



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 vie, et sciences de la terre et de l'univers

Département de Biologie

Laboratoire de recherche LAAP SAB : Antibiotiques, Antifongiques : Physico-Chimie,
Synthèse et Activité Biologique



Mémoire présenté en vue de l'obtention

Du diplôme de Master en

Domaine : SNV

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

Présenté par :

Aissaouia Nesrine & Saadi Fatna

Thème :

***Recherche d'éventuel effet inhibiteur de quelques médicaments antidiabétiques
oraux et la propolis sur l' α -amylase***

Le 30/06/2025 devant le jury composé de :

Présidente :	Pr. BENARIBA Nabila	Professeur	Université de Tlemcen
Encadrante :	Dr. MEDJDOUB Houria	MCA	Université de Tlemcen
Examinatrice :	Dr. MELIANI Nawel	MCA	Université de Tlemcen

Année Universitaire : 2024/2025



Remerciement

Tout d'abord, nous rendons grâce à Allah, le toute -puissant, pour m'avoir accordé la sante, la patience et la force nécessaire à l'accomplissement de ce travail.

*Nous tenons à exprimer notre reconnaissance la plus sincère à madame **MEDJDOUB Houria**, maitre de conférences au département de biologie de la faculté SNV-STU-Université Abou Berk Belkaid de Tlemcen, pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de diriger ce travail. Son encadrement rigoureux, sa grande disponibilité ainsi que la richesse de ses conseils ont été d'un apport inestimable tout au long de la réalisation de ce mémoire.sa patience, sa bienveillance et son expertise ont largement contribue à la réussite de ce projet.*

*C'est avec beaucoup de respect et de reconnaissance que nous remercions. Madame **BENARIBA Nabila**, professeure à l'université de Tlemcen, pour sa présence en tant que présidente du jury. Pendant ces deux années de master, elle a su nous guider avec patience, générosité et écoute. Son engagement et son souci du bien-être des étudiantes ont marqué notre parcours et méritent tout notre admiration.*

*Nous tenons à exprimer mes sincères remerciements à Madame **MELIANI Nawel**, maitre de conférences au département de Chimie de l'université Abou Bekr Belkaid-Tlemcen, pour avoir accepté d'évaluer ce travail en tant qu'examinatrice.sa participation à ce jury représente pour nous un grand honneur. Nous saluons également son implication constante dans l'encadrement pédagogique et son engagement envers la réussite des étudiants.*

*Nous tenons à exprimer notre sincère gratitude et nos remerciements à
Tous les enseignants du département de biologie qui ont contribué à notre
Formation au fil des ans et pour leur grand dévouement.*



Dédicace

Remerciement au Dieu seul

C'est avec une profonde gratitude que

Je dédie ce modeste travail spécialement :

*À mes très chers **parents** qui ont le droit de recevoir mes chaleureux remerciements pour tout le soutien, l'aide et l'encouragement tout au long de mes études, je vous serais reconnaissante toute ma vie, que dieu vous garde pour moi*

*À ma très chère **grand-mère** qui était présente dans ma vie et qui m'a fourni son précieux savoir, je suis très fière d'être votre petite fille.*

*À ma chère sœur **Wissam**,*

Ta présence à mon côté m'a toujours réconfortée. Tu es plus qu'une sœur, tu es une amie confidente, un vrai soutien.

*A mes chère frère **Houcine***

Merci pour ses blagues, sa bonne humeur et sa présence réconfortante pendant cette a su me faire sourire même dans les moments difficiles.

Il a su me faire sourire même dans les moments difficiles.

*À mon adorable petite sœur **Hind**,*

Qui sait toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille

*Merci à ma deuxième sœur **Asma** pour son soutien et sa gentillesse.*

*Et à la petite **Wissal**, je souhaite un avenir plein de bonheur et de succès.*

*À mon binôme **Fatna**,*

Qui partage avec moi tous les moments difficiles pendant notre étude en souhaitant un radieux plein de bonheurs et de succès.

*À ma chère amie avec qui j'ai partagé les meilleurs moments de ma vie, merci pour les encouragements, les fous rires, et surtout pour avoir cru en moi. **Meryem***



Dédicace

A mes chers parents,

Pour votre amour inconditionnel, vos certifies silencieux, votre patience et vos prières...

Ce travail est le fruit de votre soutien indéfectible. Je vous dédie cette étape avec tout mon amour et ma profonde reconnaissance.

Vous avez été ma source de force dans les moments de doute, mon refuge dans les instants d'épuisement, et ma plus grande fierté dans chaque réussite.

A mes frères KHIRE DINE, YUCEF, BRAHIM et ma sœur MERIEM

Vous avez toujours été là, chacun a sa manière, avec vos mots, vos geste votre présence. Votre affection, votre confiance et votre soutien.

A ma petit nièce NIHEL

Lumière de nos vies, dont le sourire m'a inspirée bien plus qu'elle n' imagine.

A ma chère binôme NESRINE

Merci pour ta patience, ton soutien et tous les moments partagés durant ce parcours.

Ta bonne humeur et ton implication ont rendu cette aventure inoubliable.

À ma chère amie MERIEM.

Merci pour votre amitié sincère et tous les beaux moments partages.

A vous tout...je vous dédie humblement cette réussite.

Fatna

ملخص

يعد داء السكري من بين الاضطرابات الابضية التي تتميز بخلل في نسبة الجلوكوز في الدم. وتعد مثبطات انزيم الالف-اميلاز نهجا علاجيا يساهم في ابطال تحلل النشا، مما يقلل من امتصاص الجلوكوز على مستوى الامعاء، وبالتالي يساهم في خفض فرط سكر في الدم بعد الوجبات. تهدف هذه الدراسة الى تحليل تأثير المثبط للبروبوليس وبعض الادوية، وكذلك تأثير الجمع بين البروبوليس والدواء ايريس على انزيم الاميلاز الخنزيري. الادوية المستخدمة هي: لارميل 50 ملغ (أكاربوز)، ايريس 3 ملغ (غليمبيريد)، فالينس 10 ملغ (داباغليفلوزين).

أظهر المستخلص المائي للبروبوليس نشاطا مثبطا ضعيفا لانزيم الالف-اميلاز $IC_{50} = 21.5$ ملغ/مل (مقارنة بلارميل $IC_{50} = 0.68$ ملغ/مل، وايريس $IC_{50} = 0.02$ ملغ/مل، وفالينس $IC_{50} = 0.04$ ملغ/مل، الذين اظهروا تأثيرا اقوى بكثير. مما يشير الى ان البروبوليس قدرة محدودة كمضاد للسكري. ومع ذلك، اظهر كل من ايريس وفالينس تأثيرا قويا لهذا الانزيم. تمت دراسة تأثير الجمع بين البروبوليس ودواء ايريس بطريقتين: عندما كانت تركيزات البروبوليس ثابتة وايريس متغيرة (بروبوليس-ايريس)، كانت قيمة $IC_{50} = 0.03$ وعندما كانت تركيزات ايريس ثابتة والبروبوليس هو المتغير (ايريس - بروبوليس) كانت $IC_{50} = 0.14$ وقد تبين تأثير مزيج بروبوليس -ايريس اقوى من تأثير مزيج ايريس -بروبوليس. تشير النتائج المتحصل عليها الى وجود تأثير مثبط للبروبوليس على انزيم الالف اميلاز كما تبين تحسن هذا التأثير عند دمجها مع دواء ايريس.

الكلمات المفتاحية: داء السكري، α -اميلاز بروبوليس، غليمبيريد، داباغليفلوزين.

Résumé

Le diabète sucré est l'une des pathologies métaboliques caractérisée par un déséquilibre de taux de glucose sanguin. L'inhibition de l' α -amylase constitue une approche thérapeutique permettant de ralentir la dégradation de l'amidon, réduisant ainsi l'absorption intestinale du glucose en contribuant à la diminution de l'hyperglycémie postprandiale.

Le but de cette étude est d'analyser l'effet inhibiteur de la propolis et de certains médicaments, et l'association de la propolis et le médicament Irys sur l' α -amylase porcine. Les médicaments utilisés sont : Larmiel 50 mg (Acarbose), Irys 3 mg (Glimépiride), Valens 10 mg (Dapagliflozine).

L'extrait aqueux de la propolis a montré une activité inhibitrice faible sur l' α -amylase (IC_{50} = 21,50 mg/ml), comparée à Larmiel (0,68 mg/ml), Irys (0,02 mg/ml) et Valens (0,04 mg/ml), qui ont présenté des effets beaucoup plus puissants. Cela suggère un potentiel antidiabétique limité pour l'extrait aqueux de la propolis. Cependant, Irys et valens montent effet inhibiteur important sur l' α -amylase.

L'association de la propolis avec le médicament Irys a été étudiée selon deux méthodes. Lorsque la concentration de la propolis est maintenue constante et celle d'Irys est variable (Propolis-Irys), la valeur de IC_{50} =0,03 mg/ml. Et lorsque la concentration d'Irys est constante et la propolis qui varie (Irys -Propolis) la valeur IC_{50} =0,14mg/ml. L'effet d'inhibition de la Propolis-Irys est meilleur que celui Irys -propolis.

Les résultats obtenus montrent un effet inhibiteur de propolis sur l' α -amylase et aussi l'amélioration de l'effet de la propolis par l'Irys utilisé dans ce travail.

Mot clés : Diabète sucré, α -amylase, propolis, glimépiride, dapagliflozine

Abstract

Diabetes mellitus is one of the metabolic disorders characterized by an imbalance in blood glucose levels. The inhibition of α -amylase is a therapeutic approach that helps slow starch degradation thereby reducing intestinal glucose absorption and contributing to a decrease in postprandial hyperglycaemia.

The aim of this study is to analyze the inhibitory effect of propolis and certain medicatuins.as well as the combination of propolis and the drug Irys, on porcine amylase. The medications used are: Larmiel 50 mg (Acarbose), Irys 3mg (Glimpiride), and valens 10 mg (Dapagliflozin).

The aqueous extract of propolis showed weak inhbiory activity on α -amylase (IC_{50} = 21,50 mg/ml) compared to Larmiel (0.687mg/ml), Irys (0.028 mg/ml), and Valens (0.047 mg/ml), which showed significantly stronger effect. This suggests a limited antidiabetic potential for the aqueous extract of propolis. However, Irys and Valens demonstrated a strong inhibitory effect on α -amylase.

The combination of propolis with the drug Irys was a studied using two methods. When the concentration of propolis was kept constant and Irys is varied (propolis-Irys), the IC_{50} value was IC_{50} =0.0307 mg\ml. when the Irys was constant and the propolis is varied (Irys-propolis), the IC_{50} was 0.147 mg/ml. the inhibitory effect of the Propolis-Irys combination was better than that of the Irys-Propolis one

The results obtain show an inhibitory effect of Propolis on α -amylase, and an enhancement of the effect when combined with Irys.

Keywords : Diabetes mellitus, α -amylase, propolis, glimepiride, dapagliflozin.

Tables des matières

Introduction générale.....	
Revue bibliographique	
Chapitre 1 : Diabète sucré	1
1 Introduction	3
2 Diabète sucré	3
3 Epidémiologie	3
4 Diagnostique.....	4
5 Classification.....	4
5.1 Le diabète type 1.....	5
5.2 Le diabète type 2.....	5
5.3 Le diabète gestationnel	5
5.4 Autres types	6
6 Les principaux signes cliniques.....	6
7 Complication du diabète.....	6
7.1 Complication aiguës (à court terme)	6
7.2 Complication chronique (à long terme).....	6
8 Traitement de diabète	7
8.1 Traitement non médicamenteux	7
8.1.1 Régime alimentaire	7
8.1.2 Activité physique.....	7
8.2 Traitement médicamenteux.....	7
8.2.1 Insulinothérapie	7
8.2.2 Les antidiabétiques oraux.....	8
8.2.2.1 Médicaments inhibant la digestion des glucides	8
8.2.2.2 Médicaments stimulant la sécrétion d'insuline (insulinosécréteurs).....	8
8.2.2.3 Médicaments améliorant la sensibilité à l'insuline (insulinosensibilisateurs) 10	

8.2.2.4	Médicaments agissant par l'effet incrétine (incrétinomimétiques)	12
8.2.2.5	Médicaments augmentant l'élimination rénale du glucose	13
8.2.2.6	Médicaments agissant sur le rythme circadien	14
Chapitre 2 : α-amylase		
1	Généralité	16
2	α -amylase	16
3	Nomenclature de l' α -amylase.....	16
4	Différentes origines de l' α -amylase	16
4.1	Origine animale	17
4.2	Origine végétale.....	17
4.3	Origine microbienne	17
5	Caractérisation générale	17
6	Structure	18
7	Mécanisme d'action	18
8	Mode d'action de l' α -amylase.....	19
9	Inhibition	20
10	Implication des inhibiteurs de l' α -amylase dans le traitement du diabète sucré.....	20
11	Application industrielle	21
Chapitre 3 :La Propolis.....		
1	Historique	22
2	Définition	22
3	Origines de la propolis	22
3.1	Végétal.....	23
3.2	Animal	23
3.3	Matières secondaires.....	23
4	Composition	23
5	Caractéristique physico-chimique de la propolis	24

5.1	Caractéristique physique.....	24
5.1.1	Consistance :	24
5.1.2	Couleur :	24
5.1.3	Saveur :	24
5.1.4	Odeur :	24
5.2	Propriétés chimiques :	25
5.2.1	Solubilités :	25
5.2.2	Point de fusion.....	25
5.2.3	Densité :	25
6	Récolte de la propolis	25
6.1	Par Grattage :	25
6.2	Par les Grilles :	26
7	Propriétés biologiques de la Propolis	26
7.1	Activité antidiabétique.....	27
7.2	Activités anti oxydantes et antitumoral	27
7.3	Activité antimicrobienne	27
7.4	Activité antivirale	28
7.5	Activité anti cholestérolémiant	28
7.6	Activité anti inflammatoire et immun-modulatrice	28
Matériel et Méthodes		
1	Objectif.....	30
2	Propolis.....	30
3	Médicaments testés	30
3.1	Larimel / Acarbos (Acarbose).....	31
3.2	Irys (Glimépiride)	31
3.3	Valens (Dapagliflozine)	31
4	Evaluation de l'effet inhibiteur sur l' α amylase	32

4.1	Réactifs utilisés.....	32
4.1.1	Solution tampon phosphate (pH=6,9 ; 0,02M).....	32
4.1.2	Solution de l' α -amylase.....	32
4.1.3	Solution de substrat	32
4.1.4	Réactif de DNSA (acide 3,5dinitrosalicylique).....	33
4.2	Préparation de la propolis	33
4.3	Préparation des médicaments	33
4.3.1	Solution de Larimel (Acarbose)	33
4.3.2	Solution d'Irys.....	33
4.3.3	Solution de Valens	33
4.4	Préparation des associations médicament-Propolis	33
4.4.1	Choix du médicament.....	33
4.4.2	Association médicament-propolis	34
5	Mode opératoire	34
6	Etude statistique de la réaction par ANOVA	37
Résultats Et Discussion		
1	L'effet inhibiteur sur l' α -amylase.....	38
1.1	Propolis.....	38
1.2	Médicaments testés.....	38
1.2.1	Larimel	38
1.2.2	Irys.....	39
1.2.3	Valens	40
1.3	Association Médicament -Propolis.....	40
2	Teste ANOVA.....	44
2.1	Test ANOVA pour les médicaments et la propolis	44
2.3	Test ANOVA pour l'association.....	44
Conclusion Générale		

Référence Bibliographique

Annexes

Liste des figures

Figure 1: Classification du diabète selon L'OMS.	5
Figure 2: Structures chimiques d'inhibiteurs l' α -glucosidases (Acarbose, Miglitol, Voglibose	8
Figure 3: Structure chimique du glyburide, glipizide, glimépiride	9
Figure 4: Structures chimiques du Natéglinide et Répaglinide.....	10
Figure 5: Structure chimique chlorhydrate de metformine	11
Figure 6: Structures chimiques de la Rosiglitazone et la Pioglitazone	11
Figure 7: Structures chimiques du Liraglutide et Sémaglutide	12
Figure 8: Structures chimiques de Vildagliptine, Saxagliptine, Denagliptine, Algogliptine, Sitagliptine, Linagliptine.....	13
Figure 9: structure chimique du l'empagliflozine, Canagliflozine, Dapagliflozine	14
Figure 10: structure chimique de la bromocriptine	14
Figure 11: Mécanisme d'action des médicaments antidiabétiques	15
Figure 12: Domaine de structure de l' α -amylase	18
Figure 13: Mécanisme catalytique d'enzyme d' α -amylase.....	19
Figure 14: Différents modes d'action de l' α -amylase.....	20
Figure 15: la propolis récoltée par l'homme à partir de la ruche	22
Figure 16: Composition de la propolis	23
Figure 17: Différentes couleurs de propolis	24
Figure 18: Récolte de la propolis par Grattage des cadres	26
Figure 19: Récolte de la propolis par la Grille.	26
Figure 20: la propolis	30
Figure 21: médicaments testées	32
Figure 22: Organigramme schématisant la méthode d'inhibition de l' α -amylase	36
Figure 23: Effet inhibiteur de la propolis sur l' α -amylase	38
Figure 24: Effet inhibiteur de Larimel sur l' α -amylase.....	39
Figure 25: Effet inhibiteur d'Irys sur l' α -amylase	39
Figure 26: Effet inhibiteur de Valens sur l' α -amylase.....	40
Figure 27 : Effet inhibiteur de l'association Propolis-Irys sur l' α -amylase	41
Figure 28: Effet inhibiteur de l'association Irys-Propolis sur l' α -amylase	41
Figure 29: Comparaison des moyennes par Anova entre : Larmiel, Irys, Valens et Propolis ..	44
Figure 30: Test ANOVA	45

Liste des tableaux

Tableau 1: Différentes applications des α -amylases	21
Tableau 2: IC50 de la propolis et des médicaments testés séparément	40
Tableau 3: les IC50 (mg/ml) de l'association médicament -propolis de deux façons.....	42

Liste des abréviations

DS : Diabète sucré
HTA : Hypertension artérielle
HbA1c : Hémoglobine glyquée
DT1 : Diabète type 1
DID : Diabète insulino-dépendant
DT2 : Diabète type 2
DNID : Diabète Non insulino-dépendant
ADA : American Diabetes Association
DG : Diabète Gestationnel
FID : Fédération Internationale du Diabète
HGOP : Hyperglycémie Provoquée par voie Orale
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young
LDL: Low-Density Lipoprotein
HDL: High-Density Lipoprotein
TZD: Thiazolidinediones
SGLT2: Sodium-Glucose Linked Transporter type 2
ADO : Antidiabétiques oraux
ACD : Association Canadienne du Diabète
AMPK : Protéine Kinase Activée par l'AMP
SGLT2 : Co-transporteur sodium glucose de type 2
GLP 1 : Glucagon like peptide 1
DPP4 : La di-peptidyl peptidase 4
PPAR γ : Récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxysomes
ATP: Adenosine Triphosphate
HIS: Histidine
ASP : Aspartique acide (Aspartate)
Asn : Asparagine
Cu²⁺ : Ion cuivre (II)
Ca²⁺ : Ion calcium
EPAC : Ester phenethylique de l'acide caféique

Fe²⁺: Ion fer (II)

Hg²⁺: Ion Mercure (II)

ATP: adenosine triphosphate

CAPE : Caffeic Acid Phenethyl Ester

Na₂HPO₄ : Phosphate de disodique ou hydrogenophosphate

NaH₂PO₄ : dihydrogenophosphate de sodium

PPA : Phenylpropanolamine

NaCl : Chlorure de sodium

NaOH : Hydroxyde de sodium

DNSA : Acide 3,5 dinitrosalicylique

IC₅₀ : Concentration inhibitrice de 50 % de la population pH potentiel hydrogène.

C : Concentration

Mmol : Millimol

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le diabète sucré est un groupe de trouble métabolique chronique caractérisé par une hyperglycémie due à une sécrétion insuffisante d'insuline ou à une résistance à l'insuline. Il se divise principalement en trois catégories : le diabète sucré de type 1, le diabète sucré de type 2 et le diabète gestationnel (**Chen et al, 2020**). De plus des complications aiguës du diabète, telles que l'hyperglycémie, l'acidocétose et le syndrome hyperosmolaire, l'hyperglycémie chronique peut entraîner des complications dégénératives, plus ou moins graves, touchant le cœur, les vaisseaux sanguins, les yeux, les reins et les nerfs (**Fehchaima, 2017**).

Un grand nombre des médicaments sont employées dans le traitement du diabète sucré, notamment l'insuline et les antidiabétiques oraux (**ADA, 2019**). Il y a différentes catégories de traitements qui fonctionnent grâce à divers mécanismes, qui peuvent être utilisés seuls ou en combinaison, le diabète de type 2 est généralement traité par des médicaments oraux visant à assurer un bon contrôle glycémique sur long terme. Plusieurs classes sont utilisées, notamment les sulfonylurées, les biguanides, les inhibiteurs du SGLT2 ... (**Feinglod et al., 2021**).

L' α -amylase est une enzyme digestive clé dans la dégradation des glucides complexes en sucres simples, facilitant leur absorption intestinale. Son inhibition, naturelle ou médicamenteuse, constitue une approche thérapeutique prometteuse dans le traitement du diabète sucré soulignant son rôle dans les déséquilibres métaboliques (**Nair et al., 2013**).

Depuis les temps les plus anciens, l'être humain s'est intéressé aux abeilles et aux produits qu'elles génèrent, notamment le miel, le pollen, la cire, le venin, la gelée royale, et plus récemment, la propolis. Des recherches ont démontré que certains extraits végétaux, en particulier la propolis, présentent une efficacité comparable à celle des traitements antidiabétiques conventionnels, tout en étant dépourvus d'effets secondaires notables, de diminution d'efficacité avec le temps et de risques des complications chroniques liées au diabète (**Kim et al., 2006**).

