



Université Mohamed Khider de Biskra
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature
et de la Vie
Département des Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques

Référence / 2022

MÉMOIRE DE MASTER

Spécialité : Biochimie Appliquée

Présenté et soutenu par :
NOUI Chahinez et NOUI Soraya Aicha

Le: jeudi 30 juillet 2022.

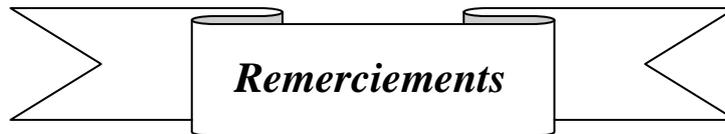
Etude bibliographique des activités anti-inflammatoire et antidiabétique de *Sambucus nigra L.*

Jury :

M.	BELOUCIF Nasser	MAA	Université de Biskra	Président
M.	DERRADJI Yacine	MAA	Université de Biskra	Rapporteur
M.	AGLI Nacer	Pr	Université de Biskra	Examineur

Année universitaire : **2021-2022**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



Remerciements

Tout d'abord, nous exprimons notre profonde gratitude à « **Allah le tout puissant** » le clément et le miséricordieux de nous avoir donné la force, la santé, la patience, et le courage pour l'achèvement de ce mémoire.

Nous remercions chaleureusement notre encadreur **Dr. DERRADJI Yacine**, pour ses aides, sa disponibilité, le temps qu'il nous a consacré, ses encouragements et ses conseils judicieux et sa supervision éclairée dans ce travail durant toute la période du projet.

On remercie monsieur Le président **BELOUCIF Nasser** et aussi Le jury **Pr. AGLI Nacer** qu'ont accepté d'examiner notre mémoire.

Nous offrons également des versets de remerciements, d'appréciation et d'amour à ceux qui ont transmis le message le plus saint à la vie, à ceux qui ont ouvert la voie de la connaissance, à tous nos professeurs distingués.

Nous n'oublions pas de remercier tous les responsables de la Département des Sciences de la Nature et de la Vie de l'Université Mohamed Khider Biskra, ils ont donc toute notre appréciation et notre respect.

Nous remercions toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Un remerciement exceptionnel à tous nos amis et tous les étudiants de master 2 de notre promotion la promo de 2022.

Un Grand Merci à Toutes Et à Tous.

Dédicace

Avec la grâce et l'aide de Dieu, nous avons achevé cet humble travail que nous dédions :

A ceux qui ont avalé la coupe vide pour nous donner une goutte d'amour, à ceux qui ont récolté les épines de nos chemins, pour nous ouvrir le chemin de la science et de la connaissance.

Nos chers Pères et Mères

Vous êtes un symbole d'espoir, d'amour et de dévotion qui n'a pas de limites.

Vous êtes notre soutien et notre trésor dans ce monde, alors que les mots manquent pour vous remercier et réaliser votre droit.

Nous demandons à Dieu de vous protéger et de prolonger votre vie. Nous n'oublierons pas votre confiance et vos sacrifices, nous espérons être fiers de vous.

Aux cœurs bienveillants et aux âmes innocentes, à ceux qui partagent nos joies et nos peines, à tous ceux qui aiment nous voir heureux alors que nous les offrons.

Chers Frères, Sœurs et Amis

Vous nous avez bien servis et nous demanderons à Dieu de vous accorder la santé et le succès.

Pour tous les membres de notre famille petits et grands.

N. SORAYA

N. CHAHINEZ

Sommaire

Liste des tableaux	I
Liste des figures	II
Liste des abréviations.....	III
Introduction	1
Première Partie Présentation Générale sur <i>Sambucus nigra L.</i>	
Chapitre 1 : Etude Botanique de <i>Sambucus nigra L.</i>	3
1. Terminologie.....	3
1.1. Noms vernaculaires	3
1.2. Etymologie.....	3
2. Position Systématique	3
3. Répartition géographique	4
4. Description botanique.....	4
Chapitre 2 : Compositions Chimiques de <i>Sambucus nigra L.</i>	8
1. Les glucides et les fibres alimentaires	8
2. Les protéines	8
3. Les acides gras et les acides organiques.....	8
4. Les vitamines.....	9
5. Les polyphénols.....	9
6. Les minéraux.....	9
Chapitre 3 : Usage traditionnelles du <i>Sambucus nigra L.</i>	10
Deuxième Partie Les activités biologiques de <i>Sambucus nigra L.</i>	
Chapitre 1 : L'activité anti-inflammatoire.....	11
I. 1. L'inflammation	11
1.1. Etiologies	11
1.2. Médiateurs de l'inflammation	11

1.2.1. Métabolites de l'acide arachidoniques.....	11
1.2.2. Cytokines	12
1.2.3. Autre médiateurs	13
1.3. Types d'inflammation	14
1.3.1. L'inflammation aiguë.....	14
A. La phase vasculaire	14
B. La phase cellulaire.....	15
C. La phase de résolution.....	15
1.3.2. L'inflammation chronique.....	15
1.4. Inflammation en Algérie.....	15
1.5. Traitements des maladies inflammatoires	16
1.5.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	16
1.5.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou les glucocorticoïdes	16
1.5.3. Anti-inflammatoires d'origine végétale	17
I.2. Méthodes d'études de l'activité anti-inflammatoire de <i>Sambucus nigra L.</i>	17
2.1. Le modèle <i>in vivo</i> de l'œdème de patte induit par la carraghénane	17
2.2. Stimulation <i>in vitro</i> des monocytes/macrophages par les lipopolysaccharides	18
I.3. Résultats des études de l'activité anti-inflammatoire de <i>S. nigra</i>	18
Chapitre 2 : L'activité antidiabétique	21
II. 1. Le Diabète.....	21
1. 1. Types du diabète.....	21
1.1.1. Diabète de type I	21
1.1.2. Diabète de type II.....	21
1.1.3. Diabète gestationnel.....	22
1.1.4. Diabète de Type III.....	22
1.1.5. Autres types de diabète	22

1.2. Diabète en Algérie	22
1.3. Diagnostic du diabète	23
1.4. Traitement du diabète.....	23
II.2. Méthodes d'études de l'activité antidiabétique de <i>Sambucus nigra L.</i>	24
2.1. Diabète induit chimiquement par la streptozotocine / L'alloxan.....	24
2.2. Méthode d'étude de l'absorption du glucose dans des cultures des adipocytes 3T3-L1 et cellules musculaires des souris	24
2.3. Etudes de l'Activité inhibitrice des enzymes impliquées dans l'hyperglycémie <i>in vitro</i>	25
2.3.1. Inhibition de la lipase	25
2.3.2. Inhibition de l'α-amylase.....	26
2.3.3. Inhibition de l'α-glucosidase.....	26
II.3. Résultats des études de l'activité antidiabétique de <i>Sambucus nigra L.</i>	26
Conclusion et perspectives	30
Les Références Bibliographiques	32

Liste des tableaux

Tableau 1: Classification botanique du <i>Sambucus nigra</i> L.....	3
Tableau 2: L'origine et les effets des quelques cytokines de l'inflammation.....	13

Liste des figures

Figure 1: Répartition géographique de l'espèce <i>S. nigra L.</i>	4
Figure 2: Sureau noir (<i>Sambucus nigra L.</i>).....	5
Figure 3: Tige du <i>Sambucus nigra L.</i> A) écorce (1 ,2) ; B) rameaux ;C) branche ; D) bourgeons.	5
Figure 4: Feuilles de <i>Sambucus nigra L.</i>	6
Figure 5: Fleurs (A) et Fruits (B) du <i>Sambucus nigra L.</i>	7
Figure 6: Médiateurs des métabolites de l'acide arachidoniques	12

Liste des abréviations

2-NBDG	2N-7-(nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol-4-yl) amino-2-deoxy-d-glucose
Abs	Absorbance
ADA	American Diabète Association
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AIS	Anti-inflammatoires stéroïdiens
CI₅₀	Concentration inhibitrice à 50%
COX	Cyclo-oxygénase
DCM	Dichlorométhane
DNS	Acide 3,5-dinitrosalicylique
DT2	Diabète type 2
DT3	Diabète type 3
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
GLUT-2	Glucose transporteur type 2
GLUT-4	Glucose transporteur type 4
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance
I.P.	Intrapéritonéale
IL	Interleukine
iNOS	Oxyde nitrique synthase inductible
KMF	Kaempférol
LPS	Lipopolysaccharides
NO	Oxyde nitrique
NOS	Oxyde nitrique synthase
NPs PCL	Nanoparticles de poly-E-caprolactone
NPs PLGA	Nanoparticles de poly lactide-co-glycolide
OMS	Organisation mondiale de la santé
PAF	Facteur activateur des plaquettes
PBS	Phosphate buffered saline
PGE2	Prostaglandine E2
PLA2	Phospholipase A2

pNP	p-nitrophénol
pNPG	p-nitrophényl- α -D-glucopyranoside
PR	Polyarthrite rhumatoïde
STZ	Streptozotocine
TGFβ	Transforming Growth Factor - β
TNFα	Facteur de nécrose tumorale- α .
UV	Ultra-violet

Introduction

Depuis des milliers d'années, l'humanité a utilisé diverses plantes trouvées dans son environnement, pour subvenir à ses besoins de base: nourriture, abris, vêtements et aussi besoin médicaux. Leurs utilisations pour le traitement de plusieurs maladies chez les êtres vivants en particulier l'homme, est très ancien et évolue avec l'histoire (Gurib-Fakim, 2006).

Cette matière végétale contient un grand nombre de molécules qui ont des intérêts multiples mis à profit dans l'industrie alimentaire, en cosmétologie et en pharmacie; Parmi ces composés on retrouve, les coumarines, les alcaloïdes, les acides phénoliques, les tannins, les terpènes et les flavonoïdes (Doukhani *et al.*, 2018).

Les médicaments et les préparations à base de plantes sont généralement considérés comme moins toxiques et moins chers, ce qui a accru leur utilisation en médecine alternative et la consommation de ces matières végétales dans de nombreux pays du monde (Brai *et al.*, 2007). De plus, cette forme de médicament n'interfère pas avec d'autres traitements, elle augmente l'efficacité du traitement ou réduit ses effets secondaires (Larousse, 2001). Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), près de 80% des populations dépendent de la médecine traditionnelle pour des soins de santé primaire (OMS, 2002).

Les plantes médicinales restent encore le premier réservoir de nouveaux médicaments, elles sont considérées comme source de matière première essentielle pour la découverte de nouvelles molécules nécessaires à la mise au point de futurs médicaments (Ouedraogo *et al.*, 2021).

Sambucus nigra ou le sureau noir est l'une des plantes médicinales appartient à la famille des *Adoxaceae* est un arbuste répandu en Europe, en Asie occidentale et centrale et en Afrique du Nord (Rabetokotany, 2019). Diverses parties de cette plant sont utilisées depuis longtemps en médecine traditionnelle comme diaphorétique, diurétique, astringent, laxatif et émétique. La recherche a également démontré que le sureau possède des propriétés immuno-modulatrices, et stimulantes de l'insuline (Miller, 2005).

Nous nous intéressons donc ici à cet arbuste aux multiples usages qui fait l'objet de nombreuses études *in vivo* et *in vitro* dans des domaines médicaux variés.

L'objectif de notre travail est d'accueillir par une étude bibliographique, le maximum d'informations sur la plante essentiellement ses activités anti-inflammatoires et antidiabétiques. En abordant les études et les résultats obtenus par les scientifiques et des

chercheurs. Pour atteindre et vérifier si les différents extraits du sureau possèdent ces propriétés biologiques.

Notre étude comporte deux grandes parties :

- **La première partie** est consacrée à présentation générale de *Sambucus nigra*, elle est divisée en trois chapitres :
 - Le premier chapitre est consacré à l'étude botanique de la plante.
 - Le deuxième chapitre sera consacré à sa composition chimique.
 - Le troisième chapitre mentionnera les différents usages traditionnels de sureau.
- **La deuxième partie** est consacrée aux activités biologiques, elle est subdivisée en deux chapitres:
 - Le premier chapitre a été destiné à l'activité anti-inflammatoire.
 - Le deuxième chapitre a été destiné à l'activité antidiabétique.

Première Partie
Présentation Générale sur
Sambucus nigra L.

Chapitre 1 : Etude Botanique de *Sambucus nigra* L.

I.1. Terminologie

1.1. Noms vernaculaires

Sambucus nigra a été une plante médicinale populaire dès l'antiquité, reconnu dans tous la France par le nom, sureau noir, arbre de Judas, grand sureau, hautbois, sambequier, sambuquier, sampechier, seu, seuillet, seuillon, sureau, sureau commun, sus, suseau, susier, seus. Est aussi nommé en anglais d'elder, black elder, elderberry, black elderberry, common elder, European elder, European black elderberry (Kothe, 2007 ; Benoît *et al.*, 2021). Et en arabe dite khaman (خمان كبير) et bilaçan (البلسان الاسود) (Akko-icsad, 2012).

1.2. Etymologie

Le nom de genre *Sambucus* est apparemment dérivé du mot grec Sambuke ou du mot latin Sambuca, qui désigne une sorte de flûte fabriquée à partir des tiges creuses de cette plante (Charlebois *et al.*, 2010), *Sambucus* aurait donné en français médiéval seü, saü (persistant dans le patois du nord de la France) puis seür, et enfin surant au XIVème siècle. Le nom latin d'espèce *nigra*, qui signifie noir, caractérise la couleur de ses baies (Dupuy, 1992).

2. Position Systématique

Le genre *Sambucus* était auparavant classé dans la famille des *Caprifoliaceae* selon la classification de Cornquist (1981). Mais grâce à de nouvelle recherche génétique et à une reclassification, le genre a été récemment retiré des *Caprifoliaceae* et placé dans la famille des *Adoxaceae* (Donoghue *et al.*, 2003).

La taxonomie de *Sambucus nigra* L. selon la classification **APG (III) 2009** est présentée dans le tableau 1.

