

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Amar Telidji -Laghouat
Faculté des Sciences
Département de Biologie



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Filière : Sciences Biologiques

Option : Biochimie appliquée

THEME

Etude de l'activité inhibitrice des extraits phénoliques d'*Olea europaea* L et
Globularia alypum L sur l' α -glucosidase.

➤ **Par :**

➤ Melle. BOUKADA Adaïba

✚ **Devant le jury :**

Présidente : Pr. KHACHEBA Ihcen
Examineur: Dr. BENABED khadidja Houda
Rapporteur : Dr. KRAZA Lamia

Année Universitaire 2022- 2023

Remerciement

Avant tout, louange à Dieu qui m'a permis d'achever ce travail et de la terminer, j'espère qu'il sera à son niveau et que son contenu sera utile aux générations à venir.

Je tiens à adresser mes remerciements les plus profonds à mon encadreur respectée Dr. KRAZA Lamia qui a accepté la réalisation de ce travail sans aucune hésitation et avec toute sa patience, son accord et sa bienveillance, et tous ses conseils et orientations qui ont été pris en considération. Etre une bonne invitation et un chemin éclairant pour moi.

Je remercie les membres de jury Pr. KHACHEBA Ihcen et Dr. BENABED khadidja Houda d'avoir bien voulu accepter de juger ce travail.

J'espère également que ce message sera l'occasion d'exprimer nos sincères remerciements aux ingénieurs des laboratoires biologie et laboratoire de chimie, qui nous ont aidé avec respect et patience et tous les moyens qui ont été mis à leur disposition.

Enfin, merci, merci à tous ceux qui ont contribué à l'élaboration de cette note, de près ou de loin, même de façon modeste.



Dedicaces

J'ai levé mon chapeau par respect pour les années d'études passées, quand l'adieu commençait à chaque sourire, à chaque cliché je prenais le début de l'adieu, et avec ma joyeuse remise des diplômes, j'aurais cueilli ce fruit dont l'arbre était planté dans ma études, et je dédie ce fruit à ceux qui l'ont arrosé avec leur soutien pour moi et leur soutien continu pour mes études :

A mon chère père :

Au soutien de mon chère père, la ceinture de mon dos et les vœux de mon chère père, qui a un cœur bon et grand, que Dieu le garde pour moi et le protège toujours



A ma chère maman :

A ma mère bien-aimée, la mer d'amour, de tendresse et le pouls qui vit dans mes veines, à celle que j'adore, à celle qui me reçoit avec le sourire et me fait ses adieux, à l'invitation de ma chère mère.

Et je n'oublie pas les piliers de mon succès, mes frères et sœurs, et le sanctuaire de ma vie, qui m'ont soutenu toujours et pour toujours. Je vous aime tous et j'espère que vous serez toujours à mes côtés et que Dieu vous protège pour moi.



Résumé

Ce travail s'inscrit dans le cadre de l'étude de certaines des activités biologiques des deux plantes, *Globularia alypum* L et *Olea europaea* L, qui se concentrent sur l'activité antidiabétique. Ces deux plantes poussent dans les régions désertiques et arides et sont largement utilisées en médecine traditionnelle, notamment en Algérie. Les composés phénoliques de ces deux plantes ont été préparé selon deux méthodes d'extraction hydro-alcoolique et extraction aqueuse.

La mesure de la teneur en composés phénoliques totaux et en flavonoïdes des extraits a montré des valeurs significatives comprises entre 1,075mg EAG/g et 25,54mg EAG/g équivalent d'acide gallique, respectivement, tandis que la teneur en flavonoïdes a enregistré des valeurs comprises entre 0,18mg EQ/g et 7,91mg EQ/g pour l'extrait alcoolique équivalent à la quercétine. D'après les résultats, l'extrait alcoolique est le plus riche, relativement par rapport aux autres extraits.

L'évaluation de l'activité antidiabétique des deux plantes a montré une activité d'inhibition de l'enzyme α -glucosidase, enregistrant des taux compris entre 65,83% et 40,85% pour les extraits alcoolique et aqueux, respectivement.

Mots clés : *Globularia alypum* L, *Olea europaea* L, Composés phénoliques, Activité anti-diabétique, α -glucosidase

Abstract

This work falls within the framework of the biological activities of the two plants, *Globularia alypum* L and *Olea europaea* L, which focus on the anti-diabetic activity. These two plants grow in desert and arid regions and are widely used in traditional medicine, especially in Algeria. The phenolic compounds of these two plants are extracted using two methods of hydro-alcohol extraction and aqueous extraction.

Measurement of the content of total phenolic compounds and flavonoids of the extracts showed significant values ranging between 1.075mg EAG/g and 25.54mg EAG/mg equivalent Gallic acid, respectively, while the content of flavonoids recorded values ranging between 0.18mg EQ/g and 7.91mg EQ/g for the alcoholic extract equivalent to quercetin acid. According to the results, the alcoholic extract is the richest. Relatively compared to other extracts.

Showed experience evaluating the anti-diabetic activity of both plants showed an activity of inhibiting the enzyme α -glycosidase, recording rates ranging between 65.83% and 40.85% for the alcoholic and aqueous extracts, respectively.

Key words: *Globularia alypum* L, *Olea europaea* L, phenolic compounds, Anti-diabetic activity, α -glucosidase.

المخلص

يندرج هذا العمل في إطار دراسة الأنشطة البيولوجية لنبتي *Globularia alypum* و *Olea europaea* L والتي تركز على النشاط المضاد للسكري تنمو هاتين النبتتين في المناطق الصحراوية و الجافة و التي يتم استخدامهما على نطاق واسع في الطب التقليدي خاصة في الجزائر. تم استخلاص المركبات الفينولية لهاتين النبتتين باستخدام طريقتين الاستخلاص المائي والاستخلاص المائي الكحولي.

اظهر قياس محتوى المركبات الفينولية الإجمالية و الفلافونويدات للمستخلصات قيم معتبرة تتراوح بين 1,075 ملغ/غ و 25,54 ملغ/غ مكافئ حمض الغاليك على التوالي في حين محتوى الفلافونويدات سجلت قيم تتراوح بين 0,18 ملغ/غ و 7,91 ملغ / غ للمستخلص الكحولي مكافئ حمض الكيرستين وحسب النتائج فان المستخلص الكحولي هو الأغنى.

بينت تجربة تقييم النشاط المضاد للسكري لكلا النبتتين نشاط تثبيطي لإنزيم الالفا غليكوسيداز بتسجيل نسب تتراوح بين 65,83% و 40,85% للمستخلص الكحولي و المائي على التوالي.

الكلمات المفتاحية: *Olea europaea* L, *Globularia alypum* L , مركبات فينولية, نشاط مضاد للسكري, الفا غليكوسيداز.

Table de matières

Résumé.....	
Abstract.....	
الملخص.....	
Liste des Abréviations	
Liste des Figures	
Liste des Tableaux	
Introduction	
Chapitre01: Rappels bibliographiques	4
□ 1. Généralité sur le diabète	5
1.1. Définition du diabète	5
1.2. Classification de diabète sucré	5
A. le diabète de type 1(anciennement appelé le diabète insulino-dépendant DID)	5
B. le diabète type 2 (anciennement appelé le diabète non insulino-dépendant DNID)	6
C. Le diabète gestationnel	6
D. diabète secondaire(spécifique)	6
1.3. Epidémiologie	7
1.4. Complication du diabète	8
1.5. Traitement du diabète	8
1.5.1. Les traitements non médicamenteux	9
1.5.2. Les traitements médicamenteux	9
1.6. Nouvelle alternative de traitement	10
1.7. Les plantes antidiabétiques	10
□ 1.7.1. Dans le monde	10
1.7.2. En Algérie	11
1.8. Modes d'actions des plantes antidiabétiques	13
1.9. Les composés phénoliques	14
1.9.1. Les phénols	14
1.9.2. Acides phénoliques et aldéhydes	14
1.9. 3. Les coumarines	15

1.9.4. Les flavonoïdes	15
1.9.5. Les tanins	16
1.10. Intérêts biologiques des composés phénoliques	16
1.11. Inhibition de l' α -glucosidase	17
Chapiter02: Matériels et Méthodes.....	19
□ 2. Matériel végétal	20
□ 2.1. Présentation de la plante : <i>Globularia alypum</i> L.	20
2.1.1. Habitat et description	20
2.1.2. Classification	20
2.1.3.Nom vernaculaire.....	21
2.1.4. Principes actifs majeurs	21
2.1.5. Usage médicinale	21
2.2. Présentation de la plante: <i>Olea europaea</i> L.....	22
2.2.1. Habita et description	22
2.2.2. Classification	22
2.2.3. Nom vernaculaires	23
2.2.4. Usage médicinale	23
2.3. Préparation des échantillons	24
2.4. Préparation des extraits poly phénolique	24
2.4.1. Extraction hydro-alcoolique	24
2.4.2. Extraction Aqueuse	24
2.5. Calcul du rendement	25
2.6. Dosage des composés phénoliques	25
2.6.1. Dosage des poly phénol totaux	25
2.6.2. Dosage des flavonoïdes	26
2.7. Evaluation de l'activité inhibitrice sur l' α -glucosidase	26
Chapitre 03: Résultats et Discussion	29
3.1. Rendement des extraits	30
3.2. Dosage des phénols totaux	31
3.3. Dosage des flavonoïdes	33

3.4. Effet d'inhibition de la plante <i>Globularia alypum L</i> et l' <i>Olea europaea L</i> sur l' α -glucosidase	35
Conclusion	40
Référence	41

Liste des Abréviations :

A : Absorbance.

AlCL3 : Trichlorure d'Aluminium.

DID : Diabète Insulino-Dépendant.

DNID : Diabète Non Insulino Indépendant.

DNS : Acide 3,5-Di-NitroSalicylique.

EAG : En Equivalent d'Acide Gallique.

EQ : En Equivalent de Quercitrine.

FID : Fédération Internationale du diabète.

GAL : *Globularia Alypum* L.

Hyda : Hydro-alcoolique.

IC50 : la concentration nécessaire de l'inhibiteur(mg/ml) pour inhiber 50%.

MS : Matière Sèche.

OLA : *Olea Europaea* L.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

V/V : Volume/Volume.

Liste des Figures :

Figure 01 : Complication du diabète.....	08
Figure 02 : Quelques exemples de phénols simples.....	14
Figure03 : squelette de base des coumarines.....	15
Figure04 : structure de base des flavonoïdes.....	15
Figure 05 : les classes des flavonoïdes.	16
Figure 06 : Structure 3D de α -glucosidase.....	18
Figure 07 : l'espèce de <i>Globularia alypum</i> L, (originale, prise le 08 avril 2016 à Oued Morra, Laghouat)	20
Figure 08 : l'espèce <i>Olea europaea</i> L.....	22
Figure09 : Dégradation du saccharose par l' α -glucosidase.....	26
Figure10 : La réaction du réactif DNS avec un sucre réducteur.....	27
Figure11 : Coloration de la solution en rouge brique.....	27
Figure12: Bain-marie à une température de 37C° (les extraits + l'enzyme α -glucosidase)...	28
Figure 13 : courbe d'étalonnage de l'acide gallique en mg /ml.....	31
Figure 14 : Courbe d'étalonnage de quercétine	33
Figure15 : Histogramme des t'aux d'inhibition pour chaque extrait des deux plantes <i>Globularia alypum</i> L et <i>Olea europaea</i> L.....	36
Figure 16 : pouvoir inhibiteur de l'acarbose vis-à-vis de α - glucosidase	36

Liste des Tableaux :

Tableau 01 : classification du diabète.....	07.
Tableau 02 : quelques plantes antidiabétiques en le monde.....	11
Tableau03 : Quelques exemples des plantes antidiabétiques en Algérie.....	12
Tableau04 : utilisation d' <i>Olea europaea</i> L.....	23
Tableau 05 : Méthode d'extraction, Rendement, Aspect et couleur des différents extraits étudiés par les deux plantes.....	30
Tableau 06 : teneur en polyphénols totaux des extraits de la plante <i>Globularia alypum</i> L et plante <i>Olea europaea</i> L.....	32
Tableau 7 : Teneur des flavonoïdes des extraits de la plante <i>Globularia alypum</i> L. et plante <i>Olea europaea</i> L.....	34
Tableau08 : valeurs concentration inhibitrice équivalente à l'acarbose des deux plantes <i>Globularia alypum</i> L et <i>Olea europaea</i> L pour des différent extraits.....	37

Introduction



Partout dans le monde, les plantes sont utilisées depuis longtemps comme médicaments en raison de leur faible toxicité et de leur douceur par rapport aux médicaments pharmaceutiques (**DIBONGE et al., 2011**). Les civilisations de l'antiquité à nos jours dépendent entièrement ou en partie des plantes médicinales en raison de leur efficacité, de leur accessibilité et de leur coût relativement faible, selon l'organisation mondiale de la santé (**OMS, 2003**), il est très important pour l'homme, car il était considéré comme le domaine public. De nombreuses plantes peuvent être un remède à de nombreuses maladies chroniques, comme le traitement du diabète (**BELoued, 2001**), par ce qu'ils contiennent des principes actifs qui affectent plusieurs mécanismes du diabète (**Cheng, 2016**).

