



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République algérienne démocratique et populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université des frères Mentouri Constantine

جامعة الاخوة منتوري

Faculté des sciences de la Nature et de la vie

كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Département de Biochimie et Biologie Moléculaire et Cellulaire

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie

***Etude de l'activité antidiabétique d'une
plante endémique du genre Inula.***

Présenté et soutenu par : **SAADNA Racha**

DIDI Rima

Jury d'évaluation

Président : Mme. Dr. Leila Bennamoun (MCB-UFM Constantine).

Rapporteur : Mme. Dr. Nacera BAALI(MCB-UFM Constantine).

Examineur : Mme. Dr. Salha Bouzid (MCB-UFM Constantine).

Année universitaire

2020-2021



Remerciements

Alhamdo li Allah, qui nous a éclairé les voies de la science et de la connaissance et qui nous a aidés à compléter ce projet de fin d'étude.

*Nous tenons à vous exprimer notre sincère gratitude et plus vifs remerciements à notre encadreur **Mme. Nacera BAALI** « Maitre de Conférence A- Université Frères Mentouri, Constantine ». Nous avons apprécié la diligence et la conscience professionnelle avec laquelle vous nous avez accompagnés dans la réalisation de ce travail durant cette période délicate de pandémie.*

*Que Mesdames **Dr. L. Bennamoun** et **Dr. S. Bouzid** les membres de jury trouvent ici l'expression de notre profond respect et de nos remerciements les plus sincères pour l'intérêt qu'ils portent pour juger ce modeste travail.*

Nous tenons également à remercier tous les enseignants de la faculté des sciences de la nature et de la vie (SNV) de l'Université Frère Mentouré - constantine, spécialement les enseignants qui ont contribué à notre formation en BIOCHIMIE. Nos remerciements vont également à tous les membres du Laboratoires du Biochimie et l'animalerie de notre faculté SNV.

En fin, un très grande merci à tous les étudiants de notre promotion

« BIOCHIMIE ».

Résumé

Le diabète est une maladie silencieuse à conséquences graves et compliquées. Il se caractérise par une hyperglycémie chronique et une perturbation métaboliques. Pour contrôler l'hyperglycémie, de nombreux remèdes traditionnels ont été utilisés, parmi lesquels les plantes médicinales occupent une place importante. L'objectif de cette étude et l'évaluation de l'effet anti-oxydant et antidiabétique de l'extrait butanolique de la plantes *l'inula Sp.* chez les rats rendus diabétiques). Nous avons également quantifié les polyphénols totaux et la capacité antioxydant totale de cet extrait. Les résultats obtenus montrent une correction des taux de la glycémie, des triglycérides et du cholestérol chez les rats traités par 400mg/kg de l'extrait par rapport aux rats diabétiques. Le traitement des rats par l'extrait a également prévient la perte du poids par rapport aux rats diabétogènes. L'extrait a montré un taux de polyphénols totaux important et une capacité antioxydant total intéressante. La propriété anti-oxydante et hypo-glycémiant de l'extrait peut être liée principalement à leur teneur en polyphénols.

Mots clés: diabète, hypoglycémie, polyphénols, antioxydant

Abstract

Diabetes is a silent disease with serious and complicated consequences. It is characterized by chronic hyperglycemia and metabolic disturbances. To control hyperglycemia, many traditional remedies have been used, among which medicinal plants occupy an important place. The objective of this study is to evaluate the anti-oxidant and anti-diabetic effect of the butanolic extract of the plant *inula Sp.* in diabetic rats . We also quantified the total polyphenols and the total antioxidant capacity of this extract. The results obtained show a correction of the levels of glycemia, triglycerides and cholesterol in the rats treated with the 400 mg/kg of extract compared to the rats. Treatment of rats with the extract also prevented weight loss compared to diabetic rats. The extract showed a high level of total polyphenols (207mgGA / g) and an interesting total antioxidant capacity. The anti-oxidant and hypoglycemic property of the extract can be linked mainly to their polyphenol content.

Key words: diabetes, hypoglycemia, polyphenols, anti-oxydant

ملخص

مرض السكري مرض صامت له عواقب وخيمة ومعقدة. يتميز بارتفاع سكر الدم المزمن واضطراب التمثيل الغذائي. للسيطرة على ارتفاع السكر في الدم ، تم استخدام العديد من العلاجات التقليدية ، من بينها العلاجات العشبية التي تحتل مكانة مهمة. الهدف من هذه الدراسة هو تقييم التأثير المضاد للأكسدة والمضاد للسكري لمستخلص نبات البوتانول في الفئران المصابة بداء السكري). قمنا أيضاً بتحديد إجمالي مادة البوليفينول وإجمالي قدرة مضادات الأكسدة لهذا المستخلص. أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها تصحيح مستويات السكر في الدم والدهون الثلاثية والكوليسترول في الفئران المعالجة بـ 400 مجم / كجم من المستخلص مقارنة بالفئران المصابة بداء السكري. كما أدى علاج الفئران بالمستخلص إلى منع فقدان الوزن مقارنة بالفئران المسببة لمرض السكري. أظهر المستخلص مستوى عالٍ من البوليفينول الكلي (207 ملجم / جم) وقدرة إجمالية مثيرة للاهتمام من مضادات الأكسدة. يمكن أن ترتبط الخاصية المضادة للأكسدة ونقص السكر في الدم في المستخلص بشكل أساسي بمحتواها من البوليفينول

الكلمات المفتاحية: السكري ، نقص السكر في الدم ، البوليفينول ، مضادات الأكسدة

Liste des abréviations

ABTS : Acide 2,2'-azino-bis(3-éthylbenzothiazoline-6 sulphonique

AGES : Advanced glycation end products

AMPK : Protéine kinase AMP- dépendante

BMI : Body mass index

CCK : Cholécystokinine

DID : Diabète insulino dépendant

DNID : Diabète non insulino dépendant

DPPH : 2,2-diphényle-1-picrylhydrazyl.

DT1 : Diabète de type 1

DT2 : Diabète de type 2

ERO : Espèces réactives de l'azote

G3P : glycerol-3-phosphate

GIP : Glucose-dépendant insulintropic polypeptide

GLP-1 : Glucagon like peptide -1

GLP-1 :Glucagon_like peptide_1

GLUT2 : Glucose Transporteur

GOD : Le glucose oxydase

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale

IMC : Indice de masse corporelle

LADA : Latent autoimmune diabètes in adults

MHC : Complexe majeur d'histocompatibilité

PDX1 : Pancreatic and duodenal homeobox 1

SGLT2 : Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2

VHC : Virus l'hépatite C

Liste des Figures et Tableaux

Figure 1. Développement embryonnaire du pancréas humain	2
Figure 2. Segmentation et vascularisation du pancréas humain	4
Figure 3. Organisation du pancréas humain	6
Figure 4. Association entre les facteurs de risques	21
Figure 5. Rôle du dysfonctionnement mitochondrial	27
Figure 6. Perturbations des fonctions des organes ciblés à l'hyperglycémie.....	32
Figure 7. Biosynthèse et sécrétion d'insuline.....	34
Figure 8. Mécanismes d'action des différents médicaments anti- diabétique	37
Figure 9. Voies communes de la biosynthèse des différents métabolites secondaires.....	44
Figure 10. Classification des polyphénols.....	46
Figure 11. Effet antioxydant de la quercétine <i>via à vis</i> de l'anion superoxyde.....	47
Figure 12. Action antidiabétique de polyphénols de Mongolian Oak	48
Figure 13. Mécanismes d'action antidiabétique des polyphénols	49
Figure 14 : Capacité antioxydante totale.....	54
Figure 15 : Effets des traitements sur la variation pondérale des rats.....	58
Figure 16 : Effet de traitements sur les taux de la glycémie, des TG et du cholestérol.....	60
Tableau 1 : Classification du risque pour la santé en fonction de (IMC)	19
Tableau 2 : Caractéristiques cliniques des diabètes de types 1 et 2.....	25
Tableau 3 : Cibles moléculaires des antidiabétiques oraux.....	40

Partie Bibliographie

1. Rappel embryologique

Le pancréas est issu de l'entoblaste de l'intestin antérieur par un diverticule (ou bourgeon) dorsal et un diverticule ventral qui se forment respectivement aux 26 et 29^{ème} jours de la vie embryonnaire. L'ébauche dorsale se développe dans le mésogastre postérieur et l'ébauche ventrale se développe dans le mésogastre ventral. A la 5^{ème} semaine, le développement de l'ébauche hépatique ainsi que les rotations de l'intestin antérieur et moyen attirent le bourgeon pancréatique ventral qui migre sous et en arrière du bourgeon dorsal (**Sambathkumar et al., 2018**). Les deux ébauches ventrale et dorsale s'accolent et fusionnent pour donner le pancréas définitif au cours de la 7^{ème} semaine. Le bourgeon pancréatique ventral forme la partie postérieure et inférieure de la tête et le processus uncinatus (crochet). Le bourgeon pancréatique dorsal donne la partie supérieure et antérieure de la tête, l'isthme, le corps et la queue du pancréas. Les canaux des bourgeons ventral et dorsal s'anastomosent également afin de donner la disposition adulte : le conduit pancréatique commun ou canal de Wirsung et le conduit pancréatique accessoire, ou canal de Santorin (**Tadokoro et al., 2011**). La **Figure1** représente le développement embryonnaire du pancréas humain.

Dans le pancréas humain, les cellules endocrines peuvent être détectées vers les 7–8^{ème} semaines de gestation. Les cellules exprimant l'insuline sont les premières à apparaître et elles restent la population de cellules endocrines dominante au cours du premier trimestre. Les cellules exprimant le glucagon et les cellules exprimant la somatostatine émergent à la 8^e semaine de gestation, tandis que le polypeptide pancréatique et les cellules exprimant la ghréline apparaissent à la 9^{ème} semaine (**Brandon et al., 2019 ; Kbaier and Agostini, 2012**). Les voies de signalisation qui régulent le développement du pancréas humain sont complexes. Le bon développement du pancréas et la différenciation des cellules endocrines nécessitent la réalisation de plusieurs étapes successives. D'une part, des signaux issus des structures mésodermes avoisinantes participeront à la spécification du territoire présomptif du pancreas, en inhibant dans cette région de l'endoderme l'expression de *Sonic hedgehog* (Shh), et permettront la croissance et le développement des bourgeons pancréatiques. D'autre part, l'expression successive de différents facteurs de transcription dans l'épithélium pancréatique orientera le devenir des cellules au cours du processus de différenciation (**Guillemain and Filhoulaud, 2009**).

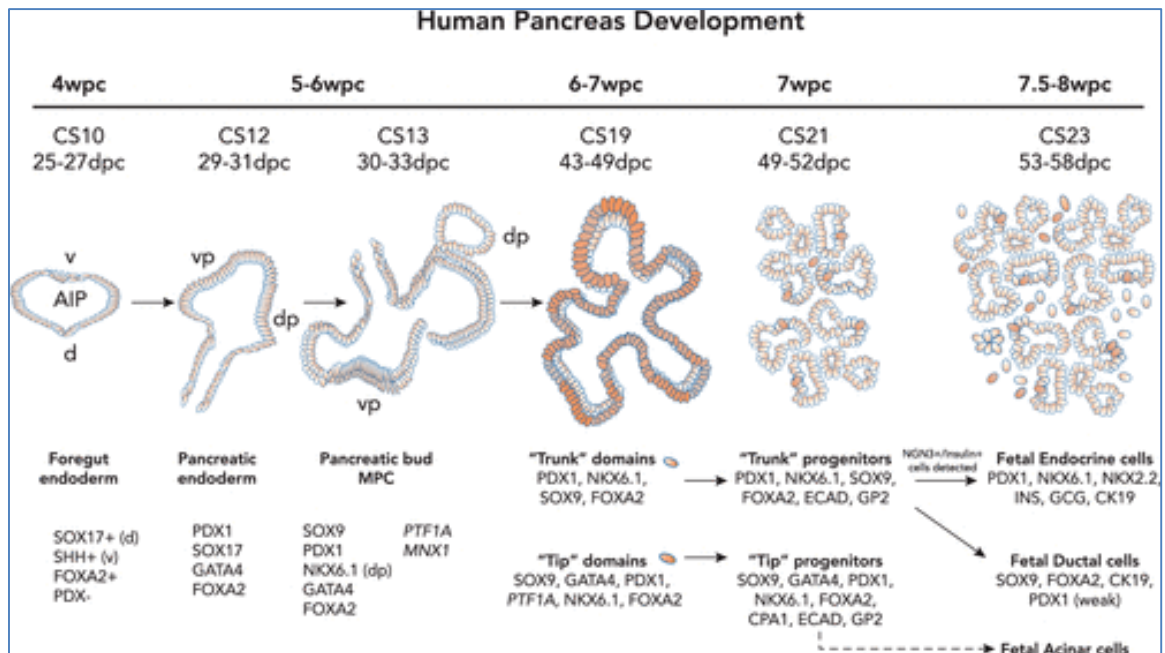


Figure 1 : Développement embryonnaire du pancréas humain (Sambathkumar *et al.*, 2018)

L'ensemble des types cellulaires constituant le pancréas sont issus de progéniteurs communs. L'apparition de ces progéniteurs communs au cours du développement, exprimant le facteur de transcription PDX1 (Pancreatic and Duodenal Homeobox 1), marque le début du bourgeonnement embryonnaire pancréatique. Au cours des transitions primaires puis secondaires, des processus de prolifération et différenciation permettent la génération des différents lignages cellulaires pancréatiques. A la cinquième semaine de gestation, les bourgeons pancréatiques veineux et dorsaux sont marqués par plusieurs facteurs de transcription nécessaires au développement pancréatique: PDX1, GATA binding protein 4 and 6 (of the GATA family) and SOX9 (Scharfmann, 2003). À partir de la huitième semaine de gestation, les cellules du canal pancréatique peuvent être caractérisées par la présence de SOX9, FOXA2 et PDX1 (Brandon *et al.*, 2019). Dans les cellules endocrines, en particulier dans la cellule bêta en développement, l'expression de NEUROG3 augmente. Les cellules acineuses, qui se différencient des cellules du bourgeon pancréatique dans une lignée cellulaire distincte, ont des niveaux de GATA4 significatifs (Nobecourt-upuy *et al.*, 2003).