Diverses recherches ont proposé que la propolis pourrait jouer le rôle d'inhibition des enzymes digestives, y compris l' α -amylase, même si les processus spécifiques et la performance en comparaison avec des médicaments pour traiter le diabète méritent d'être davantage explorés.

Dans cette étude, nous avons cherché à évaluer l'impact de la propolis et de certains médicaments sur l'activité de l' α -amylase, afin de mieux comprendre leurs effets sur le catabolisme et l'absorption des sucres *in vitro*. Le document se divise en deux grandes parties :

Introduction Générale

- La première est une revue bibliographique portant sur trois thèmes principaux : Le diabète sucré, l' α -amylase et la propolis.
- Tandis que la seconde présente l'étude expérimentale ainsi que les résultats obtenus.

L'objectif de cette étude est d'examiner et de juxtaposer l'effet inhibiteur de la propolis et de quelques traitements antidiabétiques sur l'activité de l' α -amylase, dans le but d'approfondir notre compréhension du potentiel de la propolis dans le traitement du diabète.

REVUE

BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 1 : DIABÈTE SUCRÉ

1 Introduction

L'histoire du diabète remonte au XVIIe, principalement grâce à Thomas Willis. Il a été l'un des premiers à observer la présence de glucose dans l'urine des personnes atteintes de cette maladie. Willis a également distingué deux formes de diabète : le diabète sucré, que l'on appelle « mellitus », et le diabète insipide, dénommé « insipide » (**Stuart et al., 2011**).

2 Diabète sucré

Le diabète sucré (DS) est une pathologie métabolique qui se caractérise par une augmentation anormale chronique de la glycémie, causée par un dysfonctionnement de la sécrétion d'insuline (**Della-Valle, 2021**). Cette maladie regroupe un ensemble de maladie qui touchent le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines. Elle se manifeste par une hyperglycémie constante due à des anomalies dans la sécrétion d'insuline, ou dans l'action de cette hormone, ou bien les deux (**Karamanou et al., 2016**).

L'insuline, une hormone cruciale, est sécrétée par le pancréas. Son rôle est de faire passer le glucose du sang vers les cellules du corps, où il est transformé en énergie (glycogène) ou stocké (dans le foie et dans le muscle) (**FID, 2017**). Est une hormone peptidique constituée de deux chaînes peptidiques A et B : la chaîne A contenant 21 résidus d'acides aminés et la chaîne B comprenant 30 résidus d'acides aminés liées entre elles par liaisons disulfures (**Castaing et al., 2002**).

3 Epidémiologie

Dans le monde

Le DS est un trouble lié au métabolisme qui se divise en plusieurs types, chacun ayant des causes différentes responsables de l'hyperglycémie, qui est le principal symptôme de la maladie.

Près de 5 % des cas sont classés comme diabète de type 1, tandis que 90 % sont identifiés comme diabète de type 2 et le reste en tant qu'autres sous-types. Au cours des 30 dernières années, incidence et la prévalence du diabète ont connu une augmentation mondiale (**Mekala & Bertoni., 2020**).

À l'heure actuelle, le diabète se classe troisième parmi les causes de mortalité mondiales, juste après l'hypertension artérielle (HTA) et le tabagisme. Ce dernier est estimé à 8,5 % de la population mondiale, et ce pourcentage est en augmentation (**Al-Husseina et al., 2021**).

En 2019, plus de 463 millions de personnes dans le monde étaient atteintes de diabète, avec près de 59 millions de ces cas situés en Europe (**Saeedi et al., 2019**).

Dans Algérie

À l'instar des autres nations du Maghreb en pleine croissance économique, l'Algérie a fait face à une augmentation considérable du nombre de personnes atteintes de diabète au cours des dernières années. En effet, selon la fédération internationale du diabète (**FID, 2019**), on comptait quatre (4) millions de diabétiques en Algérie en 2019.

Près de trois millions d'algériens souffrent de diabète, ce qui en fait un véritable enjeu de santé publique, puisque c'est la maladie la plus courante en Algérie après les maladies cardiovasculaire (**Abed et Zerazaihi, 2017**).

4 Diagnostique

Selon une méthode agréée par **le comité d'experts en diabétologie en Algérie, 2015**.

- Une glycémie à jeune $\geq 1,26$ g /l (7 mmol/l) après au moins 8heures de jeûne, confirmer par deux dosages successifs.
- Une glycémie ≥ 2 g/l (11,1mmol/l) à n'importe quel moment de la journée en présence de symptômes cliniques tels que polyurie ou polydipsie.
- Une glycémie >2 g /l (mmol/l) 2heures après une charge orale 75 g de glucose (HGPO).
- Un taux d'HbA1c $\geq 6,5\%$, correspondant au bilan glycémique de ces 3 derniers mois

5 Classification

Le DS est généralement classé en 4 types selon l'étiologie et la présentation clinique (figure 1) : le diabète de type 1(DT1), le diabète de type 2 (DT2) et le diabète gestationnel (DG). D'autres types de diabète moins courants sont le MODY et le diabète secondaire (**Goyal et Jialal, 2022**).

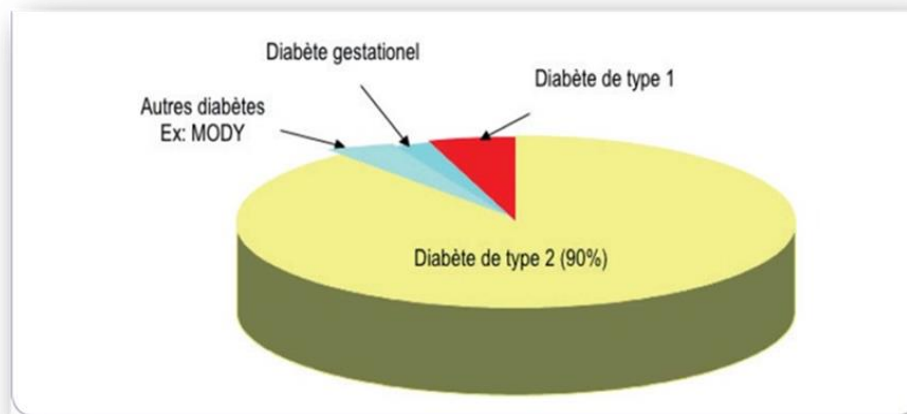


Figure 1: Classification du diabète selon L'OMS (Tenenbaum et al., 2018).

5.1 Le diabète type 1

Le diabète de type 1 se définit par un manque d'insuline (OMS, 2020) ou une absence totale de production d'insuline à cause d'une maladie auto-immune qui détruit les cellules bêta du pancréas (American Diabetes Association, 2004). Ce type de diabète, anciennement connu sous le nom de diabète insulinodépendant (DID) ou diabète juvénile.

5.2 Le diabète type 2

Le diabète de type 2 (DT2), autrefois dénommé « diabète non insulinodépendant DNID » ou « diabète de l'adulte », se distingue par une insuffisance relative en insuline et dysfonctionnement des cellule β du pancréas et résistance à l'insuline au niveau des organes cibles (Chatterjee et al., 2017 ; ADA,2022).

5.3 Le diabète gestationnel

D'après l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le diabète gestationnel (DG) est une complication de grossesse. Il est défini comme « Un trouble de la tolérance au glucose menant à une hyperglycémie d'intensité variable, qui commence ou est diagnostiquée pour la première fois durant la grossesse, indépendamment du traitement requis et de son évolution après l'accouchement » (OMS, 2013).

5.4 Autres types

MODY (Maturity On set Diabetes of the Young)

Ce diabète héréditaire hétérogène se caractérise par une dysfonction de la sécrétion d'insuline par les cellules β , due à une mutation génétique. Cette mutation affecte des gènes codant pour des facteurs de transcription ou des enzymes, telles que la glucokinase (Anonyme, 2020 ; Gariani et al., 2009).

6 Les principaux signes cliniques

- Une polydipsie (une soif excessive).
- Une polyurie (qui se manifeste par un besoin fréquent d'uriner).
- Une perte de poids sans explication
- Une polyphagie (faim excessive).
- Des troubles de la vision.
- Une fatigue intense (Tenenbaum et al., 2018).
- La présence de corps cétoniques dans les urines, ce qui indique un métabolisme lipidique accru (Yaël, 2022).

7 Complications du diabète

7.1 Complications aiguës (à court terme)

Elles comprennent trois complications hyperglycémiques : l'acidocétose diabétique, le syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire et l'acidose lactique. Ces complications sont plus fréquentes chez les personnes atteintes de diabète de type 1 que chez celles atteintes de diabète type 2 (Azzi, 2013).

7.2 Complications chroniques (à long terme)

Les complications chroniques du diabète touchent les artères et les vaisseaux sanguins, et se divisent en deux types : micro-angiopathiques et macro-angiopathiques (Grimaldi, 2009).

- Complication de la microangiopathie : neuropathie et rétinopathie, dont le principal facteur de risque est l'hyperglycémie (Michael et Fowler, 2008).
- Complications de la macroangiopathie : les maladies cardiovasculaires leurs facteurs de risque incluent l'hyperglycémie, la résistance à l'insuline, un déficit en insuline, la

dyslipidémie, l'hypertension, l'hyperlipidémie ainsi que l'inflammation (**Monnier et Thuan, 2007**).

8 Traitements de diabète

8.1 Traitements non médicamenteux

8.1.1 Régime alimentaire

Chez le diabétique, le but de la diététique n'est pas de priver, mais de limiter les glucides inadaptés. La diététicienne guide le patient à construire des repas variés, contenant des glucides mieux adaptés à la journée, ou un régime hypocalorique s'il est en surpoids, sans sucres rapides. L'essentiel reste l'équilibre, la diversité et la régularité des repas (**Abd Elkebir, 2004**).

8.1.2 Activité physique

Un programme régulier d'exercice peut aider à mieux contrôler la glycémie. En générale, pendant une séance d'exercice modéré, on remarque que les niveaux d'insuline dans le sang augmentent, ce qui mène à une augmentation de la production de glucose sanguine et permet de maintenir cette production dans des niveaux normaux. Des études récentes ont montré que la glycémie ne diminue que légèrement après une heure d'exercices ou qu'elle reste presque identique si l'on fait de l'exercice à jeun (**Wilson, 2006**).

8.2 Traitements médicamenteux

Dans le domaine de la diabétologie, le but principal de tout traitement est d'éviter et de limiter les complications liées à la maladie, mais aussi d'améliorer la qualité de vie des patients (**Pillon et al., 2014**). La figure 2 englobe les médicaments d'action des principaux antidiabétiques oraux (ADO).

8.2.1 Insulinothérapie

L'insulinothérapie est une méthode de traitement cruciale pour le diabète de type 1 et type 2. Récemment, elle a beaucoup progressé grâce à l'utilisation de l'insuline à action rapide et lente. Ces nouvelles insulines imitent mieux la sécrétion naturelle de l'insuline dans le corps. De plus, elles offrent une pharmacocinétique plus avantageuse par rapport aux anciennes insulines d'origine animale et humaine (**Paquot et al., 2019**).

8.2.2 Les antidiabétiques oraux

La majorité des patients souffrant de DT2 sont traitée par médicaments pour obtenir un traitement efficace du diabète ou pour maintenir un bon contrôle glycémique d'une manière durable. À l'heure actuelle, de nombreuses classes de médicaments oraux pour le DT2 sont disponibles, notamment les sulfonylurées, les biguanides, les thiazolidinediones (TZD), les inhibiteurs de la protéine du transport sodium-glucose 2(SGLT2) ...etc. (Feingold et al., 2024).

8.2.2.1 Médicaments inhibant la digestion des glucides

A. Inhibiteurs de l' α -glucosidase (acarbose, miglitol, voglibose)

Les inhibiteurs des α -glucosidase, tels que l'acarbose (Glucor) et miglitol (Diastabol), agissent localement dans l'intestin grêle en inhibant de façon compétitive et réversible les enzymes α -glucosidase présentes dans la bordure en brosse de l'intestin (ACD, 2014). Elle transforme les polysaccharides en monosaccharides. Et leur inhibition ralentit la digestion des glucides, réduisant ainsi la glycémie postprandiale se l'HbA1c (Figure2) (Cheng et Fantus, 2005 ; Henquin, 2005).

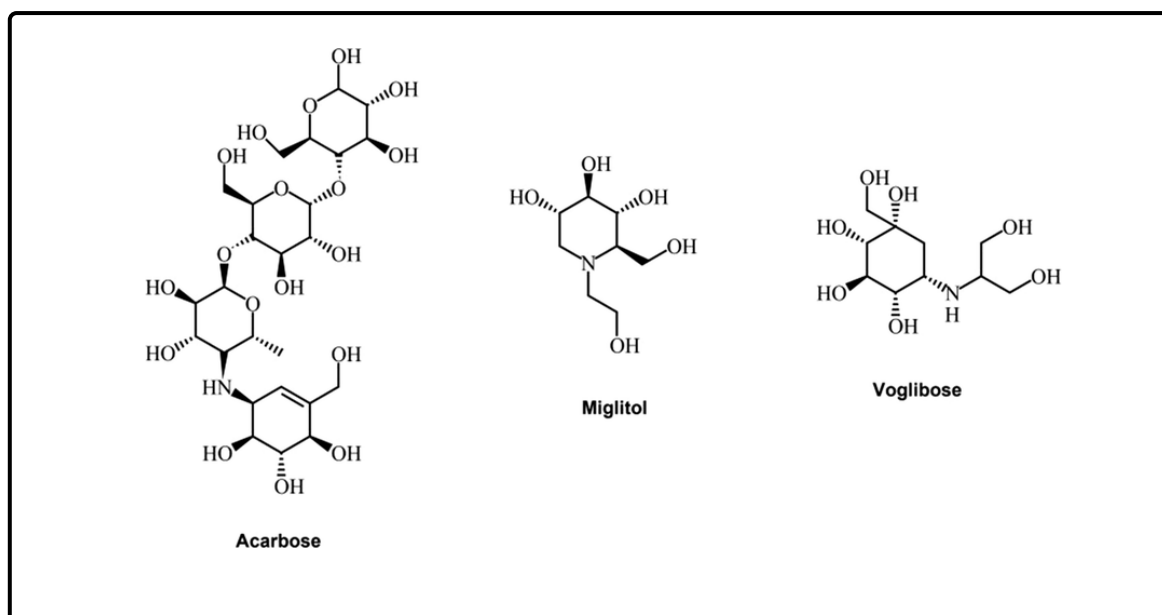


Figure 2: Structures chimiques d'inhibiteurs l' α -glucosidases (Acarbose, Miglitol, Voglibose) (Dirir et al., 2022).

8.2.2.2 Médicaments stimulant la sécrétion d'insuline (insulinosécréteurs)

A. Sulfonylurées (glyburide, gliclazide, glimépiride)

Font partie des antidiabétiques oraux (ADO) les plus anciens, utilisés depuis plus d'un demi-siècle. Elles agissent en se liant à un récepteur spécifique (SUR1) situé sur les cellules β du pancréas, associé à un canal potassique sensible à l'ATP(K-ATP). Ce couplage induit la fermeture du canal, provoquant une déploration de la membrane, l'ouverture des canaux calcique et l'influx de calcium, ce qui conduit à la sécrétion d'insuline (Figure3) (Scheen, 2002 ; Tielmans et al., 2007).

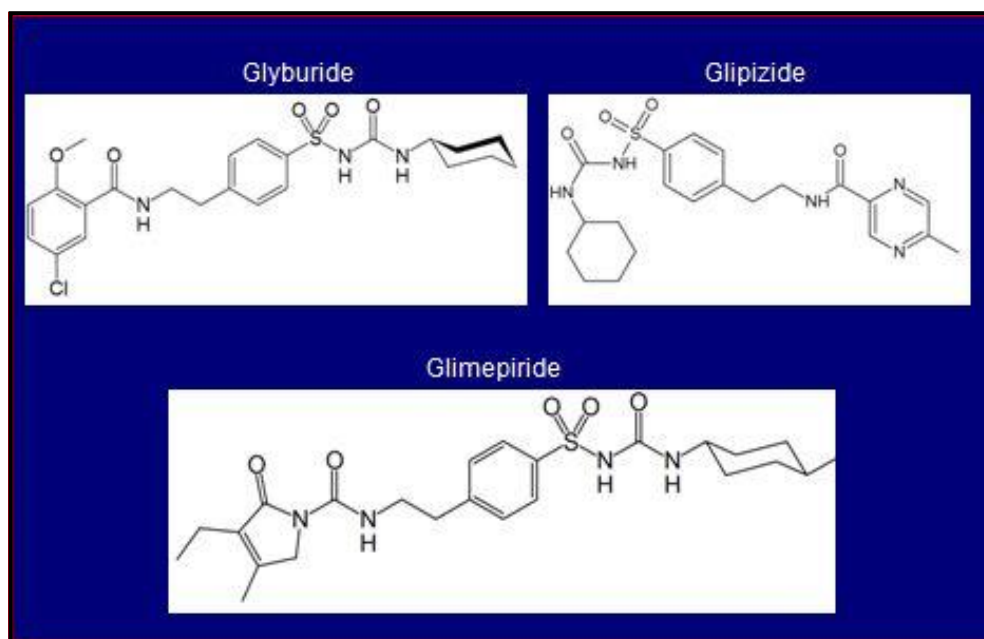


Figure 3: Structure chimique du glyburide, glipizide, glimépiride (Evans et al., 2010).

B. Méglitinides (Répaglinide et Natéglinides)

Ses effets sont exercés sur plusieurs récepteurs des cellules β du pancréas mais ils partagent le même mode d'action en régulant les canaux potassiques sensibles à l'adénosine triphosphate ATP dans les cellules ce qui conduit à une augmentation de la sécrétion d'insuline (Figure 4) (Rosenstock et al., 2002).

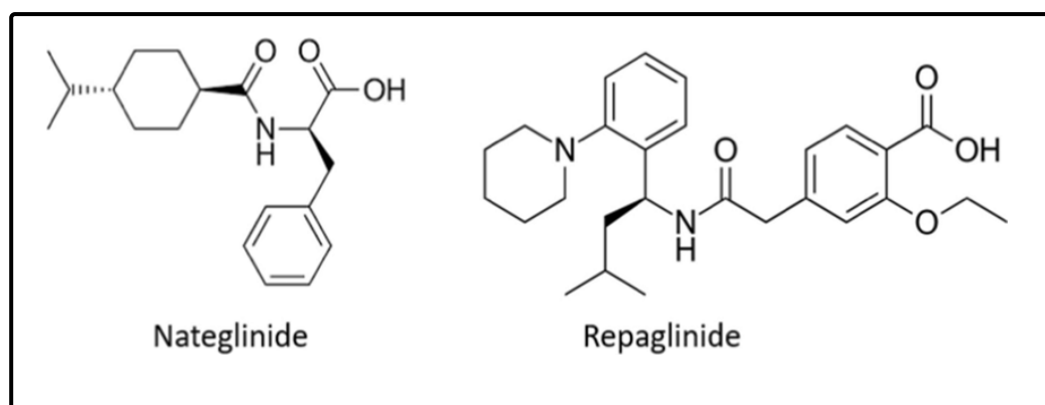


Figure 4: Structures chimiques du Natéglinide et Répaglinide (Kamal et al., 2022).

8.2.2.3 Médicaments améliorant la sensibilité à l'insuline (insulinosensibilisateurs)

A. Les biguanides (Metformine)

Tels que la metformine, est un antidiabétique oral (ADO) ancien des biguanides, toujours utilisé dans le traitement du diabète chez le sujet obèse diabétique de type 2 (ACD, 2014). Son mode d'action se distingue par sa spécificité extra-pancréatique, par laquelle elle réduit la résistance à l'insuline, diminue la production hépatique du glucose et améliore l'utilisation périphérique du glucose (Wens et al., 2007). La metformine stimule l'action de protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate à l'intérieur du foie L'AMPK, diminuant ainsi la gluconéogenèse et la lipogenèse, augmentant l'absorption musculaire du glucose (Gerson, 2006). Généralement bien tolérée, elle peut toutefois entraîner des effets indésirables gastro-intestinaux et reste contre-indiquée chez les sujets âgés ou ceux atteints de pathologies rénales, hépatiques ou cardiovasculaires (Figure5) (ACD, 2014).

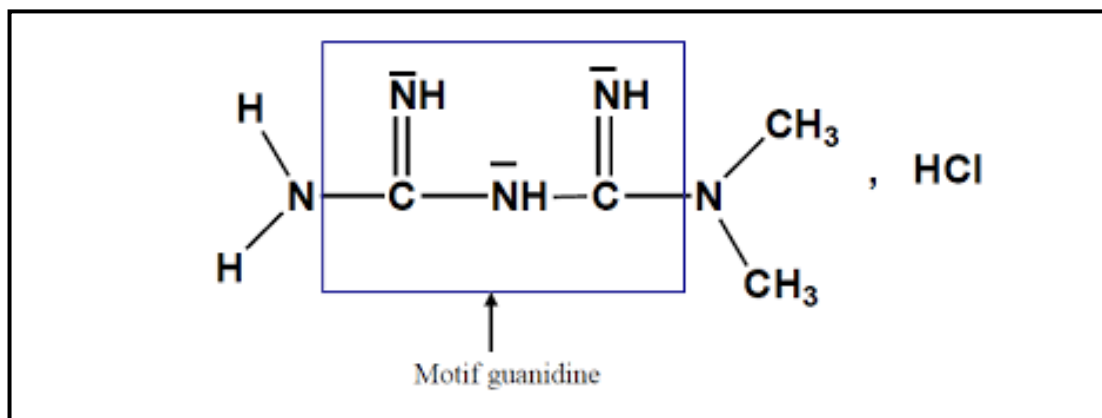


Figure 5: Structure chimique chlorhydrate de metformine (Imounachen, 2010).

B. Thiazolidinediones (Rosiglitazone, Pioglitazone)

Thiazolidinediones (TZD) (Figure 6) est un insulinosensibilisateur qui active les récepteurs nucléaire PPAR γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma). Cette activation permet d'améliorer la sensibilité à l'insuline au sein des tissu périphériques, notamment le tissu adipeux et hépatique, d'augmenter l'absorption du glucose et diminue sa production hépatique (Boyle, 2002 ; Girard, 2001 ; Guillausseau, 2003).

