

Liste des abréviations

ADA : Association Américaine du Diabète

ADN : acide désoxyribonucléique

ADOs : agents hypoglycémiants oraux

AGE : glycation avancée des protéines

ALX : alloxane

CCM : chromatographie sur couche mince

CHU : centre hospitalier universitaire Hassan II

DT1 : diabète de type 1

DT2 : diabète de type 2

EPFO : extrait phénolique des feuilles d'*Olea europaea*

GLP-1 : Glucagon-like peptide-1

Hb : hémoglobines

HbA1c : Hémoglobine Glyquée

LANENC : Laboratoire de Neuroendocrinologie et Environnement Nutritionnel et Climatique

NOD : non-obese diabetic

OGTT : test de tolérance au glucose

OMS : organisation mondiale de la santé

PHG : production hépatique du glucose

Rf : Facteur de rétention

STZ : streptozotocine

TG : taux de glycémie

UV : ultras violet

Résumé

Le diabète sucré constitue un véritable problème de santé publique dans le monde, cependant le nombre d'études en matière de recherche de nouvelles molécules capables de prévenir ou même de retarder l'apparition des complications liées au diabète, reste très limité.

La présente étude a porté sur une enquête ethnobotanique au niveau du CHU de Fès à l'issue de laquelle nous avons sélectionné la plante d'*Olea europaea* pour évaluer l'activité antidiabétique de l'extrait phénolique de ses feuilles à différentes doses 100 mg/kg/jour et 150mg/kg/jour, sur des souris *Swiss albinos* rendues diabétiques par injection de l'alloxane. Le traitement des souris par l'extrait phénolique administrée par voie orale à différentes doses pendant 28 jours a permis une diminution de la glycémie sanguine et une protection des souris contre la perte massive du poids corporel. Cependant, cet extrait a eu un effet secondaire traduit par la mort de certaines souris suite à des signes d'intoxication et une augmentation de la masse relative du foie et des reins, ces signes de toxicité sont dose-dépendants

En conclusion, la présente étude suggère que l'extrait phénolique de la plante a un effet bénéfique sur le contrôle de diabète par diminution de la glycémie et un effet toxique dose-dépendant. Toutefois, de nouvelles études se veulent nécessaires afin de déterminer une dose efficace non toxique et d'identifier les molécules biologiquement actives pour connaître avec précision le ou les mécanismes moléculaires responsables de ces effets. .

Mots clés : Enquête ethnobotanique, Activité antidiabétique, *Olea europaea*, Extrait phénolique, Alloxane, Glycémie, Toxicité.

Sommaire

| | |
|--|------------|
| DEDICACES | I |
| REMERCIEMENTS | II |
| LISTE DES FIGURES | III |
| ABRÉVIATIONS ET SYMBOLES | IV |
| INTRODUCTION GENERALE | 1 |
| Partie bibliographique..... | 3 |
| I. Diabète sucré | 4 |
| 1. Généralités..... | 4 |
| 2. Classification du diabète | 5 |
| 2.1. Diabète type 1..... | 6 |
| 2.1.1. Physiopathologie du diabète de type 1..... | 6 |
| 2.1.1.1. Facteurs génétiques..... | 6 |
| 2.1.1.2. Facteurs environnementaux..... | 7 |
| 2.2. Diabète type 2..... | 7 |
| 2.2.1. Physiopathologie du diabète de type 2..... | 8 |
| 2.2.1.1. Résistance à l'insuline..... | 8 |
| 2.2.1.2. Dysfonctionnement des cellules β | 9 |
| 2.2.1.3. Production hépatique du glucose (PHG) | 10 |
| 3. Traitement du diabète | 10 |
| 3.1. Contrôle alimentaire | 10 |
| 3.2. Activité physique..... | 11 |
| 3.3. Traitements médicamenteux..... | 11 |
| 3.3.1. Agents hypoglycémiantes oraux | 11 |
| 3.3.2. Insulinothérapie..... | 12 |
| 4. Phytothérapie..... | 13 |
| 4.1. Dans le monde..... | 13 |
| 4.2. Plantes antidiabétiques utilisées au Maroc | 13 |
| 4.3. Modes d'action des plantes antidiabétiques..... | 14 |
| 4.4. Principes actifs hypoglycémiantes des plantes médicinales | 15 |
| 4.4.1. Alcaloïdes..... | 15 |
| 4.4.2. Polyphénols..... | 16 |
| 4.4.3. Terpènes..... | 16 |

| | |
|--|-----------|
| 4.4.4. Polysaccharides..... | 16 |
| 5. Diabète expérimental..... | 17 |
| 5.1. Diabète induit chimiquement..... | 17 |
| 5.2. Diabète induit par l'alloxane..... | 18 |
| 5.3. Mode d'action d'alloxane..... | 18 |
| II. Généralités sur <i>Olea europaea L. ssp. Sylvestris</i> | 19 |
| 1. Description d' <i>Olea europaea</i> | 19 |
| 2. Propriétés biologiques | 20 |
| 3. Utilisation traditionnelle..... | 20 |
| Matériel et méthodes | 21 |
| I. Enquête ethnopharmacologique..... | 22 |
| 1. Description de la zone d'étude..... | 22 |
| 2. Questionnaire..... | 22 |
| 3. Traitement des données..... | 23 |
| II. Etude pharmacologique | 23 |
| 1. Matériel végétal..... | 23 |
| 2. Préparation de l'extrait hydro-méthanolique..... | 24 |
| 3. Extraction de composés phénolique..... | 24 |
| 4. Chromatographie sur couche mince CCM | 25 |
| 5. Matériel animal..... | 26 |
| 6. Induction de diabète..... | 27 |
| 6.1. Protocole expérimental..... | 27 |
| 6.2. Suivi des paramètres..... | 28 |
| 6.2.1. Glycémie | 28 |
| 6.2.2. Evolution pondérale | 29 |
| 6.2.3. Test de tolérance au glucose (OGTT) | 29 |
| 6.2.4. Toxicité subaiguë..... | 29 |
| 6.3. Analyse statistique | 30 |
| Résultats et discussion | 31 |
| I. Enquête ethnopharmacologique..... | 32 |
| 1. Profil des enquêtés..... | 34 |
| 1.1. Sexe..... | 34 |
| 1.2. Tranche d'âge..... | 34 |
| 1.3. Niveau d'étude et situation familiale..... | 35 |

| | |
|---|-----------|
| 2. Fréquence d'utilisation des plantes | 36 |
| 3. Parties utilisées..... | 37 |
| 4. Mode de préparation et d'administration..... | 38 |
| 5. Choix de la plante retenue..... | 38 |
| II. Etude pharmacologique | 39 |
| 1. Taux d'extraction | 39 |
| 2. Chromatographie sur couche mince..... | 39 |
| 3. Activité antidiabétique <i>in vivo</i> | 40 |
| 3.1. Evolution de la glycémie..... | 40 |
| 3.2. Variation du poids corporel | 41 |
| 3.3. Test de tolérance au glucose (OGTT) | 43 |
| 4. Toxicité subaiguë | 44 |
| 4.1. Observation du comportement des souris | 44 |
| 4.2. Masse relative des organes | 45 |
| CONCLUSION GENERALE..... | 46 |
| Références bibliographiques..... | 47 |
| Webographie..... | 54 |

INTRODUCTION GENERALE

Le diabète, représente un groupe hétérogène de maladies métaboliques et constitue un véritable problème de santé publique dans le monde. Il touche environ 366 millions de personnes, sur tous les continents, soit environ 4% de la population mondiale (Al-Achi., 2005) et il est responsable de 9% de la mortalité totale, tuant chaque année quatre millions de malades ce qui le rend une véritable épidémie (Ravi et al., 2005). Au Maroc, le diabète est aussi une réalité préoccupante puisqu'il s'agit de la deuxième maladie chronique après l'hypertension (Dali-Sahi et al., 2012).

La pathologie du diabète est caractérisée par une hyperglycémie chronique. Elle se manifeste par une augmentation du taux de sucre dans le sang (glycémie) liée à une déficience, soit de la sécrétion de l'insuline, soit de l'action de l'insuline, soit des deux, d'où la classification du diabète en deux types, le diabète de type 1 (DT1) (diabète insulino-dépendant) qui se définit comme la conséquence d'une destruction sélective des cellules β insulinosécrétrice (Dubois-Laforgue., 2007). Le Diabète de Type 2 (DT2) (diabète non insulino-dépendant) qui résulte d'une utilisation inadéquate de l'insuline par l'organisme (Gunzet, 2012). Mais, il existe également le diabète insipide, cette fois dû à une déficience en hormone antidiurétique. Cette forme est bien plus rare.

La thérapeutique du diabète de type 1 repose sur l'insulinothérapie, seul moyen de combler la carence insulinique. Dans le diabète de type 2, elle repose sur des actions destinées à diminuer l'insulinorésistance, régime alimentaire, exercice physique, perte de poids, inhibition de l'absorption intestinale de glucose, produits augmentant la capture cellulaire périphérique de glucose ou rétablissant la sensibilité à l'insuline ou produits augmentant la sécrétion endogène d'insuline. Ces produits sont donc des antidiabétiques ou antihyperglycémiques.

Devant l'augmentation considérable du nombre des diabétiques et les effets secondaires des médicaments antidiabétiques, au cours des dernières décennies, une attention particulière a ciblé l'utilisation des plantes médicinales dans le traitement et le contrôle de cette maladie conformément aux recommandations de l'OMS.

Actuellement, plus de 400 plantes traditionnelles utilisées pour le traitement du diabète sucré ont été enregistrées, mais seulement un petit nombre d'entre elles ont subi un enregistrement scientifique et une évaluation médicale afin de confirmer leurs efficacités.

Au Maroc, comme dans tous les pays du Maghreb et les pays en voie de développement, le recours à la médecine traditionnelle est largement répandu et plusieurs remèdes à base de

plantes utilisées seules ou en combinaison sont recommandés pour soigner le diabète sucré (Barkaoui et al., 2017).

C'est dans cette optique que nous nous sommes intéressés à étudier l'activité antidiabétique d'une plante utilisée en médecine traditionnelle par la population marocaine pour traiter le diabète, cette dernière est sélectionnée à la base de notre enquête ethnopharmacologique effectuée au sien du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II (CHU).

Ainsi ce travail a pour objectif d'inventorier les plantes médicinales utilisées contre le diabète dans la ville de Fès et de tester l'effet antidiabétique de l'extrait phénolique des feuilles d'*Olea europaea* L. sur des souris rendues diabétiques par l'alloxane.

Partie bibliographique

I. Diabète sucré

1. Généralités

Le diabète sucré est une affection chronique due soit à une insuffisance génétique ou acquise de la production d'insuline par le pancréas, soit au fait que cette insuline n'est pas assez active. Cette insuffisance provoque une augmentation de la glycémie, qui est l'augmentation de la concentration du sucre ou glucose dans le sang et qui conduit à son tour à des lésions affectant plusieurs appareils ou systèmes, en particulier les vaisseaux et les nerfs.

Cette glycémie, provient de la digestion qui permet grâce à l'action spécifique d'enzymes digestives, de transformer les glucides alimentaires en glucose. Le glucose ainsi formé passe dans la circulation sanguine via l'intestin et par la suite dans tout l'organisme. Elle est susceptible de varier selon la prise alimentaire et elle est régulée, notamment par des hormones. Cependant, une partie du glucose sanguin est transformé sous forme de glycogène, forme de réserve de glucose, stocké principalement dans le foie et mobilisable à tout moment pour compenser une dérégulation de la glycémie, car le glucose est une molécule essentielle pour le fonctionnement cellulaire parce qu'elle est la principale source d'énergie, fournie par l'alimentation.

Ces mécanismes complexes sont sous la régulation de plusieurs hormones dont fait notamment partie l'insuline, principale hormone ayant pour rôle une diminution de la glycémie par différents mécanismes lorsque celle-ci est élevée. Le matin, à jeun, la glycémie est de l'ordre de 5,5 mM soit 1 g/l chez l'homme. Un repas glucidique l'accroît temporairement jusqu'à 1,2 à 1,3 g/l. après un jeûne de 24 h, elle reste aux environs de 0,6 à 0,7 g/l.

Le diabète sucré est un trouble métabolique caractérisé par la présence d'une hyperglycémie chronique attribuable à un défaut de la sécrétion d'insuline ou de l'action de l'insuline par le pancréas soit des deux à la fois (Goldenberg et al., 2013). L'hyperglycémie chronique se complique à la longue par des lésions atteignant les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux (Caquet., 2012).

Le diagnostic de diabète est établi grâce à une prise du sang qui dose le taux de sucre (glycémie) dans le sang. Le diagnostic est posé lorsque la glycémie après un jeûne de 8 heures est supérieure ou égale à 1,26 g/l, contrôlée à deux reprises ou si elle est supérieure à 2 g/l à n'importe quel moment de la journée.

De même, le dosage de l'Hémoglobine Glyquée (HbA1c) tous les deux à trois mois a été reconnu comme méthode de mesure du contrôle glycémique dans le soin et le traitement des

patients atteints de diabète sucré. Cette HbA1c correspond à l'ensemble des molécules d'Hb modifiées par la fixation non enzymatique d'oses et principalement de glucose sur les fonctions aminées de la globine [1]. L' HbA1c est le témoin de la moyenne des glycémies des 3 derniers mois et elle est considérée comme le paramètre le plus important pour connaître le degré d'équilibre concernant, le diabète de type 1 et/ou de type 2. Son résultat est exprimé en pourcentage de l'Hb totale.

Il existe aussi, le test de glucose plasmatique postprandial, qui permet la mesure de la glycémie 1 à 2 heures après la prise d'un repas. Ce test de glucose plasmatique postprandial montre à quel point le corps est tolérant au glucose [2].

Mais, on dit souvent du diabète que c'est une maladie silencieuse. Elle apparaît et évolue parfois sans **symptôme**.

Concernant, le **diabète de type 2**, les symptômes passent souvent inaperçus pendant plusieurs années. Il est découvert de façon fortuite lors d'un bilan sanguin prescrit par le médecin comportant une glycémie.

Parfois le diabète est suspecté lorsque des symptômes liés à des complications oculaires, nerveuses, cardio-vasculaires ou rénales sont identifiés.

Le **diabète de type 1** se manifeste par des symptômes qui peuvent apparaître plus ou moins brutalement.

Les principaux symptômes sont :

- une soif intense (ou polydipsie),
- une envie fréquente d'uriner avec des urines abondantes (ou polyurie),
- un amaigrissement rapide malgré une alimentation satisfaisante.
- D'autres symptômes peuvent apparaître: fatigue, troubles de la vue ou infections urinaires.
- une reprise d'une miction nocturne au lit chez un enfant qui était propre peut être un symptôme du diabète.

2. Classification du diabète

La classification de l'Association Américaine du Diabète (ADA), universellement adoptée depuis 1997, distingue le diabète de type 1 et le diabète de type 2.

2.1. Diabète de type 1

Le diabète de type 1, également appelé diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile, est un état d'hyperglycémie chronique dû au dysfonctionnement des cellules bêta du pancréas, d'où l'incapacité de la personne atteinte à sécréter de l'insuline. C'est pourquoi le diagnostic est souvent fortuit et les injections d'insuline sont vitales chez ces personnes. Cette forme de diabète survient essentiellement chez les enfants et les adolescents, mais peut également survenir chez le jeune adulte (<40ans) et il concerne 10% des diabétiques (Gille Côté et al., 2013).

On distingue deux sous-types d'après la classification de l'ADA (Senee, 2006). Le diabète de type I auto-immun au cours duquel la destruction des cellules β par un processus auto-immune est authentifiée par la présence d'anticorps anticellules d'îlots. Cette forme est la plus fréquente, elle représente plus de 90 % des cas en Europe. Le diabète de type I idiopathique caractérisé par l'absence d'auto-anticorps. Il s'agit d'un cadre nosologique mal défini, incluant les diabètes cétosiques du sujet noir originaire d'Afrique subsaharienne et les diabètes suraigus japonais.

La seule thérapie possible dans le diabète type I est la mise sous insuline puisqu'il existe une carence absolue en insuline. Les antidiabétiques oraux n'ont aucune indication dans le traitement du DT1 (Brue et al., 2008).

2.1.1. Physiopathologie du diabète de type 1

L'histoire naturelle du diabète de type 1 est mal connue. Elle est classiquement décrite en trois phases: une phase de latence, définie par la prédisposition génétique; une phase préclinique, caractérisée par une activation du système immunitaire contre les cellules d'îlots, au cours de laquelle des autoanticorps et des lymphocytes T autoréactifs sont détectables; une phase clinique, hyperglycémique, survenant lorsque environ 80 % des cellules β ont été détruites (Dubois-Laforgue., 2007).

Il est probable qu'il existe une susceptibilité individuelle de développer un diabète insulino-dépendant et qu'un ou plusieurs facteurs environnementaux soient déterminants pour l'émergence clinique de ce diabète.

