

ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

جامعة 20 أوت 1955 - سكيكدة
UNIVERSITE 20 AOUT 1955- SKIKDA



Faculté des Sciences
Département des Sciences de la Nature et de la Vie

Mémoire Présenté en Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : Biochimie Appliquée
Intitulé :

**Etude de l'effet antidiabétique des feuilles de *Ficus carica* chez
un modèle de référence *Drosophila melanogaster*.**

Présenté Par :

- ✓ Melle Harbi Yasmine
- ✓ Melle Makhlouf Ikhlas
- ✓ Melle Satouh Fatima Zohra
- ✓ Melle Sebti Hiba

Membres de Jury :

Mme. Labid A (MCA)	Président	Université du 20 Août 1955 – Skikda
Mme. Bezzar-Bendjazia Radia (MCA)	Promoteur	Université du 20 Août 1955 – Skikda
Mme. Naji S (MCB)	Examineur	Université du 20 Août 1955 – Skikda

Année universitaire 2023/2024

Remerciements

Tout d'abord, nous remercions le bon dieu le tout puissant pour son aide et pour nous avoir guidés pour mener à bien ce travail.

*Nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance à **Mme Radia Bezzar-Bendjazia** pour l'excellent encadrement qu'elle a fourni, son soutien, sa disponibilité et sa patience malgré ses nombreuses tâches. Grâce à ses conseils judicieux et à son enthousiasme motivant, Nous avons pu réaliser ces travaux et nous espérons avoir été à la hauteur de vos attentes. Merci d'avoir pris le temps de nous écouter et de nous comprendre en toutes occasions. Pour tout cela, mais aussi pour votre humanisme, votre bonté et votre gentillesse, je vous suis extrêmement reconnaissant.*

*Nous remercions infiniment **le Dr Labid A** (université de Skikda) pour avoir accepté de présider ce jury.*

*Mes remerciements s'adressent également au **Dr Naji S** (université de Skikda) pour avoir accepté de faire partie de ce jury et de juger ce travail.*

Nous tenons à remercier tous nos collègues qui nous ont aidés tout au long de la réalisation de ce travail.

Dédicaces

A l'aide d'Allah le tout puissant je dédier ce modeste travail

*A mes chers parents ; ma mère **Zabida** et mon père **Moussa**, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.*

*A ma chère sœur **Fatima** qui est toujours à mes côtés, qui m'a aidée, encouragée, soutenue et surtout m'a supportée pendant les moments difficiles.*

*A mes chers frères **Nour Eddine, Mohamed, Abbes, Amir et Youcef.***

*A **moi-même** pour tous les moments que j'ai affrontés en solitaire, pour tous les sacrifices que j'ai fait pour atteindre mon objectif. Merci à moi pour être forte.*

*A mes adorables nièces et neveux **Aya, Assil, Adem, Rahma, Ritaj, Sara, Maria, Meriem** et les petits **Walid, Layene, Amina et Israa.***

*À mes collègues **Hiba, Ikhlil et Yasmine.***

*A mes très chères proches amies et spécialement **Amani et Chadia.***

A tous ceux que j'aime, ceux qui m'aiment et me respectent de près ou de loin.

Fatima Zohra...

Dédicaces

Louange à Dieu, en qui nous avons bon espoir, et qui nous honore avec mieux que ce que nous attendions de Lui.

*Je dédie les fruits de mes efforts à ceux qui m'ont donné la vie, m'ont appris la sagesse et la patience, à ceux qui m'ont béni dans ma vie : à mes chers parents, mon père **Ïssa** et ma mère **Djamila** Merci pour leur soutien tout au long ma recherche. Que Dieu les bénisse et leur accorde longue vie.*

*À celles avec qui je partage des moments de joie et de peine, mes chères sœurs : **Sana, Sihem, Zineb, Nadjla et Kawtar**. Mon frère **Abd Errahman**, que Dieu te guide et te protège.*

Être moi-même, est un appel que je crie avec fierté et confiance, et je me félicite pour la persévérance et la détermination dont j'ai fait preuve tout au long de mes études. Merci du fond du cœur.

*À mes adorables nièces et neveux : **Doha, Jana et Yahia**.*

*À mes deux amies de toujours : **Noussiaba et Nour**, parce que j'aime partager chaque instant de ma vie avec vous, j'ai l'honneur de vous consacrer aujourd'hui cet ouvrage. Merci d'être dans ma vie.*

Enfin, pour tout étudiant qui tente de servir l'Islam et les musulmans à travers son propre savoir, avec le savoir que Dieu lui a donné, nous demandons de Dieu Tout-Puissant de le récompenser des meilleures récompenses.

*Merci à mes collègues **Ikhlil, Fatima Zohra et Yasmine** pour leur patience et leur compréhension tout au long du projet.*

Hiba...

Dédicaces

Avant tout c'est grâce à Dieu que nous sommes là.

*A mon père **Sebti**, mon ange gardien, qui sans lui je ne pouvais ni vivre ni arriver à ce que je sois.*

*A ma mère **Linda**, la lumière de ma vie pour son amour, soutien et patience. J'espère qu'un jour mon bon dieu me donnera l'occasion de les honorer et de leur rendre ce qu'ils méritent.*

*A mes chers frères, ma joie et ma fierté, que dieu les garde et les protège **Kheir Eddine, Achraf et Adem***

A moi-même pour tous les moments que j'ai affrontés en solitaire, pour tous les sacrifices que j'ai fait pour atteindre mon objectif. Merci à moi pour être forte.

A ma toute famille.

*A mes chères amies surtout **Khawla, Manel, Hana et Imene**.*

A tous ceux que j'aime, ceux qui m'aiment et me respectent de près et loin.

A tous ceux qui m'ont encouragé

Merci à tous pour votre amour et vos encouragements que Dieu les protège et leur offre la chance et le bonheur.

*A Mes collègues pour leurs patiences et leurs compréhensions tout au long de ce projet, **Hiba, Yasmine et Fatima Zohra**.*

Ikhlas...

Dédicaces

Avant tout, c'est grâce à Dieu que nous sommes là.

À mes chers parents Saleh et Rachida

Ce travail représente le fruit de votre soutien, et vos encouragements. Je voudrais vous remercier pour votre amour et surtout pour tous les sacrifices que vous avez consentis pour nous. Que Dieu vous protège et vous accorde une longue vie pleine de santé et de bonheur.

À mes sœurs Latifa, Lamia et Imene et mon frère Nabil

Merci d'être toujours à mes côtés. Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus.

À mes adorables neveux, Amir, Yahia et Mohammed Ali et ma belle nièce Arwa

Que Dieu vous protège et que chaque jour de votre vie soit rempli de rires, de tendresse et de bonheur.

À ma très chère amie Jihene, qui est toujours à mes côtés, qui m'a aidée, encouragée, soutenue et surtout m'a supportée pendant les moments difficiles.

À mes collègues Ikhlal, Fatima et Hiba pour leurs patiences et leurs compréhensions tout au long de ce projet, je souhaite que Dieu vous accorde le succès dans la vie.

Et au final, à tous ceux qui me sont chers et à toutes personnes qui m'a aidé de Près ou de loin.

Merci.

Yasmine...

SOMMAIRE

Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Résumés	1
<i>Introduction</i>	4
<i>I. Recherches bibliographiques</i>	8
I.1. Généralités sur le diabète	8
I.1.1. Définition	8
I.1.2. Historique	8
I.1.3. Epidémiologie	9
I.1.3.a. Dans le Monde	9
I.1.3.b. Dans le Maghreb	10
I.1.3.c. En Algérie	10
I.1.4. Classification	11
I.1.4.a. Diabète de type 1	11
I.1.4.b. Diabète de type 2	11
I.1.4.c. Diabète gestationnel	12
I.1.4.d. Autres types spécifiques	12
I.1.5. Physiopathologie du diabète 2	13
I.1.6. Facteurs de risques	16
I.1.6.a. Facteurs génétiques	16
I.1.6.b. Facteurs environnementaux	16
I.1.7. Résistance à l'insuline	16

I.1.8. Dysfonction des cellules β	17
I.1.9. Complications	19
I.1.9.a. Complications aiguës	19
I.1.9.b. Complications chroniques	20
I.1.10. Diagnostic	21
I.1.11. Traitement	22
I.2. Présentation de l'espèce biologique	24
I.2.1. La drosophile : organisme modèle	24
I.2.2. Taxonomie.....	24
I.2.3. Principales caractéristiques de <i>Drosophila melanogaster</i>	26
I.2.4. Cycle biologique.....	28
I.2.5. La drpsophile comme modèle de diabète.....	29
I.2.6. Homéostasie du glucose chez la drosophile.....	30
I.3. Généralités sur la plante.....	33
I.3.1. Origine et répartition géographique	33
I.3.1.a. Dans le monde.....	33
I.3.1.b. En Algérie	34
I.3.2. Position taxonomique.....	34
I.3.3. Description botanique du figuier	35
I.3.4. Composition chimique	36
I.3.5. Extraction, séparation et raffinement des biomolécules de figue	37
I.3.6. propriétés biilogéques de la figue et de ses sous-produits	38
<i>II. Matériel et Méthodes</i>	41
II.1. Élevage en laboratoire.....	41
II.2. Traitement.....	42
II.2.1. Préparation du matériel végétal.....	42

II.2.2. Collecte et regroupements de larves.....	43
II.2.3. La durée de développement.....	44
II.2.4. Analyse de la survie	44
II.2.5. Analyse pondérale	45
II.3. Analyse statistique.....	46
III. <i>Résultats Et Discussion</i>	47
III.1. Résultats.....	47
III.1.1. Effets de <i>F. carica</i> et metformine sur la durée de développement.....	47
III.1.2. Effets de <i>F. carica</i> et metformine sur la survie des adultes	50
III.1.3. Effets de <i>F. carica</i> et metformine sur le poids corporel.....	51
III.2. Discussion.....	55
<i>Conclusion et Perspectives</i>	60
<i>Références bibliographiques</i>	61

LISTE DES FIGURES

Figure 01 : Estimation du nombre total d'adultes (âgés de 20 à 79 ans) souffrant de diabète en 2021.....	9
Figure 02 : Analyse de la prévalence du diabète chez les individus âgés de 20 à 79 ans en 2021.....	10
Figure 03 : Physiopathologie du diabète 2.....	15
Figure 04 : Conséquences et effet pathologique de la résistance à l'insuline	17
Figure 05 : Conséquences du diabète de type 1 et de type 2.....	18
Figure 06 : Complication majeurs du diabète.....	21
Figure 07 : Taxonomie de <i>Drosophila melanogaster</i>	25
Figure08 : Phylogénie de <i>Drosophila melanogaster</i>	25
Figure 09 : Principales caractéristiques de différenciation entre les deux sexes de <i>Drosophila melanogaster</i>	27
Figure 10 : Cycle de vie de <i>D. melanogaster</i>	29
Figure 11 : La voie de signalisation de l'insuline chez les mammifères	32
Figure 12 : Taxonomie de <i>Ficus carica</i>	34
Figure 13 : Rameaux de <i>Ficus carica</i> portant des fruits.....	35
Figure 14 : Mécanismes d'action des extraits de figue activité antidiabétique.....	39
Figure 15 : Élevage en laboratoire de <i>D. melanogaster</i>	42
Figure 16 : La poudre des feuilles de <i>F. carica</i>	43

Figure 17 : Procédure expérimentale pour l'évaluation de la survie des adultes de <i>D. melanogaster</i>	45
Figure 18 : Effets de <i>F. carica</i> et metformine, sur la durée de développement (h) de stade larvaire après un régime riche en sucrose aux larves du début de stade L3 de <i>D. melanogaster</i> , ($m \pm \text{SEM}$, n= 20).....	49
Figure 19 : Effets de <i>F. carica</i> et metformine, sur la durée de développement (h) de stade pupal après un régime riche en sucrose aux larves du début de stade L3 de <i>D. melanogaster</i> , ($m \pm \text{SEM}$, n= 20).....	49
Figure 20 : Effets de <i>F. carica</i> et metformine, administré avec un régime riche en sucrose aux larves du début de stade L3 de <i>D. melanogaster</i> , sur la survie des adultes mâles (A) et femelles (B).....	51
Figure 21 : Effets de <i>F. carica</i> et metformine, sur le poids corporel chez les larves (A), les adultes mâles (B) et les femelles (C) après un régime riche en sucrose aux larves du début de stade L3 de <i>D. melanogaster</i> , ($m \pm \text{SEM}$, n= 30)	54

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 01: Critères pour le diagnostic du diabète	22
Tableau 02: Propriétés biologiques de la figue de ses sous-produits.....	39
Tableau 03: Effets de <i>F. carica</i> et metformine, sur la durée de développement (h) des stades larvaires après un régime riche en sucrose aux larves du début de stade L3 de <i>D. melanogaster</i> , (m ± SEM, n= 20).....	48
Tableau 04: Effets de <i>F. carica</i> et metformine, sur la durée de développement (h) des stades pupals après un régime riche en sucrose aux larves du début de stade L3 de <i>D. melanogaster</i> , (m ± SEM, n= 20).....	48
Tableau 05: Effets de <i>F. carica</i> et metformine, sur le poids corporel des larves L3 après un régime riche en sucrose aux larves du début de stade L3 de <i>D. melanogaster</i> , (m ± SEM, n= 30).....	52
Tableau 06: Effets de <i>F. carica</i> et metformine, sur le poids corporel des adultes mâles après un régime riche en sucrose aux larves du début de stade L3 de <i>D. melanogaster</i> , (m ± SEM, n= 30).....	53
Tableau 07 : Effets de <i>F. carica</i> et metformine, sur le poids corporel des adultes femelles après un régime riche en sucrose aux larves du début de stade L3 de <i>D. melanogaster</i> , (m ± SEM, n= 30).....	53

LISTE DES ABREVIATIONS

°C :	Degré Celsius
ADA :	American Diabetes Association
AKH :	Hormone adipocinétique
AKT :	Applied Knowledge Test
ARNm :	Acide ribonucléique messager
ATP :	Adénosine trisphosphate
CAT :	Catalase
CC :	Corps cardiaque
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
<i>D :</i>	<i>Drosophila</i>
DID :	Diabète insulino-dépendant
DILPs :	Drosophila Insulin-like Peptides
DM :	Diabète mellitus
DNID :	Diabète Non Insulino-dépendant
DT1 :	Diabète de type 1
DT2 :	Diabète de type 2
E20 :	20-hydroxyecdysone
EcR :	Récepteurs nucléaires des ecdystéroïdes

<i>F. carica</i> :	<i>Ficus carica</i>
FID :	Fédération Internationale Du Diabète
G :	Gramme
GIP :	Glucose-dependentinsulinotropic polypeptide
GLP-1 :	Glucagon-like peptide-1
GP :	Glycémie plasmatique
GPJ :	Glycémie plasmatique à jeun
GPx :	Glutathion peroxydase
GS :	Glycogène synthase
GSK 3 :	Glycogen synthase kinase-3
GST :	Glutathion S-Transférase
H :	Heure
HbA1c :	Hémoglobine glyquée
HGPO :	Hyperglycémie provoquée par voie orale
HIV :	Virus de l'immunodéficience humaine
HJ :	Hormone juvénile
HSD :	Différence significative honnête
HTA :	La maladie de l'hypertension artérielle
IL- 6R :	Récepteur de l'interleukine-6
IL-6 :	Interleukine-6
Impl2 :	Protéine tardive de morphogenèse imaginaire 2

InR :	Récepteur de l'insuline
InRS1 :	Substrats du récepteur de l'insuline 1
InRS2 :	Substrats du récepteur de l'insuline 2
INSP :	Institut national de santé publique
IPC :	Cellules productrices d'insuline
IR :	Insulinorésistance
Keap1 :	Protéine associée à Kelch-like ECH 1
L :	Litre
L1 :	Première stade larvaire
L2 :	Deuxième stade larvaire
L3 :	Troisième stade larvaire
MENA :	Moyen-Orient et à l'Afrique du Nord
Mg:	Milligramme
Mm:	Millimètre
MODY:	Maturity-Onset Diabetes of the Young
Nrf2 :	Facteur nucléaire érythroid 2 lié au facteur 2
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
P85 :	Sous unité régulatrice de phosphotyrosine kinase
PDK1 :	Kinase 1 dépendante du phosphoinositide
PIP :	Phosphatidylinositol phosphate
PPTH :	Phosphoponteteinyl hydrolase

PTEN : Phosphatase and TENsin homologue

SGLT2 : Sodium-glucose de type 2

SOCS36E : Cytokine signaling suppressor 36E

SOD : Superoxyde dismutase

TBC1D4: TBC1 domain family member 4

Upd2 : PTENPeptide similaire à la leptine

Upd3 : Unpaired 3 de type cytokine

Upds : Cytokine family unpaireds

Résumé

Le travail actuel visait à évaluer les effets antidiabétiques des feuilles de la plante médicinale *Ficus carica* et la metformine sur un modèle de référence *Drosophila melanogaster*.

L'alimentation est un élément clé pour le développement et la longévité des organismes. Ici, *D. melanogaster* était utilisée pour évaluer les effets néfastes causés par la consommation de régimes riches en sucrose 30%, à savoir les réponses phénotypiques liées à la signalisation de l'insuline et au stress oxydatif.

Les résultats révèlent que la consommation de sucrose (30%) retarde le développement par augmentation de la durée de développement des stades larvaires et pupals. La consommation d'un régime riche en sucrose chez les larves au début du stade larvaire L3 entraîne une réduction significative de la survie des adultes (mâles et femelles). En effet, un régime avec 30% de sucrose induit une perte de poids corporel chez les larves et les adultes mâles et femelles.

Cependant, le traitement avec les feuilles de *Ficus carica* et la metformine, a atténué toutes les perturbations développementales provoquées par un régime alimentaire riche en sucrose.

Mots clés : *Ficus carica*, *D. melanogaster*, régime riche en sucrose 30%, effet antidiabétique.

Abstract

The current work was designed to evaluate the antidiabetic effects of the leaf of the medicinal plant *Ficus carica* on a reference model *Drosophila melanogaster*.

Food is a key component for the development and longevity of organisms. Here, *D. melanogaster* was used to assess the adverse effects caused by consuming diets high in sucrose 30%, namely phenotypic responses related to insulin signaling and oxidative stress.

The results show that the consumption of sucrose (30%) delays development by increasing the duration of larval and pupal development. Consumption of a high-sugar diet in early third instar larvae L3 results in a significant reduction in the adult's survival of both sex (male and female). Indeed, a diet with 30% sucrose induces a loss of body weight in larvae and adult males and females.

However, treatment with leaf of *Ficus carica*, has attenuated the developmental alterations caused by a sucrose-rich diet.

Keywords: *Ficus carica*, *D. melanogaster*, diets high in sucrose 30%, antidiabetic effects.

ملخص :

يهدف العمل الحالي إلى تقييم الآثار المضادة للسكري لمستخلص الأوراق للنبات الطبي *Ficus carica* و metformine على نموذج مرجع *Drosophila melanogaster*.

فالغذاء عنصر أساسي لتطور الكائنات الحية وطول عمرها. هنا، تم استخدام *D. melanogaster* لتقييم الآثار الضارة الناجمة عن استهلاك الأنظمة الغذائية الغنية بالسكرز بنسبة 30٪، وهي الاستجابات الظاهرية المتعلقة بإشارات الأنسولين والإجهاد التأكسدي.

تظهر النتائج أن استهلاك السكرز (30٪) يؤخر التطور عن طريق زيادة وقت تطويز مراحل اليرقات والبالغين. يؤدي استهلاك نظام غذائي عالي السكر في اليرقات في بداية مرحلة اليرقات L3 إلى انخفاض كبير في بقاء البالغين (الذكور والإناث).

في الواقع، يؤدي اتباع نظام غذائي يحتوي على 30٪ من السكرز إلى فقدان وزن الجسم في اليرقات والذكور والإناث البالغين. ومع ذلك، فإن العلاج بمستخلص أوراق الشجر من *Ficus carica* و Metformine خفف من جميع اضطرابات النمو الناجمة عن نظام غذائي غني بالسكرز.

الكلمات الرئيسية: *Ficus carica* ، *D. melanogaster* ، نظام غذائي غني بالسكرز 30٪، تأثير مضاد للسكري.

INTRODUCTION

Le diabète sucré (DM) est une maladie métabolique permanente causée par de multiples raisons, notamment la génétique, l'environnement, l'âge et le mode de vie (Lancet, 1998 ; Luca et Ole F Sky, 2008). Les patients atteints de diabète sucré de type 2 (DT2) représentent 90 % de tous les diabétiques et cette maladie est caractérisée par une résistance à l'insuline (Chatterjee *et al.*, 2017), ce qui peut entraîner un risque accru de complications graves, notamment de maladies cardiaques, de néphropathie diabétique, de rétinopathie, maladie artérielle diabétique des membres inférieurs, etc (Forbes et Cooper, 2013). Les hypoglycémiantes oraux existants présentent des inconvénients tels qu'un inconfort digestif, une morbidité cardiovasculaire accrue et des toxicités potentielles (Inzucchi *et al.*, 2012). Il existe donc un besoin pour de nouveaux agents antidiabétiques moins toxiques et très efficaces.

Les produits naturels sont considérés comme des sources précieuses depuis des milliers d'années. Les herbes médicinales traditionnelles pour le traitement du DT2 et des complications associées sont particulièrement précieuses en raison de leur efficacité et de leurs effets secondaires minimales (Chen et Wang, 2021 ; Unuofin et Lebelo, 2020). Le concept de « médecine et homologie alimentaire » suggère que certains aliments peuvent également avoir des propriétés médicinales (Gong *et al.*, 2020).

Parmi les plantes médicinales, le *Ficus carica* est largement utilisé depuis l'Antiquité et possède de nombreuses activités bénéfiques pour la santé, comme antidiabétique, antioxydant, anti-obésité, anti-inflammatoire, etc. Ces traits bénéfiques sont dus à divers métabolites secondaires, notamment les acides phénoliques, les acides aminés, hydrocarbures, acides gras, composants volatils et autres composés bioactifs. Le latex contient une quantité importante de ces composés, avec une certaine présence dans les feuilles, les fruits et les racines.

De nombreuses espèces de Ficus ont été utilisées à diverses fins médicinales en médecine Siddha, ayurvédique et traditionnelle chinoise (Lansky *et al.*, 2008). De plus, diverses études pharmacologiques (ex : activités anticancéreuses, anti-inflammatoires et antidiabétiques) ont été étayées par les utilisations ethnomédicales des espèces de Ficus (Lansky *et al.*, 2008). Différents organes de diverses espèces de Ficus sont utilisés depuis longtemps par les peuples autochtones

du monde entier pour traiter efficacement les maladies, notamment le diabète. Au cours des dernières décennies, un certain nombre d'études ont montré que les extraits bruts et les composés isolés de diverses espèces de Ficus (en particulier *F. benghalensis*, *F. religiosa*, *F. glumosa*, *F. deltoidea*, *F. racemosa* et *F. carica*) présentaient une propriété antidiabétique puissante dans des modèles *in vitro* et *in vivo*. Ces espèces de Ficus ont montré un effet protecteur contre les animaux diabétiques induits par la streptozotocine et l'alloxane, qui ont également atténué toutes les complications liées au diabète en induisant la sécrétion d'insuline, en inhibant l'absorption du glucose, en augmentant l'absorption du glucose et en améliorant les niveaux de cellules β pancréatiques (Farsi *et al.*, 2014, Irudayaraj *et al.*, 2016, Ravichandra et Paarakh, 2014).

Ces dernières années, la mouche *Drosophila melanogaster* (*D. melanogaster*) est apparue comme un organisme alternatif avantageux aux modèles mammifères pour explorer différentes pathologies humaines, y compris les troubles liés au métabolisme comme l'obésité et le diabète (Bharucha, 2009 ; Morris *et al.*, 2012). De nombreux mécanismes biochimiques impliqués dans le contrôle de la croissance et des processus métaboliques chez l'homme sont présents chez la mouche (Scott *et al.*, 2004).