2. Rappel anatomique

Le pancréas est un organe localisé au niveau de l'abdomen. Il est logé derrière l'estomac et à l'avant des premières et deuxièmes vertèbres lombaires (L1 et L2). Il est en contact direct avec l'intestin, et à proximité de la rate. Il a une couleur jaune rosée. Bien qu'il ait une consistance ferme, cet organe reste fragile (Quentin, 2017). Le pancréas est situé en arrière de l'estomac, et s'étend depuis le duodénum en direction de la rate. Sur la face antérieure se fixe le mésocôlon transverse. La face postérieure du pancréas est accolée en majeure partie à la paroi abdominale postérieure et aux structures rétro-péritonéales par le fascia de Treitz. Ses fonctions endocrine et exocrine font de cet élément une glande amphicrine (Lafitte, 2012). Chez l'adulte humain normal et en bonne santé, le pancréas pèse environ 100 g, a une longueur de 14 à 25 cm, un volume d'environ $72,4 \pm 25,8 \text{ cm}^3$ et est à la fois lobulaire et de forme allongée. Le pancréas humain normal pousse jusqu'à environ 30 ans, avec une variabilité significative en poids ou en volume du pancréas adulte (Atkinson *et al*, 2020). Le pancréas est classiquement segmenté en 4 parties: la tête, l'isthme, le corps et la queue (Ellis, 20007 ; Whitley, 2014 ; Longnecker, 2021) :

- ✓ **La tête** du pancréas située sous le foie est bordée par le duodénum auquel elle adhère intimement. Elle est traversée par la voie biliaire principale ou canal cholédoque qui amène la bile produite par le foie jusqu'au duodénum où elle participera à la digestion des graisses.
- ✓ **L'isthme** est la partie médiane pancréas et la plus étroite située juste en avant des vaisseaux de l'intestin (artère mésentérique supérieure qui amène le sang artériel à l'intestin et veine mésentérique supérieure qui se réunit à la veine de la rate (veine splénique) pour former la veine porte qui ramène le sang veineux de l'intestin et de la rate vers le foie.
- ✓ **Le corps** du pancréas s'étend obliquement vers la gauche et le haut le haut de l'abdomen en avant du rein gauche et de la glande surrénale.
- ✓ **La queue** du pancréas constitue l'extrémité gauche du pancréas. Elle est située à proximité immédiate de la rate et de ses vaisseaux (artère et veine splénique)

Le pancréas est également pourvu de deux canaux : le canal de Wirsung et le canal de Santorini:

- ❖ **Le canal pancréatique principal (canal de Wirsung)** parcourt toute la longueur de la glande et reçoit des canaux secondaires courts qui s'abouchent perpendiculairement. Le canal de Wirsung collecte les sucs digestifs fabriqués par le pancréas pour les déverser dans le duodénum au travers d'un orifice commun avec l'abouchement de la voie biliaire avec laquelle il

se réunit au niveau de l'ampoule de Vater avant d'atteindre le duodénum par un orifice appelé papille. Dans un pancréas sain, le tissu pancréatique est fragile, mou et le canal de Wirsung a un diamètre de 1,5 à 2 mm (Elzouki *et al.*, 2012).

❖ **Le canal pancréatique accessoire (canal de Santorini)** dérive du pancréas dorsal et draine la partie haute de la tête en se terminant à la partie haute du bord interne du 2^{ème} duodénum par la papille duodénale mineure ou papille accessoire (petite caroncule) (Ellis, 2007).

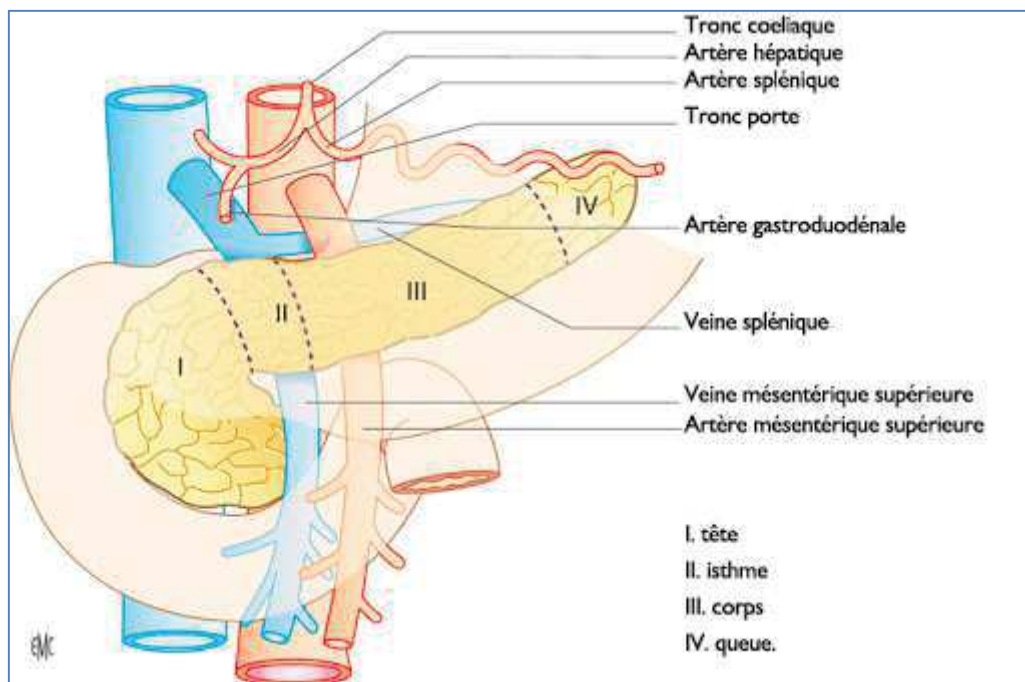


Figure 2 : Segmentation et vascularisation du pancréas humain (Longnecker, 2021).

✓ **Vascularisation** : Contrairement au foie, à la rate ou au rein, le pancréas n'est pas un organe avec un hile unique. Ainsi, la vascularisation du pancréas est complexe et nécessite une revue des principaux troncs vasculaires de la région hépatique, gastrique, pancréatique et splénique. L'apport artériel se fait via l'artère splénique et les artères pancréatico-duodénales supérieures et inférieures. Les veines correspondantes s'écoulent dans le système de portail. L'artère splénique est typiquement tortueuse et longe le bord supérieur du pancréas; la veine se trouve derrière la glande (Ellis., 2017).

✓ **Drainage lymphatique** : Les collecteurs lymphatiques du pancréas suivent les vaisseaux sanguins, et se terminent dans les ganglions pancréatico-spléniques, situés le long de l'artère splénique, ainsi que d'autres groupes ganglionnaires au niveau duodéno-pylorique. Finalement, ces ganglions se drainent dans les ganglions coeliaques, hépatiques et mésentériques supérieurs (Mahadevan, 2019).

✓ **Innervation** : Le pancréas possède un réseau complexe d'innervations parasympathiques, sympathiques et sensorielles. Il possède également un plexus nerveux intrinsèque. Les fibres sympathiques et parasympathiques sont dispersées dans les cellules acineuses pancréatiques. Les fibres parasympathiques proviennent du tronc vagal postérieur et sont sécrétrices, mais les sécrétions du pancréas L'innervation sympathique se fait via les nerfs splanchniques thoraciques T6-T10 et le plexus cœliaque (Talathi, 2021).

3. Histo-physiologie du pancreas

Le pancréas était généralement ignoré dans l'Antiquité, à la fois comme organe et comme siège de maladie. La première description du pancréas est attribuée à Herophilus. Cette glande a commencé à apparaître dans des traités médicaux distincts à partir du 16ème siècle. Il y a deux scientifiques importants dans l'histoire du pancréas. Le poing, Johann Georg Wirsung, a décrit le canal pancréatique principal en 1642, une date considérée par beaucoup comme le début de la pancréatologie. Le second, Claude Bernard, décrit la fonction exocrine pancréatique entre 1849 et 1856 et est considéré comme le père de la physiologie pancréatique (Busnardo *et al.*, 1983). En 1922, Banting et Best ont obtenu de l'isletine et ont démontré la capacité de la substance à amener un chien à se remettre du coma diabétique. En 1927, le premier cas d'hyperinsulinisme dû à une tumeur des cellules des îlots a été signalé. Vingt-huit ans plus tard, Zollinger et Ellison ont décrit deux patients atteints d'ulcère gastro-duodéal inhabituellement sévère, tous deux atteints de tumeurs non sécrétrices d'insuline des îlots pancréatiques. Par la suite, la gastrine a été isolée en tant qu'hormone responsable de ce syndrome. En mars 1940, le Dr O. Whipple a réalisé la première pancréatico-duodénectomie en un temps enregistrée (Navarro, 2014). Le pancréas est constitué de lobules dispersés en grappe autour des canaux excréteurs pancréatiques. Ces lobules sont constitués d'acini (98%) d'une unité élémentaire exocrine qui va produire le suc pancréatique et d'îlots cellulaires de Langherans (2%) sécréteurs hormones. Chaque type cellulaire (alpha, bêta, delta...) est impliqué dans l'élaboration d'une

hormone différente (Versier, 2003). Le pancréas est composé de deux parties : le pancréas exocrine (qui sécrète les enzymes digestives) et le pancréas endocrine (qui produit les hormones pancréatiques). **Figure 3** représente l'organisation du pancréas humain.

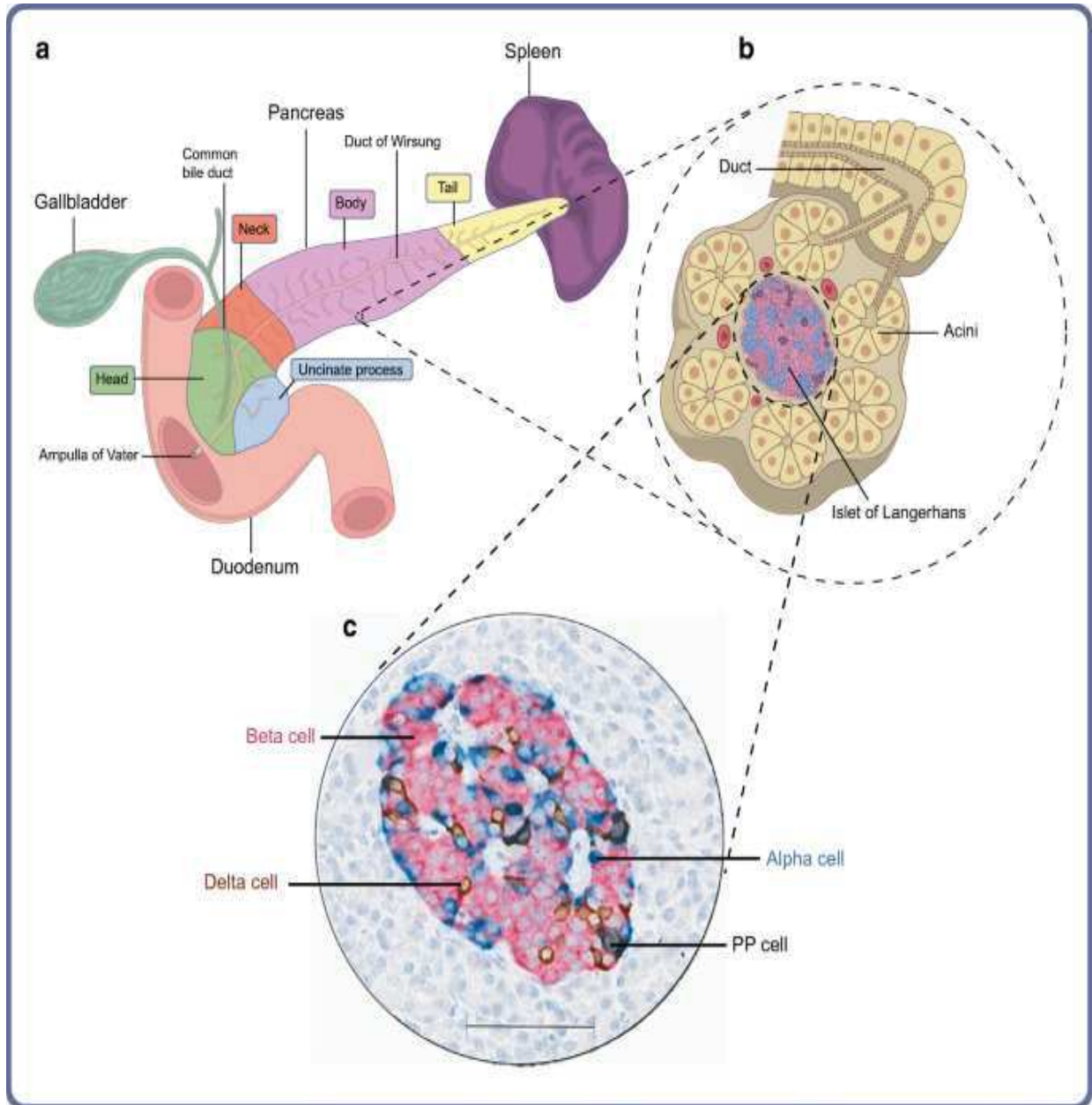


Figure 3 : Organisation du pancréas humain (Atkinson *et al.*, 2020)