2.1.1.1. Facteurs génétiques

La transmission du DT1 n'obéit pas à un modèle mendélien, mais est complexe, reflétant son caractère multigénique, il est admis que la maladie résulte de l'effet combiné de plusieurs

gènes, ayant individuellement un poids faible, interagissant entre eux mais également avec des facteurs non génétiques (Dubois-Laforgue., 2007).

2.1.1.2. Facteurs environnementaux

La prédisposition génétique n'est pas la seule responsable du diabète de type 1 (Rodier., 2001). Chez l'homme, le rôle de l'environnement dans la physiopathologie du DT1 a été évoqué sur des arguments indirects.

a) Agents infectieux

Les agents infectieux, en particulier de nombreux virus, ont depuis longtemps été incriminés dans le déclenchement ou l'amplification de la réponse auto-immune conduisant au DT1. (Dubois-Laforgue., 2007).

b) Facteurs immunitaires

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immunitaire due à la destruction des cellules β des îlots de Langerhans par des cellules T (Bouhouche., 2014).

2.2. Diabète de type 2

Le diabète de type 2, autrefois dit non insulino-dépendant ou diabète d'âge mûr, il survient généralement chez les sujets d'âge mûr (plus de 40 ans). Il est retrouvé chez 3% de la population. Il représente 90 à 95 % des cas de diabète (Little et *al.*, 2008). L'hyperglycémie dans le diabète de type 2 est due à une réduction du captage du glucose ou à une production glucosée hépatique, liée à une diminution de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité (Virally et al., 2007).

L'insulinorésistance ou anomalie de l'action de l'insuline en périphérie, est la deuxième anomalie observée. Elle se traduit au niveau hépatique par une augmentation de la production de glucose et au niveau musculaire, par une diminution de l'utilisation du glucose (Scheen et al., 2010).

Cette maladie non auto-immune (Roche., 2010), multifactorielle et polygénique, est déterminée par l'interaction de plusieurs gènes, qui ne s'expriment qu'en présence des facteurs environnementaux, alimentaires et comportementaux favorisant (déséquilibre alimentaire, sédentarité, surpoids, vieillissement) (Slama., 2000).

Son mode de début est insidieux et très fréquemment la maladie n'est découverte qu'après plusieurs années d'évolution, parfois à l'occasion de complications (Blickle., 2011).

En général, les individus atteints de ce type de diabète ne sont pas dépendants de l'insuline exogène. Toutefois, ils peuvent en avoir besoin pour le contrôle de la glycémie plasmatique, si les autres ressources telles que la diète, l'activité physique ou les agents oraux hypoglycémiantes ne donnent pas les résultats escomptés (WHO., 2003).

2.2.1. Physiopathologie du diabète de type 2

Les principales incohérences impliquées dans l'étiopathie du diabète de type 2 sont :

- ✓ Insulinorésistance.
- ✓ Dysfonctionnement des cellules bêta.
- ✓ Une augmentation de la production hépatique de glucose.

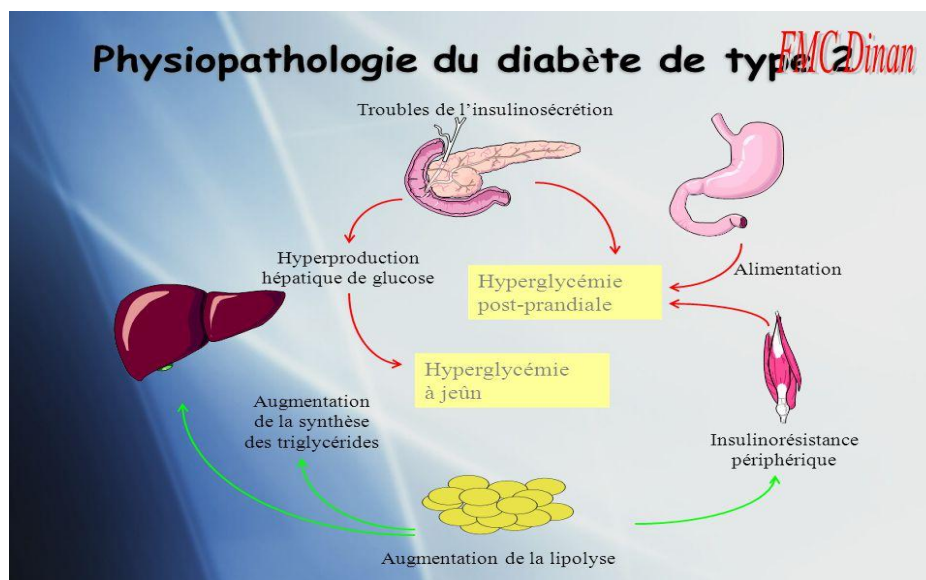


Figure 1: Acteurs de la physiopathologie du diabète de type 2 [3].

2.2.1.1. Résistance à l'insuline

La résistance à l'insuline est une diminution de son action inhibitrice de la production endogène et stimulatrice de l'utilisation périphérique du glucose (Rigalleau et al., 2007).

Le principal site de l'insulinorésistance est le muscle, dans lequel le défaut est localisé en aval du récepteur de l'insuline, au niveau de la voie métabolique non oxydative du glucose, la synthèse de glycogène. Les autres sites d'insulinorésistance sont l'adipocyte et le foie. Au niveau de l'adipocyte, l'incapacité de l'insuline à inhiber la lipolyse est responsable d'une augmentation des concentrations plasmatiques des acides gras libres, qui stimulent la

néoglucogénèse, la synthèse des triglycérides et la production glucosée hépatique. L'insulinorésistance hépatique rend compte, du fait d'une moindre « freinabilité » de la production glucosée hépatique, d'un débit de glucose inapproprié, même en présence de l'hyperglycémie (Guillausseau et Laloi-Michelin., 2003).

2.2.1.2. Dysfonctionnement des cellules β

Les mécanismes proposés pour expliquer la réduction progressive de l'insulinosécrétion sont nombreux. L'hypothèse la plus probable à ce jour fait intervenir les concepts de glucotoxicité et de lipotoxicité. L'exposition chronique de la cellule β à l'hyperglycémie et à des concentrations élevées de triglycérides et d'acides gras libres altère de façon progressive et irréversible l'insulinosécrétion induite par le glucose. Le rôle de la glycation avancée des protéines (AGE), et notamment celle du promoteur du gène de l'insuline pourrait être aussi en cause, tout comme celui des radicaux libres et de l'agression radicalaire ou celui des dépôts d'une substance de nature amyloïde, ou amyline, observés dans les îlots de Langerhans des DT2 (Rigalleau et al., 2007).

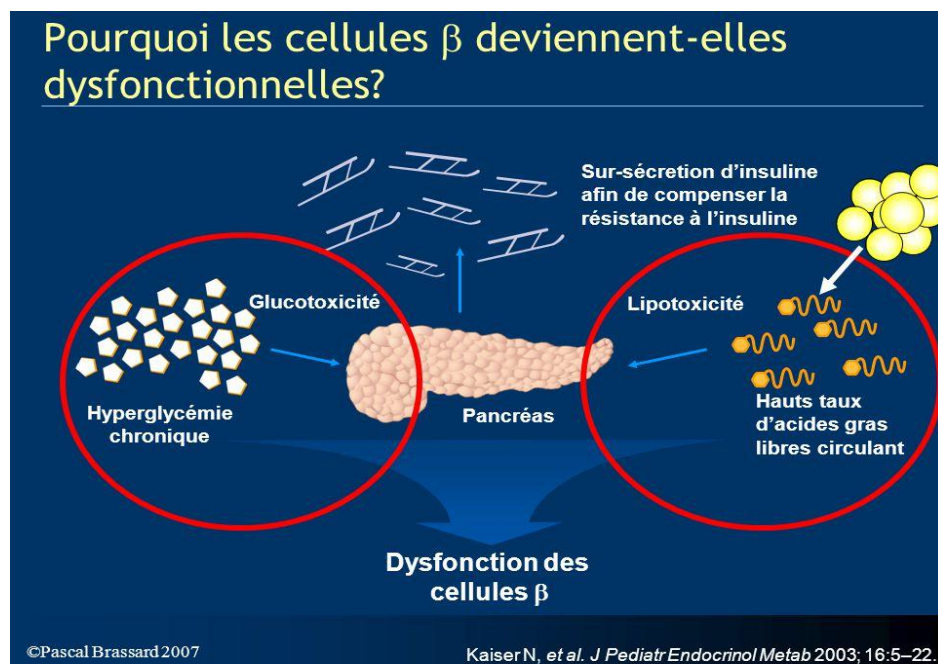


Figure 2: Représentation schématique des phénomènes de glucotoxicité et de lipotoxicité conduisant à la défaillance progressive de la fonction cellulaire β -pancréatique (Girard, 2005).

2.2.1.3. Production Hépatique du Glucose (PHG)

Le foie est le principal organe producteur de glucose à jeun dont la production basale est augmentée chez les diabétiques de type 2. De nombreuses études ont observé une corrélation positive entre la production hépatique du glucose et le degré de l'hyperglycémie à jeun. L'augmentation de la production hépatique de glucose serait principalement due à une stimulation de la gluconéogenèse (DeFronzo et al., 1992 ; Benhaddou andalousi., 2009). Chez les diabétiques, parmi les facteurs principaux responsables de la sur-activation de cette voie métabolique, nous pouvons mentionner la présence de l'hyperglucagonémie et les taux élevés des acides gras libres circulants (DeFronzo et al., 1992 ; Benhaddou andalousi, 2009).

3. Traitements du diabète

Les traitements du diabète reposent sur un contrôle alimentaire, une activité physique régulière et l'administration d'agents hypoglycémiants et/ou d'insuline.

3.1. Contrôle alimentaire

Le régime alimentaire est à la base de tous les traitements du diabète. Chez le patient présentant un diabète de type 1, le principal objectif du régime est d'apporter des calories pour la croissance et l'exercice et de s'assurer d'une régularité de l'apport quotidien alimentaire de façon à ce que l'insuline soit disponible en coordination avec l'apport en carbohydrate.

Dans le diabète de type 2, le régime est destiné, via une restriction calorique, à permettre au patient d'atteindre son poids idéal (Litle et Rhodus., 2007), équilibrer sa glycémie, et par conséquent, limiter les conséquences du diabète sur l'organisme. (Blickle., 2011 ; Caroline., 2013). Le calcul du régime doit être fait selon l'estimation du poids idéal que devrait faire le patient, l'apport calorique total quotidien et la répartition de cet apport.

Tout régime, qui est approprié et adapté au cas par cas, repose sur les règles suivantes :

- les aliments contenant des taux significatifs de carbohydrates raffinés (monosaccharides et disaccharides, aliments qui en général ont une saveur sucrée) sont interdits. Les sucres non raffinés sont autorisés.
- l'alimentation riche en fibre est encouragée.
- les graisses animales (saturées) doivent faire l'objet d'un usage réduit ou mieux être remplacées par des huiles végétales (mono- ou polyinsaturées).

Ce simple régime est suffisant pour obtenir un contrôle satisfaisant dans les formes légères à modérées du diabète de type 2. En cas d'échec, ou si cette approche se révèle insuffisante, des agents hypoglycémisants oraux sont préconisés.

3.2. Activité physique

De nombreux diabétiques évitent ou cessent toute activité sportive par crainte des hypoglycémies. Cependant, l'activité physique a des effets bénéfiques bien établis (Casillas et al., 2009 ; Duclos et al., 2009).

La pratique sportive entraîne une consommation supplémentaire de glucose par les muscles en travail, dès que le glucose circulant est consommé, le foie produit une quantité équivalente de glucose pour éviter l'hypoglycémie. La production d'insuline diminue; de plus les muscles en travail sont plus sensibles à l'action de l'insuline. Ainsi, la glycémie reste quasiment constante, même pendant un exercice important. Si celui-ci dépasse 1 heure, il faut consommer des boissons ou aliments sucrés car le foie risque d'avoir épuisé ses réserves. Dans les heures qui suivent la fin de l'exercice, l'organisme reconstitue ses réserves, d'abord dans les muscles puis dans le foie, à partir du glucose sanguin (Beckers., 2016).

3.3. Traitement médicamenteux

3.3.1. Agents hypoglycémisants oraux

Les agents hypoglycémisants (ADOs) sont destinés à réduire le niveau de glucose sérique en présence du diabète de type 2. Ils ne sont pas indiqués dans le diabète de type 1 ou dans le diabète de type 2 chez la femme enceinte ou chez le patient présentant une affection aiguë ou rénale (LITTLE et RHODUS., 2007). Ces médicaments sont classés par leur mode d'action :

- augmenter la sécrétion d'insuline avec les sulfonylurées ou les glinides.
- augmenter la sensibilité à l'insuline avec un biguanide ou une thiazolidinedione (glitazone).
- modifier l'absorption intestinale d'hydrates de carbone par un inhibiteur de l'alpha-glucosidase
- associer ces médicaments ou utiliser de nouveaux agents thérapeutiques tels que les analogues de la Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) ou les inhibiteurs de la dipeptidase de classe 4 qui dégrade normalement le (GLP-1).
- Administrer de l'insuline exogène (LITTLE et RHODUS., 2007).

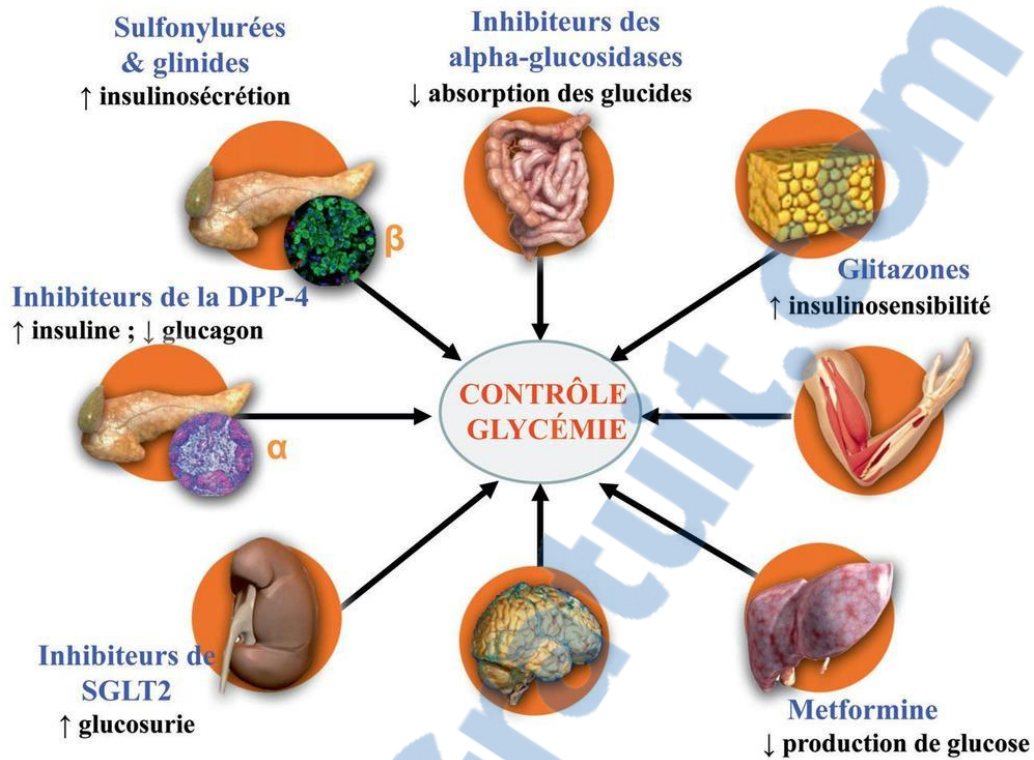


Figure 3: Illustration des sites et des mécanismes d'action principaux des différentes classes d'antidiabétiques oraux (Scheen et al., 2010).

Tous ces traitements pourront se révéler efficaces pendant de nombreuses années et parfois même pendant toute une vie. Mais le diabète pourra aussi s'aggraver avec le temps si bien qu'un passage à l'insuline devra être envisagé : le diabète de type 2 sera alors devenu insulino-requérant.

3.3.2. Insulinothérapie

L'insuline est utilisée dans le traitement du diabète de type 1 et chez certains patients présentant un diabète de type 2. L'insuline se présente sous différentes préparations de durée d'action variable (lente, intermédiaire, courte, rapide) et d'origine diverse (humaine, bovine et porcine). Chaque variété d'insuline présente ses propres caractéristiques en termes de début, de pic et de durée d'activité.

En fait, chez le patient présentant un diabète de type 1, le traitement repose sur une insulinothérapie

Chez le patient présentant un diabète de type 2, après un bilan, un régime hypocalorique est institué. Une activité physique régulière qui sera poursuivie tout au long du traitement améliore la situation métabolique et, si un traitement médicamenteux apparaît bénéfique, une

monothérapie (selon l'indice de masse corporelle) est débutée (metformine ou sulfamides ou inhibiteur des alphagucosidase). L'évaluation du traitement après 12 à 18 mois conduira à la poursuite du traitement initial ou une bithérapie sera engagée (sulfamide hypoglycémiant, metformine), si la monothérapie ne permet pas un contrôle adéquat de la glycémie (Littele et Rhodus., 2007).

