

N° d'ordre :

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de La Recherche Scientifique



Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbès
Faculté des sciences de la nature et de la vie
Département de biologie

Mémoire

De fin d'études pour l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie (S.N.V)

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie de la nutrition

Intitulé du thème :

Etude de l'effet antidiabétique de l'extrait de
cannelle de Chine
« *Cinnamomum Cassia* »

Présenté par : Mlle OGBI Roumayssa et Mlle MEBANI Wafa

Devant le jury composé de :

Président : DEMMOUCHE. A	Professeur	UDL Sidi Bel Abbès
Encadreur : BENALIA. A	MCB	UDL Sidi Bel Abbès
Co-encadreur : TARFAOUI. L	Doctorante	UDL Sidi Bel Abbès
Examineur: MAI. HA	MCB	UDL Sidi Bel Abbès

Année universitaire : 2019 -2020

« Session : Septembre »

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



Remerciements

*Avant tout nous remercions **DIEU « Tout Puissant »** qui nous a donné la force et le courage pour réaliser ce modeste travail.*

*A l'âme du professeur **M Benali M.** puisse Dieu Le Tout Puissant et Miséricordieux lui accorde Sa Sainte Miséricorde et l'accueillir en Son Vaste Paradis.*

« A Dieu nous appartenons, à Lui nous retournons »

Nos remerciement s'adresse à tous les membres du jury pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptent de juger ce travail.

*Nous adresserons nos chaleureux remerciements à notre encadrant, **M.Benalia A,** pour son attention à tout instant sur nos travaux, pour ses conseils avisés et son écoute qui ont été prépondérants pour la bonne réussite de ce mémoire. Son énergie et sa confiance ont été des éléments moteurs pour nous.*

*Nos remerciements s'adressent aussi à Mlle **Tafraoui** Co-encadrante de notre mémoire. Tout au long de ce travail, elle a su nous 'apporter un soutien constant, une disponibilité, une écoute, une confiance et des conseils précieux et avisés à la hauteur de ses compétences et de ses réelles qualités humaines.*

Nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de notre mémoire de fin d'études et qui nous ont aidée lors de la rédaction de ce document.

En fin, nos remerciements s'adressent à toutes les personnes ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

Mon cher père, Mebani Tayab, mon soutien dans la vie, ton amour pour la connaissance et ta persévérance ont fait de moi une version miniature de toi. Tu as tout fait pour moi. Tu m'as donné de l'amour et m'a appris du courage. Tu m'as toujours demandé d'être patient pour le bien de la science. Mon cher père Que Dieu le protège et le garde toujours et pour toujours comme une couronne sur ma tête. Je t'aime papa. À ma mère, Belfareh Fatima Zohra qui a toujours été à mes côtés, et sans son avis je n'aurais pas atteint ce stade. À mon âme, mon cher amour, ma mère. Mon succès est grâce à votre sacrifice pour moi. A celle qui m'a appris que l'amour n'a pas de vie et que donner n'a pas de limites, tu es un morceau de mon âme, je t'aime ma mère Je remercie Dieu qui vous a fait un cadeau. Oh mon précieux bijou, que Dieu te garde en bonne santé pour moi, ta fille qui t'aime. Mes chères frères, Salah&diyaa Eddine, mon soutien dans la vie, votre amour pour moi m'a fait surmonter tous les obstacles de vie. A ma binôme, Roumayssa, « Je te souhaite une belle vie pleine de joie et du succès ».

Wafa

Dédicace

Avant tout je remercie mon Dieu qui m'a donné tout le courage et la volonté pour terminer ce modeste travail.

Je dédie ce travail à ma très chère, respectée et magnifique maman qui m'a protégée et soutenue depuis mon premier cri de vie et m'a aidé pour réaliser mon rêve, que Dieu Tout Puissant la protège et lui prête santé et longue vie.

A mon père paix à son âme, Puisse Dieux tout Puissant, Tout Miséricordieux l'accueillir en son vaste paradis

A ma sœur khayra

A ma tante et à son fils maamar et mes oncles : la famille benissa et ogbi

A mon binôme :mebani wafa .

Et à tous mes collègues de la promotion « biochimie de la nutrition » 20019/2020.

A toute personne qui m'a encouragé ou aidé tout au long de mes études

Roumayssa

Résumé

Le diabète peut être défini comme un état de carence relative ou absolue de la sécrétion insulinique endogène, couplé ou non à un état d'insulinorésistance. Au cours des dernières décennies, une attention particulière est accordée à l'utilisation des plantes médicinales dans le traitement et le contrôle de cette pathologie. Notre étude consiste en une série d'extractions, de traitements d'extraits et de screening visant la préparation d'un extrait, à éventuel effet antidiabétique, à base de cannelle de chine (Cassia). Notre objectif principal était de tester l'efficacité et l'innocuité du traitement proposé sur des rats WISTAR rendus diabétiques par la streptozotocine. La Cassia est très riche en métabolites secondaires tels que le méthylhydroxychalcone, le composé le plus actif de son écorce, responsable de son effet hypoglycémiant. Cependant, elle présente un risque de toxicité hépatique due à sa teneur en coumarine. De ce fait, nous avons appliqué deux méthodes d'élimination de la coumarine (évaporation à une température modérément élevée, et la macération dans l'éthanol à 96%). La présence de la coumarine dans les extraits ainsi préparés a été vérifiée par la méthode de screening de la coumarine sur papier. Le résultat auquel nous avons abouti a montré que l'exposition de l'extrait à une température de 70°C lors de l'évaporation du solvant élimine efficacement la coumarine de l'extrait de cannelle. Tenant compte son important effet hypoglycémiant rapporté dans nombreuses études antérieures (comparé à la deuxième variété de cannelle (Le Cylan)), nous suggérons que l'extrait préparé dans cette première partie de notre étude assurerait éventuellement la même efficacité vis-à-vis de l'hyperglycémie, avec un faible degré d'hépatotoxicité. Bien qu'elles ont été envisagées dans une deuxième partie de l'étude, ces propositions suscitées n'ont pas été effectives sur un modèle expérimental animal à cause des exigences de la pandémie du COVID-19 et du confinement y associé.

Mots clés : Diabète, Hyperglycémie, Streptozotocine, Extrait de cannelle, coumarine, méthylhydroxychalcone.

Abstract

Diabetes can be defined as a state of relative or absolute deficiency of endogenous insulin secretion, whether or not coupled with a state of insulinresistance. Recently, particular attention has been accorded to the use of medicinal plants in treatment and control of this pathology. Our study consists of a series of extractions, extract treatments and screening aiming the preparation of an extract, with possible antidiabetic effect, from Chinese cinnamon (Cassia). The principal aim of our study was to assess the efficacy and the safety of the proposed treatment on streptozotocin diabetes-induced Wistar rats. Cassia is very rich in secondary metabolites such as methylhydroxychalcone; the most active component of its bark, responsible of its hypoglycemic effect. However, it poses a risk for liver due to its coumarin high content. We applied two methods of coumarin removal (evaporation at a moderately high temperature, and maceration in 96% ethanol). The presence of coumarin in the extracts was verified by the coumarin paper screening method. Our results showed that exposure of the extract to a temperature of 70°C during evaporation of the solvent eliminates the coumarin from the cinnamon extract. Taking into account its significant hypoglycemic effect reported in many previous studies (compared to the second cinnamon variety (Cylindropuntia)), we suggest that the prepared extract in our study may provide the same efficiency against hyperglycemia, with low degree of hepatotoxicity. Although considered in a second part of the study, these suggestions were not verified on an animal experimental model due to the COVID-19 outbreak.

Keywords: Diabetes, Hyperglycemia, Streptozotocin, Cinnamon extract, coumarin, methylhydroxychalcone.

مُلخَص

مرض السكري هو حالة من النقص النسبي أو المطلق في إفراز الأنسولين الداخلي ، سواء كان مصحوبًا بحالة مقاومة الأنسولين أم لا. في العقود الأخيرة ، تم اهتمام خاص لاستخدام النباتات الطبية في علاج هذه الحالة المرضية ومكافحتها. تتكون دراستنا من سلسلة من عمليات الاستخراج وعلاجات المستخلصات والفحص الذي يهدف إلى تحضير مستخلص ، ذات تأثير محتمل ضد مرض السكري ، تعتمد على القرفة الصينية (كاسيا). كان هدفنا الرئيسي هو اختبار فعالية وسلامة العلاج المقترح في فئران Wistar المصابة بمرض السكري عن طريق الستريزوتوسين. كاسيا غنية جدًا بالمستقبلات الثانوية مثل ميثيل هيدروكسي كالكون ، المركب الأكثر نشاطًا في لحاءها ، والمسؤول عن تأثيره الخافض لسكر الدم ، ومع ذلك ، فإنه يمثل خطر تسمم الكبد بسبب محتواه من الكومارين. طبقنا طريقتين لإزالة الكومارين (التبخير عند درجة حرارة مرتفعة باعتدال ، والنقع في 96٪ من الإيثانول). تم التحقق من وجود الكومارين في المستخلصات المحضرة بطريقة فحص الكومارين على الورق. أظهرت نتائجنا أن تعرض المستخلص لدرجة حرارة 70 درجة مئوية أثناء تبخر المذيب أدى إلى محو الكومارين من مستخلص القرفة ، مع الأخذ بعين الاعتبار تأثيره الخافض لسكر الدم المذكور في العديد من الدراسات السابقة. (مقارنة بالصنف الثاني من القرفة (Le Cylan) ، نقترح أن المستخلص المحضر في هذا الجزء الأول من دراستنا سيضمن في النهاية نفس الكفاءة فيما يتعلق بفرط سكر الدم ، مع وجود درجة منخفضة من تسمم الكبد. على الرغم من أنها تم النظر فيها في الجزء الثاني من الدراسة ، إلا أن هذه المقترحات المحفزة لم تكن فعالة في نموذج التجارب على الحيوانات بسبب متطلبات ولاء COVID-19 والاحتواء المرتبط به.

الكلمات المفتاحية: السكري ، ارتفاع السكر في الدم ، الستريزوتوسين ، خلاصة القرفة ، الكومارين ، ميثيل هيدروكسي كالكون

Table des matières

Remerciements	3
Dédicace.....	4
Dédicace.....	5
Résumé	6
Abstract	7
مُلَخَّصٌ.....	8
Table des matières.....	9
Liste des abréviations.....	12
Liste des figures	13
Liste des tableaux	14
Introduction	1
Chapitre I: Généralité sur la cannelle	
I.1. Historique.....	5
I.2. L'origine de la cannelle	5
I.3. Production de la cannelle	5
I.3.1. récolte et transformation	5
I.3.2. Types de Cannelle	6
I.4. Plante médicinale étudiée : <i>Cinnamomum cassia</i>	7
I.4.1. Taxonomie.....	7
I.4.2. Description botanique du <i>Cinnamomum Cassia</i> (Cannelle de Chine)	7
I.4.3. Production du <i>Cinnamomum Cassia</i>	9

I.4.4. Composition chimique et nutritionnelles	9
I.4.5. Propriétés thérapeutiques	10
I.4.5.1. Activité antioxydant.....	10
I.4.5.2. Activité anti-inflammatoire.....	10
I.4.5.3. Activité anticancéreuse	11
I.4.5.4. Cannelle et troubles neurologiques.....	11
I.4.5.5. Cannelle et les maladies cardiovasculaires.....	11
I.4.5.6. Activité anti-microbienne.....	11
I.4.5.7. Effet hypoglycémiant de la cannelle.....	12
I.4.5.7.a) Principes actifs hypoglycémiants de la <i>Cinnamomum Cassia</i>	12
I.4.6. Toxicité de la cannelle	12

Chapitre II: Physiopathologie et traitements du diabète sucré

II.1. Définition de diabète.....	15
II.2. Histoire.....	15
II.3. Épidémiologie.....	16
II.3.1. Prévalence du diabète dans le monde	17
II.4. Les sucres.....	18
II.5. Principales voies métaboliques du glucose	18
II.5.1. La régulation hormonale de la glycémie.....	19
II.5.1.1. L'insuline	19
II.5.1.1.a) Action de l'insuline	19
II.6. Classification de diabète	20
II.6.1. Diagnostic du diabète sucré.....	20
II.6.1.1. Critères de diagnostic.....	21
II.6.2. Le diabète de type 1 (anciennement insulino-dépendant DID) :	21
II.6.2.1. La physiopathologie du diabète de type I	22
II.6.3. Diabète de type 2 (anciennement appelé le diabète non insulino-dépendant (DNID) ..	22
II.6.3.1. Physiopathologie du diabète type 2	23
II.6.3.2. Diabète type II chez les enfants	24
II.6.4. Diabète gestationnel	26

II.6.5. Autres types de diabète :	26
II.7. Traitement du diabète sucré	26
II.8. Complications du diabète sucré.....	27
II.8.1. Neuropathie diabétique :	27
II.8.2. Néphropathie	27
II.8.3. Mortalité du diabète.....	27

Chapitre III: Matériel et Méthodes

III.1. Objectif du travail	30
III.2. Matériel.....	30
III.2.1. Matériel végétal.....	30
III.2.2. Matériel animal	30
III.3. Méthodes	31
III.3.1. Préparation des extraits	31
III.3.2. Elimination de la coumarine	31
III.3.3. Détection de la coumarine.....	31
III.3.4. Répartition des animaux	33
III.3.5. Induction du Diabète	34
III.3.6. Analyses statistiques	35
III.3.7. Limites de travail	35

Chapitre IV: Résultats et discussion

IV.1. Résultats	37
IV.2. Discussion.....	37
Conclusion	40
Références bibliographiques	41

Liste des abréviations

CE : Extrait de Cannelle

DID : Diabète InsulinoDépendant

DNID : Diabète Non InsulinoDépendant

DT1 : Diabète de Type 1

DT2 : Diabète de Type 2

FID : Fédération Internationale du Diabète

HE : Huile Essentielle.

