République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université ABOU BEKR BELKAID – TLEMCEN
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et Sciences de la Terre et de l'Univers
DÉPARTEMENT : ÉCOLOGIE ET ENVIRONNEMENT

MÉMOIRE

Présenté par

BEMRAH AHMED ALI

En vue de l'obtention du diplôme de

Master en Ecologie et Environnement

Spécialité : Toxicologie Industrielle et Environnementale

Thème

Étude in silico de la toxicité du sémaglutide et des propriétés amaigrissantes de *Gymnema sylvestre*

Soutenu publiquement le 24/06/2026 devant le jury composé de :

Président	M. MAHI ABDELHAKIM	MCA	Université de Tlemcen
Encadrante	Mme MEDJDOUB HOURIA	MCA	Université de Tlemcen
Examinatrice	Mme ABDELLI IMANE	Professeur	Université de Tlemcen

Année universitaire 2025/2026

Dédicaces

Avant toute chose, je rends grâce à Dieu Tout-Puissant pour m'avoir accordé la santé, la patience et la persévérance nécessaires à l'accomplissement de ce travail*.*

Je dédie ce modeste travail,

À mes très chers parents*, En témoignage de mon profond amour, de mon respect et de mon infinie gratitude. Merci pour tous les sacrifices consentis afin de m'offrir les meilleures conditions pour réussir, pour votre soutien constant, vos encouragements et votre confiance qui m'ont toujours accompagné. Ce mémoire est le fruit de vos efforts autant que des miens. .....****que Dieu vous garde***

À mon frère et ma sœur*, Pour leur affection, leur soutien et leur présence tout au long de mon parcours. Que ce travail soit l'expression de ma reconnaissance et de mon attachement sincère.*

À toute ma famille*, Pour ses prières, ses encouragements et son soutien moral qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire.*

À mes amis *et à toutes les personnes qui me sont chères,*
Pour leur présence, leur bienveillance et les précieux moments partagés durant ces années d'études.

Enfin, à tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à l'aboutissement de ce travail.
Je leur adresse cette dédicace avec toute ma gratitude et ma reconnaissance.

Remerciements

*J'exprime également ma profonde gratitude à Madame la Professeure **Mokhtari-Soulimane Nassima Amal**, Doyenne de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la Terre et de l'Univers, pour son engagement au service de la communauté universitaire ainsi que pour l'intérêt qu'elle porte aux étudiants.*

*J'adresse mes plus sincères remerciements à mon encadrante, Madame **Medjdoub Houria** , pour la confiance qu'elle m'a accordée, sa disponibilité, ses précieux conseils et la qualité de son encadrement. Son soutien et ses orientations scientifiques ont grandement contribué à la réalisation de ce mémoire*

*Je tiens à remercier chaleureusement Monsieur **MAHI ABDELHAKIM**, pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider le jury de soutenance de ce mémoire et pour sa contribution active à ma formation en Toxicologie.*

*Mes remerciements s'adressent également à Madame **Hassani née Abdelli Imane** pour avoir accepté d'examiner ce travail. Je lui suis reconnaissant pour le temps consacré à son évaluation ainsi que pour l'intérêt porté à cette étude.*

*Je tiens aussi à exprimer ma gratitude à Monsieur **Hassani Fayçal**, Chef du département d'écologie et environnement pour son dévouement, son engagement et ses efforts au service des étudiants et de l'institution.*

*Je remercie également Monsieur **Bekkal Brikci Sohayb** pour son aide précieuse, sa disponibilité et son soutien tout au long de la réalisation de ce travail.*
*Mes remerciements vont aussi à **l'ensemble des enseignants** qui ont contribué à ma formation universitaire et m'ont transmis leurs connaissances avec rigueur et passion.*
Je remercie enfin mes camarades et collègues avec lesquels j'ai partagé de nombreux moments d'apprentissage, d'entraide et de convivialité durant mon parcours universitaire.

*Pour terminer, j'adresse ma reconnaissance la plus profonde à **mes parents**, à **mon frère** et à **ma sœur**. Leur amour, leur soutien indéfectible et leurs encouragements constants ont été ma plus grande source de motivation.*

Résumé

Ce travail de recherche adopte une méthodologie *in silico* rigoureuse pour explorer deux axes thérapeutiques cruciaux dans la prise en charge des maladies métaboliques contemporaines : l'obésité et le diabète de type 2. L'étude se divise en deux volets complémentaires, alliant pharmacologie moderne et phytochimie. Le sémaglutide, agoniste des récepteurs du GLP-1, représente une révolution dans le traitement de l'obésité, et notre étude a consisté à réaliser une évaluation approfondie de son profil de sécurité structurelle. Grâce à des outils bio-informatiques de prédiction de toxicité (ADMET), nous avons analysé le comportement pharmacocinétique et les risques potentiels liés à sa structure chimique. L'analyse met en lumière l'efficacité biologique du sémaglutide tout en soulignant les enjeux de santé publique liés à son usage médical, notamment les dérives observées avec son utilisation à des fins esthétiques qui exposent la population générale à des risques métaboliques mal maîtrisés. Face aux limites des traitements synthétiques, l'exploration des sources naturelles demeure une voie prometteuse, c'est pourquoi nous nous sommes intéressés aux propriétés antidiabétiques et amaigrissantes de *Gymnema sylvestre*. Au-delà de ses effets régulateurs sur la glycémie, cette plante est étudiée ici pour son potentiel amaigrissant majeur, agissant comme un levier thérapeutique contre la prise de poids. Par des techniques de docking moléculaire, nous avons modélisé les interactions entre l'acide gymnémique et des cibles protéiques majeures, telles que le récepteur GLP-1R, le cotransporteur sodium-glucose SGLT1, et diverses enzymes digestives. En interagissant avec ces cibles, ce composé naturel limite l'absorption intestinale des nutriments, offrant ainsi des perspectives innovantes pour réduire l'apport calorique, gérer le poids et agir sur les mécanismes physiopathologiques liant le surpoids aux désordres métaboliques.

Mots-clés : Sémaglutide, Obésité , *In silico*, *Gymnema sylvestre* , Acide gymnémique, Docking moléculaire, GLP-1R , Perte de poids.

ملخص

تعتمد هذه الدراسة البحثية على منهجية حاسوبية دقيقة (*In Silico*) لاستكشاف محورين علاجيين أساسيين في تدبير الأمراض الاستقلابية المعاصرة، وهما السمنة وداء السكري من النمط الثاني. وتنقسم الدراسة إلى شقين متكاملين يجمعان بين علم الأدوية الحديث والكيمياء النباتية. يمثل السيماجلوتيد (Sémaglutide) ، بوصفه ناهضًا لمستقبلات الببتيد الشبيه بالغلوكاغون-1(GLP-1) ، ثورةً علاجية في مجال مكافحة السمنة. وقد ارتكز هذا الجزء من الدراسة على إجراء تقييم معمق لملفه البنيوي من حيث السلامة الحيوية، وذلك بالاعتماد على أدوات المعلوماتية الحيوية الخاصة بالتنبؤ بالخصائص الدوائية والسمية(ADMET) ، بهدف تحليل سلوكه الحركي الدوائي وتحديد المخاطر المحتملة المرتبطة ببنيته الكيميائية. وقد أظهرت النتائج الفعالية البيولوجية للسيماجلوتيد، مع تسليط الضوء في الوقت نفسه على بعض التحديات المرتبطة بالصحة العمومية الناتجة عن استعماله الطبي، لا سيما التجاوزات المسجلة في استخدامه لأغراض تجميلية، والتي قد تعرض الأفراد لمخاطر استقلابية غير محكمة التحكم. وفي ظل محدودية بعض العلاجات الاصطناعية، يظل البحث عن بدائل طبيعية مسارًا واعدًا، ولذلك تم التركيز على دراسة الخصائص المضادة للسكري والمساعدة على إنقاص الوزن لنبات الجيمنيما سيلفستر .(*Gymnema sylvestre*) وإلى جانب دوره في تنظيم مستويات الغلوكوز في الدم، تم تقييم هذه النبتة من حيث قدرتها المحتملة على مكافحة السمنة، باعتبارها عاملًا علاجيًا يسهم في الحد من زيادة الوزن.

وباستخدام تقنيات الإرساء الجزيئي(Molecular Docking) ، تمت نمذجة التفاعلات بين حمض الجيمنيميك (Gymnemic Acid)وعدد من الأهداف البروتينية الرئيسية، من بينها مستقبلGLP-1R ، والناقل المشترك للصوديوم والغلوكوز(SGLT1) ، إضافة إلى مجموعة من الإنزيمات الهاضمة. ومن خلال تفاعله مع هذه الأهداف الحيوية، يساهم هذا المركب الطبيعي في الحد من الامتصاص المعوي للمغذيات، مما يفتح آفاقًا علاجية مبتكرة لتقليل المدخول الحراري، والتحكم في الوزن، والتأثير في الآليات الفيزيولوجية المرضية التي تربط بين زيادة الوزن والاضطرابات الاستقلابية.

الكلمات المفتاحية :السيماجلوتيد، السمنة، الدراسات الحاسوبية(*In Silico*) ، *Gymnema sylvestr*e، حمض الجيمنيميك، الإرساء الجزيئي، مستقبلGLP-1R ، فقدان الوزن.

Abstract

This research utilizes an advanced in silico methodology to explore two critical therapeutic axes in the management of metabolic disorders, specifically obesity and type 2 diabetes, integrating modern pharmacological assessment with phytochemical analysis. Semaglutide, a GLP-1 receptor agonist, has emerged as a cornerstone in obesity treatment, and our work evaluates its structural safety profile using predictive ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity) tools. Beyond documenting its biological efficacy, this research addresses the significant public health concerns associated with its widespread misuse for weight loss, emphasizing the necessity of medical supervision to mitigate potential risks and ensure patient safety. To identify potent natural alternatives, we investigated the dual anti-diabetic and anti-obesity properties of *Gymnema sylvestre*. While traditionally valued for glycemic control, our study highlights the significant anti-obesity properties of this plant, positioning it as a potent natural strategy for weight management. Through molecular docking simulations, we modeled the interaction between gymnemic acid and key therapeutic targets, including the GLP-1R receptor, the SGLT1 glucose transporter, and various digestive enzymes involved in carbohydrate hydrolysis. The findings demonstrate that gymnemic acid effectively inhibits intestinal carbohydrate absorption, serving as a direct pathway for reducing caloric intake and addressing the complex metabolic pathways linking weight gain and chronic conditions.

Keywords: Semaglutide, Obesity, *In silico, Gymnema sylvestre,* Gymnemic acid, Molecular docking, GLP-1R , Weight loss

Table de matière

Liste des tableaux

Liste des Figures

Liste des Abréviations

Introduction Générale.....01

Partie I : Synthèse bibliographique

CHAPITRE I : SURPOIDS ET OBÉSITÉ

1. Introduction 03

2. Définition du surpoids et de l'obésité 03

3. Épidémiologie du surpoids et de l'obésité 04

4. Causes et facteurs de risque 06

4.1. Facteurs génétiques et épigénétiques 06

4.2. Facteurs environnementaux et comportementaux.....07

4.3. Facteurs alimentaires.....07

4.4. Sédentarité.....07

5. Physiopathologie de l'obésité.....07

6. Évaluation de l'obésité 08

7. Complications de l'obésité 09

7.1. Complications métaboliques 09

7.2. Complications cardiovasculaires 09

7.3. Complications psychologiques et sociales 09

8. Prévention et traitement de l'obésité 10

Conclusion 11

CHAPITRE II : DIABÈTE SUCRÉ

1. Introduction 12

2. Définition du diabète selon les classifications internationales 12

3. Épidémiologie du diabète à l'échelle mondiale, africaine et algérienne 13

4. Classification et étiologies du diabète 15

4.1. Diabète de type 1 (DT1) 15

4.2. Diabète de type 2 (DT2) 15

4.3. Diabète gestationnel 15

4.4. Autres types spécifiques de diabète 16

5. Physiopathologie du diabète de type 2 16

6. Complications du diabète 17

7. Stratégies de prise en charge et de traitement 18

7.1. Mesures hygiéno-diététiques et molécules d'origine naturelle 18

7.2. Cibles thérapeutiques et approches *in silico* 19

7.3. Insulinothérapie 19

Conclusion 20

CHAPITRE III : MÉDICAMENTS DU DIABÈTE ET DE L'OBÉSITÉ

1. Introduction 21

2. Principales classes d'antidiabétiques 21

3. Médicaments de l'obésité 24

3.1. Analogues du GLP-1 et injections amaigrissantes 25

3.1.1. Mécanisme d'action 25

3.1.2. Effets sur le poids 26

3.1.3. Effets indésirables 26

3.1.4. Utilisation hors AMM 26

3.2. Sémaglutide 26

3.2.1. Historique 26

3.2.2. Structure chimique 27

3.2.3. Mécanisme d'action 27

3.2.4. Pharmacocinétique 27

3.2.5. Pharmacodynamie 28

3.2.6. Indications thérapeutiques 28

3.2.7. Utilisation pour l'amaigrissement 28

3.2.8. Effets secondaires 28

3.2.9. Toxicité et sécurité 29

3.2.10. Alertes sanitaires et surveillance 30

3.2.11. Mésusage, automédication et alerte mondiale de l'OMS 30

3.2.12. Place du sémaglutide dans la thérapeutique moderne 30

Conclusion 32

CHAPITRE IV : PLANTES MÉDICINALES ET GYMNEMA SYLVESTRE

1. Plantes médicinales 33

1.1. Définition et importance des plantes médicinales 33

1.2. Les huiles essentielles dans les plantes médicinales : propriétés et structure 33

2. *Gymnema sylvestre* 34

2.1. Classification botanique 34

2.2. Synonymes et appellations 35

2.3. Description botanique 35

2.4. Répartition géographique et habitat 35

2.5. Composition phytochimique et fraction volatile 36

2.5.1. Huile essentielle de *Gymnema sylvestre* 37

2.6. Usages traditionnels et thérapeutiques 37

2.7. Extraction des composés actifs et influence des méthodes modernes 38

2.7.1. Extraction aqueuse et hydroalcoolique 38

2.7.2. Extraction par solvants de polarité croissante 38

2.7.3. Techniques modernes et fluides supercritiques 38

2.8. Propriétés pharmacologiques et mécanismes d'action 38

2.8.1. Activité antidiabétique et hypoglycémiante 39

2.8.2. Activité amaigrissante et mécanismes métaboliques 39

2.8.3. Activité antimicrobienne de la fraction volatile 39

2.8.4. Activité antioxydante 40

2.9. Toxicité et sécurité d'emploi 40

2.9.1. Toxicité aiguë et subaiguë 40

2.9.2. Effets indésirables, contre-indications et interactions 40

2.10. Perspectives thérapeutiques 41

Conclusion 41

PARTIE II : MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. Présentation du travail et objectifs 42

2. Molécules étudiées 42

3. Cibles biologiques étudiées 42

3.1. GLP-1R 42

3.2. α-Amylase 42

3.3. α-Glucosidase 43

3.4. SGLT1 43

4. Matériel informatique 43

4.1. Matériel utilisé 44

4.2. Logiciels et bases de données 45

5. Méthodologie 47

5.1. Approche théorique 48

5.2. Préparation du ligand 50

5.3. Préparation des cibles protéiques 51

5.4. Docking moléculaire 54

PARTIE III : RÉSULTATS ET DISCUSSION

1. Résultats du docking moléculaire 56

1.1. GLP-1R 57

1.1.1Analyse des interactions moléculaires 59

1.1.2Discussion des résultats du docking moléculaire 60

1.2. Alpha-Glucosidase 61

1.2.1Analyse des interactions moléculaires 63

1.2.2Discussion des résultats du docking moléculaire 64

1.3. Alpha-amylase 65

1.3.1Analyse des interactions moléculaires 68

1.3.2 Discussion des résultats du docking moléculaire 69

1.4. SGLT1 73

1.4.1 Analyse des interactions moléculaires 76

1.4.2 Discussion des résultats du docking moléculaire 76

2. Résultats des Propriétés pharmacocinétiques et de toxicité de sémaglutide 77

2.1Discussion du profil pharmacocinétique et toxicologique 79

3.Resultats des Propriétés pharmacocinétiques et de toxicité de l'acide gymnémique 80

3.1Discussion du profil pharmacocinétique et toxicologique 82

CONCLUSION GÉNÉRALE 83
PERSPECTIVES.....84
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....85

Liste des tableaux

Tableau 1 : Différentes classes thérapeutiques utilisées dans le traitement du diabète	23
Tableau 2 : Classification botanique de Gymnema sylvestre	34
Tableau 3 : Structure 2D de l'acide gymnémique	51
Tableau 4 : Analyse du docking moléculaire du complexe acide gymnémique–GLP-1R	56
Tableau 5 : Analyse du docking moléculaire du complexe GLP-1R–danuglipron (ligand de référence)	58
Tableau 6 : Analyse du docking moléculaires du complexe acide gymnémique–α-glucosidase (PDB ID : 2QMJ)	61
Tableau 7 : Analyse du docking moléculaires du complexe α-glucosidase–β-N-acétylglucosamine (ligand de référence)	62
Tableau 8 : Analyse du docking moléculaires du complexe acide gymnémique–α-amylase (PDB ID : 1OSE)	65
Tableau 9 : Analyse du docking moléculaires du complexe α-amylase (PDB ID : 1OSE)–β-D-glucopyranose (ligand de référence)	67
Tableau 10 : Analyse du docking moléculaires du complexe α-amylase (PDB ID : 3BAJ)–acarbose (ligand de référence)	69
Tableau 11 : Analyse du docking moléculaires du complexe acide gymnémique–α-amylase (PDB ID : 3BAJ)	71
Tableau 12 : Analyse du docking moléculaires du complexe SGLT1–phlorizine (ligand de référence)	74
Tableau 13 : Analyse du docking moléculaires du complexe acide gymnémique–SGLT1	75
Tableau 14 : Propriétés physicochimiques du sémaglutide	77
Tableau 15 : Évaluation in silico du potentiel toxique du sémaglutide à l'aide de ToxinPred	78
Tableau 16 : Propriétés pharmacocinétiques et de toxicité d'acide gymnemique .	80
Tableau 17 : Propriétés moléculaires de l'acide gymnémique	81

Liste des figures

Figure 1. L'obésité dans le monde 04
Figure 2. L'obésité en afrique 05
Figure 3. L'obésité en algérie 06
Figure 4. Nombre de personnes atteintes de diabète dans le (monde, Afrique ,Algérie) 14
Figure 5. Dispositifs d'injection sous-cutanée utilisés dans le traitement du diabète et de l'obésité 25
Figure 6. *Gymnema sylvestre* 35
Figure 7. Répartition géographique de *Gymnema sylvestre* 36
Figure 8. Banque de données RCSB 44
Figure 9. Base de données PUBCHEM 45
Figure 10. Interface de swissadme 46
Figure 11. Interface de toxinpred 47
Figure 12. Complexe enzyme–ligand 50
Figure 13. Structure 3D de la protéine GLP-1R (PDB id : 7LCI) 52
Figure 14. Structure 3D de la protéine α-glucosidase (PDB id : 2QMJ) 52
Figure 15. Structure 3D de la protéine α-amylase (PDB id : 1OSE) 53
Figure 16. Structure 3D de la protéine α-amylase (PDB id : 3BAJ) 53
Figure 17. Structure 3D de la protéine sglt1 (PDB id : 7SL8) 54
Figure 18. Protocole des calculs du docking moléculaire 55
Figure 19. Représentation 2d du complexe acide gymnémique–GLP-1R 57
Figure 20. Représentation 3d du complexe acide gymnémique–GLP-1R 57
Figure 21. Représentation 2d du complexe GLP-1R–danuglipron 59
Figure 22. Représentation 3d du complexe GLP-1R–danuglipron 59
Figure 23. Représentation 2d du complexe acide gymnémique–α-glucosidase (2QMJ) 61
Figure 24. Représentation 3d du complexe acide gymnémique–α-glucosidase (2QMJ) 62
Figure 25. Représentation 2d du complexe α-glucosidase–β-n-acétylglucosamine 63
Figure 26. Représentation 3d du complexe α-glucosidase–β-n-acétylglucosamine 63
Figure 27. Représentation 2d du complexe acide gymnémique–α-amylase (1OSE) 66
Figure 28. Représentation 3d du complexe acide gymnémique–α-amylase (1OSE) 66
Figure 29. Représentation 2d du complexe α-amylase (1OSE)–β-d-glucopyranose 67

Figure 30. Représentation 3d du complexe α-amylase (1OSE)–β-d-glucopyranose 68
Figure 31. Représentation 2d du complexe α-amylase (3BAJ)–acarbose.....70
Figure 32. Représentation 3d du complexe α-amylase (3BAJ)–acarbose.....71
Figure 33. Représentation 2d du complexe acide gymnémique–α-amylase (3BAJ) 72
Figure 34. Représentation 3d du complexe acide gymnémique–α-amylase (3BAJ) 72
Figure 35. Représentation 2d du complexe sglt1–phlorizine.....74
Figure 36. Représentation 3d du complexe sglt1–phlorizine.....75
Figure 37. Représentation 2d du complexe acide gymnémique–SGLT1.....76
Figure 38. Représentation 3d du complexe acide gymnémique–SGLT1.....76

Liste des abréviations

ABTS : Acide 2,2′-azinobis-(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique)

ACC : Acétyl-CoA carboxylase

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion

ADMET : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

AMPK : AMP-Activated Protein Kinase (Protéine kinase activée par l'AMP)

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

ATP : Adénosine Triphosphate

AVC : Accident vasculaire cérébral

BIA : Bioelectrical Impedance Analysis (Analyse par impédancemétrie bioélectrique)

CI_{50} (IC50) : Concentration inhibitrice 50 %

CO_2 : Dioxyde de carbone

C/EBP-α : CCAAT/Enhancer-Binding Protein Alpha

DEXA : Dual-Energy X-ray Absorptiometry (Absorptiométrie biphotonique à rayons X)

DPP-4 : Dipeptidyl Peptidase-4

DPPH : 2,2-Diphényl-1-picrylhydrazyle

DT1 : Diabète de type 1

DT2 : Diabète de type 2

EAU : Extraction Assistée par Ultrasons

EAM : Extraction Assistée par Micro-ondes

EPAC2 : Exchange Protein Activated by cAMP 2

ERO / ROS : Espèces Réactives de l'Oxygène

FDA : Food and Drug Administration

GC-MS : Chromatographie en Phase Gazeuse couplée à la Spectrométrie de Masse

GIP : Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide

GLP-1 : Glucagon-Like Peptide-1

GLP-1R : Récepteur du Glucagon-Like Peptide-1

GLUT-2 : Glucose Transporter Type 2

GLUT-4 : Glucose Transporter Type 4

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HDL : High-Density Lipoprotein

HE : Huile essentielle

hERG : Human Ether-à-go-go Related Gene

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale

IA2 : Insulinoma-Associated Protein 2

IDF : International Diabetes Federation

IL-6 : Interleukine-6

IMC : Indice de masse corporelle

in silico : Étude réalisée par simulation informatique

IRS-1 : Insulin Receptor Substrate-1

kcal/mol : Kilocalorie par mole

LGA : Algorithme Génétique Lamarckien

LDL : Low-Density Lipoprotein (Lipoprotéines de faible densité)

MODY : Maturity-Onset Diabetes of the Young

mTOR : Mammalian Target of Rapamycin

NAFLD : Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

NCD : Non-Communicable Diseases

NCBI : National Center for Biotechnology Information

NEM 2 : Néoplasie endocrinienne multiple de type 2

NPY : Neuropeptide Y

OMS / WHO : Organisation Mondiale de la Santé

PDB : Protein Data Bank

PDB ID : Identifiant de la structure dans la Protein Data Bank

PDBQT : Protein Data Bank, Partial Charge (Q), Atom Type (T)

PI3K : Phosphatidylinositol 3-Kinase

PKA : Protéine Kinase A

PK : Pharmacocinétique

pkCSM : Pharmacokinetics of Small Molecules

PPAR-γ : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma

PubChem : Public Chemical Database

QSAR : Quantitative Structure–Activity Relationship

RCSB : Research Collaboratory for Structural Bioinformatics

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

SDF : Structure Data File

SGLT1 : Sodium-Glucose Cotransporter 1

SGLT2 : Sodium-Glucose Cotransporter 2

SUR1 : Sulfonylurea Receptor 1

T1R2/T1R3 : Récepteurs du goût sucré

TNF-α : Tumor Necrosis Factor Alpha

v/v : Volume/Volume

ZnT8 : Zinc Transporter 8

α-AIB : Acide Alpha-Aminoisobutyrique

α-Amylase : Alpha-amylase

α-Glucosidase : Alpha-glucosidase

Introduction générale

L'augmentation constante des maladies métaboliques représente aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique à l'échelle mondiale. Parmi ces affections, le diabète et l'obésité occupent une place prépondérante en raison de leur forte prévalence, de leur évolution chronique et des nombreuses complications qu'ils engendrent. Ces pathologies sont étroitement liées à des dysfonctionnements complexes du métabolisme glucidique et énergétique, affectant considérablement la qualité de vie des patients et augmentant le risque de maladies cardiovasculaires, rénales et neurologiques (**OMS, 2025).** Face à cette situation préoccupante, le développement de stratégies thérapeutiques efficaces et durables constitue une priorité de la recherche biomédicale **(ADA, 2024).**

Au cours des dernières années, les avancées de la pharmacologie ont permis l'émergence de nouvelles approches thérapeutiques particulièrement prometteuses. Parmi elles, les agonistes des récepteurs du peptide de type glucagon-1 (GLP-1) ont démontré une efficacité remarquable dans le contrôle de la glycémie et la réduction du poids corporel **(Knudsen et Lau, 2019).** Le sémaglutide, molécule appartenant à cette classe thérapeutique, est aujourd'hui utilisé dans plusieurs médicaments commercialisés, notamment Ozempic® pour le traitement du diabète de type 2 et Wegovy® pour la prise en charge de l'obésité. Ces injections amaigrissantes ont suscité un intérêt scientifique considérable en raison de leurs résultats cliniques encourageants et de leur impact sur la gestion des maladies métaboliques **(Wilding et al., 2021)**

Parallèlement, les produits naturels continuent d'attirer l'attention des chercheurs en raison de leur richesse en composés bioactifs susceptibles de présenter des propriétés thérapeutiques intéressantes. Parmi eux, *Gymnema sylvestre* est une plante médicinale traditionnellement utilisée dans le traitement du diabète. Ses principaux constituants, notamment l'acide gymnémique, ont fait l'objet de nombreuses études mettant en évidence leurs effets potentiels sur la régulation du métabolisme glucidique et du poids corporel **(Khan et al., 2019)**

Dans ce contexte, les méthodes de modélisation moléculaire et les outils bioinformatiques occupent une place essentielle dans la découverte et l'évaluation de nouveaux agents thérapeutiques. Le docking moléculaire permet notamment d'étudier les interactions entre une molécule et une cible protéique, d'estimer son affinité de liaison et de mieux comprendre les mécanismes moléculaires susceptibles d'expliquer son activité biologique. En complément, la prédiction in silico des propriétés pharmacocinétiques et toxicologiques constitue une étape importante pour évaluer le profil de sécurité des composés étudiés avant

toute expérimentation approfondie **(Kumar et al., 2023).**

Ainsi, ce travail vise à étudier le potentiel pharmacologique de l'acide gymnémique de *Gymnema sylvestre* en le comparant au sémaglutide, considéré comme une référence thérapeutique dans la prise en charge du diabète et de l'obésité. Une étude de docking moléculaire a été réalisée afin d'évaluer les interactions de l'acide gymnémique avec plusieurs cibles impliquées dans la régulation de la glycémie et du poids corporel, notamment le transporteur SGLT1, les enzymes α-amylase et α-glucosidase ainsi que le récepteur GLP-1R. En outre, une prédiction des propriétés toxicologiques de l'acide gymnémique et du sémaglutide a été effectuée afin de compléter l'évaluation de leur potentiel thérapeutique.