Tableau1: Classification botanique du *Sambucus nigra* L. (Benoît *et al.*, 2021).

Règne	<i>Plantae</i>
Classe	<i>Magnoliopsida</i>
Ordre	<i>Dipsacales</i>
Famille	<i>Adoxaceae</i>
Genre	<i>Sambucus</i>
Espèce	<i>Sambucus nigra</i> L.

3. Répartition géographique

Le sureau noir est une plante répandue dans le monde. Il est originaire d'Europe, Asie occidentale et centrale et Afrique du nord (Algérie, Tunisie, Maroc) (Scopel *et al.*, 2010 ; Fossum *et al.*, 2014 ; Ho, 2017). Tolère des conditions de sol pauvres ou perturbés appelés sols eutrophes, et pousse dans des endroits exposés au soleil, couramment présents dans les régions tempérées et subtropicales (Atkinson et Atkinson, 2002). Sous l'action des oiseaux, ses graines se propagent rapidement en colonisant les lisières de la forêt, les zones le long des routes, des rails et des clôtures (Atkinson et Atkinson, 2002 ; Finn *et al.*, 2008). Il a été introduit dans de nombreuses parties du monde telles que l'Amérique du Nord, l'Asie de l'Est, la Nouvelle-Zélande et le Australie du Sud (Charlebois *et al.*, 2010) (Figure 1).

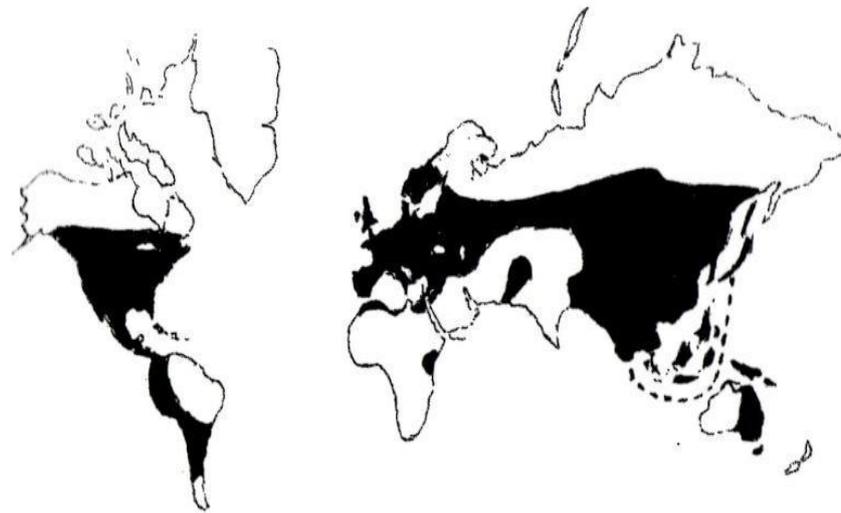


Figure 1: Répartition géographique de l'espèce *S. nigra L.* (Rabetokotany, 2019).

4. Description botanique

Le sureau noir se présente sous forme d'un arbrisseau, arbuste ou arbre (Figure 2). Souvent à pousses dressées droites et vigoureuses du base ; Un groupe majeur d'angiospermes (plantes à fleurs) mesurant 4 à 5 mètres de haut en moyenne, mais pouvant atteindre jusqu'à 10 mètres. Le sureau européen peut facilement vivre jusqu'à 25 ans mais rarement plus de 35 ans (Atkinson et Atkinson, 2002 ; Wilczyński et Podlaski, 2005 ; Charlebois *et al.*, 2010 ; Enescu *et al.*, 2016 ; Costa, 2019).



Figure 2: Sureau noir (*Sambucus nigra* L.) (Français, 2015).

➤ **Les racines** s'étendent dans le sol près de la surface à une profondeur. Elles sont latérales, fibreuses et fasciculées, et peu ramifiées (Charlebois *et al.*, 2010).

➤ **Les tiges** : sont couvertes d'une écorce gris brunâtre, profondément sillonnée, liégeuse (Figure 3: A(1,2)). Les branches souvent arquées. Contenant une moelle blanche (Figure 3: C). Rameaux robustes, grisâtres, avec des lenticelles proéminentes (Figure 3: B). Les bourgeons (Figure 3: D) axillaires triangulaires, rougeâtres, de 2-3 mm en forme de cône et légèrement pendants (Atkinson et Atkinson, 2002 ; Charlebois *et al.*, 2010).

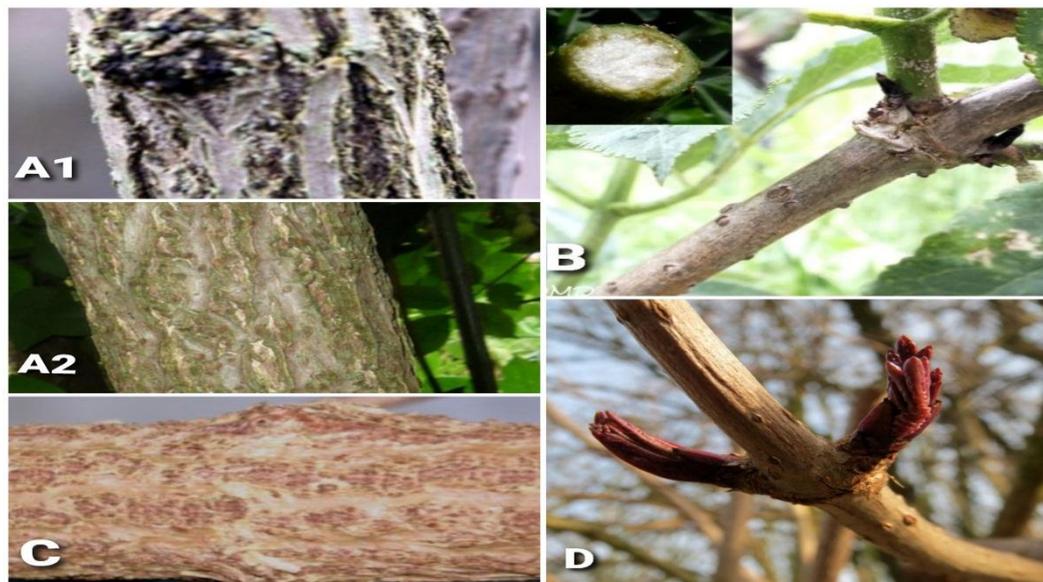


Figure 3: Tige du *Sambucus nigra* L. : A) écorce (1 ,2) ; B) rameaux ;C) branche ; D) bourgeons (DMD, 2014 ; Français, 2015 ; Sureau noir et sureau yèble, 2015).

➤ **Les feuilles** : feuilles caduques, sont typiquement vert foncé (Lee et Finn, 2007). De 10 à 30 Cm de long, sont presque glabres sur la face supérieure mais poilue sur la face inférieure, surtout le long des nervures, sont stipulées, opposées et composées de pennées impaires. Avec 5 à 7 (rarement 9) folioles, 3-9 cm de longueur, et de 2,5 à 6 cm de largeur, ovales ; acuminé ; dentelé ; Paire inférieure de folioles à pétiole court (4-5 mm) (Atkinson et Atkinson, 2002 ; Charlebois *et al.*, 2010) (Figure 4).



Figure 4: Feuilles de *Sambucus nigra* L. (Sureau noir et sureau yèble, 2015).

➤ **Les fleurs** : petites, hermaphrodites sont portées en ombelles plates, 5 étamines et 5 pétales blanc crème, 5-mères, actinomorphes ; limbe du calice très petit ; rotation de la corolle avec un tube court et membre plat et étalé ; 5 mm de diamètre, blanc crème ; parfumé. Anthères extrorse, crème. Style court, avec 3-5 stigmates. Pollen grains jaune pâle, ellipsoïdaux, densément tuberculés. la floraison des fleurs blanches crème portées en grands corymbes plats de 10–25 cm de diamètre s’effectuent du printemps jusqu’à l’été (Atkinson et Atkinson, 2002 ; Lee et Finn, 2007 ; Enescu *et al.*, 2016 ; Ferreira *et al.*, 2020) (Figure 5A).

➤ **Les fruits** : fruit une drupe, 6-8 mm de diamètre, globuleuse, noire, rarement verdâtre, contenant 3-5 graines comprimées (Atkinson et Atkinson, 2002), sont individuellement petits mais collectivement les centaines de fruits produisent de très grandes grappes. Les fruits du sureau cultivé sont d’un violet très foncé, à saveur douce mûrissent au milieu ou à la fin de l’été (lee et Finn, 2007) (Figure 5B).

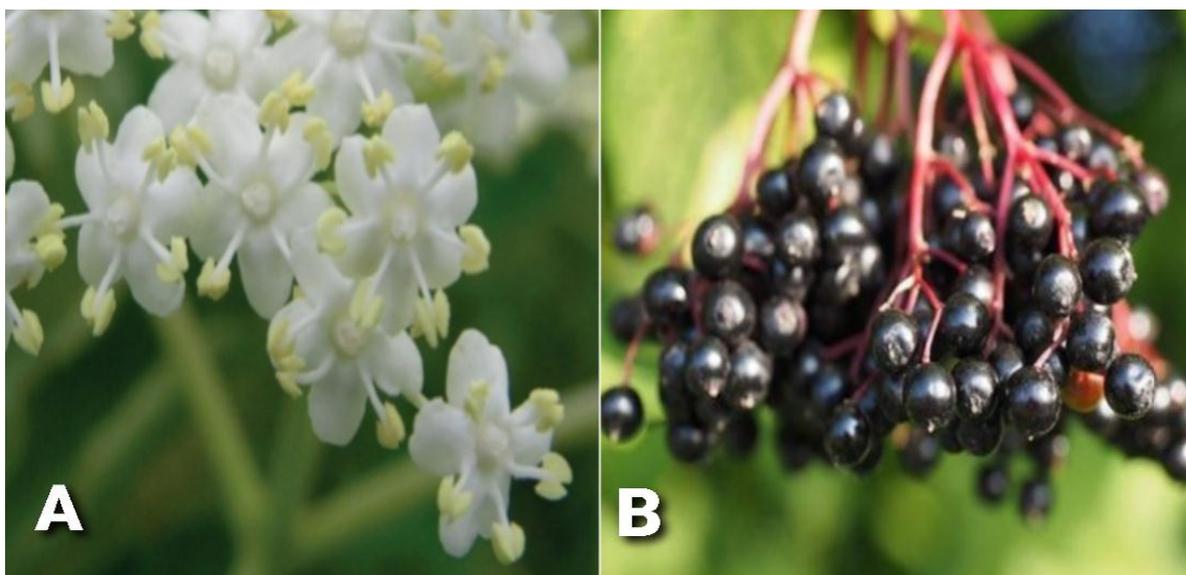


Figure 5: Fleurs (A) et Fruits (B) du *Sambucus nigra* L. (Enescu *et al.*, 2016 ; Cardenas, 2017).

Chapitre 2 : Compositions Chimiques de *Sambucus nigra* L.

Les compositions chimiques de *Sambucus nigra* est riche et dépend de différents facteurs tels que l'emplacement, le stade de maturation et les conditions climatiques (Młynarczyka *et al.*, 2018).

1. Les glucides et les fibres alimentaires

Sont des produits de l'assimilation de la plante verte qui fournissent les éléments énergétiques nécessaires à sa croissance (Schauenberg et Paris, 2006). Les baies de sureau contiennent : 7.86 - 11.50% de sucre total et 2.8 – 8.55% de sucre réducteur (glucose, fructose et sucrose) (Vulic *et al.*, 2008 ; Akbulut *et al.*, 2009 ; Młynarczyka *et al.*, 2018). En plus, Ferreira-Santos *et al.* (2021) ont trouvé les sucres (11.80 %) dans les fleurs. Par contre, Młynarczyka *et al.* (2018) ont montré la présence des fibres alimentaires en particulier la pectine, l'acide pectique, la protopectine, le ca-pectate et la cellulose dans les fruits.

2. Les protéines

Le sureau est une source de protéine (2.7 à 2.9 % présent dans les baies, 2.5 % dans les fleurs et 3.3 % dans les feuilles). Des analyses ont également montré la présence de dérivés d'acides aminés dont leucinate de méthyle (Młynarczyka *et al.*, 2018 ; Ferreira-Santos *et al.*, 2021).

3. Les acides gras et les acides organiques

Les graisses sont accumulées principalement dans les graines de sureau, en particulier les acides α -linoléique, linoléique et l'acide oléique (Fazio *et al.*, 2013 ; Młynarczyka *et al.*, 2018). D'autres études montrant que les fruits et les fleurs du sureau contiennent également des huiles (Kaack, 2008 ; Ferreira-Santos *et al.*, 2021).

Les α - et γ - tocophérols est les composés prédominants de la vitamine E dans les huiles de graines qui protègent les acides gras polyinsaturés de l'oxydation (Fazio *et al.*, 2013). Et aussi ont été détecté les acides organiques dans les fruits du sureau tel que l'acide citrique, l'acide malique, l'acide shikimique et l'acide fumarique par Veberic *et al.* (2009).

4. Les vitamines

Sont des substances indispensables pour le bon fonctionnement de l'organisme, ne pouvant les synthétiser lui-même (Kothe, 2007). L'acide ascorbique ou vitamine C est hydrosoluble et considéré comme étant l'antioxydant naturel le plus puissant. Qui est détecté dans les fruits de *S. nigra* (Akbulut *et al.*, 2009 ; Gulçin, 2012).

5. Les polyphénols

Ils sont des métabolites secondaires biologiquement actifs (King et Young, 1999) de structure anneau. Il existe de nombreuses classes de polyphénols: les acides phénoliques, coumarines, flavonoïdes (flavonols, flavanols, flavanones, anthocyanes) et tanins. Leur origine biosynthétique est proche puisque ils sont tous de dérivant de l'acide shikimique (Brunton, 2016).