4. Phytothérapie

4.1. Dans le monde

Durant des siècles et même des millénaires, nos ancêtres ont utilisé les plantes pour soulager leurs douleurs, guérir leurs maux et panser leurs blessures. De génération en génération, ils ont transmis leur savoir et leurs expériences simples en s'efforçant quand ils le pouvaient de les consigner par écrit. Ainsi, même actuellement, malgré le progrès de la pharmacologie, l'usage thérapeutique des plantes médicinales est très présent dans certains pays du monde et surtout les pays en voie de développement (Tabuti et al., 2003). En effet, il existe environ 500.000 espèces de plantes sur terre, dont 80.000 possèdent des propriétés médicinales (Quyoun et al., 2003).

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, plus de 80% des populations africaines ont recours à la médecine et à la pharmacopée traditionnelle pour faire face aux problèmes de santé. Le continent africain regorge de plantes médicinales très diversifiées. En effet, parmi les espèces végétales recensées sur la planète plus de 200.000 espèces vivent dans les pays tropicaux d'Afrique et ont des vertus médicinales (Sofowora et al., 1993).

4.2. Plantes antidiabétiques utilisées au Maroc

Au Maroc, la phytothérapie est une pratique très ancienne ; elle y doit énormément à la médecine « araboislamique », même si des non-musulmans, juifs et chrétiens notamment, ont joué un rôle important. Les connaissances empiriques se sont transmises verbalement à travers les générations et se sont enrichies grâce à la situation géographique stratégique bien connue du Maroc (diversité bioclimatique et brassage des civilisations à travers l'histoire). La flore marocaine contient environ 500 espèces et sous-espèces potentiellement aromatiques et/ou médicinales dont un nombre très réduit est exploité à l'échelle industrielle (Bourkhiss et al., 2006).

En effet, la liste des plantes médicinales utilisées par les diabétiques peut être très longue, mais quelques plantes sont ubiquitaires à travers le royaume et sont fréquemment utilisées dans le traitement du diabète par exemples, *Trigonella foenum-graecum L.*, *Olea europaea L.*, *Nigella sativa L.*, *Salvia officinalis L.*, *Verbena officinalis L.*, *Origanum vulgare L.*, *Allium cepa L.* et *Artemisia absinthium L.* (Bousta et al., 2014 ; Ghourri., 2013).

4.3. Modes d'actions des plantes antidiabétiques

Les plantes possèdent plusieurs principes actifs qui leur permettent d'avoir une action sur l'organisme. Dans le cas du diabète, elles ont une action hypoglycémiante, dont le mécanisme diffère ainsi que le principe actif responsable. Parmi les constituants des plantes ayant une activité hypoglycémiante, on trouve les polysaccharides, les peptides, les alcaloïdes, les glycopeptides, les triterpenoides, les acides aminés, les stéroïdes, les flavonoïdes, les phénols, les coumarines, les ions inorganiques et les guanidines.

Une très grande variété de mécanismes est impliquée dans la baisse du niveau de glucose du sang ceci est dû à la grande variété des classes chimiques des constituants hypoglycémiantes provenant des plantes. Certains de ces composés se révèlent véritablement hypoglycémiantes et pourraient avoir un potentiel thérapeutique, alors que d'autres produisent simplement une hypoglycémie comme effet parallèle de leur toxicité, particulièrement hépatique. L'activité antidiabétique des plantes peut dépendre de plusieurs mécanismes :

- Réduction de la résistance à l'insuline.
- Stimulation de la sécrétion d'insuline à partir des cellules bêta ou/et inhibition du processus de dégradation de l'insuline.
- Apport de quelques éléments nécessaires comme le Calcium, le Zinc, le Magnésium, le Manganèse et le Cuivre pour les cellules bêta (Esmaeili et al., 2004 ; Mukherjee et al., 2006).
- Régénération ou/et réparation des cellules pancréatiques bêta.
- Effet protecteur de la destruction des cellules bêta.
- Augmentation du volume et du nombre de cellules dans les îlots de Langerhans.
- Inhibition de la réabsorption rénale du glucose.
- Inhibition de β -galactosidase, de α -glucosidase et de α -amylase.
- Prévention du stress oxydatif, qui peut être impliqué dans le dysfonctionnement des cellules bêta remarqué dans le diabète.

- Stimulation de la glycogénogenèse et de la glycolyse hépatique (El-Abhar et al., 2014).
- Prévention de la conversion de l'amidon en glucose.
- Diminution des activités du cortisol (Jarald et al., 2008 ; Kashikar et Kotkar, 2011 ; Singh et al., 2012).

4.4. Principes actifs hypoglycémiantes des plantes médicinales

Parmi les constituants des plantes ayant une activité hypoglycémiante, on trouve les polysaccharides, les peptides, les alcaloïdes, les glycopeptides, les triterpénoïdes, les acides aminés, les stéroïdes, les flavonoïdes, les phénols, les coumarines, les ions inorganiques et les guanidines (Edwin et al., 2008 ; Ezziat., 2015).

4.4.1. Alcaloïdes

Ce sont des composés organiques azotés, qui doivent leur activité pharmacologique au groupe aminé qu'ils contiennent en permanence. De nombreux poisons dangereux comme l'atropine, extraite de la belladone mortellement toxique (*Atropa belladonna*) et qui peut cependant être utilisée à faibles doses dans une optique thérapeutique, font partie de la famille des alcaloïdes. (Koth., 2007).

Plusieurs alcaloïdes isolés à partir de plantes médicinales ont montré une action hypoglycémiante sur différents modèles d'animaux, la magnoflorine, alcaloïde extrait de *Tinospora cordifolia*, possède une activité hypoglycémiante *in vivo* et *in vitro*. Le mode d'action est dû à l'inhibition de l' α -glucosidase (Patel et Mishra., 2012).

D'autres alcaloïdes tels que : la catharanthine, la vindoline et la vindolinine isolés à partir de *Catharanthus roseus* diminuent également le taux de glucose sanguin chez des rats normaux rendus diabétiques par la streptozotocine (Chattopadhyay., 1999 ; Hamza., 2011).

Il a été démontré que les composés suivants, l'harmane, le norharmane, le pinoline et les bêta-carbolines sont connus pour avoir une action insulinosécrétrice par l'activation de l'imidazoline I3, site de fixation au niveau des cellules β pancréatiques. Ces composés augmentent la sécrétion d'insuline de deux à trois fois à partir des îlots de Langerhans isolés justifiant leur activité hypoglycémiante (Chattopadhyay., 1999 ; Hamza., 2011).

4.4.2. Polyphénols

Les polyphénols sont apportés par une alimentation d'origine végétale et présentent une grande diversité structurale. L'effet protecteur des polyphénols a été attribué à leurs propriétés antioxydantes, susceptibles de prévenir des dommages oxydatifs moléculaires et cellulaires induisant diverses pathologies (cancers, diabète de type 2, maladies cardiovasculaires et neurodégénératives). (Amiot., 2009)

Près de 8000 composés naturels appartiennent à cette famille; ils ont en commun un noyau benzénique portant au moins un groupement hydroxyle. Selon le nombre d'unités phénoliques présents, on les classe en composés phénoliques simples et polyphénols. Par abus, on les appelle indifféremment composés phénoliques ou polyphénols et comprennent essentiellement les phénols simples, les acides phénoliques, les stilbènes, les flavonoïdes, les tanins hydrolysables et condensés, les coumarines, les lignanes les lignines et les xanthones (Stalikas., 2007, Kone., 2008).

Une hypothèse explique les effets hypoglycémiantes des polyphénols par une augmentation de la captation du glucose par les tissus périphériques. Cet effet est démontré par une augmentation de l'absorption du glucose par des cellules musculaires, ou des adipocytes de rats ou de souris mises en culture en présence d'acide caféique ou d'épigallocatechine gallate (Chattopadhyay., 1999 ; Hamza., 2011).

4.4.3. Terpènes

Les triterpènes et les glucosides stéroïdiques sont des composés bioactifs présents naturellement dans plusieurs plantes ayant une activité hypoglycémiant connue (Rao et al.,1999 ; Hamza., 2011).

Le charantine isolé à partir de *Momordica charantia* a un effet « insuline-like » responsable de l'activité hypoglycémiant notamment dans le diabète de type 2 in vitro (Hamza., 2011). L'andrographolide (diterpénoïde lactone) isolé à partir d'*Andrographis paniculata* exerce in vitro également une activité hypoglycémiant significative (Rao et al.,1999 ; Hamza., 2011).

4.4.4. Polysaccharides

Les polysaccharides sont des polymères naturels d'aldoses et/ou de cétooses liées ensemble par des liaisons glycosidiques. Ils sont des constituants essentiels de tous les organismes vivants et sont associés à une variété de fonctions vitales qui soutiennent la vie. On les trouve le plus abondamment dans les algues, les champignons et les plantes terrestres plus élevées. Au cours

des dernières années, les polysaccharides d'origine végétale sont apparus comme une classe importante de produits naturels bioactifs (Srivastava et Kulshreshtha., 1989) .

Un effet hypoglycémiant a été observé avec le fenugrec et le tamarin, éventuellement par ralentissement de la résorption des sucres induit par les mucilages (Teuscher et al., 2005). Plusieurs plantes hypoglycémiantes indiennes contiennent des polysaccharides tels que : Aloes vera, Ocimum sanctum, Alpinia galanga. Un polysaccharide « protein-bound » isolé à partir du potiron (*Cucurbita maxima*) possède une activité hypoglycémiante à différentes doses (500 et 1000 mg/kg de poids) chez des rats rendus diabétiques par l'alloxane. Les résultats des études indiquent que ce polysaccharide augmente l'insulinémie, en réduisant la glycémie et en améliorant la tolérance au glucose (Quanhong et al., 2005).

5. Diabète expérimental

Le diabète expérimental consiste à produire, chez l'animal, un état comparable au diabète sucré, en vue de mieux comprendre le diabète sucré de l'homme ou de trouver de nouvelles thérapies (Bhandary et al ., 2012).

Les études sur la physiologie du pancréas endocrine ont été réalisées chez l'humain, mais également très fréquemment dans des organismes modèles, la plupart du temps le rat ou la souris. Diverses techniques ont pu être appliquées à ces organismes, notamment des techniques chirurgicales pour effectuer la perfusion du pancréas. La fonction endocrine du pancréas dans le contexte pathologique du diabète a pu être abordée avec ces organismes dans différents modèles expérimentaux de diabètes (Bhandary et al ., 2012).

Ceux-ci comprennent, par exemple, le diabète induit par le vieillissement chez le rat, le diabète d'origine génétique comme pour les souris NOD ('non-obese diabetic'), le diabète induit par le régime alimentaire comme chez le rat des sables (*Psammomys obesus*), ainsi que des modèles de diabète induit par des toxines, comme, alloxane, streptozocine, styrylquinoline 90, diethyldithiocarbonate de sodium, acide urique, sont quelques-uns d'entre eux, ou par la chirurgie du pancréas (ablation partielle) (Chatzigeorgiou et al., 2009).

Dans notre présent travail nous sommes basés sur le diabète induit chimiquement (par des toxines).

5.1. Diabète induit chimiquement

La majorité d'études qui sont publiées dans le domaine d'ethnopharmacologie entre 1996 ans 2006 emploient ce modèle du diabète. La Streptozotocine (STZ) (69 %) et l'alloxane (ALX)

(31 %) sont les médicaments (drogues) les plus fréquemment utilisés et ce modèle a été utile pour l'étude des aspects multiples de la maladie. Les deux médicaments (drogues) exercent leur action Diabétogène quand ils sont administrés parentéralement (par voie intraveineuse, intra-péritonéal ou par voie sous-cutanée). La dose de ces agents nécessaires pour inciter le diabète dépend de l'espèce animale, le parcours d'administration et le statut nutritionnel (Federiuk et al., 2004 ; Etuk., 2010).

5.2. Diabète induit par l'alloxane

L'alloxane, le 2,4,5,6-tetraoxypyrimidine, est une pyrimidine oxygénée. Cette molécule est préparée par oxydation de l'acide urique sous l'action de l'acide nitrique (Szkudelski., 2001).

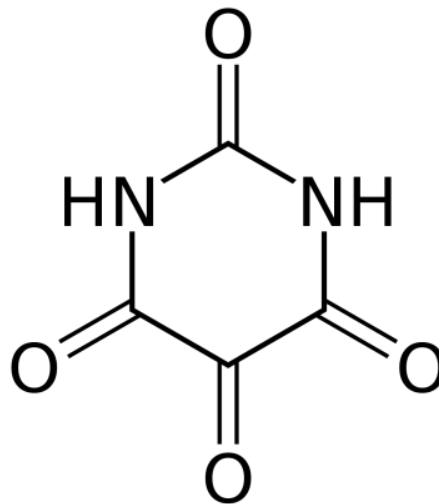


Figure 4: Structure chimique de l'alloxane [6]

5.3. Mode d'action d'alloxane

L'alloxane, par une analogie structurale au glucose, pénètre à travers les transporteurs de glucose GLUT2 des cellules β pancréatiques. Au cytosol, l'alloxane est réduit en acide dialurique. Cette réduction est assurée par plusieurs agents tels que le glutathion réduit, la cystéine, l'acide ascorbique et les groupements SH des protéines. L'alloxane se relie avec deux groupements thiol du site actif de la glucokinase formant un pont disulfure et inactivant l'enzyme (Lenzen et al., 1988).

L'acide dialurique formé est ré-oxydé en alloxane, ce qui génère des espèces réactives oxygénées et active à la réaction de Fenton (Skudelski., 2001 ; Ankur et Shahjad., 2012).

D'autre part, ces espèces attaquent l'ADN et induisent une défragmentation de ce dernier. Ce mécanisme est semblable à celui de la streptozotocine (Ankur et Shahjad., 2012).

L'alloxane inhibe la sécrétion de l'insuline glucose-dépendante et augmente la perméabilité des membranes des cellules β (Watkins et al., 1964). Cette substance toxique diminue le taux de l'hormone de croissance au niveau de l'adénohypophyse (Hazelwood et al., 1964).

II. Généralité sur *Olea europaea L. ssp. Sylvestris*

Les produits végétaux sauvages récoltés ont généralement une valeur soit de consommation, de subsistance ou commerciale. Parmi eux, on retrouve les arbres d'oliviers sauvages, connus sous le nom oléastres (*Olea europaea* subsp *europaea* var *sylvestris*).

Les populations d'oliviers sauvages sont distribuées dans différents environnements, avec des altitudes différentes et des sols qui peuvent être une source très importante de sa résistance aux stress abiotiques tels que la sécheresse, le sel, le vent et la baisse de température.

Pour les botanistes, l'olivier normal est appelé *Olea europaea* subsp *europaea* var *europaea*, alors que l'oléastre est de variété *sylvestris*. L'olivier est cultivé tandis que l'oléastre est sauvage.

1. Description botanique

L'oléastre diffère de l'olivier cultivé par la présence des pousses courtes et épineuses, des fruits de petites tailles, une faible teneur en huile (Hayes et al., 2011). Les feuilles de l'olivier sauvage sont de courte longueur, de largeur moyenne. Les fruits de la plupart des oliviers sauvages en une forme elliptique et avec un faible poids (figure 5).



Figure 5: Feuilles et fruits de l'olivier sauvage [7]

2. Propriétés biologiques

L'olivier et ses dérivés peuvent être considérés comme une source potentielle d'antioxydants naturels et qui peut être utilisé dans l'industrie pharmaceutique (Savarese et al., 2007).

Les feuilles d'olivier et l'huile d'olive diminuent l'incidence des maladies du cœur (Cook et Samman., 1996). De nombreuses activités ont été attribuées à la plus part des composants phénoliques de l'olivier; ils agissent comme des agents antioxydants, anti-inflammatoires, anti-viraux et anti-cancérogènes (Visioli et al., 2002). Cependant, seule les extraits de feuilles d'olivier et l'huile d'olive extra vierge (acidité <1%) sont considérés comme une source importante de ces composants (Visioli et al., 2002). Les polyphénols de l'olivier ont une énorme capacité à piéger les radicaux libres et montrent un comportement synergique lorsqu'ils sont combinés, ce qui se déroule naturellement dans les feuilles d'olivier et donc dans leurs extraits (Polzonetti et al., 2004). Parmi ces polyphénols, l'hydroxytyrosol et tyrosol qui contribuent au goût amer, astringence, et à la résistance à l'oxydation (Visioli et al., 2002).

Les feuilles contiennent aussi du cinchonidine, un alcaloïde quinoléiqueaux propriétés antipaludiques. Les feuilles, l'écorce et les fruits contiennent l'oleuropéine qui possède des activités antioxydantes, hypotensives, hypoglycémiantes, hypocholestérolémiantes et antiseptiques (Ghedira., 2008).

3. Utilisation traditionnelle

Les feuilles ont été largement utilisées dans les remèdes traditionnels dans les pays européens et méditerranéens comme des extraits, des tisanes, et des poudres. Ils contiennent plusieurs composés potentiellement bioactifs (Wainstein et al., 2013).