Afin d'atteindre ces objectifs, ce mémoire est structuré en trois parties principales. La première partie est consacrée à une étude bibliographique portant sur le diabète, l'obésité, leurs mécanismes physiopathologiques ainsi que les différentes stratégies thérapeutiques disponibles. Une attention particulière est accordée au sémaglutide, aux injections amaigrissantes actuellement commercialisées et à *Gymnema sylvestre.* La deuxième partie présente le matériel et les méthodes utilisés dans cette étude, notamment les outils bioinformatiques, la préparation des ligands et des cibles protéiques, les protocoles de docking moléculaire ainsi que les méthodes de prédiction toxicologique. Enfin, la troisième partie expose les résultats obtenus et leur discussion, en mettant en évidence les interactions moléculaires observées, les affinités de liaison calculées et les profils toxicologiques prédits pour les composés étudiés. Le mémoire s'achève par une conclusion générale résumant les principaux résultats et proposant des perspectives pour de futures recherches dans le domaine des maladies métaboliques.

Partie I : Synthèse bibliographique

CHAPITRE I : SURPOIDS ET OBÉSITÉ

1. Introduction

L'histoire de l'obésité montre un renversement complet des perceptions, évoluant d'un symbole de fertilité et de survie vers une pathologie métabolique majeure. Durant le Paléolithique, l'accumulation de tissu adipeux représentait un avantage évolutif crucial face aux famines, un concept théorisé sous le nom de « gène économe » **(Mahmoud *et al.*, 2022).** Si l'Antiquité grecque et romaine, à travers Hippocrate et Galien, formalise les premiers risques cliniques liés à un excès pondéral sur la mortalité précoce **(Haslam, 2007)**, le virage quantitatif s'opère au XIXe siècle avec le statisticien Adolphe Quetelet, inventeur de l'indice de masse corporelle. Au XXe siècle, l'industrialisation alimentaire et la sédentarité globale provoquent une transition nutritionnelle sans précédent **(Popkin, 2015)**. Face à cette trajectoire exponentielle, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) reconnaît officiellement l'obésité comme une maladie chronique non transmissible en 1997.

2. Définition du surpoids et de l'obésité

Sur le plan médical, l'obésité se définit comme une maladie systémique chronique, récidivante et multifactorielle, caractérisée par une accumulation anormale ou excessive de tissu adipeux qui compromet la santé **(Blüher, 2019)**. Cette pathologie dépasse le simple stockage d'énergie passive : elle implique une dysfonction des adipocytes et un état d'inflammation chronique de bas grade induit par une sécrétion altérée d'adipokines et de cytokines pro-inflammatoires **(Opazo-Ríos*et al.*, 2020)**.

Cliniquement, l'OMS standardise le diagnostic par l'Indice de Masse Corporelle (IMC), calculé par le rapport du poids sur le carré de la taille :

$$IMC = \frac{\text{POIDS (kg)}}{\text{TAILLE(m)}^2}$$

Le surpoids est défini par un IMC compris entre 25 et 29,9 kg/m², tandis que l'obésité est confirmée à partir d'un IMC égal ou supérieur à 30 kg/m² **(World Health Organization, 2025)**. Les consensus scientifiques récents privilégient désormais sa mesure conjointe avec le tour de taille pour évaluer l'adiposité viscérale.

3. Épidémiologie du surpoids et de l'obésité

Les données épidémiologiques mondiales actuelles révèlent une progression alarmante de la prévalence du surpoids et de l'obésité, touchant désormais plus d'un milliard de personnes à l'échelle planétaire, ce qui représente environ 43,0 % des adultes en surpoids global et 16,0 % en situation d'obésité stricte **(NCD Risk Factor Collaboration, 2024)**. Initialement restreinte aux pays à haut revenu, cette pandémie affecte de manière disproportionnée les pays en développement ou en transition économique, où coexistent paradoxalement la malnutrition et l'obésité (**Figure 01)**.

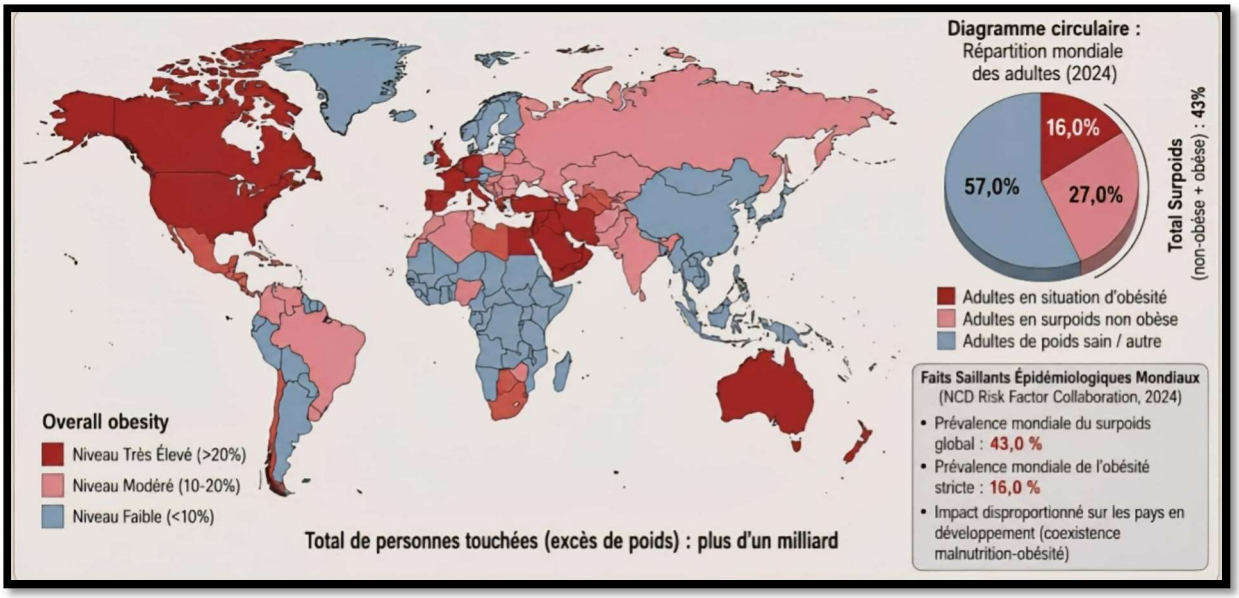


Figure 01. L'obésité dans le monde **(World Health Organization, 2025)**

En Afrique, l'urbanisation rapide et les modifications des habitudes alimentaires ont accéléré cette transition, la prévalence moyenne de l'obésité atteignant désormais 12,5 % avec des disparités régionales marquées entre les hommes (7,1 %) et les femmes (17,9 %) **(World Health Organization, 2025)** (**Figure 02).**

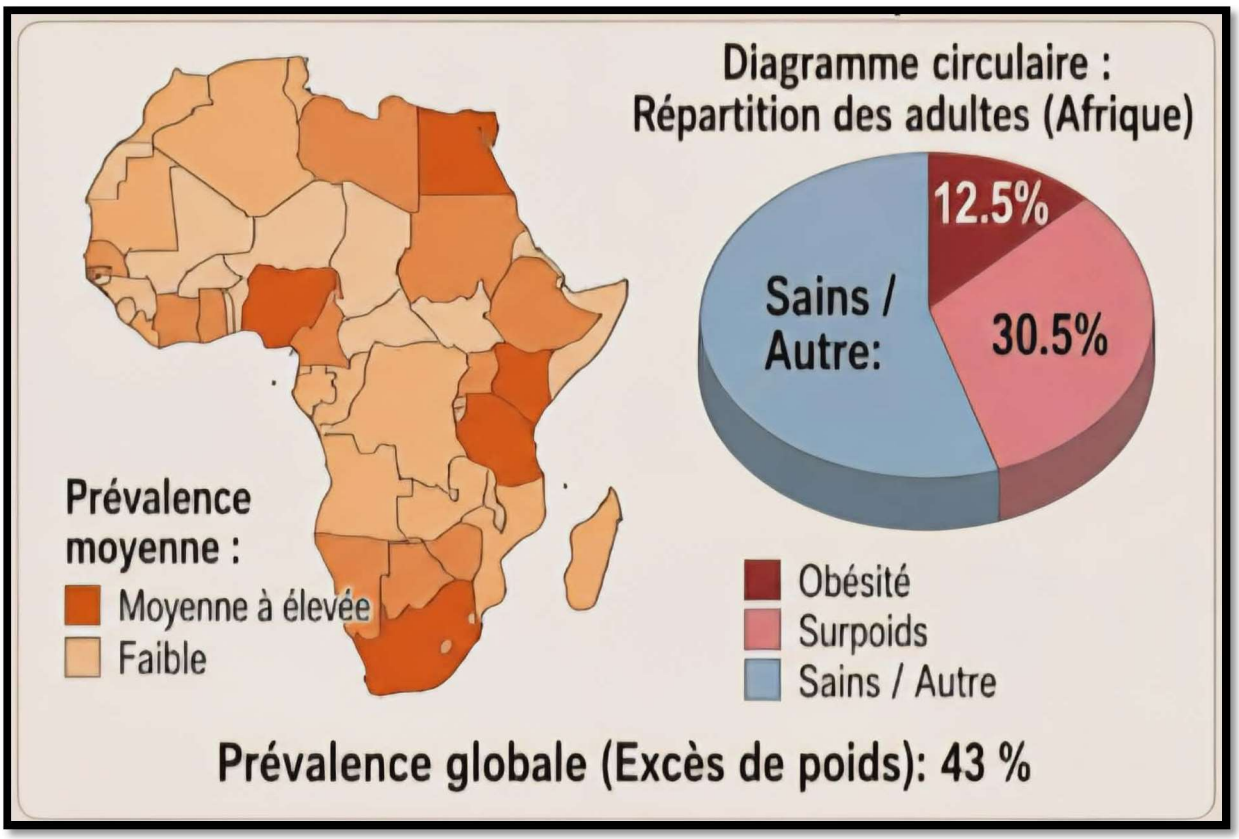


Figure 02.L'obésitéen Afrique **(World Health Organization, 2025**)

En Algérie, les enquêtes nationales confirment cette dynamique préoccupante : plus de la moitié de la population adulte est en excès de poids, avec une prévalence globale du surpoids atteignant 55,6 % et une prévalence de l'obésité de 23,1 %. Cette situation présente une asymétrie de genre majeure, le taux d'obésité chez les femmes algériennes (31,9 %) étant plus du double de celui observé chez les hommes (14,1 %), ce qui positionne l'excès de poids comme un défi de santé publique prioritaire pour le système de soins algérien **(World Health Organization, 2025)(Figure 03)**.

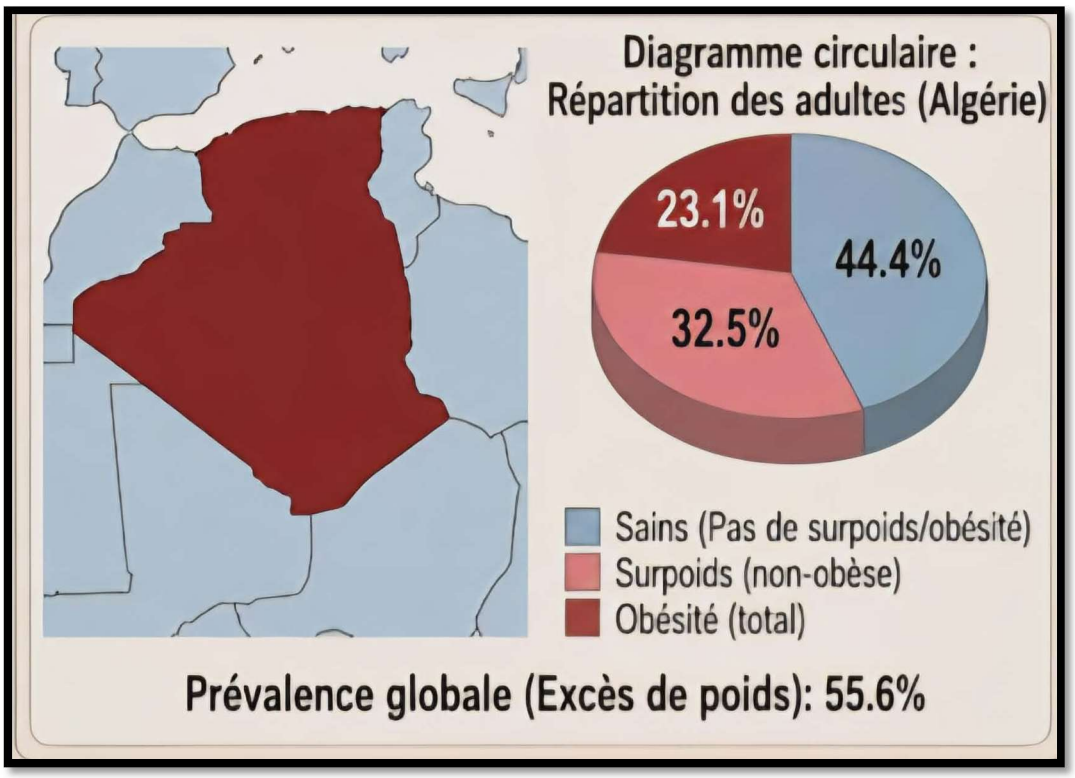


Figure 03. L'obésité en Algerie **(World Health Organization, 2025)**

4. Causes et facteurs de risque

L'étiologie du surpoids et de l'obésité est fondamentalement multifactorielle, résultant d'une interaction complexe entre la susceptibilité génétique de l'individu et son exposition à un environnement favorisant la prise de poids.

4.1. Facteurs génétiques et épigénétiques

Les facteurs génétiques jouent un rôle déterminant dans la prédisposition à l'obésité en influençant l'efficacité métabolique, le stockage des lipides et les signaux de satiété. Bien que les formes d'obésité monogéniques soient rares, la majorité des cas cliniques relèvent d'une hérédité polygénique où des centaines de variations génétiques mineures augmentent le risque global **(Loos et Kilpeläinen, 2018)**. De plus, les mécanismes épigénétiques, influencés par l'environnement intra-utérin et le mode de vie des parents, modifient l'expression des gènes sans

altérer la séquence d'ADN, transmettant ainsi une susceptibilité métabolique aux générations futures **(Ling et Rönn, 2019)**.

4.2. Facteurs environnementaux et comportementaux

L'explosion de la prévalence de l'obésité moderne s'explique principalement par un environnement qualifié d'« obésogène ». Les facteurs socio-économiques, l'urbanisation rapide, le stress chronique et les perturbations du rythme circadien altèrent profondément les régulations neuroendocriniennes de l'appétit **(Swinburn *et al.*, 2019)**. Le stress, par exemple, stimule la sécrétion prolongée de cortisol, une hormone qui favorise l'adiposité viscérale et stimule l'appétit pour des aliments denses en énergie.

4.3. Facteurs alimentaires

Les profils nutritionnels contemporains sont marqués par une transition vers des régimes hypercaloriques riches en acides gras saturés, en glucides raffinés et en produits ultra-transformés. Ces aliments possèdent une densité énergétique élevée mais un faible pouvoir de satiété, ce qui court-circuite les signaux physiologiques de régulation de la prise alimentaire et entraîne une balance énergétique positive chronique **(Hall *et al.*, 2019)**.

4.4. Sédentarité

Parallèlement à l'augmentation des apports caloriques, l'effondrement des dépenses énergétiques constitue le second pilier de la balance positive. La mécanisation du travail, l'omniprésence des transports motorisés et la prolifération des activités de loisirs passives sur écran ont drastiquement réduit l'activité physique quotidienne, favorisant ainsi le stockage des excédents caloriques sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux **(Guthold *et al.*, 2018)**.

5. Physiopathologie de l'obésité

La physiopathologie de l'obésité ne se résume pas à un simple excès de stockage, mais s'apparente à une véritable dysfonction tissulaire et endocrinienne. Lorsque le bilan énergétique est positivement déséquilibré à long terme, le tissu adipeux se développe par hypertrophie et hyperplasie cellulaire. Cependant, la capacité d'expansion du tissu sous-cutané possède une

limite biologique. Une fois ce seuil dépassé, le tissu adipeux subit une hypoxielocale qui déclenche l'infiltration de macrophages pro-inflammatoires de phénotype M1 **(Blüher, 2019)**.

Cette infiltration induit un état d'inflammation chronique de bas grade, caractérisé par une sécrétion accrue de cytokines pro-inflammatoires (TNF-alpha,-IL-6) et une altération de la production d'adipokines, notamment une baisse de l'adiponectine et une résistance à la leptine **(Opazo-Ríos*et al.*, 2020)**. Incapables d'être stockés de manière sécurisée, les acides gras libres sont libérés dans la circulation systémique et se déposent de façon ectopique dans le foie, le muscle squelettique et le pancréas. Ce phénomène de lipotoxicité altère les cascades de signalisation du récepteur à l'insuline, constitant le lit physiopathologique de l'insulinorésistance et des complications cardiométaboliques associées.

6. Évaluation de l'obésité

La prise en charge clinique et l'évaluation épidémiologique de l'obésité nécessitent des outils de mesure standardisés pour quantifier la masse grasse et évaluer les risques associés.

6.1. IMC et classification OMS

L'Indice de Masse Corporelle (IMC) demeure l'outil de première ligne recommandé par l'OMS pour classifier le statut pondéral chez l'adulte. Il permet de segmenter l'obésité en trois grades distincts :

- Le grade I ou obésité modérée (30,0 à 34,9 kg/m²) ;
- Le grade II ou obésité sévère (35,0 à 39,9 kg/m²) ;
- Le grade III ou obésité morbide (égal ou supérieur à 40,0 kg/m²) **(World Health Organization, 2025)**.

6.2. Tour de taille

Pour pallier l'incapacité de l'IMC à distinguer la répartition des graisses, la mesure du tour de taille évalue directement l'obésité viscérale ou androïde, caractérisée par une accumulation de graisse intra-abdominale. Les seuils consensus de l'ancrage du risque métabolique sont fixés à un tour de taille supérieur à 94 cm chez l'homme et 80 cm chez la femme **(Powell-Wiley *et al.*, 2021)**.

6.3. Composition corporelle

En recherche clinique avancée, l'évaluation repose sur l'analyse de la composition corporelle pour dissocier précisément la masse grasse de la masse maigre. Les techniques de référence incluent l'impédancemétrie bioélectrique (BIA) et surtout l'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA), cette dernière permettant une cartographie tridimensionnelle précise des différents compartiments tissulaires **(Neeland *et al.*, 2019)**.

7. Complications de l'obésité

L'obésité est une pathologie carrefour qui altère la quasi-totalité des systèmes physiologiques, réduisant significativement l'espérance de vie en bonne santé.

7.1. Complications métaboliques

Sur le plan métabolique, l'insulinorésistance induite par la lipotoxicité évolue fréquemment vers un épuisement des cellules bêta-pancréatiques, menant directement au diabète de type 2. L'obésité est également le moteur principal de la dyslipidémie athérogène (élévation des triglycérides et du LDL-cholestérol, baisse du HDL-cholestérol) et de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD), qui peut progresser vers la cirrhose **(Koliaki*et al.*, 2023)**.

7.2. Complications cardiovasculaires

L'excès de tissu adipeux viscéral impose un état d'hyperdébit cardiaque et active le système rénine-angiotensine-aldostérone, provoquant une hypertension artérielle chronique. Combinée à l'inflammation systémique et à la dyslipidémie, cette rigidité vasculaire accélère le processus d'athérosclérose, augmentant drastiquement le risque d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) **(Powell-Wiley *et al.*, 2021)**.

7.3. Complications psychologiques et sociales

Au-delà des atteintes organiques, l'obésité engendre une lourde morbidité psychosociale. La stigmatisation systématique liée au poids et l'altération de l'image corporelle alimentent une

prévalence élevée de troubles anxio-dépressifs, d'isolement social et de diminution de la qualité de vie globale **(Blüher, 2019)**.

8. Prévention et traitement de l'obésité

La réversibilité de l'obésité impose une stratégie thérapeutique graduée, globale et personnalisée, combinant des modifications comportementales et des interventions médicales.

8.1. Hygiène de vie et activité physique

La base fondamentale de la prise en charge repose sur la modification thérapeutique du mode de vie. L'activité physique régulière, combinant des exercices d'endurance cardiorespiratoire et de renforcement musculaire, ne vise pas seulement la dépense calorique brute, mais cherche avant tout à restaurer la sensibilité à l'insuline, à préserver la masse maigre et à réduire l'inflammation systémique **(Gutholdet *al.*, 2018)**.

8.2. Nutrition

Les interventions nutritionnelles ciblent l'instauration d'un déficit calorique modéré et durable, éloigné des régimes restrictifs drastiques. Les recommandations privilégient une alimentation de type méditerranéenne, riche en fibres, en antioxydants et en acides gras insaturés, permettant de moduler positivement le microbiote intestinal et d'atténuer le stress oxydatif métabolique **(Hall *et al.*, 2019)**.

8.3. Traitements médicamenteux et chirurgicaux

Lorsque les modifications du mode de vie s'avèrent insuffisantes pour atteindre les objectifs thérapeutiques chez les patients à haut risque, des stratégies médicales lourdes sont indiquées. L'arsenal pharmacologique moderne s'est enrichi de molécules régulatrices de la satiété et du métabolisme glucidique. Enfin, pour les obésités sévères ou morbides (grades II et III) associées à des comorbidités, la chirurgie bariatrique (Sleeve gastrectomie ou Bypass gastrique) constitue l'alternative la plus efficace à long terme pour induire une perte de poids massive et obtenir la rémission des complications métaboliques **(Blüher, 2019)**.

Conclusion

L'obésité constitue aujourd'hui l'un des principaux facteurs de risque des maladies métaboliques chroniques. Parmi celles-ci, le diabète occupe une place majeure en raison de sa forte association avec l'excès de poids et l'insulinorésistance. Il est donc essentiel de comprendre cette pathologie, ses mécanismes et ses conséquences afin de mieux appréhender son impact sur la santé publique.

CHAPITRE II : DIABÈTE SUCRÉ

1. Introduction

L'histoire du diabète s'étend sur plusieurs millénaires, évoluant d'une description symptomatique fatale à une compréhension moléculaire et thérapeutique précise. Les premières traces écrites de la maladie remontent au manuscrit égyptien du papyrus Ebers (environ 1500 avant J.-C.), qui mentionne une affection caractérisée par une émission d'urine trop abondante. C'est au IIe siècle de notre ère que le médecin grec Arétée de Cappadoce forge le terme « diabète », du grec *diabêtês* signifiant « passer à travers » ou « siphon », décrivant la liquéfaction progressive des chairs dans les urines. La distinction clinique majeure s'opère au XVIIe siècle lorsque Thomas Willis redécouvre la saveur sucrée des urines diabétiques, ajoutant l'adjectif « mellite » (du latin *mellitus*, signifiant « de miel »).

Le tournant scientifique se produit à la fin du XIXe siècle avec la mise en évidence du rôle endocrine du pancréas par Joseph von Mering et Oskar Minkowski, suivie de la description des îlots cellulaires par Paul Langerhans. L'étape la plus révolutionnaire de l'histoire de la discipline survient en 1921 à l'Université de Toronto, où Frederick Banting et Charles Best réussissent l'isolement et la purification de l'insuline, transformant immédiatement une pathologie uniformément mortelle à court terme en une maladie chronique gérable **(Karamanou*et al.*, 2016).**

2. Définitions du diabète selon les classifications internationales

Sur le plan métabolique et physiopathologique, le diabète mellite ne désigne pas une entité unique, mais un groupe hétérogène de maladies métaboliques chroniques caractérisées par une hyperglycémie chronique. Cette anomalie résulte soit d'un défaut de sécrétion de l'insuline par l'appareil endocrine pancréatique, soit d'une altération de l'action de cette hormone sur ses tissus cibles (insulinorésistance), soit de la coexistence de ces deux mécanismes **(American Diabetes Association, 2024)**.

Selon les critères consensuels de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et de l'American Diabetes Association (ADA), le diagnostic biologique positif du diabète mellite est

formellement établi face à la présence de l'un des critères biologiques suivants, contrôlé à deux reprises en l'absence de symptômes cliniques cardinaux :

- **Une glycémie à jeun** (après au moins 8 heures de jeûne strict) égale ou supérieure à 1,26 g/L ((soit ≥ 7,0 mmol/L).
- **Une glycémie mesurée 2 heures après une charge orale** de 75 grammes de glucose (test d'hyperglycémie provoquée par voie orale, HGPO) égale ou supérieure à 2,0 g/L (soit ≥ 11,1 mmol/L).
- **Un taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c)** égal ou supérieur à 6,5 % (soit≥ 48 mmol/mol), reflétant l'équilibre glycémique des trois mois précédents.
- **Une glycémie aléatoire** supérieure ou égale à 2,0 g/L associée aux symptômes cliniques typiques du syndrome cardinal (polyurie, polydipsie, amaigrissement involontaire) **(World Health Organization, 2023)**.

3. Épidémiologie du diabète à l'échelle mondiale, africaine et algérienne

L'épidémiologie contemporaine du diabète mellite témoigne d'une crise sanitaire mondiale en expansion rapide, fortement corrélée à la transition nutritionnelle et à la progression de l'obésité.

À l'échelle mondiale, l'Atlas de la Fédération Internationale du Diabète (IDF) estime que la prévalence globale du diabète chez les adultes âgés de 20 à 79 ans a atteint 10,5 %, ce qui représente environ 537 millions de personnes touchées. Les projections statistiques prévoient une augmentation continue pour atteindre 783 millions d'individus d'ici 2045 **(International DiabetesFederation, 2021)**.

Sur le continent africain, bien que la prévalence brute estimée soit actuellement de l'ordre de 4,5 %, l'Afrique enregistre la trajectoire de croissance relative la plus fulgurante au monde. La région fait face à un défi critique unique : plus de 54 % des personnes vivant avec le diabète en Afrique subsaharienne ne sont pas diagnostiquées, ce qui expose les populations à des complications graves dès la découverte de la maladie **(International DiabetesFederation, 2021)**.

En Algérie, le profil épidémiologique s'aligne sur la transition épidémiologique des pays d'Afrique du Nord, affichant des taux nettement supérieurs à la moyenne du reste du continent.