MHCP : Polymère de MéthyleHydroxyChalcone

NaOH : Hydroxyde de Sodium

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

STZ : Streptozotocine

VEGF : Facteur de Croissance Endothélial Vasculaire

% : Pourcent.

°C : Degré Celsius.

Liste des figures

Figure 01 : Types de cannelles selon la forme des bâtonnets	06
Figure 02 : Les différentes parties du cannelier de Chine (<i>Cinnamomum cassia</i>).....	08
Figure 03 : Ecorce de la cannelle de Chine (<i>Cinnamomum cassia</i>)	08
Figure 04 : Structure de l'insuline.....	19
Figure 05 : Les bâtonnets de la cannelle de Chine (<i>Cinnamomum cassia</i>).....	30
Figure 06 :l'extrait de cannelle par macération sous agitation.....	32
Figure 07 : filtration de l'extrait sous vide.....	32
Figure 08 : Elimination du solvant par évaporation rotative	33
Figure 09 : Observation des disques sous la lampe ultraviolette	34
Figure 10 : Résultat du screening de la coumarine dans les deux extraits de cannelle.....	37

Liste des tableaux

Tableau01 : Tableau récapitulatif de la répartition des groupes de rats selon le mode de traitement	33
--	----

Introduction

Le diabète sucré est une affection métabolique, caractérisée par une hyperglycémie chronique liée à une déficience, soit de la sécrétion, soit de l'action de l'insuline, soit de ces deux modes associés. Au cours de son évolution, le diabète peut engendrer de graves complications. Toutefois, un bon contrôle de la maladie peut permettre de réduire considérablement les risques de complications.(Ghalandari et al., 2015).

Le traitement du diabète repose sur l'administration d'insuline dans le premier cas (Andreelli et al., 2011), et sur des actions destinées à diminuer l'insulinorésistance dans le second : régime alimentaire, exercice physique, perte de poids, inhibition de l'absorption intestinale du glucose, produits augmentant la capture cellulaire périphérique de glucose ou rétablissant la sensibilité à l'insuline, ou encore plus des produits augmentant la sécrétion endogène d'insuline. Ces produits sont donc des antidiabétiques ou antihyperglycémifiants (Khalifa, 2009; Duclos et al., 2012).

Parmi les traitements du diabète sucré, on trouve également des traitements de phytothérapie ou de médecine traditionnelle qui sont de plus en plus utilisés pour contrôler cette pathologie.

La Cannelle de Chine ou Cassia est une plante médicinale et aromatique connue depuis longtemps pour son pouvoir bienfaiteur. Elle dispose de nombreux composants tels que les flavonoïdes (méthylhydroxychalcone) le composé le plus actif de son écorce. En effet, les études du Professeur Anderson ont montré que cette substance multiplie jusqu'à 20 le métabolisme du glucose, le processus qui transforme le sucre en énergie. De même, L'extrait de cannelle (CE) est riche en substances bioactives aux propriétés mimétiques de l'insuline (Kim et al., 2006). Toutefois, d'autres études ont signalé une éventuelle hépatotoxicité des extraits à base de cannelle de Chine due à sa forte teneur en coumarine (Woehrlin et al., 2010; Luo et al., 2013).

Cette étude a été proposée dans le but d'assurer l'efficacité et l'innocuité des traitements antidiabétiques à base de cannelle. La préparation des extraits riches en substances bioactives à activité antidiabétique et dépourvus de coumarine a été donc envisagée.

Le présent manuscrit est organisé en deux grandes parties. Une Partie bibliographique qui comporte deux chapitres illustrant les grands aspects de la cannelle en tant que plante médicinale, et un deuxième chapitre qui traite la physiologie

et la physiopathologie du diabète, ses complications et ses traitements. En deuxième lieu, une partie expérimentale est consacré aux démarche expérimentales concernant la préparation des extraits, les méthodes d'élimination et de détermination de la teneur en coumarine et en fin l'éventuelle procédure expérimentale pour tester l'efficience du traitement proposé. L'ensemble des résultats obtenus et leur discussion sont ensuite abordés.

Revue bibliographique

Chapitre I : Généralité sur la cannelle

I.1. Historique

La cannelle est l'une des plus anciennes épices connues : on la retrouve dans de très vieux écrits chinois, sanskrits et égyptiens. Elle était alors surtout utilisée pour ses propriétés médicinales et pour les vertus magiques ou symboliques qui lui étaient attribuées. Concrètement, elle faisait partie de la panoplie de substances utilisées par les Egyptiens pour l'embaumement des corps. A partir de l'Asie, elle a peu à peu gagné la Grèce et la Rome Antique en suivant la route de la Soie. Ce sont vraisemblablement les Romains qui l'ont introduite en France, comme beaucoup de produits "exotiques". Au Moyen âge, la cannelle, quoique onéreuse, est très utilisée : comme médicament (Ebrhardteuscher et *Al.*, 2005).

I.2. L'origine de la cannelle

La cannelle est l'une des plus anciennes épices du monde, elle était mentionnée dans les papyrus égyptiens dès le III^e siècle avant Jésus-Christ, et entrainé dans la composition des onguents pour l'embaumement des morts. C'est également la première épice mentionnée dans la Bible. Les grecs et les romains de l'Antiquité utilisaient la cannelle pour ses propriétés toniques, aphrodisiaques, antiseptiques et diurétiques. En effet, il existe deux principales sortes de cannelle : la cannelle de Chine, ou cannelle casse que l'on trouve dans le sud de la Chine, au Vietnam et en Indonésie. Son goût est considéré comme plus brutal, moins subtil que celui de la cannelle de Ceylan. La cannelle de Ceylan provient de l'île de Ceylan et est connue depuis plus de 4500 ans. Elle est appelée la « vraie cannelle » et fut l'objet d'un important commerce durant l'Antiquité (Louis, 2008)

La cannelle de Ceylan est parmi les épices les plus vendues du monde, principalement en Egypte, Inde et Chine. La cannelle est présente dans un grand nombre de recettes de cuisine. Les pays d'Amérique du Nord consomment principalement de la cannelle de Chine, alors qu'en Europe, c'est la cannelle de Ceylan qui est la plus utilisée (Louis, 2008).

I.3. Production de la cannelle

I.3.1. récolte et transformation

La cannelle est exportée essentiellement par la Chine et l'Indonésie ; les productions du Sri Lanka, du Vietnam et de Madagascar étant plus modestes. Dans les plantations de canneliers, l'écorce est prélevée sur les branches et les rameaux des drageons (dont le

développement est induit par une taille régulière des arbres). Après récolte, seule la partie interne de l'écorce (appelée "liber", c'est la partie vivante de l'écorce) est conservée et découpée en tronçons (la partie externe, ou liège, étant morte, elle est jetée). Lors de son séchage, elle s'enroule sur elle-même, formant ainsi de petits tuyaux plus ou moins feuilletés. Le mot "cannelle" vient d'ailleurs du latin "canna", qui signifie roseau. Les bâtons de cannelle sont commercialisés entiers ou réduits en poudre utilisée pure ou mélangée à d'autres épices (Ebrhardteuscher et Al., 2005).

I.3.2. Types de Cannelle

En effet, il existe deux types de cannelle qui proviennent de l'écorce de deux espèces d'arbres très proches, mais différentes. Une bonne cannelle doit être friable, avoir des lamelles fines et être pleine à l'intérieur, formant un enroulement de feuilles :

- La « vraie » cannelle (ou Cannelle de Ceylan) est de couleur ocre et les bâtonnets, qui sont faits de fines couches d'écorce (environ 1mm d'épaisseur), sont facilement friables. Elle est reconnaissable par sa subtilité, son parfum puissant, doux et chaud à la fois. (Siewert, 2015).
- La Cannelle de Chine (ou fausse cannelle) de couleur orange tirant vers le rouge ou le brun, les bâtonnets sont plus grossiers et plus épais (environ 2 à 3mm d'épaisseur), peu sucrée voir légèrement amère. (Siewert, 2015).

Plusieurs espèces de canneliers sont exploitées localement pour leur écorce, mais la cannelle offerte sur le marché international est généralement fournie par le cannelier de Ceylan (*C. verum*) et le cannelier de Chine (*C. cassia*) (Senhaji, 2006).

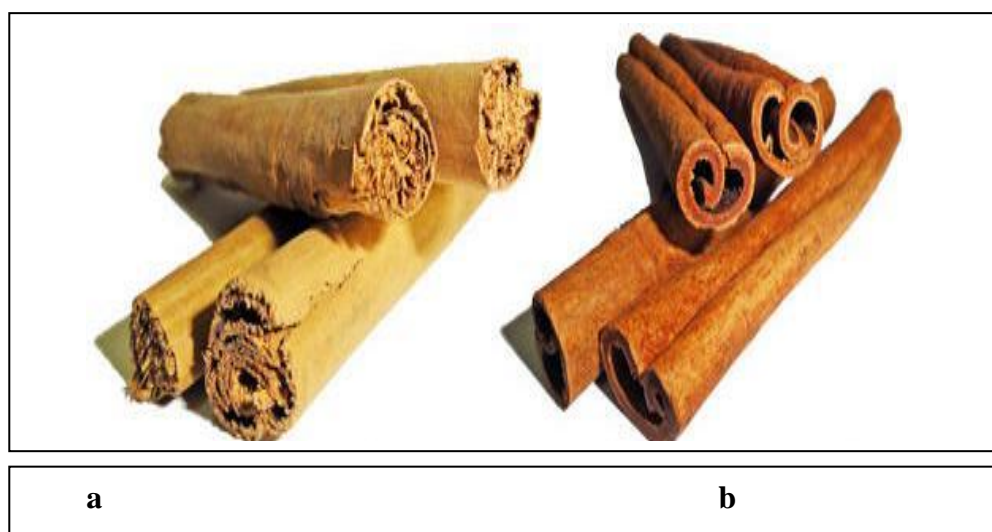


Figure01 : Types de cannelles selon la forme des bâtonnets : a Cannelle ceylan ,b, cannelle cassia (Tan, 2005).

I.4. Plante médicinale étudiée : *Cinnamomum cassia*

Cinnamomum Cassia appelée aussi *Cinnamomum aromaticum*, est originaire du Sud-est de la Chine où elle est fortement cultivée, elle est aussi présente au Vietnam et au Laos. Cette espèce qui appartient à la famille des lauracées (Lauraceae) (elle est importante et comprend un grand nombre d'espèces de plantes tropicales odoriférantes fournissant de l'essence. C'est l'une des familles les plus anciennement apparues (Mascre M. et Deysson G., 1951). Elle est appelée en arabe *El Kerfa* (القرفة), est communément nommée cannelier de Chine, casse, cannelier casse, cassia et fausse cannelle (Ebrhardteuscher et Al., 2005).

I.4.1. Taxonomie

La cannelle de Chine est systématiquement classée comme suit (MAU et al., 2001):

Règne	Végétal
Embranchement	Spermatophytes
Sous-embranchement	Angiospermes
Classe	Dicotylédones (Magnoliopsides)
Ordre	Laurale
Famille	Lauraceae
Genre	<i>Cinnamomum</i>
Espèce	<i>Cinnamomum cassia</i>

I.4.2. Description botanique du *Cinnamomum Cassia* (Cannelle de Chine)

C'est un arbre d'odeur agréable qui peut atteindre 20m de hauteur avec des feuilles ovales, opposées de 12 à 20 cm de long. Les fleurs sont de couleur blanche ou jaune (figure 02) (Huguette, 2008).

