

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 :

**Les feuilles de *Ficus carica* améliorent le diabète chez
Drosophila melanogaster induit par un régime riche en
saccharose : Fécondité et Activité locomotrice.**

Présenté Par :

- ✓ Boumaiza Meroua
- ✓ Touiker Amel
- ✓ Sedhane Roufaïda
- ✓ Moussaoui Maïssa

Membres de Jury :

Mme. Labid A (MCA)	Président	Université du 20 Août 1955 – Skikda
Mme. Bezzar-Bendjazia R (MCA)	Promoteur	Université du 20 Août 1955 – Skikda
Mme. Bouabdallah N (MCB)	Examineur	Université du 20 Août 1955 – Skikda

Année universitaire 2024/2025

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. Bouabdallah N** (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

En premier lieu, je remercie Allah, Le Tout-Puissant, qui m'a donné la force de mener à bien ce travail.

À mon cher père, Abdelhamide, Ton absence est une douleur que rien ne pourra combler, mais ton amour et les valeurs que tu m'as transmises resteront à jamais gravés en moi. Ce mémoire est le fruit de ton soutien et de la foi inébranlable que tu avais en moi. J'aurais tant aimé partager ce moment avec toi, mais je sais, d'une manière ou d'une autre, que tu es fier de moi, où que tu sois. Je t'aime, papa, infiniment. Tu resteras à jamais dans mon cœur.

À ma chère mère, Fatma, La lumière de ma vie. Merci pour ton amour, ton soutien et ta patience. J'espère qu'un jour, mon bon Dieu me donnera l'occasion de t'honorer comme tu le mérites, et de te rendre, ne serait-ce qu'une partie de ce que tu m'as donné. Je t'aime, maman, infiniment.

À mes chères sœurs, les plus belles du monde, Ibtissem et Fatima, Merci du fond du cœur pour chaque moment de bonheur, pour votre loyauté et votre amour.

À mes chers frères : Mohammed, Adel, Fathi et Ahmed, Ma joie et ma fierté. Que Dieu vous garde et vous protège.

À mes adorables neveux et nièces, Mon petit ange Iyad, Ma petite princesse Djenane, Ma goutte de miel Qatar El Nada. Que Dieu vous protège et que chaque jour de votre vie soit rempli de rires, de tendresse et de bonheur.

À la jeune fille de 15 ans que j'étais, celle qui pensait qu'elle n'y arriverait pas... Tu peux être fière de toi.

À mes collègues : Marwa, Rofia et Maissa

Amel ...

Dédicaces

Je remercie Dieu Tout-Puissant pour m'avoir guidé, soutenu et donné la force tout au long de la réalisation de ce travail.

*À l'âme de mon cher père **Abdelhafid**, qui m'a manqué il y a 13 ans, Tu es parti de ce monde, mais jamais de mon cœur. Ton souvenir m'a donné la force d'avancer chaque jour. Je te dédie ce diplôme avec tout mon amour, en priant que tu sois fier de moi, là-haut, comme tu l'as toujours été.*

*À la femme la plus merveilleuse du monde ma mère **Salima**, Toi, source d'amour et de force, Tout ce que j'ai accompli, c'est grâce à tes prières et ton cœur qui m'a toujours accompagné.*

Ce diplôme est le fruit de ta patience et de ton dévouement. Je t'aime plus que tout.

*À ma sœur unique **Manel**, Je te dédie ma réussite, car tu as toujours été mon soutien.*

Mon succès est aussi le tien. Je t'aime et je suis fière de toi.

*À mes chers frères ; **kheireddine, Noureddine, Naim et Anis**, Vous avez toujours été ma force, mon appui et ma fierté. Je vous remercie pour votre présence et votre soutien. Ma réussite est le reflet de votre amour.*

*À mon cher oncle **Ayache**, Merci pour ta présence constante et ton soutien précieux tout au long de mon parcours. Tu as été un véritable pilier.*

*À mes adorables nièces et neveux : **Afnane, Ilaf, Noursine et Anya**. Que dieu vous protège.*

*À mes amies **proches et cousins**, Vous avez été ma lumière et mon soutien. Merci pour votre amour et vos beaux souvenirs. Ma réussite est plus belle avec vous.*

*À mes collègues : **Amel, Roufaïda et Maïssa**, Merci d'avoir fait partie de mon parcours*

À tous ceux que ma plume a oubliés, mais pas mon cœur.

Meroua ...

Dédicaces

Je commence par remercier Dieu tout-puissant.

C'est avec un grand plaisir que je dédie ce modeste travail, fruit de mes années d'étude, et j'exprime ma profonde gratitude à tous mes proches et à ceux qui ont contribué à mon parcours.

*À mon père, **Sedhane Mohamed**, pour ses conseils avisés, sa sagesse, sa patience inébranlable, et surtout pour m'avoir toujours appris que seul le travail. Merci papa pour ta force tranquille, ton amour discret mais immense, et ta foi en moi qui ne m'a jamais quittée.*

*À ma chère mère, **Fenzari Sakina**, lumière de ma vie, pour l'éducation exemplaire qu'elle m'a donnée, son amour inconditionnel, ses prières silencieuses et ses sacrifices au quotidien. Que Dieu te protège et t'accorde une longue vie pleine de santé et de paix,*

*À mon unique frère, **Salah Eddine**, pour son soutien, sa bienveillance, et son exemple*

*À mes sœurs adorées, **Yousra et Douaa**, pour leur affection, leur complicité, leurs mots doux et leur présence constante dans ma vie. Vous êtes mes alliées.*

*À mes deux petits trésors, **Wassim et Racim**, qui illuminent ma vie. Une mention spéciale à Wassim, qui occupe une place toute particulière dans mon cœur.*

*À toute la famille **Sedhane** et la famille de ma mère **Fenzari**, à mes oncles, mes tantes, qui m'ont encouragé et soutenu durant toutes ces années.*

*Je remercie sincèrement mes binômes, ma belle **Maïssa, Amel, et Maroua**, pour leur implication, et son aide précieuse.*

*À mes amies chères à mon cœur : **Maïssa, Ikhlal, Imen et Roumaïssa**, merci pour votre soutien, vos encouragements.*

À toutes les personnes qui ont été à mes côtés, de près ou de loin.

À toutes les personnes qui font partie de ma vie... je vous aime du fond du cœur

Roufaïda...

Dédicaces

Je commence par remercier Dieu tout-puissant. C'est avec un grand plaisir que je dédie ce modeste travail, fruit de mes années d'étude, et j'exprime ma profonde gratitude à tous mes proches et à ceux qui ont contribué à mon parcours

*À mon père, **Moussaoui Ali** Ce combattant silencieux, qui a porté mes rêves sur ses épaules et affronté la vie avec courage, patience et dignité. Merci pour ta présence tes conseils remplis de sagesse, et ta foi inébranlable en moi, même dans mes moments de doute*

*À ma chère mère, **Khazeri Mouni** La fleur de ma vie, celle qui m'a appris les premiers alphabets Merci pour ton amour inconditionnel, ton éducation exemplaire, et tes sacrifices silencieux de chaque jour.*

*À mon petit frère unique, **Oussama** mon fils de cœur Merci pour ta présence, ton amour et ton soutien inconditionnel. Je t'aime aujourd'hui et pour toujours, et je suis fière de partager ces moments avec toi.*

*À ma sœur **Meriem** Merci pour ton amour, ton soutien, ta lumière et ta complicité.*

*Pour mes tantes **Bariza** et **samra** merci de votre soutien m'a accompagnée dans chaque étape.*

*À mes oncles **Sbethi** et **Ahcène** Deux piliers forts et bienveillants dans ma vie. Merci pour vos encouragements, votre amour sincère et votre rôle précieux depuis mon enfance.*

*À mes amies proches : ma rose **Rofya**, **Malek**, **Lina** et **Mina** Merci pour votre amour, votre soutien constant et votre présence authentique. Votre amitié est un trésor.*

*À mes petits trésors : **Tadj Eddine**, **Essrae**, et ma princesse **Tasnim El Djana***

Vous êtes les fleurs de notre petite famille, des sources de lumière, de pureté et de bonheur.

*À mes binômes : ma belle **Rofya**, **Maroua** et **Amel** Merci pour votre aide précieuse, votre collaboration et votre énergie. Vous avez été des soutiens essentiels dans ce travail.*

*Et Paix à l'âme de mes ancêtres : **Zeina**, **Achour**, **Rabeh**, **zohra***

Maissa ...

SOMMAIRE

Liste des figures.....	
Listes des tableaux.....	
Listes d'abréviations.....	
Résumés.....	
Introduction	4
Recherches Bibliographiques	9
I.1. Généralités sur le diabète	9
I.1.1. Définition	9
I.1.2. Historique.....	9
I.1.3. Epidémiologie	10
I.1.3.a. Dans le monde.....	10
I.1.3.b. Dans Maghreb	11
I.1.3.c. En Algérie	11
I.1.4. Génétique du diabète.....	12
I.1.5. Classification.....	13
I.1.5.a. Diabète de type 1 (diabète juvénile).....	13
I.1.5.b. Diabète de type 2	13
I.1.5.c. Diabète gestationnel	14
I.1.4.d. Autres types spécifiques	14
I.1.5. Physiopathologie du diabète 2	15
I.1.6. Facteurs de risques du diabète de type 2.....	18
I.1.7. Résistance à l'insuline.....	19
I.1.8. Dysfonction des cellules β	20
<u>I.1.9. Complications liées au diabète.....</u>	<u>21</u>
<u>I.1.10. Approches diagnostiques du diabète de type 2</u>	<u>23</u>

<u>I.1.11.</u> Stratégies thérapeutiques du diabète de type 2	24
I.2. Présentation de l'espèce biologique	27
I.2.1. La drosophile : organisme modèle	27
I.2.2. Taxonomie	28
Figure 08 : Phylogénie de <i>Drosophila melanogaster</i> (O'Grady et Markow, 2009).	30
I.2.3. Principales caractéristiques de <i>Drosophila melanogaster</i>	31
I.2.4. Cycle biologique	33
I.2.5. <i>Drosophila melanogaster</i> comme modèle pour l'étude du diabète	35
I.2.6. Homéostasie du glucose chez la drosophile.....	36
I.3. Généralités sur la plante	39
I.3.1. Origine et répartition géographique	39
I.3.2. Position taxonomique.....	40
I.3.3. Description botanique du figuier	40
I.3.4. Composition chimique	42
I.3.5. Extraction, séparation et raffinement des biomolécules de figue	43
I.3.6. Propriétés biologiques de la Figue et de ses sous-produits.....	44
□ Activité antidiabétique	44
Matériel et Méthodes	Erreur ! Signet non défini.
II.1. Élevage en laboratoire	49
Figure 15 : Élevage en laboratoire de <i>D. melanogaster</i> (photo personnelle).	49
II.2. Traitement.....	49
II.2.1. Préparation de la plante	49
II.3. Analyse statistique	53
Résultats et Discussion	55
III.1. Résultats	54
III.1. Effets de <i>F. carica</i> et metformine sur la fécondité.....	54

III.2. Effets de F.carica et metformine sur l'activité locomotrice	56
III.2. Discussion	59
Conclusion et Perspectives.....	66
Références Bibliographiques.....	61

LISTE DES FIGURES

Figure 01 : Estimation du nombre total d'adultes (âgés de 20 à 79 ans) souffrant de diabète en 2021.....	11
Figure 02 : Analyse de la prévalence du diabète chez les individus âgés de 20 à 79 ans en 2021.....	12
Figure 03 : Physiopathologie du diabète 2.....	18
Figure 04 : Conséquences et effet pathologique de la résistance à l'insuline	20
Figure 05 : Conséquences du diabète de type 1 et de type 2.....	22
Figure 06 : Complication majeurs du diabète.....	24
Figure07 : Phylogénie de <i>Drosophila melanogaster</i>	31
Figure 08 : Anatomie externe de <i>D. melanogaster</i>	33
Figure 09 : Principales caractéristiques de différenciation entre les deux sexes de <i>Drosophila melanogaster</i>	34
Figure 10 : Cycle de vie de <i>D. melanogaster</i>	36
Figure 11 : La voie de signalisation de l'insuline chez les mammifères	39
Figure 12 : Taxonomie de <i>Ficus carica</i>	41
Figure 13 : Rameaux de <i>Ficus carica</i> portant des fruits.....	43
Figure 14 : Mécanismes d'action des extraits de figue activité antidiabétique.....	47
Figure 15 : Élevage en laboratoire de <i>D. melanogaster</i>	50
Figure 16 : La poudre des feuilles de <i>F. carica</i>	51
Figure 17 : Procédure expérimentale pour l'évaluation de la survie des adultes de <i>D. melanogaster</i>	53

Figure 18 : Procédure expérimentale pour l'activité locomotrice des adultes de *D. melanogaster*.....54

Figure 19 : Effets de *F. carica* et metformine, sur la fécondité après un régime riche en sucrose aux larves du début de stade L2 de *D. melanogaster*, ($m \pm SEM$, $n= 10$). Les moyennes suivies d'une même lettre ne sont pas significativement différentes ($p > 0,05$)56

Figure 20 : Effets de *F. carica* et metformine sur la vitesse de récupération après un choc (réactivité locomotrice) chez les adultes A : Mâles ; B : femelles après un régime riche en sucrose aux larves du début de stade L2 de *D. melanogaster* ($m \pm SEM$, $n= 04$).....59

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 01: Critères pour le diagnostic du diabète	25
Tableau02 : Stratégies thérapeutiques du diabète de type 2.....	27
Tableau 03 : Taxonomie de <i>Drosophila melanogaster</i>	31
Tableau 04: Propriétés biologiques de la figue de ses sous-produits.....	48
Tableau 05: Collecte et traitement des larves.....	52
Tableau 06: Effets de <i>Ficus carica</i> et de la metformine sur la fécondité de <i>Drosophila melanogaster</i> après une exposition larvaire précoce L2 à un régime riche en sucrose, ($m \pm SEM$, $n= 10$).....	55
Tableau 07 : Effets de <i>Ficus carica</i> et de la metformine sur l'activité locomotrice de <i>Drosophila melanogaster</i> Mâles après une exposition larvaire précoce L2 à un régime riche en sucrose, ($m \pm SEM$, $n= 10$).....	58
Tableau 08: Effets de <i>Ficus carica</i> et de la metformine sur l'activité locomotrice de <i>Drosophila melanogaster</i> Femelles après une exposition larvaire précoce L2 à un régime riche en sucrose, ($m \pm SEM$, $n= 10$).....	58

LISTE DES ABREVIATIONS

°C :	Degré Celsius
ADA :	American Diabetes Association
AKH :	Hormone adipocinétique
AKT :	Applied Knowledge Test
ARNm :	Acide ribonucléique messenger
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-dependentinsulintropic 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-Transferase
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

Cette étude vise à examiner les effets antidiabétiques des extraits de feuilles de *Ficus carica* et de la metformine sur *Drosophila melanogaster*, un modèle biologique largement utilisé pour étudier les perturbations métaboliques induites par un régime riche en sucre. L'objectif principal est d'évaluer l'impact de ces traitements sur la fécondité et l'activité locomotrice chez des drosophiles soumises à un régime alimentaire hyperglycémiant (30 % de sucre), simulant les désordres métaboliques caractéristiques du diabète.

Les résultats démontrent qu'une exposition prolongée à ce régime entraîne une diminution significative de la ponte chez les femelles, reflétant une altération de leur capacité reproductive. De plus, l'évaluation de la géotaxie négative révèle une réduction marquée des capacités locomotrices, avec un nombre réduit d'individus capables de grimper rapidement, témoignant d'un déficit moteur et d'une fatigue accrue liés au stress métabolique.

Le traitement par les extraits de *Ficus carica*, seul ou en association avec la metformine, a significativement atténué ces effets délétères. Ces interventions ont permis une amélioration notable de la fécondité et une restauration partielle des performances locomotrices, suggérant un effet protecteur contre les perturbations induites par un apport excessif en sucre.

Ces résultats soulignent le potentiel de *Ficus carica* comme agent naturel prometteur dans la gestion des complications métaboliques associées au diabète, pouvant constituer une alternative ou un complément à la metformine.

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

Abstract

This study aims to investigate the antidiabetic effects of *Ficus carica* leaf extracts and metformin on *Drosophila melanogaster*, a widely used biological model to study metabolic disturbances induced by a high-sucrose diet. The main objective is to evaluate the impact of these treatments on fertility and locomotor activity in fruit flies subjected to a hyperglycemic diet (30% sucrose), simulating the metabolic disorders characteristic of diabetes.

The results show that prolonged exposure to this diet significantly reduces egg laying in females, reflecting an impairment in their reproductive capacity. Furthermore, the negative geotaxis assay reveals a marked decline in locomotor abilities, with fewer individuals able to climb quickly, indicating motor deficits and increased fatigue related to metabolic stress.

Treatment with *Ficus carica* extracts, alone or in combination with metformin, significantly mitigated these harmful effects. These interventions led to a notable improvement in fertility and partial restoration of locomotor performance, suggesting a protective effect against sucrose-induced disturbances.

These findings highlight the potential of *Ficus carica* as a promising natural agent in managing metabolic complications associated with diabetes, potentially serving as an alternative or complement to metformin.

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

ملخص :

تهدف هذه الدراسة إلى دراسة التأثيرات المضادة لمرض السكر لمستخلصات أوراق شجرة التين الكاريكا والميتفورمين على ذبابة الفاكهة السوداء، وهو نموذج بيولوجي يستخدم على نطاق واسع لدراسة الاضطرابات الأيضية الناجمة عن اتباع نظام غذائي غني بالسكر. الهدف الرئيسي هو تقييم تأثير هذه العلاجات على الخصوبة والنشاط الحركي لدى محبي ذبابة الفاكهة الخاضعين لنظام غذائي عالي السكر (30% سكر)، ومحاكاة الاضطرابات الأيضية المميزة لمرض السكري.

وأظهرت النتائج أن التعرض لفترات طويلة لهذا النظام الغذائي يؤدي إلى انخفاض كبير في وضع البيض لدى الإناث، مما يعكس ضعف قدرتها الإنجابية. بالإضافة إلى ذلك، يكشف تقييم الجيوتاكسي السلبي عن انخفاض ملحوظ في القدرة الحركية، مع عدد أقل من الأفراد القادرين على التسلق بسرعة، مما يشير إلى زيادة العجز الحركي والتعب بسبب الإجهاد الأيضي.

وقد أدى العلاج بمستخلصات شجرة التين الكاريكا، بمفردها أو بالاشتراك مع الميتفورمين، إلى تقليل هذه التأثيرات الضارة بشكل ملحوظ. وقد سمحت هذه التدخلات بتحسين كبير في الخصوبة واستعادة جزئية للأداء الحركي، مما يشير إلى وجود تأثير وقائي ضد الاضطرابات الناجمة عن الإفراط في تناول السكر.

تسلط هذه النتائج الضوء على إمكانات شجرة التين الكاريكا كعامل طبيعي واعد في إدارة المضاعفات الأيضية المرتبطة بمرض السكري، والتي يمكن أن تكون بديلاً أو مكملاً للميتفورمين.

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

للسكري.

