

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université ABOU BEKR BELKAID –TLEMCEM–

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la Terre et de
l'Univers



Département de Biologie

Laboratoire :

Antibiotiques, Antifongiques, Physico-chimie :
synthèse et activités biologiques



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master en biologie

Option : Biochimie

Thème :

**Recherche des plantes antidiabétiques à effet inhibiteur
L'enzyme α -amylase**

Présenté le 29 juin 2021 par :

ABDELLAOUI IMANE

Devant le Jury composé de :

RAHMOUN Mohammed Nadjib	Pr	Président	Univ. Tlemcen
AZZI Rachid	Pr	Encadreur	Univ. Tlemcen
MEZOUAR Dounia	MCB	Examinatrice	Univ. Tlemcen

Année universitaire : 2020 – 2021

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

REMERCIEMENTS

En premier lieu, nous tenons à manifester louange à Dieu par aisance et excellence, puisse-t-il nous guider toujours sur le droit chemin.

Nous ne pouvons omettre de faire preuve de notre gratitude à nos chers parents respectifs, nous n'aurions pas pu en arriver là sans leur précieuse aide et leur affection.

*Je tiens à exprimer ma plus vive reconnaissance à mon encadreur **Mr AZZI R.** Professeur au département de Biologie, université Abou Bekr Belkaïd-Tlemcen. Pour l'intéressant sujet qu'il m'avait proposé et qui n'a cessé de m'orienter et m'appuyer à chaque étape ; c'est par sa disponibilité, ses conseils précieux et son aide que ce travail s'est concrétisé.*

*J'exprime également mon profond respect à **Mr Rahmoun M.N.** Professeur au département de Biologie, université Abou Beker Belkaid-Tlemcen. Pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider le jury.*

*Mes vifs remerciements vont aussi à **M^{elle} MEZOUAR D.** Maitre de conférences B au département de Biologie, université Abou Beker Belkaïd-Tlemcen. Pour avoir accepté d'examiner ce travail.*

Je tiens à adresser mes sincères remerciements à tous les enseignants qui ont participé à ma formation.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Dédicaces

A ma chère mère

A mon cher père

Qui n'ont jamais cessé, de formuler des prières à mon égard, de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs.

A mes sœurs

A ma chère sœur et son mari

Pour leurs soutiens moral et leurs conseils précieux tout au long de mes études.

A mes neveux Imad et Housseem

A mes cher(e)s ami(e)s : Wissem ,Rajaa , Houria, Zineb, Hadil, Halima, Manel, Nawel, ,Kawther ,Amel,Imane, Hameza, Mohamed, Ibrahim, Walid .

Pour leurs aides et supports dans les moments difficiles.

A toute ma famille

A tous mes ami(e)s de la promotion Biochimie 2020/2021

A tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment.

ABDELLAOUI Imane

ملخص

تعتبر ارتفاع نسبة السكر في الدم بعد الأكل من بين المشاكل التي يعاني منها مرضى السكري. وهو مسؤول عن المضاعفات الثانوية التي يمكن أن تؤثر على العديد من الأعضاء: القلب والكلى والجهاز العصبي ، يعتبر تثبيط إنزيم ألفا أميلاز علاجاً مفيداً للتخفيف من ارتفاع السكر في الدم بعد الأكل.

يعتمد بحثنا العلمي على مجموعة من أربعة عشر مقالاً منشور في المجلات الدولية حول التأثير المثبط لمستخلصات الاعشاب الطبية المضادة للسكري على إنزيم ألفا أميلاز.

تم تجميع المعلومات من المقالات في جدول يحتوي على الاسم العلمي وعائلة النبات والجزء المستخدم وطريقة الاستخراج والمذيبات. كما تمت مقارنة التأثير المثبط للمستخلصات النباتية المختارة ضد ألفا أميلاز من خلال تركيز IC50 الذي تم الحصول عليه.

اظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن مستخلص الأسيبتون من *Punica granatum* والمستخلص الإيثانولي الخام من *Vitex glabrata* وجزء الكلوروفورم من *Prosopis cineraria* لهم تأثير مثبط أفضل على اميلاز مع IC50s بترتيب 10,60 و14,50 و40,29 ميكروغرام / مل على التوالي). هذه IC50s أقل مقارنة مع 41,58 لدواء أكاربوزم ميكروغرام / مل).

اثبتت النتائج المتحصل عليها الاستعمال التقليدي لهته النباتات الطبية، مع تسليط الضوء على واحدة من الآليات الممكنة لعملها: تخفيض ارتفاع السكر في الدم بعد الأكل عن طريق إبطاء امتصاص الأمعاء للجلوكوز.

الكلمات المفتاحية: السكري ، ارتفاع السكر في الدم بعد الأكل ، تثبيط ألفا الأميلاز ، العلاجات العشبية.

RESUME:

L'hyperglycémie après avoir mangé fait partie des problèmes rencontrés par les personnes atteintes de diabète. Responsable de complications secondaires pouvant toucher de nombreux organes : cœur, reins et système nerveux, l'inhibition de l' α -amylase est un traitement utile pour soulager l'hyperglycémie postprandiale.

Notre recherche scientifique est basée sur un groupe de quatorze articles publiés dans des revues internationales sur l'effet inhibiteur d'extraits de plantes médicinales antidiabétiques sur l'enzyme α -amylase.

Les informations ressorties des articles sont regroupées dans un tableau contenant le nom scientifique la famille de la plante, la partie utilisée et mode et solvants d'extraction. L'effet inhibiteur des extraits des plantes sélectionnées contre l' α -amylase est comparé par rapport aux CI_{50} obtenus.

Les résultats obtenus ont montré que l'extrait brut acétone de *Punica granatum*, l'extrait brut éthanolique de *Vitex glabrata* et la fraction chloroformique de *Prosopis cineraria* possèdent un effet inhibiteur meilleur vis-à-vis l' α -amylase avec des CI_{50} d'ordre de 10,60, 14,50 et 40,29 μ g/ml, respectivement. Ces CI_{50} sont inférieurs par rapport à celui de l'Acarbose (41,58 μ g/ml).

Les résultats obtenus confirment l'utilisation traditionnelle de ces plantes médicinales, mettent en évidence un des mécanismes d'actions possibles : la réduction de l'hyperglycémie postprandiale par ralentissement de l'absorption intestinale de glucose.

Mots clés : Diabète sucré, hyperglycémie postprandiale, l'inhibition de α -amylase, plantes médicinales.

ABSTRACT:

One of the problems people with diabetes experience is high blood sugar after eating. Responsible for secondary complications that can affect many organs: heart, kidneys and nervous system, inhibition of α -amylase is a useful treatment to relieve postprandial hyperglycemia.

Our scientific research is based on a group of fourteen articles published in international journals on the inhibitory effect of anti-diabetic medicinal extracts on the α -amylase enzyme.

The information from the articles is grouped together in a table containing the scientific name, the family of the plant, the part used and the extraction method and solvents. The inhibitory effect of extracts from the selected plants against α -amylase is compared with the IC50 obtained.

The results obtained showed that the crude acetone extract of *Punica granatum*, the crude ethanolic extract of *Vitex glabrata* and the chloroform fraction of *Prosopis cineraria* have a better inhibitory effect on α -amylase with IC50s of order of 10.60, 14.50 and 40.29 $\mu\text{g} / \text{ml}$, respectively. These IC50s are lower compared to that of Acarbose (41.58 $\mu\text{g} / \text{ml}$).

The results obtained confirm the traditional use of these medicinal plants, highlighting one of the possible mechanisms of action: the reduction of postprandial hyperglycemia by slowing down the intestinal absorption of glucose.

Keywords: Diabetes mellitus, postprandial hyperglycemia, α -amylase inhibition, medicinal plants.

SOMMAIRE :

Remerciements

Dédicaces

Résumé

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

INTRODUCTION GÉNÉRALES.....1

Partie I : Synthèse bibliographique

Chapitre I : Diabète sucré

1. Digestion de sucre.....	2
1.1. Absorption des glucides.....	3
2. Généralités sur le Diabète sucré.....	4
2.1. L'épidémiologie.....	5
2.2. Classification étiologique de diabète sucré.....	5
2.2.1. Le diabète de type 1.....	5
2.2.2. Le diabète de type 2.....	5
2.2.3. Le diabète gestationnel.....	6
2.2.4. Les autres types.....	6
2.3. Critères diagnostiques du diabète.....	6
2.4. Complications du diabète.....	7
2.5. Les traitements antidiabétiques.....	7

Chapitre II : Phytothérapie

1. Plantes antidiabétiques.....	9
1.1. Dans le monde.....	9

1.2. En Algérie.....	9
2. Mode d'action des plantes antidiabétiques.....	10
3. Principes actifs à effets antidiabétiques.....	12
4. Plantes antidiabétiques à effet inhibiteur sur Alpha amylase.....	12
4.1. Alpha amylase.....	12
4.2. L'inhibition de l' α -amylase.....	13

Partie II :

I. Méthodologie.....	15
II. Résultats et interprétation.....	18
1. La répartition des plantes sélectionnées selon leurs familles.....	22
2. La répartition des plantes selon le mode de préparation.....	22
3. La répartition des plantes selon les extraits et les fractions préparés.....	23
4. Recherches d'effets inhibiteurs des extraits de plantes vis-à-vis l' α -amylase.....	25
III. Discussion	
Discussion.....	27
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	29
RÉFÉRENCE BIBLIOGRAPHIQUES.....	30

LISTES DES FIGURES

Figure 1: Les principales étapes de la digestion des sucres.....	3
Figure 2 : Mécanismes d'absorption des sucres par les entérocytes.....	4
Figure 3 : Structure tridimensionnelle de l' α -amylase: domaine A en rouge, domaine B en jaune et domaine C en pourpre. Dans le centre catalytique, l'ion de calcium (sphère bleue) et l'ion de chlorure (sphère jaune). Les structures vertes sont liées au site actif et les sites de liaison de surface.....	13
Figure 4 : La répartition des plantes médicinales selon leurs familles.....	22
Figure 5 : La répartition des plantes selon le mode de préparation.....	23
Figure 6 : La répartition des plantes selon les extraits préparés.....	24
Figure 7 : La répartition des plantes selon les fractions des extraits.....	24
Figure 8: Les résultats des effets inhibiteurs des plantes sur l' α -amylase exprimés en CI_{50} ($\mu\text{g/ml}$), comparés à celui de l'Acarbose.....	26

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : les critères utilisés pour le diagnostic du diabète sucré.....	6
Tableau 2 : Les antidiabétiques oraux ou injectables non insuliniques.....	8
Tableau 3 : les mécanismes d'action de quelques plantes antidiabétiques.....	11
Tableau 4 : Résumé de quelques plantes médicinales antidiabétiques à effets inhibiteurs vis-à-vis L' α -amylase.....	19

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADA : American Diabets Association.

AMPK : Protéine kinase activée par l'AMP.

Asp : Acide aspartique.

CI50 : Concentration inhibitrice de 50% de l'enzyme.

CV : Cardio- vasculaire.

DMSO : Diméthylsulfoxyde.

DNSA : Acide 3.5-dinitrosalicylique.

DPP-4 : Dipeptidylpeptidase-4.

FID : Fédération Internationale du Diabète.

Glu : Acide glutamique.

GLUT-1 : Transporteur du glucose type 1.

GLUT-2 : Transporteur du glucose type 2.

GLUT-5 : Transporteur du glucose type 5.

GLUT : Transporteur du glucose.

HbA1 : Hémoglobine glyquée.

LAPSAB : Laboratoire de recherche « Antibiotiques, Antifongiques, Physico-chimie, Synthèse et Activité Biologique.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PA : Pression Artériel.

PPAR- γ : Peroxisome proliferator activated receptor.

SGLT-1 : Sodium-glucose Co transporteur type 1.

SGLT : Sodium-Glucose Linked Transporter.

Tris : Trishydroxyméthylaminométhane.

TTOG : Test de tolérance au glucose par os.

INTRODUCTION
GÉNÉRALE

Les propriétés thérapeutiques des plantes sont connues depuis des siècles et le développement d'outils d'analyses, de plus en plus performants au fil des dernières décennies, a permis une grande avancée dans l'identification des molécules bioactives responsables des effets thérapeutiques observés (**Aumeeruddy & Mahomoodally, 2019**). Les bio substances d'origine végétale sont très demandées en raison de leurs nombreuses activités biologiques qui ont des effets positifs sur la santé. Ces activités comprennent des activités antioxydantes, anticancéreuses, antivirales, antibactériennes, antifongiques, insecticides, antipaludiques et d'inhibition enzymatique (**Aumeeruddy-Elalfi et al., 2018 ; Veiga et al., 2018**).

Le diabète sucré est une maladie endocrinienne, évolutive et chronique caractérisée par des niveaux élevés de glycémie, résultante d'une diminution de la sécrétion d'insuline et/ou de la résistance à son action (**Hajj et al., 2017**).

La prise en charge du diabète comprend le contrôle de l'hyperglycémie postprandiale en tant que thérapeutique efficace qui peut prévenir les complications liées à cette maladie chronique.

Ce processus est généralement réalisé en inhibant des enzymes clés du système digestif liées à l'adsorption de glucose: α -amylase et α -glucosidase (**Alqahtani et al., 2020**). Malgré les médicaments antidiabétiques disponibles, la médecine dérivée des plantes reste une alternative populaire et complémentaire au traitement du diabète et des maladies apparentées (**Upadhyay & Dixit, 2015**).