Les données nationales issues des enquêtes de santé par étapes (STEPs) révèlent que la prévalence du diabète chez l'adulte oscille entre 14,4 % et 16,8 % dans les grands centres urbains, avec une tendance à l'égalisation des prévalences entre les sexes. Cette prévalence élevée est directement alimentée par l'augmentation de l'indice de masse corporelle moyen de la population, la sédentarité croissante et le vieillissement démographique, plaçant le diabète mellite au premier rang des priorités de lutte contre les maladies non transmissibles en Algérie **(World Health Organization, 2022)(Figure 04).**

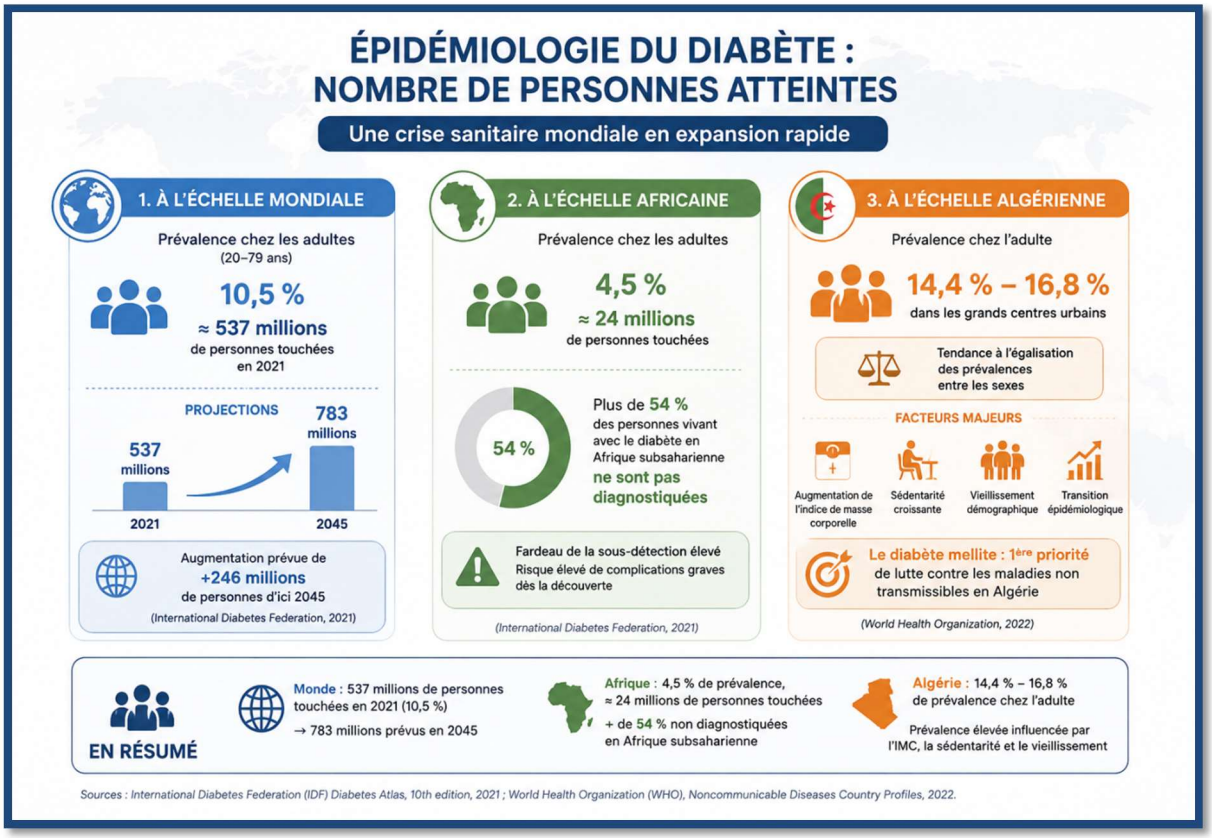


Figure 04 : Nombre de personnes atteintes de Diabéte

(Monde,Afrique,Algerie)**(World Health Organization, 2022)**

4. Classifications et étiologies du diabète

L'hétérogénéité du diabète mellite impose une classification rigoureuse basée sur les mécanismes étiopathogéniques profonds qui mènent à la rupture de l'homéostasie glucidique.

4.1. Diabète de type 1 (DT1)

Le diabète de type 1, représentant environ 5 à 10 % des cas globaux, se caractérise par une destruction sélective et irréversible des cellules BETA des îlots de Langerhans du pancréas, conduisant à une carence absolue en insuline. Dans la grande majorité des cas, cette destruction est d'origine autoimmune (DT1A), médiée par une infiltration lymphocytaire T (insulite) et signée biologiquement par la présence d'auto-anticorps circulants (anti-GAD, anti-IA2, anti-insuline, anti-ZnT4). Moins fréquemment, le DT1 présente une forme idiopathique (DT1B), sans marqueur auto-immun décelable mais évoluant de manière identique vers une insulinopénie absolue **(Katsarou *et al.*, 2017)**.

4.2. Diabète de type 2 (DT2)

Le diabète de type 2 est la forme prépondérante de la maladie, englobant plus de 90 % de la population diabétique mondiale. Son étiologie est intimement liée à la surcharge pondérale et à la sédentarité. Sur le plan mécanistique, le DT2 résulte de la conjonction de deux anomalies interconnectées : une résistance périphérique à l'action de l'insuline (insulinorésistance), prédominant au niveau du muscle squelettique, du foie et du tissu adipeux, associée à une incapacité sécrétoire compensatoire des cellules BETA pancréatiques, qui s'épuisent progressivement au cours du temps **(Galicia-Garcia *et al.*, 2020)**.

4.3. Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel correspond à un trouble de la tolérance glucidique de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, généralement au cours du deuxième ou troisième trimestre. Il découle de l'accentuation physiologique de l'insulinorésistance induite par les hormones placentaires à visée diabétogène (hormone lactogène placentaire, cortisol, progestérone). Lorsque le pancréas maternel se montre incapable de surmonter cet obstacle par une hypersécrétion compensatoire d'insuline,

l'hyperglycémie s'installe, exposant le fœtus à des risques de macrosomie et de complications néonatales **(Plows *et al.*, 2018)**.

4.4. Autres types spécifiques de diabète

Cette catégorie regroupe des formes étiologiques distinctes, parmi lesquelles figurent les diabètes monogéniques résultant de mutations sur un seul gène altérant la fonction de la cellule BETA ou l'action de l'insuline, classiquement regroupés sous l'acronyme MODY (*Maturity-OnsetDiabetes of the Young*). S'y ajoutent les diabètes secondaires aux endocrinopathies (syndrome de Cushing, acromégalie, phéochromocytome), les atteintes du pancréas exocrine (pancréatites chroniques, mucoviscidose, hémochromatose), ainsi que les diabètes d'origine iatrogène induits par des xénobiotiques tels que les corticoïdes ou certains traitements immunosuppresseurs **(American Diabetes Association, 2024)**.

5. Physiopathologie du diabète de type 2

La physiopathologie du diabète de type 2 s'articule autour d'une cascade moléculaire complexe débutant bien avant l'apparition clinique de l'hyperglycémie. Le défaut primaire réside le plus souvent dans l'insulinorésistance périphérique. Sous l'effet d'une surcharge en acides gras libres circulants induite par l'obésité viscérale (lipotoxicité), les voies de signalisation intracellulaires du récepteur de l'insuline sont bloquées. Plus précisément, la phosphorylation anormale du substrat du récepteur de l'insuline 1 (IRS-1) empêche l'activation de la voie de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K). En conséquence, la translocation des transporteurs de glucose GLUT-4 vers la membrane plasmique des myocytes et des adipocytes est compromise, inhibant la capture périphérique du glucose **(Galicia-Garcia *et al.*, 2020)**.

Au niveau hépatique, l'insulinorésistance lève le frein physiologique exercé par l'insuline sur la néoglucogenèse et la glycogénolyse, provoquant une production endogène excessive de glucose qui alimente directement l'hyperglycémie à jeun. Durant la phase initiale de la maladie, le pancréas endocrine réagit à cette résistance par une hyperinsulinémie compensatoire adaptative, maintenant une homéostasie glycémique temporairement normale. Cependant, l'exposition chronique à des concentrations élevées de glucose (glucotoxicité) et de lipides induit un stress du réticulum endoplasmique et un stress oxydatif mitochondrial au sein des cellules β. Ce dysfonctionnement conduit progressivement à l'apoptose cellulaire et à la perte de la masse des

îlots, marquant le passage de l'insulinorésistance simple au diabète de type 2 avéré **(DeFronzo *et al.*, 2015)**.

6. Complications du diabète

L'hyperglycémie chronique non contrôlée exerce un effet toxique direct sur le système vasculaire, classant les complications du diabète en atteintes microvasculaires et macrovasculaires.

6.1. Complications microvasculaires

Ces complications résultent de l'altération des petits vaisseaux sanguins induite par l'accumulation de produits de glycation avancée (AGEs) et l'activation de la voie des polyols.

- **Rétinopathie diabétique :** Elle constitue la première cause de cécité acquise chez l'adulte dans les pays industrialisés. La microangiopathie entraîne une ischémie rétinienne, une hyperperméabilité capillaire (œdème maculaire) et, à un stade avancé, une néovascularisation anarchique fragile exposant aux hémorragies vitréennes **(Sabanayagam *et al.*, 2019)**.
- **Néphropathie diabétique :** Caractérisée initialement par une hyperfiltration glomérulaire puis par l'apparition d'une microalbuminurie persistante, elle évolue vers une glomérulosclérose diffuse (lésions de Kimmelstiel-Wilson) conduisant inéluctablement à l'insuffisance rénale terminale **(Tuttle *et al.*, 2017)**.
- **Neuropathie diabétique :** La toxicité nerveuse se manifeste préférentiellement par une polynévrite distale, symétrique, affectant les membres inférieurs (douleurs, paresthésies, perte de la sensibilité thermo-algique). Elle peut également revêtir une forme autonome, altérant les fonctions cardiovasculaires, gastro-intestinales (gastroparésie) ou urogénitales **(Feldman *et al.*, 2019)**.

6.2. Complications macrovasculaires

Le diabète accélère de manière agressive le processus d'athérosclérose au niveau des gros troncs artériels par le biais de la dysfonction endothéliale et de l'inflammation systémique. Il multiplie par deux à quatre le risque d'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) et d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), cette dernière augmentant drastiquement le risque d'amputation en synergie avec la neuropathie (pied diabétique) **(Cole et Florez, 2020)**.

6.3. Complications aiguës

Distinctes des atteintes chroniques, les complications aiguës engagent le pronostic vital immédiat. Elles comprennent l'acidocétose diabétique (principalement dans le DT1, secondaire à une carence profonde en insuline avec production de corps cétoniques), le syndrome d'hyperosmolarité hyperglycémique (caractéristique du DT2 du sujet âgé, associant hyperglycémie majeure et déshydratation profonde sans cétose) et les comas hypoglycémiques iatrogènes induits par les thérapeutiques **(American Diabetes Association, 2024)**.

7. Stratégies de prise en charge et de traitement

La prise en charge thérapeutique du diabète mellite s'articule autour d'objectifs individualisés visant à optimiser le contrôle glycémique tout en minimisant le risque d'hypoglycémie et de complications cardiovasculaires.

7.1. Mesures hygiéno-diététiques et molécules d'origine naturelle

L'instauration d'un programme d'activité physique régulier et adapté constitue le socle du traitement du DT2, agissant directement sur l'expression des transporteurs GLUT-4 indépendamment de l'insuline. Les interventions nutritionnelles visent à contrôler l'apport en glucides à index glycémique élevé, à limiter les acides gras saturés et à encourager la perte de poids pour restaurer la sensibilité à l'insuline **(Galicia-Garcia *et al.*, 2020)**.

Parallèlement aux thérapeutiques conventionnelles, l'exploration de la biodiversité végétale algérienne pour identifier de nouvelles substances naturelles bioactives dotées de propriétés hypoglycémiantes, antioxydantes ou inhibitrices d'enzymes clés (telles que L'alphaglucosidase) connaît un essor majeur. Dans ce contexte, l'extraction de métabolites secondaires et l'évaluation méticuleuse de leurs activités pharmacologiques et phytochimiques

constituent une phase essentielle pour valider scientifiquement le potentiel thérapeutique des plantes médicinales traditionnelles, s'inscrivant dans les directives mondiales de valorisation des substances bioactives **(World Health Organization, 2023)**.

7.2. Cibles thérapeutiques et approches *in silico*

Pour le diabète de type 2, l'arsenal pharmacologique s'est considérablement diversifié avec l'emploi de la metformine, des sulfamides hypoglycémiants, des inhibiteurs des SGLT-2 ou encore des agonistes des récepteurs du GLP-1 (DeFronzo *et al.*, 2015). Afin d'accélérer la découverte de nouveaux ligands hautement affins et moins toxiques capables de moduler ces récepteurs ou des enzymes régulatrices du métabolisme glucidique, la recherche moderne s'appuie massivement sur des méthodologies bio-informatiques avancées.

L'évaluation *in silico* par criblage virtuel à haut débit, modélisation moléculaire et approches QSAR (Relation Structure-Activité Quantitative) permet de prédire avec une haute précision les profils pharmacocinétiques ADME et de modéliser les interactions tridimensionnelles récepteur-ligand. Ces simulations numériques basées sur l'amarrage moléculaire (*moleculardocking*) sont indispensables pour caractériser l'affinité de liaison, la stabilité thermodynamique des complexes protéine-substrat et guider la sélection rationnelle de molécules thérapeutiques d'origine naturelle ou synthétique candidates au traitement du diabète et de ses complications métaboliques, une stratégie moderne largement documentée pour l'identification de nouveaux inhibiteurs enzymatiques d'origine naturelle **(Kumar *et al.*, 2023)**.

7.3. Insulinothérapie

Pour le diabète de type 1, l'insulinothérapie de substitution à vie est obligatoire selon un schéma basal-bolus (combinant des insulines à action prolongée pour couvrir les besoins basaux et des insulines ultra-rapides au moment des repas). Dans le diabète de type 2, l'insulinothérapie est introduite au stade d'insulinopénie par épuisement pancréatique ou lors de situations d'urgence métabolique **(American Diabetes Association, 2024)**.

Conclusion

La compréhension du diabète et de ses complications met en évidence la nécessité d'une prise en charge thérapeutique adaptée. Les avancées de la pharmacologie ont permis le

développement de nombreux traitements visant à améliorer le contrôle glycémique et à réduire les complications associées. Le chapitre suivant présente les principales classes médicamenteuses utilisées contre le diabète et l'obésité.

CHAPITRE III : MÉDICAMENTS DU DIABÈTE ET DE L'OBÉSITÉ

1. Introduction

La prise en charge pharmacologique du diabète mellite de type 2 et de l'obésité a connu une mutation conceptuelle majeure, passant d'une approche purement glucocentrique à une stratégie de protection globale cardiométabolique et de gestion pondérale. L'initiation d'un traitement médicamenteux intervient dès que les mesures hygiéno-diététiques s'avèrent insuffisantes pour maintenir les objectifs d'hémoglobine glyquée (HbA1c) ou lorsque l'indice de masse corporelle (IMC) expose le patient à des complications systémiques sévères. Le choix thérapeutique moderne repose sur une approche individualisée, évaluant rigoureusement le profil de tolérance, le risque d'hypoglycémie, les comorbidités cardiorénales et l'impact du xénobiotique sur la balance énergétique globale **(Davies *et al.*, 2022)**.

2. Principales classes d'antidiabétiques

2.1. Biguanides

La metformine demeure le chef de file incontesté de cette classe et l'agent de première intention universel. Son mécanisme d'action moléculaire repose sur l'inhibition du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale, entraînant une diminution de l'ATP intracellulaire et l'activation de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK). Cette cascade biochimique inhibe de manière puissante la néoglucogenèse et la glycogénolyse hépatiques, tout en augmentant la sensibilité à l'insuline et la capture du glucose médiée par les transporteurs GLUT-4 au niveau du muscle squelettique, sans jamais induire d'hypoglycémie ni de prise de poids (**Rena *et al.*, 2017)**.

2.2. Sulfonylurées

Les sulfamides hypoglycémiants (tels que le gliclazide ou le glimépiride) agissent comme des insulinosécréteurs directs. Ils se lient de manière spécifique au récepteur SUR1 des canaux potassiques dépendants de l'ATP (KATP) situés sur la membrane plasmique des cellules BETApancréatiques. Cette liaison induit la fermeture du canal, provoquant une dépolarisation membranaire, l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants, l'influx massif d'ions Ca^{2+}et, par conséquent, l'exocytose des granules d'insuline indépendamment de la concentration ambiante de glucose, ce qui expose à des risques notables d'hypoglycémie et de prise pondérale **(Douros *et al.*, 2018)**.

2.3. Inhibiteurs de la DPP-4

Aussi appelés gliptines (sitagliptine, vildagliptine), ces agents agissent par inhibition compétitive et sélective de l'enzyme dipeptidyl peptidase-4. Cette enzyme est responsable de la dégradation rapide des **incrétines** endogènes, principalement le *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP-1) et le *Glucose-dependentInsulinotropic Polypeptide* (GIP). En prolongeant la demi-vie de ces hormones, les gliptines augmentent la sécrétion d'insuline et suppriment la sécrétion de glucagon de manière strictement glucose-dépendante, offrant une excellente tolérance clinique sans impact sur le poids corporel **(Gallwitz, 2019)**.

2.4. Inhibiteurs du SGLT2

Les gliflozines (empagliflozine, dapagliflozine) représentent une innovation thérapeutique majeure fondée sur un mécanisme indépendant de l'insuline. Elles bloquent de manière sélective le cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) localisé au niveau du segment S1 du tube contourné proximal rénal. Cette inhibition réduit le seuil de réabsorption rénale du glucose, induisant une glycosurie forcée d'environ 70 à 100 grammes par jour. Ce processus entraîne une perte calorique nette, une diminution de la pression artérielle par diurèse osmotique et une réduction spectaculaire de la mortalité cardiovasculaire et de la progression de l'insuffisance rénale **(Zelniker*et al.*, 2019)**.

2.5. Analogues du GLP-1

Les agonistes des récepteurs du GLP-1 (AR-GLP-1), sous formes injectables (liraglutide, sémaglutide) ou orale, miment l'action du GLP-1 natif tout en résistant à la dégradation par la DPP-4 grâce à des modifications structurales. Ils activent le récepteur couplé aux protéines G du GLP-1, stimulant la production d'AMP cyclique (AMPc) dans les cellules BETA.Leurs effets pléiotropes associent une hypersécrétion d'insuline glucose-dépendante, une freination du glucagon, un ralentissement marqué de la vidange gastrique et une action centrale anorexigène puissante au niveau de l'hypothalamus **(Nauck *et al.*, 2021)**.

2.6. Insuline

L'insulinothérapie de substitution (analogue lent basal, analogue rapide prandial) demeure le traitement ultime et indispensable face à l'insulinopénie absolue du diabète de type 1 ou lors de l'épuisement sécuritaire terminal des cellules BETA au cours de l'évolution naturelle du diabète de type 2. Sa prescription requiert une surveillance rigoureuse en raison de son index thérapeutique étroit, de son potentiel hypoglycémiant majeur et de son effet anabolique favorisant la prise de poids **(American Diabètes Association, 2024).(Tableau 01)**.

Tableau 01. Différentes classes thérapeutiques utilisées dans le traitement du diabète **(American Diabètes Association, 2024)**

Classe Thérapeutique	Principaux Chefs de File	Mécanisme d'Action Principal	Impact Pondéral	Risque d'Hypoglycémie
Biguanides	Metformine	Activation de l'AMPK, inhibition de la néoglucogenèse hépatique	Neutre ou baisse légère	Très faible
Sulfonylurées	Gliclazide, Glimépiride	Fermeture des canaux KATP pancréatiques (sécrétion d'insuline)	Prise de poids	Élevé
Inhibiteurs DPP-4	Sitagliptine, Vildagliptine	Prolongation de la demi-vie des incrétines natives (GLP-1/GIP)	Neutre	Très faible

3. Médicaments de l'obésité

La pharmacothérapie de l'obésité a longtemps été limitée par la toxicité systémique des anciennes molécules de type amphétaminique. Les options contemporaines ciblent des mécanismes régulateurs centraux ou périphériques. L'orlistat agit localement dans la lumière de

Inhibiteurs SGLT2	Empagliflozine, Dapagliflozine	Blocage de la réabsorption proximale du glucose (glycosurie)	Perte de poids	Très faible
Agonistes Activation du récepteur GLP-1	Liraglutide, Sémaglutide	Activation du récepteur GLP-1, ralentissement gastrique, effet central anorexigène	Perte de poids majeure	Très faible (glucose-dépendent.)
Insuline	Analogue lent basal, Analogue rapide prandial	Liaison au récepteur de l'insuline, activation des transporteurs GLUT-4 (capture du glucose)	Prise de poids (effet anabolique)	**Majeur / Élevé**

l'estomac et de l'intestin grêle en inhibant de façon covalente les lipases gastriques et pancréatiques, empêchant ainsi l'hydrolyse et l'absorption d'environ 30 % des graisses alimentaires.

Plus récemment, l'association phentermine/topiramate et l'association naltrexone/bupropion ont été développées pour cibler les centres de la satiété et de la récompense au niveau du système nerveux central, bien que leur utilisation soit encadrée par des restrictions de sécurité cardiovasculaire et neuropsychiatrique strictes (**Müller *et al.*, 2024**).

3.1. Analogues du GLP-1 et injections amaigrissantes

3.1.1. Mécanisme d'action

L'utilisation des AR-GLP-1 comme agents injectables amaigrissants repose sur l'exploitation de l'axe incrétine à des doses suprathérapeutiques par rapport à celles requises pour le contrôle glycémique. Au niveau périphérique, le ralentissement de la motilité gastrique prolonge la distension de l'estomac, envoyant des signaux de satiété vagaux permanents vers le tronc cérébral. Au niveau central, les molécules traversent la barrière hémato-encéphalique et activent directement les récepteurs du GLP-1 exprimés dans le noyau arqué de l'hypothalamus. Cette liaison stimule les neurones anorexigènes POMC/CART et inhibe simultanément les neurones orexigènes NPY/AgRP, entraînant une suppression de l'appétit et une réduction des pulsions hédoniques alimentaires **(Holst, 2019)**.**(Figure05).**



Figure 05. Dispositifs d'injection sous-cutanée utilisés dans le traitement du diabète et de l'obésité **(Web 01)**

3.1.2. Effets sur le poids

Les essais cliniques de grande envergure démontrent une réduction pondérale dose-dépendante sans précédent pour une approche pharmacologique, s'approchant des résultats obtenus par la chirurgie bariatrique. Cette perte de poids s'effectue préférentiellement aux dépens de la masse grasse viscérale et sous-cutanée, améliorant ainsi de manière indirecte l'insulinorésistance

périphérique, le profil lipidique et les paramètres d'inflammation systémique des patients (**Wilding *et al.*, 2021**).

3.1.3. Effets indésirables

Le profil de tolérance de ces injections est dominé par des troubles gastro-intestinaux transitoires mais fréquents, particulièrement lors de la phase de titration posologique. Les nausées, vomissements, diarrhées ou constipations sont directement liés au ralentissement pharmacologique de la vidange gastrique. Sur le plan pancréatique, des cas de pancréatite aiguë ont été signalés, imposant l'arrêt immédiat du traitement en cas de douleur abdominale s'accompagnant de perturbations des enzymes pancréatiques **(Gorgojo-Martínez*et al.*, 2022)**.

3.1.4. Utilisation hors AMM

L'engouement médiatique mondial pour les propriétés amaigrissantes de ces molécules a généré un phénomène d'utilisation hors Autorisation de Mise sur le Marché (hors AMM) à des fins purement esthétiques chez des individus ne répondant pas aux critères médicaux de l'obésité ou du surpoids avec comorbidités. Cette pratique non encadrée expose des populations saines à des risques toxicologiques non mesurés et prive les patients diabétiques de leurs traitements essentiels en raison de ruptures de stock critiques **(Mahase, 2023)**.

3.2. Sémaglutide

3.2.1. Historique

Le sémaglutide est le fruit d'une optimisation rationnelle de la structure des premiers analogues de l'incrétine, visant à prolonger significativement la durée d'action de la molécule pour permettre une administration unique hebdomadaire. Approuvé initialement par les agences réglementaires pour le traitement du diabète de type 2, il a reçu une extension d'indication clinique à une posologie supérieure pour la gestion chronique du poids chez l'adulte obèse ou en surpoids, s'imposant ainsi comme une molécule majeure de la recherche cardiométabolique contemporaine **(Knudsen et Lau, 2019)**.

3.2.2. Structure chimique

Le sémaglutide est un analogue peptidique présentant une homologie de séquence de 94 % avec le GLP-1 humain natif. Sa structure primaire est modifiée par deux substitutions d'acides gras : l'alanine en position 8 est remplacée par un acide alpha-aminoisobutyrique (alpha-AIB) pour conférer une résistance totale au clivage enzymatique par la DPP-4. De plus, la lysine en position 26 est modifiée par l'attachement d'un diacide gras en C18 via un espaceur hydrophile, augmentant fortement sa liaison réversible à l'albumine sérique et réduisant sa clairance rénale **(Lau *et al.*, 2015)**.

3.2.3. Mécanisme d'action

Le sémaglutide agit comme un agoniste complet et sélectif des récepteurs du GLP-1. Sa liaison au récepteur active la sous-unité G-alpha-s de la protéine G, stimulant l'adénylate cyclase qui convertit l'ATP en AMPc. L'élévation de l'AMPc intracellulaire active la protéine kinase A (PKA) et le facteur d'échange directement activé par l'AMPc (EPAC2), modulant l'ouverture des canaux ioniques et déclenchant une sécrétion d'insuline hautement régulée par la présence de glucose dans la lumière vasculaire **(Knudsen et Lau, 2019)**.

3.2.4. Pharmacocinétique

Après injection sous-cutanée, le sémaglutide présents une biodisponibilité absolue d'environ 89 %. La concentration plasmatique maximale est atteinte en 24 à 48 heures. Grâce à sa liaison massive à l'albumine (> 99 %), sa demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 168 heures (7 jours), permettant de maintenir des concentrations stables à l'état d'équilibre avec une seule injection par semaine. Son métabolisme s'effectue par protéolyse de la chaîne peptidique et bêta-oxydation de la chaîne latérale grasse, sans implication majeure des cytochromes hépatiques P450 **(Meier, 2012)**.

3.2.5. Pharmacodynamie

La pharmacodynamie du sémaglutide se caractérise par une baisse puissante et durable de la glycémie à jeun et postprandiale. Il améliore la fonction des cellules BETA en restant la première phase de l'insulinosécrétion, diminue la concentration plasmatique de glucagon de

façon adaptée et prolonge le temps de transit gastrique total, réduisant ainsi l'apport énergétique global **(Weiskirchen et Lonardo, 2025)**.

3.2.6. Indications thérapeutiques

Les indications officielles du sémaglutide incluent le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en association avec d'autres hypoglycémiants ou en monothérapie, ainsi que la réduction du risque d'événements cardiovasculaires majeurs (infarctus, AVC) chez les adultes diabétiques présentant une maladie cardiovasculaire établie.

Sous sa formulation à forte dose, il est indiqué en complément d'un régime hypocalorique pour la gestion du poids chez les patients ayant un IMC ≥30 kg/m² ou ≥27 kg/m² associé à au moins une comorbidité liée au poids (**Husain *et al.*, 2019)**.

3.2.7. Utilisation pour l'amaigrissement

Dans les programmes cliniques, l'administration hebdomadaire de fortes doses de sémaglutide a induit une perte de poids moyenne de 14,9 % sur 68 semaines, comparativement au groupe placebo. Cette efficacité clinique repose sur une modification du comportement alimentaire, caractérisée par une satiété précoce, une diminution de la sensation de faim et une réduction nette de l'appétence pour les aliments hautement caloriques et riches en graisses **(Wilding *et al.*, 2021)**.

3.2.8. Effets secondaires

Outre les manifestations digestives précitées (nausées, reflux, dyspepsie), le sémaglutide peut provoquer des céphalées, de la fatigue, des étourdissements et une augmentation de l'incidence des lithiases biliaires due à la réduction de la motilité de la vésicule biliaire induite par la perte de poids rapide **(Smits et Van Raalte, 2021)**.

