Expressed Homeobox*) : affecte le développement des cellules β ;
- FTO (*Fat mass and Obesity associated*): augmente l'IMC.

I.2.3.1.2. Facteurs environnementaux

De nombreux facteurs environnementaux et le style de vie sont corrélés à la survenue du diabète de type II.

➤ **Alimentation**

Les aliments d'origine animale sont associés à un risque plus élevé de diabète de type II que ceux d'origine végétale à cause de leur forte densité énergétique, de leur pauvreté en fibres et en métabolites secondaires. Cependant parmi les plantes, les céréales raffinées et les boissons sucrées semblent promouvoir le risque d'obésité et de diabète. La consommation de boissons sucrées serait responsable de l'augmentation du risque de diabète de 20-30 % (**Jannasch et al., 2017**).

➤ **Sédentarité**

La sédentarité est associée à une augmentation du risque de survenue de l'obésité et du diabète. L'augmentation du nombre de temps d'activités sédentaires (sommeil, télévision) peut doubler le risque de survenue du diabète (**Hamilton et al., 2007**). Les études épidémiologiques suggèrent qu'en comparaison au faible niveau d'activité physique, un niveau élevé réduit significativement l'incidence du diabète. La sédentarité est associée à une réduction de la sensibilité à l'insuline et du contrôle glycémique ; de plus, elle permet l'accumulation des calories et la prise de poids (**Dubé et al., 2011**).

➤ **Alcoolisme et tabagisme**

Les consommations régulières d'alcool et de tabac augmentent fortement le risque de survenue du diabète. L'alcoolisme est associé à la prise de poids, à l'hyperglycémie et au stress qui sont des déterminants majeurs dans l'installation du diabète (**ADA, 2017**). Cependant, une consommation modérée d'alcool peut avoir des effets bénéfiques sur la santé. Contrairement,

l'exposition passive ou active, élevée ou faible à la fumée de cigarette est à risque de diabète de type II. Des études prospectives de cohorte ont rapporté que le risque de diabète est plus élevé pour les grands fumeurs (près de 1,6) que pour les fumeurs modérés (près de 1,3) ou pour les anciens fumeurs (près de 1,2) (**Pan et al., 2015**).

➤ **Dépression**

Le stress au travail, dans les relations sociales ou dans d'autres aspects de la vie est à l'origine de dépression. Il existe un risque accru de diabète chez les personnes présentant des symptômes de dépression ou d'anxiété et il semble y avoir une relation bidirectionnelle entre humeur dépressive et diabète. La solitude est reliée à un risque accru de diabète de type II (**Khambaty et al., 2014**).

➤ **Statut socio-économique**

Il existe une association inverse entre le diabète de type II et le statut socioéconomique (**Sommer et al., 2015**). Le faible statut socioéconomique est associé à un risque relatif de diabète de type II, 40-60 % plus élevé que le statut socioéconomique élevé. L'augmentation du statut socioéconomique serait donc associée à une réduction du risque de diabète à condition qu'elle soit suivie d'un changement approprié dans l'alimentation et le style de vie (**Stringhini et al., 2016**).

I.2.3.1.3. Facteurs métaboliques

➤ **Obésité**

L'obésité entraîne une augmentation des taux plasmatiques d'acides gras libres (AGL) provenant soit de l'hydrolyse des graisses alimentaires, soit de la lipolyse du tissu adipeux. Les taux persistants d'AGL vont d'une part entraîner leur accumulation sous forme de triglycérides aux niveaux hépatique et pancréatique conduisant à une lipotoxicité qui va induire des dysfonctionnements hépatiques et des ilots pancréatiques et donc altérer la sécrétion d'insuline. D'autre part, on va noter une compétition entre ces acides et le glucose au niveau musculaire, avec une utilisation préférentielle des acides gras. Il s'en suit une réduction de l'utilisation et du stockage du glucose avec pour conséquence une glucotoxicité altérant la sensibilité à l'insuline et donc à long terme l'insulinorésistance (**Verma et Hussain, 2017**). La figure ci-résume les possibles mécanismes concourant au développement du diabète à partir de l'obésité.



Figure 10 : Obésité et diabète (Verma et Hussain, 2017)

➤ **Stress oxydant**

Le stress oxydant est fortement impliqué dans la survenue de la résistance à l'insuline à travers l'altération de la voie de signalisation de l'insuline et de la sécrétion des adipocytokines. Les espèces oxygénées réactives stimulent les facteurs de transcription à l'instar de NF-κB lesquels peuvent directement activer les Ser/Thr kinases ou indirectement les gènes proinflammatoires TNFα, l'IL-6 et MCP-1. L'activation des Ser/Thr kinases inhibe celle des Tyrosines kinases avec pour conséquence, l'inhibition de la voie de signalisation PI3K, la

diminution de la translocation des GluT4 et de la capture du glucose, et à long terme une insulino-résistance (**Rains et Jain, 2011**).

➤ **Inflammation**

Les principaux organes impliqués dans la genèse du diabète que sont le foie, le tissu adipeux, les muscles et le pancréas sont des sites d'inflammation car très susceptibles à l'infiltration des macrophages. Ces derniers produisent les cytokines proinflammatoires tels le TNF α , l'IL-6 et IL-1 β qui stimulent l'insulino-résistance en interférant avec la voie de signalisation de l'insuline au niveau des tissus périphériques. Il existe 2 types de phénotypes de macrophages : les classiquement activés de phénotype M1 qui sécrètent des cytokines proinflammatoires, et les macrophages alternativement activés de phénotype M2 qui sécrètent des cytokines antiinflammatoires tels l'IL-10. Il existe un équilibre entre les 2 phénotypes. Cependant dans le tissu adipeux maigre, les lymphocytes T régulateurs stimulent la différenciation vers les M2, tandis qu'en cas de tissu adipeux gras ou d'obésité, les lymphocytes T cytotoxiques stimulent la différenciation vers les M1. Cet ainsi qu'en cas d'accumulation de graisses au niveau hépatique, adipocytaire et musculaire, on note une sécrétion de cytokines proinflammatoires et une perturbation de la voie de signalisation de l'insuline. Cependant, l'inflammation au niveau pancréatique est plutôt associée à une apoptose des cellules β conduisant à une diminution en masse des îlots et par conséquent un déficit de sécrétion d'insuline (**Esser et al., 2014**).

➤ **Microbiote intestinal**

Le corps humain est un réservoir de trillions de bactéries et l'intestin contient à lui seul plus de 150 fois la quantité du reste de l'organisme. Il a été prouvé que le microbiote intestinal est impliqué dans le gain d'énergie conduisant au développement de l'obésité, de même que dans le développement de l'immunité de l'hôte et donc de l'inflammation qui sont tous 2 impliqués dans l'installation du diabète (**Zhang et al., 2013**).

I.2.3.2. Physiopathologie du diabète de type II

La physiopathologie du diabète de type II est très complexe, associant l'insulinorésistance périphérique à l'insulinodéficience due à un déclin progressif de la fonctionnalité des cellules β -pancréatiques.

I.2.3.2.1. Développement de l'insulinorésistance

La principale cause de l'insulinorésistance est la lipolyse consécutive de l'obésité. Bien que la lipolyse soit déclenchée en état d'obésité à un niveau basal, les catécholamines surestimées suite à l'obésité diminuent la lipolyse dans le tissu adipeux sous-cutané et l'augmentent dans le tissu adipeux viscéral (**Arnet et Langin, 2014**). La lipolyse peut moduler l'expression des adipokines, en stimulant l'expression de la résistine ou de la leptine et en réduisant celle de l'adiponectine ; ceci entraîne un dysfonctionnement de la voie de signalisation de l'insuline et une résistance à l'insuline (**Ertunc et al., 2015**). D'autre part, la lipolyse peut être à l'origine du relâchement de quantités excessives d'acides gras libres qui s'accumulent facilement au niveau des récepteurs de l'insuline, ou encore de la genèse de diacylglycérols et de céramides qui sont des intermédiaires métaboliques pouvant perturber la signalisation insulinique. Une autre hypothèse serait que la lipolyse peut induire la production par les macrophages de cytokines proinflammatoires (TNF α et IL-6) réputées pour leur capacité à perturber la signalisation insulinique (**Morigny et al., 2016**).

I.2.3.2.2. Développement de l'insulinodéficience

Les cellules β réagissent à l'hyperglycémie consécutive de l'insulinorésistance en sécrétant de grandes quantités d'insuline. Avec le temps, cette hyperactivité provoque un dysfonctionnement de la cellule β qui entraîne sa mort, ce qui fait qu'on observe une diminution progressive de l'insulinosécrétion aboutissant à long terme à une insulinopénie (**Berridge, 2017**). Donc la résistance à l'insuline apparaît plusieurs années avant le déclenchement du diabète ; ce dernier ne se déclenche que lorsque les cellules β deviennent incapables de compenser l'insulinorésistance avec donc pour conséquence une augmentation rapide de la glycémie. Sur cette base il a été proposé un développement du diabète suivant plusieurs stades.

I.2.3.2.3. Stades de l'installation du diabète

Cinq principaux stades ont été proposés. Au cours du premier stade, on note une longue période d'insulinorésistance mais compensée par une vitesse accrue de sécrétion d'insuline et une augmentation en masse des cellules β . Le deuxième stade se caractérise par une période d'adaptation stable une fois que les cellules β n'arrivent plus à compenser à 100 % l'insulinorésistance, on note une diminution de la sécrétion aigue d'insuline. Ceci a pour conséquence, une augmentation de la glycémie à jeun et post-prandiale à des valeurs allant de 89 à 116 mg/dL ; on parle de stade prédiabétique. Le troisième stade est caractérisé par une période précoce de décompensation instable, au cours de laquelle les cellules β deviennent incapables de compenser l'insulinorésistance, ceci entraîne des augmentations de glycémie jusqu'à environ 130 mg/dL ; c'est le stade où le diabète se manifeste. Les quatrième et cinquième stades sont caractérisés par des décompensations stables et sévères respectivement (Ahmadieh et Azar, 2014).

I.2.4. Troubles métaboliques associés au diabète

I.2.4.1. Hyperglycémie postprandiale

L'hyperglycémie postprandiale joue un rôle majeur dans, le maintien de l'homéostasie glucidique, dans l'augmentation du taux d'hémoglobine glyquée, et dans la progression et le développement du diabète et de ses complications (ADA, 2015).

I.2.4.1.1. Réponse physiologique après un repas

L'un des déterminants clés de l'hyperglycémie postprandiale est la vitesse de la vidange gastrique après ingestion d'un repas, laquelle dépend de facteurs extrinsèques (composition et contenu caloriques d'un repas) et intrinsèques parmi lesquels la libération d'incrétines (GLP 1 et GIP). Contrairement aux sujets non diabétiques, chez les diabétiques on note après repas, suite à l'augmentation de la glycémie postprandiale, un déficit de la réponse insulinique. Ceci est accompagné d'un trouble d'inhibition de la sécrétion du glucagon et d'une diminution de la capture cellulaire du glucose (Zhu *et al.*, 2019 ; Holst *et al.*, 2016).

I.2.4.1.2. Physiopathologie et complications de l'hyperglycémie postprandiale

L'augmentation rapide de la glycémie telle qu'observée en période postprandiale peut être à l'origine du développement des complications vasculaires du diabète. En effet, contrairement à de nombreuses cellules dont le transport insulino-dépendant du glucose peut protéger des pics glycémiques et du développement d'une insulino-résistance, les cellules endothéliales qui ne possèdent pas de tels mécanismes en sont particulièrement vulnérables. L'hyperglycémie postprandiale peut donc conduire à un dysfonctionnement endothélial avec pour conséquence un risque accru de maladies cardiovasculaires, dû à une réduction du taux de NO responsable de la vasodilatation (**Trinity *et al.*, 2015 ; Kitada *et al.*, 2010**).

De nombreuses études ont également démontré la forte implication de la variabilité glucidique (composant clé de l'hyperglycémie postprandiale) dans la pathogenèse des complications vasculaires du diabète (**Hirsch, 2015 ; Bergenstal, 2015**).

I.2.4.2. Stress oxydant

Le stress oxydant est un facteur pouvant être considéré comme déclencheur ou amplificateur du diabète. L'hyperglycémie et l'hyperlipidémie en amont ou en aval du diabète sont fortement impliquées dans la survenue du stress oxydant.

➤ Hyperlipidémie et stress oxydant

L'augmentation des taux sanguins d'AGL conduit à un dysfonctionnement mitochondrial à travers plusieurs mécanismes. Les produits du métabolisme des AGL se lient directement au Cytochrome c perturbant ainsi la chaîne respiratoire mitochondriale avec pour conséquence une perte d'électrons et la genèse des espèces oxygénées réactives (**Sottero *et al.*, 2015**). D'autre part, les AGL en excès entrent dans le cycle de Krebs et génèrent l'acétyl CoA et une surproduction de NADH qui conduit à une surproduction mitochondriale de l'anion superoxyde (**Tangvarasittichai, 2015**).

➤ **Hyperglycémie et stress oxydant**

L'hyperglycémie peut conduire à la genèse du stress oxydant à travers plusieurs mécanismes (Tangvarasittichai, 2015) :

- **Auto-oxydation du glucose**

L'hyperglycémie augmente le métabolisme du glucose avec surproduction de cofacteurs réduits qui alimentent la chaîne respiratoire et par conséquent le transfert des électrons à l'oxygène avec production de grandes quantités de superoxyde. Les complexes I et III étant les principaux sites de production de superoxyde via la chaîne de transport d'électrons.

- **Voie des polyols**

L'excès de glucose active généralement la voie des polyols avec sa conversion en fructose, laquelle implique 2 enzymes que sont l'aldose réductase (transformation du glucose en sorbitol) consommatrice de NADPH nécessaire à la régénération du glycogène et la sorbitol réductase (transformation du sorbitol en fructose) productrice de NADH impliqué dans la production de superoxyde. Il en ressort donc en cas de forte activation de cette voie, un déficit en antioxydants et un excès en prooxydants caractéristiques du stress oxydant.

- **Voie de la protéine kinase C (PKC)**

L'hyperglycémie induit à partir des intermédiaires de la glycolyse une synthèse accrue du diacylglycérol qui est un activateur des différentes isoformes de la PKC. L'augmentation de l'activité de l'enzyme induit l'expression des gènes pro-inflammatoires et augmente la production des EOR par la NADPH oxydase.

- **Glycation non enzymatique**

La réaction entre la fonction carbonyle des sucres et la fonction amine N-terminale des protéines ou des acides aminés conduit à la formation d'une base de Schiff qui après réarrangement libère des produits d'Amadori. Par la suite, ces produits subissent une dégradation irréversible pour former des α -céto-acides qui peuvent à leur tour réagir avec des protéines pour former des produits de Maillard ou de glycation avancée lesquels suite à leur liaison au récepteur RAGE (*Receptor of Advanced Glycation End Products*) des cellules, provoquent la formation des radicaux libres par stimulation de la NADPH oxydase.

I.2.4.3. Faible taux d'incrétines

De nombreuses études ont relevé des taux relativement bas d'incrétines, tandis qu'il a été noté des taux et une activité considérablement accrus de la DPP-4 (Dipeptidyl estérase-4) chez les sujets diabétiques en comparaison à des individus sains. Ceci relèverait du fait que la DPP-4 qui est enzyme dégradant les incrétines soit essentiellement sécrétée en situation d'obésité par les adipocytes ou en situation d'inflammation par les macrophages. En dégradant les incrétines, la DPP-4 entraîne par voie de conséquence, une diminution de la sécrétion glucodépendante de l'insuline et de la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline. Tout ceci accentue l'insulinorésistance et l'insulinodéficiency caractéristiques du diabète. Il a aussi été noté qu'en situation d'hyperglycémie, les produits de fin de glycation protéique augmentent l'expression et la libération de la DPP-4, tandis que la DPP-4 augmenterait l'expression du gène RAGE tout ceci montre l'implication de cette enzyme dans la genèse du diabète (**Wellington et al., 2015**).

I.2.4.3. Néoglucogénèse et réabsorption rénales du glucose

Le rein joue un rôle important dans l'homéostasie glucidique, aussi bien en période post-absorptive qu'en période postprandiale. Il produit du glucose par néoglucogénèse au niveau du cortex et utilise le glucose pour assurer les besoins énergétiques de la médulla. Il participe également à la réabsorption du glucose filtré par lui-même, de telle façon que l'urine finale est dépourvue de glucose tant que la glycémie ne dépasse pas le seuil de 180 mg/dL. Cette réabsorption est assurée par des co-transporteurs sodium-glucose (SGLT1 et SGLT2) exprimés dans les segments S3 et S1 du tubule proximal respectivement (**Volker et Scott, 2017**). SGLT2 est le co-transporteur principal, assurant 90 % de la réabsorption du glucose. On note chez le diabétique, une surexpression de SGLT2 en réponse à l'hyperglycémie (**Wilding, 2014**).

I.2.4.4. Dyslipidémies

Le diabète est un syndrome associé aux dyslipidémies. La diminution de l'action de l'insuline conduit à l'augmentation de l'hydrolyse des triglycérides au niveau adipocytaire par levée de l'action antilipolytique de l'insuline sur la lipase hormonosensible avec libération excessive des AGL dans la circulation. Le flux élevé des AGL dans le foie stimule la synthèse des triglycérides (TG), associée à une sécrétion accrue de l'apolipoprotéine B et à l'assemblage et la sécrétion des VLDL larges. Il en résulte une augmentation plasmatique des taux de VLDL et une hyperglycémie postprandiale combinée à la baisse de l'activité de la lipoprotéine lipase,

responsable du catabolisme des TG. Les taux élevés de TG stimulent l'enrichissement des c-HDL et c-LDL en TG et leur appauvrissement en cholestérol grâce à la CETP (*Cholesterol Ester Transfer Protein*). Il s'en suit l'hydrolyse de la portion TG médiée par la lipase hépatique, avec pour conséquence la production de HDL pauvres en cholestérol (qui sont catabolisés et éliminés de la circulation) et de petites et denses particules de LDL lesquelles envahissent le mur artériel et contribuent à l'athérosclérose (**Schofield et al., 2016**).

I.2.5. Comorbidités du diabète

Les comorbidités du diabète sont les conditions qui affectent les individus atteints du diabète plus fréquemment que ceux qui ne le sont pas.

I.2.5.1. Rétinopathie

La rétinopathie est associée aux diabètes de type I et II et est fortement corrélée à la durée de la maladie et au control glycémique. Elle représente la cause la plus importante de cécité chez les personnes de 20-74 ans dans les pays développés (**ADA, 2017**). L'hyperglycémie diabétique est à l'origine de la genèse des prooxydants qui attaquent les vaisseaux sanguins provoquant des œdèmes maculaires et occlusions capillaires. L'occlusion capillaire provoque à nouveau une ischémie rétinienne et la synthèse des facteurs de croissance endothéliale vasculaire qui sont responsables du développement de la néovascularisation et du stade prolifératif de la rétinopathie diabétique. Cliniquement, on note une réduction de la vision nocturne, des troubles de couleur et/ou de contraste et des défauts de champ visuel (**Nentwich et Ulbig, 2015**).

I.2.5.1. Néphropathie

La néphropathie diabétique est la cause la plus fréquente d'insuffisance rénale terminale. Près de 33 % et 20 % des diabétiques de type I et II respectivement évoluent vers une insuffisance rénale terminale. Le stade le plus précoce de la néphropathie diabétique se caractérise par une hyperfonction et une hypertrophie rénales. Peu d'années plus tard, apparaît le stade de néphropathie naissante, caractérisé par l'augmentation persistante de l'excrétion d'albumine urinaire. Cette dernière est initialement associée à une augmentation du taux de filtration glomérulaire. Comme symptômes associés, on note une protéinurie, perte d'appétit, nausées, vomissements, fatigue, maux de tête (**Sharaf et al., 2017**).

I.2.5.3. Neuropathie

La neuropathie diabétique est un ensemble hétérogène de manifestations cliniques ou subcliniques affectant le système nerveux périphérique en tant que complication du diabète. Elle affecte plus de 50 % de sujets diabétiques. L'un des mécanismes par lesquels l'hyperglycémie provoque la dégénérescence neuronale est le stress oxydatif élevé accompagnant le diabète sucré. Les lésions métaboliques et oxydatives provoquent souvent des changements rapides des cellules gliales qui se traduisent par une synthèse excessive des marqueurs astrocytiques (**van Dam et al., 2013**). Comme symptômes, on peut noter une sensibilité accrue au toucher et des degrés variables de douleur. On peut aussi observer une faiblesse musculaire au niveau des pieds, des jambes, des mains et des hanches ainsi que des difficultés de marche, d'équilibre et de coordination (**Razmaria, 2015**).

I.2.5.4. Accidents cardiovasculaires

Il existe un lien étroit entre le diabète et les maladies cardiovasculaires qui représentent la principale cause de mortalité chez les patients diabétiques. De plus, les 2 ont des facteurs de risque communs : obésité, stress oxydant, dyslipidémies. Le risque relatif de morbidité et de mortalité des maladies cardiovasculaires est de 3 et 5 respectivement chez des hommes et femmes diabétiques contre 1 et 2 chez des hommes et femmes non diabétiques (**Léon et Maddox, 2015**). Le diabète est également associé à un environnement inflammatoire et prothrombotique qui exacerbent le développement de l'athérombose. L'insulinorésistance et l'hyperglycémie caractéristiques du diabète contribuent d'une part au développement du dysfonctionnement endothélial et du stress oxydant impliqués dans l'installation de l'athérosclérose, et d'autre part à l'augmentation des facteurs de coagulation et des protéines anti-fibrinolytiques impliqués dans l'agrégation plaquettaire (**King et Grant, 2016**).

I.2.5.5. Cancer

Le diabète est associé à un risque élevé de cancers du foie, du pancréas, du colon, des seins, de la vessie... Ceci peut être dû au fait qu'ils ont des facteurs de risque intermédiaires parmi lesquels : l'âge avancé, l'obésité, la sédentarité, le stress oxydant (**ADA, 2017**).

I.2.5.6. Déficit cognitif/Démences

Le diabète est associé à une augmentation significative du risque de déclin cognitif et de démences. Une méta-analyse d'études observationnelles prospectives a relevé une augmentation de 73 % du risque de démences chez les patients diabétiques en comparaison aux non diabétiques (**Gudala *et al.*, 2013**).

I.2.5.7. Stéatoses hépatiques

Une élévation des taux de transaminases hépatiques est associée à un IMC, un tour de taille, une triglycéridémie élevés et à un taux de HDL-c faible. Dans une analyse prospective, il a été démontré que le diabète était significativement associé à une maladie hépatique chronique non alcoolique et à un carcinome hépatocellulaire (**ADA, 2017**). De plus il a été prouvé que la prise en charge des anomalies métaboliques chez des patients métaboliques avait un effet bénéfique sur la stéatose hépatique (**Cusi *et al.*, 2016**).

I.2.5.8. VIH

Les inhibiteurs des nucléases et des nucléosides transcriptase reverse augmentent le risque de diabète. Les inhibiteurs des nucléases sont associés à une insulino-résistance et peuvent aussi conduire à l'apoptose des cellules β -pancréatiques. Les inhibiteurs des nucléosides transcriptase reverse affectent la distribution des graisses, laquelle peut aussi être associée à une insulino-résistance (**ADA, 2017**).

I.2.6. Prise en charge du diabète

Elle repose essentiellement sur le style de vie et sur les agents pharmacologiques dont le choix est fonction de l'efficacité, du coût, des effets secondaires et de la préférence du patient. Elle s'effectue selon 2 principales approches.

I.2.6.1. Approche non pharmacologique

Le style de vie est un point clé dans la gestion du diabète et comprend : l'éducation et le soutien de l'auto-control du diabète, la thérapie nutritionnelle, l'activité physique, l'arrêt du tabagisme et la thérapie psychologique (**ADA, 2017**).

I.2.6.1.1. Thérapie nutritionnelle

La thérapie nutritionnelle a plusieurs buts (ADA, 2017) :

- ✓ Promouvoir une variété d'aliments à forte densité nutritionnelle avec des portions appropriées afin d'atteindre et de maintenir les objectifs de poids corporel, de glycémie, de pression artérielle, de lipides et de résoudre ou de prévenir les complications du diabète.
- ✓ Etablir une nutrition individuelle basée sur les préférences personnelles et culturelles, les connaissances sur la santé, l'accès aux aliments, et la volonté et capacité de changer les comportements ou de casser les barrières alimentaires ;
- ✓ Maintenir le plaisir de manger en évitant des messages de jugement sur les choix alimentaires ;
- ✓ Etablir des outils pratiques pour développer des motifs alimentaires sains.

Les nutriments conseillés et proscrits sont :

- ✓ Glucides : il est proposé de remplacer les sucres rapides par les sucres lents provenant des grains entiers, des légumes et fruits. **Wheeler et al. (2012)** n'ont trouvé aucune association entre la consommation des grains entiers et l'amélioration du contrôle glycémique chez les diabétiques de type 2. Cependant, il a été montré qu'ils diminuaient le risque de mortalité et de maladies cardiovasculaires chez les diabétiques de type 2 (**He et al., 2010**).
- ✓ Protéines : il a été prouvé l'effet bénéfique sur le diabète de type 2, des menus à teneur légèrement élevée en protéines (20-30 %), lesquels contribuent à augmenter la satiété (**Ley et al., 2014**). De plus, chez certains diabétiques de type 2, les protéines ingérées peuvent augmenter la réponse de l'insuline suite aux glucides alimentaires (ADA, 2017).
- ✓ Lipides : le type de lipides consommé est plus important que la quantité en se basant sur les objectifs métaboliques et le risque cardiovasculaire (**Forouhi et al., 2016**). De multiples essais contrôlés et randomisés sur des diabétiques de type 2 ont montré qu'une alimentation méditerranéenne riche en acides gras monoinsaturés améliore à la fois le contrôle glycémique et les lipides sanguins (**Forouhi et al., 2016 ; Wang et al., 2016**). Cependant les suppléments d'acides gras insaturés n'avaient aucun effet bénéfique (**Wheeler et al., 2012**).
- ✓ Sodium : les diabétiques devraient limiter leur consommation de sodium. Une faible consommation de sodium est associée à des effets bénéfiques sur la pression sanguine (ADA, 2017).
- ✓ Alcool : la consommation modérée d'alcool n'a pas d'effets négatifs majeurs à long terme sur le contrôle de la glycémie chez les diabétiques, cependant une consommation excessive est associée à une prise de poids et à une hyperglycémie (**Mozaffarian, 2016**).

L'efficacité de nombreux régimes alimentaires dans la prévention et le control du diabète a déjà été prouvée.

➤ **Alimentation enrichie en polyphénols**

De nombreuses études ont montré la capacité des alimentations riches en polyphénols à réduire la glycémie après surcharge de glucose par stimulation de la sécrétion de l'insuline et amélioration de la sensibilité à l'insuline (**Bozetto et al., 2015 ; Wang et al., 2014**).

➤ **Alimentation nordique**

L'alimentation nordique scandinave est considérée comme une alimentation saine à cause de sa richesse en aliments à haute teneur en fibres (légumes, fruits) ; on note aussi les grains entiers, les poissons, les huiles raffinées, les noix et un faible apport en sucres rajoutés, en graisses saturées et en sel (**Agneta et al., 2013**). Cette alimentation est associée à un faible risque de diabète de type 2. Des études transversales et des essais cliniques randomisés ont montré que l'alimentation nordique entraînait une perte de poids (**Poulsen et al., 2014 ; Kanerva et al., 2013**). Une autre étude réalisée sur 88 patients hypercholestérolémiques a montré que l'alimentation nordique était associée à une diminution de l'insulinémie et de la tension artérielle en comparaison à une alimentation *Western* (**Adamsson et al., 2011**). Contrairement, une étude prospective menée sur 10 ans n'a relevé aucune association entre l'alimentation nordique et le risque de diabète de type 2 (**Kanerva et al., 2014**).

I.2.6.1.2. Activité physique

L'activité physique est un terme général qui englobe tout mouvement capable d'entraîner une dépense énergétique et est un pan clé dans la gestion du diabète. Il a été montré que l'exercice physique améliore le control glycémique, réduit les facteurs de risque cardiovasculaires et entraîne une perte de poids. Son effet bénéfique est plus marqué dans le diabète de type 2 en comparaison au type 1. En effet, il a été montré que l'activité physique est associée à une diminution de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), de l'IMC et de l'insulino-résistance chez les diabétiques de type 2 (**ADA, 2017**).

I.2.6.1.3. Arrêt du tabagisme

De nombreuses études cas-témoin et de cohorte ont montré l'association entre le tabagisme et le risque de santé. Il a été montré que chez le diabétique, le tabagisme augmente le risque de maladies cardiovasculaires, de complications microvasculaires et de morts prématurées (**Stanton *et al.*, 2016**). Le tabagisme intervient dans le développement du diabète et une étude a montré que chez les fumeurs avec un diabète nouvellement diagnostiqué, l'arrêt du tabac était associé à une amélioration des paramètres métaboliques et une réduction de la pression sanguine (**Voulgari *et al.*, 2011**).

I.2.6.1.4. Education et soutien de l'auto-control du diabète

L'éducation et le soutien de l'auto-control du diabète permettent d'avoir une bonne connaissance sur les outils et capacités nécessaires pour un auto-control optimal du diabète et incorporent les besoins, les objectifs et les expériences de vie des personnes diabétiques (**Powers *et al.*, 2015**).

I.2.6.1.5. Thérapie psychologique

Le bien-être émotionnel est très important dans la prise en charge du diabète. La thérapie psychologique peut permettre de gérer les symptômes du diabète que sont le stress, la dépression, l'anxiété, les troubles d'alimentation. Il a également été montré que des interventions psychologiques améliorent modestement mais significativement le taux d'hémoglobine glyquée (**ADA, 2017**).

I.2.6.2. Approche pharmacologique

Les approches ne sont pas identiques pour les 2 types de diabète.

I.2.6.2.1. Approche pour le diabète de type 1

Le principal moyen de lutte contre le diabète de type 1 est la thérapie insulinique car le véritable problème est le manque d'insuline, cependant on note aussi la prise de certains antidiabétiques oraux (**ADA, 2017**):

- **Insulinothérapie** : l'insuline améliore à la fois la glycémie et l'HbA1c. Cependant, on note un risque d'hypoglycémie, d'où l'intérêt des administrations d'insuline à action rapide juste après les repas pour limiter les épisodes d'hypoglycémie,

- **Pramlintide** : c'est un analogue de l'amyline qui réduit la vidange gastrique et la sécrétion pancréatique du glucagon, tout en augmentant la satiété. Cependant, il est associé à une perte de poids et à des épisodes d'hypoglycémie,
- D'autres médicaments peuvent être utilisés comme la metformine, les thérapies basées sur les incrétines et les inhibiteurs des SGLT1, mais ces traitements ne sont pas approuvés par la *Food and Drug Administration*.

I.2.6.2.2. Approche pour le diabète de type 2

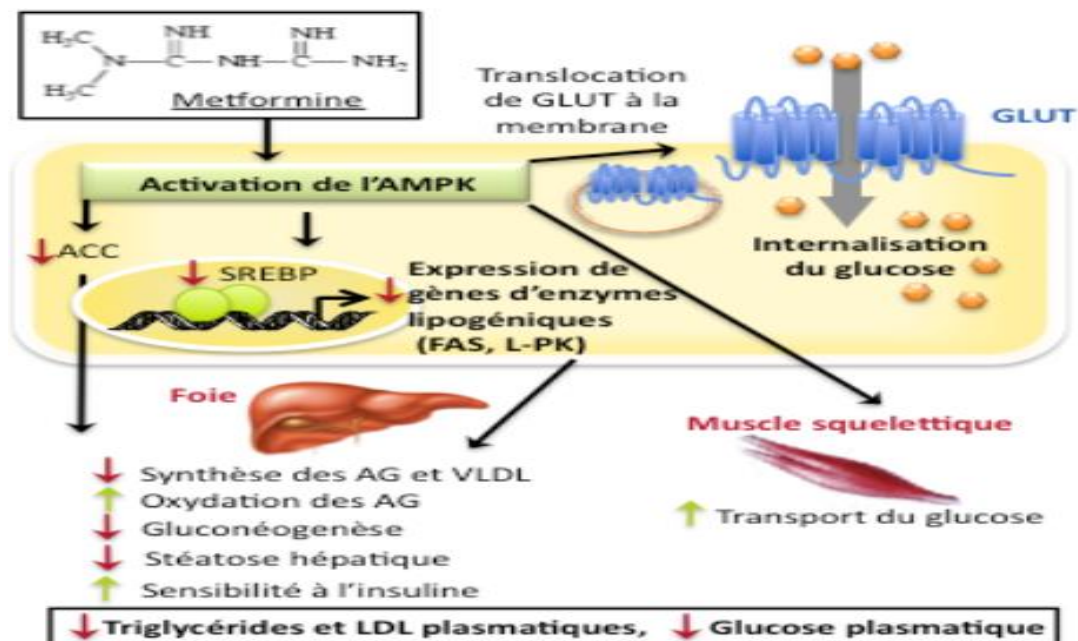
Les médicaments recommandés doivent être fonction de leur efficacité, coût, effets secondaires et des préférences du patient et doivent toujours être associés au style de vie. La prise en charge pharmacologique du diabète de type 2 repose en des thérapies initiale et combinatoire (ADA, 2017):

- **Thérapie initiale** : si pas de contre-indications, commencer par une monothérapie à la metformine, laquelle est efficace, , peu coûteuse et réduit les risques d'évènements cardiovasculaires et de décès. Cependant si HbA1c $\geq 9\%$ et glycémie ≥ 3 g/L, directement associer l'insulinothérapie,
- **Bithérapie** : si les objectifs de HbA1c et de glycémie ne sont pas atteints après 3 mois, passer à une bithérapie qui consiste à associer à la metformine l'une des 6 options thérapeutiques suivantes : thiazolinediones, sulfonylurées, inhibiteurs de DPP-4, inhibiteurs de SGLT2, agonistes des récepteurs de GLP1 et insuline basale,
- **Trithérapie** : si les objectifs de HbA1c et de glycémie ne sont pas atteints après 3 mois, de bithérapie, passer à une trithérapie,
- **Thérapie de combinaison d'injections** : elle est utilisée en cas d'échec de la trithérapie.

➤ Classes d'antidiabétiques oraux

- Biguanides

La seule molécule commercialisée est la metformine qui agit essentiellement en activant l'AMPK ; il s'en suit une réduction de la production hépatique de glucose, des taux de triglycérides et de LDL plasmatiques. Elle entraîne peu de risque d'hypoglycémie, de maladies cardiovasculaires et améliore l'HbA1c, elle est également peu coûteuse, tandis qu'elle est à l'origine de troubles gastrointestinaux, d'acidose lactique, et de déficience en vitamine B12 (ADA, 2017). La figure 11 présente le mécanisme d'action des biguanides.

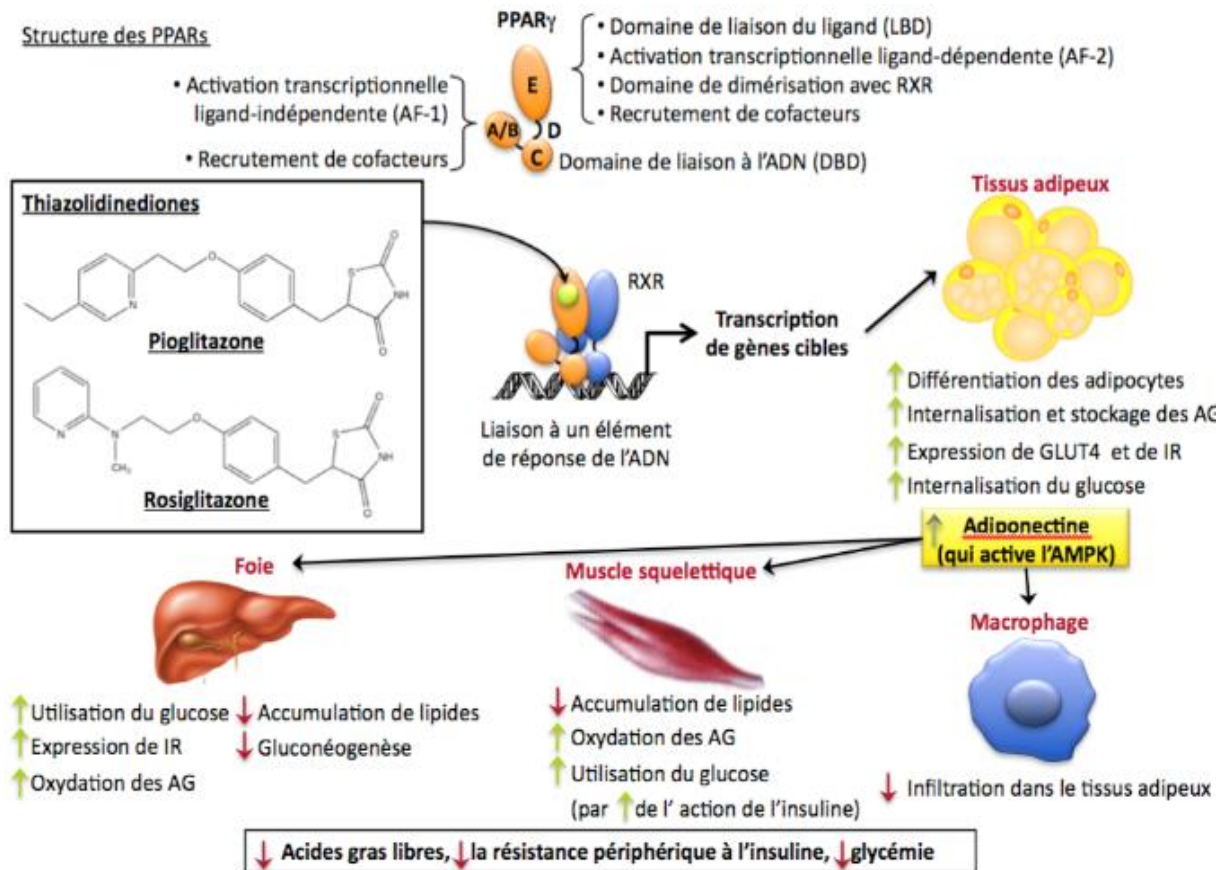


La metformine active l'AMPK, il en résulte une translocation des GluT suivie de l'internalisation du glucose, et sa capture musculaire ; on note également une faible expression des gènes des enzymes lipogéniques, un catabolisme des acides gras à courtes chaînes conduisant à la diminution de la synthèse des acides gras et VLDL, de la gluconéogenèse et de la stéatose hépatique ; et à la stimulation de l'oxydation des acides gras et de la sensibilité à l'insuline. Tout ceci concourt à la diminution des triglycérides, des LDL et du glucose plasmatiques.

Figure 11 : Mécanisme d'action des biguanides (Ouchfoun, 2010)

- Thiazolidinediones

Encore appelés glitazones (Pioglitazone, Rosiglitazone...), ils agissent en activant le facteur de transcription nucléaire PPAR- γ (*Peroxisomes Proliferated Activator Receptor- γ*), avec pour conséquence une diminution de la glycémie, du taux d'acides gras libres et de la résistance périphérique à l'insuline. Ils entraînent peu de risque d'hypoglycémie, de maladies cardiovasculaires, ils sont également peu coûteux, tandis qu'on note une prise de poids et des troubles cardiaques et musculaires (ADA, 2017). La figure 12 présente le mécanisme d'action des thiazolidinediones.

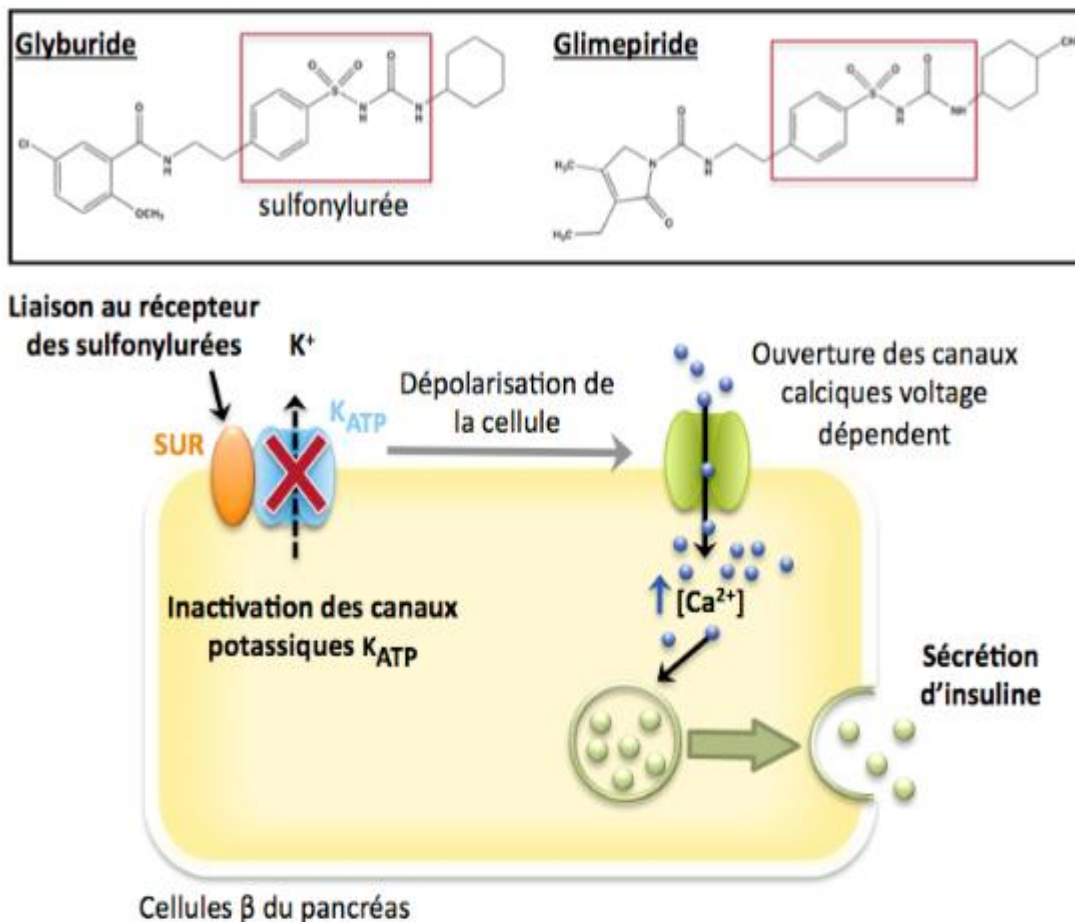


Les thiazolidinediones après liaison à un élément de réponse de l'ADN, entraîne la transcription des gènes adipocytaires responsables de la synthèse de l'adiponectine. Cette dernière stimule au niveau hépatique l'utilisation du glucose et l'oxydation des acides gras, tout en réduisant le stockage des lipides et la néoglucogenèse. Au niveau musculaire, elle stimule également l'utilisation du glucose et l'oxydation des acides gras, tout en réduisant le stockage des acides gras. Elle réduit aussi l'infiltration adipocytaire des macrophages. Tout ceci concourt à une réduction des acides gras libres, de la résistance à l'insuline et de la glycémie.

Figure 12 : Mécanisme d'action des thiazolidinediones (Ouchfoun, 2010)

- Sulfonylurées

Encore appelés sulfamides hypoglycémiantes (Glyburide, Glymépéride...) sont responsables du blocage des canaux K_{ATP} des cellules β -pancréatiques, avec pour effet physiologique, l'augmentation de la sécrétion de l'insuline. De faible coût, ils réduisent les risques microvasculaires mais sont associés à une hypoglycémie et à une prise de poids (ADA, 2017). La figure 13 présente le mécanisme d'action des sulfonylurées.