Le fruit est une baie ressemblant à celle du laurier noble, de la taille d'une petite olive. L'écorce de cet arbre est récoltée durant la saison des pluies entre les mois de mai et octobre au moment même où les branches atteignent environ deux mètres de long et deux centimètres de diamètre. Après la récolte, seule la partie interne de l'écorce appelée « liber » est conservée et découpée en tronçons. Ces segments sont mis à sécher au soleil et c'est pendant le séchage que l'écorce s'enroule sur elle-même pour former les bâtonnets de cannelle (figure 03) (Lallemand et al., 2000).



Figure 02 :Les différentes parties du cannelier de Chine (*Cinnamomum cassia*) A :
Arbre, B : Les feuilles et les fleurs (**Ravindran et al., 2004**).



Figure 03 :Ecorce de la cannelle de Chine (*Cinnamomum cassia*) (**Tan, 2005**).

I.4.3. Production du *Cinnamomum Cassia*

Le cannelier est cultivé un peu partout dans le monde. Dans les plantations ou à l'état sauvage, l'écorce est prélevée sur les branches de cannelier. La première récolte sur les canneliers intervient 5 à 6 ans après la plantation, de façon à ce qu'il conserve un port arbustif. Les branches sont retaillées tous les deux ans, et l'écorce prélevée au moment de la montée de sève. Après récolte, seule la partie interne de l'écorce est conservée et découpée en tronçons. Lors de son séchage, elle s'enroule sur elle-même, formant ainsi les petits tuyaux qui nous sont familiers. Les bâtons de cannelle sont ensuite commercialisés entiers ou réduits en poudre (Tan, 2005).

I.4.4. Composition chimique et nutritionnelles

L'écorce du cannelier de chine contient principalement

Fibres :

Les épices ne sont pas les premiers aliments auxquels on pense quand on parle de fibres alimentaires ; pourtant les fibres constituent plus de la moitié du poids de la cannelle moulue : une portion aussi petite que 2 g de cannelle (1 cuillère à thé) renferme en effet 1,3 g de fibres (Siewert, 2015).

Antioxydants :

La cannelle moulue a été classée au quatrième rang parmi les 50 aliments renfermant le plus d'antioxydants par portion de 100 g. Il a été de même démontré que l'activité antioxydante de la cannelle pourrait être augmentée lorsqu'elle est soumise à la chaleur.(Beliveau, 2010).

· Proanthocyanidines:

La cannelle est l'aliment qui contient le plus de proanthocyanidines par 100 g, après la fève de cacao. En effet, les proanthocyanidines ont révélé une certaines propriétés antioxydantes, en protégeant par exemple les globules et les lipides sanguins contre le stress oxydatif.(Beliveau, 2010).

· Cinnamaldéhyde:

Le Cinnamaldéhyde est le composé organique qui donne à la cannelle sa saveur et son odeur. C'est un flavonoïde naturellement synthétisé dans l'écorce de l'arbre de cannelle sous forme de liquide visqueux de couleur jaune pâle. L'huile essentielle d'écorce de cannelle en contient de même une importante proportion. (Goswami, 2013).

· Manganèse :

La cannelle moulue est une bonne source de manganèse. Le manganèse agit comme cofacteur de plusieurs enzymes qui facilitent une douzaine de différents processus métaboliques. Il participe également à la prévention des dommages causés par les radicaux libres (Siewert, 2015).

· Fer :

La cannelle moulue est une source de fer pour l'homme. Ce minéral est essentiel au transport de l'oxygène et à la formation des globules rouges dans le sang. Il joue aussi un rôle dans la fabrication de nouvelles cellules, d'hormones et neurotransmetteurs (messagers dans l'influx nerveux)(Siewert, 2015).

I.4.5. Propriétés thérapeutiques**I.4.5.1. Activité antioxydant**

Pendant de nombreux siècles, la cannelle est utilisée comme conservateur dans les aliments, en raison de ses propriétés antioxydants. La détérioration des aliments est due à la peroxydation lipidique. La peroxydation lipidique *in vivo* peut causer des lésions tissulaires pouvant entraîner des maladies inflammatoires. Les antioxydants sont essentiels au corps humain pour neutraliser les espèces oxygénées libres réactives, également connus sous le nom de radicaux libres pour maintenir la structure et la fonction de la membrane cellulaire (Maxwell et Tran, 2007). Les composés phénoliques tels que l'hydroxyl-cinnamaldéhyde et l'acide hydroxycinnamique présents dans l'extrait de cannelle agissent comme des piègeurs de radicaux libres d'oxygène et préviennent les dommages oxydatifs (Mathew et Abraham, 2006; Leela, 2008).

I.4.5.2. Activité anti-inflammatoire

Plusieurs études ont porté sur les activités anti-inflammatoires de la cannelle. L'hydroxycinnamaldehyde présent dans l'écorce de cannelle a empêché la production de l'oxyde nitrique qui joue une fonction clé dans la pathogénie de l'inflammation. Par conséquent, la cannelle peut être employée comme un agent anti-inflammatoire très efficace (Leela, 2008).

I.4.5.3. Activité anticancéreuse

Le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) est un facteur indispensable à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. Le procyanidine, un flavonoïde important faisant partie de la composition des produits de cannelle, inhibe le sous-type 2 du VEGF (VEGFR2) empêchant ainsi le processus de l'angiogenèse associée au développement des cancers. (Cowan, 1999).

I.4.5.4. Cannelle et troubles neurologiques

La cannelle a des effets bénéfiques vis-à-vis de certaines maladies neuro-dégénératives telles que la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer. La cannelle peut protéger les neurones dopaminergiques chez les patients présentant la maladie de Parkinson. Dans un modèle animal de souris MPTP, la cannelle est impliquée dans la stimulation de la sécrétion des protéines bénéfiques comme les protéines parkin et DJ-1, ce qui mène à la protection des neurones dopaminergiques. Ces résultats, s'ils peuvent être reproduits chez l'homme, pourraient offrir une option thérapeutique nouvelle pour les patients souffrant de cette maladie.

I.4.5.5. Cannelle et les maladies cardiovasculaires

Une étude expérimentale réalisée sur des rats Sprague Dawley a évalué l'effet de *C. cassia* sur les cardiopathies ischémiques. Il a été prouvé que les composants actifs de la cannelle, le cinnamaldéhyde et l'acide cinnamique sont des agents cardio-protecteurs en raison de leur capacité à produire de l'oxyde nitrique ainsi que de leurs propriétés anti-inflammatoires associées. L'effet vaso-relaxant de la cannelle a été de même attribué au cinnamaldéhyde qui inhibe les canaux calciques (Rao et al., 2018).

I.4.5.6. Activité anti-microbienne

Le composant cinnamaldéhyde de la cannelle est responsable de son activité antimicrobienne. Il peut inhiber la croissance de *Listeria* et d'*Escherichia coli* dans les produits alimentaires, potentialisant ainsi leur durée de conservation (Muthuswamy, 2008). L'effet de la cannelle a été étudié contre divers microorganismes comme des bactéries telles que *Staphylococcus aureus*, des champignons comme l'*Aspergillus flavus*, *Mucor plumbeus* et des espèces de levures telles que la *Candida lipolytica*. Dans une autre étude qui a examiné l'activité antimicrobienne de *Cinnamomum*, ils ont testé

l'effet des préparations disponibles dans le commerce chez cinq patients atteints du VIH souffrant de candidose buccale. Il a été conclu qu'il y avait une amélioration chez ces patients, soulignant la nécessité de poursuivre les recherches sur cet aspect. (Quale et al.,1996).

I.4.5.7. Effet hypoglycémiant de la cannelle

Il a été démontré que les extraits de cannelle améliorent la fonction du récepteur d'insuline en activant les récepteurs d'insuline et inhibant l'enzyme de déphosphorylation de ces derniers, augmentant ainsi la sensibilité à l'insuline (Imparl-Radosevich et al., 1998). Khan et al., 1990 ont isolé un facteur de potentialisation de l'insuline (IPF) de la cannelle. C'est un facteur non identifié qui multiplie par 3 l'activité de l'insuline dans le métabolisme du glucose dans les cellules adipeuses épидидymaires du rat..Anderson et al., 2001 ont identifié ce facteur présent dans la cannelle sous forme de polymère de méthylehydroxychalcone (MHCP) (Khan et al., 1990).

I.4.5.7.a) Principes actifs hypoglycémiants de la *Cinnamomum Cassia*

Les recherches menées par le groupe du Dr Anderson ont établi que le composant actif de la cannelle responsable de son activité analogue à l'insuline est un composé chimique soluble dans l'eau appelé polymère de méthylhydroxychalcone, ou MHCP. Ils ont découvert que la MHCP était très efficace, fournissant essentiellement la même activité biologique que l'insuline elle-même. Il a été efficace non seulement pour augmenter l'absorption de glucose par les cellules, mais aussi pour stimuler la synthèse du glycogène, une forme polymère de glucose qui est principalement stockée dans le foie et les tissus musculaires pour une utilisation en période de demande énergétique maximale comme l'exercice physique. Le MHCP s'est avéré être synergique avec l'insuline dans ces actions, fournissant un effet net supérieur à la somme de ses parties (Qin *et al.*,2003 ; Kim *et al.*, 2006).

I.4.6. Toxicité de la cannelle

La cannelle de Chine, ou cannelle cassia, est riche en coumarine, un composé potentiellement toxique. En effet, cette substance naturelle, à concentration élevée, entraîne des dommages au foie et aux reins.

La coumarine est un composant végétal naturel présent dans la casse. C'est un composé chimique appartenant à la famille des benzopyrènes. Bien que le niveau de coumarines

naturelles dans la cannelle de Ceylan semble être très faible et inférieur à la quantité qui pourrait causer des risques pour la santé, leur niveau dans la casse semble être plus élevé et peut poser un risque pour certaines personnes s'il est consommé régulièrement à grande quantité. La composition chimique de Ceylan et de la cassia est différente. Contrairement à la casse, la cannelle de Ceylan contient de l'eugénol et du benzoate de benzyle mais pas (tout au plus des traces) de coumarine. Le niveau de coumarine dans l'écorce de casse varie considérablement. Il dépend considérablement des sous-espèces respectives ou des conditions climatiques. On estime que la quantité maximale journalière de coumarine dans l'alimentation est de 0,1 mg de coumarine par kilo de poids corporel. Par exemple, pour une personne de 60 kg, il ne doit pas dépasser 6 mg de coumarine par jour, ce qui correspond à environ 4 ou 5 g de cannelle de Chine par jour (Siewert, 2015).

Chapitre II : Physiopathologie et traitements du diabète
sucré

II.1. Définition de diabète

Le diabète sucré est défini par un désordre métabolique d'étiologies diverses caractérisé par la présence d'une hyperglycémie chronique, accompagnée d'une perturbation des métabolismes glucidique, lipidique et protéique, résultant d'un défaut de la sécrétion d'insuline, de son activité ou des deux associées (Chevenne et al., 2001). Chez les diabétiques, le taux de glucose sanguin est élevé. Cela est dû à une production d'insuline trop faible voir absente ou à une action de celle-ci insuffisante. Les formes les plus communes de diabètes sont le diabète de type 1 (10%), qui est une maladie auto-immune et le diabète de type 2 (90%), souvent associé à l'obésité. Il est à noter qu'il existe d'autres formes de diabète très rares (Prasad et group., 2015).

II.2. Histoire

Les médecins observent les conséquences des diabètes depuis des milliers d'années, mais peu de connaissances sur la maladie furent accumulées au cours de ces siècles. Ce ne fut d'ailleurs pas avant 1922 que le premier traitement à base d'insuline se vit couronné de succès sur un patient.

Un des effets du diabète est la présence de glucose dans les urines. Des anciens écrits hindous datant de plusieurs milliers d'années documentent comment des fourmis et des mouches étaient attirées spécifiquement par les urines de personnes atteintes de diabète. Le médecin indien Sushruta en 400 avant J.C. décrit le goût sucré des urines de diabétiques et ainsi pour les siècles à venir le goût sucré de l'urine devint le diagnostic clé du diabète sucré.

En 250 avant J.C. le terme « diabète » fut utilisé pour la première fois. Il est attribué à Démétrios d'Apnée, médecin grec. C'est un mot grec « diabainen » signifiant « qui passe au travers », cela semble venir de la façon dont le diabète entraîne une évacuation rapide des fluides corporels. Vivant trois siècles avant notre ère, il met en avant la polyurie des diabétiques, c'est-à-dire la fuite des urines caractéristique de cette maladie. Le terme complet « diabète mellitus » apparut en 1674 et fut rapporté par Thomas Willis, médecin personnel du roi Charles II. Mellitus est le terme latin pour miel, ce fut ainsi que Willis décrit l'urine de diabétiques « comme infusée avec du miel ».