Les feuilles d'oliviers consommées sous forme d'un extrait ou de tisane, sont diurétiques et préconisées dans l'hypertension artérielle modérée, ainsi, largement utilisées en tant que remède pour le traitement de la fièvre et d'autres maladies comme le paludisme. Elles ont aussi des propriétés, antioxydantes, anti-hypertensives, anti-inflammatoires, hypoglycémiques, hypocholestérolémiantes et antimicrobiennes contre certains micro-organismes tels que des bactéries, des champignons et des mycoplasmes (Ghanbari Rahele et al., 2012).

Matériel et méthodes

I. Enquête ethnopharmacologique

Afin de recenser les plantes antidiabétiques utilisées par la population de la ville de Fès, une enquête ethnopharmacologique a été menée, à l'aide d'un questionnaire simple et semi-structuré, entre le mois de Février et le mois de Mars 2019. L'enquête a été effectuée auprès de 153 patients souffrant du diabète.

L'interview a été réalisée au niveau du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II (CHU) à Fès. Tous les patients interrogés ont été informés sur l'objectif de cette étude.

1. Description de la zone d'étude

La ville de Fès est une grande ville, se situe au centre nord du Maroc, avec une population de 1 050 000. Elle s'étend sur une superficie de 332,1 km². Elle se situe sur la plaine du saïs à une altitude de 406 m par rapport au niveau de la mer, son climat est de type semi-aride.

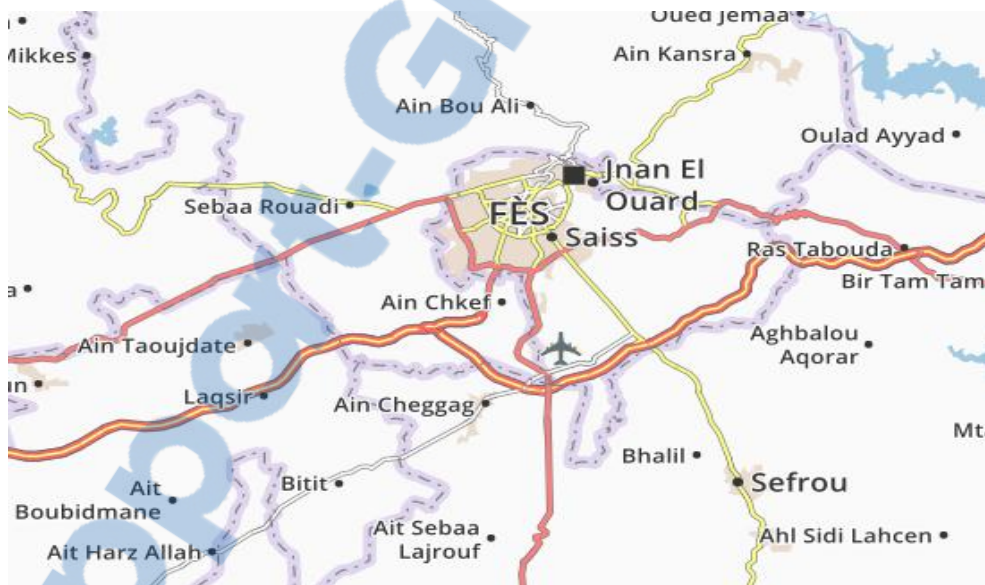


Figure 6: Carte de la province de Fès [8]

2. Questionnaire

Le formulaire du questionnaire de l'enquête se divise en deux parties permettant de récolter des informations portant sur le patient et sur les plantes dites antidiabétiques utilisées par cette population.

- L'informant : âge, sexe, niveau d'étude, situation familiale...
- L'information sur les plantes antidiabétiques :
 - Nom des plantes : nom vernaculaire.

- Parties utilisées : tiges, racines, feuilles, grains, partie aérienne, ...
- Mode de préparation : décoction, macération, infusion, poudre, cru...
- Mode d'utilisation : infusion, inhalation, application externe...
- Période de collecte : été, automne, hiver, printemps, toute l'année...
- Type de plantes : spontanée, cultivée, importée.
- Durée du traitement.
- Origine de l'information : lecture, expérience des autres...

3. Traitement des données

Les données enregistrées sur les fiches d'enquêtes ont été ensuite traitées et saisies sur le logiciel Excel. L'analyse des données a fait appel aux méthodes simples des statistiques descriptives. Ainsi, les variables quantitatives sont décrites en utilisant la moyenne. Les variables qualitatives sont décrites en utilisant les effectifs et les pourcentages.

II. Etude pharmacologique

1. Matériel végétal

Le matériel végétal est constitué des feuilles d'*Olea europaea L.* sélectionné sur la base de notre enquête ethnopharmacologique. Ces dernières sont récoltées durant le mois d'Avril 2019, dans la région de Fès (la ville de Taounate), séchées à l'air libre à l'abri de la lumière, pendant une semaine. Après séchage, les feuilles sont broyées à l'aide d'un broyeur électrique jusqu'à l'obtention d'une poudre. La poudre obtenue est conservée dans un récipient en verre et stockée à l'abri de la lumière et d'humidité jusqu'à extraction (Figure 7).



Figure 7: Feuilles et poudre d'*Olea europaea L.* (Photo prise par Znifeche A, LANENC, FSDM)

2. Préparation de l'extrait hydro-méthanolique

L'extraction du matériel végétal est réalisée selon le protocole préconisé par (Owen et Johns, 1999) avec une légère modification. Ainsi, 20g de poudre des feuilles d'*Olea europaea* sont macérés dans 200 ml de méthanol à 70 %. Le mélange est maintenu sous agitation pendant 3 heures à une température ambiante. Après macération, la solution obtenue a été filtrée plusieurs fois sur papier de Wattman N°3. Le filtrat séché et récupéré constitue l'extrait méthanolique.

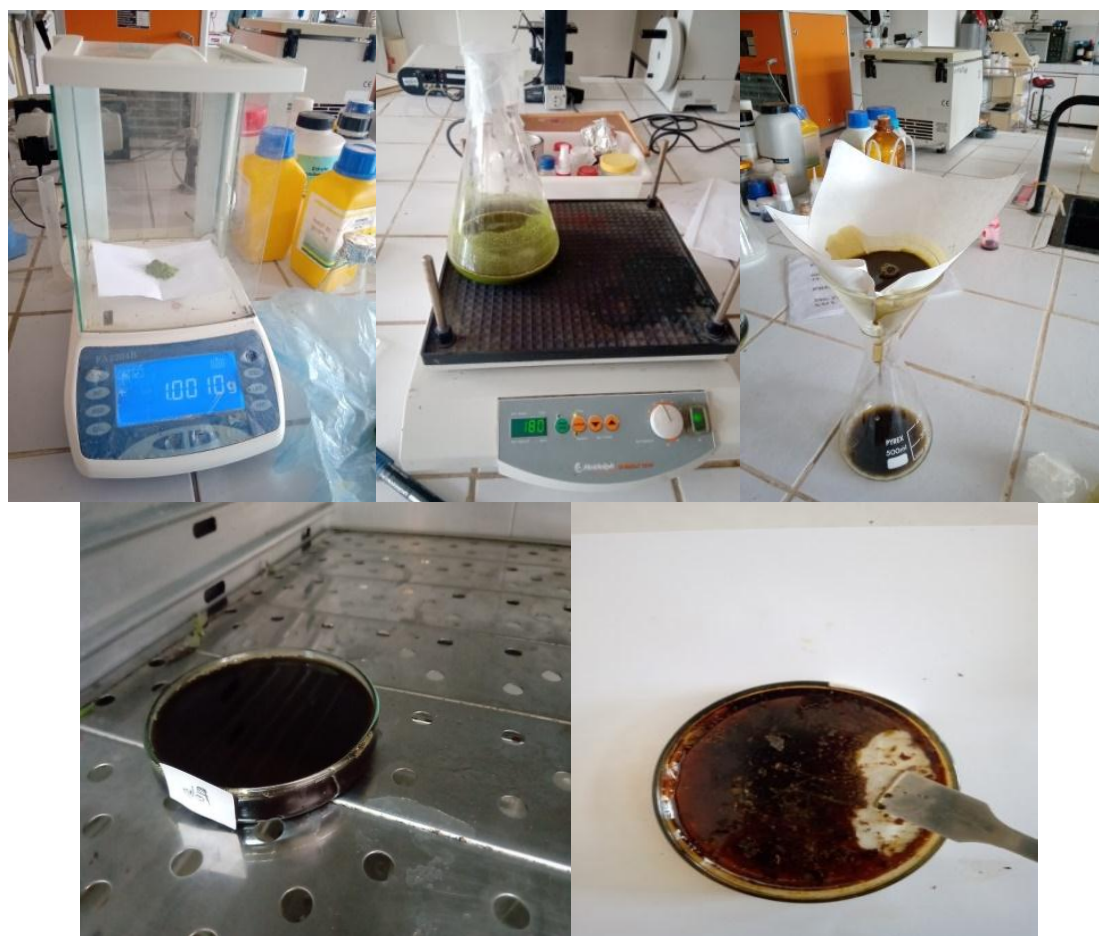


Figure 8: Extraction hydro-méthanolique de la poudre des feuilles d'*Olea europaea* L. (Photo prise par Znifeche A, LANENC, FSDM)

3. Extraction de composés phénoliques

Dans une ampoule à décanter, 100 ml d'eau distillé a été mélangé avec l'extrait hydro-méthanolique. Ce mélange a été lavé avec même volume d'hexane (solvant apolaire) et du dichlorométhane (trois fois chacun) afin d'éliminer les lipides et les pigments et la majeure

partie du mannitol. L'extrait phénolique obtenu est ensuite séché et conservée à 4 ° C jusqu'à son utilisation future.



Figure 9: Extraction avec l'hexane et le dichlorométhane. (Photo prise par Znifeche A, LANENC, FSDM)

Le rendement de l'extrait hydro-méthanolique a été déterminé par la formule suivante :

$$\text{Rendement \%} = (m/ms) \times 100$$

Avec :

- m extrait (g): masse de l'extrait récupéré
- ms (g) : masse végétale sèche

4. Chromatographie sur couche mince (CCM)

Après préparation de l'éluant (60ml de Chloroforme, 30ml de méthanol, 8ml d'eau distillé et 6ml d'acide acétique), on le verse dans une cuve sur une hauteur de 1 cm et bien la fermée afin que l'atmosphère de la cuve soit saturée en vapeur de l'éluant. Ensuite tracer une ligne au crayon à 1 cm sur le bord inférieur de la plaque d'aluminium recouverte de silice et marquer légèrement sur cette ligne, l'emplacement du dépôt, à l'aide d'un tube capillaire on dépose une goutte de l'extrait phénolique sur l'emplacement marqué, laisser sécher et effectuer plusieurs dépôt au même endroit.

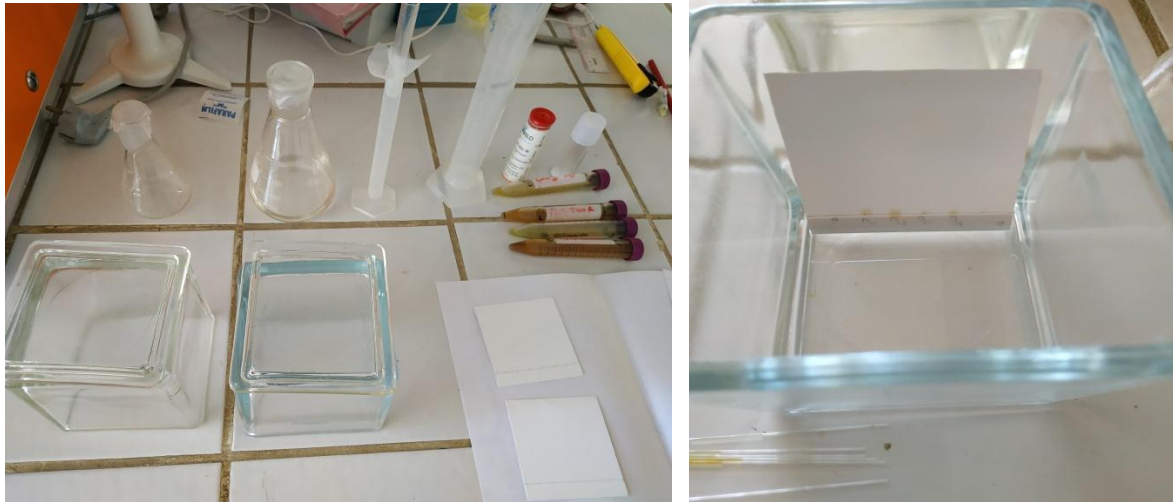


Figure 10: Développement de la plaque CCM (Photo prise par Znifeche A, LANENC, FSDM)

5. Matériel animal

Des souris mâles/femelles issues de la souche *Swiss albinos*, pesant entre 18 et 25 g (au début de l'expérimentation), ont été maintenues par élevage au niveau de l'animalerie de la Faculté des Sciences Dher El Mehraz.

Les souris ont été placées dans des cages regroupant chacune cinq souris, à une température de 23°C, avec un cycle de 12/12 h (lumière/obscurité). Elles ont libre accès à l'eau et à la nourriture.

L'identification individuelle des souris se fait par numérotation au niveau de la queue à l'aide d'un marqueur permanent (figure 11).

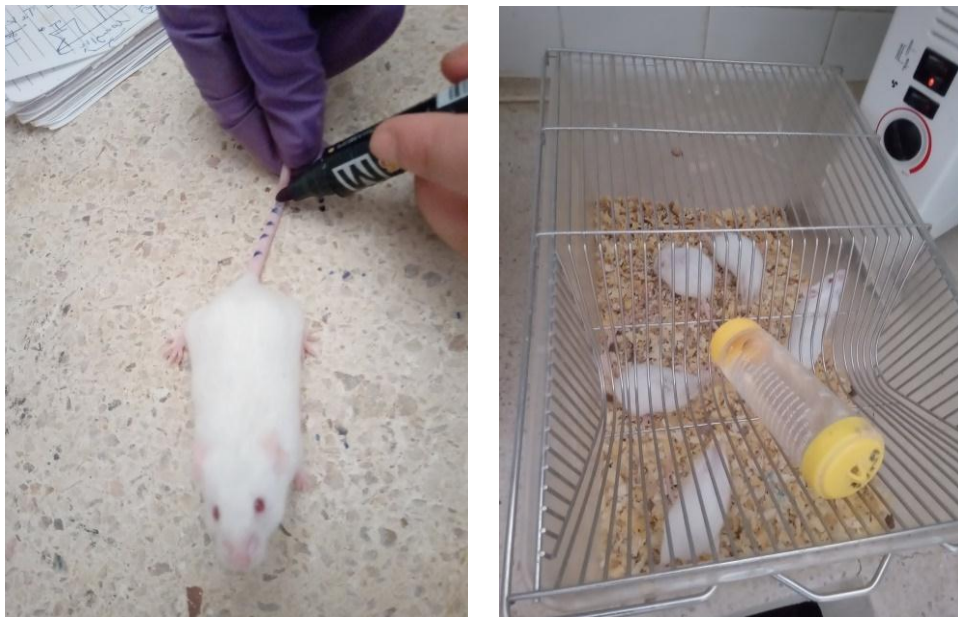


Figure 11: Identification individuelle des souris *Swiss albinos* (Photo prise par Znifeche A, Animalerie LANENC, FSDM)

6. Induction de diabète

Afin d'évaluer l'activité antidiabétique de l'extrait phénolique d'*Olea europaea*, le diabète sucré similaire au diabète type I a été induit par injection intra-péritonéale d'une dose unique d'alloxane (ALX) à raison de 160 mg/kg de poids corporel aux souris mises à jeun pendant environ 16 heures.

L'alloxane est préparé avant l'administration dans un tampon citrate (0,05M, PH 4,5). Après 2 heures de l'injection, les souris sont remises dans les cages, elles ont un libre accès à l'alimentation et reçoivent un gavage de 0.2 ml d'une solution de 5% de glucose pour éviter le choc hypoglycémique (Jeya Ananthi et al., 2008).

Une évaluation de glucose sanguin est effectuée au niveau de la veine principale de la queue en utilisant un glucomètre, 72 heures après l'injection (Fujita et al., 2005).



Figure 12: Injection intra péritonéal d'une dose unique d'alloxane (Photo prise par Znifeche A, LANENC, FSDM)

6.1. Protocol expérimental

Dans ce model expérimental, 25 souris mâle et femelle sont rendues diabétiques par injection intra-péritonéale d'une dose unique d'alloxane (ALX) à raison de 160 mg/kg de poids corporel (figure 12). Les souris dont le glucose sanguin est supérieur de 2g/l sont considérées

diabétiques et réparties d'une façon homogène (glycémie et poids) en cinq groupes de cinq souris chacun. L'étude duré 28 jours à partir du jour J0 et plusieurs paramètres ont été suivis durant cette période à intervalle régulier de 7 jours (Annie et al., 2005).