Les polyphénols qui ont des effets bénéfiques sur la santé et sont omniprésents dans les aliments végétaux, sont extrêmement variés (Sakakibara *et al.*, 2003).

Le sureau est l'un des plus riches de composés phénoliques totaux, d'anthocyanines totales et l'un des plus forts en termes de capacité antioxydant. A partir la méthode HPLC: dix-neuf composés phénoliques ont été identifiés par Ferreira-Santos *et al.* (2021) dans les fleurs telles que le flavonoïde (naringénine, rutine) et autres composés. Les fruits est aussi contiens plusieurs composés polyphénoliques notamment: l'acide 4-Hydroxybenzoic glucoside, Cyanidin-3,5-*O*-diglucoside, Cyanidin-3-*O*-sambubioside, Cyanidin-3-*O*-rutinoside, Pelargonidin-3-*O*-glucoside et Pelargonidin-3-*O*-sambubioside qui les anthocyanines représentaient 94% de tous les composées phénoliques (Olejnik *et al.*, 2015 ; Senica *et al.*, 2016 ; Silva *et al.*, 2016 ; Zielinska-Wasielica *et al.*, 2019). De plus, Skowrońska *et al.* (2022) ont détecté les acides phénoliques et les flavonoïdes dans les feuilles de sureau. Aussi, Fazio *et al.* (2013) les ont détectés dans les graines.

6. Les minéraux

Des substances inorganiques qui sont nécessaires à la construction des tissus protecteurs, à la synthèse des enzymes (Kothe, 2007). Vulic *et al.* (2008) et Diviš *et al.* (2015) détectent la teneur élevée en eau dans les fruits frais. Les éléments minéraux présents sont le potassium, le calcium, le magnésium, le phosphore, le sodium, le fer, le zinc et le cuivre. Ils ont été trouvés aussi dans les grains du sureau.

Chapitre 3 : Usage traditionnelles du *Sambucus nigra* L.

Le sureau a une très longue histoire d'utilisation comme aliment et comme plante médicinale (Ağalar, 2019). Les baies de sureau ont une valeur commerciale élevée. Sont utilisés comme colorants alimentaires dans les confitures, les gelées pour produire des tartes, des crèmes glacées, des yaourts, des jus, des sirops et des boissons alcoolisées (Bermúdez-Soto et Tomas-Barberan, 2004 ; Rabetokotany, 2019). Les fleurs utilisées pour fabriquer différents types de gâteaux (Kaack *et al.*, 2006). *S. nigra* est également une plante ornementale en raison des couleurs attrayantes de son feuillage (Atkinson et Atkinson, 2002). Des instruments peuvent être fabriqués à partir de bois de sureau tels que les sifflets, pipeaux ou flûtes et des flèches. Le bufadou ou bouffadou est un soufflet rudimentaire mais efficace qui permet d'attiser les braises du foyer (Rabetokotany, 2019).

Toutes les parties de *S. nigra* sont traditionnellement utilisées pour le traitement de diverses affections (Valles *et al.*, 2004). La racine de sureau servait à combattre l'hydropisie, les morsures de serpents. Par voie externe, les feuilles utilisées pour le traitement cutané en compresses. Les fleurs étaient employées pour stimuler la lactation, soulager les douleurs et provoquer la transpiration. Les baies de sureau étaient utilisées comme diurétiques, anti-diarrhéique (Schaal, 2010), traiter la grippe et moduler le système immunitaire (Charlebois, 2007). Les fruits et les fleurs de *Sambucus nigra* ont été utilisés par voie interne pour le traitement des troubles des voies respiratoires, de la bouche, des hémorroïdes et de la peau, ainsi que pour les infections virales, la fièvre, le rhume, la grippe, des rhumatismes, de l'inflammation, arthrites et le diabète (Fossum *et al.*, 2008).

Deuxième Partie

Les activités biologiques de *Sambucus nigra* L.

Chapitre 1 : L'activité anti-inflammatoire

I. 1. L'inflammation

L'inflammation est un processus de défense immunitaire de l'organisme en réponse à une agression d'origine exogène ou endogène (Rankin, 2004). Le but de l'inflammation est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Parfois l'inflammation peut être néfaste du fait de la persistance de l'agent pathogène dans le siège de l'inflammation par anomalies des régulations du processus inflammatoire (Ashley *et al.*, 2012).

1.1. Etiologies

Parmi Les causes de l'inflammation :

- ❖ Agent infectieux (contamination par des micro-organismes).
- ❖ Agents physiques (traumatisme, chaleur, froid, radiations).
- ❖ Agents chimiques (caustiques, toxines, venins).
- ❖ Défaut de vascularisation (réaction inflammatoire secondaire à une nécrose par ischémie).
- ❖ Agression dysimmunitaire (anomalie de fonctionnement du système immunitaire comme allergies) (Mouffouk, 2019).

1.2. Médiateurs de l'inflammation

La réponse inflammatoire représente un processus biologique et biochimique qui provoque la libération de divers médiateurs inflammatoires affectent le développement et la résolution de l'inflammation en agissant sur les différentes cellules impliquées dans la réaction inflammatoire (Rankin, 2004).

1.2.1. Métabolites de l'acide arachidoniques

Les médiateurs lipidiques de l'inflammation principalement les prostaglandines, les leucotriènes et le PAF qui sont tous considérés comme des produits finaux du métabolisme de l'acide arachidonique par la PLA2 de type IV. Ensuite, deux voies enzymatiques principales divergent pour conduire des médiateurs lipidiques de l'inflammation biologiquement actifs: les voies de la lipoxygénase et de la cyclo-oxygénase (COX) (Serhan *et al.*, 2015).

La cyclo-oxygénase est une enzyme qui permet la production de prostaglandine H2 (PGH2) qui à son tour est transformée en une série de produits actifs finaux dans différents types de cellules et avec différentes expressions. Le COX diviser en deux isoformes : la COX-

1 constitutive est impliquée dans les processus homéostatiques tandis que la COX-2 qui joue un rôle majeur dans les processus inflammatoires et la douleur (Martel-Pelletier *et al.*, 2003).

Lipoxygénase sont un groupe d'enzymes oxydatives qui impliquées dans la régulation des réponses inflammatoires par la génération de médiateurs pro-inflammatoire sous le nom de leucotriènes ou de médiateurs anti-inflammatoires sous le nom de lipoxines (Wisastra et Dekker, 2014) (Figure 6).

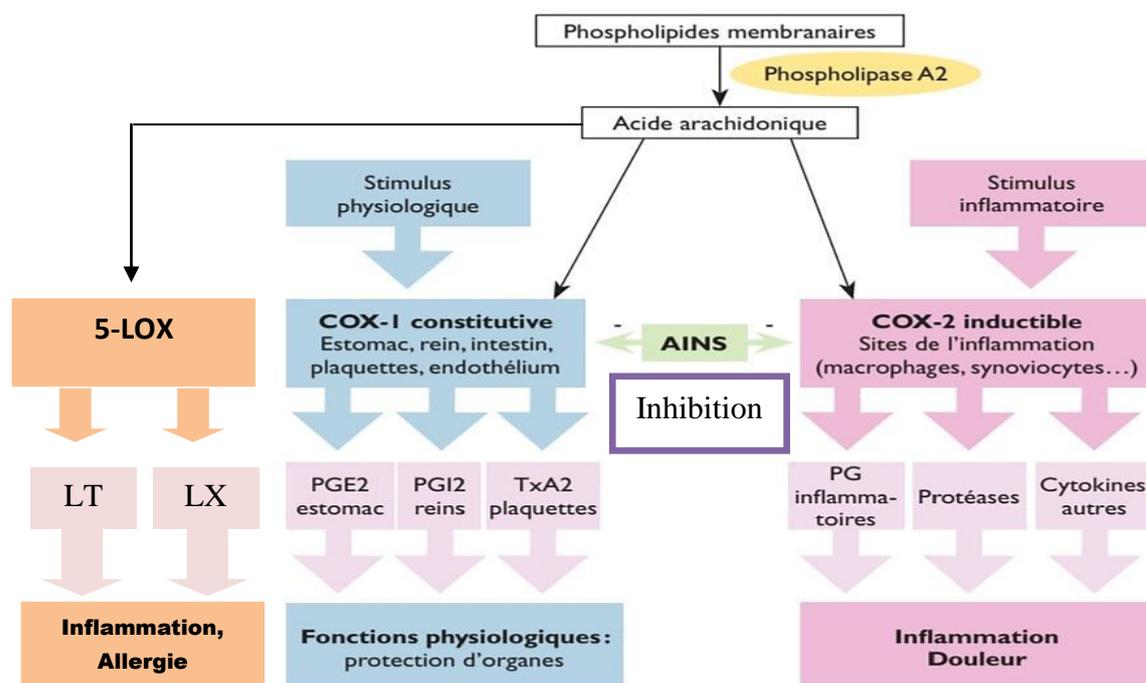


Figure 6: Médiateurs des métabolites de l'acide arachidoniques (Martel-Pelletier *et al.*, 2003 ; Brandstätter *et al.*, 2010).

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; COX-1 : cyclo-oxygénase 1 ; COX-2 : cyclo-oxygénase 2 ; PG : prostaglandine ; Tx : thromboxane ; 5-LOX : lipoxygénase ; LT : leucotriènes ; LX : lipoxines.

1.2.2. Cytokines

Les cytokines sont de petites glycoprotéines solubles produites par une grande variété de cellules non immunes et immunitaires. Elles agissent sur des récepteurs membranaires peuvent être additives, synergiques ou inhibitrices par rapport à la fonction du système immunitaire (Rankin, 2004). Certains cytokines sont pro-inflammatoires principalement l'IL-1 β , IL-6 ou le TNF α et d'autres sont anti-inflammatoires tel que IL-4 et IL-10. Le tableau 2 résume l'origine et les effets des quelques cytokines de l'inflammation.

Tableau 2: L'origine et les effets des quelques cytokines de l'inflammation (Rankin, 2004 ; Buckley *et al.*, 2014).

Médiateurs	Origines	Principales activités
IL-1	IL-1 α : macrophages, cellules endothéliales et les fibroblastes. IL-1 β : les cellules NK, les macrophages et les Monocytes.	Stimulation les monocytes, les macrophages et les lymphocytes T.
IL-4	les lymphocytes T.	Inhibition de la libération des cytokines pro-inflammatoires par les monocytes /macrophages. Stimulation la prolifération des cellules B et T activées.
IL-6	Fibroblastes, neutrophiles, monocytes, éosinophiles, LT, mastocytes, et cellules endothéliales.	Possède à la fois action pro- et anti-inflammatoire (rétrocontrôle TNF- α). Modulé la résorption osseuse et induit l'activation des plasmocytes.
IL-10	LT, monocytes et macrophages.	Inhibe la synthèse des cytokines dans les monocytes. Stimule la production d'IL-3 et d'IL-4.
TNF-α	Monocytes, macrophages, LT, LB, fibroblastes, neutrophiles, cellules NK, cellules endothéliales	<i>In vivo</i> , il est capable de stimuler la synthèse de diverses protéines comme certaines cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN- γ , TNF- α), la NO synthase inductible (iNOS) ou les métalloprotéases. En induisant l'expression de la COX, il stimule également la synthèse des médiateurs lipidiques de l'inflammation.

1.2.3. Autre médiateurs

Les chimiokines : sont des cytokines de faible poids moléculaire (entre 8 et 14 kDa). Ces molécules agissent par l'intermédiaire de récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G. Les chimiokines sont indispensables au recrutement des leucocytes

circulants vers le site inflammatoire où ils sont produits, participant ainsi à la fois à la migration des globules blancs et à leur activation. Ainsi ces molécules prennent part aux mécanismes homéostatiques. Ils sont structurellement regroupés dans quatre sous-familles, des chimiokines CC, CXC, CX3C et C (Samson *et al.*, 1999 ; Ait yahia-Sendid, 2012).

L'oxyde nitrique (NO) : est un intermédiaire physiologique plus petit entre les cellules ayant un poids moléculaire de 30 kDa qui a été identifié comme l'un des acteurs les plus divers du système immunitaire. Il est fabriqué à partir de l'acide aminé L-arginine par une famille d'enzymes NOS (oxyde nitrique synthase).

Étant un produit des macrophages activés par des cytokines, des composés microbiens ou les deux. Ils entrent dans l'immunité innée en tant qu'agent toxique pour les organismes infectieux, mais peuvent stimuler ou réguler l'immunité spécifique (Tripathi *et al.*, 2007).

1.3. Types d'inflammation

1.3.1. L'inflammation aiguë

L'inflammation aiguë est la réponse immédiate de l'organisme à un agent agresseur, elle est caractérisée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses par une forte présence des polymorphonucléaires au niveau du foyer inflammatoire (Serhan *et al.*, 2010). Elle est caractérisée par sa durée limitée dans le temps (quelques minutes à quelques jours). Les étapes de la réponse inflammatoire aiguë sont toujours les mêmes quelque soient le stimulus inflammatoire et le tissu enflammé (Dorward *et al.*, 2012). L'inflammation aigue peut être divisée en trois grandes phases :

A. La phase vasculaire

Des modifications vasculaires visant l'augmentation de la perméabilité de la paroi vasculaire apparaissent au niveau du tissu enflammé. Ces modifications vasculaires permettent la migration des leucocytes hors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel et le déclenche de la phase cellulaire. Cette phase est associée aux signes suivants : douleur, rougeur, chaleur et œdème (Stevens, 2010).

B. La phase cellulaire

Les polynucléaires sont les premières cellules qui migrent vers le site enflammé (6 à 24 heures), un peu plus tard et après 24 à 48 heures les monocytes et les lymphocytes sont recrutés. Elles se déplacent alors directement vers l'agent causal de l'inflammation, guidées par un gradient de concentrations de substances dites chimio-attractantes (Wagner et Roth, 2000). La destruction de l'agent pathogène est donc assurée par les polynucléaires qui vont déclencher la phagocytose et la libération de différentes enzymes hydrolytiques (protéase, élastase et de collagénase...etc.). Cependant, les macrophages vont nettoyer le foyer inflammatoire et éliminer les débris cellulaires et tissulaires (Aggarwal *et al.*, 2014).