Une percée dans le puzzle que représente cette maladie est venue en 1889. Les médecins allemands, Joseph von Mering et Oskar Minkowski ont chirurgicalement enlevé le pancréas de chiens. Ces chiens ont immédiatement développé un diabète. Ce

qui a permis de faire le lien entre pancréas et diabète et de diriger la recherche vers des traitements à base d'extrait de pancréas.

Plus tard, le Dr. Frederick Banting essaya d'isoler un extrait pancréatique, mais rencontra un certain scepticisme, car de nombreux médecins avant lui avaient tenté quelque chose de semblable. Pour concentrer ce que nous appelons maintenant insuline, Banting eut l'idée de lier le canal pancréatique de chiens. Après plusieurs, les pancréas dégénérent en résidus à partir desquelles l'insuline a pu être extraite. En juillet 1921, un chien ayant eu son pancréas retiré chirurgicalement a été injecté avec de l'extrait pancréatique. Dans les deux heures suivantes, son taux de sucre sanguin baissa drastiquement. Peu après, un autre chien ayant subi le même sort fut maintenu en vie pendant 8 jours grâce à des injections régulières d'extrait jusqu'à épuisement du stock (Ahmed, 2002).

Cet extrait permit de traiter un jeune patient qui vit son état global améliorer considérablement. Son taux de sucre sanguin diminue et il gagna du poids. Ce traitement lui a permis de vivre 13 ans de plus. Il mourra tout de même d'une pneumonie à l'âge de 27 ans.

Certains cas ne répondant pas à cette forme du traitement, Harold Himsworth distingua deux types de diabète dès 1936, qu'il qualifia de sensible à l'insuline et insensible à l'insuline. À l'heure actuelle, on se réfère à ceux-ci par diabète de type 1 et 2 respectivement (Ahmed, 2002)..

Durant l'été 1922, la Clinique de Toronto mit en place une production d'insuline en routine et durant les 60 ans qui suivirent l'insuline fut purifiée, raffinée et de nombreux types à action lente ou intermédiaire furent développés pour apporter plus de flexibilité. Une révolution en la matière vint avec la production d'insuline humaine recombinante en 1978 qui permit de ne plus avoir à récolter l'insuline chez les animaux, mais de synthétiser directement de l'insuline humaine (Ahmed, 2002).

En 1923, le prix Nobel de médecine fut donné à Banting et Macloed pour la découverte de l'insuline. Puis, en 1958 à Frederick Sanger pour son travail sur la structure des protéines, particulièrement celle de l'insuline (Ahmed, 2002).

II.3. Épidémiologie

Le diabète sucré est un problème de santé majeur présent partout dans le monde. Les études épidémiologiques ont montré qu'il frappe indistinctement toutes les

populations et tous les groupes d'âge (Barcélo, 1996). À l'échelle mondiale, le nombre de patients diabétiques est en augmentation spectaculaire ces dernières années.

En 2011, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a enregistré 356 millions de diabétiques dans le monde en 2011 (OMS, 2011).

De même, en 2010, la fédération internationale du diabète (FID) a enregistré un million 632 mille diabétiques en Algérie. Ce chiffre peut atteindre jusqu'à 2 millions 850 mille en 2030, avec une augmentation de 61 mille nouveaux cas recensés par an. La prévalence mondiale, déclarée par FID, était de 8,5% et la prévalence nationale était de 7,4%. Elle peut augmenter à plus 9,3% en 2030 (Whiting., 2011).

En 2011, les 3 pays ayant les plus fortes prévalences sont la Chine, l'Inde et les États-Unis, et le seront encore en 2030 selon les estimations de l'IDF (Whiting., 2011).

Le diabète de type 2 représente 90% des patients diabétiques dans le monde. Le nombre de patients diabétiques de type 2 est en augmentation dans tous les pays. (Ache, 2014).

II.3.1. Prévalence du diabète dans le monde

La prévalence du diabète dans le monde ne cesse d'augmenter depuis plusieurs années. En 2013, 382 millions de personnes ont été diagnostiquées diabétiques, en 2014, elles sont 387 millions et ce nombre devrait atteindre les 592 millions de personnes en 2035. Ces chiffres pourraient être bien plus élevés, car on estime à près de 175 millions le nombre de personnes non diagnostiquées (OMS, 2011). En France, en 2013, on estimait à 3 millions (soit environ 4,7 %) le nombre de personnes traitées pour le diabète. A la Réunion, la prévalence du diabète est trois à quatre fois plus élevée qu'en métropole (Carr et al.;1998). L'Afrique du Sud est le deuxième pays du continent africain avec la prévalence la plus élevée pour le diabète. En 2013, sur le continent africain, on compte plus de 20 millions de personnes atteintes de diabète dont près de 2,6 millions de personnes en Afrique du Sud. Du fait de l'augmentation constante de la prévalence du diabète dans le monde, cette maladie est aujourd'hui qualifiée de pandémie. Elle est dans les pays à revenus élevés, et selon le pays, la quatrième ou cinquième cause de décès (OMS, 2011).

L'apparition de maladies métaboliques telles que le diabète mais aussi l'obésité serait principalement due à des changements de mode de vie. Ainsi, le manque d'activité physique mais aussi une alimentation trop riche en graisse ou en sucre seraient des facteurs de risque expliquant le développement accéléré de ces maladies. Un niveau

socio-économique défavorable, ainsi que des facteurs de prédisposition (antécédents familiaux) sont à prendre en compte dans l'augmentation de la prévalence du diabète (Carr et al., 1999).

II.4. Les sucres

- Les sucres déjà libres sont les mono, di ou tri-oses (glucose, fructose, maltose, lactose si l'organisme possède une lactase, saccharose, etc).

- D'autres sont libérés par les amylases

- D'autres encore ne sont pas utilisables (non scindés) : l'inuline (polymère de fructose) ou la cellulose (polymère de glucose).

Les sucres simples ont un goût sucré perceptible lors de l'alimentation, mais n'ont pas tous la même vitesse de passage dans le sang. Ainsi, le fructose (fruit) et le lactose (lait) induisent un moindre pic de glycémie que le glucose, le saccharose (le sucre de table...) et le maltose. (Ache, 2014)

II.5. Principales voies métaboliques du glucose

Par le biais de la circulation sanguine et plus précisément de la veine porte hépatique, le foie reçoit le glucose issu de l'alimentation, son rôle est de retenir le glucose excédentaire après un apport important et de le libérer lors de périodes de jeun alimentaire, afin que la glycémie reste constante et égale à sa valeur normale. Pour ce faire, le foie régule la production et le stockage de glucose grâce à trois voies métabolique (charpentier, 2006) :

- ✓ La glycogénogenèse : elle permet le stockage de glucose dans le foie sous forme de glycogène, cette synthèse est sous le contrôle du glycogène synthétase par sa forme active déphosphorylée.
- ✓ La glycogénolyse : libère le glucose sous forme de glucose-1-phosphate par phosphorylations du glycogène.
- ✓ La néoglucogenèse : produit le glucose à partir du lactate, du pyruvate, du glycérol ou en dernier recours d'acides aminés. Elle est déclenchée par une baisse de la glycémie associée à un épuisement de réserve de glycogène.
- ✓ La glycolyse consiste en l'oxydation à 6 carbones en deux molécules de pyruvate à 3 carbones. La glycolyse a pour but de transférer et libérer une partie d'énergie de glucose (Hecketweiler, 2004).

II.5.1. La régulation hormonale de la glycémie

Plusieurs systèmes de régulation hormonale interviennent pour maintenir la glycémie dans l'intervalle de normalité. En considérant, l'importance du glucose dans le métabolisme cérébrale, on comprend qu'il est essentiel que la glycémie ne diminue pas trop. Toutes les hormones qui agissent sur le métabolisme glucidique sont hyperglycémiantes, sauf l'insuline. Ces hormones hyperglycémiantes comprennent le glucagon, les catécholamines (adrénaline et noradrénaline) et les glucocorticoïdes (principalement le cortisol...). A l'opposé, une seule hormone joue un rôle clé dans l'hémostase glucidique et dans la captation de glucose par les tissus (Pocock, 2004).

II.5.1.1. L'insuline

L'insuline est une hormone polypeptidique comprenant deux chaînes d'acides aminés unies par des ponts disulfures (figure 04). Elle est composée de 51 acides aminés ; elle est synthétisée sous forme de pro-insuline et transformée en insuline dans les cellules pancréatiques (Brooker., 2001).

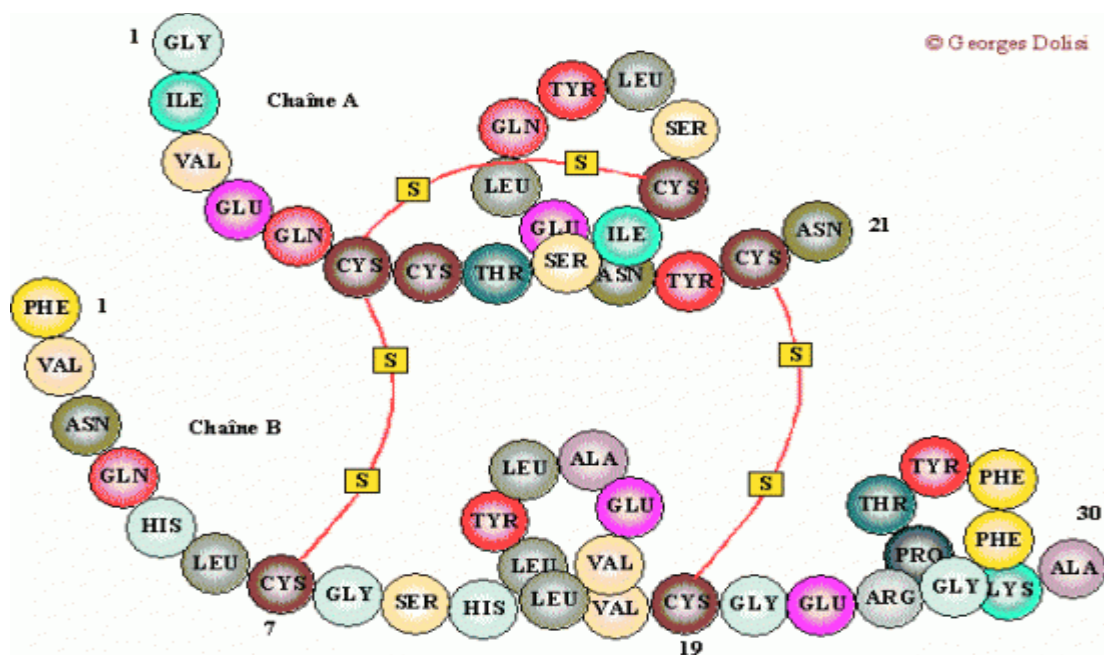


Figure 04: Structure de l'insuline (Sanger., 1955).

II.5.1.1.a) Action de l'insuline

Une fois sécrétée dans la circulation sanguine, l'insuline va agir au niveau de nombreuses cellules de l'organisme. En effet, les récepteurs à l'insuline sont présents sur

la plupart des cellules, mais on les retrouve en plus grande quantité au niveau du foie, du muscle squelettique ainsi qu'au niveau du tissu adipeux. Ce sont les tissus cibles des effets métaboliques de l'insuline.

Au niveau du métabolisme glucidique, l'insuline (via l'augmentation de l'expression du récepteur Glut-4) assure l'entrée du glucose dans les cellules musculaires, les adipocytes et augmente le stockage du glucose dans le foie. Elle diminue la glycogénolyse et stimule la glycogénogenèse. Elle a donc une action hypoglycémisante (Allain, 2000).

II.6. Classification de diabète

Cette hyperglycémie chronique est d'origine multiple, c'est pourquoi on distingue différents types de diabètes, dont les deux principaux sont le diabète de type 1 (DT1) et le diabète de type 2 (DT2).

Le DT1 se caractérise par un défaut de production d'insuline. Il est la conséquence de la destruction des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas causée par une réaction auto-immune. Le DT2 est la forme la plus fréquente de diabète. Il est caractérisé par une résistance des tissus à l'insuline (insulinorésistance) combinée à une diminution relative de sécrétion d'insuline (insulinopénie), l'une ou l'autre pouvant dominer à des degrés variables.

Mais il existe également d'autres types de diabètes classés par l'OMS comme le diabète gestationnel, des anomalies génétiques de la fonction des cellules β ou de celle de l'insuline, des diabètes secondaires à des maladies pancréatiques ou endocriniennes, ou bien encore des diabètes transitoires suite à la prise de certains traitements (les corticoïdes, ou des immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus). (OMS, 2014).