- Le groupe I (control normal) : reçoit un gavage avec de l'eau physiologique (0.2 ml).
- Le groupe II (control diabétique) : reçoit un gavage quotidien avec de l'eau physiologique (0.2 ml).
- Le groupe III : reçoit un gavage avec 5 mg/kg de glibenclamide (un médicament hypoglycémiant, appartenant à la classe des sulfamides).
- Le groupe IV : reçoit un gavage avec 100 mg/kg/jour de l'extrait phénolique d'*Olea europaea*.
- Le groupe V : reçoit un gavage avec 150 mg/kg/jour de l'extrait phénolique d'*Olea europaea*.

6.2. Suivi des paramètres

6.2.1. Glycémie

L'effet antidiabétique a été évalué sur une période 28 jours, la glycémie est mesurée chaque semaine à l'aide d'un glucomètre et des bandelettes (ACCU-CHEK) pour chaque souris. La prise de sang se fait par incision au niveau de la partie distale de la queue, après mis à jeun pendant 16 heures avec libre accès à l'eau (figure 13)



Figure 13: Evaluation du glucose sanguin à l'aide d'un glucomètre (Photo prise par Znifeche A, Animalerie LANENC, FSDM)

6.2.2. Evolution pondérale

L'évolution pondérale est l'un des paramètres cruciaux qui détermine l'état d'un diabétique, et en raison d'une perte de poids très considérable qui accompagne l'apparition de la maladie, le suivi de la variation pondérale des malades s'avère très important pour se renseigner sur la situation de ces derniers.

Ainsi la moyenne du poids de toutes les souris a été mesurée avant l'induction du diabète, et son évolution au niveau de chaque lot a été déterminée deux fois par semaine à l'aide d'une balance électronique jusqu'aux 28^{ème} jours.

6.2.3. Test de tolérance au glucose (OGTT)

Le test de tolérance au glucose (OGTT) permet de tester l'effet de différentes doses de l'extrait phénolique d'*Olea europaea L* sur la glycémie post prandiale. Cet extrait et le médicament hypoglycémiant standard (glibenclamide) sont mis en suspension dans une solution saline NaCl 0.9%, puis administré à des souris normales par voie orale quarante-cinq minutes avant le gavage gastrique d'une solution de glucose à la dose de 5g/kg.

Le groupe 1 a reçu une solution de glucose, le deuxième groupe a reçu une dose unique de glibenclamide (20 mg/kg) avant quarante-cinq minutes de l'administration de glucose, le troisième et le quatrième groupe ont reçu des doses uniques respectivement de 100 mg/kg et 150 mg/kg de l'extrait phénolique quarante-cinq minutes avant l'administration de glucose. L'évolution de la glycémie est suivie pendant 2 heures (30, 60, 90 et 120 minute) après l'administration de la solution du glucose.

6.2.4. Toxicité subaiguë

➤ Observation du comportement des souris

Les souris ont été pesées tous les quatre jours et observées quotidiennement pour noter tous les changements physiologiques et/ou comportementaux. Cette étude a été conduite suivant la ligne directrice 407 de l'OCDE (OCDE, 2008b).

➤ Poids relative des organes

À la fin du test toutes les souris ont été décapitées, afin d'effectuer des prélèvements du sang et d'organes (Foie, reins, cœur, rate et pancréas). Pour déterminer leurs masse relative.

La masse relative des organes a été déterminée par la formule suivante :

$$\text{ROW} = \text{AOW} / \text{FBW} \times 100$$

Avec :

- AOW : Poids absolu des organes
- FBW : Poids final de l'animal (jour du sacrifice)



Figure 14: Prélèvements d'organes (Photo prise par Znifeche A, LANENC, FSDM)

6.3. Analyse statistique

Les résultats obtenus sont présentés sous forme de moyennes \pm SEM (n=6). Ils ont été traités à l'aide du logiciel GRAPHPAD Prism (version 5) par analyse One-way ANOVA. La comparaison des traitements a été réalisée à l'aide du test Tukey les différences sont considérées significatives à $p < 0,05$.

Résultats et discussion

I. Enquête ethnopharmacologique

Les résultats de l'étude ethnopharmacologique des plantes antidiabétiques utilisées par la population de la ville de Fès sont présentés dans le Tableau I.

Tableau I: Plantes antidiabétiques selon leur fréquence d'utilisation

| Famille, Espèces | Nom vernaculaire | PU | EP | Mode de préparation | Autres utilisations | FU (%) |
|-------------------------------------|------------------|-----|------|------------------------|---|--------------|
| Fabaceae | | | | | | 20.83 |
| <i>Trigonella foenum-graecum L.</i> | Halba | S | D | Décoction/infusion/cru | Les douleurs stomacales, l'augmentation de l'appétit, la prise du poids, l'amélioration de la sécrétion de lait maternel chez les mères qui allaitent | 14.3 |
| <i>Lupinus albus L.</i> | Tirmesse al mor | S | D | Décoction/infusion | Les soins de visage, les soins de beauté | 3.92 |
| <i>Glycine max L.</i> | Soja | S | D | Cru/infusion | La prise du poids | 1.96 |
| <i>Cerantonia siliqua L.</i> | El kharroub | Fr | D | Infusion | La diarrhée | 0.65 |
| Oleaceae | | | | | | 15.6 |
| <i>Olea europaea L.</i> | Zitone | L | Fc | Décoction/infusion | La tension artérielle, les soins dentaires, le cholestérol, Les douleurs stomacales. | 15.6 |
| Rosaceae | | | | | | 14.3 |
| <i>Prunus amygdalus Stokes L.</i> | Louz almour | S | D | Cru/jus/poudre | les soins de beauté, Les douleurs stomacales | 14.3 |
| Apocynaceae | | | | | | 11.7 |
| <i>Caralluma acutangula L.</i> | Deghmousse | Pa | Fc/D | Jus | Les douleurs corporelles, le cancer | 11.7 |
| Liliaceae | | | | | | 9.14 |
| <i>Salvia officinalis L.</i> | Salmia | L | Fc/D | Infusion/décoction | Les douleurs abdominales (les règles douloureuses)/la régulation du cycle menstruel, la tension artérielle | 6.54 |
| <i>Allium sativum L.</i> | Touma | B | D | Décoction | La tension artérielle, le rhumatisme, le cholestérol | 1.3 |
| <i>Allium cepa L.</i> | Basla | B | Fc/D | Salade | La tension artérielle, le cholestérol, les problèmes d'audition | 1.3 |
| Zingiberaceae | | | | | | 9.14 |
| <i>Zingiber officinale R.</i> | Skinjbir | Rh | Fc/D | Infusion/décoction | La fatigue, les courbatures, la grippe | 7.19 |
| Lamiaceae | | | | | | 5.87 |
| <i>Thymus vulgaris L.</i> | Zaâter | L/F | D | Décoction | les problèmes digestifs, le rhumatisme | 2.61 |
| <i>Rosmarinus officinalis L.</i> | Azir | Pa | D | Décoction | Les douleurs abdominales | 1.96 |
| <i>Calamintha officinalis M.</i> | Manta | Pa | D | Décoction | Les douleurs abdominales | 1.3 |

| | | | | | | |
|--------------------------------|-----------------|----|----|-----------|---|-------------|
| Ranunculaceae | | | | | | 3.92 |
| <i>Nigella sativa L.</i> | Sanoj | S | D | Décoction | Le Cholestérol, la tension artérielle, les douleurs dentaires | 3.92 |
| Asteraceae | | | | | | 3.9 |
| <i>Artemisia absinthum L.</i> | Chiba | Pa | Fc | Infusion | pendant hiver elle est consommée pour se réchauffer | 1.3 |
| <i>Artemisia vulgaris L.</i> | Chih | Pa | D | Infusion | Les douleurs stomacales | 1.3 |
| <i>Chamaemelum nobile L.</i> | Babounj | Pa | D | Infusion | Les soins des cheveux | 1.3 |
| Convolvulaceae | | | | | | 1.96 |
| <i>Ipomoea batatas L.</i> | Btata lhloua | Rt | fc | Cuis | Le cholestérol, le cancer | 1.96 |
| Brassicaceae | | | | | | 1.3 |
| <i>Lepidium sativum L.</i> | Heb rchad | S | D | Décoction | Le cholestérol | 0.65 |
| <i>Raphanus sativus L.</i> | Lfjal | Rt | fc | Cru | L'hépatite A | 0.65 |
| Apiaceae | | | | | | 1.3 |
| <i>Petroselinum Sativum L.</i> | Maâdnous | Pa | fc | cru/cuit | les riens | 0.65 |
| <i>Coriandrum sativum L.</i> | el quasbar | Pa | D | Infusion | – | 0.65 |
| zygophyllaceae | | | | | | 0.65 |
| <i>Zygophyllum gaetulum L.</i> | Aaggaya | Pa | D | Décoction | – | 0.65 |
| Lauraceae | | | | | | 0.65 |
| <i>Cinnamomum verum L.</i> | Qarfa | E | D | Infusion | les règles douloureuses | 0.65 |
| Linaceae | | | | | | 0.65 |
| <i>Linum usitatissimum L.</i> | Zeriat El ketan | S | D | Infusion | le cholestérol/les soins des cheveux | 0.65 |

FU: Fréquence d'Utilisation; PU: Partie Utilisée ; L: Feuille, S: Grains ; Fr: Fruits ; Pa: Partie aérienne ; E: Ecorce ; Rt: Racine ; F: Fleurs ; B: Bulbe ; Rh: Rhizome ; EP: Etat de la plante ; D: Desséché ; Fc: fraîche.

1. Profil des enquêtés

1.1. Sexe

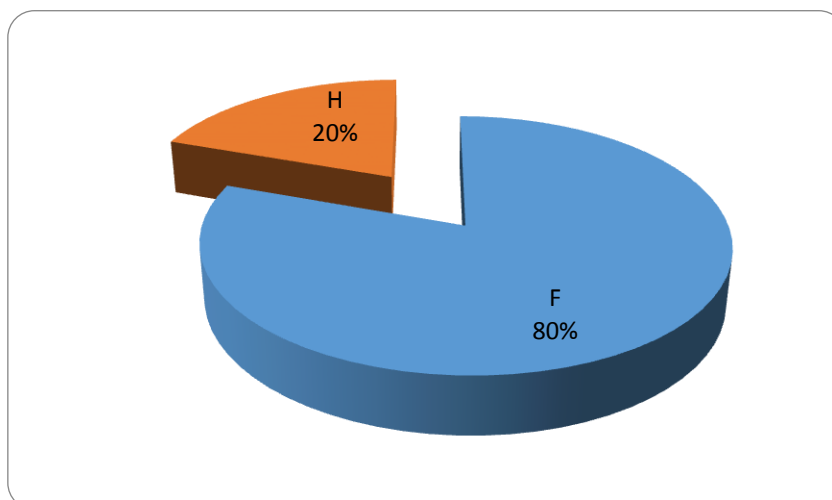


Figure 15: Répartition des utilisateurs des plantes étudiées selon le sexe.

Les résultats obtenus montrent effectivement que les femmes utilisent beaucoup plus les plantes médicinales que les hommes. En effet, 80% des femmes questionnées utilisent la médecine traditionnelle contre 20% de la population masculine (Figure 15). Ceci pourrait être expliqué par l'utilisation des plantes médicinales par les femmes dans d'autres domaines comme la cuisine en plus de la thérapie traditionnelle familiale. Ces résultats sont confirmés par d'autres travaux ethnobotaniques réalisés à l'échelle nationale (Bousta et al., 2014; Khabbach et al., 2012; Benkhniq et al., 2011; Mehdioui et kahouadji, 2007).

1.2. Tranche d'âge

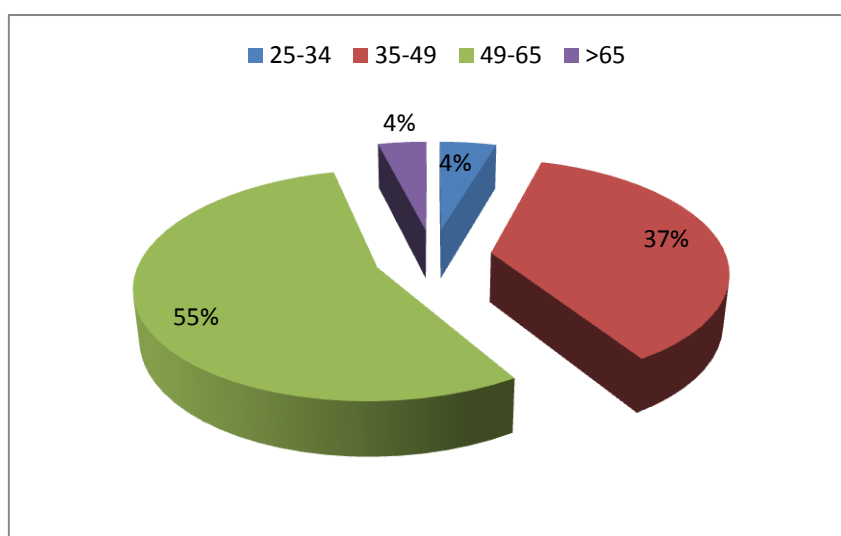


Figure 16: Répartition des utilisateurs des plantes étudiées selon la tranche d'âge

L'utilisation des plantes médicinales varie selon l'âge, en effet les personnes qui appartiennent à la classe d'âge de 35 à 65 ans ont plus de connaissances en plantes médicinales par rapport aux autres tranches d'âges (Figure 16).

Le pourcentage élevé des utilisateurs âgés de 35 à 65 ans montre que ces derniers ont tendance à utiliser ces plantes de façon importante. Ces résultats indiquent qu'au niveau de la région de Fès, la connaissance des propriétés et des usages de la plante étudiée dépend de la longue expérience et de la confiance que cette population éprouve envers la médecine traditionnelle. Ceci est en accord avec d'autres travaux réalisés dans la région de Mechraâ Bel Ksiri, Région du Gharb du Maroc (Benkhniqne et al., 2011).

1.3. Niveau d'étude et situation familiale

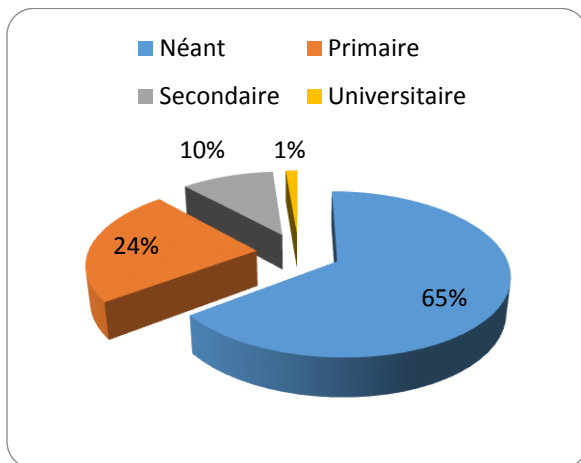


Figure 17: Répartition des utilisateurs des plantes étudiées selon leurs niveaux d'étude

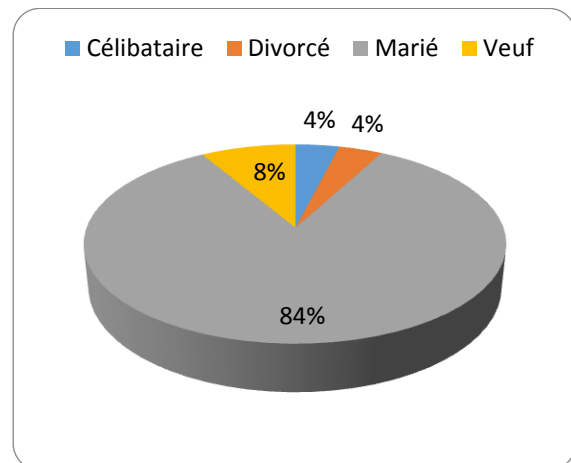


Figure 18: Répartition des utilisateurs des plantes étudiées selon leurs situations familiale

Concernant le niveau d'instruction des patients, 65% de la population n'était pas scolarisée, dont 35% se répartissaient entre une scolarisation primaire de 24% et secondaire de 10%. Seulement 1% des patients avaient des niveaux d'études supérieures.

Concernant leur situation familiale, 84% des patients étaient mariés, 8% étaient célibataires, 4% étaient veufs et 4% étaient divorcés.

Les plantes étudiées sont beaucoup plus utilisées par les mariées (84%) que par les célibataires (4%) (Figure 18). Ces résultats concordent avec ceux obtenus par d'autres auteurs (Benkhniqne et al., 2011 ; Hafsé et al., 2015). Ceci pourrait être expliqué par le fait que cette utilisation permet aux personnes mariées de minimiser les charges matérielles dépensées pour l'achat des médicaments synthétiques.