C. La phase de résolution

Les cellules endothéliales vont réparer l'endothélium grâce à diverses molécules (collagénase I ou III). Ainsi, les macrophages et les fibroblastes vont participer en produisant la fibronectine, la laminine et du collagène qui est l'élément clef de reconstruction (Hartupee et Mann, 2016).

1.3.2. L'inflammation chronique

La persistance de la réaction inflammatoire et la perturbation de son contrôle physiologique conduisent à la chronicité de l'inflammation (Serhan *et al.*, 2010). En effet, une infiltration excessive des leucocytes au niveau du site inflammatoire et une mauvaise élimination de l'agent causal de l'inflammation sont à l'origine du développement de l'inflammation chronique (Dorward *et al.*, 2012). Ce type d'inflammation caractérisée par une longue durée et ce dernier survient également dans le cas de certaines maladies auto-immunes qui se répartissent en deux grandes catégories : les maladies spécifiques d'organes comme maladie caeliaque, vitiligo, diabète, crohn, rectocolite hémorragique et les maladies non spécifiques d'organes comme polyarthrite rhumatoïde et myosites (Anzai *et al.*, 2004 ; Giorgetta, 2020).

1.4. Inflammation en Algérie

Les affections inflammatoires sont largement répandues en Algérie, mais il n'y a pas de statistiques complètes sur les différentes maladies inflammatoires. Les données disponibles sur la polyarthrite rhumatoïde (PR) montrent que 0.7 à 1% de la population algérienne sont affecté. C'est un peu plus de 300 000 personnes qui sont touchées par cette affection avec une

très nette prédilection pour les femmes âgées de 30 à 50 ans (3 femmes pour 1 homme) (Bouden, 2018).

Les études pendant 2003-2006 sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) : maladie de Crohn (MC) et rectocolite hémorragique (RCH), en Algérie montrent que l'incidence annuelle des MICI représente 1.38/100000 habitant pour RCH et 1.49/100000 habitant pour MC. Ces maladies touchant l'adulte jeune d'âge 20 à 30 ans avec une prédominance de la MC chez la femme et une prédominance masculine dans la RCH (Balamane *et al.*, 2013).

1.5. Traitements des maladies inflammatoires

Les anti-inflammatoires sont nombreux et appartiennent à des familles de médicaments différents. La thérapeutique anti-inflammatoire est généralement menée par des molécules de synthèse du type anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ou stéroïdien (corticoïdes) ou d'origine végétale (Diallo, 2005 ; Bannwartha *et al.*, 2016).

1.5.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Sont des classes thérapeutiques à propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques. Le mécanisme d'action des AINS a été précisé par les travaux de Vane en 1971, ils présentent une grande hétérogénéité chimique mais ils ont en commun l'inhibition compétitive réversible ou non de l'enzyme COX (Ortega *et al.*, 2014). L'inhibition de cette enzyme induit une diminution de la production des prostaglandines (Bidaut-Russell et Gabriel, 2001).

1.5.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou les glucocorticoïdes

Sont des molécules synthétiques dérivées des hormones naturelles (cortisone et cortisol). Ils représentent le traitement le plus efficace utilisé pour les maladies inflammatoires chroniques tels que l'asthme, l'arthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires de l'intestin et les maladies auto-immunes (Kessel *et al.*, 2014).

L'usage des glucocorticoïdes est associé à de nombreux effets indésirables, le risque d'apparition de ces effets s'accroît avec le prolongement de la durée du traitement. Conduisant à des troubles aigus tels que l'hypertension artérielle et l'ulcères gastroduodénaux ou chroniques tel que l'ostéoporose, les cataractes et la prise de poids (Henzen, 2003 ; Chung, 2014 ; Kessel *et al.*, 2014).

1.5.3. Anti-inflammatoires d'origine végétale

Les plantes médicinales ont été utilisées dans le traitement de plusieurs réactions inflammatoires dans la médecine traditionnelle. Ces propriétés thérapeutiques sont dues à la présence dans toutes les parties des végétaux des composés naturels bioactifs appelée les métabolites secondaires (polyphénols, flavonoïdes, saponines, alcaloïdes ...). Ces derniers possèdent un intérêt grandissant car elles offrent des avantages comme agents thérapeutiques moins toxiques et plus efficaces (Mota *et al.*, 2020b) par rapport aux autres anti-inflammatoires qui provoquent de nombreux effets indésirables en raison de leur toxicité cutanée ; gastro-intestinale ; hépatique ; rénale cardiovasculaire (Lapeyre-Mestre *et al.*, 2011).

Ces substances actives interviennent au niveau de la réaction inflammatoire en inhibant par exemple l'activation des cellules inflammatoires et la synthèse des cytokines pro-inflammatoires (Dowiejua et Zeitlin, 1993).

Parmi ces plantes *Sambucus nigra L.* est connue pour ces propriétés anti-inflammatoires dans la médecine traditionnelle européenne (Schaal, 2010).

I.2. Méthodes d'études de l'activité anti-inflammatoire de *Sambucus nigra L.*

2.1. Le modèle *in vivo* de l'œdème de patte induit par la carraghénane

La carraghénane est largement utilisée pour évaluer l'activité anti-inflammatoire de plusieurs composés naturels et synthétiques. Une solution de λ - carraghénane à 0.1 ml (1% (p/v)) dans du sérum physiologique injectée par voie sous-plantaire dans la patte des rats provoque un œdème biphasique qui devient maximal 3 à 5 heures après l'injection et s'atténue après 24 heures. C'est le modèle distinctif de l'inflammation aiguë (Winter *et al.*, 1962).

L'œdème de la patte est induit de 30 minutes à 1 heure après les traitements par les substances à tester. Le volume de la patte est mesuré avant l'injection de carraghénane (V_0 ou volume basal) et 6 heures plus tard (V_6) en utilisant un pléthysmomètre, l'effet anti-inflammatoire est évalué en calculant le pourcentage d'inhibition de l'œdème par la formule suivante :

$$\text{L'inhibition de l'œdème en (\%)} = \frac{(V_6 - V_0)_{\text{contrôle}} - (V_6 - V_0)_{\text{test}}}{(V_6 - V_0)_{\text{control}}} \times 100 \text{ (Rijo et al., 2014).}$$

2.2. Stimulation *in vitro* des monocytes/macrophages par les lipopolysaccharides

Les lipopolysaccharides (LPS) est le composant principal des parois cellulaires des bactéries Gram-négatives et peut provoquer une réponse inflammatoire aiguë en déclenchant la libération d'un grand nombre de cytokines inflammatoires dans différents types de cellules (Ngkelo *et al.*, 2012). Les LPS bactérien ont été conventionnellement utilisé pour étudier l'inflammation, en raison de la multitude d'effets inflammatoires. Des études approfondies ont montré que dans les monocytes/macrophages, les LPS induit la production de cytokines telles que le facteur de nécrose tumorale α (TNF $_{\alpha}$), l'interleukine : IL1 β , IL6, IL8, IL10, IL12, IL15 et TGF β et les chimiokinés inflammatoires (Tucureanu *et al.*, 2018) et de médiateurs inflammatoires notamment des espèces réactives de l'oxygène (ROS), de l'oxyde nitrique (NO) et la prostaglandine E2 (PGE2) qui sont générés par l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS) et la cyclo-oxygénase 2 (COX-2).

Le dosage de ces paramètres peut être utilisé pour l'évaluation de l'effet anti-inflammatoire des substances à tester. Les macrophages RAW264.7 traité par les substances à tester directement ou après passage successif sur différents milieux simulant le passage sur le tube digestif (enzymes et pH gastriques et intestinales, bactéries intestinales) et le transport trans-épithélial (passage sur une monocouche de cellules Caco-2 ; cellules épithéliales intestinales différenciée) (Olejnik *et al.*, 2015) sont stimulés par les LPS (0.5 μ g/ml, 20 μ g/ml, 125 μ g/ml, 5 ng/ml, 100ng/ml). Le milieu de culture ou les macrophages sont recueilli à la fin pour la mesure des paramètres inflammatoires en utilisant différentes techniques : ELISA, PCR, méthode de Griess....

I.3. Résultats des études de l'activité anti-inflammatoire de *S. nigra*

Plusieurs études ont utilisé le modèle d'œdème du pied induit par la carraghénane chez le rat pour l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire des fleurs de *Sambucus nigra L.* Mota *et al.* (2020a) ont traité les animaux par l'extraits méthanolique et éthanolique de la fleur de sureau par voie orale en administrant une seule dose 50 mg/kg de poids corporel. Les deux extraits ainsi que le contrôle positif (diclofénac 10 mg/kg) n'ont pas donné d'inhibition statistiquement significative. Une faible inhibition de 27 % a été obtenue par Mascolo *et al.* (1987) après utilisation d'une dose plus élevé de l'extrait éthanolique (100 mg/kg).

L'application topique par Mota *et al.* (2020a) des mêmes extraits préparés sous forme d'un gel en utilisant le Carbopol 940 gel® avec une dose de 0.3 mg/rat (dans 200 μ l de gel) a

donné une inhibition significative de l'œdème. L'extrait méthanolique a donné une inhibition inférieure à celle de l'extrait éthanolique (40% et 75%, respectivement) et à celle du diclofénac. L'absence d'effet anti-inflammatoire lors de l'administration orale peut être attribuée à la solubilité gastro-intestinale de ces derniers ce qui nécessite leur incorporation des capsules pelliculées ou des nanoparticules.

La comparaison de l'efficacité de l'extrait méthanolique libre ou après son incorporation dans des nanoparticules (NPs) a été réalisée par la même équipe dans un autre travail (Mota *et al.*, 2020b). Cet extrait libre ou chargé dans deux types de nanoparticules (PLGA ou PCL) a été appliqué par voie topique avec une dose 1.0 mg/kg dans 200µl de Carbopol. L'encapsulation dans les NPs PLGA a permis d'améliorer l'inhibition de l'œdème de 23% par rapport à l'extrait libre (inhibitions respectives de 60 et 41%) alors que l'utilisation des NPs PCL a réduit l'efficacité de l'extrait avec une inhibition de 21% seulement. Des résultats contradictoires ont été obtenus lors de l'application de ces nanoparticules sur les cellules RAW264.7 stimulé par les LPS où les NPs PCL ont réduit la production du NO plus efficacement que NPs de PLGA (55% et 43%, respectivement).

Santin *et al.* (2022) ont étudié l'afflux des leucocytes et la sécrétion de médiateurs chimiques après provocation l'œdème par carraghénane chez les souris. Le traitement préalable des animaux par voie orale avec différentes concentrations de l'extrait aqueux des fleurs (30, 100, 300 ou 600 mg/kg) a favorisé la réduction du nombre des neutrophiles ainsi que les niveaux de TNF, IL-1 β et IL-6 dans l'exsudat enflammé.

En parallèle, l'études *in vitro* de la production de TNF- α , d'IL-6, d'IL-1 β , d'IL-10 et de NO par des neutrophiles péritonéaux et des macrophages RAW 264.7 stimulées par LPS a permis à cette équipe de conclure que le traitement avec différentes concentrations de l'extrait aqueux (1, 10 ou 100 µg/ml) provoque une diminution dans la production du NO, TNF- α , l'IL-1 β et l'IL-6 et une augmentation du taux de l'IL-10 chez les deux cellules.

L'effet anti-inflammatoire de l'extrait des fleurs de sureau inclus dans deux préparations médicamenteuses sous forme de supplément alimentaires : Stimunex® (0.3 µl d'extrait/ml) et Stimunex D3® (0.15 µl d'extrait/ml + vitamine D) a été étudié par Aguzzi *et al.* (2020) sur les macrophages humaines stimulées avec du LPS ou de l'IL-4/IL-13. Les résultats montrent que les deux préparations réduisent l'expression génétique de différentes cytokines mesurées : IL-1, IL-2, IL4, IL-6, IL-8, IL17 et TNF- α .

Les propriétés anti-inflammatoires des autres parties de la plantes (graines, feuilles et fruits) ont été aussi étudiées sur les macrophages RAW 264.7 ou neutrophiles humain stimulés par LPS.

Fazio *et al.* (2013) ont étudié l'effet de l'extrait méthanoliques des graines de sureau sur la production du chimiokine CCL20 et du NO. L'incubation des cellules pendant 48 h avec différentes concentrations de l'extrait (0, 1, 10 ou 50 µg/ml) a donné une faible inhibition non significative de l'ordre de 10% et 15% pour les deux paramètres mesurés, respectivement. Skowrońska *et al.* (2022) ont obtenu une inhibition d'environ 40% et 10% de la sécrétion de TNF- α après traitement avec 50 µg/ml des extrait éthanoliques et aqueuses des feuilles respectivement.

L'étude de l'effet de l'extrait des fruits sur l'expression génétique de différents marqueurs de l'inflammation a montré que ce dernier réduit l'expression de l'IL-6 (69 %), TNF - α (28 %), COX-2 (46 %) et l'iNOS (30%) (Zielinska-Wasielica *et al.*, 2019). L'utilisation d'une approche alternative aux études *in vivo* en simulant de la digestion dans un tube digestif artificiel et le transport à travers la barrière intestinale par co-culture avec les cellules caco 2 avant contact avec les macrophages stimulées a permis à Olejnik *et al.* (2015) d'obtenir des résultat similaires avec une diminution de l'expression d'IL-1 β (84%), d'IL-6 (67%), du TNF- α (20%) et COX-2 (46,4%).

Les extraits de *Sambucus nigra* présentent un effet anti-inflammatoire en modulant les fonctions des macrophages et des neutrophiles, y compris la production de médiateurs inflammatoires. Ce potentiel observé est probablement dû à la teneur élevée en anthocyanines, la rutine, la naringénine, l'isoquercétine et l'isorhamnétine-3-O-glucoside constituant le groupe dominant de composés polyphénoliques (Fazio *et al.*, 2013 ; Zielinska-Wasielica *et al.*, 2019 ; Mota *et al.*, 2020a ; Mota *et al.*, 2020b ; Santin *et al.*, 2022). La partie utilisée, les doses et les méthodes d'extraction influencent les valeurs des résultats obtenus dans les études analysées.