3.2.9. Toxicité et sécurité

L'évaluation de la sécurité toxicologique du sémaglutide met en évidence plusieurs axes de toxicité d'organes spécifiques, documentés tant sur le plan expérimental que clinique :

- **Toxicité thyroïdienne et tumorigenèse :** Dans les études précliniques à long terme menées sur des rongeurs, le sémaglutide a provoqué une augmentation dose-dépendante et cliniquement significative des tumeurs des cellules C de la thyroïde, incluant des hyperplasies et des carcinomes médullaires de la thyroïde. Le mécanisme biochimique sous-jacent implique l'activation directe des récepteurs du GLP-1 fortement exprimés sur les cellules C chez ces espèces, induisant une activation de la voie de signalisation mTOR et une prolifération cellulaire anarchique. Bien que la densité de ces récepteurs soit nettement inférieure chez l'Homme, le sémaglutide est formellement contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde ou de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM 2) **(Buse *et al.*, 2020)**.
- **Toxicité pancréatique :** La stimulation chronique et suprathérapeutique du tissu pancréatique exocrine par le sémaglutide est associée à un risque accru de pancréatite aiguë nécrotico-hémorragique. Au niveau histologique, cela se traduit par une hyperplasie canalaire, une infiltration de cellules inflammatoires et une activation prématurée des proenzymes digestives au sein des acini pancréatiques, provoquant une autodigestion tissulaire. Une surveillance rigoureuse des biomarqueurs enzymatiques (lipase et amylase plasmatiques) est requise en cours de traitement **(Gorgojo-Martínez*et al.*, 2022)**.
- **Toxicité gastro-intestinale sévère et gastroparésie :** Au-delà des nausées transitoires, le sémaglutide peut induire une toxicité motrice digestive sévère se manifestant par une gastroparésie chronique (paralysie gastrique) et des subocclusions intestinales. L'inhibition prolongée de la motilité via les voies vagales altère durablement le péristaltisme, exposant à des risques de déshydratation aiguë et de désordres hydro-électrolytiques secondaires à des vomissements incoercibles **(Smits et Van Raalte, 2021)**.
- **Toxicité rénale indirecte :** Des cas d'insuffisance rénale aiguë et d'exacerbation d'une néphropathie chronique préexistante ont été rapportés. Cette néphrotoxicité n'est pas directement liée à un effet cytotoxique tubulaire de la molécule, mais découle de la déshydratation extracellulaire sévère provoquée par les effets indésirables gastro-intestinaux, altérant la perfusion rénale et la filtration glomérulaire **(American Diabetes Association, 2024)**.

3.2.10. Alertes sanitaire et surveillance

Les agences internationales de sécurité du médicament maintiennent une surveillance étroite concernant l'émergence de nouveaux signaux de toxicité, notamment les risques d'atteintes oculaires (complications de la rétinopathie diabétique) et les troubles neuropsychiatriques potentiels. Des alertes régulières rappellent la nécessité d'une évaluation médicale stricte avant toute prescription pour écarter les terrains psychologiques ou gastro-intestinaux à risque **(Food and Drug Administration, 2023)**.

3.2.11. Mésusage, automédication et Alerte Mondiale de l'OMS

L'utilisation à grande échelle du sémaglutide comme « injection miracle » pour l'amaigrissement rapide est devenue un sujet de préoccupation mondial majeur et récent. Ce phénomène de mode, amplifié par les réseaux sociaux, a conduit à un mésusage de masse à des fins purement esthétiques par des populations non cibles, déclenchant une alerte de santé mondiale officielle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) **(World Health Organization, 2024)**.

L'OMS a mis en garde la communauté internationale contre la prolifération rapide de contrefaçons et de versions falsifiées de ces stylos injecteurs, circulant sur des circuits d'achat illégaux en ligne. Ces produits falsifiés, dénués de contrôle de qualité toxicologique, contiennent souvent des doses incorrectes ou d'autres molécules non déclarées (comme de l'insuline de mauvaise qualité), exposant les utilisateurs à des chocs hypoglycémiques mortels ou à des intoxications systémiques aiguës. De plus, l'OMS souligne que ce mésusage esthétique a provoqué des ruptures de stock mondiales critiques, privant les patients atteints de diabète de type 2 de leur traitement thérapeutique vital **(World Health Organization, 2024)**.

3.2.12 Place du sémaglutide dans la thérapeutique moderne

Le sémaglutide a incontestablement révolutionné la prise en charge des pathologies cardiométaboliques en redéfinissant les cibles thérapeutiques : le contrôle du poids est désormais traité comme un objectif central au même titre que l'homéostasie glucidique. Il s'impose comme une molécule pivot dans les algorithmes de soins mondiaux, offrant une

alternative pharmacologique puissante aux interventions chirurgicales lourdes, tout en soulevant des défis toxicologiques et éthiques sans précédent en raison de son utilisation de masse non régulée **(Nauck *et al.*, 2021)**.

4. Plantes utilisées contre le diabète et l'obésité

Face à l'explosion épidémique du syndrome métabolique et de l'obésité, l'investigation des ressources végétales s'est intensifiée. Les plantes médicinales agissent souvent de manière pluricible grâce à la diversité moléculaire de leur *totum*, combinant des effets antioxydants, anti-inflammatoires, hypolipémiants et insulino-sensibilisateurs. À titre d'exemple, *Citrulluscolocynthis* (la coloquinte), très étudiée dans le contexte toxicologique algérien, possède des propriétés insulino-sécrétrices puissantes, bien que sa marge thérapeutique étroite requière une évaluation précise de sa néphrotoxicité **(Belhaj *et al.*, 2021)**. *Galegaofficinalis*, riche en galégine, a servi de modèle structural direct pour la conception synthétique de la metformine.

D'autres espèces comme *Camellia sinensis* (thé vert) ou *Trigonellafoenum-graecum* (fenugrec) agissent en inhibant les enzymes digestives ou en ralentissant l'absorption intestinale des nutriments **(Sayed *et al.*, 2023)**. L'intérêt scientifique se porte également sur la caractérisation des essences volatiles de ces plantes, car certaines molécules monoterpéniques démontrent une capacité à moduler l'expression de récepteurs nucléaires impliqués dans l'adipogenèse**(Ejiofor *et al.*, 2023)**.

Conclusion

Malgré l'efficacité des traitements médicamenteux modernes, leurs effets indésirables et certaines limites d'utilisation encouragent la recherche d'approches complémentaires. Les plantes médicinales représentent une source importante de composés bioactifs susceptibles d'agir sur les troubles métaboliques. Parmi elles, *Gymnema sylvestre* suscite un intérêt

particulier pour ses propriétés antidiabétiques et anti-obésité, qui seront développées dans ce travail.

CHAPITRE IV : GYMNEMA SYLVESTRE ET PLANTES MÉDICINALES

1. Généralités sur les plantes médicinales

Les plantes médicinales constituent depuis l'Antiquité la base de la pharmacopée humaine et demeurent une source intarissable de molécules bioactives pour l'industrie pharmaceutique moderne. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, plus de 80% de la population mondiale dépend encore des remèdes traditionnels à base de plantes pour les soins de santé primaires. Une plante est qualifiée de médicinale lorsque l'un au moins de ses organes (feuille, racine, écorce, graine) contient des substances chimiques douées d'une activité pharmacologique spécifique, appelées métabolites secondaires.

Ces derniers se déclinent en plusieurs grandes familles chimiques : les composés azotés (alcaloïdes), les composés phénoliques (flavonoïdes, tanins), les hétérosides triterpéniques (saponines) et les fractions volatiles légères (huiles essentielles). Ils se distinguent des métabolites primaires (glucides, lipides, protéines) qui sont directement nécessaires à la survie et au développement métabolique basal de la cellule végétale **(World Health Organization, 2023)**.

1.2Les huiles essentielles dans les plantes médicinales : Propriétés et structure

Les huiles essentielles (HE) représentent des métabolites secondaires liquides, volatils, lipophiles et hautement concentrés, sécrétés par les structures glandulaires internes ou externes des plantes aromatiques. Sur le plan biogénétique, elles résultent de deux voies métaboliques distinctes : la voie du mévalonate (conduisant aux structures terpéniques) et la voie du shikimate (générant les composés phénylpropanoïdes). Une huile essentielle est un mélange complexe pouvant regrouper de 20 à plus de 100 xénobiotiques naturels, où cohabitent des monoterpènes C_{10} des sesquiterpènes C_{15}ainsi que leurs dérivés oxygénés respectifs (alcools, aldéhydes, cétones, esters) **(Ejiofor *et al.*, 2023)**.

Grâce à leur nature hydrophobe, les molécules des huiles essentielles traversent passivement les membranes cellulaires. Leurs propriétés pharmacologiques phares s'articulent autour de plusieurs axes :

- **Activité antimicrobienne majeure :** Les constituants volatils s'accumulent dans la bicouche lipidique des micro-organismes pathogènes, provoquant une perturbation de la perméabilité membranaire, une fuite des ions intracellulaires (K^+ ,

CA^{2+})l'effondrement du potentiel de membrane et la perte de l'homéostasie énergétique (ATP) entraînant la lyse cellulaire **(Ejiofor *et al.*, 2023)**.

- **Activité antioxydante et cytoprotectrice :** Les groupements hydroxyles (-OH) portés par certains monoterpènes ou phénols volatils neutralisent activement les espèces réactives de l'oxygène (ERO), réduisant la peroxydation lipidique membranaire et limitant le stress oxydatif tissulaire (**Romanucci*et al.*, 2018)**.

2. *Gymnema sylvestre*

2.1. Classification botanique

Gymnema sylvestre (Retz.) Schult. appartient au règne des *Plantae*, à la division des *Magnoliophyta*, à la classe des *Magnoliopsida*, à l'ordre des *Gentianales*, et à la famille des *Apocynaceae* (sous-famille des *Asclepiadoideae*) **(Tiwari *et al.*, 2014)** (**Tableau 02.)**.

Tableau 02. Classification botanique du *Gymnema sylvestre.* **(Tiwari *et al.*, 2014)**

Rang taxonomique	Classification
Règne	Plantae
Division	Magnoliophyta (Angiospermes)
Classe	Magnoliopsida (Dicotylédones)
Ordre	Gentianales
Famille	Asclepiadaceae (Apocynaceae)
Genre	*Gymnema*
Espèce	*Gymnema sylvestre* (Retz.) R.Br. ex Schult.

2.2. Synonymes et appellations

La plante est mondialement connue sous le nom vernaculaire indien de *Gurmar*, qui se traduit littéralement par « destructeur de sucre » en hindi, en raison de sa propriété unique de masquer temporairement la perception de la saveur sucrée. En nomenclature botanique, elle possède plusieurs synonymes dont *Periplocasylvestris* Retz**. (Khan *et al.*, 2019)**.

2.3. Description botanique

Il s'agit d'un arbuste grimpant, ligneux, vivace et hautement ramifié. Les feuilles sont opposées, simples, de forme ovale ou elliptique, courtement acuminées et pubescentes sur les deux faces. Les fleurs sont petites, de couleur jaune-verdâtre, regroupées en cymes ombelliformes axillaires. Les fruits sont des follicules lancéolés et lisses, renfermant des graines oblongues munies d'une aigrette de poils blancs soyeux **(Di Fabio *et al.*, 2015)** (**Figure 06).**



Figure 06. *Gymnema sylvestre (***Web02)**

2.4. Répartition géographique et habitat

Gymnema sylvestre est une plante native des forêts tropicales et subtropicales du centre et du sud de l'Inde. On la retrouve également à l'état sauvage dans certaines régions d'Afrique tropicale, d'Australie et du sud de la Chine. Elle se développe préférentiellement dans les zones de plaines, les forêts sèches de feuillus, les broussailles et le long des haies, s'adaptant à des sols bien drainés et nécessitant un climat chaud avec une exposition ensoleillée à semi-ombragée **(Sanejaet *al.*, 2010 ; Tiwari *et al.*, 2014)(Figure 07)**.



Figure 07 .Répartition Géographique de *Gymnema sylvestre*

(Sanejaet *al.*, 2010 ; Tiwari *et al.*, 2014)

2.5. Composition phytochimique et fraction volatile du *Gymnema sylvestre*

Le criblage phytochimique des feuilles de *Gymnema sylvestre* révèle une richesse exceptionnelle en métabolites secondaires bioactifs. Les principes actifs majoritaires non volatils sont des saponines triterpéniques de type oléanane, regroupées sous le terme générique d'acides gymnémiques (notamment l'acide gymnémique I à VII). La plante contient également des gymnémasaponines, de la gymnémine (un alcaloïde), des flavonoïdes (quercétine, kaempférol), des tanins, des acides organiques, des phytostérols (stigmastérol) et un polypeptide spécifique, la gourmarine, qui interagit directement avec les récepteurs gustatifs de la langue **(Neel *et al.*, 2025)**.

2.5.1. L'huile essentielle de *Gymnema sylvestre*

Parallèlement à ces macromolécules, la recherche phytochimique moderne s'est penchée sur la caractérisation de sa fraction volatile. Bien que présente en quantité discrète dans le tissu foliaire, l'huile essentielle de *Gymnema sylvestre* possède une signature biochimique unique. Les analyses menées par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) ont permis d'isoler et d'identifier ses constituants volatils prédominants. Le profil chromatographique révèle une abondance de composés sesquiterpéniques et monoterpéniques, ainsi que des acides gras volatils à longue chaîne.

Parmi les molécules pivots identifiées figurent le β-caryophyllène, le caryophyllène oxyde, le squalène, le phytol, ainsi que des dérivés du germacrène **(Chodisetti*et al.*, 2013 ; Romanucci*et al.*, 2018)**. Cette essence volatile confère à la plante une dimension pharmacologique complémentaire, agissant en parfaite synergie avec les fractions hydrosolubles **(Naik *et al.*, 2011)**.

2.6. Usages traditionnels et thérapeutiques de *Gymnema sylvestre*

Dans le système médical traditionnel de l'Inde (Ayurveda), *Gymnema sylvestre* est utilisé depuis plus de 2000 ans sous le nom de *Madhu meha* pour traiter les affections urinaires caractérisées par des urines sucrées. Les praticiens traditionnels prescrivaient la mastication des feuilles fraîches ou l'administration de décoctions pour purifier le sang et restaurer la force vitale **(Ota et Ulrih, 2017)**.

La médecine traditionnelle emploie également les extraits de la plante pour réguler la glycémie des patients présentant les symptômes du diabète. Les feuilles étaient séchées, broyées en poudre fine et administrées quotidiennement avant les repas pour atténuer la polyurie et la polydipsie associées à la maladie. En bloquant l'appétence pour les substances douces, le *Gurmar* agissait comme un coupe-faim naturel ancestral, administré pour réduire l'apport calorique quotidien chez les individus souffrant d'obésité **(Khan *et al.*, 2019 ; DiFabio *et al.*, 2015)**. Au-delà de ses propriétés métaboliques, la plante est répertoriée pour ses vertus diurétiques, laxatives, stimulantes digestives, ainsi que pour le traitement local des morsures de serpents **(Tiwari *et al.*, 2014)**.

2.7. Extraction des composés actifs et influence des méthodes modernes

2.7.1. Extraction aqueuse et hydroalcoolique

L'extraction par l'eau (infusion, décoction) mime la préparation traditionnelle. Bien qu'elle permette de solubiliser une partie des hétérosides et des acides gymnémiques, son rendement reste limité pour les fractions triterpéniques et volatiles hydrophobes. Le recours à des mélanges d'eau et d'éthanol (généralement de 50/50 à 70/30 v/v) représente la méthode conventionnelle la plus efficace, optimisant la désorption simultanée des acides gymnémiques et des molécules intermédiaires **(Sanejaet *al.*, 2010 ; Neel *et al.*, 2025)**.

2.7.2. Extraction par solvants de polarité croissante

L'utilisation séquentielle de solvants (hexane, chloroforme, acétate d'éthyle, méthanol) est privilégiée en recherche phytochimique pour fractionner le *totum* végétal. L'hexane est utilisé spécifiquement pour isoler la fraction lipidique et l'huile essentielle, tandis que le méthanol s'avère être le solvant organique pur le plus performant pour l'isolement quantitatif des molécules de type triterpénoïde**(Khan *et al.*, 2019)**.

.7.3. Techniques modernes et fluides supercritiques

Les technologies d'extraction vertes, telles que l'extraction assistée par ultrasons (EAU), l'extraction assistée par micro-ondes (EAM), et l'extraction par fluide supercritique au CO_2permettent de réduire drastiquement le temps d'extraction, de limiter la consommation de solvants toxiques et de protéger les principes actifs thermolabiles ainsi que les terpènes volatils de la dégradation thermique. L'optimisation de ces techniques influence directement le profil chromatographique de l'extrait final et la puissance des activités pharmacologiques observées **(Penchev, 2010 ; Neel *et al.*, 2025)**.

2.8. Propriétés pharmacologiques et mécanismes d'action

2.8.1. Activité antidiabétique et hypoglycémiante

Les extraits de *Gymnema sylvestre* exercent une action antidiabétique par un mécanisme régénérateur unique : ils stimulent la prolifération des cellules BETA pancréatiques au niveau des îlots de Langerhans, augmentant ainsi la capacité endogène de sécrétion d'insuline **(Tiwari *et al.*, 2014)**. L'effet hypoglycémiant immédiat s'explique par l'interaction compétitive

des acides gymnémiques avec les transporteurs intestinaux SGLT1 et GLUT-2. En raison de leur similitude structurale tridimensionnelle avec les molécules de glucose, ils bloquent de manière stérique et réversible l'absorption intestinale du sucre, limitant les pics d'hyperglycémie postprandiale **(Ota et Ulrih, 2017)**.

2.8.2. Activité amaigrissante et mécanismes métaboliques

Gymnema sylvestre combat l'obésité en réduisant le gain de poids corporel et l'accumulation de tissu adipeux. Les extraits abaissent les taux de cholestérol total, de triglycérides et de LDL **(Khan *et al.*, 2019)**. Au niveau cellulaire, les principes actifs de la plante régulent négativement l'expression de facteurs de transcription adipogéniques clés, tels que PPAR-γ (*peroxisomeproliferator-activatedreceptor gamma*) et C/EBP-α dans les préadipocytes, inhibant ainsi leur différenciation en adipocytes matures capables de stocker les graisses **(Neel *et al.*, 2025)**.

Au niveau gustatif, les acides gymnémiques et la gourmarine se lient de façon réversible aux protéines réceptrices du goût sucré (hT1R2/hT1R3) sur la langue, coupant net les pulsions impulsives de consommation (effet anti-craving) **(Sukumaran et Palayyan, 2022)**.

2.8.3. Activité antimicrobienne de la fraction volatile

L'activité antibactérienne et antifongique de *Gymnema sylvestre* est portée de façon majeure par sa fraction volatile. Les travaux scientifiques de Chodisetti (2013) et de Naik (2011) ont démontré une efficacité inhibitrice marquée de l'huile essentielle contre des souches pathogènes cliniques telles que *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Candida albicans*.

Le mécanisme toxicologique implique une altération drastique de la fluidité membranaire de la cellule cible : les composés hydrophobes (comme le β −caryophyllène) s'insèrent au cœur de la membrane plasmique, provoquant un phénomène de « flip-flop » lipidique (inversion des phospholipides). Cela déstabilise l'enveloppe bactérienne, provoque la fuite des ions intracellulaires et induit la mort du pathogène (**Behuria*et al.*, 2021 ; Naik *et al.*, 2011)**.

2.8.4. Activité antioxydante globale

La capacité de piégeage des radicaux libres de la plante est le fruit d'une action combinée entre les flavonoïdes polyphénoliques et les molécules oxygénées de son huile essentielle. L'évaluation par les tests DPPH. etABTS+démontre que l'huile essentielle possède un excellent potentiel réducteur **(Romanucci*et al.*, 2018)**. Elle neutralise directement les radicaux hydroxyles et superoxydes avant qu'ils ne déclenchent la cascade de stress oxydatif au niveau des îlots pancréatiques, protégeant ainsi l'organe contre la glucotoxicité induite par le syndrome métabolique chronique **(Devangan*et al.*, 2021 ; Ounjaijean*et al.*, 2024)**.

2.9. Toxicité et sécurité d'emploi

2.9.1. Toxicité aiguë et subaiguë

Les évaluations toxicologiques précliniques démontrent que les extraits de feuilles de *Gymnema sylvestre* présentent une marge de sécurité extrêmement large. Les études de toxicité aiguë n'indiquent aucune létalité ni aucun signe clinique de toxicité systémique jusqu'à des doses orales uniques de 2000 mg/kg de poids corporel chez l'animal. Les administrations subaiguës prolongées sur 90 jours confirment l'absence d'altérations histopathologiques au niveau des organes vitaux (foie, reins, cœur) et une parfaite stabilité des paramètres hématologiques **(Belhaj *et al.*, 2021)**.

2.9.2. Effets indésirables, contre-indications et interactions

La plante est globalement très bien tolérée. Les seuls effets secondaires rapportés de manière sporadique sont de légers troubles gastro-intestinaux si l'extrait est consommé à jeun. Par mesure de précaution, l'utilisation de *Gymnema sylvestre* est contre-indiquée chez la femme enceinte, la femme allaitante et chez l'enfant en bas âge **(Khan *et al.*, 2019)**.

Sur le plan pharmacologique, l'interaction majeure concerne sa synergie d'action avec les traitements antidiabétiques conventionnels (insuline, metformine, sulfamides). En raison de son effet hypoglycémiant propre, l'association non contrôlée de la plante avec ces xénobiotiques de synthèse peut majorer de façon critique le risque d'hypoglycémie médicamenteuse, imposant une surveillance étroite pour réajuster la thérapie allopathique **(Ota et Ulrih, 2017)**.

2.10. Perspectives thérapeutiques

Gymnema sylvestre se positionne comme un candidat de premier choix pour le développement de phytomédicaments standardisés ciblant le syndrome métabolique. Les recherches futures s'orientent vers la validation de son efficacité à travers des essais cliniques randomisés à grande échelle et vers l'optimisation de sa biodisponibilité systémique par le biais de systèmes de délivrance nanotechnologiques (nanoparticules lipidiques), offrant une alternative thérapeutique naturelle, accessible et dénuée de la toxicité lourde des molécules de synthèse modernes **(Neel *et al.*, 2025)**.

PARTIE II

Matériel et méthodes

1 Présentation du travail et objectifs

Cette étude porte sur l'évaluation du potentiel thérapeutique d'un composé naturel dans la prise en charge du diabète et de l'obésité. À travers une approche de docking moléculaire, nous avons analysé les interactions de cette molécule avec diverses cibles biologiques impliquées dans la régulation du métabolisme glucidique et du poids corporel. Parallèlement, le profil de sécurité des deux substances a été examiné au moyen d'outils bioinformatiques prédictifs afin de compléter leur évaluation pharmacologique.

2- Molécules étudiées

Dans le cadre de cette étude, nous avons choisi *Gymnema sylvestre* en raison de ses propriétés antidiabétiques et anti-obésité largement rapportées dans la littérature. Parmi les différents composés bioactifs présents dans cette plante, l'acide gymnémique a été retenu comme molécule d'intérêt, car il est considéré comme l'un des principaux principes actifs responsables de ses effets pharmacologiques. Ainsi, l'acide gymnémique a été sélectionné pour les simulations de docking moléculaire afin d'évaluer son interaction avec différentes cibles biologiques impliquées dans le diabète et l'obésité.

3- Cibles biologiques étudiées

3.1 GLP-1R

Le récepteur GLP-1R joue un rôle important dans la régulation de la glycémie et de l'appétit. Le sémaglutide agit comme un agoniste de ce récepteur en stimulant la sécrétion d'insuline, en retardant la vidange gastrique et en favorisant la satiété **(wilding et al., 2021).** Dans cette étude, l'affinité de liaison de l'acide gymnémique avec le glp-1r sera évaluée par docking moléculaire.

3.2 α-Amylase

L'α-amylase est une enzyme digestive impliquée dans la dégradation des glucides complexes. Son inhibition permet de ralentir la digestion des glucides et de limiter les pics de glycémie postprandiale **(tarling et al., 2008).**

3.3 α-Glucosidase

L'α-glucosidase est une enzyme intestinale qui assure la transformation finale des glucides en glucose. Son inhibition contribue à réduire l'absorption du glucose et à contrôler l'hyperglycémie postprandiale **(tarling et al., 2008).**

3.4 SGLT1

Le transporteur sglt1 (sodium-glucose cotransporter 1) est responsable de l'absorption intestinale du glucose. Son inhibition permet de diminuer l'entrée du glucose dans la circulation sanguine **(grempler et al., 2012).**

4-Matériel informatique

a- Microordinateur

Le matériel utilisé pour l'amarrage moléculaire se compose d'un ordinateur de bureau avec les spécifications suivantes : 16 Go de RAM, un processeur AMD Ryzen 53600XT 12 cœurs et un disque dur de 1 To, tous connectés à Internet et exécutant Windows 10 (64 bits). Les serveurs utilisés comprennent la banque de données des protéines (PDB), PubChem,SwissADME et l'interface graphique OpenBabel, PyMOL version 2.5.4, HyperChem 8.0.10, AutoDock version 4.2.6, Biovia Discovery Studio.

b- Logiciels utilisés

L'utilisation des banques des données est nécessaire pour télécharger les enzymes (RCSB), et les ligands (PubChem**)**

- RCSB

La RCSB (ResearchCollaboratory for Structural Bioinformatics) ou PDB (Protein Data Bank) est nourrit par les archives de la banque de données sur les protéines. Ces informations sur les formes 3D de protéines, d'acides nucléiques et d'assemblages complexes, aident les chercheurs et les étudiants à comprendre tous les aspects de l'agriculture et la biomédecine, de la synthèse des protéines aux maladies et à la santé **(Web03).**

Ces structures sont essentiellement déterminées par spectroscopie « RMN » ou par cristallographie aux rayons X. Ces données expérimentales sont déposées dans la PDB par

les biochimistes et les biologistes du monde entier et appartenant au domaine public. La consultation est gratuite et peut se faire directement depuis les sites web de la banque **(Figure 08).**

Nous avons utilisé cette ressource comme banque de donné pour le téléchargement des cibles protéique sous forme d'un code PDB .

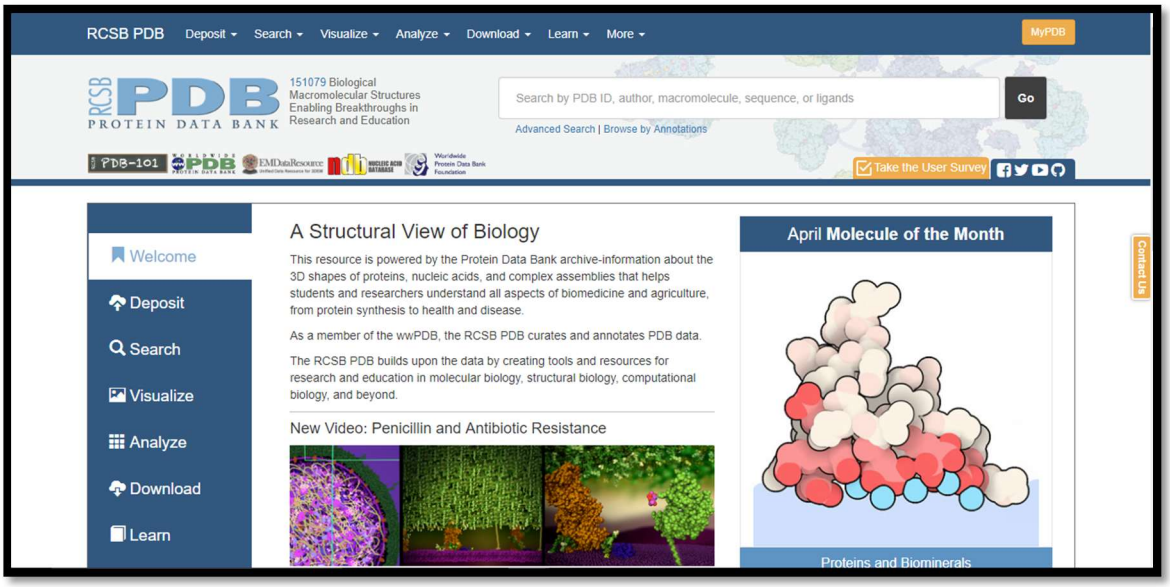


Figure 08 : Banque des données RCSB **(Web3).**

- PubChem

PubChemest une banque de données américaine de molécules chimiques gérée par le National Center for Biotechnology Information (NCBI).

