



N° d'ordre :

N° de série :

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة الشهيد حمه لخضر الوادي

Université Echahid Hamma Lakhdar EL-OUED

كلية علوم الطبيعة والحياة

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

قسم البيولوجيا الخلوية والجزيئية

Département de Biologie Cellulaire et Moléculaire

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

THEME

**Effet antidiabétique du D-pinitol extrait
de la caroube *Ceratonia siliqua* L.**

Présenté par :

Mme Bouateli Malika

Devant le jury composé de :

Présidente : Mahboub Nasma

MCA

Université d'El-Oued.

Examineur : Ghania Ahmed

MAA

Université d'El-Oued.

Promotrice : Nadji Nassima

MAA

Université d'El-Oued.

Année universitaire 2024/2025.

Remerciement

Avant tout, je remercie « Allah » le tout puissant qui m'a donné le courage, la volonté et la force pour accomplir ce modeste travail. Merci de m'avoir éclairé le chemin de la réussite.

Mes reconnaissances vont tout d'abord au Pr NADJI NASSIMA pour son encadrement, son aide précieuse, ses conseils fructueux, son soutien continu et ses encouragements permanents.

J'exprime mes estimés et mes remerciements aux membres de jury :

Dr Mahboub Nasma la présidente du jury

Dr Ghania Ahmed l'examineur

qui ont pris sur leur temps et ont bien voulu accepté de juger ce modeste travail.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude et à remercier vivement le docteur MAHDA
SMAIL pour sa précieuse aide.

Je remercie également tous ceux ou celles qui ont contribué de près ou de loin à
l'accomplissement de ce mémoire.

Je remercie aussi les professeurs qui m'ont enseigné durant mon Master :

- Dr Mahboub Nasma
- Dr Boukhari Dalale
- Dr Bouali Nour eddine
- Dr Ramdane Farah

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à ma très chère fille **TANINA** qui m'a beaucoup aidé, soutenu et encouragé tout au long de la réalisation de ce modeste travail.

Je dédie également ce modeste travail à mon très cher fils **SALAHEDDINE**.

Résumé

Abstract

ملخص

Résumé

Le diabète sucré est une maladie chronique, caractérisée par une hyperglycémie persistante due à un défaut de sécrétion et/ou d'action de l'insuline, et génère des complications graves au niveau rénal, hépatique, cardiaque, oculaire et nerveux. La prise en charge du diabète reste encore complexe, notamment en raison des effets secondaires des traitements conventionnels. Ainsi, un intérêt croissant se porte sur les composés naturels d'origine végétale présentant une activité hypoglycémiante et protectrice, à l'image du D-pinitol, un inositol naturellement présent dans la caroube (*Ceratonia siliqua L.*). Ce travail de mémoire se compose de trois chapitres majeurs. Le premier chapitre traite le diabète sucré, Le deuxième chapitre est consacré au caroubier, *Ceratonia siliqua L.*, Le troisième chapitre, cœur de ce travail, explore de manière approfondie la composition chimique de la caroube, en se focalisant sur le D-pinitol. Ce composé est reconnu pour ses propriétés pharmacologiques multiples, en particulier son effet antidiabétique. Plusieurs études expérimentales rapportées démontrent sa capacité à réduire la glycémie chez les modèles animaux diabétiques, mimer l'action de l'insuline et améliorer la sensibilité à cette dernière, atténuer les complications secondaires du diabète, telles que l'ulcère du pied diabétiques, le stress oxydatif hépatique, l'ostéoporose, l'hyperlipidémie, la néphropathie, la cardiomyopathie et la protection pancréatique et restaurer les voies de signalisation métabolique via l'activation de la PI3K/Akt et la translocation de GLUT4. Le D-pinitol exerce ainsi une action multifactorielle : hypoglycémiante, antioxydante, anti-inflammatoire et protectrice des organes cibles du diabète. Son innocuité et sa biodisponibilité en font un candidat sérieux pour des applications thérapeutiques futures. Toutefois, l'essentiel des données disponibles repose sur des expérimentations *in vivo* chez l'animal. Des essais cliniques humains sont nécessaires pour confirmer ces effets, définir des doses optimales, évaluer la toxicité à long terme et déterminer les interactions médicamenteuses potentielles.

Mots clés : Diabète, caroube, anti-oxydant, anti-inflammatoire, D-pinitol.

Abstract

Diabetes mellitus is a chronic disease, characterized by persistent hyperglycemia due to impaired insulin secretion and/or action, and leads to severe complications in the kidneys, liver, heart, eyes, and nerves. Despite advances in modern medicine, diabetes management remains complex, particularly due to the side effects of conventional treatments. Consequently, there is growing interest in natural plant-derived compounds with hypoglycemic and protective properties, such as D-pinitol, an inositol naturally found in carob (*Ceratonia siliqua L*). This thesis consists of three main chapters. The first chapter provides a comprehensive overview of diabetes mellitus ; The second chapter focuses on the carob tree, (*Ceratonia siliqua L*); The third chapter, the core of this work, thoroughly explores the chemical composition of carob, with a focus on D-pinitol. This compound is recognized for its multiple pharmacological properties, especially its antidiabetic effects. Several experimental studies demonstrate its ability to reduce blood glucose in diabetic animal models, mimic insulin action and improve insulin sensitivity, mitigate secondary complications of diabetes, such as diabetic foot ulcers, hepatic oxidative stress, osteoporosis, hyperlipidemia, nephropathy, cardiomyopathy, and pancreatic protection, restore metabolic signaling pathways via PI3K/Akt activation and GLUT4 translocation. Thus, D-pinitol exerts a multifactorial action : hypoglycemic, antioxidant, anti-inflammatory, and protective of diabetes-targeted organs. Its safety and bioavailability make it a promising candidate for future therapeutic applications. However, most of the available data comes from in vivo animal experiments. Human clinical trials are necessary to confirm these effects, determine optimal dosages, assess long-term toxicity, and evaluate potential drug interactions.

Key words: diabetes, carob, anti-inflammatory, antioxidant, D-pinitol.

الملخص

الداء السكري مرض مزمن، يتميز بارتفاع مستمر في نسبة السكر في الدم بسبب خلل في إفراز الأنسولين و/أو فعاليته، ويتسبب في مضاعفات خطيرة على مستوى الكلى والكبد والقلب والعينين والأعصاب. على الرغم من تقدم الطب الحديث، لا يزال التعامل مع داء السكري معقداً، وخاصة بسبب الآثار الجانبية للعلاجات التقليدية. وبالتالي، هناك اهتمام متزايد بالمركبات الطبيعية ذات الأصل النباتي التي تمتلك خصائص خافضة للسكر وواقية، مثل الـ D-بينيتول، وهو إينوزيتول موجود طبيعياً في الخروب (سيرا تونيا سيليكيا)، تتكون هذه الأطروحة من ثلاثة فصول رئيسية. يتناول الفصل الأول داء السكري الفصل الثاني مخصص لشجرة الخروب، سيرا تونيا سيليكيا L، أما الفصل الثالث، وهو جوهر هذا العمل، فيستكشف التركيب الكيميائي للخروب بعمق، مع التركيز على الـ D-بينيتول. هذا المركب معروف بخصائصه الدوائية المتعددة، وخاصة تأثيره المضاد للسكري. حيث تظهر العديد من الدراسات التجريبية قدرته على خفض نسبة السكر في الدم في نماذج الحيوانات المصابة بالسكري، محاكاة عمل الأنسولين وتحسين الحساسية تجاهه، تخفيف المضاعفات الثانوية للسكري، مثل قرحة القدم السكري، الإجهاد التأكسدي الكبدي، هشاشة العظام، ارتفاع الدهون في الدم، إعتلال الكلى، اعتلال عضلة القلب وحماية البنكرياس، استعادة مسارات الإشارات الأيضية عبر تفعيل PI3K/Akt ونقل GLUT4 وبالتالي، فإن الـ D-بينيتول يمتلك تأثيراً متعدد الجوانب: خافض للسكر، مضاد للأكسدة، مضاد للالتهاب وواقٍ للأعضاء المستهدفة بالسكري. كما أن أمنه وتوافره الحيوي يجعله مرشحاً واعداً للتطبيقات العلاجية المستقبلية. ومع ذلك، فإن معظم البيانات المتاحة تعتمد على التجارب الحيوانية (داخل الجسم الحي) لذا، هناك حاجة إلى تجارب سريرية بشرية لتأكيد هذه التأثيرات، وتحديد الجرعات المثلى، وتقييم السمية على المدى الطويل، والتحقق من التفاعلات الدوائية المحتملة.

الكلمات المفتاحية: السكري، الخروب، مضاد للالتهاب، مضاد للأكسدة، D-بينيتول،



SOMMAIRE

SOMMAIRE

Page

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction 2

CHAPITRE I : Diabète sucré

I.1. Histoire du diabète	5
I.2. Définition du diabète sucré	5
I.3. Régulation du glucose sanguin	5
I.3.1. Insuline	6
I.3.1.1. Définition	6
I.3.1.2. Rôle de l'insuline	7
I.3.1.3. Sécrétion de l'insuline	7
I.3.1.4. Récepteur de l'insuline	8
I.3.1.5. Activation du récepteur de l'insuline	8
I.3.1.6. Fonctions de l'insuline	9
I.3.2. Glucagon	10
I.4. Différents types de diabètes sucrés	11
I.4.1. Diabète de type 1	11
I.4.2. Diabète de type 2	12
I.4.3. Diabète gestationnel	12
I.4.4. Autres formes spécifiques du diabète	12
I.4.4.1. MODY	12
I.4.4.2. Diabète des pancréatopathies	12

I.4.4.3. Diabète des endocrinopathies	13
I.4.4.4. Diabète secondaire aux médicaments	13
I.5. Stress oxydant et le diabète sucré	13
I.5.1. Définition	13
I.5.1.1. Principales espèces réactives de l'oxygène	14
I.5.1.2. Origine des espèces réactives de l'oxygène et leurs impacts	14
I.5.2. Stress oxydant et la glycémie	15
I.5.3. Effet du stress oxydant sur l'insulino-résistance	15
I.5.4. Effet du stress oxydant sur l'insulino-sécrétion	16
I.5.5. Hyperglycémie à l'origine du stress oxydant	16
I.6. Complication du diabète	17
I.6.1. Complications métaboliques aiguës	17
I.6.1.1. Acidocétose diabétique	17
I.6.1.2. Hypoglycémie	18
I.6.1.3. Syndrome hyperosmolaire hyperglycémique	18
I.6.2. Complications chroniques	18
I.6.2.1. Microangiopathie	18
I.6.2.2. Maladie macrovasculaire	19
I.6.3. Autres complications du diabète sucré	19
I.6.3.1. Dysfonctionnement immunitaire	19
I.6.3.2. Complications podologiques	19
I.7. Diagnostique et prise en charge	19
I.7.1. Diagnostic	19
I.7.2. Prise en charge des diabétiques	20
I.7.2.1. Traitement non pharmacologique	20
I.7.2.2. Traitement pharmacologique	21
I.8. Prévalence du diabète sucré	21

I.8.1. Dans le monde	21
I.8.2. En Algerie	22

CHAPITRE II : Caroubier : *Ceratonia siliqua* L

II.1. Origine du caroubier	24
II.2. Taxonomie du caroubier	25
II.3. Etymologie	25
II.4. Définition et caractères généraux du caroubier	26
II.5. Différentes parties du caroubier	26
II.5.1. Houppier	26
II.5.2. Racines	28
II.5.3. Tronc	28
II.5.4. Branches	29
II.5.5. Bois	29
II.5.6. Feuilles	30
II.5.7. Fleurs	30
II.5.8. Caroubes	33
II.5.9. Graines	36
II.6. Répartition géographique du caroubier	36
II.6.1. Dans le monde	36
II.6.2. Dans le bassin méditerranéen	37
II.6.3. En Algerie	28
II.7. Production du caroube	38
II.7.1. Dans le monde	39
II.7.2. En Algerie	41
II.8. Différentes espèces de caroubier	41

II.8.1. Espèces du genre Ceratonia	41
II.8.2. Types selon la sexualité des fleurs	41
II.9. Variétés du caroubier	42
II.10. Utilisation du caroubier	42
II.10.1. Utilisation agro-alimentaire du caroube	42
II.10.2. Utilisation en médecine traditionnelle	43
II.10.3. Utilisations dans l'industrie cosmétique	44
II.10.4. Autres utilisations industrielles du caroube	44
II.10.5. Utilisation écologique du caroubier	44

CHAPITRE III : Effets anti-diabétiques du D-pinitol

III.1. Composition chimique de caroube	47
III.1.1. Composition chimique de la pulpe de caroube	47
III.1.1.1. Composition chimique générale de la pulpe de caroube	47
III.1.1.2. Teneur en minéraux de la pulpe de caroube	48
III.1.1.3. Teneur en vitamines de la pulpe de caroube	49
III.1.1.4. Teneur en acides aminés de la pulpe de caroube	50
III.1.1.5. Composés phénoliques de la gousse de caroube	50
III.1.2. Composition chimique des graines de caroube	51
III.1.2.1. Embryon des graines du caroubier	53
III.1.2.2. Episperme des graines du caroubier	53
III.1.2.3. Endosperme des graines du caroubier	53
III.1.3. Composition chimique du sirop de caroube	54
III.2. D-pinitol	55
III.2.1. Définition et caractéristiques du D-pinitol	55

III.2.2. Structure chimique du D-pinitol	56
III.2.3. Biosynthèse du D-pinitol	56
III.2.4. Différents inositols naturels isolés de la caroube	57
III.3. Rôle du D-Pinitol dans le caroubier.....	57
III.4. Effets anti diabétiques du D-pinitol	58
III.4.1. Absorption du D-pinitol administré par voie orale	58
III.4.2. Stabilité gastrique du D-Pinitol	59
III.4.3. Effet hypoglycémiant analogue à l'insuline du D-pinitol	59
III.4.4. Mécanismes mimétiques et sensibilisant à l'insuline du D-pinitol	64
III.5. Toxicité du D-pinitol	67
III.6. Effet du D-pinitol sur l'amélioration des complications du diabète	67
III.6.1. Effet du D-pinitol sur les ulcères du pied diabétique	67
III.6.2. Effet du D-pinitol sur le stress oxydatif et altération de l'ultrastructure du tissu hépatique chez les rats diabétiques	68
III.6.3. Effet du D-pinitol sur l'ostéoporose diabétique (OD)	69
III.6.4. Effet antihyperlipidémique du D-pinitol chez des rats diabétiques	69
III.6.5. Effet du D-pinitol sur les altérations rénales chez les rats STZ	70
III.6.6. Effet du D-pinitol sur la cardiopathie diabétique	71
III.6.7. Effet protecteur du pancréas du D-pinitol chez les rats diabétiques STZ	72
Conclusion	76
Perspectives	78
Références bibliographique.....	80

Liste des figures

Page

Figure 01 : Structure chimique de l'insuline	6
Figure 02 : Différentes étapes impliquées dans la sécrétion d'insuline	8
Figure 03 : Voies de signalisation de l'insuline et réponses cellulaires	10
Figure 04 : Équilibre de la glycémie = homéostasie glucidique	11
Figure 05 : Stress oxydant : Déséquilibre de la balance oxydative	14
Figure 06 : Origine des différentes espèces réactives de l'oxygène et leurs implications en biologie	15
Figure 07 : Relations hyperglycémie et stress oxydant	17
Figure 08 : Prévisions du nombre de personnes (20-79 ans) atteintes de diabète dans le monde	22
Figure 09 : Caroubier	27
Figure 10 : Racines du caroubier	28
Figure 11 : Tronc du caroubier	29
Figure 12 : Feuilles du caroubier	30
Figure 13 : Fleurs mâles de caroubier, certains ont une floraison jaune, mais en général la floraison est rouge	31
Figure 14 : Fleurs femelles du caroubier	32
Figure 15 : Fleur hermaphrodite du caroubier	32
Figure 16 : Fleur polygame du caroubier	32
Figure 17 : Caroube verte	34
Figure 18 : Caroube mure	34
Figure 19 : Coupe transversale d'une graine	35
Figure 20 : Graines de caroube	35
Figure 21 : Répartition mondiale du caroubier (<i>Ceratonia siliqua</i>)	36
Figure 22 : Répartition méditerranéenne du caroubier	37
Figure 23 : Répartition du caroubier en Algérie suivant les domaines bioclimatique	38

Figure 24 : Poudre de gomme de la caroube	45
Figure 25 : Poudre de la caroube	45
Figure 26 : Composés phénoliques majeurs et nouveaux trouvés dans les gousses et les feuilles de la caroube	51
Figure 27 : Structure des galactomannanes de la gomme de la caroube	54
Figure 28 : Structure chimique du D-pinitol	56
Figure 29 : Biosynthèse du D-pinitol chez les plantes par la voie Loewus	56
Figure 30 : Inositols et leurs éthers méthyliques isolés de la caroube	57
Figure 31 : Concentration de D-Pinitol dans (A) plasmatique (ng/mL) et (B) tissu hépatique (ng/g), après charge orale (dose : 100 mg/kg)	59
Figure 32 : Effet aigu du D-pinitol (5, 10 et 100 mg.kg ⁻¹ p.o.) sur la glycémie chez les souris diabétiques STZ	60
Figure 33 : Effet aigu du D-pinitol (100 mg.kg ⁻¹ p.o.) sur la disparition du glucose plasmatique en réponse à l'insuline	61
Figure 34 : Effet chronique du D-pinitol (100 mg.kg ⁻¹ i.p. deux fois par jour) sur la glycémie chez les souris diabétiques STZ	62
Figure 35 : Recapture de 2-désoxy-glucose (2DG) par des myotubes L6 incubées pendant 4 h	63
Figure 36 : D-Pinitol et son mécanisme d'action dans la signalisation de l'insuline	64
Figure 37 : structure chimiques des 9 isomères de l'inositol	65
Figure 38 : Représentation schématique du traitement médié par le pinitol pour les ulcères du pied diabétique	68
Figure 39 : Effet du D-pinitol sur l'ostéoporose diabétique (OD)	69
Figure 40 : Poudre blanche du D-pinitol.....	70

Liste des tableaux

	Page
Tableau 01 : Principales espèces réactives de l'oxygènes ROS	14
Tableau 02 : Critères de diagnostic du Diabète (ADA).....	20
Tableau 03 : Estimation de la superficie récoltée, la production et le rendement de la caroube dans le monde, année 2017	39
Tableau 04 : Surface cultivée, production et rendement de la caroube en Algérie,(2009)	40
Tableau 05 : Composition chimique générale de la pulpe de caroube	47
Tableau 06 : Valeurs moyennes de la teneur en minéraux de la poudre de caroube	48
Tableau 07 : Valeurs moyennes de la teneur en vitamines de la poudre de caroube	49
Tableau 08 : Valeurs moyennes de la teneur en acides aminés de la poudre de la caroube ...	50
Tableau 09 : Composition chimique de la graine de caroube	52
Tableau 10 : Valeurs moyennes de la teneur en minéraux de la graine de caroube	53
Tableau 11 : Composition chimique du sirop de caroube	55

Liste des abréviations

2DG – 2-désoxyglucose

GLUT4 – Transporteur de glucose 4

PI3K – Phosphatidylinositol 3-kinase

Akt (PKB) – Protéine kinase B

IRS – Substrat du récepteur de l'insuline (Insulin Receptor Substrate)

PIP3 – Phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate

PDK-1 – Phosphoinositide-dependent kinase-1

PDH – Pyruvate déshydrogénase

P85 – Sous-unité régulatrice de la phosphoinositide 3 kinase

G6P – D-glucose-6-phosphate

IMP – Inositol monophosphatase

IMT – Inositol méthyltransférase

Ins3P1 – 1-L-myo-inositol-1-phosphate

MIPS – Myo-inositol-1-phosphate synthase

ROS – Espèces réactives de l'oxygène (Reactive Oxygen Species)

RNS – Espèces réactives de l'azote (Reactive Nitrogen Species)

RCS – Espèces réactives du carbone (Reactive Carbonyl Species)

AGE – Produits de glycation avancés (Advanced Glycation End-products)

SOD – Superoxyde dismutase

CAT – Catalase

GPx – Glutathion peroxydase

GST – Glutathion S-transférase

GSH – Glutathion réduit

MDA – Malondialdéhyde

TNF- α – Facteur de nécrose tumorale alpha

IL-1 β – Interleukine-1 bêta

IL-6 – Interleukine-6

NF-κB – Facteur nucléaire kappa B

NO – Monoxyde d'azote

I.P. – Intrapéritonéale

P.O. – Par voie orale

STZ – Streptozotocine (utilisée pour induire le diabète expérimental)

HbA1c – Hémoglobine glyquée

ASAT – Aspartate aminotransférase

ALAT – Alanine aminotransférase

ALP – Phosphatase alcaline

MODY – Maturity-Onset Diabetes of the Young (Diabète de type MODY)

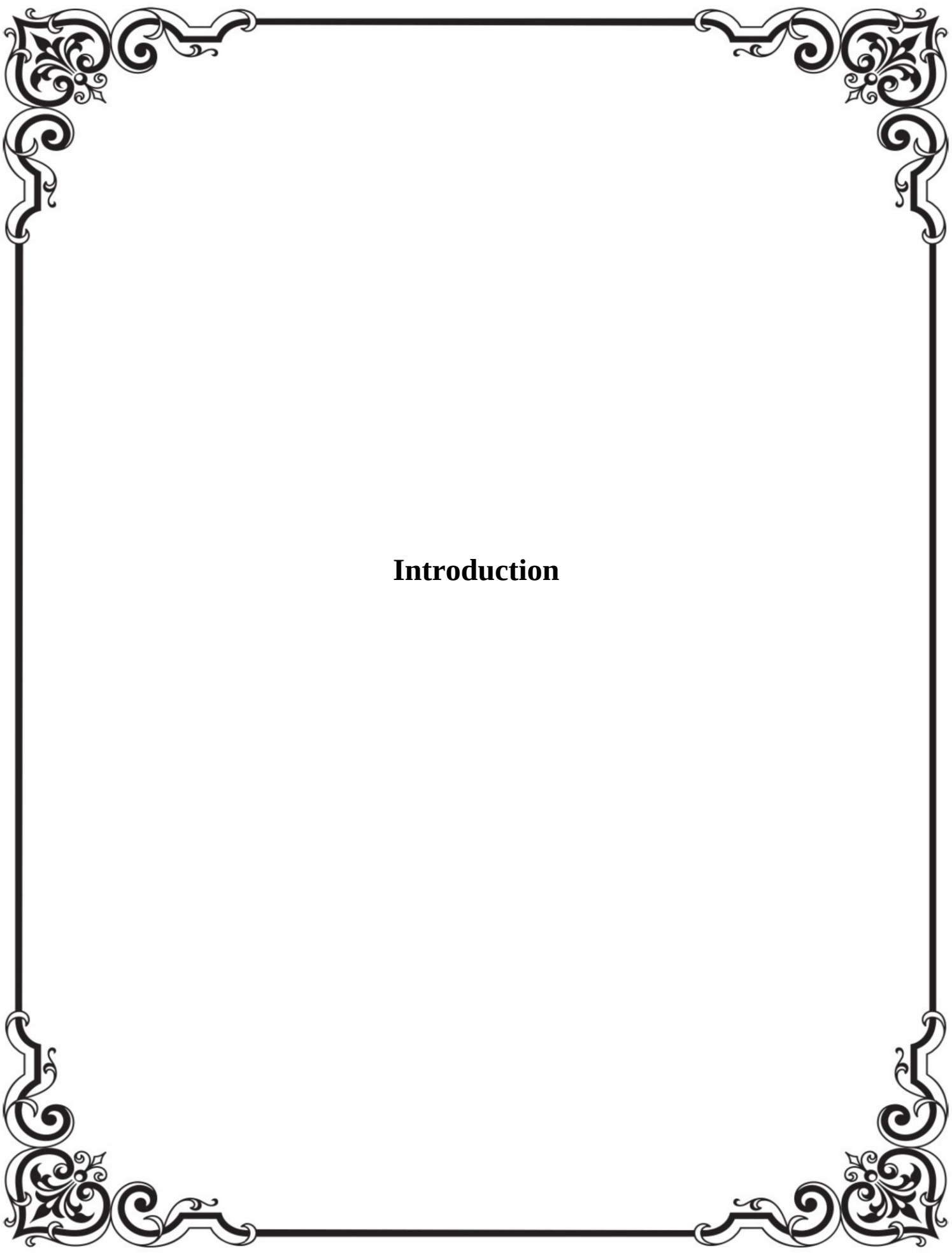
DG – Diabète gestationnel

DT1 – Diabète de type 1

DT2 – Diabète de type 2

MDA- Malondialdéhyde

TDM-tomodensitométrie



Introduction

Introduction

Le diabète sucré est l'une des maladies non transmissibles les plus courantes. Il s'agit d'un groupe de troubles métaboliques dans lesquels l'hyperglycémie dure sur une période plus longue, entraînant plusieurs autres complications (*Toi et al.* 2020). Il se caractérise par un glucose supraphysiologique dû à un déficit de sécrétion d'insuline ou à des récepteurs d'insuline ou à des événements post-récepteurs qui entraînent des perturbations dans les voies biochimiques des glucides, des graisses et des protéines. (*Ruiz*, 2012)

De plus, l'altération du métabolisme entraîne la progression et l'aggravation du stress oxydatif par différents mécanismes tels que l'auto-oxydation du glucose, la glycation des protéines, etc. (*Dos Santos et al.* 2019). Le nombre total de personnes atteintes de diabète devrait passer de 171 millions en 2000 à 366 millions en 2030 (*Tao et al.* 2015).