D'une importance particulière, l'architecture et les mécanismes neuroendocriniens de *D. melanogaster* ressemblent à ceux trouvés chez les mammifères (Rulifson *et al.*, 2002). Par exemple, *D. melanogaster* possède des cellules productrices d'insuline (IPC), des peptides analogues à l'insuline (DILP) et un récepteur (InR) ; conserver les voies de signalisation de l'insuline moléculaire/du facteur de croissance analogue à l'insuline (Musselman *et al.*, 2011).

En ce sens, les données de la littérature ont démontré qu'un régime riche en sucre provoque chez *D. melanogaster* des phénotypes de résistance à l'insuline qui représentent la physiopathologie du diabète de type 2 chez l'homme (Morris *et al.*, 2012 ; Pasco et Leopold, 2012). Ces phénotypes sont normalement caractérisés par des dépôts graisseux et du glucose circulant élevés, une résistance systémique à l'insuline, une fécondité et une durée de vie raccourcies chez les mouches adultes (Morris *et al.*, 2012 ; Musselman *et al.*, 2011 ; Pasco et Leopold, 2012 ; Pendse *et al.*, 2013). Chez les larves, la cascade de signalisation de l'insuline est impliquée dans

l'homéostasie métabolique et la croissance. Basées sur le système des mouches comme outil génétique important, des études ont été menées pour étudier l'interaction possible entre les régimes caloriques et l'expression des gènes sur le diabète de type 2 (Morris *et al.*, 2012 ; Pendse *et al.*, 2013). Par conséquent, *D. melanogaster* représente un modèle d'organisme intéressant pour étudier les troubles métaboliques induits par l'alimentation et les stratégies thérapeutiques potentielles pour y remédier.

Les peptides analogues à l'insuline de la drosophile (DILPs) ont été découverts pour la première fois chez les mouches des fruits dans les années 1970 (Duve *et al.*, 1979). Un modèle de mouche des fruits du DT2 a été établi en utilisant un régime riche en sucrose, entraînant des manifestations cliniques similaires à celles des patients humains atteints de DT2, notamment une croissance et un développement lents, une glycémie élevée, l'obésité et une résistance à l'insuline (Musselman *et al.*, 2011). Ces réalisations fournissent une base théorique pour l'utilisation de la drosophile comme organisme modèle pour étudier la pathogenèse du diabète (Bai *et al.*, 2018 ; Pereira *et al.*, 2020).

La voie de signalisation cellulaire JAK/STAT médie la résistance à l'insuline chez les mammifères et chez *D. melanogaster* (Jiang *et al.*, 2009). Chez la drosophile, la famille des cytokines Unpaireds (Upds) peut activer la voie de signalisation JAK/STAT. Upd2 (peptide de type leptine) et Upd3 (analogue de l'IL-6) (Oldefest *et al.*, 2013) se lient au récepteur Dome (homologue de l'IL-6R), conduisant à l'activation de la voie JAK/STAT, qui régule positivement l'expression de *impl2* et *socs36E*. *Impl2* empêche le récepteur de l'insuline (InR) de se lier aux Dilps, entraînant une résistance à l'insuline (Ding *et al.*, 2021). *Socs36E* perturbe la phosphorylation induite par l'insuline des substrats 1 et 2 des récepteurs de l'insuline (InRS1 et InRS2) et favorise leur dégradation par ubiquitination, conduisant également à une résistance systémique à l'insuline (Galic *et al.*, 2014 ; Ueki *et al.*, 2004). En réponse à un régime riche en calories, le corps adipeux sécrète des niveaux élevés d'Upd2, Upd3 et *Impl2*, ce qui peut ainsi provoquer une résistance systématique (Meng *et al.*, 2022). Par conséquent, cibler la voie JAK/STAT présente un potentiel thérapeutique pour traiter le DT2.

Objectifs de l'étude

En raison de l'impact négatif d'une alimentation riche en glucides sur l'homéostasie développementale/métabolique, nous avons testés les effets antidiabétiques et les mécanismes sous-jacents d'une plantes hypoglycémiantes *Ficus carica* chez un modèle de référence *D. melanogaster* pour évaluer les effets d'une consommation élevée de sucrose sur les réponses phénotypiques compatibles avec le diabète de type 2 chez les larves et les adultes nourries avec un régime riche en sucrose, les caractéristiques liées à la signalisation de l'insuline telles que la longévité et la croissance ont été évaluées principalement.

Recherches bibliographiques

I.1. Généralités sur le diabète

I.1.1. Définition

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit le diabète comme une maladie chronique grave qui apparaît lorsque les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas ne produisent pas suffisamment d'insuline ou le corps ne l'utilise pas correctement cette insuline (OMS, 2016).

Les niveaux de glucose dans le sang doivent être étroitement maintenus dans une fourchette bien définie afin de garantir la disponibilité de ce sucre comme source d'énergie et de prévenir contextuellement les dommages aux organes dus à sa concentration excessive. L'homéostasie du glucose est donc basée sur l'action combinée et opposée de deux hormones, l'insuline et le glucagon, qui, chez les mammifères, sont sécrétées respectivement par les cellules pancréatiques bêta et alpha (Aronoff *et al.*, 2004).

I.1.2. Historique

Le mot "diabète" est dérivé du mot grec "dia-baino", qui signifie "traverser". Au XVII^{ème} siècle, l'histoire du diabète a débuté, en particulier avec Tomas Willis, qui a été l'un des premiers à décrire la présence de sucre dans l'urine des patients atteints de diabète. Selon (Marcel, 1983), il fait une distinction entre la maladie diabétique de type 2 : le diabète sucré est appelé "mellitus" et le diabète insipide est appelé "insipidus". Avec l'évolution des méthodes et des techniques, la recherche des mécanismes responsables du diabète va évoluer à partir du XVIII^{ème} siècle.

En 1775, les anglais Pool et Dobson révèlent la présence de sucre dans les urines des personnes atteintes de diabète. Toutefois, il faudra attendre près de 100 ans, avec la seconde moitié du XX^e siècle, pour avoir une compréhension précise des mécanismes qui mènent aux diverses formes de la maladie (Guillausseau *et al.*, 2003).

I.1.3. Epidémiologie

I.1.3.a. Dans le monde

C'est une maladie très répandue dont la prévalence est importante, concerne principalement le diabète de type 2 qui représente environ 90 % de l'ensemble des diabétiques (Villar et Zaoui, 2010).

Selon les estimations, il y a 537 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans à travers le monde (10,5 % de tous les adultes de ce groupe d'âge). Il est prévu que 643 millions de personnes et 783 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans soient atteints de diabète d'ici 2030 et 2045. Donc, alors que la population mondiale est prévue pour augmenter de 20% pendant cette période, on estime que le nombre de personnes atteintes de diabète augmentera de 46% (FID, 2021) (Figure 01).

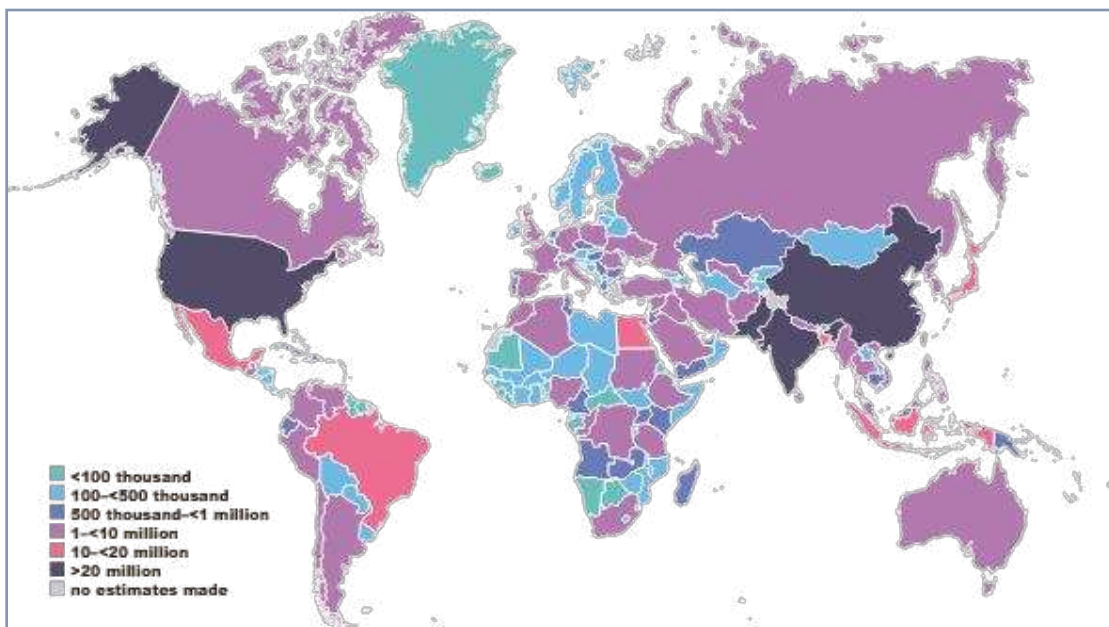


Figure 01 : Estimation du nombre total d'adultes (âgés de 20 à 79 ans) souffrant de diabète en 2021(FID, 2021).

Le diabète est estimé être plus fréquent chez les femmes de 20 à 79 ans que chez les hommes (10,2 % contre 10,8 %). En 2021, plus de 17,7 millions d'hommes que de femmes souffrent de diabète (FID, 2021) (Figure 02).

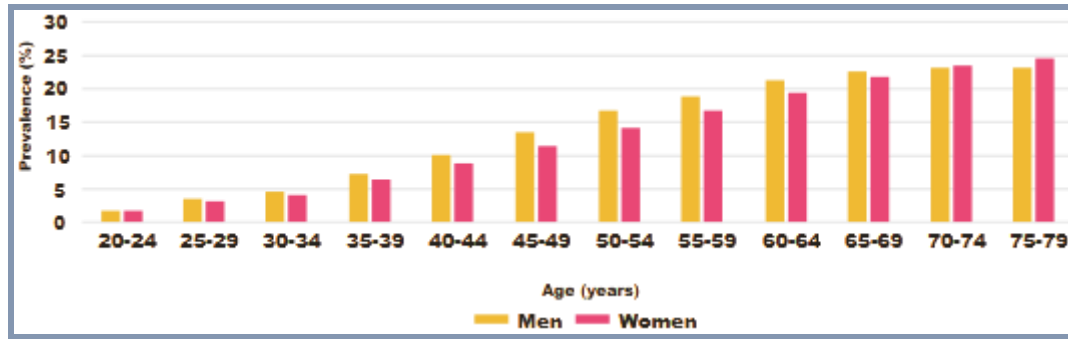


Figure 02 : Analyse de la prévalence du diabète chez les individus âgés de 20 à 79 ans en 2021.

I.1.3.b. Dans Maghreb

Le taux de prévalence des études de prévalence menées au Maghreb, qui fait partie de la région du MENA, est de respectivement :

- ✓ En 2019, la prévalence du diabète en Tunisie était de 10.2 % (55%), dont 75% étaient nouveaux cas de diabète (Bouguerna *et al.*, 2007). Une autre étude réalisée en 2017 a révélé une prévalence de 15.1% pour le diabète et de 5.9 % pour le prédiabète (Ben Romdhane *et al.*, 2014).
- ✓ 7,4 % au Maroc, dont 42,8 % n'ont pas été diagnostiqués (FID, 2019). Selon le rapport de l'enquête nationale *Steps-wise* (2017-2018) sur la prévalence des facteurs de risque au Maroc, 10,6% des participants présentaient un diabète et 10,4% présentaient un prédiabète.
- ✓ 9,7% en Libye, dont 42,8% n'ont pas été diagnostiqués, une autre étude révèle une prévalence de 16,2%, 15,1 % chez les femmes et 17,6 % chez les hommes (FID, 2019).

I.1.3.c. En Algérie

- ✓ Le type 2 se classe en Algérie parmi les maladies non transmissibles en quatrième position. (INSP, 2009).
- ✓ En 2016, l'OMS a rendu public un rapport sur le diabète et les éléments de risque qui lui sont liés. En Algérie, la prévalence des hommes était de 10,2 % et des femmes de 10,7 %, ce qui représente une prévalence totale de 10,5 %. (OMS, 2016).
- ✓ Selon le rapport 2017 de la Fédération internationale du diabète (FID), la prévalence nationale du diabète est de 6,9% en Algérie. La marge d'incertitude statistique pour les

individus souffrant de diabète en Algérie varie de 1,25 à 2,45 millions, ce qui correspond à un taux de prévalence nationale de 4,9 à 9,5 %. (FID, 2017).

✓ Du 1er janvier 1973 au 31 décembre 2017, il y a eu 2358 nouveaux cas de DT1 diagnostiqués chez des personnes de moins de 15 ans dans le département d'Oran (Touhami *et al.*, 2019).

✓ Depuis le 1er avril jusqu'au 31 octobre 2020, 4537 patients ont été admis à l'hôpital pour Covid-19 dans la structure spécialisée du CHU Tlemcen. 390 diabétiques ont été identifiés. (Lounici *et al.*, 2021).

I.1.4. Classification

Selon l'étiologie et le mécanisme physiopathologique le diabète sucré est classé en plusieurs entités. Selon l'ADA, l'OMS et la Fédération internationale du diabète (FID), le diabète a été classé en :

I.1.4.a. Diabète de type 1 (diabète juvénile)

Il est connu sous le nom de diabète insulino-dépendant (DID), une maladie auto-immune. Celui-ci se manifeste pendant l'enfance, l'adolescence ou le début de l'adulte avant 30 ans, rarement chez les personnes plus âgées (Assal *et al.*, 1994).

L'hyperglycémie apparaît après disparition de plus de 80% des cellules β fonctionnelles. Le processus auto-immun qui provoque une "insulite" pancréatique se produit sur le pancréas. Cette réaction auto-immune se produit lorsqu'il y a une susceptibilité génétique, mais peut être provoquée par divers facteurs (Bluostone, 2010).

I.1.4.b. Diabète de type 2

Il est aussi connu sous le nom de diabète non insulino-dépendant (D.N.I.D) (OMS, 2016) ou diabète gras en raison de l'obésité qui le caractérise. En général, il se présente chez les personnes âgées de 40 ans et plus, mais il se manifeste également chez les jeunes en raison de l'obésité. Le diabète de type 2 se divise en deux grandes catégories :

- La carence en insuline : Lorsque les cellules du pancréas ne produisent pas suffisamment d'insuline.

- La résistance à l'insuline : se produit lorsque l'insuline produite ne fonctionne pas correctement (Grimald, 2004).

Contrairement au diabète de type 1, le diabète de type 2 est le plus souvent asymptomatique, de ce fait un sujet atteint de ce type de diabète peut par conséquent vivre plusieurs années avec la maladie sans la ressentir (OMS, 2016).

I.1.4.c. Diabète gestationnel

Il s'agit d'une maladie temporaire qui se produit pendant la grossesse et qui est liée à un risque à long terme de diabète de type 2 (Bellamy *et al.*, 2009). Cette situation survient lorsque la glycémie est plus élevée que la normale, mais toujours inférieure au seuil établi pour indiquer le diabète. Les femmes souffrant de diabète pendant la grossesse et l'accouchement présentent un risque plus élevé de complications, tandis que leurs enfants présentent un risque plus élevé du développement d'un DT2 dans les derniers stades de leur vie dont le diagnostic est habituellement établi lors du dépistage prénatal et les symptômes ne sont pas suivis (OMS, 2016).

I.1.4.d. Autres types spécifiques

➤ **Défauts génétiques de la fonction des cellules β**

Le diabète de type MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) et le diabète néonatal sont causés par des mutations monogéniques qui affectent le fonctionnement des cellules β . Ils représentent moins de 1 à 2 % de tous les diabètes observés. (Johansson *et al.*, 2017).

➤ **Défaut génétique de l'action de l'insuline**

Les altérations génétiques de l'action de l'insuline peuvent être causées soit par une altération fonctionnelle des récepteurs de l'insuline, soit par une diminution du nombre de ces récepteurs, principalement par des mutations du gène du récepteur de l'insuline situé sur le chromosome 19 (Banday *et al.*, 2020).

➤ **Diabètes pancréatiques (exocrines)**

Toutes les pathologies qui affectent de manière générale le pancréas exocrine peuvent entraîner le diabète, mais leur impact sur l'incidence globale du diabète est faible, avec moins de 0,5% de tous les cas de diabète comme (Banday *et al.*, 2020 ; Ondy et Stolfi, 2016) :

- Pancréatite aigüe ou chronique
- Mucoviscidose.
- **Endocrinopathies**

Différentes affections endocriniennes se caractérisent par une sécrétion excessive d'hormones qui perturbent partiellement ou totalement l'action de l'insuline et peuvent entraîner un diabète, lorsqu'elles sont sécrétées en quantités excessives comme :

- L'hormone de croissance (hypersomatotropisme).
- Le cortisol (hypercorticisme) (Banday *et al.*, 2020).
- **Diabètes induits par des médicaments ou des toxiques**

Plusieurs médicaments ont la capacité d'influencer la production ou la sécrétion d'insuline ou la sensibilité des tissus à l'insuline. Ces médicaments ont la capacité de susciter un diabète ou de le précipiter chez les individus qui ont déjà une résistance à l'insuline (Banday *et al.*, 2020).

Les plus incriminés sont :

- Les corticostéroïdes (diabète cortico-induit) (Petite, 2012).
- Les traitements Anti HIV (Erickson *et al.*, 2012).
- **Diabète d'origine infectieuse**

Covid 19 (Sultan et Halimi, 2021) et autres causes virales comme : Hépatite C

- **Autres syndromes d'origines génétiques parfois associés au diabète**
- Syndrome de klinefelter.
- Syndrome de Turner.
- Syndrome de Down..... (Feingold, 2019).

I.1.5. Physiopathologie du diabète 2

La physiopathologie du diabète de type 2 concerne de nombreux tissus et organes tels que le pancréas, le foie, le muscle squelettique, le tissu adipeux, le cerveau, le tractus gastro-intestinal et le rein (Figure 03). La diminution de la sensibilité à l'insuline (ou résistance à l'insuline) des cellules du foie, du muscle et du tissu adipeux associée à une diminution à long terme des fonctions

des cellules pancréatiques entraîne une production d'insuline perturbée, ce qui entraîne une hyperglycémie, caractéristique du diabète de type 2.

- **Le pancréas**

La génétique est l'un des mécanismes qui interviennent dans la réduction des fonctions des cellules β -pancréatiques. Plusieurs gènes liés à l'insuline et à la dégénérescence des cellules β ont été repérés chez les patients souffrant de diabète de type 2 (Grant *et al.*, 2009).

L'exposition prolongée des cellules β à des concentrations élevées de glucose influe donc sur leur fonctionnement et la production d'insuline. Les mécanismes de la « glucotoxicité » sont encore inconnus, mais incluent une altération certaine de l'expression du gène de l'insuline, du stress oxydatif et une apoptose catastrophique des cellules β (Poitout et Robertson, 2002).

- **Le foie**

Le foie joue un rôle essentiel dans la synthèse du glucose dans le corps (Gerich *et al.*, 2001), et les diabétiques de type 2 présentent une surproduction de glucose dans le foie, car il devient résistant à l'insuline (Warram *et al.*, 1990).

- **Le muscle**

Les patients souffrant de diabète de type 2 présentent une résistance à l'action de l'insuline en raison de défauts dans la signalisation de l'insuline elle-même et d'une faible activité physique en général (Cusi *et al.*, 2000).

- **Le tissu adipeux**

Les adipocytes sont résistants aux effets antilipolytiques de l'insuline chez les diabétiques de type 2, ce qui entraîne une augmentation des acides gras libres. La gluconéogenèse augmente, la résistance à l'insuline du foie et des muscles augmente et la sécrétion de l'insuline elle-même est altérée (Bays *et al.*, 2004).

- **Le cerveau**

Le passage de l'insuline par la barrière hématoencéphalique permet de réguler l'expression de différents neuropeptides qui jouent un rôle dans la consommation de nourriture et la diminution de l'appétit (Pagotto, 2009) et Chez les diabétiques de type 2, le cerveau peut développer une

résistance à l'insuline au point que l'effet inhibiteur d'appétit de l'insuline est effacé (Pagotto, 2009).

- **L'intestin**

L'intestin libère des hormones appelées "Glucagon-like peptide-1" (GLP-1) et "glucose-dépendent insulino tropic polypeptide" (GIP) en réponse à l'ingestion de nutriments (Freeman, 2009) et les individus souffrant de diabète de type 2 présentent une diminution de la production de GLP-1 et une réduction de la réponse au GIP.

- **Le rein**

Selon une étude récente, il a été démontré que la réabsorbabilité du glucose par le rein est accrue chez les patients atteints de diabète de type 2 par rapport aux personnes saines (DeFronzo *et al.*, 2013), Cela entraîne une réabsorption du glucose en excès et son renvoi vers la circulation chez les patients souffrant de diabète de type 2, ce qui peut entraîner une augmentation de l'hyperglycémie.

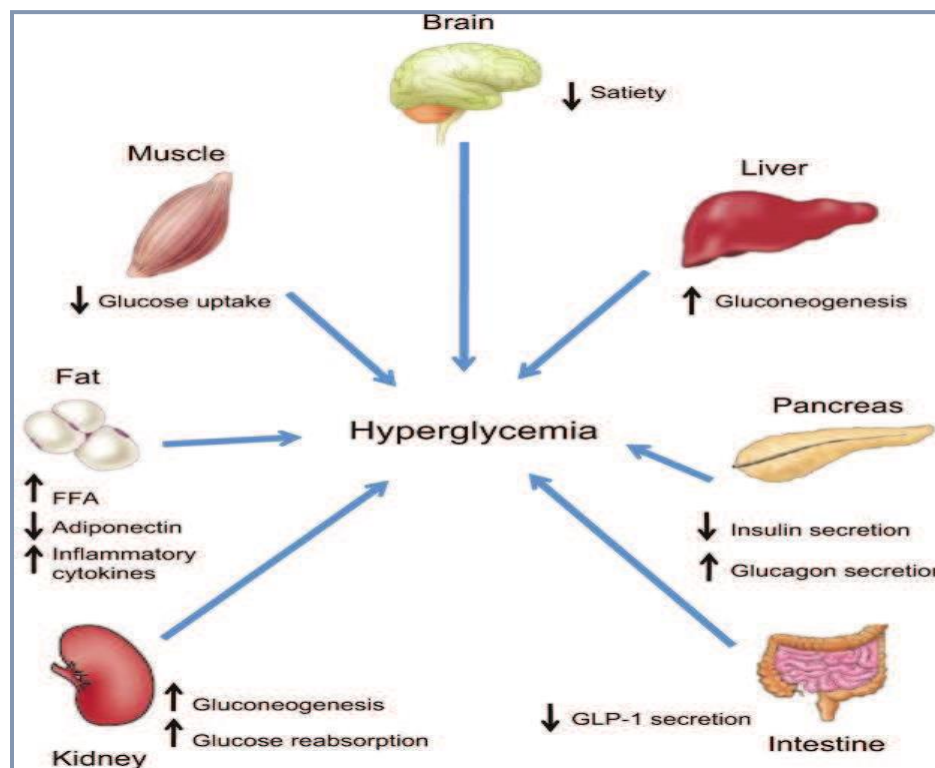


Figure 03 : Physiopathologie du diabète 2 (D'après Cornell S.).

I.1.6. Facteurs de risques

Différents facteurs, tels que les facteurs génétiques et environnementaux, ont un impact sur l'action de l'insuline.

I.1.6.a. Facteurs génétiques

La plupart des patients atteints de diabète de type 2 présentent une maladie dont le caractère génétique est une transmission polygénique et dont il n'y a pas de cause génétique claire. Le gène de l'insuline et le récepteur de l'insuline sont les premiers à être mutés (Ostenson, 2001).