C'est la plus grande collection au monde d'informations chimiques librement accessible **(Figure09),** elle permet de rechercher des produits chimiques par nom, formule moléculaire, structure et autres identifiants, et la disponibilité des propriétés chimiques et physiques, des activités biologiques, des informations sur la sécurité et la toxicité, des brevets, des citations dans la littérature, etc… **(Web04).**

On s'est basé sur cette ressource pour télécharger la structure du ligand extrait à partir de *Gymnema sylvestre*

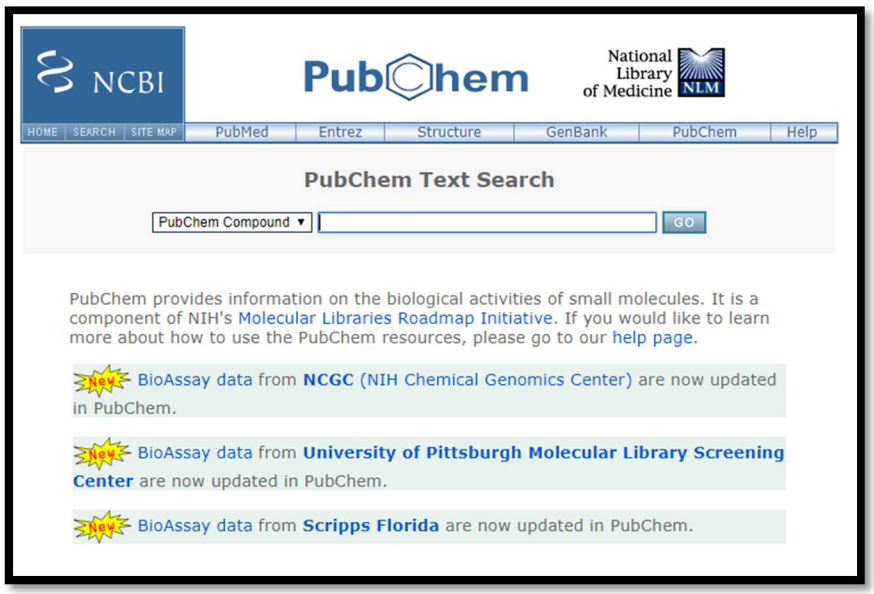


Figure09 : Base des données PUBCHEM**(Web04).**

-OpenBabel (interface graphique)

Open Babel est un logiciel open-source utilisé pour la conversion, la visualisation et la manipulation des structures chimiques. Il permet de transformer des formats moléculaires (SMILES, MOL, PDB, etc.), de générer des structures 2D/3D et de calculer certains descripteurs moléculaires..L'interface graphique facilite son utilisation dans les études de modélisation moléculaire et de docking. **(O'Boyle N. M. et al. 2011).**

-PyMOL version 2.5.4

PyMOL est un logiciel de visualisation moléculaire 3D utilisé pour représenter les structures de protéines, ligands et complexes biomoléculaires. Il est largement utilisé en biologie structurale et en docking moléculaire pour analyser les interactions ligand–récepteur.

Il permet d'identifier les liaisons hydrogène, interactions hydrophobes et orientations spatiales des complexes.

HyperChem 8.0.10

HyperChem est un logiciel de modélisation moléculaire permettant la construction, la visualisation et l'optimisation énergétique des structures chimiques. Il est utilisé pour la mécanique moléculaire, la chimie quantique et l'étude des conformations moléculaires. Il aide à générer des structures stables avant les études de docking. **Hypercube**

-AutoDock 4.2.6

AutoDock est un logiciel de docking moléculaire utilisé pour prédire les modes de liaison entre un ligand et une protéine. Il calcule les énergies de liaison et propose les conformations les plus stables du complexe ligand–récepteur. Il est largement utilisé en découverte de médicaments pour l'évaluation de l'affinité de liaison. **(Morris G. M. et al. 2009)**

Les analyses ADMET et toxicologiques ont été effectuées à l'aide des plateformes SwissADME ,ToxinPred

-SwissADME

ADME est un signal désignant quatre processus : **A**bsorption, **D**istribution, **M**étabolisme et **E**xcrétion.Celogiciel permet de calculer les descripteurs physicochimiques ainsi que de prédire les paramètres ADME, les propriétés pharmacocinétiques, la nature druglike**(Web 05) (Figure 10) :**

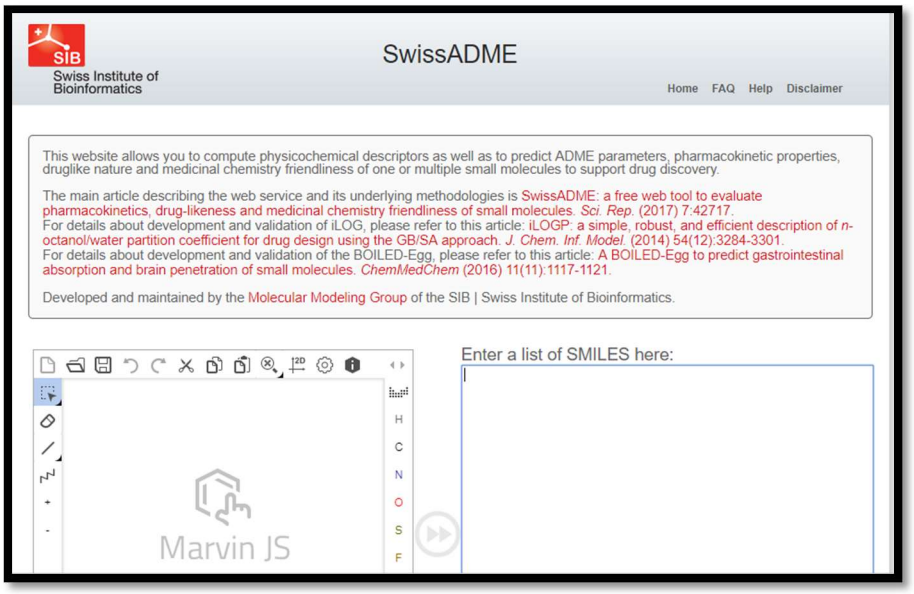


Figure10 . Interface de SwisseADME **(Web05).**

-ToxinPred

ToxinPred est un outil bioinformatique développé pour la prédiction de la toxicité des peptides et protéines à partir de leur séquence en acides aminés. Il utilise des approches d'apprentissage automatique (notamment des modèles basés sur des propriétés physico-chimiques et des caractéristiques de séquence) afin d'identifier si un peptide est susceptible d'être toxique ou non toxique**(Figure 11)(web 6)**.



Figure 11 Interface de ToxinPred **(web 6)**

-Pkcsm

Pkcsm est un outil de prédiction in silico permettant d'évaluer les propriétés Pharmacocinétiques (ADME) et toxicologiques des molécules à partir de leur structureChimique. Il constitue une approche rapide et économique pour estimer le comportement Biologique et le profil de sécurité des composés**.**

5-méthodologie

5.1Approche théorique

5.1.1 Principe de la modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire constitue aujourd'hui un outil incontournable dans la recherche de nouvelles molécules bioactives. Grâce aux progrès de l'informatique et au développement du calcul haute performance, cette approche permet de prédire les interactions entre les molécules d'intérêt et leurs cibles biologiques, tout en réduisant le temps et les coûts associés aux études expérimentales **(Huynh et al., 2007).**

5.1.2 Généralités

La modélisation moléculaire est aujourd'hui un pilier de la chimie moderne. Elle permet de visualiser et de manipuler des structures chimiques en deux ou trois dimensions **(Fayet, 2010)**. En utilisant l'informatique, elle permet de prédire le comportement des molécules, qu'elles soient isolées ou en interaction.

Il s'agit d'un outil multidisciplinaire essentiel, aussi bien en biologie qu'en pharmacie. Cette approche consiste à appliquer des calculs théoriques pour étudier la forme des molécules et leur réactivité **(Debord, 2004).** L'intérêt majeur de ces méthodes est leur rapidité et leur coût réduit par rapport aux expériences en laboratoire. Elles permettent de cibler les recherches les plus prometteuses et de gagner un temps précieux.

Le développement de ces outils repose sur deux avancées clés :

- **L'amélioration des outils informatiques** : Les ordinateurs permettent désormais de réaliser des calculs numériques complexes (comme la minimisation d'énergie) de manière très rapide **(Frinkel et Smit, 2002).**
- **l'identification des structures tridimensionnelles des proteines**: Grâce aux progrès de l'imagerie et de la cristallographie, nous connaissons aujourd'hui la forme 3D précise de nombreuses protéines. Cela permet de simuler leur fonctionnement et leurs interactions avec d'autres molécules **(Mala et Tekeuchi, 2008).**

Ces méthodes se classent en quatre grandes catégories **(Audouze, 2003)** :

- ❖ Mécanique moléculaire
- ❖ Mécanique quantique
- ❖ Docking moléculaire
- ❖ Dynamique moléculaire

a) Mécanique moléculaire

La mécanique moléculaire utilise les lois de la physique classique pour prédire la structure et l'énergie des molécules (**Chaquin, 2000**). C'est une méthode pratique et rapide qui utilise des modèles mathématiques, appelés "champs de force", pour décrire la stabilité d'une molécule **(Jensen, 2007)**

b) Mécanique quantique

Cette méthode est plus précise car elle étudie la manière dont les électrons se répartissent autour de la molécule. Comme ces calculs sont très longs, ils sont généralement

réservés aux molécules de petite taille. Ils servent à calculer les charges électriques et à comprendre comment les réactions chimiques se produisent **(Hermann, 1996).**

La chimie quantique décrit la structure moléculaire comme un noyau autour duquel gravitent des électrons, lesquels sont représentés par leur probabilité de présence en un point donné et par leurs orbitales (**Boyd et al., 1982**).

c) Docking moléculaire

Le Docking moléculaire est une méthode qui prédit la conformation (position et orientation relatives) la plus favorable de deux molécules en interaction, formant un complexe stable. Connaître cette conformation préférentielle permet ensuite d'estimer la force d'association (affinité de liaison) entre ces deux molécules. Actuellement, plusieurs programmes de Docking moléculaire existent, et leur protocole suit deux étapes complémentaires :

- La première étape (Docking) consiste à placer le ligand dans le site actif de la protéine et à explorer les conformations, positions et orientations possibles (poses) de ce dernier (**Sohayb et al., 2025**).
- La seconde étape (scoring) permet de classer ces poses en évaluant l'affinité entre le ligand et la protéine, en attribuant un score à chaque pose obtenue lors de la phase de Docking. Ce score permet de retenir la meilleure pose parmi toutes celles proposées (**Boucherit., 2012**).

L'objectif du Docking moléculaire est de déterminer le mode d'interaction d'un complexe constitué de deux ou plusieurs molécules, en recherchant les orientations spatiales et les conformations les plus favorables pour la fixation d'un ligand à un récepteur (**Mekelleche., 2001**).

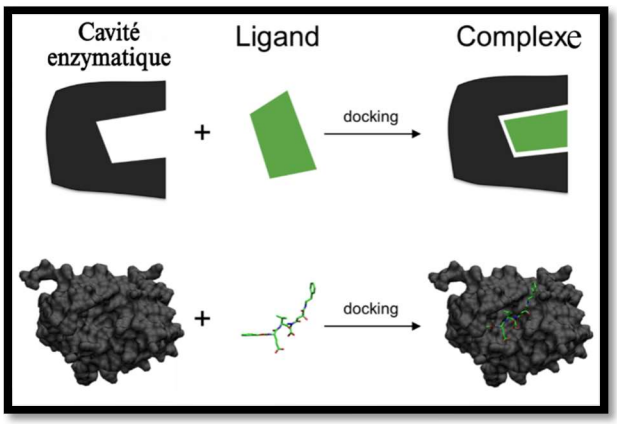


Figure12 . Complexe Enzyme- ligand **(Web 07)**

d) Dynamique moléculaire

La dynamique moléculaire est une simulation qui montre comment les atomes bougent au cours du temps. Contrairement au Docking qui est "figé", la DM permet de voir si l'interaction entre la molécule et la protéine reste stable en mouvement. C'est une méthode très utile pour comprendre le repliement des protéines ou la découverte de nouveaux médicaments. Toutefois, elle demande une grande puissance de calcul, car elle simule en continu les forces entre chaque atome **(Babilotte, 2024)**

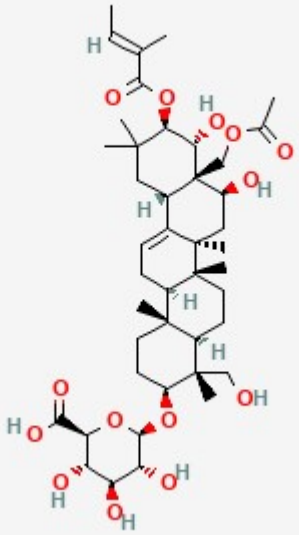
5.2 Méthode utilisée dans notre étude

Pour répondre à nos objectifs, nous avons choisi d'utiliser le **Docking moléculaire**. Cette technique permet de prédire avec précision la manière dont l'acide gymnémique se fixe à ses cibles biologiques, offrant ainsi une estimation fiable de leur affinité. Le succès de cette simulation repose sur une préparation rigoureuse des données d'entrée.

5.2.1 Préparation de ligand

La structure du composé photochimique a été obtenue de la base des données « PubChem » au format sdf. Le ligand a ensuite été convertis au format pdb à l'aide du logiciel d'interface graphique OpenBabel. L'optimisation de ligand a été réalisée avec HyperChem 8.0.10 par la méthode semi empirique AM1, AutoDock Vina en mettant en place la torsion, ce qui impliquait la sélection de la racine et la détection de la torsion. Enfin, le ligand a été enregistré au format pdbqt.

Tableau 03. Structure 2d de l'acide gymnémique **(Pubchem,2026)**

Espece	**Huiles essentielles**	**Structures 2D (Pubchem., 2026).**
Gymnema sylvestre	Acide gymnémique (Khan et al.,2019)	

5.2.2 Préparation des cibles protéiques

Les protéines cibles dans notre travail sont :

- ✓ GLP-1R**(PDB ID : 7LCI).**
- ✓ alpha-glucosidase**(PDB ID:2QMJ),**
- ✓ alpha-amylase(**PDB ID:1OSE;3BAJ)**
- ✓ SGLT1 (Sodium-Glucose Cotransporter 1) **(PDB ID:7SL8)**

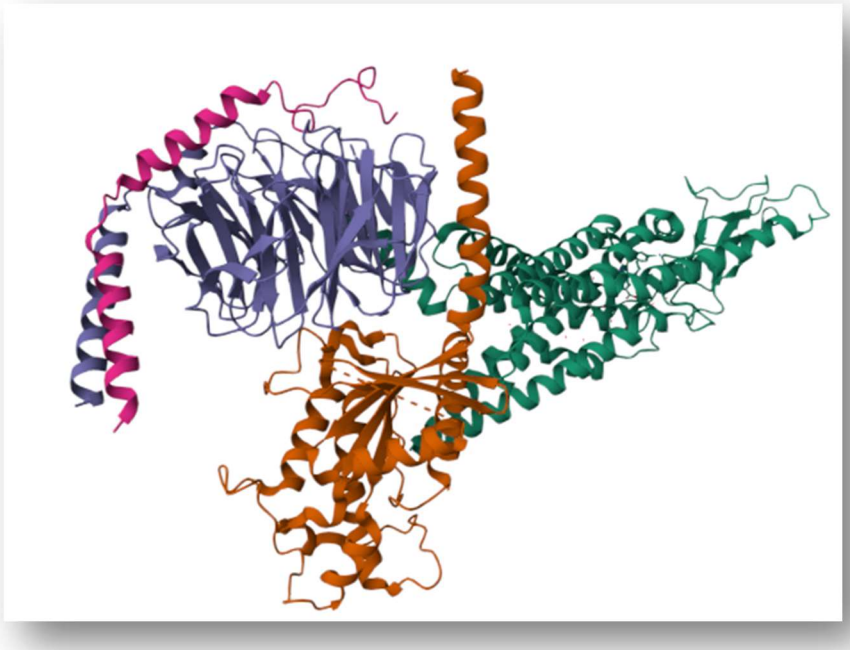


Figure 13. Structure 3D de la protéine GLP1R (PDB ID : 7LCI)

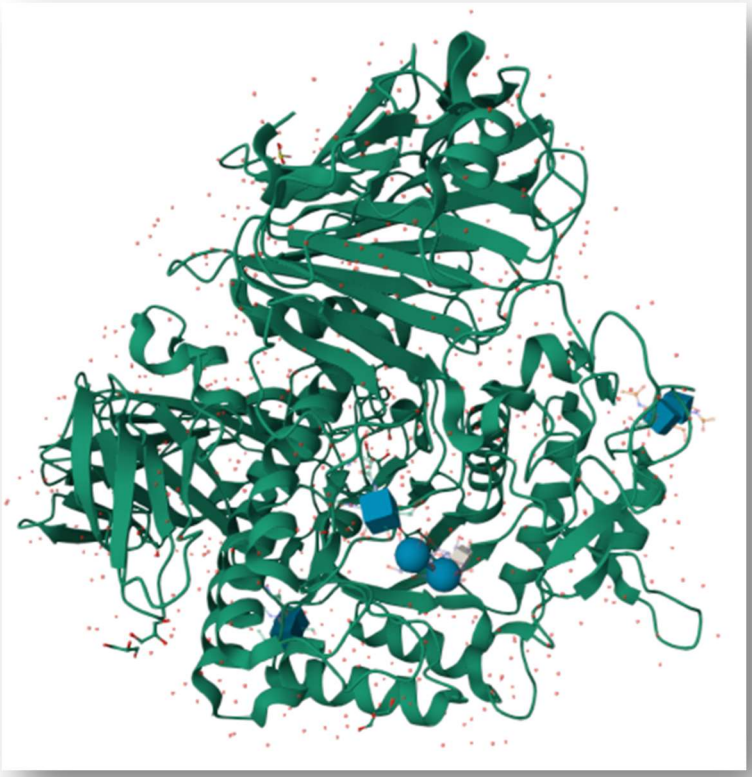


Figure 14. Structure 3D de la protéine α-glucosidase(PDB ID:2QMJ)

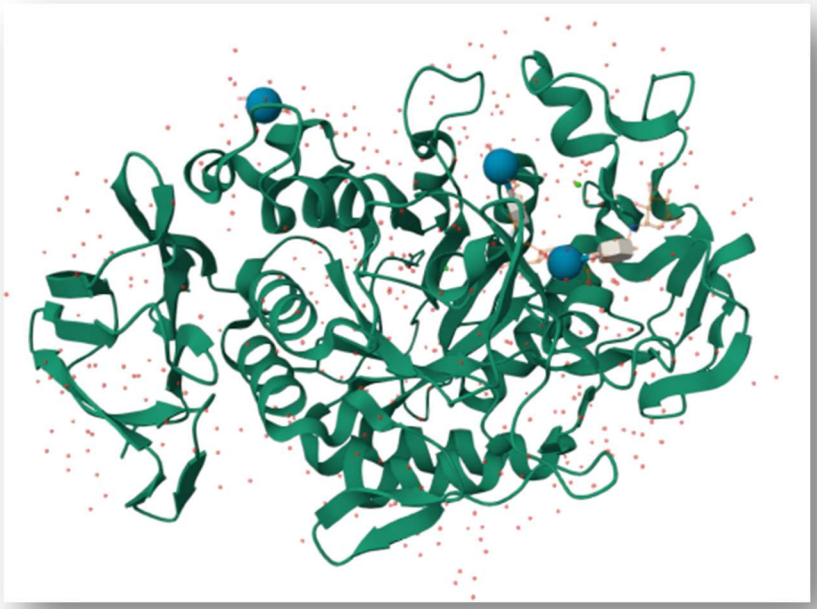


Figure 15. Structure 3D de la protéine α-amylase (PDB ID:1OSE)

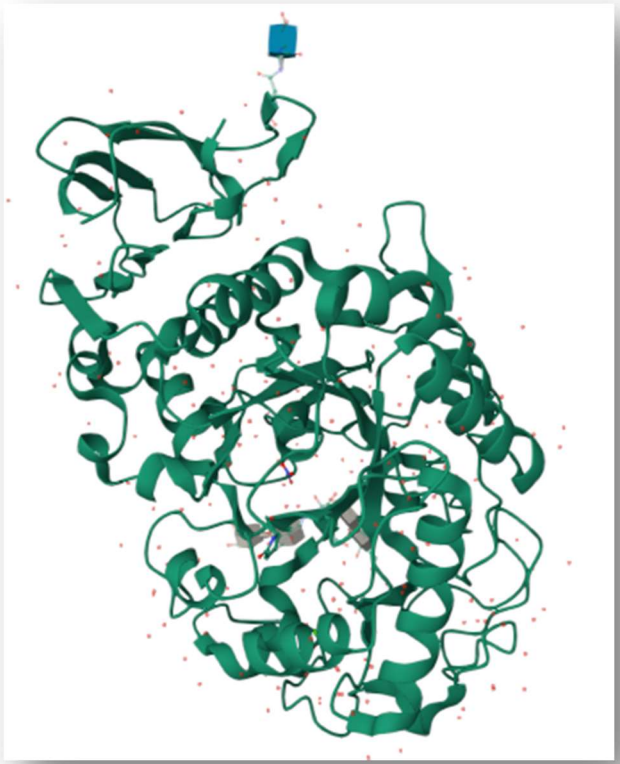


Figure 16. Structure 3D de la protéine α-amylase (PDB ID:3BAJ)

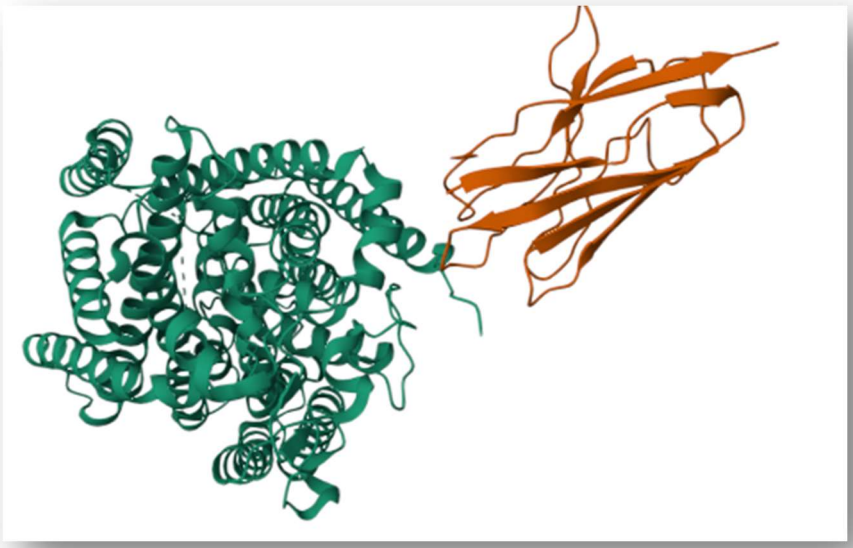


Figure 17. Structure 3D de la protéine SGLT1 (PDB ID:7SL8)

Ces récepteurs ont été téléchargés au format (PDB) et les complexes macromoléculaires ont été séparé du ligand de référence (Co-cristallisation) à l'aide du logiciel PyMOL. Le récepteur a été optimisé dans le logiciel « AutoDock vina » en ajoutant de l'hydrogène et de la charge, puis en l'enregistrant sous format (PDBQT).

5.2.3 Docking moléculaire

AutoDock 4.2 a été utilisé pour docker les ligands aux récepteurs, conformément au protocole décrit par (**Forli et al., 2016)**. Les fichiers PDBQT pour les ligands et les protéines ont été préparés, et la boîte de grille a été configurée pour englober la surface de l'ACC, permettant un mouvement sans restriction des ligands. Toutes les boîtes de grille centrales ont été normalisées sur différents ligands dans cette étude, avec des coordonnées de cavité enzymatique définies pour X, Yet Z, et une dimension de boîte de grille de 40 x 40 x 40. La configuration de la grille a été exécutée à l'aide de autogrid.exe. Une fois le programme de grille terminé, les macromolécules ont été désignées comme un nom de fichier rigide, et l'algorithme génétique lamarckien, LGA, a été sélectionné comme méthode d'amarrage avant

d'exécuter le programme AutoDock. Dix poses ont été générées, à partir desquelles celles ayant les meilleurs scores d'énergie ont été sélectionnées pour une analyse plus approfondie. Enfin, les résultats du docking ont été visualisés à l'aide de Biovia Discovery Studio 2021, en se concentrant sur les poses de ligand avec l'énergie de liaison la plus favorable (-ΔG, kcal/mol) pour une évaluation supplémentaire. On peut résumer ce protocole par l'organigramme suivant :

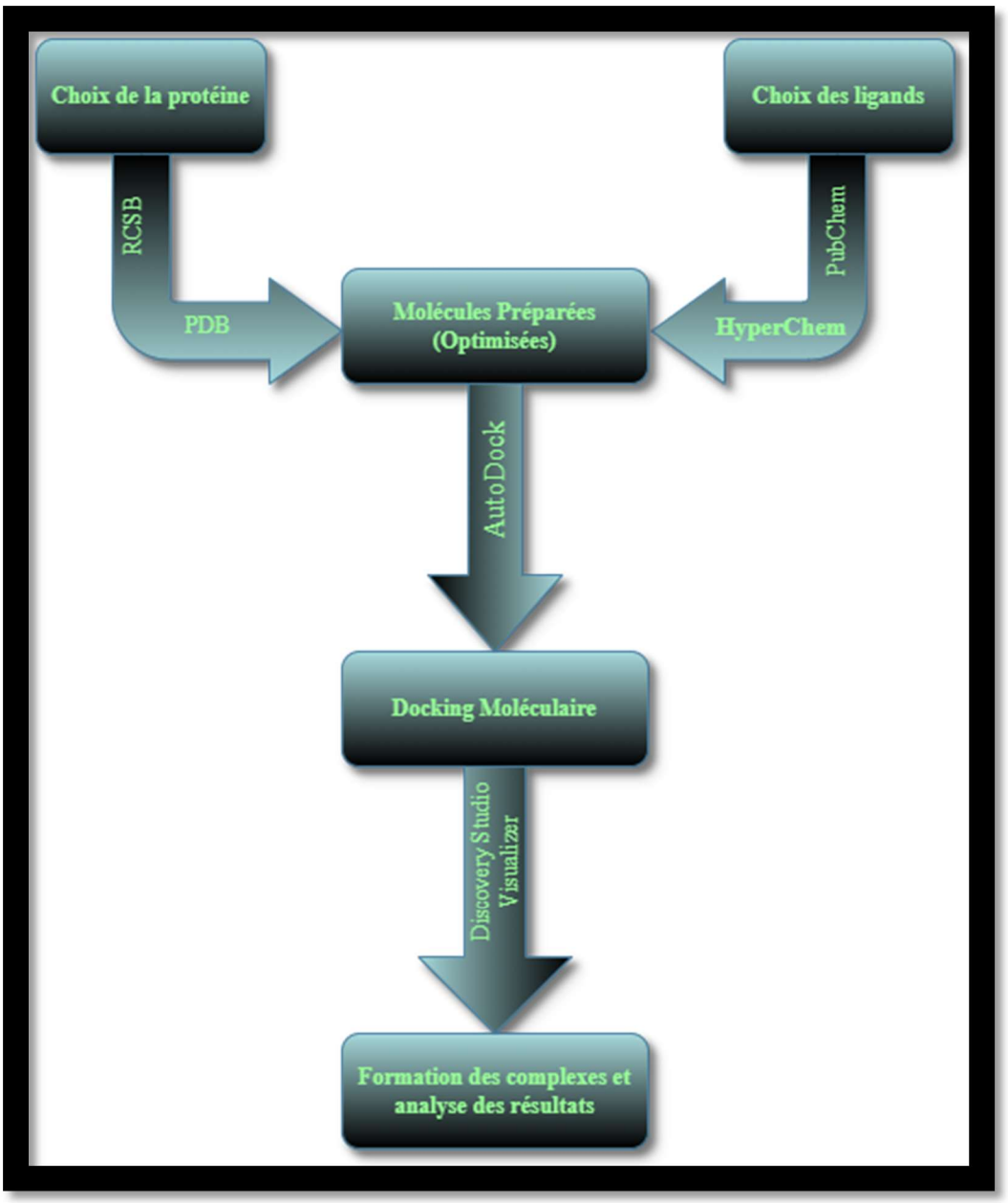


Figure 18. Protocole des calculs du Docking moléculaire**.(sohayb et al ., 2025)**

PARTIE III

Résultats et discussion

En se référant à **Abdelli et al. (2020),** les ligands (inhibiteurs) ont été préparés comme des structures flexibles, tandis que la protéine cible (récepteur) a été considérée comme un corps rigide. Après la formation du complexe ligand-récepteur, celui-ci adopte la conformation la plus stable, correspondant à l'état énergétique minimal. Une fois le complexe établi, une analyse approfondie des résultats obtenus est réalisée afin d'évaluer les interactions et la stabilité du système.