2. Fréquence d'utilisation des plantes

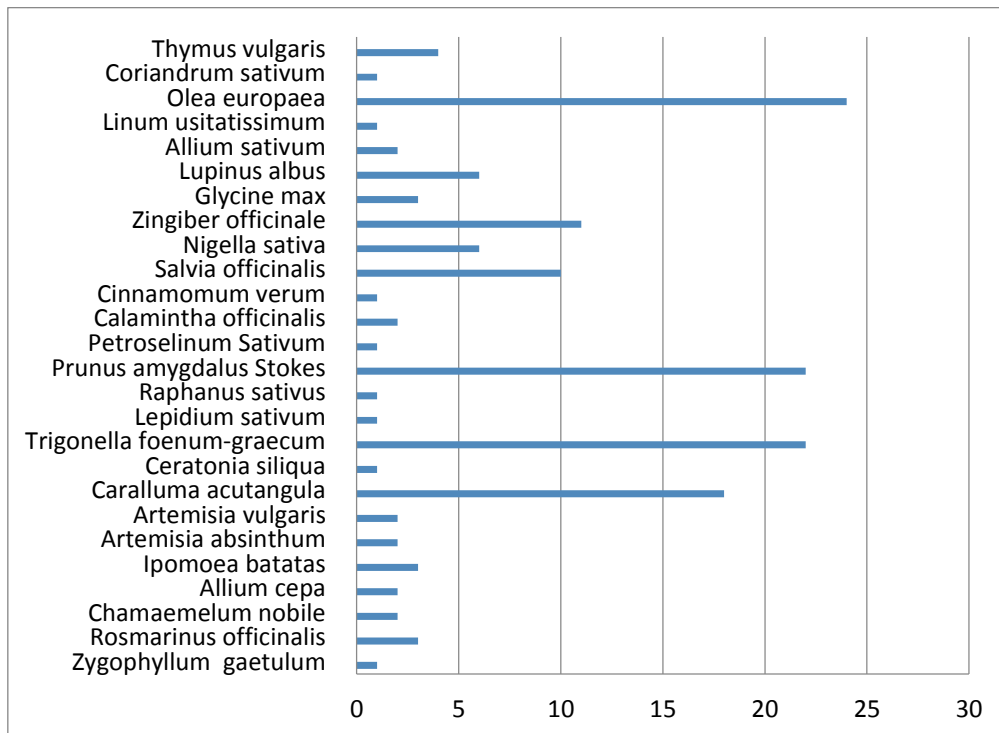


Figure 19: Fréquence d'utilisation des plantes antidiabétiques en médecine traditionnelle

Les résultats présentés dans la figure 19, montrent que sur les 26 espèces recensées dans la ville de Fès, 7 espèces sont relativement plus utilisées que les autres en phytothérapie traditionnelle par la population locale.

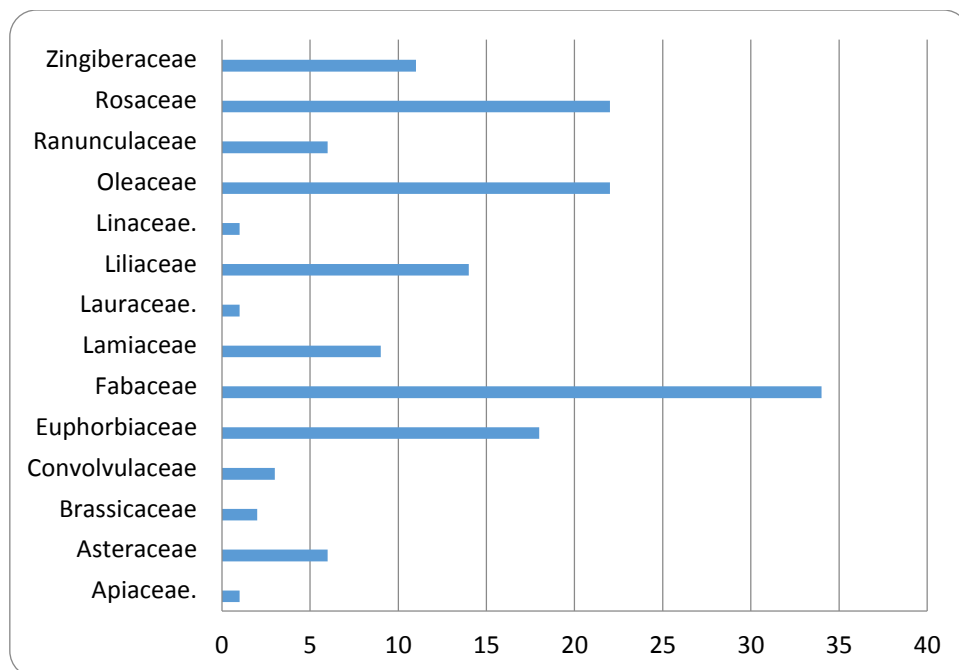


Figure 20: Fréquence des familles botaniques

Les données collectées ont permis de recenser 27 espèces de plantes appartenant à 14 familles botaniques dont les plus représentées sont les fabacées, les rosaceae, les oleaceae, les apocynaceae et les zingiberaceae (Figure 20).

3. Parties utilisées

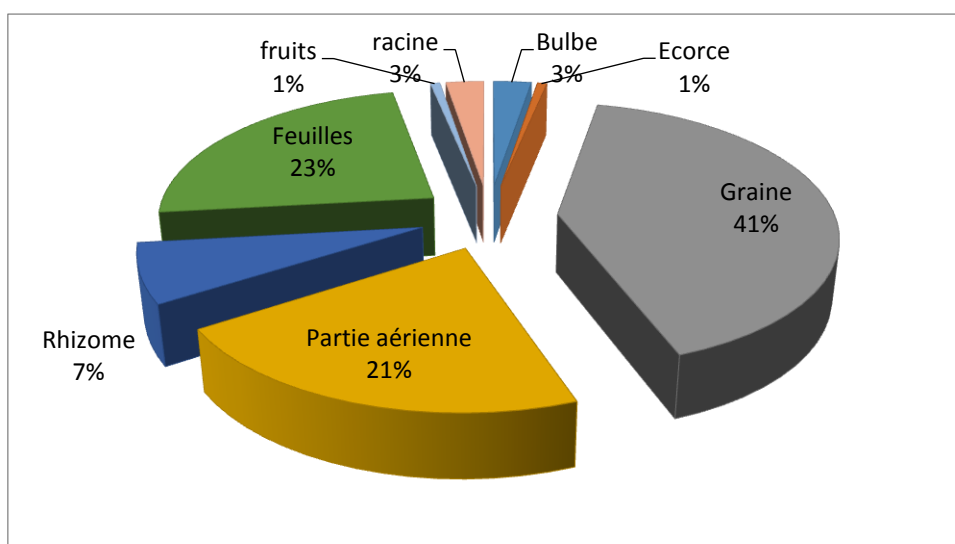


Figure 21: Parties utilisées des plantes

Une série d'enquêtes ethnopharmacologique réalisée à l'aide d'un questionnaire, a permis de collecter un certain nombre d'informations. Les résultats de cette étude ont montré que les graines constituent la partie la plus utilisée avec un pourcentage de 41%, suivie des feuilles (23%) et des parties aériennes avec un pourcentage de 21% (Figure 21). D'autres études ont montré que les feuilles sont les plus utilisées avec un pourcentage respectivement, de 59,10% et 64,49% (Adjanohoun & Aké Assi, 1979; Zirihi, 1991).

4. Mode de préparation et d'administration

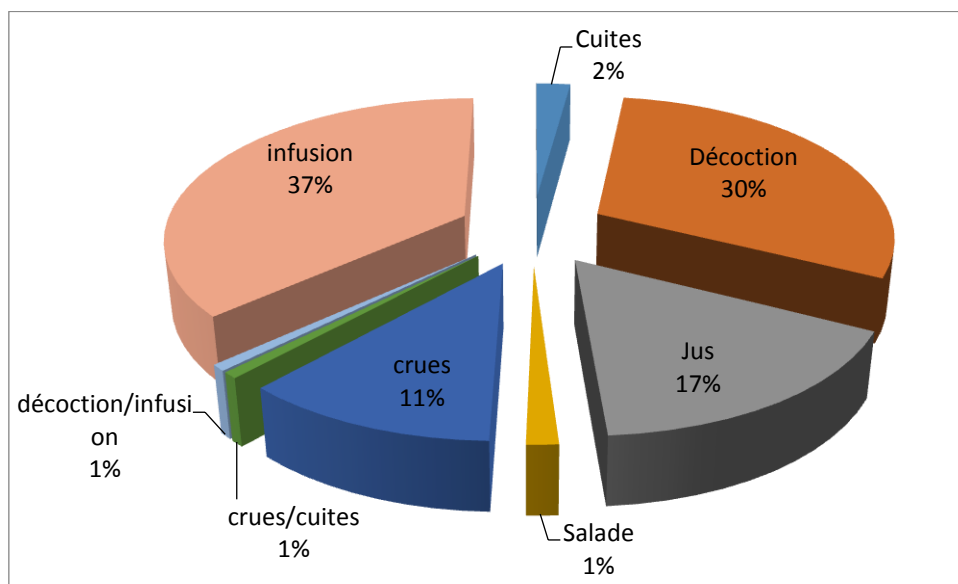


Figure 22: Mode de préparation des plantes

Les plantes étudiées sont consommées sous différentes modes de préparations à savoir infusion (37%), décoction (30%), sous forme de jus (17%), crues (11%), cuites (2%) et salade (1%). On remarque que l'infusion constitue le mode de préparation le plus utilisé (Figure 22). Ceci peut être expliqué par la facilité d'utilisation de ces modes de préparation. Concernant le mode d'administration, tous les dérivés de la plante (tisane, poudre etc.) sont administrés par voie orale. Ceci est en accord avec d'autre étude réalisé par Barkaoui (2017).

5. Choix de la plante retenue

A l'issue de l'étude ethnopharmacologique, nous avons sélectionné *Olea europaea* pour le test du diabète. Ce choix a été basé sur:

- ses propriétés antidiabétiques.
- Sa haute fréquence d'utilisation traditionnelle dans la région.
- son abondance.
- son originalité scientifique.

II. Etude pharmacologique

1. Taux d'extraction

Après extraction hydro-méthanolique de l'échantillon et séchage. On a obtenu un extrait sec ayant un poids de 4,6g correspond à un rendement de 23% et pour l'extraction des composés phénoliques un extrait sec ayant un poids de 3,5g correspond à un rendement 17%.Ce rendement est plus élevé par rapport à celui obtenu par Ljubuncic et ses collaborateurs (2005) en utilisant comme solvant l'eau distillé qui est de l'ordre de 8%.

Le rendement d'extraction varie en fonction de l'espèce végétale, la méthode d'extraction utilisée, la nature et les caractéristiques physico-chimiques des solvants dans l'extraction, le temps de macération (Lee et al., 2003).

2. Chromatographie sur couche mince.

Le profil chromatographique effectué sur l'extrait phénolique des feuilles d'olivier a permis de révéler cinq taches à des Rf différents.

Tâche 1 : de couleur jaune visible après révélation, $R_f=0.81$ pouvant correspondre à des flavonoïdes d'après leurs couleurs jaunes (pharmacopée européenne, 2008).

Tâche 2 : de couleur jaune, $R_f=0.84$ correspondant à des flavonoïdes

Tâche 3 : de couleur jaune, $R_f=0.76$ pouvant correspondre à des flavonoïdes (pharmacopée européenne, 2008).

Tâche 4 : de couleur bleu grise, $R_f=0.58$ pouvant correspondre à des polyphénols (Mamyrbékova-Békro , 2007).

Tâche 5 : de couleur bleu grise, $R_f= 0,41$ correspondant à des polyphénols (Long, 2010).

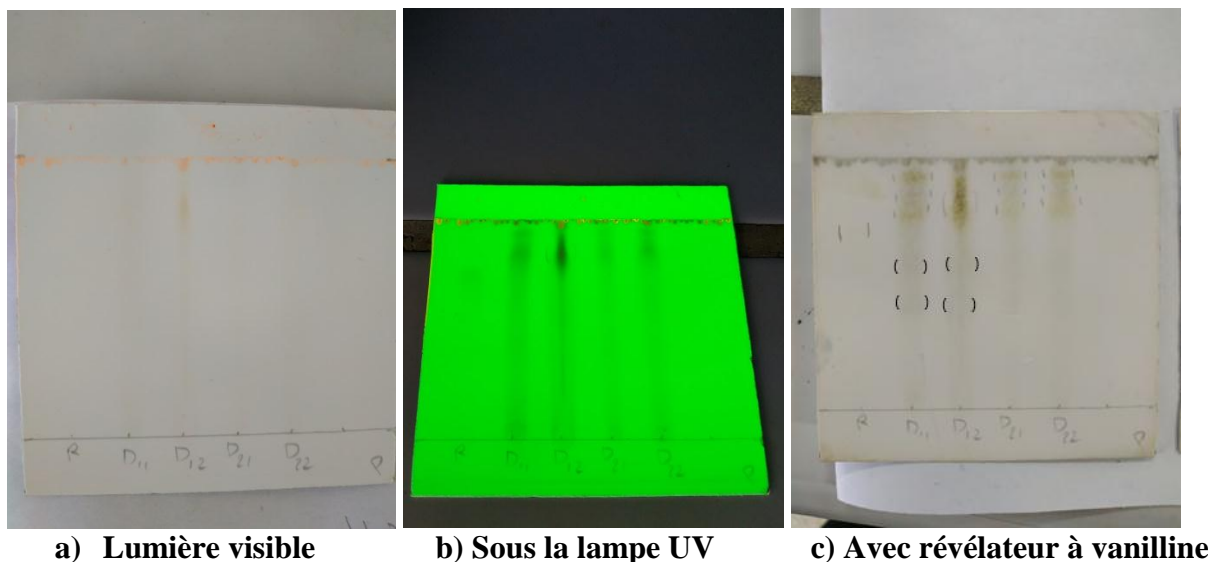


Figure 23: Profil chromatographique (Photo prise par Znifeche A, LANENC, FSDM)

3. Activité antidiabétique *in vivo*

3.1. Evolution de la glycémie

Les résultats de l'effet antidiabétique de l'extrait phénolique des Feuilles d'*Olea europaea* (EPFO) sur des souris diabétiques, durant 28 jours de traitement à des doses quotidiennes de 100 et 150 mg/kg/jour sont illustrés par la figure suivante :

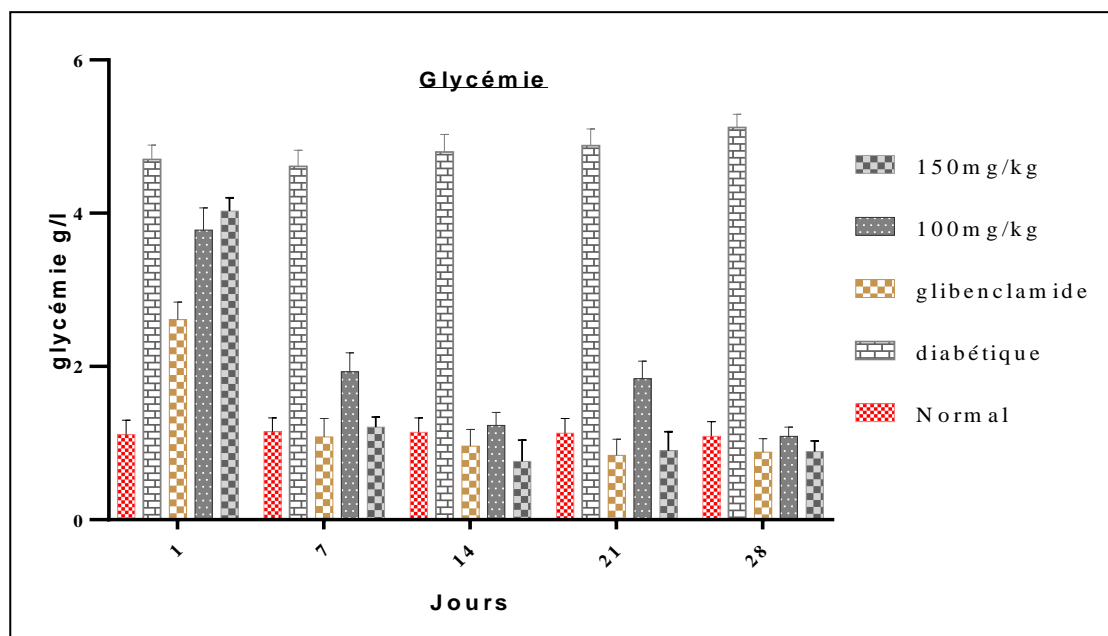


Figure 24: Evolution de la glycémie. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM. N=5x5, n=5

D'après la figure 24, nous remarquons une diminution progressive du taux de la glycémie (TG) chez les souris diabétiques traités par l'EPFO à des doses de 100 mg/kg/jour et de 150 mg/kg/jour respectivement de 3.78g/l jusqu'à 1.09g/l et de 4.03 g/l jusqu'à 0.89 g/l à la fin du test, alors que la dose de 150 mg/kg permet une meilleure diminution du TG.