3.1. Pancréas endocrine et sécrétion d'insuline

Le pancréas endocrine, qui contrôle l'homéostasie du glucose, est organisé en microorganes, les îlots de Langerhans, dispersés dans l'ensemble du tissu pancréatique et composés de cinq types cellulaires sécrétrices. Les îlots de Langerhans sont de petits amas cellulaires tunnelisés par un très abondant réseau de capillaires sanguins fenêtrés. Ce sont des formations nodulaires arrondies, de tailles et de nombres variables, réticulées avec des cordons anastomoses séparés par un tissu conjonctif peu abondant. On retrouve également des jonctions communicantes et des desmosomes entre les cellules et une innervation sympathique et parasympathique très riche. Les îlots de Langerhans sont composés de différents types cellulaires et la proportion de ces cellules varie selon la localisation de l'îlot dans le pancréas (**Elzouki, 2012**). De même, ces cellules se distinguent par l'hormone qu'elles secrètent (insuline, glucagon, somatostatine et polypeptide pancréatique). Elles possèdent les mêmes caractères généraux que les cellules sécrétrices d'hormones peptidiques. Les cellules sécrétrices sont polyédriques avec un noyau central riche en euchromatine, un cytoplasme homogène, des organites développés et des grains très petits. La cellule endocrine est séparée de capillaires fenêtrés par une double membrane basale. Les cellules composantes des îlots langerhans sont (**Ravassard et al., 2012 ; Grosfeld, 2013 ; Marie, 2012**) :

- Les cellules de A/ α (70%) contiennent du glucagon et sa pré-hormone la glicentine. Le glucagon, sécrété par les cellules alpha des îlots de Langerhans, qui permet d'augmenter le taux de glucose dans le sang.
- Les cellules B/ β (20%) contiennent de l'insuline (stockée avec du Zinc) et de l'amyline modulant la sécrétion insulinaire. L'insuline qui permet de diminuer le taux de glucose dans le sang.
- Les cellules D/ δ (5-10%) qui produisent la somatostatine
- Les cellules PP ou F (1-2%) qui produisent le polypeptide pancréatique

Malgré la fonction et la morphologie contrastées, les différents types de cellules sont adjacents, ce qui permet au pancréas d'accomplir à la fois une fonction exocrine et endocrine. Le pancréas endocrinien, qui ne comprend que 2% de la masse pancréatique adulte, est organisé en îlots de Langerhans constitués de cinq sous-types cellulaires - α , β , δ , ϵ et PP - sécrétant du glucagon, de l'insuline, de la somatostatine, de la ghréline et les hormones polypeptidiques, respectivement. Le tissu exocrine, en revanche, qui forme près de 98% de la masse pancréatique adulte, est composé de cellules épithéliales acineuses et canalaire (**Fusco et al., 2019**).

Les cellules B du pancréas sécrètent l'insuline en réponse à une augmentation de la glycémie dans le sang. Ces cellules communiquent par des jonctions gap formées par la connexine 36 (Cx36). Plusieurs observations indiquent que ce couplage est impliqué dans le contrôle de la sécrétion d'insuline. Par exemple, des lignées cellulaires n'exprimant pas de Cx36 ne sécrètent pas l'insuline de façon normale. De même, les cellules B isolées présentent un taux de transcription du gène de l'insuline et une réponse aux glucoses diminués, deux défauts qui sont corrigés lorsque les contacts cellulaires sont rétablis (**Haefliger et al., 2005**). De plus, des agents pharmacologiques inhibant le couplage fonctionnel abolissent la sécrétion d'insuline induite par le glucose. Des études expérimentales suggèrent que des taux précis de Cx36 assurent la coordination de l'ensemble des cellules b des îlots de Langerhans, et permettent une sécrétion synchrone et contrôlée d'insuline. Ces altérations sont comparables à celles observées chez des patients atteints d'un diabète de type 2, ce qui démontre que la signalisation dépendante des canaux jonctionnels formés de Cx36 est essentielle pour le contrôle de la sécrétion d'insuline (**Vieira et al., 2013**). L'étude de la cellule bêta humaine est importante pour comprendre non seulement leur fonctionnement mais aussi la physiopathologie des diabètes. L'accès à des cellules bêta humaines primaires est cependant extrêmement difficile. Il est donc nécessaire de disposer d'une source illimitée de telles cellules, ce que permet par exemple la production de lignées immortalisées. Ces lignées seront utiles pour le développement de nouvelles thérapies, soit pharmacologiques soit basées sur la transplantation de cellules. Au cours des trente dernières années, de nombreux groupes de recherche ont tenté de dériver des lignées de cellules bêta humaines, sans succès. Des travaux ont récemment développé une technologie originale qui nous a permis de générer la lignée EndoC- β H1 qui présente les caractéristiques fonctionnelles des cellules bêta humaines (**Ravassard et al., 2012**)

3.2. Pancréas exocrine

La portion exocrine est directement impliquée dans les processus de la digestion. Le pancréas exocrine humain déverse quotidiennement dans le duodénum environ 1 l de suc pancréatique riche en enzymes digestives et en bicarbonates. Le pancréas exocrine est formé de deux types cellulaires, les cellules acineuses et les cellules canalaire ou ductales. En effet, certaines cellules pancréatiques (cellules acineuses) regroupées en grappes fabriquent des enzymes digestives responsables de la digestion des protéines, des triglycérides et des glucides alimentaires qu'elles déversent dans de petits canaux. Ces canaux sont eux-mêmes bordés par des cellules (cellules tubulaires aussi appelées canaliculaires) qui produisent une solution alcaline,

les ions bicarbonates. Ces deux types de sécrétions, bicarbonates et enzymes digestifs, forment le suc pancréatique (**Dufresne, 2012**).

➤ **Les acini pancréatiques**

Ils sont faits de cellules glandulaires possédant toutes les caractéristiques morphologiques des cellules sécrétrices de protéines. Le contenu enzymatique des vésicules de sécrétion est fait de protéases (trypsinogène, chymotrypsinogène, carbosylpolypeptidase), de lipase et d'amylase ; il est déversé dans la lumière de l'acinus par un mécanisme d'exocytose. Les cellules acineuses pancréatiques ont pour fonction de synthétiser les enzymes digestives (trypsinogène, chymotrypsinogène, carbosylpolypeptidase), le lipase et l'amylase) ainsi qu'un fluide primaire riche en NaCl qui permet le maintien en solution et facilite le transport des enzymes qu'elles sécrètent (**Ravassard et al ., 2012**). La sécrétion de cette solution riche en ions chlore nécessite la distribution polarisée de plusieurs transporteurs et canaux ioniques en particulier l'expression d'un canal chlore localisé à la membrane apicale. La composition de ce fluide primaire est par la suite fortement modifiée dans le système canalaire. Les cellules acineuses sécrètent les enzymes responsables de la dégradation des aliments, tandis que les cellules épithéliales tapissant les canaux pancréatiques sécrètent du liquide et du bicarbonate qui rendent le pH de la lumière duodénale alcalin. Ceci fournit le milieu optimal pour l'activité enzymatique (**Navarro , 2014**).

➤ **Les canaux excréteurs**

Ils forment un système de conduits ramifiés. Faisant suite aux acinus sous le nom de canaux intercalaires, ils deviennent ensuite intralobulaires puis des canaux interlobulaires qui se réunissent enfin en canaux collecteurs (canal de Wirsung et canal de Santorini. Les cellules canalaire ont pour fonction de sécréter une fraction importante de la sécrétion hydroélectrolytique, riche en bicarbonate, pour réguler le pH du suc pancréatique (**Bernard et al ., 2016**). La sécrétion de bicarbonate est un mécanisme complexe faisant intervenir de nombreux transporteurs et canaux ioniques (**Vaysse, 2005**). À la suite d'une stimulation hormonale adéquate, le pancréas sécrète des enzymes capables de conduire à la digestion complète des aliments. Ces enzymes sont majoritairement des endo- et exopeptidases, des enzymes lipolytiques et amylolytiques agissant respectivement sur les protéines, les lipides et les sucres. Ces enzymes sont généralement sécrétées sous forme de proenzymes ou zymogènes inactifs et dont l'activation intervient lors de leur arrivée dans le duodénum (**Ravassard et al .,**

2012). La sécrétion pancréatique exocrine est régulée par des hormones gastro-intestinales et pancréatiques qui ont soit une action stimulatrice (sécrétine, cholécystokinine [CCK], neurotensine, motiline), soit inhibitrice (somatostatine, polypeptide pancréatique, PYY) (Bernard *et al.*, 2016). Les sécrétions exocrines pancréatiques sont sous contrôle neuronal et hormonal. La phase neurale est méditée par une stimulation vagale et entraîne la mobilisation d'enzymes des cellules acineuses vers les canaux (Dufresne, 2016). La phase hormonale est déclenchée par le passage du contenu gastrique acide dans la lumière duodénale et entraîne la libération de sécrétine par la muqueuse duodénale. La sécrétine stimule la sécrétion de bicarbonate et de liquides. Les produits hydrolytiques des protéines et des graisses stimulent la libération de cholécystokinine (pancréozymine), bombésine et neurotensine. Ceux-ci, à leur tour, stimulent la libération des enzymes pancréatiques trypsinogène, chymotrypsinogène, procarboxypeptidase, amylase, colipase et lipase. (Elzouki *et al.*, 2012).

4. Pathologie du pancréas

Au cours du développement embryonnaire, l'induction séquentielle et l'action régulée de nombreux facteurs et signaux permettent la différenciation de tous les types cellulaires qui composent le pancréas. Une découverte majeure de la dernière décennie a été la démonstration qu'à l'âge adulte, les cellules pancréatiques différenciées sont en fait très plastiques. Cette propriété pourrait permettre de comprendre comment débute l'adénocarcinome pancréatique et ouvre également de nouvelles perspectives pour le traitement du diabète (Dufresne, 2012).

4.1. Les signes exocrines

Lorsque la fonction exocrine est impactée, les symptômes principaux sont bien sûr digestifs. Il s'agit principalement de perturbations du transit, avec des selles molles, éventuellement grasses, nauséabondes ou contenant des débris végétaux incomplètement digérés, des ballonnements, des gaz intestinaux. La difficulté est que ce type de symptômes se retrouve dans de nombreuses autres problématiques. Il n'est donc pas toujours évident d'en cerner l'origine. Si l'on passe à côté et que la situation s'installe sur du moyen à long terme, le risque de malnutrition est réel. Dans la mesure où les sécrétions pancréatiques permettent la digestion correcte de protéines, lipides et glucides, toute déficience prolongée a un impact direct sur la qualité des assimilations, entraînant de probables carences et des répercussions multiples (Ravassard *et al.*, 2012).

4.2. Les signes endocrines

En revanche, lorsque c'est la fonction endocrine qui fait défaut, les perturbations ressenties concernent la mauvaise gestion par l'organisme du taux de glucose sanguin. Nous pourrions trouver une tendance à l'hypoglycémie et ses classiques coups de pompe autour de 10 h 30 – 11 h et de 16 h – 17 h. Le réflexe des hypoglycémiques est souvent de consommer un peu de sucres rapides pour se requinquer, une grave erreur qui ne fait que fatiguer encore un peu plus leur pancréas et raccourcir par là même la durée entre les repas et les crises d'hypoglycémie. Au départ, elle arrive environ trois à quatre heures après la prise alimentaire, mais plus l'organe s'épuise et plus ce laps de temps diminue ; on rentre alors dans un cycle de destruction pancréatique progressive, qui pourra déboucher à terme sur un diabète de type 2 (**Bernard, 2016**).