Le diabète est un problème de santé mondial qui touche près d'un demi-milliard de personnes dans le monde (**Sangré, 2023**). Qui est considérée comme l'une des maladies de l'époque qui s'est répandue parmi les différents groupes d'âge et affecte l'équilibre interne du corps, ce qui entraîne un impact négatif sur le psychisme du patient et constitue un obstacle majeur pour lui. La fédération internationale du diabète estime qu'il y a 463 millions de diabétiques (**IDF, 2019**), et leur nombre pourrait doubler en 2045 (**Ogurtsova et al., 2017**).

Les composés phénoliques jouent un rôle très important dans l'inhibition des enzymes comme l' α -glucosidase, l' α -amylase (**Chethan et al., 2008**), et grâce à des études récentes, son avantage thérapeutique a été prouvé pour le traitement du diabète, et il possède de merveilleuses activités pharmacologiques (**Ozcan et al., 2014**).

L'objectif de cette étude est l'évaluation de l'activité antidiabétique de deux plantes *Globularia alypum* L et *Olea europaea* L par l'inhibition de l'enzyme alpha glucosidase et ainsi leurs usages en thérapeutique traditionnelle. Ce travail vise également à former une synthèse intéressante : l'apport de la phytothérapie dans le traitement des troubles diabétiques.

Ce mémoire sera réparti en trois parties :

La première partie qui s'intéresse à la synthèse bibliographique sur le diabète, un aperçu général sur les métabolites secondaires ainsi que leurs effets biologiques.

Introduction

La deuxième est consacrée à l'étude expérimentale dans laquelle nous avons réalisé les expériences suivantes :

Extraction et dosage des phénols totaux et des flavonoïdes.

Etude de l'activité antidiabétique par l'évaluation de l'effet inhibiteur de nos extraits sur l' α -glucosidase

La troisième partie est réservée à la discussion et l'interprétation des résultats obtenus.

Finalement, nous terminons par une conclusion générale et perspectives de cette étude.



Rappels bibliographiques

1. Généralité le diabète :

1.1. Définition du diabète :

Le diabète est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou que l'insuline n'est pas utilisée correctement par l'organisme (**kambouche et al., 2009**). D'après ce qu'il a dit (**wild et al., 2004**), 171 millions de personnes atteintes de diabète ont été enregistrées en 2000, et la prévalence de cette maladie devrait atteindre 366 millions en 2030.

Le diabète est une maladie métabolique qui affecte le métabolisme des glucides. Où en générale 1999, l'organisation mondiale de la santé (**OMS,2018**) a défini le terme diabète sucré comme (un trouble métabolique d'étiologie multiple caractérisé par une hyperglycémie chronique avec des perturbations du métabolisme des glucides, des graisses et des protéines résultant de défauts dans la sécrétion d'insuline, l'action de l'insuline, ou les deux) (**Kraza, 2021**).

Les symptômes bien connus du diabète sont : fatigue ; somnolence ; langue sèche ; soif importante ; urines abondantes.

1.2. Classification de diabète sucré :

Il n'existe pas un, mais en fonction des mécanismes et des causes, on en connaît différents types qui font l'objet d'une classification qui distingue deux entités :

- Les groupes cliniques caractérisés par une anomalie de la tolérance glucosée.
- Les groupes à risque statistique où les sujets ont une tolérance glucosée normale, mais sont exposés au risque de développer ultérieurement le diabète (**Khalfa,2001**).

Les deux principaux types de diabète :

A. le diabète de type 1(anciennement appelé le diabète insulino-dépendant DID) :

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune chronique caractérisée par une glycémie élevée qui entraîne une carence en insuline (**Katsarou et al., 2017**).

Le diabète de type 1 survient sur une base génétique (**Bluestone et al.,2010**) et contribue à la destruction des cellules bêta β , qu'elles soient d'origine inconnue ou auto-immune. Il en résulte une carence en insuline, qui est due à l'infiltration de lymphocytes T auxiliaires **CD4** et de lymphocytes T cytotoxiques **CD8**, car ce processus prend des années et par lequel des auto-anticorps sont dirigés contre certains antigènes pancréatiques (**Grimaldi,2000 ; Dubois,2010**).

Cette maladie peut toucher les personnes de tout âge mais affecte surtout les enfants et les jeunes adultes (**International Diabètes Fédération 2017**), le taux d'infection variait de 70 à 90% dans cette catégorie (**Katsarou et al., 2017**).

B. le diabète type 2 (anciennement appelé le diabète non insulino-dépendant DNID) :

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique et une diminution de la sensibilité à l'insuline dans les tissus cibles tels que le foie, les muscles et le tissu adipeux en raison d'une diminution de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta β du pancréas (**Galicia et al., 2020**). Cette maladie est souvent associée à l'obésité, mais pas toujours. Cette maladie elle-même provoque une résistance à l'insuline et donc une augmentation de la glycémie (**International Diabète Fédération 2017**).

C'est entre 40 à 80 ans qu'il est le plus fréquent. On le décrit plus rarement chez les adolescents et les enfants (**Youb et al., 2017**).

❖ Autre type de diabète :

C. Le diabète gestationnel :

Le diabète gestationnel(**DG**) est une intolérance aux glucides qui hyperglycémie, L'hyperglycémie survient à la suite d'un apport insuffisant en insuline pour répondre aux besoins des tissus pour une régulation normale de la glycémie (**Khan ; Malik, 2023**). Il touche 14% des grossesses dans le monde (**Liu et al., 2023**).

D. diabète secondaire(spécifique) :

Un diabète sucré peut être secondaire à une pancréatopathie (pancréatite chronique ou aiguë, tumeur, l'hémochromatose), à diverses endocrinopathies (phéochromocytomes, acromégalie, syndrome de cushing, hyperthyroïdie, tumeurs endocrines pancréatiques et

digestives) à des dysfonctionnements d'origine génétique des cellules (diabète MODY) et diabète mitochondrial (Youb,2017). Ou associées à d'autre maladies ou à des médicaments (Goldenberg *et al.*, 2013).

Tableau 01 : classification du diabète (American Diabètes Association, 2014)

Classification du diabète	Mécanisme physiopathologique
Diabète type 1 (DMT1)	Destruction des cellules β du pancréas, déficit insulinique absolu.
Diabète type 2 (DMT2)	Déficit de sécrétion de l'insuline, dans un contexte de résistance périphérique à l'insuline.
Diabète dû à des causes spécifiques	Médicaments, pancréatite chronique, hyperthyroïde, syndrome de Cushing, hémocromatose, acromégalie, phéochromocytome,...
Diabète gestationnel	Mise en évidence lors d'une grossesse.

1.3. Epidémiologie :

A l'échelle mondiale, on estime que 422 millions d'adultes souffraient de diabète en 2014, contre 108 millions en 1980, doublant de 4,7 à 8,5% de la population adulte. Le diabète a causé la mort de 1,5 million de personnes en 2012. Il a été observé que le taux de sucre dans le sang était supérieur au taux normal, ce qui augmente le risque de maladies cardiovasculaires et autres, qui ont entraîné la mort de 2,2 millions de personnes (OMS, 2016).

De même, en 2010, la fédération internationale du diabète (FID) a enregistré un million 632 milles diabétiques en Algérie. Ce chiffre peut atteindre jusqu'à 2 millions 850 milles en 2030, avec une augmentation de 61 milles nouveaux cas recensés par an.

La prévalence mondiale, déclarée par FID, était de 8,5% et la prévalence nationale était de 7,4% elle peut augmenter à plus 9,3% en 2030(Whiting, 2011).

1.4. Complication du diabète :

Quel qu'en soit le type, le diabète peut entraîner des complications qui affectent plusieurs parties de l'organisme et accroître le risque général de décès prématuré.

Les complications du diabète sont fréquentes chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2. Les complications chroniques du diabète sont largement divisées en microvasculaires ou macrovasculaires, la prévalence du premier étant beaucoup plus élevée que la seconde. Les complications de Microvascular comprennent la neuropathie, la néphropathie et Rétine Alors que les complications macrovasculaires comprennent les maladies cardiovasculaires, les accidents vasculaires cérébraux et les maladies artérielles périphériques, il existe d'autre maladies du diabète qui ne peuvent pas être incluses dans les catégories 1 et 2 telles que les maladies dentaires, la résistance réduite aux infections et les complications obstétriques (**Banach et al., 2017**).

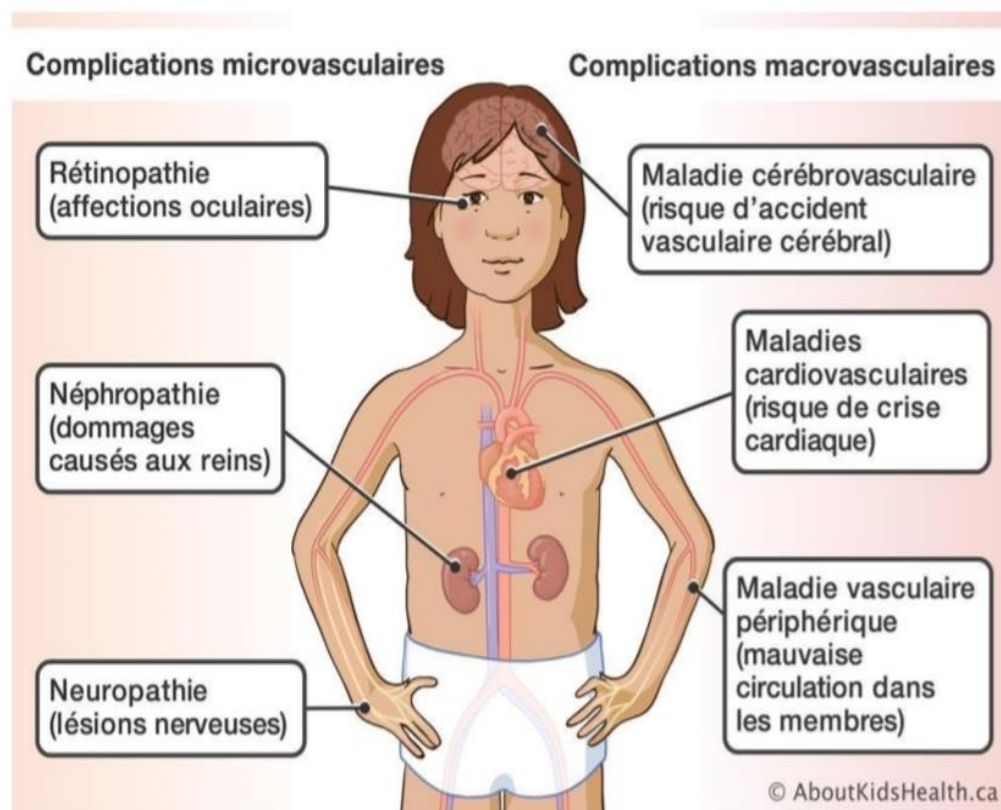


Figure 01 : Complication du diabète

1.5. Traitement du diabète :

Le but de tout traitement antidiabétique est d'atteindre un taux de sucre dans le sang ne dépassant pas 1,6 à 1,8 g/l. il existe plusieurs traitements dont :

1.5.1. Les traitements non médicamenteux :

La réduction de poids et l'activité physique régulière ont un effet positif prouvé sur le contrôle de la glycémie, car elles contribuent à la résistance à l'insuline, à l'exercice, à une alimentation équilibrée, à une augmentation de l'apport en glucides et à une faible consommation de graisses saturées et de sucres. Pour les patients atteints de diabète de type 2.

1.5.2. Les traitements médicamenteux :

➤ 1.5.2.1. L'insulinothérapie :

L'insulinothérapie demeure la pierre angulaire de la maîtrise de la glycémie chez les personnes atteintes de diabète type 1. Les préparations d'insuline sont surtout produites par la technique de l'ADN recombinant et leur structure est soit identique à celle de l'insuline humaine, soit modifiée par rapport à l'insuline humaine (analogues de l'insuline), ce qui en modifie la pharmacocinétique.