I.1.6.b. Facteurs environnementaux

Comprennent divers éléments tels que (Crabbé *et al.*, 2010) :

- L'obésité.
- L'âge
- Le stress
- L'alcool et la consommation de tabac.
- La maladie de l'hypertension artérielle (HTA)
- La distribution des graisses dans l'abdomen, le sous-cutané et le viscéral.

I.1.7. Résistance à l'insuline

L'insuline est une hormone peptidique de 51 acides aminés sécrétée par les cellules β du Pancréas en réponse à un niveau élevé de glucose sanguin. En 1921, Banting et Best ont fait la découverte de celle-ci en collaboration avec leurs collègues Collip et Macleod (Cohen, 2006).

La résistance à l'insuline est une réaction biologique *in vivo* qui se manifeste par une diminution de la sécrétion ou une action défectueuse de l'insuline. Le diabète non insulino-dépendant présente une caractéristique qui affecte la plupart des tissus cibles, tels que le foie qui augmente sa production de glucose, les muscles squelettiques et le tissu adipeux. Les mécanismes responsables peuvent se trouver à divers niveaux du métabolisme de l'insuline, y compris au niveau du récepteur à l'insuline des cellules cibles (Buyschaert *et al.*, 1999 ; Raccach, 2004) (figure 04).

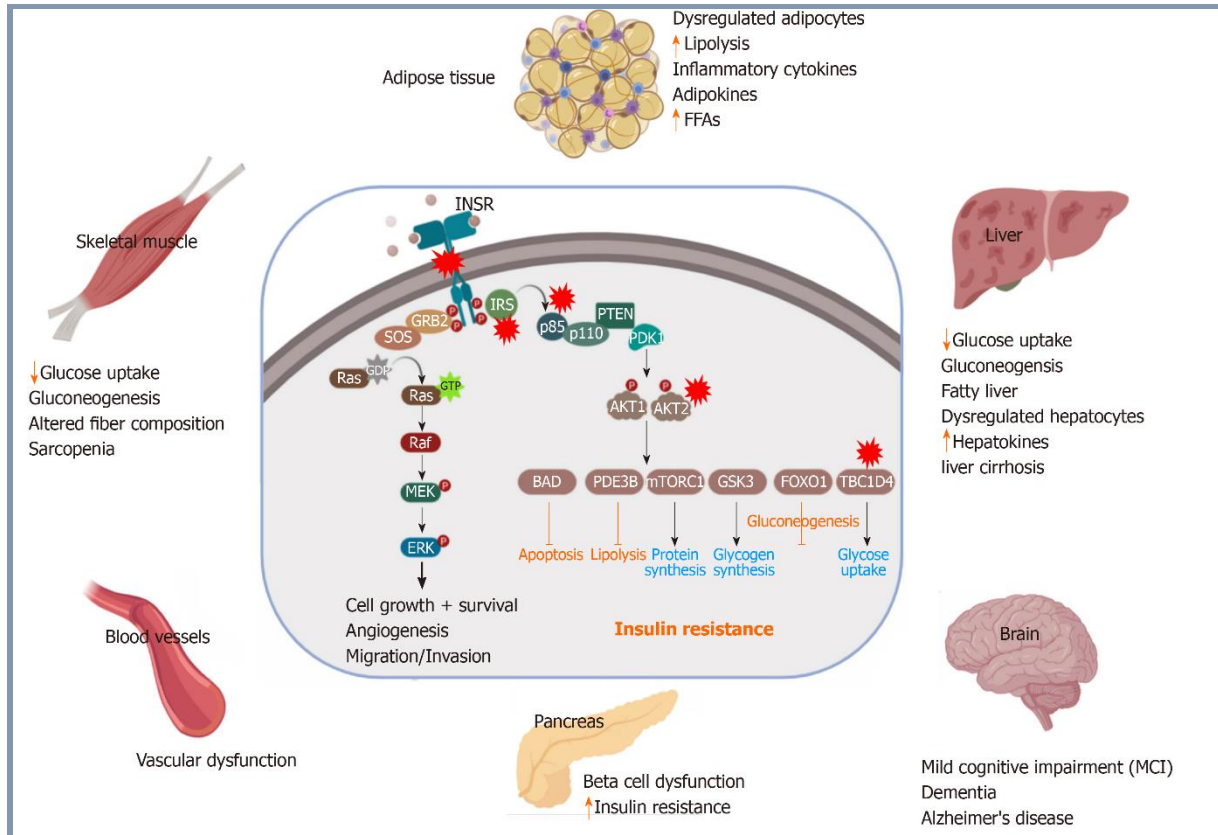


Figure 04 : Conséquences et effet pathologique de la résistance à l'insuline (Elsayed *et al.*, 2021). Une insulino-résistance (IR) dans les tissus cibles de l'insuline peut être causée par des altérations génétiques et des mutations dans la voie de signalisation de l'insuline. Les étoiles rouges représentent les anomalies génétiques signalées, comme le récepteur de l'insuline, les substrats du récepteur de l'insuline, p85, AKT et TBC1D4. En réaction à la réaction insulinique, les tissus cibles de l'insuline (tissu adipeux, muscle squelettique, foie, pancréas, cerveau et vaisseaux sanguins) manifestent une activation des processus cataboliques et une accumulation de sous-produits métaboliques toxiques ainsi que de cytokines inflammatoires, ce qui entraîne des dysfonctionnements cellulaires β -pancréatiques et d'autres troubles métaboliques (Elsayed *et al.*, 2021).

I.1.8. Dysfonction des cellules β

Le diabète de type 2 ne se manifeste pas uniquement par une altération de la sensibilité périphérique à l'insuline, mais également et dans la même mesure par un dysfonctionnement des

cellules β fonctionnelles. Actuellement, on reconnaît que dans le diabète de type 2, il y a des défauts intrinsèques de sécrétion et de production d'insuline au niveau des cellules β elles-mêmes, ce qui empêche une sécrétion (supplémentaire) durable d'insuline pour surmonter la résistance à l'insuline (Palitzsch et Bellheimer, 2000 ; Kahn, 1998) et entraîne une défaillance progressive de la fonction des cellules β . Le dommage des cellules β -pancréatiques est principalement causé par la glucotoxicité et la lipotoxicité (Chang-Chen *et al.*, 2008).

La « glucotoxicité » est causée par des mécanismes tels qu'une altération certaine de l'expression du gène de l'insuline, un stress oxydatif et une apoptose systémique des cellules β (Poitout et Robertson, 2002) (figure 05).

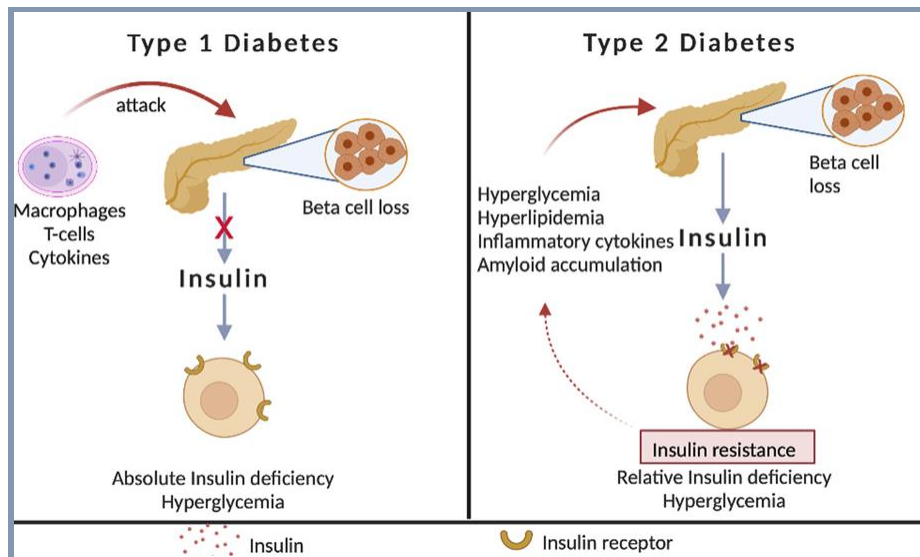


Figure 05 : Conséquences du diabète de type 1 et de type 2 (Khin *et al.*, 2023). Dans le diabète de type 1, les cellules β du pancréas sont détruites par les cellules immunitaires, comme les lymphocytes T, les macrophages et les cytokines produites par ces cellules immunitaires, ce qui entraîne une carence totale en insuline donc une hyperglycémie. L'hyperglycémie, l'hyperlipidémie, les cytokines et les amyloïdes sont des facteurs qui altèrent les cellules β pancréatiques dans le diabète de type 2. Si l'insuline est produite par les cellules pancréatiques β , le taux d'insuline est insuffisant pour compenser la résistance à l'insuline, ce qui entraîne une carence relative en insuline et une hyperglycémie (Khin *et al.*, 2023).

I.1.9. Complications

Les complications causées par les deux types de diabète peuvent affecter différentes parties du corps. Deux catégories principales sont identifiées : les complications aiguës et les complications chroniques.

I.1.9.a. Complications aiguës

➤ **Acidocétose diabétique**

Une complication couramment associée au diabète de type 1, mais parfois observée dans le diabète de type 2 (Bougle, 2014), lorsqu'il existe une diminution totale ou relative de la production d'insuline (Monnier *et al.*, 2018), car l'insuline empêche la synthèse des corps cétoniques et peut entraîner un état clinique grave connu sous le nom d'acidocétose (Fink et Mikesky, 2018).

➤ **Acidose lactique**

Il est dû à une accumulation d'acide lactique par augmentations de sa production en diminution de son utilisation (Monnier *et al.*, 2018), Le traitement par la metformine en empêchant l'entrée du lactate (Belmin *et al.*, 2016).

➤ **Coma hyperosmolaire**

Cette complication se présente chez les personnes atteintes de diabète de type 2 (Landrieu *et al.*, 2018). Il se distingue par une augmentation de la glycémie, souvent supérieure à 5 g/L, ce qui entraîne une augmentation de la concentration de glucose dans le sang et une déshydratation (Monnier *et al.*, 2018).

➤ **Coma hypoglycémique**

Il s'agit d'une complication présente chez les patients atteints de diabète de type 1 et type 2 (Landrieu *et al.*, 2018). Elle est due à une surabondance relativement importante d'insuline dans le sang, avec des niveaux de sucre dans le sang exceptionnellement bas (Ectors, 2015). La glycémie veineuse est définie comme inférieure ou égale à 0,70 g/l (3,9 mmol/L) (Monnier *et al.*, 2018).

I.1.9.b. Complications chroniques

Il existe deux types de complications chroniques du diabète, à savoir les microvasculaires et les macrovasculaires.

Complications microvasculaires

- La néphropathie (reins).
- La rétinopathie (yeux).
- La neuropathie (nerfs).

Complications macrovasculaires

- La maladie cardiaque (cœur).
- L'accident vasculaire cérébral (cerveau).
- La maladie artérielle périphérique (pieds et autres) sont les principales complications macrovasculaires qui sont responsables de la morbidité et de la mortalité chez les diabétiques (Monnier *et al.*, 2018).

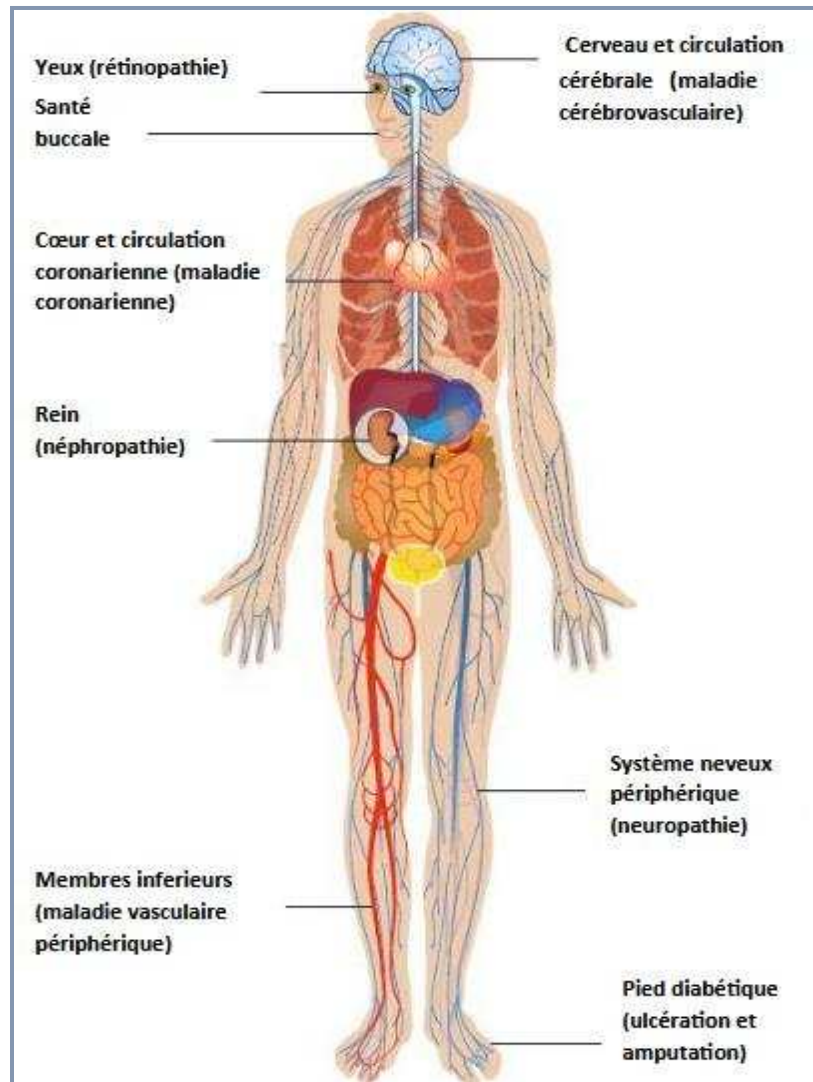


Figure 06 : Complication majeurs du diabète (FID ,2013).

I.1.10. Diagnostic

Il y a plus de 100 ans, des méthodes de mesure du glucose dans le sang ont été développées. De nos jours, le diagnostic du diabète repose principalement sur trois éléments distincts :

- ✓ La glycémie plasmatique à jeun (GPJ).
- ✓ La glycémie plasmatique 2 heures après une charge orale de glucose (HGPO).
- ✓ L'hémoglobine glyquée (HbA1c).

Chaque approche apporte des données sur la physiologie et le métabolisme du glucose :

- ✓ La GPJ illustre l'homéostasie post absorptive du glucose (Bergman *et al.*,2020).
- ✓ L'HGPO illustre essentiellement l'élimination d'une charge de glucose exogène (DeFronzo, 2009).
- ✓ L'HbA1c, quant à lui, correspond à la moyenne glycémique globale des 2 à 3 mois précédant le prélèvement.

Tableau 01 : Critères pour le diagnostic du diabète (ADA, 2021).

GPJ \geq 1,26 g/l (Après un jeûne d'au moins 8h) *
Ou
GP \geq 2,0 g/l 2 heures après une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)*
Ou
HbA1c \geq 6,5% test fait par une méthode certifiée et standardisée*
Ou
GP \geq 2 g/l à n'importe quel moment de la journée chez un patient symptomatique

* En l'absence de symptômes francs d'hyperglycémie le diagnostic nécessite deux bilans pathologiques, soit sur le même prélèvement ou sur deux prélèvements différents.

I.1.11. Traitement

Le patient atteint de diabète nécessite une approche thérapeutique appropriée. L'objectif de la prise en charge est de supprimer les symptômes cliniques associés à l'hyperglycémie et de prévenir les complications associées au diabète sucré, au traitement ou à la survenue de maladies multiples (de nature inflammatoire, infectieuse, néoplasique ou hormonale).

- **Traitements hygiéno-diététiques**

La mise en place de ces mesures est essentielle pour traiter le DT2. Elles ont clairement été confirmées pour prévenir le DT2 dans une étude randomisée de bonne qualité comme : le régime et l'activité physique (Tuomilehto *et al.*, 2001).

- **L'insulinothérapie**

Le principe de l'insulinothérapie est de remplacer l'insuline manquante par des injections quotidiennes d'insuline exogène, dont la quantité est préalablement déterminée en fonction de la glycémie (Feldman, 2003 ; Mohn *et al.*, 2012).

- **Les médicaments antidiabétiques oraux**

Les traitements médicamenteux actuels visent les diverses anomalies métaboliques observées chez les patients atteints de diabète de type 2. Les antidiabétiques oraux sont classés en deux grandes catégories : les insulinosensibilisateurs et les insulinosécrétagogues (Tielmans *et al.*, 2007).

Pendant des décennies, la solution était facile, car il n'y avait que les sulfonylurées et l'insuline. Sont ensuite apparus successivement les inhibiteurs des α -glucosidases intestinales, les glitazones, les glinides, les médicaments à effet incrétine et, tout récemment, les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) (Fery, 2014 ; Scheen, 2015)

La metformine est un biguanide qui est actuellement l'antidiabétique le plus fréquemment employé pour traiter le diabète de type 2. Ce succès est le résultat de plusieurs éléments : son efficacité, sa sécurité professionnelle, sa tolérance et son faible coût de fabrication. La metformine agit principalement sur le foie, où elle modère l'inhibition du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale. Cela entraîne une baisse de la charge énergétique du foie, ce qui entraîne une diminution de la production de glucose par le foie (Marc *et al.*, 2014 ; Scheen, 2015).

I.2. Présentation de l'espèce biologique

I.2.1. La drosophile : organisme modèle

La drosophile plus connue sous le nom de « mouche du vinaigre » est un insecte diptère brachycère holométabole. *Drosophila melanogaster* (Meigen, 1830) est l'organisme de prédilection pour la recherche biologique, utilisé comme organisme modèle depuis plus d'un siècle. A l'origine, cet organisme était principalement étudié en génétique pour comprendre les règles de l'hérédité des caractères. Après Thomas Hunt Morgan en 1933 pour ces travaux sur le rôle des chromosomes dans l'hérédité, ce sont trois drosophilistes (E.B. Lewis, C. Nüsslein-Volhard et E. Wieschaus) qui furent récompensés en 1995 du prix Nobel de Médecine pour le contrôle génétique du développement embryonnaire précoce chez la drosophile. Récemment, un autre prix Nobel a été décerné à J.A Hoffman pour ces recherches en immunologie. Aujourd'hui, la drosophile est essentiellement utilisée en biologie du développement (Gilbert *et al.*, 2013), pour comprendre comment un organisme complexe se forme à partir d'un œuf fertilisé mais également en neurogénétique de l'apprentissage (Dukas, 2008). En plus de l'importance de la drosophile dans les différents domaines de la biologie, cette mouche possède de nombreux avantages, notamment un génome totalement séquencé depuis 2000 (Adams *et al.*, 2000) qui permet l'utilisation de nombreux outils moléculaires. De plus le maintien aisé des élevages en laboratoire associé à un cycle de vie court (10 jours à 25°C) et une progéniture abondante disponible à chaque génération, représente un avantage non négligeable.

I.2.2. Taxonomie

Les drosophiles sont des animaux faisant partie du phylum des arthropodes et plus précisément de la classe des insectes. Elles appartiennent à l'ordre des diptères (ou mouches vraies) caractérisés par la présence d'haltères sur le troisième segment thoracique indispensables à la stabilisation du vol. Cet ordre renferme les mouches, moucherons et moustiques. La famille des Drosophilidae, compte près de 3000 espèces (O'Grady et Markow, 2009) qui ont colonisé tous les types d'environnement (Figure 07). La majorité de ses espèces appartiennent aux deux sous-genres : *Drosophila* (1450 espèces) et *Sophophora* (450 espèces) (Figure 08). Suite à des études récentes, il semblerait que *D. melanogaster* soit plus proche phylogénétiquement du genre *Sophophora* que

du genre *Drosophila* (O'Grady et Markow, 2009). L'intégration de *melanogaster* dans le genre *Sophophora* a été proposée à la commission internationale de nomenclature zoologique, ce qui a suscité un long débat et un mécontentement de beaucoup de drosophilistes qui considèrent *D. melanogaster* comme un label étant l'espèce la plus célèbre après *Homo Sapiens* (Dalton, 2010).

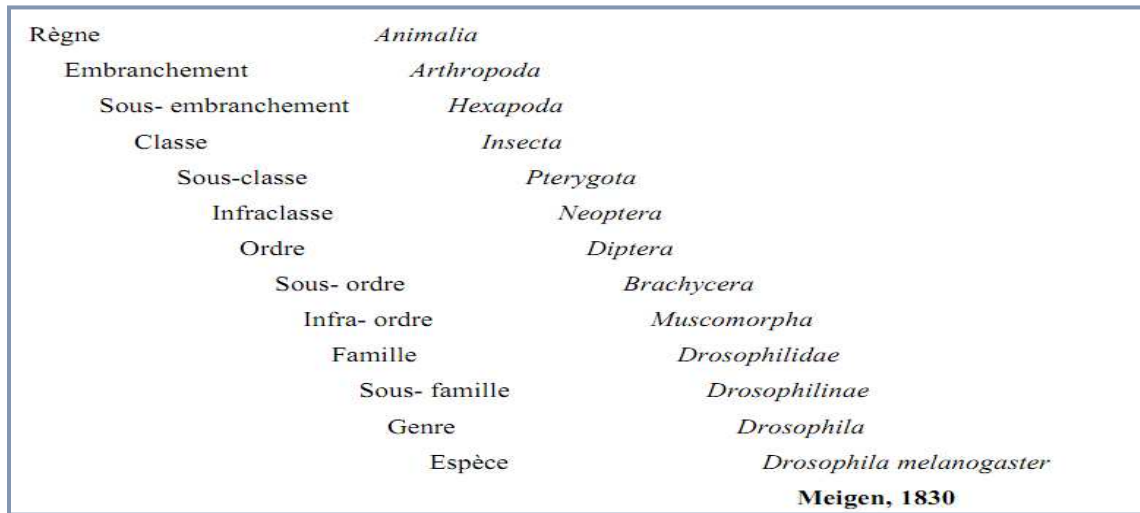


Figure 07 : Taxonomie de *Drosophila melanogaster*.

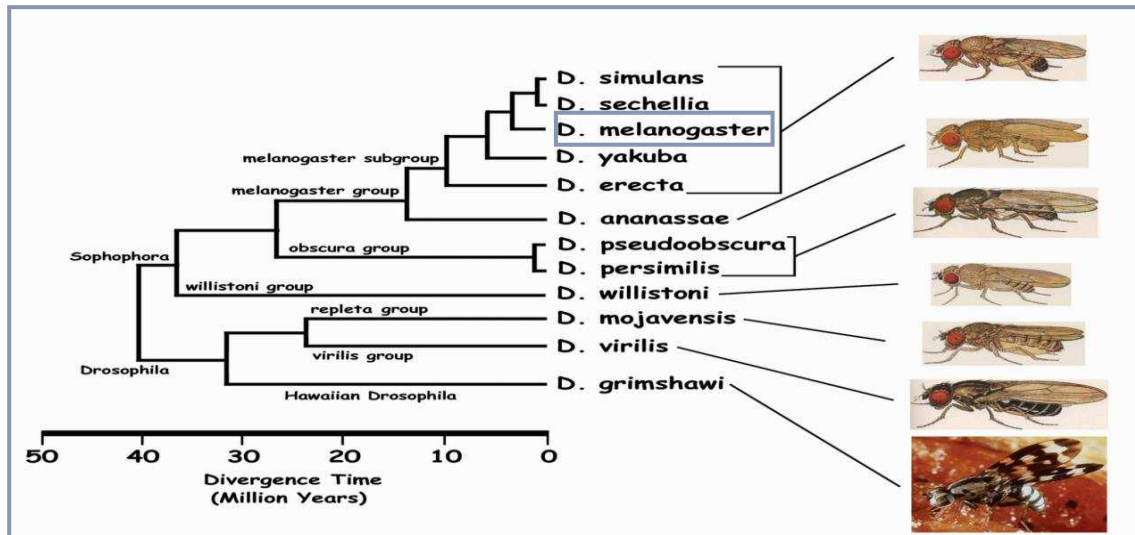


Figure 08 : Phylogénie de *Drosophila melanogaster* (O'Grady et Markow, 2009).