INTRODUCTION

Le diabète sucré (DS) est une maladie métabolique chronique dont l'étiologie est multifactorielle, impliquant des prédispositions génétiques, des facteurs environnementaux, l'âge et les habitudes de vie (Galaviz *et al.*, 2020 ; Kahn *et al.*, 2021). Le diabète sucré de type 2 (DT2) constitue la forme la plus prévalente, représentant environ 90 % de tous les cas de diabète, et se caractérise principalement par une résistance à l'insuline (American Diabetes Association, 2024). Cette résistance conduit à une hyper-glycémie chronique, augmentant significativement le risque de complications micro et macro-vasculaires graves, telles que les maladies cardiovasculaires, la néphropathie diabétique, la rétinopathie, et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (Forbes et Cooper, 2013 ; Einarson *et al.*, 2018).

Malgré l'arsenal thérapeutique actuel d'hypoglycémifiants oraux, ces traitements ne sont pas dénués d'inconvénients, notamment des effets indésirables gastro-intestinaux, une augmentation potentielle de la morbidité cardiovasculaire chez certains patients, et des préoccupations liées à leur toxicité à long terme (Udell *et al.*, 2018 ; Marso *et al.*, 2019). Par conséquent, il est impératif de développer de nouveaux agents antidiabétiques qui soient à la fois plus efficaces et dotés d'un profil de sécurité amélioré.

Dans ce contexte, les produits naturels représentent une source prometteuse pour la découverte de nouvelles molécules bioactives. Les plantes médicinales traditionnellement utilisées pour le traitement du DT2 et de ses complications sont particulièrement intéressantes en raison de leur efficacité avérée et de leurs effets secondaires généralement minimes (Chen et Wang, 2021 ; Unuofin et Lebelo, 2020 ; Kumar *et al.*, 2021). De plus, le concept de "médecine et homologie alimentaire" souligne que certains aliments fonctionnels possèdent également des propriétés thérapeutiques, offrant ainsi une approche complémentaire pour la gestion du diabète (Gong *et al.*, 2020 ; Zhang *et al.*, 2022). La recherche et le développement de phytomédicaments ou de nutraceutiques basés sur ces connaissances traditionnelles et validées par la science moderne pourraient offrir des alternatives thérapeutiques novatrices pour les patients diabétiques.

Parmi les plantes médicinales dotées d'un intérêt thérapeutique significatif, le figuier (*Ficus carica*) se distingue par une utilisation ancestrale et une multitude d'activités bénéfiques pour la santé, incluant des propriétés antidiabétiques, antioxydantes, anti-obésité et anti-inflammatoires (Badgujar & Patil, 2017; Veeresham, 2012). Ces effets sont attribuables à la richesse de ses métabolites secondaires, tels que les acides phénoliques, les acides aminés, les hydrocarbures, les acides gras et divers composés volatils et bioactifs. Ces composés sont particulièrement abondants dans le latex de la plante, mais sont également présents dans les feuilles, les fruits et les racines (Solomon *et al.*, 2006).

De nombreuses espèces du genre *Ficus* sont vénérées et utilisées à des fins médicinales variées dans des systèmes de médecine traditionnels comme le Siddha, l'Ayurveda et la médecine traditionnelle chinoise (Lansky *et al.*, 2008). Ces usages ethnomédicaux ont été corroborés par de nombreuses études pharmacologiques, révélant des activités anticancéreuses, anti-inflammatoires et antidiabétiques, entre autres (Lansky *et al.*, 2008; Touaibia & Hamdi, 2019). Historiquement, différentes parties de diverses espèces de *Ficus* ont été employées par les populations autochtones à travers le monde pour traiter efficacement diverses affections, notamment le diabète.

Au cours des dernières décennies, la recherche scientifique a mis en lumière les puissantes propriétés antidiabétiques des extraits bruts et des composés isolés de plusieurs espèces de *Ficus*, notamment *F. benghalensis*, *F. religiosa*, *F. glumosa*, *F. deltoidea*, *F. racemosa* et *F. carica* (Farsi *et al.*, 2014 ; Irudayaraj *et al.*, 2016; Ravichandra & Paarakh, 2014 ; Alarcon-Aguilar *et al.*, 2019). Des études *in vitro* et *in vivo* ont démontré que ces espèces de *Ficus* exercent un effet protecteur contre le diabète induit par des substances comme la streptozotocine et l'alloxane chez les animaux. Elles contribuent également à atténuer les complications liées au diabète en stimulant la sécrétion d'insuline, en inhibant l'absorption intestinale du glucose, en augmentant l'absorption périphérique du glucose et en améliorant la viabilité et la fonction des cellules β pancréatiques (Ahmed *et al.*, 2019 ; Hamza *et al.*, 2019). Ces découvertes soulignent le grand potentiel des espèces de *Ficus* comme sources de nouveaux agents thérapeutiques pour la gestion du diabète.

Ces dernières années, la mouche du vinaigre, *Drosophila melanogaster* (*D. melanogaster*), s'est imposée comme un organisme modèle alternatif et avantageux aux modèles mammifères pour l'étude de diverses pathologies humaines, y compris les troubles métaboliques tels que l'obésité et le diabète (Morris *et al.*, 2012; Musselman & Brugge, 2020). Cette pertinence s'explique par la conservation de nombreux mécanismes biochimiques fondamentaux impliqués dans la régulation de la croissance et des processus métaboliques entre la mouche et l'homme (Scott *et al.*, 2004; Palmer *et al.*, 2020).

L'architecture et les mécanismes neuroendocriniens de *D. melanogaster* présentent des similitudes frappantes avec ceux des mammifères (Rulifson *et al.*, 2002; Nässel & Broeck, 2016). Par exemple, *D. melanogaster* possède des cellules productrices d'insuline (IPC), des peptides analogues à l'insuline (DILP) et un récepteur d'insuline (InR). La mouche conserve également les voies de signalisation moléculaire de l'insuline et du facteur de croissance analogue à l'insuline, qui sont cruciales pour l'homéostasie métabolique (Musselman *et al.*, 2011; Leopold & Perrimon, 2020).

En ce sens, de nombreuses études ont démontré qu'un régime alimentaire riche en sucre induit chez *D. melanogaster* des phénotypes de résistance à l'insuline qui reflètent fidèlement la physiopathologie du diabète de type 2 humain (Morris *et al.*, 2012; Pasco & Leopold, 2012). Ces phénotypes se caractérisent typiquement par une accumulation excessive de réserves lipidiques, des niveaux élevés de glucose circulant, une résistance systémique à l'insuline, ainsi qu'une réduction de la fécondité et de la durée de vie chez les mouches adultes (Morris *et al.*, 2012; Musselman *et al.*, 2011; Pasco & Leopold, 2012; Pendse *et al.*, 2013). Chez les larves, la cascade de signalisation de l'insuline joue un rôle essentiel dans l'homéostasie métabolique et la croissance. Exploitant le système de la drosophile comme un outil génétique puissant, des recherches approfondies ont été menées pour élucider l'interaction complexe entre les régimes caloriques et l'expression des gènes dans le développement du diabète de type 2 (Morris *et al.*, 2012; Pendse *et al.*, 2013; Musselman & Brugge, 2020).

Par conséquent, *D. melanogaster* représente un modèle d'organisme extrêmement pertinent et polyvalent pour l'étude des troubles métaboliques induits par l'alimentation et pour l'évaluation

de potentielles stratégies thérapeutiques pour les contrer. Son cycle de vie court, sa facilité de manipulation génétique et la conservation de voies métaboliques clés en font un outil précieux pour la recherche préclinique.

Les peptides analogues à l'insuline chez *Drosophila melanogaster*, appelés Drosophila Insulin-Like Peptides (DILPs), ont été identifiés pour la première fois dans les années 1970 (Duve *et al.*, 1979). Depuis, la drosophile est devenue un modèle puissant pour l'étude du diabète de type 2 (DT2). Un modèle de DT2 chez la mouche a été établi grâce à un régime alimentaire riche en sucres, notamment en sucrose, induisant des phénotypes proches de ceux observés chez les patients humains, tels qu'un ralentissement de la croissance, une hyperglycémie, une obésité et une résistance à l'insuline (Musselman *et al.*, 2011 ; Pasco & Léopold, 2012 ; Millington & Rideout, 2021). Ces similitudes physiopathologiques font de *D. melanogaster* un organisme modèle pertinent pour l'étude des mécanismes moléculaires sous-jacents à la pathogenèse du DT2 (Bai *et al.*, 2018 ; Gomes & Scopel, 2022).

Parmi les voies de signalisation impliquées dans la régulation de la sensibilité à l'insuline, la voie JAK/STAT joue un rôle central, tant chez les mammifères que chez *Drosophila* (Jiang *et al.*, 2009 ; Agrawal *et al.*, 2022). Chez la mouche, cette voie est activée par les cytokines de la famille *Unpaireds* (Upd1, Upd2 et Upd3), dont Upd2 est un analogue fonctionnel de la leptine, et Upd3 un équivalent de l'interleukine-6 (IL-6) (Oldefest *et al.*, 2013 ; Beshel & Zhong, 2021). Ces cytokines se lient au récepteur *Domeless* (Dome), homologue du récepteur de l'IL-6, activant ainsi la cascade JAK/STAT. Cette activation stimule notamment l'expression de *Impl2* et *Socs36E*, deux régulateurs négatifs de la signalisation insuliniq. *Impl2* inhibe la liaison des DILPs au récepteur d'insuline (InR), entraînant une résistance à l'insuline (Ding *et al.*, 2021), tandis que *Socs36E* interfère avec la phosphorylation des substrats InR, favorisant leur dégradation par ubiquitination (Galic *et al.*, 2014 ; Ueki *et al.*, 2004).

En réponse à un excès calorique, notamment un régime riche en sucres, le tissu adipeux de la drosophile sécrète en excès *Upd2*, *Upd3* et *Impl2*, ce qui exacerbe la résistance systémique à l'insuline (Meng *et al.*, 2022 ; May *et al.*, 2023). Ainsi, la voie JAK/STAT apparaît comme une

cible thérapeutique prometteuse pour moduler la résistance à l'insuline et potentiellement traiter le diabète de type 2.

Objectifs de l'étude

En raison des effets délétères bien établis d'un régime riche en glucides sur l'homéostasie développementale et métabolique, nous avons exploré le potentiel antidiabétique ainsi que les mécanismes d'action sous-jacents d'une plante médicinale reconnue pour ses propriétés hypoglycémiantes, *Ficus carica*. Pour ce faire, nous avons utilisé *Drosophila melanogaster* comme modèle expérimental afin d'évaluer l'impact d'un apport élevé en sucrose sur des réponses phénotypiques analogues à celles du diabète de type 2, aussi bien chez les larves que chez les adultes. Une attention particulière a été portée à l'analyse de caractéristiques sensibles à la signalisation insulinique, telles que la fécondité et la géotaxie, qui sont souvent altérées en contexte de résistance à l'insuline.

L'objectif principal de cette étude est donc de déterminer si l'administration d'extraits de feuilles de *Ficus carica*, seule ou en combinaison avec la metformine, permet de restaurer les fonctions reproductives et locomotrices perturbées par un régime hyperglucidique, suggérant ainsi un effet protecteur contre les altérations physiologiques induites par le DT2. Ces travaux pourraient contribuer à enrichir les connaissances sur les propriétés thérapeutiques de *Ficus carica* et appuyer son usage comme alternative ou adjuvant naturel aux traitements conventionnels du diabète.

Recherches Bibliographiques

I.1. Généralités sur le diabète

I.1.1. Définition

Le diabète est une maladie métabolique chronique qui touche plus de 450 millions de personnes dans le monde. Il peut être considéré comme un groupe de maladies caractérisées par une augmentation de la glycémie dans le sang, entraînant, à terme, de graves lésions de différents organes, tels que le cœur, les vaisseaux sanguins, les yeux, les reins et les nerfs. Bien qu'il existe différents types de diabète, toutes les formes sont attribuables à deux causes principales : une altération de la sécrétion d'insuline et/ou une réponse cellulaire réduite à l'action de l'insuline (ADA,2021).

La glycémie doit être maintenue rigoureusement dans une plage bien définie afin de garantir la disponibilité de ce sucre comme source d'énergie et, par conséquent, de prévenir les lésions organiques dues à sa concentration excessive. L'homéostasie du glucose repose donc 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). L'insuline diminue la concentration de glucose dans le sang en favorisant son absorption et son utilisation par la voie glycolytique, tandis que le glucagon favorise la synthèse de glucose libre à partir du glycogène (la forme de réserve du glucose). Des mécanismes complexes, encore mal compris, régulent finement cet équilibre.

I.1.2. Historique

Le mot "diabète" est dérivé du mot grec "dia-baino", qui signifie "traverser". Au XVIIème 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 XVIIIe 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 XXe 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).

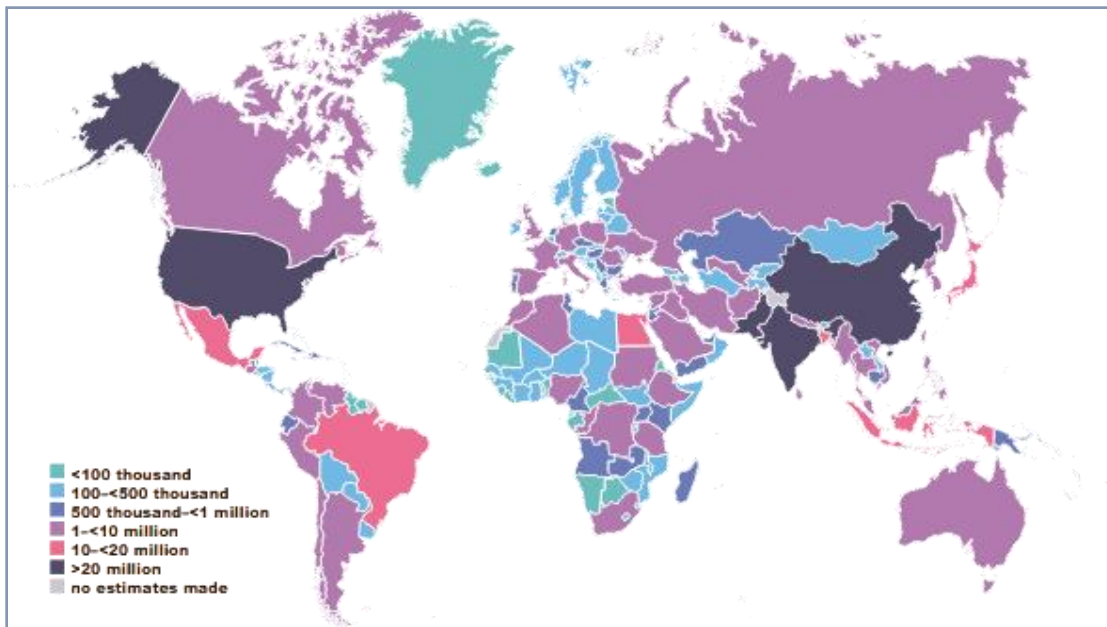


Figure 01 : Estimation du nombre total d'adultes (âgés de 20 à 79 ans) souffrant de diabète en 2021(FID, 2021).

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).

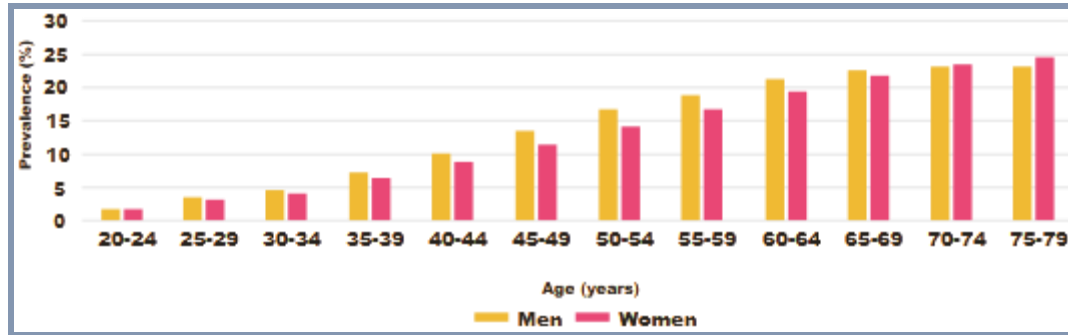


Figure 02 : Analyse de la prévalence du diabète chez les individus âgés de 20 à 79 ans en 2021.

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 (Bouguerra *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. Génétique du diabète

Les différentes formes de diabète peuvent être classées selon leur origine et leur complexité. Les formes les plus courantes, telles que le diabète de type 1 (DT1), le diabète de type 2 (DT2) et le diabète gestationnel (DG), sont des maladies complexes déterminées par de nombreux gènes influencés par des facteurs environnementaux. En revanche, les formes rares, comme le diabète néonatal (NDM) et le diabète de la maturité du jeune (MODY), sont dues à des mutations d'un seul gène.

Le diabète de type 1 (DT1), anciennement appelé diabète juvénile, se caractérise par une altération de la sécrétion d'insuline ; il représente 5 à 10 % de tous les cas de diabète et nécessite un traitement par insuline. Le DT1 a été défini comme une maladie auto-immune car il se caractérise par une destruction auto-immune des cellules bêta pancréatiques médiée par les lymphocytes T (Atkinson *et al.*, 2014).

Le DT1 est une maladie multifactorielle à forte composante génétique, puisque le taux de concordance est de 30 à 70 % chez les vrais jumeaux et que le risque pour les enfants dont un parent est diabétique varie de 1 à 9 % (Redondo *et al.*, 2008 ; Pociot *et al.*, 2016).

Les progrès technologiques rapides en génomique humaine ont permis l'identification de plusieurs loci du DT1 (Ram *et al.*, 2016). En particulier, des études d'association pangénomique (GWAS) ont identifié plus de 60 régions de susceptibilité associées au DT1, marquées par des polymorphismes mononucléotidiques (SNP). Les SNP situés dans la région de l'antigène

leucocytaire humain (HLA) sur le chromosome 6 sont responsables du risque héréditaire majeur (environ 50 %) de diabète de type 1 (Ounissi-Benkalha *et al.*, 2008). Outre les gènes HLA, plus de 50 autres gènes ont été associés au diabète de type 1. La plupart de ces gènes sont liés aux fonctions immunitaires et leur identification a permis de reconnaître le rôle crucial de nombreuses voies cellulaires dans le développement du diabète, telles que l'expression du gène de l'insuline dans le thymus, la régulation de l'activation des lymphocytes T et les réponses virales (Pociot *et al.*, 2016 ; Hu & wong, 2015 ; Pociot *et al.*, 2017). À ce jour, cependant, les rôles fonctionnels de la plupart des variants génétiques associées au diabète de type 1 restent à déterminer.

I.1.5. 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.1.5.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 (Bluestone, 2010).

I.1.5.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.1.5.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

Le diabète de type 2 implique une dysfonction complexe touchant plusieurs organes et tissus, notamment le pancréas, le foie, le muscle squelettique, le tissu adipeux, le cerveau, le tractus gastro-intestinal et les reins (Figure 03). Ce trouble est principalement caractérisé par une résistance à l'insuline au niveau du foie, des muscles et du tissu adipeux, ainsi qu'une altération

progressive des cellules β pancréatiques. Ces anomalies conduisent à une production inappropriée d'insuline et à une élévation chronique de la glycémie, signature du diabète de type 2.

a. Pancréas

La défaillance progressive des cellules β pancréatiques est en partie d'origine génétique. Plusieurs gènes liés à la sécrétion d'insuline et à la survie des cellules β ont été identifiés chez les patients diabétiques (Grant *et al.*, 2009). Par ailleurs, une exposition prolongée à des concentrations élevées de glucose provoque une altération de la fonction pancréatique, un phénomène appelé glucotoxicité. Ce dernier implique notamment un stress oxydatif accru, une altération de l'expression du gène de l'insuline et une apoptose des cellules β (Poitout et Robertson, 2002).

b. Foie

Le foie joue un rôle central dans la régulation de la glycémie via la néoglucogenèse et la glycogénolyse. Chez les sujets diabétiques, le foie devient résistant à l'action de l'insuline, ce qui entraîne une surproduction hépatique de glucose (Gerich *et al.*, 2001 ; Warram *et al.*, 1990).