II.6.1. Diagnostic du diabète sucré

Les exigences pour la confirmation du diagnostic d'une personne présentant des symptômes sévères et une hyperglycémie différent de celles de la personne asymptomatique dont les valeurs de glycémie se situent juste au-dessus de la valeur seuil diagnostique (OMS,1999). Le diagnostic clinique du diabète est souvent suspecté devant des symptômes tels qu'une augmentation de la soif et du volume urinaire, des infections récurrentes, une perte de poids inexplicée et, dans les cas graves, une

somnolence et un coma. Une estimation de la glycémie unique supérieure aux valeurs usuelles indiquées établit le diagnostic dans de tels cas (Alberti,2010).

II.6.1.1. Critères de diagnostic

Les critères établis par l’OMS sont :

- ✓ Deux glycémies à jeun supérieures à 1,26 g/l ; soit 7 mmol/l ;
- ✓ ou une glycémie à jeun supérieure à 2 g/l (11mmol/l) ; ou une glycémie supérieure à 2 g/l, deux heures après l’ingestion de 75 g de glucose. Chez l’enfant, la quantité du glucose ingérée sera de 1,75 g par kilogramme de poids corporel (Makhlouf et Chahboub ,2015)

II.6.2. Le diabète de type 1 (anciennement insulino-dépendant DID) :

Autrement appelé diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile, est une maladie majoritairement auto-immune (90% des cas). Elle est le résultat de la destruction des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. Dans de cas rares, ce type de diabète est considéré comme étant idiopathique, où les causes restent encore inconnues. La destruction des cellules β conduit à une carence quasi complète de l’insuline et par conséquent, une élévation de la glycémie sanguine. Lorsque cette hyperglycémie se manifeste cliniquement, près de 80 % des cellules β sont ravagées (Pirrot et al.,2008).

C’est une maladie silencieuse qui débute souvent vers le jeune âge (enfance ou adolescence) et se manifeste la plupart du temps vers la vingtaine. Elle est diagnostiquée par une glycémie élevée ainsi que par la présence d’auto-anticorps (contre les îlots pancréatiques et contre l’insuline) dans la circulation sanguine (Torpy et al.,2007) .Le diagnostic de la maladie doit se faire rapidement pour débiter l’insulinothérapie (injection d’insuline exogène) et préserver le maximum et le plus longtemps possible, le peu de cellules β restantes intactes (Naceiri, 2018).

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune, provoquée par un dérèglement des défenses immunitaires, responsable d’une « autodestruction » des cellules β qui fabriquent l’insuline. Ce processus débute plusieurs années avant le déclenchement de la maladie. Un des marqueurs de cette réaction auto-immune est la présence dans le sang d’anticorps dirigés contre les îlots de Langerhans, amas de cellules β . Ce dysfonctionnement n’est pas induit par la présence d’un gène pathologique. Ce qui est transmis d’une génération à l’autre, c’est une susceptibilité de développer la maladie,

portée par plusieurs gènes. D'ailleurs, comme on l'a vu, l'hérédité familiale reste faible dans le diabète de type 1, puisqu'on ne la retrouve qu'une fois sur dix chez un nouveau diabétique (khan, 2002).

Dans environ 40 % des cas, le diabète de type 1 apparaît avant l'âge de 20 ans. La maladie varie en fonction de la localisation géographique, de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique et de la période. Dans certaines régions du monde, en particulier dans les pays scandinaves, on a noté une forte augmentation de l'incidence du diabète de type 1 chez l'enfant.

Dans l'ensemble, le risque de développer le diabète de type 1 avant l'âge de 20 ans est de 1 sur 300. Il existe une augmentation mondiale de l'incidence du diabète de 2,5 à 3 % par an (khan, 2002).

Le DT1 s'observe à tout âge, rare avant 2 ans. L'âge moyen d'apparition est de 10.6 ans avec un pic autour de la puberté entre 10 et 15 ans. Les 2 sexes sont touchés avec une légère prédominance masculine avec un sexe ratio de 1.06 (Mongia, 2001).

Malheureusement, il demeure impossible de prévenir le diabète de type 1. Les recherches se poursuivent surtout pour comprendre les mécanismes menant à la destruction des cellules bêta. Les chercheurs tentent également de trouver une façon de les protéger (Mlata, 2013).

II.6.2.1. La physiopathologie du diabète de type I

Ce type du diabète est provoqué par les mécanismes d'auto-immunité de destruction des cellules β . Les LB produisent des anticorps dirigés contre des antigènes exprimés à la surface des cellules β . La réaction anticorps-antigènes jointe à l'action directe des LT (Killers) entraîne la destruction de ces cellules (Perlemuter et Thomas, 2006).

II.6.3. Diabète de type 2 (anciennement appelé le diabète non insulino-dépendant (DNID))

C'est la forme de diabète la plus répandue représentant près de 90% des cas diagnostiqués. Ce type de diabète se manifeste communément à l'âge adulte (OMS, 2002). C'est une maladie chronique et évolutive dans le temps. Le diabète de type 2 est caractérisé par une altération de l'insulinosécrétion et des anomalies des effets de

l'insuline sur ses tissus cibles (insulinosensibilité) (Drouin et al., 1999 ; Halimi et al.,1999).

Souvent appelé diabète adulte ou insulino-indépendant, le diabète de type 2 est un trouble métabolique qui se caractérise par une glycémie élevée dans le contexte de la résistance à l'insuline et de la déficience relative en insuline, et qui affecte habituellement les adultes âgés de plus de 40 ans. Par contre, de plus en plus de jeunes enfants ayant un surpoids en souffrent également (Simoneau et Grand,2011). L'état de résistance à l'insuline accompagné d'un dysfonctionnement de sécrétion de l'insuline joue un rôle déterminant et causal dans le développement de ce type de diabète. De plus, le diabète de type 2 est très souvent associé à l'obésité (Vaccine et Licensed,2010). En effet, plus de 80% des diabétiques de type 2 sont obèses. Bien que le mode de vie et la suralimentation semblent être les principaux facteurs déclencheurs de cette maladie, des éléments génétiques sont aussi impliqués (Risérus et al., 2009)

En effet, l'hérédité augmente d'environ 2 à 4 fois le risque de contracter ce type de diabète, si un des parents en a souffert (Stumvoll et al ,2005).

II.6.3.1. Physiopathologie du diabète type 2

L'insuline est l'hormone principale de l'homéostasie de glucose. Trois principales anomalies métaboliques conduisent à l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 :

Insulinopénie relative, résistance périphérique à l'action de l'insuline et augmentation de la production hépatique de glucose. Chacune de ces altérations est actuellement bien caractérisée. Leur part relative est éminemment variable selon les patients ce qui souligne l'extrême hétérogénéité physiopathologique de diabète de type 2 (Broussolle et al.,1990 ;Bastard et Hainque,1995) .

Des anomalies de la sécrétion d'insuline sont observées chez les patients atteints de diabète de type2, avec une détérioration progressive de la sécrétion d'insuline avec la durée d'évolution de la maladie (UKPDS, 1995).

L'insulinorésistance se définit comme un état de diminution de la réponse cellulaire et tissulaire à l'hormone en présence d'une glycémie normale au prix d'insulinémie élevée. En effet, tant que la sécrétion β pancréatique est suffisante pour contrer la résistance à l'insuline, la glycémie reste normale ou modérément altérée. Ainsi, le syndrome métabolique se traduit biologiquement soit par une hyperinsulinémie et une altération de la tolérance au glucose, soit une évolution vers un diabète de type 2

lorsque les capacités sécrétoires du pancréas sont dépassées. Il concerne en premier lieu le foie, les muscles et les tissus adipeux. De même, la résistance de la cellule β pancréatique entraîne une altération de la sécrétion d'insuline qui précipite l'évolution vers l'hyperglycémie chronique (Bastard et al., 2001).

Il existe, de plus, une corrélation étroite entre la production hépatique de glucose et la glycémie à jeun, ce qui indique un rôle primordial du foie dans l'élévation glycémique du réveil. L'augmentation de la production hépatique de glucose correspond principalement à une accélération de la néoglucogenèse (Broussolle et al., 1990).

Le diabète de type 2 associé à l'obésité est caractérisé par l'augmentation de la concentration de glucose dans le sang, suite à une dysfonction des cellules β -pancréatiques, une élévation de la production de glucose par le foie (gluconéogenèse et glycogénolyse) et une diminution de la capture de glucose par les tissus périphériques (Wellen et Hotamisligil, 2005).

Dans les conditions physiologiques normales, les patients qui développent une résistance à l'insuline suite à l'obésité peuvent augmenter la sécrétion d'insuline et maintenir l'homéostasie de glucose pour une longue période, évitant le développement du diabète (Marchetti et al., 2006).

Au contraire, chez les patients qui subissent une dysfonction des cellules β -pancréatiques, la sécrétion d'insuline devient progressivement trop basse pour répondre à la demande des tissus périphériques (Prentki et Nolan, 2006) Par conséquent, la glycémie s'élève, passant de l'état normal à l'intolérance au glucose et éventuellement à la manifestation du diabète (Chang-Chen et al, 2008).

II.6.3.2. Diabète type II chez les enfants

L'idée générale que le diabète de type 2 est rare chez les enfants et les adolescents s'est progressivement dissipée. Il s'agit d'une maladie chronique au retentissement lourd à la fois pour l'enfant, pour sa famille, pour les professionnels de santé et pour la société. Ses complications s'installent précocement avant l'âge adulte (Panagiotopoulos et al., 2013). Cette épidémie a d'abord semblé toucher surtout les minorités ethniques d'Amérique centrale et du nord (Afro-Américains, Hispaniques, Indiens Pima d'Arizona). Mais, diverses publications ont rapporté une incidence augmentée de diabète de type 2 pédiatrique au Bangladesh et au Japon, en Australie, en Chine (Hong Kong) ou encore en Grande-Bretagne. Dans des groupes ethniques et des

niveaux socioculturels très différents (Theintz, 2005) Il est déjà plus fréquent que le diabète de type 1 dans certains pays tels que le Japon, ou dans certaines populations à haut risque (Indiens Canadiens, Indiens-, Hispano- et Afro-Américains, Indiens d'Asie du Sud, habitants des îles du Pacifique et Aborigènes Australiens) (Robert.,2014).

La maladie a été identifiée depuis les années 70 du 20ème siècle aux États-Unis. Elle représente entre 8 % et 45 % des nouveaux cas de diabète diagnostiqués chez les enfants selon leur origine ethniques et leurs âges (Fagot-Campagna, 2002 ; Fagot et (American diabète association, 2000 ; Narayan.,2001). Les proportions les plus élevées sont observées, par ordre décroissant, chez les jeunes Amérindiens, Afro-Américains, Asiatiques insulaires du Pacifique et Hispaniques (Panagiotopoulos et al .,2013 ; Levy-Marchal et al .,2007) .

Au Canada, l'incidence annuelle la plus élevée, soit 12,45 enfants pour cent mille, a été enregistrée au Manitoba dominé par une population indienne d'ascendance autochtone à haut risque pour l'obésité et le diabète (Shazhan, 2010).

Au Japon, l'incidence du diabète de type 2 chez les enfants du primaire a été multipliée par dix entre 1976 et 1995, et a doublé chez les écoliers en secondaire en passant de 7,3 à 13,9 pour cent mille durant la même période(kitagawa et al.,1998 ; Fagot et Narayan., 2001).

Dans le continent européen, le diabète de type 2 affecte presque 10 % des adolescents diabétiques et obèses. .Les premières publications faisant état de cas de DT2 de l'enfant ont eu lieu en France et en Angleterre au début des années 2000. Tenant compte d'une augmentation annuelle de 2,3 %, retenue par le centre canadien de prévention et de contrôle des maladies chroniques ; pour projeter la prévalence mondiale du diabète de type 2 en 2050 chez les moins de 20 ans, il ressort que celle-ci va quadrupler d'ici 35 ans (Wémeau et al.,2014).

La survenue de cette forme de diabète chez les plus jeunes n'est plus réservée à certaines régions ou groupes ethniques. Les jeunes vivant dans des régions à forte prévalence de diabète de type 2 ont un risque élevé de développer cette maladie et doivent ainsi bénéficier d'une attention particulière. Plusieurs facteurs seraient associés à cette maladie chez les plus jeunes dont l'origine ethnique, le surpoids, l'alimentation, l'inactivité physique, l'exposition intra-

utérin au diabète gestationnel et l'antécédent de diabète de type 2 chez un parent du premier ou du deuxième degré et la prise d'antipsychotiques atypiques (Panagiotopoulos et al., 2013). La distinction entre le diabète de type 1 et de type 2 chez les enfants obèses rendrait le diagnostic plus difficile car les auto-anticorps et la cétose peuvent être présents chez les patients diabétiques de type 2 (Wémeau et al., 2014).

II.6.4. Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel se caractérise par l'apparition ou la reconnaissance de l'intolérance au glucose observée au cours de la grossesse. Ce diabète, présent dans 2 à 4% des grossesses, peut parfois avoir des conséquences néfastes aussi bien sur le bébé que sur la mère (WHO., 1999). Cette forme de diabète est généralement transitoire et disparaît dans les semaines suivant l'accouchement. Les femmes qui ont souffert du diabète gestationnel risquent davantage de développer un diabète type 2 par la suite (Naylor et al., 1997).