Schéma : (<http://hereditariedadgenetica.blogspot.com/2008/03/taxonomia.html>).

I.2.3. Principales caractéristiques de *Drosophila melanogaster*

Comme tous les insectes, le corps de la drosophile se compose de trois parties distinctes : la tête (région céphalique), la région thoracique et la région abdominale. Les trois paires de pattes sont localisées sur la partie ventrale des différents segments thoraciques (Figure 09 A). La drosophile n'a qu'une seule paire d'ailes fonctionnelles, (les ailes antérieures) localisée sur la partie dorsale du second segment thoracique (notum) ; les ailes postérieures sont atrophiées sous la forme d'un balancier minuscule. Ces mouches sont de couleur brun jaunâtre, avec des anneaux transversaux noirs au travers de l'abdomen. Elles ont des yeux rouge vif et des antennes courtes à extrémité plumeuse (Figure 09 A).

Les drosophiles présentent un dimorphisme sexuel (Parvathi *et al.*, 2009) : les femelles mesurent environ 3 à 4 millimètres de long ; les mâles sont un peu plus petits. Les mâles possèdent un peigne sexuel représenté par une petite touffe de soies noires située au niveau du premier article du tarse de la patte antérieure (Figure 09 B). L'abdomen de la femelle est de forme pointue, avec des segments terminaux de couleur claire. L'abdomen du mâle est plus arrondi, avec des segments terminaux très foncé (Figure 09 C). Chez le mâle le pénis très coloré est situé à l'extrémité de l'abdomen alors que la plaque vaginale située au même endroit chez la femelle n'est pas colorée (Figure 09 D).

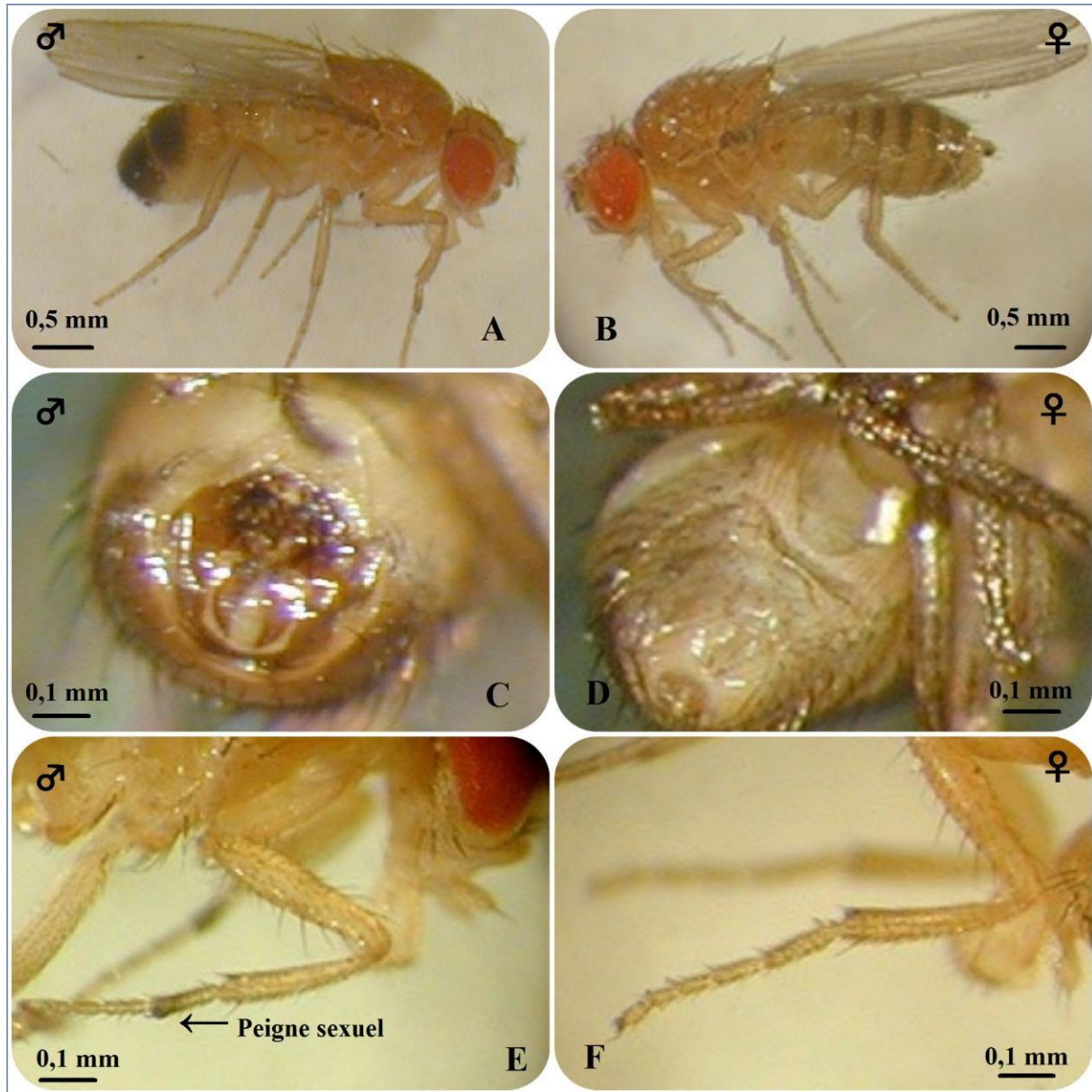


Figure 09 : Principales caractéristiques de différenciation entre les deux sexes de *Drosophila melanogaster* (A : Femelle, B : Mâle, C : Plaque vaginale, D : Pénis, E : Patte antérieure de drosophile mâle avec les peignes sexuels, F : Patte antérieure de drosophile femelle sans les peignes sexuels).

(<https://planet-vie.ens.fr/article/1456/elevage-mouche-vinaigre-drosophila-melanogaster>)

I.2.4. Cycle biologique

En tant qu'insecte holométabole *Drosophila melanogaster* subit plusieurs changements radicaux dans le plan du corps tout au long de sa vie. Après l'éclosion de l'œuf, son développement larvaire comprend trois stades et est caractérisé par une forte activité alimentaire. Le dernier stade larvaire s'arrête de s'alimenter, s'immobilise pour former une pupa. L'insecte subit alors une métamorphose (transformation complète) transformant progressivement son organisme larvaire en organisme adulte. A l'émergence, l'imago recommence à s'alimenter. Il passe encore par une phase de 8 à 12h d'imaturité où son système nerveux finit de se développer, puis le nouvel adulte devient sexuellement mature et s'engage dans la reproduction (Dubrovsky, 2007) (Figure 10).

Le cycle de vie de *D. melanogaster* comprend un stade embryonnaire (œufs), trois stades larvaires, un stade pupal ou nymphal et un stade adulte où l'insecte est capable de voler et de se reproduire (Figure 10).

- **Stade embryonnaire** : La femelle pond des centaines d'œufs sur des fruits en putréfaction ou d'autres matières humides ou en fermentation (Tavernier et Lizeaux, 2002). Les œufs en forme d'un ballon de rugby sont de couleur blanchâtre et mesurent environ 0,5 mm de long.
- **Stade larvaire** : Environ vingt-trois heures après la ponte, les œufs vont éclore pour donner naissance à une larve blanchâtre appelée « asticot ». Celle-ci se nourrit alors de la pulpe du fruit en creusant des galeries. Le stade larvaire dure 4 jours et comprend trois stades L1 (24 h), L2 (24 h) et L3 (48 h). A la fin de ce stade (110 h après la ponte), les larves de 3^{ème} stade cessent de s'alimenter, sortent du milieu nutritif et entament une phase d'errance. A son terme, les larves secrètent une glu et se fixent sur un support (Dubrovsky, 2007).
- **Stade pupal** : L'éversion des spiracles antérieurs 120 h après la ponte, définit le début du stade prépupale qui durera 12 h. La dernière cuticule larvaire se tanne rapidement et devient le puparium, dans lequel la métamorphose va se dérouler. Cette dernière se poursuit pendant les 3 jours et demi que dure la période pupale et à son terme les tissus larvaires ont été histolysés et les structures adultes se sont formées à partir des disques imaginaux (Compbel, 2006 ; Quinn *et al.*, 2012) (Figure 09).

- **Stade adulte** : A la fin du stade pupale, la jeune drosophile adulte non encore pigmentée sort de la pupa et au bout de 8 heures la pigmentation est terminée et les ailes sont gonflées. Les adultes s'alimentent de fruits murs ou avariés. Les femelles sont matures sexuellement environ 12 heures après être sorties de leur pupa. Elles stockent le sperme des mâles auxquels elles se sont accouplées pour pouvoir l'utiliser ultérieurement et commencent à pondre un jour plus tard (Tavernier et Lizeaux, 2002).

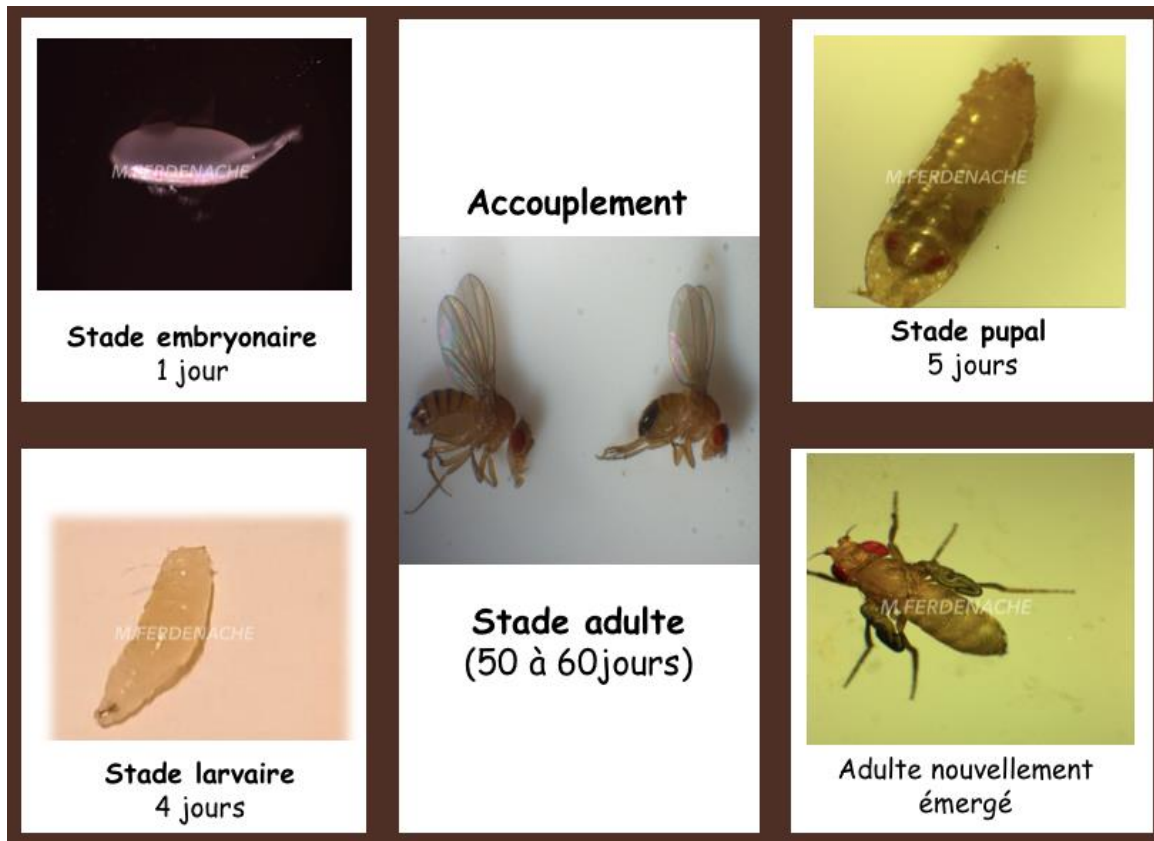


Figure 10 : Cycle de vie de *D. melanogaster*.

I.2.5. La drosophile comme modèle de diabète

Les modèles animaux ont énormément contribué à l'étude du diabète sucré, offrant aux chercheurs la possibilité d'examiner in vivo les facteurs génétiques et environnementaux influençant le développement de la maladie et ses complications. De plus, la réalisation d'études fonctionnelles sur des modèles animaux permet de générer des données reproductibles et de

surmonter les limites imposées par la recherche humaine. Ici, nous nous sommes concentrés sur la drosophile en tant que modèle de diabète.

Au cours des vingt dernières années, *Drosophila melanogaster* a été largement utilisée pour disséquer les composants fonctionnels et structurels du génome (Corradini *et al.*, 2014 ; Mohr *et al.*, 2014), pour étudier les mécanismes sous-jacents au vieillissement (De Nobrega *et al.*, 2020) et pour caractériser plusieurs maladies humaines, telles que les maladies neurodégénératives (Liguori *et al.*, 2021 ; Specchia *et al.*, 2019 ; Tsuda & Lim, 2018), cardiovasculaires (Zhu *et al.*, 2017), rénaux (Millet-Boureima *at al.*, 2018) et métaboliques, y compris le diabète (Graham & Pick, 2017). L'utilisation de la drosophile dans les études sur le métabolisme est devenue possible après la découverte que les mouches et les humains partagent la plupart des voies métaboliques (Bharucha, 2009). Le développement de stratégies génétiques puissantes combinées à plusieurs ressources, par exemple l'inactivation de gènes et les stocks transgéniques, permet de réaliser des études fonctionnelles de manière efficace, peu coûteuse et efficiente. De plus, les mouches offrent la possibilité de réaliser un criblage à grande échelle pour identifier de nouveaux gènes et voies impliqués dans la physiopathologie de la maladie, représentant à terme des cibles potentielles pour les médicaments. Enfin, les mouches peuvent être utilisées comme plate-forme de dépistage peu coûteuse et permettant de gagner du temps lors des étapes préliminaires du développement de médicaments.

I.2.6. Homéostasie du glucose chez la drosophile

L'homéostasie du glucose est maintenue de manière remarquablement conservée chez la drosophile. Les mouches possèdent des homologues d'insuline et de glucagon qui remplissent les mêmes fonctions que les hormones des mammifères. Huit gènes codent pour les peptides analogues à l'insuline (DILPs) de la drosophile, désignés DILP1 à DILP8. Parmi ces protéines, DILP2, DILP3 et DILP5 sont impliquées dans la régulation des niveaux de glucose dans l'hémolymphe et du stockage des graisses, ainsi que dans le contrôle du développement, de la taille corporelle et de la longévité (Grönke *et al.*, 2010 ; Nassel *et al.*, 2013 ; Brogiolo *et al.*, 2021).

Les DILPs sont sécrétées par un groupe de 14 cellules spécialisées dans le cerveau, appelées cellules productrices d'insuline (IPC), qui représentent l'homologue du pancréas endocrinien des mammifères. L'hormone adipocinétique (AKH) est, au contraire, l'homologue du glucagon et est

produite par les cellules *du corps cardiaque* (CC) dans la glande annulaire neuroendocrine (Kim et Rulifson, 2004 ; Lee et Park, 2004).

La drosophile possède un système circulatoire ouvert, l'hémolymphe, dans lequel le tréhalose et le glucose sont les sucres les plus abondants ; le tréhalose est constitué de deux molécules de glucose et est synthétisé dans le corps adipeux, l'organe volant correspondant au foie et au tissu adipeux. Les niveaux de tréhalose sont 100 fois supérieurs à ceux du glucose (Kim et Rulifson, 2004), mais sa concentration en hémolymphe est régulée de manière plus flexible que celle du glucose ; peut-être parce que, étant un sucre non réducteur, son accumulation ne produit aucun effet toxique. En revanche, les niveaux de glucose de la drosophile sont étroitement régulés, comme chez les mammifères (Pasco et Léopold 2012 ; Ugrankar *et al.*, 2015).

Dans le cerveau des mouches adultes, les DILPs sont sécrétées par les IPC selon des mécanismes similaires à ceux observés chez les mammifères. L'activation des IPC médiée par le glucose implique la fermeture des canaux K^+ ATP et l'ouverture des canaux Ca^{2+} , ce qui déclenche la libération des DILPs (Fridell *et al.*, 2009 ; Kréneisz *et al.*, 2010).

La voie de signalisation de l'insuline est bien conservée chez les mouches (Inoue *et al.*, 2018). Les récepteurs de l'insuline des vertébrés et de la drosophile sont équivalents (Fernandez *et al.*, 1995), comme le montre la découverte que les récepteurs chimériques de l'insuline des mouches des fruits et des vertébrés sont activés avec un mécanisme similaire (Yamaguchi *et al.*, 1995). Cependant, différent des mammifères, InR est le seul récepteur d'insuline qui assure à la fois le métabolisme énergétique et le contrôle de la croissance (Brogiolo *et al.*, 2021).

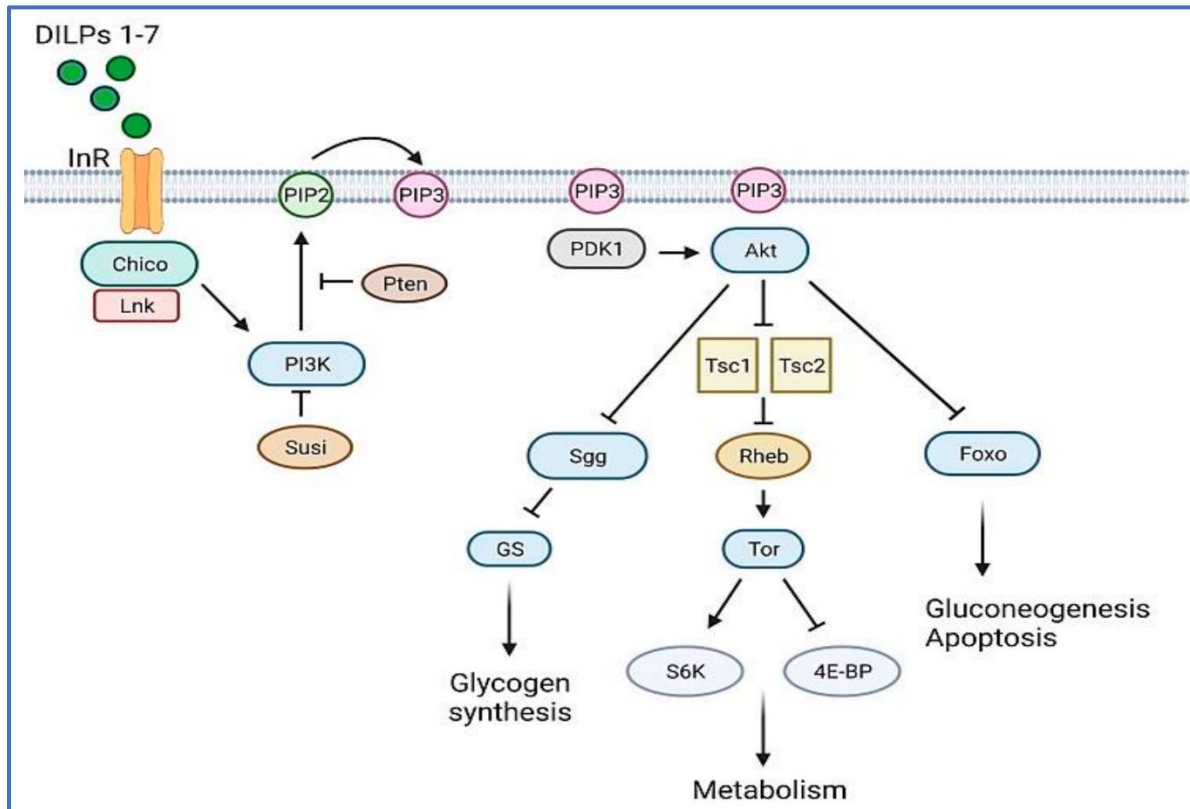


Figure 11 : La voie de signalisation de l'insuline chez les mammifères, une représentation schématique simplifiée. Le récepteur de l'insuline (IR) via le substrat du récepteur de l'insuline (IRS) crée des sites de liaison qui recrutent la lipide kinase phosphoinositide 3-kinase (PI3K) dans la membrane plasmique. PI3K phosphoryle le phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP2) pour produire du phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate (PIP3), qui peut être déphosphorylé en PIP2 par la phosphatase et son homologue tensine (PTEN), une lipide phosphatase. PIP3 recrute la kinase 1 dépendante du phosphoinositide (PDK1) et la sérine/thréonine protéine kinase AKT dans la membrane plasmique, où l'AKT est entièrement activée par PDK1 et par la cible mécaniste des protéines kinases du complexe de rapamycine (mTORC). L'AKT contrôle le métabolisme cellulaire via des substrats clés en aval. En particulier, l'AKT inhibe l'activité de GSK3, stimulant ainsi la synthèse du glycogène par le glycogène synthase (GS). De plus, il favorise la translocation de GLUT4 vers la membrane plasmique, via le membre 4 de la famille du domaine TBC1 (TBC1D4), favorisant ainsi l'absorption du glucose ; L'AKT prévient la gluconéogenèse et l'apoptose en contrôlant l'activité des facteurs de transcription forkhead box O (FOXO) ; L'AKT

contrôle la croissance cellulaire et le métabolisme en régulant l'activité de mTORC (<https://app.biorender.com>, 2021).

I.3. Généralités sur la plante

Le Ficus est l'un des plus grands genres d'angiospermes avec plus de 800 espèces dans le monde. Ce genre appartient à la famille des Moracées, riche en espèces comestibles au latex laiteux et aux drupes ou akènes agrégés comme fruit. *Ficus carica* est l'espèce commerciale la plus importante du genre en raison de ses fruits, qui sont une inflorescence fermée avec un réceptacle succulent creux (Mawa *et al.*, 2013). Cette espèce peut générer deux récoltes par an : les fruits principaux, les figues, qui sont produits pendant l'année de croissance concomitante et sont ramassés à la fin de la récolte et les cultures de breba, qui se sont formées au cours de l'année de croissance précédente et restent dormantes pendant l'hiver produisant une récolte précoce (Aradhya *et al.*, 2010). *F. carica* est originaire du Moyen-Orient, domestiqué à partir d'un groupe de figuiers de la région méditerranéenne, associé aux raisins et aux oliviers au début de l'horticulture de cette région. Son histoire de domestication et son expansion dans le monde ont fortement influencé sa répartition actuelle, la morphologie de ses fruits et sa diversité génétique.

I.3.1. Origine et répartition géographique

F. carica est une culture importante qui apparaît le plus souvent sur le marché sous sa forme fraîche ou sèche, consommée directement ou dans le cadre de plats culinaires. Au cours des dix dernières années (données disponibles de 2010 à 2019), la Turquie, l'Égypte et l'Algérie ont été les plus grands producteurs de figues au monde. Selon FAOSTAT, seule l'Espagne figurait parmi les 10 premiers producteurs de figues en Europe. La consommation de ce fruit a augmenté dans le monde entier et on estime qu'elle augmentera considérablement dans les années à venir (Shamin-Shazwan *et al.*, 2019).

I.3.1.a. Dans le monde

Le figuier (*Ficus carica*) est originaire de la région Est de la Méditerranée, où on trouve encore aujourd'hui des figuiers spontanés très âgés (en Turquie, en Syrie et en Arabie). Ensuite, la culture du figuier s'est étendue pour atteindre tous les pays méditerranéens, avec une aire de répartition

allant des Canaries jusqu'en Inde et au Pakistan, sur les côtes de l'Océan Atlantique comme sur toutes celles de la Méditerranée et dans le Moyen-Orient (El Rayes, 1995)

I.3.1.b. En Algérie

En Algérie, la culture des figuiers est répandue dans tout le pays (littoral, steppique et zones sahariennes) en raison de son adaptabilité pédoclimatique, de ses propriétés nutritionnelles et thérapeutiques, ainsi que de sa contribution aux pratiques culinaires des Algériens. Dans la région montagneuse de la Kabylie, la production de figues en Algérie est principalement concentrée (Bejaia et Tizi-Ouzou représentent respectivement 27 % et 13 % de la production totale nationale) (MADR, 2012).