Des études indiquent que l'incidence du diabète continuera d'augmenter à l'avenir en raison de la prévalence croissante de l'obésité, de l'accélération du vieillissement de la population, des facteurs environnementaux et des modes de vie sédentaires (*Piché et coll.*, 2020). Le taux chronique de sucre dans le sang et la résistance à l'insuline peuvent à leur tour entraîner une déficience et un dysfonctionnement graves du cœur, des reins, du foie, des yeux, des nerfs, etc., ce qui entraîne principalement la mortalité (*Kautzky-Willer et coll.*, 2016).

À l'heure actuelle, il n'existe aucune approche de guérison connue du diabète sucré, sauf dans certains cas très spécifiques. Plusieurs efforts sont déployés pour identifier le nouveau traitement de cette maladie avec des effets secondaires et des facteurs de risque minimes.

Les preuves épidémiologiques indiquent que la consommation régulière de fruits et de légumes contenant des polyphénols est bénéfique à la fois pour prévenir et inverser les effets néfastes de plusieurs maladies chroniques, dont le diabète sucré (*Gandhi et al.*, 2020). Ces composés phytochimiques et leurs dérivés sont considérés comme plus sûrs, moins nocifs que les drogues synthétiques et non toxiques.

Le caroubier est l'un des principaux arbres nourriciers des peuples du bassin méditerranéen, mais il a également été traditionnellement utilisé à des fins médicinales. La caroube contient de nombreux nutriments et produits naturels actifs, et le D-Pinitol est clairement l'un des plus importants d'entre eux.

Le D-Pinitol a été rapporté dans des dizaines de publications scientifiques et ses propriétés médicinales très diverses sont encore à l'étude. À l'heure actuelle, plus de trente activités médicinales du D-Pinitol ont été signalées. Parmi ceux-ci, de nombreuses publications ont rapporté les fortes activités du D-Pinitol en tant qu'antidiabétique naturel et régulateur de l'insuline, mais aussi en tant qu'anti-Alzheimer, anticancéreux, antioxydant et anti-inflammatoire, et est également immunoprotecteur et hépato-protecteur. (Abdullatif A.;2022)

Le présent travail s'est inscrit dans une problématique de santé publique majeure : le diabète sucré, une pathologie métabolique chronique en constante progression à travers le monde, caractérisée par des anomalies dans la régulation du glucose sanguin et accompagnée de complications graves touchant divers organes. Face aux limites des traitements conventionnels, l'exploration de nouvelles approches thérapeutiques, notamment à base de composés naturels, suscite un intérêt croissant. C'est dans ce contexte que s'inscrit notre étude, qui s'est focalisée sur les effets antidiabétiques et protecteurs du D-pinitol, un inositol naturel extrait principalement du caroubier (*Ceratonia siliqua*).

Dans cette étude, nous présenterons une brève introduction sur le diabète sucré et sur le caroubier et l'importance nutritionnelle et médicinale de la caroube, à la fois traditionnellement et telle que constatée par la recherche moderne. Nous présenterons la structure chimique du D-Pinitol et ses propriétés antidiabétiques et surtout la régulation de l'insuline du D-Pinitol, y compris son mécanisme d'action proposé. Et enfin, des conclusions et de la vision future résumera ce modeste travail.



CHAPITRE I

Diabète sucré

I.1.Histoire du diabète

C'est en Chine, 4000 ans avant J.C., que le diabète a été mentionné pour la première fois. On parlait alors d'urine sucrée ou d'urine de miel.

En 1500 avant J.C., un papyrus égyptien, appelé papyrus Ebers, décrit des symptômes similaires à ceux du diabète : soif intense et amaigrissement.

Au fil des siècles et des avancées de la recherche médicale, des expériences ont été réalisées pour comprendre et trouver des traitements au diabète. Voici les étapes clés de la découverte de cette maladie et des progrès réalisés par la recherche :

1869 : découverte des îlots de Langerhans par l'étudiant allemand Paul Langerhans.

1889 : lien établi entre le pancréas et le diabète par les Allemands Oskar Minkowski et Josef Von Mering.

1921 : découverte de l'insuline par Frederick Grant Banting et Charles Best.

1922 : première injection d'insuline (extraite du pancréas de porc) sauvant un enfant de 14 ans.

1923 : prix Nobel décerné à Frederick Grant Banting pour cette grande avancée.

Début de la production industrielle et commercialisation d'insuline par des laboratoires à partir du pancréas de bœuf et de porc.

1955 : Frederick Sanger décrit la structure chimique de l'insuline humaine.

1978-1982 : grâce aux progrès des technologies, l'insuline est produite par génie génétique.

En parallèle, les premières « vraies » pompes à insuline, qui se rapprochent de celles que l'on connaît aujourd'hui, sont commercialisées au début des années 1980. Depuis, la recherche continue ses avancées technologiques dont l'objectif est toujours d'améliorer le quotidien des patient(e)s atteint(e)s de diabète et de guérir la maladie. (Fry A. 2012)

I.2. Définition du diabète sucré

En 1999, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a défini le diabète sucré comme « un trouble métabolique d'étiologie multiple caractérisé par une hyperglycémie chronique avec

des perturbations du métabolisme des glucides, des graisses et des protéines résultant de défauts dans la sécrétion d'insuline, l'action de l'insuline, ou les deux ».

En condition physiologique, l'individu sain présente une glycémie à jeun comprise entre 0,70 g/L et 1,10 g/L. Lors d'un diabète installé et non contrôlé, l'individu présente une hyperglycémie persistante supérieure à 1,26 g/L à jeun (ADA, 2016).

I.3. Régulation du glucose sanguin

I.3.1. Insuline

I.3.1.1. Définition

L'insuline est une petite protéine composée de 51 acides aminés (6000 Da), elle est synthétisée dans les cellules β des îlots de Langerhans dans le pancréas. Elle est constituée de deux chaînes peptidiques (A et B) qui sont reliées par deux ponts disulfures. Sa demi-vie est de 5 min. Elle est la seule hormone hypoglycémisante.

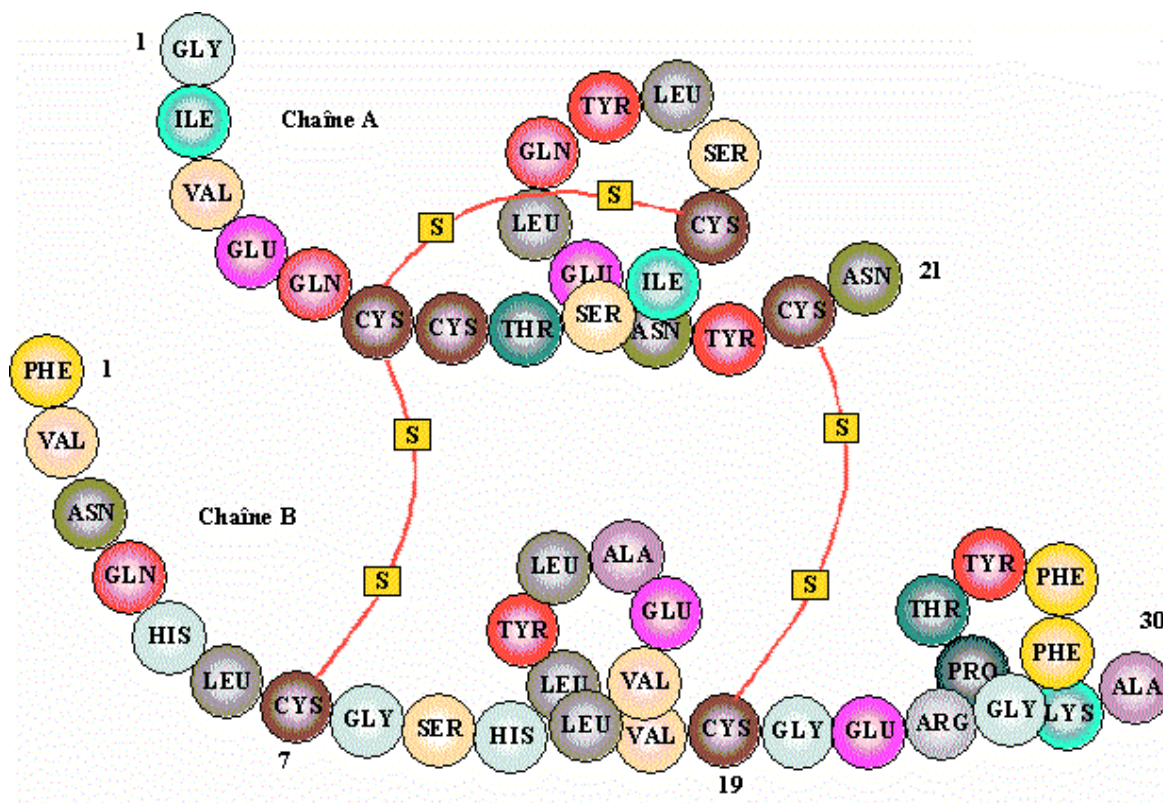


Figure 01 : Structure chimique de l'insuline. (Malardé L., 2012)

I.3.1.2. Rôle De L'insuline

Son rôle principal est de stimuler l'entrée du glucose depuis la circulation sanguine vers les cellules cibles à travers notamment les protéines transmembranaire GLUT.

I. 3.1.3. Sécrétion de l'insuline

L'insuline synthétisée puis stockée dans les granules de stockage au niveau des cellules β des ilots de Langerhans dans le pancréas.

L'augmentation de la concentration extracellulaire en glucose va entraîner une entrée de glucose dans la cellule β à travers ces transporteurs GLUT- 2 qui sont présents à la surface de leurs membranes.

Le glucose est utilisé par les mitochondries afin de produire de l'ATP par l'intermédiaire du cycle de Krebs. L'augmentation intracellulaire d'ATP inhibe les canaux potassiques sensibles à l'ATP, ce qui réduit l'influx de K^+ , donc dépolarise la membrane plasmique, active les canaux calcique voltage dépendant et ceci mènera à une entrée de calcium intracellulaire qui provoquera la fusion des granules sécrétoires et ainsi la libération de l'insuline dans la circulation sanguine.

La sécrétion d'insuline s'effectue en deux phases :

- Une phase brève (10 min) correspond à une forte libération d'insuline déjà formée (1,4 nmol/min).
- Une phase longue (2-3 h) correspond à la synthèse de novo d'insuline (0,4 nmol/min) (Fu Z. & al; 2013).

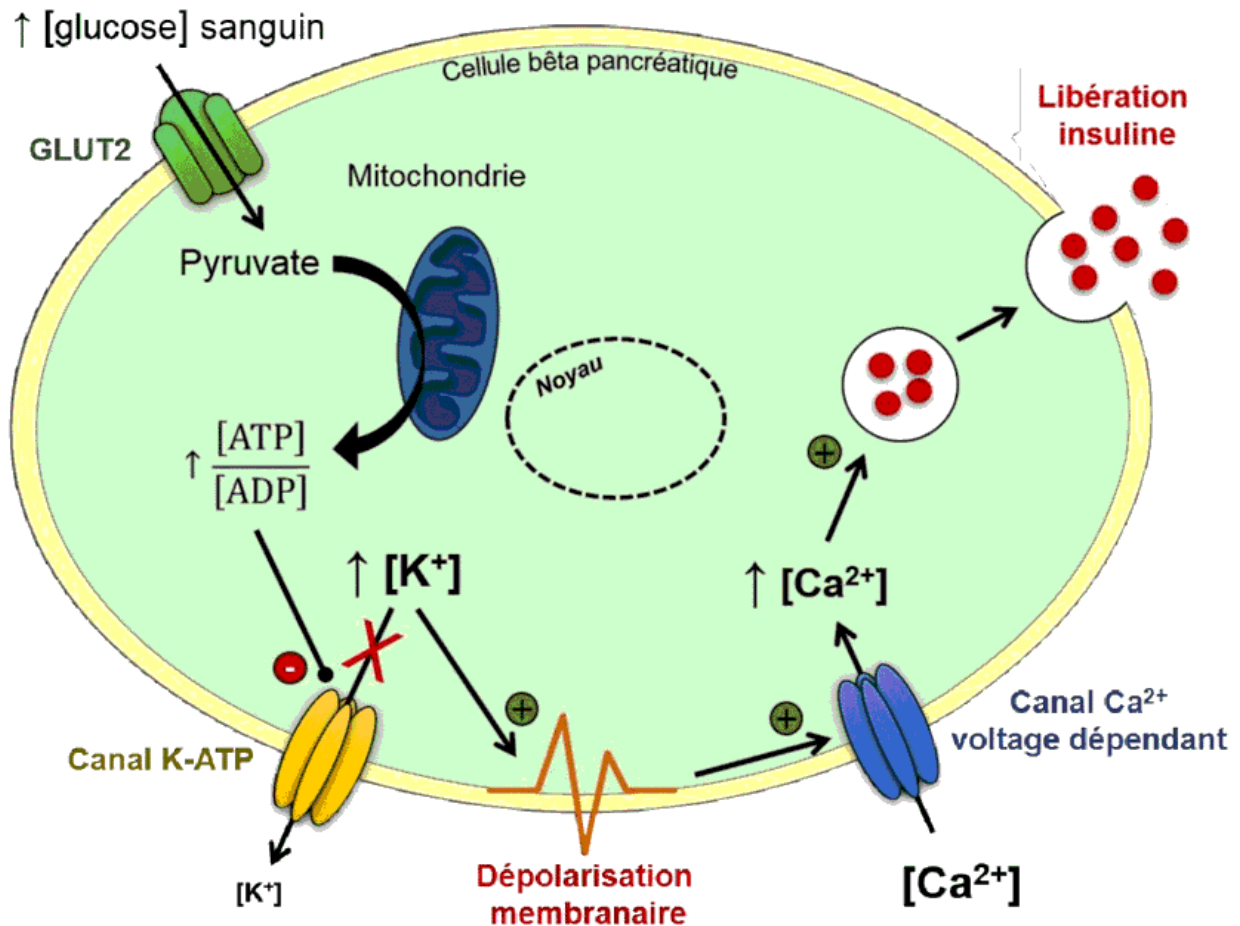


Figure 02 : Les différentes étapes impliquées dans la sécrétion d'insuline (Daziano G.,2021)

I.3.1.4. Récepteur de l'insuline

Le récepteur de l'insuline (RI) est un récepteur tyrosine kinase (RTK) de type II qui joue un rôle essentiel dans le métabolisme, la croissance et la prolifération. C'est une glycoprotéine hétérodimérique transmembranaire composé de deux sous-unité α extracellulaire ainsi que de deux sous-unités β transmembranaire (Capeau J. & al, 2003) des ponts disulfures relient les sous-unités α entre elles ainsi que les sous-unité α aux sous-unité β . Chaque sous-unités α contient un domaine de fixation à l'insuline, alors que chaque sous-unité β contient un domaine de fixation à l'ATP et à la tyrosine kinase qui aura un rôle dans le déclenchement de la signalisation de l'insuline. (Kido Y.& al. ; 2001)

I.3.1.5. Activation du récepteur de l'insuline

La liaison d'une seule molécule d'insuline sur la sous unité α extracellulaire va permettre d'activer le récepteur. Cette activation va se traduire par l'autophosphorylation du récepteur sur ses chaînes β ce qui lui permettra de phosphoryler à son tour d'autres substrats afin d'enclencher la voie de transduction du récepteur à l'insuline. Il s'en suit une série de phosphorylation de substrats à commencer par les IRS-1 à 6 (insulin receptor substrat) qui vont venir activer la PI3K (phosphatidyl-inositol 3 kinase) et permettre la formation de PIP3 (phosphatidylinositol 3,4,5 triphosphate). PIP3 va permettre le recrutement et l'activation de PDK-1 (PIP3-dependent protein kinase 1) et de PKB/Akt (protéine kinase B). Enfin PKB/Akt activé va permettre de relayer les effets métaboliques de l'insuline à travers l'activation de substrats spécifiques. (*Kido Y., & al. ; 2001*) ; (*Gondoin A., & al., 1914*)

I.3.1.6. Fonctions de l'insuline

L'action de l'insuline après l'activation de son récepteur qui mènera à une cascade d'activation de substrats spécifiques qui auront comme effet suivant :

- Diminution de la glycémie par transport intracellulaire du glucose par des transporteurs transmembranaires (GLUT-4). (*Sano H, & al, 2003*).
- Diminution de la glycémie par augmentation de la glycogénogenèse dans les muscles et le foie.
- Diminution de la glycémie par augmentation de la lipogenèse: formation de lipoprotéine dans le foie puis de triglycérides dans le tissu adipeux.
- Diminution de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse.
- Diminution de la lipolyse (diminution des lipases). (*Mackenzie RW, Elliott BT , 2014*)
- Stimulation de la synthèse de l'ADN et de l'ARN.
- Stimulation de la croissance et de la différenciation cellulaires.
- Stimulation du flux d'ions et de l'afflux d'acides aminés.
- Stimulation de la synthèse des protéines.
- Inhibition de la dégradation des protéines. (*Kahn, C.R. , 1985*).

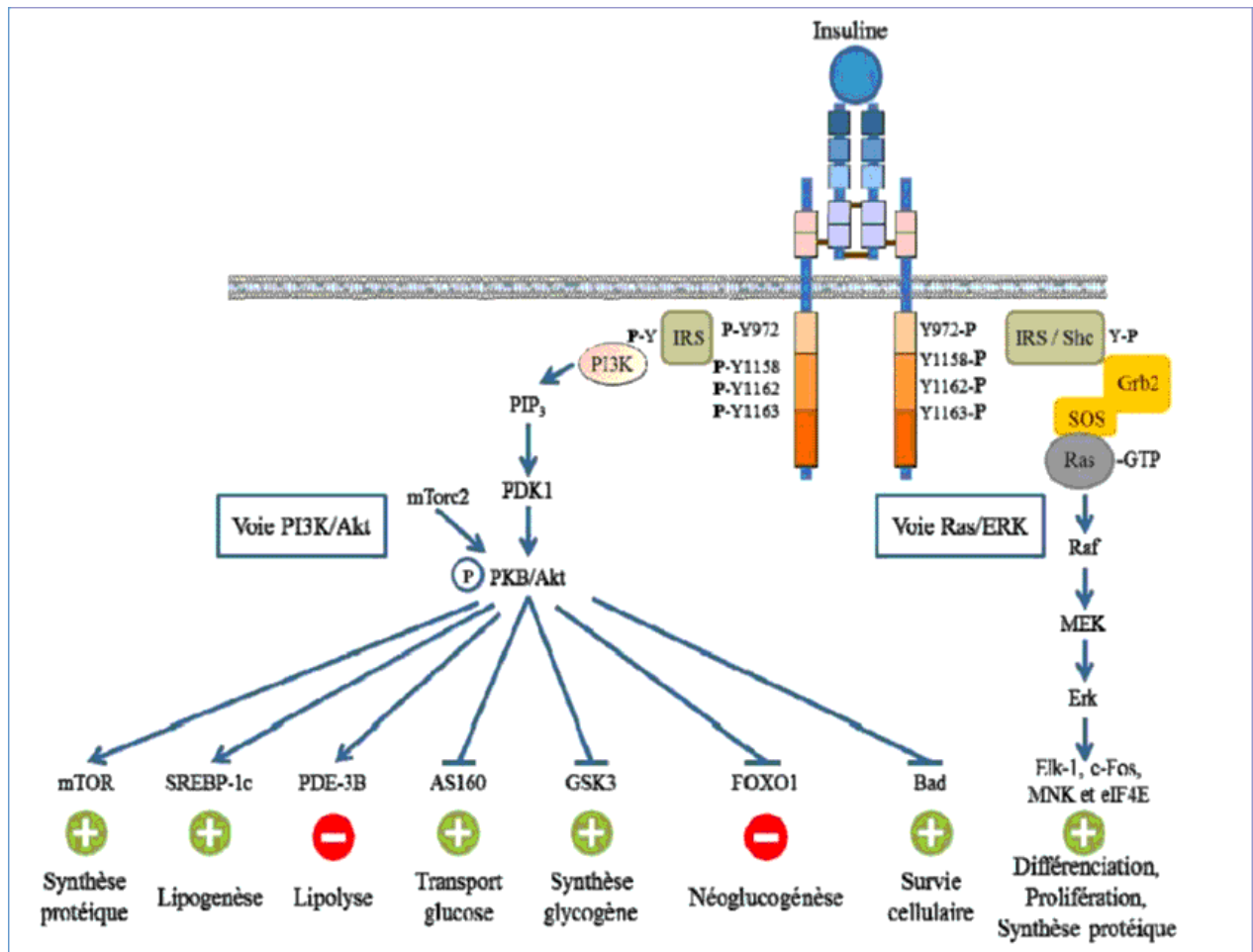


Figure 03 : Voies de signalisation de l'insuline et réponses cellulaires. (Gondoin A., & al.,1914)

Grb : Growth factor Receptor Bound, **MEK** : MAP Kinase Kinase, **mTORC** : mammalian

Target Of Rapamycin Complex ; Shc : Src Homology/ Collagen, SOS : Son Of Sevenless

I.3.2. Glucagon

Le glucagon est une hormone sécrétée par les cellules alpha du pancréas ; c'est un polypeptide composé de 29 acides aminés (3485 Da).

Il se fixe sur ses récepteurs spécifiques que l'on retrouve au niveau de ses tissus cibles (foie, muscle et tissu adipeux, principalement). Son rôle est de faire remonter la glycémie, essentiellement en produisant du glucose à partir du glycogène stocké dans le foie.

En se liant à ses récepteurs hépatiques couplés à une protéine G, le glucagon stimule l'adénylate cyclase. Celle-ci déclenche la synthèse d'un second messager, l'AMPc, qui lui-même active les

protéines kinases A. Ces dernières vont phosphoryler, et activer les enzymes impliquées dans la glycogénolyse. Le glycogène est alors hydrolysé en G6P, puis en glucose. Ce dernier est ensuite relargué dans le compartiment sanguin, normalisant ainsi la glycémie.

Par ailleurs, le glucagon favorise également la production d'énergie par des voies alternatives : la néoglucogenèse dans le foie (à partir du lactate, du pyruvate, du glycérol ou d'acides aminés), et la lipolyse dans le tissu adipeux. (Malardé L.,2012).

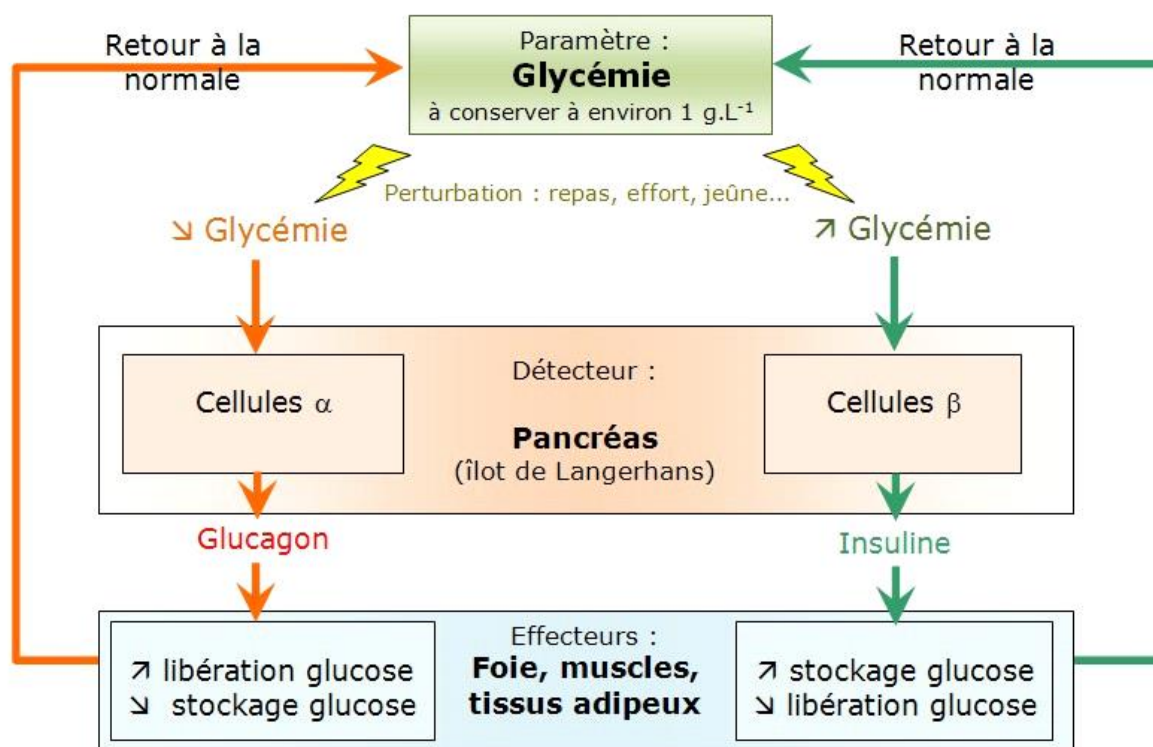


Figure 04 : Equilibre de la glycémie = homéostasie glucidique. (Durand K., 2018).

I.4-Différents types de diabète sucré

I.4.1. Le diabète de type 1

Le diabète de type 1 (DT1) représente moins de 10 % des diabètes répertoriés. L'hyperglycémie est la conséquence d'une insulino-pénie absolue résultante de la destruction progressive et drastique ($> 80 \%$) des cellules sécrétrices d'insuline induite par une réaction auto-immune. Dans la chronologie de la pathologie, la production d'anticorps reconnaissant des antigènes de la cellule bêta pancréatique (ex : GAD65, Insuline, IA2) précède la destruction des cellules bêta. (Tenenbaum M. & al. ,2018).

I.4.2. Le diabète de type 2

Le diabète de type 2 (DT2) est la forme la plus répandue, représentant près de 90 % des formes diagnostiquées de diabètes. L'étiologie de la maladie est complexe, impliquant à la fois, les facteurs génétiques et environnementaux. L'obésité est le premier facteur de risque de diabète ainsi que l'âge. La maladie surviendrait suite à une production insuffisante en insuline face à une demande accrue de l'organisme causée par une augmentation de la résistance à l'insuline. (*Tenenbaum M. & al. ,2018*).