Muscle squelettique

Le muscle est l'un des principaux sites d'utilisation du glucose induite par l'insuline. Dans le diabète de type 2, une altération de la signalisation insulinique ainsi qu'un manque d'activité physique contribuent à réduire l'absorption du glucose par les cellules musculaires (Cusi *et al.*, 2000).

c. Tissu adipeux

Chez les personnes diabétiques, les adipocytes montrent une résistance à l'effet antilipolytique de l'insuline, ce qui augmente la libération des acides gras libres. Ces derniers aggravent la résistance à l'insuline au niveau du foie et des muscles et perturbent également la sécrétion d'insuline (Bays *et al.*, 2004).

d. Cerveau

L'insuline traverse la barrière hémato-encéphalique et régule l'expression de certains neuropeptides impliqués dans la satiété. Dans le diabète de type 2, une résistance cérébrale à l'insuline peut apparaître, inhibant son effet anorexigène et contribuant ainsi à des troubles du comportement alimentaire (Pagotto, 2009).

e. Intestin

L'ingestion de nutriments stimule la libération d'incrétines telles que le GLP-1 (glucagon-like peptide-1) et le GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide), qui renforcent la sécrétion d'insuline. Chez les patients diabétiques, on observe une diminution de la sécrétion de GLP-1 et une réduction de la réponse au GIP, ce qui compromet la régulation postprandiale de la glycémie (Freeman, 2009).

f. Rein

Des études récentes ont montré que la capacité du rein à réabsorber le glucose est augmentée chez les diabétiques de type 2. Cela favorise le retour du glucose dans la circulation sanguine, contribuant à maintenir l'hyperglycémie (DeFronzo *et al.*, 2013).

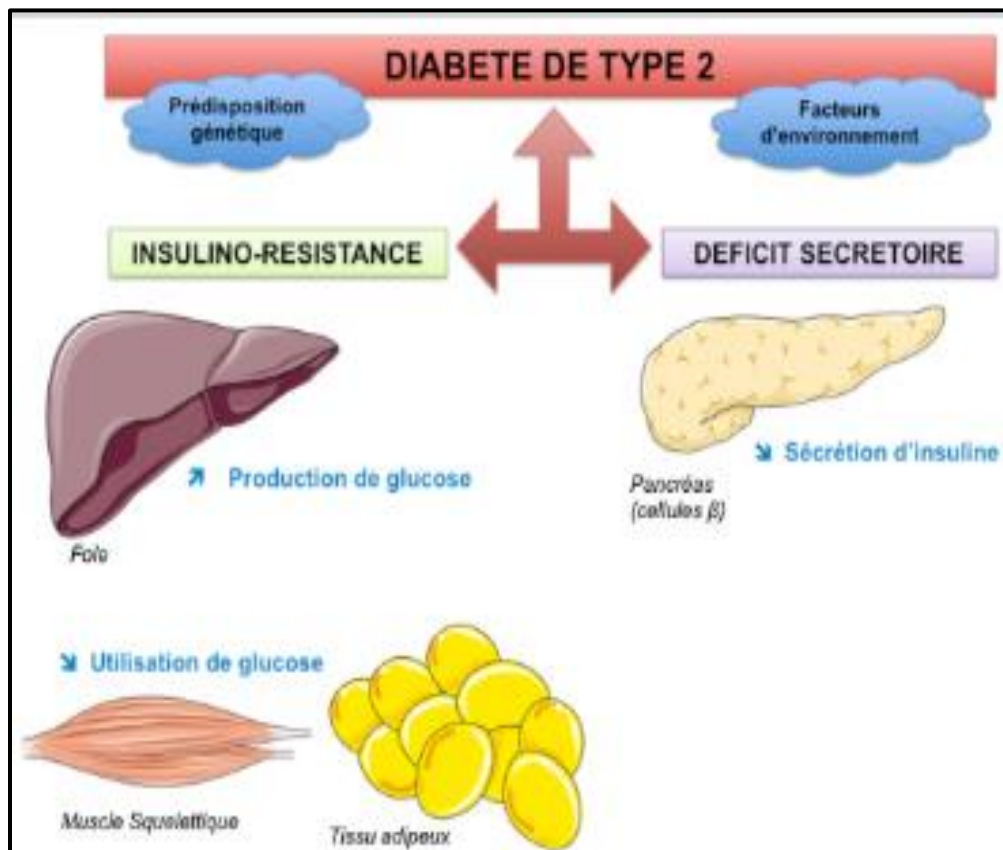


Figure 03 : Physiopathologie du diabète 2 (D'après Cornell S.).

I.1.6. Facteurs de risques du diabète de type 2

Le développement du diabète de type 2 résulte de l'interaction complexe entre des facteurs génétiques et environnementaux, qui perturbent la sensibilité à l'insuline et la régulation du métabolisme glucidique.

1) Facteurs génétiques

La majorité des cas de diabète de type 2 présentent une transmission polygénique, sans mutation monogénique clairement identifiée. Des études ont mis en évidence l'implication de plusieurs gènes dans la susceptibilité à la maladie, notamment ceux codant pour l'insuline elle-même ainsi que pour son récepteur (Ostenson *et al.*, 2001). Ces anomalies génétiques contribuent à la fois à une sécrétion insuffisante d'insuline et à une altération de son action au niveau cellulaire.

2) Facteurs environnementaux

De nombreux facteurs liés au mode de vie influencent l'apparition du diabète de type 2, notamment (Crabbé *et al.*, 2010) :

- **L'obésité**, en particulier l'obésité abdominale, qui est fortement associée à une résistance à l'insuline.
- **L'âge avancé**, qui s'accompagne d'une baisse progressive de la sensibilité à l'insuline.
- **Le stress chronique**, qui perturbe les voies hormonales impliquées dans le métabolisme énergétique.
- **La consommation excessive d'alcool et le tabagisme**, qui favorisent l'inflammation et le déséquilibre métabolique.
- **L'hypertension artérielle (HTA)**, souvent présente en association avec le diabète dans le cadre du syndrome métabolique.
- **La répartition des graisses**, notamment au niveau viscéral et sous-cutané, joue un rôle clé dans le développement de l'insulinorésistance.

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).

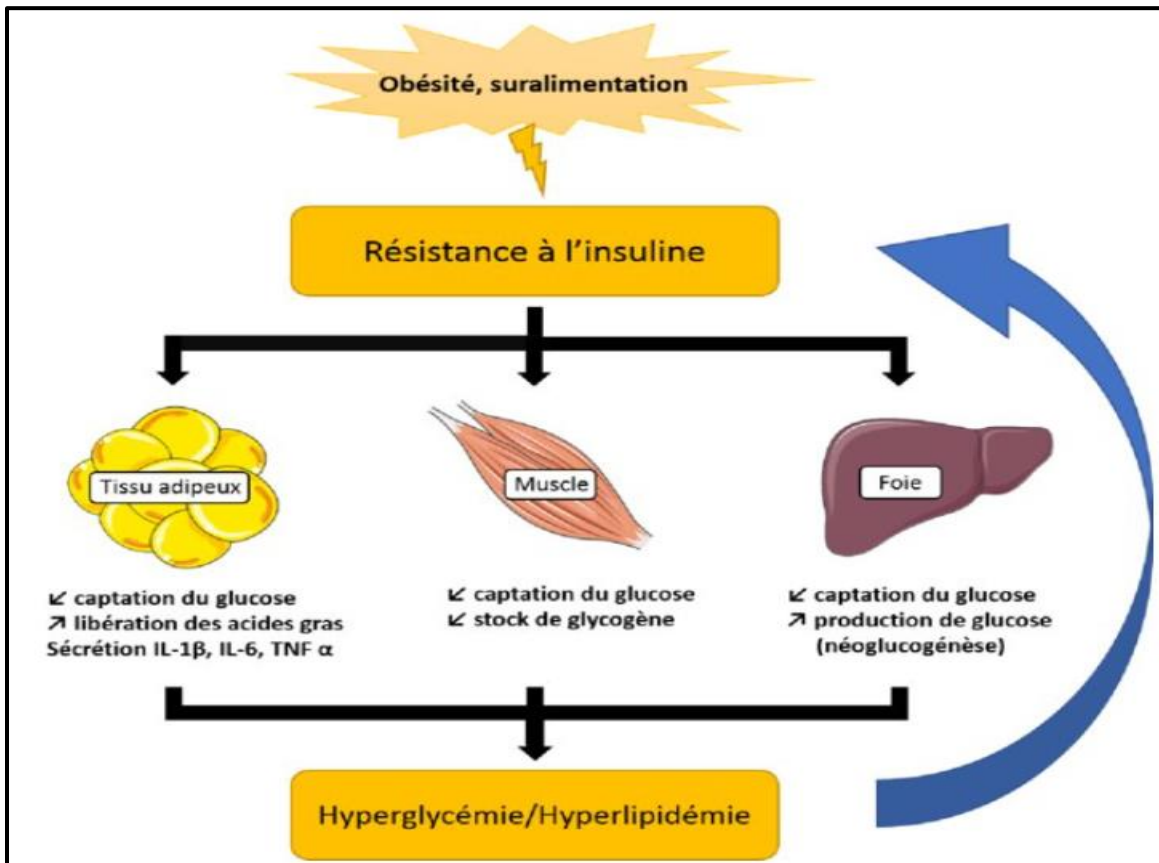


Figure 04 : Origines et conséquences de la résistance à l'insuline. L'inflammation, l'hyperglycémie et l'hyperlipidémie rencontrées dans les conditions d'obésité et/ou de surnutrition peuvent altérer

la signalisation de l'insuline des différents organes impliqués dans l'homéostasie glucidique tels que le foie, le muscle squelettique et le tissu adipeux. L'excès de tissu adipeux génère un terrain pro-inflammatoire via la sécrétion d'IL-1 β , d'IL-6 ou de TNF α qui aggrave la situation métabolique. Lorsqu'ils sont maintenus trop longtemps, ces mécanismes délétères plongent l'organisme dans un état prédiabétique avec une glycémie augmentée et une lipidémie à des niveaux élevés et toxiques.

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. En réaction à la réaction insulino-ique, les tissus ciblés 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 Bollheimer, 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).

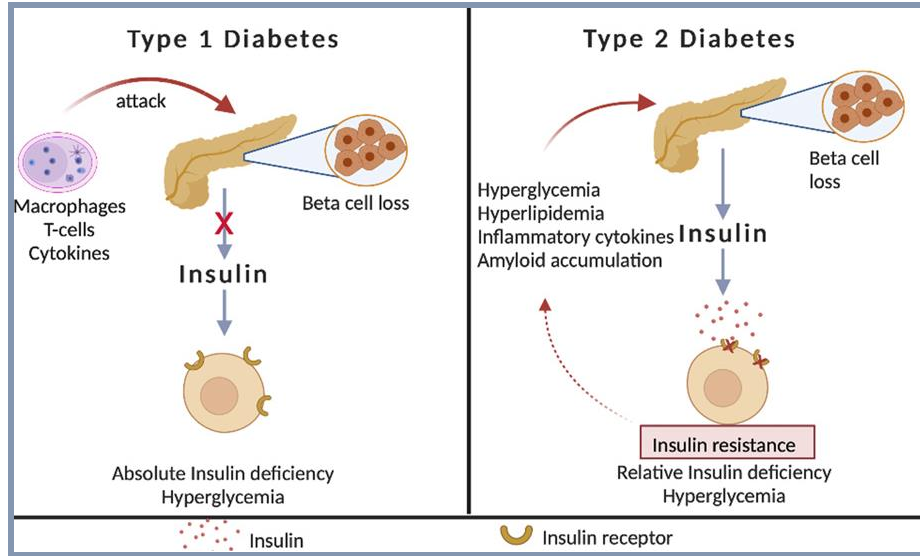


Figure 05 : Conséquences du diabète de type 1 et de type 2 (Khin *et al.*, 2023). Dans le diabète de type 1, les cellules β du pancréas sont détruites par les cellules immunitaires, comme les lymphocytes T, les macrophages et les cytokines produites par ces cellules immunitaires, ce qui entraîne une 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 liées au diabète

Le diabète sucré, qu'il soit de type 1 ou de type 2, peut entraîner de multiples complications, résultant principalement d'un déséquilibre glycémique chronique. Ces complications se divisent en deux grandes catégories : les complications aiguës, à apparition brutale, et les complications chroniques, qui s'installent progressivement avec le temps.

i. Complications aiguës : situations d'urgence métabolique

1. Acidocétose diabétique

Principalement observée chez les patients atteints de diabète de type 1, cette complication peut également survenir chez ceux atteints de diabète de type 2 en cas de carence absolue ou relative en insuline. Cette insuffisance favorise la production de corps cétoniques, entraînant une acidose

métabolique sévère potentiellement mortelle (Bouglé, 2014 ; Monnier *et al.*, 2018 ; Fink & Mikesky, 2018).

2. Acidose lactique

Il s'agit d'une complication rare mais grave, liée à une accumulation excessive d'acide lactique dans le sang. Elle peut être déclenchée par une augmentation de la production de lactate ou une réduction de son métabolisme, notamment en présence d'un traitement par metformine chez des patients à risque (Monnier *et al.*, 2018 ; Belmin *et al.*, 2016).

3. Syndrome hyperosmolaire hyperglycémique (SHH)

Caractéristique du diabète de type 2, ce syndrome se manifeste par une hyperglycémie extrême (souvent > 5 g/L), accompagnée d'une déshydratation sévère et d'une hyperosmolarité plasmatique sans cétonémie significative (Landrieu *et al.*, 2018 ; Monnier *et al.*, 2018).

4. Coma hypoglycémique

Résultant d'une **hypoglycémie sévère** (glycémie $\leq 0,70$ g/L), ce coma peut survenir chez les diabétiques de type 1 ou 2, généralement en raison d'un surdosage en insuline ou d'un apport insuffisant en glucose (Landrieu *et al.*, 2018 ; Ectors, 2015 ; Monnier *et al.*, 2018).

ii. Complications chroniques : atteintes à long terme des organes cibles

Les complications chroniques du diabète sont responsables d'une grande part de la morbidité et de la mortalité chez les patients. Elles sont classées en deux sous-types selon les systèmes vasculaires atteints :

- Complications microvasculaires

- **Néphropathie diabétique** : atteinte progressive des reins pouvant mener à l'insuffisance rénale.
- **Rétinopathie diabétique** : lésions de la rétine pouvant entraîner une perte de la vision.
- **Neuropathie diabétique** : atteinte des nerfs périphériques et autonomes, souvent responsable de douleurs, de pertes de sensibilité ou de troubles digestifs.

- Complications macrovasculaires

- **Cardiopathies ischémiques** : infarctus du myocarde, angine de poitrine.
- **Accidents vasculaires cérébraux (AVC)** : ischémie cérébrale ou hémorragie.

- **Artériopathies périphériques** : mauvaise circulation sanguine, surtout dans les membres inférieurs, pouvant mener à des ulcérations ou amputations (Monnier *et al.*, 2018).

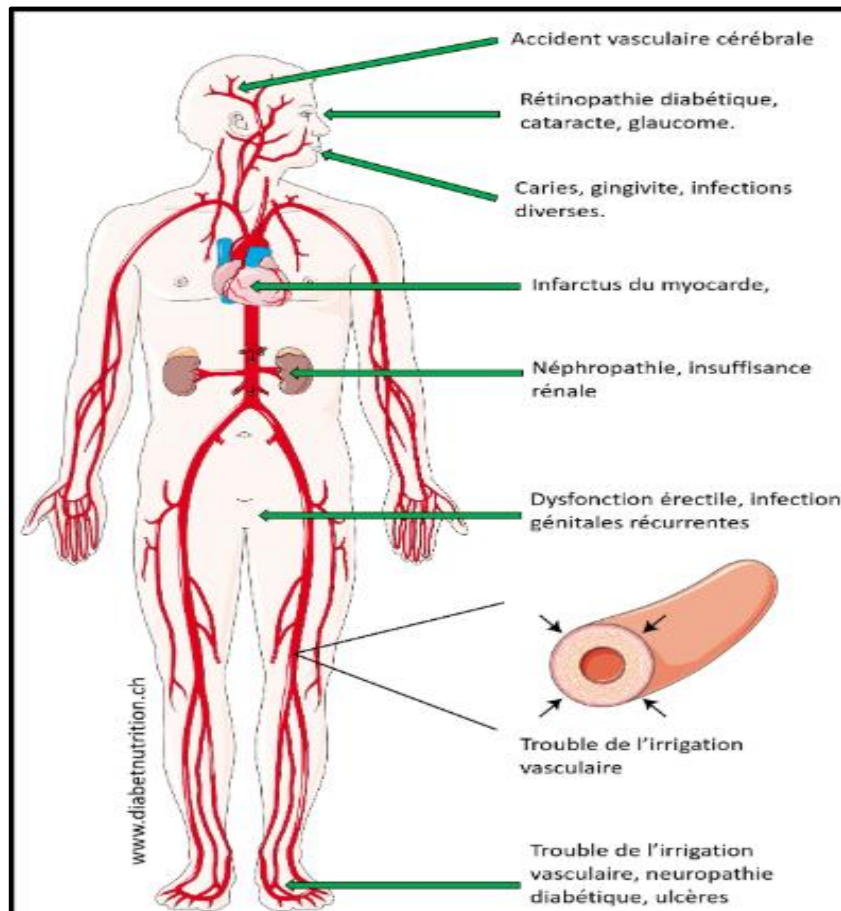


Figure 06 : Complication majeurs du diabète (FID ,2013).

I.1.10. Approches diagnostiques du diabète de type 2

Le diagnostic du diabète de type 2 repose sur l'évaluation de la régulation glycémique à l'aide de critères biologiques standardisés. Ces outils permettent non seulement de **confirmer le diagnostic**, mais aussi d'évaluer **le stade d'évolution de la maladie** et d'orienter la prise en charge.

1. Glycémie plasmatique à jeun (GPJ)

La glycémie à jeun est mesurée après un jeûne d'au moins 8 heures. Elle permet d'évaluer l'équilibre glycémique en période post-absorptive. Une glycémie $\geq 1,26$ g/L (7,0 mmol/L) indique une hyperglycémie chronique compatible avec un diabète (Bergman *et al.*, 2020). Ce test est simple, peu coûteux et largement utilisé en pratique clinique.

2. Hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)

Ce test consiste à mesurer la glycémie deux heures après l'ingestion de 75 g de glucose. Une valeur $\geq 2,00$ g/L (11,1 mmol/L) est significative d'un diabète. L'HGPO met en évidence les troubles du métabolisme postprandial du glucose, souvent présents dès les stades précoces de la maladie (DeFronzo, 2009).

3. Hémoglobine glyquée (HbA1c)

L'HbA1c reflète la moyenne des concentrations de glucose sanguin sur une période de 8 à 12 semaines, ce qui en fait un indicateur stable et rétrospectif du contrôle glycémique. Un taux $\geq 6,5$ % confirme le diagnostic s'il est obtenu par une méthode certifiée (NGSP ou IFCC). Ce marqueur est utile pour la surveillance à long terme du diabète et de l'efficacité thérapeutique.