En comparant le TG du groupe IV (100 mg/kg/jour) et du groupe V (150 mg/kg/jour) avec le groupe I (normal), nous constatons que le TG pour le groupe IV est très proche de celui du groupe I à partir du 14^{ème} jour. Concernant le groupe V leur TG est légèrement inférieur à celui du groupe I à partir du même jour.

Le traitement des souris diabétiques par le Glibenclamide provoque une diminution du TG de 2.61g/l jusqu'à 0.88 g/l. Cependant, ces valeurs au cours du test restent légèrement inférieures à celles du groupe I (normal) et du groupe IV (100 mg/kg/jour), mais très proches de celles du groupe V (150 mg/kg/jour).

L'administration orale quotidienne durant 28 jours de l'EPFO à des doses de 100 mg/kg/jour et 150 mg/kg/jour par des souris rendues diabétiques par l'alloxane, provoque une réduction importante de la glycémie. Cette réduction est éventuellement due à la régénération des cellules pancréatiques, la stimulation de la sécrétion de l'insuline ou par son action favorisant la glycogénogenèse et /ou inhibitrice de la néoglucogenèse hépatique ce qui diminue la libération de glucose par les cellules hépatocytes (Naceiri mrabti, 2018).

3.2. Variation du poids corporel

Le poids est l'un des plus importants paramètres qui nous renseigne sur l'apparition et l'évolution du diabète à cause de sa relation directe avec le métabolisme lipidique. Pour cela nous avons suivi cette variation durant toute la période de traitement des souris.

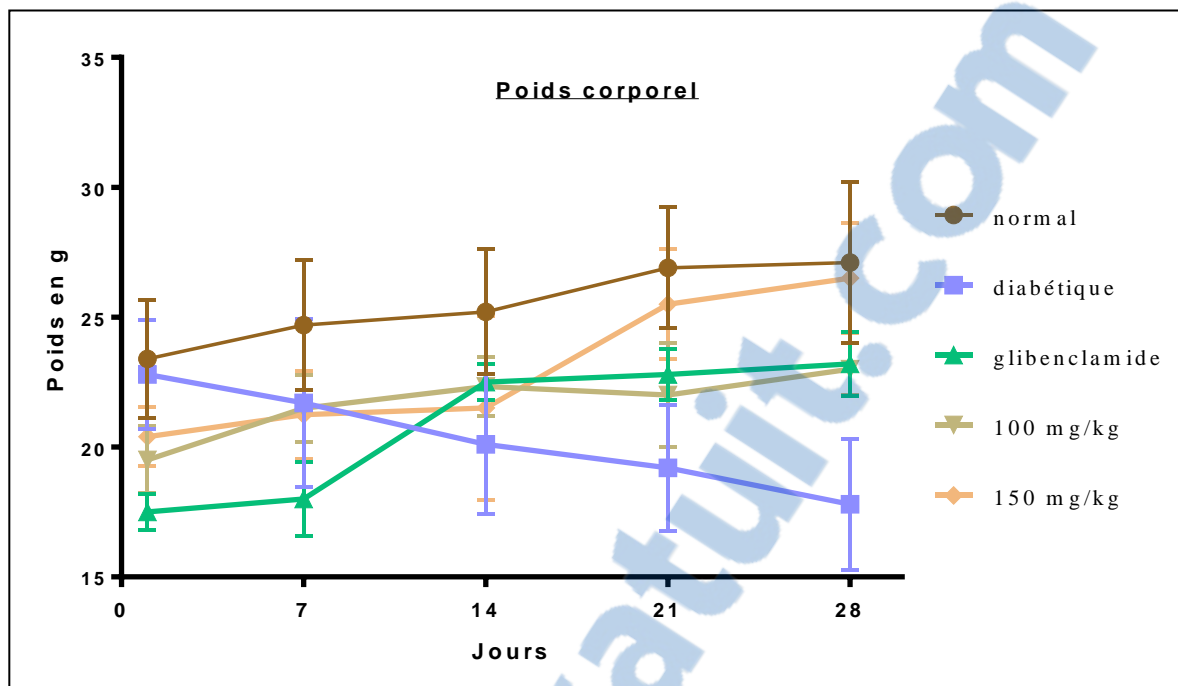


Figure 25: Evolution pondérale durant 28 jours de traitement. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM. N=5 \times 5, n=5

Les résultats obtenus dans notre étude ont montré que l'injection de l'alloxane induit un diabète caractérisé par une perte du poids corporel chez le groupe de souris diabétiques non traités. Cette diminution varie de 22,8 g jusqu'à 17,8 g après quatre semaines de traitement, Le groupe sain témoin a montré une augmentation du poids corporel qui est de l'ordre de 23,4g jusqu'à 27,1 g.

Nos résultats sont en accord avec ceux rapportés par Pari et Latha, (2005), ces auteurs ont constaté que, chez des souris mâles de souche *Swiss albinos*, l'injection de l'alloxane provoquait en trois semaines une diminution significative du poids corporel. Cette perte de poids des animaux est probablement due à une carence en insuline qui conduit à une diminution de l'absorption des acides aminés par les tissus avec une réduction conséquente de la synthèse des protéines.

Par ailleurs de nombreuses études suggèrent que la perte du poids corporel chez les souris diabétiques peut être expliquée par une augmentation du catabolisme des lipides et des protéines due au déficit en glucides intracellulaire (Sathishsekar et subramanian, 2005 ; Guenzet, 2012).

Chez les groupes diabétiques traités, l'administration orale de l'EPFO à une dose quotidienne de 100 mg/kg et 150 mg/kg, poids corporel, pendant quatre semaines a permis d'améliorer le

changement du poids corporel par rapport au groupe diabétique témoin. Chez ces groupes on a constaté une augmentation progressive du poids au cours des quatre semaines de traitement. La capacité de cet extrait de protéger les souris diabétiques de la perte massive du poids corporel après l'administration des deux doses étudiées, semble être due à son effet hypoglycémique et donc à sa capacité de renverser la néoglucogenèse et de contrôler cette perte protéique. Ceux-ci est d'ailleurs en accord avec d'autres études entreprises par Rajagopal et Sasikala (2008) et Tastekin et al (2006).

3.3. Test de tolérance au glucose (OGTT)

Les résultats de l'évaluation de la tolérance au glucose chez des souris diabétiques traitées par l'EPFO à une dose de 100mg/kg et 150mg/kg sont illustrés dans la figure 26.

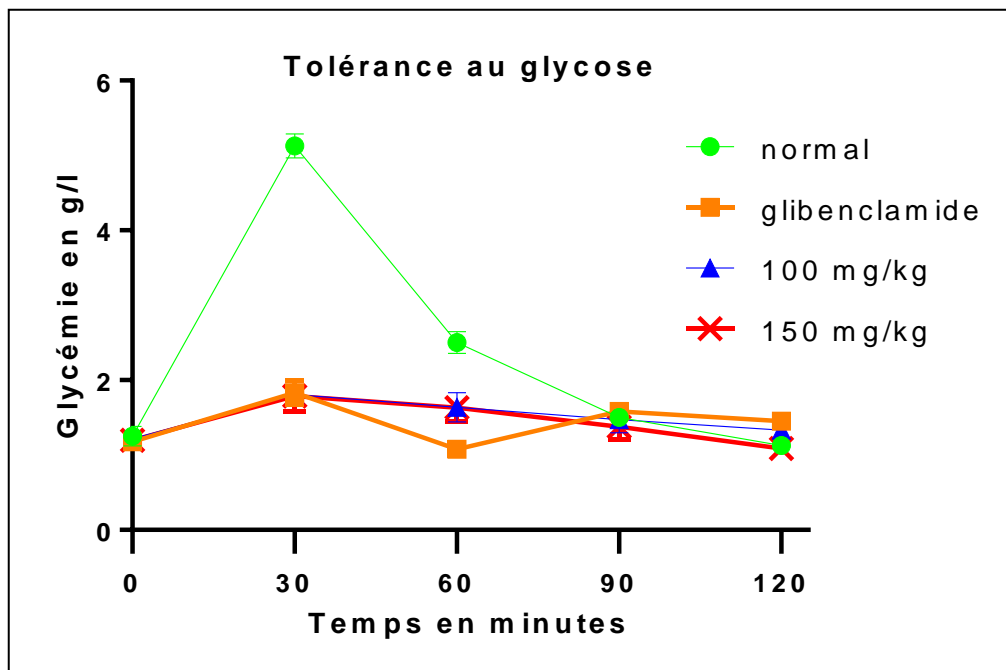


Figure 26: Effet de l'EPFO sur la tolérance au glucose (OGTT) à une concentration de 5g/kg, poids corporel

A partir des résultats obtenus, nous constatons après 30 minutes de l'administration du glucose (5 g/kg), d'abord une forte augmentation de la glycémie chez les souris normales, de 1.25 g/l à plus de 5.12 g/l, ensuite, la glycémie baisse à 2.50g/l (60 minutes) jusqu'à 1.12 g/l (120minutes).

Chez les souris traitées par l'EPFO à une dose de 100 mg/kg et 150 mg/kg, la glycémie a connu une légère élévation après 30 min de l'administration du glucose.

A partir de 60 min, le taux de la glycémie des souris traitées que ce soit par la dose 100 mg/kg ou 150 mg/kg, diminue progressivement pour atteindre, 1.33g/l pour la dose de 100 mg/kg et 1.08g/l pour la dose 150 mg/kg après 120 min.

Pour les souris traitées par la glibenclamide, le taux de glycémie augmente légèrement après 30 minutes de l'administration du glucose (de 1.15 g/l à 1.83g/l), et elle commence à diminuer à partir de 60 minutes pour atteindre sa valeur minimale après 120 minutes (1.07 g/l).

Les résultats obtenus montrent que l'EPFO à une dose de 100 mg/kg et 150 mg/kg a un effet considérable sur la diminution de la glycémie postprandial durant les 120 premières minutes qui suivent la prise d'une dose de glucose de 5g/kg.

Cela s'explique probablement par l'effet de cet extrait à augmenter l'utilisation de glucose par les cellules, cet extrait exerce son action anti-hyperglycémiant en stimulant la sécrétion de l'insuline, qui agit à son tour en réduisant la glycémie. Ces résultats et en accord avec ceux obtenus par Bakirel et al (2008).

4. Toxicité subaiguë

4.1. Observation du comportement des souris

Au cours de cette étude, nous avons observé que l'administration des différentes doses de l'EPFO, par voie orale, a provoqué des changements plus ou moins graves dans l'activité physique et le comportement, voire même la mort des souris.

En effet, quatre souris de groupe V et deux souris de groupe IV qui ont reçu respectivement les doses de 150 et 100 mg/kg/jour, meurent après 1 à 2 semaines d'administration, suite à des signes graves d'intoxication (hypoactivité, redressement des poils et un gonflement du péritoine).

Les signes de toxicité sont les mêmes pour les deux groupes mais ils apparaissent plus chez le groupe V que chez le groupe IV. Ce qui indique que l'effet toxique de l'EPFO est dépendant de la dose. Plusieurs chercheurs ont démontré cette dépendance pour d'autre type d'extrait (Baliga et al., 2004 ; Naceiri mrabti, 2018).

Concernant le suivie de la variation de la masse corporelle des souris au cours de l'expérience de la toxicité subaiguë par l'EPFO a différentes doses, les résultats montrent qu'il y a une augmentation progressive du poids tout au long des quatre semaines (Figure 25),

Donc on peut dire que cet extrait n'a pas d'effet négatif sur la croissance des souris *swiss albinos*.

4.2. Masse relative des organes

Après l'examen macroscopique des différents organes prélevés, nous avons observé que leurs tailles et leurs formes sont normales. Par contre les valeurs de la masse relative des organes ont montré une augmentation des reins, du foie, chez les souris traitées par rapport aux témoins (Tableau 2). Ces résultats sont conformes à ceux obtenus par Rasekh et al (2014).

Généralement, le changement du poids des organes internes est un indice de toxicité après l'exposition à une substance toxique (Raza et al., 2002), ce qui laisse suggérer que l'OPFO a un effet négatif sur les organes cités. En revanche nous remarquons que les valeurs de la masse relative du pancréas, du cœur, et de la rate chez les souris traitées sont légèrement inférieures à celle des souris diabétiques, donc l'EPFO exerce plutôt un effet bénéfique sur ces organes.

Tableau 2 : Effet de l'EPFO sur le poids des organes prélevés chez les souris après 28 jours de traitement

| | FBW | Pancréas | Foie | Rein | Cœur | Rate |
|----------------------|------------|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Normal | 27,1±3,11 | 0,46±0,04 | 6,33±0,34 | 1,17±0,11 | 0,53±0,03 | 1,874±0,13 |
| Diabétique | 17,8±2,52 | 0,63±0,05 | 9,74±0,61 | 1,47±0,15 | 0,62±0,04 | 2,13±0,19 |
| Glibenclamide | 23,2±1,23 | 0,49±0,058 | 6,52±0,52 | 1,465±19 | 0,54±0,06 | 1,84±0,2 |
| 100 mg/kg | 23±1 | 0,47±0,064 | 7,21±0,41 | 1,6±0,21 | 0,526±0,05 | 1,852±0,1 |
| 150 mg/kg | 26,5±2,121 | 0,49±0,03 | 7,54±0,09 | 1,69±0,09 | 0,52±0,042 | 1,886±0,08 |

CONCLUSION GENERALE

Il est admis que la phytothérapie demeure une pratique encore largement utilisée par la population marocaine pour le traitement de nombreuses maladies dont le diabète sucré. Les plantes médicinales antidiabétiques peuvent offrir une large réponse aux problèmes complexes du diabète sucré et des perspectives thérapeutiques pour une meilleure prise en charge.

L'étude ethnobotanique effectuée au sien du centre hospitalier universitaire Hassan II à Fès, nous a permis de recenser les plantes antidiabétiques utilisées par la population de Fès. A son issue nous avons sélectionné la plante *Olea europaea* vu son abondance et sa fréquence d'utilisation.

L'évaluation de l'effet antidiabétique de l'extrait phénolique des feuilles d'*Olea europaea* à une dose de 100 mg/kg/jour et 150 mg/kg/jour sur des souris de souche *Swiss albinos* rendues diabétiques par l'alloxane montre que cet extrait présente un bon potentiel hypoglycémiant et anti-hyperglycémiant et permet la protection des souris diabétiques contre la perte massive du poids corporel. Cependant l'administration quotidienne de l'extrait phénolique des feuilles d'*Olea europaea* a entraîné la mort de certaines souris suite à des symptômes de toxicité qui sont dose-dépendants.

Ce travail est une étape préliminaire pour des études plus larges, plus approfondies et plus accomplies incluant:

- Des études pharmacologiques pour déterminer la dose efficace non toxique inférieur au dose de l'étude.
- Des tests phytochimiques et pharmacotoxicologiques, plus approfondis afin de mieux déterminer les composés actif responsables de ces activités et évaluer leur efficacité, leur innocuité et leur synergie potentiel.
- Des études de toxicité chronique sur *Olea europaea*, afin de déterminer les effets à long terme.
- Des tests complémentaires de toxicité sur *Olea europaea* par d'autres voies que la voie orale.

Références bibliographiques

- Adjanohoun J-A, Aké Assi Q, A1-Hakiem M-H (1979).** Hypoglycaemic and antihyperglycaemic effects of *Trigonella foenum-graecum* leaf in normal and alloxan induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*. Vol 58, No 3:149-155.
- Al-Achi A (2005).** Herbs that affect blood glucose levels. *Women's Health in Primary Care*. Vol 8, No 7: 325-330.
- Amiot M-J, Riollot C, Landrier J-F (2009).** Polyphenols et syndrome métabolique. Elsevier Masson SAS. Vol 5, No 3: 476-482.
- Ankur L-E, Shahjad L (2012).** Survey of micro-organisms associated with spoilage of cosmetic creams manufactured in South Africa. *International Journal of Cosmetic Sciences* 18: 25–40.
- Annie J, Jacquier D, Dierick-Gallet A, Amouyal C (2005).** Pharmacogénétique des antidiabétiques. *Médecine des maladies Métaboliques*. Vol 5, No 5 :512-519.
- Bakirel S., Nicklin J., Khan N (2008).** *Microbiology*, Ed. revue de: *Microbiology / J. Nicklin, K. Graeme-Cook and R. Killington*. 2nd ed. 2002, Taylor & Francis Group, New York.
- Barkaoui L, Heleno S.A, Carvalho A.M. & Ferreira I.C.F.R (2017).** Lamiaceae often used in Portuguese folk medicine as a source of powerful antioxidants: vitamins and phenolic. *Food Sci. Technol*. 43: 544–550.
- Beckers V (2016).** Service Santé et Environnement de la Province de Liège. Département Médecine. Diabète et sport.
- Benhaddou andaloussi A (2009).** Étude des propriétés antidiabétiques de *Nigella arvensis* : Sites d'action cellulaires et moléculaires .Thèse de doctorat, Université de Montréal.
- Benkhniq H, Benmohammed A-K (2011).** Traitement du diabète de type 2. Diabétologie. Université Constantine 3 - Faculté de médecine Module d'Endocrinologie.
- Bhandary A, Vidhya V-G, Ramya M (2012).** Hypoglycemic effect of *Mucuna pruriens* seed extract on normal and streptozotocin-diabetic rats. *Fitoterapia*. Vol 79, No 7-8: 539 - 543.
- Blickle J.F (2011).** Diabète. *Nutrition clinique pratique*. 183-200.
- Bouhouche I (2014).** Etude comparative de l'alloxane et de la streptozocine dans le diabète expérimental chez le rat blanc. Etude histologique du pancréas endocrine et la variation des paramètres sanguins. Thèse Magister, Université Constantine 1.