De nombreuses plantes médicinales sont actuellement utilisées pour traiter l'hyperglycémie. Elles possédant des activités antidiabétiques dont leurs utilisations ont été reconnues dans une ou plusieurs régions du monde (**Governa et al., 2018**).

L'Algérie, de par sa grande superficie et diversité écosystémique, est caractérisée par sa diversité florale : méditerranéenne, saharienne et une flore paléo tropicale estimée à plus de 4000 espèces appartenant à plusieurs familles botaniques (**Miara et al., 2018**). En Algérie, 60 espèces végétales environ sont utilisées par la population diabétiques (**Allali et al., 2008 ; Azzi et al., 2012**).

Notre travail a pour objectif d'étudier les plantes médicinales antidiabétiques à effet inhibiteur sur l'enzyme digestif α -amylase. Il se base sur l'analyse des articles publiés sur effet inhibiteur des extraits de plantes médicinales vis-à-vis l'enzyme α -amylase.

PARTIE I :
SYNTHESE
BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre 1
Diabète sucré

1. Digestion du sucre :

Les glucides alimentaires majeurs dans notre alimentation peuvent être d'origine animale ou végétale soit sous forme polymérisée (glycogène, amidon..) ou libre (saccharose, lactose, glucose, fructose, etc.). Les glucides polymérisés et les disaccharides subissent une digestion avant leur absorption qui est relativement simple, à l'exception de l'amidon qui nécessite une première étape de digestion intraluminale (**Lecleire, 2008**).

L'hydrolyse de l'amidon débute dès l'étape buccale avec l' α -amylase salivaire qui agit au niveau de la salive et continue dans la partie supérieure de l'estomac. Les amylases hydrolysent les liaisons α 1-4 glucidiques des amyloses et amylopectines. L'hydrolyse de l'amidon s'achève dans l'intestin grêle avec l'amylase pancréatique lorsque le pH est augmenté par le suc pancréatique alcalin pour donner des maltodextrines, du glucose, du maltose et des oligosaccharides qui vont ensuite se présenter devant la bordure en brosse des entérocytes. Celle-ci présente de nombreuses enzymes souvent appelées disaccharidases ou oligosaccharidases qui vont hydrolyser les saccharides. Ce sont de volumineuses glycoprotéines localisées dans la membrane entérocytaire et faisant saillie dans la lumière. On en distingue deux familles : les α -glucosidases, comprenant la saccharase-isomaltase, la glucoamylase et la tréhalase, les deux premières hydrolysent le saccharose en fructose et glucose, le maltose est hydrolysé par la maltase pour donner deux glucoses alors que la dernière hydrolyse le tréhalose, et une β -galactosidase unique, la lactase, hydrolyse le lactose en galactose et en glucose. C'est uniquement sous cette forme qu'ils pourront être absorbés par l'intestin. Cette digestion des glucides est quasiment complète dès le jéjunum moyen en situation physiologique (**Figure 1**) (**Lecleire, 2008**).

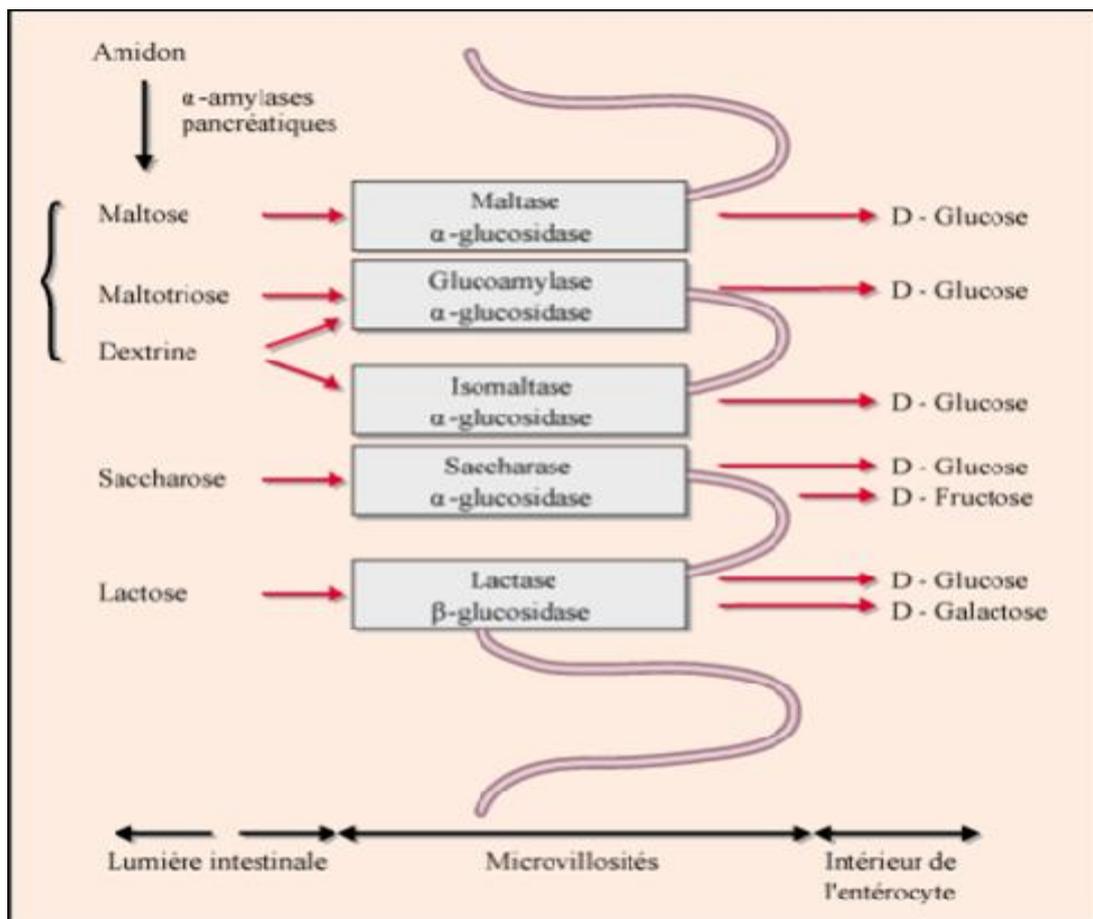


Figure 1: Les principales étapes de la digestion des sucres (Nistor Baldea *et al.*, 2010).

1.1. Absorption des glucides :

L'absorption des monosaccharides au niveau intestinal se fait par l'intermédiaire de transporteurs des sucres GLUT et SGLT. Les transporteurs de glucose (GLUT) situés entre la lumière intestinale et l'entérocytes (GLUT-1 et GLUT-5) permettent le passage du glucose et du fructose selon le gradient de concentration à l'intérieur de la cellule intestinale (Debosch *et al.*, 2012). Les SGLT-1 renforcent l'absorption des glucides permettent le passage du glucose et galactose vers l'intérieur de l'entérocyte de façon active secondaire (couplée à un transport de Na^+). L'élévation de la concentration intracellulaire en monosaccharides permet ensuite leur sortie au niveau du pôle basal des entérocytes vers le compartiment sanguin par l'intermédiaire de canaux GLUT-2 (Figure 2) (Nistor Baldea *et al.*, 2010; Daniel *et al.*, 2015).

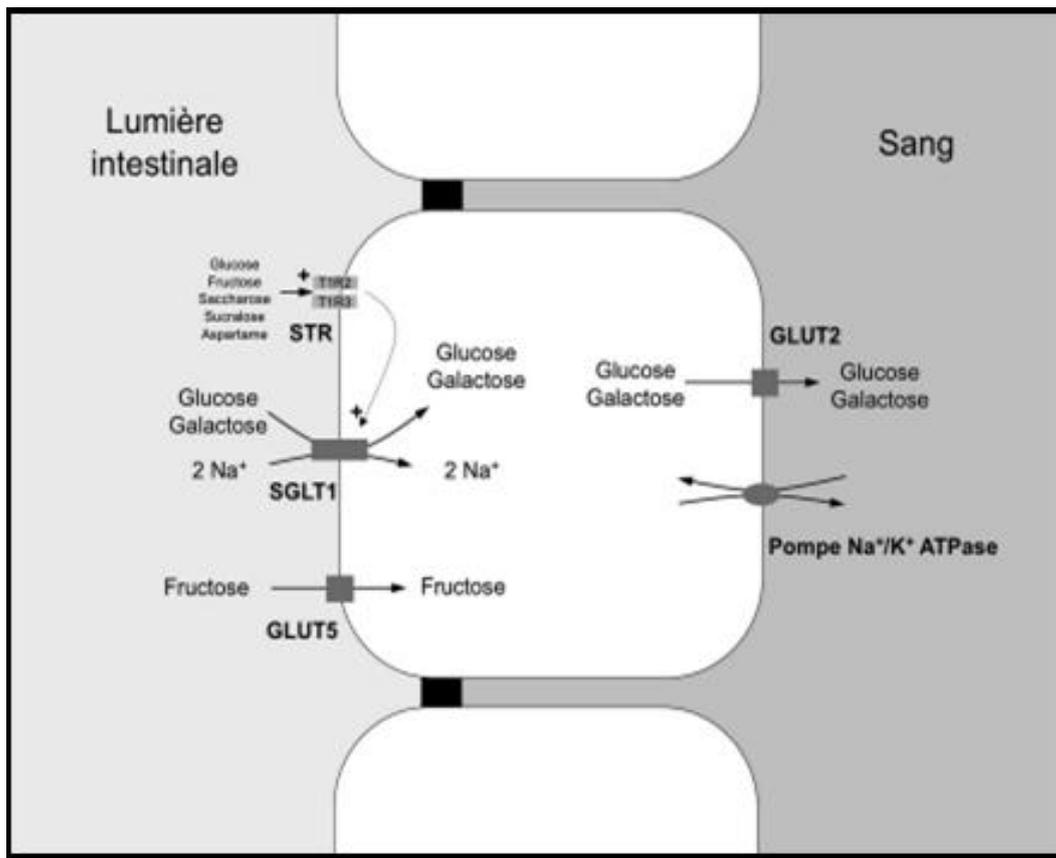


Figure 2 : Mécanismes d'absorption des sucres par les entérocytes (**Baud et al., 2018**).

Après absorption, le glucose est transporté vers le sang puis distribué dans la circulation, ce qui entraîne une augmentation de la glycémie et une sécrétion accrue d'insuline par le pancréas, facteurs de développement du diabète (**Goetz, 2007**).

2. Généralités sur le Diabète sucré :

Le diabète sucré est un groupe d'affections métaboliques caractérisé par une hyperglycémie chronique résultant un défaut de sécrétion ou d'action de l'insuline ou des deux anomalies associées (**Farzaei et al., 2017**).

L'insuline est synthétisée sous forme d'une pro hormone, la pro-insuline. Celle-ci est clivée puis sécrétée sous forme d'insuline et de peptide C. Elle est sécrétée en réponse à une augmentation de la glycémie et aussi stimulée par différentes hormones digestives (**Benberkane & Sahnoune, 2013**), qui conduit à son tour à des lésions affectant plusieurs appareils ou systèmes, en particulier les vaisseaux et les nerfs (**OMS, 2002**).

2.1. L'épidémiologie :

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le diabète sucré est une maladie qui constitue un problème de santé publique majeur. C'est l'une des urgences sanitaires mondiales du 21^{ème} siècle qui connaît une évolution très rapides. En 2019, la fédération internationale du diabète (FID) a estimé le nombre de personnes vivant avec le diabète à 463 millions et ce nombre devrait atteindre 578 millions en 2030 et 700 millions en 2045(FID, 2019).

En Algérie, la pathologie du diabète vient en deuxième position dans le classement des maladies chroniques derrière l'hypertension. Selon la FID, l'Algérie comptait 1 604 290 diabétiques en 2014, soit une prévalence de 7,54% pour la même année (FID, 2018). Cette prévalence du diabète a continué d'augmenter pour atteindre 14,4% de la population entre 18 et 69 ans, soient environ 4 millions de personnes atteintes de diabète en 2018 (Belhadj *et al.*, 2019).

2.2. Classification étiologique de diabète sucré :

Quatre classes du diabète sucré ont été proposées par l'Association Américaine de Diabète (ADA) et l'organisation mondiale de la santé (OMS) :

2.2.1. Le diabète de type 1 :

C'est est une maladie auto-immune chronique caractérisée par carence en insuline et une hyperglycémie qui en résulte (Dimeglio *et al.*, 2018), provoquée par un défaut des défenses immunitaires, responsable d'une « autodestruction » des cellules β des ilots de Langerhans et la présence d'anticorps dans le sang. Ce processus débute plusieurs années avant le déclenchement de la maladie (Mlata, 2013).

2.2.2. Le diabète de type 2 :

Le diabète de type 2 représente 90% des diabétiques rencontrés dans le monde. C'est le résultat d'une mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme. Ses symptômes peuvent être les mêmes que ceux du diabète de type 1 mais sont souvent moins marquées. De fait, la maladie peut être diagnostiquée plusieurs années après son apparition, une fois les complications déjà présentes (OMS, 2017).

2.2.3. Le diabète gestationnel :

C'est un trouble de la tolérance glucidique de sévérité variable survenu ou diagnostiqué pour la première fois au moment de la grossesse (**Prison & Nathalie, 2016**).

2.2.4. Les autres types :

La classe des autres types particuliers de diabètes secondaires comprend une grande variété de troubles relativement peu courants. Il s'agit des diabètes pancréatiques, endocriniens, ou des diabètes associés à un syndrome génétique ou provoqués par des agents chimiques (**ADA, 2012**).