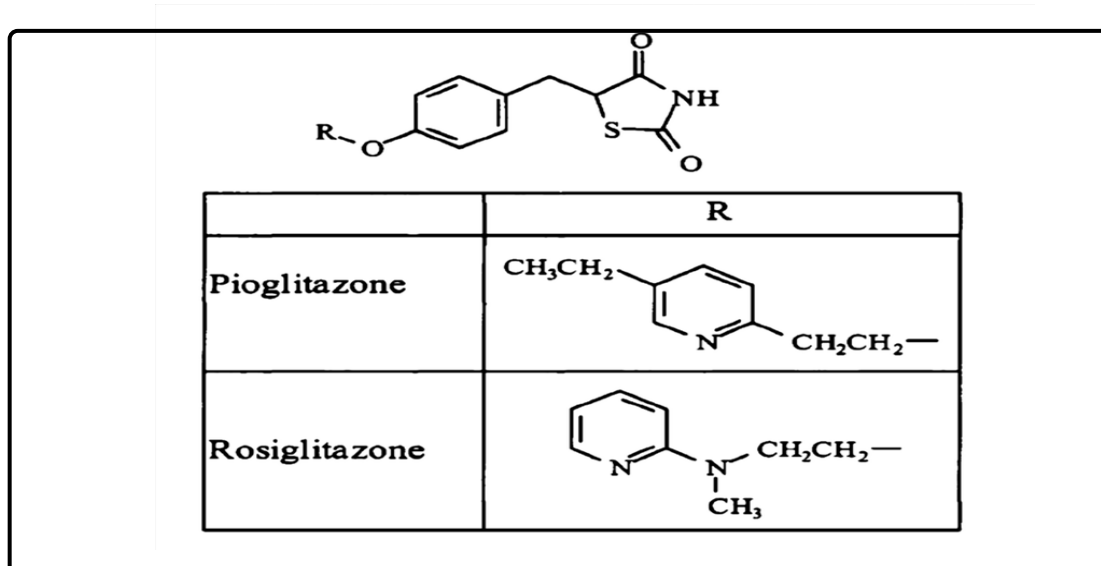


Figure 6: Structures chimiques de la Rosiglitazone et la Pioglitazone (AL-Ziaydi & Ramana, 2015).

8.2.2.4 Médicaments agissant par l'effet incrétine (incrétinomimétiques)

A. Les analogues du GLP-1 (L'exénatide et le Liraglutide, Sémaglutide).

Les analogues du GLP-1 (Figure 7) sont des peptides modifiés qui conservent une activité agoniste sur le récepteur du GLP-1. Parmi eux, on trouve l'exénatide et le liraglutide. Ces molécules imitent l'action des incrétines, hormone intestinales naturelles qui stimulent la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas, inhibent la libération de glucagon et ralentissent la vidange gastrique, sont utilisés uniquement par la voie injectable, les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs, surtout des nausées, et leur prix est élevé car ce sont des traitements récents (Berdi et al., 2020).

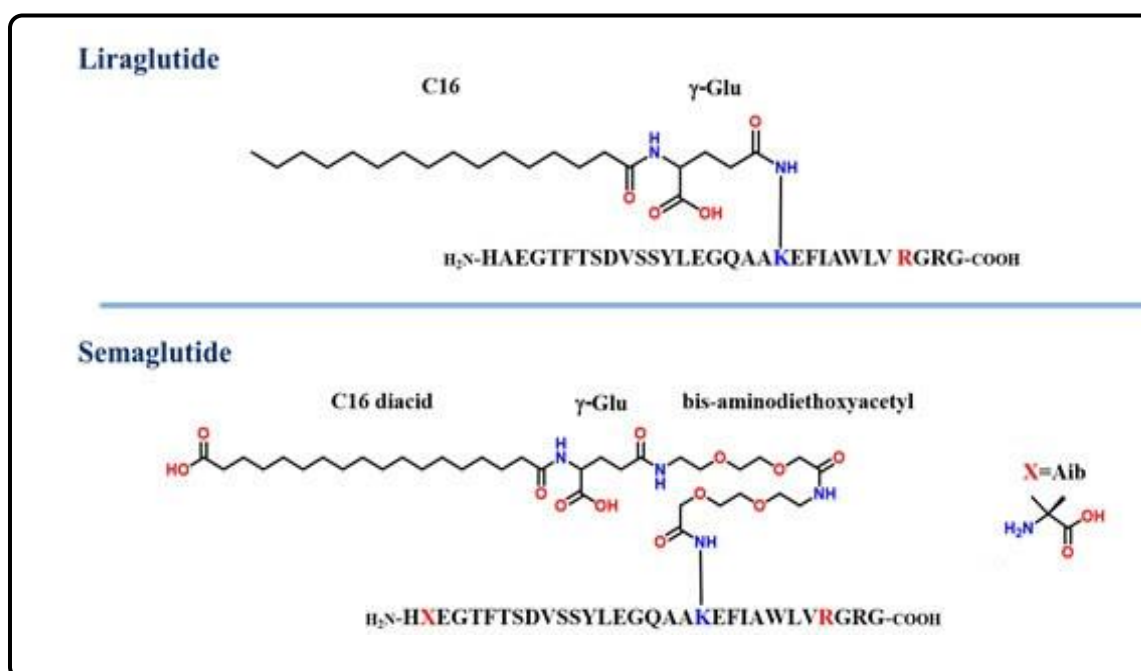


Figure 7: Structures chimiques du Liraglutide et Sémaglutide (Knudsen & Lau, 2019).

A. Inhibiteurs de la DPP-4 (sitagliptine, saxagliptine, vidagliptine, linagliptine, algoliptine)

Les inhibiteurs de la DPP-4 (Figure 8), également connus sous nom de gliptines, inhibent l'enzyme dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), ce qui prolonge les effets du peptide glucagon-like GLP-1. Cela stimule la production d'insuline, et réduit le taux de glucagon, plus ralentit la vidange gastrique et diminuant la glycémie (Scheen, 2012). Ces médicaments sont bien acceptés, simples à administrer, sans danger d'hypoglycémie, et ne provoquent pas d'augmentation de poids (Halimi et al., 2008).

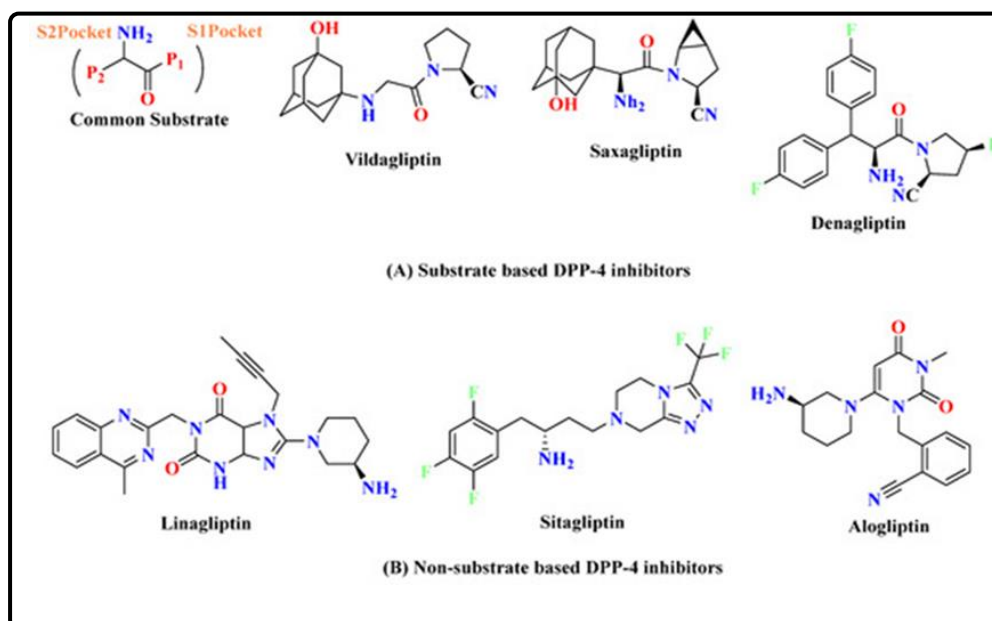


Figure 8: Structures chimiques de Vildagliptine, Saxagliptine, Denagliptine, Alogliptine, Sitagliptine, Linagliptine (Mathur et al., 2023).

8.2.2.5 Médicaments augmentant l'élimination rénale du glucose

A. Inhibiteurs de SGLT (l'empagliflozine, Dapagliflozine, Canagliflozine).

Ces médicaments inhibent le transporteur sodium-glucose 2 (SGLT-2) dans les tubules proximaux des glomérules rénaux, ce qui réduit la réabsorption de 90% du glucose. Et provoque une glycosurie chez les personnes diabétiques, ce qui abaisse le taux du glucose plasmatique (Figure 9) (Scheen et al., 2014).

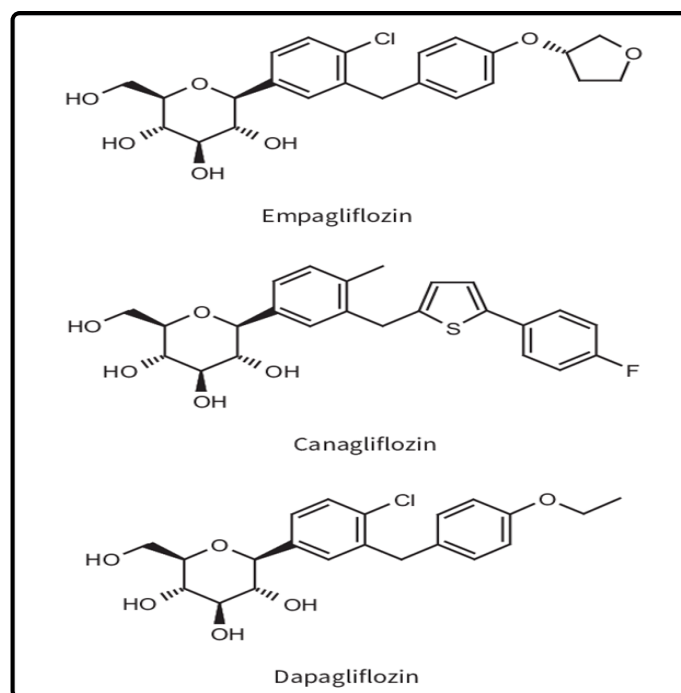


Figure 9: structure chimique du l'empagliflozine, Canagliflozine, Dapagliflozine (Chrysant, 2017).

8.2.2.6 Médicaments agissant sur le rythme circadien

A. Cycloset (Bromocriptine)

Il s'agit d'un agoniste des récepteurs de la dopamine D2 sympatholytique qui remet en place le rythme circadien hypothalamique, possiblement perturbé par l'obésité. Cela provoque l'invention de la résistance à l'insuline et la réduction de la production de glucose (Figure 10) (De Lima, 2014).

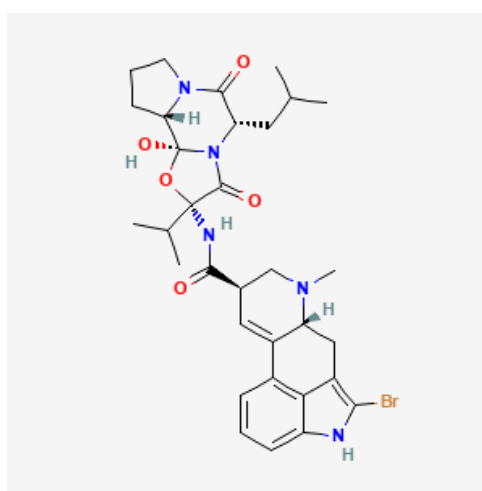


Figure 10: structure chimique de la bromocriptine

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Bromocriptine>

La figure 11 regroupe les mécanismes d'action des principaux ADO.

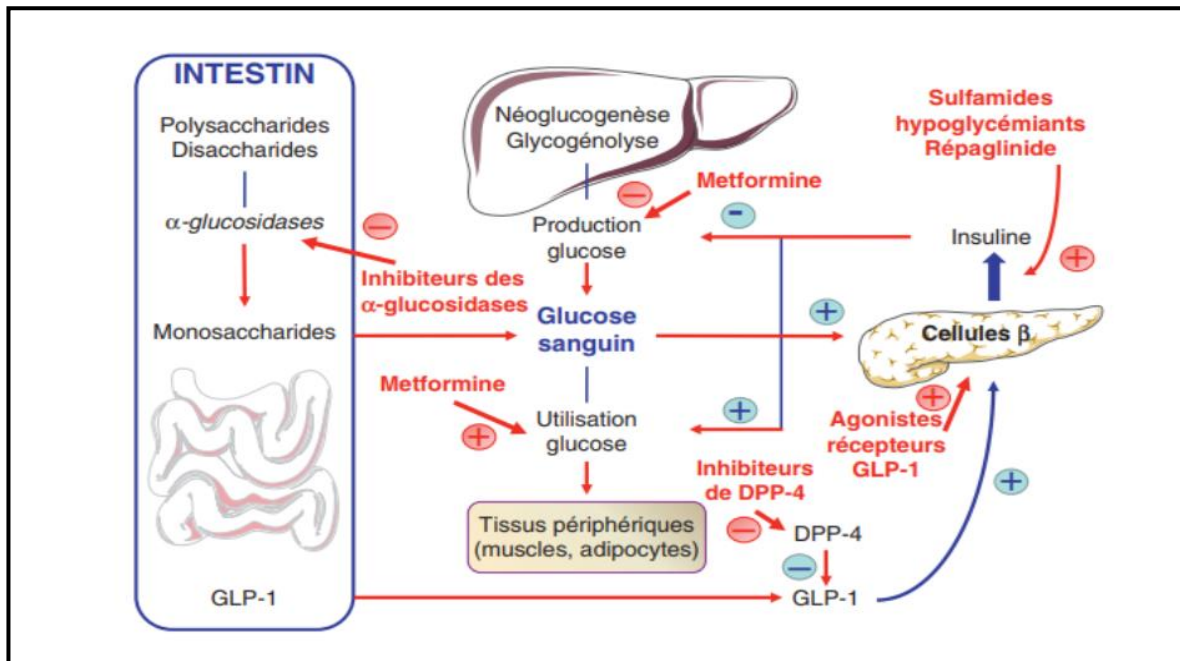


Figure 11: Mécanisme d'action des médicaments antidiabétiques (Barau et al., 2016)

CHAPITRE 2 :

α -AMYLASE

1 Généralité

Les enzymes sont des macromolécules qui appartiennent à la catégorie des protéines. Elles se composent de plusieurs acides α -aminés de série L, reliés entre eux par une liaison résultant d'une condensation entre le groupe carboxyle d'un acide aminé et le groupe amine d'un autre acide aminé, permettant ainsi de former une liaison amide. Les enzymes sont des polypeptides ayant des masses moléculaires considérables, variant entre 10 et 1000 kDa, où les acides aminés sont disposés, formant ce qu'on désigne comme la structure primaire des protéines (Vincent, 1996).

2 α -amylase

Les α -amylases, connues sous le nom d' α -1,4-glucanohydrolases EC (3.2.1.1), font partie de la famille des hydrolases et constituant une enzyme endogène. Elles hydrolysent aléatoirement les liaisons osidiques présentes dans l'amylose, l'amylopectine de l'amidon, le glycogène, ainsi que d'autre polysaccharides comportant plus de trois liaisons α (1,4) D-glucose (Keating et al., 1998).

Les glandes pancréatiques et salivaires chez l'Homme sécrètent de l' α -amylase. Sur le chromosome 1, on trouve cinq gènes de l' α -amylase : trois sont dédiés à l' α -amylase salivaire et deux à l' α -amylase pancréatique (Corković et al., 2022).

3 Nomenclature de l' α -amylase

- Nom systématique : 1-4- α -D-glucane-4glucacno hydrolase
- Nom codifié : EC (3.2.1.1)
- Nom commun : α -amylase
- Autre nom : Glycogénase, endoamylase, maxilase, taka-amylase A....(Olempska, 2004).

4 Différentes origines de l' α -amylase

Les règnes (bactérien, fongique, animal et végétale) possèdent une forte activité d' α -amylase, et les diverses origines n'affectent en rien l'activité amylolytique. Son isolement a été réalisé par extraction des tissus végétaux et animaux par fermentation à l'aide de cellules microbiennes (Nouadri, 2011).

4.1 Origine animale

L' α -amylase provenant des animaux est souvent obtenue à partir du pancréas de mammifères comme les porcs et les veaux et aussi de la salive humaine (**chatterton et al., 1996**). Chez les humaines, on trouve cette enzyme dans la salive et dans les sécrétions du pancréas (**Coolbear et al., 1992**).

4.2 Origine végétale

L' α -amylase joue un essentiel dans le métabolisme des glucides chez les plantes, en hydrolysant l'amidon et en produisant des sucres réducteurs tels que le glucose et le maltose. Elle se développe pendant la germination des graines (**Brown et al., 1993**).

4.3 Origine microbienne

On distingue les α -amylases fongiques et bactériennes

- **Les α -amylase fongiques** : les α -amylase fongique se distinguent des amylases bactériennes par leur sensibilité à la température (par inactivation), leur capacité élevée de saccharification et un pH optimal relativement bas (4-5) (**Costes, 1982**).
- **L' α -amylase bactériennes** : ce genre d'enzyme est exo-cellulaire, généralement obtenu à partir de la fermentation bacillacée (**Mctigue et al., 1995**).

5 Caractérisation générale

- **Poids moléculaire** : Le poids moléculaire de l' α -amylase diffère selon sa source et la catégorie d'enzyme. En générale il oscille entre 40 000 et 90 000 Da (**Schombury et Salzmann, 1991**).
- **pH optimal** : en générale, les α -amylase montrent une bonne stabilité dans une gamme de pH de 5 à 8. Pour amylase pancréatique, le pH idéal se suit après de 7,2. d'autre part, la variation du pH pour l'amylase salivaire est plus large, mais il se situe souvent entre 6,7 et 6,9. En ce qui concerne les α -amylase provenant de champignons, leur pH optimal est habituellement autour de 5 (**Khacheba, 2008 ; Ishikawa et al., 1993**).
- **Température optimale** : les amylases, qu'elles soient salivaires ou pancréatique, fonctionnent le mieux à des température qui varient entre 25 et 70 (**Park et al., 1997**).
- **Effecteurs** : l'amylase nécessite au moins un ion calcium pour maintenir sa structure, mais une concentration trop élevée de cet ion agit comme un inhibiteur pour cette enzyme le même (**Kolli et Zatout, 2015 ; Boel et al., 1990**).

6 Structure

L' α -amylase possède une forme en trois domaines, qui lui permet de fixer au substrat. Elle est responsable de la dégradation des liaisons glycosidiques grâce à l'intervention de groupes catalytiques très précis (Figure 12) (Mouas, 2016).

- **Domaine A** : comprend la partie n-terminale qui contient le site catalytique. Cette région présente une structure très symétrique, comportant 8 brins parallèles de type β , agencés en forme de tonneau, entourés par 8 hélices alpha
- **Domaine B** : dispose d'une grande partie des liaisons en fonction de la spécificité de substrat. Ce domaine entoure les domaines A et C grâce à des liaisons disulfures.
- **Domaine C** : constitue la partie C-terminale, qui se présente sous forme de feuilles β antiparallèles. Il est essentiel pour la reconnaissance et la fixation du substrat Ca^{2+} : se trouve entre les domaines A et B jouant un rôle crucial dans la stabilisation de l'enzyme, grâce à 4 acides aminés (His, Glu, Asp, Asn).

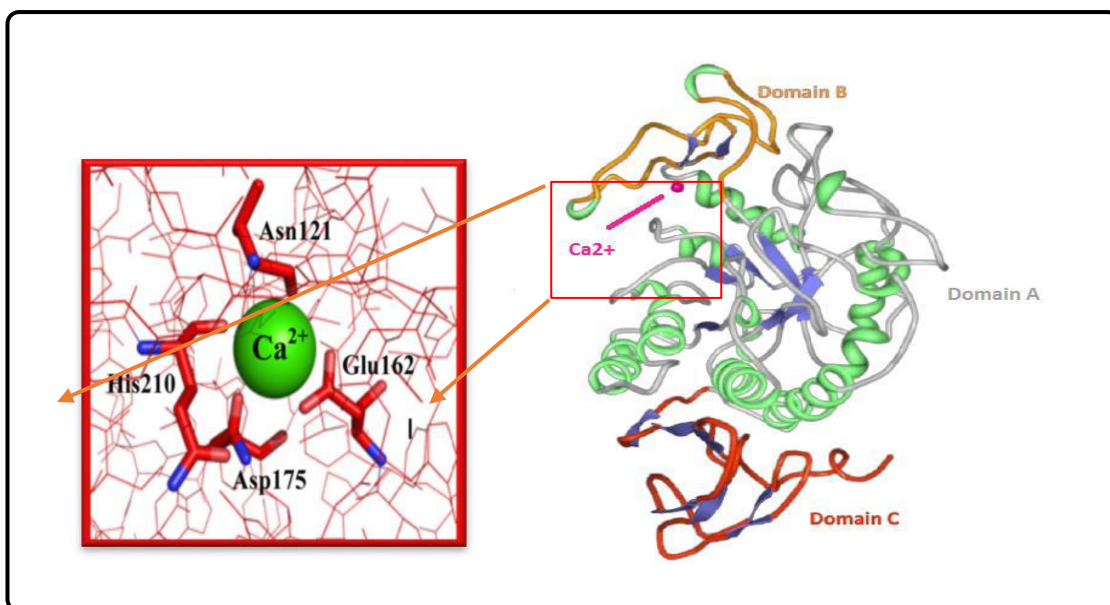


Figure 12: Domaine de structure de l' α -amylase (Zhang et Xiao, 2017 ; Ben-Abdelmalek et al., 2009)

7 Mécanisme d'action

La réaction catalytique (Figure 13) se déroule en trois phases, impliquant de nombreux groupements chargés, parmi lesquels se trouvent trois acides aminés indispensables à l'activité de l' α -amylase : Asp 231, Glu 261 et Asp 328.