➤ Le diabète de type 2

Lorsque le pancréas est suffisamment abîmé pour ne plus pouvoir assurer une sécrétion d'insuline correcte, apparaît le diabète dit « de type 2 », caractérisé par une hyperglycémie régulière, c'est-à-dire un taux de glucose sanguin au-dessus de la norme, qui va provoquer dans le sang un phénomène appelé « glycation » des protéines. Cette réaction ressemble à une caramélisation des protéines, engendrant des composés nommés « produits de Maillard » ou AGEs (*Advanced glycation end products*) (**Menini et al., 2021**). L'importance de cette transformation est dépendante à la fois de l'intensité et de la durée de l'hyperglycémie. Ces AGEs sont particulièrement agressifs contre le système circulatoire, avec des conséquences oculaires ou rénales, par exemple (**Marshall, 2020**). Si cette glycation est présente lors d'une grossesse, elle peut entraîner des perturbations de la réplication de l'ADN, donnant lieu à d'éventuelles malformations foetales. (**Vieira et al., 2013**) . Le diabète de type I est la conséquence d'une destruction auto-immune des cellules β alors que le diabète de type II résulte de la combinaison d'une résistance à l'insuline et d'une sécrétion d'insuline inadéquate. Ainsi, pour les deux formes de diabète, la masse fonctionnelle de cellules β n'est pas suffisante pour le contrôle de la glycémie. Ces deux pathologies touchent aujourd'hui près de 200 millions de personnes dans le monde (**Ravassard et al., 2012**) .

➤ **La pancréatite**

La pancréatite est une inflammation du pancréas, provoquée le plus souvent par l'abus d'alcool ou l'obstruction des voies d'évacuation (ampoule de Vater, sphincter d'Oddi). Elle peut être aiguë ou chronique. La pancréatite chronique : entraîne une destruction fonctionnelle de la glande. Un des plus grands pourvoyeurs est l'alcoolisme chronique. Les îlots de Langerhans sont également détruits. La seconde conséquence à un stade évolué est le diabète (**Fusco et al., 2019**). La pancréatite aiguë provient d'une activation anormale des enzymes pancréatiques au sein de la glande (canaux excréteurs). La particularité est que le processus ne s'arrête pas qu'au pancréas, les enzymes peuvent diffuser à tous les organes. Il y a alors un état de défaillance multi-viscérale jusqu'au décès si le processus n'est pas pris à temps. Ces cas peuvent être aussi plus rarement la conséquence d'un alcoolisme chronique aiguë ou d'origine biliaire : des calculs dans la vésicule biliaire qui ont migré, se bloquent au niveau de l'ampoule de Vater. Le suc pancréatique ne peut plus s'écouler, il y a alors inflammation et activation anormale des enzymes qui aboutit à une pancréatite aiguë (**Whitley, 2014**).

➤ **Adénocarcinome pancréatique**

Il existe trois types de lésions précancéreuses : la néoplasie intra-épithéliale pancréatique, la tumeur intracanaulaire papillaire et mucineuse du pancréas et le cystadénome mucineux . Ces différentes caractéristiques sont associées à un pronostic et une présentation clinique très différents (**Mestier et al ., 2017**). Facteurs de risque de l'adénocarcinome pancréatique sont nombreux. Le seul facteur de risque exogène clairement établi pour l'adénocarcinome pancréatique est le tabac, que ce soit par consommation active ou passive. Il semble y avoir un effet synergique en cas d'affections génétiques prédisposantes pancréatite chronique héréditaire, cancer pancréatique familial) (**Dio, 2000**). Le rôle des autres facteurs alimentaires ou le café demeure très discuté. Les affections pancréatiques prédisposant à un risque endogène de cancer du pancréas sont le diabète, la pancréatite chronique alcoolique (< 5 % de risque après 20 ans d'évolution), la pancréatite chronique héréditaire avec un risque cumulé proche de 40 % à 50 ans (**Bernades 2001**).

1. Définition du diabète et Données épidémiologiques

De plus en plus de personnes sont touchés par ce fléau, que l'on n'hésite pas à qualifier maintenant de pandémie. En effet, le diabète peut être considéré comme une maladie émergente. Cette maladie se développe de manière épidémique depuis quelques décennies et sa prévalence augmente fortement et rapidement dans tous les pays, principalement dans les pays industrialisés, mais aussi dans les pays pauvres (**Figure 4**). Le diabète est un trouble métabolique caractérisé par la présence d'une hyperglycémie attribuable à une réduction de la sécrétion d'insuline ou de l'action de l'insuline, ou les deux (**Blickle, 2014**). L'hyperglycémie chronique liée au diabète est associée à des complications microvasculaires à long terme assez spécifiques touchant les yeux, les reins et les nerfs, ainsi qu'à un risque accru de maladie cardiovasculaire. Les critères diagnostiques du diabète sont fondés sur les seuils de glycémie associés aux maladies microvasculaires, la rétinopathie en particulier (**Punthakee et al., 2018**). Le diabète est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. Il en résulte une concentration accrue de glucose dans le sang (hyperglycémie). Les valeurs seuils de la glycémie permettant de définir le diabète reposent sur l'analyse épidémiologique de la prévalence de sa complication considérée comme la plus spécifique, la rétinopathie diabétique (**Ralph and De Fronzo, 2004**). Il existe actuellement trois façons de définir le diabète (**Orban and Ichai, 2008**) :

- la mise en évidence d'une glycémie casuelle ≥ 2 g/l en présence de la triade symptomatique : polyurie, polydipsie, amaigrissement ;
- l'existence d'une glycémie à jeun > 1.26 g/l (7 mmol/L), confirmée par un second prélèvement effectué à quelques jours ou semaines d'intervalle ;
- une glycémie 2 heures après charge orale de 75 g en glucose > 2 g/l (11.1 mmole/l), qui devrait en principe être confirmée à distance par un prélèvement glycémique effectué à jeun ou un deuxième test d'hyperglycémie provoquée par voie orale.

2. Types de diabète

Le diabète sucré est un désordre métabolique caractérisé par une hyperglycémie chronique et une perturbation des métabolismes glucidique, lipidique et protéique. Il résulte d'une déficience de la sécrétion et/ou de l'activité de l'insuline. La classification, basée sur l'étiologie de la maladie, distingue quatre types de diabète : type 1, type 2, diabète gestationnel et les autres types (parmi lesquels des déficiences génétiques conduisant à un déficit en insuline, des altérations génétiques des cellules bêta pancréatiques, des diabètes mitochondriaux, et plusieurs endocrinopathies ou maladies du pancréas) (**Haefliger et al., 2005**). La majorité des cas de diabète sont représentés par les diabètes de type 1 et de type 2 (respectivement environ 15 % et 80 % des cas), le reste étant constitué par des formes plus rares, telles que les diabètes MODY (« *maturity-onset diabetes of the young* ») représentant moins de 5 % des cas (**Bonnefont-Rousselot et al., 2004**).

2.1. Diabète type 1

Anciennement appelé diabète insulino-dépendant (DID) (**Belmouhoub and Hamda, 2006**). Le diabète type 1 est la maladie chronique la plus fréquente de l'enfance. Ce type de diabète correspond à une destruction des cellules bêta aboutissant à terme, à une carence de production d'insuline, il représente 5 à 10 % des cas de diabète. Le diabète de type 1 est une maladie chronique caractérisée par la destruction des cellules bêta qui produisent l'insuline dans le cadre d'une susceptibilité génétique, probablement en réaction à un facteur d'environnement qui reste encore inconnu (**Gale, 2005**). La présence d'anticorps circulants spécifiques, la susceptibilité génétique principalement associée au système MHC (major histocompatibility complex), le rôle de l'immunité cellulaire suggèrent fortement une participation auto-immune. Les autoanticorps circulants permettent de prédire la survenue d'un diabète avant l'élévation de la glycémie dans les populations à risque (**Todd and Bluestone, 2010**). De nombreuses tentatives d'intervention précoce avant ou au début du diabète clinique n'ont pas permis de ralentir la perte des cellules bêta. L'hétérogénéité des mécanismes en cause rend nécessaire la caractérisation de bio-marqueurs avant de cibler les interventions qui devront être multifactorielles, ciblant à la fois le système immunitaire et les cellules bêta (**Marchand and Thivolet, 2016**).

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune dans laquelle notre système immunitaire produit des anticorps qui détruisent les cellules bêta du pancréas productrices de l'insuline. Ce type de diabète apparaît le plus souvent dans l'enfance ou au début de l'âge adulte, chez des personnes jeunes. Dans le langage courant, on l'appelle souvent "diabète sucré" ou encore "diabète juvénile". Les personnes diabétiques de type 1 ont besoin d'injections quotidiennes d'insuline ou d'une pompe à insuline pour survivre : ce diabète est dit "insulinodépendant" (**Punthakee et al., 2018**). Le diabète de type 1 résulte principalement de la destruction des cellules bêta du pancréas attribuable à un processus à médiation immunitaire qui est probablement déclenché par des facteurs environnementaux chez les personnes génétiquement prédisposées. On peut estimer le risque de diabète de type 1 en examinant les antécédents familiaux de diabète de type 1, soit le sexe des membres de la famille atteints et l'âge qu'ils avaient quand le diabète est apparu, et en déterminant le profil immunitaire et les marqueurs génétiques du patient (**Ekoé et al., 2013**).

2.2. Diabète type 2

Le diabète type 2, anciennement nommé Diabète non insulinodépendant (DNID) est une maladie hétérogène, non auto-immune (**Perlemuteret al., 2000**). Il résulte de l'incapacité de l'organisme à réagir correctement à l'action de l'insuline aboutissant à une élévation chronique de la glycémie (hyperglycémie) liée à deux anomalies interdépendantes, l'insulino-résistance et l'insulino-déficience. Cette hyperglycémie s'accompagne par différents symptômes ; polydipsie, polyurie, asthénie, polyphagie, amaigrissement ou obésité, et des troubles de la conscience aboutissant à un coma mortel (**Bessire, 2000**). Le DNID est asymptomatique pendant de nombreuses années, près de 50% des cas ne sont pas diagnostiqués. Il débute généralement après l'âge de 40 ans et représente 90 à 95% des diabètes. En effet, la prévalence du diabète de type 2 augmente parallèlement au vieillissement, à l'urbanisation, à la sédentarisation et au développement de l'obésité (**Arbouche et al., 2012 ; Bessire, 2000**).

3. Etiologie et facteurs de risque du diabète

L'insuline est produite dans le pancréas, et lorsque le pancréas est incapable de produire ou de produire de l'insuline en très petite quantité ou que le corps ne répond pas correctement à la présence de l'hormone insuline, le diabète survient. Le diabète a plusieurs types, et chaque type a des raisons menant à son apparition, et ci-dessous nous mentionnons les causes du diabète pour chaque type.

3.1. Etiologie du diabète type 1

- **Facteurs environnementaux et génétiques**

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune aboutissant à la destruction progressive des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas. Même si le processus auto-immun, indiscutable, est de mieux en mieux connu, il reste des incertitudes, notamment concernant les facteurs déclenchant ce processus. L'hypothèse de facteurs environnementaux servant de «déclencheur» du processus auto-immunitaire chez des sujets à risque a été évoquée. La mise en évidence de marqueurs HLA de prédisposition génétique à la survenue du diabète de type 1 a été un progrès majeur dans la compréhension de cette pathologie complexe (**Hermann et al. 2003; Gillespie et al., 2004**). Cependant, toute personne présentant les marqueurs génétiques de prédisposition ne développera pas nécessairement la maladie. Par ailleurs, l'augmentation importante de la prévalence du diabète de type 1, dans certains pays, ne peut s'expliquer par la génétique. Dès lors, des facteurs environnementaux ont été évoqués comme certaines infections virales, certaines toxines alimentaires, l'allaitement artificiel des nouveau-nés ou encore une carence en vitamine D (**Pundziute-Lycka et al. 2002; Weets et al. 2002**). Or, cette vitamine permet de maintenir la tolérance du soi et de protéger contre l'auto-immunité. Il est également intéressant de noter qu'il existe un site de réponse à la vitamine D au niveau de la région promotrice de HLA-DRB1*0301. Les cellules immunitaires vont infiltrer les îlots ; cette infiltration est plus connue sous le nom d'insulite. C'est là qu'elles vont pouvoir exercer leur action cytotoxique sur les cellules β ainsi que générer un état inflammatoire chronique (**Daems et al., 2019**).