Cette plante peut présenter un outil important pour la gestion de l'inflammation aiguë en concordance avec l'utilisation traditionnelle de ses différentes parties (feuilles, fleurs, fruits et les grains) pour soulager l'inflammation et la prévention des maladies.

Chapitre 2 : L'activité antidiabétique

II. 1. Le Diabète

Le diabète sucré est un groupe de maladies métaboliques défini par une hyperglycémie chronique liée soit à un trouble de la sécrétion de l'insuline soit à un trouble de l'action de l'insuline soit les deux à la fois (Ozougwu *et al.*, 2013). Cette insuffisance provoque une augmentation de la glycémie qui conduit à son tour à des lésions affectant plusieurs appareils ou systèmes en particulier les vaisseaux et les nerfs. La glycémie est le principal paramètre dans le diabète sucré : c'est le taux de glucose dans le sang. Un individu est diabétique quand sa glycémie à jeûne est supérieure ou égale à 1.26 g/l (OMS, 2002). Les symptômes classiques sont une polyurie, une polydipsie et une perte de poids. Ils peuvent être même inexistants au début et le diagnostic ne sera posé que plusieurs années après l'apparition de la maladie (Atkinson, 2012).

1. 1. Types du diabète

On distingue quatre types de diabète sucré :

1.1.1. Diabète de type I

Le diabète de type I appelé diabète Insulinodépendant ou diabète juvénile est une affection auto-immune. Elle est caractérisée par la destruction des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas conduit à une carence quasi complète de l'insuline et par conséquent une élévation de la glycémie sanguine (Pirrot *et al.*, 2008). Cette hyperglycémie nécessite le besoin immédiat d'insuline exogène qui dure tout au long de la vie. C'est une maladie silencieuse sans des signes cliniques qui débute souvent vers le jeune âge « enfance ou adolescence » (Atkinson, 2012). Le développement de la maladie implique à la fois des facteurs génétiques et environnementaux (Abel et Krokowski, 2001 ; Hakonarson et Grant, 2011).

1.1.2. Diabète de type II

Souvent appelé diabète adulte ou insulino-indépendant qui se caractérise par une glycémie élevée dans le contexte de la résistance à l'insuline (insulinorésistance) et de la déficience relative en insuline. Les cellules sont encore capables de produire de l'insuline mais elles ne parviennent pas à compenser la résistance à l'insuline (Punthakee *et al.*, 2018). Et qui affecte habituellement les adultes âgés de plus de 40 ans (La Reine, 2001). Est causé

par une combinaison de facteurs génétiques liés à une insuffisance de sécrétion de l'insuline et à la résistance à l'insuline et aux facteurs environnementaux tels que l'obésité, le manque d'exercice et le stress ainsi que le vieillissement (Kaku, 2010).

1.1.3. Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est défini par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et l'ADA (American Diabetes Association) comme toute intolérance anormale aux glucides qui commence est reconnue pour la première fois pendant la grossesse (Pirson *et al.*, 2016). Ce diabète présent dans 2 à 4% des grossesses, est un état prévalent et potentiellement grave qui peut entraîner des effets néfastes chez les mères et les nouveau-nés (WHO, 1999).

1.1.4. Diabète de Type III

Le diabète sucré de type III est une insulino-résistance chronique associée à un déficit en insuline largement confiné au cerveau mais il peut chevaucher le DT2. Les scientifiques proposent que DT3 représente un mécanisme pathogène majeur de neurodégénérescence de la maladie d'Alzheimer (De la Monte et Wands, 2008).

1.1.5. Autres types de diabète

Le diabète secondaire (spécifique) dans laquelle une autre maladie est à la base de l'apparition du diabète due à d'autres causes bien définie, il s'agit diabètes pancréatiques, endocriniens, diabète insipide ou diabète cortico-induit des formes monogéniques de diabète ou des diabètes associés à un syndrome génétique (syndrome de Down, ataxie de Friedreich) ou provoqués par des agents chimiques ou l'infections virales « rubéole congénitale, cytomégalovirus » (Bastiaens *et al.*, 2013). Toutefois, ces affections sont relativement peu connues (WHO, 1999).

1.2. Diabète en Algérie

Le diabète émerge rapidement comme sérieux problèmes sanitaires dans le monde en raison du taux élevé des complications dégénératives et cardiovasculaires. Elle est considérée comme une maladie chronique. Selon la fédération internationale de diabète en 2012, 371 millions de personnes diabétiques dans le monde (Nadji et Belhamri, 2020). Le nombre des diabétiques en Algérie est passé d'un million de personnes en 1993, à plus de 2 500 000 en 2007, soit 10% de la population en 2010. D'autres études montrées la prévalence du diabète

continue d'augmenter en Algérie pour atteindre 14,4 % de la population entre 18 et 69 ans, soient environ 4 millions de personnes atteintes de diabète en 2018 (Belhadj *et al.*, 2019). Le diabète de type I est l'une des maladies les plus courantes chez les enfants d'âge scolaire (Lawrence *et al.*, 2015). En Algérie les estimations indiquent un nombre entre 8500 et 14000 enfants diabétiques âgés de moins de 15 ans (FID, 2013).

1.3. Diagnostic du diabète

Le diagnostic du diabète repose sur la mesure de la glycémie à jeun et de l'hyperglycémie induit par la mesure de la glycémie veineuse 2 heures après l'ingestion de 75 g de glucose dissous dans 250 ml d'eau, à absorber en moins de 5 minutes, une personne est considérée comme diabétique si sa glycémie après deux heures de charge orale en glucose est $>11.1\text{mmol/l}$. Des études ont montré une relation entre les complications et la glycémie, de sorte que les critères de diagnostic du diabète changent avec le temps. Ces critères établis par l'organisation mondiale de la santé sont les suivants :

- ❖ Glycémie à jeun supérieure à 1.26 g/l (supérieure à 7.0 mmol / l), seuil d'apparition de la micro-angiopathie diabétique.
- ❖ Glycémie plasmatique supérieure à 2g/l (supérieure à 11.1 mmol / l) lors d'un test oral de tolérance au glucose, signes cliniques d'hyperglycémie (Nadji et Belhamri, 2020).

1.4. Traitement du diabète

Le traitement du diabète s'avère le plus souvent complexe et implique des modifications hygiéno-diététiques. C'est une maladie chronique et un traitement à vie est nécessaire mais il n'existe pas de traitement unique pour le diabète visant à optimiser l'adoption d'une meilleure alimentation et la pratique régulière d'une activité physique constituent toutefois un véritable mode de traitement et peuvent aider à éviter le recours aux médicaments.

Ces activités peuvent ne pas suffire, les médecins peuvent prescrire un ou plusieurs des médicaments antidiabétiques oraux (rosiglitazone, glibenclamide, acarbose, metformin...) ou injectables (Insulinothérapie) qui ont tous pour effet de diminuer la glycémie ou d'aider à la contrôler (Paquot, 2010 ; Wang *et al.*, 2017).

Malgré la présence de médicaments antidiabétiques connus sur le marché pharmaceutique, il existe dans le monde entier de nombreux traitements traditionnels à base de plantes pour cette maladie (Errajraji *et al.*, 2010 ; Kooti, 2016). *Sambucus nigra* ont été

signalé comme ayant un certain nombre d'attributs médicaux potentiellement utiles efficace dans le remède traditionnel contre le diabète en Europe (Gray *et al.*, 2000).

II.2. Méthodes d'études de l'activité antidiabétique de *Sambucus nigra L.*

2.1. Diabète induit chimiquement par la streptozotocine / L'alloxan

La Streptozotocine (STZ) est un antibiotique cytotoxique synthétisé par *Streptomyces achromogenes* (Bell et Hye, 1983). C'est une molécule qui provoque un diabète par carence en insuline par le biais d'un processus pancréatectomie endocrino-chimique sélective, détruisant uniquement les cellules des îlots de Langerhans (Saltiel et Pessin, 2002). Elle peut traverser la membrane cellulaire par l'intermédiaire des transporteurs GLUT2 (Lenzen, 2008). L'apparition d'une hyperglycémie diabétique permanente survient 24 à 48 heures après l'injection diabéto-gène.

L'alloxan est un agent diabéto-gène connu est largement utilisé pour induire le diabète de type 2 chez les animaux (Viana *et al.*, 2004) en endommageant les cellules β pancréatiques, ce qui entraîne une réduction de l'utilisation du glucose par les tissus (Saravanan et Pari, 2005).

L'injection d'une dose unique de Streptozotocine (60 mg/Kg de masse corporelle) chez les rats. Ou de trois doses d'alloxan (180 mg/kg) espacées de 48 heures chez les souris, par voie intrapéritonéale (I.P.), provoque une hyperglycémie (Jarrin *et al.*, 2002 ; Saravanan et Pari, 2005)

Le niveau de glucose à jeun dans le sang de la queue de chaque animal 72 h après l'injection est mesuré à l'aide d'un glucomètre. Les animaux dont la glycémie était supérieure à 200 mg/dl étaient considérées comme diabétiques et ont été utilisées dans l'expérience.

2.2. Méthode d'étude de l'absorption du glucose dans des cultures des adipocytes 3T3-L1 et cellules musculaires des souris

La mesure de l'absorption du glucose a été effectuée dans des adipocytes insulino-sensibles et insulino-résistants ainsi que ces cellules musculaires insulinosensibles. Les cellules utilisées sont les cellules musculaires abdominales et les adipocytes 3T3-L1 de souris sensibles à l'insuline ou transformées en cellules insulino-résistants après incubation pendant 5 jours avec 10 ng/ml du TNF- α (Hotamisligil *et al.*, 1994 ; Gray *et al.*, 2000).

L'absorption du glucose a été initiée chez les cellules sensibles à l'insuline, incubées préalablement avec 20 nM d'insuline pendant 15 minutes à 37 °C par l'addition de 3.0 mM de glucose et 0.15 µl de 2-désoxy-D-glucose radioactif donnant une concentration finale de 1.0 mM de glucose (Christensen *et al.*, 2009) et l'incubation pendant 15 min à 37 °C. Le 2-désoxy-D-glucose a été utilisé car ce composé n'est pas métabolisé par les cellules (El-Houri *et al.*, 2014).

Après incubation, les cellules ont été lavées trois fois dans PBS glacé puis lysées dans 1% de dodécyl sulfate de sodium en agitant pendant 2 heures et radioactivité dans les lysats a été déterminée par comptage par scintillation.

En parallèle, pour l'absorption du glucose dans des adipocytes insulino-résistants le 2-NBDG l'analogue fluorescent du glucose a été utilisé. Après incubation, les cultures ont été lavées pour éliminer le 2-NBDG libre et la fluorescence retenue dans les monocouches cellulaires a été mesurée avec un lecteur de microplaques à fluorescence réglé sur une longueur d'onde d'excitation de 485 nm et une longueur d'onde d'émission de 535 nm.

Les valeurs d'incorporation de 2-NBDG en l'absence d'insuline ont été sous traites de celles obtenues avec de l'insuline 100 nM pour établir l'incorporation de 2-NBDG spécifique à 100 % (Alonso-Castro *et al.*, 2008).

2.3. Etudes de l'Activité inhibitrice des enzymes impliquées dans l'hyperglycémie *in vitro*

Il existe plusieurs types d'enzymes intervenant dans le métabolisme des glucides surtout celles agissant dans le catabolisme de ces derniers pendant la digestion tel que l'alpha-amylase, l'alpha-glucosidase et lipase. Sont des endo/exo-enzymes synthétisée chez tous les êtres vivants qui hydrolysent les liaisons osidiques ou les liaisons ester d'un substrat (comme l'amidon, malto-oligosaccharides et le glycogène ou triglycérides) ce qui provoque la libération du glucose et l'augmentation de son taux sérique (Najjar, 2010 ; Denis, 2019). L'étude de l'inhibition de certaines de ces enzymes par les molécules bioactifs peut être utilisée comme indice de l'activité antidiabétique.

2.3.1. Inhibition de la lipase

Pour l'essai d'inhibition de la lipase pancréatique, l'enzyme provenant du pancréas de porcine est incubée avec les molécules à tester, puis un des deux substrats : le p-nitrophényl

laurate (pNP laurate) ou le palmitate de p-nitrophénol (pNPP) est ajouté pour démarrer la réaction. L'hydrolysé du substrat par la lipase en p-nitrophénol (pNP) est mesurée après incubation à 37°C pendant 2 heures à 400 nm dans un spectrophotomètre UV (Boath *et al.*, 2012).

2.3.2. Inhibition de l' α -amylase

Pour la détermination l'activité inhibitrice de l' α -amylase, l'enzyme de pancréas de porcine de type VI-B (EC 3.2.1.1) est incubée avec les molécules à tester, puis l'amidon à 0,5% est ajouté comme substrat. Après l'incubation à 25 °C pendant 3 minutes. Les sucres réducteurs libérés par voie enzymatique ont été déterminés par l'ajout de solution réactive DNS (acide 3,5-dinitrosalicylique 96 mM) et la mesure de l'absorbance à 540 nm ou à 630 nm (Zengina *et al.*, 2014 ; Lazarova *et al.*, 2015 ; Tan *et al.*, 2016).

2.3.3. Inhibition de l' α -glucosidase

L' α -glucosidase de levure de *Saccharomyces cerevisiae* de type I (EC 3.2.1.20) est incubée avec les molécules à tester à 37 °C pendant 3 minutes, puis le substrat p-nitrophényl- α -D-glucopyranoside (pNPG) est ajouté pour démarrer la réaction. L'hydrolysé de ce dernier par l' α -glucosidase pour libérer le produit p-nitrophénol, est un agent coloré peut être mesuré à 405 nm (Zhang *et al.*, 2011 ; Tan *et al.*, 2016).