- **Etude de docking moléculaire sur GLP-1R**

Tableau04. : Analyse du docking moléculaire du complexe acide gymnémique–GLP-1R

GLP-1R (PDB ID:7LCI)										
	S-score (kcal/mol)	**Names**	**Color**	**Distance (Á)**	**Category**	**Types**	**From**	**From chemestry**	**To**	**To chemestry**
Acide gymnémique	-8.7	A:ARG342:HH11-:UNL1:O		2,56954	Hydrogen Bond	ConventionalHydrogen Bond	A:ARG342:HH11	H-Donor	:UNL1:O	H-Acceptor
		A:HIS362:HD1-:UNL1:O		1,96951	Hydrogen Bond	ConventionalHydrogen Bond	A:HIS362:HD1	H-Donor	:UNL1:O	H-Acceptor
		A:ARG374:HH11-:UNL1:O		2,487	Hydrogen Bond	ConventionalHydrogen Bond	A:ARG374:HH11	H-Donor	:UNL1:O	H-Acceptor
		:UNL1:H - A:SER349:O		3,0102	Hydrogen Bond	ConventionalHydrogen Bond	:UNL1:H	H-Donor	A:SER349:O	H-Acceptor
		:UNL1:H - A:GLY353:O		2,62443	Hydrogen Bond	ConventionalHydrogen Bond	:UNL1:H	H-Donor	A:GLY353:O	H-Acceptor
		A:TYR358:CA - :UNL1:O		3,63112	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	A:TYR358:CA	H-Donor	:UNL1:O	H-Acceptor
		:UNL1:C - A:SER349:O		3,34612	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	:UNL1:C	H-Donor	A:SER349:O	H-Acceptor
		:UNL1:C - A:ARG374		4,09357	Hydrophobic	Alkyl	:UNL1:C	Alkyl	A:ARG374	Alkyl

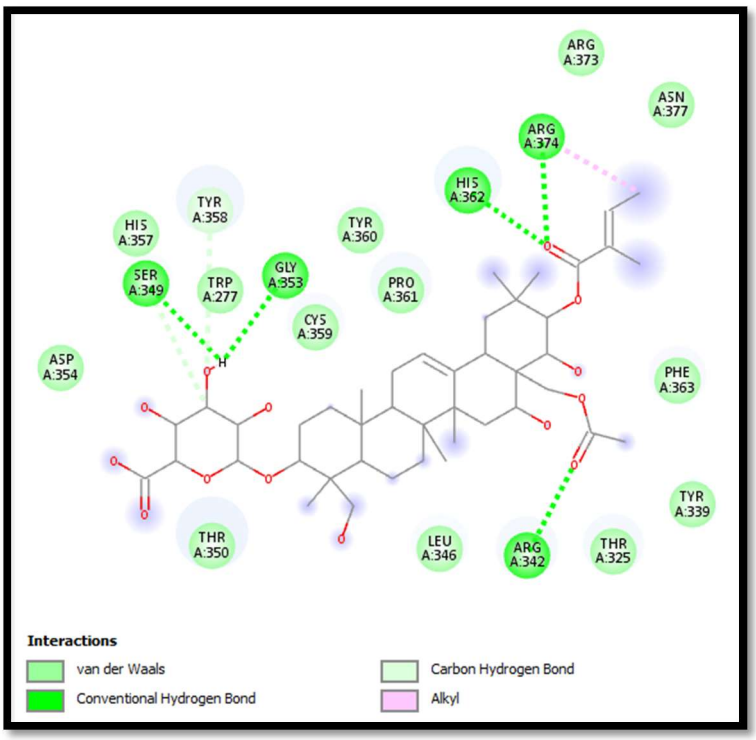


Figure 19. Représentation 2D du complexe acide gymnémique–GLP-1R

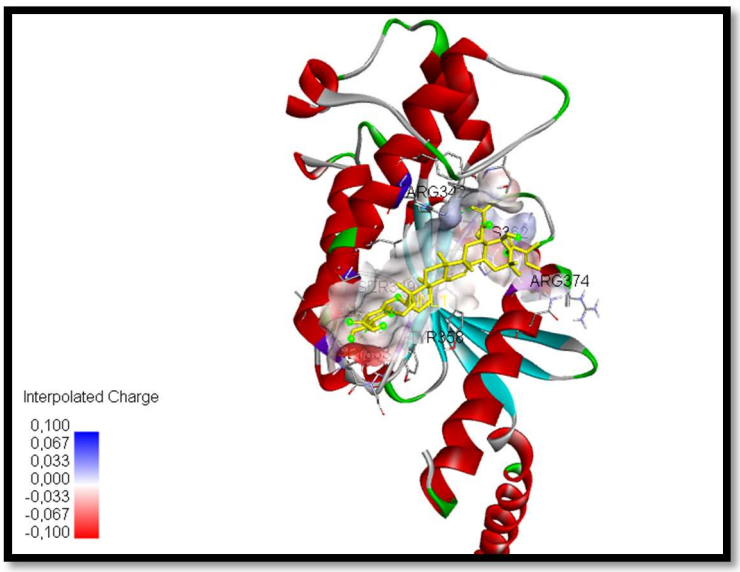


Figure 20. Représentation 3D du complexe acide gymnémique–GLP-1R

Tableau 05. Analyse du docking moléculaire du complexe GLP-1R–danuglipron (ligand de référence)

GLP-1R (PDB ID:7LCI)										
	S-score (kcal/mol)	**Names**	**Color**	**Distance (Å)**	**Category**	**Types**	**From**	**From chemestry**	**To**	**To chemestry**
Danuglipron (liganndcocristallisé)	-9.3	A:TYR360:HH-:UNL1:N		2,56557	Hydrogen Bond	ConventionalHydrogen Bond	A:TYR360:HH	H-Donor	:UNL1:N	H-Acceptor
		:UNL1:H - A:ARG38:O		2,5884	Hydrogen Bond	ConventionalHydrogen Bond	:UNL1:H	H-Donor	A:ARG38:O	H-Acceptor
		:UNL1:C - A:ASP240:OD1		3,66543	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	:UNL1:C	H-Donor	A:ASP240:OD1	H-Acceptor
		:UNL1:C - A:ASP240:OD1		3,36805	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	:UNL1:C	H-Donor	A:ASP240:OD1	H-Acceptor
		:UNL1:C - A:VAL241:O		3,58144	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	:UNL1:C	H-Donor	A:VAL241:O	H-Acceptor
		:UNL1:C - A:THR242:O		3,27361	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	:UNL1:C	H-Donor	A:THR242:O	H-Acceptor
		A:ASP284:O - :UNL1:F		3,46626	Halogen	Halogen (Fluorine)	A:ASP284:O	HalogenAcceptor	:UNL1:F	Halogen
		:UNL1:N - :UNL1:F		3,33758	Halogen	Halogen (Fluorine)	:UNL1:N	HalogenAcceptor	:UNL1:F	Halogen
		A:ARG42:NH2 - :UNL1		4,6967	Electrostatic	Pi-Cation	A:ARG42:NH2	Positive	:UNL1	Pi-Orbitals
		A:ARG42:NH2 - :UNL1		4,78495	Electrostatic	Pi-Cation	A:ARG42:NH2	Positive	:UNL1	Pi-Orbitals
		A:ASP284:OD2 - :UNL1		3,58385	Electrostatic	Pi-Anion	A:ASP284:OD2	Negative	:UNL1	Pi-Orbitals
		:UNL1 - A:ARG385		5,27055	Hydrophobic	Pi-Alkyl	:UNL1	Pi-Orbitals	A:ARG385	Alkyl
		:UNL1 - A:MET386		5,28033	Hydrophobic	Pi-Alkyl	:UNL1	Pi-Orbitals	A:MET386	Alkyl

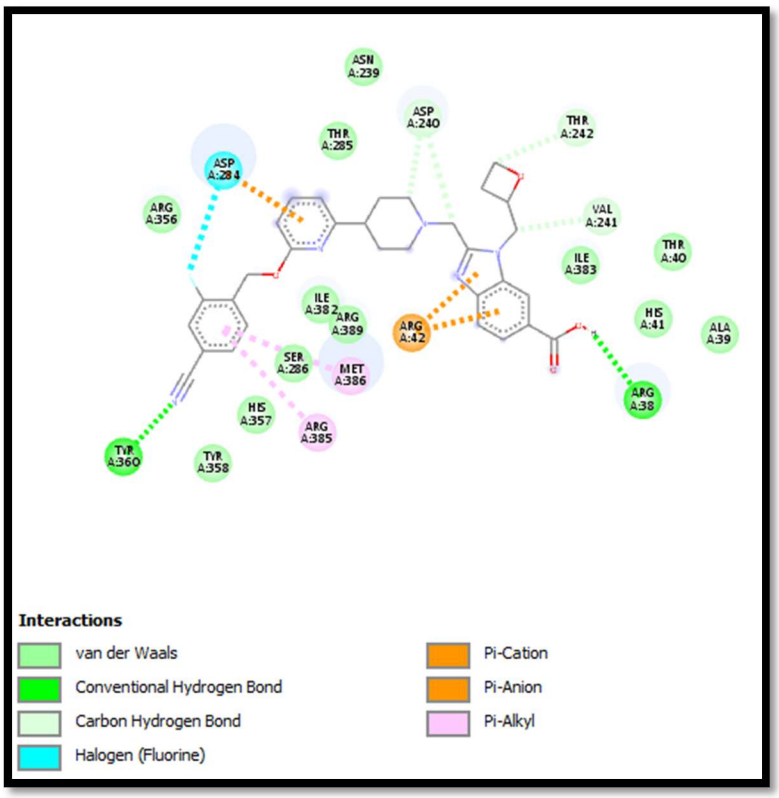


Figure 21. Représentation 2D du complexe GLP-1R–danuglipron (ligand de référence)

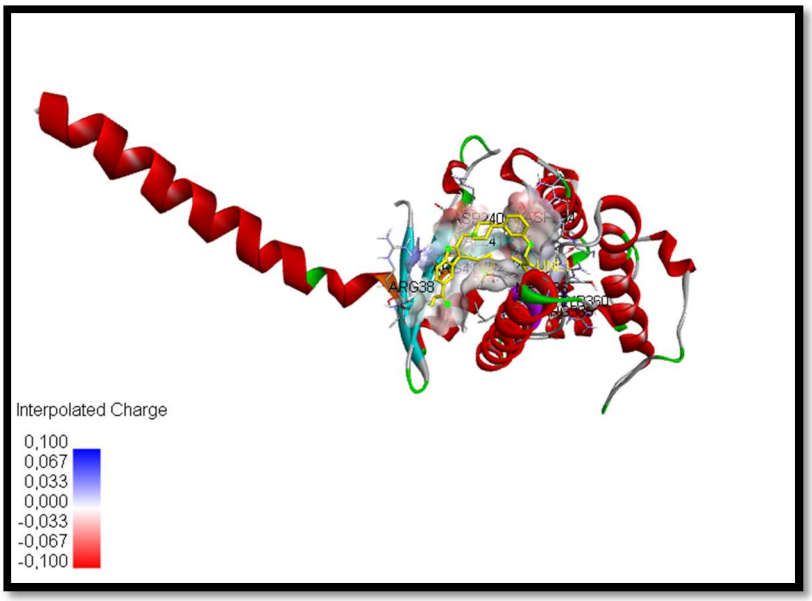


Figure 22. Structure 3D du complexe GLP-1R—danuglipron (ligand de référence)

Analyse des interactions moléculaires

Docking avec le récepteur GLP-1R :

Avec une énergie de liaison de −8,7 kcal/mol, proche de celle du ligand de référence (−9,3 kcal/mol), l'acide gymnémique présente une affinité robuste pour le site actif du GLP-1R. Cette stabilité est assurée par des liaisons hydrogène (résidus SER A:349, GLY A:353, ARG A:374) et un large réseau d'interactions de Van der Waals, suggérant une modulation efficace de la voie des incrétines.

L'acide gymnémique a présenté une affinité importante pour le récepteur GLP-1R avec une énergie de liaison de −8,7 kcal/mol, proche de celle du ligand de référence (−9,3 kcal/mol). Cette valeur témoigne d'une interaction stable avec le site actif du récepteur, soutenue par plusieurs liaisons hydrogène et interactions de Van Der Waals. Des résultats similaires ont été rapportés par **Abiola et al. (2025)**, qui ont observé de fortes affinités de composés naturels pour le GLP-1R, avec des scores compris entre −10,7 et −10,9 kcal/mol. Ces observations suggèrent que l'acide gymnémique pourrait également interagir efficacement avec cette cible thérapeutique impliquée dans la régulation de la glycémie et du poids corporel.

➢ Etude de docking moléculaire sur α-glucosidase(PDB ID:2QMJ)

Tableau 06. Analyse du docking moléculaires du complexe acide gymnémique–α-glucosidase (PDB ID : 2QMJ)

α-glucosidase(PDB ID:2QMJ)										
	S-score (kcal/mol)	**Names**	**Color**	**Distance (Å)**	**Category**	**Types**	**From**	**From chemestry**	**To**	**To chemestry**
Acide gymnémique	-7.4	A:ARG342:HH11-:UNL1:O		1,88387	Hydrogen Bond	ConventionalHydrogen Bond	A:ARG653:HH12	H-Donor	:UNL1:O	H-Acceptor
		A:HIS362:HD1-:UNL1:O		2,23016	Hydrogen Bond	ConventionalHydrogen Bond	:UNL1:H	H-Donor	A:GLU276:OE2	H-Acceptor
		A:ARG374:HH11-:UNL1:O		2,61445	Hydrogen Bond	ConventionalHydrogen Bond	:UNL1:H	H-Donor	A:ARG647:O	H-Acceptor
		:UNL1:H - A:SER349:O		1,99969	Hydrogen Bond	ConventionalHydrogen Bond	:UNL1:H	H-Donor	:UNL1:O	H-Acceptor
		:UNL1:H - A:GLY353:O		3,52401	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	A:GLY766:CA	H-Donor	:UNL1:O	H-Acceptor
		:UNL1:H - :UNL1:O		4,74826	Hydrophobic	Alkyl	:UNL1:C	Alkyl	A:LEU640	Alkyl
		A:TYR358:CA - :UNL1:O		4,99539	Hydrophobic	Pi-Alkyl	A:TYR636	Pi-Orbitals	:UNL1:C	Alkyl

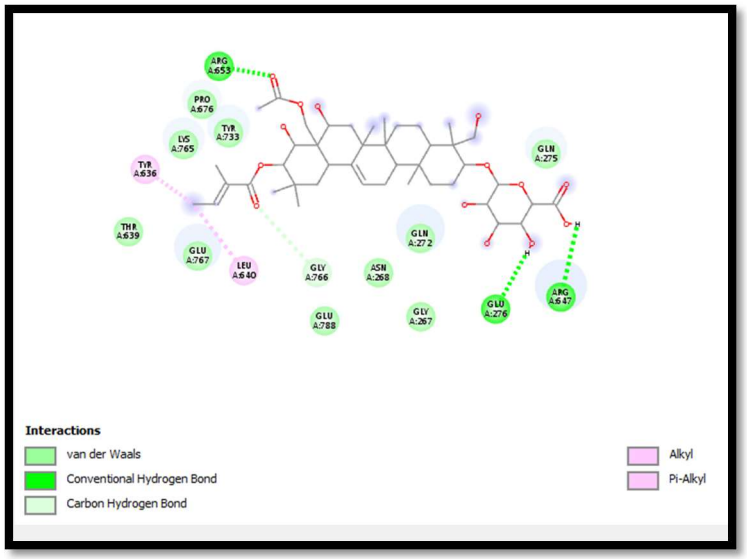


Figure 23. Représentation 2D du complexe acide gymnémique - α-glucosidase (2QMJ)

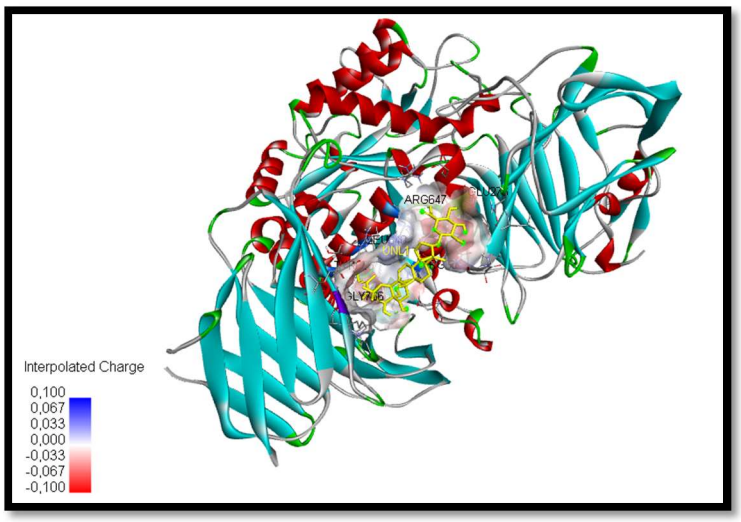


Figure 24. Représentation 3D du complexe acide gymnémique - α-glucosidase (2QMJ)

Tableau 07. Analyse du docking moléculaires du complexe α-glucosidase (2QMJ) – β-N-acétylglucosamine (ligand de référence)

α-glucosidase (PDB ID:2QMJ)										
	S-score (kcal/mol)	**Names**	**Color**	**Distance (Å)**	**Category**	**Types**	**From**	**From chemestry**	**To**	**To chemestry**
Ligand de reference	-5.9	:UNL1:H - A:ASP777:OD1		2,35148	Hydrogen Bond	ConventionalHydrogen Bond	:UNL1:H	H-Donor	A:ASP777:OD1	H-Acceptor
		:UNL1:C - A:HIS645:NE2		3,43902	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	:UNL1:C	H-Donor	A:HIS645:NE2	H-Acceptor

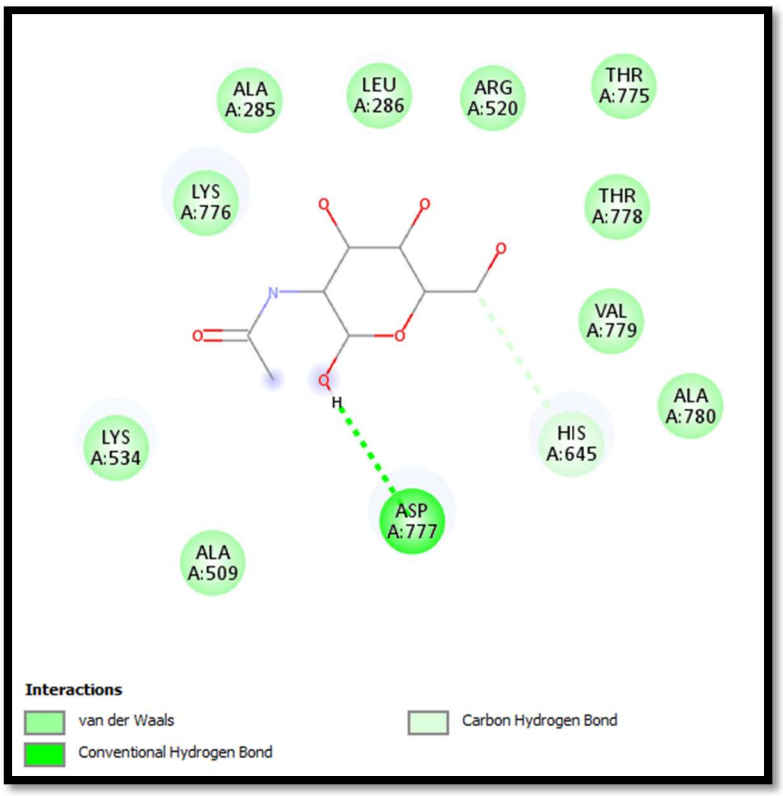


Figure 25. Représentation 2D du complexe α-glucosidase–β-N-acétylglucosamine (ligand de reference).

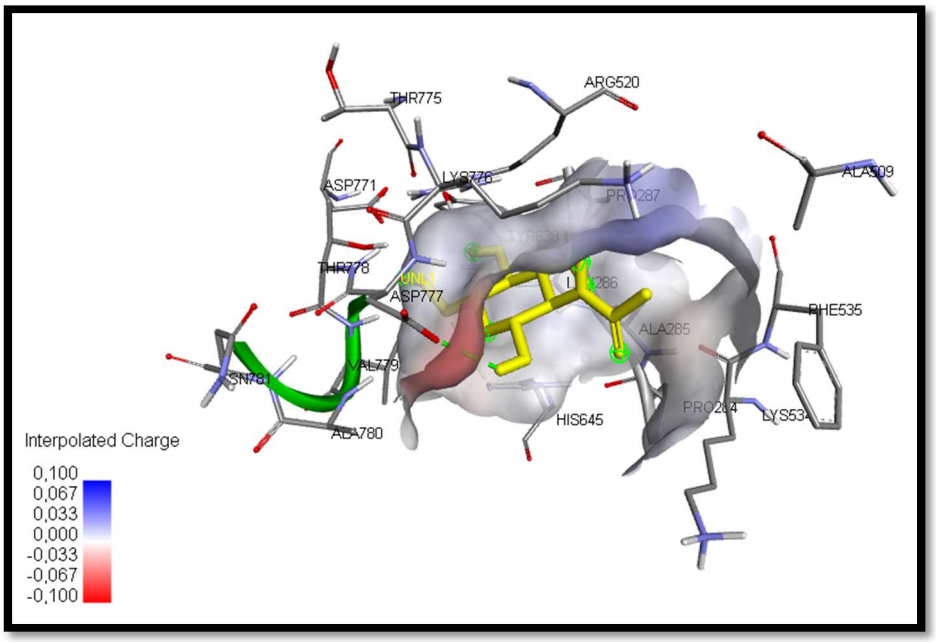


Figure 26. Représentation 3D du complexe α-glucosidase–β-N-acétylglucosamine (ligand de reference).

Analyse des interactions moléculaires

Docking avec l'α-glucosidase

Le score de −7,4 kcal/mol, supérieur à celui du ligand de référence (−5,9 kcal/mol), souligne une interaction très favorable. La stabilité du complexe est maintenue par un réseau de liaisons hydrogène avec les résidus ARG A:653, ARG A:647 et GLU A:276, suggérant une inhibition efficace de l'hydrolyse finale des glucides.

Dans le cadre de l'évaluation du potentiel antidiabétique de l'acide gymnémique, nous avons modélisé son interaction avec la structure cristallographique de l'alpha-glucosidase humaine (PDB : 2QMJ). Nos résultats de docking indiquent une énergie de liaison de -7,4 kcal/mol. Cette valeur témoigne d'une affinité marquée de la molécule pour le site actif de l'enzyme, particulièrement lorsqu'elle est mise en perspective avec le score du ligand de référence, la β-N-acétylglucosamine (-5,9 kcal/mol). Cet écart de 1,5 kcal/mol souligne la capacité de l'acide gymnémique à supplanter le substrat naturel dans le site catalytique, confirmant ainsi son potentiel en tant qu'inhibiteur compétitif.

Ces résultats viennent confirmer et enrichir les travaux de **Karthikeyan et al. (2021)**, qui ont précédemment exploré le profil inhibiteur de l'acide gymnémique vis-à-vis des enzymes digestives. Dans leur étude combinant approches *in vitro* et modélisation moléculaire, ces auteurs ont démontré une corrélation directe entre la stabilité des complexes ligand-enzyme et l'activité antidiabétique mesurée. Alors que Karthikeyan et al. (2021) ont établi une base solide pour l'utilisation de l'acide gymnémique, notre analyse sur la structure 2QMJ apporte une précision supplémentaire en isolant l'affinité spécifique de cette molécule pour l'α-glucosidase.