L'insulinothérapie doit être individualisée selon les objectifs thérapeutiques, le mode de vie, l'alimentation, l'âge, l'état général de santé, la motivation, la capacité du sujet de reconnaître l'hypoglycémie et ses aptitudes en matière d'autogestion (**Goldenberg et al., 2013**).

➤ 1.5.2.2. Hypoglycémifiants oraux :

Les comprimés oraux remplissent leur tâche en incitant le pancréas à sécréter l'insuline stockée. Les succès de ces comprimés dépendent donc de la disponibilité de l'insuline dans les cellules du pancréas. Ces comprimés bénéficient aux patients nouvellement diabétiques qui ne sont pas soumis à l'insuline. Le traitement pharmacologique actuel de l'hyperglycémie du diabétique de type 2 repose sur :

- ✓ Une augmentation de l'action de l'insuline par les **glitazones**.
- ✓ Une stimulation de la sécrétion d'insuline par des **sulfamides ; glinides** (**Henquin, 2005**).

- ✓ Les inhibiteurs d' α -glucosidase intestinales représentés par l'acarbose et le miglitole : ralentissent l'absorption digestive des glucides complexes.
- ✓ Les **biguanides** : réduisent l'insulino-résistance en favorisant l'action de l'insuline sur les tissus cibles et diminution de la production hépatique de glucose (**Kraza, 2021**).

1.6. Nouvelle alternative de traitement :

Il a été jugé nécessaire de rechercher une nouvelle classe de composés pour surmonter les effets secondaires de la possibilité que des médicaments hypoglycémisants synthétiques provoquent de nombreux effets secondaires, et ici, il a été fait référence à la médecine traditionnelle, qui est la médecine des plantes antidiabétiques, et à partir des informations collectées dans le monde entier, plus de 1200 types de plantes ou plus de 725 genres appartenant à 183 familles, il a été conclu qu'il existe des extraits de composés végétaux qui contribuent de manière significative à abaisser la glycémie(**Eddouks *et al.* , 2007**).

1.7. Les plantes antidiabétiques :

❖ 1.7.1. Dans le monde :

Au cours de ces dernières années, l'étude ethnobotanique des plantes utilisées comme antidiabétiques a suscité un grand intérêt. Cette importance étant soulignée par des revues spécialisées dans le domaine des plantes médicinales et du diabète (journal of Ethnopharmacologie ; phytomedicine, journal of Natural Product). Cette dernière a toujours été traditionnellement utilisée par l'homme (tisanes, poudres, ...etc.), selon l'organisation mondiale de la santé, environ 65 à 80% de la population mondiale des pays en développement dépend fortement des plantes en raison de leur pauvreté et de leur incapacité à accéder à la médecine moderne. En 2000, Newman a déclaré que plus de 25% des médicaments prescrits dans les pays industrialisés tirent leur origine, directement ou indirectement, de plantes (**Newman, 2000**).

Tableau 02: quelques plantes antidiabétiques en le monde(**Azzi, 2013**)

Nom scientifiques	Famille	Partie utilisée	Modes d'action et références	Pays
<i>Globularia alypum</i> L	Globulariacées	Feuilles	Stimulation de la sécrétion d'insuline, augmentation du métabolisme périphérique du glucose. (Skim <i>et al.</i> , 1999)	Maroc
<i>Punica granatum</i> L	Lythracées	Fleurs	Inhibition α -glucosidase (Li <i>et al.</i> , 2005)	Japan
<i>Aegle marmelos</i>	Rutacées	Feuilles Fruits	Stimule la capation du glucose par les cellules (Sharma <i>et al.</i> , 2007). Réduire la résistance à l'insuline (Sharma <i>et al.</i> , 2011). Effet protecteur sur les cellules β du pancréas (Kamalakkannan <i>et prince</i> , 2005).	L'Inde
<i>Mangifera indica</i> L	Anacardiacees	Fruits, Feuilles	Stimulation de la glycogénèse hépatique (Bhowmik <i>et al.</i> , 2009).	Bangladesh
<i>Anabasis articulata</i>	Chénopodiacées	Feuilles	Stimulation des cellules pancréatiques libératrices du l'insuline (Kambouche <i>et al.</i> , 2009)	L'Algérie

1.7.2. En Algérie :

Des enquêtes ethnobotaniques récentes effectuées dans le but de répertorier les plantes médicinales antidiabétiques dans l'Ouest Algérien (Allali *et al.*, 2008) et l'Est Algérien (Hamza, 2011) et le sud de l'Algérie (Kraza, 2021 ; Kacheba, 2014) soulignent l'importance qu'occupe ce patrimoine végétal dans la pharmacopée traditionnelle et surtout dans le

traitement du diabète. Par conséquent, nous concluons que les plantes médicinales répètent encore leurs indications thérapeutiques dans le traitement de nombreuses maladies en Algérie.

Tableau03 : Quelques exemples des plantes antidiabétiques en Algérie (MAHSAS,2021).

Famille	Nom scientifique	Nom vernaculaire	Nom français
Lamiacées	<i>Marrubium vulgare</i>	Merriwat	Marrube blanc
	<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	Mazire, Iklil	Romarin
	<i>Teucrium chamaedrys</i>	Djaada	Germandré petit-chene
	<i>Teucrium polium</i>	Kkayata	Germandrée tomenteuse, Germandrée blanc-grisatre Ou Gremandrée pouillot
	<i>Origanum sp</i>	Zaatar	Origan
Asteraceae	<i>Artemisia spp</i>	Chih	Armoise
Fabaceae	<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.	Halba	Fenugrec
Oleacée	<i>Olea europaea</i> L	Zitoun	Olivier
Zingiberaceae	<i>Alpinia galanga</i> L	Kholenjan	Galanga
Lauracées	<i>Cinnamomum sp</i>	Qarfa	Cannelle

Cupressaceae	<i>Tetraclinis</i> <i>Articulata</i> (Vahl) <i>Mast</i>	Araar	Cyprès de l'Atlas, Thuya de Barbarie, Thuya de Berbérie
Rhamnaceae	<i>Zizyphus lotus</i> L.	Cedra	Jujubier sauvage, Jujubier de Berbérie
Malvaceae	<i>Mava sylvestris</i> L.	Khoubiz	Grande mauve
Apocynaceae	<i>Nerium oleander</i> L.	Defla	Laurier rose
Caryophyllaceae	<i>Hernaria hirsuta</i> L.	Fetat	Herniaire
Globulariacées	<i>Globularia alypum</i> L.	Tasselgha	Globulaire turbith

1.8. Modes d'actions des plantes antidiabétiques :

L'activité antidiabétique des plantes peut dépendre de plusieurs mécanismes (Singh *et al.*, 2012) :

- Réduction de la résistance à l'insuline.
- Stimulation de la sécrétion d'insuline à partir des cellules β ou/et inhibition du processus de dégradation de l'insuline.
- Modification des mécanismes de réabsorption rénale du glucose au niveau du tube contourné proximal, ce qui a été prouvé pour laphloridzine.
- Régénération ou/et réparation des cellules pancréatiques β lésées.
- Effet protecteur de la destruction des cellules β .
- Augmentation le nombre de cellules β dans les ilots de langerhans.
- Apport de quelques éléments nécessaires comme le Calcium, le Zinc, le Magnésium, le Magnésium et le cuivre pour les cellules β .
- Inhibition de β -galactosidase, α -glucosidase et α -amylase.

- Prévention du stress oxydatif, qui peut être impliqué dans le dysfonctionnement des cellules β .
- Stimulation de la glycogénèse et de la glycolyse hépatique.
- Diminution des activités du cortisol.

1.9. Les composés phénoliques :

Les composés phénoliques sont des métabolites secondaires végétaux. Ils sont caractérisés par la présence de groupements phénoliques : 1 ou plusieurs cycles aromatique (benzéniques) porteurs de 1 ou plusieurs OH (**Hamoui, 2014**).

- Les composés phénoliques sont des métabolites secondaires.
- Ce sont des composés mineurs par rapport aux composés des métabolites primaires
- Ils possèdent des activités biologiques (antioxydants, anti radicalaires, anticancéreux, inhibiteurs d'enzymes).

Les différentes classes des composés phénoliques :

1.9.1. Les phénols :

Les phénols simples (C6) sont rares dans la nature, exemple le catéchol, phloroglucinol... (**Hamoui, 2014**).

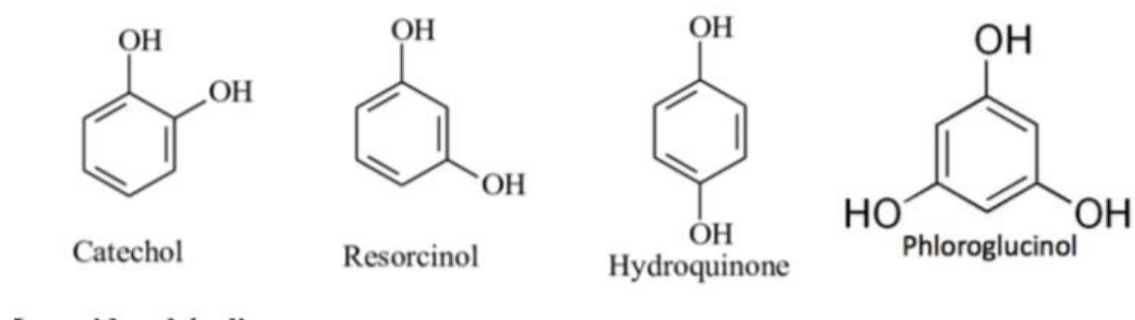


Figure 02 : Quelques exemples de phénols simples.

1.9.2. Acides phénoliques et aldéhydes :

Les acides hydroxy-benzoïques sont caractérisés par la présence d'un groupe carboxyle substitué sur un phénol (**Hamoui, 2014**).

1.9. 3. Les coumarines :

Les coumarines sont des substances naturelles dont la structure comporte le noyau benzo- α pyrone (coumarine) résultant de la lactonisation de l'acide ortho-hydroxy-cis cinnamique. - Les coumarines ont également un squelette C6-C3, mais ils possèdent un oxygène hétérocycle dans le cadre de l'unité C3.

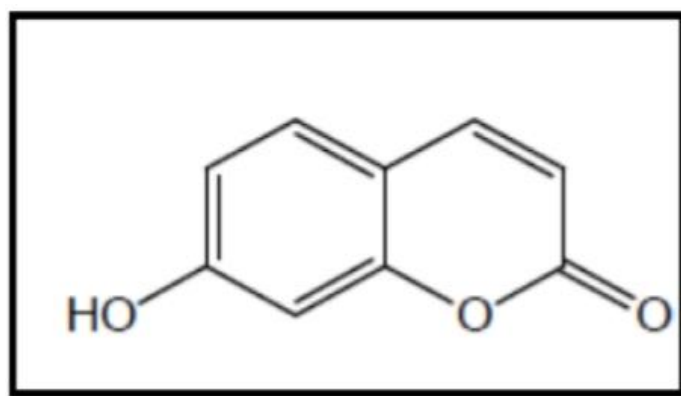


Figure03 : squelette de base des coumarines (**Djemoui, 2012**).

1.9.4. Les flavonoïdes :

Les flavonoïdes sont un groupe de plus de 6000 composés naturels présents dans les plantes vasculaires. Les flavonoïdes contiennent 15 atomes de carbone dans la structure principale. Dans chaque cas, deux cycles benzéniques sont reliés entre eux par un groupe de trois atomes de carbone, où l'arrangement du groupe C3 détermine la classification des flavonoïdes.