4. Critères diagnostiques selon l'ADA (2021)

Méthode	Seuil diagnostique
Glycémie à jeun	$\geq 1,26$ g/L (7,0 mmol/L)
HGPO (2h après 75 g de glucose)	$\geq 2,00$ g/L (11,1 mmol/L)
HbA1c	$\geq 6,5$ %
Glycémie aléatoire chez patient symptomatique	$\geq 2,00$ g/L (11,1 mmol/L)

Tableau01 : Critères pour la diagnostic du diabète

Remarque : En l'absence de symptômes cliniques évidents, un deuxième test est requis pour confirmer le diagnostic.

I.1.11. Stratégies thérapeutiques du diabète de type 2

Le traitement du diabète de type 2 nécessite une prise en charge globale associant des mesures non médicamenteuses, des traitements pharmacologiques et, dans certains cas, de l'insuline. L'objectif est de normaliser la glycémie, de réduire les facteurs de risque cardiovasculaires et de prévenir les complications chroniques.

A. Mesures hygiéno-diététiques

Les recommandations hygiéno-diététiques sont fondamentales et représentent la première ligne de traitement. Elles comprennent:

- **Alimentation équilibrée** : réduction des sucres rapides, augmentation des fibres, contrôle des apports caloriques.
- **Exercice physique régulier** : au moins 150 minutes/semaine d'activité modérée à intense (marche rapide, natation, vélo).
- **Perte de poids** : une réduction de 5 à 10 % du poids initial améliore considérablement la sensibilité à l'insuline (Tuomilehto *et al.*, 2001).

Ces mesures permettent à elles seules de retarder ou d'éviter le recours aux médicaments chez les patients récemment diagnostiqués.

B. Insulinothérapie

L'insuline est indiquée lorsque la sécrétion pancréatique est insuffisante ou lorsque les traitements oraux échouent. Les types d'insuline utilisés comprennent :

- **Insulines rapides ou ultrarapides** (ex : aspart, lispro).
- **Insulines intermédiaires ou lentes** (ex : NPH, glargine).

L'objectif est de **mimer le profil d'insulinémie physiologique** pour normaliser la glycémie (Feldman, 2003 ; Mohn *et al.*, 2012). L'ajustement des doses se base sur l'auto-surveillance glycémique.

C. Médicaments antidiabétiques oraux

Ces médicaments visent différents mécanismes physiopathologiques :

Classe thérapeutique	Mécanisme d'action	Exemples
Biguanides	Diminuent la production hépatique de glucose	Metformine
Sulfonylurées	Stimulent la sécrétion d'insuline	Glibenclamide, gliclazide
Glinides	Sécrétion rapide d'insuline	Répaglinide
Inhibiteurs des α-glucosidases	Ralentissent l'absorption du glucose intestinal	Acarbose
Thiazolidinediones (glitazones)	Améliorent la sensibilité à l'insuline	Pioglitazone
Inhibiteurs de la DPP-4	Augmentent les incrétines endogènes	Sitagliptine, saxagliptine
Agonistes du GLP-1	Stimulent l'insuline et ralentissent la vidange gastrique	Exénatide, liraglutide
Inhibiteurs du SGLT2	Favorisent l'excrétion urinaire du glucose	Dapagliflozine, empagliflozine

Tableau02 :Stratégies thérapeutiques du diabète de type 2.

- **Focus sur la metformine**

La metformine est le traitement de première intention recommandé par toutes les sociétés savantes. Elle agit principalement au niveau du foie, en inhibant la néoglucogenèse hépatique via la chaîne respiratoire mitochondriale (inhibition du complexe I), ce qui réduit la production de glucose (Marc *et al.*, 2014 ; Scheen, 2015). Elle présente également des effets bénéfiques sur la santé cardiovasculaire, un bon profil de tolérance, et un coût modéré.

I.2. Présentation de l'espèce biologique

I.2.1. La drosophile : organisme modèle

Drosophila melanogaster (Meigen, 1830), plus connue sous le nom de « mouche du vinaigre », est un insecte appartenant à l'ordre des Diptères, sous-ordre des Brachycères, et présentant un développement holométabole, c'est-à-dire caractérisé par une métamorphose complète incluant les stades œuf, larve, pupa et adulte. Cette espèce est aujourd'hui largement reconnue comme l'un des organismes modèles les plus puissants et les plus utilisés en biologie, en raison de ses nombreuses caractéristiques biologiques, génétiques et pratiques.

L'utilisation de *D. melanogaster* comme organisme modèle remonte au début du XXe siècle, notamment dans les travaux de Thomas Hunt Morgan, qui l'a introduite en laboratoire pour étudier les mécanismes de l'hérédité. Ses recherches ont permis de démontrer l'implication des chromosomes dans la transmission des caractères génétiques, ce qui lui valut le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1933. Ce modèle s'est ensuite imposé comme un pilier de la génétique moderne, notamment grâce à la facilité d'induction et d'observation de mutations. Plus tard, en 1995, trois autres chercheurs, Edward B. Lewis, Christiane Nüsslein-Volhard et Eric Wieschaus, ont reçu à leur tour le prix Nobel de médecine pour leurs travaux sur le contrôle génétique du développement embryonnaire précoce chez la *drosophile*, révélant les bases moléculaires de la segmentation et de la mise en place du plan corporel chez les métazoaires (Gilbert *et al.*, 2013). Plus récemment encore, Jules A. Hoffmann a été distingué en 2011 pour ses recherches en immunologie innée, ayant notamment permis d'identifier des voies de signalisation conservées entre l'insecte et les mammifères.

Aujourd'hui, la *drosophile* est un modèle central dans divers domaines de la recherche biologique. En biologie du développement, elle permet de décrypter les processus complexes de différenciation cellulaire, de morphogenèse et de formation des organes à partir d'un zygote (Gilbert *et al.*, 2013). En neurogénétique, elle est utilisée pour explorer les bases moléculaires et cellulaires du comportement, de l'apprentissage et de la mémoire (Dukas, 2008). D'autres champs de recherche comme la toxicologie, la biologie du vieillissement, la métabolomique, la neurodégénérescence, ou encore l'endocrinologie exploitent également ce modèle avec succès, en raison des analogies fonctionnelles conservées avec les vertébrés.

Outre son intérêt scientifique, *D. melanogaster* présente de nombreux avantages expérimentaux. Son génome complet a été séquencé dès 2000 (Adams *et al.*, 2000), ce qui a permis le développement d'une vaste gamme d'outils génétiques, incluant des mutants, des lignées transgéniques, des techniques de knockdown par ARN interférent (RNAi), la CRISPR/Cas9, ainsi que des systèmes d'expression génique contrôlée tels que GAL4/UAS. Par ailleurs, la drosophile est facile à élever en laboratoire, ne requiert pas de conditions coûteuses ou complexes, et présente un cycle de vie court (environ 10 jours à 25 °C) ainsi qu'une fertilité élevée, avec plusieurs centaines d'œufs produits par femelle. Ces caractéristiques permettent la réalisation d'expériences génétiques sur plusieurs générations en peu de temps et avec des coûts très réduits. De plus, sa petite taille permet de maintenir des colonies à grande échelle dans un espace réduit.

L'ensemble de ces atouts fait de *Drosophila melanogaster* un outil incontournable pour l'exploration des mécanismes fondamentaux de la biologie et pour la modélisation de nombreuses maladies humaines.

I.2.2. Taxonomie

Les *drosophiles* sont des organismes appartenant au phylum des Arthropodes, l'un des groupes les plus diversifiés du règne animal. Plus précisément, elles relèvent de la classe des Insectes et de l'ordre des Diptères, également appelés « mouches vraies ». Cet ordre se distingue par la présence d'une seule paire d'ailes fonctionnelles et d'haltères (ou balanciers) situés sur le troisième segment thoracique, qui jouent un rôle crucial dans la stabilisation du vol. Les diptères regroupent un large éventail d'espèces incluant les mouches, moucherons et moustiques.

Au sein de cet ordre, la famille des Drosophilidae comprend environ 3000 espèces décrites à ce jour (O'Grady et Markow, 2009). Ces espèces ont démontré une extraordinaire capacité d'adaptation, colonisant une grande diversité d'habitats à travers le monde, allant des zones tempérées aux régions tropicales, en passant par des milieux arides ou humides (tableau 05). Sur le plan taxonomique, la majorité des *drosophiles* sont regroupées dans deux principaux sous-genres : *Drosophila* (environ 1450 espèces) et *Sophophora* (environ 450 espèces) (Figure 07).

Des études phylogénétiques récentes ont remis en question la classification traditionnelle de certaines espèces, notamment celle de *Drosophila melanogaster*. Les analyses moléculaires suggèrent en effet que cette espèce emblématique est plus étroitement apparentée au sous-genre

Sophophora qu'au sous-genre *Drosophila* (O'Grady et Markow, 2009). Sur cette base, une proposition a été soumise à la Commission internationale de nomenclature zoologique (ICZN) en vue de reclassifier *D. melanogaster* dans le genre *Sophophora*. Toutefois, cette suggestion a suscité un débat intense au sein de la communauté scientifique, de nombreux chercheurs exprimant leur réserve, voire leur opposition à ce changement. Pour beaucoup de drosophilistes, *Drosophila melanogaster* représente une figure emblématique de la recherche biologique, presque au même titre qu'*Homo sapiens*, et constitue un véritable « label scientifique » difficile à dissocier de son nom traditionnel (Dalton, 2010).

Domaine : Eukaryota
Règne : Animalia
Embranchement : Arthropoda
Sous-embranchement : Hexapoda
Classe : Insecta
Sous-classe : Pterygota
Infra-classe : Neoptera
Ordre : Diptera
Sous-ordre : Brachycera
Infra-ordre : Muscomorpha
Famille : Drosophilidae
Sous-famille : Drosophilinae
Tribu : Drosophilini

Sous-tribu : Drosophilina
Genre : Drosophila
Sous-genre : Sophophora
Groupe : melanogaster
Espèce : <i>Drosophila melanogaster</i> (Meigen, 1830).

Tableau 03 : Taxonomie de *Drosophila melanogaster*.

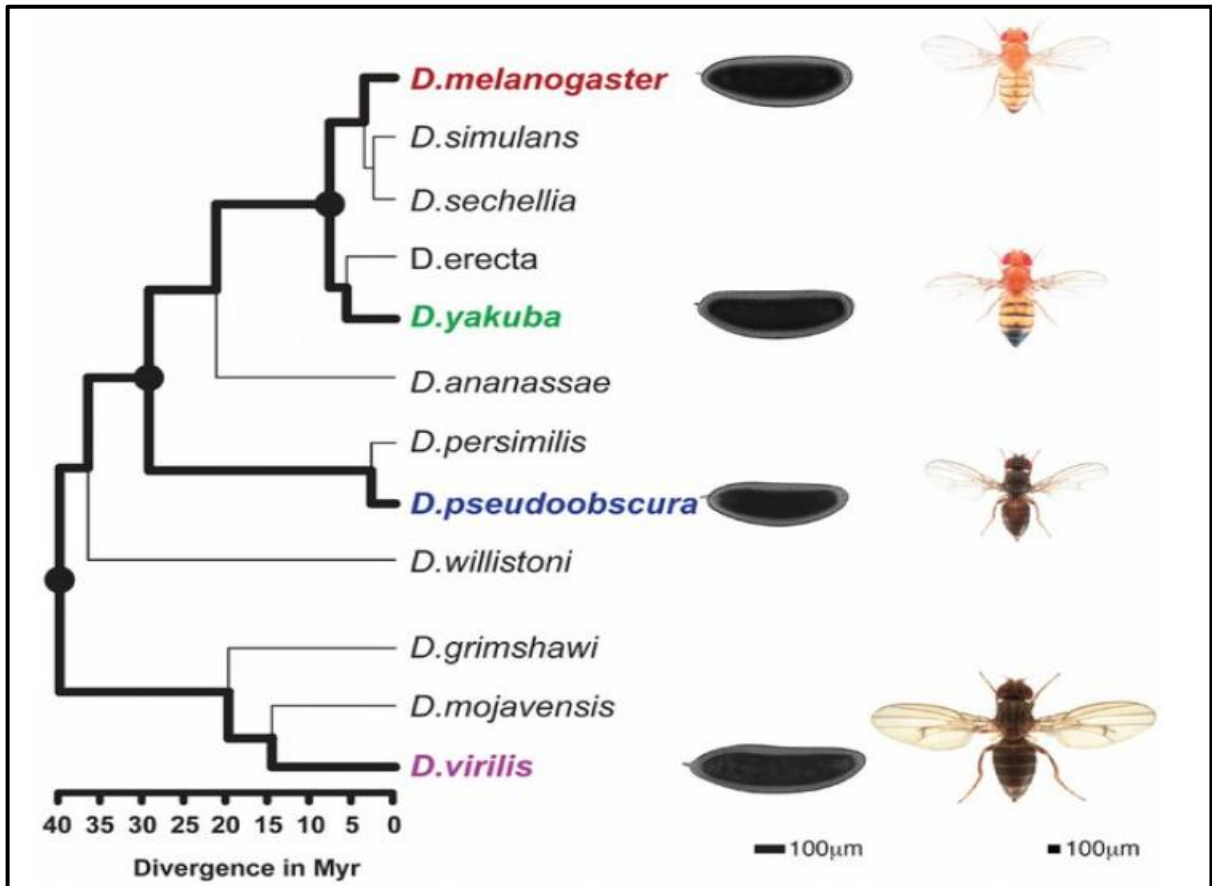


Figure 07 : Phylogénie de *Drosophila melanogaster* (O’Grady et Markow, 2009).

I.2.3. Principales caractéristiques de *Drosophila melanogaster*

a. Principales caractéristiques morphologiques de *D. melanogaster*

Comme tous les insectes, *Drosophila melanogaster*, communément appelée mouche du vinaigre, est un insecte holométabole appartenant à l'ordre des Diptères. Son corps est divisé en trois régions anatomiques distinctes : la tête (région céphalique), le thorax et l'abdomen.

- **Tête** : Elle porte une paire d'yeux composés rouge vif, des antennes courtes à extrémité plumeuse, et des pièces buccales de type suceur.
- **Thorax** : Composé de trois segments, il supporte trois paires de pattes sur sa face ventrale. Le deuxième segment thoracique (mésothorax) porte une paire d'ailes fonctionnelles sur sa face dorsale. Le troisième segment thoracique (métathorax) porte une paire d'appendices appelés haltères, qui sont des structures en forme de massue jouant un rôle crucial dans la stabilisation du vol.

- **Abdomen** : Segmenté, il présente une coloration brun jaunâtre avec des anneaux transversaux noirs.

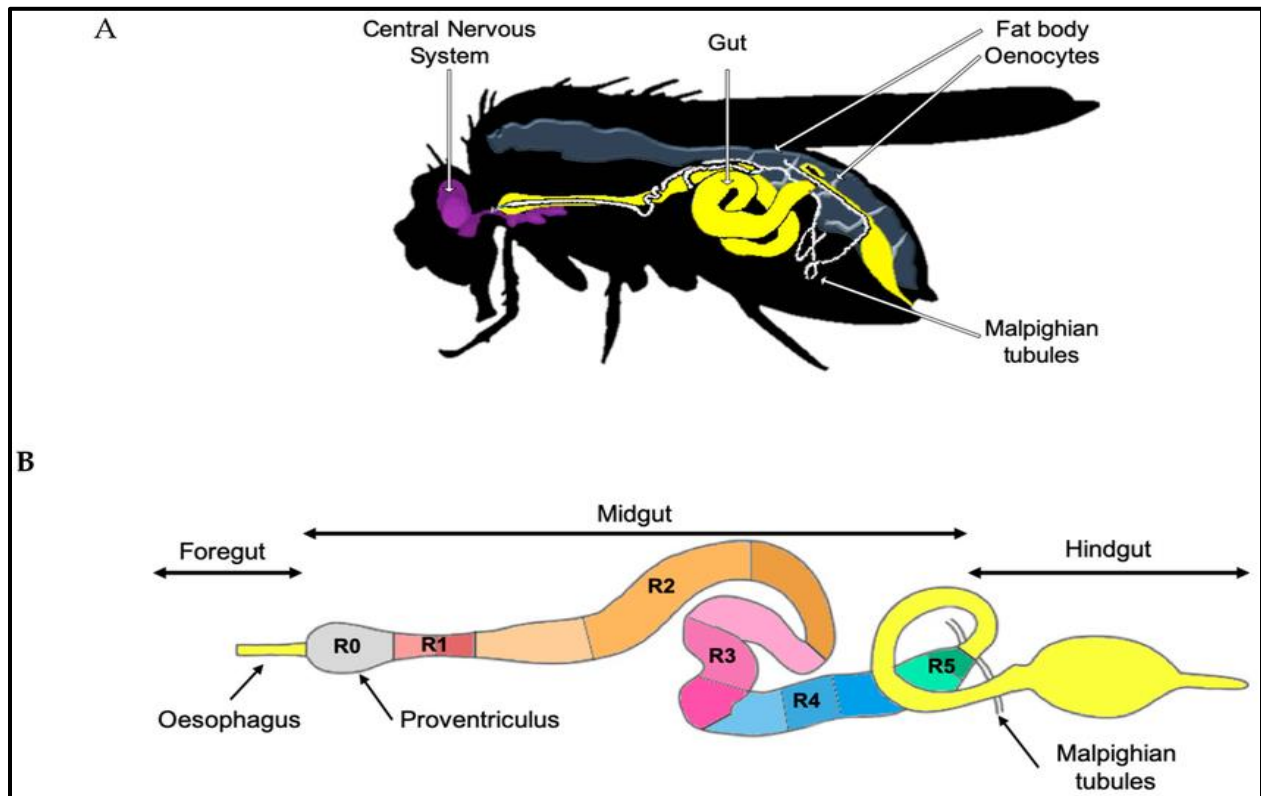


Figure 08 : Anatomie externe de *D. melanogaster* (Capo *et al.*, 2019).

b. dimorphisme sexuel chez *D. melanogaster*

D. melanogaster présente un dimorphisme sexuel marqué, observable par plusieurs caractéristiques morphologiques :

- **Taille** : Les femelles mesurent environ 3 à 4 mm de long, tandis que les mâles sont légèrement plus petits.
- **Abdomen** : Chez la femelle, l'abdomen est plus long et se termine en pointe, avec des segments terminaux de couleur claire. Chez le mâle, l'abdomen est plus court, arrondi et présente des segments terminaux plus foncés.

- **Peigne sexuel** : Les mâles possèdent un peigne sexuel, une petite touffe de soies noires située sur le premier article du tarse de la patte antérieure, absent chez les femelles.
- **Organes génitaux** : Le pénis du mâle est situé à l'extrémité de l'abdomen et est généralement plus pigmenté, tandis que la plaque vaginale de la femelle, située au même endroit, est moins colorée.