Les résultats ont été exprimés en pourcentage l'activité enzymatique en présence d'un inhibiteur. Calculé par l'équation suivante :

$$\text{Inhibition\%} = \left[1 - \frac{(\text{Abs échantillon} - \text{Abs blanc})}{(\text{Abs contrôle} - \text{Abs blanc})} \right] \times 100 \quad (\text{Tan } et al., 2016).$$

Où Abs échantillon est l'absorbance du mélange molécule à tester, substrat, d'enzyme et de solution de réactif ; Abs blanc est l'absorbance du mélange molécule à tester et substrat et de solution de réactif; Abs contrôle positif est l'absorbance du mélange molécule à tester, substrat, d'enzyme et de solution de réactif.

II.3. Résultats des études de l'activité antidiabétique de *Sambucus nigra* L.

Pour l'étude de l'activité antidiabétique de *Sambucus nigra*, plusieurs travaux ont utilisé le modèle animal après induction de la maladie en utilisant la streptozotocine ou l'alloxane.

Badescu *et al.* (2012) ont évalué l'effet de l'extrait méthanolique des fruit de sureau administré par voie orale avec la dose de 0.040 g/kg/j pendant 3 semaines avant et 13 semaines après l'induction du diabète sucré par streptozotocine (STZ) chez les rats.

Après 10 semaines du début de l'expérimentation, la différence entre l'hyperglycémie du groupe diabétique traité par l'extrait par rapport au groupe non traité était insignificative. Une réduction significative de l'hyperglycémie a été observée après 16 semaines dans le groupe diabétique traité par l'extrait par rapport au groupe non traité donnant 529.44 mg/dl et 658.44mg/dl, respectivement.

Des résultats similaires ont été obtenus par Ciocoiu *et al.* (2009) qui ont utilisé eux aussi l'extrait méthanolique des fruits riche en polyphénols et principalement l'anthocyanines. L'STZ a provoqué chez les rats après 24-48 h de l'injection une polyurie, une glucosurie et une hyperglycémie. L'administration chez ces derniers de 0.050 g/Kg/j de l'extrait par voie orale pendant 16 semaines a permis de diminuer significativement le niveau de glycémie dans le groupe traité par rapport au groupe non traité, respectivement 429.44mg/dl et 658.44mg/dl.

L'efficacité de la supplémentation du régime alimentaire des animaux par *Sambucus nigra* a aussi été évaluée. Swanston *et al.* (1989) ont alimenté des souris diabétiques par la streptozotocine pendant quatre semaines avec un régime contenant 6.25% de la plante. Ce traitement n'a pas affecté de manière significative l'homéostasie du glucose. Ces résultats sont en concordance avec les deux travaux précédents qui n'ont obtenu une diminution significative qu'après 16 semaines.

Le traitement des souris rendus diabétiques par utilisation de l'alloxan dans le travail de Raafat et El-Lakany (2015) a permis d'obtenir un effet rapide aigu et sub-chronique. L'extrait aqueux de sureau (50, 100 et 200 mg/kg) et son principe actif majeur, le Kaempférol (KMF) (16, 32 et 64 mg/kg) ont montré une diminution significative du niveau de glucose dans les groupes testé à toutes les doses.

L'effet aigu est observé après 6 heures avec une diminution du niveau de glucose de 46.1% et 42.1% dans les groupes traités par l'extrait et le KMF, respectivement. L'effet sub-chronique est observé le 8ème jour, la glycémie a diminué de 47.7 % et 38.9 % pour l'extrait et le KMF, respectivement.

L'absorption du glucose par les adipocytes et les cellules musculaire a été utilisée comme une approche pour l'évaluation des propriétés antidiabétiques du sureau. El- Houri *et*

al. (2014) ont utilisé l'extrait des fleurs obtenu par le dichlorométhane (DCM) sur des adipocyte 3T3-L1 insulino-dépendante dont l'absorption du glucose a été stimulé par l'insuline. L'extrait été capable de stimuler l'absorption du glucose insulindépendant dans les adipocytes de manière dose-dépendante sans favoriser la différenciation adipocytaire. Des résultats semblables ont été obtenus par Christensen *et al.* (2009) lors de l'utilisation des extraits obtenus par l'hexane et le dichlorométhane alors que les extraits méthanolique et d'acétate d'éthyle n'était pas efficaces.

De leur côté, Gray *et al.* (2000) ont été utilisé le muscle abdominal de souris pour tester l'absorption du glucose en présence et en l'absence de l'insuline humain. Le traitement des cellules avec 1g/l de l'extrait aqueux des fleurs a augmenté l'absorption (70 %) et l'oxydation (50 %) du glucose et la glycogénèse (70 %) dans ces dernières.

L'absorption du glucose a aussi été évaluée sur des adipocytes 3T3-L1 rendus résistantes à l'insuline par traitement avec TNF- α . Zielinska -Wasielica *et al.* (2019) ont montré que l'extrait de fruit du sureau a provoqué une augmentation significative de l'absorption de l'analogue du glucose (2-NBDG) de 40 %, 38 % et 39 % avec les concentrations respectives de 5, 10 et 20 mg/ml. L'analyse par PCR a montré une hausse l'expression de l'ARNm du transporteur GLUT-4 dans les cellules résistantes à l'insuline avec une augmentation allant de 63% à 82%, ce qui suggère que l'extrait a des activités similaires à l'insuline.

L'inhibition des enzymes impliquées dans le métabolisme du glucose est un autre mode d'action des antidiabétiques. Vujanović *et al.* (2018) ont d'examiné les activités inhibitrices des α -amylase et l' α -Glucosidase par l'extrait éthanolique des fleurs de *S. nigra*. Les résultats montrent des effets significatifs sur les deux enzymes : α -Glucosidase (3.11 mmol d'équivalent acarbose/g d'extrait sec), α -Amylase (0.64 mmol d'équivalent acarbose/g d'extrait sec). Bljajic *et al.* (2021) ont confirmé l'inhibition de l' α -glucosidase par deux extraits de fleurs de sureau. L'extrait éthanolique était plus efficace que l'extrait aqueux avec des IC₅₀ respectifs de 5 mg/ml et 14 mg/ml.

L'extrait des fruits a montré lui aussi une inhibition sur les deux enzymes précédentes en plus de la lipase pancréatique dans le travail de Zielinska -Wasielica *et al.* (2019). Les IC₅₀ obtenus sont : 6.70 mg/ml, 6.38 mg/ml et 10.98 mg/ml pour l' α -glucosidase, l' α -amylase et la lipase, respectivement.

Sambucus nigra L. est une plante antidiabétique riche en composants capables de stimuler la sécrétion d'insuline et d'améliorer l'absorption et le métabolisme du glucose et aussi inhibé des enzymes clés.

Ce sont principalement les polyphénols tels que quercétine, rutine, kaempférol et isorhamnétine. Les anthocyanes particulièrement la cyanidine-3-glucoside, la cyanidine-3-sambubioside et les procyanidines ont été identifiés dans la plante (Raafat et El-Lakany, 2015; Zielinska -Wasielica *et al.*, 2019 ; Bljajic *et al.*, 2021). Ces composés stimulent directement le métabolisme et le transport du glucose par les muscles, favorisent la sécrétion d'insuline à partir de cellules β pancréatiques et inhibent les enzymes digestives impliquées dans le métabolisme du glucose (Gray *et al.*, 2000).

Conclusion et perspectives

L'utilisation des plantes en thérapeutique est très ancienne, l'une de ces plants est *Sambucus nigra* connue en Europe pour ses bienfaits curatifs et préventifs. D'après les résultats bibliographiques analysées, nous concluons que la plante de sureau est riche en divers ingrédients chimiques primaires et secondaires en particulièrement les polyphénols qui permettent d'obtenir des rendements différente en fonction des solvants (alcoolique, aqueuse ou hydro- alcoolique) et le partie utilisé.

Parmi les méthodes utilisées pour évaluer l'activité anti-inflammatoire du sureau noir figurent l'œdème induit par la carraghénane et les macrophages stimulés par le LPS. Les résultats montrent des effets intéressants dans le soulagement de l'inflammation. Les extraits inhibent l'expression et la sécrétion des médiateurs pro-inflammatoires et d'autres médiateurs comme NO, PGE2. En parallèle ils favorisent l'augmentation de l'IL-10.

D'autre part, l'activité antidiabétique a été testée à l'aide de différents méthodes tel que le diabète induit par la STZ/l'alloxan, la mesure de l'absorbance du glucose dans les cellules et l'inhibition des enzymes digestives. Les résultats obtenus permettent de conclure que les composants du sureau ont un effet hypoglycémiant analogue à l'insuline en augmentant l'absorbance du glucose, l'expression de GLUT4 et en inhibant les enzymes digestives.

Cette arbuste représente donc une source potentielle de traitements pour la découverte de nouveaux agents actifs contre l'inflammation, le diabète et de ses complications.

En perspective, notre travail nécessite des études complémentaires tels que :

- Mener une étude sur les composer chimiques en particuliers les polyphénols de *Sambucus nigra* afin d'isoler, de purifier et d'identifier les composes ayant d'activité anti-inflammatoire et antidiabétique *in vivo* et *in vitro*.
- Nous sommes également intéressés à étendre la recherche à d'autres activités de cette plante à l'avenir tel que antioxydant, antidiurétique, anticancéreux...

Les Références

Bibliographiques

- Abel M., Krokowski M. 2001. Pathophysiology of immune-mediated (type 1) diabetes mellitus: potential for immunotherapy. *BioDrugs* 15(5):291-301.
- Ağalar H. G. 2019. Elderberry (*sambucus nigra L.*) nonvitamin and nonmineral nutritional supplements. London, London: Academic Press:211-215.
- Aggarwal N., King L., D'Alessio F. 2014. Diverse macrophage populations mediate acute lung inflammation and resolution. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 306(8):09-725.
- Aguzzi C., Marinellin O., Zeppa L., Santoni G., Maggi F., M. N. 2020. Evaluation of anti-inflammatory and immunoregulatory activities of Stimunex® and Stimunex D3® in human monocytes/macrophages stimulated with LPS or IL-4/IL-13. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 132:110845.
- Ait yahia-Sendid S. 2012. Chimiokines et interaction entre l'immunité innée et adaptative dans l'asthme allergique: implication des cellules dendritiques et du récepteur NOD1. Thèse de doctrat d'étate, université du Droit et de la Santé de Lille 2, France , 179p.
- Akbulut M., Ercisli S., Tosun M. 2009. Physico-chemical characteristics of some wild grown European elderberry (*Sambucus nigra L.*) genotypes. *Pharmacognosy Magazine* 5(20):320-323.
- Akko-icsad B. 2012. Atlas des plantes médicinales et aromatiques du monde arabe. damas: Centre arabe d'études des zones arides et des terres arides (ACSAD), p.74.
- Alonso-Castro J., Salazar-Olivo, Luis A. 2008. The anti-diabetic properties of *Guazuma ulmifolia* Lam are mediated by the stimulation of glucose uptake in normal and diabetic adipocytes without inducing adipogenesis. *Journal of Ethnopharmacology* 118:252-256.
- Anzai T., Yashikawa T., Kaneko H., Maekawa Y., Iwanag S., Asakura Y., Ogawa S., Yashikawa T. 2004. Association between serum C-reactive protein elevation and left ventricular thrombusformation after anterior myocardial infection. *Chest journal* 125:384-389.
- Ashley T., Weil Z., Nelson R. 2012. Inflammation: mechanisms, costs and natural variation. *Annual Review* 43:385-406.

- Atkinson M. 2012. The Pathogenesis and Natural History of Type 1 Diabetes. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2:1-18.
- Atkinson M., Atkinson E. 2002. *Sambucus nigra* L. biological flora of the british isles Journal of Ecology 90:895-923.
- B**adescu L., Badulescu O., Badescu M., Ciocoiu M. 2012. Mechanism by *Sambucus nigra* Extract Improves Bone Mineral Density in Experimental Diabetes. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine:1-6.
- Balamane A., Smail N., Benhabyles A. 2013. Quelques données épidémiologiques de la maladie de Crohn à Alger. Réunion de consensus sur la Maladie de Crohn. Laboratoire de Recherche sur les Maladies Inflammatoires Cryptogénétiques de l'Intestin, Auditorium de l'institut Pasteur d'Algérie Dely Ibrahim, 25-26 septembre 2013, Algérie.
- Bannwartha B., Truchetet M.-L., Kostine M. 2016. Tube digestif et traitements anti-inflammatoires (AINS, corticoïdes). ScienceDirect 346:1-4.
- Bastiaens H., Benhalima K., Cloetens H., Sunaert P. 2013. Diabète sucré de type 2. «Recommandations de Bonne Pratique» (RBP) de la SSMG Sixième édition. avec la collaboration de: Ineke Meul et Johan Wens, Domus medica verenging van huisartasen:1-122.
- Belhadj M., Arbouche Z., Malek R., Semrouni M., Zekri S., Nadir D., Abrouk S. 2019. baromètre Algérie: enquête nationale sur la prise en charge des personnes diabétiques. Médecine des maladies Métaboliques 13(2):188-194.
- Bell R. H., Hye R. J. 1983. Animal models of diabetes mellitus: physiology and pathology. Journal of Surgical Research 35:433-460.
- Benoît B., et al. 2021-10-26. *Sambucus nigra* L. Tela Botanica. Récupéré sur *sambucus nigra* L. <https://www.tela-botanica.org/projets/referentiel-des-tracheophytes-de-metropoleisff-bdnff-bdtx-taxref/>, France.
- Bermúdez-Soto M., Tomas-Barberan F. 2004. Evaluation of commercial red fruit juice concentrates as ingredients for antioxidant functional juices. European Food Research and Technology 219:133-141.