- a. Le processus commence par la protonation de l'oxygène glycosidique par Glu 261, le donneur de proton. Ensuite, une attaque nucléophile se produit sur le carbone C1 du sucre par Asp 231, ce qui entraîne le départ de la partie aglycone (**Chatterjee et al., 1997**).
- b. Une molécule d'eau est ensuite activée, probablement grâce à la présence de Glu 261 qui reste déprotoné (**Nielsen et al., 2001**).
- c. La dernière étape est l'hydrolyse de la liaison covalente entre l'oxygène nucléophile de Asp231 et le carbone C1 du sucre, ce qui permet le bon déroulement du cycle catalytique (**Nielsen et al., 2001**).

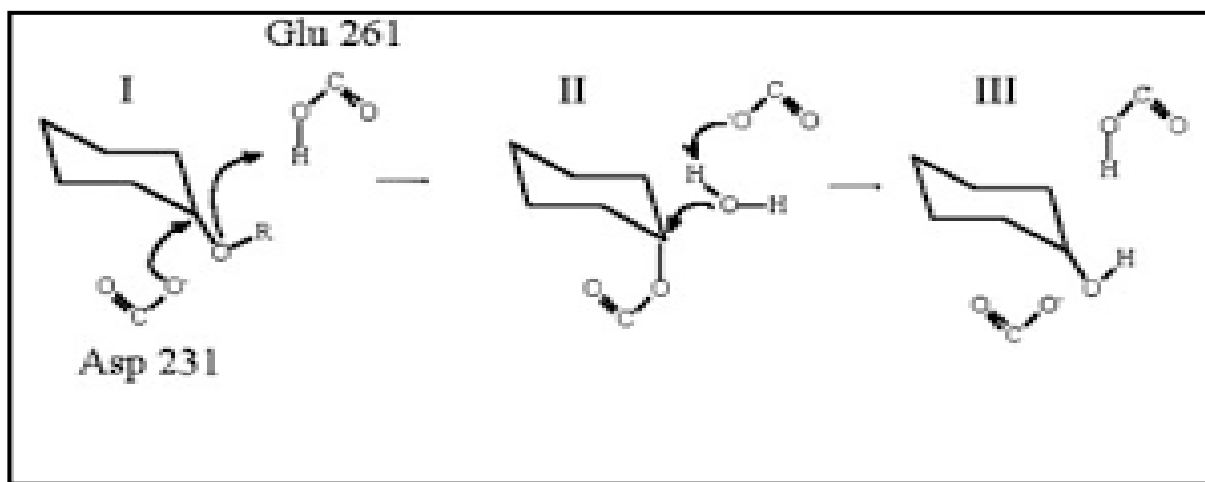


Figure 13: Mécanisme catalytique d'enzyme d' α -amylase (Merabti, 2006).

8 Mode d'action de l' α -amylase

- **Attaque aléatoire ou au hasard** : toutes les liaisons sont hydrolysées depuis l'extrémité réductrice. Cela amène à la production de glucose, de maltose et surtout de D-dextrine (**Scriban, 1999**).
- **Attaque préfère** : l' α -amylase a une tendance à cibler des liaisons glycosidiques spécifique dans le substrat (**Berry et Paterson, 1990**).
- **Attaque multiple ou répétitive** : elle implique le déplacement de l'enzyme tout au long de la chaîne du substrat et l'enzyme hydrolyse les liaisons glycosidiques sans se dissocier du substrat (**Kandra et al., 1997**).
- **Attaque uni-chaîne** : l'enzyme dégrade une chaîne avant de passer à l'autre. Une fois que l'enzyme forme le complexe actif avec le premier substrat, elle catalyse la réaction et ne forme pas un autre complexe actif d'autres substrats jusqu'à l'achèvement de la dégradation de la première chaîne (**Berry & Paterson, 1990**).
- **Attaque multi-chaîne** : toutes les chaînes sont dégradées parallèlement (figure14) (**Pazur et Marchetti, 1992**).

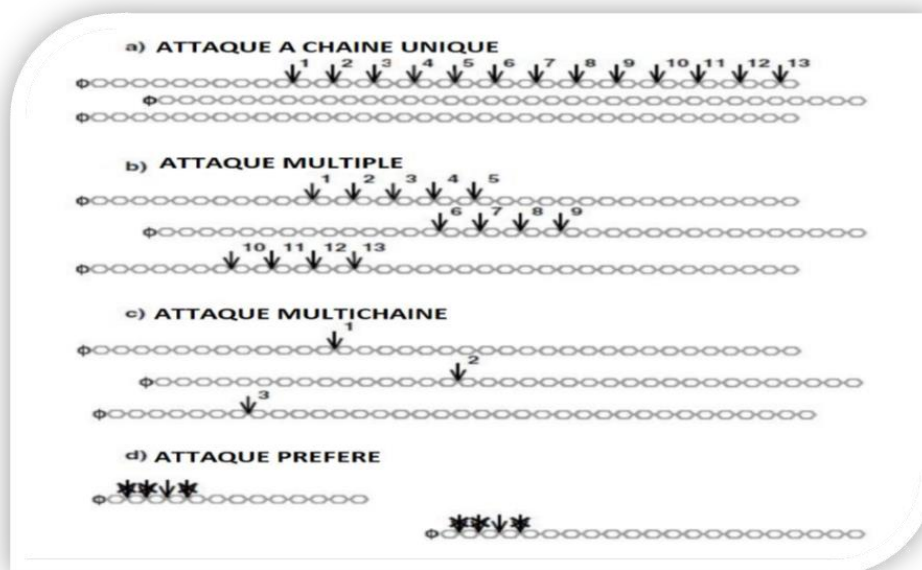


Figure 14: Différents modes d'action de l' α -amylase (Bijtebier, 2008).

9 Inhibition

Les inhibiteurs sont souvent des molécules dont la structure est voisine du substrat, qui ne provoquent pas de réaction ou réagissent bien plus lentement que le substrat. L'analyse de l'influence des inhibiteurs sert à comprendre le mécanisme catalytique d'une réaction enzymatique, à approfondir la connaissance de la spécificité d'une enzyme et à recueillir des informations physique et chimique relatives au site actif de l'enzyme (Garrett et Grisham, 2000).

Ainsi, les ions Cu^{2+} , Fe^{2+} , et Hg^{2+} agissent comme des inhibiteurs compétitifs, étant des analogues structuraux aux activateurs. Les ions Ca^{2+} et Mg^{2+} agissent comme des activateurs de l' α -amylase puisqu'ils constituent une partie essentielle du site actif, contribuant ainsi à la stabilité structurale de l'enzyme (Mercier, 1985).

10 Implication des inhibiteurs de l' α -amylase dans le traitement du diabète sucré

L' α -amylase est une enzyme impliquée dans la digestion de l'amidon et du glycogène. Son inhibition représente une approche thérapeutique utile dans le traitement des troubles liée à l'absorption des glucides, comme le diabète sucré et l'obésité (De Sales et al., 2012).

Des inhibiteurs de l' α -amylase et de l' α -glucosidase tels que l'acarbose, miglitol, le voglibose, la nojirimycine, ont été développés pour contrôler l'hyperglycémie post-prandiale chez les patients atteints de diabète de type 2 (Oboh et al., 2014).

11 Application industrielle

Tableau 1: Différentes applications des α -amylases (Chaudhry et al., 1995).

Industries	Application
Biscuiterie et purification	Dans le but d'améliorer la qualité de pain tout en maîtrisant le processus de fabrication. Cette action favorise la création d'une mie tendre en boulangerie.
Détergent	Des taches à base d'amidon produit des oligosaccharides et des dextrans qui sont solubles, rendant ainsi le processus physique de décomposition tache plus facile.
Papeterie	Liquéfaction de l'amidon, pour préparer des sauces de couchage permettent d'éliminer les irrégularités superficielles de la feuille.
Industrie pharmaceutique	Traitement de diabète de l'obésité comme agent anti-inflammatoire en soutenant le traitement par des antibiotiques ou comme un aide digestif.

CHAPITRE 3 :

LA PROPOLIS

1 Historique

La propolis était autrefois moins connue que le miel. Pourtant, elle était utilisée à des fins médicinales depuis des milliers d'années (**Donadieu, 1981**).

La propolis, connue pour ses propriétés antiseptiques, antibactériennes et antifongiques, était déjà utilisée dans l'Antiquité. En Egypte ancienne, elle faisait partie des substances employées dans le processus de momification afin de ralentir la décomposition des tissus et assurer la conservation des corps. Cette utilisation repose sur sa richesse en composés bioactifs capables d'inhiber la croissance microbienne, ce qui en faisait un agent naturel idéal pour la préservation des momies (**Castado & Capasso, 2002**).

2 Définition

La propolis (Figure 15), également connue sous le nom de colle d'abeille, est une matière résineuse, gommeuse et balsamique produite grâce à la salive des abeilles et à la résine collectée sur les conifères ainsi que sur les bourgeons d'un grand nombre d'arbres tels que les chênes, peupliers, orme, saules, bouleaux et pruniers (**Russo et al., 2004**).

Le mot pro signifiant « devant » et polis signifiant « la cité » (**Bogdanov et al., 2016**).



Figure 15: la propolis récoltée par l'homme à partir de la ruche (Ait Soura et al., 2017).

3 Origines de la propolis

Des études scientifiques démontrent que les composants de la propolis provenaient de trois sources distinctes :

3.1 Végétale

Chez plusieurs espèces végétales, les lésions produisent des substances lipophiles, telles que des résines ou des colles. Les abeilles collectent ces exsudats de plantes comme, pin, bouleau, châtaigne et érable secrètent des résines (**Donadieu, 2008**).

3.2 Animale

Substances sécrétées par les abeilles (la cire, la salive) (**Ghedira et al., 2013**).

3.3 Matières secondaires

Matières accessoires introduites lors de la production de propolis (pollen, nectar ou le miel) (**Ghedira et al., 2013**).

La flore algérienne, permet la production de propolis d'origine en pin (*Pinus sp*) qui occupe les régions semi arides : chêne (*Quercus suber* et *Quercus canariensis*), châtaignier, cyprès, peuplier, et casuarina se trouve dans le nord- est du pays (**Debab et al., 2016**).

4 Composition

En général, la propolis se compose de 50% à 55% de résines et baumes, de 30% de cires et acide gras, de 10% d'huiles essentielles, de 5 % de pollen et de 5% d'autres substances organiques et minérales (**El-Guendouz et al., 2018**). Parmi ces derniers figurent un grand nombre de flavonoïdes et dérivés phénoliques ainsi que leurs esters, des composés aromatiques volatils, des minéraux tels que le fer, le calcium, le zinc, le cuivre et le manganèse ainsi que des vitamines telles que la C, E et du groupe B (figure 16) (**Burquez et al., 2018**)

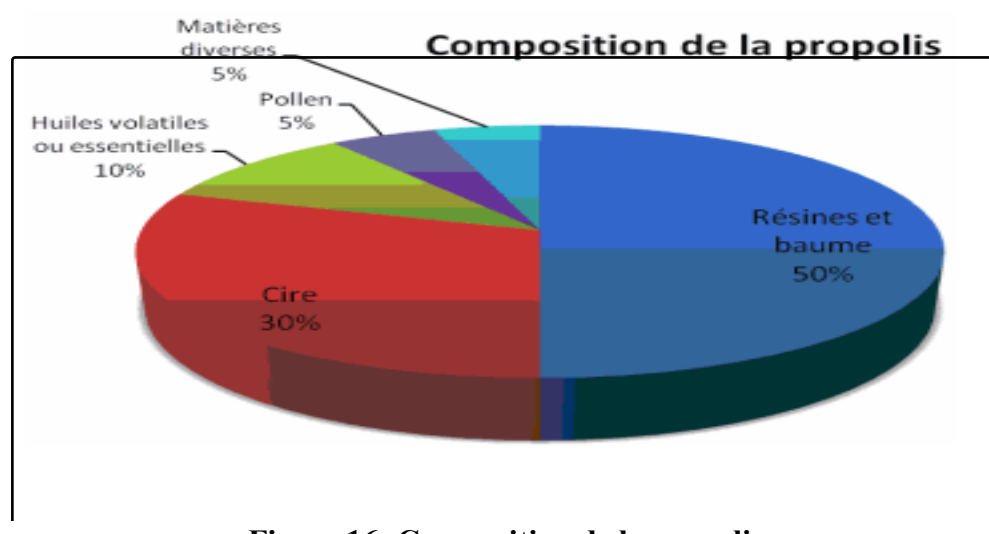


Figure 16: Composition de la propolis

http://www.info-propolis.fr/propolis_composition.htm

5 Caractéristiques physico-chimiques de la propolis

5.1 Caractéristiques physiques

5.1.1 Consistance

La propolis a une consistance qui peut changer selon la température : à 15 °C elle est dure et se fissure facilement à 30 °C. Elle est coulante et gluante entre 30 °C et 60 °C, fluide et visqueuse. Jusqu'à ce qu'elle se liquéfie généralement à environ 60-70 °C ou même plus.

5.1.2 Couleur

D'après **Sauvager (2018)**, sa coloration peut varier du jaune à l'orange, au vert, au violet, au brun ou encore au noir, mais elle n'est jamais de couleur bleue (Figure 17).



Figure 17: Différentes couleurs de propolis (Anonyme, 2008).

5.1.3 Saveur

Elle présente fréquemment un goût âpre et parfois amer (**Donadieu, 2008**).

5.1.4 Odeur

Selon sa provenance botanique, elle est variée généralement un parfum agréable et sucré, associé à celui du miel, de la cire et d'autres substances comme la cannelle, la vanille, etc. Lorsqu'elle est mise à brûler, elle dégage une senteur délicate et fortement appréciée grâce aux résines aromatiques qu'elle contient.

5.2 Propriétés chimiques

5.2.1 Solubilités

La propolis ne se dissout pas dans l'eau à température froide. Néanmoins, elle est en partie soluble dans l'acétone, l'alcool, l'ammoniaque, le benzène, le chloroforme et certaines autres substances. Il est à noter que la propolis a une solubilité bien supérieure dans une solution de soude caustique à 2 %.

5.2.2 Point de fusion

Il possède un point de fusion approximativement à 70 °C. En étant chauffée au bain-marie, elle se sépare en deux sections, une portion visqueuse qui se dépose au fond du conteneur, et une partie liquide nommée cire de propolis qui demeure à la surface, avec de multiples applications dans le secteur apicole.

5.2.3 Densité :

La propolis a une densité de 1,2 ce qui est supérieur à celle de l'eau (**Donadieu, 2008**).

6 Récolte de la propolis

La récolte de la propolis commence d'abord par un petit groupe d'abeilles ouvrières butineuses. Grâce à leurs antennes, elles détectent un morceau de propolis, puis elles en détachent à l'aide de leurs mandibules un morceau qui sera ensuite transporté vers la ruche en s'aidant de leurs pattes. L'Homme intervient pour la récolte de la propolis en utilisant plusieurs méthodes de récolte, comme celles décrites par **Bauot-Flurin (2010)**.

6.1 Par Grattage

Cette méthode traditionnelle consiste à gratter la propolis qui est présente sur les parois intérieures de la ruche ainsi que sur les cadres (Figure 18).



Figure 18: Récolte de la propolis par grattage des cadres (Journée de NAMUR, 2016).

6.2 Par les Grilles

C'est une méthode plus moderne et efficace qui donne une très bonne qualité de propolis, elle consiste à placer des grilles avec de nombreux petits interstices, que les abeilles vont remplir, avant que les apiculteurs ne récoltent le tout. Ces grilles sont positionnées sur le dessus des cadres à l'intérieur de la ruche (Figure 19).



Figure 19: Récolte de la propolis par la grille (Anonyme, 2008).

7 Propriétés biologiques de la Propolis

Les propriétés biologiques de la propolis ont été examinées en profondeur par les scientifiques. Parmi ces propriétés, on trouve les effets antitumoraux, antimicrobiens, anti-inflammatoires, antioxydants et immunomodulateurs **(Sforcin, 2016)**. En raison de ces avantages, la propolis est fréquemment utilisée dans les aliments et les boissons pour améliorer la santé et prévenir des maladies comme les maladies cardiaques, le diabète et le cancer **(Kumazawa et al., 2004)**.

7.1 Activité antidiabétique

La propolis est un produit naturel riche en flavonoïdes, acides phénoliques et autres composés bioactifs, qui lui confèrent une activité antidiabétique intéressante. Elle agit notamment par l'inhibition des enzymes digestives telles que l' α -amylase et l' α -glucosidase, ce qui permet de ralentir la dégradation des glucides complexes et réduire l'hyperglycémie postprandiale **(Fuliang et al., 2005)**.

7.2 Activités antioxydante et antitumorale

Les propriétés antioxydantes de la propolis contribuent à protéger les cellules β des îlots de Langerhans contre les dommages induits par le stress oxydatif, améliorant ainsi la section d'insuline et la sensibilité des tissus périphériques à cette hormone **(Al-Hariri, 2019 ; Sforcin, 2016 & Bankova, 2011)**. Ces effets font de la propolis un candidat prometteur comme complément naturel dans la prise en charge du diabète de type 2.

La propolis a montré une activité antioxydante très puissante, principalement grâce à sa composition chimique. Elle est riche en flavonoïdes et en polyphénols, deux types de composés bien connus pour leurs fortes propriétés antioxydantes **(Nagaoka et al., 2003)**, attribuée à divers composés antioxydants : vitamine E, C et polyphénols. L'EPAC (ester phénylique de l'acide caféique) présente le plus grand pouvoir antioxydant parmi les composants de la propolis **(Cardinault et al., 2012)**.

De plus, la propolis a une action antitumorale **(Cardinault et al., 2012)**. Ces processus d'action se basent sur l'arrêt du cycle cellulaire, le blocage des métalloprotéinases matricielles ainsi que la lutte contre les métastases et l'invasion **(Sforcin, 2016)**.

7.3 Activité antimicrobienne

De nombreuses activités antimicrobiennes existent, parmi lesquelles se trouve l'activité antibactériennes de la propolis. Cette activité se divise en deux niveaux ; le premier concerne l'action directe sur le microorganisme, qui inclut des effets tels que la modification de la

perméabilité de la membrane cellulaire, une perturbation du potentiel membranaire, et une altération de la production d'adénosine triphosphate (ATP), ainsi qu'une réduction de la mobilité des bactéries. Le second niveau est lié à la stimulation du système immunitaire (Przybylek et Karpinski, 2019).

7.4 Activité antivirale

Des recherches ont démontré que la propolis et/ou ses composants étaient efficaces contre divers virus tels que le myxovirus, le poliovirus, le coronavirus, le rotavirus et l'adénovirus. De ce fait, la propolis et certains de ses constituants (apigénine, chrysine) ont un effet préventif contre le virus de la grippe, en réduisant les symptômes grâce à une action antineuraminidase.

La propolis provenant des peupliers et un de ses composés principaux, l'ester phénylétique d'acide caféique (CAPE), montrent un potentiel contre le VIH en tant qu'agent anti-intégrase pour le virus (Cardinault et al., 2012).

7.5 Activité anti cholestérolémiant

La propolis, qui est un mélange d'acides phénoliques et de flavonoïdes, agit comme un régulateur du métabolisme des graisses et des lipoprotéines. Elle a un impact direct sur la réduction du cholestérol et la production de triglycérides dans le foie des rats des laboratoire (Li et al., 2012 ; Fuliang et al., 2005).

7.6 Activité anti-inflammatoire et immun-modulatrice

Le processus inflammatoire découle de la libération de substance chimique (histamines, cytokines) par les tissus endommagés (Araujo et al., 2012). La propolis a un effet anti-inflammatoire via différents mécanismes : elle bloque l'activation de certaines molécules du système immunitaire (IL-6) ainsi que certaines enzymes qui jouent un rôle dans la métabolisation de l'inflammation (cyclo-oxygène, lipoxigénase, myéloperoxydase, NADPH-oxydase, ornithine décarboxylase) (Cardinault et al., 2012).

Il y a des autres activités comme l'activité antiparasitaire, l'activité anesthésique, l'activité analgésique, l'activité cicatrisante, l'activité anti-oncotique, l'activité protectrice de muqueuse gastrique, l'activité hépato-protectrice, l'activité laxative, l'activité anti-UV... (Bouredjoul, 2012).

MATERIEL

ET

METHODES

1 Objectif

Cette étude a été réalisée au niveau du laboratoire de recherche LAPSAB Antibiotique, Antifongique : Physico-chimie, Synthèse et activité biologique, département de biologie, Faculté des sciences de la nature et de la vie et sciences de la terre et de l'univers-Université Abou Bekr Belkaïd-Tlemcen.

Dans cette étude, nous avons évalué l'effet de la propolis et des médicaments antidiabétiques oraux sur l'activité de l' α -amylase une enzyme clé joue un rôle dans la digestion des glucides *in vitro*. Le travail expérimental est devisé en deux séries ; la première consiste à étudier séparément l'effet de la propolis et de certains médicaments utilisés dans le traitement du diabète ; alors que la deuxième a porté sur l'association de la propolis avec le médicament ayant montré la plus faible IC₅₀, testé selon deux méthodes pour analyser l'effet synergique.

2 Propolis

La propolis utilisée dans cette étude a été récolté durant l'été 2024, dans la région d'EL-Kef, wilaya de Tlemcen (Algérie). Par la méthode de grattage (Figure 21).



Figure 20: la propolis (Photo prise au LAPSAB)

3 Médicaments testés

Trois médicaments antidiabétiques ont été utilisés dans cette étude ce sont des antidiabétiques (figure 21). L'acarbose est connu par son effet inhibiteur de l' α -amylase alors que les autres ne sont caractérisés par ce mécanisme pharmacologique.