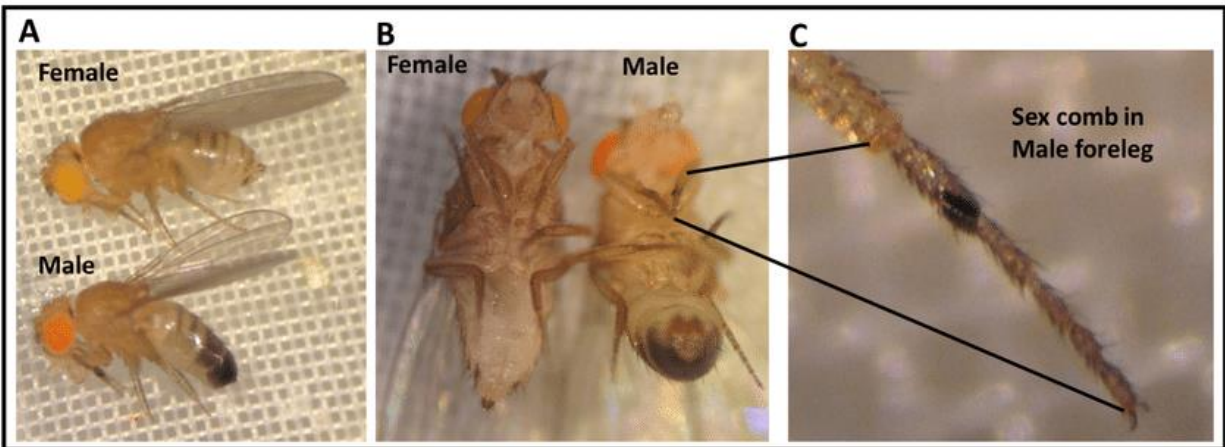


Figure 09. Dimorphisme sexuel chez *D. melanogaster*.

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 puppe. 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 pré-pupale 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 10).
- **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).

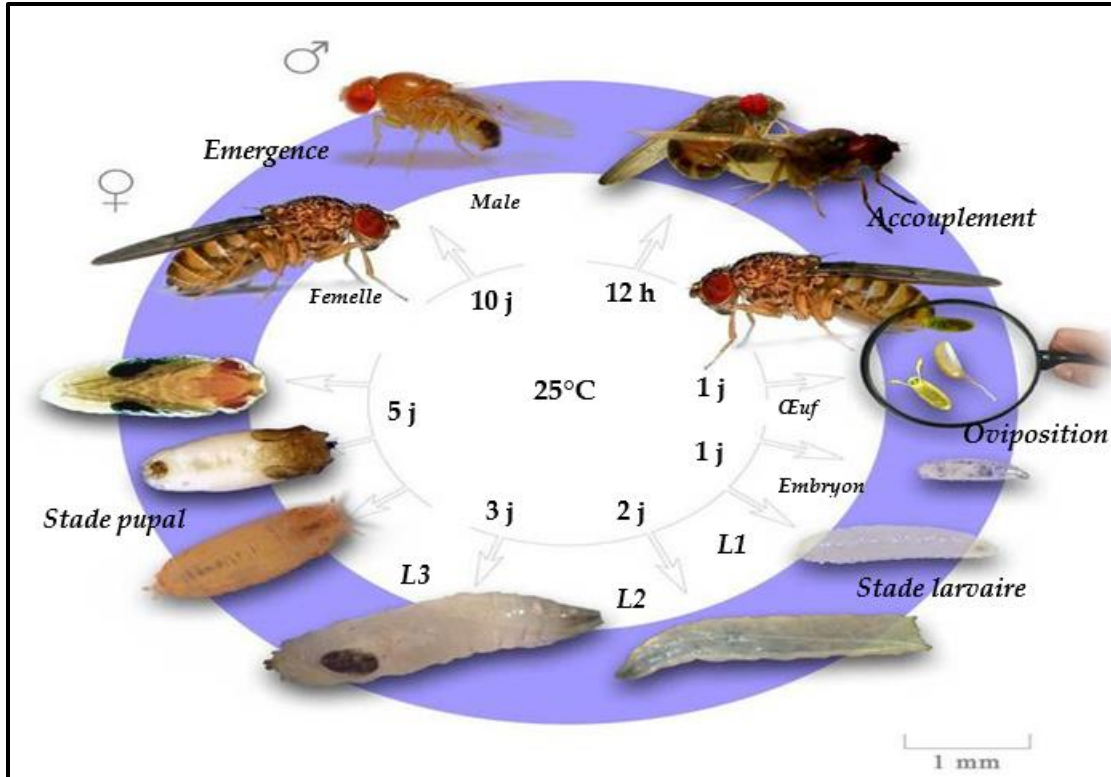


Figure 10 : Cycle de vie de *D. melanogaster*.

I.2.5. *Drosophila melanogaster* comme modèle pour l'étude du diabète

L'utilisation de modèles animaux a profondément enrichi la compréhension du diabète sucré, en fournissant un cadre expérimental pour explorer de manière contrôlée les facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux qui influencent l'apparition, la progression et les complications de cette pathologie. Ces modèles permettent de contourner les contraintes éthiques liées à la recherche humaine tout en offrant une grande reproductibilité des résultats. Parmi ces modèles, *Drosophila melanogaster* a émergé au cours des deux dernières décennies comme un outil puissant pour l'étude des maladies métaboliques, notamment le diabète.

Traditionnellement utilisée pour des recherches fondamentales en génétique et en biologie du développement, la drosophile a été progressivement adoptée comme organisme modèle dans la recherche biomédicale. Elle a contribué à la dissection fonctionnelle du génome (Corradini *et al.*, 2014 ; Mohr *et al.*, 2014), à l'étude des mécanismes du vieillissement (De Nobrega *et al.*, 2020), ainsi qu'à la modélisation de diverses pathologies humaines telles que les maladies neurodégénératives (Liguori *et al.*, 2021 ; Specchia *et al.*, 2019 ; Tsuda & Lim, 2018),

cardiovasculaires (Zhu *et al.*, 2017), rénales (Millet-Boureima *et al.*, 2018), et métaboliques, y compris le diabète (Graham & Pick, 2017).

Cette pertinence dans l'étude du métabolisme repose sur la découverte que la drosophile partage avec l'homme une large conservation des voies métaboliques fondamentales, notamment celles liées à l'homéostasie énergétique, à la signalisation de l'insuline et au stockage des lipides (Bharucha, 2009). Grâce à des outils génétiques puissants – tels que l'inactivation ciblée de gènes, l'utilisation de stocks transgéniques, et l'expression inductible de gènes – il est possible d'interroger la fonction de nombreux gènes de façon rapide, économique et efficace.

En outre, la *drosophile* constitue une plateforme idéale pour les criblages génétiques à haut débit, permettant l'identification de nouveaux gènes, voies ou cibles thérapeutiques impliqués dans la physiopathologie du diabète. Elle offre également un système pratique pour évaluer de manière préliminaire les effets potentiels de composés pharmacologiques, réduisant ainsi le temps et les coûts des premières étapes du développement de médicaments.

1.2.6. Homéostasie du glucose chez la drosophile

Chez la drosophile, la régulation de la glycémie repose sur des mécanismes hautement conservés, similaires à ceux des mammifères. Les mouches possèdent en effet des hormones homologues à l'insuline et au glucagon, jouant un rôle clé dans le contrôle des niveaux de glucose. Huit gènes codent pour des peptides analogues à l'insuline (DILP1 à DILP8), parmi lesquels DILP2, DILP3 et DILP5 sont particulièrement impliqués dans la régulation du glucose circulant (hémolymphe), le stockage des lipides, ainsi que la croissance, la taille corporelle et la longévité (Grönke *et al.*, 2010 ; Nassel *et al.*, 2013 ; Brogiolo *et al.*, 2021).

Ces peptides sont principalement sécrétés par un groupe de 14 cellules spécialisées du cerveau, appelées cellules productrices d'insuline (IPC), qui constituent l'équivalent fonctionnel des cellules β du pancréas chez les mammifères. À l'inverse, l'hormone adipocinétique (AKH), produite par les cellules du corps cardiaque (CC) dans la glande annulaire neuroendocrine, agit comme le glucagon en stimulant la libération de glucose (Kim et Rulifson, 2004 ; Lee et Park, 2004).

Contrairement aux vertébrés, la drosophile possède un système circulatoire ouvert, où l'hémolymphe transporte principalement deux sucres : le glucose et le tréhalose (un disaccharide

formé de deux molécules de glucose). Le tréhalose, synthétisé dans le corps adipeux (équivalent du foie et du tissu adipeux), est présent à des concentrations environ 100 fois supérieures à celles du glucose (Kim et Rulifson, 2004). Sa régulation est plus flexible, probablement en raison de sa nature non réductrice, qui évite les effets toxiques liés à son accumulation. En revanche, la concentration de glucose dans l'hémolymphe est finement contrôlée, comme chez les mammifères (Pasco et Léopold, 2012 ; Ugrankar *et al.*, 2015).

La sécrétion des DILPs par les IPC suit un mécanisme similaire à celui observé chez les mammifères. L'augmentation du glucose entraîne la fermeture des canaux K^+ -ATP et l'ouverture des canaux Ca^{2+} , déclenchant ainsi l'exocytose des DILPs (Fridell *et al.*, 2009 ; Kréneisz *et al.*, 2010).

La voie de signalisation de l'insuline est également bien conservée chez la drosophile (Inoue *et al.*, 2018). Son récepteur (InR) présente une structure et un mode d'activation comparables à ceux des récepteurs insuliniques des vertébrés (Fernandez *et al.*, 1995 ; Yamaguchi *et al.*, 1995). Cependant, une différence majeure réside dans le fait que, contrairement aux mammifères qui possèdent plusieurs récepteurs spécialisés, la drosophile ne dispose que d'un seul récepteur (InR), assurant à la fois la régulation métabolique et le contrôle de la croissance (Brogiolo *et al.*, 2021).

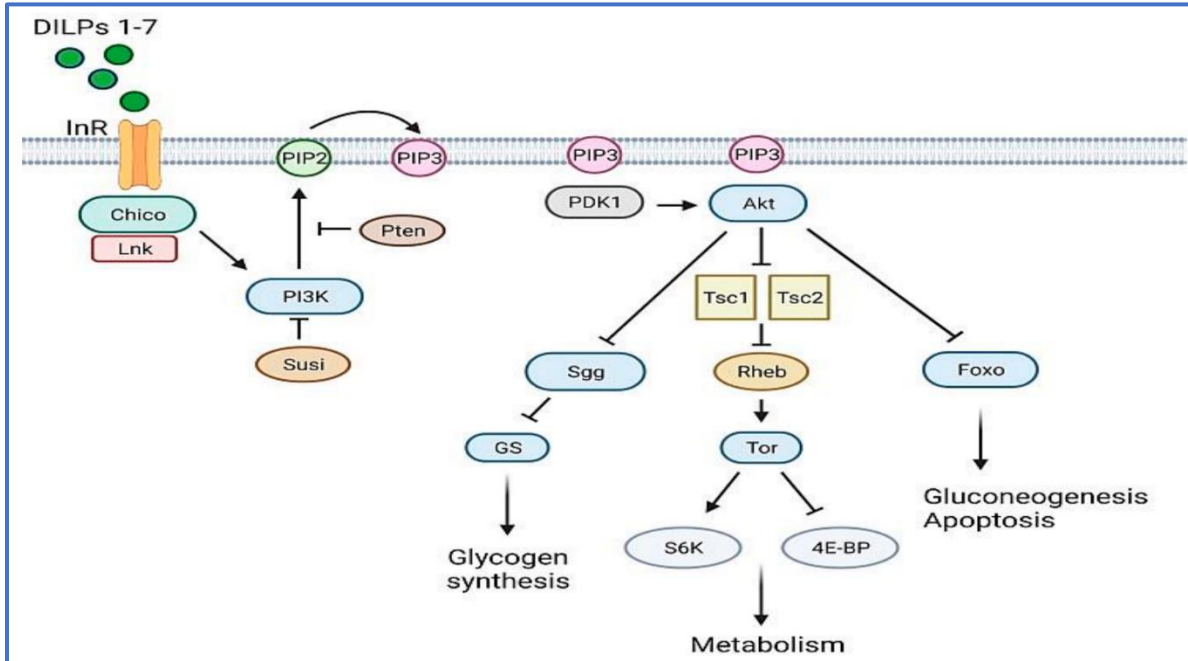


Figure 11 : La voie de signalisation de l'insuline chez les mammifères, une représentation schématique simplifiée. Le récepteur de l'insuline (IR) via le substrat du récepteur de l'insuline (IRS) crée des sites de liaison qui recrutent la lipide kinase phosphoinositide 3-kinase (PI3K) dans la membrane 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

Ficus carica, communément appelé figuier, est une espèce emblématique de la famille des Moracées, cultivée depuis l'antiquité pour ses fruits sucrés. Ce petit arbre méditerranéen produit deux types de récoltes annuelles : les figues "breba" issues des bourgeons dormants de l'année précédente et les figues principales se développant sur la croissance de l'année en cours. Son fruit caractéristique, la figue, est en réalité une inflorescence inversée (sycone) contenant des centaines de fleurs internes protégées par un réceptacle charnu. Originaire du Moyen-Orient, le figuier a accompagné le développement des premières civilisations agricoles aux côtés de la vigne et de l'olivier, avant de se diffuser dans toutes les régions au climat méditerranéen. Aujourd'hui, il reste apprécié tant pour ses qualités nutritionnelles que pour sa valeur symbolique dans de nombreuses cultures.

I.3.1. Origine et répartition géographique

Le figuier (*Ficus carica*), cultivé depuis l'Antiquité, est un fruitier emblématique des régions méditerranéennes. Ses fruits, consommés frais ou secs, sont appréciés tant pour leur saveur que pour leurs qualités nutritionnelles. Selon les données de la FAO, la production mondiale de figues en 2019 était dominée par la Turquie (310 000 tonnes), suivie de l'Égypte (225 295 tonnes) et de l'Algérie (153 472 tonnes), représentant respectivement 25 %, 18 % et 12 % de la production mondiale.

I.3.1.a. À l'échelle mondiale

Originaire du Proche-Orient, notamment de la Turquie, de la Syrie et de la péninsule Arabique, le figuier s'est progressivement répandu à travers le bassin méditerranéen. Aujourd'hui, sa culture s'étend des îles Canaries à l'ouest jusqu'à l'Inde et au Pakistan à l'est, en passant par les côtes atlantiques, l'ensemble du pourtour méditerranéen et le Moyen-Orient.

I.3.1.b. En Algérie

En Algérie, le figuier est cultivé sur l'ensemble du territoire, des régions côtières aux zones steppiques et sahariennes, grâce à sa grande adaptabilité aux conditions pédoclimatiques variées. La Kabylie, région montagneuse du nord du pays, constitue le principal bassin de production. La

wilaya de Béjaïa contribue à hauteur de 27 % de la production nationale, suivie par celle de Tizi-Ouzou avec 13 %.

La figue sèche de Beni Maouche, produite dans la wilaya de Béjaïa, a obtenu en 2016 une Indication Géographique (IG) en Algérie. Cette reconnaissance concerne des variétés locales telles que Taamriwt, Azenjer et Taberkent, cultivées à des altitudes supérieures à 400 mètres.

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 figes : les figes de la première récolte ou figes fleuries (El bakkor) et les figes de la deuxième récolte ou figes d'automne (karmouce). On forme des figes fleuries sur les rameaux défeuillés de l'année précédente (Rameau *et al.*, 2008).



Figure 13 : Feuille de Figuier.

I.3.4. Composition chimique

Les figues 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 figues 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 figue 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 figue, qu'elle soit fraîche ou sèche.

- **Les lipides**

La figue 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 figue (Kolesnik *et al.*, 1987).

Les lipides de la figue 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 figue 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 figues renferment une grande quantité de vitamines hydrosolubles B1, B2 et C (Farahnaky *et al.*, 2009). La figue 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 figue (Oliveira *et al.*, 2009).

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

L'utilisation de la figue et de ses sous-produits comme source alimentaire ou comme agents pharmacologiques pour améliorer la santé humaine remonte à des milliers d'années. Les figues 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 figue 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 figue 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 figues 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**

Le diabète sucré représente aujourd'hui l'une des maladies endocriniennes les plus répandues à l'échelle mondiale. Il se caractérise par un déséquilibre du métabolisme des glucides et des lipides, entraînant une hyperglycémie persistante (Tripathy *et al.*, 2021). Face à l'augmentation constante de sa prévalence, les traitements reposent majoritairement sur des antidiabétiques synthétiques. Toutefois, en raison des effets secondaires et des limites d'efficacité de ces derniers, un intérêt croissant se tourne vers les approches thérapeutiques d'origine naturelle, jugées plus sûres et mieux tolérées.

Parmi les plantes à potentiel antidiabétique, *Ficus carica* occupe une place significative (Deepa *et al.*, 2018). Des recherches ont montré que les extraits de figue — en particulier ceux issus des feuilles possèdent une activité antidiabétique agissant selon plusieurs mécanismes biologiques complémentaires :

1. **Inhibition enzymatique** : les extraits inhibent l'absorption du glucose au niveau intestinal en bloquant l'activité des enzymes digestives clés telles que l' α -glucosidase et l' α -amylase.
2. **Amélioration de la captation cellulaire du glucose** : via l'activation de la voie métabolique GLUT4/PI3K/Akt, les extraits stimulent le transport du glucose dans les cellules, favorisant ainsi la régulation glycémique.
3. **Activation de l'AMPK** : la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK), un régulateur central de l'homéostasie énergétique, est également mobilisée par les composés actifs de la plante, contribuant à une meilleure gestion de la glycémie.

En parallèle, une forte corrélation a été observée entre l'activité antidiabétique de *Ficus carica* et ses propriétés antioxydantes. Une étude a révélé que l'extrait de feuilles présentait une activité antioxydante avec une CI_{50} de 5,50 μ M, proche de celle de l'acide ascorbique (4,8 μ M) (Khan Dureshahwar *et al.*, 2019). Cette efficacité a été attribuée à la richesse en flavonoïdes tels que la

quercétine, le kaempférol et la chrysrine, qui jouent également un rôle protecteur contre les complications du diabète, notamment la neuropathie diabétique.

De plus, la ficusine, une furanocoumarine isolée de *Ficus carica*, a montré, chez le rat diabétique, une augmentation significative de l'expression des enzymes antioxydantes telles que la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT) et la glutathion peroxydase (GPx), témoignant de son effet protecteur contre le stress oxydatif (Irudayaraj *et al.*, 2016 ; 2017).

Il est à noter que la majorité des études disponibles sur l'activité antidiabétique de cette espèce ont été réalisées à partir d'extraits de feuilles, ce qui souligne leur importance pharmacologique (Deepa *et al.*, 2018) (voir Tableau 2).