I.3.2. Position taxonomique

La classification botanique du figuier est la suivante : (Chawla *et al.*, 2012) (Figure12).

Règne	Végétal
Super-embranchement	Spermatophyte
Embranchement	Phanérogames
Classe	Dicotylédones
Sous classe	Hamamélidées
Ordre	Urticales
Famille	Moracées
Genre	Ficus
Espèce	<i>Ficus carica</i>

Figure 12 : Taxonomie de *Ficus carica* (Chawla *et al.*, (2012).

I.3.3. Description botanique du figuier

La figue, connue sous le nom botanique de *Ficus carica* est un terme générique qui signifie Verrue pour Ficus (le lait de figuier pour traiter la verrue) et carica fait référence à une région en Turquie. Il fait partie de la famille des Moracées qui compte environ 1500 espèces réparties en 52 genres, dont le genre Ficus décrit par Linné (Vidaud ,1997).

C'est est une plante subtropicale, ou adaptée aux climats tempérés à chauds, mais elle peut être cultivée à des altitudes élevées (jusqu'à 1500 mètres) dans de nombreux pays tropicaux. (Leroy, 1968).

Elle est perçue comme un arbre de 12 à 15 mètres de haut qui forme une cépée robuste. Ses parties sont toutes couvertes de latex, ses feuilles sont alternes, palmées mais extrêmement variées. Les fleurs sont extrêmement uniques car elles se trouvent dans une inflorescence dite sycone (Bertaudeau et Faure, 1990). Le latex est blanc et laiteux qui est principalement composé de ficine, une enzyme hydrolytique des protéines. En général, le système racinaire de la plante est peu profond et dispersé (Badgujar *et al.*, 2014) (Figure 13).

Cette espèce a une capacité remarquable à se régénérer et à produire des fruits sans avoir de fleurs visibles. Il produit deux types de figues : les figues de la première récolte ou figues fleuries (El bakkor) et les figues de la deuxième récolte ou figues d'automne (karmouce). On forme des figues fleuries sur les rameaux défeuillés de l'année précédente (Rameau *et al.*, 2008).

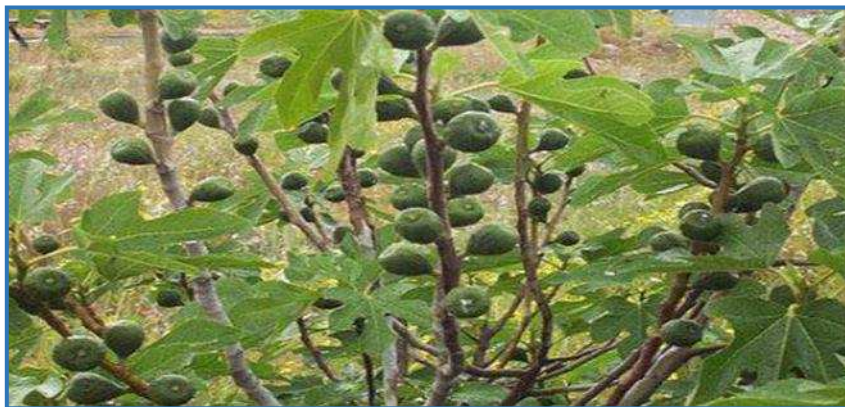


Figure 13 : Rameaux de *Ficus carica* portant des fruits (Bakshi *et al.*, 1999).

I.3.4. Composition chimique

Les figes offrent une riche source de minéraux, de vitamines et de fibres alimentaires, étant à la fois riches en lipides et sans cholestérol, et renfermant un grand nombre d'acides aminés. Comme les autres fruits, les figes sont composées de sucres et d'acides organiques qui ont un impact sur leur qualité (Mahmoudi *et al.*, 2018).

- **Les glucides**

L'étude qualitative des glucides de la fige a mis en évidence la présence de sucres libres, principalement du glucose et du fructose, ainsi qu'une faible quantité de saccharose, ainsi que des excédents de galactose et d'arabinose (Golubev *et al.*, 1987) et de xylose (Omondi Owino *et al.*, 2004). Le taux total de sucre est compris entre 9,8 et 18,9% à l'état frais (Babazadeh darazi, 2011).

- **Les protéines et les acides aminés**

Environ 17 acides aminés y sont présents, y compris les acides aspartique et glutamique. (Solomon *et al.*, 2006) selon Lim (2012), les niveaux d'acides aminés « acides » sont supérieurs à ceux des autres acides aminés présents dans la fige, qu'elle soit fraîche ou sèche.

- **Les lipides**

La fige renferme une quantité limitée de lipides, à peu près 1,9 %. Cependant, même si leur concentration est faible, les lipides jouent un rôle essentiel dans la durée de stockage, les caractéristiques organoleptiques et la valeur nutritionnelle et biologique de la fige (Kolesnik *et al.*, 1987).

Les lipides de la fige se distinguent par un taux élevé d'insaturation (>68%) des acides gras monovalents, dont la plupart sont polyinsaturés, ce qui peut expliquer la détérioration oxydative de la fige et de ses dérivés dans certains cas (Kolesnik *et al.*, 1987).

- **Les fibres alimentaires**

C'est une plante fibreuse (Guvenc *et al.*, 2009). Les fibres alimentaires comprennent la lignine ainsi que divers glucides tels que la cellulose, les hémicelluloses, les pectines, les amidons résistants et les oligosaccharides non digestes (Ramulu et Rao, 2003).

• **Les vitamines**

Les figes renferment une grande quantité de vitamines hydrosolubles B1, B2 et C (Farahnaky *et al.*, 2009). La fige contient également des vitamines liposolubles, avec une prédominance des vitamines E et K (Lim, 2012).

• **Les minéraux**

Elle renferme des concentrations significatives de minéraux essentiels au métabolisme, tels que le P, K, Ca, Mg, Na, Fe et Z (Mendoza-Castillo *et al.*, 2019).

• **Les acides organiques**

L'acide oxalique, malique, citrique, shikimique et fumarique sont des acides organiques très abondants dans la fige (Oliveira *et al.*, 2009).

I.3.5. Extraction, séparation et raffinement des biomolécules de fige

L'utilisation de la fige et de ses sous-produits comme source alimentaire ou comme agents pharmacologiques pour améliorer la santé humaine remonte à des milliers d'années. Les figes sont une excellente source de différentes biomolécules biologiquement actives et sont responsables d'un large éventail d'effets bioactifs : effets antioxydants, anti-inflammatoires, anticancéreux, antimicrobiens, anti-âge et cicatrisants (Abdel-Rahman *et al.*, 2021 ; Boyacıoğlu *et al.*, 2021). Les principales molécules bioactives présentes dans divers produits de la fige et de ses sous-produits sont les terpénoïdes, les caroténoïdes, les phytostérols, les composés organiques volatils, les acides phénoliques et les flavonoïdes, notamment les anthocyanes, les flavonols, les flavan-3-ols et les flavanones (Pereira *et al.*, 2017). La présence de ces métabolites à haute valeur ajoutée et aux applications attractives dans les domaines alimentaire, cosméceutique et nutraceutique a renforcé le potentiel de valorisation de ces sous-produits. L'utilisation de la fige comme source à faible coût de composés bioactifs comme ingrédients pour de nouveaux produits et/ou nutraceutiques, ou comme matière première pour des procédés secondaires, dépend

grandement de la disponibilité d'une technologie d'extraction adéquate de ces composés bioactifs (Alexandre *et al.*, 2017 ; Bey *et al.*, 2013). Ces procédures d'extraction vitales, réalisées grâce à plusieurs méthodologies d'extraction conventionnelles, notamment le soxhlet, la macération (M) et l'hydrodistillation , nécessitent généralement des solvants organiques , un grand volume de solvants, une longue durée d'extraction et une consommation d'énergie élevée (Taofiq *et al.*, 2019). Certaines de ces méthodologies conventionnelles ont été traditionnellement appliquées pour récupérer différents composés de grande valeur à partir de sous-produits de figes en utilisant des solvants, tels que l'éthanol, le méthanol, l'acétone ou l'acétate d'éthyle , seuls ou en combinaison avec de l'eau.

I.3.6. Propriétés biologiques de la Figue et de ses sous-produits

- **Activité antidiabétique**

De nos jours, le diabète est devenu la maladie endocrinienne la plus fréquente. Il est considéré comme un trouble métabolique caractérisé par un déséquilibre du métabolisme des glucides et des lipides , donnant lieu à des taux de glucose élevés (Tripathy *et al.*, 2021). L'incidence du diabète ne cesse de croître et les médicaments antidiabétiques synthétiques constituent l'intervention thérapeutique la plus largement utilisée pour traiter la maladie. Il existe une préférence pour les formulations pharmaceutiques d'origine naturelle par rapport à leurs contre-voies synthétiques en raison des problèmes minimes d'efficacité et de sécurité associés à ces dernières. Dans ce contexte, il a été démontré que plusieurs plantes exercent une activité antidiabétique, parmi lesquelles *Ficus carica* est inclus (Deepa *et al.*, 2018).

Les extraits de figes montrent une activité antidiabétique à travers différents mécanismes : 1) inhibition de l'absorption du glucose dans le tractus intestinal via l'inhibition de l' α -glucosidase et de l' α -amylase, 2) amélioration de l'absorption du glucose via le transporteur de glucose de type 4 (GLUT4) - phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) - sérine/thréonine-protéine kinase, et 3) réguler l'homéostasie du glucose via l'activation de la protéine kinase (AMPK) (Figure 14) (Deepa *et al.*, 2018). D'un autre côté, ils montrent également un lien étroit avec l'activité antioxydante . Une étude a montré que la CI_{50} de l'extrait de feuilles était de 5,50 μ M (acide ascorbique = 4,8 μ M). Cette activité a été attribuée aux flavonoïdes (quercétine, kaempférol et chrysin) et a également été corrélée à de faibles niveaux de transaminases et à des effets

protecteurs dans le cas de la neuropathie diabétique (Khan Dureshahwar, Mohammed Mubashir *et al.*, 2019). Dans la même perspective, l'ingestion orale de ficusine, une furanocoumarine connue, a augmenté l'expression d'enzymes antioxydantes apparentées telles que la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT) et la glutathion peroxydase (Gpx) chez le modèle de rat (Irudayaraj *et al.*, 2016 , 2017). En général, la plupart des études sur l'activité antidiabétique des extraits de *Ficus carica*. Ont été menées dans des feuilles (Deepa *et al.*, 2018) (Tableau 02).

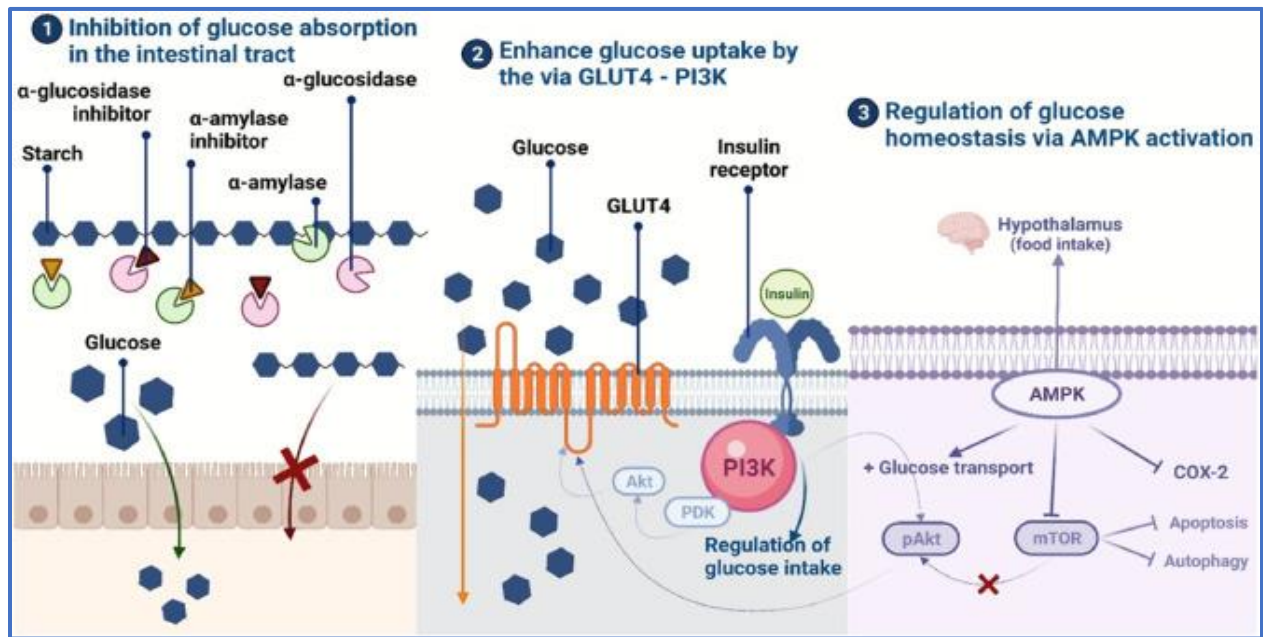


Figure 14 : Mécanisme d'action des extraits de figue activité antidiabétique.

Tableau 02 : Propriétés biologiques de la figue et de ses sous-produits.

Sous-produit	Composé	Essai	Dose	Résultats	Réf
Activité antidiabétique					
Feuilles	Ficusine	Rats diabétiques in vivo : niveaux de FBG, poids corporel, niveau d'IP, TC, TG, HG, enzymes métabolisant les glucides	250 et 500 mg/kg	Diminution des niveaux de FBG et PI, BW, TC, TG, HG, PI, enzymes	Irudayaraj <i>et al.</i> , 2017)
Feuilles	Ficusine	Rats diabétiques in vivo : poids corporel, taux d'IP, HG, TC, TG, FFA, marqueurs hépatiques	20 et 40 mg/kg	Diminution des niveaux de PI, BW, AST, ALP, ALP, HG, TC, TG, FFA	(Irudayaraj <i>et al.</i> , 2016)
Feuilles	sd	HepG2 : MTT, WB, q-PCR (enzymes gluconogéniques hépatiques)	–	CI50 = 82,29 µg/mL. Niveaux d'expression réduits via AMPK.	(Zhang <i>et al.</i> , 2019)
		Souris diabétiques in vivo : taux de FBG, taux de PI, TC, TG,	1000mg/kg	Diminution des niveaux de FBG et de TG. Aucun effet sur les niveaux de TC, PI	
Feuilles	Quercétine, kaempférol et chrysine	Rats diabétiques in vivo : BGL et neuropathie, marqueurs hépatiques, rénaux	25 à 100 mg/kg	Diminution du BGL. Augmentation de l'expression de PWL et SGOT, SGPT, BUN	(Khan Dureshahwar, Mohammed Mubashir <i>et al.</i> , 2019)

Matériel et Méthodes

II.1. Élevage en laboratoire

L'élevage de drosophiles s'effectue, en laboratoire, depuis le début du vingtième siècle, suite aux travaux pionniers de Sturtevant (1913) qui a établi la première cartographie génétique. Cette espèce est utilisée, actuellement, comme modèle biologique en génétique, biologie moléculaire et toxicologie par 80 000 à 100 000 chercheurs (Colombani *et al.*, 2006).

L'élevage de *D. melanogaster*, souche Canton S, est réalisé, en laboratoire (Figure 15), à une température de 25°C, une hygrométrie de 70% et une scotophase de 12 h (souche donnée gracieusement par C. Wickers Thomas, Laboratoire Evolution, Génomes et Spéciation, Université de Paris Sud).

Le milieu nutritif artificiel gélosé sur lequel est élevée la drosophile est à base de farine de maïs et de levure de bière. Il est composé essentiellement de

- Farine de maïs : 33,3 g
- Levure sèche : 33,3g
- Agar-agar : 4,8 g
- Antifongique hydroxy-benzoyate de méthyle à 10%
- Eau distillée : selon la nécessité

Les drosophiles sont élevées dans des flacons de plastique et bouchés par un tampon de mousse (Figure 15).

Les mouches sont transférées tous les 3-4 jours dans de nouveaux tubes afin d'éviter les problèmes de compétition larvaire et fournir une progéniture suffisante.



Figure 15 : Élevage en laboratoire de *D. melanogaster* (photo personnelle).

II.2. Traitement

II.2.1. Préparation de la plante

Notre étude est portée sur la plante de *Ficus carica*, récoltée dans la région (Skikda) en février 2024. Seules les feuilles de la plante ont été utilisées lors de la présente étude.

La plante *Ficus carica* a été cueillis, puis lavée afin d'éliminer toutes traces de poussières et d'impuretés. Elle est séchée à l'étuve à 40 °C pendant 10 jours. Une fois complètement séchée, la plante *Ficus carica* a été broyée à l'aide d'un broyeur électrique, puis tamisée pour devenir une poudre fine et homogène. La poudre obtenue a été conservée dans un récipient en verre et stockée à l'abri de la lumière et de l'humidité.



Figure 16 : la poudre des feuillies de *F. carica* (photos personnel).

II.2.2. Collecte et regroupements de larves

Les mouches femelles âgées de cinq jours ont été rapidement transférées dans des flacons contenant un régime de base frais. Les mouches adultes ont été retirées après avoir pondu pendant une période de 12 heures, puis les larves du premier stade (L2) ont été collectées le lendemain et utilisées pour cette expérience en raison de leur taux d'alimentation plus élevé, de leur développement rapide et de leur immaturité sexuelle par rapport aux adultes. Des phénotypes de type diabétique ont été induits chez les larves en utilisant un régime riche en sucrose (30 % p/v).

Les larves ont été divisées en groupes de 20 larves par boîte. Le groupe 01 a été soumis à un régime normal tandis que les groupes 02 à 05 ont été soumis à un régime normal avec d'autres variables décrites ci-dessous ;

Groupes - Traitement

Groupe 01 : milieu de nourriture standard + 2% sucrose.

Groupe 02 : milieu de nourriture + 30 % de sucrose.

Groupe 03 : milieu de nourriture + 30% de sucrose + 2,5% *Ficus carica*.

Groupe 04 : milieu de nourriture + 30% de sucrose + 0,5% metformine.

Groupe 05 : milieu de nourriture + 30% de sucrose + 2,5% *Ficus carica* + 0,5% metformine.

II.2.3. La durée de développement

La durée de développement des stades larvaire et pupal a été évaluée sur tous les séries. Les larves et les pupes ont été observées à intervalle de 4 h jusqu'à la pupaison ou l'émergence des adultes. 30 répétitions ont été utilisées pour chaque série.

II.2.4. Analyse de la survie

Le test de la survie a été évalué sur les adultes de toutes les séries durant les 15 premiers jours de la vie imaginale. L'analyse de la survie a été réalisée selon le protocole décrit par Linford *et al.*, (2013) (Figure 17). Des groupes de 20 mâles et 20 femelles nouvellement émergés issus des séries témoins et traitées ont été placés dans des tubes d'élevage contenant 3 ml de milieu standard. Les insectes sont transférés dans des tubes contenant de la nourriture fraîche toutes les 48 heures. Lors des repiquages, les mouches mortes sont dénombrées. 5 répétitions ont été utilisées pour chaque dose et chaque sexe.

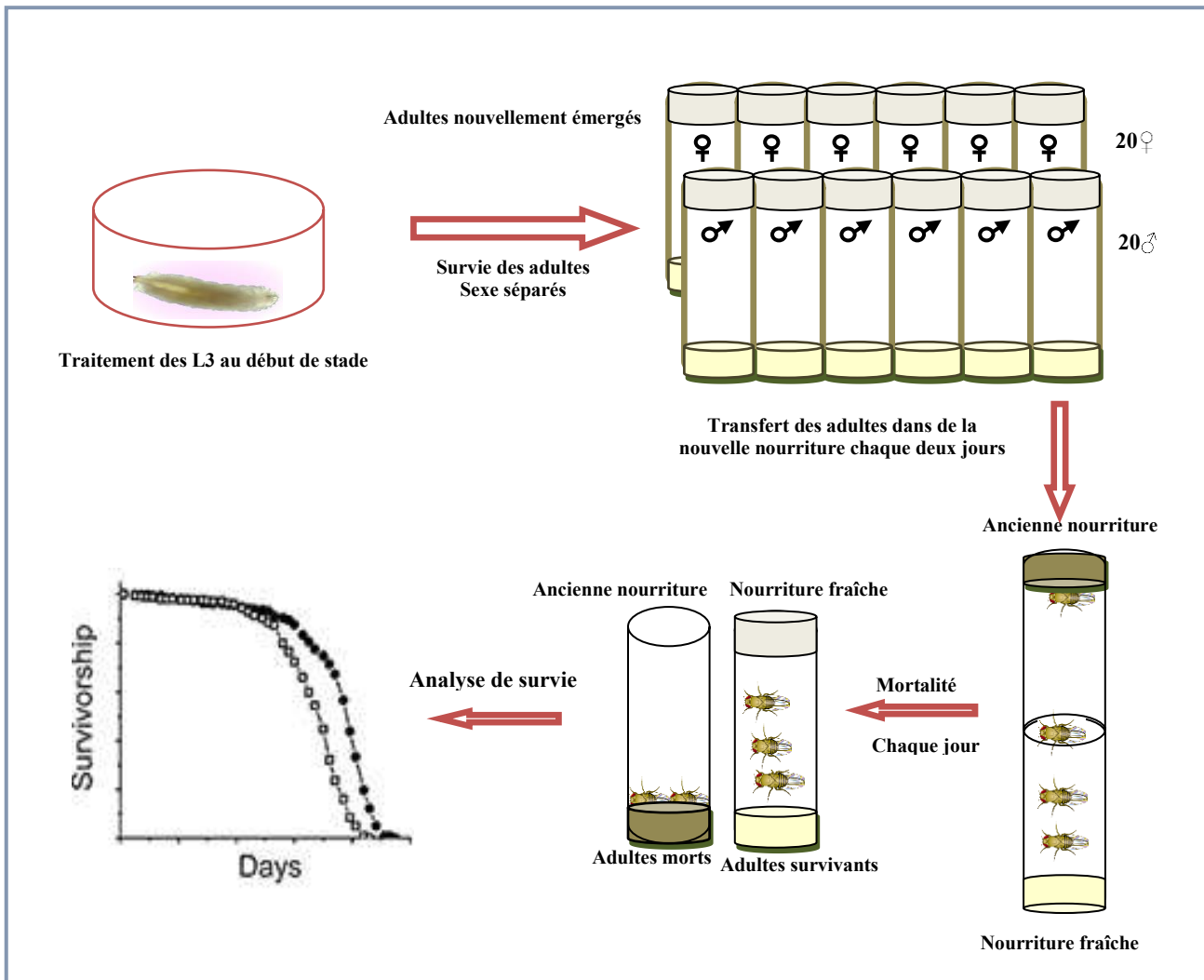


Figure 17 : Procédure expérimentale pour l'évaluation de la survie des adultes de *D. melanogaster* (Linford *et al.*, 2013).

II.2.5. Analyse pondérale

Le poids corporel de *D. melanogaster* a été estimé chez les larves et les adultes. Les insectes sont transférés dans des tubes contenant de la nourriture fraîche et le poids larvaire est estimé 24 h après le traitement (balance de précision : Sartorius AG Gottinger, Germany). Une mesure du poids des adultes mâles et femelles (24 h après l'émergence) survivant au traitement a également été effectuée. 30 insectes ont été utilisés pour chaque série d'expériences.