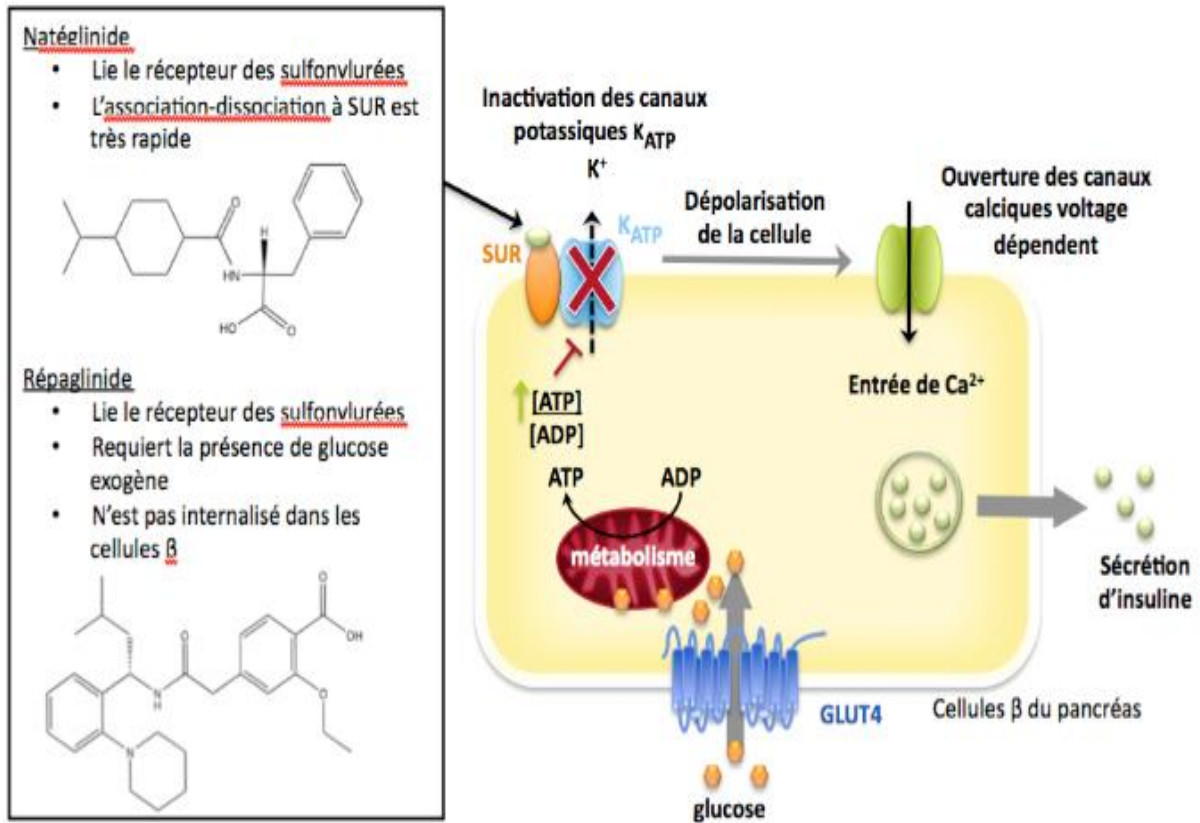


Les thiazolinediones après liaison à leur récepteur sur la cellule bêta pancréatique, entraîne le blocage des canaux K_{ATP} des cellules β -pancréatiques et l'ouverture des canaux calciques conduisant à l'entrée massive de Ca^{2+} et à la dégranulation des vésicules à insuline.

Figure 13 : Mécanisme d'action des sulfonylurées (Ouchfoun, 2010)

- Glinides

Encore appelés Glitinides (Répaglinide, Natéglinide...) sont responsables du blocage des canaux K_{ATP} des cellules β -pancréatiques, avec pour effet physiologique, l'augmentation de la sécrétion de l'insuline. De coût modéré, ils réduisent l'hyperglycémie postprandiale mais sont associés à une hypoglycémie et à une prise de poids (ADA, 2017). La figure 14 présente le mécanisme d'action des glinides.

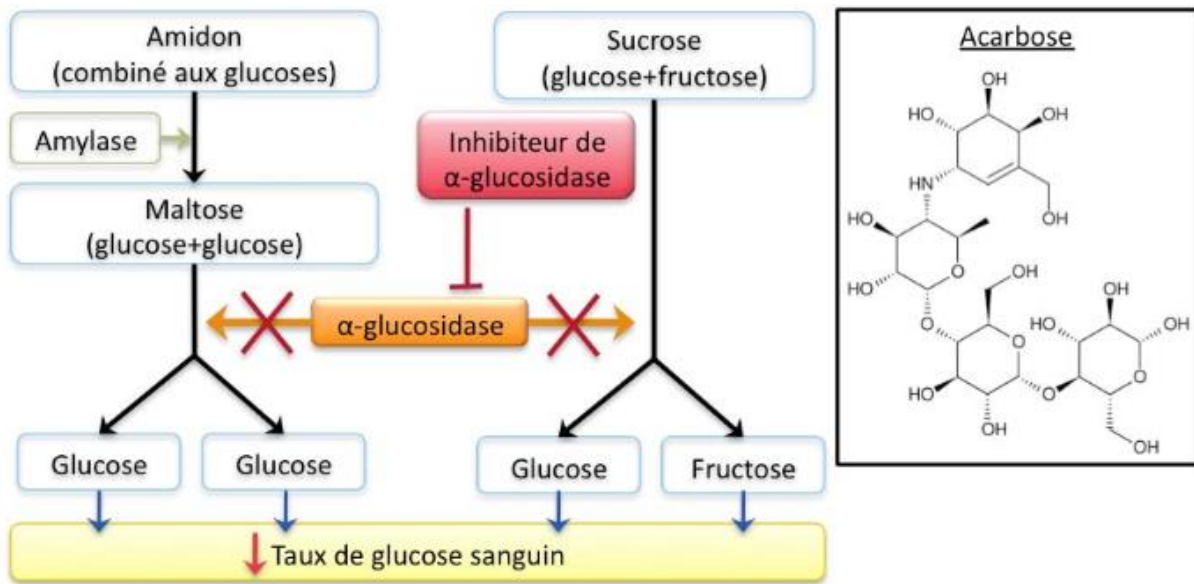


Les glinides après liaison à leur récepteur sur la cellule béta pancréatique, entraîne le blocage des canaux K_{ATP} des cellules β -pancréatiques suite à l'augmentation du rapport ATP/ADP, il s'en suit l'ouverture des canaux calciques conduisant à l'entrée massive de Ca²⁺ et à la dégranulation des vésicules à insuline.

Figure 14 : Mécanisme d'action des glinides (Ouchfoun, 2010)

- Inhibiteurs d'alpha-glucosidases

Les inhibiteurs d'alpha-glucosidases (Acarbose et Miglitol) inhibent les enzymes responsables de la digestion intestinale du glucose. Ils diminuent l'hyperglycémie postprandiale et sont rarement associés à une hypoglycémie, ils sont de coût faible à modéré, mais sont fortement responsables de troubles gastrointestinaux (ADA, 2017). La figure 15 présente le mécanisme d'action des inhibiteurs d'alpha-glucosidases.

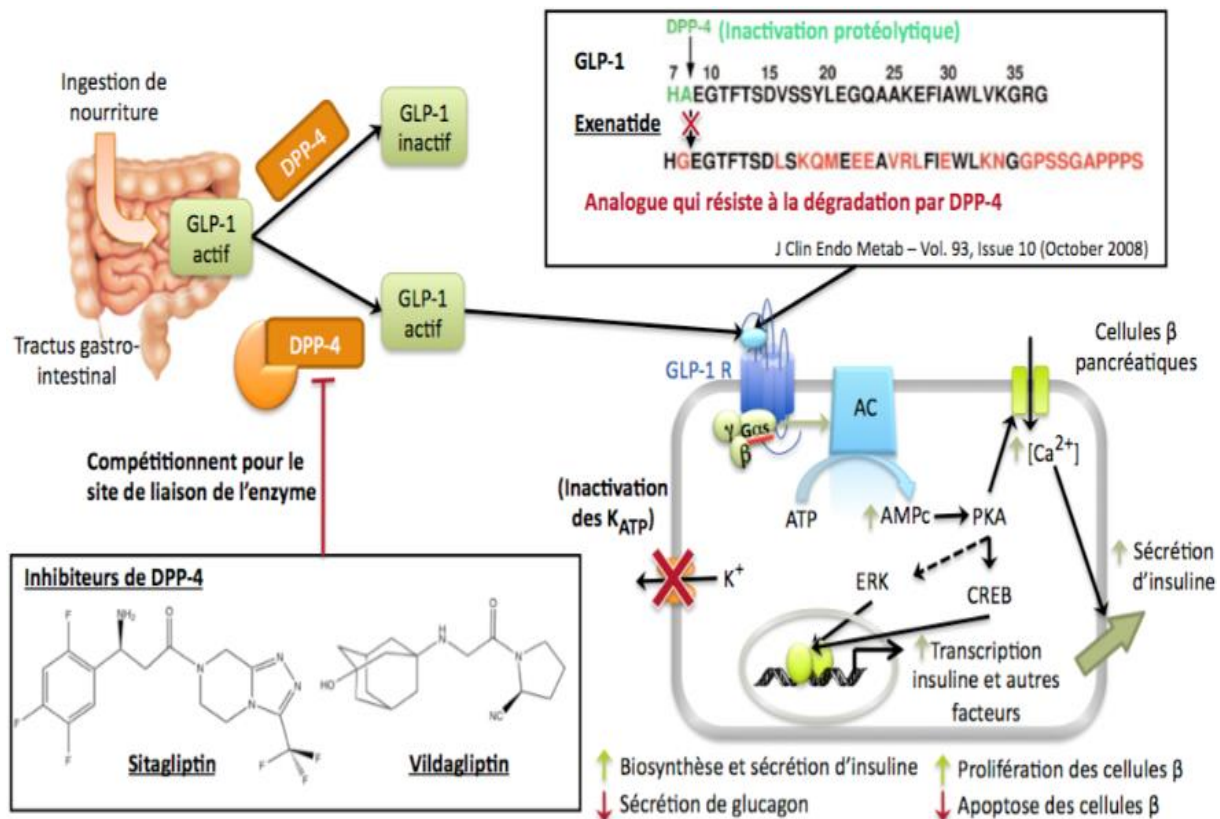


Les inhibiteurs des alpha-glucosidases agissent en bloquant la digestion de l'amidon par l' α -amylase et celle des dissaccharides par les dissaccharidases, notamment la maltase et la sucrase. Il en résulte une diminution des taux sanguin de glucose.

Figure 15 : Mécanisme d'action des inhibiteurs des alpha-glucosidases (Ouchfoun, 2010)

- Inhibiteurs de DPP-4 et analogues de GLP1

Les inhibiteurs de DPP-4 (Sitagliptine, Saxagliptine...) inhibent la DPP-4, protégeant ainsi le GIP et le GLP1 de sa dégradation ; il en résulte une augmentation de la sécrétion d'insuline et une réduction de celle du glucagon. Ils sont rarement associés à une hypoglycémie, cependant on note des troubles dermatologiques et cardiaques et ce sont des molécules coûteuses. Les agonistes des récepteurs de GLP1 (Exénatide, Liraglutide...) sont responsables de l'activation des récepteurs de GLP1 entraînant l'augmentation de la sécrétion d'insuline, la satiété et une réduction de la sécrétion du glucagon et de la vidange gastrique. Ils diminuent l'hyperglycémie postprandiale et sont rarement associés à une hypoglycémie ; mais ils sont coûteux et responsables de troubles gastrointestinaux et d'une augmentation du rythme cardiaque (ADA, 2017). La figure 16 présente le mécanisme d'action des inhibiteurs de DPP-4 et des analogues de GLP1.



Les inhibiteurs de la DPP-4 empêchent l'hydrolyse du GLP-1, tandis que les analogues de GLP-1 miment sa fixation au niveau de leur récepteur ; il s'en suit le blocage des canaux K_{ATP} des cellules β -pancréatiques et l'ouverture des canaux calciques conduisant à l'entrée massive de Ca^{2+} et à la dégranulation des vésicules à insuline. On note également la stimulation de la transcription du gène de l'insuline. Tout ceci concourt à la stimulation de la biosynthèse et sécrétion de l'insuline, la prolifération des cellules bêta, la réduction de la synthèse du glucagon et la réduction des l'apoptose des cellules bêta.

Figure 16 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de DPP-4 et des analogues de GLP1 (Ouchfoun, 2010)

A côté de ces classes, on peut noter de nombreuses autres telles les :

- Inhibiteurs de SGLT2 (Canaglifozine, Dapaglifozine...) qui sont responsables de la réduction de la réabsorption rénale du glucose et de l'augmentation de la glucosurie,
- Mimeurs de l'amyline (Pramlintide) qui en activant les récepteurs de l'amyline, réduisent la sécrétion du glucagon ;
- Agonistes de la dopamine-2 (Bromocriptine) qui sont responsables de l'activation des récepteurs dopaminergiques, avec pour conséquence la modulation de la régulation hypothalamique du métabolisme glucidique et la réduction de la résistance à l'insuline ;

- Sequestrants d'acides biliaries (Cholesevelam) qui en fixant les acides biliaries dans le tractus intestinal et en augmentant leur production hépatique, entraînent une augmentation des taux d'incrétines (ADA, 2017).

➤ **Autres cibles thérapeutiques**

- **Nanotechnologie et traitement du diabète**

La nanotechnologie dans la gestion du diabète a introduit de nouvelles stratégies pour la mesure du glucose et la libération de l'insuline. Les chercheurs ont démontré les effets bénéfiques des capteurs de glucose et de l'administration de microcapsules d'insuline sur le diabète de type 1 et de type 2. Ces microcapsules sont assez larges pour faciliter le passage de l'insuline et assez petites pour empêcher leur reconnaissance par le système immunitaire (Trout et Scheiner, 2008). Cependant l'atteinte des organes ou tissus cibles et les coûts associés restent un challenge à la pratique de cette technique.

- **Cellules souches comme nouvelles approches thérapeutiques**

L'insulino-déficience observée chez les patients diabétiques résulte d'un défaut de fonctionnement des cellules β -pancréatiques. Pour pallier à ce problème, des recherches sont orientées vers les cellules souches pluripotentes capables de se différencier en de nouvelles cellules β en remplacement des cellules défectueuses (Pragya, 2015). La transplantation des cellules souches hématopoïétiques a déjà montré son effet bénéfique chez les diabétiques de type 1 nouvellement diagnostiqués par stimulation de la sécrétion de l'insuline (Voltarelli *et al.*, 2007). Des études ont montré la capacité des cellules souches multipotentes dérivées de la moelle osseuse, à se différencier en cellules productrices d'insuline autant *in vitro* qu'*in vivo*. Cependant cette technique se heurte aux: méthodes appropriées de génération de types cellulaires spécifiques, réactions immunologiques dirigées vers les cellules transplantées et leur prolifération incontrôlée (Pragya, 2015).

- **Thérapie génétique**

La thérapie des gènes inclut plusieurs méthodes (Pragya, 2015):

- ✓ La thérapie *ex vivo* : consiste à prélever un tissu d'un organisme, à y insérer le gène thérapeutique et à remettre le tissu dans l'organisme ;
- ✓ La thérapie *in vivo* : consiste à insérer un vecteur du gène thérapeutique directement chez le patient par voie sous-cutanée, intraveineuse, intrabronchiale.

Cette thérapie est utilisée pour générer des cellules à propriétés similaires aux cellules β pancréatiques ou pour générer des cellules β pour la transplantation. Actuellement on recherche à transférer les gènes impliqués dans l'utilisation musculaire et hépatique du glucose et dans l'inhibition de la production hépatique du glucose. La régulation de la production de l'insuline et son control reste un défi dans l'application de cette thérapie (**Pragya, 2015**).

I.2.6.3. Modèles d'induction du diabète

Le recours à des modèles expérimentaux simplifiés mimant les différents désordres physiopathologiques est une nécessité pour étudier le diabète et ses complications, ainsi que pour tester des substances et des principes actifs pouvant avoir un effet sur ces désordres. Ces modèles passent essentiellement par l'insulinorésistance qui est au centre de la maladie. Les principaux modèles sont essentiellement induits par l'alimentation, les substances chimiques et leur combinaison, sans toutefois oublier les modèles génétiques (**Sah et al., 2016**).

I.2.6.3.1. Modèles alimentaires

Les désordres nutritionnels peuvent entraîner un excédent d'apports en graisses et/ou sucres raffinés conduisant à l'installation de l'insulinorésistance (**Sah et al., 2016**):

➤ Alimentation riche en graisses

Elle permet l'apport des graisses en quantités suffisantes pour induire l'obésité et par voie de conséquence, le stress oxydant et l'inflammation conduisant à une altération de la voie de signalisation de l'insuline et donc à une insulinorésistance. Son apport calorique est reparti comme suit : 60 % de lipides, 18 % de protéines, 16 % de sucres complexes et 6 % de sucres simples.

➤ Régime Cafeteria

C'est un régime qui stimule la palatabilité de l'aliment afin d'induire une hyperphagie responsable de désordres métaboliques. Le développement de l'insulinorésistance ici est plus sévère qu'avec une alimentation enrichie en graisses, cependant cette insulinorésistance n'est pas accompagnée d'inflammation et de troubles de la voie de signalisation de l'insuline. Son apport calorique est reparti comme suit : 69 % de glucides, 16 % de lipides et 15 % de protéines.

➤ **Alimentation riche en fructose**

C'est une alimentation constituée d'environ 60 % de fructose et capable d'induire une insulino-résistance caractérisée par des taux élevés de glucose à jeun et d'insuline. On note aussi d'autres troubles comme le stress oxydant et l'inflammation.

➤ **Alimentation riche en sucrose**

C'est une alimentation constituée d'environ 64 % de sucrose et capable d'induire une insulino-résistance sans toutefois passer forcément par l'obésité.

➤ **Alimentation riche en graisses et en sucres**

Cette alimentation est capable d'induire une obésité et une insulino-résistance caractérisée par la diminution de l'expression des gènes du récepteur à l'insuline et des transporteurs du glucose. On note également des troubles tels l'hyperglycémie pré et post prandiale, les dyslipidémies et les complications du diabète (stress, inflammation, stéatose hépatique et dysfonctionnement endothélial).

I.2.6.3.2. Modèles chimiques

De nombreuses substances chimiques ont déjà été testées et approuvées pour leur capacité à induire l'insulino-résistance, voire l'insulinodéficience (**Sah et al., 2016**):

➤ **Induction par la streptozotocine**

La streptozotocine induit un diabète chez l'animal non prédisposé. L'un des mécanismes proposés, suggère l'action de la streptozotocine au niveau de l'ADN, cette dernière traverse la membrane des cellules β via le transporteur GluT2 et cause l'alkylation de l'ADN. Par la suite, la streptozotocine induit l'activation de la polymérase (ADP-ribose) et la libération de l'oxyde nitrique. Le résultat de cette action est la destruction des cellules β par nécrose cellulaire.

➤ **Induction par la dexaméthasone**

La dexaméthasone diminue la phosphorylation de la protéine kinase B et de la glycogène synthase kinase-3 et bloque la capacité de l'insuline à déphosphoryler et à activer la glycogène synthase. Les glucocorticoïdes augmentent l'adiposité ainsi que la lipolyse, et donc la libération de grandes quantités d'AGL responsables de l'insulino-résistance.

➤ **Induction par le zymosan**

Le zymosan est un mélange de particules de parois cellulaires de *Saccharomyces cerevisiae*. Il entraîne une insulino-résistance périphérique par diminution de la capture musculaire insulino-dépendante du glucose.

➤ **Induction par l'éthanol**

L'administration orale d'éthanol entraîne des dysfonctionnements métaboliques conduisant aux perturbations de la voie de signalisation de l'insuline, notamment la phosphorylation de la PKB et l'activation de la protéine tyrosine phosphatase 1B. La consommation chronique d'éthanol augmente la production de céramides, lesquels changent la cascade de signalisation PI3K en faveur de la PKB.

I.2.6.3.3. Modèle chimique combiné

De faibles doses de streptozotocine ont été associées à des régimes enrichis en graisses et en sucrose, de même qu'à ceux enrichis en graisses et en fructose avec des résultats satisfaisants quant à l'installation de l'insulino-résistance et même de l'obésité (**Sah et al., 2016**).

I.3. Bioactifs à attributs antidiabétiques

D'après l'OMS, près de 90 % de la population des pays développés utilisent les plantes et leurs produits, notamment la médecine traditionnelle comme premiers soins de santé. L'OMS a également recensé plus de 800 plantes à propriétés antidiabétiques, ceci grâce à leur contenu en de nombreux composés bioactifs (**Rizvi et Mishra, 2013**).

I.3.1. Polyphénols

I.3.1.1. Définition et classification

Les polyphénols représentent un vaste groupe hétérogène de composés phytochimiques contenant un noyau phénol. Ils sont divisés en flavonoïdes, acides phénoliques, stilbènes et lignanes. Dans le groupe des flavonoïdes, on retrouve les flavonols, flavones, flavanols, flavanones, isoflavonones et anthocyanines. Les principaux acides phénoliques sont l'acide caféique, l'acide chlorogénique et l'acide ferrulique. Comme stilbène on a le resvératrol et comme lignane, le secoisolariciresinol (**Yoona et al., 2016**). La figure 17 présente les différents groupes de polyphénols.

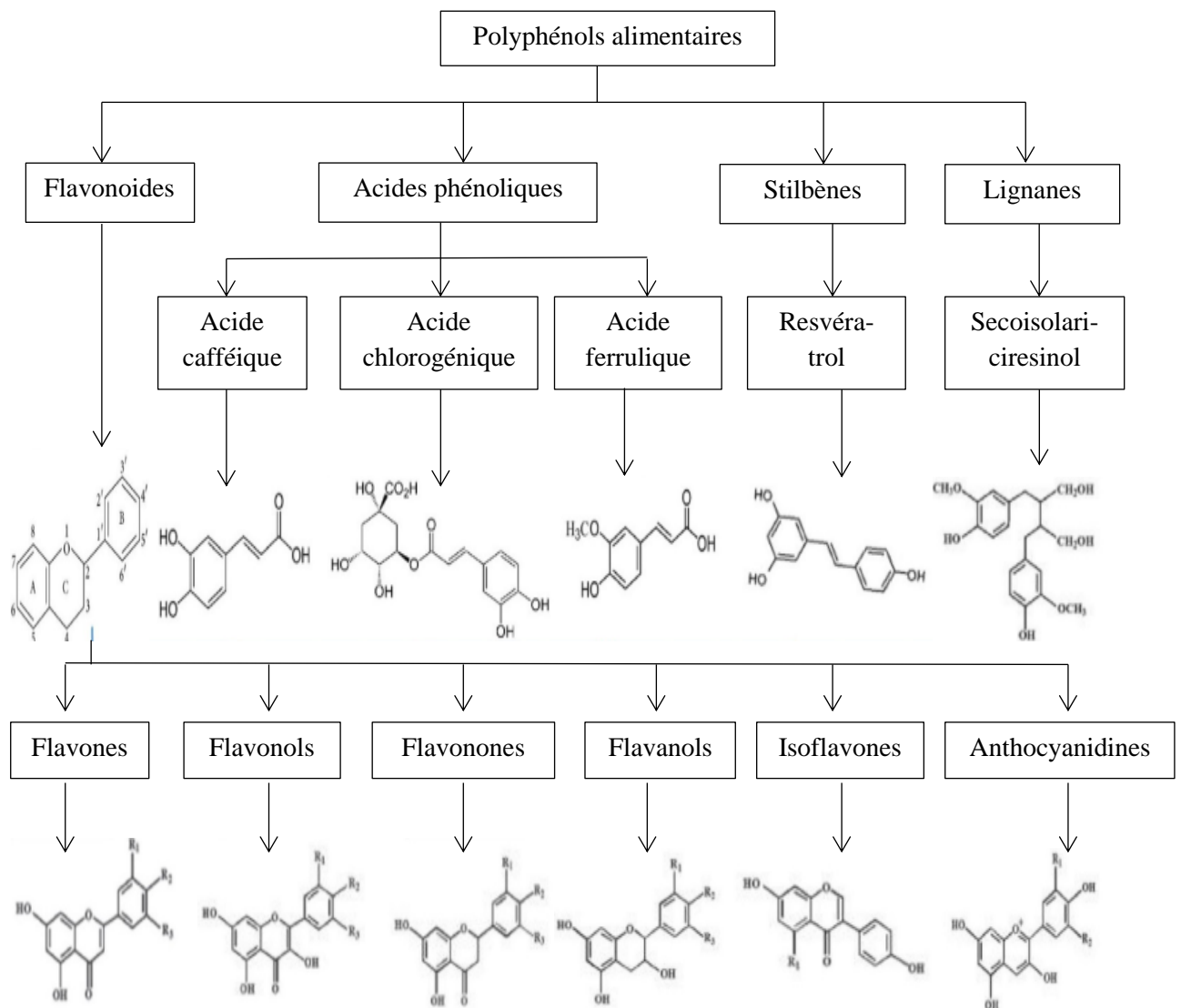


Figure 17 : Classification et structures chimiques des différents groupes de polyphénols (Yoona *et al.*, 2016).

I.3.1.2. Mécanismes antidiabétiques des polyphénols

Les polyphénols sont impliqués dans l'inhibition de la digestion et de l'absorption des glucides, la stimulation de la sécrétion de l'insuline, la protection des cellules β pancréatiques contre la glucotoxicité, la stimulation de l'utilisation cellulaire du glucose, l'inhibition de la production hépatique du glucose (Xiao et Hogger, 2015 ; Hanhineva *et al.*, 2010).

➤ Digestion et absorption des glucides

La digestion des glucides est assurée principalement par l' α -amylase et les α -glucosidases. L' α -amylase digère l'amidon avec libération du maltose, maltotriose et α -dextrines essentiellement lesquels sont à leur tour hydrolysés par les α -glucosidases dans le

petit intestin avec libération des monosaccharides donc essentiellement le glucose, le fructose et le saccharose (Yoona *et al.*, 2016). L'absorption de ces derniers est assurée par des mécanismes de transport actif et de diffusion facilitée dont les transporteurs impliqués sont respectivement les SGLT1 et les GluT2 (Roder *et al.*, 2014). Il a déjà été prouvé que les polyphénols alimentaires avaient la capacité d'inhiber les enzymes digestives des glucides (Ademiluyi et Oboh, 2012). Les flavonoïdes et les acides phénoliques ont aussi présenté un potentiel inhibiteur du transport intestinal du glucose (Yoona *et al.*, 2016).

➤ Capture tissulaire du glucose

La stimulation insulino-dépendante de la capture cellulaire du glucose médiée par le GluT4 a déjà été prouvée *in vitro* par les polyphénols incluant les épicatechines (Ueda-Makagi *et al.*, 2015) et les procyanidines (Kurimoto *et al.*, 2013). Les anthocyanines et les procyanidines ont la capacité de diminuer les taux de glucose sanguin et de stimuler l'insulino-sensibilité par activation de l'AMPK au niveau hépatique et musculaire chez les souris diabétiques de type 2. L'épigallo-3-O-catéchine augmente l'utilisation du glucose et la translocation du GluT4 par activation de la PI3K et de l'AMPK chez les cellules musculaires de rat. Le cinnamone potentialise la signalisation insulinique et la translocation du GluT4 chez la lignée 3T3-L1 des adipocytes des souris albinos de souche *Wistar*, et augmente la capture du glucose chez des rats rendus insulino-résistants par une alimentation riche en fructose (Yoona *et al.*, 2016).

➤ Microbiote intestinal

Les taux élevés de Bifidobactéries ont été associés à une stimulation de la tolérance au glucose et à une diminution des marqueurs de l'inflammation (Anhe *et al.*, 2013). Ils améliorent également les niveaux de cholestérol et de CRP (Queipo-Ortuno *et al.*, 2012). Certaines études cliniques ont montré l'effet prébiotique des polyphénols, lesquels augmentent la population de bifidobactéries (Cuervo *et al.*, 2015 ; Queipo-Ortuno *et al.*, 2012). Une étude randomisée, contrôlée et à double aveugle réalisée sur 22 volontaires a montré que la consommation journalière de 494 mg de flavanols de cacao pendant 4 semaines, augmentait significativement la croissance des *Lactobacillus* et des Bifidobactéries en comparaison aux fibres (Tzounis *et al.*, 2011).

➤ **Fonctionnement des cellules bêta-pancréatiques**

La sécrétion insulinaire stimulée par le glucose au niveau des cellules bêta-pancréatiques, implique l'entrée du glucose par le GluT2 et l'activation de la glycolyse et du cycle de Krebs responsables de la dégradation du glucose en ATP. Ceci entraîne l'inactivation des canaux potassiques ATP-dépendants (**Hanhineva et al., 2010**). Une exposition chronique à des taux élevés de glucose et de lipides entraîne une production excessive d'espèces oxygénées réactives et un dysfonctionnement mitochondrial, lesquels ont pour conséquence un dysfonctionnement des cellules bêta-pancréatiques. L'activation de l'AMPK joue un rôle critique dans la protection des cellules bêta contre la glucolipotoxicité (**Cai et Link, 2009**). On a noté une réduction de la glucotoxicité et une activation de l'AMPK chez la lignée RIN-m5F des cellules bêta-pancréatiques de rats traités avec des flavonoïdes. La quercétine a montré des effets protecteurs sur les cellules bêta-pancréatiques des rats rendus diabétiques par la streptozotocine, par diminution du stress oxydant et par préservation de leur intégrité membranaire (**Yoon et al., 2016**).

➤ **Homéostasie hépatique du glucose**

Les études *in vitro* ont déjà montré la capacité de l'épigallocatechine-3-O-gallate à supprimer la production hépatique du glucose. Il a aussi montré sa capacité à inhiber les gènes de la gluconéogenèse et à activer ceux de la glycolyse et du transport du glucose. Il a déjà été prouvé que la naringérine pouvait supprimer l'activité de la phosphoenolpyruvate carboxykinase et de la glucose-6-phosphatase (**Yoon et al., 2016**). Le même effet a déjà été observé avec les procyanidines qui en plus stimulent la translocation des GluT 4 par activation des voies de signalisation de l'insuline et de l'AMPK (**Yamashita et al., 2016**).

I.3.2. Alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des substances organiques, le plus souvent d'origine végétale, azotées, basiques, généralement hétérocycliques qui jouent un rôle important dans la défense des organismes qui les synthétisent contre les pathogènes et les animaux (**Patel et al., 2012**). De nombreuses études effectuées sur les plantes médicinales ont déjà montré les propriétés antidiabétiques des alcaloïdes (**Gaikwad et al., 2014**):

- La berbérine est réputée pour ses activités hypo et antihyperglycémiantes. Elle inhibe l'activité des α -glucosidases et diminue le transport intestinal du glucose,

- La técomine stimule la capture adipocytaire du glucose chez des rats normoglycémiques,
- L'harmane, la norharmane et la pinoline augmentent la sécrétion de l'insuline.

I.3.3. Terpénoïdes

Les terpénoïdes sont des métabolites secondaires dérivés de l'isoprène (C₅H₇) et rencontrés principalement dans les essences naturelles et les latex des végétaux. Ils sont regroupés en plusieurs classes possédant des activités variées (**Gaikwad *et al.*, 2014**):

- L'andrographolide (diterpénoïde) possède une activité hypoglycémiante chez des rats diabétiques, par réduction de la néoglucogenèse hépatique et stimulation de la capture musculaire du glucose;
- La forskoline (diterpénoïde) stimule la sécrétion gluco-dépendante de l'insuline *in vitro* ;
- L'acide bassique (triterpénoïde) stimule le stockage et la capture cellulaire du glucose, il possède également un effet insulino-sécrétagogue ;
- L'acide gymnémique IV (triterpénoïde) inhibe l'absorption intestinale du glucose, stimule son absorption musculaire et augmente la sécrétion de l'insuline.

I.3.4. Glycosides

Les glycosides sont des métabolites secondaires issus de la condensation entre un sucre et un groupement non glucidique. Ils possèdent de nombreuses propriétés biologiques et notamment antidiabétiques, à l'instar de:

- Les glycosides flavanone (myrciacitrines I et II) qui inhibent l'aldose réductase et les α -glucosidases et diminuent les taux sériques de glucose chez des rats ayant reçu une surcharge de sucrose ou chez des rats diabétiques ;
- La pseudoprotinosaponine AIII et la protinosaponine AIII stimulent la capture cellulaire du glucose et la libération pancréatique du glucose tout en diminuant la néoglucogenèse et la glycolyse pancréatiques chez la souris (**Gaikwad *et al.*, 2014**).

I.3.5. Polysaccharides

Plusieurs polysaccharides ont montré leur effet bénéfique dans le traitement des troubles glycémiques. Certains polysaccharides à effet antidiabétique sont énumérés ci-dessous:

- Les polysaccharides de l'extrait aqueux de *Acacia tortilis*, ont entraîné une réduction significative de la glycémie et des taux d'HbA_{1c} ; une augmentation des taux de HDL-cholestérol suivie d'une réduction des taux de triglycérides, VLDL, cholestérol total et LDL-

cholestérol et une diminution des marqueurs de la toxicité hépatique (ALAT et ASAT) (**Kumar et Singh, 2014**) ;

- **Zhao et al. (2014)** avaient noté que les polysaccharides de *Phellinus linteus* réduisaient de 35,6 % la glycémie chez les souris diabétiques et stimulaient également la tolérance orale au glucose ;
- Le fucoïdane, un polysaccharide sulfaté a montré des effets inhibiteurs de l' α -amylase et des α -glucosidases *in vitro* et *in vivo* (**Vinoth et al., 2015**).

I.3.6. Fibres alimentaires

Les fibres alimentaires sont des glucides retrouvés dans les plantes d'origine alimentaire et qui ne sont ni digérés (certaines dans le colon), ni absorbés dans l'intestin, mais qui jouent un rôle important dans le control du poids, le métabolisme glucidique et lipidique et le traitement des patients diabétiques. Elles sont de 2 types : insolubles (cellulose, hémicellulose, lignines) et solubles dans l'eau (pectines, gommes, mucilages) (**Mogos et al., 2017**). Ces fibres ont des propriétés antidiabétiques par différents mécanismes :

- Réduction de la glycémie postprandiale par : diminution de l'activité de l'amylase pancréatique et augmentation de la sensibilité à l'insuline. Pour la même quantité de glucides, l'addition de fibres alimentaires peut réduire la glycémie de 10-20 % (**Mogos et al., 2017**). Ces fibres sont aussi réputées pour leur aptitude à diminuer la vitesse d'absorption du glucose, réduisant ainsi la glycémie postprandiale (**Gaikwad et al., 2014**).
- Normalisation du profil lipidique par : diminution des taux plasmatiques de triglycérides, cholestérol total et LDL-c ; diminuant ainsi les risques de complications cardiovasculaires du diabète (**Mogos et al., 2017**).

I.4. Plante d'étude : *Baillonella toxisperma* Pierre

I.4.1. Classification botanique

Baillonella toxisperma est une plante de la dicision des Magnoliophytes, ordre des Ericales et de la famille des Sapotaceae comme le montre le tableau II.

Tableau II: Classification botanique de *Baillonella toxisperma* (Ndiade, 2011)

Classification botanique	
Règne	Plante
Division	Magnoliophyta
Ordre	Ericales
Famille	<i>Sapotaceae</i>
Genre	<i>Baillonella</i>
Espèce	<i>toxisperma</i>

La figure 18 donne un aperçu de l'arbre et des fruits de *B. toxisperma*.



Figure 18 : Arbre (a) et fruits (b) de *Baillonella toxisperma*

I.4.2. Différentes appellations

Baillonella toxisperma Pierre est une plante de la famille des *Sapotaceae* communément connue sous le nom de « Moabi » dans les pays francophones et « African pearwood » dans les pays anglophones, tandis que les populations Pygmées et Bantu d’Afrique Centrale le nomment généralement «Muabi», mais également «Adjap», «Njapi» ou «Djabo». C’est une espèce hautement symbolique de la forêt dense humide d’Afrique Centrale, et fait partie des plus grands arbres du continent (Ndiade, 2011).

I.4.3. Répartition géographique et habitat

B. toxisperma se rencontre à l’Est du Cameroun, au Sud du Nigéria, au Gabon, au Sud-Ouest de la République Démocratique du Congo, et dans la région du Cabinda en Angola. Il est plus abondant au Nigéria, au Cameroun et au Gabon mais présenterait l’essentiel de son aire de répartition au cœur de la forêt dense d’Afrique Centrale, du Cameroun et du Gabon (Ndiade, 2011).

I.4.4. Description physique

B. toxisperma est un très grand arbre de 60 à 70 m de haut, avec un fût cylindrique droit sans contreforts (Doucet *et al.*, 2009). Son écorce est épaisse (4 à 5 cm), profondément fissurée, de couleur brun-rouge à gris-foncée dans la partie extérieure, et jaune-rosée dans la partie intérieure. L’espèce fructifie régulièrement à partir de 70 cm de diamètre. Les fruits sont de grosses baies de 5 à 8 cm de diamètre, à surface lisse, de couleur gris-verte, devenant jaune ou verdâtre à maturité. Le nombre de graines par fruit peut varier de 1 à 3. Les graines présentent une taille d’environ 4 cm de long, une forme ellipsoïde et un tégument mince. *B. toxisperma* s’installe et survit sous une large gamme de conditions lumineuses. Les semis sont tolérants à l’ombre, mais y présentent une croissance très lente. Ainsi, en moyenne 119 ans seraient nécessaires à l’obtention d’individus de 10 cm de diamètre sous couvert (Ndiade, 2011).

I.4.5. Exploitation

B. toxisperma est fortement exploitée pour la qualité de son bois, tandis que les populations locales utilisent ses fruits et ses graines pour la qualité de leur huile. Répartie du Sud du Nigeria à la République Démocratique du Congo, on peut en effet estimer que *B. toxisperma* est exploitée à raison de 100 000 m³ par année (ATIBT, 2006). Il se situe au 9^{ème} rang des exportations nationales alors que, dans les forêts du Sud Cameroun, il ne représente

que 0,8 tige/ha d'un diamètre supérieur à 10 cm. L'exploitation forestière a contribué à réduire les populations de cette espèce à laquelle les communautés rurales et forestières attachent une importance socioculturelle et économique indéniable. Ainsi, les produits autres que le bois provenant du Moabi se font de plus en plus rares. Les données concernant les récoltes de fruits demeurent par contre beaucoup plus rares (**Ngueguim et al., 2011**).

Sur le plan nutritionnel, les fruits sont riches en macro et en micronutriments. On note notamment des teneurs en glucides de 89,6%, en potassium de 27,5 mg/100 g et en calcium de 37,5 mg/100 g (**Fungo et al., 2015**).

Sur le plan médécinal, la plante est largement utilisée en médecine traditionnelle pour traiter le rhumatisme, les maladies du tractus gastrointestinal et broncho-pulmonaires. L'écorce est utilisée en décoction pour soigner le mal de dos et les douleurs dentaires. L'huile de la graine est utilisée pour soigner les affections cutanées et les rhumatismes. En cosmétique, l'huile de Moabi sert à fabriquer du savon et une crème pour les soins des cheveux et de la peau (**Ndiade, 2011**).

Les études antérieures menées sur les extraits aqueux et éthanoliques des écorces ont montré qu'elles possédaient de bonnes teneurs en polyphénols et notamment en flavonoïdes ; des propriétés antioxydantes, notamment antiradicalaires et réductrices *in vitro*. Ces extraits ont également présenté des propriétés antioxydantes *in vivo* par stimulation des marqueurs du statut antioxydant et inhibition de ceux du statut prooxydant (**Bomgning et al., 2016**). **Djiokeng et al. (2014)** avaient également relevé les effets antioxydants et neuroprotecteurs *in vivo* des extraits hydroéthanoliques des écorces de *B. toxisperma*. Très peu d'études ont été menées sur les fruits de la plante, notamment celle de **Fungo et al. (2015)** qui ne portait que sur la valeur nutritive du fruit.

I.5. Sapotaceae

Les *Sapotaceae* représentent une grande famille de plantes à fleurs, elles sont de l'ordre des Ericales et sont regroupées en 5 tribus avec 53 genres et environ 1250 espèces. Elles sont mondialement répandues et constituées d'arbres ou d'arbustes, on les retrouve essentiellement dans les régions tropicales et subtropicales (**Moustapha et al., 2016**).

I.5.1. Composés phénoliques des *Sapotaceae*

Les plantes de la famille des *Sapotaceae* représentent une énorme source de composés bioactifs et principalement de composés phénoliques. Certains composés phénoliques déjà isolés de certaines de cette plante sont représentés dans le tableau III ci-dessous.

Tableau III: Composés phénoliques isolés de certaines *Sapotaceae* (Moustapha *et al.*, 2016)

Composés	Espèces
(+)-Catéchine	<i>Manilkara zapota, Pouteria sapota, Vitellaria paradoxa</i>
(+)-Gallocatéchine	<i>Manilkara zapota</i>
(+)-Catéchine-3-O-gallate	<i>Pouteria sapota, Pouteria viridis, Pouteria campechiana</i>
Leucocyanidine	<i>Manilkara zapota</i>
Acide cafféique	<i>Argania Spinosa, Manilkara zapota</i>
Acide ferrulique	<i>Argania Spinosa</i>
Acide p-hydroxybenzoïque	<i>Argania Spinosa, Synsepalum dulcificum Daniel</i>
Acide vanillique	<i>Argania Spinosa, Synsepalum dulcificum Daniel</i>
Acide gallique	<i>Argania Spinosa, Pouteria obovata, Pouteria sapota</i>
Myricétine	<i>Argania Spinosa</i>
Quercétine	<i>Argania Spinosa, Mimusops Manilkara, Vitellaria paradoxa</i>
Hespéridine	<i>Argania Spinosa</i>

I.5.2. Activités biologiques des *Sapotaceae*

Les *Sapotaceae* sont douées de nombreuses activités biologiques dont quelques-unes sont mentionnées dans le tableau IV ci-dessous.

Tableau IV: Activités biologiques de certaines *Sapotaceae*

Activités	Espèces	Parties	Références
Antioxydante	<i>Gambeya africana</i>	Ecorces	Obame-Engonga et al. (2019)
	<i>Manilkara zapota</i>	Graines	Shanmugapriya et al. (2011)
Antidiabétique	<i>Mimusops elengi</i>	Ecorces	Ganu et al. (2010)
	<i>Manilkara zapota</i>	Graines	Barbalho et al. (2015)
Antihyper-lipdémiant et hypocholestérolémiant	<i>Argania spinosa</i>	Graines	Berrougui et al. (2003)
	<i>Mimusops elengi</i>	Feuilles	Ghaisas et al. (2008)
	<i>Manilkara zapota</i>	Feuilles	Barbalho et al. (2015)
Antiinflammatoire	<i>Vitellaria paradoxa</i>	Ecorces	Foyet et al. (2015)
	<i>Manilkara hexandra</i>	Graines	Eskander et al. (2014)

La majorité des *Sapotaceae* produisent des fruits comestibles, c'est le cas de *Manilkara zapota*, *Planchonia careya*, *Gambeya africana* et *Baillonella toxisperma*.

I.5.3. Activités biologiques des fruits des *Sapotaceae*

L'essentiel des études d'activités biologiques ont été menées sur les parties telles l'écorce, les feuilles et les graines. Les études menées sur les fruits étant essentiellement réservées à leur valeur nutritionnelle et phytochimique car ils sont beaucoup utilisés pour la consommation. Ceci étant, nous avons pu repertorier quelques études menées sur les activités des fruits de quelques *Sapotaceae*, comme le montre le tableau V.