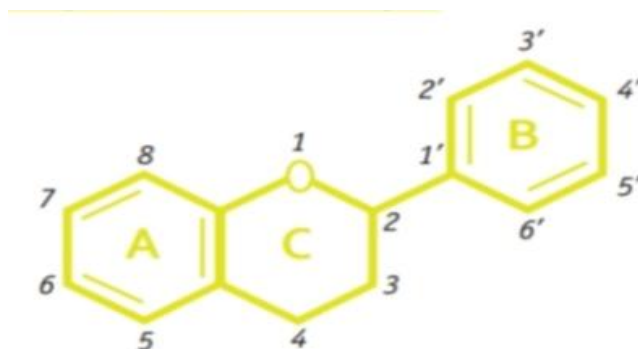
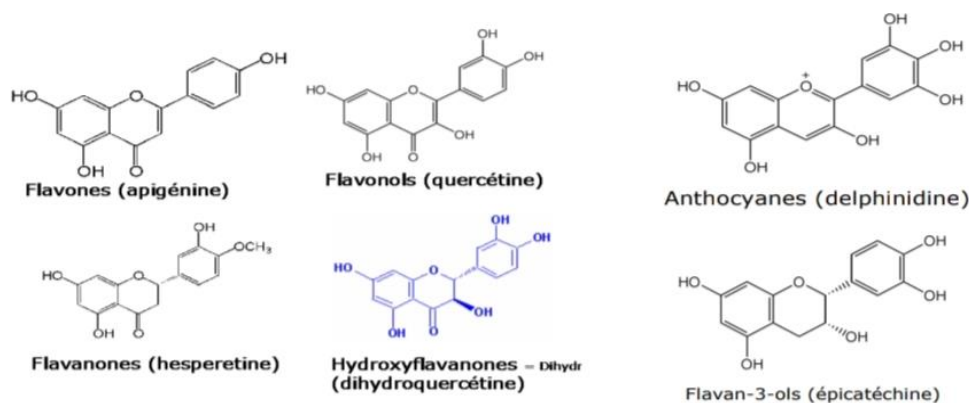


Figure04 : structure de base des flavonoïdes (Tapas *et al.*, 2008).

Les classes des flavonoïdes :

**Figure 05** : les classes des flavonoïdes.

1.9.5. Les tanins :

Ce sont des polyphénols polaires d'origine végétale, existent dans presque chaque partie de la plante : écorce, bois, feuilles, fruits et racines, leurs poids moléculaires s'étendent de 500 à 3000. (Hamoui, 2014).

Les tanins ont été divisés en quatre catégories :

- Les gallotanins
- Les ellagitanins
- Les tanins complexes
- Les tanins condensés

1.10. Intérêts biologiques des composés phénoliques :

❖ Pour les plantes :

- ✓ Lignine et rôle de soutien.
- ✓ Interactions de la plante avec son environnement physico-chimique et biologique.
- ✓ La physiologie de la plante (protection, défense, germination du pollen...).

❖ Pour l'homme :

- ✓ Antiseptique, anti-inflammatoire, anti-allergique, anti-diabétique, anti-cancéreuse, anti-oxydant.
- ✓ Traitement des insuffisances capillaires et veineuses.
- ✓ Traitement des troubles de la vision.

1.11. Inhibition d' α -glucosidase ;

Les enzymes α -glucosidase (**EC 3.2.1.20**) est l'une des enzymes de digestion des glucides, elle est liée à la membrane de l'épithélium de l'intestin grêle. Cette enzyme catalyse l'hydrolyse sélective des liaisons α -1,4-glycosidiques dans les sucres pour libérer du glucose, ce qui entraîne une augmentation de la glycémie après avoir mangé (**Kraza, 2021**).

Pour réduire l'hyperglycémie, une méthode thérapeutique consiste à retarder et à réduire la digestion et l'absorption des glucides en inhibant l' α -amylase et l' α -glucosidase dans les organes du système digestif. Où il a été constaté qu'il est possible de réduire le taux de glucose dans le sang en retardant le processus d'hydrolyse des glucides et d'absorption en inhibant les enzymes impliquées dans la digestion des glucides (**Khacheba et al., 2014**). C'est en inhibant cette enzyme, ce qui entraîne une diminution du taux de glucose après avoir mangé. Par conséquent les inhibiteurs de l' α - glucosidase inhibent de façon compétitive les enzymes de type α -glucosidase localisés dans la bordure du petit intestin. Et donc la dégradation du saccharose et des glucides complexes (amidon) est réduite, ce qui particulièrement bénéfique pour les diabétiques (**Kraza, 2021**).

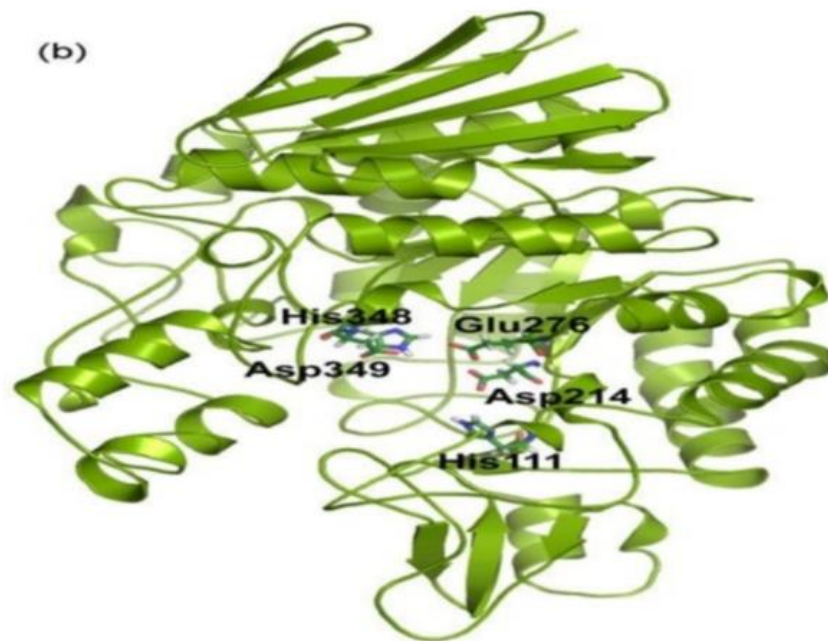


Figure 06: Structure 3D de α -glucosidase.

Matériels et Méthodes



2. Matériel végétal :

➤ 2.1. Présentation de la plante : *Globularia alypum* L.

➤ 2.1.1. Habitat et description :

Cette plante originaire de sud de l'Europe sur le pour tour méditerranéen jusqu'en Grèce, Afrique du nord (Algérie, Maroc jusqu'au Sahara) et Asie mineure (Egypte, Arabie) en forêts, dans les terrains rocaillieux. La période de la floraison se situe en hiver au début du printemps. Son nom *Globularia* fait référence à la forme globuleuse de l'inflorescence et le terme *alypum* vient du grec *alypōn* qui signifie calmer la douleur (**Boutiti, 2017**).

Les espèces de *Globularia*, sont des arbustes ayant des rameaux d'environ de 60cm de hauteur (30-60cm), Les tiges sont érigées, brun-rouge striée, à petites feuilles alternes, coriaces, persistantes, glauques de forme ovale, ses fleurs sont réunies en capitules au sommet des tiges, de couleur bleue violacée, ses fruits sont akènes. Cette plante est connue pour ses propriétés médicinales : antidiabétique, laxative, cholagogue, stomachique, sudorifique et purgative (**Es-safi et al., 2006**).

2.1.2. Classification : selon ; (**Kraza, 2021**)

Embranchement : Spermaphyta	
Sous embranchement : Angiospermae	
Division : Magnoliophyta	
Classe : Magnoliopsida	
Sous classe : Asteridae	
Ordre : Scrophulariales	
Famille : Globulariaceae	
Genre : Globularia	
Espèce : <i>Globularia alypum</i> L.	

Figure 07 : l'espèce de *Globularia alypum* L, (originale, prise le 08 avril 2016 à Oued Morra, Laghouat)

2.1.3. Nom vernaculaires :

Arabe : *Globularia alypum* appelée communément (Tasselgha), (Chebra), (Chelr'a), (Zerga), (Zeriga), (Zouitna), (alk) ; (haselra), (oulbarda), Au Maroc elle est appelée **Einlarneb (Jouad et al., 2002).**

Français : Globulaire turbith, séné de Provence, Herbe terrible.

2.1.4. Principes actifs majeurs :

L'étude de la composition chimique de la plante a été réalisée dans un but de découvrir. Les principaux produits naturels responsables de ces différentes activités thérapeutiques. Plusieurs métabolites secondaires ont été mis en évidence :

- ✓ Des acides phénols : - acide p-hydroxybenzoïque, acide vanillique, acide syringique, acide caféique, acide 3-résorcylique, acide sinapique, acide p-coumarique et acide férulique (**Ben Hassine et al., 2013**).
- ✓ -Des flavonoïdes : La 4',7-dihydroxyflavone, l'apigénine-7-glucoside, le quercétol, le lutéoline-7-glucoside, la bayine et le rutoside (**Ben Hassine et al., 2013**).
- ✓ -Des iridoïdes : la globularine (**Maio et Panizzi, 2010**), catalpol (**Bernard et al., 2013**), la globularimine, la globularinine (**Chaudhuri et Sticher, 2014**), la globularicisine, la globularidine (**Chaudhuri et Sticher, 2014**), le globularanoside (**Es-Safi et al., 2006**).
- ✓ Un aryle glucoside : la Syringine, un lignane diglucoside : liriodendrine (Chaudhuri et Sticher, 2014)
- ✓ -Des anthocyanes : la cyanidine et la paéonidine. (**Ben Hassine et al., 2012**).
- ✓ -Des phenylethanoïdes (**Es-Safi et al., 2007**).

2.1.5. Usage médicinale :

- ✓ Il est utilisé dans le traitement des maladies de peau, des troubles digestifs, des douleurs gastriques et intestinales (**Ben Mansour et al., 2012**).
- ✓ Il est traditionnellement utilisé pour faire baisser la glycémie.
- ✓ Il a un effet antibactérien et antiviral car il contient des ingrédients efficaces contre les bactéries nocives.
- ✓ Anti-inflammatoire et inhibition enzymatique des β lactamases (**Kada Seoussen, 2018**).

2.2. Présentation de la plante : *Olea europaea* L.

❖ 2.2.1. Habita et description :

L'olivier est un arbre à feuilles persistantes à longue durée de vie, généralement âgé de 500ans, composé de racines adventives qui lui permettent de s'adapter aux conditions du sol (Himour, 2018). L'olivier peut atteindre une hauteur de 10 mètres, parfois c'est un arbre de 3 à 10mètres ou un arbuste de 1,5 à 2,5 mètres (Bouabdellah, 2014). Les feuilles sont simples, lancéolées, pointues sur la branche, glabres et à bords ondulés. La face supérieure est vert foncé brillant, tandis que la face inférieure à un aspect argenté dû à l'inflorescence. L'olivier mesure 2 à 8cm de long et 0,5 à 1,5 cm de large (Bendjaballah *et al.*, 2021). Les oliviers fleurissent à partir de début mai, mais la floraison ne dure qu'une semaine environ.

L'olivier (*Olea europaea* L) est une espèce largement cultivée dans le bassin méditerranéen depuis la plus haute antiquité. Son habitat se situe dans les tropiques, en particulier les zones côtières de la Méditerranée orientale, des parties des cotes de l'Asie Mineure et du nord de l'Iran jusqu'à l'extrémité Sud de la mer Caspienne.

2.2.2. Classification : selon (Ghedira,2008).

Embranchement : Magnoliophyta	
Sous embranchement : Magnoliophytina	
Division : Magnoliophyta	
Classe : Magnoliopsida	
Sous classe : Asteridae	
Ordre : scrophulariales	
Famille : Oleaceae	
Genre : Olea	
Empèse : <i>Olea europaea</i> L.	

Figure 08 : l'espèce *Olea europaea* L.

❖ 2.2.3. Nom vernaculaires :

Arabe : Zitoun

Français : Olivie

Anglais : Olive

❖ 2.2.4. Usage médicinale :

Tableau 04 : utilisation d'*Olea europaea* L (Kanakakis *et al.*, 2013).

Partie/préparation utilisation	Maladie/utilisation	Référence
Fruits et feuilles	Hypoglycémie, Hypotension	(Amel, 2013)
Infusion des fruits et feuilles	Antibiotique	(Sheth et al., 2005)
Décoctions de feuilles séchées et de fruits / usage oral	Diarrhée, infections respiratoires et urinaires	(Sheth et al., 1991)
Huile d'olive / appliquée sur le cuir chevelu	Pour prévenir la perte de cheveux	(Zargari, 1997)
Extrait bouilli de feuilles fraîches / prises par voie orale	Traiter l'asthme	(Lawrendiadis, 1961)
Extrait bouilli de feuilles séchées / prises par voie orale	Traiter l'hypertension	(Ribeiro et al., 1988)
Feuilles extraites dans de l'eau chaude	Diurétique	(Vardanian, 1978)
Huile d'olive	Appliqué sur les membres fracturés	(Ghazanfar et -Al-Sabahi, 1993)
Infusion de feuilles / usage oral	Antipyrétique	(Gastaldo, 1974)
Fruits d'olive	Nettoyant pour la peau	(Fujita et al., 1995)
Infusion de feuilles / usage oral	Anti-inflammatoire, tonique	(Sánchez-González et al., 2013)
Préparation des feuilles	Traiter la goutte	(Flemmig et al., 2011)
Feuilles d' <i>Olea europaea</i>	Antibactérien	(Haloui et al., 2010)
Décoction des feuilles	Antidiabétique, antihypertenseur	(Tahraoui et al., 2007)
Fruits et feuilles	Hémorroïdes, rhumatismes et vasodilatateurs	(Süntar et al., 2010)
Infusions de feuilles	Traitement des infections oculaires	(Hashmi et al., 2015)

2.3. Préparation des échantillons :

Notre étude a été réalisée sur les feuilles de l'espèce *Globularia alypum* L. Qui a été récoltée en mois de novembre 2016 dans la région de l'Oued Morra Wilaya de Laghouat, et les feuilles d'*Olea europaea* L récoltées durant la période de floraison en 2021 de la même région, les feuilles récoltées ont été broyées finement en poudre et conservés dans des flacons en verre hermétiquement fermés jusqu'au jour d'extraction.