- Bidaut-Russell M., Gabriel M. 2001. Adverse gastrointestinal effects of NSAIDs: consequences and costs. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 15(5):739-753.
- Bljajic K., Brajkovic A., Cacic A., Vujic L., Jablan J., Saraiva de Carvalho I., Zovko Koncic M. 2021. Chemical Composition, Antioxidant, and α -Glucosidase-Inhibiting Activity of Aqueous and Hydroethanolic Extracts of Traditional Antidiabetics from Croatian Ethnomedicine. *Horticulturae* 7(15):1-19.
- Boath A., Grussu D., Stewart D., Dougall G. 2012. Berry Polyphenols Inhibit Digestive Enzymes: a Source of Potential Health Benefits? *Food Dig* 3:1-7.
- Bouden I. 2018. Etude de l'activité antiarthritique, antioxydante et antimicrobienne des extraits de *Matricaria pubescens*. Thèse de doctrat d'étate, université Ferhat Abbas Sétif 1, Algérie, 127p.
- Brai B. I., Odetola A., Agomo P. 2007. Hypoglycemic and Hypocholesterolemic Potential of *Persea americana* Leaf Extracts. *Journal of medicinal food* 10(2):356-360.
- Brandstätter H., Samer C. F., Ribic C., Piguet V. 2010. Réactions d'hypersensibilité immédiates aux anti-inflammatoires non stéroïdiens : allergie ou pseudoallergie ? *Rev Med Suisse* 6:1345-1350.
- Brunton J. 2016. pharmacognosie phytochimie plant médicinales 5 édition.: Lavoisier TEC & DOC, Paris, France, 1487p.
- Buckley C., Gilroy D., Serhan C. 2014. Proresolving lipid mediators and mechanisms in the resolution of acute inflammation. *Immunity* 40(3):315-327.
- Cardenas J. 2017-03-14. <https://www.doctissimo.fr/sante/homeopathie/souches-homeopathiques/sambucus-nigra>. Récupéré sur *Sambucus nigra*.
- Charlebois D. 2007. Elderberry as a Medicinal Plant. *Issues in new crops and new uses*:284-292.
- Charlebois D., Byers P., Finn C., Thomas A. 2010. Elderberry: Botany, Horticulture, Potential, 280p.

- Christensen K. B., Minet A., Svenstrup H., Grevsen k., Zhang H., Schrader E., . . .
Christensen L. 2009. Identification of Plant Extracts with Potential Antidiabetic Properties: Effect on Human Peroxisome Proliferator-activated Receptor (PPAR), Adipocyte Differentiation and Insulin-stimulated Glucose Uptake. *Phytotherapy research* 23:1316-1325.
- Chung W. 2014. Management of portal hypertensive gastropathy and other bleeding. *Clinical and Molecular Hepatology* 20:1-5.
- Ciocioiu M., Mirón A., Mares L., Tutunaru D., Pohaci C., Groza M., Badescu M. 2009. The effects of *Sambucus nigra* polyphenols on oxidative stress and metabolic disorders in experimental diabetes mellitus. *J Physiol Biochem* 65(3):297-304.
- Costa H. F. 2019. Chemical and biological characterization of an aqueous *Sambucus nigra L.* flower extract. Thèse de doctrat d'état, universidade do Minho, Minho, Europe, 109p.
- D**e la Monte S. M., Wands J. R. 2008. Alzheimer's Disease Is Type 3 Diabetes– Evidence Reviewed. *Journal of Diabetes Science and Technology (Online)* 2(6):1101-1113.
- Denis M. B. 2019 . evaluation de l'activite inhibitrice des fruits de *bauhinia thonningii* (fabaceae) sur deux glycosidases et essai de rat wistar. boigny, thèse de doctotrat d'état, université félix houphouët- boigny, France, 168p.
- Diallo A. 2005. Etude de la phytochimie et des activites biologiques de *Syzygium guineense* WILLD. (MYRTACEAE). Thèse de doctorat d'état, universite de Bamako, Mali, 99p.
- Diviš P., Pořízka J., Vespalcová M., Matějčíček A., Kaplan J. 2015. Elemental composition of fruits from different Black elder (*Sambucus nigra L.*) cultivars grown in the Czech Republic. *Journal of Elementology* 20(3):549-557.
- DMD D. 2014- 05- 27. <http://herbierdicietdailleurs.eklablog.com/sambucus-nigra-sureau-noir-a107956616>. Récupéré sur *sambucus-nigra-sureau-noir*.
- Donoghue M., Bell C., Winkworth R. 2003. the evolution of reproductive characters in dipsacales. *Int.J. Plant Sci.*164(5):453-464.

- Dorward D., Lucas C., Rossi A., Haslett C. K. D. 2012. Imaging inflammation: molecular strategies to visualize key components of the inflammatory cascade, from initiation to resolution. *Pharmacology and Therapeutics* 135:182-199.
- Doukhani K., Chahda K., Tabak S., Bouhenni H. 2018. Profile phytochimique et activité anti *Helicobacter pylori* de la grenade (*Punica granatum L.*) (fruit et écorce) dans la région de Tiaret. *Algerian Journal of Natural Products* 6(1):618-629.
- Dupuy M. A. 1992. contribution a l'etude du sureau noir (*sambucus nigra - caprifoliacees*). Thèse de doctrat d'état, universite de limoges faculte de pharmacie, France, 247p.
- Duwiejua M., Zeitlin I. J. 1993. Plants as source of anti-inflammatory substances. In: *Drugs from Natural Products: Pharmaceuticals and Agrochemicals*. Harvey A L. Eds, Taylor & Francis (Royaume-Uni):153.
- E**l-Houri R., Kotowska D., Olsen L., Bhattacharya S., Christensen L., Grevsen K., . . . Christensen K. 2014. Screening for Bioactive Metabolites in Plant Extracts Modulating Glucose Uptake and Fat Accumulation. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*:1-8.
- Enescu C. M., Durrant T., Caudullo G. 2016. *Sambucus nigra* in Europe: distribution, habitat, usage and threats. *European Atlas of Forest Tree Species / Tree species*:1-172.
- Errajraji A., Ouhdouch F., El-Anssari N. 2010. Usage des plantes médicinales dans le traitement du diabète de type 2 au Maroc. *Médecine des maladies Métaboliques* 4(3):301-304.
- F**azio A., Plastina P., Meijerink J., Witkamp R. F., Gabriele B. 2013. Comparative analyses of seeds of wild fruits of *Rubus* and *Sambucus* species from Southern Italy: Fatty acid composition of the oil, total phenolic content, antioxidant and anti-inflammatory properties of the methanolic extracts. *Food Chemistry* 140:817-824.
- Ferreira S., Silva A., Nunes F. 2020. *Sambucus nigra L.* Fruits and Flowers: Chemical Composition and Related Bioactivities. *Food Reviews International*:1-29.

- Ferreira-Santos P., Helder B., Ângelo C. S., Armando J. D., Sónia A. O., Sílvia M. R., . . . Bote C. 2021. Chemical Characterization of *Sambucus nigra* L. Flowers Aqueous Extract and Its Biological Implications. *Biomolecules* 11(1222):1-22.
- FID. 2013. idf diabetes atlas Sixth edition. International Diabetes Federation, p. 61.
- Finn C., Thomas A. Byers P., Sercxe S. 2008. Evaluation of American (*Sambucus canadensis*) and European (*S. nigra*) Elderberry Genotypes Grown in Diverse Environments and Implication for Cultivar Development. *HortScience* 43(5):1385-1391.
- Fossum G., Malterud E. K., Moradi A. 2008. Assessment report for the development of community monographs and for inclusion of herbal substance(s), preparation(s) or combinations thereof in the list *sambucus nigra* L., flos. European medicines Agency EMA:1-41.
- Fossum G., Saboni M., Samuelsen, A.B. 2014, January 28. Assessment report on *Sambucus nigra* L., fructus. Europe: European Medicines Agency:1-25.
- Français f.-L. 2015-08-14. Vertus médicinales des arbres: Sureau noir. Récupéré sur <http://chezmamielucette.eklablog.com/vertus-medicinales-des-arbres-sureau-noir-a118217032>.
- G**iorgetta J. 2020. maladie inflammatoire: liste, symptomes et traitement. *Le journal des femmes*:1.
- Gray A., Abdel-Wahab Y., Flatt P. 2000. The Traditional Plant Treatment, *Sambucus nigra* (elder), exhibits insulin-like and insulin-releasing actions *in vitro*. *Biochemical and Molecular Action of Nutrients* 130:15-20.
- Gulçin I. 2012. Antioxidant activity of food constituents: an overview. *Arch Toxicol* 186(3):345-391.
- Gurib-Fakim A. 2006. Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Molecular Aspects of Medicine* 27:1-93.
- H**akonarson H., Grant S. 2011. Genome-wide association studies (GWAS): impact on elucidating the aetiology of diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 27(7):685-96.

- Hartupee J., Mann D. 2016. Rôle of inflammatory cells in fibroblast activation. *Journal of molecular and cellular cardiology* 93:143-148.
- Henzen C. 2003. Traitement aux glucocorticoïdes: risques et effets secondaires. *Forum médical suisse* 19:442-446.
- Ho G. 2017. Bioactive compounds in flowers and fruits of *Sambucus nigra* L. Thèse de doctorat d'état, faculty of Mathematics and Natural Sciences university of Oslo, Norway, 78p.
- Hotamisligil G., Murray D., Choy L., Piegelman B. 1994. Tumor necrosis factor α inhibits signaling from the insulin receptor (cytotoxicity in non-insulin-dependent diabetes mellitus/glucose transport/tyrosine kinase receptor). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:4854-4858.
- Jarrin M., Sánchez H., Fernández P., García-Layana A., M., L. 2002. Streptozotocin Induced Diabetes in Wistar Rat: Is it a Good Model of Diabetic Retinopathy?. *Invest Ophthalmol* 43:1334.
- Kaack K. 2008. Processing of aroma extracts from elder flower (*Sambucus nigra* L.). *Eur Food Res Technol* 227:375-390.
- Kaack L., Christensen P., Hughes M., Eder R. 2006. Relationship between sensory quality and volatile compounds of elderflower (*Sambucus nigra* L.) extracts. *Eur Food Res Technol* 223:57-70.
- Kaku K. 2010. Pathophysiology of Type 2 Diabetes and Its Treatment Policy. *Japan Medical Association Journal* 53(1):41-46.
- Kessel L., Tendal B., Jørgensen K., Erngaard D., Flesner P., Andresen J., Hjortdal J. 2014. Post-cataract prevention of inflammation and macular edema by steroid and nonsteroidal anti-inflammatory eye drops: a systematic review. *Ophthalmology* 121(10):1915-1924.
- King A., Young G. 1999. Characteristic and occurrence of phenolic phytochemicals. *J Am Diet Assoc* 99(2):213-218.
- Kooti W. F.-l.-s. 2016. The role of medicinal plants in the treatment of diabetes: a systematic review. *Electron. Physician* 8:1832-1842.

- Kothe H. 2007. 1000 plantes aromatiques et médicinales. France: Blue Earths Publishers Limited, terres éditions, p. 279.
- L**a Reine J. 2001. Médecine Nucléaire -Imagerie fonctionnelle et métabolique. Academia Accelerating the world's research 25(2):91-93.
- Lapeyre-Mestre M., Grolleau S., Montastruc J. 2011. Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002–2006. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 27(2):223-230.
- Larousse. 2001. Encyclopédie des plantes médicinales : identification, préparation et soins: 2ème Edition, Edition Larousse , Paris, 335p.
- Lawrence S., Cummings E., Pacaud D., Lynk A., Metzger D. 2015. Prise en charge du diabète de type 1 à l'école : recommandations de politiques et de pratiques. *Paediatr Child Health* 20(1):40-44.
- Lazarova I., Zengin G., Bender O., Zheleva-Dimitrova D., Uysal S., Ceylan R., . . . Gunduz M. 2015. A comparative study of Bulgarian and Turkish *Asphodeline lutea* root extracts: HPLC–UV profiles, enzyme inhibitory potentials and antiproliferative proliferative 10A cell lines. *Journal of Functional Foods* 15:254-263.
- Lee J., Finn C. 2007. Anthocyanins and other polyphenolics in American elderberry (*Sambucus canadensis*) and European elderberry (*S. nigra*) cultivars. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 87:2665-2675.
- Lenzen S. 2008. The mechanisms of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* 51:216-226.
- M**artel-Pelletier J., Lajeunesse D., Reboul P. 2003. Therapeutic role of dual inhibitors of 5-LOX and COX, selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Annals of Rheumatic Diseases* 62:501-509.
- Mascolo N., Autore G., Capasso F., Menghini A., Fasulo M. 1987. Biological screening of Italian medicinal plants for anti-inflammatory activity. *Phytotherapy research* 1(1):28-31.