L'obtention d'un score de -7,4 kcal/mol valide la pertinence de l'acide gymnémique comme candidat inhibiteur, en cohérence avec les conclusions positives rapportées dans la littérature. Cette convergence de données - entre nos prédictions *in silico* et les résultats expérimentaux de **Karthikeyan et al. (2021)** conforte l'hypothèse selon laquelle l'acide gymnémique ne se contente pas d'agir sur l'α-amylase, mais déploie une action inhibitrice duale. Cette double capacité d'inhibition des enzymes de dégradation des glucides souligne la valeur thérapeutique de l'acide gymnémique dans la gestion de l'hyperglycémie postprandiale. En somme, nos résultats renforcent la compréhension du mécanisme d'inhibition moléculaire et appuient la poursuite de validations pharmacologiques plus larges, en vue d'un développement galénique ciblant le diabète de type 2. »

➢ **Etude de docking moléculaire sur α-amylase (PDB ID:1OSE)**

Tableau 08. Analyse du docking moléculaires du complexe Acide gymnemique - α-amylase (PDB ID:1OSE)

α-amylase (PDB ID:1OSE)										
	S-score (kcal/mol)	**Names**	**Color**	**Distance (Å)**	**Category**	**Types**	**From**	**From chemestry**	**To**	**To chemestry**
Acide gymnémique	-9.7	A:GLN63:HE22-:UNL1:O		2,62883	Hydrogen Bond	ConventionalHydrogen Bond	A:GLN63:HE22	H-Donor	:UNL1:O	H-Acceptor
		:UNL1:H -:UNL1:O		2,97784	Hydrogen Bond	ConventionalHydrogen Bond	:UNL1:H	H-Donor	:UNL1:O	H-Acceptor
		:UNL1:H -:UNL1:O		2,3121	Hydrogen Bond	ConventionalHydrogen Bond	:UNL1:H	H-Donor	:UNL1:O	H-Acceptor
		A:HIS305:CE1-:UNL1:O		3,70709	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	A:HIS305:CE1	H-Donor	:UNL1:O	H-Acceptor
		:UNL1:H -A:TRP59		2,68046	Hydrogen Bond	Pi-Donor Hydrogen Bond	:UNL1:H	H-Donor	A:TRP59	Pi-Orbitals
		:UNL1:H -A:TRP59		2,99858	Hydrogen Bond	Pi-Donor Hydrogen Bond	:UNL1:H	H-Donor	A:TRP59	Pi-Orbitals
		:UNL1:C -A:TRP59		3,57893	Hydrophobic	Pi-Sigma	:UNL1:C	C-H	A:TRP59	Pi-Orbitals
		:UNL1:C -A:PHE295		3,53989	Hydrophobic	Pi-Sigma	:UNL1:C	C-H	A:PHE295	Pi-Orbitals

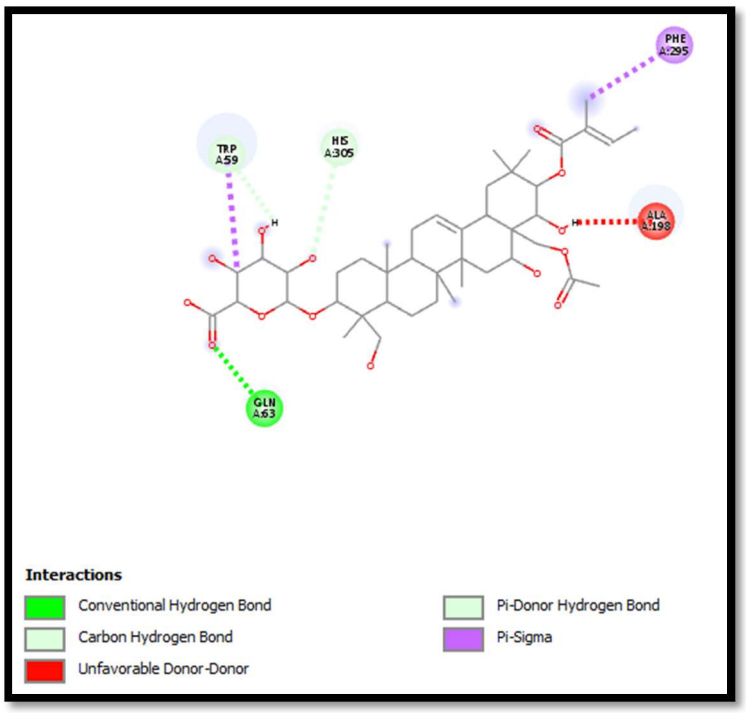


Figure 27. Structure 2D du complexe acide gymnémique- α-amylase (1OSE)

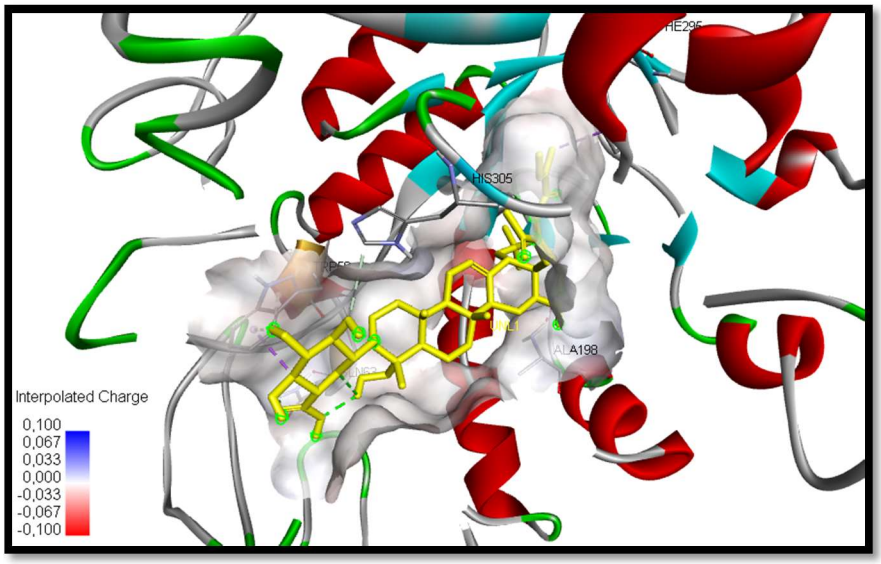


Figure 28. Structure 3D du complexe acide gymnémique- α-amylase (1OSE)

Tableau 09 . Analyse du docking moléculaires du complexe α-amylase (PDB ID:1OSE) – β-D-glucopyranose (ligand de reference)

α-amylase (PDB ID:1OSE)										
	S-score (kcal/mol)	**Names**	**Color**	**Distance (Å)**	**Category**	**Types**	**From**	**From chemestry**	**To**	**To chemestry**
beta-D-glucopyranose (ligand de reference)	-6.1	A:ARG346:HH12-:UNL1:O		2,00791	Hydrogen Bond	ConventionalHydrogen Bond	A:ARG346:HH12	H-Donor	:UNL1:O	H-Acceptor
		:UNL1:H - A:GLN302:O		2,29923	Hydrogen Bond	ConventionalHydrogen Bond	:UNL1:H	H-Donor	A:GLN302:O	H-Acceptor
		:UNL1:H - A:THR314:OG1		2,43437	Hydrogen Bond	ConventionalHydrogen Bond	:UNL1:H	H-Donor	A:THR314:OG1	H-Acceptor
		:UNL1:H - A:GLY309:O		2,23526	Hydrogen Bond	ConventionalHydrogen Bond	:UNL1:H	H-Donor	A:GLY309:O	H-Acceptor
		A:TRP316:CD1-:UNL1:O		3,61551	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	A:TRP316:CD1	H-Donor	:UNL1:O	H-Acceptor

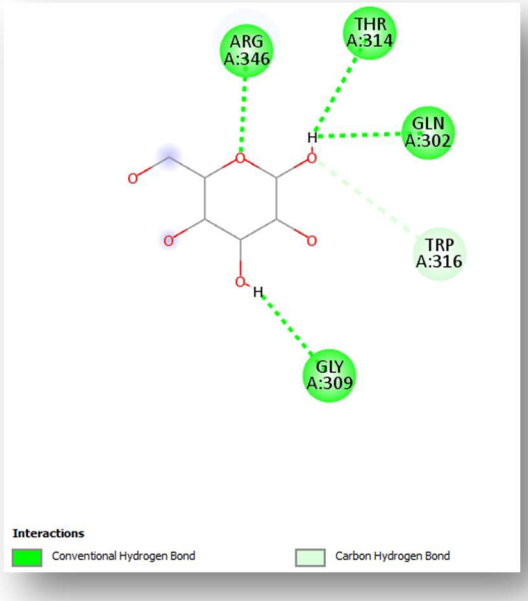


Figure 29. Structure 2D du complexe α-amylase (1OSE)-beta D-glucopyranose

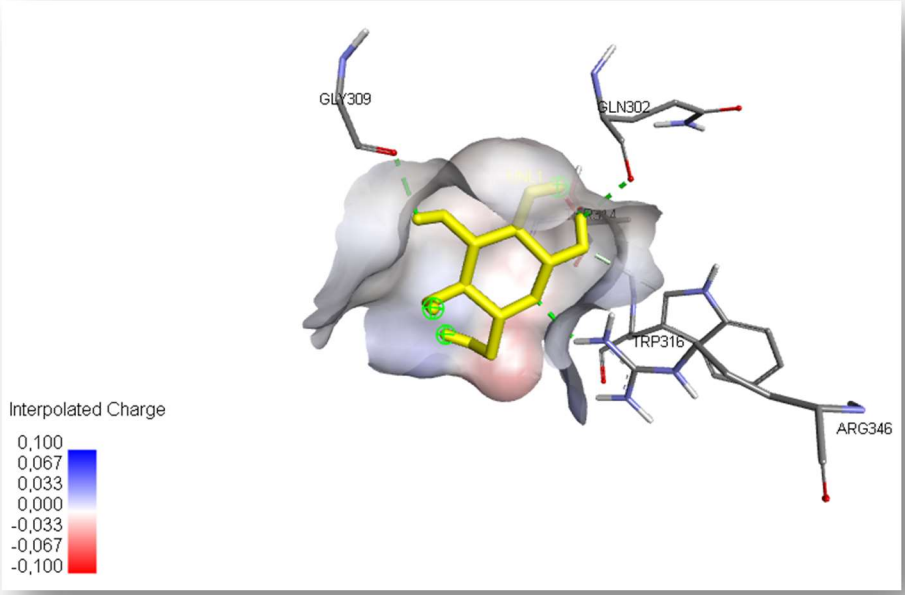


Figure 30. Structure 3D du complexe α-amylase (1OSE)-beta D-glucopyranose

Analyse des interactions moléculaires

Docking avec l'α-amylase :

L'acide gymnémique affiche un score de −9,7 kcal/mol, nettement plus favorable que celui du ligand de référence (−6,1 kcal/mol). Cette haute affinité, renforcée par des liaisons Pi-Sigma (PHE A:295) et Pi-donneur d'hydrogène (TRP A:59, HIS A:305), confirme un potentiel inhibiteur supérieur pour limiter la dégradation des polysaccharides.

L'analyse du docking moléculaire entre l'acide gymnémique et la structure cristallographique 1OSE de l'α-amylase a révélé une énergie de liaison de -9,7 kcal/mol. Ce résultat se montre particulièrement probant lorsqu'il est comparé au ligand de référence, le (β-D-glucopyranose) qui présente une affinité de -6,1 kcal/mol. Cette différence de 3,6 kcal/mol souligne une interaction thermodynamiquement plus stable pour l'acide gymnémique, suggérant une forte capacité à occuper le site actif au détriment du substrat physiologique de l'enzyme.

Cette observation est en parfaite concordance avec les résultats de **Katipearachchi et al. (2025)**, qui ont rapporté une affinité de -9,7 kcal/mol pour la gymnémasaponine V, un composé apparenté issu de la même espèce végétale. La similitude de ces scores, obtenus sur une même cible biologique, indique que le motif structural de l'acide gymnémique constitue un déterminant clé de l'affinité enzymatique. Tandis que l'étude de **Katipearachchi et al. (2025)** valide la persistance de cette interaction par des simulations de dynamique moléculaire sur une échelle temporelle nanoseconde, notre approche par docking statique confirme que l'acide gymnémique occupe un puits énergétique optimal dans la poche catalytique. Cette convergence entre nos prédictions *in silico* et la dynamique observée dans la littérature renforce l'hypothèse d'une inhibition compétitive robuste.

- **Etude de docking moléculaire sur α-amylase (PDB ID:3BAJ)**

Tableau 10. Analyse du docking moléculaires du complexe α-amylase (PDB ID:3BAJ) - Acarbose

α-amylase (PDB ID:3BAJ)										
	S-score (kcal/mol)	**Names**	**Color**	**Distance (Å)**	**Category**	**Types**	**From**	**From chemestry**	**To**	**To chemestry**
ACARBOSE(ligand de reference)	-8.0	A:HIS305:HD1-:UNL1:O		2,73596	Hydrogen Bond	ConventionalHydrogen Bond	A:HIS305:HD1	H-Donor	:UNL1:O	H-Acceptor
		:UNL1:H - A:ASP197:OD2		2,27673	Hydrogen Bond	ConventionalHydrogen Bond	:UNL1:H	H-Donor	A:ASP197:OD2	H-Acceptor
		:UNL1:H - A:HIS299:NE2		2,42858	Hydrogen Bond	ConventionalHydrogen Bond	:UNL1:H	H-Donor	A:HIS299:NE2	H-Acceptor
		:UNL1:H - A:GLN63:OE1		2,32825	Hydrogen Bond	ConventionalHydrogen Bond	:UNL1:H	H-Donor	A:GLN63:OE1	H-Acceptor
		:UNL1:H - A:ASN53:O		2,46705	Hydrogen Bond	ConventionalHydrogen Bond	:UNL1:H	H-Donor	A:ASN53:O	H-Acceptor
		:UNL1:C - A:ASP300:OD2		3,58326	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	:UNL1:C	H-Donor	A:ASP300:OD2	H-Acceptor

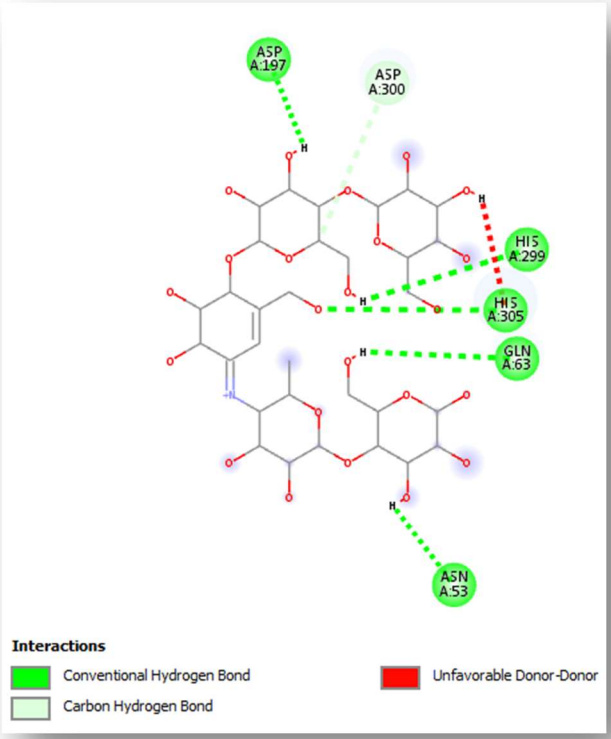


Figure 31. Structure 2D du complexe α-amylase(3BAJ) - Acarbose

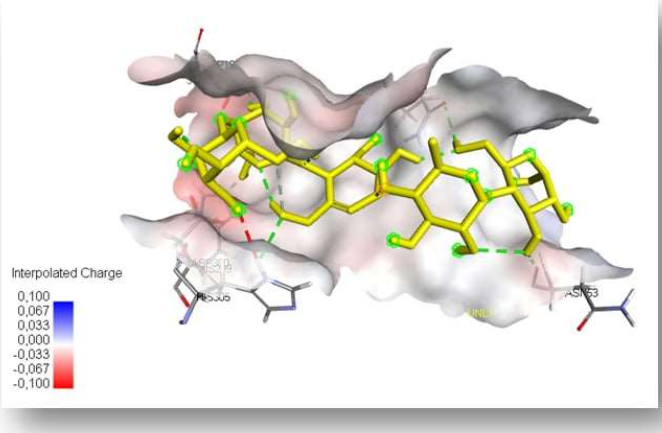


Figure 32. Structure 3D du complexe α-amylase(3BAJ) - Acarbose

Tableau 11 : Analyse du docking moléculaires du complexe Acide gymnémique - α-amylase (PDB ID:3BAJ)

	α-amylase (PDB ID:3BAJ)									
	S-score (kcal/mol)	**Names**	**Color**	**Distance (Å)**	**Category**	**Types**	**From**	**From chemestry**	**To**	**To chemestry**
acidegymnimique	-8.2	:UNL1:H - A:GLU233:OE2		2,20186	Hydrogen Bond	ConventionalHydrogen Bond	:UNL1:H	H-Donor	A:GLU233:OE2	H-Acceptor
		:UNL1:H - A:GLU240:OE2		2,40882	Hydrogen Bond	ConventionalHydrogen Bond	:UNL1:H	H-Donor	A:GLU240:OE2	H-Acceptor
		:UNL1:C - A:ASP300:OD1		3,5431	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	:UNL1:C	H-Donor	A:ASP300:OD1	H-Acceptor

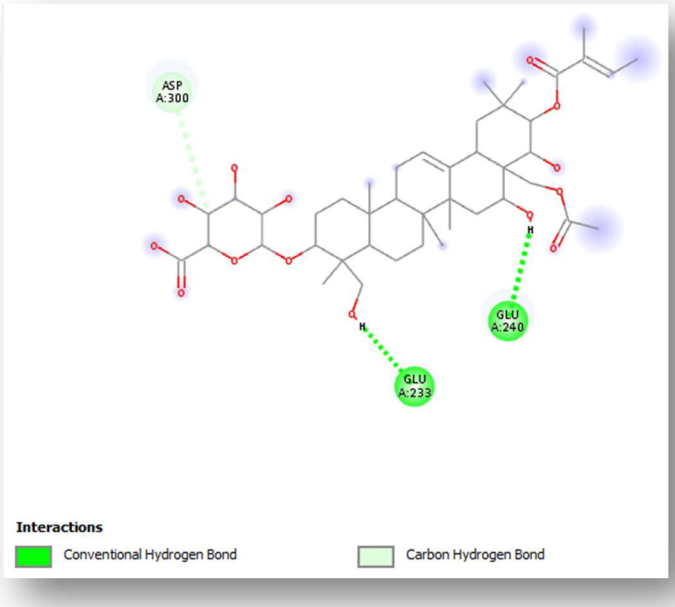


Figure 33. Structure 2D du complexe acide gymnemique - α-amylase(3BAJ)

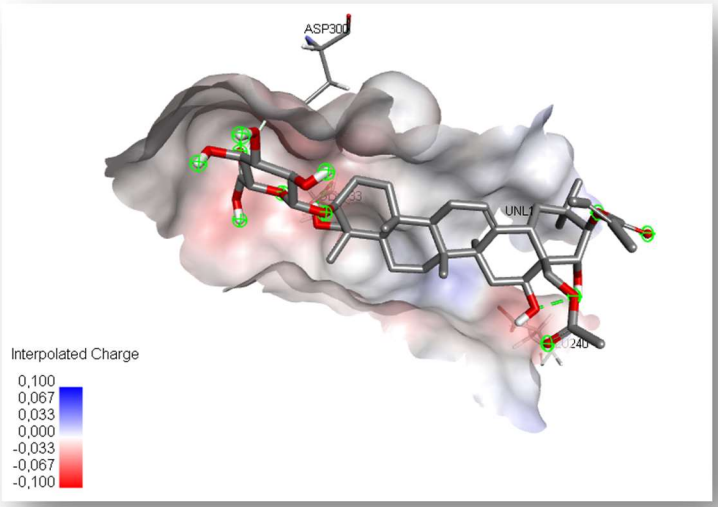


Figure 34. Structure 3D du complexe acide gymnémique - α-amylase(3BAJ)

Analyse des interactions moléculaires

L'acide gymnémique affiche un score de (-8.2 kcal/mol) nettement plus favorable que celui du ligand de référence (-8 kcal/mol). Cette haute affinité, renforcée par des liaisonshydrogénes classiques (GLU 233) et (GLU 240),et le residu ASP 300 confirme un potentiel inhibiteur supérieur pour limiter la dégradation des polysaccharides

Afin de tester l'efficacité de l'acide gymnémique dans un contexte pharmacologique, nous avons réalisé une étude de docking comparative sur la structure 3BAJ de l'alpha-amylase, en utilisant l'acarbose comme inhibiteur de référence. L'acide gymnémique a affiché un score de -8,2 kcal/mol, surpassant l'acarbose qui a présenté une affinité de -8,0 kcal/mol. Ce résultat est significatif, car l'acarbose est l'inhibiteur clinique de référence utilisé dans le traitement du diabète de type 2 pour limiter l'hydrolyse des glucides. Bien que **Katipearachchi et al. (2025)** aient mis en lumière l'efficacité globale des extraits de *Gymnema sylvestre* à travers des tests *in vitro* (CI_{50}), notre analyse ciblée sur la structure 3BAJ permet d'attribuer cette efficacité inhibitrice à une interaction moléculaire directe favorable aux standards actuels. L'avantage énergétique de -0,2 kcal/mol sur l'acarbose, bien que modeste, démontre que l'acide gymnémique possède les propriétés structurales nécessaires pour rivaliser avec les inhibiteurs de synthèse. Cette affinité compétitive, couplée aux données de dynamique moléculaire rapportées par **Katipearachchi et al. (2025)** sur des composés issus de la même chimiothèque,

positionne l'acide gymnémique non seulement comme un candidat naturel puissant, mais aussi comme une alternative structurelle crédible aux inhibiteurs cliniques conventionnels. »

- **Etude de docking moléculaire sur SGLT1 (PDB ID:7SL8)**

Tableau 12 : Analyse du docking moléculaires du complexe SGLT1–phlorizine (ligand de référence)

SGLT1 (PDB ID:7SL8)										
	S-score (kcal/mol)	**Names**	**Color**	**Distance (Å)**	**Category**	**Types**	**From**	**From chemestry**	**To**	**To chemestry**
ligand de référence	-7.2	A:VAL296 - :UNL1		5,30306	Hydrophobic	Alkyl	A:VAL296	Alkyl	:UNL1	Alkyl
		:UNL1:C - A:ARG300		3,88318	Hydrophobic	Alkyl	:UNL1:C	Alkyl	A:ARG300	Alkyl

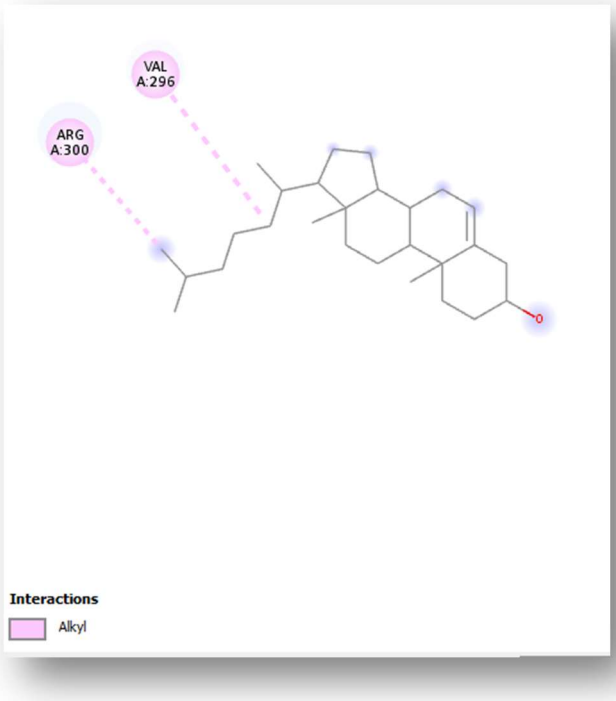


Figure35.Structure 2D du complexe SGLT1–phlorizine (ligand de référence)

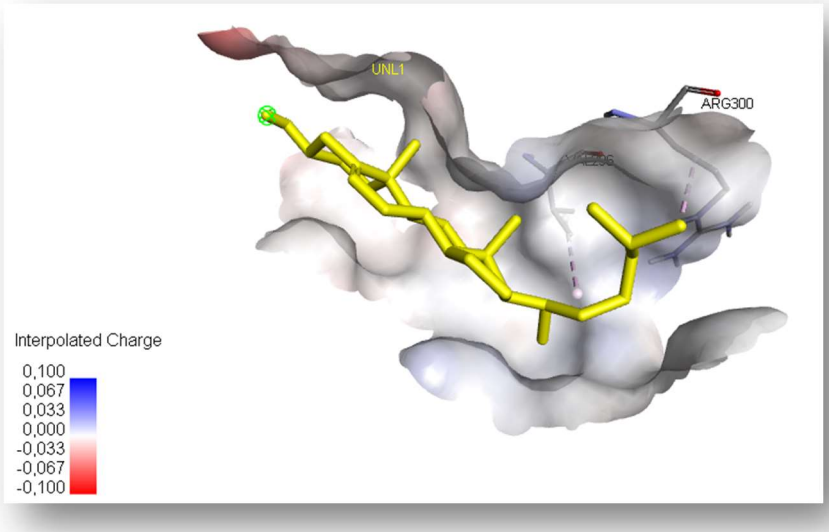


Figure 36. Structure 3D du complexe SGLT1–phlorizine (ligand de référence)

Tableau 13 : Analyse du docking moléculaires du complexe Acide gymnemique - SGLT1

SGLT1 (PDB ID:7SL8)										
	S-score (kcal/mol)	**Names**	**Color**	**Distance (Å)**	**Category**	**Types**	**From**	**From chemestry**	**To**	**To chemestry**
Acide gymnémique	-8.6	A:SER396:HG-:UNL1:O		2,42164	Hydrogen Bond	ConventionalHydrogen Bond	A:SER396:HG	H-Donor	:UNL1:O	H-Acceptor
		A:SER396:HG-:UNL1:O		2,8981	Hydrogen Bond	ConventionalHydrogen Bond	A:SER396:HG	H-Donor	:UNL1:O	H-Acceptor
		A:ILE201 -:UNL1:C		3,7112	Hydrophobic	Alkyl	A:ILE201	Alkyl	:UNL1:C	Alkyl
		:UNL1:C -A:MET65		5,38227	Hydrophobic	Alkyl	:UNL1:C	Alkyl	A:MET65	Alkyl
		:UNL1:C -A:VAL200		5,38943	Hydrophobic	Alkyl	:UNL1:C	Alkyl	A:VAL200	Alkyl

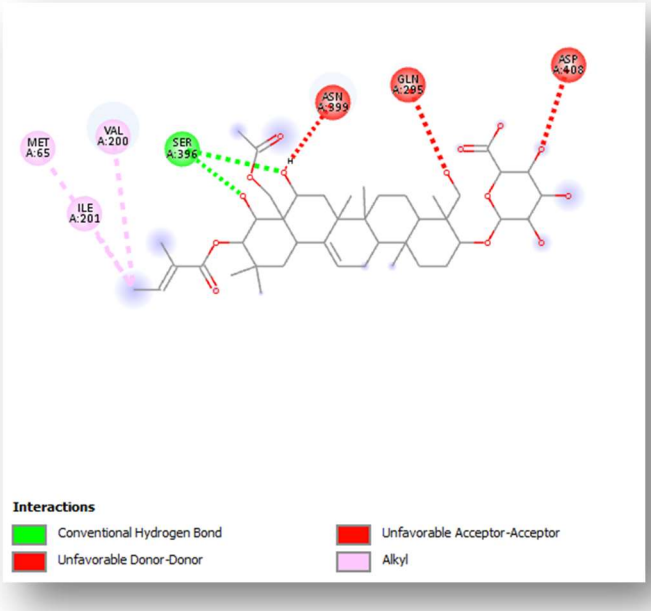


Figure 37.Structure 2D du complexe acide gymnemique - SGLT1 (PDB ID:7SL8)

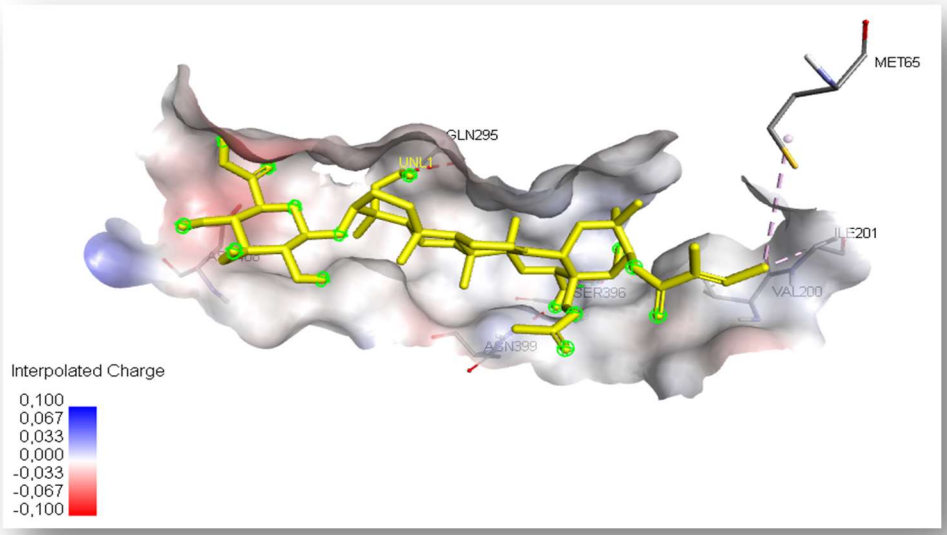


Figure 38.Structure 3D du complexe acide gymnémique - SGLT1 (PDB ID:7SL8)

Analyse des interactions moléculaires

Docking avec SGLT1 :

Avec un score de −8,6 kcal/mol, plus favorable que celui du ligand de référence (−7,2 kcal/mol), l'acide gymnémique démontre une forte capacité à occuper le canal de transport. L'interaction est stabilisée par des liaisons hydrogène (SER A:356) et des interactions alkyl (MET A:65, VAL A:200, ILE A:201), appuyant son rôle dans la limitation de l'absorption intestinale du glucose.

L'acide gymnémique a présenté une forte affinité pour SGLT1 avec une énergie de liaison de −8,6 kcal/mol, plus favorable à celle du ligand de référence (−7,2 kcal/mol). Ces résultats sont cohérents avec ceux de **Wang et al. (2014)**, qui ont démontré que les acides gymnémiques issus de *Gymnema sylvestre* exercent un effet inhibiteur significatif sur le transporteur SGLT1. Cette concordance suggère que l'acide gymnémique pourrait contribuer à réduire l'absorption intestinale du glucose en interagissant efficacement avec cette cible protéique, renforçant ainsi son potentiel antidiabétique.