Tableau V: Activités biologiques des fruits des *Sapotaceae*

Activités	Espèces	Références
Antioxydante	<i>Manilkara zapota</i>	Pravin et Shashikant (2019)
	<i>Argania spinosa</i>	Khallouki et al. (2017)
	<i>Chrysophyllum albidum</i>	Emudainohwo et al. (2015)
Antiinflammatoire	<i>Madhuca indica</i>	Pushendra et al. (2012)
	<i>Vitellaria paradoxa</i>	Akoma et al. (2018)
	<i>Chrysophyllum cainito</i>	Hau et Thao (2020)
	<i>Chrysophyllum albidum</i>	Emudainohwo et al. (2015)
Anticancéreuse	<i>Vitellaria paradoxa</i>	Akoma et al. (2018)
	<i>Chrysophyllum cainito</i>	Hau et Thao (2020)
	<i>Madhuca longifolia</i>	Devi et Sangeetha (2016)
	<i>Mimusops elengi</i>	Roqaiya et al. (2015)
Antidiabétique	<i>Argania spinosa</i>	Khallouki et al. (2017)
	<i>Chrysophyllum cainito</i>	Hau et Thao. (2020)
	<i>Chrysophyllum albidum</i>	Emudainohwo et al. (2015)
Hypolipidémiant	<i>Argania spinosa</i>	Khallouki et al. (2017)
Antiathérogénique	<i>Argania spinosa</i>	Khallouki et al. (2017)

I.6. Formes de toxicité

La toxicologie est l'étude des substances toxiques et, plus précisément, l'identification et l'évaluation quantitative des conséquences néfastes liées à l'exposition à des agents physiques, chimiques ou de toute autre nature (**Silbergeld, 2000**).

Les études de toxicité peuvent être réalisées en fonction des formes d'intoxication, de la fréquence et de la durée de l'exposition. On distingue donc (**Lapointe, 2004**):

- l'intoxication aiguë : fréquence d'administration unique et durée de l'exposition < 24 h;
- l'intoxication répétée à court terme : fréquence d'administration répétée et durée de l'exposition comprise entre 14 et 28 jours;
- l'intoxication subchronique : fréquence d'administration répétée et durée de l'exposition comprise entre 1 et 3 mois;
- l'intoxication chronique : fréquence d'administration répétée et durée de l'exposition > 3 mois.

NB : L'Intoxication répétée à court terme est souvent qualifiée d'intoxication subaiguë, bien que ce terme est considéré comme sémantiquement incorrect (**OCDE, 1979**).

CHAPITRE II: MATERIEL ET METHODES

CHAPITRE II: MATERIEL ET METHODES

II.1. Matériel

Le matériel utilisé était de 3 types : un matériel végétal, un matériel animal, et des réactifs et appareils. Seuls les 2 premiers ont été décrits dans cette partie. Les réactifs et appareils étant plutôt mentionnés dans les méthodologies pour lesquelles ils ont été utilisés.

II.1.1. Matériel végétal

Le matériel végétal était constitué des fruits de *B. toxisperma* récoltés en Décembre 2015 dans la localité d'Ondodo (Région de l'Est-Cameroun) et identifiés à l'Herbier National du Cameroun par comparaison au spécimen N°. 54060/HNC.

II.1.2. Matériel animal

Le matériel animal était constitué des rats de souche *Wistar*, de poids moyen de (210 ± 10) g. Les rats ont été acclimatés pendant 7 jours dans l'animalerie du Laboratoire de Nutrition et de Biochimie Nutritionnelle de l'Université de Yaoundé I à la température ambiante du milieu. Ils ont été disposés dans des bassines en plastique couvertes de grillage et recevaient quotidiennement une alimentation de composition standard (Tableau VI) et de l'eau du robinet à volonté. La litière était faite de sciure renouvelée tous les deux jours pour assurer de bonnes conditions hygiéniques.

Tableau VI: Composition de l'alimentation expérimentale.

Nutriments	%	Aliments
Source de protéines	20	Lait + farine de poisson
Source de glucides	55	Amidon de maïs + farine de blé
Source de lipides	10	Huile de soja
Source de sels minéraux	4	Sel de cuisine (0,2%) + farine d'os (3,8%)
Source de vitamines	1	Polyvitamines
Source de fibres	2	Cellulose
Eau	8	

II.2. Méthodes

La description générale de la méthodologie expérimentale a été faite dans la figure 19 ci-dessous. Après récolte, identification, séchage à l'air libre et extraction par macération hydroéthanolique, 2 études de toxicité aiguë et subaiguë ont été réalisées. Les teneurs en polyphénols totaux, flavonoïdes et alcaloïdes ont été évaluées, puis les effets de l'extrait sur l'hyperglycémie et ses complications ont été évalués chez un modèle animal d'hyperglycémie. Enfin quelques activités *in vitro* et chez des rats normoglycémiques ont été effectués pour expliquer les possibles effets observés chez les rats hyperglycémiques.

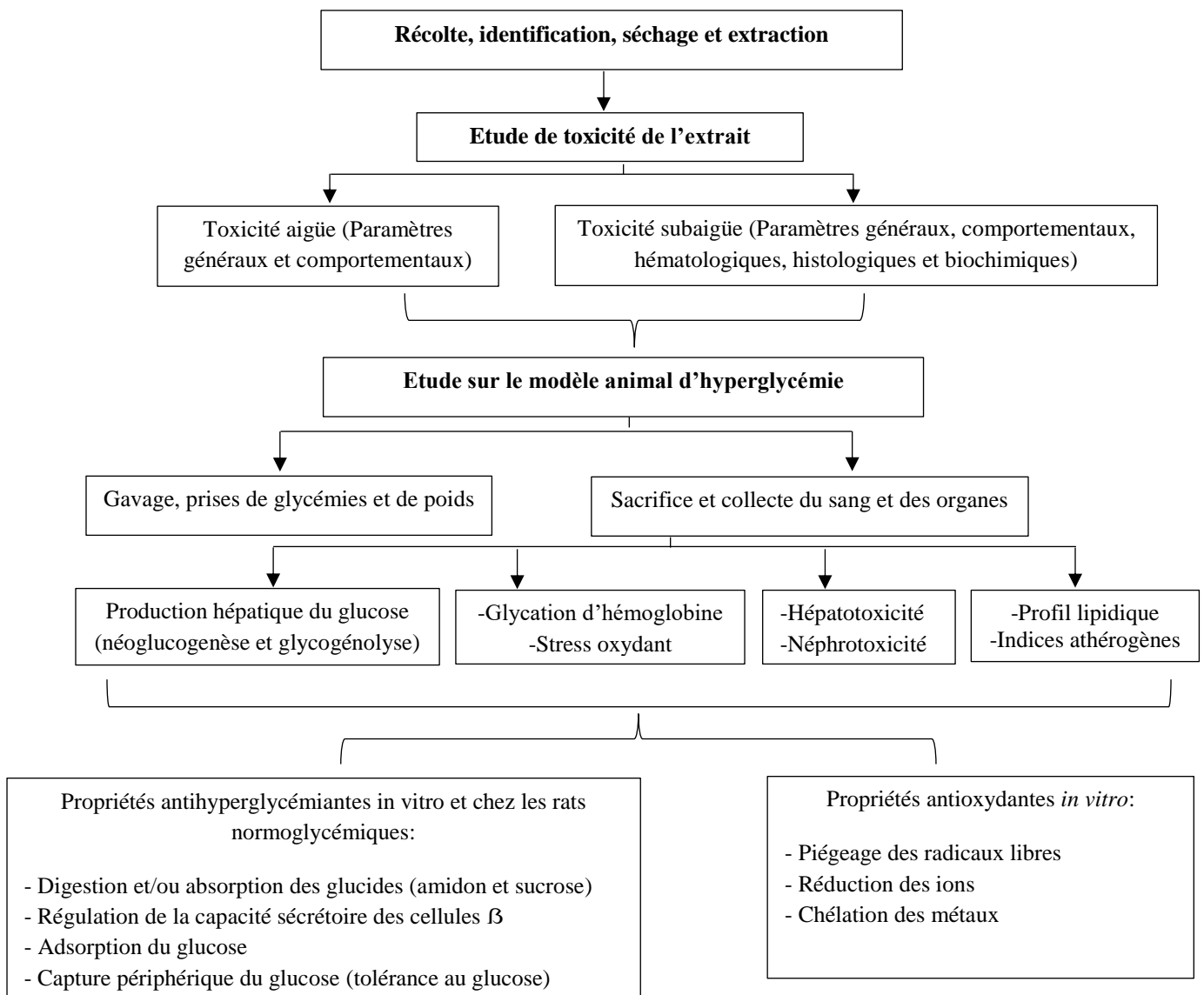


Figure 19 : Organigramme général du travail

Préparation de l'extrait hydroéthanolique de la pulpe du fruit de *B. toxisperma*

Après nettoyage des fruits de *B. toxisperma*, les noyaux ont été retirés et la pulpe des fruits a été séchée à l'air libre jusqu'à poids constant. La pulpe a ensuite été broyée dans un mixeur de marque *Phillips* jusqu'à obtention d'une poudre fine.

Le mélange de solvant eau-alcool a été choisi pour l'extraction, car les composés phénoliques sont très solubles dans l'eau et aussi dans les solvants organiques (**Rasouli et al., 2017**). Les poudres ont été dissoutes dans un mélange eau : éthanol 1 :1 (v/v) en proportion 1/4 p/v (100 g de poudre pour 400 mL de solvant). Le mélange a été macéré pendant 48 h à température ambiante puis filtré. Du filtrat obtenu, le solvant a été évaporé grâce à un rotavapeur. La poudre obtenue (extrait) a été conservée dans un bocal sombre en verre, hermétiquement fermé et à température ambiante.

II.2.1. Partie I : Etude de toxicité

Bien que les fruits de *B. toxisperma* soient consommés, la présence dans ces derniers de latex (**Parle et Preti, 2015**) pourrait entraîner de possibles problèmes de toxicité d'où la nécessité d'étudier le profil toxicologique de cet extrait.

II.2.1.1. Etude de toxicité de l'extrait hydroéthanolique de la pulpe du fruit de *B. toxisperma*

II.2.1.1.1. Toxicité aiguë de l'extrait hydroéthanolique de la pulpe du fruit de *B. toxisperma*

La toxicité aiguë a été envisagée pour rechercher l'effet toxique d'une dose de produit administrée en prise unique. Le protocole 423 de l'**OCDE (2001)** a été utilisé.

i) Principe

La toxicité aiguë peut être évaluée séquentiellement (l'absence ou les manifestations de mortalité suite à l'administration d'une dose au cours d'une étape conditionnent l'étape suivante : arrêt, administration de la même dose à d'autres animaux, administration d'une dose supérieure ou inférieure à d'autres animaux). Cependant, si disponibilité des informations indiquant que la substance d'essai n'est probablement pas toxique, alors possibilité d'effectuer un essai limite. L'évaluation de la toxicité repose sur l'observation des variations comportementales y compris la mort des animaux après administration d'une dose de substance d'essai en fonction de leur poids corporel.

ii) Mode opératoire

Le fruit de *B. toxisperma* étant déjà consommé, nous avons effectué un essai limite à la dose de 2000 mg/Kg de PC, le but étant d'avoir des informations sur la dose létale de l'extrait.

➤ Préparation des animaux

Pour cette expérience, 8 rats adultes albinos de souche *Wistar* apparemment sains ont été utilisés. Les rats ont été acclimatés avant l'expérience comme précédemment décrit. Aucun de ces animaux n'avait été sujet à des expériences antérieures.

➤ Administration de l'extrait

Les animaux étaient privés de nourriture mais pas d'eau 12 h avant le test. Après le jeûne, les animaux étaient pesés et divisés en 2 groupes de 4 : un groupe contrôle et un groupe essai qui prenait l'extrait hydroéthanolique de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* à la dose unique de 2000 mg/kg de PC, par voie orale à l'aide d'une sonde oesophagienne. Le volume de gavage était de 5 mL/Kg de PC. Après l'administration de la substance, les animaux étaient à nouveau privés de nourriture, pendant 4 heures.

➤ Observation des animaux

Les animaux ont été observés individuellement, au cours des 30 premières minutes suivant l'administration de l'extrait et régulièrement durant les premières 24 heures (avec une attention particulière pendant les 4 premières heures), ceci pour relever les effets immédiats de la substance test. Par la suite, cette observation s'est faite quotidiennement sur une période de 14 jours. Les observations portaient sur les paramètres comportementaux des rats (la faiblesse, la mobilité, la sensibilité au bruit et à la douleur, et l'agressivité) et sur les signes de toxicité générale (perte de poids, aspect du pelage, rythme respiratoire, diarrhée, coma et mort).

NB : - La sensibilité au bruit a été évaluée en appréciant la réaction des animaux à un claquement brusque des mains ; et la sensibilité à la douleur en appréciant leur réaction à une piqure de leurs pattes ;

- L'agressivité a été observée par la réaction des animaux après capture ;

- L'aspect du pelage, la faiblesse, la mobilité ont été réalisés par simple observation ;

- Le poids a été pris par pesée à l'aide d'une balance manuelle en début de matinée avant alimentation des animaux ;

- Le rythme respiratoire a été apprécié par la fréquence de battements cardiaques.

II.2.1.1.2. Toxicité subaiguë de l'extrait hydroéthanolique de la pulpe du fruit de *B. toxisperma*

La dose testée a été la même que celle prévue pour l'étude *in vivo*. Le protocole 407 de l'OCDE (2008) a été utilisé.

Principe

L'administration quotidienne de la substance à tester pendant une période de 28 jours fournit des informations sur les effets d'une exposition répétée par voie orale et peut indiquer la nécessité d'études ultérieures plus longues. Elle peut également apporter des informations sur la sélection des concentrations en vue d'études plus poussées.

✚ Expérimentation animale

✓ Préparation des animaux

Pour cette expérience, 8 rats albinos de souche *Wistar* apparemment sains ont été utilisés. Les rats ont été acclimatés avant l'expérience comme précédemment décrit.

✓ Administration de l'extrait

Les animaux ont été privés de nourriture mais pas d'eau 12 h avant le test. Après le jeûne, les animaux ont été pesés et repartis en 2 groupes : un groupe de rats ne recevant que l'alimentation standard décrite plus haut (Témoin) et un groupe de rats recevant en plus de l'alimentation standard, l'extrait hydroéthanolique de la pulpe du fruit de *B. toxisperma*. L'extrait a été administré à la dose unique de 400 mg/kg de PC par voie orale, à l'aide d'une sonde oesophagienne. Le volume de gavage était de 5 mL/Kg de PC. Après l'administration de la substance, les animaux étaient à nouveau privés de nourriture, pendant 4 heures. Les séances de gavage étaient menées au même moment de la journée (début de matinée avant alimentation des animaux). Les volumes d'extrait à administrer ont été régulièrement ajustés en fonction du poids de l'animal. Le groupe témoin recevait de l'eau distillée.

✓ **Observation des animaux**

Les paramètres observés étaient les mêmes que ceux de l'étude de toxicité aiguë. Deux fois par jour, au début et à la fin de chaque journée, un examen de tous les animaux avait lieu, afin d'y déceler des symptômes de morbidité et de mortalité. Les variations pondérales hebdomadaires ont été calculées comme suit :

$$\text{Variation de poids (\%)} = \frac{P_i - P_o}{P_o}$$

P_o : Poids à t_o (début de l'étude) ;

P_i : Poids à t_i (temps quelconque).

✓ **Sacrifice des animaux**

Au terme de l'expérimentation, les animaux ont été mis à jeun pendant 12 heures au bout desquelles, ils ont été sacrifiés par décapitation cervicale après légère anesthésie au formol. Le sang a été prélevé dans des tubes EDTA pour la préparation du plasma et la détermination des paramètres hématologiques. Le foie, le cœur, les reins, le pancréas, la rate, le cerveau, les intestins, les testicules, l'estomac ont été prélevés après dissection et pesés pour le calcul des poids relatifs, selon la formule ci-dessous :

Poids relatif = Poids de l'organe (g) / Poids de l'animal au terme de l'expérimentation (g)

Une partie de la rate, du foie et des reins a été conservée dans du formol 10% pour les analyses histologiques.

✚ **Analyses hématologiques**

L'analyse des paramètres hématologiques a été effectuée à l'aide d'un *Beckman Coulter Médonic*. Les paramètres analysés étaient : Globules Blancs, Globules Rouges, Plaquettes, Granulocytes, Monocytes, Lymphocytes, Hémoglobine, Hématocrite, Volume Globulaire Moyen (VGM), Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (TCMH), Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (CCMH) et Volume Plaquettaire Moyen (VPM).

✚ **Analyses histologiques**

Les techniques d'études histologiques utilisées dans ce travail sont des techniques fondamentales décrites par **Smith et Bruton (1977)**. Elles consistent en : la fixation, la macroscopie, la déshydratation, l'inclusion, la coupe, la coloration et le montage.

✓ **Fixation**

Les organes, une fois prélevés, ont été fixés dans le formol (10%). Le but de la fixation est de préserver les cellules et les constituants tissulaires dans un état aussi proche que possible de celui du vivant et de permettre au tissu de passer par les étapes de la technique histologique sans changement ni déformation.

✓ **Macroscopie**

Les différents organes fixés sont sectionnés suivant un plan transversal à l'aide d'un bistouri et disposés dans des cassettes en matière plastique et étiquetés.

✓ **Déshydratation**

La déshydratation, parfois aussi appelée circulation, comporte 3 étapes : la déshydratation elle-même, l'éclaircissement et l'imprégnation.

- Déshydratation

La paraffine n'étant pas miscible avec l'eau, les tissus fixés étaient débarrassés de toute trace d'eau avant d'être inclus dans ce milieu. Pour ce procédé, 8 bacs d'alcool, à raison de deux dans chaque bac, ont été utilisés successivement dans l'ordre ci-après : 1 bac d'éthanol à 80 % (1 x 2 h), 4 bacs d'éthanol à 95 % (4 x 2 h), et 3 bacs d'éthanol à 100 % (3 x 2 heures).

- Eclaircissement

Cette étape consiste à remplacer la solution de déshydratation par un solvant miscible dans le milieu d'inclusion. C'est une phase de transition réalisée par des hydrocarbures benzéniques, à l'instar du xylène. Ainsi, après déshydratation, deux bains dans du xylène (2 x 2 heures) ont suffi pour réaliser cette opération.

- Imprégnation

Pour obtenir des coupes fines, il est nécessaire d'incorporer dans les tissus une substance neutre qui durcit les fragments ; la substance utilisée était la paraffine. L'imprégnation consiste au remplacement de l'eau des cellules et des tissus par la substance neutre qui durcit les prélèvements. Les cassettes contenant les fragments d'organes ont séjourné 4 heures (2 h x 2 bains) dans de la paraffine chaude et liquide.

✓ **Inclusion**

L'inclusion fournit un support externe aux tissus, ce qui permet la réalisation de coupes au microtome. Les tissus sont placés dans des moules en inox remplis de paraffine en fusion (60 °C) qui est mise à solidifier sur une surface froide (4 °C) après orientation appropriée du tissu dans le bloc.

✓ **Coupes**

Les blocs obtenus ont été coupés sur un microtome à volant de marque *Leitz Wetzlar*. Des rubans de coupes de 5 µm d'épaisseur obtenus ont été étalés dans un bain-marie (environ 40 °C) contenant de l'eau gélatinée. Au moyen de lames porte-objet propres et étiquetées, les coupes ont été recueillies et séchées à l'étuve à 45 °C pendant 24 heures.

✓ **Coloration**

La coloration permet de visualiser les constituants cellulaires et tissulaires, en leur faisant capter et fixer des colorants de façon plus ou moins sélective. La technique de coloration utilisée est la technique usuelle et classique de coloration des préparations histologiques : la coloration à l'hématoxyline-éosine dans laquelle l'hématoxyline colore les constituants acides en bleu-violacé, et l'éosine les constituants basiques en rose-rouge. La procédure de coloration s'est déroulée en deux étapes :

- Déparaffinage et réhydratation

Il s'agit d'une étape au cours de laquelle les coupes sont débarrassées de la paraffine dans des bains de xylène et réhydratées dans des bains d'alcool à des concentrations décroissantes jusqu'à l'eau distillée. Chaque bain ayant une durée de 5 min. Les coupes passent donc dans : du xylène (3 x 5 min), de l'éthanol 100% (3 x 5 min), de l'éthanol 95% (5 min), de l'éthanol 80% (5 min), et de l'eau distillée (5 min).

- Coloration proprement dite

Après déparaffinage, les lames contenant les coupes d'organes, sont passées successivement dans les bains d'Hématoxyline d'Harris (2 x 5 min), d'eau de robinet (2 x 5min), d'alcools à 70 % (5 min) et 95 % (5 min), d'éosine alcoolique à 0,5 % (5 min) et enfin d'eau distillée (5 min).

✓ Montage

Le montage permet de protéger les coupes par une fine lamelle de verre et de les conserver. Le milieu de montage étant de la résine synthétique (le Baume de Canada) non miscible à l'eau, les coupes doivent être déshydratées avant d'être montées. Cette opération se fait en deux étapes : la première consiste en la déshydratation dans trois bains d'alcool absolu (3 x 5 min) et la deuxième consiste en l'éclaircissement dans trois bains de xylène (3 x 5 min).

✚ Analyses biochimiques

Sur le plan biochimique, les possibles effets toxiques de l'extrait ont été évalués à plusieurs niveaux :

- Activité métabolique du foie ;
- Cytolyse hépatique et/ou cardiaque ;
- Fonction rénale.

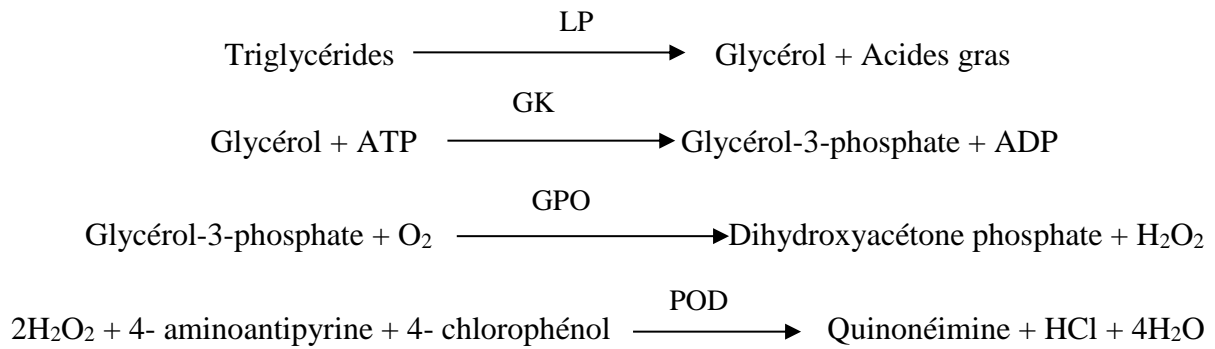
✓ Activité métabolique du foie

Les effets de l'extrait sur l'activité métabolique du foie ont été évalués à travers le dosage des marqueurs du métabolisme lipidique que sont le cholestérol total et les triglycérides, et du métabolisme protéique que sont les protéines totales.

✓ Dosage des triglycérides

i) Principe

Le glycérol produit par hydrolyse enzymatique des triglycérides par la lipoprotéine lipase (LP) est phosphorylé par l'ATP pour produire la glycérol-3-phosphate et l'ADP à travers une réaction catalysée par la glycérol kinase (GK). La glycérol-3-phosphate oxydase (GPO) catalyse l'oxydation du glycérol-3-phosphate pour produire le dihydroxyacétone-3-phosphate et H₂O₂. Le H₂O₂ réagit avec le 4-aminoantipyrine et le 4-chlorophénol sous l'influence catalytique de la peroxydase (POD) pour former la quinonéimine, complexe rose qui absorbe à 505 nm. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration des triglycérides dans le mélange réactionnel et aussi au taux de triglycérides dans l'échantillon (**Fossati et Principe, 1982**).



ii) Réactifs (kit CHRONOLAB)

- Etalon Triglycérides (200 mg/dL) ;
- Réactif 1 : Tampon pipes (50 mM ; pH 7,2) et p-chlorophénol (2 mM) ;
- Réactif 2 : Enzymes :
 4- aminoantipyrine (0,7 mM) ;
 ATP (0,3 mM) ;
 Glycérol kinase (800 U/I) ;
 Glycérol -3- phosphate oxydase (4000 U/I) ;
 Lipase (150000 U/I) ;
 Peroxydase (440 U/I).

Préparation du réactif de travail

Le réactif de travail a été préparé en mélangeant le réactif 1 et le réactif 2 à volume égal.

iii) Mode opératoire

Dix (10 µL) de plasma ou de standard ont été introduits dans 1 mL de réactif de travail, après mélange et incubation pendant 10 minutes à 25 °C, l'absorbance de l'échantillon a été lue à 505 nm contre le blanc.

iv) Expression des résultats

La teneur en triglycérides a été exprimée selon la formule ci-dessous :

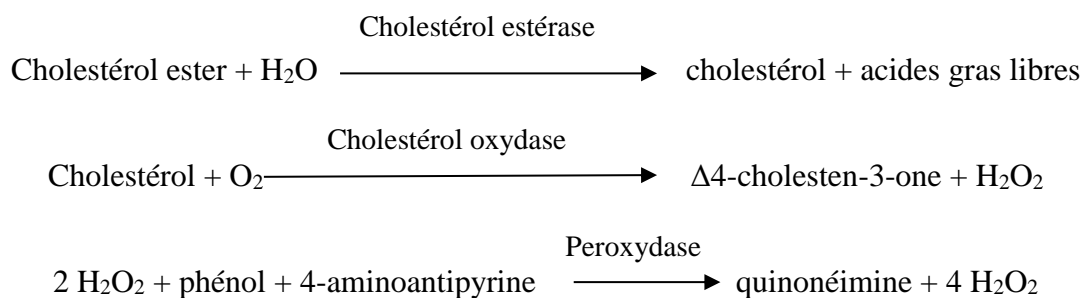
$$\text{Triglycérides (mg/dl)} = \frac{\text{absorbance essai}}{\text{absorbance de l'étalon}} \times \text{valeur de l'étalon}$$

Conversion en unités SI (mmol/L) = mg/dL x 0,0113.

✓ Dosage du cholestérol total

i) Principe

La cholestérol estérase catalyse l'hydrolyse des esters de cholestérol en cholestérol libre et acides gras. Le cholestérol libre est oxydé en 4-cholesten-3-one et peroxyde d'hydrogène par la cholestérol oxydase. Le phénol et le 4-aminoantipyrine se combinent avec le peroxyde d'hydrogène en présence de la peroxydase pour donner la quinonéimine de coloration rouge absorbant entre 500-550nm. L'intensité de la coloration est directement proportionnelle à la concentration de cholestérol total dans l'échantillon (**Roeschlau *et al.*, 1974**).



ii) Réactifs (kit CHRONOLAB)

- Etalon Cholestérol (200 mg/dL) ;
- Réactif 1 : Tampon pipes (90 mM ; pH 6,9) et Phénol (26 mM) ;
- Réactif 2 : Enzymes :

Cholestérol estérase (>300 U/I) ;

Cholestérol oxydase (>200 U/I) ;

Peroxydase (>1250 U/I)

4-aminoantipyrine (0,4 mM).

Préparation du réactif de travail

Le réactif de travail a été préparé en mélangeant le réactif 1 et le réactif 2 à volume égal.

iii) Mode opératoire

Dix (10 µL) de plasma ou de standard ont été introduits dans 1000 µL de réactif, après mélange et incubation pendant 10 minutes à 25 °C, l'absorbance de l'échantillon a été lue à 505 nm contre le blanc.

iv) Expression des résultats

La teneur en cholestérol a été exprimée selon la formule ci-dessous :

$$\text{Cholestérol total (mg/dl)} = \frac{\text{absorbance de l'échantillon}}{\text{absorbance de l'étalon}} \times \text{valeur de l'étalon}$$

Conversion en mmol/L: mg/dL x 0,025

✓ Dosage des protéines totales (Lowry *et al.*, 1951)

i) Principe

La méthode repose sur la capacité des groupements azotés des peptides à réagir avec les ions cuivriques en milieu alcalin et sur la réduction de l'acide phosphomolybdicphosphotungstique du réactif de Folin-Ciocalteu en hétéropolymolybnum de couleur bleue (absorbant à 750 nm) par l'oxydation des acides aromatiques catalysée par le cuivre.

ii) Réactifs

- Albumine (1 g/L) ;
- Réactif A : 2% p/v de NaCO₃ mélangé avec un volume égal de 0,4% p/v de NaOH ;
- Réactif B : 1% p/v de CuSO₄ mélangé avec un volume égal de 1% p/v de NaK tartrate;
- Réactif 1 : 1 volume du réactif B mélangé avec 100 volumes de réactif A ;
- Réactif 2 : Folin-Ciocalteu (50 % v/v).

iii) Mode opératoire

Un volume de 100 µL de plasma ou de standard a été introduit dans un tube à essai avec 1 mL du réactif 1. Le mélange est incubé à 25 °C pendant 10 min, ensuite 100 µL du réactif 2 y ont été ajoutés. Le mélange a été incubé à 25 °C pendant 30 min. L'absorbance a été lue à 750 nm contre le blanc. L'albumine a été utilisée comme étalon.

iv) Expression des résultats

La teneur en protéines a été exprimée selon la formule ci-dessous :

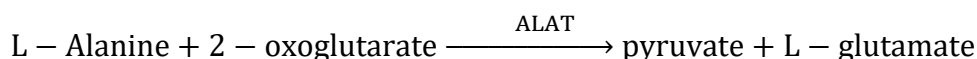
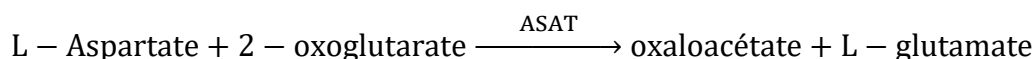
$$[\text{Protéines}] \text{ (g/L)} = \frac{\text{DO (échantillon)}}{\text{DO (étalon)}} \times [\text{Etalon}] \text{ (g/L)}$$

✓ Cytolyse hépatique

Les effets de l'extrait sur la cytolysé hépatique ont été évalués à travers la quantification des activités plasmatiques d'ALAT et d'ASAT. Ces activités ont été mesurées à travers les protocoles de **Reitman et Frankel (1957)**.

i) Principe

L'ALAT (GPT) et l'ASAT (GOT) catalysent respectivement le transfert du groupement amine du L-alanine et du L-Aspartate sur l' α -cétoglutarate pour former le pyruvate et le L-glutamate pour l'ALAT et l'oxaloacétate et le L-glutamate pour l'ASAT.



Le pyruvate et l'oxaloacétate formés réagissent avec le 2,4-dinitrophénylhydrazine (2,4-DNPH) pour former le 2,4-dinitrophénylhydrazone (complexe de couleur brun). L'intensité de la coloration de dinitrophénylhydrazone est directement proportionnelle à la quantité de pyruvate et d'oxaloacétate, et présente un maximum d'absorption à 505 nm.

ii) Réactifs

- Tampon phosphate (0,1 M ; pH 7,4) ;
- Substrat ALAT : L-Alanine (1,78 g) et α -cétoglutarate (30 mg) : ces deux réactifs ont été dissouts dans 20 mL de tampon phosphate, le pH de la solution a été ajusté à 7,5 avec de soude (0,4 N) ;
- Substrat ASAT : L-Aspartate (2,66 g) et α -cétoglutarate (30 mg) : ces deux réactifs ont été dissouts dans 20 mL de tampon phosphate, le pH de la solution a été ajusté à 7,5 avec de soude (0,4 N) ;
- Réactif de coloration : il a été préparé en dissolvant 0,0198 g de 2-4 dinitrophénylhydrazine dans 100 mL de HCl (1 N) ;
- Soude (0,4 N) ;
- Etalon pyruvate (2 mM).

iii) Mode opératoire

Un volume de 100 μ L de la solution de substrat a été pipeté dans les tubes blancs et essais. Ils ont été pré incubés à 37°C pendant 5 min, puis 20 μ L d'homogénat de foie ont été ajoutés dans les tubes essais. Après homogénéisation, ils ont été incubés à 37°C pendant 1

heure ; 100 µL de réactif de coloration ont ensuite été ajoutés. Les tubes ont été laissés à température ambiante pendant 30 min puis la réaction a été arrêtée par ajout de 1 mL de soude. Les densités optiques ont été lues à 505 nm contre le blanc. Un étalonnage de pyruvate (ALAT) et d'oxaloacétate (ASAT) a été préparé et traité de la même façon que les essais.

iv) Expression des résultats

Les résultats ont été exprimés en activités d'ALAT ou d'ASAT déterminées à partir des équations d'étalonnage ($y = 0,0044x$; $R^2 = 0,9384$ pour l'ALAT et $y = 0,0036x$; $R^2 = 0,9824$ pour l'ASAT).

✓ Fonction rénale

Les effets de l'extrait sur la fonction rénale ont été évalués à travers la quantification de la créatininémie, selon le protocole de **Bartels *et al.* (1972)**.

i) Principe

En milieu alcalin et en présence de l'acide picrique, la créatinine forme un complexe jaune orange qui absorbe à 520 nm. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration de la créatinine dans le milieu.

ii) Réactifs (kit CYPRESS)

- Réactif 1 : acide picrique (8,8 mM) ;
- Réactif 2 : soude (0,4 M) ;
- Etalon créatinine (2 mg/dL).

La solution de travail (picrate alcalin) a été préparée en mélangeant à volumes égaux, l'acide picrique et la soude.

iii) Mode opératoire

Dans un tube à essai, 100 µL de plasma ou de standard ont été ajoutés à 1 mL de la solution de travail. Après agitation, l'absorbance à 520 nm a été lue à 30 et à 90 secondes après stabilisation du mélange.

iv) Expression des résultats

La teneur en créatinine a été exprimée selon la formule ci-dessous :

$$[\text{Créatinine}] \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}} \right) = \frac{\text{DO de l'essai}}{\text{DO de l'étalon}} \times [\text{Etalon}]$$

II.2.2. Partie II : Effets de l'extrait hydroéthanolique de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur l'hyperglycémie

L'étude des effets de l'extrait hydroéthanolique de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur l'hyperglycémie a débuté par la quantification des principaux bioactifs responsables des activités d'intérêt. Les polyphénols et plus précisément les flavonoïdes étant les principaux composés bioactifs à attribut antihyperglycémiant (**Sacco *et al.*, 2016**), ces derniers en plus des alcaloïdes fortement impliqués dans l'inhibition de la digestion des glucides et la stimulation de l'insulinosécrétion (**Gaikwad *et al.*, 2014**) ont été ciblés pour cette étude.

II.2.2.1. Dosage des composés bioactifs d'intérêt

II.2.2.1.1. Polyphénols totaux

Les polyphénols totaux ont été quantifiés d'après le protocole de **Singleton et Rossi (1965)**.

i) Principe

La méthode est basée sur le fait qu'en milieu alcalin, les composés phénoliques réduisent le réactif d'acide phosphotungstique phosphomolybdique (Folin) avec formation d'un complexe bleu-coloré qui absorbe à 750 nm et dont l'intensité de la coloration est proportionnelle à la teneur en polyphénols présents dans l'échantillon.

ii) Réactifs

- Acide gallique ;
- Réactif de Folin (0,2 N) ;
- Ethanol (95 %).

iii) Mode opératoire

Un volume de 30 μ L d'extrait (1 mg/mL) préparé dans de l'éthanol a été ajouté à 1 mL de solution de Folin (0,2 N), l'absorbance a été mesurée à 750 nm après 30 minutes d'incubation à température ambiante. L'acide gallique (0-100-200-400-800 et 1000 μ g/mL) préparé dans de l'éthanol a été utilisé comme standard afin d'établir la gamme d'étalonnage.

iv) Expression des résultats

La concentration en polyphénols totaux a été calculée à partir de l'équation issue de la gamme d'étalonnage établie avec l'acide gallique ($y = 0,0015x$; $R^2 = 0,995$). Les résultats ont été exprimés en microgrammes d'équivalents acide gallique par milligramme d'extrait.

II.2.2.1.2. Flavonoïdes

Les flavonoïdes ont été quantifiés d'après le protocole de **Bahorun *et al.* (1996)**.

i) Principe

Les flavonoïdes contenus dans l'échantillon réagissent avec le trichlorure d'aluminium et l'acétate de potassium pour former un complexe de couleur rosâtre qui absorbe à 420 nm et dont l'intensité de la coloration est proportionnelle à la teneur en polyphénols présents dans l'échantillon.

ii) Réactifs

- Acétate de potassium (1M) ;
- Trichlorure d'aluminium (10 % p/v) ;
- Catéchine ;
- Ethanol (95 %).

iii) Mode opératoire

Un volume de 1 mL d'extrait (1 mg/mL) préparé dans de l'éthanol a été ajouté à 1 mL de trichlorure d'aluminium, 1 mL d'acétate de potassium et 5,6 mL d'eau distillée. Après 30 minutes d'incubation à température ambiante, l'absorbance a été lue à 430 nm. La catéchine (0-100-200-400-800 et 1000 µg/mL) préparé dans de l'éthanol a été utilisée comme standard afin d'établir la gamme d'étalonnage.

iv) Expression des résultats

La concentration en flavonoïdes a été calculée à partir de l'équation issue de la gamme d'étalonnage établie avec la catéchine ($y = 0,0013x$; $R^2 = 0,977$). Les résultats ont été exprimés en microgrammes d'équivalents catéchine par milligramme d'extrait.

II.2.2.1.3. Dosage des alcaloïdes

Les alcaloïdes ont été quantifiés d'après le protocole de **Singh *et al.* (2004)**.

i) Principe

Les alcaloïdes contenus dans l'échantillon réagissent avec le chlorure de fer, chlorure d'hydrogène et le 1,10- Phénanthroline pour former une solution de couleur rouge qui absorbe à 510 nm. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité d'alcaloïdes présents dans le milieu.

ii) Réactifs

- Chlorure de fer (0,02 5M) ;
- Chlorure d'hydrogène (0,5 M) ;
- Ethanol ;
- 1,10- phénanthroline (0,05 M).

iii) Mode opératoire

Une masse de 100 mg d'extrait a été soumise à l'extraction dans 10 mL d'éthanol (80 %), ensuite filtrée et centrifugée à 5000 tr/min pendant 10 minutes. Dans le surnageant obtenu, 1 mL a été prélevé auquel a été ajouté 1 mL du mélange chlorure de fer/HCl (v/v) et 1 mL de 1,10- phénanthroline (dissous dans de l'éthanol). Le mélange obtenu a été incubé au bain marie pendant 30 minutes à une température de 70 °C. L'absorbance a été lue à 510 nm contre le blanc. La quinine a été utilisée comme standard à différentes concentrations (0-100-200-400-800 et 1000 µg/mL) afin d'établir la gamme d'étalonnage.

iv) Expression des résultats

La concentration en alcaloïdes a été calculée à partir de l'équation issue de la gamme d'étalonnage établie avec la quinine ($y = 0,0422x$; $R^2 = 0,9967$). Les résultats ont été exprimés en microgrammes d'équivalents de quinine par milligramme d'extrait.

Plusieurs effets antihyperglycémiant ont déjà été décrits parmi lesquels : l'effet glucophagique, la stimulation de l'utilisation périphérique du glucose, la digestion et l'absorption des glucides, la stimulation de la sécrétion de l'insuline par les cellules bêta résiduelles et la diminution de la production endogène du glucose (**Agnaniet *et al.*, 2016**).

Dans la suite de cette partie, il a été question pour nous d'évaluer les effets de l'extrait sur :

- l'hyperglycémie et la production endogène du glucose chez un modèle animal d'hyperglycémie ;
- l'adsorption et la capture cellulaire du glucose *in vitro* ;
- la digestion et/ou l'absorption intestinale des hydrates de carbones, et la régulation de la capacité sécrétoire des cellules béta-pancréatiques chez des rats normoglycémiques.

II.2.2.2. Effets de l'extrait sur l'hyperglycémie à jeun et la production endogène du glucose

Cette partie a été effectuée chez un modèle animal d'hyperglycémie induit par la streptozotocine.

II.2.2.2.1. Induction expérimentale de l'hyperglycémie

L'hyperglycémie a été induite chez les rats par administration intrapéritonéale de la streptozotocine.

i) Réactifs

- Streptozotocine ;
- Tampon citrate (100 mM ; pH 4,5) ;
- NaCl (150 mM).

➤ Préparation de la solution de streptozotocine (STZ)

La streptozotocine a été dissoute dans du tampon citrate (100 mM ; pH 4,5), supplémenté avec le NaCl (150 mM).

ii) Mode opératoire

L'injection s'est faite chez 15 rats albinos *Wistar*, à l'aide d'une seringue à insuline. Le volume d'injection était de 2 mL/kg de PC, pour une dose de 50 mg/kg de PC. Après administration de la streptozotocine, les animaux ont reçu de l'eau glucosée (20 %) afin d'éviter le choc hypoglycémique consécutif à l'administration de la streptozotocine et 2 h après de la nourriture (Al-Shamaony *et al.*, 1994).

iii) Dépistage de l'hyperglycémie

Le dépistage a été effectué 24 h après injection de la streptozotocine chez les animaux à jeun après mesure de la glycémie par la méthode des bandelettes à l'aide d'un glucomètre de marque Gluco-Plus. Une goutte de sang prélevée au niveau de la queue de chaque rat a été déposée sur une bandelette préalablement fixée au glucomètre. La glycémie de chaque rat a été relevée 10 secondes après dépôt de la goutte de sang. Les rats de glycémie supérieure ou égale à 200 mg/dL ont été diagnostiqués comme hyperglycémiques (Chang, 2000).

II.2.2.2.2. Protocole expérimental

Le schéma expérimental utilisé a été le suivant :

- Un groupe témoin négatif de 5 rats normoglycémiques recevant de l'eau distillée ;
- Un groupe témoin positif de 5 rats hyperglycémiques recevant de l'eau distillée ;
- Un groupe essai de 5 rats hyperglycémiques recevant l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* (400 mg/kg de PC) ;
- Un groupe référence de 5 rats hyperglycémiques recevant le Glibenclamide (4 mg/kg de PC).

Le volume d'administration de l'extrait, de la référence et de l'eau était de 5 mL/kg de PC. Le traitement a duré 14 jours, et se faisait par gavage œsophagien à l'aide d'une sonde. Le gavage se faisait 2 fois par jour (matin et soir à des heures régulières). Les poids des rats ont été pris au début, en milieu et en fin de traitement ; tandis que les glycémies ont été prises au début du traitement, 30 min, 2 h, 5 h, 7 jours et 14 jours après.

II.2.2.2.3. Sacrifice des animaux et prélèvement du foie

i) Réactifs

- Chlorure de sodium 0,9 % (9g de NaCl dans 1 L d'eau distillée) ;
- Formol.

ii) Mode opératoire

Au terme du traitement, les animaux ont été mis à jeun pendant 12 heures au bout desquelles ils ont été sacrifiés par décapitation cervicale après légère anesthésie au formol. Les foies ont été prélevés par dissection, lavés dans la solution de NaCl (0,9 %) et essorés, puis conservés à -20 °C.

II.2.2.2.4. Dosage des marqueurs du métabolisme glucidique

L'hyperglycémie à jeun est essentiellement liée à l'augmentation de la production endogène du glucose (activation de la glycogénolyse et de la gluconéogenèse) (**Vadder, 2014**). Les effets de l'extrait ont donc été évalués sur ces 2 voies du métabolisme glucidique.

II.2.2.2.4.1. Etude des effets sur la glycogénolyse

Les effets de l'extrait sur la glycogénolyse ont été évalués par quantification du glycogène par la méthode décrite par **Jung (1941)**.

i) Principe

Le glycogène présent dans le foie peut former des spires hélicoïdales et des liaisons avec des atomes d'iode. Ces derniers peuvent ensuite être intégrés dans les hélices pour former un complexe glycogène-iode de couleur brun-acajou qui absorbe à 470 nm.

ii) Réactifs

- Lugol (Iodure de potassium (5 mM) et Iode (5 mM)) ;
- Eau distillée ;
- Ethanol (95 %) ;
- HCl (1 N).