2.3. Critères de diagnostic du diabète :

Les critères de diagnostic permettent d'établir de trois manières la présence d'un diabète sucré tel qu'ils sont indiqués dans le **tableau 1**. Selon l'American Diabetes Association (ADA) une personne est diagnostiquée comme étant diabétique quand elle présente une glycémie à jeun de 126 mg/dL (7,00 mmol/L) et plus, avec des symptômes du diabète associées avec glycémie plasmatique occasionnelle de 200 mg/dL (11,1mmol/L) ou une glycémie de 200 mg/dL (11,1mmol/L) 2h après une charge de glucose prise par voie orale. Le comité d'expert recommande aussi l'utilisation du test de l'hémoglobine glyquée ($HbA_{1C} < 6,5$) (**ADA, 2014**).

Tableau 1 : les critères utilisés pour le diagnostic du diabète sucré (**ADA, 2017**).

HbA _{1C} ≥ 6,5%
Et /ou
Glycémie à jeun ≥ 126 mg /dL. Le jeûne est défini par une absence d'apport calorique durant 8h.
Et/ou
Glycémie 2h après un test de tolérance au glucose(TTOG) (ingestion de 75g de glucose dilué dans de l'eau) ≥ 11,1mmol/l
Et/ou
Chez les personnes avec des symptômes classiques de l'hyperglycémie, des accès de l'hyperglycémie ou une glycémie prise au hasard ≥ 200 mg /dL.

2.4. Complications du diabète :

Les différents types de diabète peuvent entraîner des complications au niveau de plusieurs parties du corps et prouvent augmenter le risque général de décès prématuré. Parmi les complications figurent l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'insuffisance rénale, l'amputation des jambes, la perte de la vision et des lésions nerveuses. Pendant la grossesse, une mauvaise maîtrise du diabète augmente le risque de mortalité fœtale et d'autres complications (**Wendland et al., 2012**).

En ce qui concerne les complications aiguës, on y retrouve les acidocétoses diabétiques ou encore des états des comas hyperosmolaires menant à des déshydratations sévères voire mortelles (**Grimaldi et al., 2009 ; Abraham et al., 2018**). Une hypoglycémie peut aussi apparaître et induire une crise d'épilepsie ou une perte de conscience du malade (**Pasquel & Umpierrez, 2014**).

Les complications chroniques comprennent :

- Micro-angiopathies (problèmes liés aux capillaires) : à l'origine des néphropathies, rétinopathies et neuropathies ;
- Macro-angiopathies (problèmes liés aux artères et aux veines) : coronopathie, artériopathies, accidents vasculo-cérébraux ;
- Une augmentation du risque infectieux (**Yardley & Colberg, 2017**).

2.5. Les traitements antidiabétiques :

Le traitement du diabète repose aux changements de régime alimentaire, à l'injection d'insuline et à la prise d'antidiabétiques oraux (**Tableau 2**). Le coût excessif de ces agents antidiabétiques et l'insuffisance des infrastructures médicales, associés au manque de personnel soignant amènent les populations à s'orienter vers la médecine traditionnelle (**Gbekley et al., 2015**).

Tableau 2 : Les antidiabétiques oraux ou injectables non insuliniques (Scheen, 2015).

Classe	Molécules	Cible moléculaire	Effets principes	Avantages	Inconvénients
Biguanides	Metformine	AMPK (foie)	- Diminution de la production hépatique de glucose	- Longue expérience - Pas d'hypos - Pas de prise de poids. - Faible coût	- Intolérance digestive - Risque d'acidose lactique
Sulfamides hypoglycémiants	Gliclazide Glimépiride Glipizide	Canaux potassiques (pancréas)	- Augmentation de l'insulinosécrétion	- Longue expérience - Faible coût	- Risque d'hypos - Prise de poids
Inhibiteurs des α-glucosidases	Acarbose Miglitol	α -glucosidases (intestin)	- Ralentissement de l'absorption intestinale des glucides	- Pas d'hypos - Pas de prise de poids	- Intolérance digestive - Efficacité plus faible
Glinides	Répaglinide Natéglinide	Canaux potassiques (pancréas)	- Augmentation de l'insulinosécrétion	- Action rapide et courte	- Risque d'hypos (moindre que sulfamides hypoglycémiants)
Thiazolidinediones	Pioglitazone (retirée en France) Rosiglitazone (limitée aux États-Unis)	PPAR- γ (tissu adipeux)	- Augmentation de la sensibilité à l'insuline	- Pas d'hypos - Meilleure durabilité Protection CV	- Prise de poids - Risque d'insuffisance cardiaque - Fractures osseuses - Cancer de vessie.
Inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines)	Sitagliptine Saxagliptine Vildagliptine Linagliptine Alogliptine	Enzyme DPP-4 (ubiquitaire)	- Potentialisation de l'insulinosécrétion - Inhibition de la sécrétion de glucagon	- Pas d'hypos - Pas de prise de poids - Bonne tolérance	- Coût plus élevé - Sécurité pancréatique.
Inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines)	Canagliflozine Dapagliflozine Empagliflozine	Cotransporteurs SGLT2 (rein)	- Inhibition de la réabsorption du glucose (glucosurie)	- Pas d'hypos - Perte de poids - Baisse de PA	- Coût plus élevé - Infections urogénitales

Chapitre 2
Phytothérapie

1. Plantes antidiabétiques :

1.1. Dans le monde :

A l'échelle internationale, plus de 35 000 espèces de plantes sont employées dans le monde à des fins médicinales, ce qui constitue le plus large éventail de biodiversité utilisée par les êtres humains. Les plantes médicinales continuent de répondre à un besoin important malgré l'influence croissante du système sanitaire moderne (**Boumediou & Addoun, 2017**).

Les informations ethnobotaniques recueillies dans plusieurs régions du monde estiment que plus de 1123 espèces végétales, soit plus de 725 genres appartenant à 183 familles, sont utilisées pour leurs propriétés hypoglycémiantes et antihyperglycémiantes (**Bailey & Day, 1989 ; Marles & Farnsworth, 1995**).

En Afrique, 185 espèces de plantes sont recensées pour le traitement du diabète sucré (**Mohammed *et al.*, 2014**). Elles sont utilisées avec succès pour traiter cette maladie, probablement en raison de leurs abondances locales et de leurs coûts peu coûteux (**Benarba, 2016**).

1.2. En Algérie :

En Algérie, les plantes médicinales et les remèdes n'ont jamais cessé de faire appel à la médecine traditionnelle, ce qui a conduit à maintenir une tradition thérapeutique (**Tellaa *et al.*, 2016**). L'Algérie, grâce à sa situation géographique, sa grande variété de climats et de sols, possédant une flore variée dans les régions côtières, les massifs montagneux, les hauts plateaux, la steppe et oasis sahariennes, renfermant plus de 3000 espèces végétales (**Ilbert, 2016**).

Plusieurs enquêtes ethnobotaniques ont été réalisées afin de répertorier les plantes médicinales antidiabétiques utilisées par les patients algériens, citons :

Les recherches de **Azzi *et al.*, (2012)** qui ont recensé 60 espèces de plantes utilisées par 470 sujets diabétiques de quatre wilayas de l'Ouest algérien.

L'enquête ethnobotanique réalisée par **Kemassi *et al.*, (2014)**, dans la vallée de M'Zab dans la région de Ghardaïa a permis de recenser 33 espèces réparties dans 19 familles botaniques qui sont utilisées dans la préparation de 20 recettes thérapeutiques utilisées en pharmacopée traditionnelle locale pour le traitement du diabète.

En 2016 une enquête ethnopharmacologique a été réalisée par **Telli *et al.*** Dans la région d'Ouargla (nord-est du Sahara algérien) a permis de recenser 67 espèces de plantes médicinales utilisées pour traiter le diabète.

De même, Une enquête ethnobotanique réalisée par **Kouadri Boudjelthia *et al.*, (2018)** sur 670 sujets diabétiques dans la région occidentale de Algérie (Chlef, Mostaganem, Mascara, Oran, Sidi-Bel-Abbès, Saida et Tiaret) a permis de recenser 24 plantes médicinales antihyperglycémiques.

2. Mode d'action des plantes antidiabétiques :

Une très grande variété de mécanismes est impliquée dans l'abaissement du taux de glucose dans le sang par les plantes médicinales. Ceci est dû à la grande variété de classes chimiques des constituants hypoglycémiantes provenant des plantes. Elles peuvent agir selon trois modalités :

- ✓ La diminution de l'apport du glucose dans le sang :
 - Soit par la diminution de l'absorption intestinale du glucose (l'origine exogène).
 - Soit par l'inhibition de la production hépatique du glucose (l'origine endogène).
- ✓ L'augmentation de l'utilisation du glucose par les tissus périphériques notamment le muscle.
- ✓ La stimulation de la sécrétion de l'insuline à partir des cellules β par :
 - L'apport de quelques éléments nécessaires comme le Calcium, le Zinc, le Magnésium, le Manganèse et le Cuivre pour les cellules β .
 - La régénération ou/et réparation des cellules pancréatiques β lésées.
 - La protection des cellules β contre la destruction.
 - L'augmentation du nombre de cellules β dans les îlots de Langerhans (**Jarald *et al.*, 2008 ; Hui *et al.*, 2009**).

Les mécanismes d'action de certaines plantes hypoglycémiantes sont résumés dans le tableau suivant : **(Tableau 3)**

Tableau 3 : les mécanismes d'action de quelques plantes antidiabétiques.

Nom scientifique de la plante	Mécanisme d'action possible	Référence
<i>Trigonella foenum graecum</i> et <i>Momordica charantia</i> L	-Augmentation du glycogène hépatique. -Stimulation du transport du glucose dans l'adipocyte. -Diminution de la digestion des glucides -Stimulation de la sécrétion d'insuline -Action hépatique sur le métabolisme du glucose.	(Bouxiid, 2012 ; Zerriouh, 2015)
<i>Pinus halepensis</i> Mill. et <i>Pinus pinea</i> L	- Inhibition de l' α -glucosidase.	(Boudissa & Bounab, 2017)
<i>Citrullus colocynthis</i> (L.) Schrad.	- Action Insulinotropique.	(Benariba <i>et al.</i> , 2013 ; Owais <i>et al.</i> , 2020)
<i>Artemisia herba-alba</i> Asso	- Prévention de l'insulinorésistance.	(Zerriouh, 2015)
<i>Nigella sativa</i> L.	-Inhibition de la néoglucogénèse. -Amélioration de la structure cellulaire et subcellulaire des cellules β pancréatiques.	(Abdelmeguid <i>et al.</i> , 2010 ; Zerriouh, 2015)
<i>Urtica pilulifera</i> <i>Corandrum sativum</i> <i>Eucalyptus globulus</i>	-Stimulation de la sécrétion d'insuline.	(Bouxiid, 2012)
<i>Ocimum sanctum</i> <i>Syzygium aromaticum</i> <i>Spergularia purpurea</i>	- Action hépatique sur le métabolisme du glucose.	(Bouxiid, 2012)
<i>Glyrrhiza uralensis</i>	-Amélioration de la sensibilité à l'insuline.	
<i>Cinamomon cassia</i>	-Amélioration de la sensibilité à l'insuline – Action insulino-mimétique.	
<i>Oléa Europaea</i>	- Une amélioration de la sécrétion de l'insuline. - Une augmentation de transport du glucose au niveau périphérique.	(Sahraoui & Habara, 2019)

3. Principes actifs à effets antidiabétiques :

Les plantes possèdent plusieurs principes actifs qui leur permettent d'avoir une action sur l'organisme. Dans le cas du diabète, elles ont une action hypoglycémiante. Parmi les constituants des plantes ayant une activité hypoglycémiante, on trouve les polysaccharides, les peptides, les alcaloïdes, les glycopeptides, les triterpénoïdes, les acides aminés, les stéroïdes, les flavonoïdes, les phénols, les coumarines, les ions inorganiques (**Boulaiche et al., 2014**).

4. Plantes antidiabétiques à effet inhibiteur sur Alpha amylase :

4.1. Alpha amylase :

L' α -amylase (α -1-4 D-glucane glucanohydrolase, EC 3.2.1.1) est une enzyme ubiquitaire de différentes sources : animales, végétales et microbiennes (**Sales et al., 2012 ; Zoubiri, 2012 ; Dakhmouch-djekrif, 2016**). Elle catalyse des composants de l'amidon (amylose et amylopectine), de glycogène par clivage spécifique des liaisons α -D-(1-4) glucosidiques pour donner des simples unités du glucose, du maltose et surtout d' α -dextrines (**Ait Kaki et al., 2012 ; Zhang et al., 2017**). Elle est présente dans la salive produite par les glandes salivaires et dans le suc pancréatique issu du pancréas (**Balan et al., 2017**).

La famille des α -amylases partage trois domaines différents, observés dans tous les organismes, appelés domaines A, B et C (**Souza et al., 2010**) :

Le domaine central A, forme un tonneau (β/α) qui contient 8 feuillets β plissés, disposés en parallèle et 8 hélices α reliés. Il porte le site actif à la partie C-terminale des feuillets β .

Le domaine B est formé d'une boucle de soixante-quatre résidus d'acide aminé reliant A- β 3 avec A- α 3, et forme une sorte de « couvercle » au-dessus du site actif.

Le domaine C est situé à l'extrémité de C-terminale et est connecté au domaine A, généralement exprimé sous forme de feuille β antiparallèle (**Figure 3**).