- **Infections virales**

Outre les facteurs génétiques de prédisposition au diabète insulino-dépendant, des facteurs pathogènes liés à l'environnement, en particulier viraux sont activement recherchés. Les entérovirus, dont le génome a été mis en évidence chez un certain nombre de malades

nouvellement diabétiques, sont des candidats plausibles, d'autant plus que leur responsabilité dans le déclenchement d'un diabète a été démontrée dans des modèles expérimentaux (**Geravandi et al., 2020**). Les entérovirus infectent de façon privilégiée les cellules β -pancréatiques et y diminuent la synthèse d'insuline. En outre, ils pourraient agir par mimétisme moléculaire entre certains antigènes viraux et des auto-antigènes de la cellule β -pancréatique et déclencher ainsi une maladie auto-immune (**Hober et al., 1998 ; Van Belle et al., 2011**). De plus, l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) est associée à une augmentation de l'incidence de l'insulinorésistance et du diabète sucré. Selon le niveau de l'atteinte hépatique, on évalue entre 10 % à 30 % le nombre de patients porteurs d'une infection chronique par le VHC qui présente un diabète sucré. Les troubles métaboliques associés à l'infection par le VHC seraient liés à une action directe du virus C sur les voies de signalisation de l'insuline. L'infection par le VHC augmente le niveau d'insulinorésistance indépendamment des autres anomalies du syndrome métabolique (**Petit, 2018**).

- **Facteurs immunitaires**

Le diabète de type 1 peut être associé à d'autres affections auto-immunes dont des maladies thyroïdiennes, la maladie cœliaque, et certaines formes d'anémies. Les anticorps responsables de ce processus auto-immun pathologique sont (**Allan, 2008 ; Carneir and Dumont, 2009 ; Grimaldi, 2009 ; Dubois, 2010**:

- les anticorps anti-ilôts (ICA)
- les anticorps anti-GAD : Ces anticorps sont dirigés contre une enzyme ubiquitaire mais qui est exprimée au niveau pancréatique dans les processus auto-immun dirigé contre les cellules β du pancréas.
- Les auto-anticorps anti-insuline, retrouvés surtout chez l'enfant.
- L'anticorps anti-IA2 : est un anticorps dirigé contre une phosphatase membranaire des cellules β .
-

3.2.Étiologie du diabète type 2

Le diabète de type 2 (dit non-insulinodépendant) qui est la forme la plus fréquente de diabète (90% des cas), elle se manifeste le plus fréquemment à l'âge adulte sur des sujets de 40 ans ou plus. Les facteurs de risque sont le surpoids, l'obésité et le manque d'activité physique. On peut dire que deux facteurs majeurs peuvent accroître le risque de développer un diabète de type 2.

Contrairement au diabète de type 1, le diabète de type 2 est lié à des facteurs de risques à dominante environnementale plutôt que génétique (**Slama, 2000**).

- **Obésité**

La définition de l'obésité repose sur le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) qui est le rapport entre le poids exprimé en kilogrammes et la hauteur en mètres au carré. Un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m² définit l'obésité dans les deux sexes pour l'adulte (**Amelus H., 2016**). La mesure de référence internationale actuelle est l'indice de masse corporelle (IMC) [ou indice de Quételet ou Body Mass Index (BMI)], égal au rapport du poids (en kg) sur le carré de la taille (en mètres) ($IMC = P/T^2$ en kg/m²). Ce choix repose principalement sur les associations qui existent entre, d'une part l'IMC et le pourcentage de graisse corporelle, et d'autre part l'IMC et le taux de mortalité (**Logue et al., 2011**). Ainsi, la définition de l'obésité repose avant tout sur le risque morbide et non sur la quantité absolue de masse grasse. Chez l'adulte, on considère actuellement selon **Oirie, (2009)** que:

- l'intervalle de l'IMC associé au moindre risque pour la santé est situé entre 18,5 et 24,9 kg/m² et le « surpoids » correspond un IMC compris entre 25 et 29,9 kg/m² ;
- l'obésité est définie par un IMC ≥ 30 kg/m²; - « l'obésité sévère » par un IMC > 35 kg/m² et < 40 kg/m² et « l'obésité massive » par un IMC > 40 kg/m².

L'altération de l'environnement métabolique contribue à la détérioration progressive du métabolisme glucidique et, en particulier, de la masse fonctionnelle des cellules β . L'hyperglycémie chronique, la dyslipidémie et l'excès d'acides gras et de triglycérides circulants, ainsi que des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires, associés à l'insulinorésistance, sont les caractéristiques biologiques du sujet diabétique obèse (**Wandell et al., 2014**). L'hyperglycémie chronique est toxique pour de nombreux tissus et organes, cellules β comprises (glucotoxicité). De la même manière, l'exposition chronique de la cellule β à une concentration anormalement élevée d'acides gras conduit à des altérations morphologiques et fonctionnelles (lipotoxicité), surtout si hyperlipidémie et hyperglycémie sont associées. Enfin, plusieurs études ont montré que l'obésité abdominale s'accompagne d'un état inflammatoire chronique à bas bruit qui participe à la pathogenèse de la résistance à l'insuline et du DT (**Bernard et al., 2013**). L'insulino-résistance, qui caractérise le diabète de type 2 et l'obésité, est due à une diminution de l'action de l'insuline sur ses tissus cibles (foie, tissu adipeux, muscles squelettiques). (**Tan-Chen et al., 2020**). L'excès ou la prise de poids favorisent l'accumulation

de graisse dans le territoire abdominal, marquée cliniquement par un tour de taille excessif, qui entraîne une insulino-résistance. Une sécrétion excessive d'adipokines comme le tumor necrosis factor alpha (TNF- α), l'interleukine 6, la résistine, joue peut-être aussi un rôle (Stumvoll *et al* . 2005). À l'inverse, le tissu adipeux sécrète moins d'adiponectine insulino-sensibilisatrice au cours de l'obésité (Kadowaki *et al* , 2006). **Tableau 1** représente la classification du risque pour la santé en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC).

Tableau 1 : Classification du risque pour la santé en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC) selon *Hirst. (2013)*.

Classification	Catégorie de l'IMC (kg/m ²)	Risque de développer des Problèmes de santé
Poids insuffisant	< 18,5	Accru
Poids normal	18,5 - 24,9	Moindre
Excès de poids	25,0 - 29,9	Accru
Obésité, classe I	30,0 - 34,9	Élevé
Obésité, classe II	35,0 - 39,9	Très élevé
Obésité, classe III	\geq 40,0	Extrêmement élevé

- **Âge**

La majorité des patients ont entre 55 et 75 ans : au-delà la prévalence chute du fait de la surmortalité associée à la maladie. L'allongement de l'espérance de vie joue donc un rôle dans l'épidémie de diabète, mais son apparition récente chez l'enfant rappelle durement l'importance des autres facteurs déjà cités (Sinha *et al.*, 2002). En cas d'obésité les hyperglycémies provoquées par voie orale systématiques révèlent une intolérance au glucose chez 25 % des enfants, et un diabète de type 2 chez 4 % des adolescents. L'âge s'accompagne physiologiquement d'une réduction progressive de la sécrétion d'insuline, d'une réduction de la masse maigre utilisatrice de glucose et peut-être d'une diminution de sa sensibilité à l'insuline qui favorisent toutes l'expression de la maladie (Rigalleau *et al* , 2003).

- **Glycémie**

Des études prospectives ont montré que les individus ayant des glycémies tant à jeun qu'après HGPO, juste en dessous du seuil définissant le diabète avaient un risque considérablement accru de devenir diabétique (**Lahreche et al., 2016**).

- **Facteurs génétiques**

La présence d'un diabétique de type 2 dans une famille augmente le risque de survenue du diabète chez les autres membres de cette famille, ce qui est en faveur d'une participation génétique dans l'apparition du diabète de type 2 (**Lange., 2014**). Des études montrent l'influence des différences de fond génétique sur la régulation de la sécrétion d'insuline et de son action sur ses tissus cibles, et soulignent l'importance de la notion de génomique nutritionnelle sur la susceptibilité au DT2 et sa progression et sur l'obésité. La génomique nutritionnelle étudie l'influence des macro- et micronutriments sur l'expression des gènes qui contrôlent le métabolisme et l'homéostasie énergétique (**Figure 4**) **Bernard et al., 2013**).

- **Grossesse**

Un diabète gestationnel peut se révéler dès les 24èmes semaines de grossesse, lors d'une glycémie à jeun. Cette affection, touchant 3% des femmes enceintes et disparaît en général après la grossesse. Cependant, il s'avère être un facteur de risque ultérieur de diabète de type 2. Chez la mère, au même titre que la naissance d'enfant de plus de 4 Kg. (**Grimaldi, 2000**). Le diabète gestationnel est une intolérance glucidique mise en évidence pour la première fois durant la grossesse. La prévalence de cette pathologie est très variable mais est en majoration, partout dans le monde, en relation avec l'épidémie d'obésité et de diabète. La physiopathologie du diabète gestationnel est similaire à celle du diabète de type 2 et fait intervenir une majoration de la résistance à l'insuline et par la suite un déficit de la fonction pancréatique β (**Zhu and Zhang, 2016**). La pierre angulaire du traitement reste les mesures hygiéno-dietétiques, avec recours à l'insulinothérapie en cas d'échec. Enfin, un suivi des patientes en post partum est indispensable vu le haut risque d'apparition d'un diabète dans le futur (**Pirson et al., 2016**).

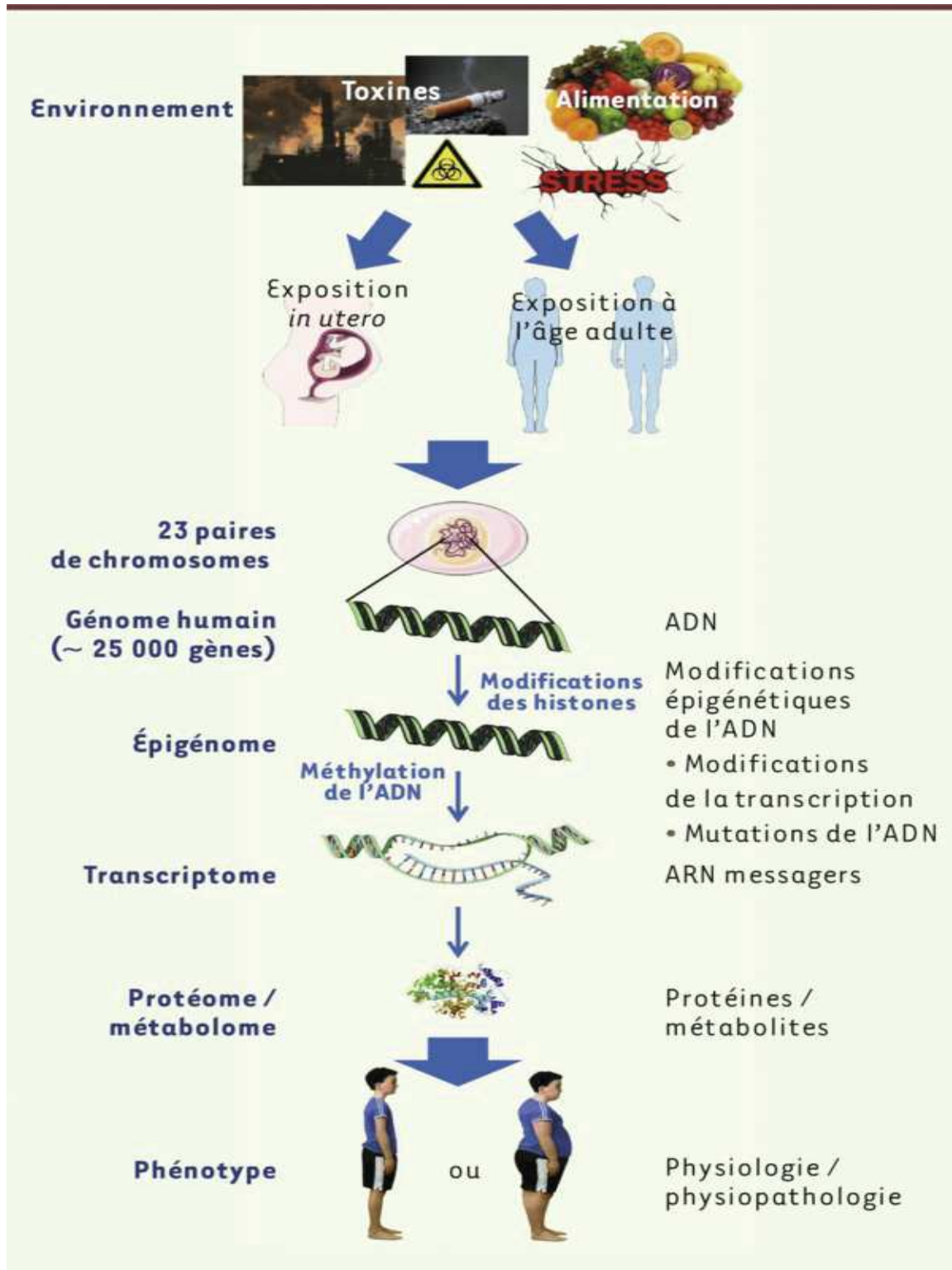


Figure 4 : Association entre les facteurs de risques génétiques et les modifications épigénétiques. L'environnement (nutriments, stress, toxines, etc.) provoque la modification de gènes qui peuvent être, soit transitoires, soit permanentes, et donc transmissibles à la génération suivante (**Bernard et al., 2013**).