II.6.5. Autres types de diabète :

le diabète secondaire (spécifique) : un diabète sucré peut être secondaire à une pancréatopathie (pancréatite chronique ou aiguë, tumeur, l'hémochromatose), à diverses endocrinopathies (phéochromocytomes, acromégalie, syndrome de Cushing, hyperthyroïdie, tumeurs endocrines pancréatiques et digestives) à des dysfonctionnements d'origine génétique des cellules β (diabète MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)) et diabète mitochondrial). Il peut être aussi à l'origine des médicaments, des composés chimiques ou composés toxiques (ADA, 1997).

II.7. Traitement du diabète sucré

L'hyperglycémie observée dans le diabète sucré est le résultat d'un décalage entre la quantité d'insuline nécessaire pour réguler les processus métaboliques et la quantité d'insuline sécrétée par les cellules β . Le traitement par l'insuline est le pilier des patients atteints de diabète sucré de type 1, tandis que les modifications du régime alimentaire et du mode de vie sont à la base du traitement et de la prise en charge du diabète sucré de type 2 à ses débuts. L'insuline est également importante dans le diabète sucré de type 2 lorsque la glycémie ne peut être contrôlée par l'alimentation, la perte de poids, l'exercice et les médicaments oraux (Tripathi et Srivastava, 2006).

II.8. Complications du diabète sucré

Le diabète prédispose les patients à des infections opportunistes, des pathologies vasculaires et neurales. Basé sur sa physiopathologie, les complications du diabète sucré peuvent être aiguës ou chroniques on trouve (Alves et al.,2012) :

II.8.1. Neuropathie diabétique :

La neuropathie diabétique est la complication la plus fréquente du diabète sucré, affectant jusqu'à 50% des patients atteints de diabète de type 1 et de type 2. La neuropathie périphérique diabétique implique la présence de symptômes ou de signes de dysfonctionnement du nerf périphérique chez les personnes atteintes de diabète après que d'autres causes possibles ont été exclues La neuropathie périphérique dans le diabète peut se manifester sous plusieurs formes différentes, y compris les neuropathies sensorielles, focales / multifocales et autonomes. Environ la moitié de toutes les personnes atteintes de diabète présentent un certain degré de neuropathie, qui peut être une polyneuropathie, une mono-neuropathie et / ou une neuropathie autonome .La polyneuropathie est la forme la plus courante de neuropathie du diabète .Il y a une perte de sensation périphérique qui, associée à une jonction microvasculaire et macrovasculaire altérée à la périphérie, peut contribuer aux ulcères non guérissables, principale cause d'amputation non traumatique(Abbott et al.,1998).

II.8.2. Néphropathie

La néphropathie touche préférentiellement les diabétiques de type 1 : 50% des malades en sont atteints Ses principaux facteurs d'apparition et de progression sont le mauvais équilibre glycémique et l'hypertension La néphropathie diabétique évolue en plusieurs étapes et débute par une protéinurie discrète, couramment appelée microalbuminurie, qui traduit des défauts anatomiques et biochimiques au niveau des glomérules rénaux .Elle évolue associée à une hypertension en un syndrome œdémateux susceptible d'évoluer vers une insuffisance rénale. Le patient est alors macro albuminurique et les glomérules rénaux diminuent en nombre et en capacité fonctionnelle. La néphropathie diabétique évolue à terme vers une insuffisance rénale chronique sévère (Cha et al.,2000).

II.8.3. Mortalité du diabète

Le diabète et ses complications sont des causes majeures de mortalité précoce dans la plupart des pays. Les maladies cardiovasculaires sont une des causes principales de décès parmi les personnes atteintes de diabète. En se basant sur une approche de

modélisation visant à estimer le nombre de décès pouvant être imputés au diabète, la FID estime que 5 millions ont été victimes durant l'année 2015 (14,5 % du nombre total de décès) contre 5,1 millions rapportés pour 2013 (8,4 %).

Le plus grand nombre de décès dus au diabète est observé dans les pays où les personnes atteintes de diabète sont les plus nombreuses tels que la Chine, l'Inde, les États-Unis et la Fédération de Russie. Globalement, le Moyen-Orient, l'Afrique, et le Pacifique occidental, connaissent des taux plus élevés de mortalités et plus particulièrement chez les femmes. Les estimations de la mortalité due au diabète doivent être interprétées avec prudence.

Néanmoins, elles sont probablement plus réalistes que celles basées sur les sources courantes des statistiques sanitaires. Celles-ci, sous-estiment invariablement le poids de la mortalité, car le diabète n'est généralement pas mentionné comme cause de la mort sur le certificat de décès. Le diabète n'est souvent responsable du décès que indirectement (Romon et al., 2009).

Partie expérimentale

Chapitre III : Matériels et Méthodes

III.1. Objectif du travail

La présente étude a été réalisée dans le but de proposer un nouveau traitement antidiabétique à base de plante médicinale. La consommation de la cannelle de chine déjà réputée pour ces vertus antidiabétiques présente un risque sur le foie vue ces effets hépatotoxiques rapportés dans plusieurs études antérieures et qui sont majoritairement liée à la présence de la coumarine en grande quantité dans les extraits à base de cannelle. Pour ce fait, nous nous sommes proposé d'essayer d'éliminer la coumarine de l'extrait de cannelle avant de l'appliquer pour contrôler le diabète provoqué chez les rats de laboratoires par administration de la streptozotocine (STZ).

III.2. Matériel

III.2.1. Matériel végétal

L'étude est menée sur une espèce végétale largement utilisée dans notre alimentation, la cannelle de Chine (*Cinnamomum cassia*). L'écorce de cette dernière, commercialisée sous forme de bâtonnets, a servi comme matière première pour l'extraction (Figure 05). L'écorce est broyée puis moulinée à l'aide un moulin de laboratoire. La poudre qui en résulte est conservée au laboratoire dans un flacon opaque jusqu'au jour de l'extraction.



Figure 05 : Les bâtonnets de la cannelle de Chine (*Cinnamomum cassia*).

III.2.2. Matériel animal

Dix-huit rats mâles de souches WISTAR ont été utilisés dans la présente étude. Les rats ont été fournis par l'INSTITU PASTEUR, EL Kouba, Alger. Après une période d'adaptation de cinq jours, douze rats ont été préparés pour l'induction du diabète (séparation des animaux dans une autre pièce, dans des cages jetables ; Les rats ont été

soumis à un jeûne de 12 heures avant de procéder à l'expérience). Tout au long de la période d'expérimentation, les rats avaient un accès libre à l'eau et à la nourriture. L'ensemble des expérimentations ont été réalisées suivant les recommandations de l'institut national de santé (National Institutes of Health guidelines) (NIH, 1979).

III.3. Méthodes

III.3.1. Préparation des extraits

Les différents extraits de cannelles sont préparés par macération dans l'éthanol. La macération a pour but principal de conserver les principes actifs intacts lors de l'extraction. Après avoir effectué un broyage des échantillons pour augmenter la surface de contact avec le solvant, la poudre est immergée dans l'éthanol pendant 24 heures sous agitation et sans aucun réchauffement (200g/500mL) (Figure 06). Le surnageant est ensuite filtré sous vide en utilisant un papier Whatman N° 1 (Figure 07). Après quoi, le solvant est éliminé par évaporation dans un évaporateur rotatif (Figure 08).

III.3.2. Elimination de la coumarine

Selon Sivapriya et John, 2019, l'utilisation de l'éthanol pur lors de la macération peut éliminer la coumarine de l'extrait de cannelle (Sivapriya et John, 2019). D'autre part, le point de fusion de la coumarine se situe entre 69 et 71°C ce qui peut être pris en considération pour son élimination par hyperthermie. Dans notre étude, nous avons appliqué les deux méthodes pour pouvoir éliminer quasi-complètement la coumarine contenu dans les extraits préparés.

III.3.3. Détection de la coumarine

Le test de la détection de la coumarine est employé pour vérifier l'innocuité des différents traitements suite à l'élimination de cette dernière. Pour ce faire, nous avons appliqué la technique proposée par (Gorz et Haskins, 1958). Une petite quantité de chaque extrait est déposée au centre d'un disque de papier Whatman N° 1. Ensuite, et à l'aide d'une micropipette, nous ajoutons un volume de NaOH 2.5 N à suffisant pour entourer les échantillons par un spot de 10mm de diamètre. Les disques sont tout de suite exposés à une source d'ondes ultraviolettes (lampe) à 365 nm pendant 5 minutes. La formation d'une fluorescence jaune sur la zone imbibée de la soude indique la présence de la coumarine (Figure 09).

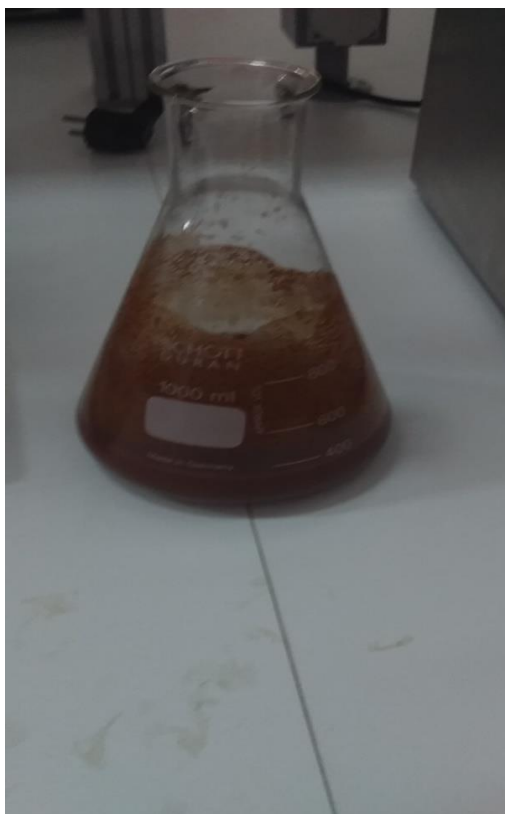


Figure 06 : Préparation de l'extrait de cannelle par macération sous agitation ®



Figure 07 : filtration de l'extrait sous vide ®



Figure 08 : Elimination du solvant par évaporation rotative ®

III.3.4. Répartition des animaux

Un groupe de 18 rats mâles de souche WISTAR d'un âge moyen de deux mois et d'un poids moyen de 200g sont répartis sur trois lots homogènes (N=6). Les animaux du groupe1 (G1 : groupe expérimental) et du groupe2 (G2 : témoin positif) ont servi comme modèle de diabète de type 1 après traitement par la STZ, alors que les animaux du groupe (G3) sont utilisés comme témoins négatif. Le groupe expérimental (G1) a reçu l'extrait de cannelle dilué dans l'eau physiologique à raison de 300 mg/Kg de poids pendant un mois. Les deux groupes témoins (positif et négatif sont traités par le véhicule de l'extrait suivant le même mode d'administration (Tableau 01).

Tableau 01 : Tableau récapitulatif de la répartition des groupes de rats selon le mode de traitement

Lots	Traitements
G1	STZ (IP) (52mg/kg) + extrait de cannelle par gavage (300mg/Kg de poids
G2	STZ (52mg/kg) (IP) + Eau physiologique par gavage
G3	Eau physiologique



Figure 09 : Observation des disques sous la lampe ultraviolette intégrée d'une hotte de marque BIOBASE ®

III.3.5. Induction du Diabète

Le diabète est induit par injection de la STZ ayant un effet cytotoxique sur les cellules bêta pancréatiques. La STZ est administrée par voie intrapéritonéale suivant le protocole décrit par Kashif et Al., 2019. Les rats doivent subir un jeûne de 12 heures avant de procéder à l'expérimentation. La STZ, en poudre, est fraîchement préparée dans une solution tampon de citrate d'un pH de 4.6. Ensuite, les volumes à administrés sont calculés en respectant le rapport de 52mg de STZ par kilogramme de poids de rat (52mg/Kg). Vingt-quatre heures après, un dosage de glycémie en utilisant un glucomètre est effectué (**Lecteur Accu Chek**) (Kashif et Al., 2019). Tous les prélèvements sanguins pour le dosage de la glycémie sont effectués au niveau de la veine caudale des rats. Après nettoyage de la queue à l'alcool, les rats sont piqués à l'aide d'une fine aiguille et un petit volume de sang est récupéré puis déposée sur une bandelette pour la lecture de la glycémie périphérique.

PS : La STZ est un produit à risque non déterminé. La fiche technique du produit explique les conditions de son utilisation. Toute expérimentation utilisant ce produit doit être effectuée sous la hotte et implique le port de moyens de protection appropriés.