L'activité catalytique de l'enzyme implique la participation des trois acides aminés du site actif : Asp 206 (nucléophile catalytique), Glu 230 (donneur catalytique de protons) et Asp 297 (responsable de la stabilisation de l'état de transition pendant la catalyse) (**Janecek et al., 2014**). Toutes les α -amylases sont des métalloenzymes nécessitant des ions spécifiques pour renforcer son activité. Les ions calcium sont les principaux ions connus pour interagir et augmenter l'efficacité catalytique. De plus, certaines α -amylases contiennent d'autres ions

métalliques coordonnant leurs structures comme : Cl^- , Zn^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Fe^{2+} (Saini *et al.*, 2017).

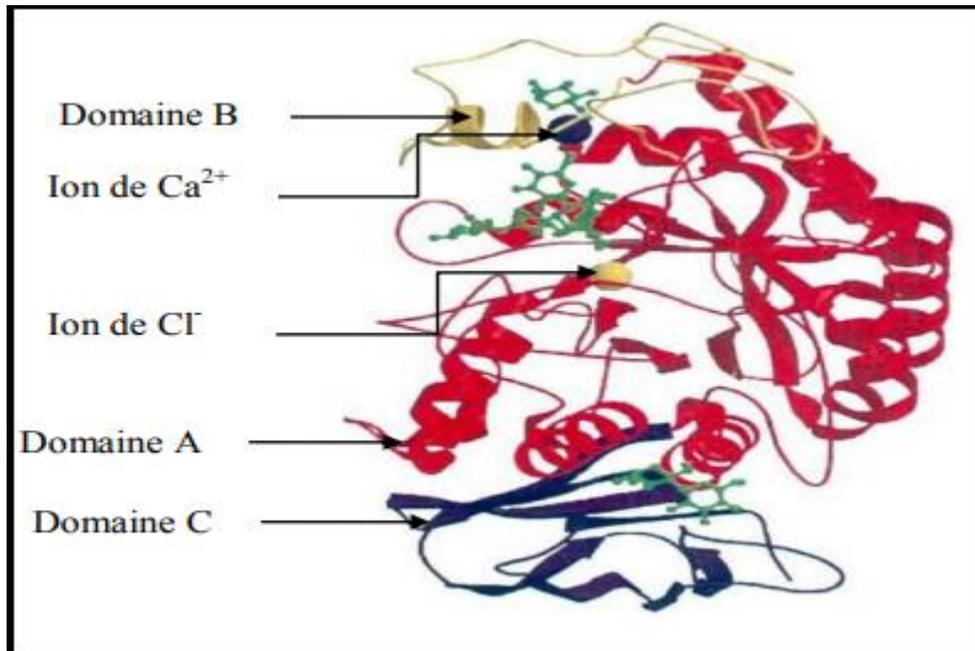


Figure 3 : Structure tridimensionnelle de l' α -amylase: domaine A en rouge, domaine B en jaune et domaine C en pourpre. Dans le centre catalytique, l'ion de calcium (sphère bleue) et l'ion de chlorure (sphère jaune). Les structures vertes sont liées au site actif et les sites de liaison de surface (Hiteshi, 2014).

4.2. L'inhibition de l' α -amylase :

L'enzyme α -amylase a été reconnue comme une cible thérapeutique pour la modulation de l'hyperglycémie postprandiale. L'inhibition de l' α -amylase conduit à une réduction de l'hydrolyse de l'amidon qui montre des effets bénéfiques sur le contrôle glycémique chez les patients diabétiques. Les inhibiteurs synthétiques de l' α -amylase ou d'autres enzymes métabolisant les glucides tels que l'Acarbose, le Miglitol et le Voglibose provoquent des graves effets indésirables tels que l'obésité, troubles et lésions du tractus gastro-intestinal. Pour cela, il est nécessaire de rechercher des inhibiteurs de sources alimentaires naturelles avec des effets indésirables minimales (Bhat *et al.*, 2011 ; Amutha & Godavari, 2015 ; Camilla *et al.*, 2019).

Les extraits de plantes et les polyphénols purs sont largement étudiés comme alternatives potentielles aux médicaments commerciaux, parce qu'ils ont montré des activités inhibitrices contre α -amylase et α -glucosidase (Yilamazer *et al.*, 2012 ; Miao *et al.*, 2013 ; Miao, 2014a, 2014b ; Miao *et al.*, 2015). Les effets inhibiteurs sont causés par des interactions de liaison

entre les polyphénols et les enzymes qui sont en grande partie dépend de la structure moléculaire des polyphénols (**Miao *et al.*, 2013 ; Miao *et al.*, 2014a ; Xiao *et al.*., 2013 ; Zeng *et al.*, 2016**).

PARTIE II :

MÉTHODOLOGIE

Notre analyse scientifique est basée sur une synthèse de quatorze articles publiés dans des revues internationales sur l'effet inhibiteur des plantes médicinales antidiabétiques sur l'enzyme α -amylase. Pour cela, nous avons sélectionnés deux articles publiés par des doctorants et réalisés au sein du laboratoire de recherche « Antibiotiques, Antifongiques, Physico-chimie, Synthèse et Activités Biologiques (LAPSAB)» et douze articles dans des revues internationales.

Les informations tirées de ces articles sont résumés dans un tableau qui porte les points suivants :

- Le nom scientifique de plante.
- La famille de la plante.
- L'origine de la plante.
- La partie utilisée.
- Les extraits et/ou fractions préparés.
- L'origine de l'enzyme utilisée.
- Le substrat utilisé.
- Référence de l'article étudié.

Les résultats sont interprétés et comparés par rapport à l' CI_{50} obtenue :

La valeur CI_{50} a été définie comme la concentration de l'extrait qui peut inhiber à 50% l'activité α -amylase.

Test d'inhibition de l' α -amylase :

L'activité amylase a été déterminée à l'aide de la méthode d'iode-amylase (Caraway Somogyi). Où l' α -amylase hydrolyse l'amidon en maltose et autres fragments. La quantité d'amidon qui reste à la fin de la période d'incubation est détectée par l'ajout d'une solution d'iode, qui produit une couleur bleu-noir.

Protocole :

La recherche d'effet inhibiteur d'enzyme α -amylase a été réalisée selon les protocoles décrites par : (Bernfeld, 1955 ; Hansawasdi *et al.*, 2000 ; Apostolidis *et al.*, 2007 ; Thalapaneni *et al.*, 2008 ; Kusano *et al.*, 2011 ; Adefegha & Oboh, 2012 ; Zengin *et al.*, 2014 ; Saeed & Ahmed, 2015 ; Zengin *et al.* 2015 ; Marmouzi *et al.*, 2019 ; Quan *et al.*, 2019).

Origine de l'enzyme :

Il existe différentes origines d'enzyme α -amylase étudiés dans les articles sélectionnés:

- α -amylase pancréatique d'origine porcine ;
- α -amylase d'origine *Bacillus licheniformis* ;
- α -amylase d'origine *Bacillus subtilis* ;

Substrats :

Les substrats utilisés dans ces travaux sont généralement :

- L'amidon de pomme de terre soluble.
- Solution d'amidon.

Solution tampon :

- Le tampon de phosphate de sodium (PBS) (0.02M, pH 6.9) est le tampon le plus utilisé dans la recherche d'effet inhibiteur α -amylase.
- Le tampon Tris-HCl 50mM (pH 6.9) contenant du CaCl_2 10 mM peut être aussi utilisé (**Hansawasdi *et al.*, 2000**).

Extraits de plante :

- Les extraits de plantes sont généralement préparés dans la solution tampon.
- Ils sont parfois solubilisés dans le DMSO, s'ils ne sont pas solubles dans la solution tampon.

Contrôle positif :

L'Acarbose, un inhibiteur commercial, est utilisé comme contrôle positif à différentes concentrations préparées dans la solution tampon.

Incubation et l'arrêt de la réaction :

Les tubes contenant le milieu réactionnel enzymatiques préparés sont généralement incubés à 37°C pendant 10 à 15 min.

Les réactions enzymatiques sont arrêtées en ajoutant généralement du réactif DNSA (acide 3,5-dinitrosalicylique) ou de l'acide acétique ou HCl (1M) plus le réactif d'iode.

Les mélanges sont aussi incubés généralement dans un bain marie bouillant pendant 5 à 10 min.

La lecture :

L'absorbance est mesurée généralement à 540 nm (DNSA dans le milieu réactionnel) ou à 630 (Réactif d'iode dans le milieu réactionnel), dans un spectrophotomètre d'absorption moléculaire ou un lecteur de microplaques contre un témoin négatif.

Expression des résultats :

Les valeurs de CI_{50} sont déterminées à partir des équations des courbes logarithmiques des pourcentages d'inhibition en fonction des concentrations du substrat utilisé.

Le pourcentage d'inhibition (I%) est calculé par l'équation suivante :

- $I\% = (A_A - A_B / A_A) * 100$

A_A : l'absorbance de control négatif.

A_B : l'absorbance d'échantillon.

***RÉSULTATS ET
INTERPRÉTATIONS***

Dans notre travail, 14 plantes médicinales ont été sélectionnées des différents articles publiés dans des revues scientifiques et qui s'intéressent à la recherche d'effet inhibiteurs des extraits de plantes médicinales vis-à-vis l' α -amylase.

Les résultats d'analyses de ces articles ont été regroupés dans un tableau qui porte les informations sur le nom scientifique et la famille des plantes sélectionnées, les parties utilisées, les extraits et les fractions préparés, la nature du substrat et d'enzymes utilisée et les CI_{50} obtenues (**Tableau 4**).

Tableau 4 : Résumé de quelques plantes médicinales antidiabétiques à effets inhibiteurs vis- à vis L'α-amylase.

Plante	L'origine de plante	Famille	Substrat	L'extrait	Mode de préparation	Partie utilisée	L'enzyme	CI ₅₀	Réf
<i>Salvia officinalis L</i>	Nord-Ouest de l'Algérie.	Lamiacées	L'amidon de pomme de terre	(1) : EHM (2) : FEAcÉt (3) : FEnBu	Décoction	Partie aérienne (feuilles et tiges)	α-amylase pancréatique porcine	(2) : 46,50 ±2,68 µg/ml (3) : 98,49±3,54 µg/ml	Mahdi et al., 2020
<i>Vitex glabrata R.Br</i>	Thaïlande	Verbenacées	L'amidon	(1) : EÉ	Macération	L'écorce de la tige	α-amylase	(1) : 14 ,50 ±1,37µg/ml	Thengyaia et al., 2019
<i>Justicia carnea</i>	Nigeria	Acanthacées	L'amidon	(1) : EA	Macération	Feuilles	α-amylase de d'origine Bacillus subtilis	(1) : 671,43±1,88µg/ml	Anigboro et al., 2019
<i>Thymus vulgaris L</i>	Province d'Isparta, région Méditerranéenne de Turquie.	Lamiacées	l'amidon	(1) : EA	Décoction	Feuilles	α-amylase	(1) : 6220 µg/ml	Tilia& Sarikurku, 2020
<i>Ajuga iva L</i>	Maroc	Lamiacées	L'amidon	(1) : HE	L'hydro-distillation	Partie aérienne	α-amylase de Bacillus licheniformis	(1) : 101,727µg/ml	Bouyahya et al., 2020
<i>Punica granatum L</i>	Sud d'Afrique	Lythracées	L'amidon	(1) : EAc (2) : EÉ (3) : EA	Macération	L'écorce de fruit	α-amylase pancréatique porcine	(1) : 10,6 µg /ml	Chukwuma et al., 2020

Résultats et interprétations

<i>Capparis spinosa L</i>	Libya	Capparidacées	L'amidon	(1) : EMT	Macération	Partie aérienne	α -amylase	(1) : $340 \pm 3,0 \mu\text{g} / \text{ml}$	Elshibani et al., 2020
<i>Varthemia sericea</i>	Le centre du Sahara Algérien.	Astéracées	l'amidon	(1) : EMT	Macération	Feuilles	α -amylase pancréatique de porc	(1) : $55,63 \pm 1,51 \mu\text{g}/\text{ml}$	Dehimat et al., 2021
<i>Clausena indica</i>	Vietnam	Rutacées	L'amidon soluble	(1) : FEH (2) : FEAcÉt	Macération	Fruits (péricarpe et graines)	α -amylase pancréatique porcine	(1) : $340 \mu\text{g} / \text{ml}$ (2) : $860 \mu\text{g} / \text{ml}$	Hoang Anh et al., 2020
<i>Ononis angustissima</i>	Ain Safra (ouest de l'Algérie)	Fabacées	L'amidon de pomme de terre soluble	(1) : EA (2) : EHM (3) : EAcÉt (4) : EnBu	Macération	Partie aérienne (fleurs, tiges et feuilles)	α -amylase pancréatique porcine	(1) : $2520 \mu\text{g} / \text{ml}$ (2) : $2010 \mu\text{g} / \text{ml}$ (3) : $3260 \mu\text{g} / \text{ml}$ (4) : $2880 \mu\text{g} / \text{ml}$	Laoufi et al., 2017
<i>Cissus polyantha</i>	Cameroun	Vitacées	L'amidon	(1) : EA	Macération	Tiges et Feuilles	α -amylase	(1) : $216,14 \mu\text{g}/\text{ml}$	Talba et al., 2019
<i>Prosopis cineraria l</i>	L'Ouest Asie et sous-continent Indien	Fabacées	L'amidon	(1) : EMT (2) : FEAcÉt (3) : FÉP (4) : FCh	Macération	L'écorce de la tige	α -amylase pancréatique porcine	(4) : $40,29 \mu\text{g} / \text{ml}$	Soni et al., 2018
<i>Ocimum basilicum</i>	Pakistan	Lamiacées	L'amidon	(1) : EH (2) : EHÉ	Macération	Partie aérienne (feuilles et fleurs)	α -amylase	(1) : $0,27 \mu\text{g} / \text{ml}$ (2) : $0,37 \mu\text{g} / \text{ml}$	Noor et al., 2019
<i>Globularia alypum l</i>	Méditerranéen (Tlemcen) Algérie	Globulariacées	L'amidon de pomme de terre soluble	(1) : FÉÉ (2) : FEAcÉt (3) : FEnBu	Décoction	Partie aérienne mature (fleurs, feuilles et tiges)	α -amylase pancréatique porcine	(1) : $570 \pm 50 \mu\text{g} / \text{ml}$ (2) : $1650 \pm 100 \mu\text{g} / \text{ml}$ (3) : $1550 \pm 210 \mu\text{g} / \text{ml}$	Oufai et al., 2021

HE : Huiles essentielles ; **FEnBu** : Faction de l'extrait n-butanol ; **EMT**: Extrait méthanolique ; **FEAcÉt** : Fraction de l'extrait d'acétate d'éthyle ; **EA** : Extrait aqueux ; **EHM** : Extrait hydro-méthanolique ; **EAcÉt** : Extrait d'acétate d'éthyle ; **EnBu** : Extrait de n-butanol ; **FEH** : Fraction de l'extrait hexane ; **EÉ** : Extrait éthanolique ; **EHÉ** : Extrait hydro-éthanolique ; **EAc**: Extrait d'acétone ; **FÉÉ** : Fraction d'éther d'éthylique ; **FÉP** : Fraction éther de pétrole ; **FCh** : Fraction chloroformique ; **EH** : Extrait hexane.