- **Hypertension artérielle**

Diabète et hypertension artérielle (HTA) sont deux maladies souvent associées, car elles ont de nombreuses causes communes tel que le surpoids, l'obésité, la sédentarité,...etc. Environ 80% des diabétiques de type 2 souffrent aussi d'hypertension et inversement, les diabètes de type 2 surviennent plus fréquemment chez les hypertendus. Souvent, l'hypertension apparaît d'ailleurs avant même que le diabète ne se déclare. De plus, le diabète rend aussi les artères plus rigides, ce qui entraîne une augmentation de la pression artérielle (**Bonnet, 2013**). La pathogénie de l'hypertension chez les diabétiques est complexe et fait intervenir plusieurs facteurs biologiques et environnementaux, ainsi qu'une prédisposition génétique; par conséquent, l'hypertension du diabétique présente un plus grand danger de problèmes et de complications. Les diabétiques qui n'obtiennent pas un contrôle de la TA (c'est-à-dire une valeur cible de moins de 130/80 mm Hg) ont un taux de mortalité et de morbidité plus élevé (**Campbell et al., 2011**). la prise en considération sans hiérarchisation de la pression artérielle, de la glycémie, du taux de LDL-cholestérol et le changement d'habitudes hygiéno-diététiques. La notion de mémoire glycémique et le risque résiduel persistant sous traitement de l'HTA et de la dyslipidémie mettent l'accent sur la nécessité de cibler précocement les patients les plus à risque pour l'initiation rapide d'une plurithérapie avec des objectifs stricts (**Yannoutsos et al., 2012**). Les principales recommandations sur la régulation du comportement alimentaire insistent également sur la limitation des apports en acides gras saturés, consommation de fibres et micronutriments (augmentation de la consommation de fruits, légumes et produits céréaliers), augmentation de la consommation d'acides gras polyinsaturés oméga 3 (poissons), réduction des apports de cholestérol alimentaire et de la consommation d'alcool.

4. Mécanismes Physiopathologie du diabète

➤ Diabète type 1 ou DNID

Les principales difficultés rencontrées dans l'analyse de la physiopathologie du DNID tient à l'hétérogénéité de la maladie. Age de survenue, prévalence en fonction de l'ethnie, degré d'obésité (50 à 80 % des DNID sont obèses), sévérité de l'hyperglycémie, concentration d'insuline circulante, sont extrêmement variables (**Singh et al 1988**). Le DNID survient généralement après 40 ans, chez des patients présentant volontiers des antécédents familiaux de diabète et le plus souvent obèses. Certains sous groupes de patients DNID, possédant des caractéristiques particulières, ont également été décrits. Le MODY (maturity onset diabetes of

the young) est un DNID de transmission autosomale dominante, débutant chez le sujet jeune (pic d'incidence à 15-20 ans) (**Tattersall et al , 1 975**) . Chez les jeunes Noirs américains, une forme atypique a également été décrite : son début aigu évoque un DID, mais aucun des marqueurs habituels du diabète de type 1 n'est présent et l'insulinothérapie initialement nécessaire peut être interrompue. Là encore, une transmission autosomale dominante paraît impliquée (**Winter et al , 1987**).

➤ Diabète de type 2 ou (IDDM)

Le diabète de type 2 est une maladie caractérisée par deux types d'anomalies majeures (**Grimaldi , 2001**):

- Une perturbation de la sécrétion des hormones pancréatiques (insuline et glucagon), une diminution quantitative et qualitative de la sécrétion d'insuline, une augmentation de la sécrétion de glucagon.
- Une diminution de la réponse à l'un des effets physiologiques de l'insuline, principalement sur le métabolisme du glucose ou des lipides : l'insulino-résistance.

Il existe trois phénomènes distincts qui expliquent l'apparition d'un diabète de type 2 , ils sont présents à des degrés variables (**Besson et al., 2011 ; Bories, 2012**)

4.1. Insulino-résistance

L'insulino-résistance est définie comme un défaut d'action de l'insuline sur ses tissus cibles (le muscle ,le tissu adipeux et le foie).cette insulino-résistance survient sur un terrain génétique puis qu on la retrouve chez les enfants ayant une tolérance glucidique strictement normale mais ayaut deux parents diabétiques non insulino-dépendants (**Henri,2011**). L'insuline est la seule hormone hypoglycémisante de l'organisme, elle est le seul moyen de prévenir une hyperglycémie prolongée, qui s'avèrerait dangereuse. Cette hormone agit sur ses cibles via un récepteur à activité tyrosine-kinase exprimé de manière quasiment ubiquitaire dans l'organisme, mais à des taux variables. La fixation de l'insuline sur son récepteur à pour effet d'augmenter l'entrée du glucose dans les cellules cibles, de manière à diminuer la glycémie, cette insulino-résistance entraîne une augmentation de la concentration sanguine en glucose soit une hyperglycémie (**Boal, 2006**). Sur le plan métabolique, l'insulinorésistance est secondaire à l'excès de graisses

au niveau des muscles et du tissu adipeux viscéral qui libèrent une grande quantité d'acides gras libres. Au niveau musculaire, il existe une véritable compétition entre les acides gras libres et le glucose pour être oxydé : les acides gras libres sont oxydés en priorité, entraînant une production accrue d'acetylCoA qui inhibe en retour les enzymes de la glycolyse (**Grimaldi, 2000**). L'énergie musculaire est donc fournie en priorité par l'oxydation des acides gras libres et le stock de glycogène musculaire reste intact, ce qui réprime en retour le glycogène synthase. Le stockage et l'utilisation du glucose sont diminués au niveau musculaire alors qu'au niveau hépatique, il y a une stimulation de la néoglucogenèse, tout ceci concourt à augmenter la glycémie (**Arbouche et al., 2012**).

4.2. Insulino-sécrétion

Il existe un déficit de l'insulino-sécrétion lié à une atteinte des cellules β de Langerhans. Ces cellules, qui permettent la sécrétion d'insuline, ont perdu en moyenne 50% de leur masse au moment du diagnostic du diabète. Cette destruction des cellules β serait liée à des phénomènes de gluco-toxicité et de lipo-toxicité. Ainsi, l'hyperglycémie étant toxique pour les cellules β , il existe un cercle vicieux : l'hyperglycémie majore la destruction des cellules β , ce qui diminue l'insulinémie (**Guillausseau and Laloi-Michelin, 2003**). Les anomalies de la sécrétion d'insuline apparaissent très tôt dans l'évolution de la maladie. Elles sont déjà apparentes chez des individus normoglycémiques prédisposés à développer un diabète tels que des apparentés au premier degré de patients diabétiques de type 2 (**Ehrmann et al., 1995**) ou, encore, des femmes avec antécédent de diabète gestationnel (**Ryan et al., 1995**). En réalité, la sensibilité des cellules β au glucose diminue proportionnellement à l'élévation glycémique avant même que celle-ci ne soit considérée comme pathologique (**Ferrannini et al., 2005**).

4.3. Augmentation de la production hépatique de glucose

A ces deux premiers phénomènes se surajoute, après quelques années, une augmentation de la production hépatique de glucose qui a tendance à aggraver cette hyperglycémie (**Bories, 2012**).

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des diabètes de types 1 et 2 (**Gariani and Hagon-Traub, 2009**)

	Diabète de type 1	Diabète de type 2
Age du diagnostic	Enfance et adolescence	Adulte
Prévalence dans la population diabétique	< 10%	> 90%
Génétique	Polygénique	Polygénique
Début	Rapide, aigu	Variable, souvent insidieux
Acidocétose	Fréquente	Rare
Auto-immunité	Présente pour type 1A	Absente
Association HLA	Oui	Non
Obésité	Non	Fréquente
<i>Acanthosis nigricans</i>	Absent	Souvent présent
Caractère familial % de parents avec un diabète	2-4%	80%
Insulinosensibilité	Normale	Diminuée
Insulinosécrétion	Très basse	Variable
ADO	Inefficace	Efficace
Insulinothérapie	Indispensable	20% des cas
Complications chroniques	<ul style="list-style-type: none"> • Pas avant 5 ans d'évolution • Complications à prédominance micro-angiopathique 	<ul style="list-style-type: none"> • Déjà présente dans 30% des cas au moment du diagnostic • Complications à prédominance macro-angiopathique

4.4. Diabète et dysfonctionnement mitochondrial

La mitochondrie est le principal organite producteur d'énergie sous forme d'ATP. Elle est aussi considérée comme la plus grande source de production des radicaux libres (EROs). La production physiologique des EROs par la mitochondrie est de l'ordre de 0,2 à 0,4 % de l'oxygène consommé. Il existe un autre type très rare lié à un défaut génétique de la fonction des cellules du pancréas appelé : le diabète mitochondriale (**Youssouf, 2007**). L'intérêt porté à la relation entre l'altération de la fonction mitochondriale et la résistance à l'insuline a pris de l'ampleur il y a 10 ans lorsque Kelley et son équipe ont décrit un dysfonctionnement mitochondrial dans le muscle squelettique chez le patient diabétique de type 2 (**Kelley et al. 2002**).

De nombreuses études ont investigué, depuis 10 ans, les liens potentiellement physiopathologiques entre un dysfonctionnement mitochondrial et l'existence d'une insulino-résistance ou d'un diabète de type 2 (**Figure 5**). Les résultats relevons qu'il existe en tout cas suffisamment d'évidences scientifiques pour suggérer que la densité mitochondriale et la capacité oxydative mitochondriale sont altérées dans les tissus insulinosensibles des sujets insulino-résistants (**Pagel-Langenickel I et al., 2010**). Les anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriale sont à l'origine des troubles de la glycorégulation. Elles modifient le rapport ATP/ADP (Adénosine Di-Phosphate). Le rapport ATP/ADP conditionne la probabilité d'ouverture des canaux K⁺ ATP, impliqués dans l'insulino-sécrétion. Le rôle central de l'ADNmt dans l'insulino-sécrétion est attesté par plusieurs travaux. Dans des cellules β dont l'ADNmt a été réduit par un agent mutagène, la réponse de l'insuline au glucose est abolie alors que la réponse aux sulfonyles qui ferment directement les canaux K⁺ ATP est conservée. L'invalidation de l'ADNmt dans ces cellules abolit l'insulino-sécrétion en réponse au glucose (**Tenenbaum et al., 2018**).

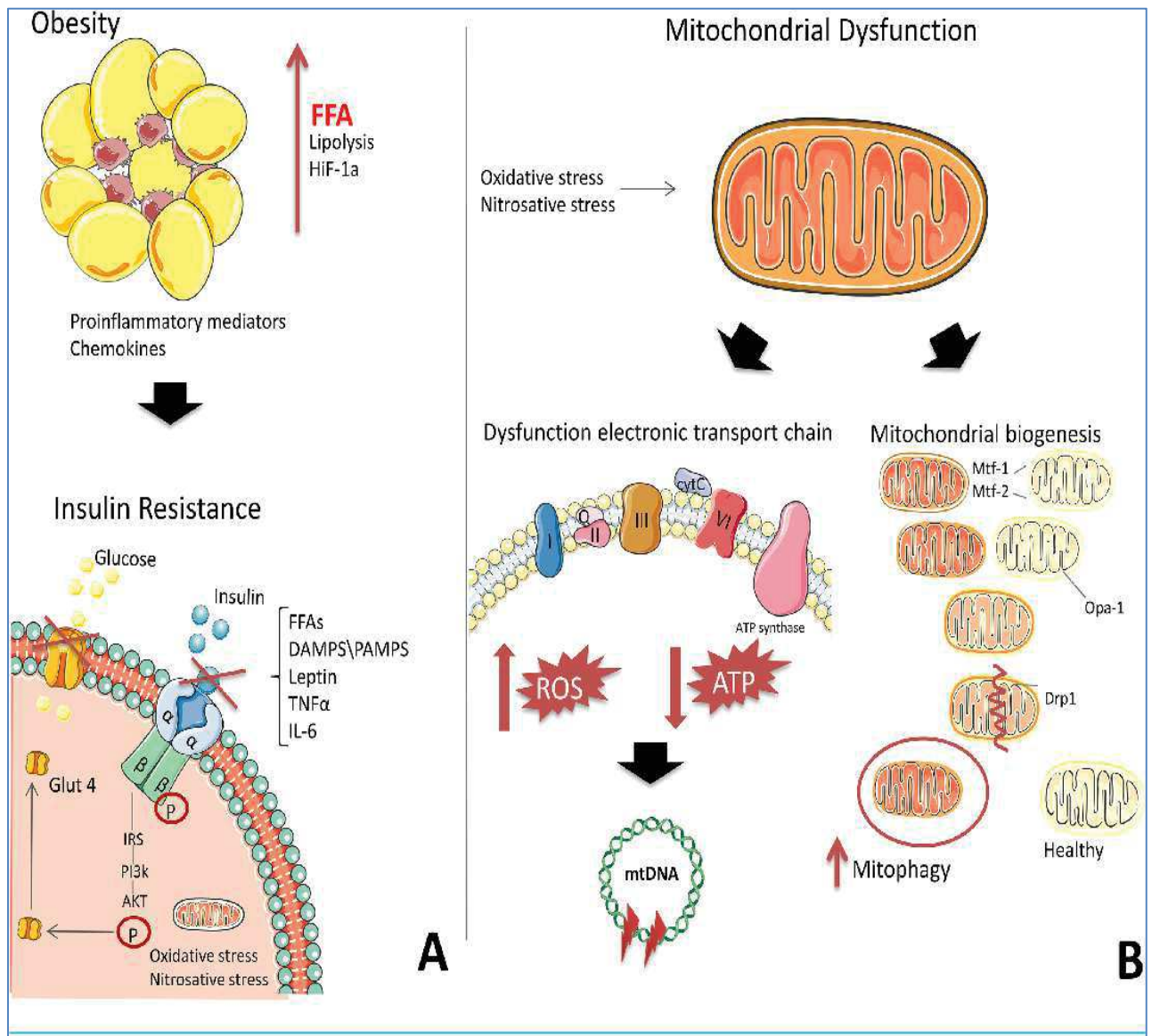


Figure 5 : Role du dysfonctionnement mitochondrial dans le developememt la résistance a l'insuline et l'obésité (Skuratovskaia *et al.*,2020).