I.4.3. Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel (DG) est défini par une intolérance au glucose apparaissant au cours de la grossesse. Il se caractérise par une hyperglycémie aux valeurs supérieures à la normale, mais inférieures à celles posant le diagnostic de diabète. Les femmes développant un DG ont un risque plus élevé (x 7) de développer un DT2. Par ailleurs, les femmes ayant un DG ont un risque accru de complications pendant la grossesse et à l'accouchement. (*Tenenbaum M. & al. ,2018*).

I.4.4. Autres formes spécifiques du diabète

I.4.4.1. MODY

Le maturity-onset diabetes of the young (MODY) survient de façon précoce, avant l'âge de 40 ans. Il est caractérisé par une altération de la sécrétion insulinaire et par une absence de trouble de la sensibilité à l'insuline ; il est d'origine génétique, transmis de manière autosomique dominante. (*Timsit J., & al.2016*)

I.4.4.2. Diabète des pancréatopathies

Toutes les pathologies qui atteignent le pancréas de manière diffuse peuvent conduire à un diabète. Ce sont :

- Pancréatite chronique,
- Cancer du pancréas,
- Pancréatectomie et traumatismes du pancréas,
- Mucoviscidose,

- Hémochromatose,
- Diabète fibrocalculeux.

I.4.4.3. Diabète des endocrinopathies

Ce type de diabète peut être secondaire à :

- Une acromégalie ;
- Un syndrome de Cushing ;
- Un phéochromocytome ;
- Un hyperaldostérionisme primaire ;
- Une hyperthyroïdie;
- Une hyperparathyroïdie primaire

I.4.4.4. Diabète secondaire aux médicaments

Parmi les médicaments responsables de diabète, on peut citer :

- Les glucocorticoïdes ,
- Les hormones thyroïdiennes ,
- Les thiazidiques, ...etc..(RAVEROT G., 2005)

I.5.Stress oxydant et le diabète sucré

I.5.1. Définition

Le stress oxydant se définit par un déséquilibre entre production de radicaux libres et espèces anti-oxydante en faveur de la production de radicaux libres ou espèces réactives oxygénées ROS.



Figure 0 5 : Stress oxydant : Déséquilibre de la balance oxydative. (Durand K., 2018)

I.5.1.1. Principales espèces réactives de l'oxygène

Les composés pro-oxydants sont appelés espèces réactives et se divisent en plusieurs familles:

- Les ROS (Reactive Oxygen Species).
- Les RNS (Reactive Nitrogen Species).
- Et les RCS (Reactive Carbonyl Species). (Durand K., 2018)

Tableau 01 : Les principales espèces réactives de l'oxygènes ROS et de l'azote RNS (Durand K., 2018)

Espèces radicalaires	Espèces non radicalaires
Anion superoxyde: O_2^-	Peroxyde d'hydrogène: H_2O_2
Radical hydroxyle: HO	Acide hypochloreux: HOCL
Monoxyde d'azote: NO	Peroxynitrite: $ONOO^-$

I.5.1.2. Origines des espèces réactives de l'oxygènes et leurs impacts

L'oxygène, connue comme molécule indispensable à la vie, est donc aussi susceptible d'entraîner des effets dommageables dans l'organisme via la formation de ROS, avec parmi eux, des radicaux libres. (Durand K., 2018)

Le stress oxydatif continu génère des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et des espèces réactives de l'azote (RNS), provoquant la peroxydation des lipides, l'oxydation des protéines et des acides nucléiques, et même la mort cellulaire. (M. do Socorro Chagas & al.2022)

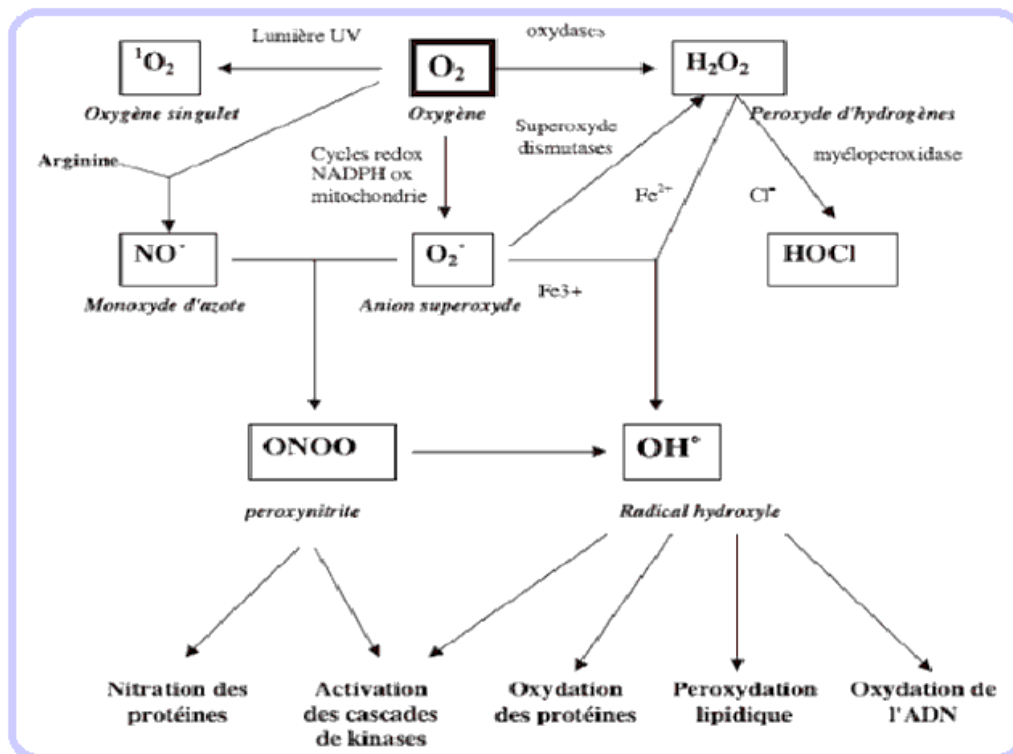


Figure 06: Origine des différentes espèces réactives de l'oxygène et leurs implications en biologie. (Durand K., 2018)

I.5.2. Stress oxydant et la glycémie

Il a été décrit pour la première fois, en 1999 par Ihara et son équipe, le lien entre le stress oxydant dans les cellules pancréatiques et le diabète de type 2. Ils ont montré chez des rats Goto-Kakizaki (GK), un modèle de rats diabétiques de type 2, non obèses, une augmentation des marqueurs du stress oxydant versus des rats contrôle (Whistar). En provoquant une hyperglycémie chronique chez ces rats, les marqueurs étaient augmentés avec également une fibrose des îlots de Langerhans. (Ihara Y. & al., 1999)

I.5.3. Effet du stress oxydant sur l'insulino-résistance

De nombreuses études révèlent que lors de stress oxydant, la cascade de signalisation de l'insuline est impactée ; aboutissant à une insulino-résistance. Un excès de ROS peut empêcher l'autophosphorylation du récepteur à l'insuline conduisant à un blocage de ses voies de signalisation. La translocation du transporteur de glucose GLUT4, notamment, se trouve inhibée et ne permet plus de faire rentrer le glucose dans la cellule. (Rudich A. & al., 1998)

Sur des cellules en culture, des concentrations de l'ordre du micro molaire en peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) suffisent à inhiber l'autophosphorylation du récepteur à l'insuline, entraînant ou favorisant ainsi l'insulinorésistance. (*Hansen P. A. & al.*, 1995)

I.5.4. Effet du stress oxydant sur l'insulino-sécrétion

Dépourvu d'histones et de systèmes de réparations efficaces, l'ADN mitochondrial est particulièrement sensible à la présence d'un stress oxydant. Une fois l'ADN mitochondrial altéré, la chaîne respiratoire est perturbée, entraînant une diminution de la production d'ATP. Le ratio ATP/ADP intracellulaire est alors diminué, conduisant à une activation des canaux potassiques ATP dépendant, et en conséquence, à une hyperpolarisation membranaire qui inhibe l'insulinosécrétion. (*Krippeit-Drews P. & al.*, 1999)

Plusieurs études ont confirmé l'effet inhibiteur de faibles doses de peroxyde d'hydrogène sur la sécrétion d'insuline.

D'autres études ont montré que les produits de la peroxydation lipidique diminuent également la sécrétion d'insuline.

I.5.5. Hyperglycémie à l'origine du stress oxydant

Dans le cas de diabète, le glucose, présent en excès, est capable de former des ROS, et d'exercer un effet toxique sur l'organisme. On parle de « toxicité du glucose » ou « glucotoxicité ». L'hyperglycémie va activer la voie de la glycation ainsi que des voies annexes : voies des polyols, des PKC, des polyamines provoquant ainsi des effets délétères. (*Durand K.*, 2018)

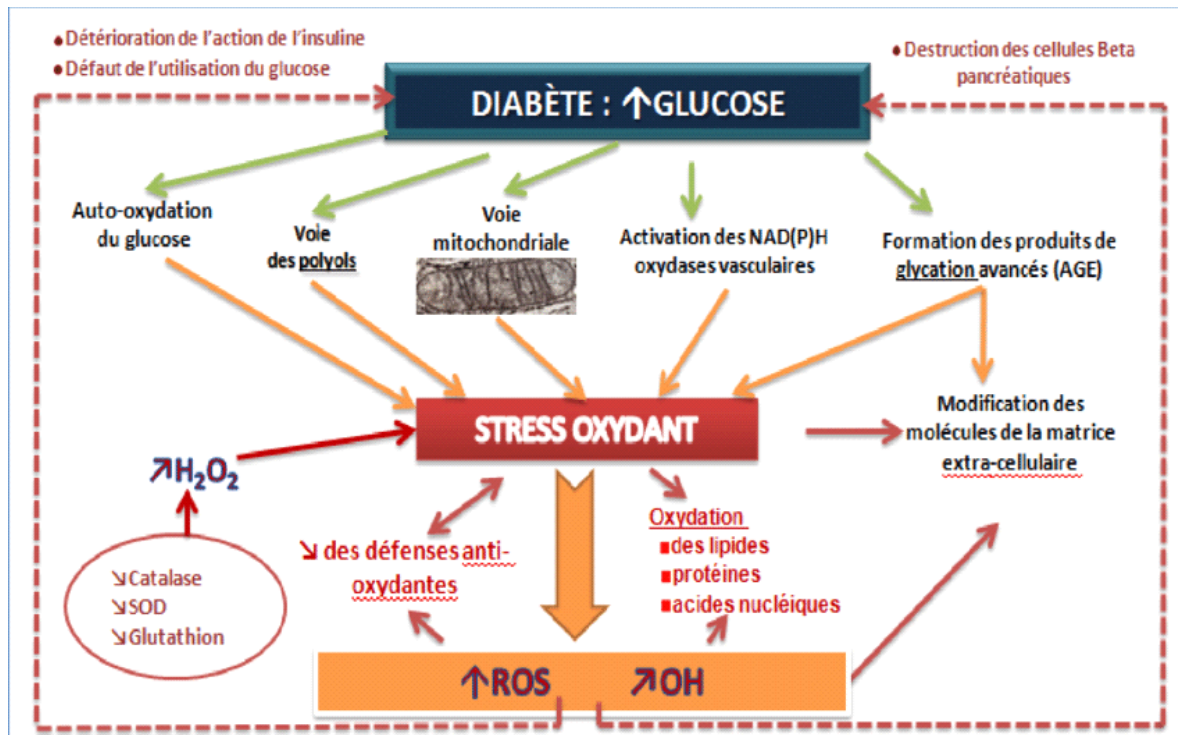


Figure 07 : Relations hyperglycémie et stress oxydant (Bonnefont-Rousselot & al., 2004, modifié)

I.6. Complications du diabète

I.6.1. Complications métaboliques aiguës

I.6.1.1 Acidocétose diabétique

L'acidocétose diabétique apparaît lors du déficit en insuline entraînant une diminution de l'entrée de glucose dans les cellules, le glucose y est alors moins utilisé pour la production d'énergie causant une augmentation de la lipolyse afin d'obtenir une autre source d'énergie entraînant ainsi la formation de corps cétoniques qui vont s'accumuler dans le sang lorsque la lipolyse est utilisée de façon prolongée pour la production d'énergie. Cette accumulation entraîne une polyurie avec élimination de glucose et de corps cétoniques dans les urines avec risque de déshydratation, ainsi qu'une polypnée compensatrice (respiration de Küssmaul) causée par une acidose métabolique.

Un signe caractéristique d'une acidocétose est l'odeur cétonique de l'haleine du patient. D'autres symptômes peuvent également apparaître tels que : douleurs abdominales, nausées et vomissement, troubles de la conscience, fatigue intense, somnolence, coma.

I.6.1.2. Hypoglycémie

L'hypoglycémie symptomatique est une complication du traitement médicamenteux du diabète sucré par des antihyperglycémiants oraux (en particulier des sulfonylurées) et l'insuline. (Cryer PE.,1999)

Les symptômes végétatifs commencent en dessous d'une glycémie d'environ 60 mg/dL (3,3 mmol/L), (Martín-Timón I. & al., 2015)

La stimulation du système nerveux végétatif par l'hypoglycémie provoque des sudations, des nausées, une anxiété, des tremblements, des palpitations, une sensation de faim impérieuse et des paresthésies. L'apport insuffisant en glucose au cerveau suscite des céphalées, une vision floue ou une diplopie, une confusion, une agitation, des convulsions et un coma. (Cryer PE.,1999)

I.6.1.3. Syndrome hyperosmolaire hyperglycémique

Le syndrome hyperosmolaire hyperglycémique est une complication métabolique du diabète de type 2 ; Il est caractérisée par une hyperglycémie sévère, une déshydratation extrême, une hyperosmolarité et une altération de la conscience. La mortalité estimée pouvant aller jusqu'à 20%, ce qui est significativement plus élevé que la mortalité par acidocétose diabétique (<1%). (Gosmanov AR. & al.,2021)

I.6.2. Complications chroniques

En cas de diabète sucré, des années d'hyperglycémie mal contrôlée entraînent de multiples complications, principalement vasculaires, qui affectent les petits (microvasculaires) et/ou les gros vaisseaux (macrovasculaires).

I.6.2.1. Microangiopathie est à l'origine de 3 des complications fréquentes et redoutables du diabète :

- **La rétinopathie diabétique** est une cause fréquente de cécité de l'adulte diabétique.
- **La néphropathie diabétique** : est une cause majeure de maladie rénale chronique qui peut aboutir à une insuffisance rénale terminale.

- **La neuropathie diabétique :** est la conséquence d'une ischémie du nerf secondaire à la microangiopathie, Il existe de multiples types de neuropathie.

I.6.2.2. Maladie macrovasculaire

Est une athérosclérose des gros vaisseaux, qui peut conduire aux troubles suivants :

- Angor et infarctus du myocarde,
- Maladie artérielle périphérique.
- Accident vasculaire cérébral (AVC). (*Erika F.,2023*)

I.6.3. Autres Complications du diabète sucré

I.6.3.1. Dysfonctionnement immunitaire

Est une complication majeure qui se développe sous l'effet direct de l'hyperglycémie sur l'immunité cellulaire. Les patients qui ont un diabète sucré sont particulièrement sensibles aux infections bactériennes et fongiques. (*Erika F.,2023*)

I.6.3.2. Complications podologiques du diabète : (anomalies cutanées, ulcération, infection, gangrène)

Anomalies cutanées, ulcération, infection et gangrène sont fréquentes et sont attribuables aux conséquences de la maladie vasculaire, de la neuropathie et du déficit immunitaire. Ces complications peuvent entraîner des amputations des membres inférieurs. (*Erika F.,2023*)

I.7. Diagnostique et prise en charge

I.7.1. Diagnostic

Les critères de diagnostic du diabète sont basés sur les symptômes classiques de l'hyperglycémie, dosage du glucose plasmatique et de l'hémoglobine glycosylée (HbA1c):

Les symptômes classiques du diabète sucré :

Polyurie, polydipsie, polyphagie, amagrissement inexpliqué, faiblesse et fatigue

Dosage du glucose plasmatique et de l'hémoglobine glycosylée :

Tableau 2 : Critères de diagnostic du diabète (ADA, 2020)

	HbA1c	Glucose plasmatique à jeun	Glucose plasmatique 2-h
Diabète	≥6,5 % ou ≥48 mmol/mol	≥ 126 mg/dL ou ≥ 7,0 mmol/L	≥ 200 mg/dL ou ≥ 11,1 mmol/L
Prédiabète	5,7-6,4 % ou 39-47 mmol/mol	100-125 mg/dL ou 5,56-6,9 mmol/L	140-199 mg/dL ou 7,8-11,0 mmol/L
Normal	<5,7 % ou < 39 mmol/mol	< 100 mg/dl ou <5,56 mmol/L	< 140 mg/dl ou <7,8 mmol/L

I.7.2. Prise en charge des diabétiques

La prise en charge du diabète doit reposer sur quatre piliers : traitement non pharmacologique, traitement pharmacologique (si nécessaire), contrôle glycémique et examens médicaux réguliers.

I.7.2.1. Traitement non pharmacologique

Un mode de vie sain joue un rôle essentiel dans la prévention du diabète et de ses complications. (RAVEROT G., 2005)

Il est recommandé aux patients diabétiques d'avoir une alimentation équilibrée et variée, incluant une source de glucides à chaque repas (en tenant compte de l'IG des aliments), et d'éviter les apports excessifs de graisses.

L'activité physique chez les patients diabétiques est fondamentale, ainsi que le contrôle de poids, l'amélioration du bien-être et la santé mentale. (DARDARI D., 2021) Le tabagisme doit être évité. (WASS J.A.H.,2016)

I.7.2.2. Traitement pharmacologique

Les personnes atteintes de diabète de type 1 ont besoin d'un traitement à l'insuline pour survivre. (*DARDARI D.*, 2021)

Pour le traitement du diabète de type 2, cinq classes de médicaments par voie orale distinctes sont maintenant disponibles :

- Les Sulfonylurées.
- Les Biguanides.
- Les inhibiteurs de la glucosidase.
- Les glitazones.
- Les glinides. (*Ch. Gasteyger , M. Egli , 2006*)

I.8. Prévalence du diabète sucré

I.8.1. Dans le monde

En 2017, la Fédération internationale du diabète estimait que le nombre d'adultes vivant avec le diabète dans le monde était de 451 millions, soit plus de quatre fois plus que sa première estimation en 2000 (*CHO N.H.* et coll., 2018).

En 2019 la Fédération internationale du diabète a signalé qu'un adulte sur 11 (âgé de 20 à 79 ans) était atteint de DS, et cette proportion est en augmentation, alors que la société évolue et que la population vieillit. Soit environ 590 millions de personnes dans le monde sont atteintes de diabète et environ 252 millions de Personnes vivant avec un diabète non diagnostiqué.

Plus de 90 % des personnes atteintes de diabète ont un diabète de type 2, qui est dû à des facteurs socio-économiques, démographiques, environnementaux et génétiques. (*FID.*, 2025)

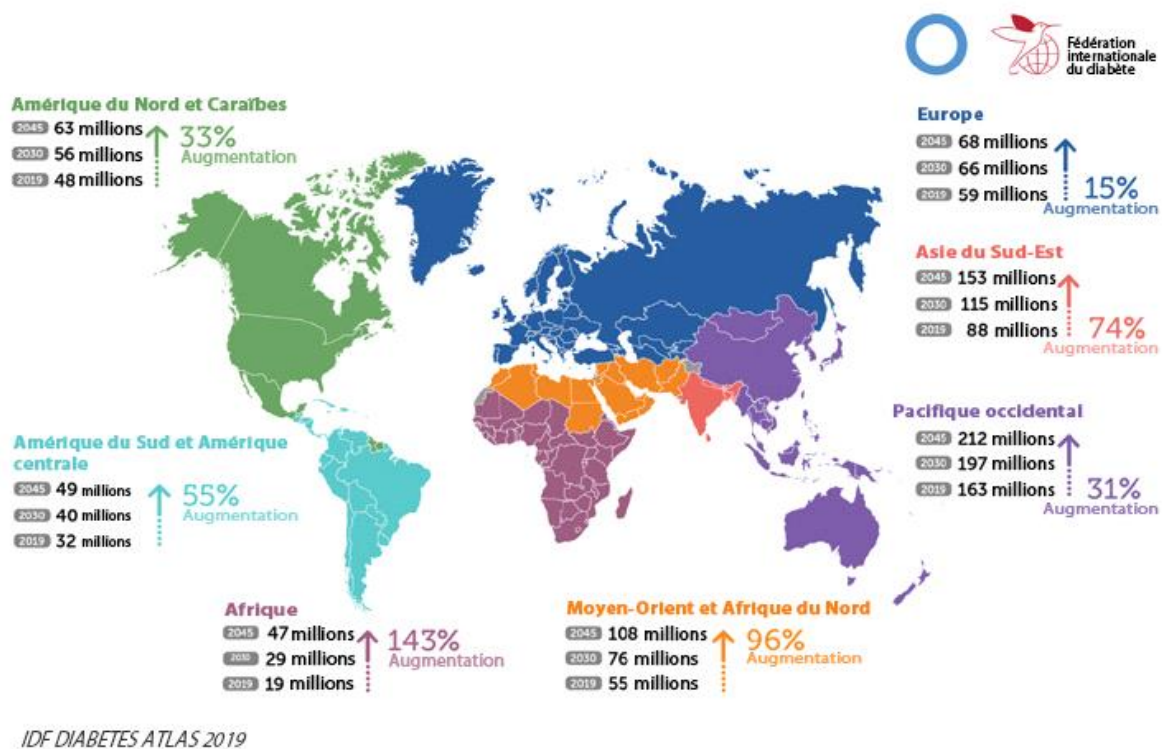
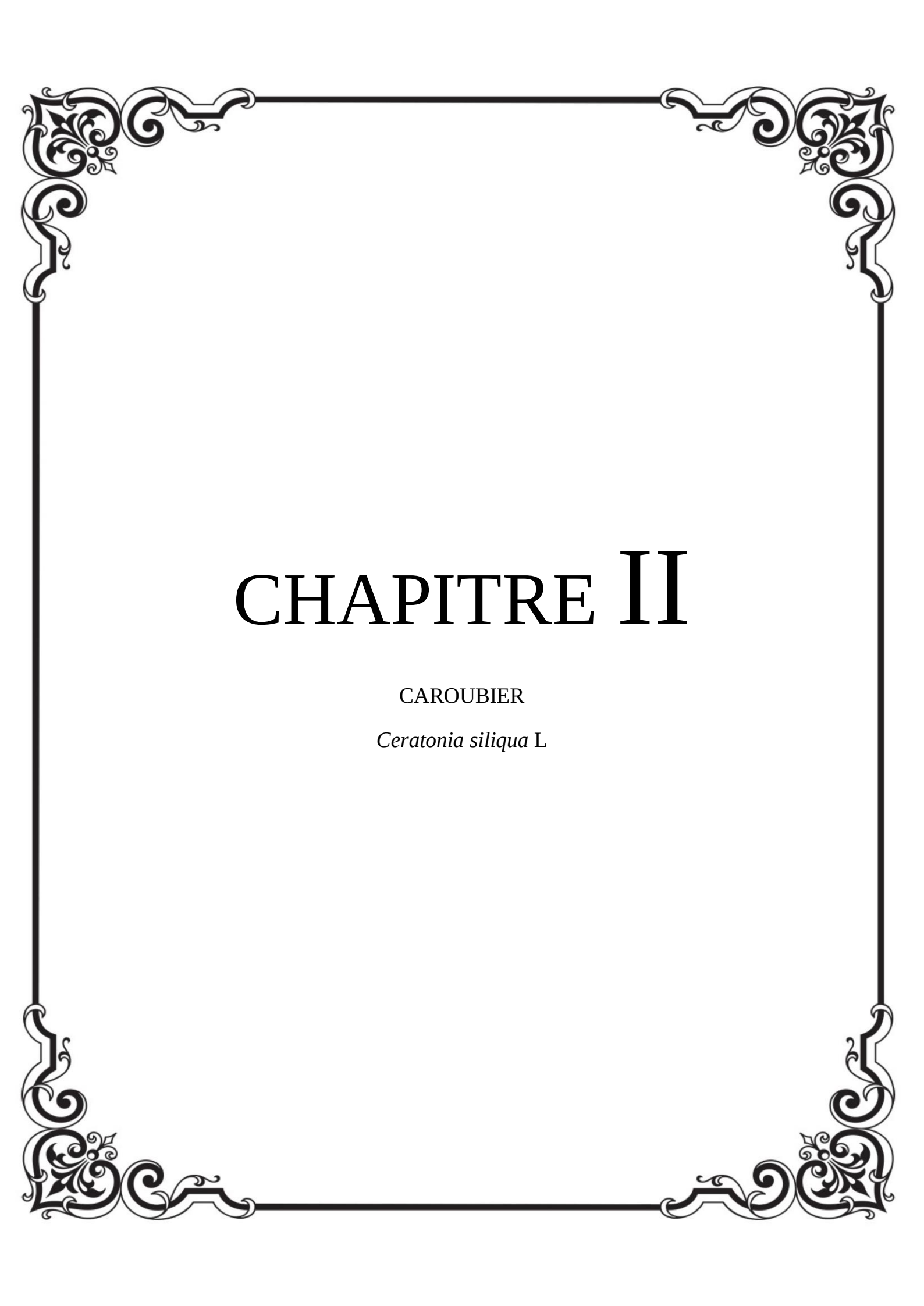


Figure 08 : Prévisions du nombre de personnes (20-79 ans) atteintes de diabète dans le monde ; (IDF DIABETES ATLAS 2019).