Préparation de l'extrait de glycogène

Cinq grammes de foie frais ont été découpés et bouillis dans 50 mL d'eau distillée pendant 2 min. Les fragments de foie ont été égouttés à l'aide d'une passoire et broyés. Puis 25 mL d'eau distillée ont été ajoutés au broyat et la suspension obtenue a été bouillie pendant 5 min. Le bouillon a été centrifugé à 1500 g pendant 10 min, puis le surnageant a été récupéré avec 3 gouttes de HCl (pour précipiter les protéines). L'ensemble obtenu a été à nouveau centrifugé. Le nouveau surnageant a été mélangé avec de l'éthanol (1/4, v/v), puis centrifugé à nouveau et le surnageant final a été repris avec 2 mL d'eau distillée (l'ensemble constituant l'extrait de glycogène).

iii) Mode opératoire

Trois (3) mL d'eau distillée et une goutte de lugol ont été ajoutés à 1 mL d'extrait de glycogène et la densité optique de la coloration brun acajou a été lue à 470 nm contre le blanc.

iv) Expression des résultats

La concentration en glycogène a été déterminée en utilisant la formule suivante :

$$[\text{Glycogène}] \text{ (mg/mL)} = \frac{\text{Absorbance de l'échantillon}}{0.117} \times 2$$

II.2.2.2.4.2. Effets sur la néoglucogénèse

Les effets de l'extrait sur la néoglucogénèse ont été évalués par mesure de l'activité de la glucose-6-phosphatase hépatique. Ceci a été réalisé selon le protocole de **Baginski et al. (1974)**.

i) Principe

L'activité de la glucose-6-phosphatase est déterminée par la mesure du phosphate inorganique libéré du glucose-6-phosphate. Incubés en présence de l'acide sulfurique, de l'acide ascorbique et du molybdate d'ammonium, les ions phosphate inorganique et molybdate forment l'acide phosphomolybdique. Cet acide est réduit en phosphomolybdenum de coloration bleue dont l'absorbance a été lue à 700 nm. La coloration bleue est proportionnelle à la concentration en phosphate inorganique.

ii) Réactifs

- Tampon citrate (0,5 M ; pH 6,5) ;
- EDTA (20 mM) ;
- Glucose-6-phosphate (100 mM) ;
- Acide ascorbique / TCA (2 % /10 % ; p/v) ;
- Molybdate d'ammonium (1 % p/v) ;
- Citrate de sodium (2 % p/v).

iii) Mode opératoire

Le milieu réactionnel était constitué de : 150 µL de tampon citrate, 150 µL EDTA et 100 µL de glucose-6-phosphate. Après une préincubation à 37 °C pendant 15 min, la réaction a été initiée par l'addition de 100 µL d'extrait enzymatique d'homogénat de foie et le mélange a été incubé pendant 15 min à 37 °C. L'arrêt de la réaction s'est effectué par ajout de 1 mL d'acide ascorbique/TCA suivi d'une centrifugation à 800 g pendant 10 min. Ensuite 1 mL du surnageant a été utilisé pour l'estimation du phosphate inorganique (Pi) par la méthode de **Chen**

et al. (1956) par ajout de 0,5 mL du molybdate d'ammonium et de 1 mL de citrate de sodium. L'absorbance a été lue à 700 nm après incubation pendant 2 h à 37 °C. Deux contrôles de chaque tube ont été utilisés : dans l'un le glucose-6-phosphate a été remplacé par du tampon citrate et dans l'autre l'homogénat a été remplacé par du tampon citrate.

iv) Expression des résultats

L'activité de la glucose-6-phosphatase (G6P) a été évaluée en utilisant la formule suivante :

$$\text{Activité de la G6P (Unité / g de protéines)} = \frac{\text{Absorbance de l'échantillon}}{0,0084}$$

II.2.2.3. Effets de l'extrait sur l'adsorption et la capture cellulaire du glucose

II.2.2.3.1. Etude des effets glucophagiques de l'extrait

Ils ont été évalués à travers le test d'adsorption du glucose (*Ou et al.*, 2001).

i) Principe

Ce test est basé sur la capacité de l'extrait à complexer le glucose libre, donc à démontrer leur rôle de glucophage. Les extraits entraînent suite à la capture du glucose, une diminution de la quantité de glucose dans le milieu réactionnel. Ceci est matérialisé par la diminution de l'intensité de la couleur rose du complexe formé, qui absorbe à 505 nm.

ii) Réactifs

- Solution de glucose ;
- Kit de dosage du glucose (Fortress).

iii) Mode opératoire

Un volume de 1 mL de chaque concentration de glucose (25-50-75 et 100 mM) a été mélangé à 1 mL d'extrait à différentes concentrations (0,5-1-1,5 et 2 %). Le mélange ainsi obtenu a été incubé à 37 °C pendant 1 h. Le contrôle a été constitué par 1 mL de la solution de glucose et 1 mL d'eau distillée. Ensuite, le glucose a été dosé à l'aide du kit Fortress selon la méthode de **Trinder (1959)** et l'absorbance a été lue à 505 nm contre le blanc.

iv) Expression des résultats

Les résultats ont été exprimés en glucose adsorbé et en pourcentages d'adsorption du glucose selon les formules :

$$\text{Glucose adsorbé} = \text{Glucose}_{\text{initial}} - \text{Glucose}_{\text{restant}}$$
$$\text{Adsorption glucose (\%)} = \frac{\text{Taux glucose (initial)} - \text{Taux glucose (restant)}}{\text{Taux glucose (initial)}} \times 100$$

II.2.2.3.2. Etude des effets sur la capture cellulaire du glucose

Ils ont été évalués à travers 2 types cellulaires : les cellules insulino-dépendantes et les cellules insulino-indépendantes.

II.2.2.3.2.1. Capture cellulaire du glucose par les cellules insulino-indépendantes

Il a été évalué par le test de capture du glucose par les levures (Cirillo, 1962).

i) Principe

Similairement aux cellules humaines, les cellules de levures ont la capacité d'absorber le glucose. Cependant, l'absorption est conditionnée par la présence de composés pouvant la stimuler de façon similaire à l'insuline (insulinomimétiques). L'effet insulinomimétique se matérialise par la diminution du glucose réactionnel, caractérisée par la diminution de l'intensité de la coloration rose indicatrice du glucose, quantifiée par lecture de l'absorbance à 505 nm.

ii) Réactifs

- Glucose (25 mM) ;
- Kit de dosage du glucose (Fortress);

Préparation de la suspension de levures : la levure commerciale de boulangerie 10 % (v/v) a été préparée dans de l'eau distillée, après broyage et centrifugation à 1500 g/5 min, le surnageant a été recueilli comme suspension de levures.

iii) Mode opératoire

Un volume de 1 mL d'extrait (5 mg/mL) a été ajouté à 1 mL de glucose. Le mélange ainsi obtenu a été incubé à 37 °C pendant 10 min. La réaction a débuté par ajout de 100 µL de la suspension de levures. Le mélange a été incubé à 37 °C pendant 1 h. Après centrifugation à

1500 g/5 min, le glucose a été dosé à l'aide du kit Fortress selon la méthode de **Trinder (1959)** et l'absorbance a été lue à 505 nm. Le control a été constitué en remplaçant le volume d'extrait par un volume équivalent d'eau distillée.

iv) Expression des résultats

Les résultats ont été exprimés en glucose capté et en pourcentages d'augmentation de la capture de glucose par les levures selon les formules :

$$\text{Glucose capté} = \text{Glucose}_{\text{initial}} - \text{Glucose}_{\text{restant}}$$

$$\text{Augmentation capture glucose (\%)} = \frac{\text{Taux glucose (contrôle)} - \text{Taux glucose (essai)}}{\text{Taux glucose (contrôle)}} \times 100$$

II.2.2.3.2.2. Capture cellulaire du glucose par les cellules insulino-dépendantes

Il a été évalué à travers le test d'absorption musculaire du glucose (**Al-Awadi et al., 1985**).

i) Principe

Les cellules musculaires absorbent le glucose de façon insulino-dépendante, cependant de nombreux composés (insulinosensibilisateurs) ont la capacité de stimuler l'effet de l'insuline ou d'augmenter son efficacité, ce qui augmente l'absorption musculaire du glucose. Cette absorption accrue entraîne une diminution du glucose réactionnel et la diminution de la coloration rose du complexe indicateur du glucose, qui absorbe à 505 nm.

ii) Réactifs

- Tampon Krebs (pH 7,4 ; 4 %) ;
- Glucose (11,1 mM) ;
- Kit de dosage du glucose (Fortress);
- Insuline.

Préparation du tissu musculaire

Un rat à jeun a été sacrifié sous anesthésie, et son psoas a été prélevé, rincé dans du tampon Krebs. Le tissu musculaire a été coupé en segments de 0,25 g et incubé pendant 5 mn dans 2 mL de tampon Krebs contenant du glucose (11,1 mM).

Viabilité et numérotation cellulaire

Le but de cette opération est de dénombrer les cellules vivantes dans une quantité de 1 g de tissu musculaire. Cette opération a été réalisée par comptage au microscope optique, à l'aide d'une cellule de Thoma, avec une suspension diluée et colorée par le bleu de trypan (0,2 %). Ce dernier colore les cellules non viables qui se laissent envahir par ce colorant.

iii) Mode opératoire

Plusieurs aliquotes ont été réalisés : le tissu musculaire incubé dans le tampon Krebs contenant du glucose (11,1 mM) ; le tissu musculaire incubé dans le tampon Krebs contenant du glucose (11,1 mM) plus 100 µL d'insuline (50 mUI) ; le tissu musculaire incubé dans le tampon Krebs contenant du glucose (11,1 mM) plus 100 µL d'insuline (50 mUI) et 1 mL d'extrait (5 ; 7,5 ; 10 mg/mL). Ensuite le glucose restant a été dosé dans chaque aliquotes aux instants 0, 30 et 60 min.

iv) Expression des résultats

Les résultats ont été exprimés en glucose capté, en pourcentages de capture du glucose et en taux de variation, calculés respectivement comme suit :

$$\text{Glucose capté} = \text{Glucose}_{\text{initial}} - \text{Glucose}_{\text{restant}}$$

$$\text{Taux de capture (\%)} = \frac{\text{Taux glucose (contrôle)} - \text{Taux glucose (essai)}}{\text{Taux glucose(contrôle)}} \times 100$$

$$\text{Taux de variation (\%)} = \frac{\text{Taux glucose (ti + 30)} - \text{Taux glucose (ti)}}{\text{Taux glucose(ti + 30)}} \times 100$$

II.2.2.4. Effets de l'extrait sur la digestion et/ou l'absorption intestinale des glucides et sur la capacité régulatoire des cellules béta-pancréatiques

Pour cette partie, des rats normoglycémiques de souche *Wistar* ont été utilisés.

Ils ont été mis à jeun 12 h avant les débuts et pendant toute la durée des expériences, avec accès à de l'eau. L'extrait et les médicaments de référence ont été administrés par gavage unique à l'aide d'une sonde œsophagienne.

Le schéma expérimental utilisé a été le suivant :

- 1 groupe témoin négatif de 5 rats recevant par gavage unique de l'eau distillée ;
- 1 groupe témoin positif de 5 rats recevant par gavage unique le substrat (glucose, amidon ou sucrose) ;
- 1 groupe essai de 5 rats recevant par gavage unique le substrat plus l'extrait (400 mg/kg de PC).
- 1 groupe référence de 5 rats recevant par gavage unique le substrat plus l'acarbose (3 mg/kg de PC) ou le glibenclamide (4 mg/kg de PC);

Le volume d'administration des substrats, extrait et références était de 5 mL/kg de PC.

Une légère piqure au bout distal de la queue a permis d'obtenir une légère saignée qui a été déposée sur une bandelette réactive imprégnée de glucose oxydase. La lecture de la glycémie s'est effectuée à l'aide du glucomètre (marque *Gluko-Plus*), 10 secondes après le dépôt de la goutte de sang sur la bandelette.

II.2.2.4.1. Effets sur la digestion et/ou l'absorption des glucides

Ces mécanismes ont été évalués à travers les tests de digestion et/ou d'absorption de l'amidon et du sucrose (**Vickram *et al.*, 2014 avec quelques modifications portant sur les temps de prises des glycémies**).

II.2.2.4.1.1. Test de digestion de l'amidon

La glycémie initiale (au temps 0 min) a été prise juste avant l'administration de l'extrait et de la référence (Acarbose). Trente minutes après administration de l'extrait et de la référence, une solution d'amidon (2 g/kg de PC) a été administrée aux animaux de tous les groupes, excepté ceux du groupe témoin négatif. Les glycémies ont été déterminées par la suite aux temps 1 h, 2 h et 3h après administration de l'amidon.

II.2.2.4.1.2. Test de digestion du sucrose

Le protocole a été le même que celui de digestion de l'amidon aux seules différences que : le substrat ici était le sucrose (2 g/kg de PC) et les glycémies ont été déterminées par la suite aux temps 30 min, 1 h, 2 h et 3h après administration du sucrose.

Expression des résultats

Les résultats ont été exprimés en glycémies et en pourcentages de variation de la glycémie calculés comme suit :

$$\text{Variation (\%)} = \frac{\text{Glycémie (t)} - \text{Glycémie (t0)}}{\text{Glycémie (t)}} \times 100$$

II.2.2.4.2. Effets sur la régulation de la capacité sécrétoire des cellules béta résiduelles

Ce mécanisme a été évalué par le test de tolérance au glucose (**Vigneaud et Karr, 1925**).

Le protocole a été le même que celui de digestion du sucrose, aux seules différences que : le substrat ici était le glucose (2 g/kg de PC) et la référence était le glibenclamide.

II.2.3. Partie III : Effets de l'extrait sur les complications de l'hyperglycémie

Cette partie a été menée sur les plasmas, homogénats d'organes et hémolysats obtenus après sacrifice des rats hyperglycémiques.

II.2.3.1. Préparation du plasma, des homogénats d'organes et des hémolysats

i) Réactifs

- Chlorure de sodium 0,9 % (9g de NaCl dans 1 L d'eau distillée) ;
- Tampon phosphate (0,1 M ; pH 7,4).

ii) Mode opératoire

➤ Préparation du plasma

Le sang a été collecté dans des tubes EDTA, laissé au repos pendant 4 heures à température ambiante puis centrifugé pendant 10 min à 1500 g à 25 °C. Le plasma a été collecté, aliquoté, puis conservé dans des tubes eppendorfs à -20 °C.

➤ Préparation de l'hémolysat

Après centrifugation du sang total, un volume de 100 µL de culot a été introduit dans des tubes coniques. Le culot a été lavé dans 2 mL d'une solution de NaCl (0,9 %) et centrifugé à 1500 g pendant 10 min, à température ambiante. Ce processus a été répété 2 fois. L'hémolyse a été réalisée en ajoutant 2 mL d'eau distillée. Ce dernier a été centrifugé à 1500 g pendant 10 min à 25 °C. Le surnageant (hémolysat) a été récupéré, aliquoté et conservé à -20 °C.

➤ Préparation des homogénats d'organes

Les organes de foie, reins cœur et de pancréas ont été prélevés par dissection. Les organes prélevés ont été lavés dans la solution de NaCl (0,9 %), essorés, pesés et broyés séparément dans un mortier ; ensuite le broyat a été homogénéisé dans 10 % (poids/volume) de tampon phosphate (0,1 M ; pH 7,4). Puis centrifugés à 1500 g pendant 10 min à 25 °C et les surnageants ont été prélevés et conservés à -20 °C.

NB : La glycation de l'hémoglobine et le stress oxydant sont au centre des complications à la fois micro et macrovasculaires associées à l'hyperglycémie. Nous avons donc au préalable étudié les effets de l'extrait sur ces 2 désordres.

II.2.3.2. Effets de l'extrait sur la glycation de l'hémoglobine

Le glucose est capable de s'associer non enzymatiquement aux groupements N-terminaux des résidus de Valine et de Lysine de la chaîne bêta de l'hémoglobine formant ainsi l'hémoglobine glyquée. Le taux d'hémoglobine glyquée étant proportionnel à la teneur en glucose dans le sang, l'hémoglobine glyquée est donc un marqueur de contrôle de l'hyperglycémie (Shariq *et al.*, 2016).

➤ Dosage de l'hémoglobine

La méthode utilisée pour la détermination de la concentration en hémoglobine était celle décrite par Dacie et Lewis (1994).

i) Principe

En présence de ferricyanure de potassium alcalin, l'hémoglobine et ses dérivés sont oxydés en méthémoglobine. La méthémoglobine formée réagit avec le ferricyanure de potassium pour donner la cyanméthémoglobine qui présente un maximum d'absorption à 540 nm. L'intensité de la coloration à cette longueur d'onde est proportionnelle à la concentration d'hémoglobine totale.

ii) Réactifs

- Réactif de Drabkin : 200 mg de Ferricyanure de potassium, 50 mg de Cyanure de potassium et 140 mg de Dihydrogénophosphate de potassium ont été mélangés à 1000 ml d'eau distillée ;
- Solution étalon d'hémoglobine (18 g/dL).

iii) Mode opératoire

Dans 4 mL de réactif de Drabkin, a été introduit 0,02 mL d'hémolysât. Après homogénéisation, les tubes ont été incubés à température ambiante pendant 15 min. L'absorbance a été lue à 540 nm contre le blanc.

iv) Expression des résultats

Les résultats ont été exprimés selon la formuleci-dessous :

$$[\text{Hb}] = \frac{\text{DO}_{\text{test}}}{\text{DO}_{\text{étalon}}} \times [\text{Hb}]_{\text{étalon}} \text{ (g/dL)}$$

➤ Dosage de l'hémoglobine glyquée

La méthode utilisée pour la détermination du taux d'hémoglobine glyquée était celle décrite par **Sudhakar et Pattibiraman (1981)**.

i) Principe

Les glucides en milieu acide sulfurique et à chaud sont déshydratés en dérivés du furfural (le glucose fournit de l'hydroxyfurfural) qui se combinent facilement avec le phénol et donnent une complexe rose-saumon qui absorbe à 490 nm.

ii) Réactifs

- Oxalate (0,3 M) ;
- Acide trichloroacétique (40 %) ;
- Phénol (80 %) ;
- Acide chlorhydrique (1 M).

iii) Mode opératoire

Un volume de 0,2 mL d'hémolysât a été introduit dans un tube et préincubé à 37°C pendant 15 min, puis 1,8 mL d'oxalate ont été ajoutés et le mélange obtenu a été homogénéisé et porté au bain-marie bouillant pendant 4 h. Après refroidissement dans la glace, a été ajouté 1 mL d'acide trichloroacétique et le mélange a été centrifugé à 1000 g pendant 10 min. Ensuite 1,5 mL du surnageant ont été prélevés et transférés dans un autre tube à essai. Puis ont été ajoutés tour à tour 0,05 mL de phénol et 3 mL d'acide chlorhydrique. Le mélange obtenu a été incubé à 37 °C pendant 15 min. La densité optique a été lue à 490 nm contre le blanc. Un étalon de glucose (10-50 µg) a été traité de la même façon.

iv) Expression des résultats

Le taux d'hémoglobine glyquée a été exprimé en pourcentage de l'hémoglobine totale selon la formule suivante :

$$\text{HbA1c (\%)} = \frac{\text{HbA1c}}{[\text{Hb}]} \times 100$$

II.2.3.3. Effets de l'extrait sur le stress oxydant

Il est démontré que l'hyperglycémie est par plusieurs mécanismes tels la glycation protéique, ou la voie des polyols, à l'origine de la genèse du stress oxydant marqué par la production excessive des pro-oxydants et la diminution des défenses antioxydantes (Tangvarasittichai, 2015). Il a donc été question dans cette partie d'évaluer les effets de l'EHE du fruit de *B. toxisperma* sur quelques marqueurs des statuts anti et pro-oxydants.

II.2.3.3.1. Marqueurs du système antioxydant

Trois marqueurs ont été évalués parmi lesquels, un non enzymatique (Capacité antioxydante totale) et 2 enzymatiques (activités de la catalase et de la superoxyde dismutase).

II.2.3.3.1.1. Capacité antioxydante totale

La capacité antioxydante totale a été quantifiée par le protocole de Prieto *et al.* (1999).

i) Principe

Cette technique est basée sur la réduction de molybdène Mo (VI) présent sous la forme d'ions molybdate MoO_4^{2-} en molybdène Mo (V) MoO^{2+} en présence des antioxydants et à pH acide pour former un complexe vert de phosphate/Mo(V) qui absorbe à 695 nm et dont l'intensité de la coloration est proportionnelle au pouvoir réducteur de l'extrait.

ii) Réactifs

- Acide sulfurique ;
- Molybdate d'ammonium ;
- Phosphate de sodium ;
- Eau distillée ;
- Trolox.

Réactif de travail : Il était constitué d'acide sulfurique (0,6 M), de molybdate d'ammonium (4 mM) et de phosphate de sodium (28 mM), préparé dans de l'eau distillée.

iii) Mode opératoire

Un volume de 0,3 mL de plasma ou homogénat a été mélangé à 3 mL de solution du réactif de travail. Les tubes ont été vissés et incubés à 95°C pendant 90 min. Après refroidissement, l'absorbance des solutions a été mesurée à 695 nm. Le Trolox a été utilisé comme standard.

iv) Expression des résultats

La capacité antioxydante totale a été calculée à partir de la courbe d'étalonnage du Trolox ($y = 0,00886x$; $R^2 = 0,995$) et exprimée en milligramme d'équivalents Trolox par milligramme d'extrait.

II.2.3.3.1.2. Mesure de l'activité de la catalase

L'activité de la catalase a été quantifiée par le protocole de **Sinha (1972)**.

i) Principe

Elle est basée sur le fait que la catalase présente dans l'échantillon réduit H_2O_2 en H_2O et O_2 . Le dichromate chauffé en présence du peroxyde d'hydrogène réagit avec l'acide acétique pour former le chromure d'acétate. La réaction est suivie par la diminution de l'absorbance à 620 nm toutes les 30 secondes pendant 60 secondes.

ii) Réactifs

- Tampon phosphate (0,01 M ; pH 7) ;
- Peroxyde d'hydrogène (0,2 M) ;
- Dichromate (5 %) ;
- Acide acétique concentré.

iii) Mode opératoire

Un volume de 0,1 mL d'hémolysât ou homogénat a été ajouté à 250 μ L de tampon phosphate. A ce mélange ont été ajoutés 0,2 mL de peroxyde d'hydrogène et la réaction a été stoppée après 30 et 60 secondes par l'addition de 2 mL du réactif dichromate/acide acétique (1:3, v/v). Tous les tubes ont été chauffés dans un bain d'eau bouillante pendant 10 min, puis refroidis et l'absorbance a été lue à 620 nm. Un gamme d'étalonnage de peroxyde d'hydrogène a été préparé et traité de la même façon que les essais.

iv) Expression des résultats

L'activité de la catalase a été exprimée en mmole de peroxyde d'hydrogène consommée par min/mg de protéines et calculée à partir de l'équation d'étalonnage ($y = 0,0835x$; $R^2 = 0,9888$).

II.2.3.3.1.3. Mesure de l'activité de la superoxyde dismutase (SOD)

L'activité de la SOD a été quantifiée par le protocole de **Misra et Fridovich (1972)**.

i) Principe

La méthode est basée sur le fait que la SOD présente dans l'échantillon inhibe l'oxydation de l'adrénaline en adrénochrome qui absorbe à 480 nm.

ii) Réactifs

- Tampon carbonate (0,05 M ; pH 10,2) ;
- Adrénaline (0,3 mM).

iii) Mode opératoire

Un volume de 0,2 mL d'hémolysât ou homogénat a été ajouté à 2,5 mL de tampon carbonate. La réaction a commencé après ajout de 0,3 mL d'adrénaline fraîchement préparé dans le tampon. Après mélange, l'augmentation de la DO à 480 nm a été lue toutes les 30 secondes pendant 150 secondes. Un contrôle a été réalisé en remplaçant l'échantillon par de l'eau distillée.

iv) Expression des résultats

Une unité de SOD est la quantité de SOD nécessaire pour entraîner 50 % d'inhibition de l'oxydation de l'adrénaline en adrénochrome pendant une minute.

$$\Delta DO \text{ min} = \frac{DO2 - DO1}{2}$$

DO1= DO à t=0mn, DO2= DO à t=120mn

% d'inhibition = ((ΔDO du blanc- ΔDO échantillon)/ ΔDO du blanc) $\times 100$

50 % d'inhibition = 1 unité

X % inhibition = y unités

SOD unité/mL = y x 5.

$$\text{SOD (unités/mg de protéines)} = \frac{\text{SOD unité/mL}}{\text{Protéines mg/mL}}$$

NB : Les protéines totales ont été dosées selon le protocole décrit dans l'étude de toxicité, et les résultats (voir Annexe) utilisée pour les expressions des marqueurs enzymatiques du statut antioxydant.

II.2.3.3.2. Marqueurs du système pro-oxydant

Les marqueurs du statut pro-oxydant évalués étaient ceux de la peroxydation lipidique (hydroperoxydes et malonedialdehydes).

II.2.3.3.2.1. Dosage des hydroperoxydes

Les taux d'hydroperoxydes ont été quantifiés en suivant le protocole de **Jiang *et al.* (1992)**.

i) Principe

En milieu acide, l'ion peroxyde entraîne l'oxydation de l'ion ferreux (Fe^{2+}) en ion ferrique (Fe^{3+}). Le xylénol orange présent, forme avec le Fe^{3+} un complexe Fe^{3+} -xylénol orange dont la densité optique peut être lue à 560 nm.

ii) Réactifs

- Butylhydroxytoluène;
- Xylénol orange ;
- Sulfate d'ammonium ;
- Ethanol (95 %) ;
- Acide sulfurique (250 mM).

Préparation du réactif de FOX

Le réactif de FOX a été préparé en mélangeant 88 mg de butylhydroxytoluène ; 7,6 mg de xylénol orange et 9,8 mg de sulfate d'ammonium. On y a ensuite ajouté 90 mL d'éthanol et 10 mL d'acide sulfurique (250 mM). Le mélange obtenu a été homogénéisé et conservé à température ambiante.

iii) Mode opératoire

A 100 μL d'homogénat ou de plasma, ont été ajoutés 900 μL du réactif de Fox. L'ensemble a été incubé au bain marie à 37 °C pendant 30 min. La densité optique du complexe coloré formé a été lue à 560 nm.

iv) Expression des résultats

La concentration des hydroperoxydes a été exprimée en mM d'hydroperoxyde à partir du coefficient d'extinction moléculaire ($\epsilon = 4,52 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).

$$[\text{Hydroperoxydes}] (\mu\text{M}) = \frac{\text{DO}}{\epsilon \times l}$$

Avec l (longueur de la cuve) = 1 cm.

II.2.3.3.2.2. Dosage du malondialdéhyde (MDA)

Les taux d'hydroperoxydes ont été quantifiés en suivant le protocole de **Yagi (1976)**.

i) Principe

Les composés carbonylés à l'instar du malondialdéhyde réagissent avec l'acide thiobarbiturique (TBA) pour donner des chromophores de couleur rose absorbant à 532 nm.

ii) Réactifs

Pour 100 ml de réactif:

- Acide trichloroacétique (20 % p/v) ;
- Acide thiobarbiturique (0,375 % p/v);
- HCl (1 N) ;
- Butylhydroxytoluène (0,01 % p/v).

Préparation de la solution de TBA

Trois cents soixante quinze milligrammes (375 mg) d'acide thiobarbiturique, 20 g d'acide trichloroacétique, 0,01 g de de butylhydroxytoluène, 25 mL de HCl (1N) et 50 mL d'eau distillée ont été introduits dans un bécher. La solution obtenue a été chauffée à 40 °C dans un bain-marie jusqu'à solubilisation complète de l'acide thiobarbiturique, puis transférée dans une fiole de 100 mL. Le volume a été complété avec de l'eau distillée jusqu'au trait de jauge.

iii) Mode opératoire

Dans des tubes à essai en verre et à vis, ont été introduits 100 μL de plasma ou homogénat, 400 μL de réactif d'acide thiobarbiturique, puis les tubes ont été fermés hermétiquement et chauffés au bain-marie à 100 °C pendant 15 minutes. Après refroidissement dans un bain d'eau froide pendant 30 minutes en laissant les tubes ouverts pour permettre

l'évacuation des gaz formés lors de la réaction, les tubes ont été centrifugés à 1500g pendant 5 minutes et l'absorbance du surnageant a été lue à 532 nm.

iii) Expression des résultats

La concentration du MDA a été déterminée en utilisant son coefficient d'extinction moléculaire ($\epsilon = 1,53 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).

$$[\text{MDA}] (\text{M}) = \frac{\text{DO}}{\epsilon \times l}$$

Avec l (longueur de la cuve) = 1 cm.

II.2.3.3.3. Propriété antioxydante *in vitro*

Trois mécanismes antioxydants ont été évalués : antiradicalaire, réducteur et chélateur de métaux.

II.2.3.3.3.1. Etude du pouvoir antiradicalaire

Le pouvoir antiradicalaire a été évalué sur 2 types de radicaux : synthétique (DPPH et ABTS) et biologique (NO).

➤ **Activité DPPH antiradicalaire (Katalinié *et al.*, 2004)**

i) Principe

Les antioxydants contenus dans les échantillons sont capables de piéger le radical DPPH· de coloration violette, par transfert d'atome d'hydrogène pour former le DPPH-H stable. La décroissance de l'absorbance à 517 nm, résultant du changement de couleur initiale au fur et à mesure que le radical est piégé est proportionnelle à l'activité de piégeage de l'échantillon.

ii) Réactifs

- DPPH (0,025 g/L) ;
- Ethanol (95 %) ;
- Catéchine.

iii) Mode opératoire

Un volume de 50 μL d'extrait (1-2-3-4 et 5 mg/mL) préparé dans du méthanol a été ajouté à 1,950 μL de la solution méthanoïque de DPPH fraîchement préparée. Le mélange a été incubé à l'abri de la lumière pendant 30 minutes, ensuite l'absorbance a été lue à 515 nm contre le contrôle constitué du DPPH. La catéchine a été utilisée comme référence.

iv) Expression des résultats

Les résultats ont été exprimés en pourcentage de piégeage du radical DPPH selon la formule suivante :

$$\text{Piégeage du radical DPPH} \cdot (\%) = \frac{A_c - A_e}{A_c} \times 100$$

A_c = Absorbance contrôle à t = 0 min. **A_e** = Absorbance de l'essai après 30 min d'incubation.

➤ **Activité ABTS antiradicalaire (Re *et al.*, 1999)**

i) Principe

En réagissant avec le permanganate de potassium, l'ABTS forme le radical ABTS⁺ de couleur bleue à verte, l'ajout d'un antioxydant réduit ce radical et provoque la décoloration du mélange. Cette décoloration est mesurée par spectrophotométrie à 734 nm et est proportionnelle à l'activité des antioxydants présents dans l'échantillon.

ii) Réactifs

- ABTS (7,4 mM) ;
- Permanganate de potassium (4,9 mM) ;
- Tampon phosphate (pH 7,4 ; 0,1 mM) ;
- Catéchine.

Préparation de la solution d'ABTS⁺ :

-Solution 1 : Elle a été obtenue en dissolvant 19 mg d'ABTS dans 5 mL d'eau distillée ;

-Solution 2 : Elle a été obtenue en dissolvant 3,871 mg de permanganate de potassium dans 5 mL d'eau distillée ;

-Solution de travail : Elle a été obtenue en mélangeant les 2 solutions. Puis le mélange obtenu a été laissé à l'obscurité, 12 à 16 h avant utilisation.

iii) Mode opératoire

Un volume de 100 µL d'extrait (1-2-3-4 et 5 mg/mL) préparé dans de l'eau a été ajouté à 1000 µL de la solution d'ABTS⁺. Après 30 minutes d'incubation à température ambiante à l'abri de la lumière, L'absorbance a été lue à 734 nm contre contrôle constitué de la solution d'ABTS⁺. La catéchine a été utilisée comme référence.

iv) Expression des résultats

Les résultats ont été exprimés en pourcentage de piégeage du radical ABTS⁺ selon la formule suivante :

$$\text{Piégeage du radical ABTS}^+ (\%) = \frac{A_c - A_e}{A_c} \times 100$$

A_c = Absorbance contrôle à t = 0 min. **A_e** = Absorbance de l'essai après 30 min d'incubation.

➤ Effet inhibiteur du radical oxyde nitrique (NO[•]) (Sreejayan et Rao, 1997)

i) Principe

Au cours de l'expérience, le NO[•] généré par le nitroprusside de sodium au pH physiologique interagit avec l'oxygène pour produire les ions nitrites qui seront mis en évidence par le réactif de Greiss. Plus l'extrait est actif, moins il y a production d'ions nitrites et plus faible est l'absorbance lue à 540 nm.

ii) Réactifs

- Acide acétique glacial (20 %) ;
- Acide sulfanilique (0,33 %) ;
- Méthanol (0,2 %) ;
- Tampon phosphate (pH 7,4 ; 50 mM) ;
- Naphtyléthylène diamine dihydrochloride (0,1 %) ;
- Sodium nitroprusside (10 mM) ;
- Catéchine.

iii) Mode opératoire

A un volume de 1 mL d'extrait (1-2-3-4 et 5 mg/mL) préparé dans du méthanol a été ajouté 2 mL de sodium nitroprusside 10 mM (préparé dans le tampon phosphate). Le mélange a été homogénéisé et incubé à température ambiante pendant 15 min. Après incubation, 0,5 mL du mélange réactionnel a été mélangé à 1 mL d'acide sulfanilique (0,33% dans l'acide acétique glacial 20%). Après repos pendant 5 min pour diazotation complète, 1 mL de naphtyléthylène diamine dihydrochloride (0,1 %) a été ajouté, et la solution incubée à température ambiante pendant 30 min. L'absorbance a été lue à 540 nm. Le contrôle a été réalisé en remplaçant l'extrait par une solution de méthanol. La catéchine a été utilisée comme référence.

iv) Expression des résultats

Les résultats ont été exprimés en pourcentage de piégeage du radical NO selon la formule suivante :

$$\text{Piégeage du radical NO (\%)} = \frac{A_c - A_e}{A_c} \times 100$$

A_c = Absorbance contrôle à t = 0 min. **A_e** = Absorbance de l'essai après 30 min d'incubation.

Au terme des activités antiradicalaires, les concentrations de piégeage 50 (CP₅₀) : concentrations qui piègent 50 % de radicaux, ont été calculés à partir de la régression logarithmique des différents pourcentages de piégeage.

II.2.3.3.2. Etude du pouvoir réducteur

Le pouvoir réducteur a été évalué à travers les tests de réduction du molybdène VI et du fer ferrique.

➤ Test du pouvoir réducteur (Jayaprakash *et al.*, 2001)

i) Principe

Ce test évalue le potentiel des antioxydants à réduire le fer ferrique en ferreux. En présence d'antioxydants, le ferrocyanide de potassium, l'acide trichloro acétique et le chlorure de fer forme un complexe absorbant à 700 nm. L'augmentation de l'absorbance est proportionnelle au pouvoir réducteur de l'échantillon.

ii) Réactifs

- Tampon Phosphate (0,2 M ; pH 6,6) ;
- Ferrocyanide de potassium (1 % p/v) ;
- Acide trichloro acétique (10 % p/v) ;
- Chlorure de fer (0,1 % p/v) ;
- Catéchine.

iii) Mode opératoire

A 2,5 mL de tampon phosphate, ont été ajoutés 2,5 mL de ferrocyanide de potassium et 1 mL d'extrait préparé dans de l'eau. L'ensemble a été incubé à 50 °C pendant 20 min. Par la suite, 2,5 mL d'acide trichloro acétique ont été ajoutés et le mélange réactionnel a été centrifugé à 3000 trs/min pendant 10 min. Ensuite 2,5 mL du surnageant ont été mélangés à 2,5 mL d'eau

distillée et 0,5 mL de chlorure de fer. L'absorbance de la solution finale a été lue à 700 nm contre le blanc. La catéchine a été utilisée comme référence.

iv) Expression des résultats

Les résultats ont été exprimés en pourcentages de réduction selon la formule suivante :

$$\text{Réduction (\%)} = \frac{\text{DO essai} - \text{DO blanc}}{\text{DO essai}} \times 100$$

➤ **Capacité antioxydante totale** : elle a été évaluée selon le protocole décrit dans l'étude *in vivo*, l'échantillon ayant été remplacé par l'extrait à plusieurs concentrations (5-6,25-7,5-8,75-10 mg/mL).

II.2.3.3.3. Etude du pouvoir chélateur des métaux

Ce potentiel a été réalisé à travers les tests de chélation du Cu^{2+} et du Fe^{2+} .

➤ **Activité antihémolytique (Arbos *et al.*, 2008)**

i) Principe

Ce test est basé sur la réaction des hématies soumises à une agression de type oxydatif dans des conditions strictement contrôlées et standardisées. Les défenses antioxydantes intra et extracellulaires vont entrer en jeu pour résister à cette agression afin de maintenir l'intégrité membranaire et les fonctions cellulaires, jusqu'à ce que la membrane en soit modifiée au point de laisser échapper le contenu cellulaire. L'hémoglobine se retrouve alors dans le surnageant lorsque les antioxydants endogènes érythrocytaires sont consommés. Le suivi de l'hémolyse se fait par spectrophotométrie à 540 nm.

ii) Réactifs

- CuSO_4 (0,1 M) ;
- NaCl (0,9 %) ;
- Catéchine.

Isolement et conservation des globules rouges : le sang d'un rat a été collecté dans un tube contenant de l'EDTA et les globules rouges séparés du surnageant (plasma et couche de globules blancs) par centrifugation à 1500 g pendant 15 minutes. Les globules rouges ainsi obtenus ont été lavés 3 fois avec du sérum physiologique (NaCl 0,9 %). La suspension de

globules rouges (hématocrite à 33 %) ainsi obtenue a été soumise à une agitation douce et conservée au frais à une température de 4°C.

iii) Mode opératoire

Un volume de 0,2 mL d'extrait (5-6,25-7,5-8,75 et 10 mg/mL) a été mélangé à 1 mL de NaCl (0,9 %). Au mélange a été ajouté 0,1 mL de la suspension de globules rouges. L'ensemble a été incubé à température ambiante pendant 30 minutes, puis 0,1 mL de CuSO₄ (0,1 M) a été ajouté pour induire l'hémolyse. Après 30 minutes d'incubation à température ambiante, l'absorbance a été lue à 532 nm contre un blanc réalisé à partir de 1,3 mL de NaCl et 0,1 mL de la suspension. L'hémolyse totale a été réalisée en ajoutant à 0,2 mL de NaCl (0,9 %) ; 0,1 mL de la suspension pendant 30 minutes suivi de l'ajout de 1,1 mL de CuSO₄ (0,1 M).

iv) Expression des résultats :

Les résultats ont été exprimés en taux de protection de l'hémolyse selon la formule :

$$\text{Taux de protection (\%)} = \frac{\text{DO hémolyse totale} - \text{DO essai}}{\text{DO hémolyse totale}} \times 100$$

➤ Peroxydation lipidique (Prassanth *et al.*, 2000)

i) Principe

Au pH physiologique, FeSO₄ attaque les acides gras polyinsaturés avec déclenchement de la peroxydation lipidique qui peut être suivie par le taux de MDA produit, lequel absorbe à 532 nm. En présence d'antioxydants, il y a inhibition de l'effet du FeSO₄ sur les acides gras polyinsaturés avec pour conséquence la diminution du taux de MDA produit.

ii) Réactifs

- Chlorure de sodium (0,9 %) ;
- Sulfate de fer (15 mM) ;
- Acide thiobarbiturique (1 %) ;
- Acide chlorhydrique (10 %) ;
- Acide ascorbique (6 mM) ;
- Catéchine.

Préparation de l'homogénat de foie : le foie d'un rat a été prélevé par dissection puis lavé dans la solution de chlorure de sodium (0,9 %), essoré, pesé et broyé dans un mortier ; ensuite le broyat a été homogénéisé dans 10 % (poids/volume) de tampon phosphate (0,1 M ; pH 7,4). L'ensemble a été centrifugé à 1500 g pendant 10 min à 25 °C. Le surnageant (homogénat) a été prélevé pour le test.

iii) Mode opératoire

Un volume de 300 µL d'extrait (0,25-0,5-0,75-1 mg/mL) a été ajouté à 500 µL d'homogénat de foie. Le mélange a été incubé avec 100 µL de chlorure de sodium et la peroxydation lipidique a été initiée par ajout de 100 µL de sulfate de fer. Le mélange a été incubé à 37 °C/30 min. Un volume de 1000 µL d'acide thiobarbiturique (1 %)/acide chlorhydrique (10 %) à égal volume, a été ajouté à la solution suivie de l'ajout de 1000 µL d'acide ascorbique. Le mélange final a été chauffé à 80 °C/20 min dans un bain-marie et refroidi puis centrifugé et la DO lue à 532 nm. Le contrôle a été réalisé en absence d'extrait. La catéchine a été utilisée comme standard.

iv) Expression des résultats :

Les résultats ont été exprimés en pourcentages d'inhibition de la lipopéroxydation selon la formule :

$$\text{Inhibition de la lipopéroxydation (\%)} = \frac{\text{DO control} - \text{DO essai}}{\text{DO control}} \times 100$$

II.2.3.4. Effets de l'extrait sur les complications microvasculaires de l'hyperglycémie

L'hyperglycémie est associée à la genèse de composés toxiques à l'instar des pro-oxydants pouvant endommager les organes comme le foie et les reins (**Chowdhury et al., 2019 ; Jamaludin et al., 2016**). Nous avons donc évalué les effets de l'extrait sur l'hépatotoxicité induite par les pro-oxydants par évaluation des activités plasmatiques de l'ALAT et de l'ASAT, et sur la néphrotoxicité par évaluation de l'urémie et de la créatininémie.

II.2.3.4.1. Effets sur l'hépatotoxicité

Ils ont été évalués à travers le dosage des activités des transaminases ALAT et ASAT, d'après le protocole de **Reitman et Frankel (1957)** tel que décrit dans l'étude de toxicité.

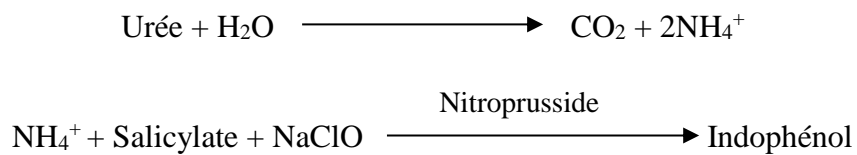
II.2.3.4.2. Effets sur la néphrotoxicité

Ils ont été évalués à travers la détermination de la créatininémie, d'après le protocole de **Bartels *et al.* (1972)** tel que décrit dans l'étude de toxicité, et la détermination de l'urémie.

L'urée a été dosé d'après le protocole de **Bartels *et al.*, (1972)**.

i) Principe :

L'urée est hydrolysée en NH_4^+ et CO_2 . NH_4^+ formé réagit avec le salicylate et l'hypochlorite pour former un indophénol de couleur verte qui absorbe à 580 nm et dont l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration d'urée.



ii) Réactifs (kit CYPRESS) :

- Réactif 1 (tampon) :
Tampon phosphate (pH 6,7 ; 50mM) ;
EDTA (2 mM) ;
Salicylate de sodium (400 mM) ;
Nitroprussiate de sodium (10 mM).
- Réactif 2 (NaClO) :
Hypochlorite de sodium (140 mM) ;
Soude (150 mM).
- Réactif 3 :
Uréase (30000 U/I).
- Etalon Urée (50 mg/dL)

Préparation de la solution de travail

La solution de travail a été réalisée en mélangeant à volumes égaux les réactifs 1 et 3.

iii) Mode opératoire

Dans des tubes à essai, 10 µL de plasma ou de standard ont été ajoutés à 1 mL de la solution de travail. Le mélange obtenu a été agité et incubé pendant 10 minutes à température ambiante, ensuite 1 mL du réactif 2 a été ajouté et après agitation et incubation à température ambiante pendant 10 minutes, l'absorbance a été lue à 580 nm contre le blanc.

iv) Expression des résultats

$$[\text{Urée}] = \frac{\text{DO de l'essai}}{\text{DO de l'étalon}} \times [\text{Etalon}]$$

II.2.3.5. Effets de l'extrait sur le risque cardiovasculaire

L'hyperglycémie et l'insulinorésistance associée sont à l'origine du catabolisme des HDL-c et des taux plasmatiques élevés de triglycérides, de cholestérol et de petites et denses particules de LDL-c (Schofield *et al.*, 2016). Il a donc été question dans cette rubrique d'évaluer les effets de l'extrait sur les marqueurs du profil lipidique et aux travers de ces derniers, sur le risque d'athérogénicité.