4.5. Diabète et Stress oxydatif

Le stress oxydant est un état de déséquilibre entre la production d'espèces réactives et les défenses antioxydant (SOD, GSH, Catalase...) de l'organisme. Cette situation pourra être induite lors de la surproduction des ERO et/ou par suite de l'inhibition des systèmes antioxydants qui peuvent être inactivés, soit directement soit par défaut de synthèse. (Pelletier *et al.*, 2004). Le déséquilibre entre la production physiologique de radicaux libres et la capacité des cellules à les piéger favorise un état d'oxydation, appelé stress oxydatif (Scicchitano, 2017). En effet les espèces réactives de l'oxygène perturbe la sécrétion de l'insuline stimulée par le glucose par la diminution du rapport ATP/ADP intracytosolique, par l'hyperpolarisation anormale de la membrane mitochondriale et une surexpression du complexe de la chaîne respiratoire ce qui conduit à l'apoptose des cellules β et pourrait expliquer la réduction de la masse des cellules β observée dans le DT2 (Guillausseau *et al.*, 2008 ; Korshunov *et al.*, 1997). Les espèces réactives de l'oxygène générées lors de l'hyperglycémie causent principalement des dommages de l'ADN, des protéines et des lipides. En plus il est évident que dans le diabète de type 2, l'activation des voies du stress oxydant est sensible par l'élévation du glucose et des acides gras. Elle conduit à deux niveaux de résistance à l'insuline et une diminution de la sécrétion d'insuline et la dysfonction des cellules β sécrétrices de l'insuline (Evans *et al.*, 2003).

4.6. Diabète et l'inflammation

La réaction inflammatoire est un des modes de réponse les plus fréquents de l'organisme face à une agression. Depuis qu'il a été proposé il y a plus d'un siècle que l'inflammation pourrait être impliquée dans la physiopathologie du diabète de type 2, un enjeu essentiel a été d'identifier les mécanismes moléculaires reliant le processus inflammatoire à la survenue d'une insulino-résistance et d'un diabète non insulino-dépendant (Khelif, 2011). Il a été démontré que l'inflammation chronique est une caractéristique de l'obésité. Souvent accompagnée de la production des cytokines pro-inflammatoires, dont l'interleukine 6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale (TNF β 1) et l'augmentation des protéines de la phase aiguë de l'inflammation, dont la CRP. En effet l'inflammation présente dans le cas de l'obésité abdominale est en majorité responsable de l'IR et ainsi du DT2 (Esser *et al.*, 2011). L'exposition chronique des tissus insulino-sensibles aux cytokines pro-inflammatoires entraînent une insulino-résistance. De même, les cellules bêta pancréatiques exposées longuement aux cytokines pro-inflammatoires sont incapables de sécréter de l'insuline en réponse au glucose et finissent par mourir par apoptose (Tenenbaum *et al.*, 2018).

4.7. Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est un diabète qui survient lors de la grossesse, généralement vers le 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre. Il est parfois révélateur d'un diabète préexistant. Ce trouble peut provenir de l'inhibition exercée par les hormones produites par le placenta, dont l'Hormone Placentaire Lactogène (HPL), sur l'action de l'insuline et à l'origine d'une insulino-résistance. Il concerne 1 à 4 % des grossesses et peut évoluer vers un diabète de type 2 (**Blumental et al., 2008**). Ce diabète est en relation avec la résistance à l'insuline augmentée et/ou déficit de sécrétion d'insuline et qui disparaît après l'accouchement (**Trivin et al., 2003**). Les facteurs de risque de développer un diabète gestationnel sont une anamnèse familiale de diabète, un âge maternel supérieur à 30 ans, une obésité, une hypertension, des antécédents obstétricaux (**Bessire, 2000**).

4.8. Le LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults)

Le LADA est défini par les critères suivants : (i) début du diabète après l'âge de 30 ans ; (ii) présence d'anticorps contre les cellules bêta et pas de nécessité de recourir à l'insulinothérapie dans les six premiers mois suivants le diagnostic (**Hawa et al. 2013**). Le LADA apparaît généralement chez les adultes de 30 à 50 ans, et comme le diabète type 1, il comporte une composante auto-immune, présence d'auto anticorps dans le sang. Il se distingue de diabète type 1 par une progression lente vers la destruction complète des cellules bêta (**Esser et al, 2011**).

4.9. Prise des médicaments

Certains traitements des maladies peuvent faire apparaître le diabète de façon temporaire ou permanente, tels que : Glucocorticoïdes, médicaments prescrits pour éviter le rejet suite à une transplantation d'organe, médicament anti cancéreux, les thiazides en cas d'hypertension, médicaments pour traitement l'hypothyroïdie, statine pour dyslipidémie et les antiépileptiques (**Dehayem, 2011**).

5. Complications liées au diabète

5.1. Complications à court terme

Acidose et hypercétonémie : Acidose: augmentation excessive d'acide dans le plasma sanguin et les liquides interstitiels avec un PH 7,2. Cétose : conséquence de la lipolyse; production de corps cétoniques, rejet par les voies respiratoires. L'acidocétose diabétique résulte le plus souvent d'une carence absolue en insuline, fréquemment associée à une hypersécrétion d'hormones hyperglycémiantes et de céto-gènes (principalement le glucagon). (**Umpierrez et al , 1996**). L'accumulation de ces composés qui sont des acides forts est responsable d'une acidose métabolique organique. Par ailleurs, il semblerait que les corps cétoniques soient aussi doués de propriétés anesthésiques, ce qui pourrait expliquer les altérations de la conscience (**Orban, and Lchai, 2018**).

- **Coma hyperosmolaire :** Le coma hyperosmolaire est une forme grave de décompensation du diabète sucré. Même si rare chez les diabétiques de type 1, elle doit être évoquée devant une déshydratation majeure, des troubles de conscience, une hyperosmolarité plasmatique sans céto-s (**Hdidou et al., 2014**).

- **Accident hypoglycémique :** L'hypoglycémie (glycémie inférieure à 0.50 g/L) peut mener à un éventail de complications en fonction de son intensité. L'augmentation du risque de présenter diverses anomalies du rythme cardiaque pouvant entraîner la mort est aussi associée aux hypoglycémies. L'hypoglycémie sévère et récurrente pourrait, être associée à des séquelles intellectuelles qui peuvent se manifester par une diminution des performances intellectuelles et la démence (**Juang and Yeh, 2011**).

- **Acidose lactique :** L'acidose lactique est une acidose métabolique organique due à une accumulation d'acide lactique par augmentation de sa production ou diminution de son utilisation. On parle d'acidose lactique en présence d'une acidose métabolique organique associée à une lactatémie supérieure à 5 mmol/L, pH artériel supérieure à 7,25 (**Orban and Lchai , 2018**)

5.2. Complication a longue terme

Les complications à long terme du diabète sont classiquement divisées en deux catégories (Abdesselam *et al.*, 2017) :

- **les complications macro-angiopathiques** : La macro angiopathie s'aggrave quand le diabète est associé à une hypertension artérielle et une dyslipidémie. Elle concerne le cœur (infarctus du myocarde), le cerveau (AVC ischémique qui est 2 à 5 fois plus fréquents que dans la population non diabétique) et les membres inférieurs avec l'artérite (Makhlouf *et al.*, 2015).
- **Pied diabétique** : Les plaies chroniques du pied diabétique surviennent chez les patients atteints de neuropathie diabétique et/ou d'artérite des membres inférieurs. Leur cicatrisation est conditionnée par une prise en charge précoce et intensive, associant une décharge efficace de la plaie, des soins locaux avec détersion active et une revascularisation des lésions en cas d'ischémie périphérique sévère (Tenenbaum *et al.*, 2018).
- **Athérosclérose** : L'athérosclérose se caractérise par le dépôt d'une plaque essentiellement composée de lipides (on parle d'athérome) sur la paroi des artères. À terme, ces plaques peuvent entraîner la lésion de la paroi artérielle (sclérose), conduire à l'obstruction du vaisseau, ou encore se rompre, avec des conséquences souvent dramatiques (Polovina and Potpara, 2014).
- **Complications micro-angiopathiques** : La micro angiopathie touche les petits vaisseaux (artérioles, veinules et capillaires de diamètre inférieur à 30 µm). Elle concerne indifféremment tous les tissus et organes, mais ses manifestations cliniques ne deviennent sensibles qu'au niveau des fibres nerveuses (neuropathie), des micro vaisseaux rénaux (néphropathie) et rétiniens (rétinopathie) (Makhlouf *et al.*, 2015).

L'hyperglycémie affecte la physiologie de nombreux organes vitaux favorisant l'installation des pathologies associées au diabète (Figure 6).

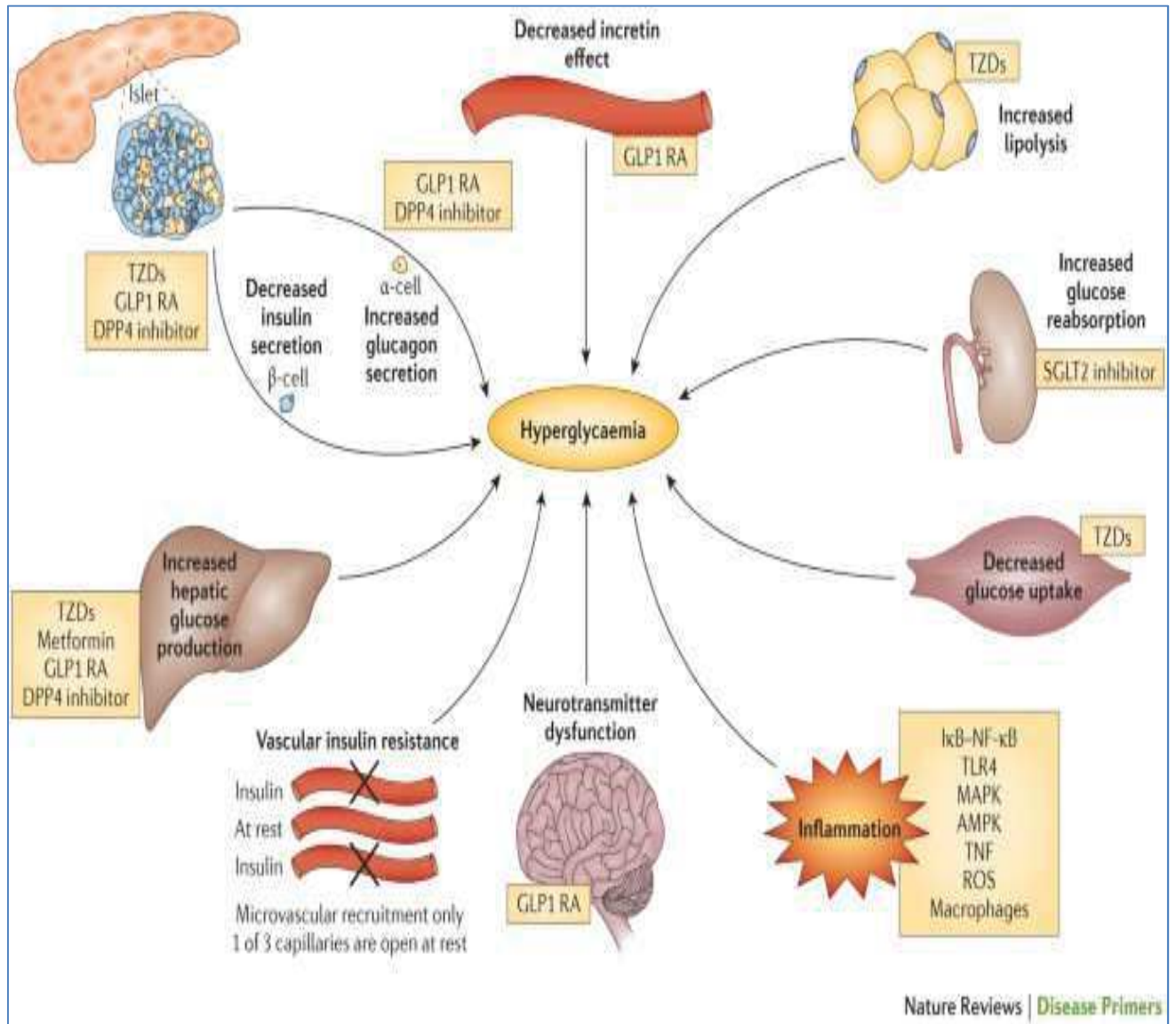


Figure 6 : Perturbations des fonctions des organes cibles à l’hyperglycémie (DeFronzo, *et al.*, 2015)