- **Test ADMET du Sémaglutide**

L'évaluation *in silico* des propriétés pharmacocinétiques et toxicologiques constitue une étape importante dans l'étude des molécules bioactives. L'analyse ADME et l'outil ToxinPred permettent d'estimer les propriétés pharmacocinétiques, notamment la solubilité et l'absorption, ainsi que le potentiel de toxicité du sémaglutide, en utilisant les plateformes Web SwissADME et ToxinPred. Les résultats obtenus sont regroupés dans les tableaux suivants :

Tableau 14 Propriétés Physico-Chimiques du Sémaglutide (**PubChem,swissadme)**

Propriété Moléculaire	Valeur
Poids moléculaire	**4114 g/mol**
XLogP3-AA	**-6**
Nombre de donneurs de liaisons hydrogène	**57**
Nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène	**63**
Nombre de liaisons rotatives	**151**
Masse exacte	**4112.1187318 Da**
Masse monoisotopique	**4111.115377 Da**
Surface polaire topologique (TPSA)	**1650 Å²**
Nombre d'atomes lourds	**291**
Charge formelle	**0**
Complexité	**9 590**
Nombre d'atomes isotopiques	**0**
Nombre de stéréocentres atomiques définis	**30**
Nombre de stéréocentres atomiques non définis	**0**
Nombre de stéréocentres de liaison définis	**0**
Nombre de stéréocentres de liaison non définis	**0**
Nombre d'unités liées par covalence	**1**
Composé canonisé	**Oui**

Tableau 15. Évaluation in silico du potentiel toxique du sémaglutide à l'aide de ToxinPred

Peptide Sequence	SVM score	Prediction	Hydrophobicity	Hydropathicity	Hydrophilicity	Charge	Mol wt
AAKEFIAWLV	-0.60	Non-Toxin	0.18	1.24	-0.65	0.00	1147.52
AEGTFTSDVS	-1.00	Non-Toxin	-0.07	-0.16	0.13	-2.00	1013.15
AKEFIAWLVR	-0.47	Non-Toxin	-0.02	0.61	-0.30	1.00	1232.63
DVSSYLEGQA	-0.89	Non-Toxin	-0.10	-0.40	0.07	-2.00	1068.24
EFIAWLVRGR	-0.67	Non-Toxin	-0.09	0.33	-0.25	1.00	1246.62
EGQAAKEFIA	-0.71	Non-Toxin	-0.08	-0.21	0.34	-1.00	1063.31

EGTFTSDVSS	-0.82	Non-Toxin	-0.12	-0.42	0.21	-2.00	1029.15
FIAWLVRGRG	-0.69	Non-Toxin	-0.02	0.64	-0.55	2.00	1174.56
FTSDVSSYLE	-1.00	Non-Toxin	-0.06	-0.06	-0.16	-2.00	1147.33
GQAAKEFIAW	-0.61	Non-Toxin	0.02	0.05	-0.30	0.00	1120.41
GTFTSDVSSY	-0.85	Non-Toxin	-0.05	-0.20	-0.32	-1.00	1063.21
HAEGTFTSDV	-0.92	Non-Toxin	-0.08	-0.40	0.05	-1.50	1063.22
KEFIAWLVRG	-0.74	Non-Toxin	-0.03	0.39	-0.25	1.00	1218.61
LEGQAAKEFI	-0.77	Non-Toxin	-0.05	-0.01	0.21	-1.00	1105.40
QAAKEFIAWL	-0.52	Non-Toxin	0.06	0.47	-0.48	0.00	1176.52
SDVSSYLEGQ	-0.79	Non-Toxin	-0.16	-0.66	0.15	-2.00	1084.24
SSYLEGQAAK	-0.74	Non-Toxin	-0.17	-0.68	0.17	0.00	1053.27
SYLEGQAAKE	-0.81	Non-Toxin	-0.21	-0.95	0.44	-1.00	1095.31
TFTSDVSSYL	-1.05	Non-Toxin	-0.02	0.22	-0.50	-1.00	1119.32
TSDVSSYLEG	-0.89	Non-Toxin	-0.11	-0.38	0.09	-2.00	1057.21
VSSYLEGQAA	-1.06	Non-Toxin	-0.01	0.13	-0.28	-1.00	1024.23
YLEGQAAKEF	-0.81	Non-Toxin	-0.12	-0.59	0.16	-1.00	1155.41

Interprétation des résultats ToxinPred du sémaglutide

La séquence peptidique du sémaglutide (31 acides aminés) a été analysée à l'aide du serveur ToxinPred afin d'évaluer son potentiel toxique. L'analyse par balayage de la séquence (fenêtre de 10 résidus) a généré 22 fragments peptidiques chevauchants. Tous les fragments analysés ont été prédits comme « Non-Toxin », avec des scores SVM négatifs variant de −1,06 à −0,47. Les scores SVM négatifs indiquent une faible probabilité de toxicité selon le modèle prédictif utilisé par ToxinPred. De plus, aucun segment toxique n'a été identifié au sein de la séquence, ce qui suggère l'absence de motifs peptidiques associés à une toxicité potentielle.

Profil de sécurité et limites cliniques du sémaglutide

L'analyse *in silico* du sémaglutide, réalisée via le serveur ToxinPred, révèle un profil de sécurité structurelle exemplaire. L'examen détaillé des 22 segments peptidiques confirme

que l'intégralité de la séquence est classée comme « Non-Toxin », avec des scores SVM systématiquement négatifs, variant de -1,06 à -0,47. Ces résultats démontrent l'absence de motifs peptidiques associés à une toxicité structurelle intrinsèque, ce qui est en parfaite adéquation avec les données cliniques établies soulignant la bonne tolérance du peptide lors d'une administration prolongée dans le traitement du diabète de type 2 et de l'obésité.

Toutefois, il est crucial de nuancer cette innocuité structurelle avec les effets secondaires rapportés en pratique clinique. Cette apparente divergence s'explique par la distinction nécessaire entre la molécule active et le produit commercialisé. D'une part, la toxicité observée chez certains patients n'est pas systématiquement imputable au peptide lui-même, mais peut être induite par les excipients et agents de formulation chimiques nécessaires à la stabilité galénique du médicament. D'autre part, le mésusage du sémaglutide — incluant l'automédication, le non-respect des doses prescrites, ou l'utilisation de préparations issues de circuits illicites constitue un facteur déterminant dans la survenue d'effets indésirables. Ainsi, si nos modèles théoriques confirment l'innocuité fondamentale du sémaglutide, la sécurité réelle du traitement demeure intrinsèquement liée à la qualité de la formulation galénique et au respect strict du cadre de prescription médicale.

- **Test ADMET de l'Acide Gymnémique**

Tableau 16. Propriétés pharmacocinétiques et de toxicité d'acide gymnémique à l'aide de

Nom du modèle	Valeur prédite	Unité
Toxicité d'Ames	Non	Catégorique (Oui/Non)
Dose maximale tolérée (humain)	-1,126	Numérique (log mg/kg/jour)
Inhibiteur de hERG I	Non	Catégorique (Oui/Non)
Inhibiteur hERG II	Non	Catégorique (Oui/Non)
Toxicité aiguë orale chez le rat (DL50)	3,259	Numérique (mol/kg)
Toxicité chronique orale chez le rat (LOAEL)	2,889	Numérique (log mg/kg_pc/jour)
hépatotoxicité	Non	Catégorique (Oui/Non)
Sensibilisation cutanée	Non	Catégorique (Oui/Non)
Toxicité *de T. Pyriformis*	0,285	Numérique (log µg/L)
Toxicité des vairons	2,799	Numérique (log mM)

pkCSM

Tableau 17. Propriétés moléculaires d'acide gymnémique

Descripteur	Valeur
Poids moléculaire	847,052g/mol
LogP	3,9768
Obligations rotatives	9
Accepteurs	13
Donateurs	7
Surface	353,556

Interprétation du profil toxicologique de l'acide gymnémique

L'évaluation *in silico* de la toxicité de l'acide gymnémique révèle un profil toxicologique globalement favorable. Les résultats indiquent une absence de mutagénicité, puisque le test d'Ames est négatif, suggérant que la molécule ne présente pas de potentiel génotoxique ou mutagène significatif. De plus, l'acide gymnémique n'est pas prédit comme inhibiteur des canaux hERG I et hERG II, ce qui indique un faible risque de cardiotoxicité liée aux troubles du rythme cardiaque.

Concernant la sécurité systémique, la dose maximale tolérée chez l'Homme est estimée à -1,126 log mg/kg/jour, indiquant une tolérance acceptable aux doses thérapeutiques potentielles. La toxicité aiguë orale chez le rat (DL50 = 3,259 mol/kg) suggère une faible toxicité aiguë, puisque des doses relativement élevées sont nécessaires pour provoquer des effets létaux. De même, la valeur de LOAEL (2,889 log mg/kg/jour) témoigne d'une faible toxicité chronique lors d'expositions prolongées.

Par ailleurs, aucune hépatotoxicité ni sensibilisation cutanée n'a été prédite, ce qui renforce le profil de sécurité de cette molécule. Les valeurs obtenues pour la toxicité envers *Tetrahymena pyriformis* (0,285 log µg/L) et les vairons (2,799 log mm) indiquent une toxicité écologique modérée nécessitant toutefois des investigations complémentaires.

Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que l'acide gymnémique possède un bon profil de sécurité toxicologique, caractérisé par l'absence de mutagénicité, de cardiotoxicité,

d'hépatotoxicité et de sensibilisation cutanée, tout en présentant une faible toxicité aiguë et chronique.

L'analyse *in silico* réalisée via le serveur pkCSM met en évidence un profil de sécurité toxicologique favorable pour l'acide gymnémique. Nos résultats, caractérisés par l'absence de mutagénicité, de risque cardiotoxique (hERG) et d'hépatotoxicité, attestent d'une innocuité organique marquée. Ces prédictions sont en parfaite adéquation avec les travaux de **Karthikeyan et al. (2021)** , qui ont confirmé par des approches combinées *in vitro* et *in silico* que l'acide gymnémique présente une faible toxicité et une excellente tolérance biologique. La convergence entre nos prédictions de sécurité systémique (DL_{50} et LOAEL) et les données de la littérature renforce l'hypothèse selon laquelle ce composé constitue un candidat thérapeutique fiable pour la prise en charge du diabète de type 2, alliant efficacité inhibitrice enzymatique et sécurité d'usage pour le patient.

Conclusion générale

Les résultats obtenus au cours de cette étude mettent en évidence l'intérêt potentiel de l'acide gymnémique comme composé bioactif capable d'interagir efficacement avec plusieurs cibles impliquées dans la régulation du métabolisme glucidique et du poids corporel. L'analyse des simulations de docking moléculaire a révélé des affinités de liaison favorables entre l'acide gymnémique et les protéines étudiées, à savoir le récepteur GLP-1R, l'α-amylase, l'α-glucosidase et le transporteur SGLT1. Les valeurs des scores de docking obtenues, associées à la présence de nombreuses interactions moléculaires au niveau des sites de liaison, témoignent de la stabilité potentielle des complexes formés et suggèrent une activité biologique prometteuse.

Les interactions observées avec les enzymes α-amylase et α-glucosidase indiquent que l'acide gymnémique pourrait limiter la digestion et l'absorption des glucides, participant ainsi à une meilleure régulation de la glycémie. Son interaction avec le transporteur SGLT1 et le

récepteur GLP-1R confirme son implication potentielle dans des mécanismes complémentaires du contrôle métabolique.

L'évaluation toxicologique *in silico* réalisée pour les composés étudiés a constitué un volet déterminant de ce travail. Les analyses via ToxinPred et pkCSM pour le sémaglutide ont confirmé une absence de motifs toxiques et une innocuité structurelle remarquable, en adéquation avec son profil clinique établi. Parallèlement, nos prédictions sur l'acide gymnémique ont révélé un profil de sécurité robuste, caractérisé par une absence de mutagénicité et de toxicité systémique (hERG, hépatotoxicité), validant sa tolérance biologique théorique. Cette convergence entre efficacité inhibitrice et sécurité d'usage positionne l'acide gymnémique comme un candidat naturel fiable et le sémaglutide comme un étalon thérapeutique sûr.

Toutefois, il convient de souligner que ces résultats reposent sur des approches *in silico*. Bien que ces méthodes offrent des informations précieuses, une validation expérimentale demeure indispensable afin de confirmer l'efficacité pharmacologique réelle.

À la lumière de ces résultats, plusieurs pistes peuvent être envisagées :

Validation expérimentale : Réaliser des études *in vitro* pour confirmer l'activité inhibitrice de l'acide gymnémique sur les cibles étudiées et des études *in vivo* pour évaluer son efficacité métabolique sur des modèles animaux.

Approfondissement pharmacologique : Investiguer les propriétés de biodisponibilité et de toxicité à long terme pour parfaire le profil pharmacologique de l'acide gymnémique.

Synergies thérapeutiques : Explorer le potentiel d'effets synergiques entre l'acide gymnémique et les traitements conventionnels, tels que le sémaglutide, afin d'optimiser les stratégies de prise en charge du diabète et de l'obésité.

Ainsi, cette étude constitue une base scientifique solide pour valoriser l'acide gymnémique comme candidat potentiel dans le développement de nouvelles approches thérapeutiques, tout en confirmant la fiabilité du sémaglutide comme traitement de référence. Ces travaux ouvrent des perspectives prometteuses pour l'innovation dans le domaine des maladies métaboliques.

Références bibliographiques

Abdelli, I., Hassani, F., Bekkel Brikci, S., & Ghalem, S. (2020). In silico study the inhibition of Angiotensin converting enzyme 2 receptor of COVID-19 by Ammoides verticillata components harvested from western Algeria. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, 1–17.

Belhaj, S., Chaachouay, N. & Zidane, L. (2021). Ethnobotanical and toxicology study of medicinal plants used for the treatment of diabetes in the High Atlas Central of Morocco. Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research, 9(5), 619–662.

Abiola, J., Oyinloye, B.E., Oluyemi, A.A., et al. (2025). Sphenocentrum jollyanum furanoditerpenes activates Glucagon-like peptide 1 receptor (GLP-1R): a computational evaluation. ABUAD International Journal of Natural and Applied Sciences.

American Diabetes Association (ADA). (2024). Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care, 47(Supplement_1), pp. S1-S321.

Audouze, C. (2003). Vers une parallélisation par bandes en chimie quantique. Laboratoire de Mathématiques, UMR CNRS 8628, Université Paris-Sud, pp. 1-8.

Babilotte, K. (2024). Étude d'endommagement sous choc en dynamique moléculaire par développement d'un algorithme d'analyse in-situ massivement parallèle. Science des matériaux, Université Paris-Saclay.

Behuria, H.G. et al. (2021). Lipid Flip-Flop-Inducing Antimicrobial Phytochemicals from Gymnema sylvestre are Bacterial Membrane Permeability Enhancers. ACS Omega, 6(51), 35667–35678.

Blüher, M. (2019). Obesity: global epidemiology and pathogenesis. Nature Reviews Endocrinology, 15(5), pp. 288-298.

Boucherit, H. (2012). Étude théorique des interactions intervenant dans l'inhibition de la méthionine aminopeptidase de Mycobacterium tuberculosis par diverses molécules. Thèse de Magister en biochimie, Université Mentouri Constantine, Algérie, 71 p.

Boyd, D. B., Lipkowitz, B., & Kenny, B. (1982). Molecular mechanics: The method and its underlying philosophy. Journal of Chemical Education, 59(4), 269.

Buse, J. B. et al. (2020). 2019 Update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care, 43(2), pp. 487-493.

Chaquin, P. (2000). Manuel de chimie théorique, application à la structure et la réactivité en chimie moléculaire, 190 p.

Chodisetti, B., Rao, K. & Giri, A. (2013). Phytochemical analysis of Gymnema sylvestre and evaluation of its antimicrobial activity. Natural Product Research, 27(6), 583–587.

Cole, J. B. and Florez, J. C. (2020). Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. Nature Reviews Nephrology, 16(7), pp. 377-390.

Davies, M. J. et al. (2022). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care, 45(11), pp. 2753-2786.

Debord, J. (2004). Introduction à la modélisation moléculaire, 37-41 p.

DeFronzo, R. A. et al. (2015). Type 2 diabetes mellitus. Nature Reviews Disease Primers, 1, p. 15019.

Devangan, S. et al. (2021). The effect of Gymnema sylvestre supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. Phytotherapy Research, 35(12), 6802–6812.

Di Fabio, G. et al. (2015). Gymnema sylvestre R. Br., an Indian medicinal herb: traditional uses, chemical composition, and biological activity. Current Pharmaceutical Biotechnology, 16(6), 506–516.

Douros, A. et al. (2018). Sulfonylureas as second line drugs in type 2 diabetes and the risk of cardiovascular and hypoglycaemic events: population based cohort study. BMJ, 362, p. k2693.

Ejiofor, E. et al. (2023). Essential oil components with antidiabetic and anti-obesity properties: a review of mechanisms of action and toxicity. Journal of Essential Oil Research, 35(4), 335–371.

Fayet, G. (2010). Développement de modèles QSPR pour la prédiction des propriétés d'explosibilité des composés nitroaromatiques. Thèse de doctorat, Chimie ParisTech.

Feldman, E. L. et al. (2019). Diabetic neuropathy. Nature Reviews Disease Primers, 5(1), p. 41.

Food and Drug Administration (FDA). (2023). Drug Safety Communication: FDA updates labeling for GLP-1 receptor agonists regarding systemic risks.

Forli, S. et al. (2016). Computational protein-ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite. Nature Protocols, 11(5), 905–919.

Frenkel, D., & Smit, B. (2002). Understanding Molecular Simulation: From Algorithms to Applications. 2nd ed. Academic Press.

Galicia-Garcia, U. et al. (2020). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. International Journal of Molecular Sciences, 21(17), p. 6275.

Gallwitz, B. (2019). Clinical use and therapeutic potential of DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes mellitus. Trends in Endocrinology & Metabolism, 30(2), pp. 119-130.

Gorgojo-Martínez, J. J. et al. (2022). Clinical Recommendations to Manage Gastrointestinal Adverse Events in Patients Treated with GLP-1 Receptor Agonists: A Multidisciplinary Expert Consensus. Journal of Clinical Medicine, 12(1), 145.

Grempler, R. et al. (2012). Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: Characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. Diabetes, Obesity and Metabolism, 14(1), 83–90.

Guthold, R. et al. (2018). Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016. The Lancet Global Health, 6(10), pp. e1077-e1086.

Hall, K. D. et al. (2019). Ultra-processed diets cause excess calorie intake and weight gain. Cell Metabolism, 30(1), pp. 67-77.

Haslam, D. (2007). Obesity: a medical history. Obesity Reviews, 8(s1), pp. 31-36.

Hermann, D. (1996). Principes de base en modélisation moléculaire. Aspects théoriques et pratiques, 4ème édition, Librairie de l'Université de Montréal.

Holst, J. J. (2019). From the Incretin Concept and the Discovery of GLP-1 to Today's Diabetes Therapy. Frontiers in Endocrinology, 10, Article 260.

Husain, M. et al. (2019). Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. New England Journal of Medicine, 381(9), pp. 841-851.

Huynh, P. T. N. (2007). Synthèses et études des relations structure/activité quantitatives (QSAR/2D) d'analyse benzo [c] phénanthridiniques. Thèse de doctorat, Université d'Angers.

International Diabetes Federation (IDF). (2021). IDF Diabetes Atlas, 10th edition.

Jensen, F. (2007). Introduction to Computational Chemistry. Department of Chemistry, University of Southern Denmark.

Karamanou, M. et al. (2016). Milestones in the History of Diabetes Mellitus: The Main Contributors. World Journal of Diabetes, 7(1), pp. 1–7.

Karthikeyan, et al. (2021). Assessment of the antidiabetic potential of Gymnemic acid as α-amylase and α-Glucosidase inhibitor using in vitro and in silico tools.

Katipearachchi, S. et al. (2025). Molecular Docking and In Vitro Assessment of Gymnema sylvestre R. Br. and Trigonella foenum-graecum L. Phytochemicals as Dual α-Amylase and α-Glucosidase Inhibitors. Chemistry & Biodiversity.

Katsarou, A. et al. (2017). Type 1 diabetes mellitus. Nature Reviews Disease Primers, 3, p. 17016.

Khan, F. et al. (2019). Comprehensive Review on Phytochemicals, Pharmacological and Clinical Potentials of Gymnema sylvestre. Frontiers in Pharmacology, 10, 1223.

Knudsen, L. B. and Lau, J. (2019). The discovery and development of liraglutide and semaglutide. Frontiers in Endocrinology, 10, p. 155.

Koliaki, C., Dalamaga, M., & Liatis, S. (2023). Update on the obesity epidemic: After the sudden rise, is the upward trajectory beginning to flatten? Current Obesity Reports, 12(4), 514–527.

Kumar, D. et al. (2023). Pharmaceutical Significance of In Silico Approaches. Physical Sciences Reviews, 8(9), pp. 2547–2560.

Lau, J. et al. (2015). Discovery of the once-weekly glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide. Journal of Medicinal Chemistry, 58(18), pp. 7370-7380.

Ling, C. and Rönn, T. (2019). Epigenetics in human obesity and type 2 diabetes. Cell Metabolism, 29(5), pp. 1028-1044.

Loos, R. J. F. and Kilpeläinen, T. O. (2018). Evidence of genetic predisposition for metabolically healthy obesity and metabolically obese normal weight. Physiological Genomics, 50(3), pp. 169–178.

Mahase, E. (2023). GLP-1 Agonists Linked to Adverse Gastrointestinal Events in Weight Loss Patients. BMJ, 383, p. p2330.

Mahmoud, R., Kimonis, V. and Butler, M. G. (2022). Genetics of Obesity in Humans: A Clinical Review. International Journal of Molecular Sciences, 23(19), 11005.

Mala, J.G.S., & Takeuchi, S. (2008). Understanding structural features of microbial lipases: An overview. Analytical Chemistry Insights, 3, pp.9–19.

Meier, J. J. (2012). GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. Nature Reviews Endocrinology, 17(5), pp. 302-313.

Mekelleche, S. (2001). Cours de post-graduation: Chimie théorique.

Morris, G. M. et al. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. Journal of Computational Chemistry.

Müller, T. D. et al. (2024). Transforming Obesity: Advances in Multi-Receptor Pharmacotherapy. Cell, 187(15), pp. 3829–3853.

Naik, D.G. et al. (2011). Chemical Examination and Evaluation of Antioxidant and Antimicrobial Activities of Essential Oil from Gymnema sylvestre R. Br. Leaves. Journal of Essential Oil Research, 23(3), 12–19.

Nauck, M. A. et al. (2021). GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. Molecular Metabolism, 46, p. 101102.

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). (2024). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022. The Lancet, 403(10431), pp. 1027-1050.

Neel, S. et al. (2025). Optimization of extraction and isolation of Gymnema sylvestre bioactive metabolites for potential antifungal activity. Biomass Conversion and Biorefinery, 15(12), 18403–18419.

Neeland, I. J. et al. (2019). Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 7(9), pp. 715-725.

O'Boyle, N. M. et al. (2011). Open Babel: An open chemical toolbox. Journal of Cheminformatics, 3(1), Article 33.

Opazo-Ríos, L. et al. (2020). Lipotoxicity and Diabetic Nephropathy: Novel Mechanistic Insights and Therapeutic Opportunities. International Journal of Molecular Sciences, 21(7), Article 2632.

Ota, A. & Ulrih, N.P. (2017). An Overview of Herbal Products and Secondary Metabolites Used for Management of Type Two Diabetes. Frontiers in Pharmacology, 8, 436.

Ounjaijean, S. et al. (2024). Effect of Different Extraction Techniques on Phenolic Profile and Phytochemical Potential of Gymnema inodorum Leaf Extract. Molecules, 29(22), 5475.

Penchev, P. I. (2010). Étude des procédés d'extraction et de purification de produits bioactifs à partir de plantes par couplage de techniques séparatives à basses et hautes pressions. Thèse de doctorat, Institut National Polytechnique de Toulouse (INPT).

Plows, J. F. et al. (2018). The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. International Journal of Molecular Sciences, 19(11), p. 3342.

Popkin, B. M. (2015). Nutrition Transition and the Global Diabetes Epidemic. Current Diabetes Reports, 15(9), Article 64.

Powell-Wiley, T. M. et al. (2021). Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation, 143(21), pp. e984-e1010.

Rena, G. et al. (2017). The mechanisms of action of metformin. Diabetologia, 60(9), pp. 1577-1585.

Romanucci, V. et al. (2018). Scavenging Effect of Various Extracts of Gymnema sylvestre R. Br. and Antioxidant Activity of the Isolated Triterpenes. Records of Natural Products, 12(1), 53–63.

Sabanayagam, C. and Wong, T. Y. (2019). The War on Diabetic Retinopathy: Where Are We Now? Asia-Pacific Journal of Ophthalmology, 8(6), pp. 448–456.

Saneja, A. et al. (2010). Gymnema sylvestre (Gurmar): A review. Phytotherapy Reviews, 4(2), pp. 93-101.

Sayed, U.F.S.M. et al. (2023). Natural products as novel anti-obesity agents. Frontiers in Pharmacology, 14, 1182937.

Smits, M. M. and Van Raalte, D. H. (2021). Safety of Semaglutide. Frontiers in Endocrinology, 12, Article 645563.

Sohayb, B. B., Imane, A., & Faiçal, H. (2025). Importance of essential oils for the biocontrol of Tylenchulus semipenetrans nematode populations through molecular modeling methods. Bangladesh Journal of Botany, 54(1), 145–152.

Sukumaran, S.K. & Palayyan, S.R. (2022). Sweet Taste Signaling: The Core Pathways and Regulatory Mechanisms. International Journal of Molecular Sciences, 23(15), 8225.

Swinburn, B. A. et al. (2019). The global syndemic of obesity, undernutrition, and climate change. The Lancet, 393(10173), pp. 791-846.

Tarling, C. A. et al. (2008). The search for novel human pancreatic alpha-amylase inhibitors: High-throughput screening of terrestrial and marine natural product extracts. ChemBioChem, 9(3), 433–438.

Tiwari, P. et al. (2014). Phytochemical and pharmacological properties of Gymnema sylvestre. BioMed Research International, 2014, ID 830285.

Tuttle, K. R. et al. (2017). Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 12(12), pp. 2032–2045.

Wang, Y. et al. (2014). Gymnemic Acids Inhibit Sodium-Dependent Glucose Transporter 1. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 62(25), 5925–5931.

Weiskirchen, R. and Lonardo, A. (2025). Semaglutide from Bench to Bedside. Medical Sciences, 13(4), 265.

Wilding, J. P. et al. (2021). Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. New England Journal of Medicine, 384(11), pp. 989-1002.

World Health Organization (WHO). (2022). World Health Statistics 2022.

World Health Organization (WHO). (2023). Traditional Medicine Global Report.

World Health Organization (WHO). (2024). Medical Product Alert: Falsified GLP-1 receptor agonists.

World Health Organization (WHO). (2025). Obesity and overweight.

Zelniker, T. A. et al. (2019). SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes. The Lancet, 393(10166), pp. 31-39.

Références Web

Web-01. https://www.24heures.ch/ozempic-copie-moins-chere-bientot-disponible-au-canada-421046606341

Web-02. https://www.mesbienfaits.com/gymnema/

Web-03. https://www.rcsb.org/

Web-04. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/

Web-05. http://www.swissadme.ch/index.php

Web-06.. https://webs.iiitd.edu.in/raghava/toxinpred/

Web-07.. https://en.wikipedia.org/wiki/Docking_(molecular