1. La répartition des plantes sélectionnées selon leurs familles :

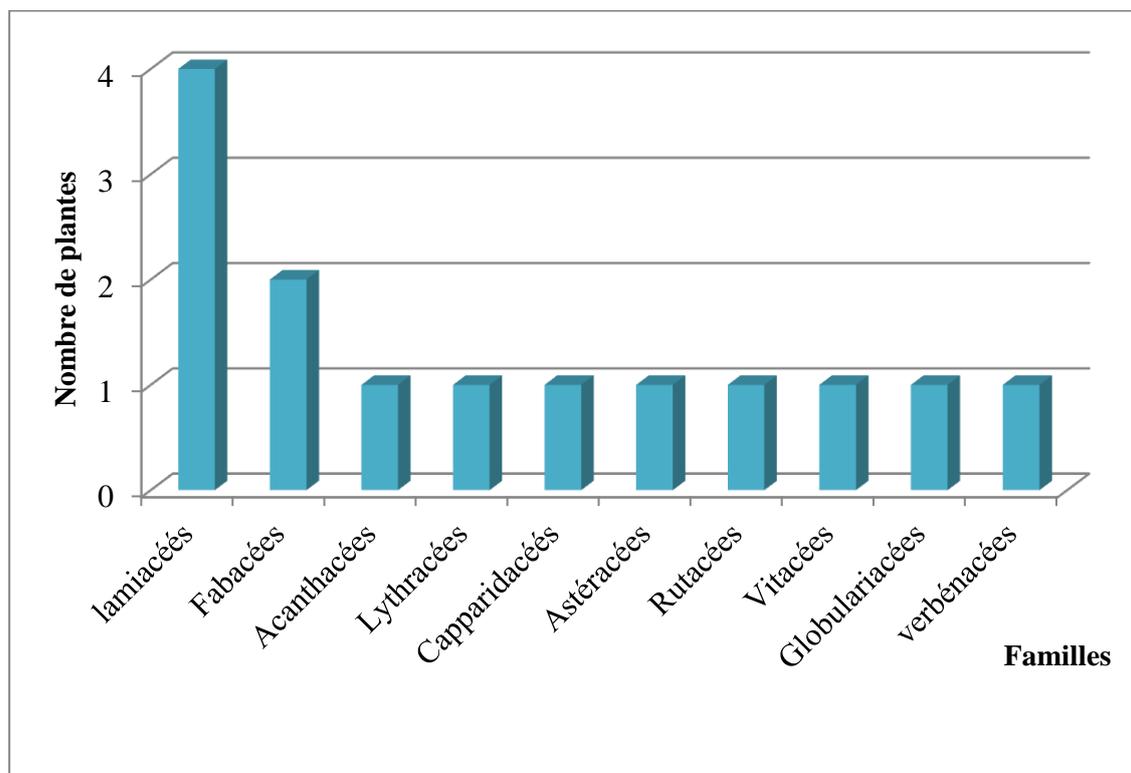


Figure 4 : La répartition des plantes médicinales selon leurs familles.

Suite à l’histogramme ci-dessus, les quatorze plantes sélectionnées sont réparties sur 10 familles. La famille des Lamiacées est la plus représentées avec quatre plantes médicinales, suivie de la famille des Fabacées avec deux espèces de plantes. Les autres familles de plantes sont représentées par une seule plante pour chacune.

2. La répartition des plantes selon le mode de préparation :

Trois modes de préparation ont été utilisés dans les différents articles : macération, décoction et hydrodistillation (**Figure 5**).

L’extraction des plantes par macération est le mode de préparation le plus utilisé (10 plantes sur 14 plantes), suivie par la décoction (03 plantes).

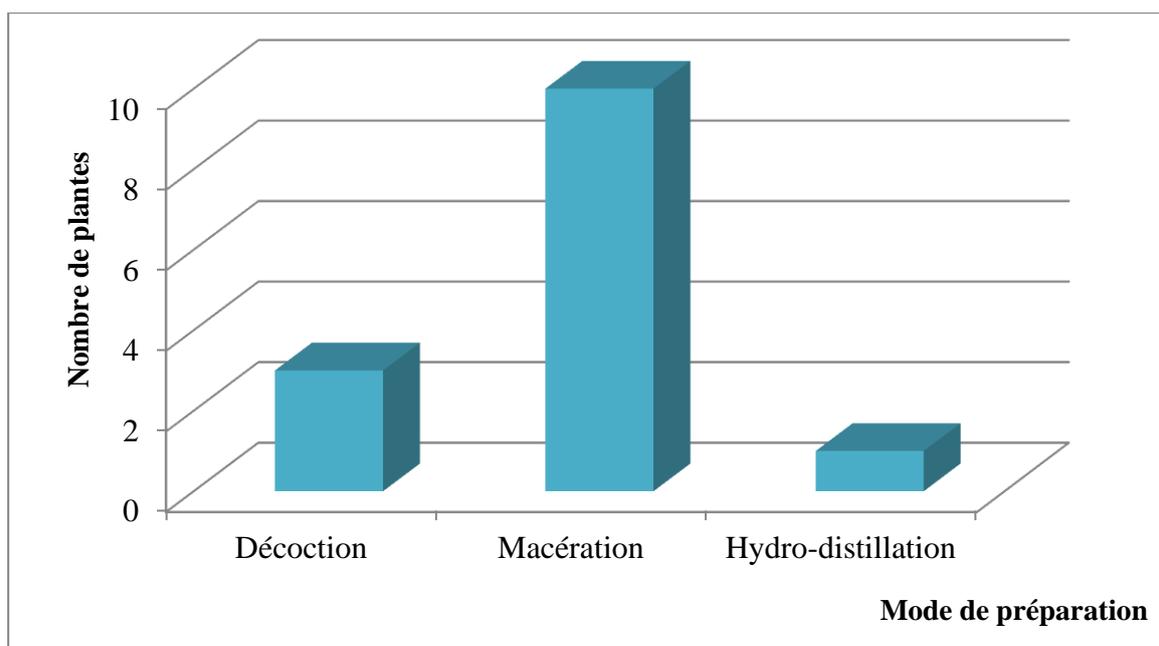


Figure 5 : La répartition des plantes selon le mode de préparation.

3. La répartition des plantes selon les extraits et les fractions préparés :

Vingt-sept (27) extraits et/ou fractions ont été sélectionnée pour l'étude de leurs effets inhibiteurs vis-à-vis l' α -amylase.

L'eau est le solvant le plus utilisé, dans notre sélection, pour la préparation des extraits bruts (5 extraits bruts aqueux), suivi par le méthanol (3 extraits bruts méthanoliques) et l'éthanol ou le mélange Eau-méthanol (2 préparations pour chacun). D'autres solvants sont utilisés pour la préparation des extraits bruts, nous citons : Eau-éthanol, Hexane, Acétone, acétate d'éthyle, n-Butanol (Figure 6).

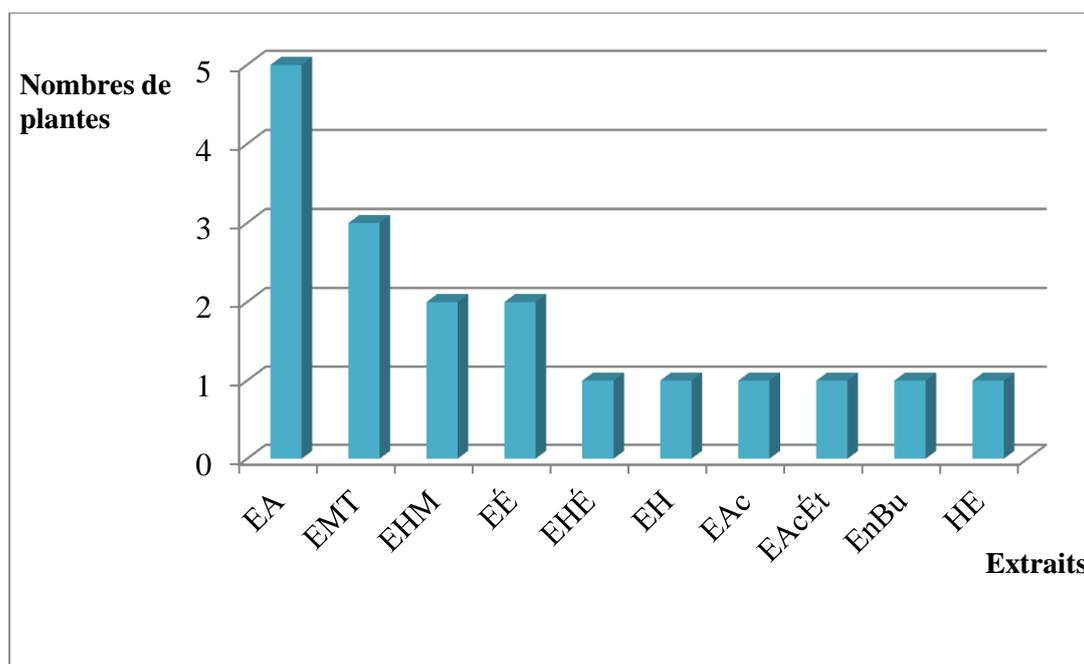


Figure 6 : La répartition des plantes selon les extraits préparés.

EA : Extrait aqueux ; **EMT**: Extrait méthanolique ; **EHM** : Extrait hydro-méthanolique ; **EÉ** : Extrait éthanolique ; **EHÉ** : Extrait hydro- éthanolique ; **EH** : Extrait hexane ; **EAc**: Extrait d'acétone ; **EAcÉt** : Extrait d'acétate d'éthyle ; **EnBu** : Extrait de n-butanol ; **HE** : Huiles essentielles.

Plusieurs solvants à différentes polarité ont été utilisés pour la préparation des fractions purifiées. L'acétate d'éthyle est le solvant le plus utilisés dans notre sélection (3 fractions), suivie par le n- butanol (2 fractions) (**Figure 7**).

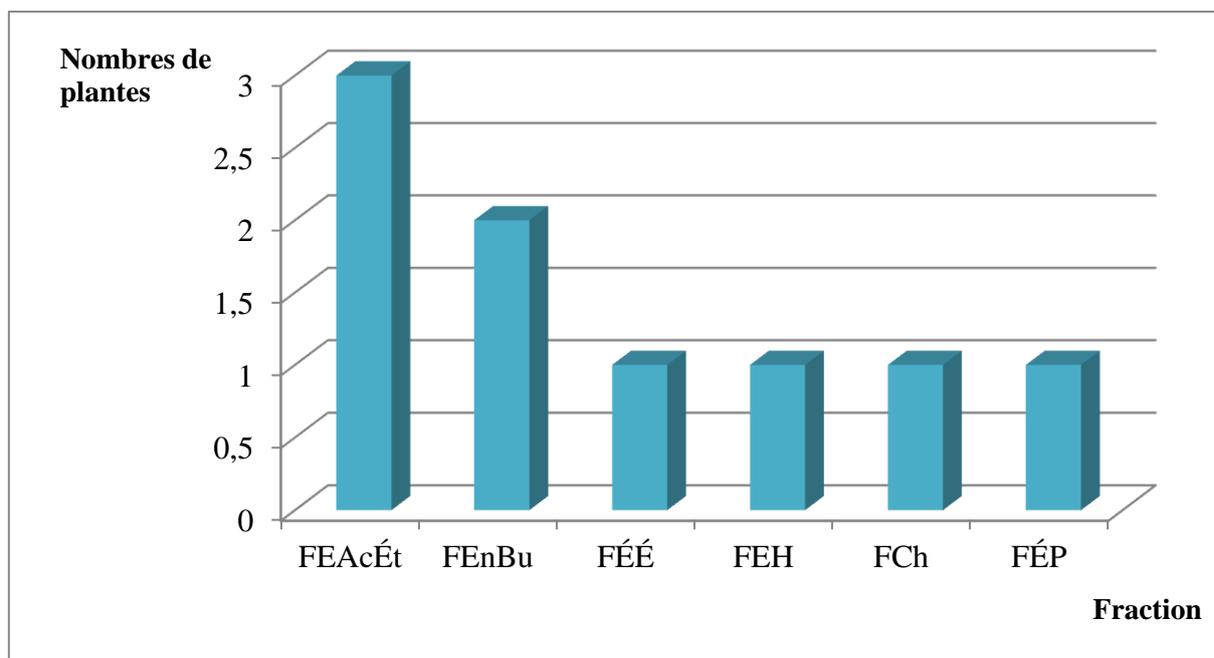


Figure 7 : La répartition des plantes selon les fractions des extraits.