3.1 Larimel / Acarbos (Acarbose)

Nom commerciale : Larimel ou Acarbos

Substance active : Acarbose

- Classe thérapeutique : Médicament antidiabétique par voie orale- inhibiteur des alpha-glucosidases intestinales
- Excipient (s) : par exemple amidon, cellulose, silice, stéarate de magnésium, etc.
- Mécanisme d'action : ralentit la digestion des glucides complexes en inhibant les enzymes intestinales (alpha-glucosidases), retardant ainsi l'absorption du glucose et limitant l'hyperglycémie postprandiale.

3.2 Irys (Glimépiride)

- Nom commercial : IRYS
- Substance active : Glimépiride
- Classe thérapeutique : médicament antidiabétique par voie orale, c'est un sulfamide hypoglycémiant (sulfonylurée de 3^{ème} génération)
- Excipient (s) : varient selon le fabricant, mais souvent : lactose, amidon, stéarate de magnésium...etc
- Mécanisme d'action : stimule la sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques même en l'absence d'hyperglycémie marquée. Il améliore également la sensibilité périphérique à l'insuline.

3.3 Valens (Dapagliflozine)

- Nom commercial : Valens
- Substance active : Dapagliflozine
- Classe thérapeutique : Antidiabétique orale – inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2)
- Excipient (s) : souvent contient : lactose, cellulose microcristalline, silice colloïdale, etc
- Mécanisme d'action : inhibe la réabsorption du glucose au niveau des reins (tubule proximal), ce qui augmente l'excrétion urinaire du glucose et réduit ainsi la glycémie.



Figure 21: médicaments testées (Photo prise au LAAP SAB)

4 Evaluation de l'effet inhibiteur sur l' α amylase

4.1 Réactifs utilisés

4.1.1 Solution tampon phosphate (pH=6,9 ; 0,02M)

Pour préparer cette solution tampon phosphate, il faut mélanger deux solutions, qui sont l'acide (A) et la base (B). La solution A est un acide monobasique (NaH_2PO_4). La solution B est une base (Na_2HPO_4). Chacune des solutions est réalisée séparément à une concentration de 0,02M, puis elles sont mélangées pour obtenir un pH final de 6,9.

4.1.2 Solution de l' α -amylase

L'enzyme utilisée est l' α -amylase (E.C.3.2.1.1) du pancréas du porc (PPA) sous forme lyophilisée (Fluka), son poids moléculaire est de 13000 Da, avec une activité spécifique de 13 UI/mg, conservée à + 4 °C. 6 mg de PPA sont solubilisés dans 20 ml de solution tampon phosphate (pH=6,9 ; 0,02M). La solution obtenue contient une activité α -amylasique de 3,9 UI/ml. L'optimum de l'activité α -amylasique d'origine porcine à pH=6,9 pour une température de 37 °C.

4.1.3 Solution de substrat

Le substrat de cette catalyse est l'amidon soluble. 1g d'amidon est solubilisé dans 100 ml de tampon phosphate additionné de NaCl à 6mM. Le tout est chauffé jusqu'à ébullition sur plaque chauffante agitatrice. Après 10 min, la solution est refroidie et le volume est de nouveau ajusté à 100 ml.

4.1.4 Réactif de DNSA (acide 3,5dinitrosalicylique)

Réactif de DNSA est dispersé dans 40 ml d'eau distillée, à cette solution 30 g de tartrate double de sodium et potassium sont ajoutés sous agitation. La solution obtenue est de couleur jaune opaque. L'addition de 20 ml d'une solution de NaOH 2N rend le réactif limpide avec une couleur orange. Le volume obtenu est ajusté à 100 ml avec l'eau distillée. Le réactif est conservé à l'abri de la lumière et à 4 C°.

4.2 Préparation de la propolis

1 g de propolis brute est dissous dans 10 ml de tampon phosphate. On agite 10 min sur une plaque agitatrice, puis on laisse à température ambiante pendant 24 h afin de favoriser l'extraction des composés bioactifs. La solution obtenue est ensuite filtrée à l'aide d'un papier filtre, permettant de séparer la phase liquide des résidus solides.

4.3 Préparation des médicaments

4.3.1 Solution de Larimel (Acarbose)

L'acarbose « LARIMEL®50 mg » est utilisé dans cette expérience comme molécule de référence, afin de comparer son activité vis-à-vis de l' α -amylase par rapport à celle des autres médicaments.

Pour cela, un comprimé de 50 mg a été dispersé dans 50 ml de tampon phosphate (pH=6,9 ; 0,02M). La solution obtenue représente la solution mère à partir de laquelle diverses solution filles sont préparées par une dilution en série.

4.3.2 Solution d'Irys

Un comprimé de 2 mg a été dissous dans 10 ml de tampon phosphate (pH=6,9 ; 0,02M), constituant ainsi la solution mère d'Irys.

4.3.3 Solution de Valens

Un comprimé de 10 mg a été dissous dans 30 ml de solution tampon phosphate (pH=6,9 ; 0,02M).

4.4 Préparation des associations médicament-Propolis

4.4.1 Choix du médicament

Le choix du médicament s'est basé sur les valeurs d'IC₅₀ obtenues. Nous avons retenu le médicament ayant présenté la meilleure activité, c'est -à-dire celui avec la plus faible IC₅₀. Plus cette valeur est faible, plus le médicament est considéré comme efficace.

4.4.2 Association médicament-propolis

Nous avons suivi deux méthodes afin d'étudier l'association entre la propolis et le médicament :

- Dans la première méthode, nous avons fixé la concentration de la propolis et fait varier celle du médicament choisi.
- Dans la deuxième méthode, nous avons fait l'inverse : nous avons fixé la concentration du médicament et fait varier celle de la propolis.

5 Mode opératoire

Cette méthode a été réalisée en suivant le protocole de **Thalapaneni et al. (2008)**. (Figure 23).

On a préparé une série de concentrations par dilution en cascade, puis on a testé l'effet de chaque concentration de l'extrait sur l'activité de l' α -amylase. Chaque concentration est répétée trois fois.

- **Tube blanc (pour le contrôle)** : 1 ml solution tampon + 0,5 ml solution d'amidon.
- **Tube blanc (pour médicament)** : 0,5 ml solution tampon + 0,5 ml solution de médicament + 0,5 ml solution d'amidon
- **Tube contrôle** : 0,5 ml solution tampon + 0,5 ml d'amidon + 0,5 ml de solution enzymatique.
- **Tube essai** : 0,5 ml solution d'amidon + 0,5 ml solution de médicament + 0,5 solution enzymatique.
- Agiter les tubes et incuber pendant 15 minutes à 37°C.
- Après incubation, on ajoute 1 ml de DNSA et on place les tubes dans un Bain marie bouillant pendant 8 minutes à 100 °C, pour stopper la réaction enzymatique.
- Afin de stopper la réaction entre le produit et DNSA on possède à un choc thermique en déposant les tubes dans un bain d'eau glacée.
- Mesurer les absorbances au spectrophotomètre à une longueur d'onde de 540 nm.
- Le calcul du pourcentage d'inhibition de chaque concentration d'extrait par rapport au contrôle (sans inhibition) se fait selon la forme suivante :

$$\% \text{ d'inhibition d}'\alpha\text{-amylase} = [A \text{ contrôle} - A \text{ échantillon} / A \text{ contrôle}] \times 100$$

A contrôle : absorbance de contrôle

A échantillon : absorbance d'échantillon

A contrôle : absorbance de contrôle A échantillon : absorbance d'échantillon

- En détermine l'IC₅₀ la concentration qui inhibe 50% de l'activité enzymatique graphiquement.

- Tube blanc (pour le contrôle) : 1ml de solution tampon +0,5 ml de solution d'amidon
- Tube blanc (pour le médicament) : 0,5 ml solution tampon + 0,5 ml d'amidon +0,5 ml solution de médicament
- Tube contrôle : 0,5 ml solution tampon + 0,5 d'amidon + 0,5ml solution enzymatique
- Tube essai :0,5 ml d'amidon + 0,5 ml solution de médicament + 0,5 ml solution enzymatique.

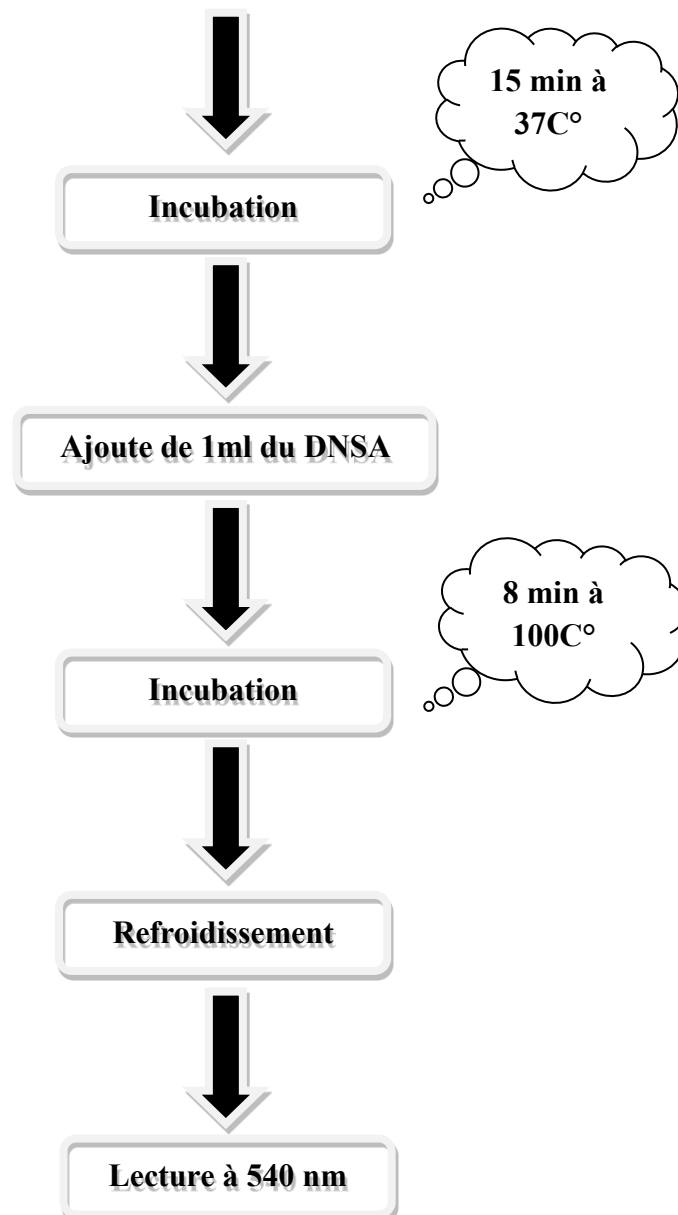


Figure 22: Organigramme schématisant la méthode d'inhibition de l' α -amylase

6 Etude statistique de la réaction par ANOVA

L'ANOVA (analyse de la variance) est une méthode statistique utilisée pour déterminer si les moyennes de plusieurs groupes sont significativement différentes les uns des autres (Montgomery, 2017).

Elle a été utilisée dans notre travail pour analyser l'effet comparatif des différents échantillons Acarbose, Valens, Irys, propolis et l'association de la propolis et le médicament sur l'activité enzymatique.

RÉSULTATS
ET
DISCUSSION

1 L'effet inhibiteur sur l' α -amylase

Après avoir suivi le protocole expérimental, nous avons obtenu les résultats présentés dans les tableaux et les courbes graphiques ci-dessous.

1.1 Propolis

Après la diversité de ses propriétés thérapeutiques nous avons utilisé la propolis pour déterminer l'effet antidiabétique de ce produit naturel. Les résultats obtenus sont supérieurs à 50% dans la linéarité de la courbe avec $IC_{50}=21,50$ mg/ml (figure 23).

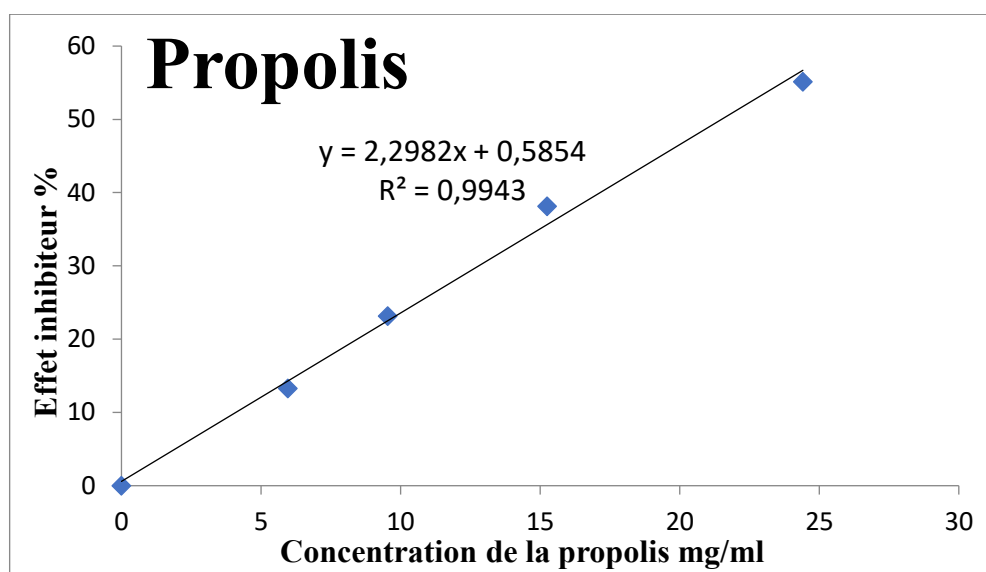


Figure 23: Effet inhibiteur de la propolis sur l' α -amylase

1.2 Médicaments testés

1.2.1 Larimel

Larimel a été utilisé comme molécule de référence dans cette expérience pour évaluer son effet inhibiteur sur l' α -amylase. Les résultats présentés dans la figure 24 montrent une relation linéaire entre les pourcentages d'inhibition, qui dépassent 70%, et les concentrations testées. La valeur d' IC_{50} , obtenue (0,659 mg/ml) confirme l'efficacité de Larimel sur l'activité de l' α -amylase (Figure 24).

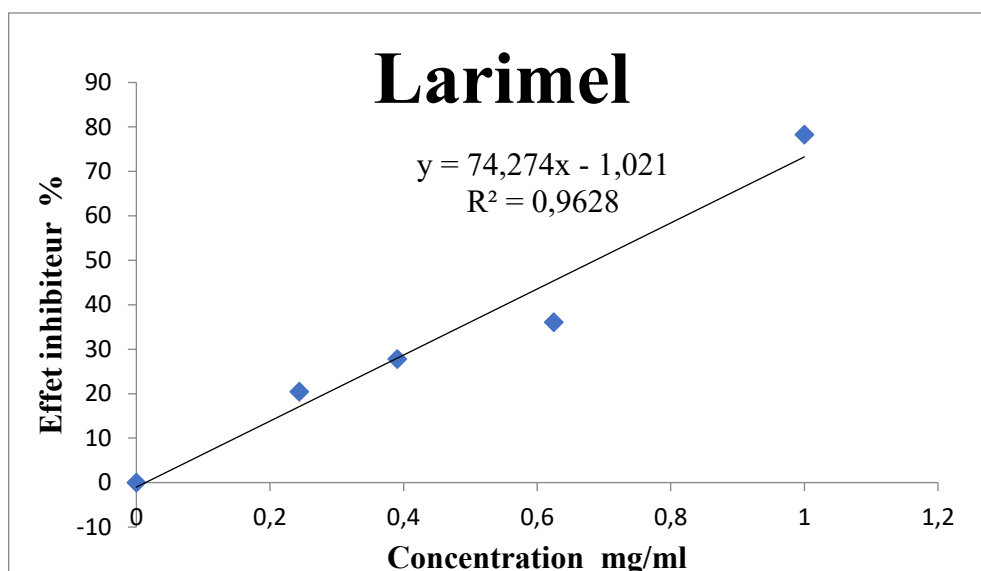


Figure 24: Effet inhibiteur de Larimel sur l' α -amylase

1.2.2 Irys

Les résultats présentés dans la figure 25 montrent que l'augmentation de la concentration d'Irys entraîne une augmentation du pourcentage d'inhibition de l'enzyme. Ce pourcentage dépasse 70%, ce qui montre une bonne relation entre la concentration et l'effet inhibiteur. La valeur d'IC₅₀, estimée à 0,02 mg/ml, confirme que ce médicament possède une activité inhibitrice importante contre l' α -amylase.

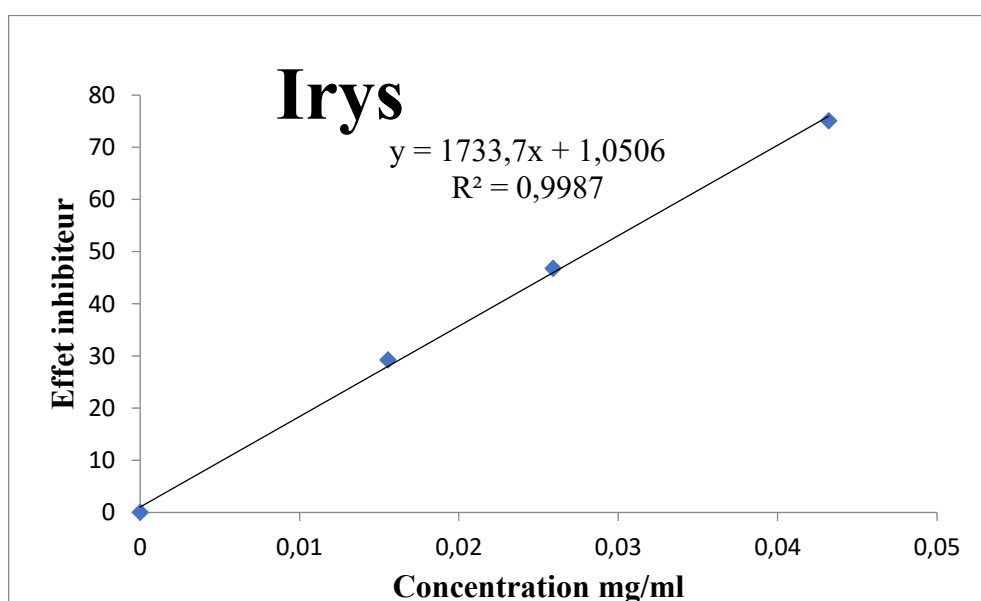


Figure 25: Effet inhibiteur d'Irys sur l' α -amylase

1.2.3 Valens

Sur la base des résultats présentés dans la figure 26, Valens a montré un effet inhibiteur qui augmente avec la concentration. La valeur d'IC₅₀ a été déterminée à 0,04 mg/ml et le pourcentage d'inhibition a dépassé 70%.

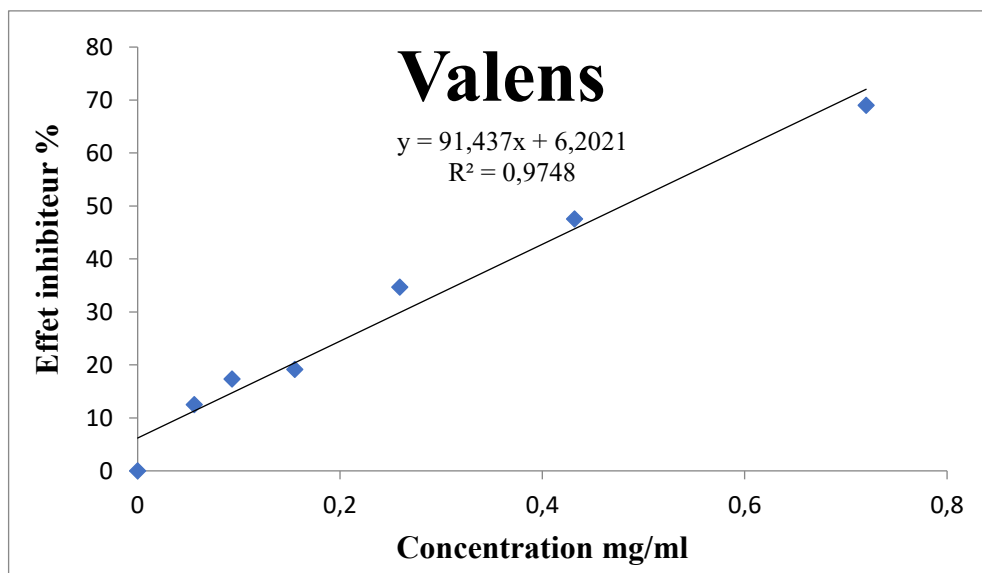


Figure 26: Effet inhibiteur de Valens sur l'α-amylase.

Après l'analyse des résultats regroupés dans le tableau 2, il est remarquable qu'Irys et le Valens exercent une activité inhibitrice plus puissante que les autres molécules testées, à l'exception de la Propolis, qui présente une efficacité nettement faible. Cette dernière affiche une action inhibitrice largement inférieure à celle de médicament de référence Larimel. Toutes les différences observées sont statistiquement significatives ($p < 0,01$).

Tableau 2: IC₅₀ de la propolis et des médicaments testés séparément

Molécule	Larimel	Irys	Valens	Propolis
IC ₅₀ (mg/ml)	0,68±0,36	0,02±0,001	0,04±0,03	21,50 ± 2,56

1.3 Association Médicament -Propolis

Sur la base des résultats précédents, nous avons choisi d'associer le médicament Irys à la propolis, en raison de sa bonne activité inhibitrice (IC₅₀=0,02 mg/ml).

Dans la suite, les résultats de l'association Propolis-Irys sont présentés sous deux courbes montrant l'effet inhibiteur sur l' α -amylase. Dans la première courbe (Figure 27), la concentration de la propolis est fixée, tandis que celle d'Irys varie. Dans la deuxième, c'est Irys qui reste constant, tandis que la concentration de la propolis varie (Figure 28).