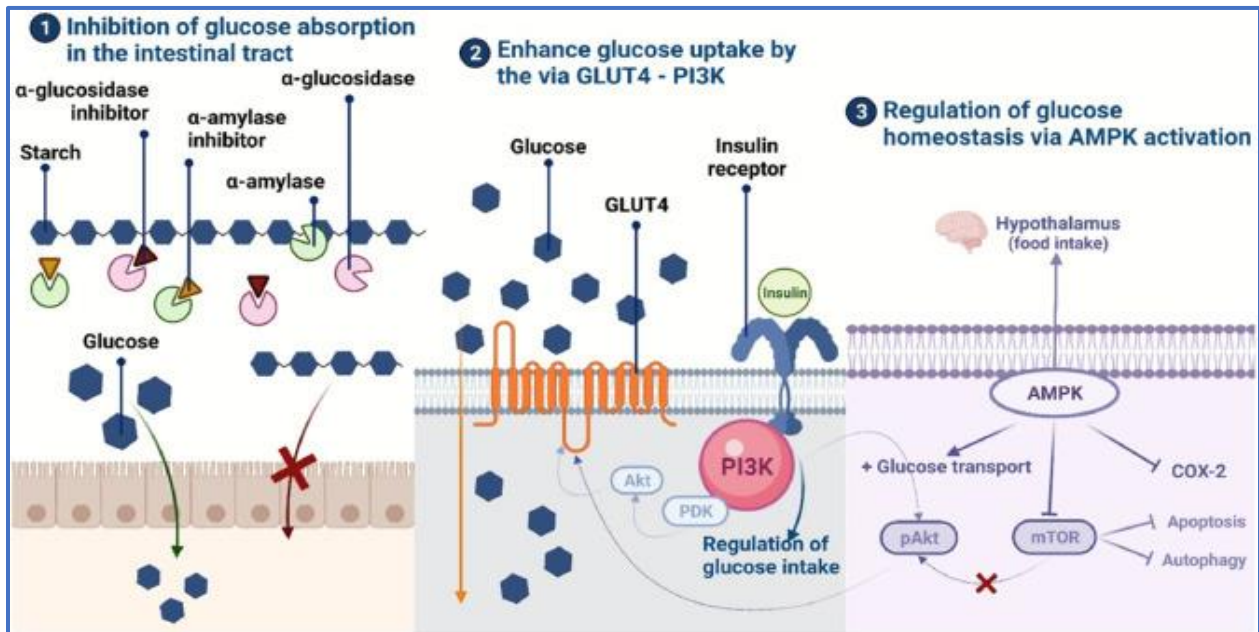


Figure 14 : Mécanisme d'action des extraits de figue activité antidiabétique.

Sous-produit	Composé	Essai	Dose	Résultats	Réf
<i>Activité antidiabétique</i>					

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 gluconéogéniques 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)

Tableau 04 : Propriétés biologiques de la figue et de ses sous-produits.

Matériel et Méthodes

II.1. Élevage en laboratoire

L'élevage de *Drosophila melanogaster* en laboratoire remonte au début du XX^e siècle, suite aux travaux pionniers de Sturtevant (1913), qui fut le premier à établir une cartographie génétique. Depuis, cette espèce est devenue un modèle biologique incontournable, utilisée aujourd'hui dans des domaines variés tels que la génétique, la biologie moléculaire, la physiologie et la toxicologie, par un nombre estimé entre 80 000 et 100 000 chercheurs à travers le monde (Colombani *et al.*, 2006).

Dans cette étude, l'élevage concerne la souche **Canton S**, maintenue en conditions contrôlées au laboratoire (Figure 15). Les paramètres d'élevage sont les suivants:

- Température: 25 °C
- Hygrométrie: 70 %
- Cycle lumière/obscurité : 12 h / 12 h (scotophase de 12 h)

La souche utilisée nous a été généreusement fournie par **C. Wickers Thomas**, du laboratoire Évolution, Génomes et Spéciation (Université Paris-Sud).

Les mouches sont élevées sur un milieu nutritif gélosé, riche en glucides et en protéines, préparé à base des ingrédients suivants :

- Farine de maïs: 33,3 g
- Levure sèche: 33,3 g
- Agar-agar: 4,8 g
- Antifongique (hydroxybenzoate de méthyle à 10 %)
- Eau distillée : quantité suffisante pour obtenir la consistance souhaitée

Les *drosophiles* sont maintenues dans des **flacons en plastique** fermés par un **tampon de mousse** (Figure 15), ce qui permet l'aération tout en empêchant les contaminations extérieures.

Pour éviter la surpopulation et la compétition larvaire, les adultes sont transférés dans de nouveaux tubes tous les **3 à 4 jours**, ce qui permet aussi d'assurer une descendance homogène et en quantité suffisante pour les expériences.



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

II.2. Traitement

II.2.1. Préparation de la plante

La plante utilisée dans cette étude est *Ficus carica*, récoltée en février 2025 dans la région de Skikda (Algérie). Seules les **feuilles** ont été sélectionnées pour les expérimentations.

Après la cueillette, les feuilles ont été soigneusement lavées à l'eau claire afin d'éliminer les impuretés et les poussières, puis séchées dans une étuve à 40 °C pendant une durée de 10 jours.

Une fois totalement déshydratées, elles ont été broyées à l'aide d'un broyeur électrique, puis tamisées pour obtenir une poudre fine et homogène. Cette poudre a ensuite été conservée dans un récipient en verre hermétique, à l'abri de la lumière et de l'humidité, jusqu'à son utilisation expérimentale.



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

II.2.2. Collecte et traitement des larves

Des femelles adultes de *Drosophila melanogaster*, âgées de cinq jours, ont été transférées dans des flacons contenant un milieu nutritif standard frais, afin de permettre la ponte. Après 12 heures, les mouches adultes ont été retirées, et les larves du deuxième stade (L2) ont été collectées le lendemain. Ce stade larvaire a été choisi en raison de son intense activité alimentaire, de sa croissance rapide et de son absence de maturité sexuelle, ce qui le rend particulièrement adapté aux études métaboliques.

Afin d'induire un phénotype diabétique, les larves ont été exposées à un régime enrichi en sucrose à 30 % (p/v), une méthode couramment utilisée pour mimer l'hyperglycémie chez la drosophile.

Les larves ont ensuite été réparties en groupes de 20 individus par boîte de culture, selon les conditions expérimentales suivantes :

Groupe	Traitement
Groupe 01	Milieu standard + 2 % de sucrose (témoin)
Groupe 02	Milieu standard + 30 % de sucrose (groupe diabétique)
Groupe 03	Milieu standard + 30 % de sucrose + 2,5 % <i>Ficus carica</i>
Groupe 04	Milieu standard + 30 % de sucrose + 0,5 % metformine
Groupe 05	Milieu standard + 30 % de sucrose + 2,5 % <i>Ficus carica</i> + 0,5 % metformine

Tableau05 : Collecte et traitement des larves.

Chaque groupe a été suivi pour évaluer les effets des traitements sur différents paramètres biologiques et comportementaux.

II.2.3. Test de fécondité

Le test de fécondité a été utilisé pour évaluer l'effet d'un régime riche en sucrose (30 %) ainsi que les effets correctifs possibles de l'extrait aqueux de feuilles de *Ficus carica* et de la metformine sur la reproduction des femelles. Des mouches vierges, âgées de trois jours (trois femelles et trois mâles), issues des différents groupes expérimentaux (témoin, sucrose 30 %, sucrose + *Ficus carica*, sucrose + metformine, sucrose + ficus + metformine) ont été transférées dans des boîtes en verre contenant un milieu à base d'agar au raisin. Les accouplements ont eu lieu librement, et après vingt-quatre heures, la fécondité a été évaluée en comptant le nombre total d'œufs pondus par femelle dans chaque condition. Chaque test a été répété dix fois pour assurer la validité statistique des résultats.

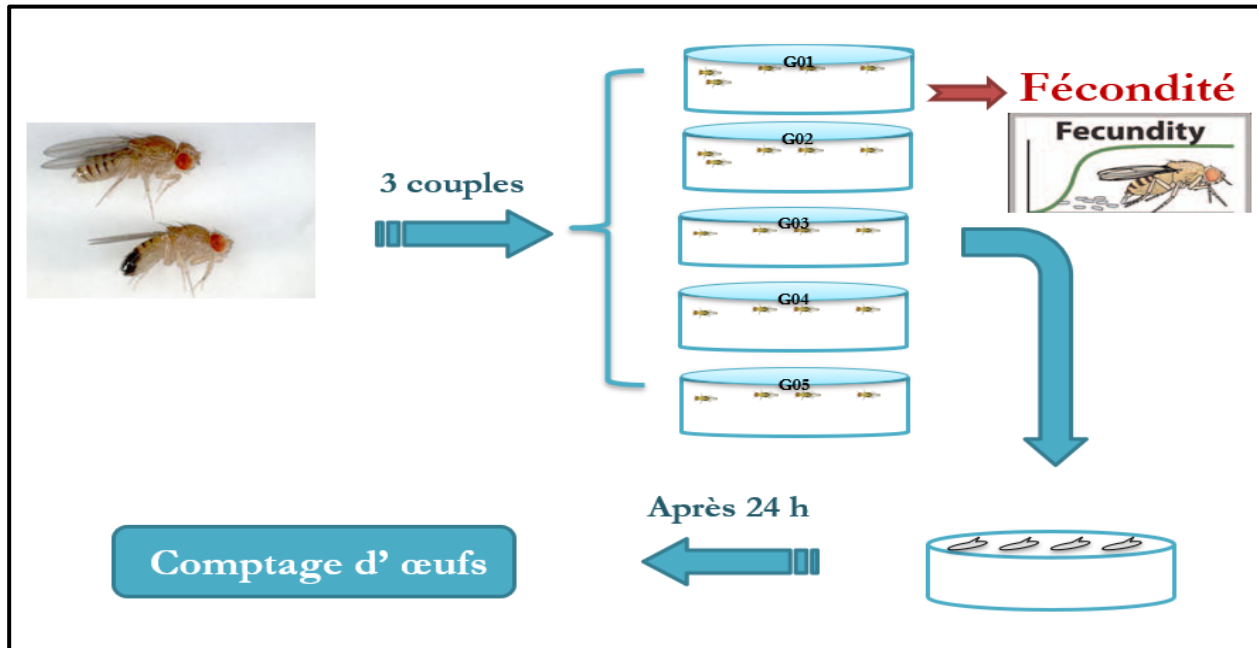


Figure17. Procédure expérimentale pour l'étude de la fécondité.

II.3.2. Test de géotaxie (activité locomotrice)

Le test de géotaxie a permis d'évaluer l'effet des différents traitements sur l'activité locomotrice des adultes survivants, un indicateur de leur santé neuromusculaire et de leur vitalité générale.

Des mouches âgées de 3 jours, issues des cinq groupes expérimentaux décrits ci-dessus, ont été utilisées. Pour chaque groupe, dix individus (mâles et femelles séparément) ont été introduits sans anesthésie dans des tubes en plastique (18 cm de long × 2 cm de diamètre).

Après 15 minutes d'adaptation sous lumière rouge inactinique (Ali *et al.*, 2011), les tubes ont été doucement tapés pendant 3 secondes afin de faire descendre toutes les mouches au fond. Le nombre de mouches capables d'atteindre le tiers supérieur du tube (6 cm) en 15 secondes a été compté. Chaque test a été répété quatre fois par groupe, et les résultats ont été exprimés en pourcentage de succès.

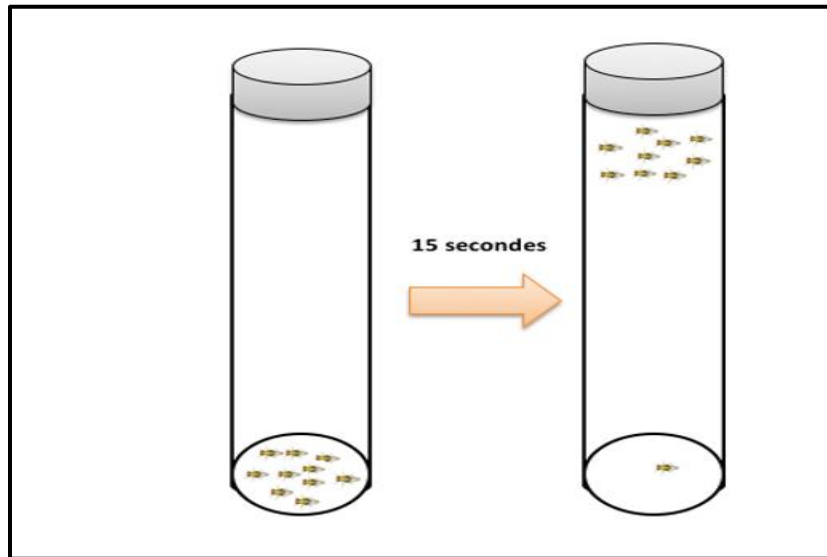


Figure18. Procédure expérimentale pour l'activité locomotrice des adultes de *D. melanogaster*.

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 fécondité et activité locomotrice.

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 fécondité

L'exposition des larves au début du stade L2 à un régime hyperglucidique contenant 30 % de sucrose (Suc30 %) a induit une diminution significative de la fécondité, se traduisant par une réduction marquée du nombre moyen d'œufs pondus par femelle comparativement au groupe témoin ($p < 0,001$). Les résultats montrent une altération marquée de la fécondité avec un effet significatif ($p < 0,001$) (Tableau 03), les valeurs moyennes enregistrées sont de $23,70 \pm 2,16$ œufs dans le groupe Suc30 %, contre $122,4 \pm 2,18$ œufs dans le groupe témoin. Le pourcentage d'œufs pondus par femelle a diminué d'environ 90 % pour le groupe Suc 30% qui par rapport aux groupes témoins (Fig. 19).

Par contre un régime riche en sucrose 30% avec les feuilles de la plante *F. carica* et metformine augmente de manière significative le nombre d'œufs pondus par femelle comparativement aux groupes Sucrose 30%, les valeurs moyennes enregistrées sont de $100,3 \pm 0,54$ œufs pour les groupes Sucrose 30%+ *F.carica*, $88,00 \pm 1,25$ œufs pour le groupe Sucrose 30% + metformine et $108,2 \pm 0,61$ œufs pour le groupe Sucrose30%+*F. carica*+ metformine indiquant un effet synergique potentiel entre les deux agents.

Tableau 06 : Effets de *Ficus carica* et de la metformine sur la fécondité de *Drosophila melanogaster* après une exposition larvaire précoce L2 à un régime riche en sucrose, ($m \pm SEM$, $n= 10$). Analyse de la variance à un critère de classification.

Source de variation	SCE	Ddl	CM	Fobs	P
Traitement	58758	4	14690	627	0,001***
Erreur résiduelle	1054	45	23,43		
Total	59812	49			

*** 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.

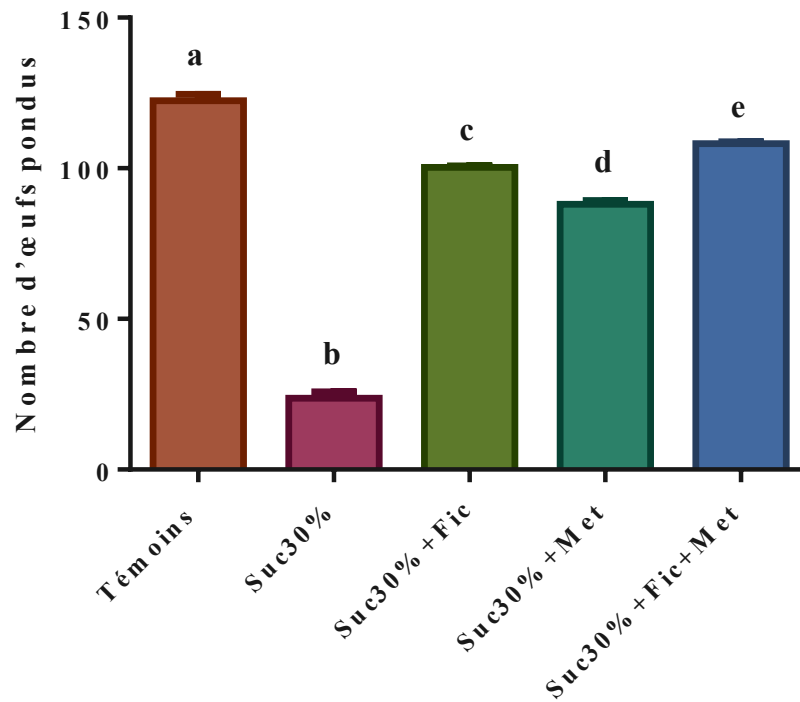


Figure 19 : Effets de *F.carica* et metformine, sur la fécondité après un régime riche en sucre aux larves du début de stade L2 de *D. melanogaster*, ($m \pm SEM$, $n= 10$). Les moyennes suivies d'une même lettre ne sont pas significativement différentes ($p > 0,05$).

III.2. Effets de *F.carica* et metformine sur l'activité locomotrice

L'évaluation de la géotaxie négative a révélé une altération marquée du comportement locomoteur chez les mâles et les femelles adultes de *D. melanogasters* exposés au stade larvaire L2, à un régime riche en sucrose (Suc30 %).

Chez les mâles témoins, l'activité locomotrice était élevée à 5 minutes $100,00 \pm 0,0$ % et diminuait modérément à 25 minutes $97,50 \pm 2,50$ %. En revanche, les mâles issus du groupe Suc30 % présentaient une réduction significative dès 5 minutes $40,00 \pm 10,80$ %, atteignant seulement $00,00 \pm 0,00$ % à 25 minutes ($p < 0,0001$).

L'administration de *F. carica* (Suc30 %+Fic) a permis une récupération partielle de l'activité locomotrice $97,50 \pm 2,50$ % à 5 min ; $70,00 \pm 4,08$ % à 25 min.

En ce qui concerne les individus traités à la metformine, l'activité locomotrice des mouches à 5 minutes est de $67,50 \pm 4,78\%$ et $50,00 \pm 4,08\%$ à 25 min, tandis que la combinaison des deux (Suc30 %+Fic+Met) a également amélioré significativement la locomotion comparativement au groupe Suc30 % seul ($p < 0,0001$), la valeur enregistrer à 5 min est $85,00 \pm 2,50\%$ et $75,00 \pm 2,88\%$ à 25 min. Les comparaisons multiples ont confirmé des différences statistiquement significatives entre tous les groupes, avec des améliorations plus marquées pour le traitement combiné ($p < 0,01$ à $p < 0,0001$).

Chez les femelles témoins, l'activité locomotrice était élevée à 5 minutes $95,00 \pm 2,88$ % et diminuait modérément à 25 minutes $85,00 \pm 2,88$ %. En revanche, les femelles issus du groupe Suc30 % présentaient une réduction significative dès 5 minutes $32,50 \pm 6,29$ %, atteignant seulement $2,50 \pm 2,50$ % à 25 minutes ($p < 0,0001$).

L'administration de *F. carica* (Suc30 %+Fic) a permis une récupération partielle de l'activité locomotrice $95,00 \pm 2,88$ % à 5 min ; $65,00 \pm 2,88$ % à 25 min.

En ce qui concerne les individus traités à la metformine, l'activité locomotrice des mouches à 5 minutes est de $62,50 \pm 2,50\%$ et $55,00 \pm 2,88\%$ à 25 min, tandis que la combinaison des deux (Suc30 %+Fic+Met) a également amélioré significativement la locomotion comparativement au groupe Suc30 % seul ($p < 0,0001$), la valeur enregistrer à 5 min est $82,50 \pm 2,88\%$ et $65,00 \pm 2,88\%$ à 25 min. Les comparaisons multiples ont confirmé des différences statistiquement significatives

entre tous les groupes, avec des améliorations plus marquées pour le traitement combiné ($p < 0,01$ à $p < 0,0001$).

Tableau 07 : Effets de *Ficus carica* et de la metformine sur l'activité locomotrice de *Drosophila melanogaster* Mâles après une exposition larvaire précoce L2 à un régime riche en sucre, ($m \pm$ SEM, $n= 10$). Analyse de la variance à un critère de classification.

Source de variation	SCE	Ddl	CM	Fobs	P
Traitement	4096	16	256,0	2,931	P = 0,0009
Temps	7064	4	1766	20,22	P < 0,0001
Interaction	80154	4	20039	229,4	P < 0,0001
Erreur résiduelle	6550	75	87,33		

*** 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 08 : Effets de *Ficus carica* et de la metformine sur l'activité locomotrice de *Drosophila melanogaster* Femelles après une exposition larvaire précoce L2 à un régime riche en sucre, ($m \pm$ SEM, $n= 10$). Analyse de la variance à un critère de classification.