FÉE : Fraction d'éther d'éthylque ; **FÉP** : Fraction éther de pétrole ; **FCh** : Fraction chloroformique ; **FEH** : Fraction de l'extrait hexane ; **FEnBu** : Faction de l'extrait n-butanol ; **FEAcÉT** : Fraction de l'extrait d'acétate d'éthyle.

4. Recherches d'effets inhibiteurs des extraits de plantes vis-à-vis l' α -amylase :

L'effet inhibiteur de différents extraits bruts et leurs fractions préparés des plantes sélectionnées vis-à-vis l' α -amylase a été évalué par rapport aux concentrations inhibitrices d'enzymes à 50% (CI_{50}), obtenues dans les différents articles.

Les CI_{50} sont comparées par rapport à celle de la molécule de référence (Acarbose) généralement utilisées dans les travaux de recherche pour leur effet inhibiteur sur l'enzyme l' α -amylase.

La valeur de CI_{50} de l'Acarbose d'ordre de 41,58 $\mu\text{g/ml}$, est la moyenne obtenue des différentes CI_{50} obtenus dans les travaux réalisés dans les publications sélectionnées.

Les résultats des CI_{50} des différents extraits préparés comparées à celle de l'Acarbose sont regroupés dans la figure suivante :

Les concentrations inhibitrices (CI_{50}) des extraits d'acétone de *Punica granatum*, l'extrait éthanolique de *Vitex glabrata* et la fraction de chloroforme de *Prosopis cineraria* sont inférieure à celle de l'Acarbose (10,60, 14,50 \pm 1,37 et 40,29 $\mu\text{g/ml}$, respectivement). Ce qui explique que ces derniers possèdent un effet inhibiteur meilleur par rapport à celui de l'Acarbose.

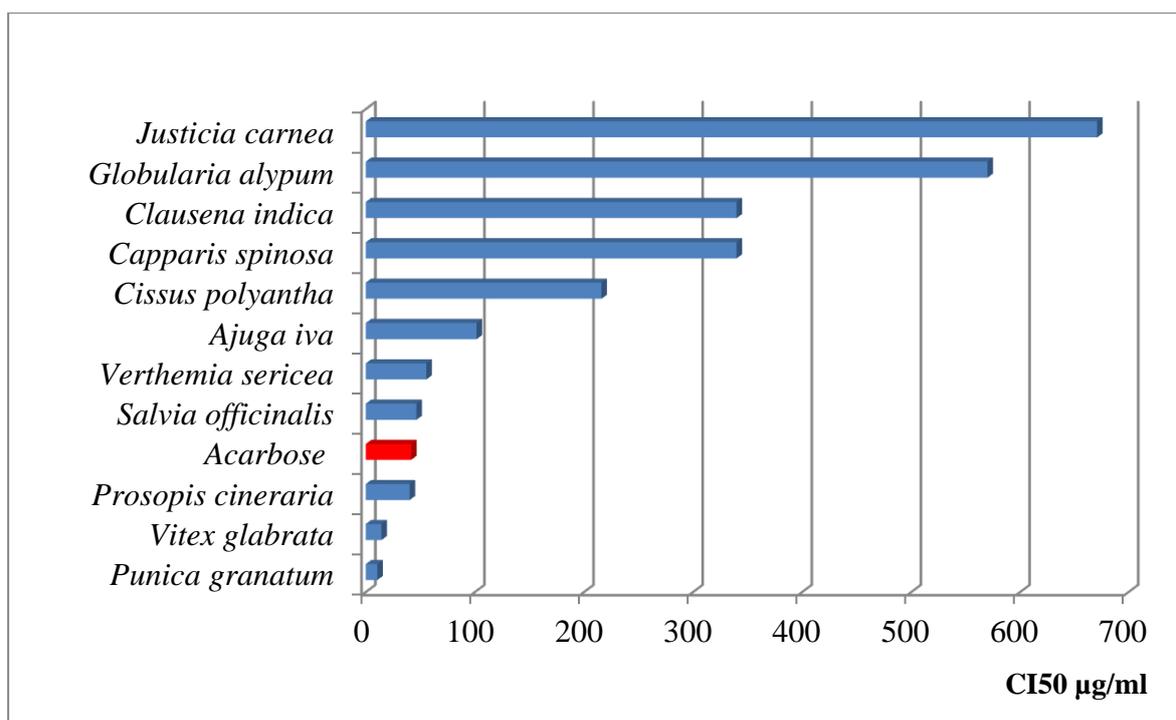


Figure 8: Les résultats des effets inhibiteurs des plantes sur l' α -amylase exprimés en CI₅₀ (µg/ml), comparés à celui de l'Acarbose.

Les concentrations inhibitrices de la fraction d'acétate d'éthyle de *Salvia officinalis*, les extraits méthanoliques de *Verthemia sericea* et *Capparis spinosa*, l'huile essentielle de *Ajuga iva*, l'extraits aqueux de *Cissus polyantha* et *Justicia carnea*, la fraction de l'extrait hexane de *Clausena indica* et la fraction d'éther éthylique de *Globularia alypum* est supérieure à celle du l'Acarbose (46,50±2,68 ; 55,63± 1,51; 340,00± 3,0; 101,72 ; 216,14 ;671,14 ±1,88 ; 340,00 ; 570,00±50 µg/ml, respectivement). Ces extraits possèdent un faible effet inhibiteur par rapport à celui de l'Acarbose (**Figure 8**).

DISCUSSION

Le diabète sucré est une maladie métabolique chronique à croissance rapide dans le monde, caractérisée par des déficiences absolues ou relatives de la sécrétion ou de l'action de l'insuline entraînant une hyperglycémie (OMS, 2016).

La diminution de la glycémie postprandiale est une des approches thérapeutiques utilisées pour le traitement du diabète sucré (type 2). Ceci pourrait être réalisé en retardant l'absorption du glucose par l'inhibition des enzymes d' α -amylase et α -glucosidase qui sont responsables de la dégradation d'oligosaccharides et de disaccharides en monosaccharides adaptés à l'absorption. Les inhibiteurs de ces enzymes ralentissent la digestion des glucides et prolongent le temps global de digestion des glucides, entraînant une réduction dans le taux d'absorption du glucose et par conséquent atténuent l'augmentation postprandiale de la glycémie plasmatique. L'Acarbose est utilisé comme puissant inhibiteur compétitif réversible de l' α -amylase et α -glucosidase dans plusieurs préparations commerciales. Ces effets secondaires indésirables limitent son utilisation (Sales *et al.*, 2012 ; Adyana *et al.*, 2016).

Les plantes sont une source importante de constituants chimiques avec un potentiel d'inhibition de l' α -amylase qui peut être utilisé comme sources alimentaires ou thérapeutiques (Sales *et al.*, 2012 ; Adyana *et al.*, 2016).

Parmi les mécanismes d'actions potentiels sur l'hyperglycémie exercée par les plantes médicinales utilisées dans le traitement du diabète, on trouve les inhibiteurs d'enzymes digestives hydrolysant les glucides qui ralentissent ainsi l'absorption du glucose produit au niveau de l'intestin et réduits l'excursion glycémique postprandiale en conséquence.

Dans le présent travail, nous avons étudié l'action inhibitrice des extraits de 14 plantes sur l'activité de l'enzyme α -amylase.

D'après les résultats obtenus, nous avons noté que les CI_{50} de l'extrait d'acétone de *Punica granatum*, l'extrait éthanolique de *Vitex glabrata* et la fraction de chloroforme de *Prosopis cineraria* sont inférieure à celle de l'Acarbose (10,60, 14,50 \pm 1,37 et 40,29 μ g/ml, 41,58 μ g/ml respectivement). Ce qui explique que ces derniers possèdent un effet inhibiteur meilleur par rapport à celui de l'Acarbose.

Plusieurs composés phénoliques du groupe hydroxyle confèrent une activité inhibitrice de l' α -amylase et de l' α -glucosidase. La quercétine et la catéchine agissent comme des inhibiteurs compétitifs de α -amylases. Par le même mécanisme, le composé phénolique contenu dans l'extrait aqueux de *C. polyantha* pourrait inhiber l'activité de l' α -amylase et de

l' α -glucosidase enzymes, diminuant ainsi l'hyperglycémie postprandiale (**Kandra et al., 2004**).

L'activité inhibitrice des flavonoïdes a été attribuée à deux interactions : les groupes hydroxyle dans la structure moléculaire flavonoïde peuvent former des liaisons hydrogènes avec les groupes OH dans les chaînes latérales actives d'acides aminés fonctionnels de l'enzyme, et le système π conjugué susceptible de se former. Les deux interactions peuvent entraver la réaction entre l' α -amylase et l'amidon, ce qui inhibe la digestion de l'amidon (**Ng et al., 2015**).

La famille des Lamiacées et des Fabacées sont les familles la plus représentées dans notre étude.

La famille des Lamiacées est une des plus grandes familles de plantes à fleurs. Elle contient 250 genres et plus de 7000 espèces répandues sur tous les continents. Elles présentent comme caractéristiques communes, une tige quadrangulaire, des feuilles opposées deux à deux, et des fleurs irrégulières (**Hilan, 2004 ; Napoli et al., 2020**).

La macération est le mode de préparation le plus utilisé. L'utilisation combinée d'eau et de température peut faciliter l'extraction des substances solubles dans l'eau. **Su et al., (2006)** ont indiqué que le temps, la température et le solvant utilisé dans l'extraction influence sur le rendement d'extraction. Cela peut être la raison pour laquelle le rendement de l'extrait par macération est plus élevé que le rendement de l'extrait par décoction.

L'effet inhibiteur le plus élevé est noté pour la fraction récupérée d'acétate d'éthyle. Ceci peut être expliqué par la présence de polyphénols totaux et de flavonoïdes qui pourraient être impliqués dans l'inhibition des enzymes α -amylase et α -glucosidase. Cette variation quantitative pourrait être justifiée par la polarité du solvant utilisé et la solubilité des composés phénoliques (**Venkatesan et al., 2019**).

CONCLUSION
GÉNÉRALE

L'objectif de notre travail est de réaliser une recherche scientifique basée sur une synthèse de quatorze articles publiés dans des revues internationales sur l'effet inhibiteur des plantes médicinales antidiabétiques sur l'enzyme α -amylase.

D'après les résultats obtenus nous avons tiré les conclusions suivantes :

Les concentrations inhibitrices de l'extrait brut d'acétone de *Punica granatum*, l'extrait brut éthanolique de *Vitex glabrata* et la fraction de chloroforme de *Prosopis cineraria* sont une CI_{50} inférieure à celle de l'Acarbose (10,60, 14,50 et 40,29 μ g/ml, respectivement). Ce qui implique un effet inhibiteurs meilleur par rapport à celui de l'Acarbose.

La famille des Lamiacées et des Fabacées sont les familles la plus représentées dans notre recherche.

Les parties aériennes sont la partie la plus utilisée de la plante alors que les modes d'extractions les plus pratiqués dans notre étude sont la macération ou la décoction.

L'extrait aqueux et la fraction acétate d'éthyle sont les extraits plus utilisés.

Pour mieux comprendre le type d'inhibition et le mécanisme d'action des extraits de plante sur l' α -amylase, des études approfondies seront nécessaires pour des différentes préparations d'extraits de plantes.

RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Abdelmeguid, N. E., Fakhoury, R., Kamal, S. M. & Al Wafai, R. J. (2010).** Effects of nigella sativa and thymoquinone on biochemical and subcellular changes in pancreatic β -cells of streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Diabetes*. 2(4): 256-266.
2. **Abraham, M.B., Jones, T.W., Naranjo, D., Karges, B., Oduwole, A., Tauschmann, M., & Maahs, D. M. (2018).** ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*. 19 (Suppl 27):178–192.
3. **ADA American Diabetes Association. (2012).** Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*; 35(suppl 1):S64-71.
4. **ADA American Diabetes Association. (2014).** Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 37 (suppl 1): S81-S90.
5. **ADA American Diabetes Association. (2017).** Standards of Medical Care in Diabetes. *Journal of Clinical and Applied Research and Education*. 40 (1).
6. **Adefegha, S.A., & Oboh, G. (2012).** In vitro inhibition activity of polyphenol-rich extracts from *Syzygium aromaticum* (L.) Merr & Perry (Clove) buds against carbohydrate hydrolyzing enzymes linked to type 2 diabetes and Fe^{2+} -induced lipid peroxidation in rat pancreas. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2(1): 774-781.
7. **Adnyana, I., Abuzaid, A., Iskandar, E., & Kurniati, N. (2016).** Pancreatic lipase and α -amylase inhibitory potential of Mangosteen *Garcinia mangostana* Linn pericarp extract. *International Journal of Medical Research and Health Sciences*. 5(1): 23-28.
8. **Ait Kaki, E. H., El-Okki, A., Leghlimi, H., Djekrif-Dakhmouche, S., Bennamoun, L., & Meraihi, Z. (2012).** Utilisation de la planification expérimentale pour l'optimisation de l' α -amylase par *Rhizopus oryzae*. *Revue de Microbiologie Industrielle Sanitaire et Environnementale*. 6 : 1-17.
9. **Allali, H., Benmehdi, H., Dib, M. A., Tabet, B., Ghalem, S., & Benabadji, N. (2008).** Phytotherapy of diabetes in west Algeria. *Asian Journal of Chemistry*. 20(4): 2701.
10. **Alqahtani, A.S., Hidayathulla, S., Rehman, M.T, El Gamal, A.A, Al-Massarani, S., Razmovski-Naumovski, V., Alqahtani, M.S., El Dib, R.A., & Al Ajmi, M.F. (2020).** Alpha-Amylase and Alpha-Glucosidase Enzyme Inhibition and Antioxidant Potential of 3-Oxolupenal and Katonic Acid Isolated from *Nuxia oppositifolia*. *Biomolecules*. 10(1): 61.