II.3. Analyse statistique

Les moyennes \pm SEM sont calculées pour chaque groupe d'expérience. L'égalité des variances a été confirmée grâce aux tests de Bartlett et de Brown-Forsythe. L'analyse de la variance (un et deux critères de classification) suivie du test HSD (Honest Significant Difference) de Tukey est utilisée pour traiter les résultats concernant, la durée de développement et le poids corporel. Les tests log-rank Mantel-Cox et Kaplan-Meier sont utilisés pour traiter les données de la survie.

Tous les calculs ont été effectués à l'aide du logiciel GraphPad Prism version 6.1 pour Windows (GraphPad software, La Jolla California, USA, www.Graphpad.com).

Résultats et Discussion

III.1. Résultats

III.1. Effets de *F. carica* et metformine sur la durée de développement

Les larves du début de stade L3 de *D. melanogaster* nourries avec un régime riche en sucrose ont montré un changement par rapport aux larves suivant un régime témoin et un régime riche en sucrose avec *Ficus carica* et metformine.

Le sucrose augmente significativement la durée de développement des stades larvaires et pupals comparativement aux groupes témoins et traités (Figures 18 & 19). En effet la durée de développement du stade L3 varie avec un effet significatif ($p < 0,001$) (Tableau 03), les valeurs moyennes enregistrées sont de $58,27 \pm 1,90$ h pour le groupe Sucrose 30%, $42,27 \pm 0,90$ h pour le groupe témoins, le sucrose induit donc un prolongement du stade larvaire d'environ 16 h par rapport aux groupes témoins (Figure 18).

Par contre un régime riche en sucrose avec les feuilles de la plante *F. carica* et metformine réduit de manière significative la durée de développement du stade L3 comparativement aux groupes Sucrose 30%, les valeurs moyennes enregistrées sont de $45,37 \pm 1,43$ h pour les groupes Sucrose 30%+ *F.carica* et Sucrose 30% + metformine et $44,42 \pm 0,56$ h pour le groupe Sucrose30%+*F. carica*+ metformine.

Une augmentation de la durée du stade pupal est également enregistrée au groupe Sucrose 30% et ce avec un effet significatif ($p = 0,01$) (Tableau 04). Les valeurs moyennes sont de $150,7 \pm 0,69$ h pour le groupe témoin et $163,9 \pm 1,87$ h pour le groupe Sucrose 30%. Le traitement réduit de manière significative la durée du stade pupal chez les groupes nourries un régime riche en sucrose avec *F. carica* et metformine et ce comparativement aux groupes avec un régime riche en Sucrose 30% ($p < 0,001$). Les valeurs moyennes enregistrées sont $154,1 \pm 0,46$ h pour les groupes traités avec *F.carica* et metformine (Figure 19).

Tableau 03 : Effets de *F.carica* et metformine, sur la durée de développement (h) des stades larvaires après un régime riche en sucrose aux larves du début de stade L3 de *D. melanogaster*, (m ± SEM, n= 20). Analyse de la variance à un critère de classification.

Source de variation	SCE	ddl	CM	Fobs	P
Traitement	4658	4	1164	24,33	0,001***
Erreur résiduelle	5887	123	47,86		
Total	10544	127			

*** différence hautement significative (p < 0,001). SCE : somme des carrés des écarts ; ddl : degré de liberté ; CM : carré moyen ; Fobs : F observé ; p : niveau de signification.

Tableau 04 : Effets de *F.carica* et metformine, sur la durée de développement (h) des stades pupals après un régime riche en sucrose aux larves du début de stade L3 de *D. melanogaster*, (m ± SEM, n= 20). Analyse de la variance à un critère de classification.

Source de variation	SCE	Ddl	CM	Fobs	P
Traitement	2905	4	726,2	23,61	0,001***
Erreur résiduelle	3846	125	30,76		
Total	6750	129			

*** différence hautement significative (p < 0,001). SCE : somme des carrés des écarts ; ddl : degré de liberté ; CM : carré moyen ; Fobs : F observé ; p : niveau de signification.

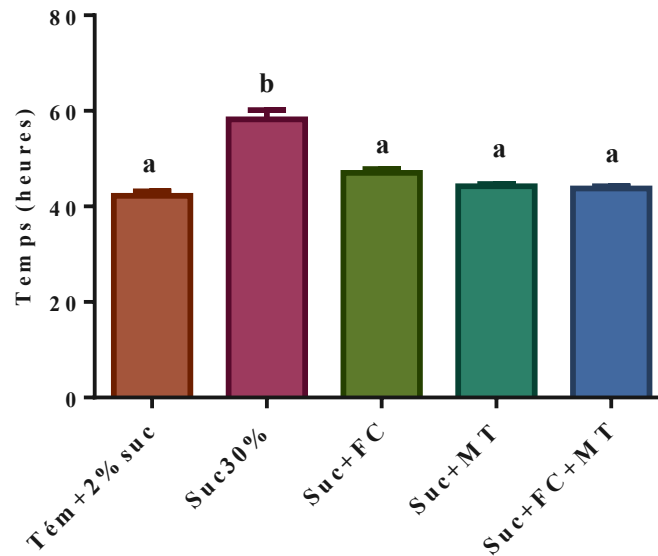


Figure 18 : Effets de *F.carica* et metformine, sur la durée de développement (h) de stade larvaire après un régime riche en sucrose aux larves du début de stade L3 de *D. melanogaster*, ($m \pm SEM$, $n= 20$). Les moyennes suivies d’une même lettre ne sont pas significativement différentes ($p > 0,05$).

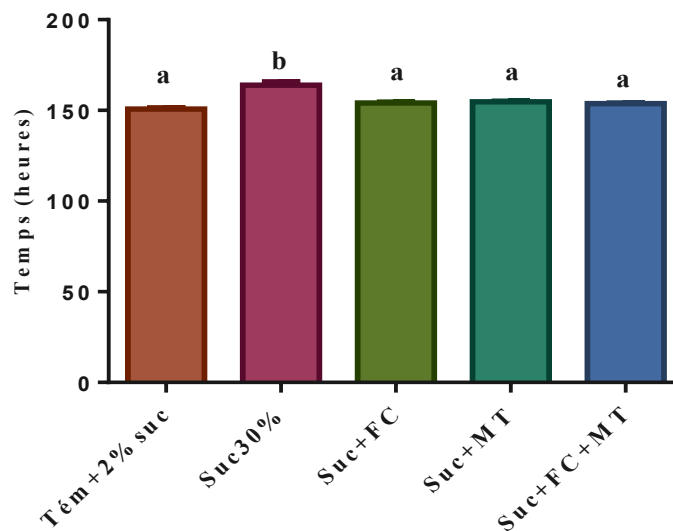


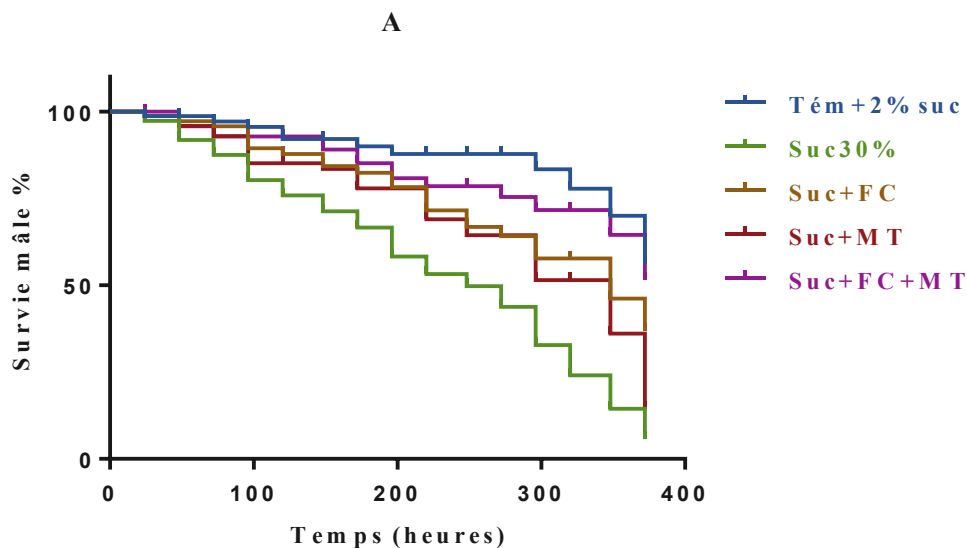
Figure 19 : Effets de *F.carica* et metformine, sur la durée de développement (h) de stade pupal après un régime riche en sucrose aux larves du début de stade L3 de *D. melanogaster*, ($m \pm SEM$,

n=20). Les moyennes suivies d'une même lettre ne sont pas significativement différentes ($p > 0,05$).

III.2. Effets de *F.carica* et metformine sur la survie des adultes

Un régime riche en sucrose chez les larves au début du stade L3 induit une réduction significative de la survie des adultes mâles et femelles de *D. melanogaster* (Figure 18) et ce durant les 15 premiers jours de la vie imaginale (Mâle : Log-rank test, $\chi^2 = 41,60$; $df = 4$; $p < 0,001$; Femelle : Log-rank test, $\chi^2 = 44,90,68$; $df = 4$; $p < 0,001$).

La mortalité enregistrée est réduite de manière significative après un régime riche en sucrose avec les feuilles de la plante *F.carica* et metformine administrée avec un régime riche en sucrose aux larves du début de stade L3 de *D. melanogaster*. Chez les séries témoins, une survie de 99% des insectes testés est enregistrée contre 48% pour les mâles et 37% pour les femelles chez les groupes Sucrose 30%. Pour les groupes traités avec *F.carica* et metformine les taux de survie sont de 96% pour les mâles et 90% pour les femelles (Figure 20 A & B).



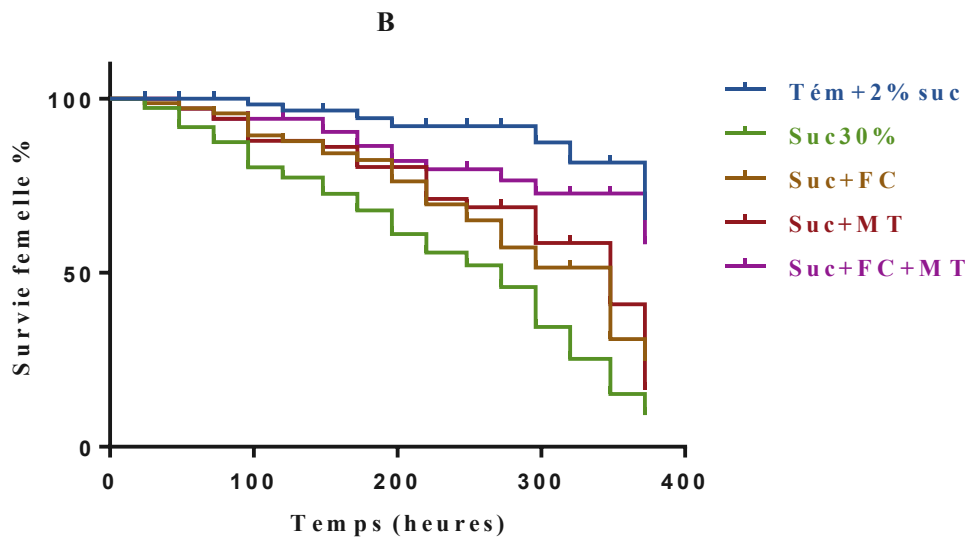


Figure 20 : Effets de *F.carica* et metformine, administré avec un régime riche en sucrose aux larves du début de stade L3 de *D. melanogaster*, sur la survie des adultes mâles (A) et femelles (B).

III.3. Effets de *F. carica* et metformine sur le poids corporel

Les larves du début de stade L3 de *D. melanogaster* nourries avec un régime riche en sucrose ont montré une diminution très significative du poids corporel par rapport aux larves suivant un régime témoin et un régime avec *Ficus carica* et metformine.

Les effets de *F.carica* et metformine sur le poids corporel des larves et adultes de *D. melanogaster* sont représentés sur la figure 21. Le poids des larves L3 au moment du traitement est $2,01 \pm 0,03$ mg. Chez les groupes témoins (24 h après traitement) le poids moyen des larves L3 est de $1,96 \pm 0,03$ mg, un régime riche en sucrose réduit de manière significative ($p < 0,001$) (Tableau 05) le poids larvaire et les valeurs moyennes enregistrées sont de $1,56 \pm 0,05$ mg pour le groupe Sucrose 30% (Figure 21 A).

Le traitement augmente de manière significative le poids des larves nourries un régime riche en sucrose avec *F.carica* et metformine et ce comparativement aux groupes Sucrose 30% ($p < 0,001$). Les valeurs moyennes enregistrées sont $1,89 \pm 0,03$ mg pour les groupes Sucrose 30%+ *F.carica*, $1,92 \pm 0,02$ mg pour les groupes Sucrose 30% + metformine et $1,86 \pm 0,02$ mg pour le groupe Sucrose 30%+*F.carica* + metformine.

Les résultats concernant l'effet de *F.carica* et metformine sur le poids des adultes mâles et femelles de *D. melanogaster* sont représentés sur la figure 21. Le sucrose réduit également le poids des adultes mâles et femelles de *D. melanogaster* comparativement aux témoins. Les valeurs moyennes enregistrées sont $1,14 \pm 0,03$ mg chez les mâles et $1,72 \pm 0,02$ mg chez les femelles pour les groupes témoin, pour les groupes Sucrose 30% les valeurs sont $0,90 \pm 0,03$ mg chez les mâles et $1,35 \pm 0,02$ mg chez les femelles.

Un régime riche en sucrose avec *F.carica* et metformine augmente de manière significative le poids des adultes mâles et femelles de *D. melanogaster* pour tous les groupes en comparaison aux groupes Sucrose 30%. Les valeurs moyennes enregistrées pour les mâles sont $1,02 \pm 0,03$ mg pour les groupes Sucrose 30%+ *F.carica*, $1,03 \pm 0,03$ mg pour les groupes Sucrose 30% + metformine et $1,04 \pm 0,02$ mg pour le groupe Sucrose 30%+*F.carica* + metformine. Pour les femelles les valeurs moyennes enregistrées sont $1,50 \pm 0,02$ mg pour les groupes Sucrose 30%+ *F.carica*, $1,60 \pm 0,02$ mg pour les groupes Sucrose 30%+metformine et $1,59 \pm 0,02$ mg pour le groupe Sucrose 30% + *F.carica* + metformine.

Tableau 05 : Effets de *F.carica* et metformine, sur le poids corporel des larves L3 après un régime riche en sucrose aux larves du début de stade L3 de *D. melanogaster*, ($m \pm SEM$, $n= 30$). Analyse de la variance à un critère de classification.

Source de variation	SCE	ddl	CM	Fobs	P
Traitement	3,11	4	0,77	22,49	0,001***
Erreur résiduelle	5,04	145	0,034		
Total	8,12	149			

Tableau 06 : Effets de *F.carica* et metformine, sur le poids corporel des adultes mâles après un régime riche en sucrose aux larves du début de stade L3 de *D. melanogaster*, ($m \pm SEM$, $n= 30$). Analyse de la variance à un critère de classification.

Source de variation	SCE	ddl	CM	Fobs	P
Traitement	0,84	4	0,21	5,787	0,001***
Erreur résiduelle	5,31	145	0,036		
Total	6,16	149			

Tableau 07 : Effets de *F.carica* et metformine, sur le poids corporel des adultes femelles après un régime riche en sucrose aux larves du début de stade L3 de *D. melanogaster*, ($m \pm SEM$, $n= 30$). Analyse de la variance à un critère de classification.

Source de variation	SCE	ddl	CM	Fobs	P
Traitement	2,23	4	0,55	22,73	0,001***
Erreur résiduelle	3,57	145	0,024		
Total	5,80	149			

*** différence hautement significative ($p < 0,001$). SCE : somme des carrés des écarts ; ddl : degré de liberté ; CM : carré moyen ; Fobs : F observé ; p : niveau de signification.

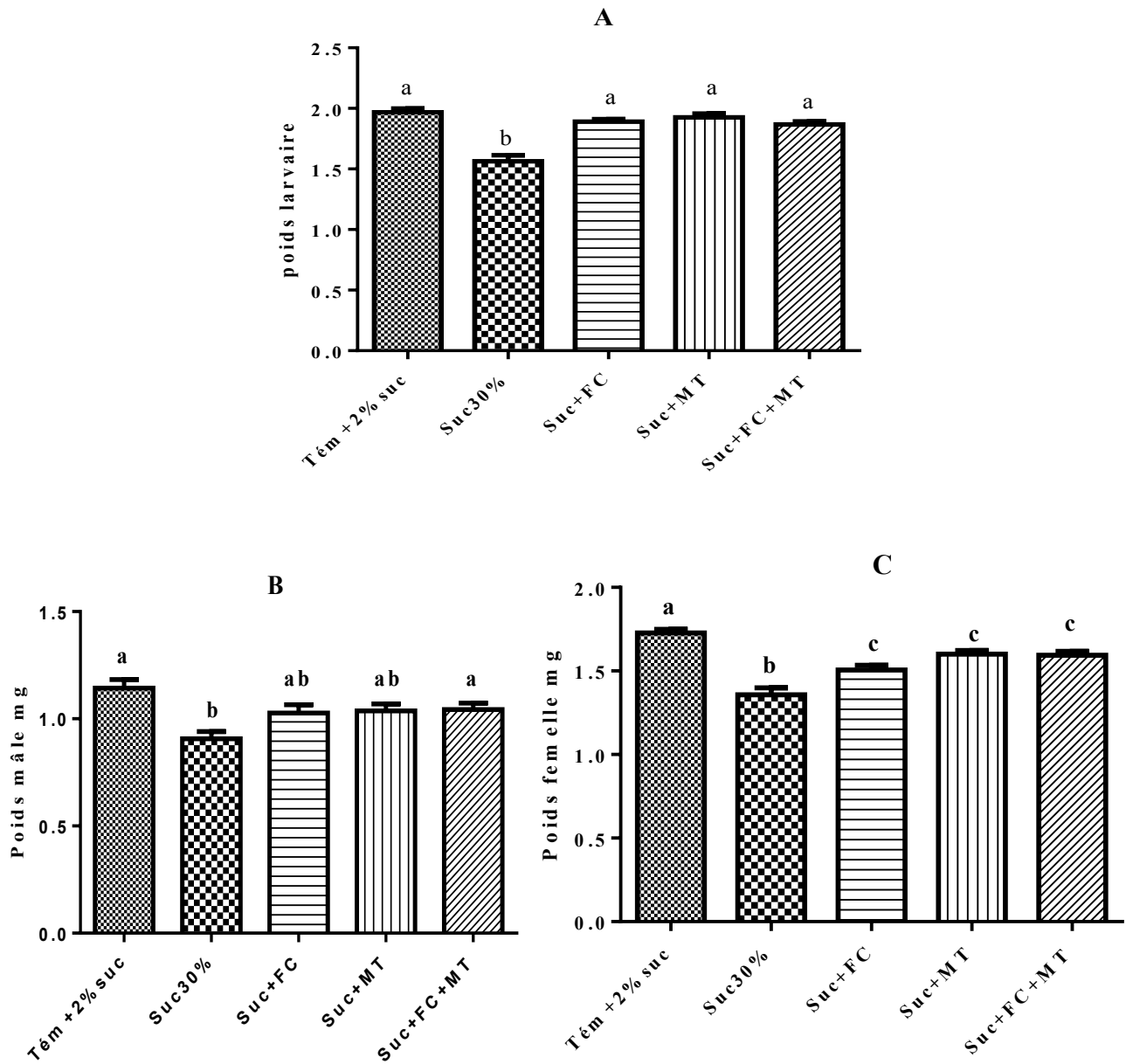


Figure 21 : Effets de *F. carica* et metformine, sur le poids corporel chez les larves (A), les adultes mâles (B) et les femelles (C) après un régime riche en sucrose aux larves du début de stade L3 de *D. melanogaster*, ($m \pm SEM$, $n = 30$). Les moyennes suivies d'une même lettre ne sont pas significativement différentes ($p > 0,05$).

III.2. Discussion

L'impact croissant des taux élevés de mortalité dans le monde associés aux maladies liées au métabolisme a renforcé l'intérêt pour le rôle des composants nutritionnels dans l'étiologie des syndromes métaboliques. En conséquence, la compréhension des mécanismes qui sous-tendent la dérégulation métabolique provoquée par les composants du régime alimentaire est essentielle pour développer de nouvelles stratégies visant à traiter, retarder ou prévenir les problèmes métaboliques. L'utilisation d'organismes invertébrés pour explorer les altérations physiopathologiques dans ce domaine a augmenté au cours des dernières décennies. Dans ce sens, *D. melanogaster* est apparu comme une alternative importante et modèle complémentaire aux vertébrés (Bharucha, 2009 ; Lushchak *et al.*, 2011 ; Rovenko *et al.*, 2015).

Ici, les larves de *D. melanogaster* ont été utilisées comme organisme modèle pour explorer les effets toxiques potentiels déclenchés par la consommation de régimes riches en sucrose 30%. Au cours du cycle de vie de *D. melanogaster*, la larve cesse de s'alimenter et amorce la nymphose à un moment très précis après l'éclosion. Ce paramètre biologique peut être utilisé comme une caractéristique importante du développement pour évaluer les changements dans les modèles de croissance normaux (Musselman *et al.*, 2011). Par conséquent, en utilisant des larves de *D. melanogaster*, nous avons étudié le rôle bénéfique de l'extrait de feuilles de *Ficus carica* et la metformine, qui sont populairement utilisées pour traiter les problèmes liés au diabète type 2. À cette fin, nous avons utilisé des régimes riches en sucrose comme modèle pour induire des troubles métaboliques chez les mouches.

En général, la consommation élevée de sucrose a perturbé le développement larvaire et diminuer le taux de survie des mouches adultes issues des larves. Ces effets ont été accompagnés par une perte de poids et des événements cellulaires associés à la résistance à l'insuline et au stress oxydatif. Fait intéressant, la plupart de ces effets indésirables ont été corrigés par l'ingestion concomitante des feuilles de *F. carica* et la metformine.

Certaines études utilisant *D. melanogaster* ont mis l'accent sur la relation directe entre l'alimentation riche en sucrose et les changements dans les phénotypes des voies de signalisation de l'insuline (Morris *et al.*, 2012 ; Musselman *et al.*, 2011 ; Pasco *et al.*, 2012 ; Pendse *et al.*, 2013). Bien que la majorité des études sur la toxicité des aliments riches en sucrose aient été menées avec

des mouches adultes, des données récentes indiquent que les larves nourries avec des aliments riches en sucrose développent également des caractéristiques phénotypiques liées à la résistance à l'insuline. Ceux-ci comprennent : pupes pigmenté et malformé ; augmentation de taux de mortalité chez les larves et les pupes, obésité, augmentation des taux d'ARNm des lipides et des DILPs (Musselman *et al.*, 2011 ; Rovenko *et al.*, 2015).

À l'exception de la masse corporelle, conformément à ce qui précède, la consommation d'un régime riche en sucrose 30% a retardé le passage des larves du premier stade à la première nymphose et a réduit le pourcentage de pupes blanches. De plus, les mouches nées avec un régime riche en sucrose 30% ont présenté une diminution marquée du poids corporel ; une constatation inattendue a été également rapportée (Pasco et Leopold, 2012).

Différentes études récentes montrent les effets nocifs des régimes riches en sucrose sur l'homéostasie métabolique par augmentation de la teneur en hémolymphe et en glucose plus tréhalose du corps entier et les niveaux de triacylglycérols d'hémolymphe (Musselman *et al.*, 2011 ; Pasco & Leopold, 2012). Pris ensemble, ces résultats indiquent que l'excès de sucrose alimentaire a produit des caractéristiques importantes du diabète de type 2 ; pour l'hyperglycémie et l'hypertriglycéridémie.

En effet une augmentation de l'expression des DILPs (Drosophila Insulin-Like Peptides) chez les larves lors de l'alimentation d'un régime riche en sucrose a été également rapportée (Musselman *et al.*, 2011). Les peptides de type insuline de *D. melanogaster* (en particulier les DILPs 2, 3 et 5), qui partagent une séquence, des similitudes structurelles et fonctionnelles avec le facteur de croissance de type insuline des vertébrés et l'insuline, régulent à la fois la croissance et l'homéostasie du glucose (Musselman *et al.*, 2011).