Après traitement, tous le matériel contaminé par le produit (cages, litière, seringues...etc) doit être incinéré.

III.3.6. Analyses statistiques

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écarte type. Le test de l'analyse de la variance (ANOVA) suivi par le test poste-hoc LSD sont appliqués pour comparer les moyennes. Une valeur de $P < 0.05$ est considérée statistiquement significative pour l'ensemble des tests.

III.3.7. Limites de travail

Nous regrettons que la situation de santé actuelle nous a empêché d'achever le travail que nous avons commencé. Le jour de l'induction du diabète a coïncidé à l'arrêt des activités pédagogiques et de recherche au niveau des universités suite à la propagation de la pandémie de COVID-19. Compte tenu de des circonstances, les travaux lancés à l'animalerie ont été arrêtés et les animaux de laboratoire ont été sacrifiés par euthanasie.

Chapitre IV : Résultats et discussion

IV.1. Résultats

L'observation des disques du papier Whatman contenant les échantillons d'extraits de cannelles de chine traités par la soude sous une lampe de lumière ultraviolette à 365nm a montré la présence d'une fluorescence jaune sur l'extrait obtenu par macération de l'éthanol pur. Cette constatation signifie que cet extrait contient encore de la coumarine dans sa composition. D'autre part, aucune fluorescence n'a été observée sur le deuxième disque portant l'extrait évaporé à une température de 70 °C jusqu'à évaporation du solvant. Cette dernière observation indique que la coumarine a été éliminée en appliquant cette deuxième méthode (Figure 10).



Figure 10 : Résultat du screening de la coumarine dans les deux extraits de cannelle : E1 extrait d'éthanol pur ; E2 extrait traité par la chaleur.

IV.2. Discussion

L'utilisation des plantes médicinales a connu une progression importante dans le domaine parapharmaceutique ces dernières années bien qu'elle soit très répandue dans le monde entier depuis l'antiquité. Le recours au traitement à base de plantes ainsi que la recherche des nouvelles substances à activités biologiques constituent une des plus grandes préoccupations scientifiques.

Dans la présente étude, nous proposons un traitement antidiabétique à base de cannelle de Chine qui a éventuellement un effet mimétique de l'insuline et améliorerait sa sensibilité. Nous avons de même proposé un prétraitement de l'extrait préparé afin d'assurer son innocuité surtout sur le foie.

La cannelle est l'écorce de *Cinnamom cassia* (Lauraceae). Elle contient de l'aldéhyde cinnamique, de l'acide cinnamique, des tanins et le polymère de méthylhydroxychalcone (MHCP) comme principaux composants. L'extrait de cannelle (CE) contient des substances biologiquement actives aux propriétés mimétiques de l'insuline (Kim et al., 2006). Nombreuses études ont rapporté que l'extrait de cannelle diminue la glycémie et les profils lipidiques chez le rat et augmente la sensibilité à l'insuline et l'absorption du glucose dans les adipocytes (Khan et al., 2003; Jarvill-Taylor et al., 2001; Safdar et al., 2004; Yaghmoor et Khoja, 2010). En effet, le CE pourrait améliorer le diabète en normalisant la glycémie postprandiale ainsi que la glycémie à jeun (Kim et al., 2009; Khan et Safdar, 2003). Des études *in vitro* et *in vivo* ont de même montré que la cannelle améliore l'absorption du glucose en activant l'activité du récepteur de l'insuline kinase, l'autophosphorylation du récepteur de l'insuline et l'activité de la glycogène synthase (Kannappan et al., 2006). Des études cliniques et expérimentales sur des modèles animaux ont confirmé que la cannelle a une propriété anti-diabétique (Mohamed-Ali et al., 1998). Par conséquent, nous pouvons supposer qu'il existe une interaction entre la consommation de la cannelle et l'état du diabète. Des chercheurs ont proposé que le CE améliore la sensibilité à l'insuline grâce à la régulation de diverses expressions géniques. Le traitement par le CE a diminué les niveaux de glucose chez les rats rendus diabétiques par la STZ. Le mécanisme possible par lequel le CE exerce son action hypoglycémiant chez les rats diabétiques peut s'expliquer par la potentialisation de l'effet de l'insuline en augmentant soit la sécrétion pancréatique d'insuline à partir des cellules bêta existantes, soit sa libération à partir de la forme liée (Kim et al., 2006). Par ailleurs, il a été démontré que l'extrait de cannelle a une activité antioxydante (Muchuweti et al., 2007) et peut lutter contre le stress oxydatif (Ranjbar et al., 2007).

La cannelle de Ceylan est considérée comme la "vraie" cannelle. Elle est moins consommée vu son prix cher comparé à celui de la cannelle de Chine (*Cassia*). La *Cassia* est la variété de cannelle la plus disponible sur le marché. Mais à part la différence de prix et de disponibilité sur le marché, la *Cassia* contient une quantité beaucoup plus importante d'une substance potentiellement toxique appelée coumarine. De grandes

quantités (plus d'une cuillère à café par jour) de cannelle de Cassia peuvent entraîner une toxicité hépatique et des dommages des hépatocytes dus à sa teneur en coumarine.

La coumarine est une substance naturelle présente dans diverses plantes et huiles essentielles (Woehrlin et al.,2010; Luo et al., 2013) en particulier dans la casse. Des rapports antérieurs ont montré que la coumarine présente une importante hépatotoxicité tant chez le rat que chez l'homme (Den Besten et al. 1990; Fentem et al. 1992, 1993; Lake et al. 1984, 1996) bien que le risque d'une hépatotoxicité sévère chez l'homme serait faible car la voie métabolique de la coumarine est différente de celle des rats (Born et al.2002; Vassallo et al.2004).

Selon l'Institut fédéral allemand d'évaluation des risques, 1 kg de poudre de Cassia contient environ 2100 à 4400 mg de coumarine. Cela signifie qu'une cuillère à café de poudre de cannelle de cassia contient 5,8 à 12,1 mg de coumarine.

Cependant, nombreuses études ont montré que la cinnamone Cassia a la capacité d'ajuster la glycémie plus que la Cinnamone ceylan. D'autre part, Shinjyo et al, dans leur étude de synthèse, ont conclu que les résultats obtenus à propos de l'effet antidiabétique de la cannelle de ceylan ne sont pas conclusifs (Shinjyo et Al., 2020).

Tenant compte ces données, nous avons tenté d'éliminer un maximum de coumarine de l'extrait de cassia pour assurer son innocuité. Parmi les différentes techniques proposées, nous avons trouvé que l'exposition prolongée à la chaleur lors de l'extraction peut éliminer la coumarine quasi-complètement. Un extrait de cannelle de chine pauvre en coumarine pourrait donc être un traitement antidiabétique plus efficace et moins toxique.

L'éventuelle activité antidiabétique et la sécurité de notre extrait doivent néanmoins être testées afin de confirmer ces propositions. Une série d'expérimentations phytochimiques et *in vivo* sur des modèles d'animaux de laboratoire seraient donc nécessaire afin de valoriser l'extrait que nous proposons.

Conclusion

De nos jours, un grand nombre de plantes aromatiques et médicinales possèdent des propriétés biologiques très importantes qui leurs confèrent une certaine efficacité dans de nombreuses applications dans divers domaines, à savoir en médecine, pharmacie, cosmétique, agriculture et industrie alimentaire. Ce regain d'intérêt vient d'une part du fait que les plantes médicinales représentent une source inépuisable de substances bioactives, et d'autre part des effets secondaires induits par les médicaments et qui inquiètent les consommateurs qui se retournent souvent vers des soins moins agressifs pour l'organisme.

Notre travail consiste en une étude expérimentale qui s'est déroulée au sein du laboratoire de biologie de développement et qui vise le développement d'un traitement antidiabétique à base d'écorce de *Cinnamomum Cassia* qui est censé être efficace et sans effet nocif pour la santé. Nous avons donc essayé d'éliminer la coumarine de l'extrait de cannelle, à laquelle l'effet hépatotoxique est attribué.

L'observation de la fluorescence jaune qui indique la présence de coumarine dans l'extrait préparé par macération dans l'éthanol à 96% a éliminé ce dernier de nos choix pour l'étude expérimentale sur un modèle animal. D'autre part, l'évaporation du macérat à 70 °C a pu éliminer la quasi-totalité de la coumarine de l'extrait. Confirmée par l'absence de la fluorescence lors du test de screening, l'absence de la coumarine rendrait ce deuxième extrait sûr et non toxique pour une éventuelle utilisation comme traitement antidiabétique à base de plante médicinale. Nous signalons que la partie expérimentale que nous avons lancée a été interrompue par le confinement suite à la pandémie du Covid-19, ce qui nous a empêché d'achever notre travail.

En perspectives, une caractérisation phytochimique de la composition de l'extrait préparé par spectrophotométrie et HPLC, l'évaluation de ces activités biologiques *in vitro* et de son effet antidiabétique sur un modèle animal de rats rendus diabétiques par l'administration de la STZ seraient envisagées.

Références bibliographiques

- Abbott, C., Vileikyte, L., Williamson, S., Carrington, A., Boulton, A., 1998. Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care*. 21, 1071-5.
- ADA (American Diabetes Association), 1997. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*; 21 (sup.1): 5-19.
- Ahmed, A.M. (2002). History of diabetes mellitus. *Saudi medical journal* 23, 373-378.
- Alberti, M.M.K., 2010. The classification and diagnosis of diabetes mellitus., 4th Editio. ed, John Wiley Sons Ltd.
- ALLAIN P. Les Médicaments. Bouchemaine (France) : CdM Editions ; 2000.
- Alves, C., Casqueiro, J., Casqueiro, J., 2012. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 16, 27. doi:10.4103/22308210.94253
- American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents.
- Axel Kahn, généticien, interviewé par Futura Sciences, 2002.
- Barceló A., 1996. Série de monographies sur les maladies liées au vieillissement: VIII. Diabète sucré non-insuline-dépendant. *Maladies chroniques au Canada* ; 17(1) : 1-21.
- Bastard J.P, Hainque B., 1995. Mécanismes d'action cellulaire de l'insuline et insulino-résistance périphérique. *Sang Thromb Vaiss* ; 7 : 365-374.
- Bastard J.P., Vigouroux C., Capeau J., 2001. Syndrome métabolique ou syndrome d'insulinorésistance. *Encycl Méd Chir, Endocrinologie-Nutrition*; 10-363-A-10: 1-7.
- Beliveau, R. 2010. Plus de cannelle moins de cancers ? .*Votre vie* .48(1)
- Brooker C., et Wils Il., (2001). *Le Cops Humain : Etude, Structure Et Fonction*. 2eme Edition. De Bock De L'université. P : 170/562.
- Broussolle C., Orgiazzi J., Noël G., 1990. Physiopathologie du diabète non insulino-dépendant: données actuelles et conséquences thérapeutiques. *La Revue de Mdecine Interne*; XI (2): 143- 148.
- Cha, D., Kim, N., Yoon, J., Jo, S., Cho, W., Kim, H., Won, N., 2000. Role of vascular endothelial growth factor in diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl.* 77, S104-12.

Chang-Chen K. J., Mullur R., Bernal-Mizrachi E., 2008. Beta-cell failure as a complication of diabetes. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 9(4): 329-343.

Charpentier G., Riveline JP., Dardari D., Varroud-Vial M., (2006). Should

Cline, GW., Petersen, KF., Krssak, M. (1999) Impaired glucose transport as a cause of decreased insulin-stimulated muscle glycogen synthesis in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 1999; 341: 240-243.

Cowan, Marjorie Murphy. "Plant products as antimicrobial agents." *Clinical microbiology reviews* 12.4 (1999): 564-582.

dans le service de médecine interne CHU point G.

dans une cohorte d'adultes diabétiques, en France métropolitaine. *BEH* 2009;42-43:469-472.

Drouin P., Blicke J.F., Charbonnel B., Eschwege E., Guillausseau P.J., Daninos J.M., Balarac N., Sauvanet J.P., 1999. Diagnostic et classification du diabète sucré. Les nouveaux critères. *Diabète et Métabolisme*. Paris ; 25(1) : 72-83.

Duclos M, Oppert J.M, Vergès B, Coliche V, Gautier J, Guezennec C.Y, Reach G, Strauch G (2012). Activité physique et diabète de type 2. *Médecine des maladies Métaboliques*,

Ebrhard teuscher R.A., Lobstein A., Rohner C. et Bernard M. (2005) Plantes aromatiques : épices, aromates, condiments et huiles essentielles .Edition Tec & Doc. Paris, 3-6-19-155

Fagot A, Narayan KMK. Type 2 diabetes in children Exemplifies the growing problem of chronic diseases. *BMJ* 2001;322:377-378. *Diabetes Care* 2000;23:381-389.