II.2.3.5.1. Marqueurs du profil lipidique

Les taux plasmatiques de triglycérides et de cholestérol total ont été quantifiés selon les d'après le protocole respectifs de Fossati et Principe (1982) et de Roeschlau *et al.* (1974) tel que décrits dans l'étude de toxicité.

II.2.3.5.1.1. Dosage du Cholestérol-HDL

i) Principe (Young, 2001)

Les lipoprotéines, chylomicrons, VLDL et LDL sont précipités par l'ajout de l'acide phosphotungstique et du chlorure de magnésium. Après centrifugation, le surnageant clair contient la fraction de HDL qui est testée avec le réactif du kit CHRONOLAB pour le cholestérol.

ii) Réactifs (kit CHRONOLAB)

- Etalon Cholestérol-HDL (200 mg/dL) ;
- Réactif précipitant:

Acide phosphotungstique (14 mM) ;

Chlorure de magnésium (2 mM) ;

- Réactif du cholestérol (réactif de travail, voir dosage du cholestérol).

iii) Mode opératoire

A 200 µL de plasma, ont été ajoutés 20 µL du réactif précipitant. L'ensemble a été laissé reposer pendant 10 min à température ambiante, puis centrifugé à 3000 g/10 min à 25 °C. Le surnageant a été collecté, puis 10 µL du surnageant ou de standard ont été ajoutés à 1000 µL du réactif du cholestérol ; l'ensemble a été mélangé et incubé pendant 10 min à 25 °C. L'absorbance de l'échantillon a été lue contre le blanc réactif à 505 nm dans les 60 min qui suivent la fin de l'incubation.

iv) Expression des résultats

Les taux de HDL-c ont été calculés comme suit :

$$\text{Cholestérol HDL (mg/dl)} = \frac{\text{absorbance de l'échantillon}}{\text{absorbance de l'étalon}} \times \text{valeur de l'étalon}$$

Conversion en unités SI (mmol/L) = mg/dL x 0,0259.

II.2.3.5.1.2. Détermination du Cholestérol-LDL

La teneur en LDL-c a été déterminée par la méthode de différence selon l'équation de Friedewald *et al.* (1972):

$$\text{Cholestérol-LDL (mg/dL)} = \text{Cholestérol total} - \text{Cholestérol-HDL} - (\text{Triglycérides}/5)$$

II.2.3.5.2. Risque d'athérogénicité

Par la suite, afin d'évaluer le risque d'athérogénicité, les indices ci-dessous ont été calculés, selon les formules suivantes :

- ✓ Ratio du Risque Cardiaque (RRC), $RRC = \text{Cholestérol Total}/\text{HDL-c}$ (Ikewuchi et Ikewuchi, 2009) ;

- ✓ Coefficient Athérogénique (CA), $CA = (\text{Cholestérol Total} - \text{HDL-c})/\text{HDL-c}$ (**Ikewuchi et Ikewuchi, 2009**) ;
- ✓ Indice Athérogénique du Plasma (IAP), $IAP = \log \text{Triglycérides}/\text{HDL-c}$ (**Dobiášová, 2004**) ;
- ✓ Non-HDL-c = Cholestérol Total - HDL-c (**Anie, 2008**).

II.2.4. Analyses statistiques

Le logiciel SPSS (*Statistical Package for Social Science*) version 17.0 pour Windows a été utilisé pour l'analyse statistique des résultats. Le test d'ANOVA (*Analysis Of Variance*) à un facteur suivi d'un test *post-hoc* (LSD) a été utilisé pour comparer les moyennes des différents groupes. Tous les résultats ayant un $p < 0,05$ ont été considérés comme significatifs. Les résultats ont été exprimés sous la forme de moyenne \pm écart-type ou moyenne \pm erreur sur la moyenne. Un microscope de marque Axioskop 40 relié à un ordinateur doté de logiciels MR Grab 1.0 et Axio Vision 3.1 a servi à l'analyse histologique.

**CHAPITRE III:
RESULTATS ET
DISCUSSION**

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

III.1. Résultats

III.1.1. Résultats partiels I

III.1.1.1. Résultats de l'étude de toxicité aiguë

L'administration de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* à la dose de 2000 mg/kg de PC n'a entraîné aucun signe anormal des paramètres comportementaux que sont : la faiblesse, la mobilité, la sensibilité au bruit et à la douleur, et l'agressivité. De même aucun signe de toxicité générale (perte de poids, aspect de la peau, rythme respiratoire, diarrhée, coma) n'a été observé. De plus aucune mort n'a été enregistrée au terme des 14 jours d'administration de l'extrait, ce qui montre que la DL₅₀ de l'EHE des fruits de *B. toxisperma* est supérieure à 2000 mg/kg de PC.

Tableau VII: Paramètres comportementaux et signes généraux de toxicité aiguë

Observations	Rats témoins	Rats + EHEBT (2000 mg/kg de PC)
Faiblesse	Non notée	Non notée
Mobilité	Normale	Normale
Agressivité	Non notée	Non notée
Sensibilité au bruit	Normale	Normale
Sensibilité à la douleur	Normale	Normale
Perte de poids	Non notée	Non notée
Aspect du pelage	Normal	Normal
Rythme respiratoire	Normal	Normal
Diarrhée	Non notée	Non notée
Coma	Non notée	Non notée
Mort	Non notée	Non notée

EHEBT : Extrait hydroéthanolique de *B. toxisperma*.

III.1.1.2. Résultats de l'étude de toxicité subaiguë de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma*

III.1.1.2.1. Paramètres comportementaux et signes généraux de toxicité

L'administration quotidienne pendant 4 semaines de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* à la dose de 400 mg/kg de PC n'a entraîné aucun signe anormal des paramètres comportementaux et de toxicité générale.

Tableau VIII: Paramètres comportementaux et signes généraux de toxicité subaiguë

Observations	Rats témoins	Rats + EHEBT (400 mg/kg de PC)
Faiblesse	Non notée	Non notée
Mobilité	Normale	Normale
Agressivité	Non notée	Non notée
Sensibilité au bruit	Normale	Normale
Sensibilité à la douleur	Normale	Normale
Perte de poids	Non notée	Non notée
Aspect de la peau	Normal	Normal
Rythme respiratoire	Normal	Normal
Diarrhée	Non notée	Non notée
Coma	Non notée	Non notée
Mort	Non notée	Non notée

EHEBT : Extrait hydroéthanolique de *B. toxisperma*.

III.1.1.2.2. Evolution du poids pondéral

Les effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur le poids des animaux sont mentionnés dans le tableau IX. Il ressort de ce tableau qu'en comparaison aux rats témoins, aucune différence significative n'a été notée concernant les poids des rats traités par l'extrait tout au long de l'expérimentation.

Tableau IX: Evolution du poids corporel après administration de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* en toxicité subaiguë

Groupes	t = 0 jours (g)	t = 7 jours (g)	t = 14 jours (g)	t = 21 jours (g)	t = 28 jours (g)
Rats témoins	165,75±38,56 (0 %) ^a	170±40,72 (2,56 %) ^a	172,75±39,91 (4,22 %) ^a	179,25±37,61 (8,14 %) ^a	182,25±38,29 (9,95 %) ^a
Rats + EHEBT (400 mg/kg de PC)	165±37,66 (0 %) ^a	169,5±37,26 (2,72 %) ^a	170,5±37,82 (3,33 %) ^a	175,75±36,74 (6,51 %) ^a	178,25±35,43 (8,03 %) ^a

EHEBT : Extrait hydroéthanolique de *B. toxisperma* . Les valeurs entre parenthèses représentent les pourcentages de variation du poids par rapport au poids initial. Les valeurs affectées de lettres différentes sur une même ligne ou sur une même colonne sont significativement différentes à $p < 0,05$.

III.1.1.2.3. Poids relatifs des organes

Le tableau X représente les poids relatifs des organes suite à l'étude de toxicité subaiguë de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma*. L'extrait a entraîné ($p < 0,05$) une atrophie de l'estomac avec un poids relatif de 0,007 contre 0,009 pour le groupe témoin. Aucune différence significative n'a été notée avec les autres organes.

Tableau X: Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur le poids relatif des organes

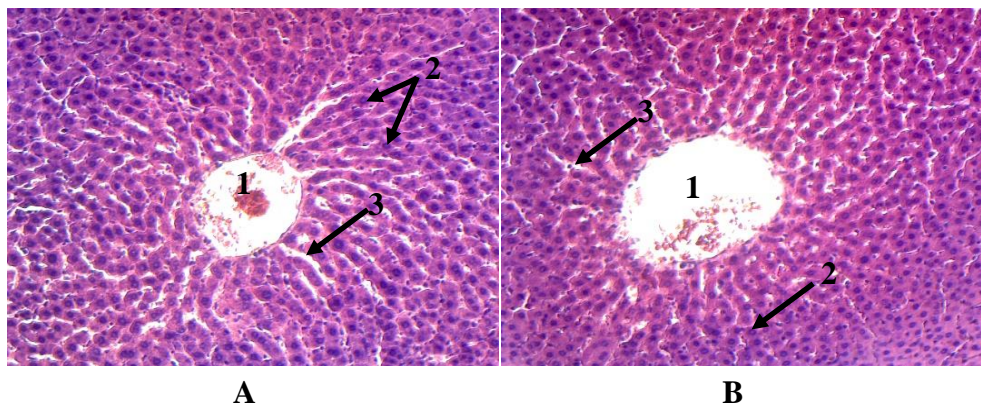
Organes	Rats témoins	Rats + EHEBT (400 mg/kg de PC)
Foie	0,027±0,003 ^a	0,023±0,004 ^a
Reins	0,006±0,0002 ^a	0,006±0,0003 ^a
Cerveau	0,006±0,0006 ^a	0,007±0,0007 ^a
Poumons	0,006±0,0004 ^a	0,006±0,0007 ^a
Rate	0,004±0,0006 ^a	0,003 ±0,0003 ^a
Cœur	0,003±0,0002 ^a	0,003±0,0003 ^a
Estomac	0,009±0,0004 ^a	0,007±0,0007 ^b
Pancréas	0,004±0,0007 ^a	0,003±0,0003 ^a
Testicules	0,009±0,002 ^a	0,010±0,0004 ^a

EHEBT : Extrait hydroéthanolique de *B. toxisperma*. Les valeurs affectées de lettres différentes sur une même ligne sont significativement différentes à $p < 0,05$.

III.1.1.2.4. Analyses histologiques

Les résultats de l'étude des coupes histologiques du foie, des reins et de la rate sont consignés dans les figures 20, 21 et 22 respectivement.

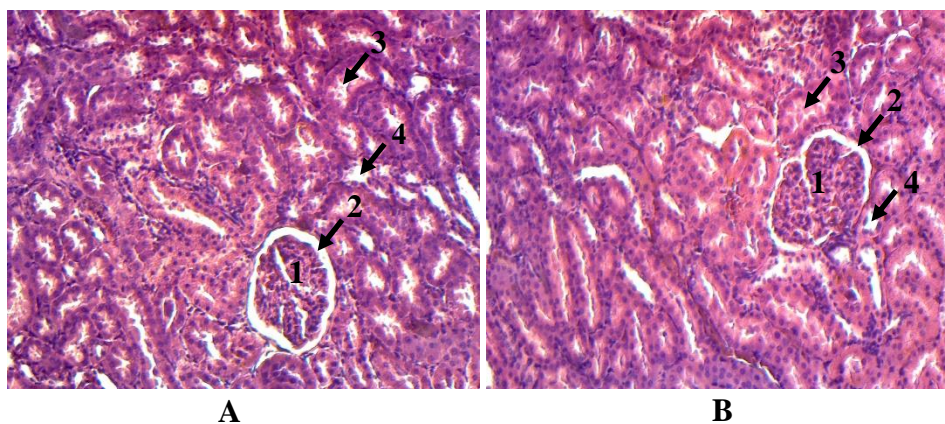
Les microphotographies du foie des animaux témoins et celui des rats traités à l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* montrent une architecture normale du parenchyme hépatique avec des hépatocytes disposés en pavé tout autour de la veine centrolobulaire (Figure 20).



A : Rats normaux ; B : Rats traités à l'extrait ; 1 : Veine centrolobulaire ; 2 : Hépatocyte ; 3 : Capillaire sinusoïde.

Figure 20 : Microphotographies du foie Hématoxyline-éosine (X 100) : toxicité subaiguë de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma*.

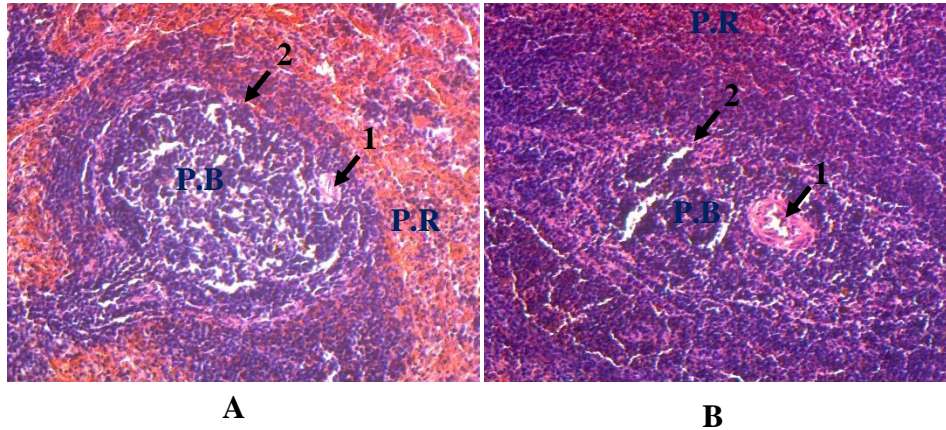
La figure 21 montre les microphotographies du rein des animaux témoins et celui des rats traités à l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma*. Dans les différents groupes, le rein présente une disposition structurale normale avec un glomérule, un espace urinaire et des tubules bien distincts.



A : Rats normaux ; B : Rats traités à l'extrait ; 1 : Glomérule ; 2 : Espace urinaire ; 3 : Tubule contourné proximal ; 4 : Tubule contourné distal.

Figure 21 : Microphotographies du rein Hématoxyline-éosine (X 100) : toxicité subaiguë de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma*.

La figure 22 montre les microphotographies de la rate des animaux des différents groupes. Dans les groupes de rats normaux et essais, la rate présente une architecture normale avec une pulpe blanche (nodule lymphatique contenant une artériole et un centre germinal, lieu de prolifération des lymphocytes et des lymphoblastes) et une pulpe rouge (corde splénique, artériole et sinus veineux).



A : Rats normaux ; B : Rats traités à l'extrait ; 1 : Artériole ; 2 : Nodule lymphatique ; PB : Pulpe blanche ; PR : Pulpe rouge.

Figure 22 : Microphotographies de la rate Hématoxyline-éosine (X 100) : toxicité subaiguë de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma*.

III.1.1.2.5. Analyses hématologiques

Les valeurs des différents paramètres hématologiques sont résumées dans le tableau XI. L'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* a entraîné une augmentation ($p < 0,05$) des granulocytes (32,4 % contre 22,85 % pour les témoins) et une diminution ($p < 0,05$) des plaquettes ($204,75 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ contre $262,5 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ pour les témoins) et des lymphocytes (56,1 % contre 66,45 % pour les témoins). Aucune différence significative n'a été enregistrée avec les taux de globules rouges et blancs, d'hémoglobine, d'hématocrite, les VGM et VPM, et les TCMH et CCMH du groupe de rats traités par l'extrait en comparaison au groupe témoin.

Tableau XI: Paramètres hématologiques des rats suite à la toxicité subaiguë de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma*

Paramètres	Rats témoins	Rats + EHEBT (400 mg/kg de PC)
Globules Blancs (10³/μL)	2,72±0,28 ^a	2,60±0,26 ^a
Globules Rouges (10³/μL)	7,40±1,21 ^a	6,98±0,53 ^a
Plaquettes (10³/μL)	262,50±28,94 ^a	204,75±21,08 ^b
Granulocytes (%)	22,85±2,38 ^a	32,40±1,35 ^b
Lymphocytes (%)	66,45±2,95 ^a	56,10±5,65 ^b
Monocytes (%)	12,40±1,53 ^a	14,50±1,72 ^a
Hémoglobine (g/dL)	13,40±2,16 ^a	12,35±1,41 ^a
Hématocrite (%)	40,68±7,35 ^a	36,45±3,30 ^a
VGM (Um³)	58,95±4,20 ^a	54,38±1,13 ^a
VPM (Um³)	7,97±1,06 ^a	8,05±0,93 ^a
TCMH (Pg)	18,58±0,64 ^a	18,08±0,38 ^a
CCMH (g/dL)	31,72±2,50 ^a	33,38±0,90 ^a

VGM : Volume Globulaire Moyen ; TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine ; CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine ; VPM : Volume Plaquettaire Moyen ; EHEBT : Extrait hydroéthanolique de *B. toxisperma*. Les valeurs affectées de lettres différentes sur une même ligne sont significativement différentes à $p < 0,05$.

III.1.1.2.6. Analyses biochimiques

- Activités métaboliques du foie

Les effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur les métabolismes lipidique et protéique ont été consignés dans le tableau XII. Il ressort de ce tableau que l'extrait a significativement entraîné des taux bas de triglycérides et de cholestérol total en comparaison au groupe témoin ; avec des valeurs respectives de 50,31 mg/dL et de 66,61 mg/dL contre 59,25 mg/dL et 83,39 mg/dL pour le témoin. Tandis qu'aucune différence significative n'a été notée concernant les taux de protéines totales.

Tableau XII: Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur l'activité métabolique du foie

Groupes	Triglycérides (mg/dL)	Cholestérol total (mg/dL)	Protéines totales (g/L)
Rats témoins	59,25±7,51 ^a	83,39±3,59 ^a	3,76±0,25 ^a
Rats + EHEBT (400 mg/kg de PC)	50,31±7,29 ^b	66,61±4,64 ^b	3,43±0,08 ^a

EHEBT : Extrait hydroéthanolique de *B. toxisperma*. Les valeurs affectées de lettres différentes sur une même colonne sont significativement différentes à $p < 0,05$.

- Cytolyse hépatique et fonctionnement rénal

Les effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur la cytolysé hépatique et sur le fonctionnement rénal sont présentés dans le tableau XIII. L'extrait a entraîné une hausse significative de l'activité plasmatique de l'ALAT en comparaison au groupe témoin (100,57 UI/mL contre 92,1 UI/mL pour le témoin). Aucune différence significative n'a été notée concernant les activités plasmatiques d'ASAT et les taux de créatinine.

Tableau XIII: Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur la cytolysé hépatique et sur le fonctionnement rénal

Groupes	ALAT (UI/mL)	ASAT (UI/mL)	Créatinine (mg/dL)
Rats témoins	92,1±2,66 ^a	60,17±3,34 ^a	1,52±0,15 ^a
Rats + EHEBT (400 mg/kg de PC)	100,57±3,11 ^b	66,61±4,64 ^a	1,59±0,2 ^a

EHEBT : Extrait hydroéthanolique de *B. toxisperma*. Les valeurs affectées de lettres différentes sur une même colonne sont significativement différentes à $p < 0,05$.

III.2. Discussion

III.2.1. Discussion partielle I

Dans le but d'évaluer le possible effet toxique de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma*, de part sa richesse en latex et de l'origine de son nom qui renvoie à “**toxique**”, une étude toxicité aiguë et subaiguë a été réalisée. Au terme de l'étude aiguë réalisée à la dose de 2000 mg/kg, aucun signe de toxicité n'a été observé (Tableau VII); ce qui traduit que la DL₅₀ de l'extrait est supérieure à 2000 mg/Kg, donc serait faiblement toxique car DL₅₀ supérieure à 500 mg/Kg (**Bensakhria, 2018**). Par la suite, en subaigu, l'extrait n'a présenté aucun signe de toxicité générale à la dose de 400 mg/kg (Tableau VIII). De même au niveau macroscopique, les études des coupes histologiques n'ont montré aucun effet délétère de l'extrait sur les organes que sont le foie, les reins et la rate (Figure 20, 21 et 22 respectivement). Cependant l'extrait a entraîné une atrophie de l'estomac (Tableau X). L'atrophie stomacale observée pourrait être due à une possible inflammation ou alors à un possible effet inhibiteur de la prolifération des cellules épithéliales au niveau de l'estomac (**Yo et Nayoung, 2015**). De plus, les substances toxiques induisent des réactions métaboliques anormales pouvant affecter le poids des organes (**Tasniya et al., 2017**).

Sur le plan hématologique, l'extrait a entraîné une augmentation des granulocytes et une diminution des lymphocytes (Tableau XI). L'augmentation des granulocytes observée confirmerait la possible inflammation mentionnée avec l'atrophie stomacale ; les granulocytes étant fortement impliqués et leur teneur augmentée en cas d'inflammation. Cependant, les faibles taux de lymphocytes observés, pourrait indiquer le stade de l'inflammation ; en effet lors d'une inflammation aiguë, les granulocytes sont augmentés et les lymphocytes réduits (**Leelaprakash et Mohan, 2011**). L'extrait a également entraîné une diminution des plaquettes mais avec une teneur restant dans la gamme normale.

Biochimiquement, il a été noté une augmentation de l'activité plasmatique de l'ALAT (Tableau XIII) ce qui serait dû à une possible cytolyse hépatique, laquelle aurait pour conséquence une probable altération du fonctionnement du foie et de son activité métabolique d'où la diminution des taux de cholestérol total et de triglycérides (Tableau XII). En effet, le foie joue un rôle important dans la synthèse des lipides et en cas de dommage hépatique, son activité métabolique se trouve altérée (**Warun et Harisha, 2015**). Ces effets délétères observés au niveau du foie pourraient être dus à la présence de latex dans ces plantes ; en effet les plantes de la famille des *Sapotaceae* sont caractérisés par la présence de latex dans les différentes parties lequel est un toxique (**Parle et Preti, 2015**).

Conclusion Partielle I

Au terme de cette partie dont l'objectif était d'évaluer l'inocuité de l'extrait hydroéthanolique de la pulpe du fruit de *B. toxisperma*, il en ressort que : l'extrait hydroéthanolique des fruits de *B. toxisperma* entraîne de possibles effets hépatotoxiques, mais a une $DL_{50} > 2000$ mg/Kg de PC ; donc serait très peu toxique.

III.1.2. Résultats partiels II

III.1.2.1. Teneurs en composés bioactifs de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma*

Les teneurs en polyphénols totaux, en flavonoïdes et en alcaloïdes de l'extrait hydroéthanolique de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* ont été exprimées sous forme de moyennes \pm écart-types et représentées dans le tableau XIV. Ces résultats montrent que l'EHE des fruits de *B. toxisperma* contient les composés bioactifs d'intérêt. Les teneurs en polyphénols, en flavonoïdes et en alcaloïdes sont respectivement de 459,55 μg d'EAg/mg ; 252,15 μg d'EC/mg et 265,41 μg d'EQui/mg.

Tableau XIV: Teneur en composés bioactifs de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma*

Composés bioactifs	Polyphénols (μg d'EAg/mg)	Flavonoïdes (μg d'EC/mg)	Alcaloïdes (μg d'EQui/mg)
EHEBT	459,55 \pm 3,79	252,15 \pm 1,57	265,41 \pm 1,38

EHEBT: Extrait hydroéthanolique de *B. toxisperma*; *EC* : Equivalent Catechine ; *EAg* : Equivalent Acide gallique ; *EQui* : Equivalent Quinine.

III.1.2.2. Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur l'hyperglycémie et la production endogène du glucose

III.1.2.2.1. Effets hypoglycémiantes aigus

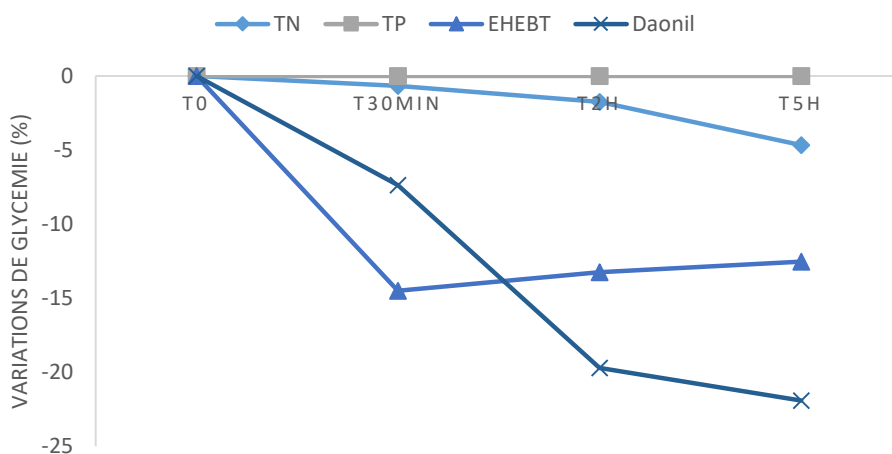
Le tableau XV et la figure 23 représentent les glycémies (moyennes et pourcentages de variation) après dépistage de l'hyperglycémie et 2 heures après administration des extraits. Après dépistage, on a noté des glycémies moyennes de 600 mg/dL chez les différents groupes contre 74 mg/dL chez le groupe TN. Dans le groupe essai, on a noté une diminution significative de la glycémie après 30 min de 14,5 % laquelle s'est stabilisée jusqu'à 5h, tandis qu'aucune réduction n'a été notée dans le groupe TP. Le groupe essai, a montré une diminution plus importante de la glycémie après 30 min en comparaison au groupe référence (7,3 %). Par contre, après 2 h jusqu'à 5 h, la diminution était significativement plus importante dans le groupe référence : 19,71 % et 21,92 % respectivement contre 13,26 % et 12,53 % dans le groupe extrait.

Tableau XV: Evolution de la glycémie 5h après administration de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* chez les rats hyperglycémiques

Groupes	t = 0h	t = 30min	t = 2h	t = 5h
---------	--------	-----------	--------	--------

	(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)
Rats normoglycémiques	74±3,64 ^a	73,5±4,67 ^a	72,70±4,80 ^a	70,54±2,3 ^a
(TN)	(0 %)	(-00,67 %)	(-01,76 %)	(-04,67 %)
Rats hyperglycémiques non traités (TP)	600±0,00 ^b	600±0,00 ^b	600±0,00 ^b	600±0,00 ^b
	(0 %)	(0 %)	(0 %)	(0 %)
Rats hyperglycémiques + EHEBT (400 mg/kg de PC)	600±0,00 ^b	513±15,36 ^c	520,4±12,70 ^c	524,8±17,63 ^c
	(0 %)	(-14,5 %)	(-13,26 %)	(-12,53 %)
Rats hyperglycémiques + Glibenclamide (4 mg/kg de PC)	600±0,00 ^b	555,75±6,55 ^d	481,75±16,26 ^e	468,5±27,15 ^f
	(0 %)	(-07,37 %)	(-19,71 %)	(-21,92 %)

EHEBT : Extrait hydroéthanolique de B. toxisperma ; TN : Témoin Négatif ; TP : Témoin Positif. Les valeurs entre parenthèses représentent les pourcentages de variation de glycémie par rapport à la glycémie initiale. Les valeurs affectées de lettres différentes sur une même ligne ou sur une même colonne sont significativement différentes à $p < 0,05$.



EHEBT : Extrait hydroéthanolique de B. toxisperma ; TN : Témoin Négatif ; TP : Témoin Positif.

Figure 23 : Variations de glycémie 5 h après administration de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* chez les rats hyperglycémiques

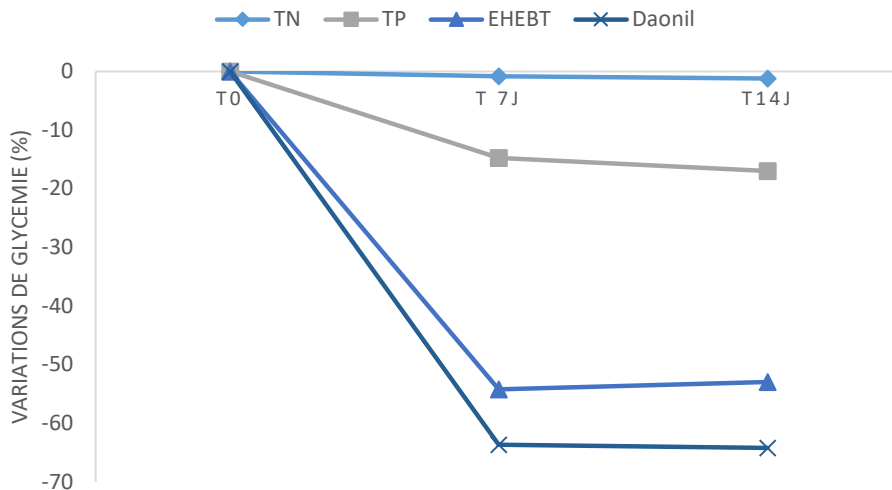
III.1.2.2.2. Effets hypoglycémiant subaigus

Le tableau XVI et la figure 24 représentent les glycémies (moyennes et pourcentages de variation) obtenues tout au long du traitement. Tandis qu'une stabilité a été notée concernant la glycémie des rats normaux, une diminution significative chez celle des rats hyperglycémiques non traités a été observée. Après traitement, l'extrait a entraîné une diminution significative de la glycémie de 54,23 % après une semaine, laquelle s'est stabilisée après 2 semaines ; contre seulement 17 % chez les rats hyperglycémiques non traités. L'extrait a été moins efficace que la référence qui a entraîné une réduction de la glycémie de 64,21 % au terme du traitement.

Tableau XVI: Evolution de la glycémie 14 jours après administration de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* chez les rats hyperglycémiques

Groupes	t = 0 jours (mg/dL)	t = 7 jours (mg/dL)	t = 14 jours (mg/dL)
Rats normoglycémiques (TN)	74±3,64 ^a (0 %)	73,25±1,71 ^a (-0,83 %)	73±2,58 ^a (-1,22 %)
Rats hyperglycémiques non traités (TP)	600±0,00 ^b (0 %)	511,6±18,51 ^c (-14,73)	498±29,49 ^c (-17 %)
Rats hyperglycémiques + EHEBT (400 mg/kg de PC)	600±0,00 ^b (0 %)	274,6±20,6 ^e (-54,23 %)	282,2±20,90 ^e (-52,97 %)
Rats hyperglycémiques + Glibenclamide (4 mg/kg de PC)	600±0,00 ^b (0 %)	218±37,42 ^f (-63,67 %)	214,75±23,13 ^f (-64,21)

EHEBT : Extrait hydroéthanolique de B. toxisperma ; TN : Témoin Négatif ; TP : Témoin Positif. Les valeurs entre parenthèses représentent les pourcentages de variation de glycémie par rapport à la glycémie initiale. Les valeurs affectées de lettres différentes sur une même ligne ou sur une même colonne sont significativement différentes à $p < 0,05$.



EHEBT : Extrait hydroéthanolique de *B. toxisperma* ; TN : Témoin Négatif ; TP : Témoin Positif.

Figure 24 : Variations de glycémie 14 jours après administration de l'EHE des fruits de *B. toxisperma* chez les rats hyperglycémiques

III.1.2.2.3. Effets sur la production endogène du glucose

Les effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur la production endogène du glucose ont été évalués à travers la glycogénolyse et la néoglucogenèse. La glycogénolyse a été évaluée à travers la quantification des taux de glucose stockés sous forme de glycogène, comme représenté le tableau XVII. Il a été observé un taux de glycogène significativement plus bas dans le groupe TP en comparaison au groupe TN. Cependant, dans le groupe traité avec l'extrait, le taux de glycogène était significativement plus élevé en comparaison au groupe TP (6,51 mg/dL contre 6,07 mg/dL). Aucune différence significative n'a été notée entre les groupes extrait et référence.

L'effet de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur la néoglucogenèse a été évalué à travers l'activité de la glucose-6-phosphatase hépatique comme présenté dans le (Tableau XVII). Il a été observé une activité de la glucose-6-phosphatase hépatique significativement plus élevée dans le groupe TP en comparaison au groupe TN. Cependant, dans le groupe traité par l'extrait, l'activité était significativement plus basse que dans le groupe TP (19,95 vs 25,86 U/g de protéines). Aucune différence significative n'a été notée entre les groupes extrait et référence.

Tableau XVII: Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur les taux de glycogène et l'activité de la glucose-6-phosphatase

Groupes	Glycogène (g/L)	Glucose-6-phosphatase (U/g de prot)
Rats normo-hyperglycémiques (TN)	6,65±0,46 ^a	20,68±2,59 ^a
Rats hyperglycémiques non traités (TP)	6,07±0,34 ^b	25,86±2,66 ^b
Rats hyperglycémiques + EHEBT (400 mg/kg de PC)	6,51±0,51 ^a	19,95±2,34 ^a
Rats hyperglycémiques + Glibenclamide (4 mg/kg de PC)	6,67±0,13 ^a	20,09±1,15 ^a

EHEBT : Extrait hydroéthanolique de B. toxisperma ; TN : Témoin Négatif ; TP : Témoin Positif ; EqAA : Equivalent Acide Ascorbique. Les valeurs affectées de lettres différentes sur une même colonne sont significativement différentes à p<0,05.

III.1.2.3. Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur la digestion et/ou l'absorption des glucides

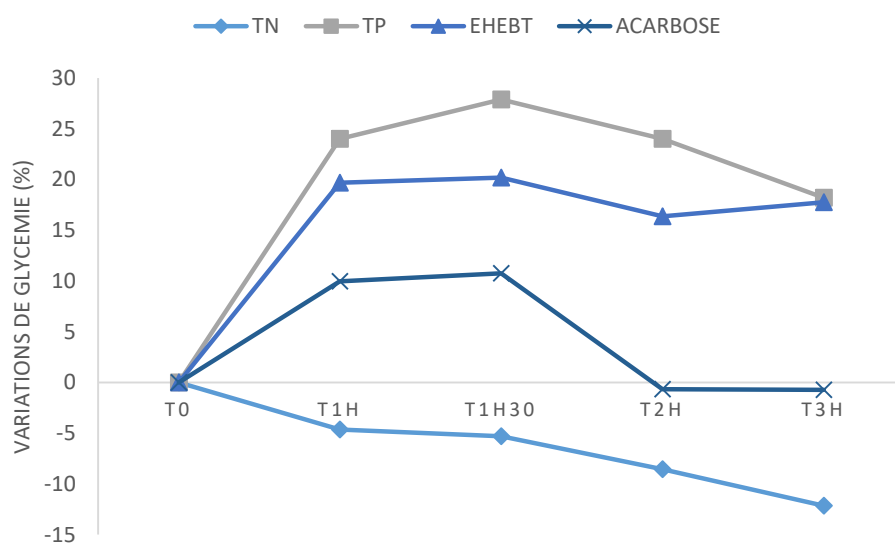
III.1.2.3.1. Effets sur la digestion et/ou l'absorption de l'amidon

L'effet de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur la digestion et/ou l'absorption de l'amidon est présenté dans le tableau XVIII et la figure 25. Il en ressort que l'administration de l'amidon a entraîné une augmentation conséquente de la glycémie avec un pic atteint après 1h30 dans tous les groupes, contrairement au TN où on a noté une légère diminution de la glycémie avec le temps. L'extrait a limité le pic glycémique observé à 102,33 mg/dL contre 114,33 mg/dL dans le TP. Par la suite, on a observé une diminution significative et progressive de la glycémie dans les 2 groupes jusqu'à 3h, aucune différence significative n'ayant été observée concernant les glycémies finales des 2 groupes. L'extrait agit principalement en limitant le pic glycémique. L'acarbose a limité de façon plus importante (p<0,05) le pic glycémique (93,19 mg/dL) en comparaison à l'extrait. L'acarbose a entraîné une diminution plus importante de la glycémie après 2h, laquelle s'est stabilisée jusqu'à la 3^e heure, avec des pourcentages de variation par rapport à la glycémie initiale de -0,72 % contre 17,76 % pour l'extrait.

Tableau XVIII: Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur la glycémie après administration de l'amidon

Groupes	t =0h (mg/dL)	t =1h (mg/dL)	t =1h30 (mg/dL)	t =2h (mg/dL)	t =3h (mg/dL)
Rats normaux (TN)	80±2,00 ^a (0°%)	76,27±3,05 ^{ag} (-04,66 %)	75,75±6,65 ^{ag} (-05,31 %)	73,15±5,18 ^{gh} (-08,56 %)	70,27±4,38 ^{hi} (-12,16 %)
Rats normaux + Amidon (TP)	82,33±3,21 ^a (0°%)	108,33±4,04 ^b (24 %)	114,33±4,04 ^b (27,88 %)	108,33±8,08 ^c (24 %)	100,66±7,02 ^{cd} (18,21 %)
Rats normaux + Amidon + EHEBT	81,67±3,79 ^a (0°%)	101,66±6,66 ^{cd} (19,67 %)	102,33±3,51 ^d (20,19 %)	97,66±1,53 ^d (16,38 %)	99,33±1,53 ^d (17,76 %)
Rats normaux + Amidon + Acarbose	84,15±3,04 ^a (0°%)	92,52±5,54 ^c (09,96 %)	93,19±5,23 ^c (10,74 %)	83,58±2,06 ^f (-00,68 %)	83,54±5,18 ^f (-00,72 %)

EHEBT : Extrait hydroéthanolique de *B. toxisperma* ; *TN* : Témoin Négatif ; *TP* : Témoin Positif. Les valeurs entre parenthèses représentent les pourcentages de variation de glycémie par rapport à la glycémie initiale. Les valeurs affectées de lettres différentes sur une même ligne ou sur une même colonne sont significativement différentes à $p < 0,05$.



EHEBT : Extrait hydroéthanolique de *B. toxisperma*. ; *TN* : Témoin Négatif ; *TP* : Témoin Positif.

Figure 25 : Effet de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur les variations de glycémie après administration de l'amidon

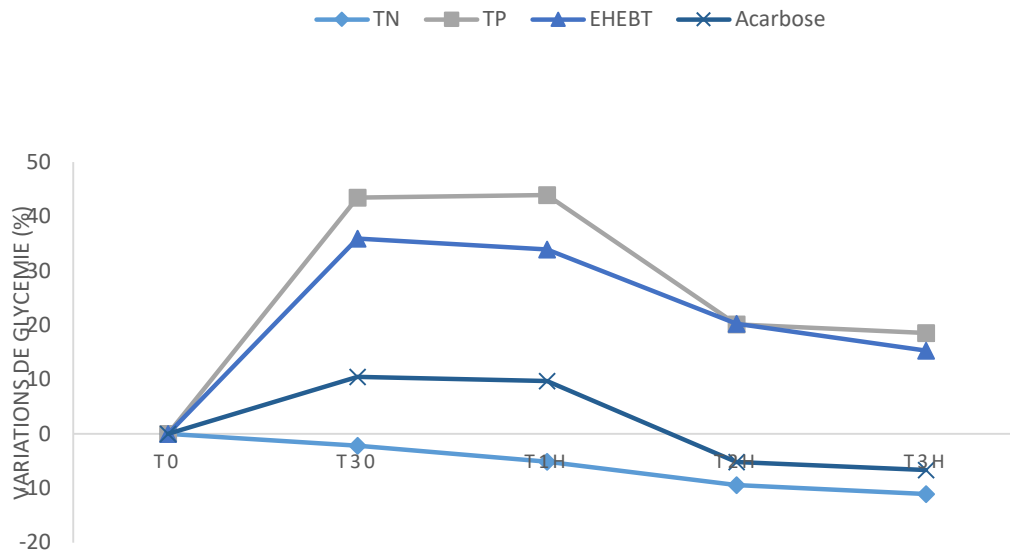
III.1.2.3.2. Effets sur la digestion et/ou l'absorption du sucrose

L'effet de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur la digestion et/ou l'absorption du sucrose est présenté dans le tableau XIX et la figure 26. Il en ressort que l'administration du sucrose a entraîné une augmentation conséquente de la glycémie, avec un pic atteint après 1h dans le groupe TP et 30 min dans les groupes traités ; contrairement au TN, où on a noté une légère diminution de la glycémie avec le temps. L'extrait a limité le pic glycémique à 109,2 mg/dL contre 123,75 mg/dL dans le TP. Par la suite, on a observé une diminution significative et progressive de la glycémie dans les 2 groupes jusqu'à 3h, aucune différence significative n'ayant été observée concernant les glycémies finales des 2 groupes. L'extrait agit principalement en limitant le pic glycémique. L'acarbose a limité de façon plus importante ($p < 0,05$) le pic glycémique (77,2 mg/dL) en comparaison à l'extrait. L'acarbose a entraîné une diminution plus importante de la glycémie après 2h, laquelle s'est stabilisée jusqu'à la 3^e heure, avec des pourcentages de variation par rapport à la glycémie initiale de -06,62 % contre 15,34 % pour l'extrait.

Tableau XIX: Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur la glycémie après administration du sucrose

Groupes	t =0h (mg/dL)	t =30min (mg/dL)	t =1h (mg/dL)	t =2h (mg/dL)	t =3h (mg/dL)
Rats normaux (TN)	72±12,60 ^a (0°%)	70,45±4,76 ^a (-02,15 %)	68,33±2,45 ^{ag} (-05,09 %)	65,23±6,18 ^g (-09,40 %)	64,02±5,18 ^g (-11,08 %)
Rats normaux + Sucrose (TP)	69,25±5,85 ^a (0°%)	122,75±10,92 ^b (43,47 %)	123,75±6,39 ^b (43,97 %)	86,75±6,34 ^d (20,13 %)	85±4,69 ^{de} (18,58 %)
Rats normaux + Sucrose + EHEBT	70,2±12,46 ^a (0°%)	109,2±5,26 ^{bc} (35,96 %)	105,80±9,26 ^c (33,94 %)	88±7,18 ^d (20,26 %)	84±4,36 ^{de} (15,34%)
Rats normaux + Sucrose + Acarbose	69±14,73 ^a (0°%)	77,2±6,86 ^d (10,51 %)	76±10,98 ^d (09,75 %)	65,4±5,76 ^g (-5,20%)	65±15,23 ^g (-6,62 %)

EHEBT : Extrait hydroéthanolique de B. toxisperma ; TN : Témoin Négatif ; TP : Témoin Positif. Les valeurs entre parenthèses représentent les pourcentages de variation de glycémie par rapport à la glycémie initiale. Les valeurs affectées de lettres différentes sur une même ligne ou sur une même colonne sont significativement différentes à $p < 0,05$.



EHEBT : Extrait hydroéthanolique de *B. toxisperma* ; TN : Témoign Négatif ; TP : Témoign Positif.