2.4. Préparation des extraits poly phénolique :

2.4.1. Extraction hydro-alcoolique :

Le matériel végétal broyé (5g) est soumis à une extraction par macération dans le Mélange méthanol / eau (80/20 : v/v) pendant 72 heures avec renouvellement de solvant chaque 24 heures et agitation de temps en temps. Ce qui nous a donc permis d'obtenir l'extrait hydro-alcoolique brut. Ce dernier est évaporé sous pression réduite à 45°C, puis la phase aqueuse restante est lavée une ou plusieurs fois avec un même volume d'hexane, jusqu'à l'épuisement des pigments et des lipides.

La phase aqueuse ainsi obtenue est ensuite lavée une ou plusieurs fois avec un même volume d'acétate d'éthyle. Ce qui nous a permis d'avoir des fractions apriorité contiennent les composés phénoliques polaires. L'extrait organique ainsi obtenue est séché avec du sulfate sodium anhydre puis évaporé à sec à pression réduite à 45°C. la phase aqueuse se fait séparation par le butanol trois fois, l'ensemble des phases organiques est déshydraté par sulfate de sodium, filtré et évaporé à sec à pression réduite à 45°C, enfin les résidu sec est repris dans 15 ml de méthanol pur donnant la fraction phénolique correctement purifiée et conservée au réfrigérateur jusqu'à leur analyse.

2.4.2. Extraction Aqueuse :

Environ 5 g de poudre est macéré dans 100 ml d'eau distillée à 75°C pendant 20 minutes.

Après filtration et évaporation de l'eau à pression réduite, les résidus sont pesés, solubilisés dans de l'eau distillée puis conservés sous une température de 4°C jusqu'à leur analyse.

2.5. Calcul du rendement :

Le pourcentage de rendement pour chaque extrait a été calculé par la formule suivante :

$$R (\%) : M/M_0 \times 100$$

(%) : Rendement exprimé en %

M : Masse en gramme de l'extrait sec résultant

M₀ : Masse en gramme du matériel végétal à traiter

2.6. Dosage des composés phénoliques :

2.6.1. Dosage des poly phénol totaux :

2.6.1.1. Principe :

Les dosages des poly phénols totaux a été réalisé de manière adaptée et programmée par **Singleton et Ross (1965)**, dont le principe repose sur l'utilisation du réactif **Folin-Ciocalteu**, tour à tour ce dernier étant constitué d'acide phosphotungstique (H₃PW₁₂O₄₀) et l'acide phosphomoyibdique (H₃PMO₁₂O₄). Qui sont réduits lors de l'oxydation des phénols en oxydes bleus de tungstène (W₈O₂₃) et de molybdène (MO₈O₃), ce qui nous aide à doser les phénols dans le visible à une longueur d'onde de l'ordre 760 nm, (**E.Nkhili, 2009 ; S. Maamri, 2008**).

2.6.1.2. Procédure expérimentale :

Un volume de 100µL de chaque extrait dilué à différentes concentrations est ajouté à 500µl du réactif de Folin-Ciocalteu. Après 2 minutes d'incubation, puis en ajoute 2ml de carbonate de sodium Na₂CO₃ d'une concentration de 2%. Les tubes sont ensuite agités et placée l'obscurité pendant 30 minutes à température ambiant.

Enfin, la lecture de l'absorbance de chaque solution préparé est mesurée à 760nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible, contre un blanc. Les valeurs de l'absorbance sont proportionnelles à la quantité de poly- phénols présente dans nos extraits.

2.6.2. Dosage des flavonoïdes :

2.6.2.1. Principe :

La teneur en flavonoïde a été déterminée par une méthode adaptée de **Lamaison et carnat (1991)** ; **Quetter-Deleu et al (2000)** en utilisant du trichlorure d'aluminium ($AlCl_3$) comme réactif. Cette procédure a permis la formation de complexes jaunes qui absorbent fortement à la longueur d'onde de 409nm, en raison de la formation d'un complexe acide stable avec le groupe carbonyle C_4 et le groupe hydroxyle C_3 et C_5 des flavones et flavonols, en plus de la formation de des complexes acides labiles avec les groupe di-hydroxyles en ortho du cycle A ou B des flavonoïdes.

2.6.2.2. Procédure expérimentale :

Pour effectuer le dosage, 500 μ l de solution $AlCl_3$ (2%) ont été ajoutés dans le même volume de chaque solution diluée et incubés pendant 20 minutes à température ambiante. L'absorbance de chaque solution a été lue à une longueur d'onde de 430nm à l'aide d'un spectrophotomètre.

2.7. Evaluation de l'activité inhibitrice sur l' α -glucosidase :

2.7.1. Test d'inhibition :

L'activité enzymatique de l' α -glucosidase est mesurée sur le substrat du saccharose, qui est un sucre double (diholoside) constitué d'une molécule de glucose et d'une molécule de fructose. L' α -glucosidase, à son tour hydrolyse ce substrat pour libérer du glucose (aldohexose) et du fructose. Le glucose libéré est dosé spectrophotométriquement (**Khacheba, 2014**).

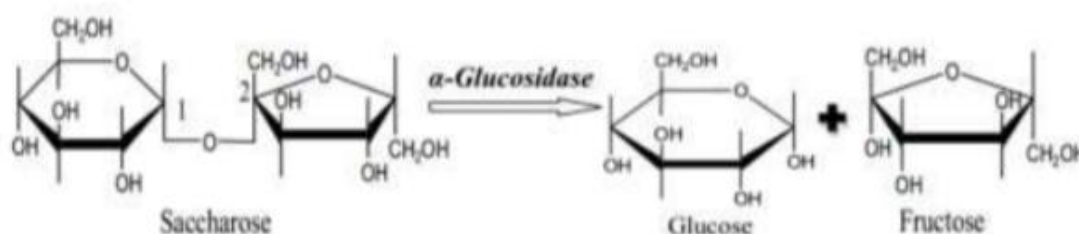


Figure09 : Dégradation du saccharose par l' α -glucosidase (Kraza, 2021).

Chaque molécule de glucose libérée dans le milieu réactionnel réagit avec le réactif DNS de couleur orange permettant de réduire ce dernier de l'acide 3-5-dinitrosalicylique(DNS)

en acide 3-amino-5-nitrosalicylique en milieu alcalin, où le groupement aldéhyde est oxydé en acide adonique, et lorsque cette réaction se produit, induisant en parallèle un changement de couleur en rouge brique dont l'intensité mesurée après dilution à 530nm est proportionnelle à la quantité en glucose (**Vagner *et al.*, 2012**).

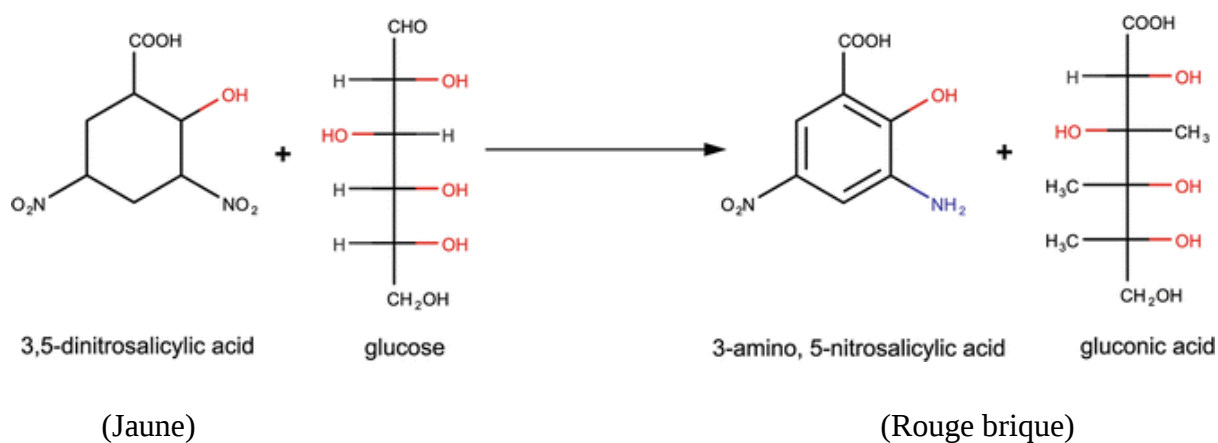


Figure10 : La réaction du réactif DNS avec un sucre réducteur (**Bernfeld, 1955**).



Figure 11 : Coloration de la solution en rouge brique.

2.7.2. Procédure expérimentale :

Dans des tubes à essais les milieux réactionnels contenaient 1ml de saccharose et 100 μ l de chaque extrait phénolique dilué dans un tampon phosphate à la même concentration pour des raisons de comparaison. Nous plaçons les tubes pendant 10 minutes dans un bain-marie à une température de 37C°, puis ajoutons immédiatement 100 μ l d'enzyme (α -glucosidase), suivi d'une incubation pendant 30minutes. La réaction enzymatique est arrêtée et 1ml du réactif DNS est ajouté. Ensuite, les tubes à essai sont retirés du bain-marie et placés dans un milieu réactionnel bouillant à 100C° pendant 5minutes. Après refroidissement le milieu réactionnel est dilué avec de l'eau distillée, les absorbances sont ensuite mesurées à 530nm avec le même spectrophotomètre.

- Les pourcentages d'inhibition sont calculés selon la relation suivante :

$$\text{Inhibition (\%)} = \frac{A_{\text{contrôle}} - A_{\text{échantillon du test}}}{A_{\text{contrôle}}} \times 100$$

A contrôle : Absorbance du contrôle sans inhibiteur.

A échantillon du test : Absorbance de l'échantillon du test.



Figure12: Bain-marie à une température de 37C° (les extraits + l'enzyme α -glucosidase).



Résultats et Discussion



3. Analyse des extraits :

3.1. Rendement des extraits :

Les extraits phénoliques des plantes *Globularia alypum* L et *Olea eoropaea* L ont été préparés par deux méthodes : Extraction hydro-alcoolique, extraction aqueuse.

Les rendements d'extraction obtenus ainsi que les couleurs des extraits sont présentés dans le tableau ci –dessous.

Tableau 05 : Méthode d'extraction, Rendement, Aspect et couleur des différents extraits étudiés par les deux plantes

Méthode d'extraction	Nom l'extrait	<i>Globularia alypum</i> L			<i>Olea eoropaea</i> L		
		couleur	Aspect	Rendement	Couleur	Aspect	Rendement
Hydro-alcoolique	Acétate d'éthyle	Vert-jaune	poudre	33%	Vert cristallisé	Poudre	23,4%
	Butanol	Vert foncé	poudre	14%	Jaune cristallisé	Poudre	12,53%
Extraction Aqueuse	Aqueuse	Marron foncé	visiqueux	48%	Marron claire	Visiqueux	18,08%

D'après les résultats consignés dans le tableau précédent, nous pouvons déduire que la teneur en composés phénoliques le plus élevée a été obtenue dans la plante *Globularia alypum* L avec l'extraction aqueuse 48%, tandis que l'espèce *Olea eoropaea* L a enregistré une valeur de 23,4% pour l'extrait acétate d'éthyle. D'autre part l'extrait butanol de la même plante nous a donné juste 12.53 %.

Cette différence peut être expliquée par la richesse ou la pauvreté d'extraits en composés solubles dans les solvants utilisés (Vermerris et Nicholson, 2006).

D'après Dhanani *et al.*, 2017, le rendement le plus élevé pour l'extraction aqueuse s'explique par la forte solubilité de l'eau ainsi que par son indice de polarité élevé, sa constante diélectrique et son énergie de cohésion très élevée par rapport aux autres solvants, ce qui permet

d'une liaison forte entre les molécules d'eau et les composés polaires du soluté, ce qui provoque sa dissolution.