(O: Symbole universel du diabète)

1.8.2. En Algérie

La prévalence du diabète continue d'augmenter en Algérie pour atteindre 14,4 % de la population entre 18 et 69 ans, soient environ 4 millions de personnes atteintes de diabète en Algérie en 2018. (Belhadj M., 2018)



CHAPITRE II

CAROUBIER

Ceratonia siliqua L

II.1. Origine du caroubier

Les données génétiques et fossiles soutiennent une origine pré-méditerranéenne du caroubier et ses ancêtres étaient probablement distribués largement autour de la mer de Téthys au cours du paléogène dans des forêts tropicales qui ont été appauvries par les extinctions successives pendant la transition vers le climat méditerranéen (Viruel et *al.*, 2020).

Ceratonia siliqua L, semble avoir conservée des traits physiologiques propres aux espèces tropicales notamment, l'existence d'une période de floraison tardive (Juillet-Octobre), inhabituelle chez les arbres et arbustes méditerranéens et la présence d'un contenu enzymatique photosynthétique de "type C4" (caractéristique des plantes de climat chaud) durant les premières étapes de son développement et qui par la suite est inhibé une fois la plante adulte.

En outre, les feuilles du caroubier ont une longévité qui est quasiment le double que chez la majorité des espèces méditerranéennes les plus communes. Tous ces arguments tendent à confirmer l'origine tropicale pré méditerranée de l'espèce. (Catarino, 1981).

Concernant la synthèse des données fossiles et des pollens présents dans les sédiments, celle-ci révèle la présence ancienne et continue du caroubier en Méditerranée à l'ouest comme à l'est.

Il apparaît notamment que le caroubier, différencié de son espèce sœur au Pliocène, a eu une grande distribution avant le Pléistocène, puis s'est raréfié lors des phases climatiques froides (glaciaires) et arides (interglaciaire). La structure de diversité génétique observée supporte l'hypothèse d'une domestication du Caroubier à partir de populations naturelles locales à l'ouest et à l'est de la Méditerranée, et non pas d'une domestication orientale unique. (Juan Viruel & *al.* , 2020)

Ceratonia siliqua L est une espèce thermophile d'où sa large propagation en climat méditerranéen. Elle est domestiquée depuis la période néolithique 4000 ans avant J.C et sa culture est extensive date d'au moins 2000 ans avant J.C.

Actuellement le caroubier fait l'objet d'un commerce important et constitue un article d'exportation de certaines îles de la méditerranées notamment de Chypre (Evreinoff, 1947).

II.2. Taxonomie du caroubier

Le caroubier *Ceratonia siliqua* L appartient à la famille de Fabaceae également connue sous le nom de légumineuse,

Sa classification taxonomique détaillée est la suivante :

Règne: Plantae (plantes) .

Embranchement: Tracheobionta (plantes vasculaires) .

Sous - embranchement: Angiospermes (plantes à fleurs) .

Classe: Magnoliopsida (dicotylédones) .

Sous-classe: Rosidae .

Ordre: Fabales .

Famille: Fabaceae (fabacées ou légumineuses) .

Sous-famille: Caesalpinioideae .

Tribu: Ceratoniae .

Genre: *Ceratonia* .

Especie: *Ceratonia siliqua*. (Quezel et Santa , 1963)

II.3. Etymologie

Le nom scientifique du caroubier, *Ceratonia siliqua* L. proposé par Carl Von Linné en 1753, est dérivé du mot grec " Keratia = petite corne " et du latin "siliqua = gousse ", en allusion à la dureté et à la forme de la gousse de caroube. AlbaneII E., (1990) ; Hillcoat H. & al. (1980)

Par ailleurs, Battle et Tous (1997), ont mentionné que son nom commun vient de l'hébreu , "Kharuv" donnant lieu à plusieurs dérivés tel que carubia en latin, kharrub en arabe , algarrobo en espagnol , carrubo en italien , caroubier en français , garrofer ou garrover en catalan ...etc

Le caroubier est aussi appelé carouge, Pain de saint Jean-Baptiste, figuier d'Egypte, fève de Pythagore.

En Algérie et au Maroc où on continue d'attribuer jusqu'à présent chez certaines populations berbérophones des appellations qui semblent vraisemblablement dérivées du nom latin 'Siliqaa' tels que 'Taslighoua', 'Taslaghwa' et 'Slighwa' (Baba Aissa, 2000 ; Bertrand, 1991).

II. 4. Définition et caractéristiques du caroubier

Le caroubier est une espèce de plante à fleurs. C'est un arbre ou arbuste fruitier, dioïque, sclérophylle, sempervirent, et de croissance lente ; Il peut atteindre une taille allant de 8 à 15 m et vivre jusqu'à 500 ans. Cette essence est souvent utilisée pour lutter contre la déforestation et la désertification, en limitant l'érosion des sols.

Le caroubier est une espèce héliophile, xérophile, thermophile, et calcicole ; Il croît sous les climats chauds et présente une bonne résistance à la sécheresse mais très sensible au froid. Il pousse à l'état naturel dans les plateaux et jusqu'à 1700 m d'altitude, il s'adapte à différents types de sols mais craint les sols humides et acides.

Il est très répandu dans la région méditerranéenne où il est apprécié pour ses fruits comestibles, pour son bois, et pour ses propriétés médicinales.

Le caroubier est une espèce diploïde avec une formule chromosomique $2n = 24$. La découverte au sein de *Ceratonia siliqua* de génotypes triploïdes et tétraploïdes témoigne de l'existence du phénomène de la polyploïdisation naturelle chez l'espèce, conduisant à l'augmentation de la variabilité génétique. (Bureš et al., 2004) ; (Biner et al., 2007) ; (Correia et al., 2005) ; (Quézel et Santa, 1962) ; (LINSKENS et SCHOLTEN, 1980 ; Batll et Tous, 1988) ; (Mahdad et Gaouar, 2016).

II.5. Différentes parties du caroubier

II. 5.1. Houppier

La frondaison abondamment fournie forme un houppier large ; Il possède une cime très étalée et arrondie très efficace pour créer un coin d'ombre. La densité du houppier chez le caroubier femelle est peu dense, par contre chez le caroubier mâle le houppier est très dense. (Mahdad M.Y., & al, 2016).



Figure 09 : Caroubier (Anonyme, 2023)

II.5.2. Racines

Le caroubier développe un système racinaire pivotant, qui peut atteindre 18 m de profondeur (AAFI, 1996). La racine principale est ramifiée en plusieurs racines latérales ou secondaires de grande longueur avec une tendance à être superficielles, en particulier sur les sols compacts ou peu profonds. Les racines latérales très ramifiées et avec de nombreux poils absorbants sont capables de s'étendre sur une longueur de 30 à 40 m (Tous, 1984).



Figure 10 : Racines du caroubier. (Mahdad M.Y., & al., 2016)

II.5.3. Tronc

Le tronc (parfois multi-tronc) du caroubier est épais, très crevassé, tortueux comme l'olivier, sa base peut atteindre 2 à 3 mètres de circonférence. Cette espèce ligneuse a une écorce lisse et grise à l'âge juvénile et brune, rugueuse à l'âge adulte.



Figure 11 : Tronc du caroubier (Anonyme; 2023)

II.5.4. Branches

Les branches du caroubier se présentent sous différentes formes :

- **Branches principales :** sont un peu plus âgées, épaisses et tortueuses avec une tendance à l'horizontalité qui est due à leur poids et aux tailles de formation. Leur rôle principal est de servir comme élément de support à d'autres branches, des fois elles sont même productives par des rejets.
- **Branches secondaires :** sont de taille moyenne avec une tendance à être plus au moins érigées surtout dans la partie supérieure de la couronne, Elles constituent les principales branches de production.
- **Rameaux :** sont de taille plus petite, ils sont situés dans la partie externe de la couronne. Ils sont flexibles avec une écorce lisse recouverte de lenticelles qui permettent les échanges gazeux avec l'atmosphère. (Albanell, 1990).

II.5.5. Bois

Le bois du caroubier est blanc-jaunâtre lorsqu'il est jeune et devient rose veiné puis rouge foncé et dur en vieillissant. Il est très apprécié en ébénisterie, marqueterie, armurerie, charronnage et aussi pour la fabrication du charbon.

II.5.6. Feuilles

Les feuilles persistantes sont assez grandes (10 à 20 cm de longueur), composées de 4 à 10 folioles ovales ou elliptiques (3 à 7 cm de longueur) opposées, de couleur verte luisante à la face supérieure et vert pâle à la face inférieure. Le caroubier perd ses feuilles tous les deux ans, au mois de juillet. (AAFI, 1996).

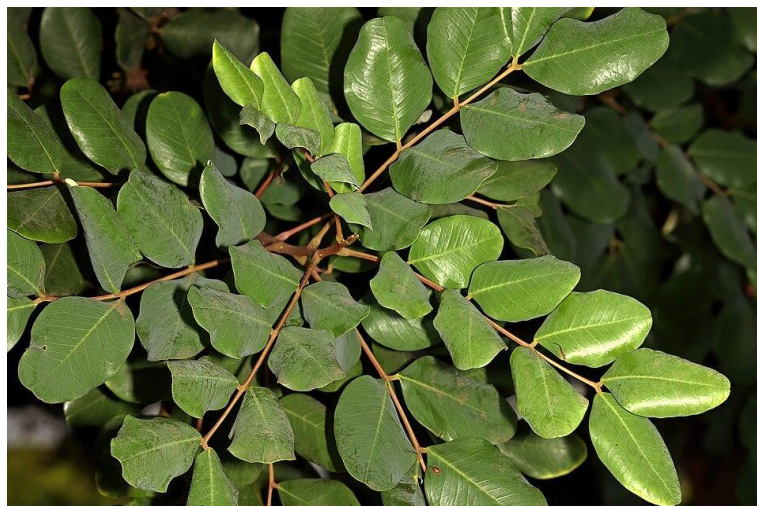


Figure 12 : Feuilles du caroubier (Anonyme , 2023)

II.5.7. Fleurs

Les fleurs nectarifères et mellifères du caroubier sont nombreuses, et petites, de 6 à 12 mm de long (Batlle et Tous, 1997) ; elles sont groupées en grappes latérales disposées le long d'un axe ou rachis d'une couleur vert-jaunâtre ou rougeâtre de 4 à 10 cm de longueur sur lequel sont insérées entre 10 à 30 fleurs, voire plus (Albanell, 1990) ; elles sont de couleur pourpre et parfois rougeâtre.

On peut distinguer des inflorescences mâles avec des étamines courtes ou longues, des inflorescences femelles avec des étamines rudimentaires ; occasionnellement, des inflorescences hermaphrodites ; et plus rarement des inflorescences polygames avec des fleurs femelles, mâles et hermaphrodites.

La floraison chez le caroubier a lieu en automne sur le bois de deux ans et les vieux bois. Cette espèce est considérée comme la seule dans la région méditerranéenne qui fleurisse en été. Les floraisons femelles apparaissent à partir de juillet, tandis que les fleurs mâles apparaissent

d'août à septembre. Les pieds femelles doivent être pollinisés par des sujets mâles pour produire, à partir de l'âge de 15 ans, des fruits comestibles et sucrés : les caroubes. La pollinisation est généralement anémophile (par le vent), mais elle est assurée aussi par les insectes (entomophile) (*RETANA et al.*, 1990, 1994 ; *REJEB et al.*, 1991; *ORTIZ et al.*, 1996) ; (*PASSOS DE CARVALHO*, 1988), . Les sujets hermaphrodites pourraient être envisagés en tant que pollinisateurs et producteurs. Les sujets strictement mâles ne produisent pas de fruits (*Batlle et Tous*, 1997).



Figure 13 : Fleurs mâles du caroubier, certains ont une floraison jaune, mais en général la floraison est rouge. (Anonyme, 2023)



Figure 14 : Fleurs femelles du caroubier.
(Anonyme; 2023)



Figure 15 : Fleurs hermaphrodite du
caroubier (Anonyme; 2023)



Figure 16 : Fleur polygame du caroubier. (anonyme; 2023)

II.5.8. Caroubes

Les caroubes sont réunies en grappes simples. Ce sont des gousses indéhiscentes, de grande taille : 10 à 30 cm de longueur, 1,5 à 3 cm de largeur et de 1 à 2 cm d'épaisseur. Chaque caroube pèse environ 15 à 30 grammes... (Batll et Tous, 1997).

On distingue trois parties de la caroube :

- Epicarpe ou peau, de nature fibreuse et coloré ;
- Mésocarpe ou pulpe, de nature charnue, et représente 70 à 95% du fruit entier
- Endocarpe, de nature fibreuse ; divise l'intérieur du fruit en segments ou loges carpellaires où se situent environ 12 à 16 graines.

La couleur de la caroube est d'abord verte, puis elle devient brune foncée à maturité. Pour arriver à cette maturité, la caroube nécessite généralement 9 à 10 mois, correspondant à trois stades de développement :

- le premier stade est caractérisé par une lente croissance en automne et en hiver ;
- le second correspond à un développement actif et une croissance rapide des gousses au printemps ;
- au dernier stade, la gousse mûrit et se durcit en juin-juillet.

Au mois de septembre, on procède au gaulage ; les caroubes sont ensuite ramassées. (AIT CHITT et al. (2007) ; (Batll et Tous, 1997) ; (Caja, 1985).



Figure 17 : Caroube verte
(anonyme;2023)



Figure 18 : Caroube mure
(anonyme; 2023)

II. 5.9. Graines

Les graines brunes dont la longueur et la largeur sont respectivement de 8 à 10 mm et de 7 à 8 mm (Batll et Tous, 1997) sont toutes d'un poids identique devenant très dures à maturité, elles ont été utilisées par les anciens comme unité de mesure pour peser les pierres précieuses, d'où le mot « carat » (1 carat = 2 grammes).

Les graines constituent environ 10 % de la masse de la gousse de caroube (*Petit et al.*, 1995 ; *Bouzouita et al.*, 2007) ; (*Dakia et al.*, 2003).

Les graines de caroube sont constituées de trois éléments :

- les téguments qui sont une enveloppe résistante de couleur brune (*Dakia et al.*, 2008).
- la radicule ou embryon
- l'endosperme se trouve entre les téguments et la radicule. Il constitue la matière de base utilisée dans la fabrication de la gomme de caroube (Neukom, 1988).

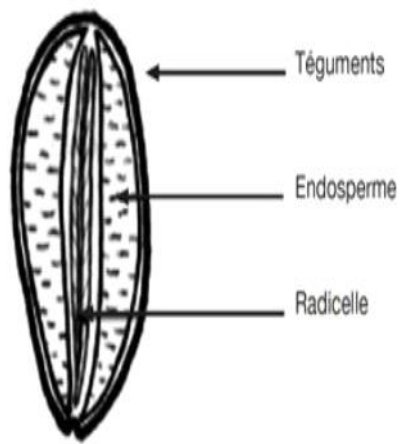


Figure 19 : Coupe transversale d'une graine caroube .(Dakia P. et *al.*, 2008)



Figure 20 : Graines de caroube de (Anonyme, 2023)

II.6. Répartition géographique du caroubier

II. 6.1. Dans le monde

Aujourd'hui, on trouve le caroubier essentiellement au niveau du bassin méditerranéen. Mais il a également été introduit dans d'autres régions chaudes du monde comme en Australie, en Afrique du Sud, aux États-Unis (Floride et Californie) et en Amérique du Sud (Chili, Mexique, Argentine) et en Inde (*Battle et Tous, 1997*).



Figure 21 : Répartition mondiale du caroubier. (*Anonyme ; 2023*)

II. 6.2. Dans le bassin méditerranéen

Le caroubier est une espèce typiquement méditerranéenne où sa distribution dans cette région est très ancienne, elle est répandue dans les zones semi-arides et arides (*Benmahioul B. et Al., 2011*) ; on le trouve essentiellement en Espagne, Portugal, Maroc, Grèce, Italie, Turquie, Algérie, Tunisie, Égypte, Liban, Syrie, Chypre. (*Battle et Tous, 1997*).



Figure 22 : Répartition méditerranéenne du caroubier. (*Anonyme; 2023*)

II.6.3. En Algérie

En Algérie, comme dans plusieurs pays méditerranéens, le caroubier croît dans les conditions naturelles à l'état sauvage sous des bioclimats de type sub-humide, semi aride et aride. (*Benmahioul B. et al., 2011*) (figure 13).

Les caroubiers s'étendent sur de vastes étendues d'Est en ouest (*Kocherane et al. ,2019*). Ils sont souvent plantés dans l'Atlas du désert du Sahara et sont communs dans le tell (*Quezel et Santa, 1963*) ; Surtout sur la côte de Kabylie et la vallée du Soummam, aussi bien que sur les routes côtières de Mitidja et Cherchell, les pentes de Mostaganem et la région de Traras au Nord de Tlemcen (*Boublenza, 2020*).

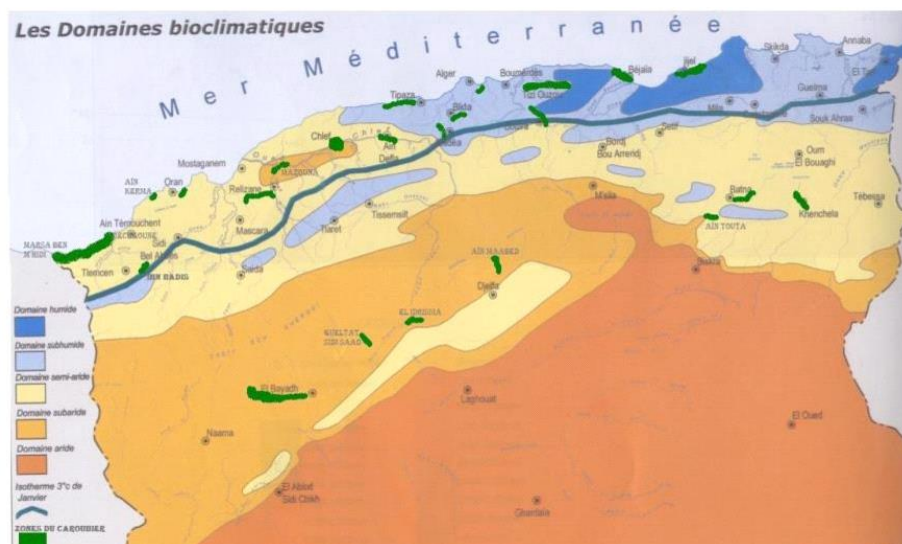


Figure 23 : Répartition du caroubier en Algérie suivant les domaines bioclimatiques (A.N.R.H, 2004).

II.7. Production de caroube

II.7.1. Dans le monde

La production mondiale de caroubes a considérablement diminué au cours des 80 dernières années, passant de 650 000 t en 1945 (Davies W. N. L. et *al.* 1971) à 173423 t en 2017 en raison des prix bas et de l'utilisation des terres côtières pour les routes, le développement de logements et les zones industrielles ; la production est dominée par le Portugal, avec 23,83 % du total mondial. (FAOSTAT de la FAO, 2017) (Tab 01).

En 2019, les recherches de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture révèlent que la caroube est produite dans le monde à raison de 158 609 tonnes par an, provenant de 66 874 hectares, où la contribution de l'Asie, de l'Europe et de l'Afrique est respectivement de 11,3 %, 75,55 % et 13 % (Pernet & Ribí Forclaz, 2019).

Tableau 3 : Estimation de la superficie récoltée, la production et le rendement de la caroube dans le monde, année 2017 (tableau établi à partir des données de la FAOSTAT et du Ministère Espagnol de l’Agriculture, de la Pêche et de l’Alimentation., 2017).

Pays	Superficie récoltée (ha)	Production (tonnes)	Rendement (t/ha)	Pourcentage %
Portugal	13240	41329	3,12	23,83
Maroc	10234	21611	2,11	12,46
Espagne	9177	36368	3,96	20,97
Italie	5576	2891	5,18	16,67
Grèce	1757	12287	6,99	7,08
Palestine	1730	477	0,27	0,28
Chypre	982	7475	7,61	4,31
Algérie	827	4042	4,89	2,33
Turquie	674	15016	22,28	7,66
Croatie	513	461	0,90	0,27
Liban	413	4431	10,73	2,56
Tunisie	402	819	2,04	0,47
Ukraine	101	197	1,95	0,11
Total	45626	173423	72,04	100

* Les pays ont été classés par ordre décroissant selon la superficie récoltée (ha).

II.7.2. En Algérie

Selon les statistiques, l’Algérie a vécu deux périodes différentes :

La première depuis l'indépendance jusqu'à les années 80 : La production du caroubier est très élevée et arrive jusqu'à 23.950 tonnes.

Les statistiques enregistrés, à partir de l'an 1980 montrent une diminution du rendement et de la superficie cultivée de caroube (*Gaouar*, 2011).

En 2009, la production nationale de la caroube est estimée à 33841 Qx et se concentre principalement dans la wilaya de Bejaia avec une production de 18.417 Qx, ce qui représente 54,42 % de la production nationale suivie par la wilaya de Blida (23,79%) et Tipaza (16,55%). (FAOSTAT de la FAO. 2009)

En 2017 la production est estimée à 4042 tonnes. (FAOSTAT de la FAO, 2017).

Tableau 4 : Surface cultivée, production et rendement de la caroube en Algérie, année 2009
(DSA de Tlemcen, 2009)

Wilaya	Surface cultivée (ha)	Production (qx)	Rendement (qx/ha)	Pourcentage %
Bejaia	6845	18417	28,6	54,42
Tipaza	105	5600	53,3	16,55
Blida	100	8050	80,5	23,79
Boumerdes	32	1080	40,0	3,19
Bouira	22	144	6,9	0,43
Mila	10	80	8,0	0,24
Tlemcen	5	100	20,0	0,30
B.B. Arreridj	4	20	5,0	0,06
Ain-Defla	2	300	150	0,89
Mascara	1	30	30,0	0,09

Tizi-Ouzou	1	20	20,0	0,06
Total	927	33841	36,5	100

* Les wilayas sont classées par ordre décroissant selon la surface cultivée.

II.8. Différentes espèces du caroubier

Il existe plusieurs espèces, variétés et types de caroubiers (*Ceratonia siliqua*), qui se distinguent par leur origine, leur morphologie et leurs usages.

II.8.1. Espèces du genre *Ceratonia*

Le genre *Ceratonia* comprend principalement deux espèces reconnues :

***Ceratonia siliqua* L.** : authentifiée en 1753, c'est l'espèce la plus répandue, cultivée depuis l'Antiquité sur tout le pourtour méditerranéen pour ses fruits comestibles et présente de nombreux cultivars sélectionnés pour rendement, qualité du fruit, adaptation...etc

Ceratonia oreothauma : authentifiée en 1980, cette espèce plus rare est très différente morphologiquement. Le nom "oreothauma" du grec signifie "merveille des montagnes" en référence à son habitat ; elle se subdivise en deux sous espèces:

- oreothauma originaire d'Arabie (Oman).
- somalensis originaire de Somalie. (Hillcoat H. & al. 1980)

II.8.2. Types de caroubier selon la sexualité des fleurs

Le caroubier (*Ceratonia siliqua*) présente une diversité florale :

Dioïque : la majorité des caroubiers portent soit des fleurs mâles (stériles), soit des fleurs femelles (productrices) sur des arbres séparés.

Monoïque : certains individus portent à la fois des fleurs mâles et femelles sur le même arbre.

Hermaphrodite : rarement, certains cultivars comme 'Islay' ne produisent que des fleurs hermaphrodites, donc autofertiles.

Trioïque : plus rarement, certains individus portent à la fois des fleurs mâles, des fleurs femelles, des fleurs hermaphrodites sur le même arbre. (*Battle et Tous, 1997*)

II.9. Variétés du caroubier

Les différentes variétés du caroubier recensées dans le monde se distinguent entre elles par leur vigueur, leur taille, leur qualité de gousse, leurs graines, leurs type de fleurs, leur productivité et leur résistance aux maladies ; il en existe sous forme de plus de 80 clones ou cultivars. (*Battle. et Tous J., 1997*).

Quelques variétés selon le types de fleur :

- **Cultivars femelles** : Les plus producteurs sont: Rojal, Duraió, Mulata, AIDA, Sayalonga, Banya de Cabra, Matalafera, Galhosa et Tylliria (*Tous et al.,1996*).

Bavaria, Casuda, Costella, Lsithi, Tarragone, Tendrale, Valenciana...etc

- **Les cultivars hermaphrodites** : Pollinisateurs sont: Clifford, Santa Fe, Ramillete, A-19, Islay et Trantillo.

- **Les cultivars polygames** : Exemple : Sfax de tunisie (*Tous et al. 1996*).

II.10. Utilisation du caroubier

Le caroubier est exploité dans l'agroalimentaire, la pharmacologie, la cosmétique et bien d'autres secteurs.

Le Caroube est pressé mécaniquement pour séparer la pulpe des graines :

La pulpe est séchée puis broyée pour obtenir la poudre de Caroube.

Les graines sont épluchées puis broyées pour donner la gomme de caroube.

II.10.1. Utilisation agro-alimentaire de la caroube

- **Substitut du cacao** : La poudre de caroube est utilisée comme alternative au cacao dans la fabrication de chocolats, biscuits, confiseries, glaces et boissons. Elle apporte une saveur

douce et chocolatée tout en étant moins grasse, sans caféine ni théobromine ni gluten, ce qui la rend adaptée aux enfants et aux personnes sensibles aux stimulants. (Mohamed Ibrahim, 2020)

- **Farine de caroube** : La poudre fine de caroube est incorporée dans diverses préparations alimentaires, notamment dans la boulangerie (gâteaux, pains) et les plats cuisinés pour améliorer leur texture et leur conservation. (Dakia & al, 2007)

- **Épaississant et stabilisant** : Le (**E410**) ou gomme de caroube est un additif alimentaire naturel utilisée comme épaississant, stabilisant, gélifiant et émulsifiant dans les produits laitiers, les sauces, les glaces, les jus de fruits et les préparations infantiles. Elle améliore la texture, la viscosité et la durée de conservation des aliments. (Kawamura, Y, 2008)

- **Édulcorant naturel** : La mélasse de caroube, un sirop épais issu de la cuisson des gousses, est utilisée comme édulcorant naturel dans les desserts, confiseries et boissons traditionnelles (comme le pekmez). Elle est plus riche en sucres que la canne à sucre ou la betterave, ce qui en fait un ingrédient sucrant intéressant. (Mohamed Ibrahim, 2020)

- **Alimentation infantile** : La farine et la gomme de caroube sont incorporées dans les laits en poudre pour bébés afin d'épaissir les préparations et réduire les régurgitations et reflux gastro-œsophagiens. Elles favorisent aussi une meilleure digestion grâce à leur richesse en fibres. (Miyazawa, R.,& al.2004)

- **Alimentation animale** : les caroubes constituent un excellent aliment énergétique pour le bétail. On les incorpore parfois dans les aliments composés.