Figure 26 : Effet de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur les variations de glycémie après administration du sucrose

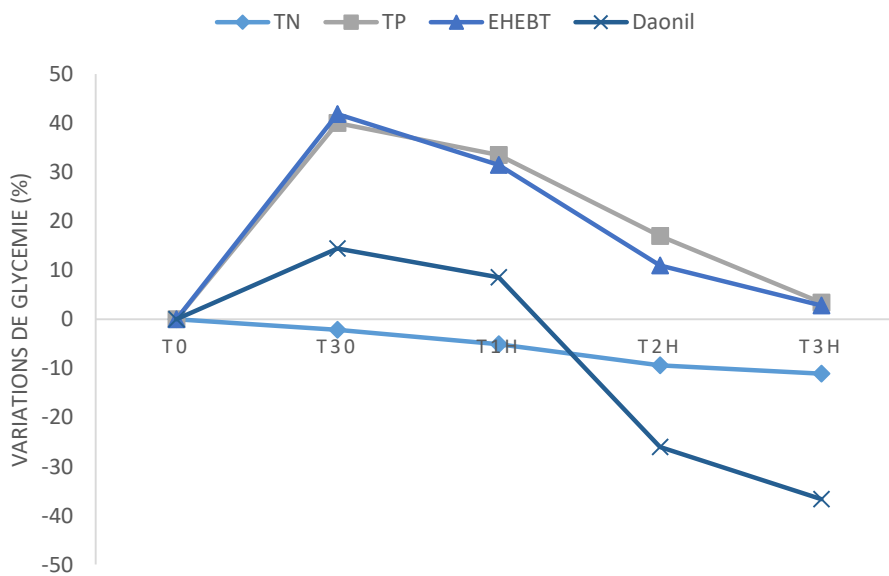
III.1.2.4. Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur la régulation de la capacité sécrétoire des cellules béta résiduelles

L'effet de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur la régulation des cellules béta résiduelles a été évalué à travers le test de tolérance au glucose et présenté dans le tableau XX et la figure 27. Il en ressort que l'administration du glucose a entraîné une augmentation conséquente de la glycémie avec un pic atteint après 30 min dans tous les groupes contrairement au TN, où on a noté une légère diminution de la glycémie avec le temps. L'extrait n'a présenté aucun effet, aucune différence significative n'ayant été notée avec le TP tout au long de l'expérimentation. Le glibenclamide a limité ($p < 0,05$) le pic glycémique à 79,54 mg/dL en comparaison à l'extrait. Le glibenclamide a entraîné une diminution importante de la glycémie après 2h, laquelle s'est accentuée après 3h, avec des pourcentages de variation par rapport à la glycémie initiale de -26 % et de -36,69 % respectivement, contre 10,95 % et 02,80 % respectivement pour l'extrait.

Tableau XX: Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur la glycémie après administration du glucose

Groupes	t =0h (mg/dL)	t =30min (mg/dL)	t =1h (mg/dL)	t =2h (mg/dL)	t =3h (mg/dL)
Rats normaux (TN)	72±12,60 ^a (0%)	70,45±4,76 ^a (-02,15 %)	68,33±2,45 ^{ag} (-05,09 %)	65,23±6,18 ^{ag} (-09,40 %)	64,02±5,18 ^s (-11,08 %)
Rats normaux + Glucose (TP)	71±6,59 ^a (0%)	118,6±3,51 ^b (40,05 %)	107,2±4,6 ^b (33,52 %)	85,4±5,13 ^c (16,98 %)	73,40±4,67 ^e (03,41 %)
Rats normaux + Glucose + EHEBT	70,6±5,37 ^a (0%)	121,4±1,52 ^b (41,83 %)	103±3,74 ^d (31,45 %)	79,2±3,90 ^c (10,95 %)	72,6±4,83 ^c (02,80%)
Rats normaux + Glucose + Glibenclamide	69,5±4,99 ^a (0%)	79,54±4,20 ^c (14,45 %)	75,47±2,99 ^c (08,59 %)	51,43±1,26 ^e (-26%)	44±7,16 ^f (-36,69 %)

EHEBT : Extrait hydroéthanolique de *B. toxisperma* ; *TN* : Témoin Négatif ; *TP* : Témoin Positif. Les valeurs entre parenthèses représentent les pourcentages de variation de glycémie par rapport à la glycémie initiale. Les valeurs affectées de lettres différentes sur une même ligne ou sur une même colonne sont significativement différentes à $p < 0,05$.



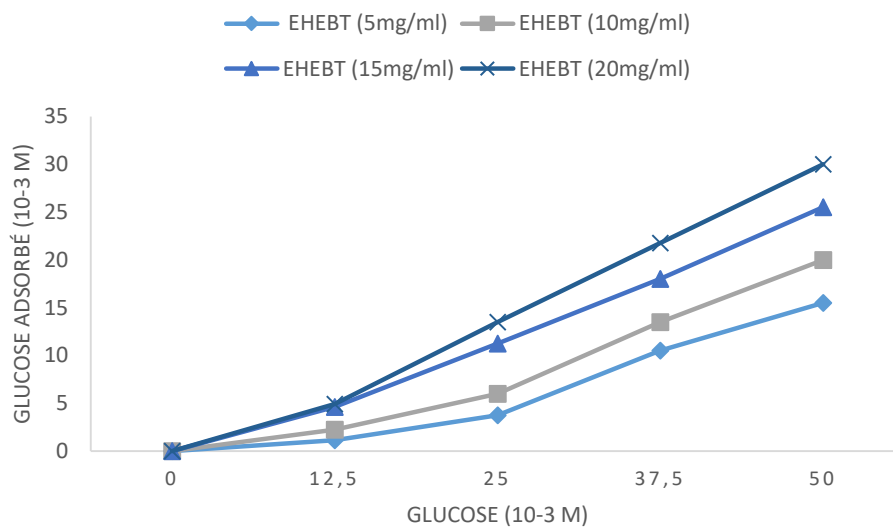
EHEBT : Extrait hydroéthanolique de *B. toxisperma* ; *TN* : Témoin Négatif ; *TP* : Témoin Positif.

Figure 27 : Effet de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur les variations de glycémie après administration du glucose

III.1.2.5. Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur l'adsorption et la capture cellulaire du glucose

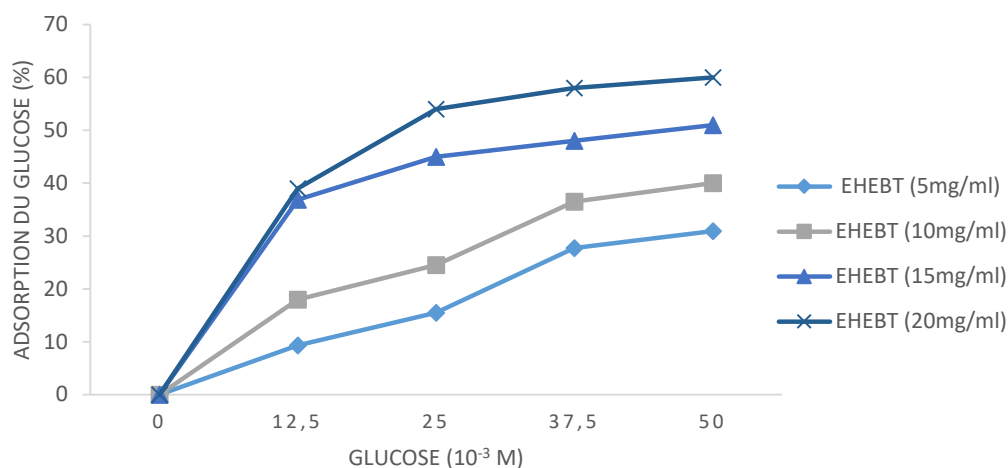
III.1.2.5.1. Effets glucophagiques de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma*

L'activité glucophagique de l'extrait a été évaluée à travers le test d'adsorption du glucose, exprimée en taux de glucose adsorbé (Figure 28) et en pourcentages d'adsorption du glucose (Figure 29). L'extrait présente une activité glucophagique proportionnelle aux concentrations croissantes. La fixation de glucose était faible à des teneurs modérées en glucose, mais plus prononcée à des teneurs plus importantes. Les taux de glucose fixé variaient de 1,12 mM à 15,5 mM ; de 2,25 mM à 20 mM ; de 4,6 mM à 25,5 mM et de 4,9 mM à 30 mM respectivement aux concentrations en extrait de 5; 10; 15 et 20 mg/mL. Les pourcentages d'adsorption du glucose augmentaient avec les concentrations de glucose et d'extrait. Ces pourcentages variaient de 9,33 % à 30,92 % ; de 18 % à 40 % ; de 36,88 % à 51 % et de 39 % à 60 % respectivement aux concentrations en extrait de 5; 10; 15 et 20 mg/mL.



EHEBT : Extrait hydroéthanolique de *B. toxisperma*.

Figure 28 : Effets glucophagiques de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* (taux de glucose adsorbé)



EHEBT : Extrait hydroéthanolique de *B. toxisperma*.

Figure 29 : Effets glucophagiques de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* (pourcentages d'adsorption)

III.1.2.5.2. Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur la capture cellulaire du glucose

III.1.2.5.2.1. Capture du glucose par les cellules insulino-indépendantes

Les figures 30 et 31 présentent l'effet de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur la capture du glucose par les levures ; les résultats ont respectivement été exprimés en taux de glucose capté et en pourcentages d'augmentation de la capture de glucose. L'extrait a stimulé de façon concentration-dépendante l'absorption cellulaire du glucose par les levures. Les teneurs en glucose capté après administration de l'extrait variaient de 11,23 mM à 14,5 mM ; avec des pourcentages d'augmentation de capture du glucose variant de 42,97 % (2,5 mg/mL) à 56,62 % (10 mg/mL).

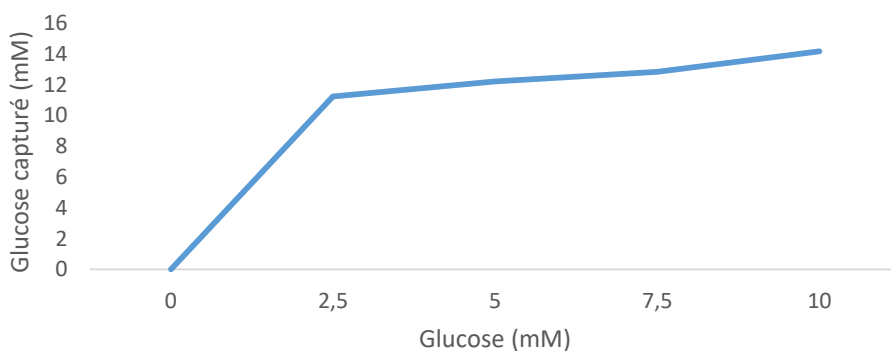


Figure 30 : Taux de glucose capté par les cellules de levures après administration de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma*

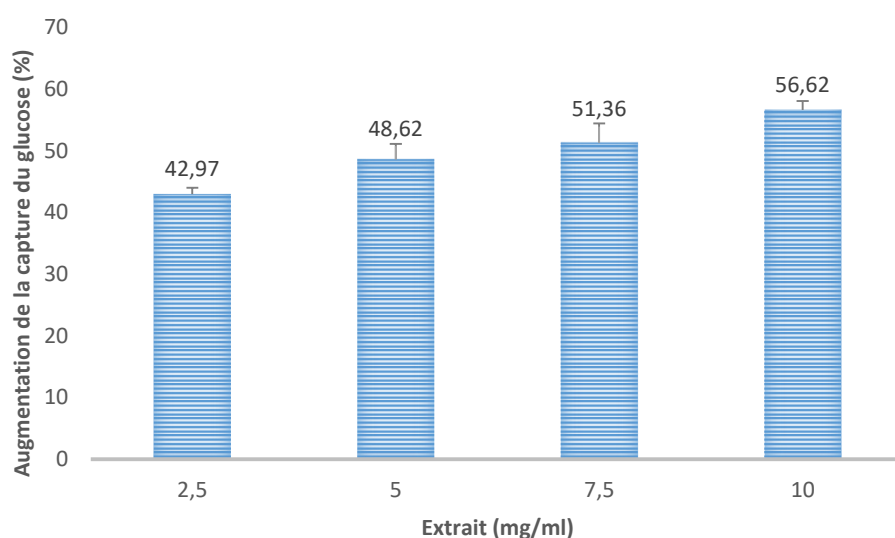


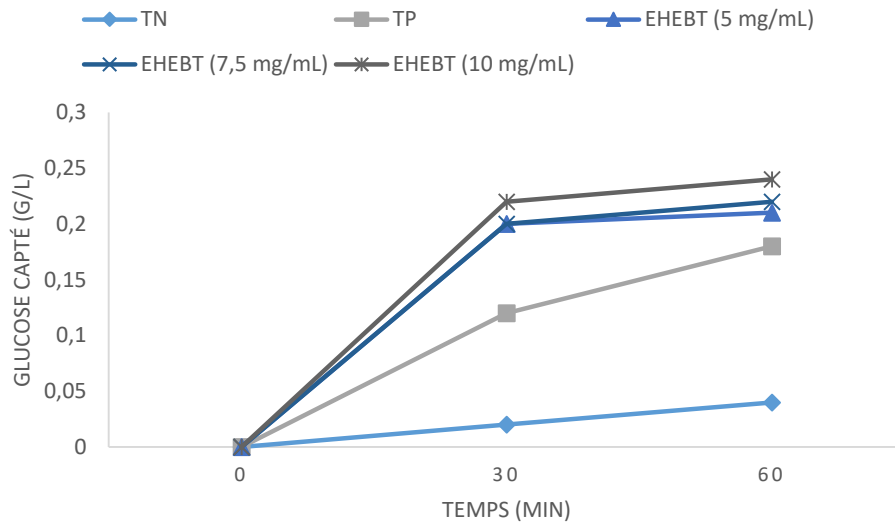
Figure 31 : Pourcentages d'augmentation de la capture du glucose par les cellules de levures après administration de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma*

III.1.2.5.2.2. Capture du glucose par les cellules insulino-dépendantes

▪ Situation de glycémie normale

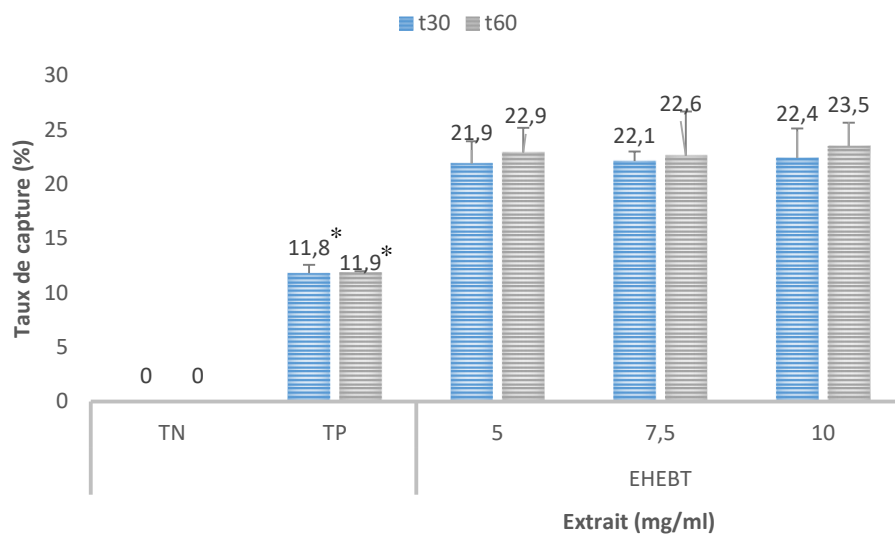
L'effet de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur l'insulinosensibilité en situation de glycémie normale a été exprimé en taux de glucose capté, en pourcentages de réduction par rapport au groupe control et en pourcentages de variation de glucose au sein de chaque groupe comme respectivement représentés dans les figures 32, 33 et 34. Il a été noté une absorption basale du glucose par les cellules musculaires en absence d'insuline et d'extrait, de l'ordre de 0,02 mM après 30 min d'incubation, laquelle a doublé après 60 min. En présence d'insuline, l'absorption a augmenté à 0,12 mM puis à 0,18 mM respectivement après 30 et 60 min. L'absorption a été accrue en présence d'extrait, laquelle se faisait essentiellement pendant les 30 premières minutes puis se stabilisait jusqu'à 60 min (0,22 mM à 0,24 mM de glucose capté respectivement à 30 et à 60 min pour la concentration de 10 mg/mL d'extrait).

L'insuline à elle seule entraîne une capture de glucose de 11,89 % à t30, laquelle s'est stabilisée jusqu'à t60. Cependant l'extrait a entraîné une augmentation de l'absorption musculaire du glucose de façon non concentration dépendante, avec des taux de capture de 22% à t30, lesquels se sont stabilisés jusqu'à 60 min. Les résultats de la figure 35 montrent que l'absorption est rapide se déroulant essentiellement pendant les 30 premières minutes (12,92 % de capture avec l'insuline, contre 32 % avec l'extrait à 10 mg/mL) et se stabilise par la suite ; ceci confirme les faibles taux de réduction observés à t60.



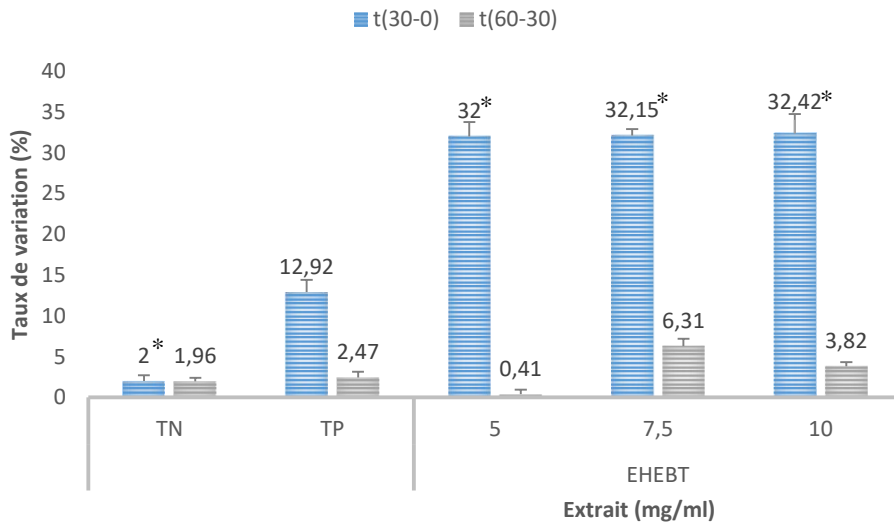
TN : Tampon Krebs glucosé + Tissu musculaire ; TP : Tampon Krebs glucosé + Tissu musculaire + Insuline ; EHEBT : Tampon Krebs glucosé + Tissu musculaire + Insuline + Extrait.

Figure 32 : Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur l'absorption musculaire du glucose (1 g/L) : taux de glucose capté



TN : Tampon Krebs glucosé + Tissu musculaire ; TP : Tampon Krebs glucosé + Tissu musculaire + Insuline ; EHEBT : Tampon Krebs glucosé + Tissu musculaire + Insuline + Extrait. ; * $p < 0,05$: significativement différent par rapport à l'extrait.

Figure 33 : Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur l'absorption musculaire du glucose (1 g/L) : Variation par rapport au temps initial



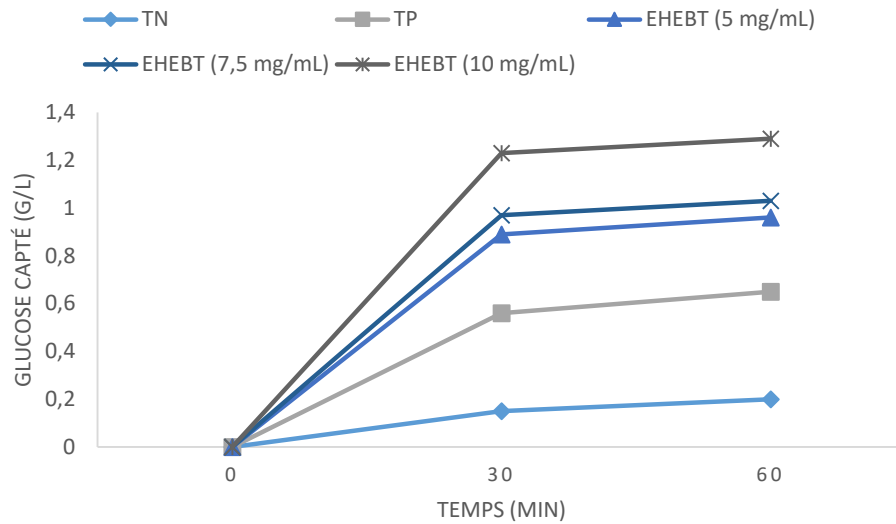
EHEBT : Extrait hydroéthanolique de *B. toxisperma* ; *TN* : Tampon Krebs glucosé + Tissu musculaire ; *TP* : Tampon Krebs glucosé + Tissu musculaire + Insuline ; *EHEBT* : Tampon Krebs glucosé + Tissu musculaire + Insuline + Extrait. ; * $p < 0,05$: significativement différent en comparaison au TP.

Figure 34 : Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur l'absorption musculaire du glucose (1 g/L) : Variations entre intervalles de temps

▪ **Situation d'hyperglycémie**

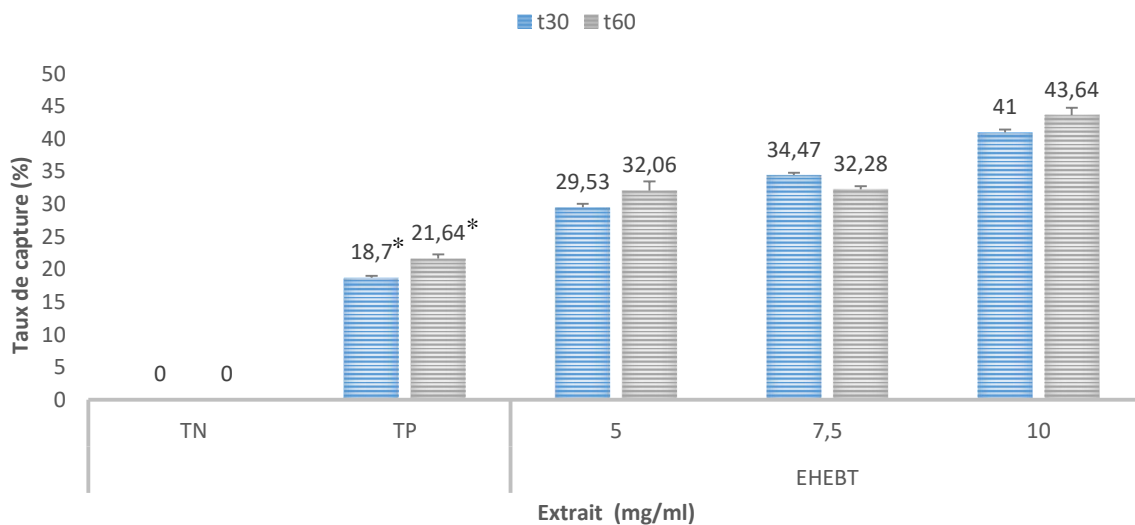
L'effet de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur l'insulinosensibilité en situation d'hyperglycémie a été présenté dans les figures 35, 36 et 37. Il a été noté une capture de glucose plus importante qu'en situation de glycémie normale. L'activité était proportionnelle aux concentrations croissantes d'extrait. Tandis qu'on note une consommation basale de 0,15 mM et de 0,2 mM de glucose respectivement après 30 et 60 min ; en présence d'insuline la consommation est accrue avec des taux de glucose capté de 0,56 mM et de 0,65 mM respectivement. L'extrait entraîne une consommation encore plus importante 1,23 mM et de 1,29 mM respectivement.

Les pourcentages de capture observés avec l'insuline étaient de 21,64 % après 60 min, contre 43,64 % pour la concentration 10 mg/mL d'extrait. Les résultats de la figure 38 montrent également qu'en situation d'hyperglycémie, l'absorption est rapide se déroulant essentiellement pendant les 30 premières minutes (19,54 % de capture avec l'insuline seule, contre des 41,56 % avec l'extrait à 10 mg/mL) et se stabilise par la suite.



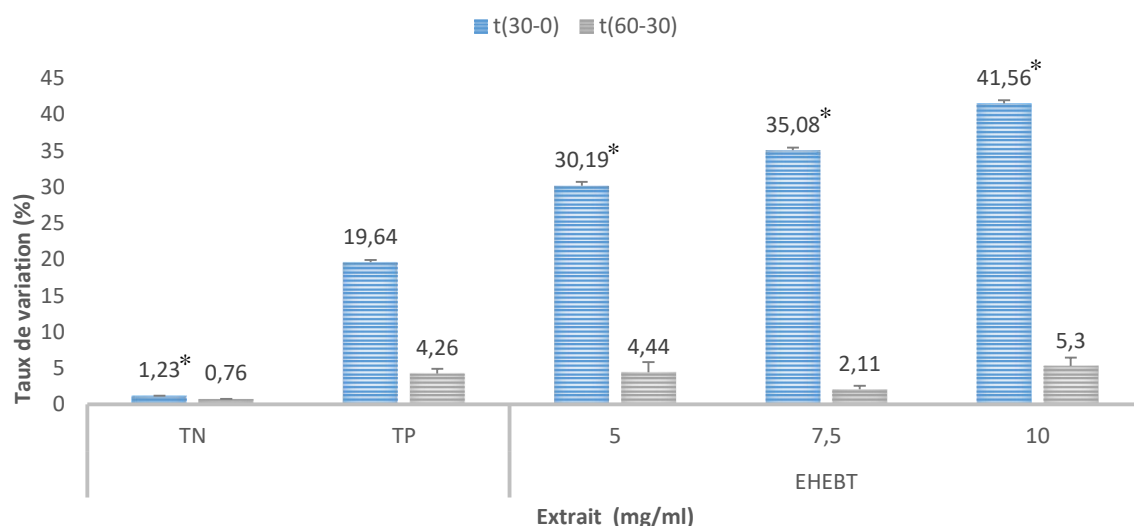
TN : Tampon Krebs glucosé + Tissu musculaire ; TP : Tampon Krebs glucosé + Tissu musculaire + Insuline ; EHEBT : Tampon Krebs glucosé + Tissu musculaire + Insuline + Extrait.

Figure 35 : Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur l'absorption musculaire du glucose (3 g/L) : taux de glucose capté



TN : Tampon Krebs glucosé + Tissu musculaire ; TP : Tampon Krebs glucosé + Tissu musculaire + Insuline ; EHEBT : Tampon Krebs glucosé + Tissu musculaire + Insuline + Extrait. ; * $p < 0,05$: significativement différent par rapport à l'extrait.

Figure 36 : Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur l'absorption musculaire du glucose (3 g/L) : Variation par rapport au temps initial



EHEBT : Extrait hydroéthanolique de *B. toxisperma* ; *TN* : Tampon Krebs glucosé + Tissu musculaire ; *TP* : Tampon Krebs glucosé + Tissu musculaire + Insuline ; *EHEBT* : Tampon Krebs glucosé + Tissu musculaire + Insuline + Extrait. ; * $p < 0,05$: significativement différent en comparaison au *TP*.

Figure 37 : Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur l'absorption musculaire du glucose (3 g/L) : Variations entre intervalles de temps

III.2.2. Discussion partielle II

Les flavonoïdes sont réputés pour leur capacité à bloquer les transporteurs de glucose au niveau intestinal, empêchant ainsi son absorption intestinale du glucose. Les alcaloïdes ont montré leur effet inhibiteur de la DPP-4 augmentant ainsi la disponibilité des incrétines, avec pour conséquence l'augmentation de l'insulinosécrétion (**Suman *et al.*, 2016**). Les polyphénols, particulièrement les flavonoïdes sont également reconnus pour leur potentiel antioxydant et hypolipidémiant (**Gaikwad *et al.*, 2014**). Nous avons noté des teneurs considérables en polyphénols totaux, flavonoïdes et alcaloïdes dans notre extrait (Tableau XIV). Ces résultats nous ont confortés pour ce qui est des possibles activités d'intérêt.

Les effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur l'hyperglycémie ont été évalués chez des rats hyperglycémiques. L'administration de la streptozotocine chez les rats normoglycémiques a été associée à une hausse considérable de la glycémie après 24h, avec des glycémies moyennes de 600 mg/dL, ce qui confirme la réussite de notre modèle expérimental. Il a donc été question par la suite d'évaluer les effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur cette hyperglycémie. L'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* a présenté une activité hypoglycémiant en aigü et en subaigü avec des réductions de glycémies initiales de -14,5 % (Tableau XV et Figure 23) et de -54,23 % (Tableau XVI et Figure 24)

respectivement après 30 min et 7 jours de traitement. Les effets hypoglycémiant aigus pourraient rendre compte d'un possible effet de l'extrait sur l'hyperglycémie postprandiale, étant donné que les rats n'étaient pas à jeun et que la réduction de la glycémie était rapide. Ceci pourrait être dû à la présence dans cet extrait non seulement des polyphénols, mais aussi des alcaloïdes. En effet, les alcaloïdes sont des inhibiteurs de la digestion intestinale des glucides, tandis que les flavonoïdes sont reconnus pour leur capacité à complexer le glucose et à inhiber l'absorption intestinale des glucides. Par contre, l'effet hypoglycémiant subaigu rendrait compte de l'effet de l'extrait sur l'hyperglycémie à jeun étant donné qu'il a été obtenu chez des rats à jeun.

L'hyperglycémie à jeun étant le reflet de la production endogène du glucose, dans l'optique de savoir si cet effet hypoglycémiant à moyen terme était associé à un possible effet de l'extrait sur quelques voies du métabolisme des glucides ; les effets de l'extrait sur la production endogène du glucose ont été évalués à travers la néoglucogénèse et la glycogénolyse. L'extrait a réduit l'activité la glucose-6-phosphatase et maintenu des teneurs élevées en glycogène (Tableau XVII). La glucose-6-phosphatase est une enzyme clé et la dernière à la fois de néoglucogénèse et de la glycogénolyse, mais chez le sujet diabétique, la néoglucogénèse étant plus active (**Xueping et al., 2019**), l'enzyme a été considérée dans ce cas comme marqueur de cette voie. Ainsi donc, la capacité de l'extrait à inhiber à la fois la néoglucogénèse et la glycogénolyse, résulterait de leur contenu en polyphénols. **Bahadoran et al. (2013)** avaient démontré l'efficacité des polyphénols alimentaires sur la réduction de ces 2 voies métaboliques, tandis que **Eid et al. (2015)** ont montré les effets inhibiteurs de la quercétine sur la glucose-6-phosphatase. Ces résultats résulteraient d'un possible effet bénéfique de l'extrait sur la sensibilité à l'insuline. En effet, **Hatting et al. (2018)** ont relevé les effets inhibiteurs directs ou indirects de l'insuline sur les enzymes clés de la néoglucogénèse, dont la glucose-6-phosphatase. Dans le même sens, la déphosphorylation induite par une phosphatase insulino-dépendante de la glycogène phosphorylase et dont son inactivation (**Hye-Sook et al., 2016**), pourrait rendre compte de l'effet de l'extrait sur l'inhibition de la glycogénolyse, d'où les taux élevés de glycogène observés.

Afin d'expliquer les effets antihyperglycémiant de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* observés chez les rats hyperglycémiques, 4 mécanismes ont été évalués: digestion et/ou absorption des glucides, régulation de la capacité sécrétoire des cellules bêta pancréatiques, adsorption du glucose, capture périphérique du glucose. Il est connu que pour diminuer l'hyperglycémie postprandiale, il serait intéressant de réduire après prise alimentaire,

l'activité des α -glucosidases et notamment l' α -amylase et l'invertase avec pour conséquence une réduction de la digestion et de l'absorption des glucides (**Yoona et al., 2016**). L'extrait agit essentiellement en limitant le pic glycémique que ce soit suite à l'administration de l'amidon (Tableau XVIII et Figure 25), que du sucrose (Tableau XIX et Figure 26), ce qui rendrait compte du fait que l'extrait agisse principalement en réduisant les activités de l' α -amylase et de l'invertase, et donc en inhibant la digestion de l'amidon et du sucrose, sans toutefois agir sur l'absorption intestinale. Ceci pourrait se confirmer par l'inefficacité de l'extrait à baisser les glycémies après administration du glucose, que ce soit au niveau du pic glycémique que des glycémies finales (Tableau XX et Figure 27). L'inhibition de la digestion intestinale de l'amidon et du sucrose par l'extrait pourrait être due à la présence dans cet extrait des alcaloïdes qui sont réputés pour leur capacité à inhiber les α -glucosidases, par fixation à leur site actif de façon compétitive au substrat, diminuant ainsi la digestion des glucides (**Gaikwad et al., 2014**).

Les résidus de glucose issus de la digestion et/ou de l'absorption intestinale peuvent être piégés les rendant indisponibles. Nous avons par la suite étudié les effets glucophagiques de l'extrait. L'extrait a entraîné de façon concentration-dépendante une forte adsorption du glucose, l'activité était également proportionnelle aux concentrations croissantes de glucose (Figures 28 et 29). Ceci rendrait compte d'une interaction ligand-récepteur, les composés bioactifs contenus dans l'extrait se fixeraient donc au glucose. Les teneurs de glucose fixé plus élevées avec des concentrations plus grandes de glucose et d'extrait confirment cette interaction ligand-récepteur, avec une efficacité qui augmente lorsque la concentration du ligand et le nombre de récepteurs est élevée jusqu'à ce qu'on atteigne une saturation des récepteurs. Cette activité serait due à la formation des liaisons osidiques suite à la complexation du glucose par les groupements hydroxyles des flavonoïdes contenus dans notre extrait pour former les glycosyl-flavonoïdes (**Li et al., 2014a**). Le contenu en fibres du fruit de *B. toxisperma* (**Fungo et al., 2015**) pourrait aussi être responsable de cette activité ; en effet les fibres insolubles sont reconnus pour leur capacité à complexer le glucose (**McRonie et McKeown, 2017**).

L'absorption périphérique du glucose étant fortement diminuée en cas d'insulinorésistance (**Anuradha et al., 2015**), nous avons évalué l'effet de l'extrait sur la capture cellulaire du glucose. Pour ce faire, 2 types cellulaires ont été utilisées : les cellules insulino-dépendantes (cellules musculaires) et les insulino-indépendantes (cellules de levures). L'EHE de la pulpe du fruit *B. toxisperma* a stimulé l'absorption musculaire du glucose en situation normale, avec une efficacité plus importante que celle de l'insuline seule (Figure 32) ; effet encore plus accentué en situation d'hyperglycémie (Figure 35). Ceci pourrait être dû à la

présence dans cet extrait des polyphénols capables d'accroître la sensibilité à l'insuline, ou d'augmenter le nombre de récepteurs insuliniques, ce qui entrainerait la translocation des GluT 4, avec pour conséquence l'augmentation de la capture musculaire du glucose, et donc la réduction du glucose dans le milieu réactionnel. **Eid et al. (2015)** avaient déjà démontré les effets bénéfiques de la quercétine sur la translocation des GluT 4, tandis que **Gaikwad et al. (2014)** avaient relevé la capacité des polyphénols à diminuer l'hyperglycémie par capture cellulaire du glucose suite à l'augmentation de la sensibilité à l'insuline. Après 60 minutes d'incubation, il a été noté une diminution de la capture du glucose, cela peut être dû à la saturation probable des récepteurs de l'insuline (**Benhamed, 2017**). D'autre part cette stimulation de la capture musculaire du glucose pourrait être due à l'effet insulinomimétique de notre extrait, comme observé avec la capture du glucose par les cellules de levures (Figure 30). Cet effet pourrait être attribué aux alcaloïdes ; en effet, il a déjà été démontré les effets insulinomimétiques des alcaloïdes extraits de l'épicarpe de *Citrullus colocynthis* (**Bilem, 2009**). Ces effets pourraient également être dus à la capacité de l'extrait à stimuler la translocation des transporteurs insulino-indépendants tels le GluT 1. Ces transporteurs pourraient également être responsables de la consommation basale en absence d'insuline observée au niveau musculaire, car sont les seuls à stimuler la capture musculaire du glucose en absence d'insuline (**St-Amand, 2015**).

Conclusion Partielle II

Au terme de cette partie dont l'objectif était d'évaluer les effets de l'extrait hydroéthanolique de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur la digestion et l'absorption intestinale des hydrates de carbones, la régulation de la capacité sécrétoire des cellules béta-pancréatiques, la production endogène du glucose et la capture du glucose par les tissus périphériques, il en ressort que :

➤ L'extrait hydroéthanolique de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* limite l'hyperglycémie chez un modèle animal d'hyperglycémie, il présente notamment :

- un effet hypoglycémiant à court et à moyen terme : avec des baisses de glycémie de 12,53 % (après 5h de traitement) et de 52,97 % (après 2 semaines de traitement) ;
- un effet inhibiteur de la production endogène du glucose (néoglucogenèse et glycogénolyse)

➤ L'extrait hydroéthanolique de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* inhibe la digestion et/ou l'absorption des glucides : par réduction des pics glycémiques après administration du sucrose (109,2 mg/dL pour l'extrait contre 123,75 mg/dL pour le TP), et de l'amidon (102,33 mg/dL pour l'extrait contre 114,33 mg/dL pour le TP) et de la glycémie 2h après (97,66 mg/dL pour l'extrait contre 108,33 mg/dL pour le groupe TP).

- L'extrait hydroéthanolique de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* présente :
- un effet glucophagique : avec des adsorptions du glucose de l'ordre de 60 % à la concentration de 20 mg/mL ;
 - un effet stimulateur de la capture périphérique du glucose par les insulino-dépendantes : par augmentation de capture du glucose par des cellules musculaires en comparaison à l'insuline de l'ordre 11,6 % après 30 min d'incubation en condition normoglycémique et de 19,36 % en situation d'hyperglycémie;
 - un effet stimulateur de la capture périphérique du glucose par les insulino-indépendantes: par augmentation de capture du glucose par des cellules de levures de l'ordre 56,62 %, à la concentration de 10 mg/mL.

III.1.3. Résultats partiels III

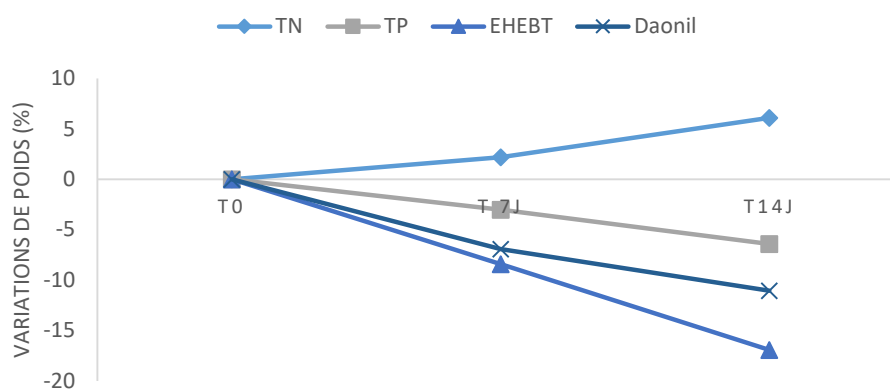
III.1.3.1. Effets de l'EHE des fruits de *B. toxisperma* sur l'évolution du poids corporel chez un modèle de rats hyperglycémiques

Le suivi de l'effet de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur le poids corporel a été noté dans le tableau XXI et la figure 38, et représenté en moyennes \pm écart-types et en pourcentages de variation du poids corporel. Il a été noté tout au long de l'expérimentation, une perte significative et progressive du poids corporel chez le groupe TP en comparaison au groupe TN ou on a plutôt noté une prise de poids. L'extrait a entraîné une perte de poids plus importante la 1^{ère} semaine (-8,44 %), laquelle s'est poursuivie la 2^e semaine (-16,93 %) en comparaison au groupe TP (-3,04 % et -6,42 % respectivement la 1^{ère} et la 2^e semaine). La perte de poids était significativement importante entre la 1^{ère} et la 2^e semaine de traitement. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes extrait et référence.

Tableau XXI: Evolution du poids corporel après administration de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* chez les rats hyperglycémiques

Groupes	t = 0 jours (g)	t = 7 jours (g)	t = 14 jours (g)
Rats normoglycémiques (TN)	239,25 \pm 8,30 (0 %) ^a	244,5 \pm 9,98 (2,19 %) ^a	253,75 \pm 10,90 (6,09 %) ^a
Rats hyperglycémiques non traités (TP)	245,83 \pm 16,41 (0 %) ^a	209,5 \pm 16,75 (-3,04 %) ^b	224,2 \pm 28,44 (-6,42 %) ^b
Rats hyperglycémiques + EHEBT (400 mg/kg de PC)	269,8 \pm 26,45 (0 %) ^a	247,2 \pm 29,04 (-8,44 %) ^c	183,5 \pm 27,98 (-16,93 %) ^c
Rats hyperglycémiques + Glibenclamide (4 mg/kg de PC)	235,5 \pm 25,85 (0 %) ^a	219 \pm 22,38 (-6,92 %) ^{bc}	209 \pm 18,99 (-11,07 %) ^{bc}

EHEBT : Extrait hydroéthanolique de B. toxisperma ; TN : Témoin Négatif ; TP : Témoin Positif. Les valeurs entre parenthèses représentent les pourcentages de variation du poids par rapport au poids initial. Les valeurs affectées de lettres différentes sur une même ligne ou sur une même colonne sont significativement différentes à $p < 0,05$.



EHEBT : Extrait hydroéthanolique de *B. toxisperma* ; TN : Témoin Négatif ; TP : Témoin Positif.

Figure 38 : Variations de poids 14 jours après administration de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* chez les rats hyperglycémiques

III.1.3.2. Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur la glycation de l'hémoglobine

L'effet de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur la glycation de l'hémoglobine a été évalué à travers la quantification des taux d'hémoglobine glyquée, comme représenté dans le tableau XXII. Il a été noté une teneur d'hémoglobine glyquée significativement plus élevée dans le groupe TP (7,92 %) en comparaison au groupe TN (4,1 %). Le groupe extrait a présenté une teneur significativement plus basse (5,62 %) que celle du TP. Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe extrait et le groupe référence.

Tableau XXII: Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur la glycation de l'hémoglobine

Groupes	Hémoglobine glyquée (%)
Rats normoglycémiques (TN)	4,1±0,36 ^a
Rats hyperglycémiques non traités (TP)	7,92±0,49 ^b
Rats hyperglycémiques + EHEBT (400 mg/kg de PC)	5,62±0,22 ^a
Rats hyperglycémiques + Glibenclamide (4 mg/kg de PC)	5,21±0,44 ^a

EHEBT : Extrait hydroéthanolique de *B. toxisperma* ; TN : Témoin Négatif ; TP : Témoin Positif. Les valeurs affectées de lettres différentes sur une même colonne sont significativement différentes à $p < 0,05$.

III.1.3.3. Effets sur le stress oxydant

III.1.3.3.1. Effets sur les marqueurs du système antioxydant

III.1.3.3.1.1. Capacité antioxydante totale (CAT)

La CAT de l'extrait *in vivo* est présentée dans le tableau XXIII et exprimée en mg EqAA/mL. Aucune différence significative n'a été notée concernant la CAT entre les groupes TN et TP dans le foie, le pancréas et les reins ; cependant on a noté une CAT significativement plus basse dans le TP en comparaison au TN dans le plasma. Le groupe extrait a présenté une CAT significativement plus élevée dans le foie, pancréas, le plasma et les reins en comparaison au TP, avec des valeurs respectives de 2,23 ; 1,65 ; 11,48 et 3,53 mg EqAA/ml contre 1,37 ; 0,54 ; 4,38 et 1,51 mg EqAA/ml dans le groupe TP. La CAT était significativement plus faible dans le groupe extrait en comparaison au groupe référence dans le foie, le pancréas et les reins ; tandis qu'elle était plus élevée dans le plasma.