De plus cette différence dans les résultats dans les deux plantes liées à la saison de récolte ou aux différents stress abiotiques (sécheresse, chaleur, pollution de l'air) ou différents facteurs avec les procédures de récolte et le moment de l'extraction (**Biesida et al., 2012**).

3.2. Dosage des phénols totaux :

Les analyses quantitatives des phénols totaux pour les deux plantes, ont été déterminées à partir de l'équation de la régression linéaire de la courbe d'étalonnage, tracée en utilisant l'acide gallique comme standard (Figure 13). Les valeurs obtenues sont exprimées en mg EAG/g.

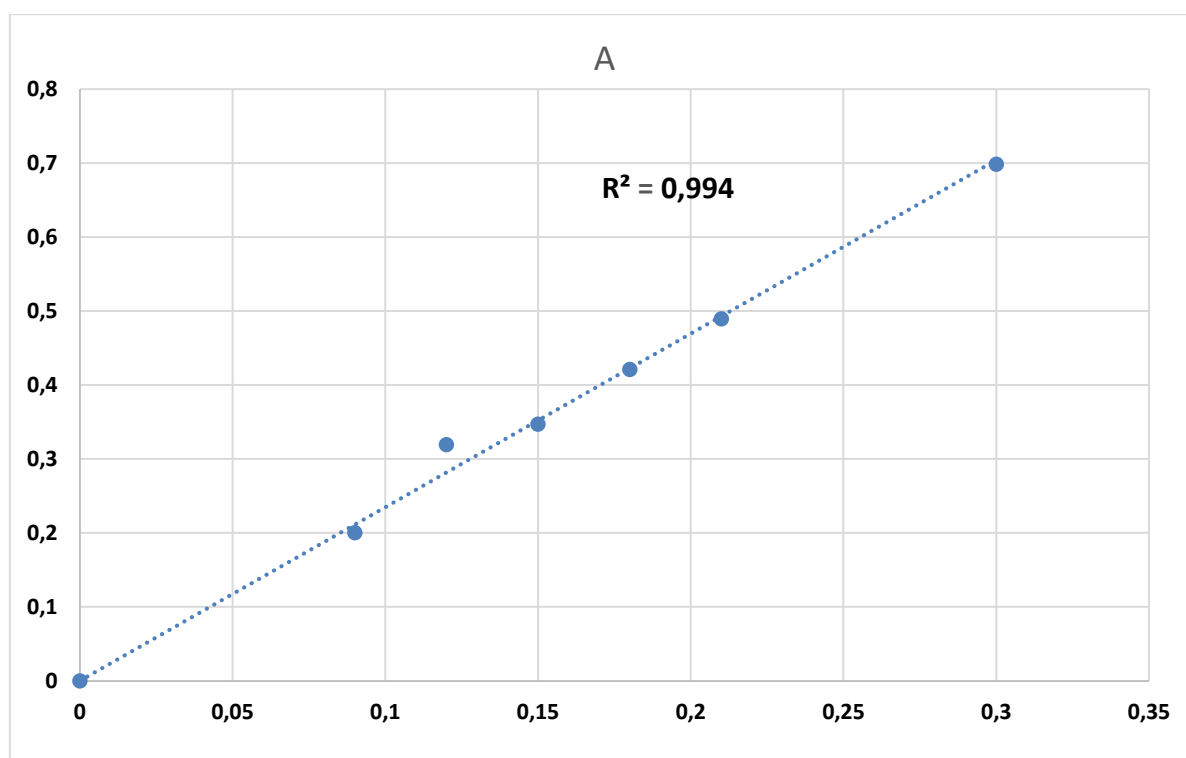


Figure 13 : courbe d'étalonnage de l'acide gallique en mg /ml

Le tableau 06, résume les teneurs en phénols totaux pour les deux méthodes d'extraction de l'espèce *Glopularia alypum* L et *Olea europaea* L.

Tableau 06 : teneur en polyphénols totaux des extraits de la plante *Glopularia alypum* L et plante *Olea europaea* L.

Extraction	Extraits	Teneur mg EAG/g GAL	Teneur mg EAG/g OLAE
Hydro-alcoolique	Acétate d'éthyle	11±0.64	25.54 ± 1.60
	Butanol	1.075±0.43	23.19 ±1.22
Extraction Aqueuse	Aqueuse	13.08±0.67	11.61 ± 0.05

En faisant le lien entre les résultats présentés dans le tableau ci-dessus à ceux des rendements d'extraction, on constate que les valeurs de teneur des plantes en phénols varient de façon proportionnelle par rapport à celles des taux d'extraction.

D'après ces résultats, nous remarquons quels teneurs en poly-phénols totaux des différentes fractions varient entre 1,075 mg EAG/g et 25.54 mg EAG/g. La valeur la plus importante est celle de l'extrait d'acétate d'éthyle de l'espèce *Olea europaea* L (25.54 mg EAG/g) suivie par l'extrait de butanol de la même plante (23.19 mg EAG/g). Ces résultats peuvent être liée à la nature des composés phénoliques extraits des deux solvant, et de là ils ont polarité moyenne à forte, qui permet de dissoudre la plupart des phénols tels que les acides phénoliques et de les extraire sous une forme générale par des solvants polaires (**Evans, 2006 ; Nadeem et al., 2010**). D'autre part, la plante *Glopularia alypum* L a enregistré une valeur intéressante en phénols totaux pour l'extraction aqueuse avec un taux de (13.08mg EAG/g), alors que l'extrait de butanol de la même espèces relativement le plus pauvre en phénols totaux (1.075mg EAG/g). Ceci est peut être attribuée à la forte capacité de dissolution de l'eau. En fait, l'eau présente un indice de polarité, une constante diélectrique et une énergie de cohésion très élevée par rapport à d'autre solvants, ce qui fournit une liaison forte entre les molécules d'eau et des composés polaires du soluté, provoquant leur dissolution (**Dhanani et al., 2013**).

Une étude réalisée par **Kraza.L., 2021** sur la même plante a montré que l'extrait aqueux de l'espèce *Globularia alypum* L a enregistré une teneur de $14,84 \pm 0,07$ qui est supérieure à celle enregistrée dans notre étude. Cette différence peut s'expliquer par le fait que la teneur en composés phénoliques est affectée par divers facteurs tels que le lieu et la période de récolte, les conditions climatiques et environnementales, la situation géographique et diverses maladies pouvant affecter la plante. Le type de solvant et la méthode d'extraction ont un rôle majeur dans la différence de ces résultats (**Goli, 2012**).

3.3. Dosage des flavonoïdes :

La teneur en flavonoïdes des extraits des feuilles de *Globularia alypum* L et *Olea europaea* L a été évaluée selon la courbe d'étalonnage résultante à l'aide de quercétine. Les valeurs sont exprimées en mg d'équivalent de quercétine par gramme de matière sèche (mg EQ/mg).

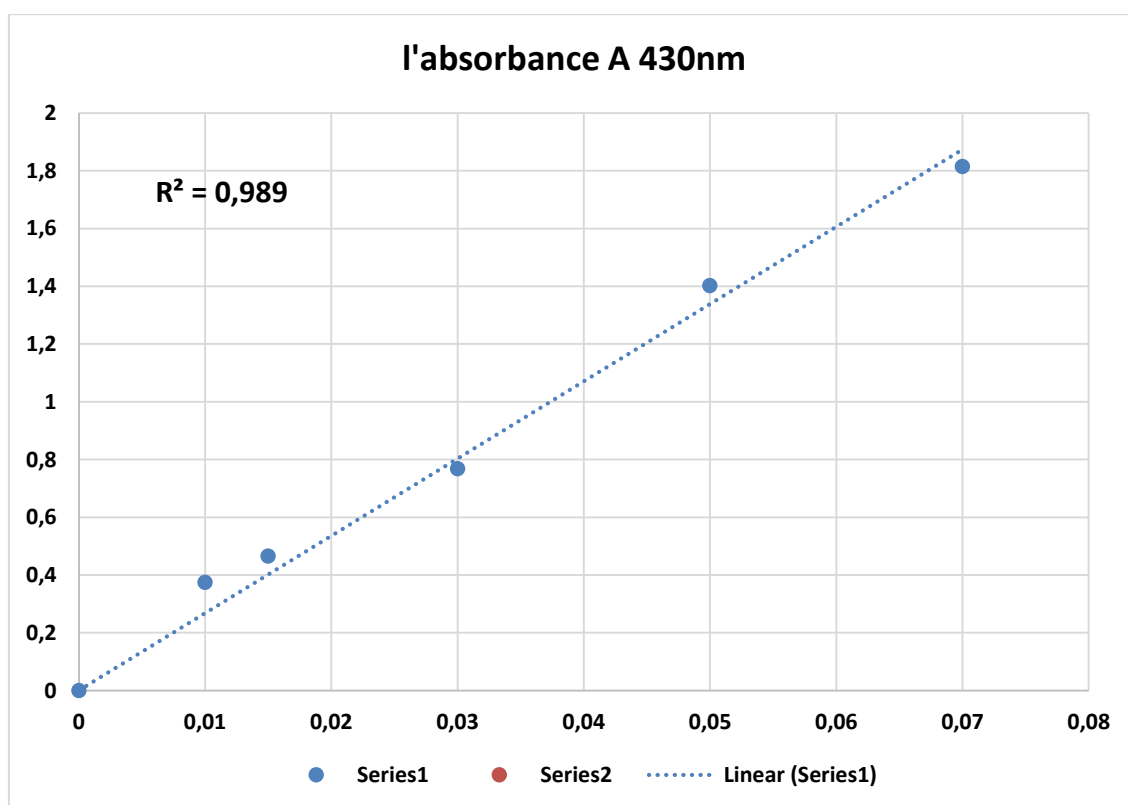


Figure 14 : Courbe d'étalonnage de quercétine.

Les résultats ainsi obtenus sont regroupés dans le tableau07 :

Tableau 7 : Teneur des flavonoïdes des extraits de la plante *Globularia alypum* L. et plante *Olea europaea* L.

Extraction	Extraits	Teneur mg EQ/g <i>GAL</i>	Teneur mg EQ/g <i>OLAE</i>
Hydro-alcoolique	Acétate d'éthyle	0.18±0.02	7.23 ±0.47
	Butanol	0.32±0.03	7.91 ±0.03
Extraction Aqueuse	Aqueuse	2.36±0.05	1.52±0.05

Les résultats présentés dans le Tableau 07 montrent que les teneurs en flavonoïdes totaux varient considérablement entre les différents extraits. Les teneurs les plus élevées ont été enregistré dans l'extrait butanol de la plante *Olea europaea* L, suivi par l'extrait d'acétate d'éthyle du même espèce et l'extrait aqueux de la plante *Globularia alypum* L avec des taux de (7.91 ±0.03 mg EQ/g ,7.23 ±0.47mg EQ/get 2.36±0.05mg EQ/g) respectivement. D'autre part, l'extrait d'acétate d'éthyle de la plante *Globularia alypum* L est relativement le plus pauvre en flavonoïdes.

A titre de comparaison de notre étude avec la littérature, le travail de **Morzouglal et Rabouh (2019)** a montré des valeurs assez faibles par rapport nos résultats avec une teneur de 0,107 ± 0,003mg EQ/g d'extrait pour les extraits hydro-méthanolique des feuilles d'olivier. Par ailleurs, **Madani (2017)** a quantifié la teneur en flavonoïdes des extraits aqueux des feuilles d'*Olea europaea* L., il a été trouvé un taux de flavonoïdes de 98,75 ± 0,017µg EQ/mg MS. Également, **Abaza et al. (2011)** ont estimé des teneurs proches à notre résultat qui ont varié de 3.42 à21.47mg/g MS.

La comparaison des teneurs en flavonoïdes de l'espèce *Globularia alypum* L avec celles rapportées par la bibliographie, on constate que les teneurs en flavonoïdes de nos extraits sont inférieurs par rapport à ceux trouvés par **Kraza.L. (2021)** qui a obtenu des teneurs en flavonoïdes variant entre 4.54 et 2.46 et 3.81 mg EAG/g pour les extraits acétate d'éthyle, butanol et aqueux respectivement. D'autre part nos résultats sont approximativement similaires à ceux mentionnées par **Chelghoum.M, 2017**, qui montre que l'espèce *Globularia alypum* L, présent une teneur en flavonoïde de l'extrait aqueux égale à 2.94mg EQ/g de la matière sèche.