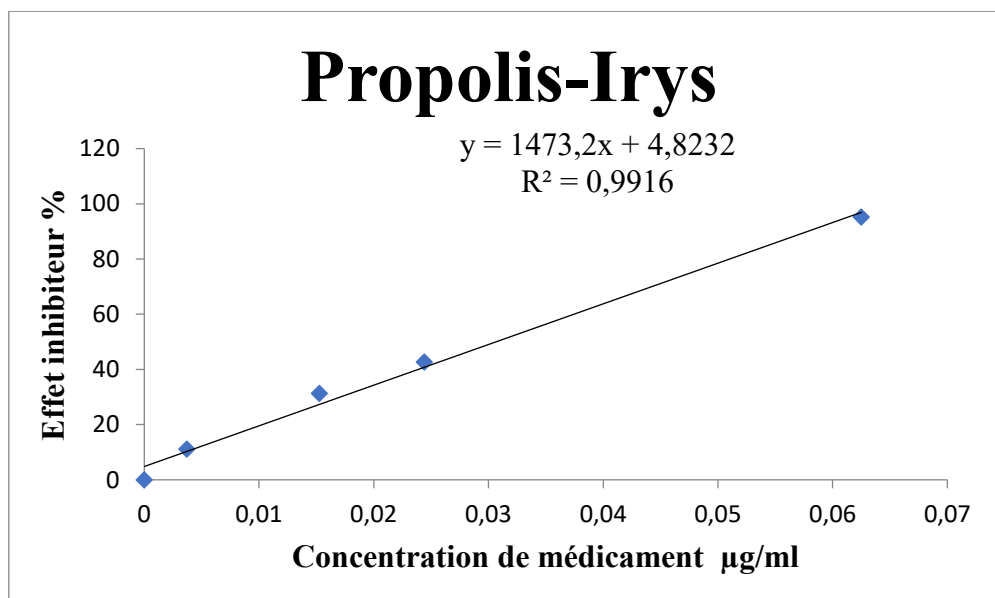


Figure 27 : Effet inhibiteur de l'association Propolis-Irys sur l' α -amylase

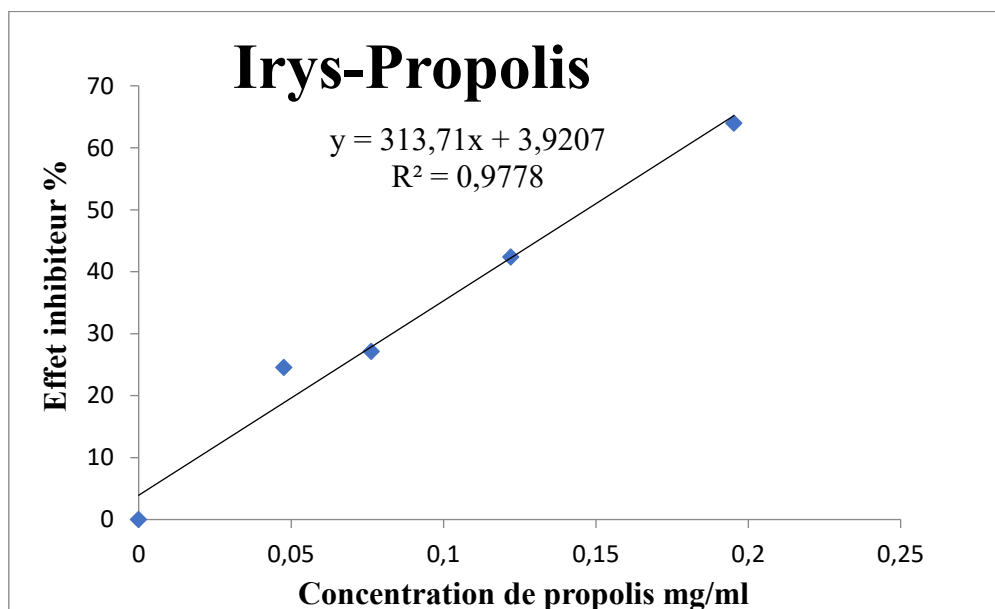


Figure 28: Effet inhibiteur de l'association Irys-Propolis sur l' α -amylase

Nous remarquons une linéarité entre les pourcentages d'inhibition et la concentration pour les deux associations Irys-Propolis et Propolis-Irys. Cependant, les valeurs d'IC₅₀ obtenues sont nettement différentes IC₅₀=0,14mg/ml pour association Irys-Propolis (Figure 28), ce qui est supérieur à celle de Propolis-Irys, dont l'IC₅₀=0,03 mg/ml (figure 27).

Tableau 3: les IC₅₀ (mg/ml) de l'association médicament -propolis de deux façons

Association	Propolis-Irys	Irys-Propolis
IC ₅₀ (mg/ml)	0,03±0,002	0,14±0,005

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 3. L'analyse des valeurs d'IC₅₀ met en évidence une différence significative (ANOVA) selon l'association utilisée.

Les résultats montrent que l'association Propolis-Irys (Propolis fixe, Irys variable) est nettement plus efficace pour inhiber l'enzyme α -amylase que l'association Irys- Propolis (Irys fixe, Propolis variable).

Cependant, dans cette première association, l'effet inhibiteur n'est pas réellement amélioré, car l'IC₅₀ d'Irys seul est de 0,02 mg/ml, ce qui est très proche de celle obtenue dans l'association. Par contre, dans la deuxième association, l'ajout de propolis en présence d'Irys améliore nettement l'effet inhibiteur, puisque l'IC₅₀ de la Propolis seule est de 21,5 mg/ml, et diminue significativement dans l'association.

Globalement, la méthode de combinaison des extraNits influence fortement l'efficacité finale, soulignant l'importance de la stratégie d'association dans les formulations bioactives.

Nada et al. (2024) comparèrent les métabolites des propolis égyptiennes avec l'acarbose en utilisant une approche *in silico* et *in vitro*. Ils ont identifié l'aucubine (IC₅₀=2,37 mM) et la kaempférol (IC₅₀=4,84 mM) comme inhibiteurs significatifs de l' α -amylase. De plus, en combinaison avec l'acarbose, la propolis a montré un effet synergique avec une réduction de dose marquée à faible concentration. Dans notre étude, réalisée uniquement *in vitro*, nous avons testé l'extract brut de la propolis seul IC₅₀= 21,5mg/ml puis en combinaison avec le médicament Irys, selon deux méthodes :

- Propolis-Irys IC₅₀= 0,03 mg/ml
- Irys -Propolis = IC₅₀= 0,14mg/ml

Selon une étude récente menée par **Can et al. (2024)**, la propolis anatolienne possède une activité inhibitrice significative contre l'enzyme α -amylase, souvent liée à son contenu élevé en

composée phénoliques et flavonoïdes. Les auteurs ont évalué un extrait éthanolique de propolis et ont obtenu une valeur d'IC₅₀ de 0,91 mg/ml, ce qui confirme une activité antidiabétique. Cette inhibition est corrélée à la présence des molécules bioactives telles que la pinocembrine, la chrysis et le cape, comme pour leur capacité à interagir avec les enzymes digestives des glucides, par contre notre étude s'est basée sur un extrait aqueux (solution tampon) de propolis sans identification des composés actifs. Cette différence d'extraction peut expliquer la valeur élevée d'IC₅₀ obtenue pour la propolis seule dans notre travail (21,5 mg/ml).

D'après **Addad (2024)**, une étude a été réalisée pour évaluer l'effet inhibiteur de plusieurs antidiabétiques oraux sur l'enzyme α -amylase, les tests ont été effectués avec et sans préincubation, permettant d'évaluer la stabilité de l'effet inhibiteur dans différentes conditions. Le médicament Irys a montré une activité inhibitrice marquée, avec une valeur d'IC₅₀=0,07±0,017 mg/ml sans préincubation et 0,07 ± 0,002 mg/ml avec préincubation, ce qui témoigne d'une efficacité élevée et constante, nos résultats ont montré que Irys seul est plus efficace, avec une IC₅₀=0,02±0,001 mg/ml.

Okechukwu et al. (2020) ont évalué l'effet inhibiteur du Glimépiride, de la Metformine et de l'Acarbose sur l'enzyme α -amylase. Leurs résultats ont révélé que la metformine était l'inhibiteur le plus efficace. Ce dernier est significativement plus puissant que l'acarbose et le Glimépiride qui a un effet important mais faible par rapport à celui de l'Acarbose. En comparaison, nos résultats expérimentaux montrent que le Glimépiride (Irys) est l'inhibiteur le plus puissant avec une IC₅₀=0,02 mg/ml alors que l'Acarbose présente une IC₅₀ plus élevée de 0,68 mg/ml.

La metformine, comme antidiabétique oral, est reconnue pour son rôle de potentialisateur de l'insuline, bien que ses mécanismes d'action soient multiples et encore en cours d'investigation (**Arbouche, 2022**). Par ailleurs, elle peut également réduire l'absorption de glucose au niveau intestinal (**Ikeda et al., 2000**), en diminuant l'expression des transporteurs du glucose sur la face apicale des cellules intestinales (**Zubiaga et al., 2023**). Plus récemment, **Kelly et al. (2023)** ont rapporté que la metformine inhibe certaines protéases chez la souris.

2 Teste ANOVA

2.1 Test ANOVA pour les médicaments et la propolis

Les résultats de l'ANOVA indiquent que les médicaments Larimel, Irys et Valens présentent une activité inhibitrice élevée et comparable sur l' α -amylase (groupe B), reflétant une efficacité significative. En comparaison, la propolis affiche une valeur significativement plus faible (groupe A) la propolis il est hautement différent aux trois médicaments (Figure 29)

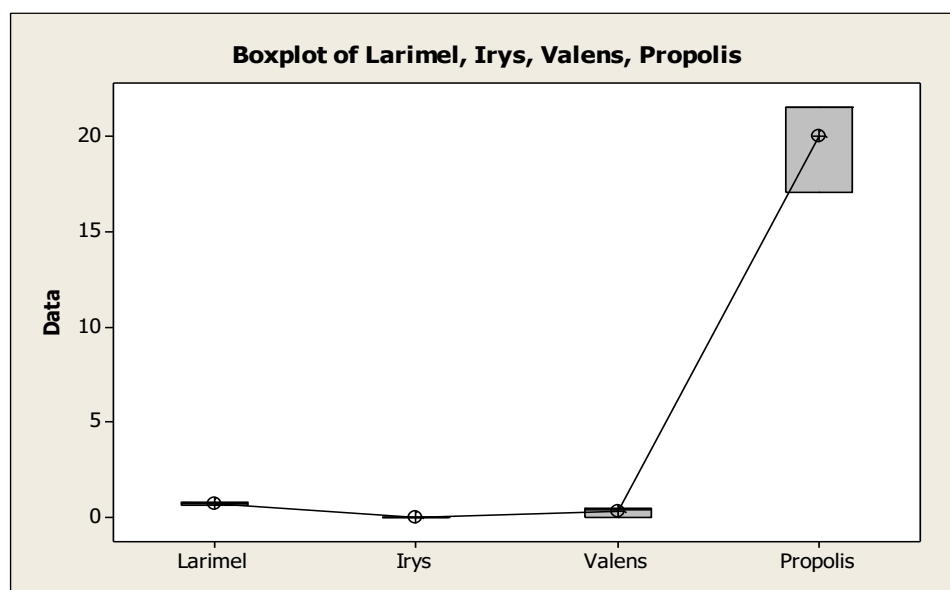


Figure 29: Comparaison des moyennes par Anova entre : Larimel, Irys, Valens et Propolis

N Mean Grouping

Propolis 3 20,02 A

Larimel 3 0,73 B

Valens 3 0,32 B

Irys 3 0,02 B

2.3 Test ANOVA pour l'association

L'association Propolis-Irys présente une moyenne significativement plus élevée (0,15 mg/ml), classée dans le groupe B, tandis que Irys-Propolis montre une valeur nettement inférieure (0,03 mg/ml), classée dans le groupe A.

Ces résultats indiquent que seule l'association Irys-Propolis a permis une amélioration significative de l'activité inhibitrice de la propolis, suggérant que le mode de combinaison influence fortement l'efficacité (Figure 30).

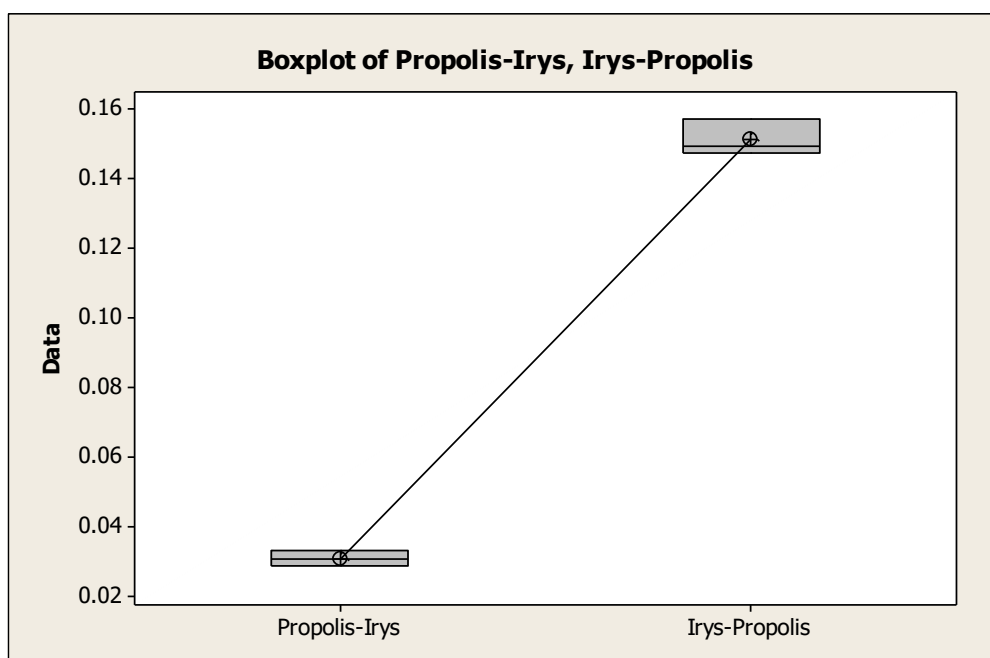


Figure 30: Test ANOVA

N Mean Grouping

Irys-Propolis 30,15 A

Propolis-Irys 30,03 B

CONCLUSION GÉNÉRALE

Conclusion Générale

L'évaluation de l'effet antidiabétique a été réalisée en laboratoire à travers l'étude de l'inhibition de l'enzyme α -amylase par différents médicaments antidiabétiques ainsi que par la propolis *in vitro*.

Les résultats obtenus ont montré que l'association médicament antidiabétique-propolis permet une amélioration de l'inhibition de l'activité de l' α -amylase par la propolis. Parmi les composés testés la propolis également révèle une efficacité marquée, ce qui souligne son potentiel comme agent antidiabétiques naturel.

L'association propolis-médicaments montre une synergie possible, renforçant l'effet inhibiteur de l' α -amylase, ce qui pourrait contribuer à une meilleure gestion de la glycémie postprandiale chez les patients diabétiques.

A la lumière de ces résultats, nous proposons en perspective plusieurs axes de recherche complémentaires :

Effectuer une étude de Docking moléculaire pour étudier les l'interaction entre les composés bioactifs, médicaments et l'enzyme α -amylase.

Utiliser la dynamique moléculaire pour étudier la stabilité des complexe ligand- enzyme formés par les molécules de la propolis ou des médicaments oraux antidiabétiques.

Identifier les molécules actives issues d'autres extraits de la propolis.

Tester les effets combinés entre substances naturelles et traitement médicamenteux.

RÉFÉRENCE

BIBLIOGRAPHIQUE

1. **Abdelkedir, K. (2004).** Les marqueurs biologiques des complications du diabète sucre. (Thèse du magistère, Université de Constantine 1), 139 p.
2. **Abed R et Zerzahi I., 2016.** Acide urique et profil lipidique chez les diabétiques de type 2 de la commune de Constantine (Mémoire de master, Université les frères mentouri), 105p.
3. **Addad, F. (2024).** Contribution à la recherche sur l'effet inhibiteur de quelques médicaments sur l' α -amylase. [Mémoire de fin d'études, Université de Tlemcen].
4. **Ait soura Gh., & Mecellem E.H. (2017).** Étude comparative des paramètres physicochimiques et propriétés antioxydantes des produits de la ruche : *gelée royale, miel, pollen, propolis et cire d'abeille*. Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme de Master Académique. Université A. MIRA – Bejaia. p 37.
5. **Alexandare F. (1984).** *Apiculture Aujourd'hui*. Paris : Editions Rustica.
6. **Al-Hariri, M. T. (2011).** Propolis and its direct and indirect hypoglycemic effect. *Journal of Family and Community Medicine*, 18(3), 152-154.
7. **Al-Ziaydi, A. G. T. (2015).** *Protective Effect of Fagonia Arabica (L.) against Alloxan Monohydrate-Induced Diabetes in Albino Wistar Rats* (Doctoral dissertation, Doctoral dissertation. Hyderabad : Kerbala University).
8. **American Diabetes Association (ADA). (2022).** Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2022. *Diabetes care*, 45(1), 17-38.
9. **American Diabetes Association. (2020).** 3. Prevention or delay of type 2 diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes care*, 43(Supplement_1), S32-S36.
10. **American Diabetes Association. (2021).** 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes care*, 44(Supplement_1), S15-S33.
11. **Anonyme. (2008).** Introduction et généralités sur la propolis. Consulté sur <http://www.propolis.fr/fr,introduction-et-generalites-propolis.html>
12. **Anonyme. (2020).** Les autres types de diabète. Diabète Québec. Consulté le 4 mars 2022 sur <https://www.diabete.qc.ca/fr/comprendre-le-diabete/tout-sur-le-diabete/types-de-diabete/les-autres-types-de-diabete/>

13. **Arbouche, N. (2022).** *Aspects analytiques, cliniques et médico-judiciaires liés à l'identification de molécules à pouvoir hypoglycémiant dans les intoxications par antidiabétiques* (Doctoral dissertation, Université de Strasbourg).
14. **Association canadienne du diabète. (2014).** Biguanide. Consulté sur <https://www.diabetes.ca>
15. **Banskota, A. H., Tezuka, Y., & Kadota, S. (2001).** Recent progress in pharmacological research of propolis. *Phytotherapy research*, 15(7), 561-571.
16. **Barau, C., Pons, S., Ghaleh, B., & Atkinson, C. (2016).** Médicaments antidiabétiques. In *Pharmacologie Cardio-Vasculaire et Respiratoire* (pp. 179-186). Elsevier Masson.
17. **Baudot-Flurin, C. (2010).** Propolis : Un trésor de la ruche. Éditions Jouvence.
18. **Ben Abdelmalek-Khedher, I., Urdad, M. C., Limam, F., Schmitter, J. M., Marzouki, M. N., & Bressollier, P. (2008).** Purification, Characterization, and Partial Primary Sequence of a Major-Maltotriose-producing α -Amylase, ScAmy43, from *Sclerotinia sclerotiorum*. *Journal of microbiology and biotechnology*, 18(9), 1555-1563.
19. **Ben Abdelmalek-Khedher, I., Urdad, M. C., Limam, F., Schmitter, J. M., Marzouki, M. N., & Bressollier, P. (2008).** Purification, Characterization, and Partial Primary Sequence of a Major-Maltotriose-producing α -Amylase, ScAmy43, from *Sclerotinia sclerotiorum*. *Journal of microbiology and biotechnology*, 18(9), 1555-1563.
20. **Berdi, F., Ifezouane, J., Tadlaoui, Y., Zakariya, I., & Lamsaouri, J (2020).** Mise au point sur le traitement de diabète type 2 Managment of type 2 diabetes. Update.
21. **Berry, D. R., & Paterson, A. (1990).** Enzymes in the food industry. In *Enzyme Chemistry: Impact and Applications* (pp. 306-351). Dordrecht: Springer Netherlands.
22. **Boel, E., Brady, L., Brzozowski, A. M., Derewenda, Z., Dodson, G. G., Jensen, V. J., ... & Woldike, H. F. (1990).** Calcium binding in. α -amylases: an x-ray diffraction study at 2.1-Å resolution of two enzymes from *Aspergillus*. *Biochemistry*, 29(26), 6244-6249. *
23. **Bouredjoul, Z. (2012).** Les récentes tendances et les importants développements dans la recherche sur la propolis (Mémoire de fin d'études, Université de Jijel).
24. **Boyle, P. J., King, A. B., Olansky, L., Marchetti, A., Lau, H., Magar, R., & Martin, J. (2002).** Effects of pioglitazone and rosiglitazone on blood lipid levels and glycemic

- control in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective review of randomly selected medical records. *Clinical therapeutics*, 24(3), 378-396.
25. **Brown, S. H., & Kelly, R. M. (1993).** Characterization of amylolytic enzymes, having both α -1, 4 and α -1, 6 hydrolytic activity, from the thermophilic archaea *Pyrococcus furiosus* and *Thermococcus litoralis*. *Applied and environmental microbiology*, 59(8), 2614-2621.
 26. **Bruni, G., Ghione, I., Berbenni, V., Cardini, A., Capsoni, D., Girella, A., ... & Marini, A. (2021).** The physico-chemical properties of glipizide: new findings. *Molecules*, 26(11), 3142.
 27. **Can, Z., Birinci, C., Kara, Y., Esertaş, Ü. Z. Ü., & Kolaylı, S. (2024).** Determination of phenolic content and bioactive characterization of Anatolian propolis. *European Food Research and Technology*, 250(7), 2059-2068.
 28. **Cardinault, N., Cayeux, M. O., & du Sert, P. P. (2012).** La propolis : origine, composition et propriétés. *Phytothérapie*, 10(5), 298-304.
 29. **Castaing, J.-L., Lassere, B., & Conort, O. (2002).** Insulines et formes galéniques d'insuline. In *Les médicaments* (pp. 541–555). Rueil-Malmaison : Groupe Liaisons.
 30. **Castaldo, S., & Capasso, F. (2002).** Propolis, an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia*, 73, S1-S6.
 31. **Chatterjee, S., Khunti, K., & Davies, M. J. (2017).** Type 2 diabetes. *The lancet*, 389(10085), 2239-2251.
 32. **Chatterton, D. E., Nguyen, D. N., Bandyopadhyay, P., & Teng, C. (1996).** Two-component α -amylase inhibitors from barley with distinct inhibition specificities. *Phytochemistry*, 41(6), 1471-1475.
 33. **Chaudhry, P.S., Cabrera, J., Juliani, H.R., Varma, S.D., 1983.** Inhibition of human lens aldose reductase by flavonoids, sulindac and indomethacin. *Biochem Pharmacol.* (32): 995.
 34. **Cheng, A and Fantus, L.G. (2005).** Oral anti hyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Canadian medical association journal*. 172 (2) : 213-226.
 35. **Chrysant, S. G. (2017).** Promising cardiovascular and blood pressure effects of the SGLT2 inhibitors: a new class of antidiabetic drugs. *Drugs Today*, 53(3), 191-202.
 36. **Comité D'experts En Diabétologie d'ALGÉRIE, (2015).** Guide de bonnes pratiques en diabétologie à l'usage des praticiens. Constantine. consulté le (19/05/2018)