Tableau XXIII: Capacité antioxydante totale *in vivo* de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma*

Groupes	Foie	Pancréas	Plasma	Reins
Capacité antioxydante totale (mg EAA/ml)				
Rats normoglycémiques (TN)	1,70±0,51 ^a	0,61±0,18 ^a	7,94±0,14 ^a	1,78±0,40 ^a
Rats hyperglycémiques non traités (TP)	1,37±0,43 ^a	0,54±0,18 ^a	4,38±0,25 ^b	1,51±0,39 ^a
Rats hyperglycémiques + EHEBT (400 mg/kg de PC)	2,23±0,55 ^b	1,65±0,30 ^b	11,48±0,14 ^c	3,53±0,29 ^b
Rats hyperglycémiques + Glibenclamide (4 mg/kg de PC)	4,24±0,83 ^c	4,29±0,33 ^c	10,43±0,43 ^d	4,70±0,57 ^c

EHEBT : Extrait hydroéthanolique de *B. toxisperma* ; *TN* : Témoin Négatif ; *TP* : Témoin Positif ; *EAA* : Equivalent Acide Ascorbique. Les valeurs affectées de lettres différentes sur une même colonne sont significativement différentes à $p < 0,05$.

III.1.3.3.1.2. Effet sur l'activité de la SOD

L'effet des extraits sur l'activité de la SOD a été représenté dans le tableau XXIV. Il ressort de ce tableau que l'activité de la SOD était significativement plus basse dans le TP en comparaison au TN dans le pancréas, tandis qu'elle était plus élevée dans l'hémolysât. Chez le groupe extrait, les activités de la SOD hépatique et érythrocytaire (75,73 et 85,15 U/mg de protéines respectivement) étaient significativement plus basses que dans le TP (88,47 et 176,15 U/mg de protéines respectivement). Par contre, dans le pancréas et les reins, elle était plus élevée dans le groupe extrait : 211,5 et 70,69 U/mg de protéines respectivement, contre 122,12 et 66,83 U/mg de protéines dans le groupe TP. En comparaison au groupe référence, l'activité de la SOD était plus faible dans le foie et plus élevée dans le pancréas.

Tableau **XXIV**: Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur l'activité de la SOD

Groupes	Foie	Pancréas	Hémolysât	Reins
SOD (U/mg protéines)				
Rats normoglycémiques (TN)	94,64±3,64 ^a	147,93±2,8 ^a	146,01±0,00 ^a	66,05±2,17 ^a
Rats hyperglycémiques non traités (TP)	88,47±3,21 ^a	122,12±6,90 ^b	176,15±5,89 ^b	66,83±1,88 ^a
Rats hyperglycémiques + EHEBT (400 mg/kg de PC)	75,73±2,21 ^b	211,50±16,2 ^c	85,15±3,08 ^c	70,69±2,08 ^b
Rats hyperglycémiques + Glibenclamide (4 mg/kg de PC)	93,94±2,97 ^a	101,06±8,60 ^d	90,34±4,48 ^c	68,89±2,65 ^{ab}

EHEBT : Extrait hydroéthanolique de *B. toxisperma* ; *TN* : Témoin Négatif ; *TP* : Témoin Positif. Les valeurs affectées de lettres différentes sur une même colonne sont significativement différentes à $p < 0,05$.

III.1.3.3.1.3. Effets sur l'activité de la Catalase

L'effet de l'extrait sur l'activité de la Catalase a été représenté dans le tableau XXV. L'activité de la catalase dans le TP était significativement plus basse dans les reins en comparaison au groupe TN, aucune différence significative n'a été notée dans les autres organes. Les activités de la catalase hépatique et érythrocytaire du groupe extrait (27,64 et 24,24 de mM H₂O₂ consommé/min/mg de protéines respectivement) étaient significativement plus

basses que celles du TP (39,94 et 56,99 de mM H₂O₂ consommé/min/mg de protéines respectivement). Par contre dans le pancréas et les reins, l'activité de la catalase du groupe extrait (363,29 et 26,06 mM de H₂O₂ consommé/min/mg de protéines respectivement) était significativement plus élevée que celle du TP (245,16 et 18,87 mM de H₂O₂ consommé/min/mg de protéines respectivement). L'activité de la catalase pancréatique était plus élevée dans le groupe extrait, tandis que celle de la catalase rénale était plus faible en comparaison au groupe référence.

Tableau XXV: Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur l'activité de la Catalase

Groupes	Foie	Pancréas	Hémolysât	Reins
Catalase (mM de H₂O₂ consommé/min/mg de protéines)				
Rats normoglycémiques (TN)	42,52±3,00 ^a	263,70±22,94 ^a	57,26±10,13 ^a	28,90±6,7 ^{ac}
Rats hyperglycémiques non traités (TP)	39,94±7,51 ^a	245,16±10,07 ^a	56,99±11,74 ^a	18,87±4,40 ^b
Rats hyperglycémiques + EHEBT (400 mg/kg de PC)	27,64±2,55 ^b	363,29±16,52 ^c	24,24±7,54 ^b	26,06±4,83 ^a
Rats hyperglycémiques + Glibenclamide (4 mg/kg de PC)	32,74±3,21 ^b	149,87±7,97 ^d	19,79±1,81 ^b	34,23±4,07 ^c

EHEBT : Extrait hydroéthanolique de *B. toxisperma* ; TN : Témoin Négatif ; TP : Témoin Positif. Les valeurs affectées de lettres différentes sur une même colonne sont significativement différentes à $p < 0,05$.

III.1.3.3.2. Effets sur les marqueurs du système pro-oxydant

III.1.3.3.2.1. Effets sur les taux d'hydroperoxydes

L'effet de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur les taux d'hydroperoxydes ont été représentés dans le tableau XXVI. Les taux d'hydroperoxydes étaient significativement plus élevés chez le groupe TP en comparaison au groupe TN quel qu'en soit l'organe. Cependant, il a été noté dans le foie, le pancréas, le plasma et les reins des taux significativement plus bas d'hydroperoxydes dans le groupe extrait (16,08 ; 7,3 ; 7,27 et 8,08 µM respectivement) en comparaison au TP (17,73 ; 8,11 ; 17,88 et 9,38 µM respectivement). Les taux

d'hydroperoxydes étaient significativement plus bas dans le groupe extrait en comparaison au groupe référence dans tous les groupes, exceptés dans les reins où aucune différence significative n'a été notée.

Tableau XXVI: Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur les taux d'hydroperoxydes

Groupes	Foie	Pancréas	Plasma	Reins
Hydroperoxydes (μM)				
Rats normoglycémiques (TN)	15,99 \pm 0,45 ^a	6,68 \pm 0,15 ^a	7,86 \pm 0,86 ^a	8,16 \pm 0,25 ^a
Rats hyperglycémiques non traités (TP)	17,73 \pm 0,44 ^b	8,11 \pm 0,79 ^b	17,88 \pm 0,79 ^b	9,38 \pm 0,83 ^b
Rats hyperglycémiques + EHEBT (400 mg/kg de PC)	16,08 \pm 0,81 ^a	7,30 \pm 0,49 ^a	7,27 \pm 0,52 ^a	8,08 \pm 0,71 ^a
Rats hyperglycémiques + Glibenclamide (4 mg/kg de PC)	18,66 \pm 0,46 ^c	9,69 \pm 0,58 ^c	9,45 \pm 0,90 ^c	8,18 \pm 0,94 ^a

EHEBT : Extrait hydroéthanolique de *B. toxisperma* ; *TN* : Témoin Négatif ; *TP* : Témoin Positif. Les valeurs affectées de lettres différentes sur une même colonne sont significativement différentes à $p < 0,05$.

III.1.3.3.2.2. Effets sur les taux de MDA

Les effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur les taux de MDA ont été représentés dans le tableau XXVII. Chez le TP, les taux de MDA étaient significativement plus élevés dans le pancréas, le plasma et les reins en comparaison au TN. Dans le groupe extrait, on a noté des taux significativement plus bas de MDA dans le foie, le pancréas, le plasma et les reins (3,44 ; 2,05, 2,65 et 5,43 μM respectivement) en comparaison au TP (4,35 ; 3,56, 3,33 et 6,75 μM respectivement). Aucune différence significative n'a été notée entre les groupes extrait et référence, excepté dans le pancréas où les taux de MDA étaient significativement plus bas dans le groupe extrait.

Tableau XXVII: Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur les taux de MDA

Groupes	Foie	Pancréas	Plasma	Reins
MDA (μM)				
Rats normoglycémiques (TN)	4,28 \pm 0,34 ^a	2,81 \pm 0,25 ^a	2,92 \pm 0,33 ^a	4,48 \pm 0,07 ^a
Rats hyperglycémiques non traités (TP)	4,35 \pm 0,20 ^a	3,56 \pm 0,29 ^b	3,33 \pm 0,16 ^b	6,75 \pm 0,32 ^b
Rats hyperglycémiques + EHEBT (400 mg/kg de PC)	3,44 \pm 0,25 ^b	2,05 \pm 0,17 ^c	2,65 \pm 0,20 ^{ac}	5,43 \pm 0,31 ^c
Rats hyperglycémiques + Glibenclamide (4 mg/kg de PC)	3,64 \pm 0,25 ^b	2,70 \pm 0,13 ^a	2,57 \pm 0,21 ^c	5,45 \pm 0,25 ^c

EHEBT : Extrait hydroéthanolique de *B. toxisperma* ; TN : Témoin Négatif ; TP : Témoin Positif. Les valeurs affectées de lettres différentes sur une même colonne sont significativement différentes à $p < 0,05$.

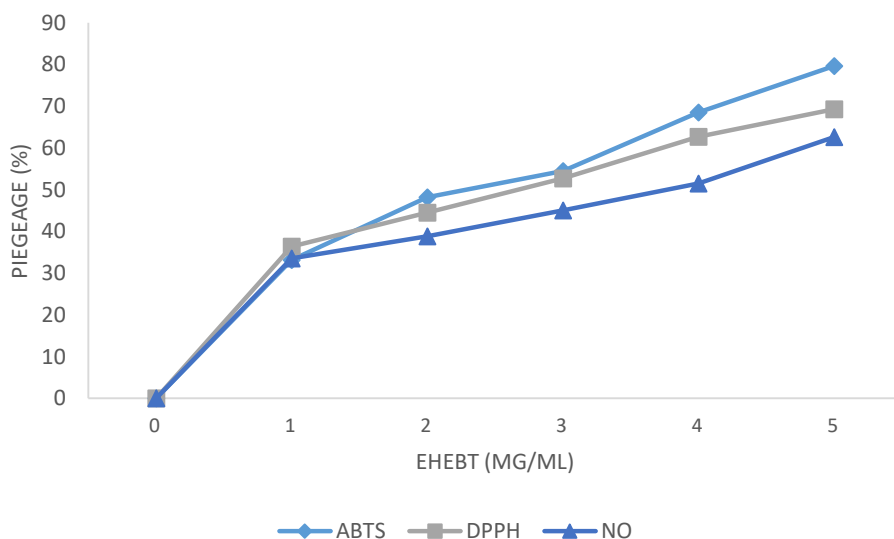
III.1.3.3.3. Effets antioxydants *in vitro* de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma*

III.1.3.3.3.1. Effet sur le piégeage des radicaux libres

L'aptitude de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* à piéger les radicaux DPPH \cdot , ABTS⁺ et NO \cdot a été représentée ci-dessous et exprimée en pourcentages de piégeage (Figure 39) et en CP₅₀ (Tableau XXVIII). Il en ressort que l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* possède un fort pouvoir antiradicalaire quel qu'en soit le type de radicaux : synthétique ou biologique. L'activité antiradicalaire est proportionnelle aux concentrations croissantes de l'EHE des fruits de *B. toxisperma*, quel qu'en soit le radical.

L'activité antiradicalaire ABTS⁺ est plus importante avec des pourcentages de piégeage variant de 34,14 à 79,64 % ; tandis que pour les activités antiradicalaires DPPH \cdot et NO \cdot , les pourcentages de piégeage variaient de 36,38 à 69,33 % et de 33,37 à 62,33 % respectivement. Les CP₅₀ obtenues respectivement avec les radicaux ABTS⁺, DPPH \cdot et NO \cdot étaient de 3,24 ; 3,49 et 4,28 mg/mL. En comparaison à la catéchine utilisée comme antiradicalaire de référence, l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* a présenté de moins bonnes activités avec les 3

radicaux. Les CP_{50} obtenues respectivement avec les radicaux $ABTS^+$, $DPPH^{\cdot}$ et NO^{\cdot} pour la catéchine étaient de 1,54; 1,45 et 1,25 mg/mL.



EHEBT: Extrait hydroéthanolique de B. toxisperma

Figure 39 : Pourcentages de piégeage des radicaux $DPPH^{\cdot}$, $ABTS^+$ et NO^{\cdot} de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma*

Tableau XXVIII: CP_{50} de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur les radicaux $DPPH^{\cdot}$, $ABTS^+$ et NO^{\cdot}

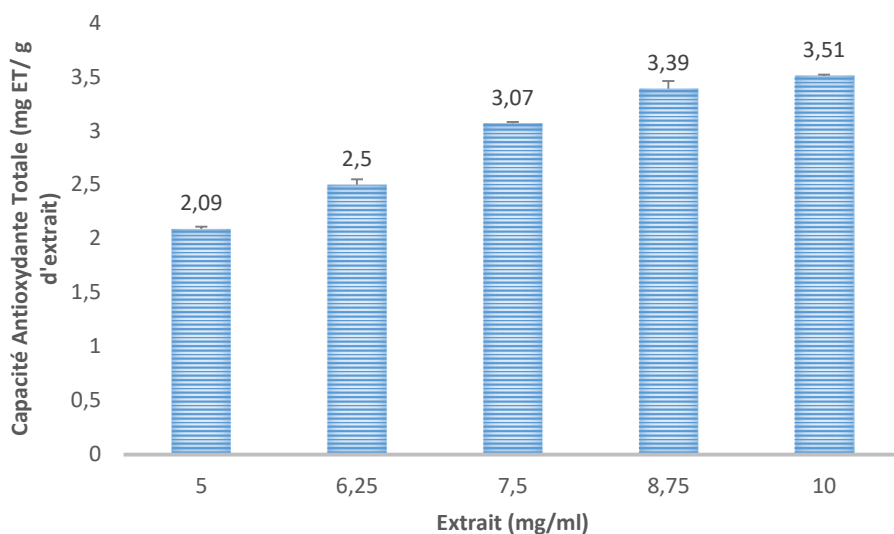
Echantillons	CP_{50} $ABTS^+$ (mg/mL)	CP_{50} $DPPH^{\cdot}$ (mg/mL)	CP_{50} NO^{\cdot} (mg/mL)
EHEBT	3,24*	3,49*	4,28*
Catéchine	1,54	1,45	1,25

*EHEBT: Extrait hydroéthanolique de B. toxisperma ; CE_{50} : Concentration de Piégeage 50. * $p < 0,05$: significativement différent comparé à la catéchine.*

III.1.3.3.3.2. Effet sur la réduction des ions

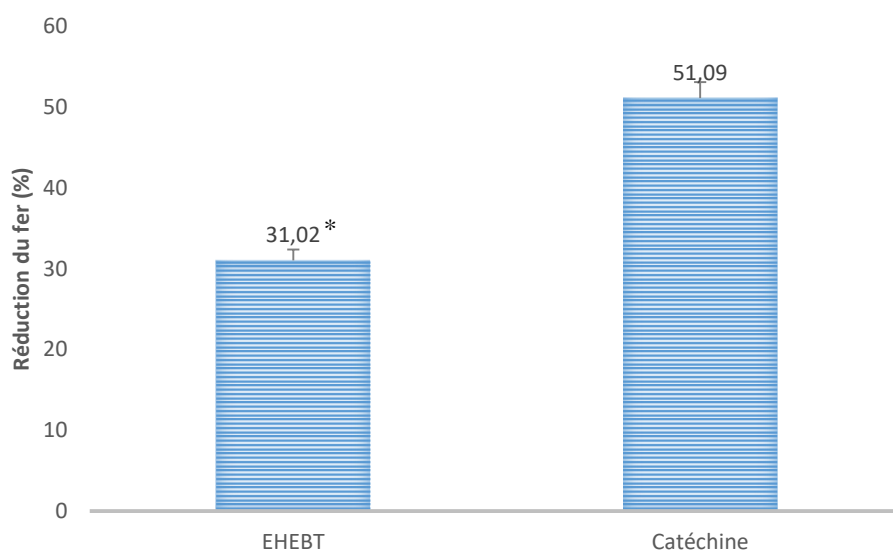
Le pouvoir réducteur de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* matérialisé par sa capacité à réduire le phosphomolybdène VI en phosphomolybdène V (Figure 40) et le fer ferrique en fer ferreux (Figure 41) est présenté ci-dessous. L'extrait a montré une capacité antioxydante totale (réduction du phosphomolybdène VI) proportionnelle aux concentrations croissantes et variant de 2,09 à 3,51 mg ET/ mL d'extrait. L'extrait a également présenté un intéressant pouvoir réducteur du fer avec un pourcentage de réduction de l'ordre de 31,02 %.

L'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* a présenté un pouvoir réducteur du fer moins important en comparaison à la catéchine qui a réduit de 51,09 %.



ET : Equivalent Trolox

Figure 40 : Capacité Antioxydante Totale de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma*



EHEBT : Extrait hydroéthanolique de *B. toxisperma* ; * $p < 0,05$: significativement différent comparé à la catéchine.

Figure 41 : Pouvoir réducteur du fer de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma*

III.1.3.3.3. Effets sur la chélation des métaux

Elle a été évaluée à travers la chélation du Cu^{2+} (test antihémolytique) et du Fe^{2+} (test d'inhibition de la lipoperoxydation). L'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* a montré une capacité protectrice de la membrane érythrocytaire contre les effets des pro-oxydants Cu^{2+} par chélation de ce dernier, avec une activité antihémolytique qui croissait en fonction des

concentrations choisies (Figure 42). Les pourcentages de protection de l'hémolyse variaient de 36,38 à 69,34 %. L'extrait a une fois de plus montré une efficacité inférieure à celle de la catéchine avec des CI_{50} respectives de 3,49 et de 2,3 mg/ml (Tableau XXIX).

Cependant aucune activité chélatrice de Fe^{2+} n'a été observée ce qui s'est matérialisée par l'incapacité de l'extrait à inhiber la peroxydation des lipides *in vitro*.

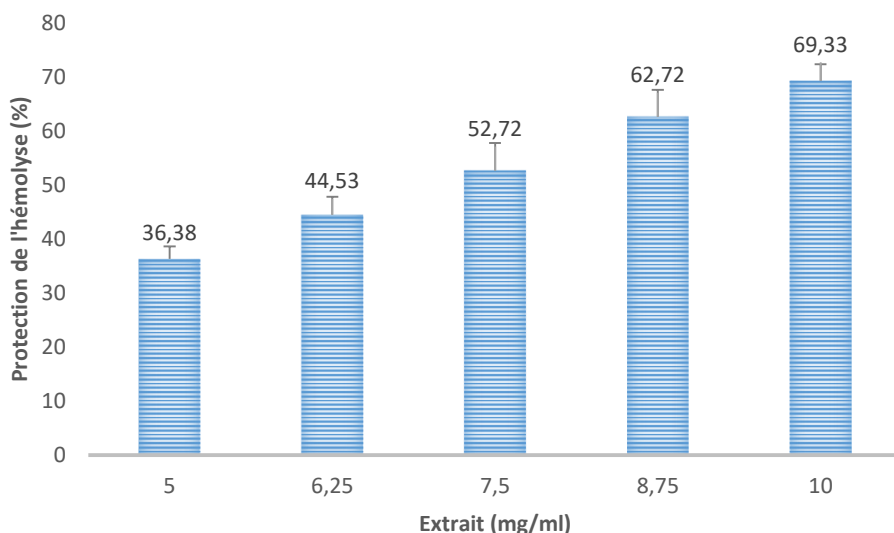


Figure 42 : Activité antihémolytique de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma*

Tableau XXIX: CI_{50} de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur l'hémolyse

Echantillons	CI_{50} Hémolyse (mg/mL)
EHEBT	3,49*
Catéchine	2,3

EHEBT : Extrait hydroéthanolique de *B. toxisperma* ; * $p < 0,05$: significativement différent comparé à la catéchine. * $p < 0,05$: significativement différent comparé à la catéchine.

III.1.3.4. Effets sur les marqueurs de l'hépatotoxicité (ALAT et ASAT)

Les effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur les marqueurs de l'hépatotoxicité ont été représentés dans le tableau XXX. Aucune différence significative n'a été notée entre les activités de l'ALAT et de l'ASAT plasmatiques entre le TP et le TN. Par contre, les activités des 2 enzymes étaient plus élevées dans le groupe extrait (71,36 et 59,09 U/ml respectivement) en comparaison au TP (66,14 et 51,68 U/ml respectivement). Les activités des 2 enzymes étaient également significativement plus élevées dans le groupe extrait que dans le groupe référence.

Tableau XXX: Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur les marqueurs de l'hépatotoxicité

Groupes	ALAT (U/mL)	ASAT (U/mL)
Rats normoglycémiques (TN)	63,98±1,44a	50,40±2,00a
Rats hyperglycémiques non traités (TP)	66,14±2,29a	51,68±1,88a
Rats hyperglycémiques + EHEBT (400 mg/kg de PC)	71,36±5,15b	59,09±4,33b
Rats hyperglycémiques + Glibenclamide (4 mg/kg de PC)	66,70±1,55a	41,42±2,82c

EHEBT : Extrait hydroéthanolique de *B. toxisperma* ; *TN* : Témoin Négatif ; *TP* : Témoin Positif. Les valeurs affectées de lettres différentes sur une même colonne sont significativement différentes à $p < 0,05$.

III.1.3.5. Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur les marqueurs de la néphrotoxicité (urée et de créatinine)

Les effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur les marqueurs de la néphrotoxicité ont été représentés dans le tableau XXXI. Les taux d'urée et de créatinine plasmatiques du groupe TP étaient significativement plus élevés que ceux du groupe TN. Dans le groupe extrait, la créatininémie était plus basse ($p < 0,05$) que dans le TP (1,05 mg/dL contre 4,06 mg/dL), tandis qu'aucune différence n'a été notée concernant l'urémie. L'urémie du groupe référence était plus basse ($p < 0,05$) que celle du groupe extrait, tandis qu'aucune différence n'a été notée concernant la créatininémie.

Tableau XXXI: Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur les marqueurs de la néphrotoxicité

Groupes	Urée (g/L)	Créatinine (mg/dL)
Rats normoglycémiques (TN)	11,3±0,01 ^a	1,02±0,004 ^a
Rats hyperglycémiques non traités (TP)	32,25 ± 1,12 ^b	4,56 ± 0,09 ^b
Rats hyperglycémiques + EHEBT (400 mg/kg de PC)	29,63 ± 1,39 ^b	1,05 ± 0,07 ^a
Rats hyperglycémiques + Glibenclamide (4 mg/kg de PC)	17,26±1,44 ^c	1,81±0,46 ^a

EHEBT : Extrait hydroéthanolique de B. toxisperma ; TN : Témoin Négatif ; TP : Témoin Positif. Les valeurs affectées de lettres différentes sur une même colonne sont significativement différentes à p<0,05.

III.1.3.6. Effets sur le risque cardiovasculaire

III.1.3.6.1. Effets sur les marqueurs du profil lipidique

Les effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur les marqueurs du profil lipidique sont présentés dans le tableau XXXII. Les taux de triglycérides et de cholestérol total sont plus élevés dans le groupe TP en comparaison au TN. Cependant, il a été noté des taux de triglycérides et de cholestérol total significativement plus bas dans le groupe extrait (128,31 mg/dL et 129,13 mg/dL respectivement) en comparaison au TP (152,61 mg/dL et 177,8 mg/dL respectivement). Les taux de triglycérides du groupe extrait étaient significativement plus élevés que ceux de la référence tandis les taux de cholestérol total étaient plus bas.

Pour ce qui est des sous fractions du cholestérol, la cholestérolémie-HDL du TP était significativement plus basse que celle du TN, tandis que la cholestérolémie-LDL était plus élevée. Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe extrait et le TP pour ce qui est de la cholestérolémie-HDL, de même qu'entre le groupe extrait et le groupe référence. Par contre, la cholestérolémie-LDL du groupe extrait (67,16 mg/dL) était significativement plus basse que celle du TP (114,67 mg/dL) et du groupe référence (131,48 mg/dL).

Tableau XXXII: Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur le profil lipidique

Groupes	TG (mg/dL)	CT (mg/dL)	c-HDL (mg/dL)	c-LDL (mg/dL)
Rats normoglycémiques (TN)	84,19±2,18 ^a	153,13±2,10 ^a	49,29±2,18 ^a	87,00±12,28 ^a
Rats hyperglycémiques non traités (TP)	152,61±1,47 ^b	177,80±2,62 ^b	32,61±6,47 ^b	114,67±19,47 ^b
Rats hyperglycémiques + EHEBT (400 mg/kg de PC)	128,31±2,40 ^c	129,13±2,28 ^c	36,31±2,10 ^b	67,16±9,50 ^c
Rats hyperglycémiques + Glibenclamide (4 mg/kg de PC)	112,62±2,44 ^d	189,62±3,53 ^b	35,62±2,55 ^b	131,48±12,34 ^b

EHEBT : Extrait hydroéthanolique de *B. toxisperma* ; *TN* : Témoin Négatif ; *TP* : Témoin Positif ; *TG* : Triglycérides ; *CT* : Cholestérol Total. Les valeurs affectées de lettres différentes sur une même colonne sont significativement différentes à $p < 0,05$.

III.1.3.6.2. Effets sur les indices d'athérogénicité

Les effets de l'extrait sur le risque cardiovasculaire à travers les différents indices d'athérogénicité sont présentés dans le tableau XXXIII. A l'exception de l'IAP, pour lequel aucune différence significative n'a été constatée entre les différents groupes, des valeurs significativement plus élevées ont été observées avec les autres indices (RRC, CA et non HDL-c) dans le groupe témoin positif par rapport au témoin négatif. Ces différents indices étaient significativement plus faibles dans le groupe extrait par rapport au témoin positif (3,56 vs 5,45, 2,55 vs 4,45 et 92,82 vs 145,19 respectivement pour RRC, CA et non HDL-c). La même observation a été faite par rapport au groupe de référence.

Tableau XXXIII: Effets de l'EHE de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur le risque cardiovasculaire

Groupes	RRC	CA	IAP	non HDL-c
Rats normoglycémiques (TN)	3,11±0,19 ^a	2,11±0,45 ^a	0,04±0,001 ^a	103,84±15,17 ^a
Rats hyperglycémiques non traités (TP)	5,45±1,01 ^b	4,45±0,65 ^b	0,07±0,001 ^a	145,19±12,17 ^b
Rats hyperglycémiques + EHEBT (400 mg/kg de PC)	3,56±0,90 ^a	2,55±0,31 ^a	0,06±0,001 ^a	92,82±08,12 ^a
Rats hyperglycémiques + Glibenclamide (4 mg/kg de PC)	5,32±1,04 ^b	4,32±0,93 ^b	0,06±0,001 ^a	154,00±21,22 ^b

EHEBT : Extrait hydroéthanolique de *B. toxisperma* ; TN : Témoin Négatif ; TP : Témoin Positif ; RRC : Ratio du Risque Cardiovasculaire ; CA : Coefficient Athérogénique ; IAP : Indice Athérogénique du Plasma. Les valeurs affectées de lettres différentes sur une même colonne sont significativement différentes à $p < 0,05$.

III.2.3. Discussion partielle III

L'hyperglycémie étant généralement associée à une prise de poids (Sean *et al.*, 2018). Nous avons donc débuté par l'évaluation de l'effet de l'extrait sur le poids pondéral. L'extrait a entraîné une perte de poids ($p < 0,05$) en comparaison au groupe TP (Tableau XXI et Figure 38). Cet effet pourrait être la résultante du contenu en fibres du fruit de *B. toxisperma*, lesquelles sont réputées pour leur aptitude à inhiber la digestion des lipides (Seidu *et al.*, 2018), avec pour conséquence une diminution de leur accumulation adipocytaire. Cette perte de poids est un point important dans la prise en charge du diabète de type 2, dont l'un des objectifs thérapeutiques est la perte de poids (ADA, 2017).

L'hyperglycémie est associée à de nombreuses complications, lesquelles sont favorisées et fortement proportionnelles aux taux d'hémoglobine glyquée et au niveau du stress oxydant (Shariq *et al.*, 2016 ; Tangvarasittichai, 2015). Les effets de l'extrait ont donc au préalable été évalués sur ces 2 désordres. L'extrait a entraîné des taux significativement bas d'hémoglobine glyquée observés en comparaison au TP (Tableau XXII). La capacité de l'extrait à limiter la glycation de l'hémoglobine pourrait résulter non seulement de son effet glucophagique qui rendrait indisponible le glucose, en plus de ses effets hypoglycémisants, mais

aussi de possibles effets antioxydants. En effet, il est prouvé que les taux d'hémoglobine glyquée sont non seulement proportionnels à la sévérité de l'hyperglycémie, mais aussi à celle du stress oxydant, lequel est aussi un facteur aggravant de la glycation de l'hémoglobine (**Pieme et al., 2017**). La glycation de l'hémoglobine étant l'une des principales causes des complications micro et macrovasculaires du diabète (**Danne et al., 2017**), ces effets seraient prédictifs, d'un rôle protecteur de l'extrait sur ces complications.

L'hyperglycémie étant fortement associée au stress oxydant (**Tangvarasittichai, 2015**), ce stress est à l'origine d'une augmentation de la production des pro-oxydants et d'une diminution de celle des antioxydants (**Ayala et al., 2014**). La principale conséquence du stress oxydant au niveau cellulaire est la lipoperoxydation caractérisée par la formation des marqueurs primaires que sont les hydroperoxydes et secondaires parmi lesquels le MDA. De nombreuses enzymes à l'instar de la SOD et de la catalase servent de première ligne de défense contre les dommages cellulaires induits par les pro-oxydants (**Ighodaro et Akinloye, 2017 ; Bahadoran et al., 2013**). Nous avons donc évalué les effets de notre extrait sur les taux d'hydroperoxydes et de MDA et sur les activités de la SOD et de la catalase. L'extrait a diminué les activités de la SOD et de la catalase au niveau hépatique et érythrocytaire, tout en les augmentant au niveau pancréatique et rénal (Tableaux XXIV et XXV respectivement), les variations observées allaient dans le même sens que celles du groupe TN en comparaison au TP, preuve que l'extrait ramenait les activités vers des valeurs normales. Ceci a été confirmé par une capacité antioxydante plus élevée (Tableau XXIII) et par des taux plus bas d'hydroperoxydes et de MDA (Tableaux XXVI et XXVII respectivement) en comparaison au TP quel qu'en soit le compartiment. Ces résultats pourraient s'expliquer par le contenu en composés phénoliques présents dans l'extrait, lesquels neutraliseraient à eux seuls les pro-oxydants, ce qui limiterait l'activation des antioxydants endogènes dans le foie et les érythrocytes. D'autre part, **Fungo et al. (2015)** ont montré la présence dans le fruit de *B. toxisperma* du Zn, et du Fe qui sont des cofacteurs de la SOD et de la catalase respectivement (**Ighodaro et Akinloye, 2017**), ces minéraux pourraient donc être responsables de l'activation de ces enzymes dans le pancréas et les reins. Donc la capacité de cet extrait à améliorer le statut antioxydant, serait responsable de la protection des membranes lipidiques contre les effets des pro-oxydants, ceci pourrait être dû à un probable pouvoir antiradicalaire de l'extrait. En effet, **Farhat et al. (2010)** avaient déjà mis en évidence la capacité donatrice des électrons des extraits de fruits montrant ainsi leur capacité à agir comme terminateurs de chaîne, transformant les espèces radicalaires libres en produits plus stables non réactifs.

Dans le but d'élucider les mécanismes responsables de ces effets bénéfiques sur le stress oxydant, 3 mécanismes ont été élucidés : pouvoir antiradicalaire en utilisant des radicaux synthétiques (DPPH \cdot et ABTS $^+$) et biologique (NO \cdot), le pouvoir réducteur du phosphomolybdène VI et du fer ferrique, et le pouvoir chélateur des métaux, notamment le Cu $^{2+}$ et le Fe $^{2+}$. Dans les aliments et les systèmes biologiques, plusieurs espèces radicalaires sont formées. ABTS $^+$ et DPPH \cdot sont des radicaux synthétiques, largement utilisés pour étudier le potentiel antiradicalaire *in vitro* des antioxydants (**Joginder et al., 2015**). D'autre part, le NO \cdot est un radical libre produit dans les cellules des mammifères et qui intervient dans de nombreux processus physiologiques mais une fois en excès dans l'organisme, il peut initier le développement de nombreux processus pathologiques (**Prety et Surech, 2012**). L'EHE des fruits de *B. toxisperma* a piégé les radicaux synthétiques ABTS $^+$ et DPPH \cdot ; cette activité a été confirmée sur le radical biologique NO \cdot (Figure 39). Ces différentes activités antiradicalaires résulteraient du contenu en polyphénols et notamment en flavonoïdes de notre extrait, qui de par le potentiel rédox de leurs groupements OH seraient capables de céder un proton et ou un électron piégeant ainsi les radicaux ABTS $^+$ et DPPH \cdot pour donner des composés stables ABTS et DPPH-H. En effet, le faible potentiel redox des flavonoïdes (FLOH) les rend thermodynamiquement capables de réduire les radicaux libres (R \cdot) par un transfert d'atome d'hydrogène à partir des groupements hydroxyles. Cette réaction donne naissance au radical flavonoxyle (FLO \cdot) et à la molécule radicalaire rendue stable (RH), le FLO \cdot subira par la suite un réarrangement structural permettant la redistribution de l'électron célibataire sur le cycle aromatique et la stabilisation du radical aroxyle (**Procházková et al., 2011**). On noterait aussi la capacité des composés phénoliques à empêcher l'interaction du NO \cdot avec l'oxygène pour générer le nitrite qui est une espèce fortement oxydante ; ceci pourrait rendre compte de la capacité antiradicalaire NO \cdot (**Parul et al., 2013**). La capacité donatrice d'électrons de ces composés phénoliques pourrait justifier la capacité de notre extrait à réduire le phosphomolybdène VI en phosphomolybdène V (Figure 40) et le fer ferrique en fer ferreux (Figure 41). Enfin l'extrait a chélaté les ions Cu $^{2+}$, chélation matérialisée par l'inhibition de l'hémolyse (Figure 42). Cette activité serait due à la présence des composés phénoliques qui préviendraient des effets hémolytiques induits par les ions Cu $^{2+}$ et protégeraient contre la rigidification de la membrane érythrocytaire. **Rahal et al. (2014)** avaient déjà relevé la capacité des flavonoïdes à chélater les ions Cu $^{2+}$. Ces 3 mécanismes antioxydants notés avec l'EHE des fruits de *B. toxisperma* corroborent ceux montrés par **Djiokeng et al. (2014)**, mais plutôt avec l'extrait hydroéthanolique des écorces de *B. toxisperma*. De nombreux fruits de la même famille que *B. toxisperma* avaient déjà montré des mécanismes antiradicalaire, réducteur et chélateur

de métaux à l'instar de *Manilkara hexandra* (Parikh et Patel, 2017) et de *Mimusops elengi* (Valvi *et al.*, 2011).

La glycation de l'hémoglobine et le stress oxydant sont à l'origine de nombreux dommages au niveau des organes, notamment au niveau du foie et des reins qui sont impliqués dans les processus de détoxification de l'organisme. Les transaminases ALAT et ASAT sont des indicateurs de l'intégrité structurale du foie (Pradeep, 2010), tandis que l'urée et la créatininémie sont des biomarqueurs des dommages au niveau rénal (Li *et al.*, 2014b). L'extrait a entraîné une hausse significative des activités plasmatiques de l'ALAT et de l'ASAT (Tableau XXX), ce qui confirmerait l'effet hépatotoxique observé suite à l'étude de toxicité. Cependant, l'extrait a entraîné une diminution significative de la créatininémie (Tableau XXXI). Cet effet serait dû à la présence de composés phénoliques qui de par leur rôle d'antioxydants limiteraient les effets des pro-oxydants au niveau rénal, avec pour conséquence le maintien de la filtration glomérulaire au niveau des groupes traités. Li *et al.* (2014b) avaient déjà fait le lien entre l'augmentation de la clairance de ces déchets et l'amélioration de la filtration glomérulaire.

L'hyperglycémie est également associée à de nombreuses complications macrovasculaires à travers les dyslipidémies qui sont consécutives aux troubles de fonctionnement de l'insuline (Débasish et Ankita, 2018). Ceci a justifié le choix de l'évaluation des effets de l'EHE des fruits de *B. toxisperma* sur les marqueurs du profil lipidique. L'extrait a baissé les taux de triglycérides, de cholestérol total et de LDL-c, tandis qu'aucun effet n'a été observé sur le HDL-c (Tableau XXXII). Ces propriétés hypotriglycéridémiantes et hypocholestérolémiantes de l'extrait pourraient être attribuées à leur contenu en polyphénols, lesquels sont capables de stimuler la lipoprotéine lipase et à inhiber HMG-CoA réductase qui sont des enzymes clés respectivement impliqués dans le métabolisme des triglycérides et la synthèse du cholestérol (Abdulazeez, 2011). Fungo *et al.* (2017) avaient relevé la teneur importante en acide linoléique de l'huile obtenue des fruits de *B. toxisperma* ; tandis que Abdolshahi *et al.* (2015) avaient montré que l'éthanol permettait une meilleure extraction de cet acide gras en comparaison à l'hexane, le dichlorométhane et l'acétate d'éthyl. Notre extrait contient donc de l'acide linoléique qui pourrait être responsable des effets bénéfiques observés sur les marqueurs du profil lipidique. En effet, Lehnen *et al.* (2015) ont démontré les effets lipolytiques, inhibiteurs de la lipoprotéine lipase et de la carnitine-palmitoyl-transferase-1 de l'acide linoléique, de même que des effets insulinosensibilisateurs ; ce qui pourrait également rendre compte des effets bénéfiques observés au niveau du métabolisme glucidique. Les dyslipidémies associées au diabète augmentent le risque de maladies cardiovasculaires, risque qui peut être évalué par plusieurs indices parmi lesquels : le

Ratio du Risque Cardiaque, le Coefficient Athérogénique et le non-HDL-c (**Ikewuchi et Ikewuchi, 2009 ; Anie, 2008**). L'extrait diminue le risque cardiovasculaire matérialisé par la réduction du RRC, du CA et du non-HDL-c (Tableau XXXIII). Ces différents indices prédisent mieux le risque cardiovasculaire que le LDL-c ou le HDL-c seuls. Le non-HDL-c par exemple inclut l'apolipoprotéine B, la lipoprotéine A, les VLDL, IDL et LDL-c; et est fortement corrélé au sdLDL-c (*small dense* LDL-c), qui est la forme athérogène du LDL-c (**Srisawasdi et al., 2011 ; Brehm et al., 2004**). Cet effet serait la conséquence des effets bénéfiques de l'extrait sur les marqueurs du profil lipidique.

Conclusion Partielle III

Au terme de cette partie dont l'objectif était d'évaluer les effets de l'extrait hydroéthanolique de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur les complications microvasculaires et macrovasculaires de l'hyperglycémie, il en ressort que :

- L'extrait hydroéthanolique de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* inhibe la glycation de l'hémoglobine ;
- L'extrait hydroéthanolique de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* limite les niveaux de stress oxydant par :
 - Amélioration des marqueurs du statut antioxydant endogène allié à la diminution des marqueurs du statut prooxydant.
 - L'extrait agit par : piégeage des radicaux (ABTS⁺, DPPH[•] et NO[•] avec des CP₅₀ respectives de 3,24; 3,49 et 4,28 mg/mL), réduction des ions (fer ferrique de l'ordre de 31,02 % et du phosphomolybdène VI) et chélation du Cu²⁺.
- L'extrait hydroéthanolique de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* limite la néphrotoxicité : diminution de la créatininémie.
- L'extrait hydroéthanolique de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* limite le risque cardiovasculaire : amélioration des marqueurs du profil lipidique (diminution de la cholestérolémie totale, de la triglycéridémie) et diminution des indices d'athérogénicité (Ratio du risque cardiovasculaire, Coefficient athérogénique et non-HDL-c).

CONCLUSION GENERALE

Au terme de ce travail dont l'objectif général était d'évaluer les effets de l'extrait hydroéthanolique de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* sur quelques marqueurs du métabolisme du glucose et de la santé cardiométabolique, il en ressort que :

- L'extrait hydroéthanolique de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* ne présente aucun signe aigu de toxicité générale mais présente en subaigu des effets hépatotoxiques, cependant sa DL₅₀ est supérieure à 2000 mg/kg, donc est très peu toxique ;
- L'extrait hydroéthanolique de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* diminue l'hyperglycémie de 54,23 % chez un modèle animal d'hyperglycémie après seulement une semaine de traitement, en inhibant la production endogène du glucose. L'extrait inhibe également la digestion et/ou l'absorption des glucides et stimule l'adsorption et la capture cellulaire du glucose ;
- L'extrait hydroéthanolique de la pulpe du fruit de *B. toxisperma* inhibe la glycation de l'hémoglobine et le stress oxydant, tout en limitant la néphrotoxicité et le risque cardiovasculaire.

PERSPECTIVES

Pour affiner ce travail, nous espérons dans un futur proche,

- Diminuer l'hépatotoxicité associée à l'extrait par élimination du latex ;
- Faire une étude de toxicité chronique à des doses plus basses ;
- Evaluer les effets de l'extrait sur les taux circulants d'insuline et d'adiponectine afin d'apprécier au mieux l'insulinosécrétion et l'insulinosensibilité ;
- Evaluer les effets de l'extrait sur l'inflammation.

REFERENCES

- Abdolshahi A, Majd M, Rad J, Taheri M, Shabani A, da Silva J.** *Choice of solvent extraction technique affects fatty acid composition of pistachio (*Pistacia vera* L.) oil.* Journal of Food Sciences and Technology. 52(4):2422–2427, (2015).
- Abdulazeez M.** *Effect of *Peristrophe bicalyculata* on lipid profile of P-407-induced hyperlipidemic Wistar rats.* Journal of Medicinal Plants Research. 5(4): 490-494, (2011).
- ADA (American Diabetes Association).** *Standards of Medical Care in Diabetes-2017.* Diabetes Care. 40(1): 1-80, (2017).
- ADA (American Diabetes Association).** *Standards of medical care in diabetes-2015.* Diabetes Care. 38(1): 1-93, (2015).
- Adamsson V, Reumark A, Fredriksson I, Hammarstrom E, Vessby B, Johansson G, Riserus U.** *Effects of a healthy Nordic diet on cardiovascular risk factors in hypercholesterolaemic subjects: A randomized controlled trial (NORDIET).* Journal of Internal Medicine. 269: 150-159, (2011).
- Ademiluyi A, Oboh G.** *Phenolic-rich extracts from selected tropical underutilized legumes inhibit alpha-amylase, alpha-glucosidase and angiotensin I converting enzyme in vitro.* Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology. 23: 17-25, (2012).
- Adeva-Andany M, Gonzalez-Lucan M, Donapetry-Garcia C, Fernandez-Fernandez C, Ameneiros-Rodriguez E.** *Glycogen metabolism in humans.* BBA Clinical. 5: 85-100, (2016).
- Agnaniet H, Mbot E, Keita O, Fehrentz J-A, Ankli A, Gallud A, Garcia M, Gary-Bobo M, Lebibi J, Cresteil T, Menut C.** *Antidiabetic potential of two medicinal plants used in Gabonese folk medicine.* BMC Complementary and Alternative Medicine. 16: 71, (2016).
- Agneta A, Lene A, Asa G, Eva R, Ellen T, Eeva V, Elisabet W.** *Health effects associated with foods characteristic of the Nordic diet: a systematic literature review.* Food and Nutrition Research. 57: 1-21, (2013).
- Ahmadih H, Azar S.** *The role of incretin-based therapies in prediabetes : A review.* Primary Care Diabetes, 2014; 1-9.

Akoma O, Nma N, Musa S, Salihu A. *Nutritional and phytochemical composition of Vitellaria paradoxa (shea fruit pulp).* International Journal of Biochemistry Research & Review. 22(1): 1-7, (2018).