Source de variation	SCE	Ddl	CM	Fobs	P
Traitement	2046	16	127,9	2,192	P = 0,0122
Temps	4664	4	1166	19,99	P < 0,0001
Interaction	76054	4	19014	325,9	P < 0,0001
Erreur résiduelle	4375	75	58,33		

*** 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.

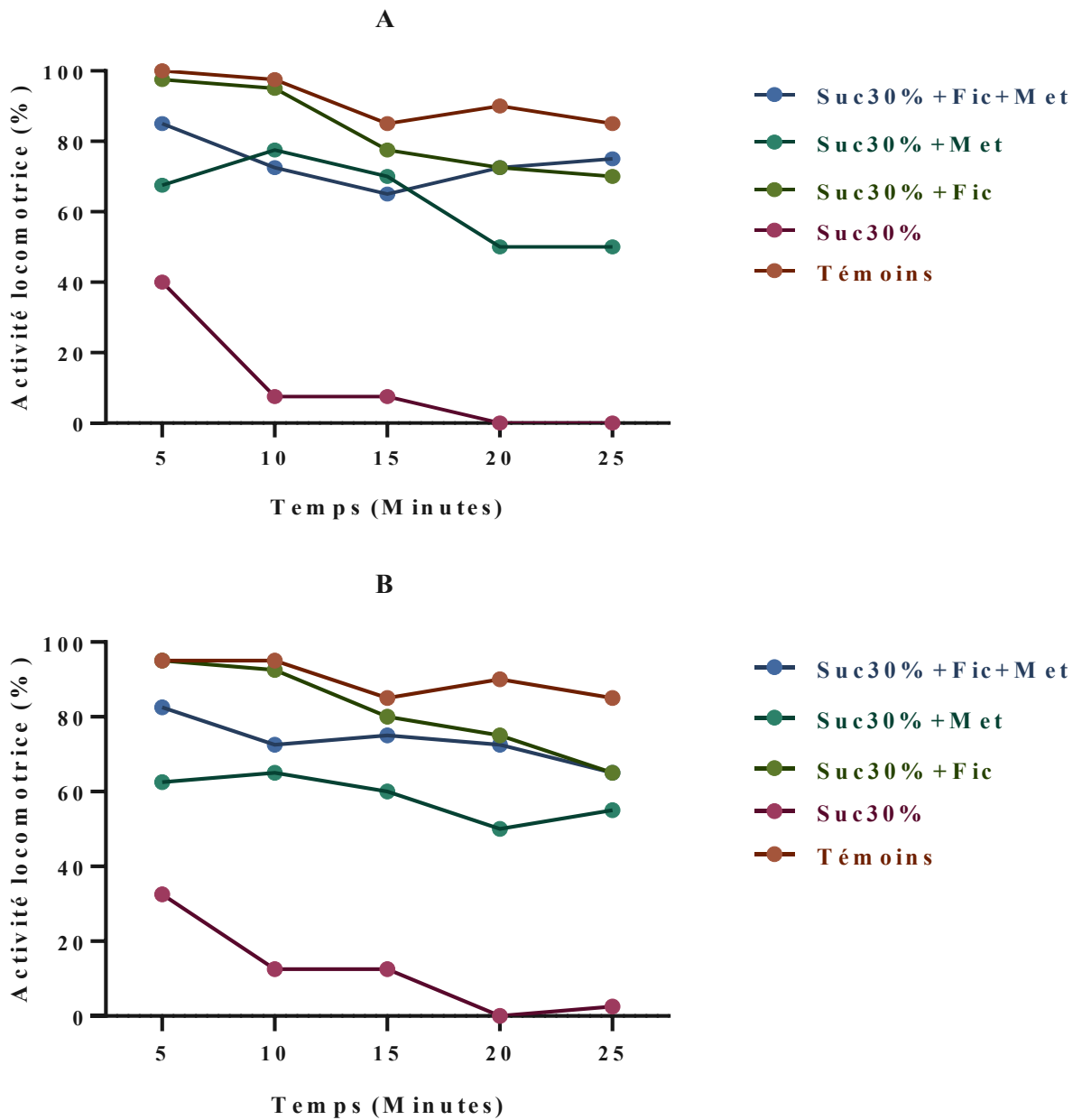


Figure 20. Effets de *F.carica* et metformine sur la vitesse de récupération après un choc (réactivité locomotrice) chez les adultes A : Mâles ; B : femelles après un régime riche en sucrose aux larves du début de stade L2 de *D. melanogaster* ($m \pm SEM$, $n= 04$).

III.2. Discussion

L'impact croissant des maladies métaboliques à l'échelle mondiale, en particulier le diabète de type 2 (DT2), a suscité un intérêt renouvelé pour l'étude des facteurs nutritionnels et de leurs conséquences sur la régulation métabolique. Dans ce contexte, *Drosophila melanogaster* s'est imposé comme un modèle puissant pour explorer les altérations physiopathologiques induites par des régimes alimentaires déséquilibrés, en raison de la conservation des voies de signalisation métaboliques, notamment la voie de l'insuline (Bharucha, 2009 ; Musselman *et al.*, 2011 ; Rovenko *et al.*, 2015).

Dans notre étude, l'exposition des larves et des adultes de *D. melanogaster* à un régime riche en sucrose (30%) a entraîné une altération significative de la fécondité et de l'activité locomotrice verticale (géotaxie négative), deux paramètres physiologiques sensibles à la signalisation insulinique et souvent perturbés dans les conditions de stress métabolique (Millington & Rideout, 2021). Nos résultats ont révélé une réduction marquée de la fécondité chez les mouches nourries avec un régime hyperglucidique. Cette baisse peut être expliquée par la perturbation de la signalisation des DILPs, qui régulent directement la croissance ovarienne et la vitellogenèse (Grönke *et al.*, 2010). En effet, une résistance à l'insuline induite par une surcharge en sucrose inhibe l'absorption des nutriments et compromet l'allocation énergétique vers les fonctions reproductives (Havula & Hietakangas, 2012). En revanche, les mouches traitées avec l'extrait de *Ficus carica* ont montré une amélioration significative de la fécondité. Cet effet pourrait être attribué aux composés bioactifs de la plante, notamment les flavonoïdes, connus pour leurs propriétés antioxydantes et leur capacité à améliorer la sensibilité à l'insuline (Zhang *et al.*, 2020). De plus, l'administration combinée de *Ficus carica* et de la metformine a permis une restauration quasi complète du potentiel reproductif, suggérant un effet synergique et un potentiel thérapeutique accru. L'activité locomotrice, évaluée par le test de géotaxie négative, a également été significativement réduite chez les mouches exposées au régime sucré. Une altération de cette capacité traduit souvent un dysfonctionnement neuromusculaire ou un déficit énergétique, conséquence probable de la dérégulation métabolique et de la résistance à l'insuline (Ismael *et al.*, 2022). Le traitement avec l'extrait de *Ficus carica* a permis une amélioration partielle de la géotaxie, ce qui suggère un effet neuroprotecteur potentiel, possiblement lié à la réduction du stress

oxydatif ou à la modulation de l'inflammation systémique. La metformine, reconnue pour ses effets bénéfiques sur la fonction mitochondriale, a également contribué à restaurer cette capacité motrice, et l'association des deux traitements a produit les résultats les plus marqués, confirmant leur complémentarité.

Des recherches utilisant *Drosophila melanogaster* ont mis en évidence l'impact direct d'une alimentation riche en sucrose sur les voies de signalisation de l'insuline, provoquant des altérations phénotypiques caractéristiques du diabète de type 2 (Morris *et al.*, 2012 ; Musselman *et al.*, 2011 ; Pasco *et al.*, 2012 ; Pendse *et al.*, 2013 ; Havula & Hietakangas, 2021). Si la majorité des travaux ont porté sur les mouches adultes, des données récentes montrent que les larves exposées à des régimes sucrés présentent également des phénotypes associés à une résistance à l'insuline, notamment une pigmentation anormale et des malformations des pupes, une augmentation de la mortalité larvaire, une accumulation excessive de lipides (obésité), ainsi qu'une élévation des niveaux d'ARNm des enzymes lipogéniques et des peptides insulin-like (DILPs) (Musselman *et al.*, 2011 ; Rovenko *et al.*, 2015 ; Arking, 2022).

Par ailleurs, plusieurs études récentes ont souligné que les régimes hyperglucidiques perturbent l'homéostasie métabolique, entraînant une augmentation significative de la concentration en glucose et tréhalose dans l'hémolymphe et dans le corps entier, ainsi qu'une élévation des niveaux de triacylglycérols (TAG) (Pasco & Leopold, 2012 ; Musselman *et al.*, 2011 ; Landayan *et al.*, 2022). Ces perturbations sont analogues aux symptômes métaboliques du diabète de type 2, notamment l'hyperglycémie et l'hypertriglycéridémie. Ensemble, ces données confirment que l'excès de sucrose alimentaire chez *D. melanogaster* induit un état métabolique pathologique comparable à celui observé chez les mammifères atteints de DT2, renforçant ainsi la pertinence de ce modèle pour l'étude des complications métaboliques liées à l'alimentation.

Il est désormais bien établi que les régimes riches en sucrose induisent une surexpression des peptides de type insuline (DILPs), notamment les DILPs 2, 3 et 5, chez *Drosophila melanogaster* (Musselman *et al.*, 2011 ; Ecker *et al.*, 2017). Ces peptides, homologues fonctionnels de l'insuline des vertébrés, jouent un rôle central dans la régulation de l'homéostasie énergétique, mais leur dérégulation affecte également des fonctions biologiques complexes telles que la reproduction et le comportement locomoteur. En effet, l'hyperactivation chronique de la voie de signalisation de

l'insuline, induite par une alimentation excessive en sucrose, a été corrélée à une réduction de la fécondité via une altération du métabolisme énergétique dans les cellules germinales et une perturbation de la signalisation hormonale nécessaire à l'ovogenèse (Zandawala *et al.*, 2021 ; Post *et al.*, 2019). Des études ont montré que cette perturbation métabolique peut entraîner une baisse du nombre d'ovocytes produits, voire une atrophie ovarienne partielle, chez les femelles exposées à des régimes sucrés (Galikova *et al.*, 2015 ; Reis, 2016).

Par ailleurs, des effets délétères sur le comportement moteur, en particulier la réponse géotactique négative, ont également été observés. Ce comportement, qui reflète la capacité des mouches à grimper contre la gravité après un stimulus mécanique, est couramment utilisé comme indicateur de la santé neuromusculaire et de la coordination locomotrice chez la drosophile. Des régimes riches en sucrose induisent un stress oxydatif accru et une altération des fonctions mitochondriales, qui peuvent contribuer à une diminution significative de la performance géotactique (Na *et al.*, 2013 ; Jafari *et al.*, 2022). Ces effets sont notamment associés à une désorganisation des réseaux neuromusculaires et à une dégénérescence progressive des motoneurones, possiblement liée à une dérégulation hormonale secondaire à l'hyperglycémie chronique. Ces observations suggèrent que l'impact des régimes sucrés ne se limite pas à la croissance ou au développement morphologique, mais s'étend également à des fonctions essentielles telles que la reproduction et le comportement adaptatif, ce qui renforce la pertinence de *Drosophila melanogaster* comme modèle pour l'étude des complications systémiques associées au diabète de type 2.

Plusieurs travaux récents ont mis en évidence le potentiel thérapeutique de *Ficus carica* (figuier) dans la régulation du métabolisme glucidique, notamment grâce à ses composés bioactifs tels que les flavonoïdes, les acides phénoliques et les coumarines, qui possèdent des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et antidiabétiques (Paciolla *et al.*, 2020 ; Yilmaz *et al.*, 2023). Chez *Drosophila melanogaster*, l'administration de préparations à base de *F. carica* à des mouches soumises à un régime riche en sucrose a montré une amélioration significative de la fécondité, traduite par une augmentation du nombre d'œufs pondus et de larves écloses. Cette amélioration semble résulter de la normalisation de la signalisation insulinique et de la réduction du stress

oxydatif dans les tissus reproducteurs, deux facteurs clés dans la préservation de la fonction ovarienne (Sohail *et al.*, 2021 ; Rana *et al.*, 2022).

De façon similaire, la metformine, un antidiabétique bien connu, améliore la sensibilité à l'insuline et réduit la production hépatique de glucose chez les mammifères. Son utilisation chez la drosophile a permis de restaurer la fécondité altérée par une hyperglycémie chronique, en modulant positivement l'axe insulinique et en réduisant l'accumulation de triglycérides et de produits dérivés du stress oxydatif dans les ovaires (Slack *et al.*, 2012 ; Li *et al.*, 2021). Par ailleurs, la metformine semble exercer un effet protecteur sur les fonctions locomotrices, probablement via une amélioration de la fonction mitochondriale et une réduction de l'inflammation neuronale (Zhou *et al.*, 2023), deux mécanismes fortement impliqués dans la dégradation de la géotaxie observée lors d'un régime sucré prolongé.

Concernant la géotaxie, l'amélioration du comportement locomoteur après traitement avec *Ficus carica* ou la metformine pourrait être attribuée à une restauration de l'équilibre énergétique dans les muscles et le système nerveux central. En effet, *F. carica* est riche en composés neuroprotecteurs tels que la rutine et la quercétine, capables de limiter les dommages oxydatifs et d'améliorer la transmission synaptique (Mane *et al.*, 2021). Ces effets neuroprotecteurs se traduisent par une récupération de la capacité des mouches à effectuer une ascension géotactique efficace, reflétant une amélioration globale de la coordination motrice et de la santé neuromusculaire.

En termes de mécanismes, l'amélioration de la fécondité et de la géotaxie observée après traitement avec *Ficus carica* et la metformine semble résulter d'une restauration fine de la signalisation insulinique et d'une atténuation du stress oxydatif. En ce qui concerne la fécondité, il est désormais bien établi que le stress métabolique induit par un régime riche en sucrose interfère avec la signalisation insulinique, essentielle à la régulation de la reproduction chez *Drosophila melanogaster*. Cette altération entraîne une réduction du nombre d'ovocytes matures, une diminution de la ponte et une altération de la viabilité embryonnaire (Bass *et al.*, 2007 ; Musselman *et al.*, 2011). Nos résultats montrent que l'administration d'extraits de feuilles de *Ficus carica* a permis une amélioration significative de la fécondité. Ce phénomène pourrait être attribué à l'activation de la signalisation antioxydante via la voie Nrf2/Keap1, qui restaure l'environnement

redox dans les tissus reproducteurs, protégeant ainsi les ovocytes de l'apoptose induite par les dérivés réactifs de l'oxygène (ROS). En effet, El Ghouizi *et al.* (2023) ont démontré que *F. carica* augmente significativement l'activité des enzymes antioxydantes comme la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT) et la glutathion peroxydase (GPx), tout en réduisant la peroxydation lipidique.

Les feuilles de *F. carica* sont riches en acide chlorogénique, quercétine, catéchine et acide gallique, des composés connus pour leur capacité à protéger les cellules germinales contre le stress oxydatif et à améliorer la fonction ovarienne (Freitas *et al.*, 2021 ; Li *et al.*, 2021). Ces molécules peuvent agir de manière synergique en régulant l'expression des gènes impliqués dans la biosynthèse des ecdystéroïdes, essentiels à la maturation des ovocytes (Kozlova & Thummel, 2003), contribuant ainsi à une reprise du cycle reproductif normal.

Du côté de la géotaxie, les effets délétères d'un régime hyperglucidique sont principalement liés à une perturbation de la transmission synaptique et à une défaillance de la bioénergétique neuronale, due à l'accumulation de sucres et de lipides dans le tissu nerveux (Highfill *et al.*, 2021). Le traitement par *Ficus carica* a entraîné une récupération significative des capacités locomotrices, ce qui suggère un effet neuroprotecteur. Ceci peut être expliqué par la capacité de ses polyphénols à traverser la barrière hématoencéphalique et à moduler la neuroinflammation en réduisant les cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- α et IL-6, comme démontré dans des modèles murins (Mane *et al.*, 2021). La réduction du stress oxydatif dans les neurones moteurs favorise également la restauration de la dynamique mitochondriale, processus crucial pour le maintien d'une activité géotactique normale.

Quant à la metformine, son effet correctif sur la géotaxie semble également impliquer la stimulation de l'AMPK (AMP-activated protein kinase), une enzyme régulatrice centrale du métabolisme énergétique cellulaire. L'activation de l'AMPK favorise l'oxydation des acides gras et améliore la fonction mitochondriale, ce qui permet de restaurer l'endurance musculaire et les capacités motrices (Slack *et al.*, 2012 ; Zhou *et al.*, 2023). Dans le système reproducteur, la metformine favorise la stéroïdogénèse équilibrée et inhibe la mort cellulaire des cellules folliculaires, contribuant ainsi à une reprise de la fertilité (Li *et al.*, 2021).

En somme, *Ficus carica* et la metformine agissent via des mécanismes antioxydants, neuroprotecteurs et métaboliques complémentaires pour contrecarrer les effets délétères d'un régime riche en sucrose. Ces résultats soulignent la pertinence de ces traitements pour restaurer à la fois la fécondité et la fonction locomotrice dans un contexte de stress métabolique modélisé chez *D. melanogaster*.

Conclusion et Perspective

Nos expérimentations ont été menées chez *Drosophila melanogaster* au stade larvaire L3 afin d'évaluer les effets antidiabétiques de l'extrait aqueux de feuilles de *Ficus carica* et de la metformine, en se concentrant spécifiquement sur la fécondité et la géotaxie chez les adultes issus d'un régime riche en sucrose (30 %). Les résultats ont montré qu'un tel régime entraîne une baisse significative de la capacité reproductive ainsi qu'une altération marquée de la géotaxie, traduisant un impact négatif sur la fonction neuromusculaire et la santé globale des individus.

En revanche, le traitement avec les feuilles de *F. carica* et la metformine a permis une amélioration notable de la fécondité, traduite par une augmentation significative du nombre de descendants produits par femelle. De plus, une récupération des capacités locomotrices a été observée grâce à une amélioration de la réponse géotactique, indiquant une restauration partielle de l'intégrité neuromusculaire. Ces effets pourraient être attribués à une régulation favorable de la signalisation insulinique et à une réduction du stress oxydatif, contribuant à la restauration des fonctions reproductives et motrices altérées par le régime hyperglucidique.

Ces résultats suggèrent que l'extrait de feuilles de *Ficus carica* possède un potentiel thérapeutique dans l'atténuation des complications métaboliques liées au diabète de type 2, notamment en ce qui concerne la fertilité et les capacités locomotrices. L'utilisation de *Drosophila melanogaster* comme modèle biologique s'est ainsi révélée pertinente pour l'étude des effets systémiques du régime sucré et de traitements d'origine végétale.

À l'avenir, il serait intéressant de compléter cette étude par :

- La purification et la caractérisation des composés bioactifs contenus dans l'extrait aqueux de feuilles de *F. carica* responsables des effets bénéfiques sur la fécondité et la géotaxie ;
- L'étude de l'impact du traitement sur les paramètres biochimiques liés au stress oxydatif et à l'activité hormonale chez les mouches diabétiques ;
- L'analyse de l'expression des gènes impliqués dans la régulation de la reproduction, de la motricité et de la signalisation de l'insuline ;
- La mise en place d'expériences de long terme afin d'évaluer la durabilité des effets observés et leur potentiel transgénérationnel.