- 11. Amutha, K., & Godavari, A. (2015).** Antidiabetic and phytochemical screening of *Nigella sativa*. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 7(8):432-436.
- 12. Anigboro, A.A., Avwioroko, O.J., Ohwokevw, O.A., Pessu, B., & Nyerhovwo, J. (2019).** Phytochemical profile, antioxidant, α -amylase inhibition, binding interaction and docking studies of *Justicia carnea* bioactive compounds with α -amylase. *Biophysical Chemistry*. <https://doi.org/10.1016/j.bpc.2020.106529>.
- 13. Apostolidis, E., Kwon, Y. I., & Shetty, K. (2007).** Inhibitory potential of herb, fruit, and fungal enriched cheese against key enzymes linked to type 2 diabetes and hypertension, *Innovative Food Science Emerging Technology*. 8(1): 46–54.
- 14. Aumeeruddy, M. Z., & Mahomoodally, M. F. (2019).** Combating breast cancer using combination therapy with 3 phytochemicals: Piperine, sulforaphane, and thymoquinone. *Cancer*. doi:10.1002/cncr.32022
- 15. Aumeeruddy-Elalfi, Z., Lall, N., Fibrich, B., Blom van Staden, A., Hosenally, M., & Mahomoodally, M. F. (2018).** Selected essential oils inhibit key physiological enzymes and possess intracellular and extracellular antimelanogenic properties in vitro. *Journal of Food and Drug Analysis*. 26(1): 232–243.
- 16. Azzi, R., Djaziri, R., Lahfa, F., Sekkal, F.Z., Benmehdi, H., Belkacem N. (2012).** Ethno-pharmacological survey of medicinal plants used in the traditional treatment of diabetes mellitus in the North Western and South Western Algeria. *Journal of Medicinal Plants Research*. 6(10): 2041-2050.
- 17. Bailey, C., & Day, C. (1989).** Traditional plant medicines as treatment for diabetes. *Diabetes Care* .12: 553-564.
- 18. Balan, K., Ratha, P., Prakash, G., Viswanathamurthi, P., Adisakwattana, S., & Palvannan, T. (2017).** Evaluation of in vitro α -amylase and α -glucosidase inhibitory potential of N2O2 schiff base Zn complex. *Arabian Journal of Chemistry*. 10: 732–738.
- 19. Baud, G., Caiazza, R., Verkindt, H., Nessler, P., Torres, F., Raverdy, V., & Pattou, F. (2018).** Influence des interactions entre l'absorption intestinale du sodium et du glucose sur le métabolisme glucidique. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 53(2) : 106–113.
- 20. Belhadj, Z., Arbouche, M., Brouri, R., Malek, M., Semrouni, S., Zekri, D., & Abrouk, N.S. (2019).** Baromètre Algérie : enquête nationale sur la prise en charge des personnes diabétiques. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 13(2):188-194.

21. **Benarba, B., (2016).** Medicinal plants used by traditional healers from South-West Algeria: an ethnobotanical study. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*. 5: 320-325.
22. **Benariba, N., Djaziri, R., Hupkens, E., Louchami, K., Malaisse, W. J. & Sener, A. (2013).** Insulin tropic action of *Citrullus colocynthis* seed extracts in rat pancreatic islets. *Molecular Medicine Reports*. 7(1) : 233-236.
23. **Benberkane, I., & Sahnoune, Z. (2013).** Contrôle glycémique des patients diabétiques de type 2 sous traitement de metformine. Mémoire de Master. Université Abderrahmane Mira – Bejaia.
24. **Bernfeld, P. (1955).** α -Amylase and β -Amylase. *Methods in enzymology*. Academic Press, New York .1:149-158.
25. **Bhat, M., Smita, S.Z., Shobha, Y.B., Ameeta, R.K. & Bimba, N.J. (2011).** Antidiabetic Indian Plants: A good source of potent amylase inhibitors. Evidence based complementary and alternative medicine. 2011: Article ID 810207.
26. **Boudissa, L., & Bounab, Kh. (2017).** Etude de l'effet des extraits de *Pinus halepensis* Mill. Et *Pinus pinea L* sur la glycémie post prandiale chez des souris non diabétiques. Mémoire de Master. Université Akli Mohand Oulhadj- Bouira. Spécialité : Analyses Biologiques et Biochimiques.
27. **Boudjelthia, K et al. (2018).** Ethnobotanical survey of anti-diabetic plants applied in West of Algeria. *South Asian Journal of Experimental Biology*. 8 (2): 57-62.
28. **Bouloche, S., Bouzenir, D., & Boussaid, I. (2014).** Diabète type 2 et phytothérapie : plantes hypoglycémiantes les plus utilisées par des sujets diabétiques. Mémoire du Master. Université Constantine 1. Spécialité : Toxicologie et santé.
29. **Boumediou, A., & Addoun, S., (2017).** Etude ethnobotanique sur l'usage des plantes toxiques, en médecine traditionnelle, dans la ville de Tlemcen (Algérie). Mémoire de docteur en pharmacie. Université Abou Bakr Belkaïd-Tlemcen.
30. **Bouxid, H. (2012).** Les plantes médicinales et diabète de type 2 (A propos de 199 cas). Thèse de Doctorat en médecine. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah – Fès.
31. **Bouyahya, A., El Omari, N., Belmehdi, O., Lagrouh, F., El Jemli, M., Marmouzi, I., & Dakka, N. (2020).** Pharmacological investigation of *Ajuga iva* essential oils collected at three phenological stages. *Flavour and Fragrance Journal*. 00:1–9.

- 32. Camilla, B., Martin, M., Kasper, L. & Jens, M. (2019).** Trends in antidiabetic drug utilization and expenditure in Denmark: A 22-year nationwide study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 22(2):167-172.
- 33. Chukwuma, C. I., Mashele, S. S., & Akuru, E. A. (2020).** Evaluation of the in vitro α -amylase inhibitory, antiglycation, and antioxidant properties of *Punica granatum L.* (pomegranate) fruit peel acetone extract and its effect on glucose uptake and oxidative stress in hepatocytes. *Journal of Food Biochemistry*. doi:10.1111/jfbc.13175.
- 34. Dakhmouch-djekrif, S., 2016.** Production et caractérisation de l'amylopullulanase de la levure *Clavispora lusitaniae* ABS7 isolée de blé cultivé et stocké en zones arides. Thèse de doctorat. Université Mentouri Constantine, Algérie. Spécialité : Biochimie et Biologie Moléculaire et Cellulaire
- 35. Daniel, H., Zietek, T., Taste., & Move. (2015).** Glucose and peptide transporters in the gastro-intestinal tract. *Experimental physiology*. 100: 1441–1450.
- 36. Debosch, B.J., Chi, M., & Moly, K.H. (2012).** Glucose transporter 8 (glut8) regulates enterocyte fructose transport and global mammalian fructose utilization. *Endocrinology* .153: 4181–4191.
- 37. Dehimat, A., Azizi, I., & Baraggan-Montero, V. (2021).** In vitro antioxidant and inhibitory potential of leaf extracts of *Varthemia sericea* against key enzymes linked to type 2 diabetes. *Jordan Journal of Biological Sciences*. All rights reserved. 14(1).
- 38. Dimeglio, L. A., Evans-Molina, C., & Oram, R. A. (2018).** Type 1 diabète. *The Lancet*. 391(10138): 2449–2462.
- 39. Elshibani, F., Alamami, A., Alshalmani, S., El Naili, E., Gehawe, H., Sharkasi, M.A., & Elremali, N. (2020).** Estimation of phenolic content, flavonoid content, antioxidant properties and alpha-amylase inhibitory activities of *Capparis spinosa L.* *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 9(2): 24-28.
- 40. Farzaei, F., Morovati, M. R., Farjadmand, F., & Farzaei, M. H. (2017).** A mechanistic review on medicinal plants used for diabetes mellitus in traditional Persian medicine. *Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 22(4):944–955.
- 41. Gbekley, E.H., Karou, D.S., Gnoula, C., Agbodeka, K., Anani, K., Tchacondo, T., Agbonon, A., Batawila, K., & Simpore, J. (2015).** Étude ethnobotanique des plantes

utilisées dans le traitement du diabète dans la médecine traditionnelle de la région Maritime du Togo. *Pan African Medical Journal*.20: 437.

42. Ghauri, A. O., Ahmad, S., & Rehman, T. (2020). In vitro and in vivo anti-diabetic activity of *Citrullus colocynthis* pulpy flesh with seeds hydro-ethanolic extract. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*. 17(2).

43. Goetz, P. (2007). Phytothérapie du diabète. Springer. 5: 212–217.

44. Governa, P., Baini, G., Borgonetti, V., Cettolin, G., Giachetti, D., Magnano, A., & Biagi, M. (2018). Phytotherapy in the Management of Diabetes: A Review. *Molecules*, 23(1):105.

45. Grimaldi, A., Hartemann-Heurtier, A., Halbron, M., & Sachon, C. (2009). Guide pratique du diabète. Edition Masson.

46. Hajj, A., Khabbaz, L., Mourad, C., Maroun, C. (2017). Individualisation du traitement des patients diabétiques. *Kinésithérapie la Revue*.18(195): 1-9.

47. Hansawasdi, C., Kawabata, J., & Kasai, T. (2000). α -Amylase Inhibitors from Roselle *Hibiscus sabdariffa* Linn. *Tea, Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 64(5): 1041–1043.

48. Hilan, C., Sfeir, R., Jawish, D., & Aitour, S. (2006). “Huiles essentielles de certaines plantes médicinales Libanaises de la famille des Lamiaceae”. *Lebanese Science Journal*.7(2).

49. Hiteshi, K., (2014). Thermal adaptation of α -amylases: a review. *Extremophiles* .18: 937-944.

50. Hoang Anh, L. H., Xuan, T. D., Dieu Thuy, N. T. D., Quan, N. V., & Trang, L. T. (2020). Antioxidant and α -amylase Inhibitory Activities and Phytochemicals of *Clausena indica* Fruits. *Medicines*. 7(3): 10.

51. Hui, H., Tang, G., & Go, V. L. (2009). Hypoglycemic herbs and their action mechanisms. *Chinese Medicine*. 4(1): 1- 11.

52. Ilbert, H., Hoxha, V., Sahi, L., Courivaud, A., & Chailan, C. (2016). Le marché des plantes aromatiques et médicinales : analyse des tendances du marché mondial et des stratégies économiques en Albanie et en Algérie. *Options Méditerranéennes, Série B : Études et Recherches*. CIHEAM / FranceAgriMer. 73 : 222.

- 53. Iloki-Assanga, S.B., Lewis-Luján, L.M., Lara-Espinoza, C.L., Gil-Salido, A.A., Fernandez-Angulo, D., Rubio-Pino, J.L., & Haines, D.D. (2015).** Solvent effects on phytochemical constituent profiles and antioxidant activities, using four different extraction formulations for analysis of *Bucida buceras L.* and *Phoradendron californicum*. BMC Research Notes.8:396.
- 54. Janecek, S., Svensson, B., Macgregor, E.A., (2014).** α -amylase: an enzyme specificity found in various families of glycoside hydrolases. Cellular and Molecular Life Sciences. 71 (7): 1149-1170.
- 55. Jarald, E., Joshi, S.B., & Jain, D.C. (2008).** Diabetes and Herbal Medicines. Iranian Journal of Pharmacology and Therapeutics: 97–106.
- 56. Kandra, L., Gyémánt, G., Zajác, Á., & Batta, G. (2004).** Inhibitory effects of tannin on human salivary α -amylase. Biochemical and Biophysical Research Communications. 319(4): 1265–1271.
- 57. Kemassi, A., Darem, S., Cherif, R., Boual, Z., Sadine, S. E., Aggoune, M. S., & Ould El Hadj, M. D. (2014).** Recherche et identification de quelques plantes médicinales à caractère hypoglycémiant de la pharmacopée traditionnelle des communautés de la vallée du M'Zab (Sahara septentrional Est Algérien). Journal of Advanced Research in Science and Technology.1: 1-5.
- 58. Kusano, R., Ogawa, S., Matsuo, Y., Tanaka, T., Yazaki, Y., & Kouno, I. (2011).** α -Amylase and lipase inhibitory activity and structural characterization of acacia bark proanthocyanidins. Journal of Natural Products.74 (2):119-128.
- 59. Lakhtakia, R. (2013).** The History of Diabetes Mellitus. Archive of Sultan Qaboos University Medical Journal. 13(3): 368–37.
- 60. Laoufi, H., Benariba, N., Adjdir, S., & Djaziri, R. (2017).** In vitro α -amylase and α -glucosidase inhibitory activity of *Ononis angustissima* extracts. Journal of Applied Pharmaceutical Science. 7(02): 191-198.
- 61. Lecleire, S. (2008).** Digestion et absorption des nutriments. Cahiers de Nutrition et de Diététique. 43: 45–50.
- 62. Mahdi, S., Azzi, R., & Lahfa, F. B. (2020).** Evaluation of in vitro α -amylase and α -glucosidase inhibitory potential and hemolytic effect of phenolic enriched fractions of the

aerial part of *Salvia officinalis* L. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 14(4): 689-694.