- **Le miel du caroubier** est un miel rare et précieux, produit à partir du nectar des fleurs du caroubier ; C'est un miel foncé, aromatique et nutritif, reconnu pour ses bienfaits digestifs, immunitaires et énergétiques, ainsi que pour sa saveur chocolatée unique.

II.10.2. Utilisation en médecine traditionnelle

La caroube soulageait la constipation, la diarrhée, l'irritation du côlon et les reflux gastro-œsophagiens. Elle est aussi utilisée comme vermifuge.

La caroube était également employée comme antitussif, pour apaiser les maux de gorge, et pour combattre les bronchites, les infections oculaires et comme complément alimentaire pour lutter contre la perte de mémoire.

Effet coupe-faim et amaigrissant : La gomme de caroube gonfle dans l'estomac, procurant une sensation de satiété, ce qui la rend utile dans les régimes amaigrissants. (*Ait Chitt et al, 2007 ;Biner et al., 2007*)

II.10.3. Utilisations dans l'industrie cosmétique du caroubier

La gomme et les extraits du caroubier sont employés comme agents épaississants, hydratants, antioxydants et protecteurs dans les soins de la peau et des cheveux. Exemple : l'huile de caroube qui protège et revitalise la peau et les cheveux, tout en étant un soin nourrissant naturel. (*RoukasT, 1998*)

II.10.4. Autres utilisations industrielles du caroubier

Utilisation dans le papier, textile, tannage (tanins de l'écorce), peintures, vernis, adhésifs, et biopolymères..., etc. (*Guendouz R. & Mansouri K.2022 ; Roukas T, 1998*)

II.10.5. Utilisation écologique du caroubier

Le caroubier est un arbre écologique multifonctionnel qui améliore la fertilité des sols grâce à ses feuilles riches en azote, offre un habitat pour la biodiversité, régule le microclimat local, fixe le CO₂ et lutte contre la désertification dans les zones arides, tout en favorisant des systèmes agricoles durables et résilients face au changement climatique.

Le caroubier est de plus en plus recommandé pour le reboisement et la reforestation des zones affectées par l'érosion et la désertification, il est également utilisé comme plante ornemental en bordure des routes et dans les jardins où il procure, par son feuillage, une ombre apprécié dans les pays ensoleillés. (*Batlle et Tous, 1997 ; Biner et al., 2007*)



Figure 24 : Poudre de gomme de caroube.
(Anonyme; 2023)



Figure 25 : Poudre de caroube.
(Anonyme; 2023)



CHAPITRE III

Effets anti-diabétiques du D-pinitol

Extrait de caroube *Ceratonia siliqua* L

III.1. Composition chimique de caroube

La pulpe et les graines sont les deux principaux constituants de la gousse du caroubier et représentent respectivement 90% et 10% de son poids total. La composition chimique de la pulpe dépend en général du cultivar, du climat, de l'origine et parfois de la période de récolte. (Albanell et al., 1991 ; Battle et Tous, 1997 ; Biner et al., 2007 ; Avallone et al., 1997 ; Mahtout et al., 2018).

III.1.1. Composition chimique de la pulpe de caroube

III.1.1.1. Composition chimique générale de la pulpe de caroube

La gousse de caroube est caractérisée par une teneur élevée en sucres (environ 500 g/kg) (Petit et Pinilla., 1995). Elle est plus riche en sucre que la canne à sucre et la betterave sucrière ; par contre elle contient moins de protéines et de lipides. (Makris. D.P. et al., 2004).

La pulpe contient principalement du saccharose, du fructose et du glucose. (Tab 05)

Tableau 05 : Composition chimique générale de la pulpe de caroube.

(Brassesco, M.E., & al. 2021)

Composant	Proportion (%)
Humidité	6.3 - 7.6
Protéine	1.7 - 5.9
Cendre	2.3 - 3.2
Graisse	0.2 - 4.4
Fibres alimentaires totales	11.7 - 47
Amidon	0.1
Glucides totaux	42 - 86
Fructose	2 - 7.4

Glucose	3 - 7.3
Saccharose	15 - 34
D-Pinitol	5.5 - 7
Tanins	18 - 20

III.1.1.2. Teneur en minéraux de la pulpe de caroube

La pulpe de caroube est riche en calcium, phosphore, potassium, magnésium etc... (Aafi, 1996 ; M.Kamal et *al.*, 2013).

Tableau 06 : Valeurs moyennes de la teneur en minéraux de la poudre de la caroube.

Minéral	mg/kg
Mn	10.24
Zn	24.71
Fe	381.80
Cu	4.84
Se	9.79
Ca	2123
Na	505.97
K	8637.64
P	2255.21
S	17 577.8

III.1.1.3. Teneur en vitamines de la pulpe de la caroube

Le tableau 07 représente la teneur en vitamines de la poudre de la caroube. (M.Kamal et *al.*, 2013).

Tableau 07 : Valeurs moyennes de la teneur en vitamines de la poudre de la caroube.

Vitamines	Unités
Vitamine liposoluble	µg/100 g
A	1 407
E	5 377
D	4.9
Vitamine hydrosoluble	mg/100 g
C	830.08
B2	0.38
Niacin	185.68
B6	23.80
Acide folique	41.97
B12	1.30

III.1.1.4. Teneur en acides aminés de la pulpe de caroube

La poudre de caroube contient des acides aminés essentiels, à savoir :

Tableau 08 : Valeurs moyennes de la teneur en acides aminés de la poudre de caroube. (*Owen et al., 2003*)

Acide aminé	Unité (g/100g MS)
Isoleucine	0.209
Leucine	0.442
Lysine	0.196
Méthionine	0.081
Phénylalanine	0.151
Théonine	0.271
Tryptophane	0.048
Valine	0.446

III.1.1.5. Composés phénoliques de la caroube

Les principaux polyphénols décrits pour les gousses de caroube sont des tanins condensés insolubles, fortement polymérisés, contenant un noyau de flave. 24 composés différents des polyphénols sont identifiés et isolés. Ces composés se groupent en :

- Acides phénoliques (acide cinnamique, acide coumarique, acide férulique.
- Acide syringique, acide gallique, méthyl gallate).
- Flavones (apigénine, chrysoeriol, tricétine 3',5'-diméthyl éther, lutéoline).

- Flavonols (quercétine, isorhamnétine, myricétine, kaempferol).
- Glycosides de flavonol (kaempferol-3-O- α -L- rhamnoside, quercétine-3-O- α -L- rhamnoside, quercétine arabinoside, myricétine-3-O- α -L- rhamnoside, glycoside de myricitine).
- Flavanones (naringénine).
- Isoflavone (génistéine).
- Gallotannins (1,6-di-O-galloyl- β -D-glucose, 1,2,6-tri-O-galloyl- β -D-glucose, 1,2,3,6-tétra-O- galloyl- β -D-glucose).(Owen *et al.*, 2003)

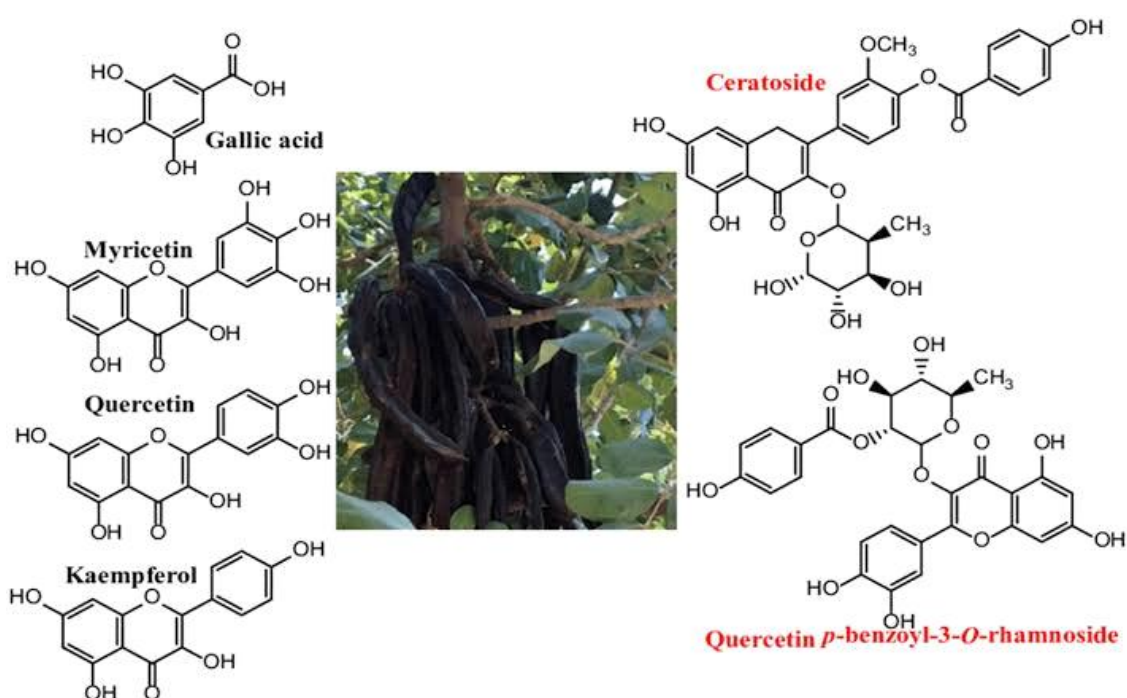


Figure 26 : Composés phénoliques majeurs trouvés dans les gousses et les feuilles de caroube. (Owen *et al.*, 2003)

III.1.2. Composition chimique des graines de caroube

Les graines de caroube étaient une source précieuse non seulement de composés phénoliques et d'antioxydants, mais aussi de protéines, de lipides, de galactomannane avec des propriétés fonctionnelles qui pourraient améliorer la valeur nutritionnelle des aliments dans lesquels ils sont incorporés. (Tab 09)

Tableau 09 : Composition chimique général de la graine de caroube. (Fidan H., & *al.*, en 2020).

Composants	Valeurs (m ± écart-type)
Lipides (%)	2.1 ± 0.01
Acide oléique	45 ± 0.4
Acide linoléique	32.4 ± 0.30
Acide palmitique	16.6 ± 0.15
Acide stéarique	4.7 ± 0.15
Protéines (%)	25.7 ± 0.18
Sucres (%)	
Saccharose	8.1 ± 0.04
Glucose	2.2 ± 0.01
Mannose	54 ± 0.50
Galactose	15.5 ± 0.14
Polyphénols totaux (mg/g MS)	1.76 ± 0.29
Flavonoïdes (mg/g MS)	0.30 ± 0.02

Tableau 10 : Valeurs moyennes de la teneur en minéraux de la graine de caroube (*Fidan H., & al., en 2020*)

Minéraux	(mg/kg MS)
Ca	8300 ± 30
Mg	894 ± 3
Mn	188 ± 1
Zn	124 ± 0,5
B9	0 ± 0,4
Fe	71 ± 0,2
Cu	49 ± 0,1

III.1.2.1. Embryon des graines du caroubier

L'embryon des graines du caroubier possède une valeur énergétique élevée due à son taux important de protéines principalement solubles dans l'eau et de lipides majoritairement insaturés. Il contient également un certain nombre d'enzymes : des endo-1,4- β -mannanases, des α -galactosidases et des β -mannosidases, susceptibles d'hydrolyser les galactomannanes lors, par exemple, d'un processus de germination. (Sébastien Gillet & *al.*2014)

III.1.2.2. Episperme des graines du caroubier

L'épisperme des graines du caroubier est considéré comme une source naturelle pour la production de polyphénols antioxydants.

III.1.2.3. Endosperme des graines du caroubier

L'endosperme des graines du caroubier est composé de polysaccharides de réserve (hémicelluloses) appelés galactomannanes qui constituent principalement la gomme de caroube.

Les galactomannanes sont constitués d'une chaîne principale de résidus d-mannopyranoses liés en β -(14) sur laquelle se greffent des résidus d-galactopyranoses uniques grâce à une liaison de type α -(16). (Sébastien Gillet & *al.*2014)

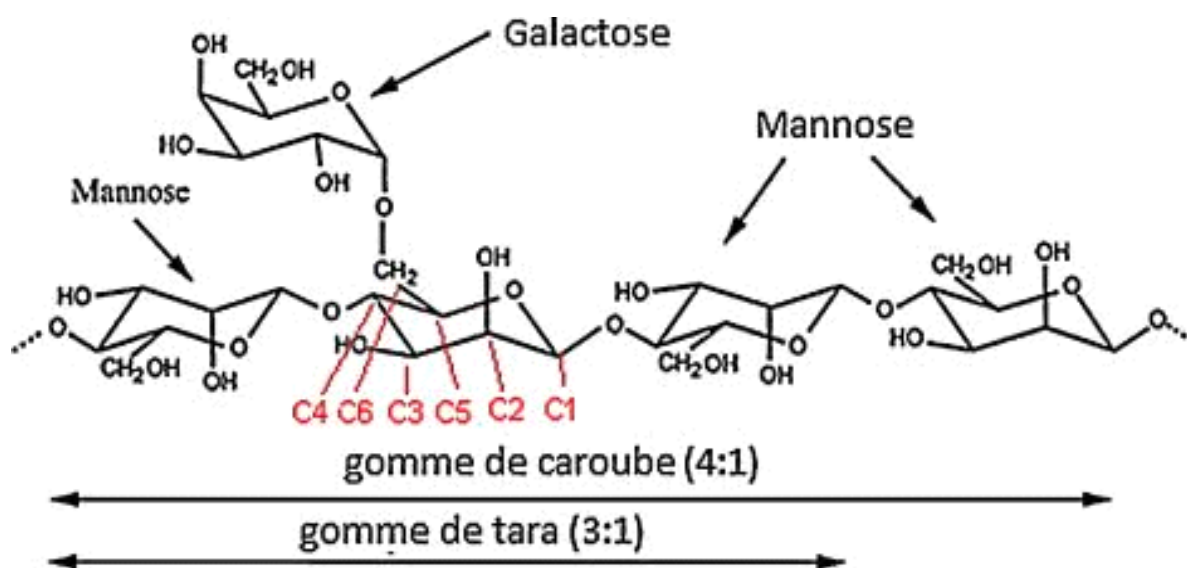


Figure 27 : Structure des galactomannanes de la gomme de caroube (Sébastien Gillet & *al.* 2014)

III.1.3. Composition chimique du sirop de caroube

Le sirop de la caroube, aussi appelé mélasse, est un produit traditionnel originaire de la région méditerranéenne, contenant une forte concentration de sucre, de composés phénoliques, de minéraux et une quantité considérable de d-pinitol par rapport aux autres légumineuses. Le sirop de caroube peut être une source appropriée de d-pinitol pour un usage médical.

Le d-pinitol peut être un indicateur pour la détection de toute adultération dans le sirop de caroube. (Nedim T., & *al.*, 2011)

Tableau 11 : Composition chimique du sirop de caroube. (Nedim T., & *al.*, 2011)

Composants	Valeurs (g/kg $\pm$ écart-type)
D-Pinitol	84.63 $\pm$ 10.73
Saccharose	385.90 $\pm$ 45.07
Glucose	152.44 $\pm$ 21.72
Fructose	162.03 $\pm$ 21.45

III.2. D-pinitol

III.2.1. Définition et caractéristiques du D-pinitol

Le D-pinitol est l'éther d'inositol le plus largement distribué dans les plantes. (Sánchez-Hidalgo M, & *al.* 2021)

- C'est un cyclitol, un polyol cyclique.
- Son nom chimique est 3-Omethyl-D-chiro-inositol;
- Sa formule moléculaire est C₇H₁₄O₆,
- Son poids moléculaire de 194,18 g/mol;
- Le point de fusion du D-pinitol est d'environ 187 °C ;
- Son point d'ébullition est de 317 $\pm$ 42,0 °C à 760 mmHg;
- Le D-pinitol a une solubilité plus élevée dans l'eau et il est légèrement soluble dans l'éthanol.
- C'est un composé hautement polaire et hydrophile. (Pandi, A.& *al.*, 2022)

III.2.2. Structure chimique du D-pinitol

Le pinitol a été découvert par Marcellin Berthelot en 1855 dans la résine de *Pinus lambertiana* Dougl. Sa structure a été établie en 1952 par dégradation en un dérivé de l'acide d(-)-tartrique. (Alassane A. 2004)

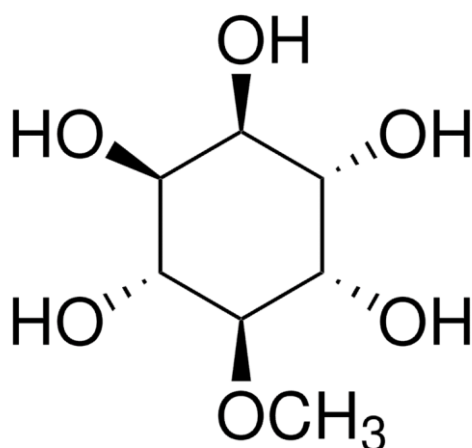


Figure 28 : Structure chimique du D-pinitol. (Pandi, A.& *al.*, 2022)

III.2.3. Biosynthèse du D-pinitol

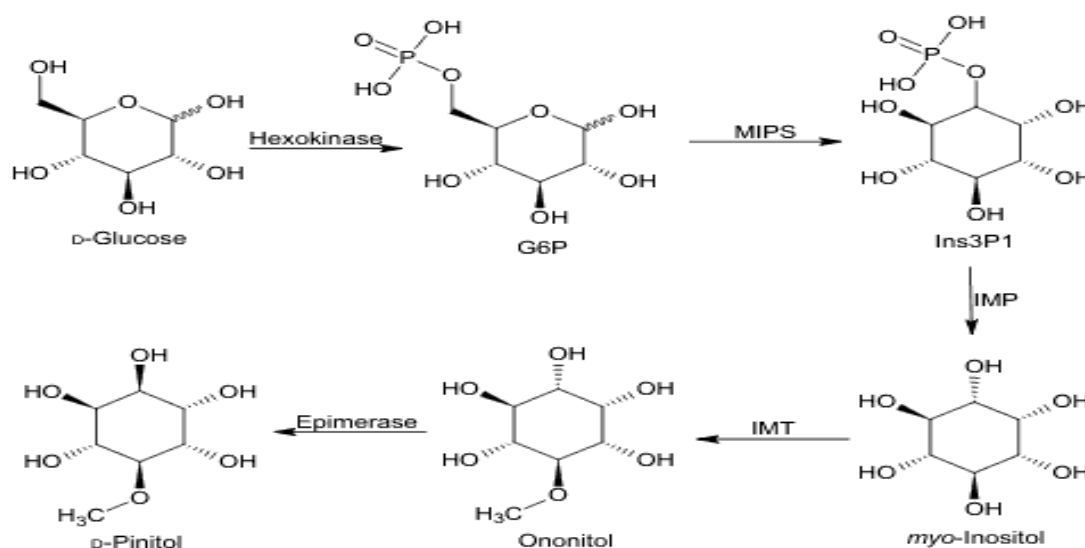


Figure 29 : Biosynthèse du D-pinitol chez les plantes par la voie Loewus.

G6P : d-glucose-6-phosphate ; IMP : inositol monophosphatase ;

IMT : inositol méthyltransférase ; Ins3P1 : 1-l-myoinositol-1-phosphate ;

MIPS : myo-inositol-1-l-phosphate synthase. (Dumschott K, & *al.*, 2019)

Chez les angiospermes, le D-pinitol a une biosynthèse relativement simple et courte qui se déroule via la voie Loewus. Le précurseur de la voie de biosynthèse est le glucose-6-phosphate, qui est converti en D-ononitol (1-D-4-O-méthyl-myo-inositol) via le myo-inositol. L'ononitol est épimérisé pour produire du D-pinitol via une épimérase D-ononitol en utilisant le NADPH comme cofacteur. (Dumschott K, & *al.*, 2019)

III.2.4. Différents inositols naturels isolés de la caroube

De la caroube, six inositols et leurs dérivés (éthers méthyliques) ont été isolés et caractérisés par Goulas, V. & *al.*, en 2016. Leurs structures sont illustrées dans la figure 30.

Le myo-Inositol est le composé le plus abondant de cette famille dans toutes les formes de vie, suivi par le D-Pinitol et son précurseur, le D-chiro-Inositol, dans le règne végétal. Le D-Bornesitol et le D-Sequoyitol sont relativement rares, et leurs propriétés sont presque inconnues. Le D-Ononitol a été étudié de manière très limitée. (Skøt, L. & *al.*, 1984 ; Sheveleva, E. & *al.*, 1997)

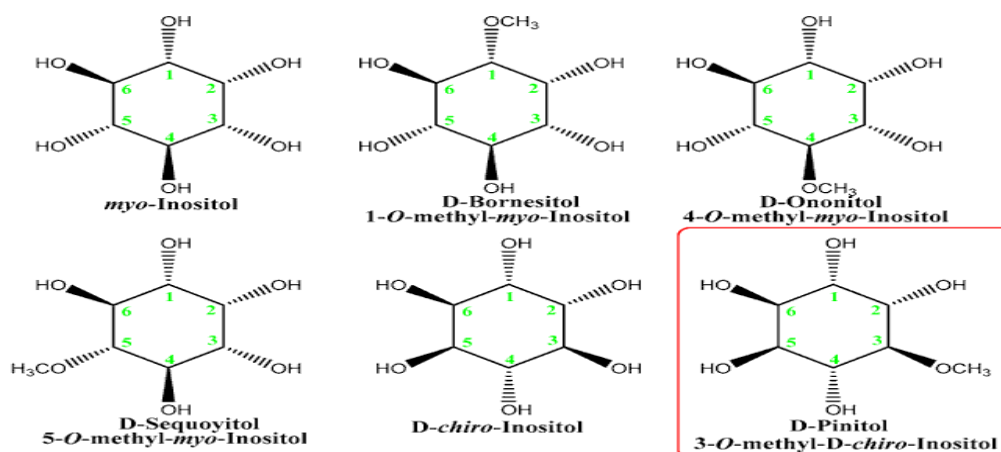


Figure 30 : Inositols et leurs éthers méthyliques isolés de la caroube. (Goulas, V.; & *al.*, 2016)

III.3. Rôle du D-Pinitol dans le caroubier

Le D-Pinitol est un inositol naturel que l'on trouve dans de nombreuses espèces végétales. (López-Gamero, A.J., & *al.*, 2020)

Il joue un rôle important chez les plantes en tant que modulateur cellulaire physiologique et défense chimique contre les conditions environnementales défavorables, telles que le déficit en

eau et un niveau élevé de salinité. (M. Sánchez-Hidalgo; 2021). La teneur en D-Pinitol de la caroube (gousses) est la plus élevée de toutes les plantes. (Kim, J.I. ; & *al.*,2005)

III.4. Effets anti diabétiques du D-pinitol

III.4.1. Absorption du D-pinitol administré par voie orale

Juan A. Navarro & *al.* (2020) ont réalisé des études préliminaires dans le plasma et le foie pour examiner l'absorption et la clairance du D-Pinitol administré par voie orale à des rats Wistar. L'analyse pharmacocinétique de l'administration orale de D-Pinitol a été obtenue en surveillant la concentration plasmatique de D-Pinitol à 0, 10, 20, 30, 60, 120, 240 et 360 min après administration orale d'une dose de 100 mg/kg à des rats Wistar mâles de 18 h de jeun.

Comme le montre la figure (31 A), les concentrations plasmatiques de Pinitol à jeun étaient inférieures au niveau de détection (minute 0). Après supplémentation, le D-Pinitol plasmatique est devenu détectable dès 10 min, et a culminé à 60 min (Tmax) montrant une absorption et une clairance rapides, avec une demi-vie ($t_{1/2}$) de 108 min.

La concentration hépatique de D-Pinitol était inférieure à des taux détectables à 0, 10 et 20 min, et devenait détectable à 30 min après administration orale. Un pic de concentration hépatique de D-Pinitol a été observé à 120 min (Figure 31 B), soit 1 h plus tard en ce qui concerne le Taux maximal plasmatique. Il est à noter qu'aucune accumulation n'a été détectée dans le foie, présentant une demi-vie ($t_{1/2}$) de 154 min, légèrement supérieure à la clairance plasmatique, suggérant soit un métabolisme rapide, soit une clairance du tissu hépatique.