Akturk H, Rewers A, Joseph H, Schneider N, Garg S. Possible Ways to Improve Postprandial Glucose Control in Type 1 Diabetes. Diabetes Technology and Therapeutics. 20(2): 2-25, (2018).

Al-Shamaony, Al-Khazraji L, Twaiji S. *Hypoglycemic effect of Artemisia herba alba.* Journal of Ethnopharmacology. 43: 167-171, (1994).

Al-Awadi F, Khattar M, Gumaa K. On the mechanism of the hypoglycemic effect of a plant extract. Diabetologia. 28: 37-41, (1985).

Anhe F, Desjardins Y, Pilon G, Dudonne S, Genovese M, Lajolo F, Marette A. *Polyphenols and type 2 diabetes: A prospective review.* Pharma Nutrition. 1: 105-114, (2013).

Anie L. *Clinical Relevance of Non-HDL Cholesterol in Patients with Diabetes.* Clinical Diabetes. 26: 3-6, (2008).

Anuradha G, Malini S, Jyoti S. *A Role of Insulin in different types of Diabetes.* International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences. 4(1): 58-77, (2015).

Aravind SR, Saboo B, Sadikot S, Shah S, Makkar BM, Kalra S, Kannampilly J, Kesavadev J, Ghoshal S, Zargar AH, Nigam A, Hazra DK, Tripathi K, Dharmalingam M, Shah P, Gandhi P, Sahay R, Unnikrishnan R, Gupta S, Bajaj S, Mukhopadhyay S, Kale S. Consensus Statement on Management of PostPrandial Hyperglycemia in Clinical Practice in India. Journal of The Association of Physicians of India. 63 :45-58, (2015).

Arbos K, Ligia M, Lucielly B, Cid A, Almeriane M. *Human erythrocytes as a system for evaluating the antioxidant capacity of vegetable extracts.* Nutrition Research. 28: 457-463, (2008).

ATIBT. *Gestion forestière durable: adapter, conserver, produire. Formation Aménagiste, trouver les hommes, statistique 2005.* Paris : ATIBT. 1-5, (2006).

Ayala A, Muñoz M, Argüelles S. Lipid Peroxidation: *Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal.* Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 1-32, (2014).

Baginski E, Piero P, Bennie Z. *Methods of enzymatic analysis*. Ed. H. U. Bergmeyer (New York: Academic Press). 2: 876, (1974).

Bahadoran Z, Mirmiran P, Azizi. *Dietary polyphenols as potential nutraceuticals in management of diabetes: a review*. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders. 12: 1-9, (2013).

Bahorun T, Gressier B, Trotin F, Brunete C, Dine T, Vasseur J, Gazin J, Pinkas M, Luycky M, Gazin M. *Oxygen species scavenging activity of phenolic extracts from hawthorn fresh plant organs and pharmaceutical preparations*. Arzneimittel-Forschung. 46: 1086-1089, (1996).

Barbalho SM, Bueno PCD, Delazari DS, Guiguer EL, Coquerio DP, Araujo AC, de Souza MS, Machado FM, Farinazzi F-M, Mendes CG, Groppo M. *Antidiabetic and Antilipidemic Effects of Manilkara zapota*. Journal of Medicinal Food. 18(3): 385-391, (2015).

Bartels H, Böhmer M, Heierli. *Serum creatinine determination without protein precipitation*. International Journal of Clinical Chemistry. 37: 193-197, (1972).

Benhamed N. *Contribution à la recherche de l'effet des extraits d'Ammodaucus leucotrichus sur la captation de glucose par les coupes fines de tissu musculaire isolées à partir des rats « Wistar »*. Université d'Abou-Bakr Belkaid – Tlemcen. 40-50, (2017).

Bensakhria A. *Toxicité Aiguë*. Analytical Toxicology. 21-28, (2018).

Bergenstal R. *Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Simply Put, There Are Better Glycemic Markers!* Diabetes Care. 38: 1615-21, (2015).

Berridge M. *Vitamin D deficiency and diabetes*. Biochemical Journal. 474(8): 1321-1332, (2017).

Berrougui H, Ettaib A, Gonzalez MD, Alvarez de Sotomayor M, Bennani-Kabchi N, Hmamouchi M. *Hypolipidemic and hypocholesterolemic effect of argan oil (Argania spinosa L.) in Meriones shawi rats*. Journal of Ethnopharmacology. 89: 15-18, (2003).

Bilem I. *Contribution à la recherche de l'effet antidiabétique des alcaloïdes extraits de l'épicarpe de la coloquinte (Citrullus colocynthis) sur la captation de glucose par les myocytes isolées de rat « Wistar »*. Mémoire de Master, Université d'Abou-Bakr Belkaid – Tlemcen. 1-40, (2009).

Bomgning K, Kenfack T, Fotio L, Fofié K, Nguelefack T. *Antioxidant and hepatoprotective effects of aqueous and ethanol extracts of the stem bark of Baillonella toxisperma.* CaHReF Yaoundé Conges hall. PL144, (2016).

Bozzetto L, Annuzzi G, Pacini G, Costabile G, Vetrani C, Vitale M, Griffo E, De Natale C, Coccozza S, Pepa G, Tura A, Riccardi G, Rivellese A. *Polyphenol-rich diets improve glucose metabolism in people at high cardiometabolic risk: a controlled randomised intervention trial.* 58(7):1551-60, (2015).

Brehm A, Pfeiler G, Pacini G, Vierhapper H, Roden M. *Relationship between serum lipoprotein ratios and insulin resistance in obesity.* Clinical Chemistry. 50: 16-22, (2004).

Cai E, Lin J. *Epigallocatechin gallate (EGCG) and rutin suppress the glucotoxicity through activating IRS2 and AMPK signaling in rat pancreatic beta cells.* Journal of Agricultural and Food Chemistry. 57: 9817-9827, (2009).

Chang K. *Effect of taurine and beta alanine on morphological changes of pancreas in streptozotocine induced diabetic rats.* Experimental Biology and Medicine. 483-571, (2000).

Chen P, Toribara T, Warner C. *Microdetermination of phosphorus.* Annals of Chemistry. 28: 1756-1758, (1956).

Chowdhury S, Ghosh S, Kumar A, Sil P. *Ferulic acid protects hyperglycemia-induced kidney damage by regulating oxidative insult, inflammation and autophagy.* Frontiers in Pharmacology. 10(27): 1-24, (2019).

Cirillo V. *Mechanism of glucose transport across the yeast cell membrane.* Journal of Bacteriology. 84(3): 485-491, (1962).

Cuervo A, Hevia A, Lopez P, Suarez A, Sanchez B, Margolles A, Gonzalez S. *Association of polyphenols from oranges and apples with specific intestinal microorganisms in systemic lupus erythematosus patients.* Nutrients. 7: 1301-1317, (2015).

Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, Tio F, Hardies J, Darland C, Musi N, Webb A, Portillo-Sanchez P. *Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial.* Annals of Internal Medicine. 165: 305-315, (2016).

Dacie J, Lewis S. *Practical haematology*. 8th Eds. ELBS with Churchill livingstone 49-59, (1994).

Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal R, Close K, Hans J, Gerg S, Heinemann L, Hirsch I, Hamiel S. *International consensus on use of continuous glucose monitoring*. *Diabetes Care*. 40: 1631-40, (2017).

Debasish C, Ankita A. *Diabetic Dyslipidemia: Current Concepts in Pathophysiology and Management*. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 12(1): 6-9, (2018).

Devi N, Sangeetha R. *Madhuca longifolia (Sapotaceae): a review of its phytochemical and pharmacological profile*. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. 7(4): 106-114, (2016).

Djiokeng P, Ngoumen N, Youovop F, Mbong A, Ngondi J, Oben J. *Neuroprotective effect of Baillonella toxisperma Pierre on the oxidative stress status in an experimental animal model of Alzheimer's disease*. *Journal of Advances in Biology*. 5(3): 1-2, (2014).

Dobiášová M. *Atherogenic index of plasma [log(triglycerides/HDL-cholesterol)]: theoretical and practical implications*. *Clinical Chemistry*. 50: 1113-1115, (2004).

Doucet J, Lambert Y, Monticelli D. *Enrichment of logging gaps with moabi (Baillonella toxisperma Pierre) in a Central African rain forest*. *Forest Ecology and Management*. 8-18, (2009).

Dubé J, Amati F, Toledo F, Stefanovic-Racic M, Rossi A, Coen P, Goodpaster BH. *Effects of weight loss and exercise on insulin resistance, and intramyocellular triacylglycerol, diacylglycerol and ceramide*. *Diabetologia*. 54: 1147-1156, (2011).

Duparc T. *Communication inter-organes dans le contrôle dumétabolisme glucidique : Mise en évidence de l'implication du monoxyde d'azote et de l'apeline dans l'hypothalamus*. Thèse de Doctorat, Université de Toulouse. 1-93, (2012).

Ebru A. *Effects of Natural Products on Sugar Metabolism and Digestive Enzymes*. Thesis of PhD degree, University of Leeds. 23-35, (2015).

Eid H, Nachar A, Thong F, Sweeney G, Haddad P. *The molecular basis of the antidiabetic action of quercetin in cultured skeletal muscle cells and hepatocytes*. *Pharmacognosy Magazine*. 11(41): 74–81, (2015).

Emudainohwo J, Erhirhie E, Moke E, Edje E. *A comprehensive review on ethno-medicine, phytochemistry and ethnopharmacology of Chrysophyllum albidum.* Journal of Advances in Medical and Pharmaceutical Sciences. 3(4): 147-154, (2015).

Ertunc M, Sikkeland J, Fenaroli F, FGriffiths G, Daniels M, Cao H, Saatcioglu F, Hotamisligil G. *Secretion of fatty acid binding protein aP2 from adipocytes through a nonclassical pathway in response to adipocyte lipase activity.* Journal of Lipid Research. 56: 423-434, (2015).

Eskander J, Haggag E, El-Gindi M, Mohamedy M. *A novel Saponins from Manilkara hexandra seeds and inflammatory activity.* Medicinal Chemistry Research. 23: 717-724, (2014).

Esser N., Legrand-Poels S., Piette J., Scheen A., Paquot N. *Inflammation as a link between obesity metabolic syndrome and type 2 diabetes.* Diabetes Research and Clinical Practice. 1-10, (2014).

Farhat B, Syed M, Rocha J, Asad H, Zafar S, Saify S. *Evaluation of antioxidant and free radical scavenging activities of fruit extract from Zanthoxylum alatum: a commonly used spice from Pakistan.* Pakistan Journal of Botany. 42(6): 4299-4311, (2010).

FID. *IDF Africa members.* FID, mis à jour le 23/04/2020.

Forouhi N, Imamura F, Sharp S, Koulman A, Schulze M, Zheng J, Ye Z, Sluijs I, Guevara M, Huerta J, Kroger J, Wang L. *Association of plasma phospholipid n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids with type 2 diabetes: the EPIC-InterAct Case-Cohort Study.* PLoS Medicine. 13:e1002094, (2016).

Fossati P, Principe L. *Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide.* Clinical Chemistry. 28: 2077-2080, (1982).

Foyet H, Tsala D, Bodo J, Azanfack C, Lissia T, Eyong K. *Anti-inflammatory and anti-arthritic activity of a methanol extract from Vitellaria paradoxa stem bark.* Pharmacognosy Research. 7(4): 367-377, (2015).

Friedewald W, Levy R, Fredrickson D. *Estimation of concentration of low density lipoproteins in plasma without use of ultracentrifuge.* Clinical Chemistry. 18: 449-502, (1972).

Fungo R, Nfondi J, Muyonga J, Tchatat M, Odjo S, Tieguhong J. *Physico-chemical characteristics and fatty acid profile of Baillonella toxisperma Pierre traditionally extracted edible oil from cameroon forests.* African Journal of Food, Agriculture, Nutrition and Development. 17(4): 12758-12774, (2017).

Fungo R, Muyonga J, Kaaya A, Okia C, Tieguhong J, Baidu-Forson J. *Nutrients and bioactive compounds content of Baillonella toxisperma, Trichoscypha abut and Pentaclethra macrophylla from Cameroon.* Food Science and Nutrition. 3(4): 292-301, (2015).

Gaikwad S, Mohan G, Rani M. *Phytochemicals for Diabetes Management.* Pharmaceutical Crops. 5: 11-28, (2014).

Ganu G, Jadhav S, Deshpande A. *Antioxidant and antihyperglycemic potential of methanolic extract of bark of mimusops elengi l. In mice.* Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 1: 37-45, (2010).

Gaudriot A. *Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 et les analogues du GLP-1 en thérapeutique.* Thèse de Doctorat, Université de Limoges. 14-45, (2013).

Ghaisas M, Kadam A, Kshirsagar B, Dhote V, Deshpande A. *Evaluation of antihyperlipidemic activity of Mimusops elengi L. in triton WR-1339 induced hyperlipidaemia in rats.* Journal of Natural Remedies. 8(2): 132-137, (2008).

Gudala K, Bansal D, Schifano F, Bhansali A. *Diabetes mellitus and risk of dementia: a metaanalysis of prospective observational studies.* Journal of Diabetes Investigation. 4: 640-650, (2013).

Hamilton M, Hamilton D, Zderig T. *Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease.* Diabetes. 56: 2655-2667, (2007).

Hanhineva K, Torronen R, Bondia-Pons I, Pekkinen J, Kolehmainen M, Mykkanen H, Poutanen K. *Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism.* International Journal of Molecular Sciences. 11: 1365-1402, (2010).

Hatting M, Tavares C, Sharabi K, Rines A, Puigserver P. *Insulin regulation of gluconeogenesis.* Annals of the New York Academy of Sciences. 1411(1): 21-35, (2018).

Hau V, Thao P. *Chrysophyllum cainito: A Tropical Fruit with Multiple Health Benefits.* Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 1-9, (2020).

He M, van Dam RM, Rimm E, Hu FB, Qi L. *Whole-grain, cereal fiber, bran, and germ intake and the risks of all-cause and cardiovascular disease-specific mortality among women with type 2 diabetes mellitus.* Circulation. 121: 2162-2168, (2010).

Hirsch I. *Glycemic variability and diabetes complications: does it matter? Of course it does!* Diabetes Care. 38(8): 1610-1614, (2015).

Holst J, Gribble F, Horowitz M, Rayner C. *Roles of the Gut in Glucose Homeostasis.* Diabetes Care. 39: 884-892, (2016).

Hye-Sook H, Geon K, Jun S, Byeong H, Seung-Hoi K. *Regulation of glucose metabolism from a liver-centric perspective.* Experimental and Molecular Medicine. 48: 218, (2016).

Ighodaro O, Akinloye O. *First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid.* Alexandria Journal of Medicine. 54(4): 287-293, (2017).

Ikewuchi C, Ikewuchi C. *Alteration of Plasma Lipid Profile and Atherogenic indices of Cholesterol loaded Rats by Tridax Procumbens Linn: Implications for the Management of Obesity and Cardiovascular Diseases.* Biokemistri. 21: 95-99, (2009).

Jaacks L, Siegel K, Gujral U, Narayan K. *Type 2 diabetes: A 21st century epidemic.* Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism. 30(3): 331-343, (2016).

Jamaludin M, Nazratun N, Zariyantey A, Budin S. *Mechanisms of Diabetes-Induced Liver Damage : The role of oxidative stress and inflammation.* Sultan Qaboos University Medical Journal. 16(2): 132-141, (2016).

Jayaprakasha K, Singh R, Sakariah K. *Antioxidant activity of grape seed (Vitis vinifera) extracts on peroxidation models in vitro.* Food Chemistry. 73(3): 285-290, (2001).

Jannasch F, Kröger J, Schulze M. *Dietary Patterns and Type 2 Diabetes: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Prospective Studies.* Journal of Nutrition. 147(6): 1174-1182, (2017).

Jiang Z, Hunt J, Wolf S. *Ferrous ion oxidation in the presence of xylenol orange for detection of lipid hydroperoxide in LDL.* Analytical Biochemistry. 202: 384-389, (1992).

Joginder S, Akansha R, Pardeep K, Pooja S, Surekha. *Antimicrobial and free radical scavenging activity of selective medicinal plants combination.* World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 4(3): 1202-1216, (2015).

Jung C. *Dosage colorimétrique du glycogène des tissus au moyen du photomètre graduel.* Société de physique et d'histoire naturelle de Genève. 58(3): 237-240, (1941).

Kanerva N, Kaartinen NE, Schwan U, Lahti-Koski M, Mannisto S. *Adherence to the baltic sea diet consumed in the Nordic countries is associated with lower abdominal obesity.* British Journal of Nutrition. 109: 520-528, (2013).

Kanerva N, Rissanen H, Knekt P, Havulinna A, Eriksson J, Mannisto S. *The healthy Nordic diet and incidence of type 2 diabetes-10-year follow-up.* Diabetes Research and Clinical Practice. 106: 34-37, (2014).

Katalinić V, Milos M, Modun D, Musi I, Boban M. *Antioxidant effectiveness of selected wines in comparison with (+) – catechin.* Food Chemistry. 86: 593-600, (2004).

Khallouki F, Eddouks M, Mourad A, Breuer A, Owen R. *Ethnobotanic, ethnopharmacologic aspects and new phytochemical insights into moroccan Argan fruits.* International Journal of Molecular Sciences. 18: 2277, (2017).

Khambaty T, Stewart J, Muldoon M, Kamarck T. *Depressive symptom clusters as predictors of 6-year increases in insulin resistance: data from the Pittsburgh Healthy Heart Project.* Psychosomatic Medicine. 76(5): 363-369, (2014).

King R, Grant P. *Diabetes and cardiovascular disease: pathophysiology of a life-threatening epidemic.* Herz. 41(3): 184-192, (2016).

Kitada S, Otsuka Y, Kokubu N, Kasahara Y, Kataoka Y, Noguchi T, Goto Y, Kimura G, Nonogi H. *Post-load hyperglycemia as an important predictor of long-term adverse cardiac events after acute myocardial infarction: a scientific study.* Cardiovascular Diabetology. 9: 75, (2010).

Kumar P, Singh R. *Antidiabetic Activity of Acacia tortilis (Forsk.) Hayne ssp. raddiana Polysaccharide on Streptozotocin-Nicotinamide Induced Diabetic Rats.* BioMed Research International. 2014: 1-10, (2014).

Kurimoto Y, Shibayama Y, Inou, S, Soga M, Takikawa M, Ito C, Nanba F, Yoshida T, Yamashita Y, Ashida H. *Black soybean seed coat extract ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity via the activation of AMP-activated protein kinase in diabetic mice.* Journal of Agricultural and Food Chemistry. 61: 5558-5564, (2013).

Lapointe G. *Notions de Toxicologie.* Commission de la Santé et de la Sécurité du Travail du Québec, Québec. 67 p, (2004).

Leelaprakash G, Mohan S. *In vitro anti-inflammatory activity of methanol extract of Enicostemma axillare.* International Journal of Drug Development and Research. 3(3): 189-196, (2011).

Lehnen T, da Silva M, Camacho A, Marcadenti A, Lehnen A. *A review on effects of conjugated linoleic fatty acid (CLA) upon body composition and energetic metabolism.* Journal of the International Society of Sports Nutrition. 12(36): 1-11, (2015).

Leon B, Maddox T. *Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research.* World Journal of Diabetes. 6(13): 1246-1258, (2015).

Ley S, Hamdy O, Mohan V, Hu F. *Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies.* Lancet. 383: 1999-2007, (2014).

Li S-S, Wu J, Chen L-G, Du H, Xu Y-J, Wang L-J, Zhang H-J, Zheng X-C, Wang L-S. *Biogenesis of C-Glycosyl Flavones and Profiling of Flavonoid Glycosides in Lotus (Nelumbo nucifera).* PLoS ONE. 9(10): 108860, (2014a).

Li Y, Zhang Y, Zhang L, Li X, Yu J, Zhang H, Tan B, Jiang L, Wang Y, Liang Y. *Protective effect of tea polyphenols on renal ischemia/reperfusion injury via suppressing the activation of TLR4/NF-kappaB p65 signal pathway.* Gene. 542: 46-51, (2014b).

Lowry O, Rosbrough N, Al Farr, Randall R. *Protein determination using Folin–Ciocalteu reagent.* Journal of Biological Chemistry. 193: 265, (1951).

- Mabilleau G.** *Interplay between bone and incretin hormones: A review.* Morphology. 101 :9-18, (2017).
- Maffettone A, Rinaldi M, Fontanella A.** Postprandial hyperglycemia: a new frontier in diabetes management? Italian Journal of Medicine. 12: 108-115, (2018).
- Maulik N, Reenu S, Rita M.** *Assessment of Oxidative Stress and Lipid Status in Patients of Type 2 Diabetes Mellitus with and without Complications.* International Journal of Biochemistry Research and Review. 13(1): 1-10, (2016).
- McRonie J, McKeown N.** *Understanding the Physics of Functional Fibers in the Gastrointestinal Tract: An Evidence-Based Approach to Resolving Enduring Misconceptions about Insoluble and Soluble Fiber.* Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics. 117(2): 251-264, (2017).
- Misra H, Fridowich I.** *The generation of superoxide radical during the autoxidation of hemoglobin.* Journal of Biological Chemistry. 247(21): 6960-6962, (1972).
- Mogos T, Dondo C, Iacobini A.** *A review of dietary fiber in the diabetic diet.* Romanian Journal of Diabetes Nutrition & Metabolic Diseases. 24(2): 161-164, (2017).
- Morigny P, Houssier M, Mouisel E, Langin D.** *Adipocyte lipolysis and insulin resistance.* Biochimie. 125: 259-266, (2016).
- Moustapha H, Amal M, Mohamed R, Eman G.** *A Review on Phenolic Compounds from Family Sapotaceae.* Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry. 5(2): 280-287, (2016).
- Mozaffarian D.** *Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review.* Circulation. 133: 187-225, (2016).
- Ndiade B.** *Dynamique Spatiale et Temporelle de la Diversité Génétique d'une espèce rare en Afrique Centrale : Baillonella toxisperma Pierre (le Moabi).* Thèse de Doctorat, Université de Montpellier .19-28, (2011).
- Nentwich M, Ulbig M.** *Diabetic retinopathy - ocular complications of diabetes mellitus.* World Journal of Diabetes. 6(3): 489-499, (2015).
- Newsholme P, Cruzat C, Arfuso F, Keane K.** *Nutrient regulation of insulin secretion and action.* Journal of Endocrinology. 221(3): 105-120. (2014).

Ngueguim J, Dondjang J, Onana J, Ijang P, Zapfack L, Noumi V, Kengne O, Solefack C. Moabi (*Baillonella toxisperma* Pierre) : arbre à usage multiple de forêt dense humide du Cameroun. International Journal of Biological and Chemical Sciences. 5(6): 2395-2406, (2011).

Obame-Engonga L-C, Sima-Obiang C, Ngoua-Meye-Misso R, Orango-Bourdette J, Ndong-Atome G, Ondo J, Koudou J. *In vitro* evaluation of the antioxidant and antibacterial activities of *Alstonia boonei* and *Gambeya africana* medicinal plants. Research Journal of Life Sciences Bioinformatics, Pharmaceutical and Chemical Sciences. 5(5): 1-18, (2019).

OCDE. *Résumé des considérations du rapport des groupes d'experts de l'OCDE sur la toxicologie à court et à long terme.* Lignes directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques. 1-15, (1979).

OCDE. *Toxicité orale aiguë - Méthode par classe de toxicité aiguë.* Lignes directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques N^o423. 1(4): 1-14, (2001).

OCDE. *Toxicité orale à doses répétées pendant 28 jours sur les rongeurs.* Lignes directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques N^o405. 1-14, (2008).

Ou S, Kwok K, Li Y, Fu L. *In vitro* study of possible role of dietary fiber in lowering postprandial serum glucose. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 49: 1026-1029, (2001).

Ouchfoun M. *Validation des effets antidiabétiques de Rhododendron groenlandicum, une plante médicinale des Cri de la Baie James, dans le modèle in vitro et in vivo Éluclidation des mécanismes d'action et identification des composés actifs.* Mémoire de Master, Université de Montréal. 33-39, (2010).

Palmer M. *Human Metabolism.* Lecture Notes. 30-123, (2014).

Pan A, Wang, Talaei M, Hu F, Wu T. *Relation of active, passive, and quitting smoking with incident diabetes: a meta-analysis and systematic review.* Lancet Diabetes Endocrinology. 3(12): 958–967, (2015).

Pappas C, Kandaraki E, Tsirona S, Kountoura D, Kassi G, Diamanti-Kandarakis E. *Postprandial dysmetabolism: too early or too late?* Hormones. 15: 321-44, (2016).

Parle M, Preti. *Chickoo : a wonderful gift from nature.* International Journal of Research in Aryurveda Pharmacy. 6(4): 544-550, (2015).

Parikh B, Patel V. *Quantification of phenolic compounds and antioxidant capacity of an underutilized Indian fruit: Rayan [Manilkara hexandra (Roxb.) Dubard].* Food Science and Human Wellness. 6: 10-19, (2017).

Parul R, Kundu S, Saha P. *In vitro nitric oxide scavenging activity of methanol extracts of three Bangladeshi medicinal plants.* Pharma Innovation. 1(12): 83-89, (2013).

Patel K, Gadewar M, Tripathi R, Prasad S, Patel D. *A review on medicinal importance, pharmacological activity and bioanalytical aspects of beta-carboline alkaloid "Harmine".* Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. 2(8): 660-664, (2012).

Pieme C, Tatangmo J, Simo G, Biapa P, Ama Moor V, Moukette M, Nzufo T, Njinkio N, Sobngwi E. *Relationship between hyperglycemia, antioxidant capacity and some enzymatic and non-enzymatic antioxidants in African patients with type 2 diabetes.* BMC Res Notes. 10: 141, (2017).

Poulsen S, Due A, Jordy A, Kiens B, Stark K, Stender S, Holst C, Astrup A, Larsen T. *Health effect of the new Nordic diet in adults with increased waist circumference: A 6-month randomized controlled trial.* American Journal of Clinical Nutrition. 99: 35-45, (2014).

Pouya S, Inga P, Paraskevi S, Belma M, Suvi K, Nigel U, Stephen C, Leonor G, Ayesha A, Katherine O, Jonathan E, Dominic B, Rhys W, On behalf of the IDF Diabetes Atlas Committee. *Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition.* Diabetes Research and Clinical Practice. 157 : 1-10, (2019).

Powers M, Bardsley J, Cypress M, Duker P, Funnell M, Fischl A, Maryniuk M, Siminerio L, Vivian E. *Diabetes self-management education and support in type 2 diabetes: a joint position statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics.* Diabetes Care. 38: 1372-1382, (2015).

Pradeep K. *Renal function in diabetic nephropathy.* World Journal of Diabetes. 1(2): 48-56, (2010).

Pragya T. *Recent Trends in Therapeutic Approaches for Diabetes Management: A Comprehensive Update.* Journal of Diabetes Research. 1-12, (2015).

Pravin K, Shashikant D. *Manilkara zapota (L.) Royen fruit peel: a phytochemical and pharmacological review.* Systematic Reviews in Pharmacy. 10(1): 11-14, (2019).

Preeti P, Suresh N. *In vitro antioxidant potential of an herbal preparation containing four selected medicinal plants.* Journal of Krishna Institute of Medical Sciences University. 1(2): 52-63, (2012).

Prieto P, Pineda M, Aguilar M. *Spectrophotometric quantitation of antioxidant capacity through the formation of a phosphomolybdenum complex : specific application to the determination of vitamin E.* Analytical Biochemistry. 269: 337-341, (1999).

Procházková D, Bousová I, Wilhelmová N. *Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids.* Fitoterapia. 82(4): 513-23, (2011).

Pushendra K, Narendra K, Dubey B. *Madhuca indica: A review of its medicinal property.* International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 3(5): 1285-1293, (2012).

Queipo-Ortuno M, Boto-Ordonez M, Murri M, Gomez-Zumaquero J, Clemente-Postigo M, Estruch R, Cardona-Diaz F, Andres-Lacueva C, Tinahones F. *Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers.* American Journal of Clinical Nutrition. 95: 1323-1334, (2012).

Rahal A, Kumar A, Singh V, Yadav B, Tiwari R, Chakraborty S, Dhama K. *Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay.* BioMed Research International. 1-19, (2014).

Rains J, Jain S. *Oxidative stress, insulin signaling and diabetes.* Free Radical and Biology Medicine. 50(5): 567-575, (2011).

Ranjit U, Rajendra P, Shashank R, Viswanathan M. *Type 2 Diabetes: demystifying the global epidemic.* Diabetes. 66: 1432-1442, (2017).

Rasouli H, Hosein M, Khodarhami R. *Polyphenols and their benefits: A review.* International Journal of Food Properties. 20(2): 1700-1741, (2017).

Razmaria A. *Diabetic neuropathy.* Journal of the American Medical Association. 314(20): 2202, (2015).

Re R, Pellegrini N, Preteggente A, Pannala A, Yang M, Rice-Evans C. *Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay.* Free Radical Biology Medicine. 9(10): 121-137, (1999).

Reitman S, Frankel S. *Dosage des transaminases sériques.* American Journal of Clinical Pathology. 28(1): 56, (1957).

Rizvi S, Mishra N. *Traditional Indian Medicines Used for the Management of Diabetes Mellitus.* Journal of Diabetes Research. 1-11, (2013).

Roder P, Gellinger K, Zietek T, Thorens B, Koepsell H, Daniel H. *The role of SGLT1 and GLUT2 in intestinal glucose transport and sensing.* PLoS ONE. 9: e89977, (2014).

Roeschlau P, Bernt E, Gruber W. *Enzymatic determination of total cholesterol in serum.* Zeitschrift fur Klinische Chemie and Klinische Biochemie. 12: 226, (1974).

Roqaiya M, Begum W, Jahan D. *A review on pharmacological property of Mimusops elengi Linn.* International Journal of Herbal Medicine. 2(6): 24-30, (2015).

Rorsman P, Braun M. "Regulation of insulin secretion in human pancreatic islets." Annuals Review in Physiology. 75: 155-179, (2013).

Sacco F, Sean J, Jurgen C, Marcel M, Anke S, Thomas K, Matthias S, Matthias M. *Glucose-regulated and drug-perturbed phosphoproteome reveals molecular mechanisms controlling insulin secretion.* Nature Communications. 7: 1-13, (2016).

Sah S, Singh B, Choudhary S, Kumar A. *Animal models of insulin resistance: A review.* Pharmacological Reports. 68: 1165-1177, (2016).

Schofield J, Liu Y, Rao-Balakrishna P, Malik R, Soran H. *Diabetes Dyslipidemia.* Diabetes Therapy. 7(2): 203-219, (2016).

Sean W, Sue D, David C, Arya M. *Weight management in diabetes.* Canadian Journal of Diabetes. 42: 124-129, (2018).

Seidu A, Cornelius T, Gui-Xin Q, Dongsheng C, Rui H. *Does Dietary fiber affect the leves of nutritional components after feed formulation ?* Fibers. 6(29): 1-19, (2018).

Shanmugapriya K, Saravana PS, Payal H, Mohammed P, Binnie W. *Antioxidant activity, total phenolic and flavonoid contents of Artocarpus heterophyllus and Manilkara zapota seeds and its reduction potential.* International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 3(5):256-260, (2011).

Sharaf U, Salem M, Abdulazim D. *Diabetic nephropathy: Time to withhold development and progression - A review.* Journal of Advanced Research. 8: 363-373, (2017).

Shariq I, Haseeb A, Aishah E, Afshan M, Meena K. *Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients.* Biomarker Insights. 11: 95-104, (2016).

Silbergeld E. *La Toxicologie : Introduction.* In Encyclopédie de Sécurité et de Santé au Travail. 1: 2-3, (2000).

Singh K, Srivastava B, Sahu A. *Spectrophotometric determination of Rauwolfia alkaloids: estimation of reserpine in pharmaceuticals.* Annals of Sciences. 20(3): 571-3, (2004).

Singleton V, Rossi J. *Colorimetry of total phenolics with phosphomolydic-phosphotungstic acid reagents.* American Journal of Enology and Viticulture. 16: 144-158, (1965).

Sinha K. *Colorimetric assay of catalase.* Anal Biochem. 47: 389-394, (1972).

Smith A, Bruton J. *Histological staining procedure.* Wolfe Medical Publication. 1-8, (1977).

Sommer I, Griebler U, Mahlknecht P, Thaler K, Bouskill K, Gartlehner G, Mendis S. *Socioeconomic inequalities in non-communicable diseases and their risk factors: an overview of systematic reviews.* BMC Public Health. 15: 914, (2015).

Sottero B, Gargiulo S, Russo I, Barale, Poli G, Cavalot F. *Postprandial Dysmetabolism and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes: Pathogenetic Mechanisms and Therapeutic Strategies.* Medicinal Research Reviews. 35(5): 968-1031, (2015).

Sreejayan, Rao M. *Nitric oxide scavenging by curcuminoids.* Journal of Pharmacy and Pharmacology. 49: 105-107, (1997).

Srisawasdi P, Chaloeysup S, Teerajetgul Y, Pocathikorn A, Sukasem C, Vanavanam S, Kroll M. *Estimation of Plasma Small Dense LDL Cholesterol From Classic Lipid Measures.* American Journal of Clinical Pathology. 136(1): 20-9, (2011).

St-Amand E. *La régulation du transport du glucose dans le muscle squelettique L'implication des protéines AMPK et iNOS.* Thèse de Doctorat, Université de Laval. 1-10, (2015).

Stanton C, Keith D, Gaalema D, Bunn J, Doogan N, Redner R, Kurti A, Roberts M, Higgin.S. *Trends in tobacco use among US adults with chronic health conditions: National Survey on Drug Use and Health 2005-2013.* Preventive Medicine. 92: 160-168, (2016).

Stringhini S, Zaninotto P, Kumari M, Kivimäki M, Batty G. Wellington S., Luiz G., Amélio F. *Lifecourse socioeconomic status and type 2 diabetes: the role of chronic inflammation in the English Longitudinal Study of Ageing.* Scientific Reports. 6: 24780, (2016).

Sudhakar N, Pattibiraman T. *A new colorimetric method for the estimation of glycosylated hemoglobin.* Clinica Chimica Acta. 109: 267-274, (1981).

Suman R, Mohanty I, Maheshwari U, Borde M, Deshmukh Y. *Natural dipeptidyl peptidase-IV inhibitor mangiferin mitigates diabetes- and metabolic syndrome-induced changes in experimental rats.* Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. 9: 261-272, (2016).

Sun Z, Yang Y, Wu J, Wang M, Chang C, Lu F. *Increased risk of glomerular hyperfiltration in subjects with impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes.* Nephrology Dialysis Transplantation. 31: 1295-301, (2016).

Tangvarasittichai S. *Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus.* World Journal of Diabetes. 6(3): 456-480, (2015).

Tasniya N, Mahum S, Tanmoy S, Imtiaj H, Nilay S, Sagor C, Runa M, Choudury M. *Organ body weight ratio toxicity studies of an Ayurvedic medicine Chintamanichaturmukh ras used in vertigo.* International Journal of Pharmacy. 7(4): 35-40, (2017).

Taveau M. *Rôle de la vasopressine dans les troubles du métabolisme glucidique : possible impact dans le développement du diabète.* Thèse de Doctorat, Université Pierre et Marie Curie. 40-60, (2014).

Tchinda S. *Caractérisation et valorisation des substances extractibles de cinq essences camerounaises majeures de l'industrie du bois : Ayous, Moabi, Movingui, Padouk et Tali.* Thèse de Doctorat, Université de Yaoundé 1. 1-3, (2015).

Titchenell P, Mitchell A, Lazar M, Birnbaum M. *Unraveling the Regulation of Hepatic Metabolism by Insulin.* Trends in Endocrinology and Metabolism. 28(7): 497-505, (2017).

Trinder P. *Determination of blood glucose using aminophenazone.* Journal of Clinical Pathology. 22 : 246, (1959).

Trinity J, Groot H, Layec G, Rossman M, Ives S, Morgan D, Gmelch B, Bledsoe A, Richardson R. *Passive leg movement and nitric oxide-mediated vascular function: The impact of age.* American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology. 308(6): 672-679, (2015).

Trout K, Scheiner G. *Blood glucose control and the menstrual cycle.* Endocrinology Reviews. 27-29, (2008).

Tsuyoshi G, Mayuka H, Hiroyuki N, Akifumi N, Norihisa N, Youichi M, Satoshi N. *Tiliroside, a glycosidic flavonoid, inhibits carbohydrate digestion and glucose absorption in the gastrointestinal tract.* Molecular Nutrition and Food Research. 56(3): 435-445, (2012).

Tzounis X, Rodriguez-Mateos A, Vulevic J, Gibson G, Kwik-Urbe C, Spencer J. *Prebiotic evaluation of cocoa-derived flavanols in healthy humans by using a randomized, controlled, double-blind, crossover intervention study.* American Journal of Clinical Nutrition. 93: 62-72, (2011).

Ueda-Wakagi M, Mukai R, Fuse N, Mizushina Y, Ashida H. *3-O-Acyl-epicatechins Increase Glucose Uptake Activity and GLUT4 Translocation through Activation of PI3K Signaling in Skeletal Muscle Cells.* International Journal of Molecular Sciences. 16: 16288-16299, (2015).

Vadder F. *Détection portale des nutriments et contrôle de l'homéostasie énergétique par l'axe nerveux intestin-cerveau.* Thèse de Doctorat, Université de Lyon. 1-15, (2014).

Valvi S, Rathod V, Yesane D. *Screening of three wild edible fruits for their antioxidant Potential.* Current Botany. 2(1): 48-52, (2011).

Van Dam P, Cotter M, Bravenboer B, Cameron N. *Pathogenesis of diabetic neuropathy: focus on neurovascular mechanisms.* European Journal of Pharmacology. 719(1-3): 180-186, (2013).

Verberne A, Sabetghadam A, Korim W. *Neural pathways that control the glucose counterregulatory response.* *Frontiers Neurosciences.* 8: 38, (2014).

Verma S, Hussain M. *Obesity and diabetes: An update.* *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews.* 11: 73-79, (2017).

Vigneaud D, Karr W. *Carbohydrate utilization : rate of disappearance of D-glucose from the blood.* *Journal of Biology and Chemistry.* 66: 281-300, (1925).

Vikram P, Chiruvella K, Ripain A, Arifullah M. *A recent review on phytochemical constituents and medicinal properties of kesum (Polygonum minus Linn.).* *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine.* 4(1): 930-935, (2014).

Vinoth K, Lakshmanasenthil S, Geetharamani D, Marudhupandi T, Sujaa G, Suganya P. *Fucoidan – A -d-glucosidase inhibitor from Sargassum wightii with relevance to type 2 diabetes mellitus therapy.* *International Journal of Biological Macromolecules.* 72: 1044-1047, (2015).

Volker V, Scott C. *Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition.* *Diabetologia.* 60(2): 215-225, (2017).

Voltarelli J, Couri C, Stracieri A, Oliveira M, Moraes D, Pieroni F, Coutinho M, Malmegrim K, Foss-Freitas M, Simoes B, Foss M, Squiers E, Kurt R. *Autologous non myeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus.* *Journal of the American Medical Association.* 297(14): 1568-1576, (2007).

Voulgari C, Katsilambros N, Tentolouris N. *Smoking cessation predicts amelioration of microalbuminuria in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective study.* *Metabolism.* 60: 1456-1464, (2011).

Wang D, Li Y, Chiuve S, Stampfer M, Manson J, Rimm E, Willett W, Hu F. *Association of specific dietary fats with total and cause specific mortality.* *JAMA Internal Medicine.* 176: 1134-1145, (2016).

Wang X, Tian J, Jiang J, Li L, Ying X, Tian H, Nie M. *Effects of green tea or green tea extract on insulin sensitivity and glycaemic control in populations at risk of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.* *Journal of Human Nutrition and Dietetics.* 27: 501-512, (2014).

Warun K, Harishe E. *Assessment of lipid profile changes with respect the severity of liver dysfunction and in cirrhosis of liver.* Indian Journal of Basic and Applied Medical Research. 4(2): 56-63, (2015).

Wellington S, Amélio F, Luiz G. *Dipeptidyl Peptidase 4: A New Link between Diabetes Mellitus and Atherosclerosis?* BioMed Research International. 2015: 1-15, (2015).

Wheeler M, Dunbar SA, Jaacks LM, Karmally W, Mayers-Davie E, Wylie-Rosett J, Yancy W. *Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010.* Diabetes Care. 35: 434-445, (2012).

Wilding J. *The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors.* Metabolism. 63(10): 1228-37, (2014).

Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. *Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention.* International Journal of Medical Sciences. 11(11): 1185-2000, (2014).

Xiao J, Hogger P. *Dietary polyphenols and type 2 diabetes: Current insights and future perspectives.* Currents Medicinal Chemistry. 22: 23-38, (2015).

Xue-bing L, Jun-dong G, Qing-hua Z. *Review of aerobic glycolysis and its key enzymes – new targets for lung cancer therapy.* Thoracic Cancer. 6: 17-24, (2015).

Xueping Z, Yang S, Chen J, Su Z. *Unraveling the Regulation of Hepatic Gluconeogenesis.* Frontiers Endocrinology. 9 : 1-17, (2019).

Yamashita Y, Wang L, Nanba F, Ito C, Toda T, Ashida H. *Procyanidin Promotes Translocation of Glucose Transporter 4 in Muscle of Mice through Activation of Insulin and AMPK Signaling Pathways.* PLoS One. 11(9): e0161704, (2016).

Yo H, Nayoung K. *Review of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia as a Premalignant Lesion of Gastric Cancer.* Journal of Cancer Prevention. 20: 25-40, (2015).

Yoona K, Jennifer B, Peter M. *Polyphenols and glycemic control.* Nutrients. 8(17): 1-27, (2016).

Young D. *Effects of diseases on clinical Lab. Tests.* 4th ed. AACC. 1-7, (2001).

Zajac J, Shrestha A, Patel P, Poretsky L. *The Main Events in the History of Diabetes Mellitus.* L. Poretsky (ed.), Principles of Diabetes Mellitus. doi 10.1007/978-0-387-09841-8_1, (2010).

Zhang X, Shen D, Fang Z, Jie Z, Qiu X, Zhang C, Chen Y, Linong J. *Human Gut Microbiota Changes Reveal the Progression of Glucose Intolerance.* PLoS ONE. 8(8): e71108, (2013).

Zhao C, Liao Z, Wu X, Liu Y, Liu X, Lin Z, Huang Y, Liu B. *Isolation, purification, and structural features of a polysaccharide from *Phellinus linteus* and its hypoglycemic effect in alloxan-induced diabetic mice.* Journal of Food Sciences. 79(5): 1002-1010, (2014).

Zhu Y, Tonne M, Liu Q, Schreiber C, Zhou Z, Rakshit K, Matveyenko A, Terzic A, Wigle D, Kudva Y, Ikeda Y. *Targeted derivation of organotypic glucose- and GLP-1-responsive β cells prior to transplantation into diabetic recipients.* Stem Cells Reports. 13(2): 307-321, (2019).

ANNEXES

Annexe 1: Viabilité et numération cellulaire

Nombre de cellules musculaires viables mises en incubation: $3,47 \times 10^6$ cellules/g/mL de tissu musculaire.

Annexe 2 : Teneurs en protéines après expérimentation chez les rats hyperglycémiques

Groupes	Foie	Pancréas	Hémolysât	Reins
Protéines (g/L)				
Rats normoglycémiques (TN)	1,02±0,15	0,67±0,02	0,68±0,16	1,49±0,02
Rats hyperglycémiques non traités (TP)	1,10±0,07	0,74±0,05	0,55±0,14	1,44±0,02
Rats hyperglycémiques + EHEBT (400 mg/kg de PC)	1,23±0,12	0,73±0,15	1,19±0,09	1,36±0,13
Rats hyperglycémiques + Glibenclamide (4 mg/kg de PC)	1,04±0,04	0,89±0,12	1,08±0,02	1,40±0,05