Fagot-Campagna A. L'apparition du diabète de type 2 chez l'enfant et ses implications en santé publique. *BEH* 2002;20-21:90.

G.Auric.1998. Le petit herboriste illustré : les 140 plantes médicinales

Ghalandari, H., Hosseini-Esfahani, F., and Mirmiran, P. (2015). The Association of Polymorphisms in Leptin/Leptin Receptor Genes and Ghrelin/Ghrelin Receptor Genes With Overweight/Obesity and the Related Metabolic Disturbances: A Review. *International journal of endocrinology and metabolism*.

Ghalandari, H., Hosseini-Esfahani, F., and Mirmiran, P. (2015). The Association of Polymorphisms in Leptin/Leptin Receptor Genes and Ghrelin/Ghrelin Receptor Genes

With Overweight/Obesity and the Related Metabolic Disturbances: A Review. International journal of endocrinology and metabolism 13, e19073.

Gorz HJ, and Haskins FA. Rapid Tests for Free and Bound Coumarin in Sweetclover. Agronomy Journal (1958) 50 : 211-214.

Goswami, S. 2013. Efficacy of cinnamomum cassia blume in age induced sexual dysfunction of rats. Journal of young pharmacists. 5(4):p148.

Halimi S., Rostoker G., Altman J.J., Attali C. et al., 1999. Traitement médicamenteux du diabète de type 2. Agence française de sécurité des produits de santé. Recommandation de bonne pratique : 13-19.

Hecketsweiler B., et Hecketsweiler P., (2004). Voyage Biochimie, Circuits En Biochimie Humaine, Nutritionnelle et Métabolique, 3^{ème} édition, 13-14 (72).

Huguette M. (2008) La route des épices naturelles, mélanges d'épices aromates et condiment naturels.

IDF: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/the-global-burden>: consulté le 22/04/2020.

Imparl-Radosevich J. · Deas S. · Polansky M.M. · Baedke D.A. · Ingebritsen T.S. · Anderson R.A. · Graves ... Horm Res 1998; Implications for Cinnamon Regulation of Insulin Signalling 50:177-182

Infirmiers. Ed : Masson Elsevier. Paris. 09. P : 30/ 172.

InVS (Institut national de Veille Sanitaire). Diabète / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil - [cité 9 sept 2014]. Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete>.

Jean Louis. Vertus et bienfaits des huiles essentielles Essai (Poche). Tredaniel La Maisnie, Dornecy. (2008) : 1-115.

Kashif S, Razdan R, Illuri R. Potential of phloroglucinol to improve erectile dysfunction associated with streptozotocin-induced diabetes in rats. Journal of Integrative Medicine (2019) 17(4) : 282-287.

Khalifa S (2009). Le diabète sucré. 3^e édition. Alger : Office des publications universitaires. P 115.

Kim SH., Hyun SH, Choung SY, 2006. Anti-diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in db/db mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 104(1-2): 119-123.

Kim, S.H. and S.Y. Choung, 2010. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic action of *Cinnamomi Cassiae* (Cinnamon bark) extract in C57BL/Ks db/db mice. *Arch. Pharm. Res.*, 33: 325-333.

Kitagawa T, Owada M, Urakami T, et al. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese schoolchildren correlates with an increased intake of animal protein and fat. *Clin Pediatr* 1998;37:111-115.

Lallemant H., Pirot N., Dornier M. et Reyens M. (2000) La cannelle : historique, production et principales caractéristique . *Fruits* ; 55(1) : 421-432.

Levy-Marchal C, Fagot-Campagna A, Daniel M, Institut de Veille Sanitaire. Surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant. Saint-Maurice, France: IVS;2007.

Luo Q, Wang SM, Luo JL and Cheng Y. Identification of Compounds from the Water Soluble Extract of *Cinnamomum cassia* Barks and Their Inhibitory Effects against High-Glucose-Induced Mesangial Cells Shazhan A, Dean H J, Panagiotopoulos C, et al. Type 2 diabetes, medication-induced diabetes, and monogenic diabetes in Canadian children: A prospective national. *Molecules* 2013, 18, 10930-10943.

Makhlouf Sabra. Melle : Chahboub Saliha. evaluation des facteurs de risque chez les diabétiques au niveau de Ain defla 2014

Marchetti P., Del Prato S., Lupi R., Del Guerra S., 2006. The pancreatic beta-cell in human Type 2 diabetes. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*; 16 (Suppl): S3-6.

Mascre M. Deysson G 1951. Classification des plantes vasculaires. Edition Sedes, France.

Minna Woo, M.D, FRCPC, PH.D, 2004, nouveaux avancements dans le diabète de type 1, v:4.3

Muthuswamy S, Rupasinghe HP, Stratton GW. Antimicrobial effect of cinnamon bark extract on *Escherichia coli* O157: H7, *Listeria innocua* and fresh-cut apple slices. *J Food Saf.* 2008;28:534-49.

National Institutes of Health, Publication Number 80-23, Revised 1978.

Naylor C.D., Sermer M., Chen E., Farine D., 1997. Selective screening for gestational diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*; 337 (22): 1591-1596.

OMS (Organisation mondiale de la santé), 2011. Diabète. Aide-mémoire ; N°312 OMS. Diabète - [cité 9 sept 2014]. Disponible sur : http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/fr/.

Panagiotopoulos C, Riddell MC, Sellers EAC. Le diabète de type 2 chez les enfants et les adolescents. In : Lignes directrices de pratique clinique 2013 pour la prévention et le

Panagiotopoulos C, Riddell MC, Sellers EAC. Le diabète de type 2 chez les enfants et les adolescents. In : Lignes directrices de pratique clinique 2013 pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. *Can J Diabetes* 2013;37(Suppl 5):542-547.

Perlmutter L., Thomas J., (2006). *Diabétologie, Affections Métaboliques: Soins*

Pirot, P., Cardozo, A.K., Eizirik, D.L., 2008. Mediators and mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 diabetes. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 52, 156-165. doi:10.1590/S0004-27302008000200003.

Pocock G., Richards Cd., (2004). *Physiologie Humaine*, Masson, paris. P : 566(638).

postprandial hyperglycaemia in prediabetic and type 2 diabetic patients be treated? *Drugs* ; 66:273-86.

Prasad, R.B., and Groop, L. (2015). Genetics of type 2 diabetes-pitfalls and possibilities. *Genes* 6, 87-123.

Prasad, R.B., and Groop, L. (2015). Genetics of type 2 diabetes-pitfalls and possibilities. *Genes* 6, 87-123. Prockop, D.J. (1997). Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science* 276, 71-74.

Prentki M., Nolan C.J., 2006. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. *J. Clin. Invest.* ;116(7): 1802-12.

Qin, B., M. Nagasaki, M. Ren, G. Bajotto, Y. Oshida and Y. Sato, 2003. Cinnamon extract (traditional herb) potentiates in vivo insulin-regulated glucose utilization via enhancing insulin signaling in rats. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 62: 139-148.

Quale JM, Landman D, Zaman MM, Burney S, Sathe SS. In vitro activity of *Cinnamomum zeylanicum* against azole resistant and sensitive *Candida* species and a pilot study of cinnamon for oral candidiasis. *Am J Chin Med.* 1996;24:103-9.

Rao, Z.L.; Xu, F.; Wen, T.Q.; Wang, F.; Sang, W.T.; Zeng, N. Protective effects of essential oils from *Rimulus cinnamon* on endotoxin poisoning mice. *Biomed.Pharmacother.* 2018, 101, 304–310.

Risérus, U., Willett, W.C., Hu, F.B., 2009. Dietary fats and prevention of type 2 diabetes. *Prog. Lipid Res.* 48, 44–51. doi:10.1016/j.plipres.2008.10.002 .

Robert JJ. Diabète de l'enfant et de l'adolescent. In: *Diabétologie*. 2e éd. Paris: Elsevier Masson; 2014:335-351.

Romon I, Jouglu E, Weill A, et al. Description de la mortalité et des causes de décès

Sanger S., (1955). *Epidemiologie de la neuropathie peripherique a propos de 37 cas*

Senhaji. O. 2006. *Etude du pouvoir antifongique de l'huile essentielle de cannelle.*

Siewert AM (2015) Antibiotiques naturels : l'arme secrète de la nature. *Médecis.* p55. 19(4): p564.

Simoneau, E., Garand, C., 2011. *Le diabète 2.*

Sivapriya T, John S. Identification, isolation and elucidation of compounds from fraction of methylhydroxylchalcone polymer from aqueous extract of *Cinnamomum zeylanicum*. *Asian Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2019; 5(3):582-588.

Song F, Li H, Sun J, Wang S. Protective effects of cinnamic acid and cinnamic aldehyde on isoproterenol-induced acute myocardial ischemia in rats. *J Ethnopharmacol.* 2013;150:125–30.

Stumvoll, M., Goldstein, B.J., Van Haeften, T.W., 2005. Type 2 diabetes: Principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 365, 1333–1346. doi:10.1016/S0140 6736(05)61032-X.

Suisse 2005;1:477-480.

surveillance study. *Diabetes Care* 2010;33(4):786-791.

Theintz G. De l'obésité au diabète de type 2 chez l'enfant et l'adolescent. *Rev Med*

Torpy, J.M., Lynn, M., Cassio M., M., Richard Glass, M., 2007. Type 1 Diabetes. *Hypertension* 1–3. doi:10.1161/01.HYP.0000252408.63189.15 .

traitement du diabète au Canada. *Can J Diabetes* 2013;37(Suppl 5):542-547.

Tripathi, B., Srivastava, A., 2006. Diabetes mellitus: complications and therapeutics. *Med Sci Monit* 12, 130–47.

UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study Group), 1995. U.K. Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes*; 44: 1249-1258.

Vaccine, I., Licensed, N., 2010. Prevalence of Overweight and Obesity Among Adults With Diagnosed Diabetes — United States , 1988-1994.

Wellen K.E., Hotamisligil G.S., 2005. Inflammation, stress, and diabetes. *J. Clin. Invest.* ; 115(5):1111-1119.

Wémeau JL, Vialettes B, Schlienger JL. *Endocrinologydiabète, métabolisme et nutrition pour le praticien*. Paris, france: Masson; 2014. ISBN:9782294715846

Whiting D.R., Guariguata L., Weil C., Shaw J., 2011. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice* ; 94: 311-321.

WHO, 1999. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. doi:WHO/NCD/NCS/99.2

WHO, 1999. Definition,Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. doi:WHO/NCD/NCS/99.2.

Woehrlin F, Fry H, Abraham K, And Preiss-Weigert A. Quantification of Flavoring Constituents in Cinnamon: High Variation of Coumarin in Cassia Bark from the German Retail Market and in Authentic Samples from Indonesia. *J. Agric. Food Chem.* 2010, 58, 10568–10575.

Résumé

Le diabète peut être défini comme un état de carence relative ou absolue de la sécrétion insulinique endogène, couplé ou non à un état d'insulinorésistance. Au cours des dernières décennies, une attention particulière est accordée à l'utilisation des plantes médicinales dans le traitement et le contrôle de cette pathologie. Notre étude consiste en une série d'extractions, de traitements d'extraits et de screening visant la préparation d'un extrait, à éventuel effet antidiabétique, à base de cannelle de chine (Cassia). Notre objectif principal était de tester l'efficacité et l'innocuité du traitement proposé sur des rats WISTAR rendus diabétiques par la streptozotocine. La Cassia est très riche en métabolites secondaires tels que le méthylhydroxychalcone, le composé le plus actif de son écorce, responsable de son effet hypoglycémiant. Cependant, elle présente un risque de toxicité hépatique due à sa teneur en coumarine. De ce fait, nous avons appliqué deux méthodes d'élimination de la coumarine (évaporation à une température modérément élevée, et la macération dans l'éthanol à 96%). La présence de la coumarine dans les extraits ainsi préparés a été vérifiée par la méthode de screening de la coumarine sur papier. Le résultat auquel nous avons abouti a montré que l'exposition de l'extrait à une température de 70°C lors de l'évaporation du solvant élimine effectivement la coumarine de l'extrait de cannelle. Tenant compte son important effet hypoglycémiant rapporté dans nombreuses études antérieures (comparé à la deuxième variété de cannelle (Le Cylan)), nous suggérons que l'extrait préparé dans cette première partie de notre étude assurerait éventuellement la même efficacité vis-à-vis de l'hyperglycémie, avec un faible degré d'hépatotoxicité. Bien qu'elles ont été envisagées dans une deuxième partie de l'étude, ces propositions suscitées n'ont pas été effectives sur un modèle expérimental animal à cause des exigences de la pandémie du COVID-19 et du confinement y associé.

Mots clés : Diabète, Hyperglycémie, Streptozotocine, Extrait de cannelle, coumarine, méthylhydroxychalcone.