L'analyse pharmacocinétique a montré que la prise orale de D- pinitol est facilement absorbée et rapidement détectée dans le plasma et le foie en quelques minutes, disparaissant pratiquement 6 h après son administration. (Juan A. Navarro & *al.* 2020)

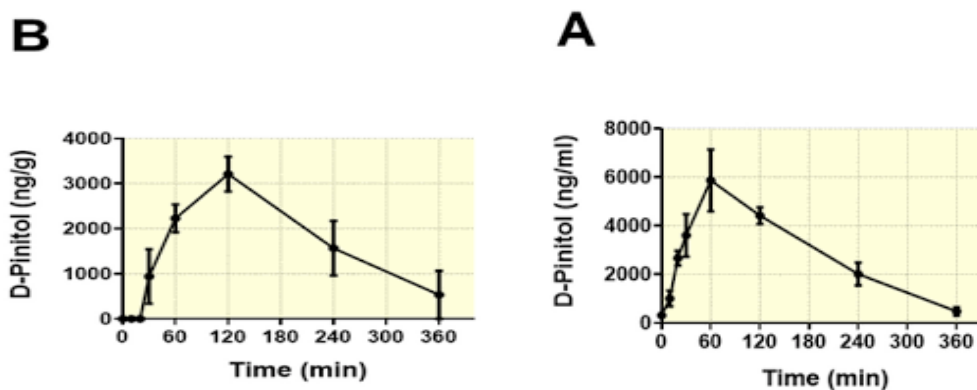


Figure 31 : Concentration du D-pinitol dans (A) plasma (ng/mL) et (B) tissu hépatique (ng/g), après charge orale (dose : 100 mg/kg). (Juan A. Navarro & *al.* 2020)

III.4.2. Stabilité gastrique du D-Pinitol

Parmi les produits naturels qui ont une activité de régulation de l'insuline, tels que les polyphénols, le D-Pinitol est plus stable dans les conditions gastriques biologiques. Cette propriété augmente sa biodisponibilité dans le corps humain. (Michell, R.H.,2008)

Le D-Pinitol est généralement stable, mais même s'il subit une hydrolyse du groupe méthoxy, le composé résultant est le chiro-Inositol, qui est également un régulateur actif de l'insuline. (Kim, I.-S.,& *al.*,2021)

III.4.3. Effet hypoglycémiant analogue à l'insuline du D-pinitol

Selon **Sarah H Bates, & *al.* (2009)** ; une étude a été faite sur des rats pour démontrer l'effet hypoglycémiant du D-pinitol (dans des conditions identiques) ; les données et les résultats sont les suivants ;

Les concentrations plasmatiques de glucose ont été mesurées chez des souris diabétiques à streptozotocine (STZ) après administration orale (p.o.) et intrapéritonéale (i.p.) de D-pinitol. Le transport du glucose a été mesuré dans les cellules musculaires L6 du rat par l'absorption de 2-désoxyglucose (2DG) :

▪ Effet aigu du D-pinitol

L'administration orale de D-pinitol (5, 10 et 100 mg.kg⁻¹) à des souris diabétiques STZ a entraîné une diminution progressive de la glycémie plasmatique sur 6 h. (Figure 32).

Étant donné que 100 mg.kg⁻¹ D-pinitol ont produit le plus grand effet hypoglycémiant sur 6 h, cette dose a été utilisée dans des études ultérieures.

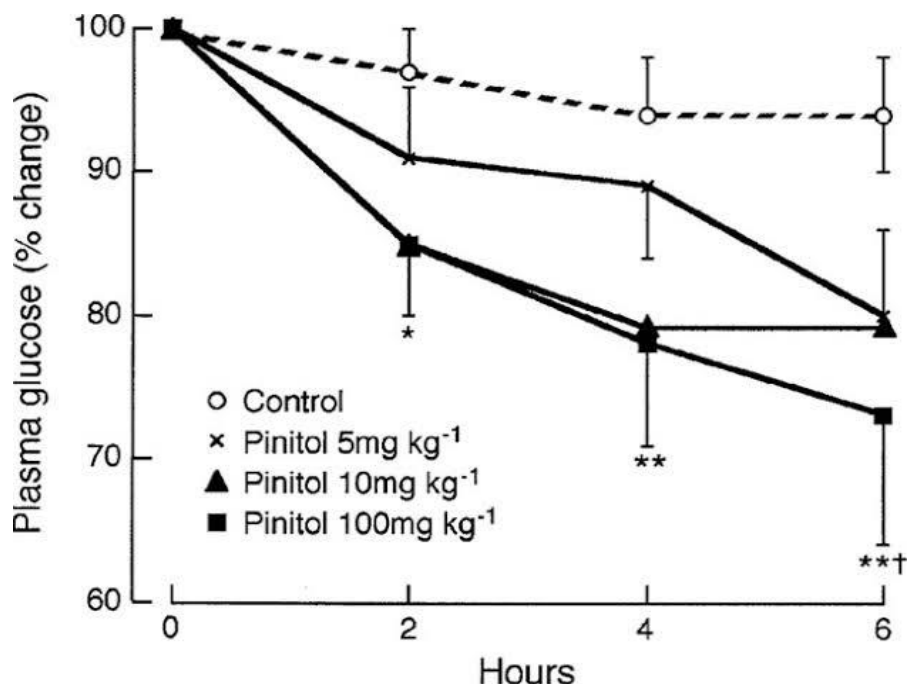


Figure 32 : Effet aigu du D-pinitol (5, 10 et 100) (Sarah H Bates, & *al.* 2009)

Les données sont exprimées en pourcentage de variation par rapport au temps zéro. La concentrations plasmatiques de glucose (mmol l⁻¹) au temps zéro étaient de 25.5 ± 2.6 , 23.6 ± 2.0 , 18.9 ± 2.4 et 25.3 ± 1.3 pour le témoin et de 5, 10 et 100 mg kg⁻¹ D-pinitol respectivement P < 0.05 , P < 0.02 contre le temps zéro, P < 0.05 contre le contrôle au même point de temps.

▪ Effet aigu du D-pinitol et de l'insuline

Le D-pinitol (100 mg.kg⁻¹ i.p.) a été administré aux souris diabétiques STZ. Après 6 h, lorsque la glycémie plasmatique a été diminuée de 20 % (P < 0.05), l'insuline (1 u kg⁻¹ i.p.) a été injectée.

La vitesse de disparition du glucose sur les 40 min après injection d'insuline était similaire dans les groupes D-pinitol (1.1 - 0.2 % par min) et le contrôle (1.3 - 0.2 % par min) sous insuline.

L'administration de D-pinitol (100 mg kg⁻¹ i.p.) à des souris diabétiques STZ a diminué la glycémie à 6 h de 21 % (P < 0.05), similaire à la diminution obtenue par administration orale de la même dose de D-pinitol.

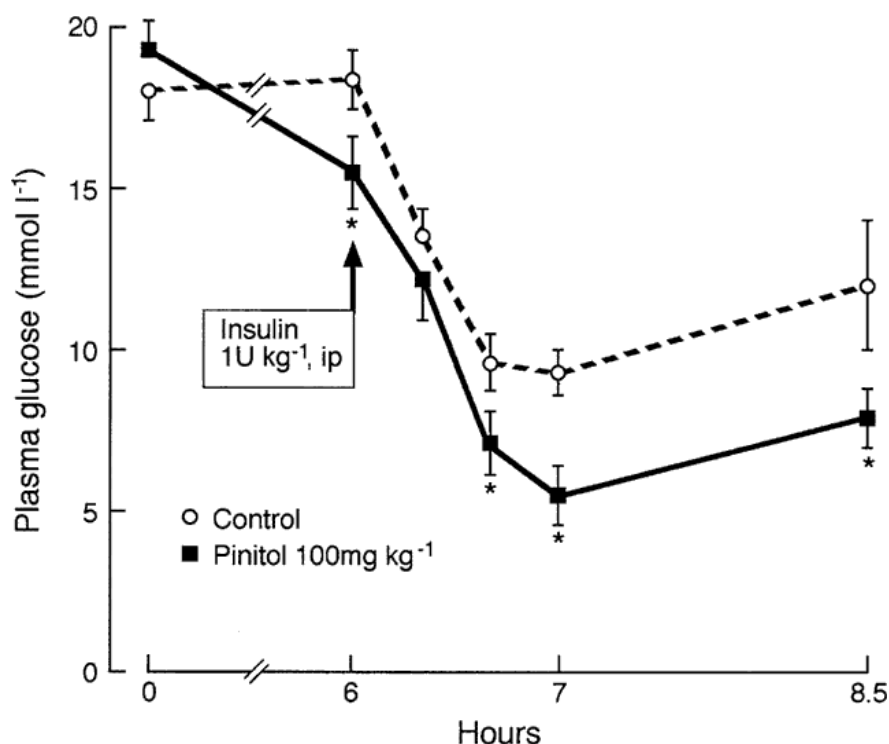


Figure 33 : Effet aigu du D-pinitol (100 mg.kg⁻¹ p.o.) sur la disparition du glucose plasmatique en réponse à l'insuline. (Sarah H Bates, & *al.* 2009)

La disparition plasmatique de glucose (6 h à 6 h 40 min) était de 1.3 ± 0.2 et de $1.1 \pm 0.2\%$ par minute pour le témoin et le D-pinitol respectivement. Les valeurs sont (mean $\pm$ s.e.mean) n=6. $P < 0.05$ par rapport au contrôle au même point temporel.

▪ Effet chronique du D-pinitol

L'administration chronique de D-pinitol (100 mg.kg⁻¹ i.p. deux fois par jour) à des souris diabétiques STZ a réduit la concentration moyenne de glucose plasmatique de 14.2 mmol.l⁻¹ à 10 mmol.l⁻¹ après 1 jour .

La diminution de la concentration plasmatique de glucose a été maintenue pendant les 11 jours de traitement par le D-pinitol.

Lorsque le D-pinitol a été arrêté, les concentrations plasmatiques de glucose ont augmenté après 1 jour jusqu'à la valeur de près du prétraitement.

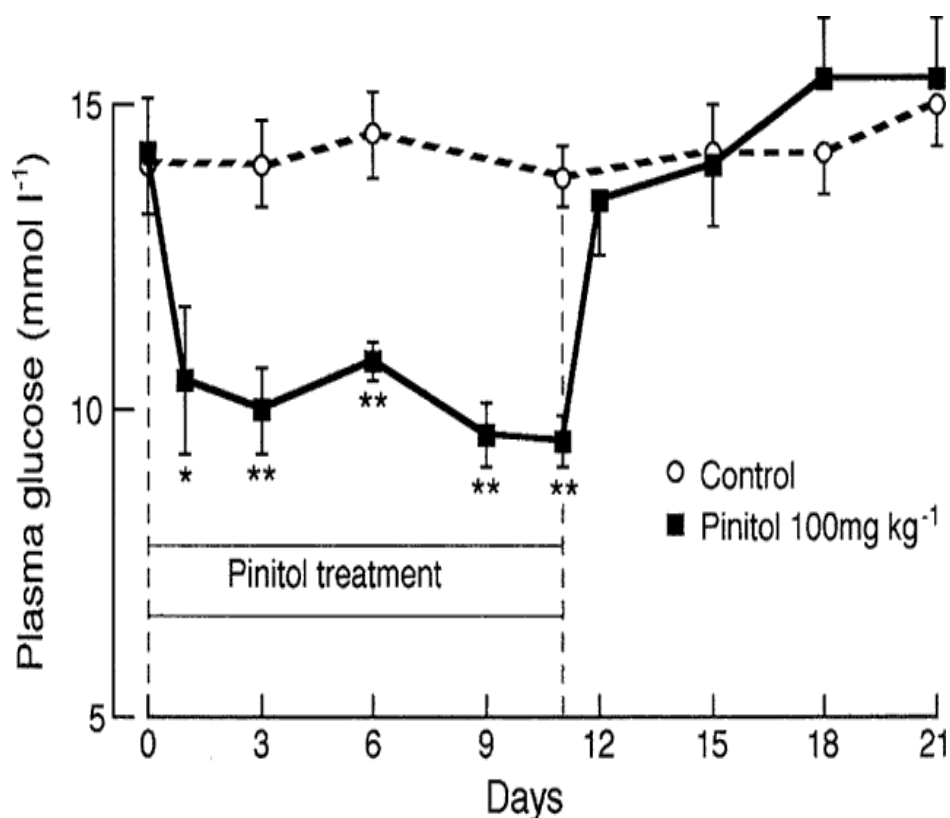


Figure 34 : Effet chronique du D-pinitol (100 mg.kg⁻¹ i.p. deux fois par jour) sur la glycémie chez les souris diabétiques STZ. (Sarah H Bates, & *al.* 2009)

Les valeurs sont (mean ± s.e) n=5, P < 0.05, P < 0.02 en fonction du temps zéro et du contrôle au même point temporel.

▪ Effet aigu du D-pinitol sur les souris normales

L'administration orale de D-pinitol (100 mg.kg⁻¹) à des souris non diabétiques normales n'a pas modifié significativement les concentrations de glucose plasmatique basale ou d'insuline sur 4 h.

▪ Incubation des cellules musculaires L6

Les myotubes L6 sont incubées pendant 4 h avec de l'insuline (10⁻⁸ M), du D-pinitol (10⁻³ M) et/ou de l'inhibiteur de la phosphatidylinositol 3-kinase LY294002 (10⁻⁵ M) en présence du 2-desoxy-glucose et dans des conditions physiologiques convenables et identiques.

Le D-pinitol et l'insuline ont provoqué chacun une absorption significative du 2DG par les myotubes L6.

Le LY294002 a exercé une inhibition sur l'insuline et sur le D-pinitol.

L'absorption du 2DG par les myotubes L6, a été exprimée en pourcentage par rapport au témoin (100%).

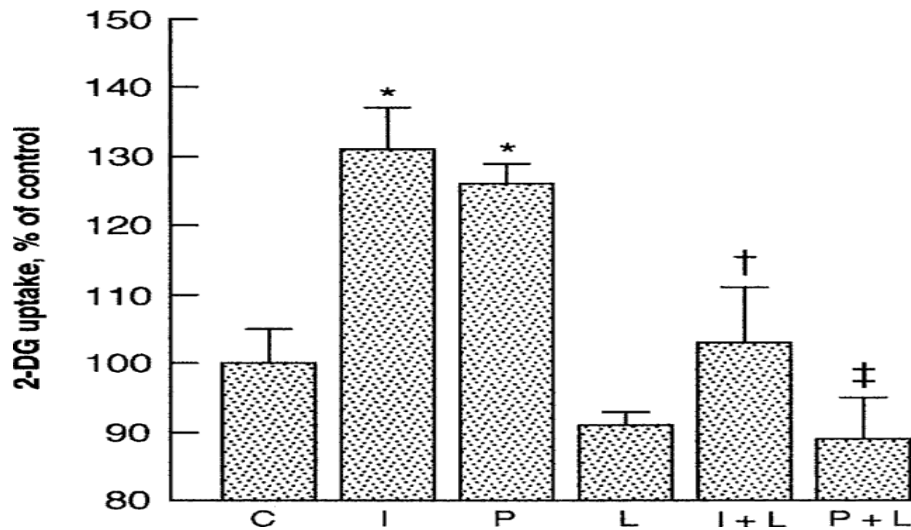


Figure 35 : Recapture de 2-désoxy-glucose (2DG) par des myotubes L6 incubées pendant 4h. C, contrôle, I, insuline ; P, D-pinitol; L, LY294002. (Sarah H Bates, & *al.* 2009)

D'après cette étude, le D-pinitol a exercé un effet antihyperglycémiant aigu et chroniquement présent dans le modèle murin de diabète hypo insulinique et chroniquement induit par la STZ.

Le D-pinitol a également augmenté de façon considérable le transport de 2DG par les cellules musculaires L6 (mais pas insulino-stimulée).

L'inhibiteur (LY294002) de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), a permis d'éviter une absorption de 2 DG stimulée par l'insuline ; il a également empêché la stimulation de la captation 2DG par le D-pinitol (10^{-3} M).

Ces résultats confirment que le D-pinitol peut exercer un effet analogue à celui de l'insuline pour améliorer le contrôle glycémique chez les souris hypoinsulinémiques diabétiques STZ.

Le D-pinitol peut agir via une voie post-récepteur de l'action de l'insuline affectant l'absorption du glucose. (Sarah H Bates, & *al.*, 2009)

III.4.4. Mécanismes mimétique et sensibilisant à l'insuline du D-pinitol

Plusieurs travaux sont réalisés sur l'activité du D-Pinitol en tant que régulateur de l'insuline. Ces recherches concluent que le D-Pinitol a deux mécanismes d'action en tant que régulateur de l'insuline : l'insuline sensibilisante et l'insuline mimétique. (López-Gambero, A.J. & *al.*, 2020)

D.M.Vera & al (2023), ont été proposé un schéma pour expliquer le mécanisme d'action du D-pinitol dans la signalisation et la mimécité de l'insuline. (figure 36)

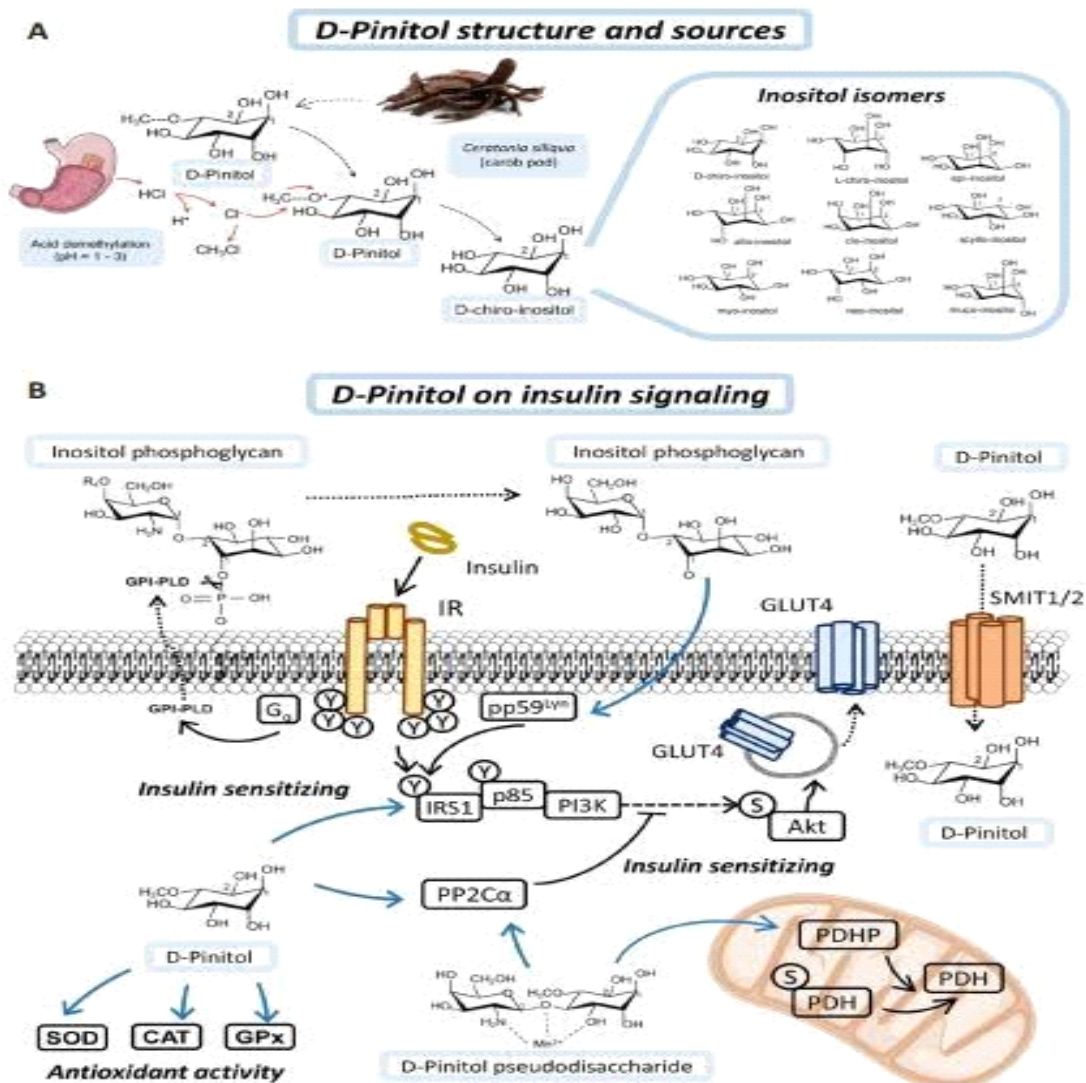


Figure 36 : D-pinitol et son mécanisme d'action dans la signalisation de l'insuline. (Dina Medina-Vera & *al*;2023)

Interprétation du schéma

A. Structure et sources du D-pinitol

Structure chimique du D-pinitol (C₇H₁₄O₆) et du D-Chiro-inositol ; sa forme 3-O-méthyl obtenue par hydrolyse acide dans l'estomac, qui fait partie de 9 isomères différents de l'inositol. Malgré la conversion potentielle du D-Pinitol en D-chiro-inositol dans le milieu acide de l'estomac, une quantité importante de D-Pinitol est incorporée dans la circulation sanguine, pouvant agir comme un ingrédient nutritionnel actif.

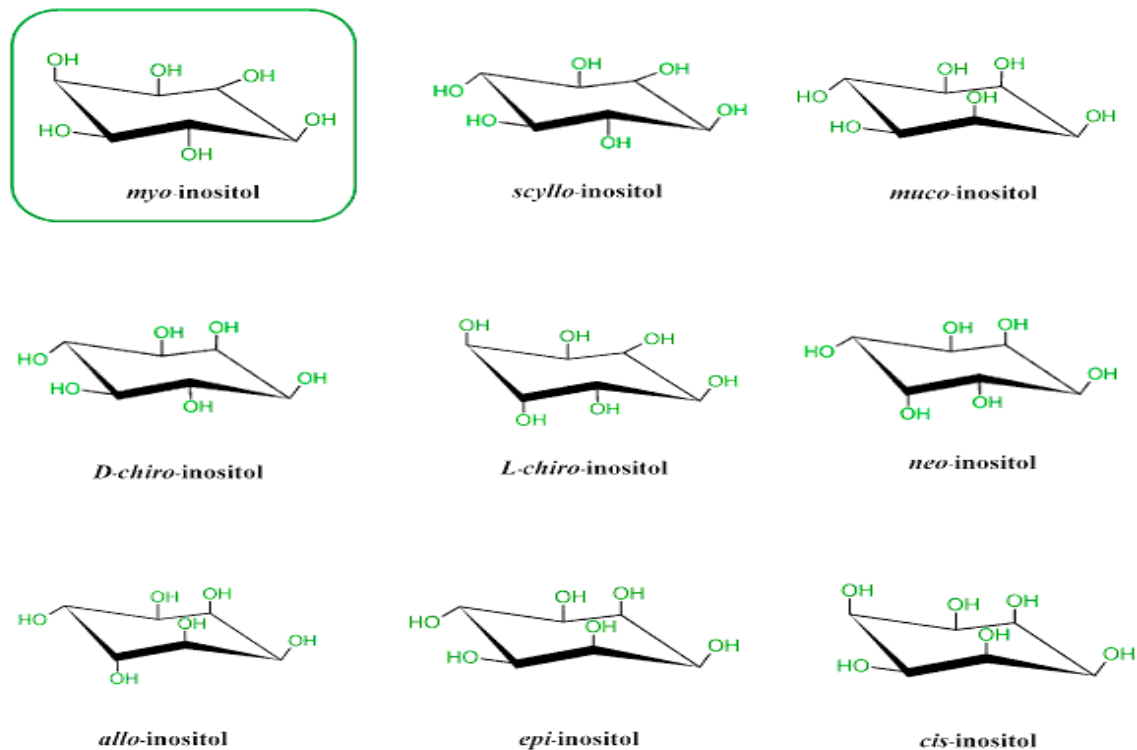


Figure 37 : Structure chimique des 9 isomères de l'inositol. (Nanthaphop Thongmaen,2020)

B. Mécanismes d'action proposés du D-Pinitol sur la signalisation de l'insuline, la sensibilité à l'insuline, l'activité anti-oxydante et le métabolisme mitochondrial

▪ **Signalisation de l'insuline via le récepteur de l'insuline(IR)**

- L'insuline se lie à son récepteur(IR) à la surface cellulaire et déclenche une cascade de phosphorylation.
- Cette activation conduit à la phosphorylation du substrat du récepteur de l'insuline (IRS1), qui active ensuite la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K).
- PI3K active à son tour une kinase clé (AKt), favorisant la translocation du transporteur de glucose GLUT4 à la membrane plasmique, ce qui augmente l'absorption du glucose par la cellule.

- L'activation insulinique de la sous-unité Gq alpha (Gq) du récepteur couplé aux protéines G via une signalisation non canonique stimule la glycosylphosphatidylinositol phospholipase D (GPI-PLD), médiant la libération de phosphoglycanes d'inositol liés à la membrane, qui médient l'activation du récepteur de l'insuline (IR) via la kinase spécifique de la tyrosine Lyn (pp59Lyn).

▪ **Rôle du D-Pinitol dans la sensibilisation à l'insuline**

- Le D-Pinitol est transporté dans les cellules par l'intermédiaire de transporteurs spécifiques de myo-inositol sodique 1/2 (SMIT1/2).
- Le D-Pinitol agit comme un sensibilisateur à l'insuline, en renforçant la signalisation de l'insuline en stimulant IRS1, PI3K et AKt, ce qui améliore l'absorption du glucose.
- Il peut également activer la protéine phosphatase 2C alpha (PP2Ca), un médiateur secondaire de la signalisation de l'insuline, qui joue un rôle dans l'activation de certaines enzymes impliquées dans le métabolisme énergétique.

▪ **Effets antioxydant du D-pinitol**

Le D-pinitol augmente l'activité de plusieurs enzymes anti oxydantes :

SOD (superoxyde dismutase), CAT (catalase), GPx (glutathion peroxydase).

Cette action conduit à réduire le stress oxydatif, souvent élevé dans le diabète et les états de résistance à l'insuline.

▪ **Rôle mitochondrial et métabolisme énergétique**

- Le D-pinitol, via ses métabolites (pseudodisaccharides, glycanes), active la phosphatase de la pyruvate déshydrogénase(PDHP), ce qui stimule la pyruvate déshydrogénase(PDH).
- Cela favorise l'entrée du pyruvate dans le cycle de krebs, améliorant la production d'énergie mitochondriale et la gestion du glucose.

▪ **Synthèse du glycogène :**

D-pinitol via l'activation de PP2Ca, favorise également la synthèse du glycogène, permettant un meilleur stockage du glucose sous forme de glycogène hépatique et musculaire.