63. Marles, R.J., &Farnsworth, N.R., (1995).Antidiabetic plants and their active constituents. Phytomedicine. 2: 13-189.

64. Marmouzi, I., Kharbach, M.,& El Jemli, M.,Bouyahya, A.,Cherrah, Y.,&My El Abbes, F.(2019). Antidiabetic, dermatoprotective, antioxidant and chemical functionalities in *Zizyphus lotus* leaves and fruits. Industrial Crops and Products. 132:134-139.

65. Marsaudon, E. (2011).Le diabète : Les 200 questions clés pour mieux vivre. Edition Ellébore: France.

66. Miao, M., Jiang, B., Jiang, H., Zhang, T., &Li, X. (2015).Interaction mechanism between green tea extract and human α -amylase for reducing starch digestion. Food Chemistry .186:20–25.

67. Miao, M., Jiang, H., Jiang, B., Li, Y., Cui, S. W.,& Zhang, T.(2014a).Structure elucidation of catechins for modulation of starch digestion. LWT- Food Science and Technology. 57(1):188–193.

68. Miao, M., Jiang, H., Jiang, B.,Zhang, T.,Cui, S. W. &Jin, Z. (2014b). Phytonutrients for controlling starch digestion: Evaluation of grape skin extract. Food Chemistry. 145:205–211.

69. Miao, M., Jiang, H.,Jiang, B., Li, Y.,Cui, S. W.,& Jin, Z. (2013). Elucidation of structural difference in theaflavins for modulation of starch digestion. Journal of Functional Foods. 5 (4):2024–2029.

70. Miara, M.D., Bendif, H., Ait Hammou, M., Teixidor-Toneu, I. (2018). Ethnobotanical survey of medicinal plants used by nomadic peoples in the Algerian steppe. Journal of Ethnopharmacology. 219: 248-256.

71. Mlata, S. (2013).Description du diabète de type 1 dans une population de l'extrême ouest Algérien. Mémoire de Master. Université Abou Bekr Belkaid –Tlemcen. Spécialité : Biologie et Santé.

72. Mohammed, A., Ibrahim, M. A., & Islam, M. S. (2014). African medicinal plants with antidiabetic potentials: A review. Planta Medica. 80(05) : 354-377.

- 73. Monnier, L., & Colette, C. (2014).** Diabétologie. In : Définitions et classifications des états diabétiques. Elsevier Masson SAS: Paris: Elsevier Masson SAS.
- 74. Napoli, E., Siracusa, L., & Ruberto, G. (2020).** New tricks for old guys recent developments in the chemistry, biochemistry, applications and exploitation of selected species from the Lamiaceae family. *Chemistry & Biodiversity*. Doi:10.1002/cbdv.201900677.
- 75. Ng, K., Gu, C., Zhang, H., & Patri, C.Y. (2015).** Evaluation of alpha amylase and alpha glucosidase inhibitory activity of flavonoids. *International Journal of Nutrition Sciences*. 2(6):1-6.
- 76. Nistor Baldea, L.A., Martineau, L.C., Benhaddou-Andaloussi, A., Arnason, J.T., Lévy, É., & Haddad, P.S. (2010).** Inhibition of intestinal glucose absorption by anti-diabetic medicinal plants derived from the James Bay Cree traditional pharmacopeia. *Journal of Ethnopharmacology*. 132: 473–482.
- 77. Noor, Z. I., Ahmed, D., Rehman, H. M., Qamar, M. T., Froeyen, M., Ahmad, S., & Mirza, M. U. (2019).** In Vitro Antidiabetic, Anti-Obesity and Antioxidant Analysis of *Ocimum basilicum* Aerial Biomass and in Silico Molecular Docking Simulations with Alpha-Amylase and Lipase Enzymes. *Biology*. 8(4): 92.
- 78. (OMS) Organisation Mondiale de la santé. (2016).** Global report on diabetes. World Health Organization.
- 79. Ouffai, K., Azzi, R., Abbou, F., Mahdi, S., El Haci, I.A., Belyagoubi-Benhammou, N., Atik Bekkara, F., & Lahfa, F. (2021).** Phenolics compounds, evaluation of Alpha-amylase, alpha-glucosidase inhibitory capacity and antioxidant effect from *Globularia alypum L.* *Vegetos*. <https://doi.org/10.1007/s42535-021-00211-3>.
- 80. Pasquel, F.J., & Umpierrez, G.E. (2014).** Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes Care*. 37(11): 3124–31.
- 81. Prison & Nathalie. (2016).** Prise en charge de diabète gestationnel: endocrinologie et nutrition article originale.
- 82. Quan, N.V., Xuan, T.D., Tran, H.D., Thuy, N.T.D., Trang, L.T., Huong, C.T., Yusuf, A., & Tuyen, P.T. (2019).** Antioxidant, α -amylase and α -glucosidase inhibitory activities and potential constituents of *Canarium tramdenum* bark. *Molecules*. 24: 605.

- 83. Saeed, R., & Ahmed, D. (2015).** Bioactive compounds from *Carissa opaca* roots and xanthine oxidase and alpha-amylase inhibitory activities of their methanolic extract and its fractions in different solvents. *Pharmacognosy Research*. 7 : 295–301.
- 84. Sahraoui, K.H., & Habara, N. (2019).** Evaluation de l'Activité Antidiabétique D Aqueux obtenus par trois Méthodes extraction à Partir Des feuilles *d'Olea europea*. Mémoire de Master. Université Mohamed Khi der de Biskra. Spécialité : Biochimie appliquée.
- 85. Saini, R., Saini, H. S., & Dahiya, A., (2017).** Amylases: Characteristics and industrial applications. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* .6: 1865-1871.
- 86. 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: 141-183.
- 87. Sanni, O., Erukainure, O. L., Chukwuma, C. I., Koorbanally, N. A., Ibeji, C. U., & Islam, M. S. (2019).** *Azadirachta indica* inhibits key enzyme linked to type 2 diabetes in vitro, abates oxidative hepatic injury and enhances muscle glucose uptake ex vivo. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 109 : 734–743.
- 88. Scheen, A.J. (2015).** Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2: perspectives historique et médico-économique. *Médecine des maladies Métaboliques*. 9(2) : 186-197.
- 89. Soni, L. K., Dobhal, M. P., Arya, D., Bhagour, K., Parasher, P., & Gupta, R. S. (2018).** In vitro and in vivo antidiabetic activity of isolated fraction of *Prosopis cineraria* against streptozotocin-induced experimental diabetes: A mechanistic study. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 108: 1015–1021.
- 90. Souza, P. M., Oliveira, P. & Magalhães, S. (2010).** Application of microbial α -amylase in industry. *Brazilian Journal of Microbiology*. (41): 850-861.
- 91. Su, X., Duan, J., Jian, Y., Shi, J., & Kakida, Y. (2006).** Effect of soaking condition on the antioxidant potentials of *colongtea* . *Jornal of Foods composition and Analysis* .19 .348- 353.
- 92. Talba, M. A., Miaffo, D., Poualeu Kamani, S. L., Kamanyi, A., & Wansi, S. L. (2019).** Antioxidant Properties and Digestive Enzyme Inhibitory Activity of the Aqueous Extract from Leafy Stems of *Cissus polyantha*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2019: Article ID 7384532 1–7.

- 93. Tella, Ch., Ayad, N. El. H., & Boulhadid, R. (2016).** Enquête ethnobotanique à propos des plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel du diabète de type 2 dans la région de Constantine. Mémoire de Master. Université des Frères Mentouri Constantine. Spécialité : Toxicologie et Santé.
- 94. Telli, A., Esnault, M. A., & Ould El Hadj Khelil, A. (2016).** An ethnopharmacological survey of plants used in traditional diabetes treatment in south-eastern Algeria (Ouargla province). *Journal of Arid Environments*. 127: 82–92.
- 95. Thalapaneni, N. R., Chidambaram, K. A., Ellappan, T., Sabapathi, M. L., & Mandal, S. C. (2008).** Inhibition of Carbohydrate Digestive Enzymes by *Talinum portulacifolium* (Forssk) Leaf Extract. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 5(1).
- 96. Thengyai, S., Thiantongin, P., Sontimuang, C., Ovatlarnporn, C., & Puttarak, P. (2019).** α -glucosidase and α -amylase inhibitory activities of medicinal plants in Thai antidiabetic recipes and bioactive compounds from *Vitex glabrata R. Br. stem bark*. *Journal of Herbal Medicine*. 100302. doi:10.1016/j.hermed.2019.100302.
- 97. Tlili, N., & Sarikurkcu, C. (2020).** Bioactive compounds profile, enzyme inhibitory and antioxidant activities of water extracts from five selected medicinal plants. *Industrial Crops and Products*. 151: 112448.
- 98. Upadhyay, S., & Dixit, M. (2015).** Role of polyphenols and other phytochemicals on molecular signaling. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2015 :Article ID 504253.
- 99. Veiga, M., Costa, E. M., Silva, S., & Pintado, M. (2018).** Impact of plant extracts upon human health: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 60(5):873-886.
- 100. Venkatesan, T., Choi, Y.W., Kim, Y.K. (2019).** Impact of different extraction solvents on phenolic content and antioxidant potential of *pinus densifora* bark extract. *Hindawi BioMed Research International*. Doi. <https://doi.org/10.1155/2019/3520675>.
- 101. Wendland, E.M., Torloni, M.R., Falavigna, M., Trujillo, J., Dode, M.A., Campos, M.A., Duncan, B.B., & Schmidt, M.I. (2012).** Gestational diabetes and pregnancy outcomes: a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy Childbirth*. 12: 23.

- 102. Xiao, J. B., Ni, X. L., Kai, G. Y., & Chen, X. Q. (2013).** A review on structure-activity relationship of dietary polyphenols inhibiting alpha-amylase. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 53(5): 497–506.
- 103. Yardley, J.E., & Colberg, S.R. (2017).** Update on management of type 1 diabetes and type 2 diabetes in athletes. *Current Sports Medicine Reports*. 16: 38– 44.
- 104. Yilmazer-Musa, M., Griffith, A. M., Michels, A. J., Schneider, E., & Frei, B. (2012).** Grape seed and tea extracts and catechin 3-gallates are potent inhibitors of a-amylase and a-glucosidase activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* .60(36):8924–8929.
- 105. Zeng, L., Zhang, G. W., Lin, S. Y., & Gong, D. M. (2016).** Inhibitory mechanism of apigenin on alpha-glucosidase and synergy analysis of flavonoids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* .64(37): 6939–6949.
- 106. Zengin, G., Sarikurkcu, C., Gunes, E., Uysal, A., Ceylan, R., Uysal, S., Gungor, H., & Aktumsek, A. (2015).** Two Ganoderma species: profiling of phenolic compounds by HPLC-DAD, antioxidant, antimicrobial and inhibitory activities on key enzymes linked to diabetes mellitus, Alzheimer's disease and skin disorders. *Food and Function*. 6 : 2794–2802.
- 107. Zerriouh, M. (2015).** Contribution à l'étude phytochimique et activité antidiabétique de *Hammada scoparia* (Pomel) «Remth ». Thèse de doctorat. Université Abou Bekr Belkaid – Tlemcen. Spécialité : Biologie.
- 108. Zhang, Q., Han, Y., Xiao, H. (2017).** Microbiol α -amylase: a biomolecule overview. *Process Biochem*. 53 : 88-101.
- 109. Zoubiri, L., (2012).** Production d'alpha amylase par des moisissures cultivées sur milieu à base de rebuts de dattes. Mémoire de Magister. Université Mentouri, Institut de la Nutrition de l'Alimentation et des Technologies Agro-alimentaires (INATAA), Constantine, Algérie. Spécialité : Biotechnologie Alimentaire.

Sites internet consultés

1. **(FID) Fédération Internationale du Diabète.** Atlas du diabète de la FID. 8e éd. Bruxelles: FID; 2018 : <http://www.diabetesatlas.org/> (consulté le 16 mai 2021).
2. **(FID) Fédération Internationale du Diabète.** Atlas du diabète de la FID. 9e éd. Bruxelles: FID; 2019: <http://www.diabetesatlas.org/> (consulté le 16 mai 2021).
3. **(OMS) Organisation Mondiale de la santé. (2002).** Diabète sucré, Aide-mémoire N°138. WHO, Geneva. Consultable sur: "<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs138/fr/>" (consulté le 18 mai 2021).
4. **(OMS) Organisation Mondiale de Santé. (2017)** la démence <http://www.who.int/médiacentre/factsheets/Fs362/Fr> (consulté le 20 mai 2021).