37. **Coolbear, T., Whittaker, D. J., Daniel, R. M., & Cowan, D. A. (1992).** The purification and characterization of an extremely thermostable α -amylase from the hyperthermophilic archaebacterium *Pyrococcus furiosus*. *Biochemical Journal*, 281(1), 127-133.
38. **Ćorković, I., Gašo-Sokač, D., Pichler, A., Šimunović, J., & Kopjar, M. (2022).** Dietary polyphenols as natural inhibitors of α -amylase and α -glucosidase. *Life*, 12(11), 1692.
39. **COSTES C. 1982.** Les enzymes, Production et utilisations industrielles. Bordas, Paris, pp. 37- 195.
40. **Costes, J. P. (1982).** Étude de la thermostabilité de l'amylase α de *Penicillium notatum*. *Biochimie*, 64(2), 175-183.
41. **De Lima, J. G., & Nóbrega, L. H. C. (2014).** Oral therapies for type 2 diabetes. In *Endocrinology and Diabetes* (pp. 375-384). Springer, New York, NY.
42. **De Lima, J. G., & Nóbrega, L. H. C. (2014).** Oral therapies for type 2 diabetes. In *Endocrinology and Diabetes* (pp. 375-384). Springer, New York, NY.
43. **De Sales P.M, D e Souza P.M, Simeoni L.A, Magalhães P.D, Silveira D (2012).** Department of Pharmaceutical Sciences, School of Health Sciences, Campus Darcy Ribeiro, University of Brasília, Brasília, Brazil. *J Pharm PharmaceutSci* (www.cspsCanada.org) 15(1) 141 – 183.
44. **Debab, M ; Toumi-Benali, F. et Dif, MM. (2017).** Antioxidant activity of propolis of Oued Algerian, *Phytothérapie*, 15, 230-234.
45. **Della-Valle, A. C. (2021, 10 novembre).** Diabète : définition, symptômes, quel est le taux normal. *Le Journal des Femmes*. <https://sante.journaldesfemmes.fr>
46. **Dirir, A. M., Daou, M., Yousef, A. F., & Yousef, L. F. (2022).** A review of alpha-glucosidase inhibitors from plants as potential candidates for the treatment of type-2 diabetes. *Phytochemistry Reviews*, 21(4), 1049-1079.
47. **Donadieu Y. (1981).** Les produits de la ruche. Edition Saint-Paul-de-Vence : Source de vie ? France.
48. **Donadieu, Y. (1981).** Les produits de la ruche. Saint-Paul-de-Vence : Éditions Source de Vie.
49. **Evans, J. L., & Rushakoff, R. J. (2010).** Oral Pharmacological Agents for Type 2 Diabetes: Oral Agents, Incretions and other» Non-Insulin «Pharmacologic Interventions for Diabetes. *Endo Text. Org.–The Endocrine Source, Diabetes Manager*.

50. **Fédération Internationale du Diabète. (2017).** Atlas du diabète de la FID. 8th éditions. Brussels, Belgium. <https://www.federationdesdiabetiques.org/public/content/1/doc/idf-atlas-8e-fr.pdf>.
51. **Fehaima S., 2017-** Qualité de vie et diabète. Thèse de doctorat en médecine. CHU Tlemcen-service de médecine interne, 90p.
52. **Feingold, K. R. (2021).** Oral and Injectable (Non-Insulin) Pharmacological Agents for the Treatment of Type 2 Diabetes. In K. R. Feingold (Eds.) et. al., *Endotext*. MDText.com, Inc
53. **Feingold, K. R. (2024).** Oral and injectable (non-insulin) pharmacological agents for the treatment of type 2 diabetes. *Endotext [Internet]*.
54. **Fowler, M. J. (2008).** Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clin diabetes*, 26(2), 77-82.
55. **Fuliang, H. U., Hepburn, H. R., Xuan, H., Chen, M., Daya, S., & Radloff, S. E. (2005).** Effects of propolis on blood glucose, blood lipid and free radicals in rats with diabetes mellitus. *Pharmacological research*, 51(2), 147-152.
56. **Gariani, K., Hagon-Traub, I., & Philippe, J., (2009).** Diabète de type ou autre ? *Rev Med Suisse*, 5, 1248-53.
57. **Gerson, M. (2006).** La metformine Antidiabétiques oraux : portrait de famille (1re partie 1). *Médecine*, 2(8), 347-351.
58. **Ghedira, K ; Goetz, P. et Le Jeune, R. (2013).** Propolis. *Phytothérapie* 7 : 100-105.
59. **Girard J.** Mécanismes d'action des thiazolidinediones. *Diabetes Metab.* 2001 ;27 :71–8.
60. **Goyal, R., & Jialal, I. (2022).** Diabetes Mellitus Type 2. In *StatPearls*. Consultée : 3 juin 2022. Récupéré sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253>.
61. **Grimaldi, A. (2009).** *Traité de diabétologie*. Paris : Flammarion médecine-sciences.
62. **Guillausseau, P. J., & Laloi-Michelin, M. (2003).** Physiopathologie du diabète de type 2. *La revue de médecine interne*, 24(11), 730-737.
63. **Henquin, J. C. (2005).** Cell biology of insulin secretion. *Joslin's diabetes mellitus*. Boston, MA, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 83-107.
64. **Ikeda, T., Iwata, K., & Murakami, H. (2000).** Inhibitory effect of metformin on intestinal glucose absorption in the perfused rat intestine. *Biochemical pharmacology*, 59(7), 887-890.

65. **Imounachen.M. Z, 2010**, « Antidiabétiques oraux : les biguanides », Spécialités sous laloupe, L'Officiel N° 81.
66. **Inhibiteur des alpha-glucosidases, (2014)**. Association canadienne du diabète, diabetes.ca | 1-800 BANTING. n° 226-8464.
67. **Kamal, A. H., Hammad, M. A., Kannouma, R. E., & Mansour, F. R. (2022)**. Response surface optimization of a vortex-assisted dispersive liquid–liquid microextraction method for highly sensitive determination of repaglinide in environmental water by HPLC/UV. *BMC Chemistry*, 16, Article 33. <https://doi.org/10.1186/s13065-022-00813-3>
68. **Kandra, L., Gyémánt, G., Farkas, E., & Lipták, A. (1997)**. Action pattern of porcine pancreatic alpha-amylase on three different series of β maltooligosaccharide glycosides. *Carbohydrate research*, 298(3), 237-242.
69. **Karamanou, M., Protogerou, A., Tsoucalas, G., Androutsos, G., & Poulakou-Rebelakou, E. (2016)**. Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. *World journal of diabetes*, 7(1), 1.
70. **Keating, L., Kelly, C., & Fogarty, W. (1998)**. Mechanism of action and the substrate-dependent pH maximum shift of the α -amylase of *Bacillus coagulans*. *Carbohydrate research*, 309(4), 311-318.
71. **Kelly, C. J., Verdegaal, A. A., Anderson, B. W., Shaw, W. L., Bencivenga-Barry, N. A., Folta-Stogniew, E., & Goodman, A. L. (2023)**. Metformin inhibits digestive proteases and impairs protein digestion in mice. *Journal of Biological Chemistry*, 299(12).
72. **Kelly, C. J., Verdegaal, A. A., Anderson, B. W., Shaw, W. L., Bencivenga-Barry, N. A., Folta-Stogniew, E., & Goodman, A. L. (2023)**. Metformin inhibits digestive proteases and impairs protein digestion in mice. *Journal of Biological Chemistry*, 299(12).
73. **Khacheba, I., & Benamar, H. (2008)**. Effets des extraits de quelques plantes médicinales locales sur l'alpha-amylase. Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme d'Ingénieur d'Etat en Biologie. Université Amar Telidji – Laghouat.
74. **Kim, S.H., Hyun, S.H., Choung, S.Y. (2006)**. Anti-diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in db/db mice. *J. Ethnopharmacol.* 104 : 119–123.
75. **Knudsen, L. B., & Lau, J. (2019)**. The discovery and development of liraglutide and semaglutide. *Frontiers in endocrinology*, 10, 155

76. **Kolli, N., & Zatout, R. (2015).** Production de l'alpha amylase par certaines souches fongiques sur différents substrats. Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme d'Ingénieur d'Etat en Biologie. Université des frères Mentouri Constantine.
77. **Kumar, S., Narwal, S., Kumar, V., & Prakash, O. (2011).** α -glucosidase inhibitors from plants : A natural approach to treat diabetes. *Pharmacognosy reviews*, 5(9), 19.
78. **Lebovitz, H. E. (1997).** Alpha-glucosidase inhibitors. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 26(3), 539-551.
79. **Mathur, V., Alam, O., Siddiqui, N., Jha, M., Manaithiya, A., Bawa, S., ... & Shakeel, F. (2023).** Insight into structure activity relationship of DPP-4 inhibitors for development of antidiabetic agents. *Molecules*, 28(15), 5860.
80. **McTigue, Kelly C. T., Doyle E. M. et Fogarty W. M. 1995.** The alkaline amylase of the alkalophilic *Bacillus* sp. IMD 370. *Enzyme and Microbial Technology* 17: pp. 570-573. GARRETT R. H., GRISHAM C. M., 2000, Biochimie: 1292.
81. **Mekala, K. C., & Bertoni, A. G. (2020).** Epidemiology of diabetes mellitus. In *Transplantation, bioengineering, and regeneration of the endocrine pancreas* (pp. 49-58). Academic Press.
82. **Merabt R., 2006.** – Isolement et caractérisation de souches levuriennes amylolytiques à partir de sol saharien algérien. Université Mentouri, Constantine. P. 85
83. **Merabtir. (2006).** Isolement et caractérisation de souches levuriennes amylolytiques à partir de sol saharien algérien. Diplôme de magistère. Université Mentouri, Constantine. 139
84. **MERCIER C., 1985.** Les enzymes amylolytiques, Hydrolases et dépolymérase: 110-140.
85. **Monnier, L., & Thuan, J. F. (2007).** Type 1 diabetes of the child and the adult. Type 2 diabetes of the adult. Complications of diabetes. *La Revue du praticien*, 57(6), 653-664.
86. **Montgomery, D. C. (2017).** *Design and analysis of experiments*. John wiley & sons.
87. **Mouas, Kamilia. (2016).** Extraction, purification et caractérisation d'une enzyme amylolytique issue de *Bacillus amylolique facien*. Université M'hamed Bougara Bumerdes. P : 11
88. **N Cardinault, M-O Cayeux, P Percie du Sert,** La propolis : origine, composition et propriétés, Springer- Verlag France, *Phytothérapie* 2012 ;10.
89. **Nada, A. A., Metwally, A. M., Asaad, A. M., Celik, I., Ibrahim, R. S., & Eldin, S. M. S. (2024).** Synergistic effect of potential alpha-amylase inhibitors from Egyptian

- propolis with acarbose using in silico and *in vitro* combination analysis. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 24(1), 65.
90. **Nagaoka, T., Banskota, A. H., Tezuka, Y., Midorikawa, K., Matsushige, K., & Kadota, S. (2003).**Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) analogues: potent nitric oxide inhibitors from the Netherlands propolis. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 26(4), 487-491.
 91. **Nair, S. S., Kavrekar, V., & Mishra, A. (2013).** *In vitro* studies on α amylase and α glucosidase inhibitory activities of selected plant extracts. *European journal of experimental biology*, 3(1), 128-132.
 92. **Nielsen, J. E., Borchert, T. V., & Vriend, G. (2001).** The determinants of α amylase pH-activity profiles. *Protein engineering*, 14(7), 505-512.
 93. **Nouadri, T. (2011).** *L' α -amylase de Penicillium camemberti PL21 : Production, Purification, Caractérisation et Immobilisation*. Thèse de Doctorat. Biochimie /Biotechnologies. Constantine : Université Mentouri, 143.
 94. **Oboh G, Olabiyi AA, Akinyemi AJ, Ademiluyi AO. (2014).** Inhibition of key enzymes linked to type 2 diabetes and sodiumnitroprusside-induced lipid peroxidation in rat pancreas by water extractable phytochemicals from unripe pawpaw fruit (*Carica papaya*). *J Basic ClinPhysiolPharmacol* ;25 :21e34.
 95. **Okechukwu, P., Sharma, M., Tan, W. H., Chan, H. K., Chirara, K., Gaurav, A., & AlNema, M. (2020).** In-vitro anti-diabetic activity and in-silico studies of binding energies of palmatine with alpha-amylase, alpha-glucosidase and DPP-IV enzymes. *Pharmacia*, 67(4), 363-371.
 96. **Olempska-Beer, Z. (2004).** Alpha-Amylase from *Bacillus Licheniformis* Containing a Genetically Engineered Alpha-Amylase Gene from *B. Licheniformis* (*thermostable*), *Chemical and Technical Assessment (CTA)*, *Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO)*, 61.
 97. **Organisation Mondiale de la Santé (WHO), (2020).** Thème de santé : Diabète. Site : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. (Consulté le : 8 juin 2020).
 98. **Organisation mondiale de la santé (2013).** Critères de diagnostic et classification de l'hyperglycémie décelée pour la première fois pendant la grossesse. Genève, Suisse. 10-11.

99. **Paquot, N., & Scheen, A. (2019).** Interet potentiel des inhibiteurs des SGLT2 dans le traitement du diabete de type 1. *Revue Médicale Suisse*, 15(659), 1426-1430.
100. **Park, C. S., Chang, C. C., Kim, J. Y., Ogrydziak, D. M., & Ryu, D. D. (1997).** Expression, secretion, and processing of rice α -amylase in the yeast *Yarrowia lipolytica*. *Journal of Biological Chemistry*, 272(11), 6876-6881.
101. **Pazur, J. H., & Marchetti, N. T. (1992).** Action patterns of amylolytic enzymes as determined by the [1-14C] malto-oligosaccharide mapping method. *Carbohydrate research*, 227, 215-225.
102. **Pillon, F., Tan, K., Jouty, P., & Frullani, Y. (2014).** Le traitement médicamenteux du diabète de type 2. *Actualités pharmaceutiques*, 53(541), 23-28.
103. **Pirson, N., Maiter, D., & Alexopoulou, O. (2016).** Prise en charge du diabète gestationnel en 2016 : une revue de la littérature. *Endocrinol Nutr*, 135(10), 661-668.
104. **Potier, (2018), Sterne, J., (2014).** Du nouveau dans les antidiabétiques. La NN diméthylaminoguanyl guanidine (NNDG). *Maroc Med* 2014 ; 36 : 1295-6
105. **Przybyłek, I., Karpiński, T.M., 2019.** Antibacterial Properties of Propolis. *Molecules* 24, 2047. <https://doi.org/10.3390/molecules24112047> Purification, caractérisation et immobilisation. Thèse de doctorat. Université Mentouri
106. **Rosenstock, J., Einhorn, D., Hershon, K., Glazer, N. B., & Yu, S. (2002).** Efficacy and safety of pioglitazone in type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled study in patients receiving stable insulin therapy. *International journal of clinical practice*, 56(4), 251-257
107. **Russo, A., Cardile, V., Sanchez, F., Troncoso, N., Vanella, A., & Garbarino, J. A. (2004).** Chilean propolis: antioxidant activity and antiproliferative action in human tumor cell lines. *Life sciences*, 76(5), 545-558.
108. **Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., ... & IDF Diabetes Atlas Committee. (2019).** Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes research and clinical practice*, 157, 107843.
109. **Salman, S., Salman, F., Satman, I., Sengül, A., Demirel, H. Ö., Karsıdag, K., Yılmaz, T. (2000).** Comparison of Acarbose and Gliclazide as First-line Agents in Patients with Type 2 Diabetes. *Current Medical Research and Opinion*, 16(4), 296–306.
110. **Sauvager F. (2018).** Revue Info-reines 2018 le miel de Saint- nicolas D. Wisenewski

111. **Scheen, A. (2002).** Pièges et conseils à propos de l'utilisation des antidiabétiques oraux conventionnels. *Revue Médicale de Liège*, 57(5), 352-6.
112. **Scheen, A. J. (2012).** DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials. *Diabetes & metabolism*, 38(2), 89-101.
113. **Scheen, A. J., & Van Gaal, L. F. (2014).** Combating the dual burden: therapeutic targeting of common pathways in obesity and type 2 diabetes. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 2(11), 911-922. Sur l'activité néphroprotectrice chez le rat. *J. Nutr. Food Sci.* 6 479
114. **Scheen, A. J., & Van Gaal, L. F. (2014).** Combating the dual burden: therapeutic targeting of common pathways in obesity and type 2 diabetes. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 2(11), 911-922. Sur l'activité néphroprotectrice chez le rat. *J. Nutr. Food Sci.* 6 479
115. **Schomburg, D., & Salzmann, M. (1991).** Enzyme Hand book 4. Classe 3: Hydrolases Springer-Verlag (Ed.). Berlin Heidelberg, Germany, 1-12.
116. **Scriban, R. (1999).** Biotechnologie. In Techniques Et Documentation-Lavoisier, 149-157.
117. **Sforcin, J. M., & Bankova, V. (2011).** Propolis: is there a potential for the development of new drugs? *Journal of ethnopharmacology*, 133(2), 253-260.
118. **Sforcin, J.M., 2016.** Biological Properties and Therapeutic Applications of Propolis: Properties and Applications of Propolis. *Phytother. Res.* 30, 894–905.
119. **Silici, S., & Kutluca, S. (2005).** Chemical composition and antibacterial activity of propolis collected by three different races of honeybees in the same region. *Journal of ethnopharmacology*, 99(1), 69-73.
120. **Stuart J.B., Wei W.L., Kubendran P. et Line K. (2011).** Diabète de l'enfant et de l'adolescent. Manuel de formation de base à l'usage des professionnels de santé des pays en développement. 87p.
121. **Tenenbaum, M., Bonnefond, A., Froguel, P., & Abderrahmani, A. (2018).** Physiopathologie du diabète. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2018(502), 26-32.
122. **Tundis, R., Loizzo, M. R., & Menichini, F. (2010).** Natural products as α -amylase and α -glucosidase inhibitors and their hypoglycaemic potential in the treatment of diabetes: an update. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 10(4), 315-331.
123. **Vincent M. 1996.** Blood glucose: Its measurement and clinical importance. *Clinica Chimica*.

124. Wens, J., Sunaert, P., Nobels, F., Feyen, L., Van Crombruggen, P., Bastiaens, H., & Van Royen, P. (2007). Diabète sucré de type 2. *Recommandations de Bonne Pratique. SSMG*.
125. Wilson L. (2006). Diabète sucré. Fiche (606). Autre information médicale. Paris : 432p
126. World Health Organization (WHO) Algeria; 2018. Al-Husseina, A.-B. A., Tahira, F. R., and Pham, V. T. (2021). Fixed-time synergetic control for chaos suppression in endocrine glucose–insulin regulatory system. *Control Eng. Pract.* 108 : pp104 -723
127. Yaël A (2022). <https://www.capretraite.fr/blog/sante/diabete-chez-personnes-agees-symptomesprevention>.
128. Yang, M. (2023). Public Health Data Analysis: Diabetes. *Public Health*.
129. Zhang, Q., Han, Y., & Xiao, H. (2017). Microbial α -amylase: a biomolecular overview. *Process Biochemistry*, 53, 88-101.
130. Zubiaga, L., Briand, O., Auger, F., Touche, V., Hubert, T., Thevenet, J., ... & Pattou, F. (2023). Oral metformin transiently lowers post-prandial glucose response by reducing the apical expression of sodium-glucose co-transporter 1 in enterocytes. *Iscience*, 26(4).

ANNEXES

Larimel® 50mgAcarbose
Comprimé**COMPOSITION ET PRESENTATION :**

Acarbose.....50 mg
Excipients: cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre.
 Boîtes de 30 et 90 comprimés.

INDICATION :

Traitement du diabète non insulino-dépendant, en complément du régime alimentaire, en monothérapie comme en association aux autres thérapeutiques antidiabétiques.

Larimel® est un médicament réservé aux adultes.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :**Posologie :**

La posologie initiale recommandée est de 1 comprimé de **Larimel®** 50 mg, 3 fois par jour. Selon l'effet observé sur la glycémie, la posologie pourra être portée à 2 comprimés de **Larimel®** 50 mg, 3 fois par jour, parfois, jusqu'à 4 comprimés de **Larimel®** 50 mg, 3 fois par jour.

Mode d'administration:

Les comprimés doivent être avalés avec un peu d'eau, au début des repas ou croqués avec les premières bouchées.

CONTRE-INDICATIONS :

- Allergie à l'acarbose ou à l'un des constituants du médicament.
- Maladies chroniques associant des troubles de la digestion et de l'absorption, maladies inflammatoires de l'intestin, hernie intestinale majeure, obstruction intestinale partielle ou prédisposition à une obstruction intestinale (arrêt des matières et des gaz au niveau de l'intestin), ulcérations du colon.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance hépatique sévère.