Ce schéma met en évidence le rôle central du D-pinitol comme agent sensibilisateur à l'insuline et antioxydant. (Dina Medina-Vera & *al* ; 2023)

III.5. Toxicité du D-pinitol

Les études de toxicité aiguë chez la souris ont révélé que le D-pinitol n'induisait aucune mortalité et qu'une dose allant jusqu'à 2000 mg/kg de poids corporel était tolérable chez l'animal. Des études cliniques ont également montré que le D-pinitol était bien toléré chez l'homme jusqu'à 1200 mg/jour (Anandakumar Pandi, & *al.*2022).

III.6. Effet du D-pinitol sur l'amélioration des complications du diabète

III.6.1. Effet du D-pinitol sur les ulcères du pied diabétique

Les ulcères du pied diabétique représentent une complication grave du diabète, entraînant souvent une amputation et des taux de mortalité élevés. Actuellement, il n'existe aucun traitement pour les ulcères du pied diabétique autre que les antibiotiques et les pansements.

Dans une étude, **Jinsick K., & *al***, (2024) ont évalué les effets cicatrisants d'un agent antidiabétique, le D-pinitol, dans des fibroblastes dermiques humains (HDF) endommagés par des lipopolysaccharides (LPS) et des modèles de rats diabétiques induits par la streptozotocine (STZ) avec une plaie au pied. Leurs résultats ont indiqué que le D-pinitol améliorait la migration cellulaire, la prolifération et la cicatrisation des plaies en activant Nrf2, atténuant ainsi le stress oxydatif et les réponses inflammatoires au site de la plaie. De plus, le pinitol a restauré le métabolisme énergétique mitochondrial, a diminué l'activité de la métalloprotéinase matricielle (MMP) et a augmenté le dépôt de collagène. De plus, le D-pinitol a facilité l'angiogenèse, contribuant à améliorer la cicatrisation des plaies.

Pris ensemble, ces résultats suggèrent que le D-pinitol pourrait être un agent thérapeutique prometteur pour le traitement des ulcères du pied diabétique. (Jinsick K., & *al.*, 2024)

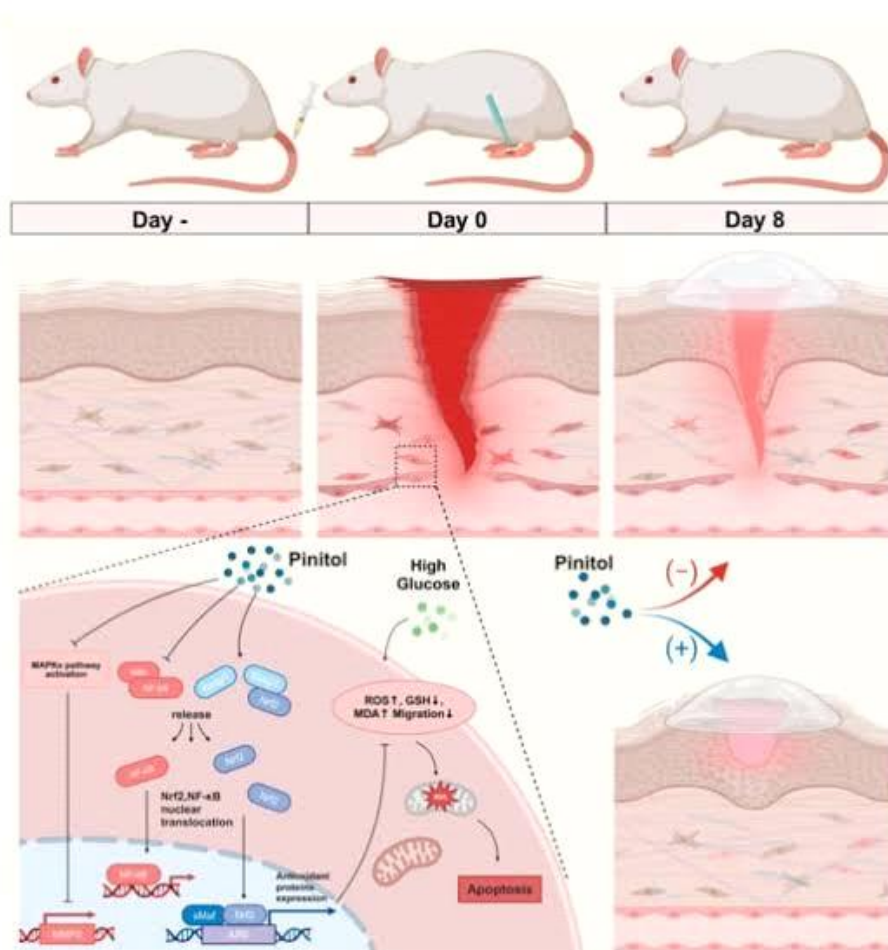


Figure 38 : Représentation schématisée du traitement médié par le pinitol pour les ulcères du pied diabétique. (Jinsick K., & *al.*, 2024)

III.6.2. Effet du D-pinitol sur le stress oxydatif et altération de l'ultrastructure du tissu hépatique chez les rats diabétiques

Selon **Selvaraj S., & *al.*** (2010) l'administration orale de D-pinitol (50 mg/kg p.c.) à des rats diabétiques STZ a entraîné une atténuation significative ($p < 0.05$) de la glycémie, de l'hémoglobine glycosylée et des marqueurs pro-inflammatoires tels que le $\text{TNF-}\alpha$, l' $\text{IL-1}\beta$, l' IL-6 , l'unité $\text{NF-}\kappa\text{B}$ p65 et l'unité NO et une élévation significative ($p < 0.05$) du taux plasmatique d'insuline. De plus, le D-pinitol a provoqué une augmentation significative des niveaux d'antioxydants non enzymatiques du tissu hépatique et des activités antioxydantes enzymatiques des rats diabétiques avec une diminution significative ($p < 0.05$) de la formation de peroxydes lipidiques et d'hydroperoxydes, démontrant ainsi le rôle protecteur du D-pinitol sur les tissus hépatiques contre les lésions hépatiques induites par le stress oxydatif.

Ces observations biochimiques ont été complétées par un examen histologique et ultrastructural d'une coupe de foie.

Ainsi, cette étude démontre la nature hépatoprotectrice du D-pinitol en atténuant les cytokines pro-inflammatoires médiées par l'hyperglycémie et le stress oxydatif. (Selvaraj S., & *al.*, 2010)

III.6.3. Effet du D-pinitol sur l'ostéoporose diabétique (OD)

L'une des complications du diabète est l'incidence de l'ostéoporose chez les patients diabétiques qui est supérieure à 60 %. (Hamann, C. & *al.*, 2012)

Selon **Xinxin L. et Tomoyuki K.** (2023) le D-pinitol a exercé un puissant effet protecteur sur les souris atteintes d'ostéoporose diabétique (**OD**), car 5 semaines de traitement au D-pinitol a normalisé le FBG, a augmenté le poids sec du fémur, le taux osseux spongieux et le contenu minéral osseux de manière significative.

Par conséquent, ces résultats suggèrent que l'apport quotidien de D-pinitol pourrait être une stratégie efficace pour le traitement de l'ostéoporose diabétique. (Xinxin L. et Tomoyuki K., 2023)

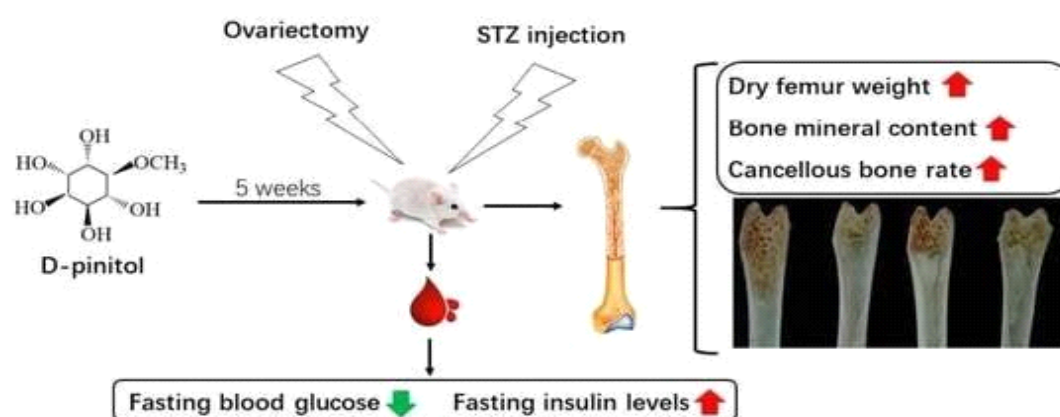


Figure 39 : Effet du D-pinitol sur l'ostéoporose diabétique (OD). (Xinxin L. et Tomoyuki K., 2023)

III.6.4. Effet antihyperlipidémique du D-pinitol chez des rats diabétiques

Anu Geethan, (2008), a étudié l'effet du D-pinitol sur les lipides et les lipoprotéines chez des rats Wistar diabétiques de type 2, induits par la streptozotocine injectée en une dose unique de 40 mg/kg de poids corporel en i.p. Ces rats diabétiques STZ ont montré une augmentation

significative ($p < 0.05$) des taux de glucose dans le sang et de cholestérol total, de triglycérides, d'acides gras libres et de phospholipides dans le sérum, le foie, les reins, le cœur et le cerveau. Les taux de cholestérol LDL et VLDL ont été significativement augmentés, et le taux de cholestérol HDL a été significativement diminué chez les rats diabétiques.

L'administration orale de D-pinitol à des rats diabétiques STZ a montré une diminution significative ($p < 0.05$) des taux de glucose sanguin et de cholestérol total, de triglycérides, d'acides gras libres, et des phospholipides dans le sérum, le foie, les reins, le cœur et le cerveau.

Le D-pinitol a également abaissé de manière significative ($p < 0.05$) les taux de cholestérol LDL et VLDL et a augmenté significativement ($p < 0.05$) le taux de cholestérol HDL dans le sérum des rats diabétiques.

Ainsi, cette étude a clairement montré l'effet antihyperlipidémique du D-pinitol chez des rats diabétiques de type II induits par STZ. (P. K. M. Anu Geethan, 2008)

III.6.5. Effet du D-pinitol sur les altérations rénales chez les rats STZ

Sivakumar et al. (2010) ont étudié la fonction de protection rénale du D-pinitol chez les rats Wistar diabétiques STZ, injectés par une dose unique de STZ (50 mg/kg de poids corporel/ i.p.) pour endommager la fonction rénale.

Le D-pinitol a été supplémenté par voie orale pendant 30 jours à la dose de 50 mg/kg de poids corporel.

Les taux d'urée sérique (45.18 ± 1.34 mg/dl), d'acide urique (7.06 ± 0.28 mg/dL) et de créatinine (1.23 ± 0.61 mg/dL) ainsi que les produits finaux de glycation avancés (AGE) ont été significativement augmentés ($P < 0.05$) chez les rats diabétiques STZ par rapport aux rats témoins (urée 22.77 ± 0.78 ; acide urique 2.62 ± 0.19 ; créatinine 0.41 ± 0.31 mg/dL) ;

Les taux de MDA rénal, d'hydroperoxydes et de protéines carbonyles ont augmenté et les antioxydants SOD (9.44 ± 0.73), CAT (20.93 ± 1.03), GPx (4.04 ± 0.21), GST (2.44 ± 0.17), GSH (20.75 ± 0.88), vitamine C (0.49 ± 0.33) et vitamine E (0.44 ± 0.21) ont diminué chez les rats exposés à la STZ.

Les rats traités par D-pinitol ont effectivement ($P < 0.05$) diminué la peroxydation des lipides et amélioré les antioxydants cellulaires SOD (14.34 ± 0.43), CAT (34.49 ± 1.10), GPx (6.93 ± 0.09), GST (6.10 ± 0.13), GSH (30.83 ± 0.69), vitamine C (0.95 ± 0.36), vitamine E

(0.88 x 0.37) par rapport aux rats STZ; avec une diminution significative ($p < 0.05$) des taux d'urée d'acide urique et de créatinine.

L'analyse histopathologique du rein a montré une hypertrophie des cellules de revêtement des tubules rénaux, de l'infiltration de graisses, des touffes capillaires et une grande surface d'hémorragie et d'infiltration lymphocytaire chez les rats induits par STZ.

Les études TEM ont révélé des glomérules plus grands et dilatés, un épaissement partiel de la capsule de Bowman, un gonflement des mitochondries et une vacuolisation chez les rats STZ.

Le groupe des rats supplémentés en D-pinitol a montré une amélioration significative de l'architecture cellulaire rénale avec des anomalies réduites.

Les résultats de cette étude ont révélé que le D-pinitol a remarquablement diminué le stress oxydatif induit par l'hyperglycémie induite par la STZ par sa fonction antioxydant prometteuse. (Sivakumar & *al.* 2010)

III.6.6. Effet du D-pinitol sur la cardiopathie diabétique

Li et al. (2021) ont étudié l'effet du D-pinitol sur la cardiopathie diabétique chez les souris SAMP8 et SAMR1. Ces souris ont reçu pendant cinq jours consécutifs la dose de STZ de 50 mg/kg de poids corporel/ i.p. pour induire un diabète et une cardiopathie.

Le D-pinitol (150 mg/kg de poids corporel) a été administré pendant 10 semaines par voie orale de gavage.

Une diminution significative ($p < 0.05$) du poids corporel (27 %) et une augmentation de la glycémie à jeun (28.4 ± 0.02 mmol/L) ont été observées dans le groupe diabétique par rapport au groupe contrôle normal.

Ces modifications ont été nettement inversées dans les groupes supplémentés en D-pinitol avec une augmentation du poids corporel jusqu'à 76 % et les taux de glucose dans le sang à jeun ont diminué (10.3 ± 0.01 mmol/L) par rapport au groupe diabétique.

La fibrose cardiaque a été évaluée par la coloration de Masson qui a montré une augmentation du fibroblaste cardiaque avec une augmentation de la synthèse du collagène et

une hypertrophie cardiaque chez les souris diabétiques STZ. Ces anomalies ont été réduites chez les souris traitées par D-pinitol par rapport aux souris diabétiques.

Chez les souris diabétiques, l'expression de l'ARNm de la chaîne lourde de la bêta-myosine cardiaque, (bêta-CMH), du peptide natriurétique cérébral (BNP) et du peptide natriurétique auriculaire (ANP) s'est avérée augmenter ; les taux cytoplasmiques et nucléaires de Nrf2 ont diminué ; les taux de MDA cardiaques ont augmenté avec la diminution des antioxydants SOD, GPx et GSH. De plus, l'expression des protéines cardiaques de PI3k, d'Akt phosphore et de polymère phosphorique-mTOR a diminué dans le groupe induit par la STZ par rapport au groupe témoin. Toutes ces modifications ont été significativement ($P < 0.05$) inversées dans le groupe traité par le D-pinitol.

Ainsi, les observations de cette étude ont montré que la D-pinitol améliorait significativement le contrôle glycémique et les antioxydants cellulaires, améliorant ainsi la fonction cardiaque en réduisant l'apoptose myocardique et la fibrose par la voie de signalisation PI3k/Akt/mTOR. (Li & *al.* 2021)

III.6.7. Effet du D-pinitol sur la protection des pancréas chez les rats diabétiques STZ

Sivakumar & *al.* (2009) ont étudié l'effet du D-pinitol sur la protection du pancréas des rats diabétiques STZ :

Le diabète a été induit chez les rats en administrant une injection unique de la STZ (50 mg/kg de poids corporel) en i.p. Le D-pinitol (50 mg/kg de poids corporel) a été administré par voie orale à ces rats pendant 30 jours une fois par jour.

- Chez les rats diabétiques STZ, le FBG (mM) a été augmenté (15.99 ± 0.20), les taux de l'insuline plasmatique (U/ml) ont diminué (5.11 ± 0.28), l'hémoglobine (g/dl) a été diminuée (6.77 ± 0.20) et l'HbA1C (%) a été augmentée (13.73 ± 0.38) par rapport aux rats témoins : FBG (4.88 ± 0.12) ; insuline plasmatique (18.89 ± 0.78); Hb (14.41 ± 0.62); HbA1C (5.86 ± 0.26)

Le D-pinitol administré a significativement ($P < 0.05$) diminué le FBG (6.98 ± 0.13), augmenté les taux d'insuline (12.34 ± 0.74), augmenté les taux d'Hb (11.47 ± 0.48) et diminué l'HbA1C (8.55 ± 0.46).

- Chez les rats diabétiques STZ, augmentation des taux plasmatique et pancréatique de LPO (nM/ml) (10.98 ± 0.66 ; 81.17 ± 3.43) et d'hydroperoxydes (16.32 ± 0.63 ; 29.94 ± 1.45) par rapport aux rats témoins : LPO (3.57 ± 0.17 ; 45.13 ± 1.30) ; hydroperoxydes (7.65 ± 0.39 ; 13.51 ± 0.77). Le D-pinitol administré a significativement ($P < 0.05$) diminué les taux plasmatique et pancréatique de LPO (5.76 ± 0.27 ; 55.21 ± 1.85) et d'hydroperoxydes (10.41 ± 0.62 ; 18.85 ± 0.75)

- Les taux d'antioxydants enzymatiques pancréatiques ont diminué chez les rats diabétiques STZ : SOD (1.43×0.46), CAT (6.24×0.39), GPx (3.06×0.16), GST (1.37×0.10) par rapport aux rats témoins : SOD (5.39 ± 0.36), CAT (17.33 ± 1.00), GPx (7.65 ± 0.49), GST (4.95 ± 0.35).

Les taux de ces paramètres ont été significativement augmentés ($P < 0,05$) chez les rats STZ supplémentés en D-pinitol : SOD (3.99 ± 0.22), CAT (14.83 ± 0.71), GPx (5.72 ± 0.18), GST (4.07 ± 0.17).

- Les taux d'antioxydants non-enzymatiques : Vitamin C, Vitamin E, Ceruloplasmin, GSH ont été nettement diminués chez les rats diabétiques STZ par rapport aux témoins. Les taux de ces paramètres ont été significativement augmentés ($P < 0.05$) chez les rats STZ supplémentés en D-pinitol.

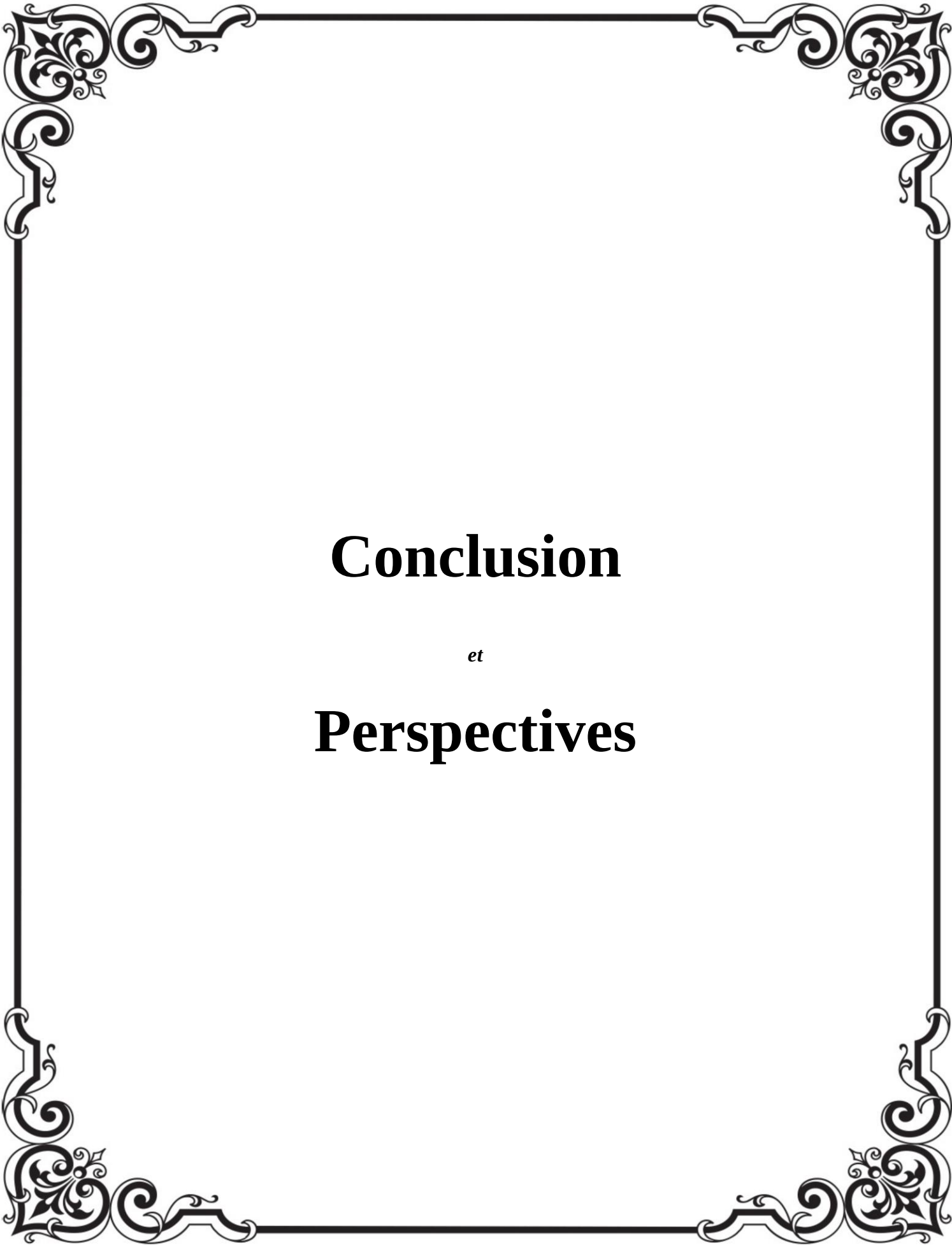
- De même, les taux sériques d'ASAT, d'ALAT et d'ALP ont été nettement augmentés chez les rats diabétiques STZ par rapport aux rats témoins. Ces taux ont été significativement ($P < 0.05$) restaurés à des niveaux proches de la normale après administration du D-pinitol.

- L'étude histologique du pancréas a montré une dégranulation intense des cellules bêta et une vacuolisation des îlots pancréatiques chez les rats diabétiques STZ. Les rats traités par D-pinitol ont montré une réduction de la dégranulation et de la vacuolisation.

Les résultats de cette étude ont démontré que l'effet antioxydant et anti-péroxydatif du D-pinitol était crucial pour protéger le pancréas contre le stress oxydatif induit par le diabète. (Sivakumar & *al.* 2009)



Figure 40 : Poudre blanche du D-pinitol. (*Anonyme, 2024*)



Conclusion

et

Perspectives

Conclusion

À travers une revue approfondie de la littérature et l'analyse de données expérimentales, notre travail a permis de mettre en lumière les multiples bénéfices du D-pinitol dans la prévention et l'atténuation des complications du diabète induit par la streptozotocine (STZ), un modèle largement utilisé pour simuler le diabète de type 1 ou de type 2 chez l'animal.

Les résultats étudiés ont montré que le D-pinitol possède un effet hypoglycémiant significatif, comparable à celui de l'insuline, sans pour autant en provoquer les effets secondaires. Il agit par des mécanismes mimétiques et sensibilisants à l'insuline, notamment via la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR, améliorant ainsi l'absorption cellulaire du glucose même en conditions d'hypoinsulinémie. Par ailleurs, son action antioxydante puissante, confirmée par l'augmentation des niveaux d'enzymes antioxydantes (SOD, GPx, GSH) et la réduction des biomarqueurs de stress oxydatif (MDA, NO), participe activement à la protection cellulaire contre les dommages induits par l'hyperglycémie chronique.

En outre, le D-pinitol a démontré des effets bénéfiques sur diverses complications secondaires du diabète, notamment :

- Les ulcères du pied diabétique, via la stimulation de la cicatrisation et de l'angiogenèse.
- La stéatose hépatique, par un effet hépatoprotecteur associé à la régulation des cytokines pro-inflammatoires.
- L'ostéoporose diabétique, par une amélioration significative de la densité minérale osseuse.
- La néphropathie diabétique, à travers la réduction des altérations glomérulaires et tubulaires.
- La cardiomyopathie diabétique, par une amélioration de la fonction myocardique et une réduction de la fibrose cardiaque.

- Protection du pancréas par un effet antioxydant et antipyroxydatif contre le stress oxydatif.

Tous ces effets confirment que le D-pinitol ne se limite pas à une action antidiabétique classique, mais qu'il offre un profil thérapeutique polyvalent, susceptible d'agir à la fois sur les mécanismes physiopathologiques du diabète et sur ses complications multiorganiques.

Néanmoins, malgré ces résultats prometteurs, plusieurs limites doivent être soulevées. D'abord, la majorité des données disponibles proviennent d'études in vitro ou in vivo sur des modèles animaux. La transposition de ces effets chez l'humain nécessite encore des essais cliniques rigoureux, randomisés et à grande échelle, pour confirmer l'efficacité, la tolérance, les doses optimales ainsi que l'innocuité à long terme du D-pinitol. De plus, l'interaction éventuelle avec d'autres traitements antidiabétiques, l'effet cumulatif ou synergique avec d'autres composés naturels ou l'alimentation, restent à explorer.