Récemment, Ecker *et al.*, (2017) ont rapporté une augmentation de l'expression des DILPs chez les larves lors de l'alimentation d'un régime riche en sucrose. Ces résultats appuient plusieurs travaux qui établissent un lien entre les « régimes riches en sucrose » et l'induction de caractéristiques de diabète de type 2 par l'intermédiaire d'une dérégulation de la signalisation de l'insuline (Morris *et al.*, 2012 ; Musselman *et al.*, 2011 ; Pasco et Leopold, 2012 ; Pendse *et al.*, 2013).

Considérant que la consommation de régimes riches en sucrose était associée à un état hyperglycémique et que cette condition déclenche des événements oxydatifs (Folmer *et al.*, 2002 ; Musselman *et al.*, 2011 ; Pasco et Leopold, 2012), Ces phénomènes oxydatifs peuvent également altérer la signalisation de l'hormone ecdysone.

Chez *D. melanogaster*, la croissance de l'organisme est régulée par la signalisation de l'insuline et l'interaction de ce signal avec les niveaux d'hormone juvénile et d'ecdysone.

Les processus de croissance et de développement chez les insectes sont rythmés par différentes mues. Les mues de croissance permettant à la larve d'augmenter sa taille et des mues de métamorphose induisant de nombreux changements morphologiques aboutissant à l'imago. Ces différentes étapes sont régulées par deux hormones principales qui agissent en coordination : l'ecdysone, hormone stéroïdienne de mue (active sous forme de 20-hydroxyecdysone, 20E) et l'hormone juvénile (HJ) (Dhadialla *et al.*, 1998).

Chez les insectes, la biosynthèse et la sécrétion des ecdystéroïdes sont assurées par les glandes prothoraciques, au cours des stades post-embryonnaires, sous l'effet d'une neurohormone prothoracicotrope (PPTH) (Gäde & Hoffmann, 2005). L'ecdysone, libéré dans l'hémolymphe, est rapidement converti en 20-hydroxyecdysone (20E) dans les différents organes périphériques (Marchal *et al.*, 2010). La 20E contrôle l'embryogénèse mais aussi le développement post-embryonnaire en initiant les différentes mues, et ce en agissant sur l'expression de gènes spécifiques via sa liaison aux récepteurs nucléaires des ecdystéroïdes (EcR) (Kozlova et Thummel, 2003).

Nos résultats révèlent que un régime riche en sucrose 30% affecte le développement, la survie et la croissance chez *D.mélanogaster*, les différents effets observés peuvent être attribués à une perturbation de l'équilibre hormonal (20E, HJ) (Marchal *et al.*, 2010). En effet, ces résultats peuvent lier à un dysfonctionnement des noyaux cellulaires dans les différentes glandes endocrines (glandes prothoraciques, *copora allatum* et *copora cardiacum*), responsables du contrôle des processus de mues et de métamorphoses chez les insectes, ce qui pourrait contribuer à une généralisation de la perturbation des fonctions neuroendocrines.

Chez la Drosophile la croissance et la prise alimentaire sont deux processus intimement liés dans le développement de l'insecte. En effet, la croissance et le poids corporel sont directement affectés

par la prise de nourriture et régulés par la voie de signalisation de l'insuline *via* l'insuline-like growth factor (Tennessen et Thummel, 2011). Selon Ecker *et al.*, (2017) l'inhibition de la croissance et du développement chez *D. melanogaster* après un régime riche en sucrose semble être conforme à celle causé par la perturbation des voies de signalisation insuline/insuline - like growth factor (Mattila et Hietakangas, 2017).

Cette perturbation des voies de signalisation peut expliquer en partie les effets observés au cours de notre étude sur le développement de l'insecte principalement l'augmentation enregistrée dans la durée de développement, la survie et le poids corporel. En effet, les mécanismes hormonaux contrôlant le développement sont partiellement régulés par la prise de nourriture (Bernard et Lagadic, 1993).

Ficus carica est une plante bien connue pour ses effets salutaires insoupçonnés et son utilisation multiple en médecine populaire (Cheng *et al.*, 2020). Il possède un large éventail de propriétés biologiques, y compris des effets antipyrétiques, anti-inflammatoires, antispasmodiques et anticonstipation (Badgajar *et al.*, 2014). Dans la présente étude, les feuilles de *F.carica* ont été testées sur certains paramètres de développement qui sont régulées par la signalisation de l'insuline, comme le temps de développement, la survie, la croissance et le poids corporel.

Comme mentionné dans la partie des résultats, la plante a un effet bénéfique sur tous les paramètres de développement et la survie chez les larves et adultes rendus diabétiques par un régime riche en sucrose 30%. Néanmoins, il existe peu de données sur les mécanismes d'action et l'efficacité de la plante dans les modèles expérimentaux *in vivo*.

L'administration de *F.carica* améliore le développement chez les larves de *D.melanogaster* altéré par un régime riche en sucrose. Récemment, Il a été prouvé que l'extrait aqueux de feuilles de *F.carica* possède un effet hypoglycémique sur les rats diabétiques induits par la streptozotocine (Perez *et al.*, 1996), et qu'il améliore la production et la libération d'insuline (El-Shobaki *et al.*, 2010). En outre, une évaluation préliminaire de la capacité de *F.carica* à inhiber les enzymes hydrolysantes des glucides a révélé une forte activité d'inhibition (Mopuri *et al.*, 2018 ; Pasayeva *et al.*, 2020), ce qui améliore considérablement les troubles métaboliques.

En termes de mécanismes, l'activation de la signalisation Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) par inhibition de Keap1 (Kelch-like ECH-associated protein 1) pourrait être mise

en évidence comme l'une des stratégies par lesquelles *F. carica* diminue le stress oxydatif. De cette façon, il est prouvé que *F. carica* a réduit les dommages oxydatifs chez les rats diabétiques en rétablissant les niveaux de glutathion, de SOD, de CAT, de GPx, de GST et en diminuant la peroxydation des lipides (El Ghouizi *et al.*, 2023). Il est possible que les constituants, y compris les flavonoïdes et les acides phénoliques, agissant individuellement, de manière additionnelle et/ou synergique, soient responsables des effets bénéfiques des extraits de feuilles (Freitas *et al.*, 2021 ; Elghareeb *et al.*, 2021 ; El Ghouizi *et al.*, 2023).

De nombreux composés phénoliques ont été détectés dans l'extrait des feuilles de *F. carica* en différentes quantités, comme l'acide caféique, l'acide férulique, l'acide syringique, l'acide chlorogénique, le quinol, la catéchine, la quercétine, la myricétine et l'acide gallique (Li *et al.*, 2021). Ces molécules présentent un potentiel antioxydant élevé et présentent des propriétés bénéfiques potentielles grâce à un effet synergique.

Récemment El Ghouizi *et al.*, (2023) ont démontré que le traitement de rats hyperglycémisés alloxanisés avec différents extraits de *F.carica* a produit une amélioration marquée du profil lipidique en réduisant les taux de cholestérol total et de triglycérides. Plusieurs études ont montré que l'administration de feuilles de *F.carica* normalisait le profil lipidique dans le modèle animal (Canal *et al.*, 2000 ; Asadi *et al.*, 2006).

En résumé, la présente étude montre que la prise de régimes riches en sucrose 30% déclenche des réponses phénotypiques compatibles avec les perturbations de la signalisation de l'insuline chez *D. melanogaster*. En outre, nos résultats soulignent l'utilité de *D. melanogaster* et un régime riche en sucrose 30% comme outils puissants pour étudier les troubles métaboliques et les thérapies potentielles. De plus, les données présentées ici appuient l'utilisation de *F. carica* comme aliment fonctionnel.

Conclusion et Perspectives

Nos expérimentations ont été menées chez les larves du début du troisième stade larvaire (L3) de *D. melanogaster* en vue d'évaluer les effets antidiabétiques du traitement avec des feuilles de *Ficus carica* et la metformine.

Un régime riche en sucrose 30% perturbe le développement, augmente également la durée de développement des stades larvaire et pupal, en plus il réduit la survie des adultes mâle et femelle. En effet la consommation d'un régime riche en sucrose 30% réduit d'une manière significative le poids corporel chez les larves et les adultes mâle et femelle.

Les résultats observés ont confirmé l'effet antidiabétique des feuilles de *Ficus carica* et la metformine en diminuant la durée de développement des stades larvaire et pupal ; les résultats ont également montré une amélioration de la survie des adultes mâle et femelle. Selon les résultats, les feuilles de *Ficus carica* et la metformine ont atténué le développement en augmentant le poids corporel chez les larves et les adultes mâle et femelle.

Ces résultats suggèrent que l'extrait de feuilles de *Ficus carica* pourrait améliorer les symptômes de type 2 de diabète induit par un régime alimentaire riche en sucrose 30% chez *D. melanogaster*.

Notre conclusion suggère que les feuilles de *Ficus carica* peuvent aider dans le traitement du diabète et dans la prévention de ses complications. D'autres recherches liées aux résultats ci-dessus sont nécessaires pour la découverte de nouvelles molécules antidiabétiques d'origine végétale pour le développement de nouveaux médicaments.

A l'avenir il serait intéressant de compléter le présent travail par :

- Purifiant l'extrait aqueux pour mettre en évidence toutes les molécules actives agissant sur l'activité antidiabétique ;
- Testant les paramètres biochimiques sur des mouches atteintes du diabète.
- Déterminer les gènes impliqués dans la résistance à l'insuline.

Références Bibliographiques

- Abdel-Rahman, R., Ghoneimy, E., Abdel-Wahab, A., Eldeeb, N., Salem, M., Salama, E., Ahmed, T. 2021.** The therapeutic effects of *Ficus carica* extract as antioxidant and anticancer agent. *South African Journal of Botany* **141**: 273–277.
<https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.04.019>.
- Adams, M.D., Celniker, S.E., Holt, R.A., Evans, C.A., Gocayne, J.D., Amanatides, P.G., Scherer, S.E., Li, P.W., Hoskins, R.A., Galle, R.F. 2000.** The genome sequence of *Drosophila melanogaster*. *Science*. **287**: 2185-2195.
- Alexandre, E. M. C., Araújo, P., Duarte, M. F., de Freitas, V., Pintado, M., Saraiva, J. A. 2017.** High-pressure assisted extraction of bioactive compounds from industrial fermented fig by-product. *Journal of Food Science & Technology* **54**: 2519–2531.
<https://doi.org/10.1007/s13197-017-2697-2>.
- American Diabetes Association. 2021.** Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. Jan. **44** (1): S15-S33.
- Aradhya, M. K., Stover, E., Velasco, D., & Koehmstedt, A. 2010.** Genetic structure and differentiation in cultivated fig (*Ficus carica* L.). *Genetica* **138**(6): 681–694.
<https://doi.org/10.1007/s10709-010-9442-3>.
- Aronoff, S.L.; Berkowitz, K.; Shreiner, B.; Want, L. 2004.** Glucose Metabolism and Regulation: Beyond Insulin and Glucagon. *Diabetes Spectrum* **17**: 183–190.
- Asadi, F., Pourkabir, M., Maclaren, R., Shahriari, A. 2006.** Alterations to Lipid Parameters in Response to Fig Tree (*Ficus Carica*) Leaf Extract in Chicken Liver Slices. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*. **30**: 315–318.
- Assal, J.Ph., Ekoé, J.M., Lefebvre, P., Slama, G. 1994.** Le diabète sucré. Edition Maloine, 2ème édition, Paris.
- Babazadeh Darazi, B., 2011.** Morphological and pomological characteristics of fig cultivars from Varamin, Iran. *African Journal of Biotechnology*, **10**(82), 19096-19105.
- Badgujar, S.B., Patel, V.V., Bandivdekar, A.H., Mahajan, R.T. 2014.** Traditional Uses, Phytochemistry and Pharmacology of *Ficus Carica*: A Review. *Pharmaceutical Biology*. **52**: 1487–1503.

- Bai, Y., Li, K., Shao, J., Luo, Q., Jin, L.H. 2018.** Flos Chrysanthemi Indici extract improves a high-sucrose diet-induced metabolic disorder in *Drosophila*. *Experimental and Therapeutic Medicine*. **16**(3): 2564-2572.
- Bakshi, D. N.G., Sensarma, P., Pal, D. C., 1999.** A lexicon of medicinal plants in India. Naya Prakash, Calcutta, 424-425.
- Banday, M. Z., Sameer, A. S., Nissar, S. 2020.** Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna journal of medicine*. **10**(04): 174-188.
- Baraket, G., Saddoud, O., Chatti, K., Mars, M., Marrakchi, M., Trifi, M., Salhi-Hannachi, A. 2009.** Sequence analysis of the internal transcribed spacers region of the nuclear ribosomal DNA in fig cultivars. *Scientia Horticulturae*, **120**(1), 34-40.
- Bays, H., Mandarino, L., DeFronzo, R. A. 2004.** Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. **89**(2): 463-478.
- Bellamy, L., Casas, J. P., Hingorani, A. D., Williams, D. 2009.** Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. **373**(9677) : 1773-1779.
- Belmin, J., Chassagne, P., Friocourt, P., Gonthier, R., Jeandel, C., Nourhashemi, F., Pfitzenmeyer, P. 2016.** *Gériatrie : pour le praticien*. Elsevier Health Sciences.
- Ben Romdhane, H., Ben Ali, S., Aissi, W., Traissac P., Aounallah-Skhiri, H., Bougatef, S., Maire, B., Delpuech, F., Achour, N. 2014.** Prevalence of diabetes in Northern African countries: the case of Tunisia. *BMC Public Health* **14**:86. doi: 10.1186/1471-2458-14-86.
- Bergman, M., Abdul-Ghani, M., DeFronzo, R.A., Manco, M., Sesti, G., Fiorentino, T.V., Ceriello, A., Rhee, M., Phillips, L.S., Chung, S., Cravalho, C., Jagannathan, R., Monnier, L., Colette, C., Owens, D., Bianchi, C., Del Prato, S., Monteiro, M.P., Neves, J.S, Medina, J.L., Macedo, M.P., Ribeiro, R.T., Filipe Raposo, J., Dorcely, B., Ibrahim, N.,**
- Bernard, L., & Lagadic, L. 1993.** Sublethal effects of dietary cyfluthrin on nutritional performance and gut hydrolase activity in larvae of the Egyptian cotton leafworm, *Spodoptera littoralis*. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. **46**(3): 171-180.

- Bey, M. B., Louaileche, H., Zemouri, S. 2013.** Optimization of phenolic compound recovery and antioxidant activity of light and dark dried fig (*Ficus carica* L.) varieties. *Food Science and Biotechnology* **22**(6): 1613–1619. <https://doi.org/10.1007/s10068-013-0258-7>.
- Bharucha, K.N. 2009.** The epicurean fly: using *Drosophila melanogaster* to study metabolism. *Pediatric Research*. **65** : 132–137.
- Bidri, M. 2018.** Maturation précoce des figes par l'huile d'olive : Implication de la voie de signalisation de l'éthylène. *Revue Marocaine des Sciences Agronomiques et Vétérinaires*. **6**(4) : 489-493.
- Bluestone, J. A., Herold, K., Eisenbarth, G. 2010.** Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature*. **464**(7293) : 1293-1300.
- Bougle, A. 2014.** Le livre de l'interne en réanimation. Lavoisier. 784 p.
- Bouguerra, R., Alberti, H., Salem LB, Rayana CB, Atti JE, Gaigi S, Slama CB, Zouari B, Alberti K. 2007.** The global diabetes pandemic: the Tunisian experience. *Eur J Clin Nutr*. **61**(2) :160-5.
- Boyacıoğlu, O., Kara, B., Tecimen, S., Kılıç, M., Delibaş, M., Erdoğan, R., Ozdemir, E., Bahadır, A., Örenay-Boyacıoğlu, S. 2021.** Antiproliferative effect of *Ficus carica* latex on cancer cell lines is not solely linked to peroxidase-like activity of ficin. *European Journal of Integrative Medicine* **45**. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2021.101348>.
- Bretaudeau, J., & Faure, Y., 1990.** Atlas of fruit cultivation. Volume 4. Small fruits.
- Brogiolo, W.; Stocker, H.; Ikeya, T.; Rintelen, F.; Fernandez, R.; Hafen, E. 2001.** An evolutionarily conserved function of the *Drosophila* insulin receptor and insulin-like peptides in growth control. *Curr. Biol*. **11**: 213–221.
- Buysschaert, M. 2020.** Review of methods for detecting glycemie disorders. *Diabetes Research and Clinical Practice* **165**:108233. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108233.
- Buysschaert, M., Vandeleene, B., Paris, I., Hermans, M. P. 1999.** Le Diabète sucre. D'Une Réalité D'Aujourd'hui a Un Defi de Demain. *LOUVAIN MEDICAL*. **118**: S189-S195.
- Çalışkan, O., & Polat, A. A. 2011.** Phytochemical and antioxidant properties of selected fig (*Ficus carica* L.) accessions from the eastern Mediterranean region of Turkey. *Scientia Horticulturae*. **128**(4): 473-478.

- Campbell, G. 2006.** Regulation of gene expression in the distal region of the *Drosophila* leg by the Hox11 homolog, C15. *Developmental Biology*. **278**: 607-618.
- Canal, J.R., Torres, M.D., Romero, A., Pérez, C. 2000.** A Chloroform Extract Obtained from a Decoction of *Ficus Carica* Leaves Improves the Cholesterolaemic Status of Rats with Streptozotocin-Induced Diabetes. *Acta Physiologica Hungarica*. **87**: 71–76.
- Chang-Chen, K. J., Mullur, R., Bernal-Mizrachi, E. 2008.** β -cell failure as a complication of diabetes. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. **9**: 329-343.
- Chatterjee, S., Khunti, K., Davies, M.J. 2017.** Type 2 diabetes. *The Lancet*. **389**(10085): 2239-2251.
- Chen, Y., & Wang, M. 2021.** New Insights of Anti-Hyperglycemic Agents and Traditional Chinese Medicine on Gut Microbiota in Type 2 Diabetes. *Drug Design, Development and Therapy*. **15**: 4849-4863.
- Cohen, P. 2006.** The twentieth century struggle to decipher insulin signalling. *Nature reviews Molecular cell biology*. **7**(11): 867-873.
- Crabbé, L., Thomas, A., Pantesco, V., De Vos, J., Pasero, P., Lengronne, A. 2010.** Analysis of replication profiles reveals key role of RFC-Ctf18 in yeast replication stress response. *Nature structural & molecular biology*. **17**(11): 1391-1397.
- Cusi, K., Maezono, K., Osman, A., Pendergrass, M., Patti, ME., Pratipanawatr, T., DeFronzo, R.A., Kahn, C.R., Mandarino, L.J. 2000.** Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest*. **105**(3):311-20.
- Dalton, J.E., Kacheria, T.S., Knott, S.R., Lebo, M.S., Nishitani, A., Sanders, L.E. 2010.** Dynamic, mating-induced gene expression changes in female head and brain tissues of *Drosophila melanogaster*. *BMC Genomics*. **11**: 541.
- Deepa, P., Sowndhararajan, K., Kim, S., Park, S. J. 2018.** A role of *Ficus* species in the management of diabetes mellitus: A review. *Journal of Ethnopharmacology* **215**: 210–232.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.12.045>.
- DeFronzo, R. A. 2009.** From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. **58**(4) : 773-795.

- DeFronzo, R.A., Hompesch, M., Kasichayanula, S., Liu, X., Hong, Y., Pfister, M., Morrow, L.A., Leslie, B.R., Boulton, D.W., Ching, A., LaCreta, F.P, Griffen, S.C. 2013.** Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. **36**(10) :3169-76.
- Dhadialla, T. S., Carlson, G. R., Le, D. P. 1998.** New Insecticides with Ecdysteroidal and Juvenile Hormone Activity. *Annual Review of Entomology*. **43**(1): 545-569.
- Ding, G., Xiang, X., Hu, Y., Xiao, G., Chen, Y., Binari, R., Comjean, A., Li, J., Rushworth, E., Fu, Z., Mohr, S.E., Perrimon, N., Song, W. 2021.** Coordination of tumor growth and host wasting by tumor-derived Upd3. *Cell Reports*. **36**(7): 109553.
- Do Freeman, J. S. 2009.** Role of the incretin pathway in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *The Role of Incretin-Based Therapies in Treating Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*. **76**: 12.
- Dubrovsky, E.B. 2005.** Hormonal cross talk in insect development. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. **16**(1): 6-11.
- Dukas, R. 2008.** Evolutionary biology of insect learning. *Annual Review of Entomology*. **53**: 145-160.
- Dureshahwar, K., Mubashir, M., U, A., Sangshetti, J. N., U, C. D., Une, H. D. 2019.** Quantitative assessment of tactile allodynia and protective effects of flavonoids of *Ficus carica* Lam. Leaves in diabetic neuropathy. *Pharmacognosy Magazine* **15**(62): 128–134.
https://doi.org/10.4103/pm.pm_553_18.
- Duve, H., Thorpe, A., Lazarus, N.R. 1979.** Isolation of material displaying insulin-like immunological biological activity from the brain of the blowfly *Calliphora vomitoria*. *Biochemical Journal*. **184**(2): 221-227.
- Ecker, A., Gonzaga, T., Seeger, R.L., Santos, M.M.D., Loreto, J.S., Boligon, A.A., Meinerz, D.F., Lugokenski, T.H., Rocha, J., Barbosa, N.V. 2017.** High-sucrose diet induces diabetic-like phenotypes and oxidative stress in *Drosophila melanogaster*: Protective role of *Syzygium cumini* and *Bauhinia forficata*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. **89** : 605-616.
- Ectors, F. 2015.** *Physiologie humaine*. 3e édition. Paris, 746 p.
- El Ghouizi, A., Ousaaid, D., Laaroussi, H., Bakour, M., Aboulghazi, A., Soutien, R.S., Hano, C., Lyoussi, B. 2023.** *Ficus carica* (Linn.) Leaf and Bud Extracts and Their Combination

Attenuates Type-1 Diabetes and Its Complications via the Inhibition of Oxidative Stress. *Foods*. **12**: 759. [<https://doi.org/10.3390/foods12040759>].

Elghareeb, M.M., Elshopakey, G.E., Hendam, B.M., Rezk, S., Lashen, S. 2021. Synergistic Effects of Ficus Carica Extract and Extra Virgin Olive Oil against Oxidative Injury, Cytokine Liberation, and Inflammation Mediated by 5-Fluorouracil in Cardiac and Renal Tissues of Male Albino Rats. *Environmental Science and Pollution Research*. **28**: 4558–4572.

El-Rayes, R., 1995. The fig tree in the Mediterranean region and in Syria. *Options Mediterr*. **13**: 79-83.

El-Shobaki, F.A., El-Bahay, A.M., Esmail, R.S.A., El-Megeid, A.A.A., Esmail, N.S. 2010. Effect of Figs Fruit (*Ficus Carica L.*) and Its Leaves on Hyperglycemia in Alloxan Diabetic Rats. *World Journal of Dairy & Food Sciences*. **5**: 47–57.

Erickson, S.C., Le L, Zakharyan A, Stockl KM, Harada AS, Borson S, Ramsey SD, Curtis B. 2012. New-onset treatment-dependent diabetes mellitus and hyperlipidemia associated with atypical antipsychotic use in older adults without schizophrenia or bipolar disorder. *Journal of the American Geriatrics Society* **60**(3): 474-479. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03842.x.

Farahnaky, A., Ansari, S., Majzoobi, M. 2009. Effect of glycerol on the moisture sorption isotherms of figs. *Journal of Food Engineering*. **93**(4): 468-473.