- Miller A. N. 2005. Epidemiology, Etiology, and Natural Treatment of Seasonal Affective Disorder, *Sambucus nigra* (Elderberry). *Alternative Medicine Review* 10(1):51-55.
- Młynarczyka K., Walkowiak-Tomczaka D., Łysiak G. 2018. Bioactive properties of *Sambucus nigra* L. as a functional ingredient for food. *Journal of Functional Foods* 40:377-390.
- Mota A. H., Andrade J. M., Rodrigues M. J., Custódio L., Bronze M. R., Duarte N., . . . Reis C. P. 2020a. Synchronous insight of *in vitro* and *in vivo* biological activities of *Sambucus nigra* L. Extracts for industrial uses. *Industrial Crops & Products* 154:112709.
- Mota A., Duarte N., Serra A., Ferreira A., Rosário Bronze M., Custódio L., . . . Pinto Reis C. 2020b. Further Evidence of Possible Therapeutic Uses of *Sambucus nigra* L. Extracts by the Assessment of the *in vitro* and *in vivo* anti-inflammatory Properties of Its PLGA and PCL-Based Nanoformulations. *Pharmaceutics* 12(1181):1-28.
- Mouffouk C. 2019, 01 29. Evaluation des activités biologiques et étude de la composition chimique de la plante *Scabiosa stellata* L. Batna, Thèse de doctorat d'état, université de batna 2. faculte des sciences de la nature et de la vie departement de biologie des organismes, Algerie, 145p.
- Nadji Y., Belhamri S. 2020. Les vertus thérapeutiques du miel sur le pied diabétique. Thèse de doctrat d'étate, universite des frères mentouri-constantine1, Algérie, 66p.
- Najjar A. 2010. Etude quantitative de la sécrétion de lipase, de la lipolyse et du stockage de lipides chez *Yarrowia lipolytica* lors de sa croissance en présence d'huile d'olive. Marseille, Thèse de doctorat d'état, universite de la mediterranee (aix-marseille ii), France, 154p.
- Ngkelo A., Meja K., Yeadon M., Adcock I., Kirkham P. 2012. LPS induced inflammatory responses in human peripheral blood mononuclear cells is mediated through NOX4 and $G_{i\alpha}$ dependent PI-3 kinase signalling. *Journal of Inflammation (Lond)* 9:1.
- Olejniak A., Katarzyna K., Olkowicz M., Rychlik J., Juzwa W., Myszk K., . . . Białas W. 2015. Anti-inflammatory effects of gastrointestinal digested *Sambucus nigra* L. Fruit

- extract analysed in co-cultured intestinal epithelial cells and lipopolysaccharide-stimulated macrophages. *Journal of Functional Foods* 19:649-660.
- O.M.S. 2002. Stratégie de l' O.M.S pour la médecine traditionnelle pour 2002-2005. Organisation mondiale de la Santé:65.
- Ortega N., Doña I., Moreno E., Audicana M., Barasona M., Berges-Gimeno M., . . . M.J., T. 2014. Practical Guidelines for Diagnosing Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 24(5):308-323.
- Ouedraogo S., Yoda, Traore T., M., N., Sombie B., Diawara H., . . . Emde R. 2021. Production de matières premières et fabrication des médicaments à base de plantes médicinales. *Int. J. Biol. Chem. Sci.* 15(2):750-772.
- Ozougwu J., Obimba K., Belonwu C., Unakalamba C. 2013. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Physiology and Pathophysiology* 4:46-57.
- P**aquot N. 2010. Effets néfastes du défaut d'observance hygiéno-diététique et médicamenteuse chez le patient diabétique. *Revue médicales de liège* 65:5-6.
- Pirot P., Cardozo A., Eizirik D. 2008. Mediators and Mechanisms of Pancreatic Beta-cell Death in Type 1 Diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metab* 52(2):156-165.
- Pirson N., Dominique M., Orsalia A. 2016. Prise en charge du diabète gestationnel. *Endocrinologie et Nutrition* 135(10):661-668.
- Punthakee Z., Goldenberg R., Katz P. 2018. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Can J Diabetes* 42:10-15.
- R**aafat K., El-Lakany A. 2015. Acute and subchronic in-vivo effects of *Ferula hermonis L.* and *Sambucus nigra L.* and their potential active isolates in adiabetic mouse model of neuropathic pain. *Complementary and Alternative Medicine* 15:1-257.

- Rabetokotany A. 2019. Le sureau noir: une plante traditionnelle et contemporaine. Thèse de doctrat d'état en pharmacie, U.F.R. des sciences pharmaceutiques université de bordeau, France, 107p.
- Rankin J. 2004. Biological mediators of acute inflammation. AACN Clinical Issues 15:3-17.
- Rijo P., Falé P., Serralheiro M., Simões M., Gomes A., Reis C. 2014. Optimization of medicinal plant extraction methods and their encapsulation through extrusion technology. Meas. J. Int. Meas. Confed 58:249-255.
- Sakakibara H., Honda Y., Nakagawa S., Ashida H., Kanazawa K. 2003. Simultaneous Determination of All Polyphenols in Vegetables, Fruits, and Teas. Journal of Agricultural and Food Chemistry 51(3):571-581.
- Saltiel A., Pessin J. 2002. Insulin signaling pathways in time and space. Trends in Cell Biology 12(2):65-71.
- Samson M., Aubry F., Parmentier M. 1999. Que sont les chimiokines ? médecine/sciences 15(8-9):966-73.
- Santin J., Benvenuti L., Broering M., Nunes R., Goldoni F., Klein Patel Y., . . . De Souza P. 2022. *Sambucus nigra*: A traditional medicine effective in reducing inflammation in mice. Journal of Ethnopharmacology volume 283:114736.
- Saravanan R., Pari L. 2005. Antihyperlipidemic and antiperoxidative effect of Diasulin, a polyherbal formulation in alloxan induced hyperglycemic rats. BMC Complementary and Alternative Medicine 5(14):1-8.
- Schaal S. 2010. Les plantes médicinales des pelouses calcaires de la réserve naturelle de montenach (57). Thèse de doctorat d'état, université Henri Poincare -Nancy1, France, 255p.
- Schauenberg P., Paris F. 2006. Guide des plantes médicinales analyse, description et utilisation de 400 plantes, delachaux et niestlé, Paris, France, 396p.
- Scopel M., Auler Mentz L., Henriques A. 2010. Comparative Analysis of *Sambucus nigra* and *Sambucus australis* Flowers: Development and Validation of an HPLC Method for Raw Material Quantification and Preliminary Stability Study... Planta Med 76:1-6.

- Senica M., Franci S., Veberic R., Mikulic-Petkovsek M. 2016. Processed elderberry (*Sambucus nigra L.*) products: A beneficial or harmful food alternative? *LWT-Food Science and Technology* 72:182-188.
- Serhan C., Chiang N., Dalli J. 2015. The resolution code of acute inflammation: Novel pro-resolving lipid mediators in resolution. *Seminars in Immunology*:1-16.
- Serhan C., Ward P.A., Gilroy D.W. 2010. *Fundamentals of inflammation*. Cambridge University Press, New York, USA, 452p.
- Silva P., Ferreira S., Fernando M. N. 2016. Elderberry (*Sambucus nigra L.*) by-products a source of anthocyanins and antioxidant polyphenols. Elsevier B.V. All rights reserved:1-8.
- Skowrońska W., Sebastian G., Monika E., Ewa O., Agnieszka B. 2022. *Sambucus nigra L.* leaves inhibit TNF- α secretion by LPS stimulated oxygen species. *Journal of Ethnopharmacology* 290(115116):1-8.
- Stevens C. 2010. *Clinical Immunology and Serology: A Laboratory Perspective*, Third Edition. F.A. Davis Company Philadelphia:2-10.
- Sureau noir et sureau yèble. 2015,09,18-20. Sureaux. Récupéré sur <http://sureaux.blogspot.com/archive/2015/09/18/index.html>.
- Swanston-Flatt S., D. C., Flatt P. R., Gould B. J., Bailey C. 1989. Glycaemic effects of traditional European plant treatments for diabetes. *Studies in normal and streptozotocin diabetic mice*. *Diabetes Res* 10(2):69-73.
- T**an Y., Chang S., Zhang Y. 2016. Comparison of α -amylase, α -glucosidase and lipase inhibitory activity of the phenolic substances in two black legumes of different genera. *Food Chemistry*:1-39.
- Tripathi P., Tripathi P., Kashyap L., Singh V. 2007. The role of nitric oxide in inflammatory reactions. *FEMS Immunol Med Microbiol* 51:443-452.
- Tucureanu M. M., Daniela R., Constantinescu C. A., Deleanu M., Voicu G., Butoi E., . . . Manduteanu I. 2018. Lipopolysaccharide-induced inflammation in

- monocytes/macrophages is blocked by liposomal delivery of Gi-protein inhibitor:13. International Journal of Nanomedicine:63-76.
- V**alles J., Bonet M., Agelet A. 2004. Ethnobotany of *Sambucus nigra* L. in Catalonia (Iberian Peninsula): The integral exploitation of a natural resource in mountain regions. Econ. Bot 58(3):456-469.
- Veberic R., Jerneja J., Franci S., Schmitzer V. 2009. European elderberry (*Sambucus nigra* L.) rich in sugars, organic acids, anthocyanins and selected polyphenols. Food Chemistry 114:511-515.
- Viana G. S., Medeiros A. C., Lacerda A. M., Leal L. K., Vale T. G., Abreu Matos F. J. 2004. Hypoglycemic and anti-lipemic effects of the aqueous extract from *Cissus sicyoides*. BMC pharmacology 4(1):1-7.
- Vujanović M., Zengin G., Đurović S., Mašković P., Cvetanović A., Radojković M. 2018. Biological activity of extracts of traditional wild medicinal plants from the Balkan Peninsula. South African Journal of Botany:1-6.
- Vulic J., Varacar L., Sumic Z. M. 2008. Chemical characteristics of cultivated elderberry fruit. Bibliid 39(1450-7188):85- 90.
- W**agner J., Roth R. 2000. Neutrophil migration mechanisms, with an emphasis on the pulmonary vasculature. Pharmacological Reviews 52:349-374.
- Wang S., Dong W., Dong X., Zhu W., Wang F., Han F., Yan X. 2017. Comparison of twelve single-drug regimens for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Oncotarget 8(42):72700-72713.
- WHO. 1999. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66040>: World Health Organization.
- Wilczyński S., Podlaski R. 2005. the effect of air temperature and precipitation on the size of annual growth rings in a wild-growing form of the elderberry (*Sambucus nigra* L.) in

- the świętokrzyski national park. Journal of Fruit and Ornamental Plant Research 13:79-89.
- Winter C., Resly E., Nuss G. 1962. Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs. Merch institute for therapeutique research, West Point (27849):544-547.
- Wisastra R., Dekker F. 2014. Inflammation, cancerand oxidatve lipoxygenase activity are intimately linked. Cancers 6:500-1521.
- Z**engina G., Sarikurkcub C., Aktumsek A., Ceylana R., Ceylan O. 2014. A comprehensive study on phytochemical characterization of *Haplophyllum myrtifolium* Boiss. Endemic to Turkey and its inhibitorypotential against key enzymes involved in Alzheimer, skin diseases and type II diabetes. Industrial Crops and Products 53:244-251.
- Zhang L., Hogan S., Li J., Canning C., Zheng S., Zhou K. 2011. Grape skin extract inhibits mammalian intestinal α -glucosidase activityand suppresses postprandial glyceimic response in streptozocin-treated mice. Food Chemistry 126:466-471.
- Zielinska-Wasielica J., Olejnik A., Kowalska, K., Olkowicz, M., Dembczynski R. 2019. Elderberry (*Sambucus nigra L.*) Fruit Extract Alleviates Oxidative Stress, Insulin Resistance, and Inflammation in Hypertrophied 3T3-L1 Adipocytes and Activated RAW 264.7 Macrophages. Foods 8:1-326.

ملخص

تستخدم النباتات الطبية على نطاق واسع في الطب التقليدي في جميع أنحاء العالم للتخفيف من الأمراض والحفاظ على صحة الإنسان، بما في ذلك *Sambucus nigra L.* وهي تنتمي إلى عائلة *Adoxaceae* وتعرف باسم البلسان الأسود، من أصل أوروبي. في عملنا، قمنا بدراسة ومقارنة العمل المنجز على هذا النبات، سواء في الجسم الحي أو في المختبر، لتقييم خصائصه البيولوجية المضادة للالتهابات ومضادة لمرض السكر. أظهرت النتائج أن مستخلصات نبات البلسان لها قيمة علاجية كبيرة بسبب غناها بالمركبات الفعالة بما في ذلك البوليفينول. منعت المستخلصات النباتية تعبير وإفراز الوسطاء المؤيدين للالتهابات والوسطاء الآخرين مثل NO و PGE2 وتعزز زيادة IL-10. لديهم أيضًا تأثيرًا مخفضًا لسكر الدم يشبه الأنسولين عن طريق زيادة امتصاص الجلوكوز وتعبير GLUT4 وتثبيط إنزيمات الجهاز الهضمي.

الكلمات المفتاحية: *Sambucus nigra L.*، البلسان، مضاد للالتهاب، مضاد لمرض السكر، بوليفينول.

Résumé

Les plantes médicinales sont largement utilisées en médecine traditionnelle dans le monde entier pour soulager des maladies et maintenir la santé humaine, notamment *Sambucus nigra L.* Il appartient à la famille des *Adoxaceae* et est connu sous le nom de sureau noir, d'origine européenne. Dans notre travail, nous avons étudié et comparé les travaux réalisés sur cette plante que ce soit *in vivo* ou *in vitro* pour évaluer ses propriétés biologiques anti-inflammatoire et antidiabétique. Les résultats ont montré que les extraits de sureau ont une grande valeur thérapeutique en raison de leur richesse en composés actifs dont les polyphénols. Les extraits de la plante inhibent l'expression et la sécrétion des médiateurs pro-inflammatoires et d'autres médiateurs comme NO, PGE2 et favorisent l'augmentation de l'IL-10. Ils possèdent en outre, un effet hypoglycémiant analogue à l'insuline en augmentant l'absorbance du glucose, l'expression de GLUT4 et en inhibant les enzymes digestives.

Mots clés : *Sambucus nigra L.*, sureau, anti-inflammatoire, antidiabétique, les polyphénols.

Abstract

Medicinal plants are widely used in traditional medicine all over the world to alleviate diseases and maintain human health, including *Sambucus nigra L.* It belongs to the family *Adoxaceae* and is known as black elderberry, of European origin. In our work, we studied and compared the works carried out on this plant, both *in vivo* and *in vitro* to evaluate its anti-inflammatory and anti-diabetic biological properties. The results showed that the extracts of elderberry have a great therapeutic value due to their richness in active compounds including polyphenols. The extracts of the plant inhibit the expression and secretion of pro-inflammatory mediators and other mediators such as NO, PGE2 and promote the increase of IL-10. They also have an insulin-like hypoglycemic effect by increasing glucose absorbance, GLUT4 expression and inhibiting digestive enzymes.

Keywords: *Sambucus nigra L.*, elderberry, anti-inflammatory, anti-diabetic, polyphenols.