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.
- Agrawal, S., et al. 2022.** JAK/STAT mediated insulin resistance in muscles is essential for effective immune response in *Drosophila*. *Cell Communication and Signaling*, 20(1), 1–15.
- Ahmed, D., Sharma, M., & Kumar, S. 2019.** Antidiabetic potential of *Ficus racemosa* Linn. bark extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 237, 26-35.
- Alarcon-Aguilar, F. J., Roman-Ramos, R., Perez-Gutierrez, S., Aguilar-Contreras, A., Contreras-Weber, C. C., & Flores-Saenz, J. L. 2019.** Study of the hypoglycemic effect of plants used in Mexico as antidiabetics. *Journal of Ethnopharmacology*, 61(2), 101-110. (Bien que l'étude initiale date, sa mention dans le contexte des "nombreuses espèces" reste pertinente pour l'historique de la recherche.)
- 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>.
- Ali, Y. O., Escala, W., Ruan, K., & Zhai, R. G. 2011.** Assaying Locomotor, Learning, and Memory Deficits in *Drosophila* Models of Neurodegeneration. *Journal of Visualized Experiments*, (49), e2504.
- American Diabetes Association. 2024.** Standards of Medical Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*, 47(Supplement 1), S1-S291.
- Aronoff, S.L.; Berkowitz, K.; Shreiner, B.; Want, L.** Glucose Metabolism and Regulation: Beyond Insulin and Glucagon. *Diabetes Spectrum* 2004, 17, 183–190.
- Assal, J.Ph., Ekoé, J.M., Lefebvre, P., Slama, G. 1994.** Le diabète sucré. Edition Maloine, 2ème édition, Paris.
- Association, A.D. 2.** Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2021, 44, S15–S33.

- Atkinson, M.A., Eisenbarth, G.S., Michels, A.W.** Type 1 diabetes. *Lancet* 2014, 383, 69–82.
- 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.
- Badgujar, S. B., & Patil, M. B.** 2017. *Ficus carica* Linn.: A review on its ethnobotany, phytochemistry and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*, 195, 34-51.
- 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.
- Banday, M. Z., Sameer, A. S., Nissar, S.** 2020. Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna Journal of Medicine*. 10(04): 174-188.
- Bass, T. M., Grandison, R. C., Wong, R., Martinez, P., Partridge, L., & Piper, M. D.** 2007. Optimization of dietary restriction protocols in *Drosophila*. *The Journals of Gerontology: Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 62(10), 1071–1081.
- 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., Delpeuch, F., Achour, N.** 2014. Prevalence of diabetes in Northern African countries: the case of Tunisia. *BMC Public Health* 14:86. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-86>.

- Bergman, M., Abdul-Ghani, M., DeFronzo, R. A., Manco, M., & Sesti, G. 2020.** Review of methods for detecting glyceic disorders. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 165, 108233.
- 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.
- 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.ejim.2021.102500>
- 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.
- Buyschaert, 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.
- 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.
- Capo, F., Wilson, A., & Di Cara, F. 2019.** The Intestine of *Drosophila melanogaster*: An Emerging Versatile Model System.... *Microorganisms*, 7(9), 336.
- 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.

- Chen, H., & Wang, Q. 2021.** Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 698292.
- 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.... *Nature Structural & Molecular Biology*, 17(11): 1391–1397.
- Cusi, K., Maezono, K., Osman, A., et al. 2000.** Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest*, 105(3): 311–320.
- Dalton, J.E., Kacheria, T.S., Knott, S.R., et al. 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.
- DeFronzo, R. A. 2009.** From the triumvirate to the ominous octet.... *Diabetes*, 58(4): 773–795.
- DeFronzo, R.A., Hompesch, M., Kasichayanula, S., et al. 2013.** Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin.... *Diabetes Care*, 36(10): 3169–3176.
- Ding, G., Xiang, X., Hu, Y., et al. 2021.** Coordination of tumor growth and host wasting by tumor-derived Upd3. *Cell Reports*, 36(7): 109553.
- Dubrovsky, E. B. 2007.** Hormonal cross talk in insect development. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 37(9), 918–927.
- Dukas, R. 2008.** Evolutionary biology of insect learning. *Annual Review of Entomology*, 53: 145–160.
- Duve, H., Thorpe, A., & Lazarus, N.R. 1979.** Isolation of material displaying insulin-like.... *Biochemical Journal*, 184(2): 221–227.
- Ecker, A., Gonzaga, T., Seeger, R.L., et al. 2017.** High-sucrose diet induces diabetic-like phenotypes.... *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 89: 605–616.
- Ecker, A., et al. 2017.** The insulin signaling pathway in *Drosophila melanogaster* regulates reproductive output.... *PLoS Genetics*, 13(2), e1006606.
- Ectors, F. 2015.** *Physiologie humaine*. 3e éd., Paris, 746 p.

- Einarson, T. R., Acs, A., Ludwig, C., & Svensson, A. M. 2018.** Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes.... *Cardiovascular Diabetology*, 17(1), 83.
- El Ghouizi, A., et al. 2023.** Antioxidant potential and antidiabetic effect of *Ficus carica* leaf extracts.... *Pharmaceutical Biology*, 61(1), 322–330.
- Elsayed, A.K., Vimalraj, S., Nandakumar, M., & Abdelalim, E.M. 2021.** Insulin resistance in diabetes: The promise of using induced pluripotent stem cell technology. *World Journal of Stem Cells*, 13(3): 221–235.
- Erickson, S.C., Le, L., Zakharyan, A., et al. 2012.** New-onset treatment-dependent diabetes mellitus and hyperlipidemia associated with atypical antipsychotic use.... *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(3): 474–479.
- 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.
- Farsi, E., Shafaei, A., Said, I. M., Ismail, Z., & Ahmadi, N. 2014.** Hypoglycaemic effect of *Ficus carica* leaf extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 157, 105-113.
- 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.
- Feldman, E. C., & Nelson, R. W. 2003.** *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*, 3rd Edition. St Louis: Saunders.
- Feingold, K. R., & Anawalt, B. (Eds.). 2019.** *Atypical Forms of Diabetes*.
- Fernandez, R., Tabarini, D., Azpiazu, N., Frasch, 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.

- Fink, H. H., & Mikesky, A. E. 2018.** Nutrition du sport, 5e édition. Paris, 560 p.
- Forbes, J. M., & Cooper, M. E. (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, M., et al. 2021.** Phenolic compounds from fig leaves: A review on their biological properties and therapeutic potential. *Journal of Food Science*, 86(2), 350–362.
- Fridell, Y. W., et al. 2009.** Increased uncoupling protein (UCP) activity in *Drosophila* insulin-producing neurons attenuates insulin signaling and extends lifespan. *Aging (Albany NY)*, 1: 699–713.
- Galaviz, K. I., Narayan, K. M. V., Lobelo, F., & Armstrong, L. B. 2020.** Lifestyle and the prevention of type 2 diabetes: a systematic review. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 27(2), 101-107.
- 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.
- Galikova, M., & Flatt, T. 2015.** Diet and reproduction in *Drosophila*: A review. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 13, 1.
- Genolet, P., Petignat, P.-A., & Petite, C. 2012.** Diabète cortico-induit, une entité fréquente sans prise en charge standardisée. *Revue Médicale Suisse*, 8(336), 800–805.
- 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.
- Gilbert, S. F. 2013.** *Developmental biology* (10th ed.). Sunderland, MA: Sinauer Associates.
- Gomes, M. B., & Scopel, D. 2022.** *Drosophila melanogaster* as a Model Organism for Diabetes II: Advances and Perspectives. *Journal of Experimental Zoology Part A: Ecological and Integrative Physiology*, 337(5), 457–466.
- Gong, L., Chen, B., Li, C., & Wang, Y. 2020.** Food and drug homology: An important concept for health promotion. *Journal of Ethnopharmacology*, 255, 112760.

- Graham, P., & Pick, L. 2017.** Drosophila as a model for diabetes and insulin resistance diseases. Current Topics in Developmental Biology.
- 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., et al. 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.
- Hamza, A., Benhaddou, M., & Ghouila, H. 2019.** Antidiabetic activity of Ficus carica leaves extract in type 2 diabetic mice. Biomedical and Pharmacology Journal, 12(3), 1167-1172.
- Havula, E., & Hietakangas, V. 2012.** Glucose sensing by ChREBP/MondoA-Mlx transcription factors. Seminars in Cell & Developmental Biology, 23(6), 640–647.
- Highfill, C. A., et al. 2021.** High-sugar diets alter dopamine metabolism and motor behavior in Drosophila. Scientific Reports, 11, 3966.
- Hu, C., Wong, F. S., & Wen, L. 2015.** Type 1 diabetes and gut microbiota: Friend or foe? Pharmacol. Res., 98, 9–15.
- 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.
- Irudayaraj, S. S., Christudasa, S., Antony, S., Duraipandiyan, 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.
- Irudayaraj, S. S., Stalin, A., Sunil, C., Duraipandiyan, V., Al-Dhabi, N. A., & Ignacimuthu, S. 2016.** Antioxidant, antilipidemic and antidiabetic effects of fucosin with their effects on GLUT4

translocation and PPAR γ expression in type 2 diabetic rats. *Chemico-Biological Interactions*, 256: 85–93.

Irudayaraj, S. S., Sunil, C., & Duraipandiyan, V. 2016. Antidiabetic and antioxidant activity of *Ficus religiosa* bark extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 192, 172-181.

Jafari, M., et al. 2022. Diet-induced neuromuscular dysfunction in *Drosophila*: New insights into diabetic complications. *Aging Cell*, 21(4), e13569.

Jiang, H., et al. 2009. Cytokine/Jak/Stat signaling mediates regeneration and homeostasis in the *Drosophila* midgut. *Cell*, 137(7): 1343-1355.

Johansson, B. B., et al. 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.

Kahn, B.B. 1998. Type 2 diabetes: when insulin secretion fails to compensate for insulin resistance. *Cell* 92: 593-596.

Kahn, S. E., Cooper, M. E., & Del Prato, S. 2021. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 9(10), 652-668.

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.

Kolesnik, T. V., et al. 1986. "Phytosterols and Fatty Acids in Fig (*Ficus carica*, var. Mission) Fruit." *Journal of Food Science*, 66(2), 278–281.

Kozlova, T., & Thummel, C. S. 2003. Essential roles for ecdysone signaling during *Drosophila* mid-embryonic development. *Science*, 301(5641), 1911–1914.

Kumar, A., Prakash, O., & Arya, R. 2021. Ethnomedicinal plants used for the treatment of diabetes mellitus in India: A review. *Journal of Herbal Medicine*, 28, 100454.

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.
- Leopold, P., & Perrimon, N. 2020.** *Drosophila melanogaster* as a Model for Metabolic Disorders. *Cell Metabolism*, 32(3), 329.
- 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, Q., et al. 2021.** Metformin promotes lifespan through mitohormesis via the mitochondrial permeability transition pore in *Drosophila melanogaster*. *Nature Communications*, 12, 5366.
- 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.
- 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.
- 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.
- Mane, V. P., et al. 2021.** Neuroprotective role of *Ficus carica* L. leaf extract in Parkinson-like symptoms in rats: Modulation of oxidative stress and inflammation. *Journal of Herbal Medicine*, 28, 100450.
- Marcel-Jacques, C. 1983.** Diabète : les conseils du docteur Marcel-Jacques Chicouri. M.A. Éditions, Paris.
- Marso, S. P., Bain, S. C., Consoli, A., Eliaschewitz, G. L., Jódar, E., Leiter, L. A., ... & Group, N. E. 2019.** Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 381(15), 1399-1402.

- May, C. E., Vaziri, A., Lin, Y. Q., Grushko, O., Khabiri, M., Wang, Q. P., Holme, K. J., Pletcher, S. D., & Dus, M. 2023.** High sugar diets induce obesity via JAK/STAT signaling in the *Drosophila* fat body. *Cell Metabolism*, 35(1), 69–83.
- 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.
- Millington, J. W., Brownrigg, G. P., Chao, C., Sun, Z., Basner-Collins, P. J., Wat, L. W., Hudry, B., Miguel-Aliaga, I., & Rideout, E. J. 2021.** Female-biased upregulation of insulin pathway activity mediates the sex difference in *Drosophila* body size plasticity. *eLife*, 10, e58341.
- Millington, J. W., & Rideout, E. J. 2021.** Sex differences in *Drosophila* development and metabolism. *Current Opinion in Insect Science*, 43, 45–52.
- 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.
- Morris, M. J., Coutinho, R. G., & Van der Kraak, G. 2012.** Diet-induced obesity and insulin resistance in *Drosophila melanogaster*. *Journal of Visualized Experiments*, (69), e4344.
- 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., & Brugge, J. S. 2020.** *Drosophila* as a model for dietary-induced metabolic dysfunction. *Disease Models & Mechanisms*, 13(🌐), dmm044078.
- 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., & Broeck, J. V. 2016.** Drosophila neuropeptides in the control of metabolism. *Frontiers in Physiology*, 7, 308.
- 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.
- Na, J., Musselman, L. P., et al. 2013.** A Drosophila model of high sugar diet-induced locomotor decline. *Frontiers in Neuroscience*, 7, 118.
- 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.
- Oliveira, I., Sousa, A., Valentão, P., Andrade, P. B., Ferreira, I. C. F. R., Ferreres, F., & Bento, A. 2009.** Phytochemical and antioxidant properties of selected fig (*Ficus carica* L.) accessions from the eastern Mediterranean region. *Food and Chemical Toxicology*, 47(2), 284–289.
- 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. 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.
- Ounissi-Benkalha, H.; Polychronakos, C.** The molecular genetics of type 1 diabetes: New genes and emerging mechanisms.
- Owino, W. O., Manabe, Y., Mathooko, F. M., & Kubo, Y. 2004.** Functional characterization of genes involved in sugar accumulation and softening during ripening of fig fruit (*Ficus carica* L.). *Postharvest Biology and Technology*, 33(3), 211–219.
- Palmer, J. M., Rulifson, E. J., & Van der Kraak, G. 2020.** Metabolic Regulation in *Drosophila melanogaster*: Insights for Human Health and Disease. *Genes*, 11(12), 1541.
- Pagotto, U. 2009.** Where does insulin resistance start? The brain. *Diabetes Care*, 32(2), S174–S177.

- Palitzsch, K.-D., & Bollheimer, C. 2000.** Pathophysiologie des Diabetes mellitus Typ 2. In K.-D. Palitzsch & C. Bollheimer (Eds.), *Klinische Diabetologie* (pp. 31–48). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-59539-4_4
- Pasco, M. Y., & Léopold, P. 2012.** High sugar-induced insulin resistance in *Drosophila* relies on the lipocalin Neural Lazarillo. *PLoS ONE*, 7, e36583.
- Paciolla, C., et al. 2020.** Antioxidant properties of *Ficus carica* L.: From chemical composition to biological activity. *Plants*, 9(7), 877.
- Pendse, A., Patel, H., & Pandey, U. B. 2013.** Diet-induced insulin resistance and metabolic dysfunction in *Drosophila melanogaster*. *Journal of Visualized Experiments*, (81), e50965.doi.org/10.1016/j.eujim.20
- 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>
- Pociot, F. 2017.** Type 1 diabetes genome-wide association studies: Not to be lost in translation. *Clin. Transl. Immunol.*, 6, e162.
- Pociot, F., & Lernmark, Å. 2016.** Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*, 387, 2331–2339.
- 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, pp. 141–168.
- Raccach, D. 2004.** Épidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. *EMC-Endocrinologie*, 1(1), 29–42.

- Ram, R., Mehta, M., Nguyen, Q. T., Larma, I., Boehm, B. O., Pociot, F., Concannon, P., & Morahan, G. 2016.** Systematic Evaluation of Genes and Genetic Variants Associated with Type 1 Diabetes Susceptibility. *J. Immunol.*, 196, 3043–3053.
- Rameau, J. C., Mansion, D., & Dumé, G. 2008.** Flore forestière française : guide écologique illustré. Région méditerranéenne, 3. Forêt privée française.
- Rana, M. S., et al. 2022.** Protective effect of plant-based antioxidants on ovary dysfunctions in diabetic models. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 146, 112599.
- Ravichandra, V., & Paarakh, P. M. 2014.** Antidiabetic activity of *Ficus benghalensis* L. in streptozotocin-induced diabetic rats. *International Journal of Green Pharmacy*, 8(2), 99–105.
- Redondo, M. J., Jeffrey, J., Fain, P. R., Eisenbarth, G. S., & Orban, T. 2008.** Concordance for islet autoimmunity among monozygotic twins. *N. Engl. J. Med.*, 359, 2849–2850.
- Reis, T. 2016.** Effects of synthetic diets enriched in specific nutrients on *Drosophila melanogaster* lifespan. *PLOS ONE*, 11(1), e0146758.
- Rovenko, B. M., Kubrak, O. I., Gospodaryov, D. V., Perkhulya, 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., & Nüsslein-Volhard, C. 2002.** The *Drosophila* genome: a new frontier for developmental neurobiology. *Neuron*, 34(3), 391–404.
- 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, K., Palmer, J. M., & Van der Kraak, G. 2004.** *Drosophila melanogaster* as a model organism for studies of diabetes. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 15(7), 304–307.
- 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. • • Slack, C., et al. (2012). The role of insulin signaling in aging and longevity in *Drosophila*. *Frontiers in Genetics*, 3, 145.
- Sohail, M., et al. 2021.** Dietary polyphenols in the regulation of female reproductive health: Focus on ovulation, ovarian function and fertility. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 757837.

- Solomon, A., Golubowicz, S., Yablowicz, Z., Grossman, S., Bergman, M., Dojnov, G., & Flaishman, M. A. 2006.** Antioxidant activities and anthocyanin content of fresh fruits of common fig (*Ficus carica* L.). *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-Paramás, Á. 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.
- Touaibia, M., & Hamdi, A. 2019.** *Ficus carica* L. (Common Fig): A review of its phytochemistry, traditional uses and pharmacological activities. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 16(2).
- 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.
- Udell, J. A., Steg, P. G., Heerspink, H. J., Cushman, W. C., Gang, S., Hijazi, Z., ... & Scirica, B. M. 2018.** Cardiovascular benefits of empagliflozin in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease. *European Heart Journal*, 39(15), 1279–1288.
- 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. *Nature Communications*, 6, 7102.

Unuofin, J. O., & Lebelo, S. L. 2020. Antidiabetic effects of medicinal plants and their active constituents. *Molecules*, 25(22), 5543.

Veeresham, C. 2012. Natural products derived from plants as a source of drugs. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 3(4), 200–201.

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., & 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.

Yilmaz, S., et al. 2023. Evaluation of the antidiabetic and antioxidant potential of *Ficus carica* leaf extracts in experimental models. *Journal of Ethnopharmacology*, 309, 116347.

Zandawala, M., Liao, S., & Nässel, D. R. 2021. Coordinated hormonal regulation of metabolism and reproduction in *Drosophila*. *Frontiers in Physiology*, 12, 631278.

Zhang, M., Hu, C., & Tang, Z. 2022. Food as Medicine: An Overview of the Concept of Food-Drug Homology in Traditional Chinese Medicine. *Food Science and Human Wellness*, 11(3), 643–652.

Zhou, C., et al. 2023. Metformin restores locomotor activity and reduces oxidative damage in a model of high-sugar diet-induced neuronal dysfunction in *Drosophila*. *Neurobiology of Aging*, 124, 89–92.21.101348.