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :

- Prévenez votre médecin en cas de troubles digestifs ou d'antécédents de chirurgie abdominale.
- Le régime alimentaire prescrit par votre médecin doit être suivi rigoureusement.
- Un suivi des enzymes hépatiques (transaminases) doit être considéré au cours des 6 à 12 premiers mois de traitement en particulier chez l'insuffisant hépatique.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

- Une hypoglycémie peut être observée en cas de prise concomitante d'un autre traitement antidiabétique (sulfamides hypoglycémifiants, metformine, insuline), une adaptation de la posologie du traitement associé peut être nécessaire.
- L'administration simultanée de la colestyramine (utilisée pour traiter un taux élevé de cholestérol dans le

sang), d'absorbants intestinaux (utilisés pour traiter les diarrhées et les ballonnements) ou de médicaments à base d'enzymes digestives (utilisés pour faciliter la digestion) doit être évitée.

- La prise concomitante de néomycine orale pourrait augmenter la sévérité des troubles digestifs.
 - Une adaptation de la posologie de la digoxine peut être nécessaire en cas de prise simultanée des deux traitements.
- Il faut signaler systématiquement tout autre traitement en cours à votre médecin ou à votre pharmacien.**

GROSSESSE ET ALLAITEMENT:

Grossesse: Il est recommandé d'arrêter ce médicament en cas de grossesse, un diabète doit nécessairement être traité par l'insuline durant toute la période de grossesse.
Allaitement: l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée au cours de l'allaitement.

EFFETS SUR LA CONDUITE DES VEHICULES ET L'UTILISATION DES MACHINES :

Absence d'effets rapportés sur la vigilance.

EFFETS INDÉSIRABLES :

Très fréquents : ballonnements abdominaux.

Fréquents : diarrhées, douleurs abdominales.

Peu fréquents : nausées, vomissements, digestion difficile, augmentation des enzymes du foie.

Rares : ictère (jaunisse), œdèmes.

Les effets indésirables gastro-intestinaux dépendent de la posologie et du régime alimentaire. Ils sont moins fréquents lorsque la dose est augmentée progressivement jusqu'à la dose souhaitée, ils diminuent généralement au cours du traitement et lorsque le régime hypoglycémique prescrit est respecté.

SURDOSAGE :

En cas de surdosage, consultez votre médecin.

CONSERVATION :

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

NE JAMAIS LAISSER CE MEDICAMENT À LA PORTÉE DES ENFANTS.

Liste I.

Date de révision de la notice:

Janvier 2019.

D.E. Algérie:

Larimel® 50 mg: 16/14A 136/035.

Fabricant, détenteur de D.E et conditionneur:

Pharmalliance.

Domaine Kouchi Idir, Ouled Fayet-Alger, Algérie

 **Pharmalliance**

Valens® 5mg, 10 mg

Dapagliflozine Propanediol

Comprimés pelliculés - Voie orale

COMPOSITION :

Pcp
Dapagliflozine (sous forme de propanediol de dapagliflozine monohydrate) 5 mg
Dapagliflozine (sous forme de propanediol de dapagliflozine monohydrate) 10 mg.
Excipients :
Cellulose microcristalline, crospovidone, lactose anhydre, stéarate de magnésium, silice, alcool polyvinylique, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, oxyde de fer jaune et talc.
Excipients à effet notoire : Lactose anhydre.

INDICATIONS :

Valens est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique, en :
Monothérapie : Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance.
En association avec d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :

La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour en monothérapie et en association avec les autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline. Lorsque la dapagliflozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémisants, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie.

Populations particulières :

Insuffisance rénale : L'efficacité de dapagliflozine dépend de la fonction rénale et elle est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et vraisemblablement absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Valens n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (patients avec une clairance de la créatinine [CrCl] < 60 ml/min ou avec un taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] < 60 ml/min/1,73 m²). Aucun ajustement de la posologie n'est indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère.

Insuffisance hépatique : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la dose initiale recommandée est 5 mg. Si le traitement est bien toléré, la dose peut être augmentée à 10 mg.

Sujets âgés (≥ 65 ans) : En général, aucun ajustement de la posologie n'est recommandé selon l'âge. La fonction rénale et le risque de déplétion volémique doivent être pris en compte. En raison d'une expérience thérapeutique limitée chez les patients âgés de 75 ans et plus, l'initiation d'un traitement par la dapagliflozine n'est pas recommandée.

Population pédiatrique : La tolérance et l'efficacité de dapagliflozine chez les enfants âgés de 0 à < 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration :

Valens peut être pris par voie orale, une fois par jour, à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers.

CONTRE-INDICATIONS :

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients présents dans le médicament.

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :

Valens ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

L'acidocétose diabétique est un problème de santé grave qui peut mettre la vie en danger et nécessite une hospitalisation en urgence. Le risque d'acidocétose diabétique doit être envisagé en cas de survenue de symptômes non spécifiques tels que : nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif intense, difficulté à respirer, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. Si ces symptômes apparaissent, il faut immédiatement rechercher une acidocétose chez ces patients, indépendamment de la glycémie.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.
En particulier, il est possible que les effets des médicaments suivants soient modifiés par la prise du Valens et votre médecin devra peut-être en ajuster la posologie :

CEO EST UN MEDICAMENT

- Un médicament est un produit qui affecte la santé, son administration sans avis médical peut être dangereuse.
- Suivre strictement la prescription médicale et les instructions du pharmacien.
- La médecine et le pharmacien connaissent le médicament, ses bénéfices et ses risques.
- Ne pas interrompre le traitement prescrit.
- Ne pas reprendre le traitement sans avis médical.

Tenir hors de la portée des enfants
Dernière date de révision 08/2020

Diurétiques : La dapagliflozine peut majorer l'effet diurétique des thiazides et des diurétiques de l'anse et peut augmenter le risque de déshydratation et d'hypotension.

Insuline et sécrétagogues d'insuline : L'insuline et les sécrétagogues d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémisants, entraînent une hypoglycémie. Ainsi, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie lorsqu'ils sont utilisés en association avec la dapagliflozine.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT :

Grossesse :
Le traitement par la dapagliflozine doit être interrompu dès la découverte de la grossesse.

Allaitement :
La dapagliflozine ne doit pas être utilisée durant l'allaitement.

EFFETS INDESIRABLES :

Comme tous les médicaments, Valens peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. En général, les effets indésirables observés sont d'intensité légère à modérée.

Très fréquent (affecte 1 personne sur 10)
- Hypoglycémie (baisse du taux de sucre dans le sang)

Fréquent (affecte de 1 à 10 personnes sur 100) :
- Vulvovaginite (inflammation de la vulve et du vagin)
- Balanite (inflammation du prépuce)
- Infections génitales et urinaires
- Sensation vertigineuse
- Rash (Éruption cutanée)
- Douleur dorsale
- Dysurie (difficulté à uriner)
- Polyurie (augmentation des quantités d'urines émises sur la journée)
- Augmentation de l'hématocrite (augmentation du volume des globules rouges)
- Diminution de la clairance rénale de la créatinine (diminution de l'épuration du sang par le rein)
- Dyslipidémie (anomalie du taux de graisses dans le sang)

Peu fréquent (affecte de 1 à 10 personnes sur 1 000) :

- Infection fongique
- Déplétion volémique (diminution de l'eau corporelle totale)
- Soif
- Constipation
- Sécheresse buccale
- Nycturie (augmentation des quantités d'urines émises la nuit)
- Altération de la fonction rénale
- Prurit vulvovaginal
- Prurit génital
- Elevation de la créatinémie
- Elevation de l'urémie
- Perte de poids

Très rare (affecte moins de 1 personne sur 10 000) :

- Acidocétose diabétique (complication de la maladie diabétique qui consiste en une acidification du sang).

SURDOSAGE :

En général, la prise d'une dose trop élevée de Valens ne doit pas avoir d'effets nocifs pour votre santé. Il se peut que vous constatiez une augmentation des symptômes indiqués dans les « effets indésirables »

Traitement :

En cas de surdosage, un traitement symptomatique adapté doit être administré en fonction de l'état clinique du patient. Aucun antidote spécifique en cas d'intoxication ou de surdosage n'est disponible. Des moyens de prise en charge habituels pour éliminer la substance active tels que lavage gastrique, charbon activé (interruption d'un potentiel cycle entérohépatique), acidification des urines, diurèse forcée doivent être utilisés en fonction des besoins.

CONDITIONS DE CONSERVATION :

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

PRESCRIPTION :

LISTE I

Valens 5mg, comprimé pelliculé, B/30: DE: 20/14 A376/001
Valens 10mg, comprimé pelliculé, B/30: DE: 20/14 A377/001

hikma.

Fabricant, Conditionneur et Détenteur
de la DE : HIKMA PHARMA ALGERIA
15, 10 zone d'activité Staoueli - ALGERIE



IRYS® 1mg / IRYS® 2mg / IRYS® 3mg / IRYS® 4mg / IRYS® 6mg
Glimépiride
Comprimés pellicules sécables

1. OÙ EST-CE QUE IRYS® 1mg / IRYS® 2mg / IRYS® 3mg / IRYS® 4mg / IRYS® 6mg COMPRIMÉS PELLICULES SÉCABLES ?

Forme et présentation pharmaceutique :
IRYS® 1mg / IRYS® 2mg / IRYS® 3mg / IRYS® 4mg / IRYS® 6mg
Se présentent sous forme de comprimés pellicules, sécables.

Composition :

Chaque comprimé contient :

Principe Actif	IRYS®
	Glimépiride
Dosage	1 mg/comprimé ou 2 mg/comprimé ou
	3 mg/comprimé ou 4 mg/comprimé ou
	6 mg/comprimé
	4 mg/comprimé ou 6 mg/comprimé
Liste des excipients	Lactose monohydraté, Cellulose microcristalline, Carboxyméthyl amidon sodique, Stéarate de magnésium et Opadray.
Excipient à effet notoire	lactose.

Classe pharmaco-thérapeutique :

Antidiabétique oral (sulfamide).

(A : appareil digestif et métabolisme).

2. OÙ ELLES SONT LES INFORMATIONS NÉCESSAIRES À CONNAÎTRE AVANT DE PRENDRE IRYS® 1mg / IRYS® 2mg / IRYS® 3mg / IRYS® 4mg / IRYS® 6mg COMPRIMÉS PELLICULES SÉCABLES ?

-Indications thérapeutiques :

IRYS® comprimés pellicules, sécables est un sulfamide antidiabétique, préconisé dans le traitement du diabète sucré ne nécessitant pas d'insuline, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale ne sont pas suffisants pour rétablir à eux seuls l'équilibre glycémique. Cependant, chez les patients insuffisamment équilibrés par la dose maximale de ce médicament, un traitement par l'insuline peut être associé sous stricte surveillance médicale. Chez les patients insuffisamment équilibrés par des doses maximales de metformine bien tolérées, un traitement associant IRYS® comprimés pellicules, sécables à la metformine peut être instauré sous stricte surveillance.

-Contre-indications

Diabète nécessitant un traitement par l'insuline, en particulier diabète décompensé.

-Insuffisance rénale ou atteinte hépatique grave (défaillance grave du foie ou des reins).

-Allergie connue au Glimépiride ou à l'un des excipients, aux sulfamides et autres sulfonylurées.

-Grossesse, allaitement.

-Mises en garde spéciales et précaution d'emploi :

-Mise en garde spécialisée :

Hypoglycémies (baisse du taux de sucre dans le sang) : en cas de sueurs, fringale, tremblements, accès de pâleur, troubles visuels, sensation de malaise, anomalies de comportement, absorber immédiatement du sucre ou un aliment sucré et prendre l'avis de votre médecin.

Le traitement par un sulfamide antidiabétique impose :

-Une régularité de l'alimentation.

-Une parfaite régularité de la prise du traitement.

L'association du Glimépiride à des doses maximales de metformine se fera de la manière suivante : tout en maintenant la posologie de la metformine, le glimépiride sera commencé à faibles doses puis augmenté progressivement jusqu'à des doses maximales, en fonction de l'équilibre métabolique recherché.

Eviter l'alcool et les boissons alcoolisées.

-Précautions d'emploi :

-Suivre avec le plus de précision possible le régime prescrit par votre médecin.

-Effectuer régulièrement des contrôles biologiques comme prescrits ou conseillés par votre médecin.

-Grossesse et allaitement :

Le traitement du diabète pendant la grossesse repose sur l'insuline.

Si vous êtes enceinte, avertissez votre médecin afin qu'il vous prescrive un traitement plus adapté.

IRYS® comprimés pellicules, sécables est contre-indiqué pendant l'allaitement.

-Conducteurs et utilisateurs de machines :

Votre vision, votre vigilance et votre capacité de réaction lorsque vous conduisez ou utilisez des machines peuvent être diminuées, lorsque le traitement du diabète n'est pas équilibré ou en cas d'hypoglycémie.

-Interactions médicamenteuses :

Parce qu'elles peuvent modifier de façon importante votre glycémie, certaines associations médicamenteuses doivent être évitées. Il ne faut pas prendre de votre propre initiative des médicaments.

Veuillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, même s'il s'agit de médicaments obtenus sans ordonnance.

3. COMMENT PRENDRE IRYS® 1mg / IRYS® 2mg / IRYS® 3mg / IRYS® 4mg / IRYS® 6mg COMPRIMÉS PELLICULES SÉCABLES ?

-Posologie :

La posologie moyenne est de 1 à 6 mg/jour, néanmoins votre médecin peut l'adapter à votre état. Pour une bonne utilisation de ce médicament, il est indispensable de faire régulièrement des analyses de sang qui permettront à votre médecin de suivre les variations du glucose dans l'organisme et d'adapter ainsi votre traitement à leurs résultats, en cas d'oubli d'une (ou plusieurs) prises, ne jamais prendre une dose plus élevée la fois suivante.

Durée de traitement : suivre la prescription médicale.

Mode et voie d'administration :

Les comprimés seront avalés entiers avec un demi verre d'eau, immédiatement avant le petit déjeuner ou le premier repas principal. La prise d'IRYS® comprimés pellicules, sécables doit être toujours suivie d'un repas.

4. QU'ELLES SONT LES EFFETS INDESIRABLES ÉVENTUELS ?

-Manifestations hypoglycémiques (sueurs, pâleur, fringale, malaise).

-Troubles transitoires de la vision.

-Troubles digestifs (nausées, vomissements, lourdeurs d'estomac, diarrhée, douleurs abdominales).

-Diminution de certaines cellules du sang : des globules blancs avec risque d'infection, des globules rouges pouvant donner pâleur et fatigue, des plaquettes avec risque de saignements. En cas de fièvre ou d'angine, de pâleur, de fatigue, de bleus ou de saignements, avertir votre médecin.

-Éruptions cutanées (démangeaisons, rougeurs) d'origine allergique ou provoquées par le soleil.

-Diminution du sodium dans le sang.

-Anomalies biologiques du foie.

-Infections du nez ou de la gorge.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. SURDOSAGE :

La prise d'une dose excessive se traduit par une hypoglycémie qui doit être traitée immédiatement par l'administration de sucre (4 à 6 morceaux).

Si le patient est inconscient, avertir immédiatement un médecin et prévenir les secours d'urgence. Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES :

Conditions particulières de conservation :

A conserver à une température inférieure à 25°C, à l'abri de l'humidité.

Ne pas dépasser la date limite d'utilisation indiquée sur le conditionnement extérieur.

Conditions de délivrance :

Liste I sous ordonnance médicale.

Présentation et N°DE :

Spécialité	Présentation	N° D.E.
IRYS 1mg	Boîte de 30 comprimés	22/10/14 A187/317
IRYS 2mg	Boîte de 30 comprimés	22/10/14 A188/317
IRYS 3mg	Boîte de 30 comprimés	22/10/14 A189/317
IRYS 4mg	Boîte de 30 comprimés	22/10/14 A190/317
IRYS 6mg	Boîte de 30 comprimés	23/12/14 A324/317

Titulaire de la DE : Les laboratoires INPHA-Médis/SPA
08, rue Prosper Dubourg, rez de chaussée, commune et wilaya d'Annaba-Algérie
Fabricant : Les laboratoires INPHA-Médis/SPA
Sidi Kaci, Daira Ben M'hidi, site 1, wilaya d'El Tarf-Algérie.

ملخص

يعد داء السكري من بين الاضطرابات الايضية التي تتميز بخلل في نسبة الجلوكوز في الدم. وتعد مثبطات انزيم الالفا-اميلاز نهجا علاجيا يساهم في ابطال تحلل النشا، مما يقلل من امتصاص الجلوكوز على مستوى الامعاء، وبالتالي يساهم في خفض فرط سكر في الدم بعد الوجبات. تهدف هذه الدراسة الى تحليل تأثير المثبط للبروبوليس وبعض الادوية، وكذلك تأثير الجمع بين البروبوليس والدواء ايريس على انزيم الاميلاز الخنزيري. الادوية المستخدمة هي: لارميل 50 ملغ (أكاربوز)، ايريس 3 ملغ (غليمبيريد)، فالينس 10 ملغ (داباغlifloزين). أظهر المستخلص المائي للبروبوليس نشاطا مثبطا ضعيفا لانزيم الالفا-اميلاز $IC_{50} = 21,5$ مل/مل (مقارنة بلارميل $IC_{50} = 0,687$ مل/مل، وايريس $IC_{50} = 0,028$ مل/مل، وفالينس $IC_{50} = 0,047$ مل/مل، الذين اظهروا تأثيرا اقوى بكثير. مما يشير الى ان البروبوليس قدرة محدودة كمضاد للسكري. ومع ذلك، اظهر كل من ايريس وفالينس تأثيرا قويا لهذا الانزيم. تمت دراسة تأثير الجمع بين البروبوليس ودواء ايريس بطريقتين: عندما كانت تركيزات البروبوليس ثابتة وايريس متغيرة (بروبوليس-ايريس)، كانت قيمة $IC_{55} = 0,0307$ وعندما كانت تركيزات ايريس ثابتة والبروبوليس هو المتغير (ايريس – بروبوليس) كانت $IC_{50} = 0,147$ وقد تبين تأثير مزيج بروبوليس-ايريس اقوى من تأثير مزيج ايريس-بروبوليس. تشير النتائج المتحصل عليها الى وجود تأثير مثبط للبروبوليس على انزيم الالفا اميلاز كما تبين تحسن هذا التأثير عند دمجه مع دواء ايريس.

الكلمات المفتاحية: داء السكري، α -اميلاز بروبوليس، غليمبيريد، داباغlifloزين.

Résumé

Le diabète sucré est l'une des pathologies métaboliques caractérisée par un déséquilibre de taux de glucose sanguin. L'inhibition de l' α -amylase constitue une approche thérapeutique permettant de ralentir la dégradation de l'amidon, réduisant ainsi l'absorption intestinale du glucose en contribuant à la diminution de l'hyperglycémie postprandiale.

Le but de cette étude est d'analyser l'effet inhibiteur de la propolis et de certains médicaments, et l'association de la propolis et le médicament Irys sur l' α -amylase porcine. Les médicaments utilisés sont : Larmiel 50 mg (Acarbose), Irys 3 mg (Glimépiride), Valens 10 mg (Dapagliflozine).

L'extrait aqueux de la propolis a montré une activité inhibitrice faible sur l' α -amylase ($IC_{50} = 21,50$ mg/ml), comparée à Larmiel (0,687 mg/ml), Irys (0,028 mg/ml) et Valens (0,047 mg/ml), qui ont présenté des effets beaucoup plus puissants. Cela suggère un potentiel antidiabétique limité pour l'extrait aqueux de la propolis. Cependant, Irys et valens montrent un effet inhibiteur important sur l' α -amylase.

L'association de la propolis avec le médicament Irys a été étudiée selon deux méthodes. Lorsque la concentration de la propolis est maintenue constante et celle d'Irys est variable (Propolis-Irys), la valeur de $IC_{50} = 0,0307$ mg/ml. Et lorsque la concentration d'Irys est constante et la propolis qui varie (Irys -Propolis) la valeur $IC_{50} = 0,147$ mg/ml. L'effet d'inhibition de la Propolis-Irys est meilleur que celui Irys -propolis.

Les résultats obtenus montrent un effet inhibiteur de propolis sur l' α -amylase et aussi l'amélioration de l'effet de la propolis par l'Irys utilisé dans ce travail.

Mot clés : Diabète sucré, α -amylase, propolis, glimépiride, dapagliflozine

Abstract

Diabetes mellitus is one of the metabolic disorders characterized by an imbalance in blood glucose levels. The inhibition of α -amylase is a therapeutic approach that helps slow starch degradation thereby reducing intestinal glucose absorption and contributing to a decrease in postprandial hyperglycaemia.

The aim of this study is to analyze the inhibitory effect of propolis and certain medications, as well as the combination of propolis and the drug Irys, on porcine amylase. The medications used are: Larmiel 50 mg (Acarbose), Irys 3mg (Glimipiride), and valens 10 mg (Dapagliflozin).

The aqueous extract of propolis showed weak inhibitory activity on α -amylase ($IC_{50} = 21,50$ mg/ml) compared to Larmiel (0,687mg/ml), Irys (0,028 mg/ml), and Valens (0,047 mg/ml), which showed significantly stronger effect. This suggests a limited antidiabetic potential for the aqueous extract of propolis. However, Irys and Valens demonstrated a strong inhibitory effect on α -amylase.

The combination of propolis with the drug Irys was studied using two methods. When the concentration of propolis was kept constant and Irys is varied (propolis-Irys), the IC_{50} value was $IC_{50} = 0,0307$ mg/ml. when the Irys was constant and the propolis is varied (Irys-propolis), the IC_{50} was 0,147 mg/ml. the inhibitory effect of the Propolis-Irys combination was better than that of the Irys-Propolis one

The results obtained show an inhibitory effect of Propolis on α -amylase, and an enhancement of the effect when combined with Irys.

Keywords : Diabetes mellitus, α -amylase, propolis, glimepiride, dapagliflozi