Sur la base de ces résultats nous pouvant constater que les extraits issus des deux méthodes d'extractions hydro-alcoolique et aqueuse ont montré une grande richesse en flavonoïdes et phénols, susceptibles d'avoir une activité biologique, aussi la présence d'eau dans le système d'extraction augmente efficacement le rendement en les composés phénoliques et leurs propriétés structurales. Là où nous avons également conclu que la teneur en composés phénoliques et en flavonoïdes dans les extraits diffère non seulement d'une plante à l'autre ou d'une même espèce, mais dépend également de la période de récolte, qui est le stade de développement de la plante, des solvants utilisés dans l'expérimenter, qu'elle soit polaire, la quantité de matière végétale, la température et le temps d'extraction ainsi que les techniques d'extraction (**Miliauskas et al., 2004**).

3.4. Effet d'inhibition de la plante *Globularia alypum* L et l'*Olea europaea* L sur l' α -glucosidase :

❖ Test inhibition :

Dans le but de repérer les extraits ayants une capacité inhibitrice vis - à - vis de l' α - glucosidase, des tests d'inhibition ont été réalisés *in vitro* avec la même concentration des extraits. Les différents taux d'inhibition calculés pour les deux plantes sont résumés dans la figure 15.

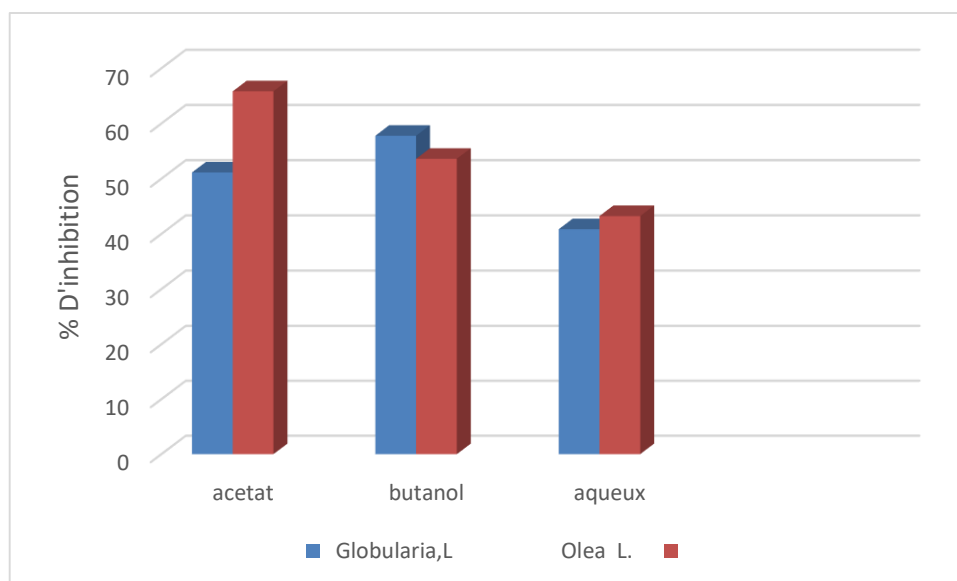


Figure15 : Histogramme des t'aux d'inhibition pour chaque extrait des deux plantes *Globularia alypym* L et *Olea europaea* L.

Dans cette étude, l'activité inhibitrice de l'enzyme alpha-glicosidase des différents extraits a été évaluée par la détermination de la capacité d'une substance à inhiber cette enzyme et en le comparant au standard l'acarbose.

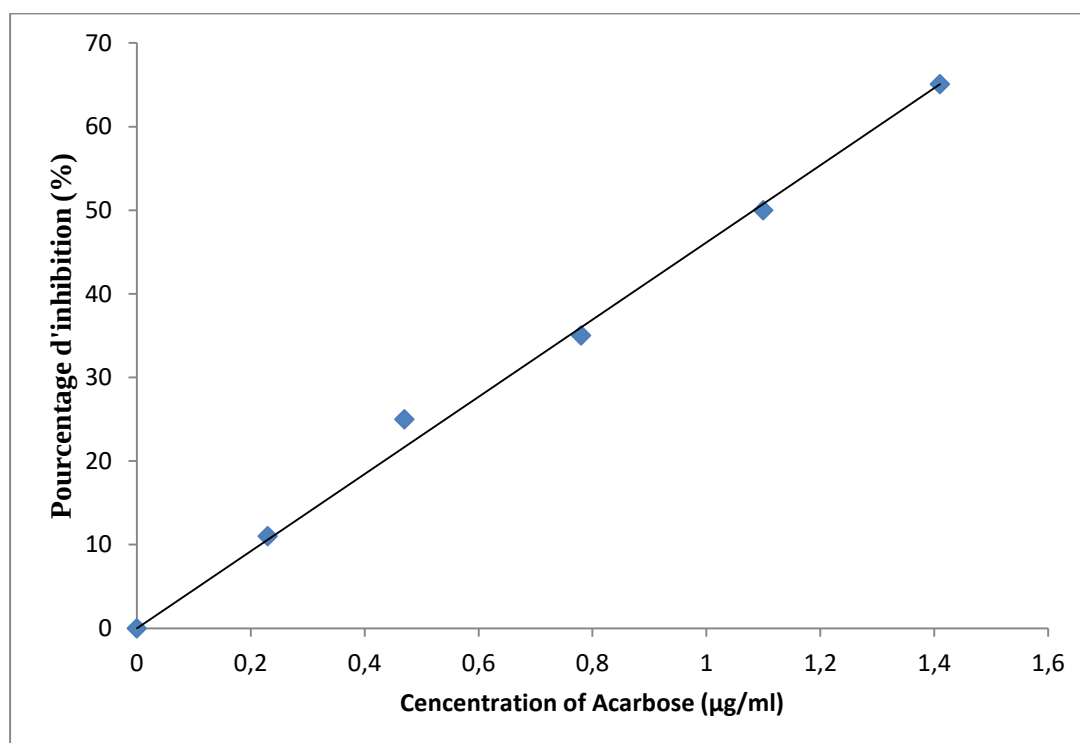


Figure 16 : pouvoir inhibiteur de l'acarbose vis-à-vis de α - glucosidase

Tableau08 : valeurs concentration inhibitrice équivalente à l'acarbose des deux plantes *Globularia alypum* L et *Olea europaea* L pour des différents extraits.

Extrait	Concentration inhibitrice équivalente à l'acarbose (CIEAC)	
	<i>Globularia alypum</i> L	<i>Olea europaea</i> L
Acétated'éthyle	1.116	1.435
Butanol	1.252	1.161
Aqueux	0.884	1.001

D'après le tableau ci-dessus nous remarquons que les concentrations inhibitrices équivalentes à l'acarbose compris entre 0,884 et 1,435 ou les concentrations les plus élevés ont été enregistrée chez les extraits acétate d'éthyle et butanol de la plante *Olea europaea* L avec des valeurs (1,435, 1,161) respectivement. Tandis que l'espèce *Globularia alypum* L a enregistré une concentrations inhibitrice équivalentes à l'acarbose de 1,252 pour l'extraits de butanol, et la plus faible valeur a été remarqué dans l'extrait aqueux de la même plante avec une valeur de 0,884.

Plus la valeur de (CIEAC) est importante, plus l'activité d'inhibition des extraits est importante, cela indique que tous nos extraits sont des composants inhibiteurs de l' α -glucosidase, sauf l'extrait aqueux de l'espèce *Globularia alypum* L qui a été enregistré une valeur faible (moins de un).

Ces résultats peut être expliqués au déférentes méthodes d'extraction et au type et polarité du solvant utilisé (Kacheba, 2014), ainsi que la spécificité de chaque extrait joue un rôle efficace, par sa qualité et son taux d'extraction des matières végétales (Tiwari *et al.*, 2011).

D'une façon générale, la force d'inhibition de l' α -glucosidase est spécifique à chaque extrait selon sa composition et la structure de ses molécules (**Michelle *et al.*, 2012**).

Nous avons également utilisé l'acarbose comme substance équivalente à titre de comparaison, car c'est une substance qui ralentit la dégradation des sucres et réduit ainsi l'absorption du glucose, ce qui signifie contrôler la glycémie en inhibant l' α -glucosidase (**Kwon *et al.*, 2007**).

Conclusion



Conclusion

Les plantes médicinales sont une source inépuisable de substances et de composés naturels biologiquement actifs. La majorité des médicaments actuels sont des versions concentrées avec des remèdes végétaux. Beaucoup de ces plantes sont constituées d'espèces médicinales, et elles sont présentes dans des cadres de recherche sur des molécules à activités biologique, ce qui permet de s'intéresser à la médecine traditionnelle, notamment en Algérie. Elle est très répandue et joue un rôle clé dans le traitement du diabète.

Sachant que le diabète constitue un véritable fléau, de nombreuses recherches ont trouvé de nouvelles molécules capables de prévenir voire de réduire le taux de sucre dans le sang, pour cela notre étude s'intéresse à confirmer cette information par l'analyse et l'évaluation des extraits phénoliques des espèces *Globularia alypum* L et *Olea europaea* L par deux méthodes d'extraction, aqueuse et hydro-alcoolique.

Les résultats ont clairement montré que les teneurs totales en phénols et flavonoïdes étaient présentes en fortes proportions dans l'extrait alcoolique de l'*Olea europaea* L avec 25,54 EAG/g eq d'acide gallique et 7,91 EAG/g eq d'acide quercétine.

Concernant l'évaluation de l'activité antidiabétique *in vitro*, les résultats montrent que les plantes étudiées ont un effet inhibiteur contre l' α -glucosidase avec des pourcentages d'inhibition de 65,83% pour l'extrait d'acétate d'éthyle d'*Olea europaea* L et 57,78% pour l'extrait butanol de l'espèce *Globularia alypum* L.

Enfin, dans la perspective et au vu de ce qui précède, il est devenu possible de dire que ce travail ouvrira des horizons ciblés pour la recherche dans le domaine des plantes utilisées en médecine traditionnelle, notamment l'identification des molécules actives dans leur contenu et l'étude de leurs activités biologiques.

Il est même possible d'évaluer aussi les activités biologiques de ces molécules *in vivo* afin d'élucider et préciser leurs mécanismes d'action.

- Abaza, L., Youssef, N. B., Manai, H., Haddada, F. M., Methenni, K., & Zarrouk, M. (2011).** Chétoui olive leaf extracts: influence of the solvent type on phenolics and antioxidant activities. *Grasas y aceites*, 62(1), 96-104.
- Allali, H., Benmehdi, H., Dib, M. A., Tabti, B., Ghalem, S., & Benabadji, N. (2008).** Phytotherapy of diabetes in west Algeria. *Asian journal of chemistry*, 20(4), 2701.
- American Diabetes Association. (2014).** Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 37(Supplement_1), S81-S90.
- Andersen, O. M., & Markham, K. R. (Eds.). (2005).** Flavonoids: chemistry, biochemistry and applications. CRC press.
- Azzi, R. (2013).** Contribution à l'étude de plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel du diabète sucré dans l'Ouest algérien: enquête ethnopharmacologique; Analyse pharmaco-toxicologique de Figuier (*Ficus carica*) et de coloquinte (*Citrullus colocynthis*) chez le rat Wistar (Doctoral dissertation).
- Banach, M., Hajavi, J., Momtazi, A. A., Johnston, T. P., Majeed, M., & Sahebkar, A. (2017).** Curcumin: a naturally occurring modulator of adipokines in diabetes. *Journal of cellular biochemistry*, 118(12), 4170-4182.
- Bellakhdar, J., Claisse, R., Fleurentin, J., & Younos, C. (1991).** Repertory of standard herbal drugs in the Moroccan pharmacopoea. *Journal of ethnopharmacology*, 35(2), 123-143.
- Beloued, A. (2001).** Les plantes médicinales d'Algérie. (Ed) OPU. Ben Aknoun, Algérie, 100-227.
- Bendjaballah, S. (2021).** Anti-inflammatoire et antioxydantes propriétés des extraits des feuilles d'olivier récoltées de différentes régions. Master. Université de Ghardaïa.
- Ben Hassine, B., Bui, A., Mighri, Z., & Cave, A. (2017).** Phytothérapie. 197-200.
- Ben Mansour, R. B., Gargouri, B., Gargouri, B., Elloumi, N., Jilani, I. B., Ghrabi-Gammar, Z., & Lassoued, S. (2012).** Investigation of antioxidant activity of alcoholic extract of *Globularia alypum* L. *J Med Plants Res*, 6, 4193-4199.
- Bernfeld, P. (1955).** [17] Amylases, α and β .
- Biesiada, A., & Tomczak, A. (2012).** Biotic and abiotic factors affecting the content of the chosen antioxidant compounds in vegetables. *Journal of Fruit and Ornamental Plant Research*, 76(1), 55-78.