Bourkhiss S, (2006). Investigation of functional and morphological changes in *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* cells induced by *Origanum compactum* essential oil. *J. appl. Microbiol.*106: 1558-68.

Bousta D, Boukhira S, Aafi A, Ghanmi M, El Mansouri L (2014). Ethnopharmacological Study of anti-diabetic medicinal plants used in the Middle-Atlas region of Morocco (Sefrou region). *International Journal of Pharma Research and Health Sciences* 4(1): 12-17.

Brue T, Castinetti F, Gaborit B (2008). *Endocrinologie Diabétologie Nutrition.* Edition ellipses. Paris. 175- 178, 182-217.

Caquet R (2012). Diabète sucré. Analyses de laboratoire en odontostomatologie.158 -168.

Caroline O (2013). Conséquences transgénérationnelles d'une programmation foetale par dénutrition maternelle et d'un régime hyperlipidique chez le rat: focus sur le placenta. Université de Lille Nord de France

Casillas J-M, Denis C, Philip JL, Laurent Y, Gremeaux V (2009). Activité physique, athérome et athérombose. *Médecine des maladies métaboliques.* Vol 3: 15–9.

Chattopadhyay A, Halapas A, Kalafatakis K ,Kamper E (1999). The use of animal models in the study of diabetes Mellitus.in vivo.Department of Experimental Physiology, Medical School, University of Athens, Athens, Greece.Vol 23, No 2: 245-258.

Chatzigeorgiou A, Halapas A, Kalafatakis K ,Kamper E (2009). The use of animal models in the study of diabetes Mellitus.in vivo.Department of Experimental Physiology, Medical School, University of Athens, Athens, Greece.Vol 23, No 2: 245-258.

Charbonnel B, Schernthaner G, Brunetti P, Matthews D R, Urquhart R, Tan M H, Hanefeld M (2005). Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* (2005). Vol 48, No 6: 1093–1104.

Cook N.C., Samman (1996). Flavonoids - chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources. *J Nutr Biochem,* 7, 1997; 66-76.

DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E (1992). Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview .*Diabetes Care.* Vol 15, No 3 : 318-368.

Duclos M, Gautier J F (2009). Activite physique et diabete de type 2. *Medecine des maladies metaboliques.* Vol 3, No 1: 31–8.

Dubois-Laforgue (2007).Étiologie et physiopathologie du diabète de type1. *Endocrinologie-Nutrition.* 1-18.

- Edwin A, Ouhdouch F, El-Anssari N (2008).** Usage des plantes médicinales dans le traitement du diabète de type 2 au Maroc. Médecine des maladies Métaboliques. Vol 4 : 301304.
- El-Abhar F, EL-Bahay A, Esmail R S A, Abd El Megeid A A, Esmail N S (2014).**Effect of figs fruit (*Ficus carica* L) and its leaves in hyperglycemia in Alloxan diabetic rats. World journal of Dairy & Food sciences. Vol 5, No 1: 47-57.
- Esmaili M, Lemhadri A, Zeggwagh N A, Michel J-B (2004).**Potent hypoglycaemic activity of the aqueous extract of *Chamaemelum nobile* in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. Diabetes Research and Clinical Practice. Vol 67, No 3: 189–195.
- Etuk A (2010).** Usage des plantes médicinales dans le traitement du diabète de type 2 au Maroc. Médecine des maladies Métaboliques. Vol 4 : 301304.
- Federiuk N R , Akerele O , Bingel A S, Soejarto D D, Guos Z (2004).** Place des plantes médicinales dans la thérapeutique. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé. Vol 64, No 2: 159-175.
- Fujita Q , Fossati P, Prencipe L , Faure S (2005) .**Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. Vol 28, No 10: 2077-80.
- Ghanbari Rahele, Farooq Anwar, Alkharfy Khalid M, Gilani Anwarul-Hassan and Saari Nazamid (2012).** Valuable Nutrients and Functional Bioactives in Different Parts of Olive (*Olea europaea* L.)—A Review. Int. J. Mol. Sci. 2012 ; 13, 3291-3340.
- Ghedira K (2008).** L'olivier. Phytothérapie. 6, 2008 ; 83-89.
- Ghourri J E (2013).**Insulin resistance is not necessarily an essential component of type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. Vol 85, No 6: 2113-5.
- Gille C N, Hambaba L, Ayachi A, Aberkane M.C, Bousselesla H, Oueld S. M –Mokhtar (2013).** Polyphénols totaux, activités antioxydante et antimicrobienne des extraits des feuilles de *Marrubium deserti* de Noé. Vol 13, No 1: 118–129.
- Girard J (2005) .**Les actions physiologiques de l'insuline. Médecine des maladies métaboliques. Vol 2, No 2 : 124-129.
- Goldenberg R, Punthakee Z (2013).** Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique. Canadian Journal of Diabetes. Vol 37 : 369-372.
- Guenzet J (2012).**Mécanisme d'action des Thiazolidinediones. Diabetes Metab (Paris) . Vol 27, No 2: 271-278.
- Guillausseau P G, Michelin M L (2003).** Physiopathologie du diabète de type 2. La Revue de Médecine Interne. Vol 24 No 11:730-737.

Hafsé D, Debaty I, Villaret L, Muller M (2015). Les nouveaux traitements du diabète de type 2 : quelle place pour les incrétines et le rimonabant par rapport aux précédents. *La Revue de médecine interne*. Vol 29, No 11 :881–890.

Hamza N, Berke B, Cheze C, Agli A, Robinson P, Ginc H, Moore N (2011). Prevention of type 2 diabetes induced by high fat diet in the C57BL/6J mouse by two medicinal plants used in traditional treatment of diabetes in the east of Algeria. *Journal of Ethnopharmacology*. Vol 128, No 2 : 513–518.

Hayes J.E., Allen P, Brunton N., O’Grady M.N., Kerry J.P (2011). Phenolic composition and in vitro antioxidant capacity of four commercial phytochemical products: Olive leaf extract (*Olea europaea* L.), lutein, sesamol and ellagic acid. *Food Chemistry* 126, 2011; 948–955.

Hazelwood A ,Halimi S, Rostoker G, AltmanJ-J, Attali C, Beaune J, Bouldouyremagnier A-M, Cordonnier D, Denis C (1964). Hypoglycaemic effects of *Ajuga* extract in vitro and in vivo. *Journal of functional foods*. Vol 6: 224-230

Jarald A, Jain S, Patil U. K. (2010). Phytochemical and pharmacological profile of *Cassia tora* Linn. - An Overview. *Indian J. Nat. Prod. Resour.* 1: 430-437.

Jeya Ananthi, Jeong M. H, Shim Y. H. (2008). Apigenin inhibits larval growth of *Caenorhabditis elegans* through DAF-16 activation. *FEBS Letters* 584: 3587-3591.
(JRS Tabuti et al., 2003).

Khabbach S A, Al Kiyumi A, Al Sheidi M, Al Khusaibi T, Al Shehhi N, Alam T (2012). In vitro inhibitory effects on α -glucosidase and α -amylase level and antioxidant potential of seeds of *Phoenix dactylifera* L. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. Vol 6, No 4: :322-329.

Koth H W(2007). 1000 Plantes aromatiques et médicinales. Ed Terre. 335.

Lee A, Laure C, Rhodus N L (2003). Le stress oxydant au cours du diabète type 2. Application à la détermination de l’excrétion urinaire de 8-isoprostane chez le patient diabétique. thèse doctorat, Université de Rouen.

Lenzen S, Schulthess F, Oberholzer J, Bosco D, Berney T, Donath MY (1988). The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced Diabetes. *Diabetologia*. Vol 51, No 2: 216–226.

Little W J, Falace D A, Miller C S, Rhodus N L, Dental (2008). Management of the medically compromised patient. 7th ed. Mosby. 212–35

- Little W J, Rhodus N L (2007).** Pharmacologic management of type 2 diabetes: a review for dentistry. *Gen Dent.* Vol 55: 564–71. in 13ywdpLJ9iEA93BtCwez2w8zXFPWxoDota.
- Long H.S ,Tilney, Van Wyk (2010).** The ethnobotany and pharmacognosy of *Olea europaea* subsp. *africana* (Oleaceae). *African journal of biotechnology.*
- Mamyrbékova-Békro J (2007).** Influence de l'acide salicylique sur l'activité des polyphénoloxydases et l'accumulation des composés phénoliques chez le manioc (*Manihot esculenta* Crantz). *afrique scieces.* Vol.3, N2.
- Mehdioui K, kahouadji F (2007).** Aging correlates with decreased beta-cell proliferative capacity and enhanced sensitivity to apoptosis: a potential role for Fas and pancreatic duodenal homeobox-1. Vol 55: 2455-62.
- Mukherjee K, Schumann DM, Schulthess F, Oberholzer J, Bosco D, Berney T, Donath MY (2006).** Aging correlates with decreased beta-cell proliferative capacity and enhanced sensitivity to apoptosis: a potential role for Fas and pancreatic duodenal homeobox-1. Vol 55: 2455-62.
- Naceiri mrabti H (2018).** Étude Pharmacologique Toxicologique de l'Arbutus unedo L. au Maroc. Thèse de doctorat, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat
- Owen G, Johns L (1999).** Phenolic compounds of *Origanum sipyleum* L. Extract, and its anti-diabetic activities. *J. Food Lipids.* 14: 157–169.
- Pari L, Latha M (2005).** Antidiabetic Effect of *Scorparia dulcis*: Effect on Lipid Peroxidation in Streptozotocin Diabetes. *Gen.Physiol. Biophys.* Vol 24: 13-26.
- Patel M B, Mishra S (2012).** Isoquinoline Alkaloids from *Tinosporacordifolia* Inhibit Rat Lens Aldose Reductase phytotherapy research *Phytother.* 3721 *Phytochemistry.* Vol 28 , No 11: 2877-2883.
- Polzonetti V, Egidi D, Vita A (2004).** Involvement of oleuropein in digestive metabolic pathways. *Food Chemistry.* 88, 2004 ; 1-15.
- Quanhong L, Rui Y , Cai T , Lui Y (2005).** Application of response surface methodology for extraction optimization of germinant pumpkin seeds protein Article in *Food Chemistry.* Vol 92, No 4: 701-706
- Quyoun D, Vassiur J, Dine T, Brunet C, Luyckx M.C, Cayin J C, Bailleul F, and Trotin F (2003).** Phenolic compound and antioxidant activities of buck wheat (*Fagopyrum esculentum* Moench) hulls and flour. *J. Ethnopharmacol.* 72: 35-42.
- Rajagopal K, Sasikala K (2008). Antihyperglycaemic and antihyperlipidaemic effects of *Nymphaeastellata* in alloxan-induced diabetic rats. *Singapore Med J.* Vol 49, No 2: 137 - 142.
- Rao CV (1999).** Biguanides. *Encyclopedia of Toxicology.* Vol 1 :452- 455.

- Rasekh V, Lang J, Gin H (2014).** Étiologie et physiopathologie du diabète de type 2. *Endocrinologie, nutrition*. Vol 10 : 366.
- Ravi K, Ramachandran B, Subramanian S (2005).** Effect of *Eugenia Jambolana* seed kernel on antioxidant defense system in streptozotocin-induced diabetes in rats. *LifeSciences*. Vol 75, No 22: 2717 – 2731.
- Raza A, Rabah D, Farid L, Sekkal F Z, Benmehdi H, Belkacem N (2002).** Ethnopharmacological survey of medicinal plants used in the traditional treatment of diabetes mellitus in the North Western and South Western Algeria. *Journal of Medicinal Plants Research*. Vol 6, No 10: 2041-2050 .
- Rigalleau V, Lang J, Gin H (2007).** Étiologie et physiopathologie du diabète de type 2. *Endocrinologie, nutrition*. Vol 10 : 366.
- Roche Y (2010).** Diabète. Risques médicaux au cabinet dentaire en pratique quotidienne. 211231.
- Rodier M (2001).** Définition et classification du diabète. Imagerie fonctionnelle et métabolique. *Médecine Nucléaire*. Vol 25, No 2: 91-93.
- Sathishsekar N, Subramanian P (2005).** Effects of green tea on serum paraoxonase/arylesterase activities in streptozotocin-induced diabetic rats. *Nutrition Research*. Vol 25, No 12: 1061–1074.
- Savarese TM, Strohsnitter WC, Low HP, Liu Q, Baik I, Okulicz W, Chelmow DP, Lagiou P, Quesenberry PJ, Noller KL, Hsieh CC (2007).** Correlation of umbilical cord blood hormones and growth factors with stem cell potential: implications for the prenatal origin of breast cancer hypothesis. *Breast Cancer Res* 9: R29.
- Scheen A J, Mishra Q (2010).** Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2 : perspectives historique et médico-économique. *Médecine des maladies métaboliques*. Vol 9, No 2: 186- 197.
- Senee M (2006).** Effects of the aqueous extract of white tea (*Camellia sinensis*) in a streptozotocin-induced diabetes model of rats. *Phytomedicine*. Vol 19, No 1: 25- 31.
- Silva Z, Berraho M, El Achhab Y, Nejjari C, Lyoussi B (2012).** Phytothérapie et complications dégénératives du diabète de type 2 : quelle relation ?. *Médecine des maladies Métaboliques* . Vol 9, No 8: 792-797.
- Slama R, (2000).** Antihyperlipidemic and antiperoxidative effect of Diasulin, a polyherbal formulation in alloxan induced hyperglycemic rats. *BMC Complement Altern Med*. Vol 5, No 14 : 1-8.

- Sofowora SK, Day C, Bailey CJ, Flatt PR (1993).** Traditional plant treatments for diabetes. Studies in normal and streptozotocin diabetic mice. *Diabetologia*. Vol 33, No 8: 462-464.
- Srivastava R, Kulshreshtha D K (1989).** Bioactive polysaccharides from plants. *Phytochemistry*. Vol 28, No 11: 2877-2883.
- Stalikas CD (2007).** Extraction, separation, and detection methods for phenolic acids and flavonoids. *J Sep Sci*. Vol 30, No 18: 3268 – 3295.
- Szkudelskit (2001).** The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas. Department of Animal Physiology and Biochemistry, University of Agriculture, Poznan. Poland Received. Vol 50, No 6: 537-546.
- Tastekin D, Atasever M, Adigüzel G, Keles M , Tastekin A (2006).** Hypoglycaemic effect of *Artemisia herba-alba* in experimental hyperglycaemic rats. *Bull Vet Inst Pulawy*. Vol 50 : 235-238.
- Teuscher A, Laloi-Michelin M, Coupaye M, Virally M, Meas T, Guillausseau P-J (2005).** Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (première partie). Vol 36: 269–278.
- Virally N, Zhao M, Yang B, Chen C, Jiang Y (2007).** Anti-diabetic effects of polysaccharides from *Opuntia monacantha* cladode in normal and streptozotocin induced diabetic rats. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*. Vol 9: 570 -574.
- Visioli F, Poli A, Galli C (2002).** Antioxidant and other biological activities of phenols from olives and olive oil. *Med Res Rev*: 22, 2002; 65–75
- Watkins J, Ganz T, Boaz M, Dayan Y B, Dolev E, Kerem Z, Madar Z (1964).** Olive Leaf Extract as a Hypoglycemic Agent in Both Human Diabetic Subjects and in Rats. *J Med Food*. Vol 15, No 7: 605–610.
- WHO (2003).** Screening for Type 2 Diabetes. Geneva. 47.
- Zirihi S (1991).** Contribution à l'étude de l'effet antidiabétique potentiel d'un extrait aqueux de *Crataegus azarolus* Chez des rats Wistar avec un diabète induit à l'alloxane. Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Magistère, Université Badji-Mokhtar Annaba.

Webographie

- [1] <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/diabete-type-2>
- [2] <https://www.federationdesdiabetiques.org/diabete/glycemie>
- [3] https://www.who.int/diabetes/action_online/basics/fr/index1.html
- [4] <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/glycemie/mesure-du-glucose-en-continu>
- [5] http://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa_1289_diabete_sucrechar.htm
- [6] <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/diab%C3%A8te-sucr%C3%A9-et-troubles-du-m%C3%A9tabolisme-glucidique/diab%C3%A8te-sucr%C3%A9>
- [7] <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-hormonaux-et-m%C3%A9taboliques/diab%C3%A8te-sucr%C3%A9-ds-et-troubles-du-m%C3%A9tabolisme-de-la-glyc%C3%A9mie/diab%C3%A8te-sucr%C3%A9-ds>
- [8] <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-diabete-3242/>