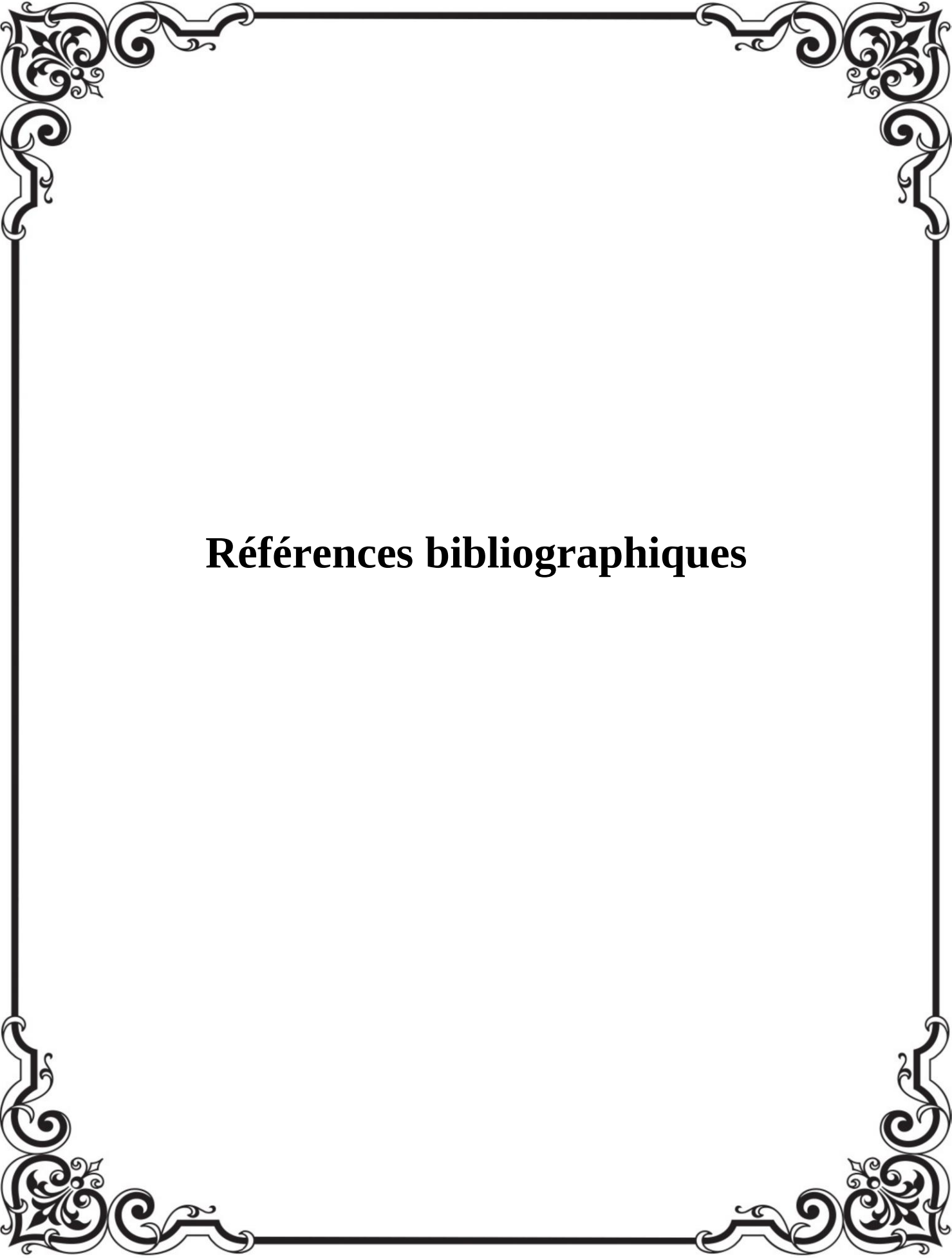
Perspectives

À l'avenir, plusieurs pistes de recherche pourraient être envisagées :

- Le développement de formulations pharmaceutiques ou nutraceutiques à base de D-pinitol, incluant des systèmes de libération contrôlée ou ciblée.
- L'intégration du D-pinitol dans une approche de médecine intégrative, alliant phytothérapie, hygiène de vie et suivi médical.
- L'exploitation des autres constituants bioactifs de la caroube, qui pourraient agir en synergie avec le D-pinitol.

Enfin, une exploration plus large de son impact potentiel sur d'autres maladies métaboliques liées au stress oxydatif, telles que l'obésité, les maladies neurodégénératives ou cardiovasculaires.

En conclusion, ce travail met en évidence l'intérêt thérapeutique du D-pinitol dans la lutte contre le diabète sucré et ses complications, soulignant la richesse des ressources naturelles en principes actifs potentiels. Il s'inscrit dans une dynamique de valorisation des produits naturels et de promotion d'approches alternatives innovantes, conjuguant science, nature et santé publique.



Références bibliographiques

Références bibliographiques

Aafi, A. (1996). Note technique sur le caroubier (*Ceratonia siliqua* L.). Centre National de la Recherche Forestière, Rabat.

ADA: American Diabetes Association. (2016). 2: Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 39(Suppl 1), S13-S22.

ADA, American Diabetes Association. (2014). Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*, 37(Suppl 1), 14-80.

ADA, American Diabetes Association. (2020). Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes Care*, 43 (Suppl 14), 14-22.

Ait Chitt, M., Belmir, H., & Lazrak, A. (2007). Production de plants sélectionnés et greffes de caroubier. *Bulletin de transfert de technologie en agriculture*, n° 153: 4p.

Alassane A., Idrissa M., Djibo A. K., Khalid I. (2004). Le d-pinitol isolé de *Limeum pterocarpum*. *Comptes Rendus. Chimie*, 7(10-11), pp. 989-991.

Albanell, E. (1990). Caracterizacion morfologica, composicion quimica y valor nutritivo de distintas variedades de garrofa (*Ceratonia siliqua* L.) cultivadas en espana. Tesis doctoral. Barcelona, Espana. pp. 209.

Anonyme, 2023. <http://a10.idata.over-blog.com//img-0365.jpg>

Antonowski, T., Osowski, A., Lahuta, L., Górecki, R., Rynkiewicz, A., & Wojtkiewicz, J. (2019). Propriétés bénéfiques pour la santé de certains cyclitols pour le syndrome métabolique et le diabète. *Nutriments*, 11, 2314.

A.N.R.H. (2004). Atlas pratique de l'Algérie, édition populaire de l'armée (EPA), pp116.

Avallone, R., Plessi, M., Baraldi, M., & Monzani, A. (1997). Determination of chemical composition of carob (*Ceratonia siliqua* L.): Protein, fat, carbohydrates, and tannins. *Journal of Food Composition and Analysis*, 10, 166-172.

Baba Aissa, F. (2000). Encyclopédie des plantes utiles, Flore d'Algérie et du Maghreb, Substances végétales d'Afrique d'Orient et d'Occident. EDAS:55.

- Batlle, I., & Tous, J.** (1988). Lineas de investigación sobre el algarrobo (*Ceratonia siliqua* L.) en el IRTA, Cataluña (España). In J. H. Brito De Carvalho (Ed.), *I Encorto Linhas de Investigaçao de Alfarroba* (pp. 92-104). AIDA.
- Batlle, I., & Tous, J.** (1997). Carob tree. *Ceratonia siliqua* L. Promoting the conservation and use of underutilized and neglected crops. Institute of Plant Genetic and Crops Plant Research.
- Belhadj, M., Arbouche, Z., Brouri, M., Malek, R., Semrouni, M., Zekri, S., Nadir, D., & Abrouk, S.** (2018). BAROMÈTRE Algérie : enquête nationale sur la prise en charge des personnes diabétiques. doi:10.1016/S1957-2557(19)30055-0, 26, 32.
- Benamar Benmahioul, Meriem Kaïd-Harche, & Florence Daguin.** (2011). Le caroubier, une espèce méditerranéenne à usages multiples: Forêt Méditerranéenne, t. XXXII, n° 1, P 52.
- Bertrand, P. Y.** (1991). Les noms des plantes au Maroc. Rabat: Editions Actes.
- Biner, B., Gubbuk, H., Karhan, M., Aksu, M., & Pekmezci, M.** (2007). Sugar profiles of the pods of cultivated and wild types of carob bean (*Ceratonia siliqua* L.) in Turkey. *Food Chemistry*, n° 100, pp 1453-1455.
- Bonnfont-Rousselot, D., Neudörffer, A., Legrand, A., et al.** (2004). 4-hydroxycinnamic ethyl ester derivatives and related dehydrodimers: Relationship between oxidation potential and protective effects against oxidation of low-density lipoproteins. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Vol 52, Num 7, pp 2084-2091, issn 0021-8561, 8 p. Article”35.
- Boublenza, I.** (2020). Étude des populations spontanées et cultivées du caroubier (*Ceratonia siliqua* L.) en Algérie [Thèse de doctorat, Université de Tlemcen p 106].
- Bouzouita, N., et al.** (2007). The analysis of crude and purified locust bean gum: A comparison of samples from different carob tree populations in Tunisia. *Food Chemistry*, 101, 1508-1515.
- Brassesco, M. E., Brandao, T., Silva, C., & Pintado, M.** (2021). Haricot caroube (*Ceratonia siliqua* L.): Une nouvelle perspective pour l'alimentation fonctionnelle. *Trends in Food Science & Technology*, 114, 310-322.
- Brutsaert, E. F.** (2023). Complications du diabète sucré. New York Medical College. Vérifié/Révisé oct. 2023 | Modifié nov. 2023.

- Bures, P., Pavlicek, T., Horova, L., & Nevo, E.** (2004). Microgeographic genome size differentiation of the carob tree, *Ceratonia siliqua*, at 'Evolution Canyon'. *Annals of Botany*, 93(5), 529-535. <https://doi.org/10.1093/aob/mch074>
- Caja, G.** (1985). La Garrofa: Composición, procesado y usos agroindustriales. Jornadas de la Garrofa. LLiria, Valencia, España.
- Capeau, J.** (2003). Voies de signalisation de l'insuline: mécanismes affectés dans l'insulino-résistance. *Insulin signaling: mechanisms altered in insulin resistance*, 19(8-9).
- Catarino, F. M., Correia, O. A., Webb, E., & David, M.** (1981). Morphological and physiological responses of the Mediterranean evergreen sclerophyll, *Ceratonia siliqua*, to different light intensities, 5-15.
- Cho, N. H., et al.** (2018). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 138, 271-281.
- Correia, P., & Martins-Loucao, M.** (2005). The use of macronutrients and water in marginal Mediterranean areas: The case of carob tree. *Field Crops Research*, 91, 1-6.
- Cryer, P. E.** (1999). Symptoms of hypoglycemia, thresholds for their occurrence, and hypoglycemia unawareness. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 28(3), 495-vi. [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(05\)70084-0](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(05)70084-0)
- Dakia, P.** (2003). Extraction et caractérisation de la gomme de caroube (*Ceratonia siliqua* L.). Mémoire: Faculté universitaire des Sciences agronomiques de Gembloux (Belgique).
- Dakia, P., Wathelet, B., & Paquot, M.** (2007). Isolation and chemical evaluation of carob (*Ceratonia siliqua* L.) seed germ. *Food Chemistry*, 102, p 1368-1374.
- Dakia, P., Wathelet, B., & Paquot, M.** (2008). Composition and physicochemical properties of locust bean gum extracted from whole seeds by acid and water dehuling pre-treatment. *Food Hydrocolloids*, 22, p 807-818.
- Davies, W. N. L., Orphanos, P. I., & Papaconstantinou, J.** (1971). Chemical composition of developing carob pods. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 22(2),p 83-86.

Daziano, G. (2021). Rôle du propeptide de la sortiline et de ses dérivés dans les mécanismes de survie de la cellule bêta pancréatique [Thèse de doctorat, Université Côte d'Azur]. NNT: 2021COAZ6025.

Durand, K. (2018). Diabète et stress oxydant [Thèse de doctorat d'état en pharmacie].

Dured Dardari. (2021). Impact de la normalisation rapide de l'hyperglycémie dans la physiopathologie de la neuroarthropathie de Charcot. Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay, France.

Evreinoff, V. A. (1947). Le caroubier ou *Ceratonia siliqua* L. Journal d'agriculture traditionnelle et de botanique appliquée, 27(299), 389-401.

Fadel, F., Fattouch, S., Tahrouch, S., Lahmar, R., Benddou, A., & Hatimi. (2011). The phenolic compounds of *Ceratonia siliqua* pulps and seeds (Les composés phénoliques des pulpes et des graines de *Ceratonia siliqua*). 2(3), 285-292.

FAOSTAT: The Statistics division of the Food and Agriculture Organization of the United Nations. (2013). www.faostat.fao.org.

Fidan, H., Stankov, S., Petkova, N., Petkova, Z., Iliev, A., Stoyanova, M., Ivanova, T., Jelyazkov, N., Ibrahim, S., Stoyanova, A., & Ercisli, S. (2020). Évaluation de la composition chimique, du potentiel antioxydant et des propriétés fonctionnelles des graines de caroube (*Ceratonia siliqua* L.). 57, 2404-2413.

FID Atlas du Diabète. (2025). 11ème édition.

Fry, A. (2012). Insulin delivery device technology 2012: Where are we after 90 years? Journal of Diabetes Science and Technology, 6, 947-953.

Fu, Z., Gilbert, E. R., & Liu, D. (2013). Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic beta-cell dysfunction in diabetes. Current Diabetes Reviews, 9(1), 25-53.

Gaouar, N. (2011). Étude de la valeur nutritive de la caroube de différentes variétés Algériennes. Mém mag en Agronomie, option: nutrition. Univ de Tlemcen, 95p.

Gasteyger, C., & Egli, M. (2006). Les antidiabétiques oraux: quelle place en 2006? doi:10.53738/REVMED.2006.2.68.1446.

Gondoin, A., Morzyglod, L., Desbuquois, B., & Burnol, A.-F. (2014). Contrôle de la signalisation et de l'action de l'insuline par la protéine Grb14. *Biologie Aujourd'hui*, 208(2), 119-136. <https://doi.org/10.1051/jbio/2014013>

Gosmanov, A. R., Gosmanova, E. O., & Kitabchi, A. E. (2021). Hyperglycemic crises: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. In K. R. Feingold, B. Anawalt, M. R. Blackman, et al. (Eds.), *Endotext*. MDText.com, Inc.

Goulas, V., Stylos, E., Chatziathanasiadou, M. V., Mavromoustakos, T., & Tzakos, A. G. (2016). Composants fonctionnels du fruit de la caroube: reliant l'espace chimique et biologique. *International Journal of Molecular Sciences*, 17, 1875.

Guendouz, R., & Mansori, K. (2022). Étude botanique et physique-chimie de l'écorce et de la feuille de caroubier. Thèse de doctorat en pharmacie, Université de Tlemcen.

Hamann, C., Kirschner, S., Günther, K.-P., & Hofbauer, L. C. (2012). Os, os doux - Fractures ostéoporotiques dans le diabète sucré. *Nature Reviews Endocrinology*, 8, 297-305.

Hansen, P. A., Gulve, E. A., Marshall, B. A., Gao, J., Pessin, J. E., Holloszy, J. O., & Mueckler, M. (1995). *Journal of Biological Chemistry*, 270(4), 1679-1684.

Hillcoat, D., Lewis, G., & Verdcourt, B. (1980). A new species of *Ceratonia* (Leguminosae-Caesalpinoideae) from Arabia and The Somali Republic. *Kew Bulletin*, 35(2), 261-271.

Hoffmann-Ostenhof, O., & Pittner, F. (1982). La biosynthèse du myo-inositol et de ses isomères. *Canadian Journal of Chemistry*, 60, 1863-1871.

Ibrahim, M., Abdel-Salam, F. F., & Farahat, E. (2020). Utilisation de la caroube (*Ceratonia siliqua* L.) Extrait en tant qu'ingrédient fonctionnel dans certains produits de confiserie. *Food and Nutrition Sciences*, 11(8). <https://doi.org/10.4236/fns.2020>

Ihara, Y., Toyokuni, S., Uchida, K., Odaka, H., Tanaka, T., Ikeda, H., Hiai, H., Seino, Y., & Yamada, Y. (1999). Hyperglycemia causes oxidative stress in pancreatic beta cells of GK rats, a model of type 2 diabetes. *Diabetes*, 48(4), 927-932.

IDF DIABETES ATLAS. (2019). <https://www.diabetesatlas.org/en/>

- Ibrahim, M., Abdel-Salam, F. F., & Farahat, E.** (2020). Utilisation de la caroube (*Ceratonia siliqua* L.) Extrait en tant qu'ingrédient fonctionnel dans certains produits de confiserie. *Food and Nutrition Sciences*, 11(8). <https://doi.org/10.4236/fns.2020.118054>
- Kahn, C. R.** (1985). Le mécanisme moléculaire de l'action de l'insuline. *Annual Review of Medicine*, 36, 429-451.
- Kamal, E. Y., El-Manfaloty, M. M., & Ali, H. M.** (2013). Assessment of proximate chemical composition, nutritional status, fatty acid composition and phenolic compounds of carob (*Ceratonia siliqua* L.). *Food and Public Health*, 3(6), 304-308.
- Kawamura, Y.** (2008). CAROB BEAN GUM, Chemical and Technical Assessment (CTA).
- Kido, Y., Nakae, J., & Accili, D.** (2001). The insulin receptor and its cellular targets. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. academic.oup.com.
- Kim, I. S., Kim, C.-H., & Yang, W.-S.** (2021). Physiologically active molecules and functional properties of soybeans in human health—A current perspective. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 4054.
- Kim, J. I., Kim, J. C., Joo, H. J., Jung, S. H., & Kim, J. J.** (2005). Determination of total chiro-inositol content in selected natural materials and evaluation of the antihyperglycemic effect of pinitol isolated from soybean and carob. *Food Science and Biotechnology*, 14, 441-445.
- Kim, J., Go, M. Y., Jeon, C. Y., Shin, J. U., Kim, M., Lim, H. W., & Shin, D. W.** (2024). Le pinitol améliore les ulcères du pied diabétique chez les rats diabétiques induits par la streptozotocine grâce à la régulation positive de la signalisation Nrf2/HO-1. *Antioxidants*, 14(1), 15. <https://doi.org/10.3390/antiox14010015>
- Kocherane, R., Krouchi, F., & Derridj, A.** (2016). Genetic resources of carob tree (*Ceratonia siliqua* L.) in Algeria: Insight from pod and seed morphology. *Revue Agrobiologia*, 9(2), 1581-1600.
- Krippeit-Drews, P., Kramer, C., Welker, S., Lang, F., Ammon, H. P., & Drews, G.** (1999). Interference of H₂O₂ with stimulus-secretion coupling in mouse pancreatic beta cells. *The Journal of Physiology*, 514, 471-481.

Linskens, H., & Scholten, W. (1980). The flower of carob. Portuguese Acta Biologica, 16, 95-102.

López-Gambero, A. J., Sanjuan, C., Serrano-Castro, P. J., Suárez, J., & Rodríguez de Fonseca, F. (2020). Les utilisations biomédicales des inositols: une approche nutraceutique du dysfonctionnement métabolique dans le vieillissement et les maladies neurodégénératives. Biomédicaments, 8, 295.

Mackenzie, R. W., & Elliott, B. T. (2014). Akt/PKB activation and insulin signaling: A novel insulin signaling pathway in the treatment of type 2 diabetes. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, 7, 55-64.

Mahdad, M. Y., & Gaouar, S. B. S. (2016). Le Caroubier (*Ceratonia siliqua* L.) dans le Nord-ouest de l'Algérie: Situation et perspectives d'amélioration. Germany: Editions Universitaires Européennes.

Mahtout, R., Ortiz-Martínez, V. M., Salar-García, M. J., Gracia, I., Hernández-Fernández, F. J., Pérez de los Ríos, A., ... & Lozano-Blanco, L. J. (2018). Algerian carob tree products: A comprehensive valorization analysis and future prospects. Sustainability, 10(1), 90.

Makris, D. P., & Kefalas, P. (2004). Carob pod (*Ceratonia siliqua* L.) as a source of polyphenolic antioxidants. Food Technology and Biotechnology, 42(2), 105-146.

Malardé, L. (2012). Activité physique et produits dérivés du soja: Intérêts dans la prise en charge du stress oxydant associé au diabète de type 1. Thèse de doctorat. Université Rennes 2, 49-52.

Martín-Timón, I., & Del Cañizo-Gómez, F. J. (2015). Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. World Journal of Diabetes, 6(7), 912-926. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i7.912>

Mathie, T., Bonnefond, A., Froguel, P., & Abderrahmani, A. (2018). Physiopathologie du diabète. doi:10.1016/S1773-035X(18)30145-X.

Michell, R. H. (2008). Dérivés de l'inositol: évolution et fonctions. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 9, 151-161.

- Miwa, I., Ichimura, N., Sugiura, M., Hamada, Y., & Taniguchi, S.** (2000). Inhibition of glucose-induced insulin secretion by 4-hydroxy-2-nonenal and other lipid peroxidation products. *Endocrinology*, 141(8), 2767-2772.
- Miyazawa, R., Tomomasa, T., Kaneko, H., & Morikawa, A.** (2004). Effect of locust bean gum in anti-regurgitant milk on the regurgitation in uncomplicated gastroesophageal reflux. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 38(5), 479-483.
- M. Kamal, Youssef, E., El-Manfaloty, M. M., & Ali, H. M.** (2013). Assessment of proximate chemical composition, nutritional status, fatty acid composition and phenolic compounds of carob (*Ceratonia siliqua* L.). *Food and Public Health*, 3(6), 304-308.
- Neukom, H.** (1988). Carob bean gum: Properties and applications. In P. Fito & A. Mulet (Eds.), *Proceedings of the II International Carob Symposium* (pp. 551-555). Generalitat Valenciana.
- Nedim, T., Turhan, I., Oziyci, H. R., & Karhan, M.** (2011). Dosage du d-pinitol dans le sirop de caroube. Pages 572-576. <https://doi.org/10.3109/09637486.2011.560564>
- OMS: Organisation Mondiale de la Santé.** (1999).
- Ortiz, P. L., Arista, M., & Talavera, S.** (1996). Produccion de nectar y frecuencia de polinizadores en *Ceratonia siliqua* L. (Caesalpinaceae). *Anales del Jardin Botanico de Madrid*, 54, 540-546.
- Passos De Carvalho, J.** (1988). Carob pollination aspects. In P. Fito & A. Mulet (Eds.), *Proceedings of the II International Carob Symposium* (pp. 281-291). Valencia, Spain.
- Petit, M., & Pinilla, J.** (1995). Production and purification of a sugar syrup from carob pods. *Lebensmittel-Wissenschaft und Technologie*, 28, 145-152.
- Piché, M. E., Tchernof, A., & Després, J. P.** (2020).
- Putod, R.** (1982). Les arbres fourragers. *Forêt Méditerranéenne*, I, 33-36.
- Quezel, P., & Santa, S.** (1962). Nouvelle flore de l'Algérie et des zones désertiques méridionales. Paris: CNRS.
- Raverot, G.** (2005). Diabète sucré de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. La collection Hippocrate: Endocrinologie Métabolisme Réanimation-urgences.

Rejeb, M. N., Laffray, D., & Louguet, P. (1991). Physiologie du caroubier (*Ceratonia siliqua* L.) en Tunisie. Physiologie des arbres et arbustes en zones arides et semi-arides, Groupe d'Etude de l'Arbre, Paris, France, 417-426.

Retana, J., Ramoneda, J., & Garcia del Pino, F. (1990). Importancia de los insectos en la polinizacion del algarrobo. Boletín de Sanidad Vegetal Plagas, 16, 143-150.

Roukas, T. (1998). Citric acid production from carob pod extract by cell recycling of *Aspergillus niger*. Food Biotechnology, 12, 91-104.

Rudich, A., Tirosh, A., Potashnik, R., Hemi, R., Kanety, H., & Bashan, N. (1998). Prolonged oxidative stress impairs insulin-induced GLUT4 translocation in 3T3-L1 adipocytes. Diabetes, 47(10), 1562-1569.

Ruiz, J. (2012). Diabète [Diabetes mellitus]. Revue Médicale Suisse, 8(324), 88-90.

Sano, H., Kane, S., Sano, E., Mîinea, C. P., Asara, J. M., Lane, W. S., et al. (2003). Insulin-stimulated phosphorylation of a Rab GTPase-activating protein regulates GLUT4 translocation. Journal of Biological Chemistry, 278(17), 14599-14602.

Sheveleva, E., Chmara, W., Bohnert, H. J., & Jensen, R. G. (1997). Augmentation de la tolérance au sel et à la sécheresse par la production de D-Ononitol chez le *Nicotiana tabacum* L. Plant Physiology, 115, 1211-1219.

Skøt, L., & Egsgaard, H. (1984). Identification de l'ononitol et de l'O-méthyl-scylo-inositol dans les nodules de la racine de pois. Planta, 161, 32-36.

Tao, Z., Shi, A., & Zhao, J. (2015). Perspectives épidémiologiques du diabète. Cell Biochemistry and Biophysics, 73(1), 181-185.

Timsit, J., Saint-Martin, C., Dubois-Laforgue, D., & Bellanné-Chantelot, C. (2016). Diabètes de type MODY. EMC - Endocrinologie-Nutrition, 13(2), 1-13.

Toi, P. L., Anothaisintawee, T., Chaikledkaew, U., et al. (2020). Rôle préventif des interventions diététiques et des facteurs alimentaires dans le diabète sucré de type 2: une revue parapluie. Nutriments, 12(9), 2722.

Viruel, J., Le Galliot, N., Pironon, S., Nieto-Feliner, G., Suc, J. P., Lakhal-Mirleau, F., Juin, M., Selva, M., Bou Dagher Kharrat, M., Ouahmane, L., La Malfa, S., Diadema, K.,

Sanguin, H., Mdail, F., & Baumel, A. (2020). A strong east–west Mediterranean divergence supports a new phylogeographic history of the carob tree (*Ceratonia siliqua*, Leguminosae) and multiple domestications from native populations. *Journal of Biogeography*, 47, 460-471.
<https://doi.org/10.1111/jbi.13726>

Wass, J. A. H., et al. (2016). *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes* (2nd ed., Vol. 1). Oxford University Press.

Watkins, O. C., Yong, S. E., Sharma, N., & Chan, S.-Y. (2022). Une revue du rôle des inositols dans les conditions de dérégulation de l'insuline et dans la grossesse non compliquée et pathologique. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62, 1626-1673.

WHO: World Health Organization. (1999). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization.

Xinxin, L., & Koyama, T. (2023). Le D-Pinitol améliore le métabolisme du glucose et inhibe la perte osseuse chez les souris atteintes d'ostéoporose diabétique. *Molécules*, 28(9), 3870.
<https://doi.org/10.3390/molecules28093870>