- Bluestone, J. A., Herold, K., & Eisenbarth, G. (2010).** Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature*, 464(7293), 1293-1300.
- Bouabdallah A. (2014).** Evaluation de l'activité antioxydante des feuilles d'olivier sauvage (*Olea europaea sylvestris*). Mémoire de Master. Université des Frères Mentouri Constantine , . Algérie.
- Boutiti, A., & Benayache, S. (2017).** Etude phytochimique de l'espèce *Globularia alypum*.
- Cheng, D.M., N. (2016).** A steroidal glycoside from *Polygonatum odoratum* (Mill) Druce. Improves insulin resistance but does not alter insulin secretion in 90% pancreatectomized rats. *Biosci. Biotechnol. Biochemistry*; 66: 2036-2043.
- Chethan, S., Sreerama, Y. N., & Malleshi, N. G. (2008).** Mode of inhibition of finger millet malt amylases by the millet phenolics. *Food Chemistry*, 111(1), 187-191.
- Dhanani, T., Shah, S., Gajbhiye, N. A., & Kumar, S. (2017).** Effect of extraction methods on yield, phytochemical constituents and antioxidant activity of *Withania somnifera*. *Arabian Journal of Chemistry*, 10, S1193-S1199.
- Dibong, S. D., Mpondo, E. M., Ngoye, A., & Kwin, M. F. (2011).** Plantes médicinales utilisées par les populations bassa de la région de Douala au Cameroun. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 5(3).
- Djamila, M. O. R. Z. O. U. G. L. A. L., & Khadra, R. A. B. O. U. H. (2019).** Contribution à l'étude de l'activité anti-oxydante des extraits de feuilles d'olivier (Doctoral dissertation).
- DJEMOUI, D. (2012).** Mémoire de Master. Université Kasdi Merbah Ouargla
- Dubois L.D. (2010).** Progrès physiopathologiques dans le diabète de type 1. *Revue du praticien*. Vol.60. P : 165-69.
- Eddouks, M., Ouahidi, M. L., Farid, O., Moufid, A., Khalidi, A., & Lemhadri, A. (2007).** L'utilisation des plantes médicinales dans le traitement du diabète au Maroc. *Phytothérapie*, 5(4), 194-203.
- Es-Safi, N. E., Khlifi, S., Kollmann, A., Kerhoas, L., El Abbouyi, A., & Ducrot, P. H. (2006).** Iridoid glucosides from the aerial parts of *Globularia alypum* L. (*Globulariaceae*). *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 54(1), 85-88.
- Es-Safi, N. E., Kollmann, A., Khlifi, S., & Ducrot, P. H. (2007).** Antioxidative effect of compounds isolated from *Globularia alypum* L. structure–activity relationship. *LWT-Food science and technology*, 40(7), 1246-1252.
- Evans. W.C., (2006).** *Pharmacognosy*, V.C Saunders, 585 pp.

- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., ... & Martín, C. (2020).** Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6275.
- Goldenberg, R., & Punthakee, Z. (2013).** Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Canadian journal of diabetes*, 37, S8-S11.
- Goli, M., 2012.** Hypoglycaemic activity of *Globularia alypum* L leaves in rats. *Journal of Food and Research International*, volume 41 p1-15.
- Grimaldi, A. (2000).** Questions d'internat, Diabétologie. Faculté de médecine Pierre Marie Curie Paris. France. p, 19, 142.
- Hamoui .K (2014).** métabolite secondaire en relationship with diabetes
- Hamza, N., Agli, A. N., & Moore, N. (2011).** Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime «high fat» chez la souris C57BL/6J (Doctoral dissertation, Université Frères Mentouri-Constantine 1).
- Henquin, J. C. (2005).** Le traitement pharmacologique du diabète de type 2: Mode d'action des médicaments d'aujourd'hui et de demain. *Louvain médical*, 124(3), S39-S46.
- Himour ép Cherrier, S., & Yahia, A. (2018).** Comportements biologique, physiologique, biochimique et l'activité biologique de quatre variétés d'olivier (*Olea europaea* L.) dans l'Est Algérien (Doctoral dissertation, Université Frères Mentouri-Constantine 1).
- IDF 2019.** FRANÇOIS, R. Le diabète : une pandémie oubliée ?.
- IDF 2017.** International Diabètes Fédération 2017.
- Jouad, H., Maghrani, M., & Eddouks, M. (2002).** Hypoglycaemic effect of *Rubus fruticosus* L. and *Globularia alypum* L. in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of ethnopharmacology*, 81(3), 351-356.
- Kada, S. (2018).** Recherche d'extraits de plantes médicinales doués d'activités biologiques (Doctoral dissertation).
- Kambouche, N., Merah, B., Derdour, A., Bellahouel, S., Benziane, M. M., Younos, C., ... & Soulimani, R. (2009).** Étude de l'effet antidiabétique des saponines extraites d'*Anabasis articulata* (Forssk) Moq, plante utilisée traditionnellement en Algérie. *Phytothérapie*, 7(4), 197-201.
- Kanakakis, P., Termentzi, A., Michel, T., Gikas, E., Halabalaki, M., & Skaltsounis, A.-L. (2013).** From Olive Drupes to Olive Oil. An HPLC-Orbitrap-based Qualitative and Quantitative Exploration of Olive Key Metabolites. *Planta medica*, 79.

Références

- Kashikar, V. S., & Kotkar, T. (2011).** Indigenous remedies for diabetes mellitus. *Int J Pharm Pharm Sci*, 3(3), 22-29.
- Katsarou, A., Gudbjörnsdottir, S., Rawshani, A., Dabelea, D., Bonifacio, E., Anderson, B. J., ... & Lernmark, Å. (2017).** Type 1 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-17.
- Khacheba, I., (2014).** Evaluation de l'activité antioxydante et étude du pouvoir d'inhibition sur l' α - amylase et l' α – glucosidase des extraits naturels de la plante Genista. (Doctoral dissertation, L'École Normale Supérieure de Kouba-Alger; 255).
- Khacheba, I., Djeridane, A., Kameli, A., & Yousfi, M. (2014).** The inhibitory effect of some algerian plants phenolics extracts on the α -glucosidase and α -amylase activities and their antioxidant activities. *Current enzyme inhibition*, 10(1), 59-67.
- Khalfa, S. le diabète sucré. Alger, Avril 2001. Page 146.
- Khan, R. S., & Malik, H. (2023).** Diagnostic Biomarkers for Gestational Diabetes Mellitus Using Spectroscopy Techniques: A Systematic Review. *Diseases*, 11(1), 16.
- Kraza, L., 2021.** Thèse de doctorat (Evaluation de l'activité antioxydante, antimicrobienne et antidiabétique des composés phénoliques d'une plante médicinale *Globularia alypum* L. dans la région de Laghouat). Univ M'hidi Oum El-Bouaghi.
- Kwon, Y. I., Apostolidis, E., Kim, Y. C., & Shetty, K. (2007).** Health benefits of traditional corn, beans, and pumpkin: in vitro studies for hyperglycemia and hypertension management. *Journal of medicinal food*, 10(2), 266-275.
- Lambert, H., & Mbeva Kahindo, J. B. (2022).** Accès aux soins et prise en charge des personnes diabétiques en République démocratique du Congo. *Santé publique*, 34(1), 61-70.
- Leporatti, M. L., & Ghedira, K. (2009).** Comparative analysis of medicinal plants used in traditional medicine in Italy and Tunisia. *Journal of ethnobiology and ethnomedicine*, 5(1), 18.
- Liu, L., Yan, F., Yan, H., & Wang, Z. (2023).** Impact of iron supplementation on gestational diabetes mellitus: A literature review. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 25(2), 342-353.
- Maamri, S. (2008).** Etude de *Pistacia atlantica* de deux régions de sud algérien: dosage des lipides, dosage des polyphénols, essais antileishmaniens (Doctoral dissertation, Université de Boumerdès-M'hamed Bougara).

Références

- Madani Yousfi, M. (2017).** Dosage des polyphénols et recherche d'activité antiradicalaire de feuilles d'olives [thèse]. Tlemcen: Université de Tlemcen, 28.
- MAHSAS YACINE, L. H. (2021).** Enquête ethnobotanique à propos des plantes médicinales hypoglycémiantes et traitantes de plaies diabétiques dans le Nord-est de l'Algérie (Doctoral dissertation).
- Maio, G .D., panizzi, L., (2010).** Structure de la globularina, *La Ricerca Scientifica* 845-850.
- Miliauskas, G., Venskutonis, P. R., & Van Beek, T. A. (2004).** Screening of radical scavenging activity of some medicinal and aromatic plant extracts. *Food chemistry*, 85(2), 231-237.
- Mondiale de la Santé, O. (2003).** Directives OMS sur les bonnes pratiques agricoles et les bonnes pratiques de récolte (BPAR) relatives aux plantes médicinales. In *Directives OMS sur les bonnes pratiques agricoles et les bonnes pratiques de récolte (BPAR) relatives aux plantes médicinales* (pp. vi-76).
- Mondiale de la Santé, O. (2016).** Rapport mondial sur le diabète.
- Newman, D. J., Cragg, G. M., & Snader, K. M. (2000).** The influence of natural products upon drug discovery. *Natural product reports*, 17(3), 215-234.
- Nadeem AS, Mohd M, N.Abdul K & Mohd A. (2010).** Evaluation of antioxidant activity, quantitative estimation of phenols and flavonoids in different parts of *Aegle marmelos*, *African Journal of Plant Science*, 1–5.
- Nkhili, E. Z. (2009, January).** Polyphénols de l'alimentation : extraction, interactions avec les ions du fer et du cuivre, oxydation et pouvoir antioxydant. Avignon.
- Ogurtsova, K., da Rocha Fernandes, J. D., Huang, Y., Linnenkamp, U., Guariguata, L., Cho, N. H., ... & Makaroff, L. E. (2017).** IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes research and clinical practice*, 128, 40-5051.
- Ozcan, T., Akpinar-Bayazit, A., Yilmaz-Ersan, L., & Delikanli, B. (2014).** Phenolics in human health. *International Journal of chemical engineering and applications*, 5(5), 393.
- Quettier-Deleu, C., Gressier, B., Vasseur, J., Dine, T., Brunet, C., Luyckx, M., ... & Trotin, F. (2000).** Phenolic compounds and antioxidant activities of buckwheat (*Fagopyrum esculentum* Moench) hulls and flour. *Journal of ethnopharmacology*, 72(1-2), 35-42.

Références

- Sales, P. M., Souza, P. M., Simeoni, L. A., Magalhães, P. O., & Silveira, D. (2012).** α -Amylase inhibitors: a review of raw material and isolated compounds from plant source. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 15(1), 141-183.
- Sangaré, A. (2023).** Connaissances et pratiques des patients diabétiques de type 2 sur les règles hygiéno-diététiques au CSRéf de la commune 3 du district sanitaire de Bamako (Doctoral dissertation, USTTB).
- Singh, S. U. N. A. N. D. A., Garg, V. E. E. N. A., Yadav, D. E. E. P. A. K., Beg, M. N., & Sharma, N. I. D. H. I. (2012).** In vitro antioxidative and antibacterial activities of various parts of *Stevia rebaudiana* (Bertoni). *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(3), 468-473.
- Singleton, V. L., & Rossi, J. A. (1965).** Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic-phosphotungstic acid reagents. *American journal of Enology and Viticulture*, 16(3), 144-158.
- Slama-Chaudhry, A., Mavromati, M., & Golay, A. (2013).** Diabète type II. HUG– (Hôpitaux universitaires de Genève) Service de médecine de premier recours–DMCPRU, 29.
- Tapas, A. R., Sakarkar, D. M., & Kakde, R. B. (2008).** Flavonoids as nutraceuticals: a review. *Tropical journal of Pharmaceutical research*, 7(3), 1089-1099.
- Tiwari, S., Gondhalekar, A. D., Mann, R. S., Scharf, M. E., & Stelinski, L. L. (2011).** Characterization of five CYP4 genes from Asian citrus psyllid and their expression levels in *Candidatus Liberibacter asiaticus*-infected and uninfected psyllids. *Insect molecular biology*, 20(6), 733-744.
- V. D. A. A., Ruvolo-Takasusuki, M. C. C., de Oliveira, A. J. B., Chambó, E. D., & Lopes, S. M. S. (2012).** Spectrophotometry as a tool for dosage sugars in nectar of crops pollinated by honeybees. Edited by Jamal Uddin, 269.
- Vermerris, W., Nicholson, R., Vermerris, W., & Nicholson, R. (2006).** Phenolic compounds and their effects on human health (pp. 235-255). Springer Netherlands.