Farsi, E., Ahmad, M., Hor, S. Y., Ahamed, M. B. K., Yam, M. F., Asmawi, M. Z. 2014. Standardized Extract of *Ficus deltoidea* Stimulates Insulin Secretion and Blocks Hepatic Glucose Production by Regulating the Expression of Glucose-Metabolic Genes. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. **14** : 1-13.

Fédération Internationale de Diabète. 2013. L'Atlas du Diabète, 6ème édition.

Fédération Internationale de Diabète. 2017. L'Atlas du Diabète, 8ème édition.

Fédération Internationale de Diabète. 2019. L'Atlas du Diabète, 9ème édition.

Fédération Internationale de Diabète. 2021. L'Atlas du Diabète, 10ème édition.

Feingold, K. R. 2015. Atypical forms of diabetes.

Feldman E.C., & Nelson R.W. 2003. Canine and Feline Endocrinology and Reproduction, 3rd Edition. St Louis Saunders.

- Fernandez, R.; Tabarini, D.; Azpiazu, N.; Frasc, M.; Schlessinger, J. 1995.** The Drosophila insulin receptor homolog: A gene essential for embryonic development encodes two receptor isoforms with different signaling potential. *EMBO J.* **14**: 3373–3384.
- Fery, F. 2014.** Les nouveaux anti-diabétiques oraux. *Revue médicale de Bruxelles.* **35**(4) : 347-355.
- Fink H.H., & Mikesky A.E. 2018.** Nutrition du sport. 5e édition. Paris, 560 p.
- Folmer, V., Soares, J.C.M., Rocha, J.B.T. 2002.** Oxidative stress in mice is dependent on the free glucose content of the diet. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* **34**: 1279–1285.
- Forbes, J.M., & Cooper, M.E.J.P.R. 2013.** Mechanisms of Diabetic Complications. *Journal of the Royal Society of Medicine.* **93**(1) : 137-188.
- Foretz, M., & Viollet, B. 2014.** Les nouvelles promesses de la metformine. *Med Sci (Paris).* **30** : 82-92.
- Freitas, R.M.P., Linhares, B.S., Oliveira, J.M., Leite, J.P.V., da Matta, S.L.P., Gonçalves, R.V., Freitas, M.B. 2021.** Tebuconazole-Induced Toxicity and the Protective Effect of Ficus Carica Extract in Neotropical Fruit-Eating Bats. *Chemosphere.* **275**: 129985. [CrossRef].
- Fridell, Y.W.; Hoh, M.; Kréneisz, O.; Hosier, S.; Chang, C.; Scantling, D.; Mulkey, D.K.; Helfand, S.L. 2009.** Increased uncoupling protein (UCP) activity in Drosophila insulin-producing neurons attenuates insulin signaling and extends lifespan. *Aging (Albany NY)* **1**: 699–713.
- Gäde, G., & Hoffmann, K.H. 2005.** Neuropeptides regulating development and reproduction in insects. *Physiological Entomology.* **30**(2): 103-121.
- Galic, S., Sachithanandan, N., Kay, T.W., Steinberg, G.R. 2014.** Suppressor of cytokine signalling (SOCS) proteins as guardians of inflammatory responses critical for regulating insulin sensitivity. *Biochemical Journal.* **461**(2) : 177-188.
- Genolet, P., Petite, C., Petignat, P. A. 2012.** Diabète cortico-induit, une entité fréquente sans prise en charge standardisée. *Rev Med Suisse.* **8**(800-802): 804-805.
- Gerich, J. E., Meyer, C., Woerle, H. J., Stumvoll, M. 2001.** Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes care.* **24**(2): 382-391.

- Golubev, V. N., Pilipenko, L. N., Kakhniashvili, T. A., 1986.** Fractionation and composition of the carbohydrates of *Ficus carica*. *Chemistry of Natural Compounds*, **22**(6), 631-634.
- Gong, X., Ji, M., Xu, J., Zhang, C., Li, M. 2020.** Hypoglycemic effects of bioactive ingredients from medicine food homology and medicinal health food species used in China. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. **60**(14): 2303-2326.
- Grant, R. W., Moore, A. F., Florez, J. C. 2009.** Genetic architecture of type 2 diabetes: recent progress and clinical implications. *Diabetes care*. **32**(6) : 1107.
- Grimaldi, A. 2004.** *Diabète de type 2*. Paris : Elsevier Masson. 504 pages.
- Grönke, S., Clarke, D.F., Broughton, S., Andrews, T.D., Partridge, L. 2010.** Molecular evolution and functional characterization of *Drosophila* insulin-like peptides. *PLoS Genet*. **6**: e1000857.
- Guillausseau, P.-J., Benhamou, P.-Y., Chanson, P., Fontaine, P., Maugendre, D., Rodier, M., Valensi, P., Lombard, F. 2003.** *Le diabète de type 2*. Paris : Ellipses, 214p.
- Guvenc, M. E., 2009.** Analysis of fatty acid and some lipophilic vitamins found in the fruits of the variety picked from the Adiyaman district. *Research Journal of Biological Sciences*. **4**(3) : 320-323.
- Inoue, Y.H.; Katsube, H.; Hinami, Y. 2018.** *Drosophila* Models to Investigate Insulin Action and Mechanisms Underlying Human Diabetes Mellitus. *Adv. Exp. Med. Biol*. **1076**: 235–256.
- Institut National de Santé Publique (Alger). 2009.** Enquête diabète.
- Inzucchi, S.E., Bergenstal, R.M., Buse, J.B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., Peters, A.L., Tsapas, A., Wender, R., Matthews, D.R., American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes. 2012.** Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. **35**(6): 1364-1379.
- Irudayaraj, S. S., Christudasa, S., Antony, S., Duraipandiyar, V., Abdullah, A. D. N., Ignacimuthu, S. 2017.** Protective effects of *Ficus carica* leaves on glucose and lipids levels, carbohydrate metabolism enzymes and β -cells in type 2 diabetic rats. *Pharmaceutical Biology* **55**(1): 1074–1081. <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1279671>.

- Irudayaraj, S. S., Stalin, A., Sunil, C., Duraipandiyan, V., Al-Dhabi, N. A., Ignacimuthu, S. 2016.** Antioxidant, antilipidemic and antidiabetic effects of ficusin with their effects on GLUT4 translocation and PPAR γ expression in type 2 diabetic rats. *Chemico-Biological Interactions* **256**: 85–93. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.06.023>.
- Javed, A., Iffat, K., Salman, K., Danish, I. 2013.** Evaluation of antioxidant and antimicrobial activity of *Ficus carica* leaves: an in vitro approach. *Journal of Plant Pathology and Microbiology*. **4**(1).
- Jiang, H., Patel, P.H., Kohlmaier, A., Grenley, M.O., McEwen, D.G., Edgar, B.A. 2009.** Cytokine/Jak/Stat signaling mediates regeneration and homeostasis in the *Drosophila* midgut. *Cell*. **137**(7): 1343-1355.
- Johansson BB, Irgens HU, Molnes J, Sztromwasser P, Aukrust I, Juliusson PB, Søvik O, Levy S, Skriverhaug T, Joner G, Molven A, Johansson S, Njølstad PR. 2017.** Targeted next-generation sequencing reveals MODY in up to 6.5% of antibody-negative diabetes cases listed in the Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia* **60**(4):625-635. doi: 10.1007/s00125-016-4167-1.
- Kahn, B.B. 1998.** Type 2 diabetes: when insulin secretion fails to compensate for insulin resistance. *Cell* **92**: 593-596.
- Khin, P. P., Lee, J. H., Jun, H. S. 2023.** Pancreatic beta-cell dysfunction in type 2 diabetes. *European Journal of Inflammation*. **21**: 1721727X231154152.
- Kim, S.K.; & Rulifson, E.J. 2004.** Conserved mechanisms of glucose sensing and regulation by *Drosophila corpora cardiaca* cells. *Nature* **431**: 316–320.
- Kozlova, T., & Thummel, C. S. 2003.** Essential Roles for Ecdysone Signaling During *Drosophila* Mid-Embryonic Development. *Science*. **301**(5641): 1911-1914.
- Kréneisz, O.; Chen, X.; Fridell, Y.W.; Mulkey, D.K. 2010.** Glucose increases activity and Ca²⁺ in insulin-producing cells of adult *Drosophila*. *Neuroreport* **21**: 1116–1120.
- Lancet, N.J. 1998.** Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet*. **352**(9131) : 854.
- Landrieu, V., Loison, A., Monchy, C. 2018.** Cas cliniques pharmacologie toxicologie. Paris, 216 p.

- Lansky, E. P., Paavilainen, H. M., Pawlus, A. D., Newman, R. A. 2008.** Ficus spp. (Fig): Ethnobotany and Potential as Anticancer and Anti-inflammatory Agents. *Journal of Ethnopharmacology*. **119**(2): 195-213.
- Lee, G.; & Park, J.H. 2004.** Hemolymph sugar homeostasis and starvation-induced hyperactivity affected by genetic manipulations of the adipokinetic hormone-encoding gene in *Drosophila melanogaster*. *Genetics* **167**: 311–323.
- Leroy, J. F. 1968.** Les fruits tropicaux et subtropicaux. Institut français de la recherche fruitière outre-mer. 1ère édition, Presse universitaire de France. 7-50.
- Li, Z., Yang, Y., Liu, M., Zhang, C., Shao, J., Hou, X., Tian, J., Cui, Q. 2021.** A Comprehensive Review on Phytochemistry, Bioactivities, Toxicity Studies, and Clinical Studies on *Ficus Carica* Linn. Leaves. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. **137**: 111393.
- Lim, T.K., 2012.** Edible medicinal and non-medicinal plants: *Ficus carica*. Moraceae. Edition Springer Sciences Media B.V. *Fruits*. **3**: 362-376.
- Linford, N.J., Bilgir, C., Ro, J., Pletcher, S.D. 2013.** Measurement of lifespan in *Drosophila melanogaster*, *J. Vis. Exp.* (71), e50068, doi: 10.3791/50068.
- Lounici, A., Benmekki, A., Brikci Nigassa, N., Meguenn, K. 2021.** Prévalence et létalité du diabète chez les patients hospitalisés pour Covid-19 dans la wilaya de Tlemcen : Analyse des facteurs associés à la mortalité. *Alger. J. health sci.* (Online. Oran). 1-13.
- Luca, C.D., Ole F Sky, J.M.J.F.L. 2008.** Inflammation and insulin resistance. *The Journal of the American Medical Association*. **582**(1): 97-105.
- Lushchak, O.V., Rovenko, B.M., Gospodaryov, D.V., Lushchak, V.I. 2011.** *Drosophila melanogaster* larvae fed by glucose and fructose demonstrate difference in oxidative stress markers and antioxidant enzymes of adult flies. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*. **160**: 27–34.
- MADR., 2012.** Ministry of Agriculture and Rural Development. Service of the Statistics (Algiers, Algeria).
- Mahmoudi, S., Khali, M., Benkhaled, A., Boucetta, I., Dahmani, Y., Attallah, Z., Belbraouet, S., 2018.** Fresh figs: Pomological characteristics, nutritional value, and phytochemical properties. *European Journal of Horticultural Science*. **83**(2) : 104-113.

- Marcel-Jacques, C. 1983.** Diabète : les conseils du docteur Marcel-Jacques Chicouri. M.A. Éditions, Paris.
- Marchal, E., Vandersmissen, H. P., Badisco, L., Van de Velde, S., Verlinden, H., Iga, M., Van Wielendaele, P., Huybrechts, R., Simonet, G., Smagghe, G., Vanden Broeck, J. 2010.** Control of ecdysteroidogenesis in prothoracic glands of insects: a review. *Peptides*. **31**(3): 506-519.
- Mattila, J., & Hietakangas, V. 2017.** Regulation of Carbohydrate Energy Metabolism in *Drosophila melanogaster*. *Genetics*. **207**(4): 1231-1253.
- Mawa, S., Husain, K., Jantan, I. 2013.** *Ficus carica* L. (Moraceae): Phytochemistry, traditional uses and biological activities. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. <https://doi.org/10.1155/2013/974256>.
- Meigen, J.W. 1830.** Systematische Beschreibung der bekannten europäischen zweiflügeligen Insekten. Hamm. **6**: 401.
- Mendoza-Castillo, V. M., Pineda-Pineda, J., Vargas-Canales, J. M., Hernández-Arguello, E., 2019.** Nutrition of fig under hydroponics and greenhouse conditions. *Journal of Plant Nutrition*. **42**: (11-12). 1350-1365.
- Meng, Q., Xu, Y., Li, Y., Wang, Y. 2022.** Novel studies on model reveal the roles of JNK-Jak/STAT axis and intestinal microbiota in insulin resistance. *Journal of Drug Targeting*. 1-8.
- Ministère de la Santé du Royaume du Maroc. 2019.** Rapport de l'Enquête Nationale sur les Facteurs de Risque communs des Maladies Non Transmissibles, STEPS, (2017–2018).
- Mohn, A., Kavan, C., Bourcelot, E., Zimmermann, C., Penfornis, A. 2012.** Insulinothérapie fonctionnelle : un modèle d'approche éducative pour les patients ayant un diabète de type 1. *Médecine des maladies Métaboliques*. **6**(6) : 469-476.
- Monnier, L., Schlienger, J. 2018.** Manuel de nutrition pour le patient diabétique : + Fiches repas téléchargeables. Elsevier Health Sciences.
- Mopuri, R., Ganjayi, M., Meriga, B., Koorbanally, N.A., Islam, M.S. 2018.** The Effects of *Ficus Carica* on the Activity of Enzymes Related to Metabolic Syndrome. *Journal of Food and Drug Analysis*. **26**: 201–210. [CrossRef].

- Morris, S.N.S., Coogan, C., Chamseddin, K., Fernandez-Kim, S.O., Kolli, S., Keller, J.N. 2012.** Development of diet-induced insulin resistance in adult *Drosophila melanogaster*. *Biochimica et Biophysica Acta*. **1822**: 1230–1237.
- Musselman, L.P., Fink, J.L., Narzinski, K., Ramachandran, P.V., Hathiramani, S.S., Cagan, R.L., Baranski, T.J. 2011.** A high-sugar diet produces obesity and insulin resistance in wild-type *Drosophila*. *Disease Models & Mechanisms*. **4(6)** : 842-849.
- Nässel, D.R.; Kubrak, O.I.; Liu, Y.; Luo, J.; Lushchak, O.V. 2013.** Factors that regulate insulin producing cells and their output in *Drosophila*. *Front. Physiol.* **4**: 252.
- O'Grady, P.M., & Markow, T. 2009.** Taxonomie phylogénétique chez la drosophile. *Biosciences Landaises*. **3(1)**: 10-14.
- Oldefest, M., Nowinski, J., Hung, C.-W., Neelsen, D., Trad, A., Tholey, A., Grötzinger, J., Lorenzen, I. 2013.** Upd3--an ancestor of the four-helix bundle cytokines. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. **436(1)**: 66-72.
- Onady, G. M., & Stolfi, A. 2016.** Insulin and oral agents for managing cystic fibrosis-related diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (4).
- Organisation Mondiale de la Santé. 2006.** Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation.
- Organisation Mondiale de la Santé. 2016.** Rapport mondial sur le diabète.
- Östenson, C. G. 2001.** The pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: an overview. *Acta Physiologica Scandinavica*. **171(3)**: 241-247.
- Pagotto, U. 2009.** Where does insulin resistance start? The brain. *Diabetes Care* **32(2)**: S174-177.
- Palitzsch, K. D., & Bollheimer, C. 2001.** Pathophysiologie des Diabetes mellitus Typ2. *Klinische Diabetologie*. 31-48.
- Parvathi, D.V., Amritha, A.S., Paul, S.F.D. 2009.** Modèle animal merveilleux pour les études génétiques - *Drosophila melanogaster* - son cycle de vie et ses méthodes de sélection, une revue. *Sri Ramachandra Journal of Medicine*. **2(2)**: 33-38.
- Pasayeva, L., Özalp, B., Fatullayev, H. 2020.** Potential Enzyme Inhibitory Properties of Extracts and Fractions from Fruit Latex of *Ficus Carica*-Based on Inhibition of α -Amylase and α -Glucosidase. *Journal of Food Measurement and Characterization*. **14**: 2819–2827. [CrossRef].

- Pasco, M.Y.; & Léopold, P. 2012.** High sugar-induced insulin resistance in *Drosophila* relies on the lipocalin Neural Lazarillo. *PLoS ONE* 7: e36583.
- Patil Vikas, V., Bhangale, S. C., & Patil, V. R. (2010).** Evaluation of anti-pyretic potential of *Ficus carica* leaves. *Evaluation*. 2(2): 48-50.
- Pendse, J., Ramachandran, P.V., Na, J., Narisu, N., Fink, J.L., Cagan, R.L. 2013.** A *Drosophila* functional evaluation of candidates from human genome-wide association studies of type 2 diabetes and related metabolic traits identifies tissue-specific roles for dHHEX. *BMC Genomics*. 14: 136.
- Pereira, C., Lopez-Corrales, M., Serradilla, M. J., Villalobos, M. del, C., Ruiz-Moyano, S., Martín, A. 2017.** Influence of ripening stage on bioactive compounds and antioxidant activity in nine fig (*Ficus carica* L.) varieties grown in Extremadura, Spain. *Journal of Food Composition and Analysis* 6: 203–212. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2017.09.006>.
- Perez, C., Dominguez, E., Ramiro, J.M., Romero, A., Campillo, J.E., Torres, M.D. 1996.** A Study on the Glycaemic Balance in Streptozotocin-Diabetic Rats Treated with an Aqueous Extract of *Ficus Carica* (Fig Tree) Leaves. *Phytotherapy Research*. 10: 82–83.
- Poitout, V., Robertson, R.P. 2002.** Minireview: Secondary beta-cell failure in type 2 diabetes—a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology* 143: 339-342.
- Quinn, L., Lin, J., Cranna, N., Lee, J.E.A., Mitchell, N., Hannan, R. 2012.** Steroid hormones in *Drosophila*: How ecdysone coordinates developmental signalling with cell growth and division. In: Abduljabbar, H. (Ed). *Steroid – Basic Science*. Intech, Rijeka. 141-168.
- Racah, D. 2004.** Épidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. *EMC-Endocrinologie* 1(1) : 29-42.
- Rameau, J. C., Mansion, D., Dumé, G., 2008.** Flore forestière française : guide écologique illustré. Région méditerranéenne 3, Forêt privée française.
- Ramulu, P., & Rao, P. U., 2003.** Total, insoluble and soluble dietary fiber contents of Indian fruits. *Journal of food composition and analysis*. 16(6): 677-685.
- Ravichandra, V.D., Padmaa, M. Paarakh. 2014a.** The anti-diabetic potentials of methanolic extract of *Ficus mollis* leaves in alloxan-induced diabetic rats. *International Journal of Phytomedicine*. 6(1): 43.

- Rovenko, B.M., Kubrak, O.I., Gospodaryov, D.V., Perkhulyyn, N.V., Yurkevych, I.S., Sanz, A. 2015.** High sucrose consumption promotes obesity whereas its low consumption induces oxidative stress in *Drosophila melanogaster*. *Journal of Insect Physiology*. **79**: 42–54.
- Rulifson, E.J., Kim, S.K., Nusse, R. 2002.** Ablation of insulin-producing neurons in flies: growth and diabetic phenotypes. *Science*. **296**: 1118–1120.
- Scheen, A. J. (2015).** Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2 : perspectives historiques et médico-économique. *Médecine des maladies Métaboliques*. **9**(2) : 186-197.
- Scott, R.C., Schuldiner, O., Neufeld, T.P. 2004.** Role and regulation of starvation-induced autophagy in the *Drosophila* fat body. *Developmental Cell*. **7**: 167–178.
- Shamin-Shazwan, K., Shahari, R., Amri, C. N. A. C., & Tajuddin, N. S. M., 2019.** Figs cultivation method and production based in Malaysia. *Engineering Heritage Journal*. **3**(2): 6-8.
- Solomon, A., Golubowicz, S., Yablowicz, Z., Grossman, S., Bergman, M., Gottlieb, H. E., et al., 2006.** Antioxidant activities and anthocyanin content of fresh fruits of common fig. *Journal of agricultural and food chemistry*. **54**(20): 7717-7723.
- Sultan, A., & Halimi, S. 2021.** Relation entre diabète de type 2 et la Covid-19 : les dernières données. *Médecine des Maladies Métaboliques*. **15**(1) : 9-14.
- Taofiq, O., Corrêa, R. C. G., Barros, L., Prieto, M. A., Bracht, A., Peralta, R. M., González-Paramas, A. M., Barreiro, M. F., Ferreira, I. C. F. R. 2019.** A comparative study between conventional and non-conventional extraction techniques for the recovery of ergosterol from *Agaricus blazei* Murrill. *Food Research International* **125**: Article 108541. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108541>.
- Tavernier, R. & Lizeaux, C. 2002.** Sciences vie de la Terre Terminale S- Spec. *Maisonneuve & Larose*. Paris, France. 255 p.
- Tennessen, J.M., and Thummel, C.S. 2011.** Coordinating Growth and Review Maturation — Insights from *Drosophila*. *Current Biology*. **21** : R750–R757.
- Tielmans, A., Laloi-Michelin, M., Coupaye, M., Virally, M., Meas, T., Guillausseau, P. J. 2007.** Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (première partie). *La Presse Médicale*. **36**(2) : 269-278.

- Touhami, M., Zennaki, A., Bouchetara, A., Naceur, M., Aoui, A., Gharnouti, M., Latroch, C., Bouziane-Nedjadi, K., Boudraa, G. 2019.** Évolution épidémiologique du diabète de type 1 chez l'enfant : données du registre du département d'Oran, Algérie, 1973–2017. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. **67**(6) : 369-374.
- Tripathy, B., Sahoo, N., Sahoo, S. K. 2021.** Trends in diabetes care with special emphasis to medicinal plants: Advancement and treatment. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology* **33**. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2021.102014>.
- Tuomilehto, J., Lindstrom, J., Eriksson, J., Valle, T., Hamalainen, H., & Ilanne-Parikka, P. 2001.** Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New England Journal of Medicine*. **344**: 1343-1350.
- Ueki, K., Kondo, T., Kahn, C.R. 2004.** Suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS-1) and SOCS-3 cause insulin resistance through inhibition of tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins by discrete mechanisms. *Molecular and Cellular Biology*. **24**(12): 5434-5446.
- Ugrankar, R.; Berglund, E.; Akdemir, F.; Tran, C.; Kim, M.S.; Noh, J.; Schneider, R.; Ebert, B.; Graff, J.M. 2015.** *Drosophila* glucone screening identifies Ck1alpha as a regulator of mammalian glucose metabolism. *Nat. Commun.* **6**: 7102.
- Unuofin, J.O., Lebelo, S.L. 2020.** Antioxidant Effects and Mechanisms of Medicinal Plants and Their Bioactive Compounds for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: An Updated Review. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. **2020** : 1356893.
- Vidaud, J. 1997.** Le figuier monographie du CTIFL. *Cahier Options Mediterranean*. **13** : 79-83.
- Villar, E., & Zaoui, P. 2010.** Diabète et maladie rénale chronique : ce que nous apprend l'épidémiologie. *Néphrologie & Thérapeutique*. **6**(7): 585-590.
- Warram, J.H., Martin, B.C., Krolewski, A.S., Soeldner, J.S., and Kahn, C.R. 1990.** Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Annals of Internal Medicine*. **113**: 909-915.
- Yamaguchi, T.; Fernandez, R.; Roth, R.A. 1995.** Comparison of the signaling abilities of the *Drosophila* and human insulin receptors in mammalian cells. *Biochemistry* **34**: 4962–4968.
- Zhang, K., & Jiang, R. 2006.** Pharmacological study of *Ficus carica*. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*. 226-228.

Zhang, Y., Chen, J., Zeng, Y., Huang, D., Xu, Q. 2019. Involvement of AMPK activation in the inhibition of hepatic gluconeogenesis by *Ficus carica* leaf extract in diabetic mice and HepG2 cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **109**: 188–194.