1. Traitement du diabète

1.1. Insulino-thérapies

A. Biosynthèse de l'Insuline

L'insuline est un peptide produit par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas sous forme d'un précurseur pré-pro puis pro-insuline. L'insuline est mature après clivage du peptide c de la pro-insuline et est constituée finalement de deux chaînes A et B (de 21 et 30 acides aminés) reliées par deux ponts disulfures. Elle est conservée dans des vésicules de sécrétion sous forme d'hexamère contenant du zinc (**Perlemuter, 2020**). L'insuline est sécrétée par les cellules endocrines du pancréas (les cellules β des îlots de Langerhans) (**Ganong and Jobin., 2005**). Elle est sécrétée en réponse à une augmentation de la glycémie et aussi stimulée par différentes hormones digestives. Synthétisée sous forme d'une pro-hormone, la pro- insuline. Celle-ci est clivée puis sécrétée sous forme d'insuline et de peptide C (**Zhong and Yong., 2019**). Biosynthèse et exportation de l'insuline dans les cellules β pancréatiques Synthèse, traitement et conditionnement de l'insuline dans les cellules β pancréatiques sont présentés dans la **Figure 7**. Les humains possèdent un seul gène de l'insuline, INS (les rongeurs en ont deux, INS1 et INS2), situé sur le chromosome 11, dont la transcription est largement contrôlée par des éléments activateurs en amont qui se lient à la transcription clé. facteurs qui incluent IDX1 (PDX1), MafA, un NeuroD1 ainsi que de nombreux corégulateurs (**Artner and Stein, 2008**). Dans les cellules β pancréatiques productrices d'insuline, celles-ci sont nécessaires à l'expression du gène de l'insuline et contribuent à la régulation de la transcription de l'INS en réponse au glucose et à l'autocrine. signalisation de l'insuline (**Andrali et al., 2008**). La biosynthèse de l'insuline passe principales étapes suivantes :

Etape 1 : La maturation de l'insuline le long de la voie de sécrétion des granules. L'ARNm de la préproinsuline est transcrit à partir de l'INS gène et traduit en peptide de préproinsuline. Au fur et à mesure qu'il transite par le RER et le TGN, le prépropeptide est transformé en sa forme mature et finalement stocké sous forme de cristaux d'insuline hexamère/ Zn^{2+} dans des granules sécrétoires matures (**Capeau, 2003**).

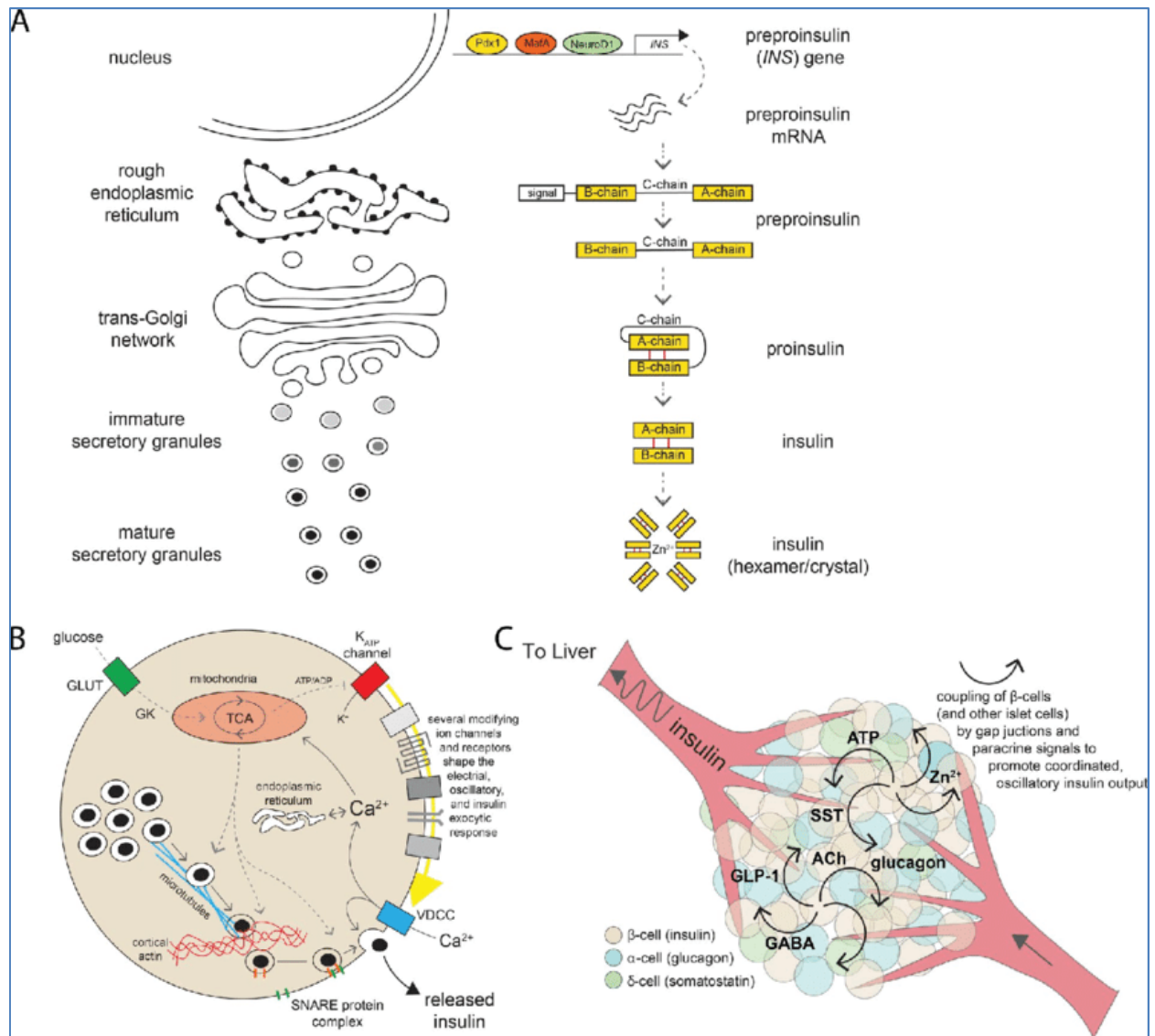


Figure 7: Biosynthèse et sécrétion d'insulinev (Tokarz *et al.*, 2018).

Etape 2 : La détection du glucose et signaux métaboliques conduisant à la sécrétion de granules d'insuline. Te la libération d'insuline par exocytose des granules de sécrétion des cellules β pancréatiques est contrôlée par une série de signaux métaboliques et électriques résultant de l'entrée du glucose par les GLUTs, la phosphorylation par la GK et l'entrée dans le cycle du TCA (Tokarz *et al.*, 2018). La fermeture des canaux K^+ dépendant de l'ATP (KATP) déclenche des événements électriques qui culminent dans l'entrée de Ca^{2+} par les canaux Ca^{2+} voltage-dépendants (VDCC), qui déclenche l'exocytose médiée par les protéines du complexe SNARE. L'ensemble la réponse sécrétoire est modulée par de nombreux

récepteurs, canaux, réserves intracellulaires de Ca^{2+} , signaux métaboliques et éléments du cytosquelette.

Étapes 3 : La communication des îlots pour la sécrétion coordonnée d'insuline pulsatile (Ferré, 2005). Dans un îlot, les cellules communiquent entre elles et avec les cellules productrices de glucagon et la somatostatine produisant des cellules δ pour coordonner leur activité. (Khettabi, 2020) De nombreux messagers intra-îlots putatifs ont été impliqués, notamment l'ATP, le Zn^{2+} , l'acide γ -aminobutyrique (GABA), le peptide-1 semblable au glucagon (GLP-1), l'acétylcholine et d'autres. Ces derniers, ainsi que le couplage électrique via des jonctions communicantes sont probablement importants pour la physiologie de coordination de la sécrétion pulsatile d'insuline (Magnan and Ktorza, 2005).

B. Source des Insulines

○ **Insuline humaine** : Elle est obtenue par la technologie de recombinaison génétique : biosynthèse par *E. coli* dont le génome contient le gène de l'insuline. Elle stimule beaucoup moins des anticorps anti insuline (Zieliński et al., 2019).

○ **Analogues de l'insuline humaine** : Actuellement, grâce à la technique de biologie moléculaire, on dispose des analogues de l'insuline obtenus en modifiant la structure de l'insuline humaine (Donner, 2019).

C. Modes d'administration de l'insuline (pompes, flacons, stylos)

• **La thérapie du diabète par pompe à insuline** : La pompe à insuline est un dispositif médical qui permet d'administrer au patient de l'insuline en continu. Ce taux d'insuline a été déterminé par un médecin diabétologue et correspond aux besoins du patient. C'est une insulinothérapie intensive mais qui ne nécessite pas de multiples injections quotidiennes (Hilgenfeld et al., 2014). Le pancréas d'une personne saine libère à intervalles réguliers de faibles quantités d'insuline dans le corps pour réguler les niveaux de glycémie. La thérapie par pompe à insuline est un traitement qui imite très fidèlement l'action du pancréas, par une fourniture constante d'insuline dans le corps, et de doses supplémentaires lorsqu'elles sont nécessaires (Zhdanova, and Mitrofanyuk, 2016).

• **Le stylo-injecteur** : Le stylo-injecteur, d'apparence semblable à un gros stylo, est un moyen simple d'administration sous-cutanée de l'insuline qui est de plus en plus utilisé.

Contenant une cartouche d'insuline, il permet très simplement d'ajuster la dose et de se l'auto-administrer à l'aide d'une aiguille (**Lagrange., 2014**).

- **La seringue et le flacon** : La seringue est le troisième grand moyen d'administration sous-cutanée de l'insuline. C'est aussi le plus utilisé à travers le monde, ce qui est certainement dû à son très faible coût (**Khettabi, 2020**).

-

2. Anti-diabétiques oraux

Le traitement pharmacologique du diabète de type 2 fait appel à des médicaments hypoglycémisants oraux, appelés aussi antidiabétiques oraux. La gestion la plus efficace du diabète sucré requiert une approche multidisciplinaire, impliquant à la fois des modifications du mode de vie, avec un régime alimentaire, des exercices, et des thérapies pharmacologiques nécessaires (**Liu and Yang, 2018**). Tout traitement antidiabétique a deux objectifs principaux (**Schlienger, (2016)**):

- Tout d'abord, il vise à améliorer les symptômes liés à l'hyperglycémie et, ainsi, la qualité de vie des patients à court terme.
- Ensuite, il a pour but de prévenir les complications vasculaires et neurologiques provoquées par l'hyperglycémie chronique.

Les antidiabétiques oraux ont pour cible les anomalies métaboliques qui sont à l'origine du diabète. Les deux grandes familles d'antidiabétiques oraux sont les insulinosensibilisateurs et les insulinosécrétagogues peuvent être associées entre elles (**Monnier, 2019**). Les thiazolidinediones ou glitazones (insulinosensibilisateurs) améliorent la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques (**Barau et al., 2016**). La metformine (insulinosensibilisateur) freine la production hépatique de glucose. Les sulfonylurés et les glinides (insulinosécrétagogues) stimulent la sécrétion d'insuline et peuvent entraîner des hypoglycémies. Les analogues du GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*) et les inhibiteurs de la DPP-IV (dipeptidyl-peptidase-IV) sont de nouvelles classes en cours de développement (**Buyschaert, 2011**). Les antidiabétiques oraux agissant par différents modes d'action pour normalisant la glycémie (**Figure 8**).

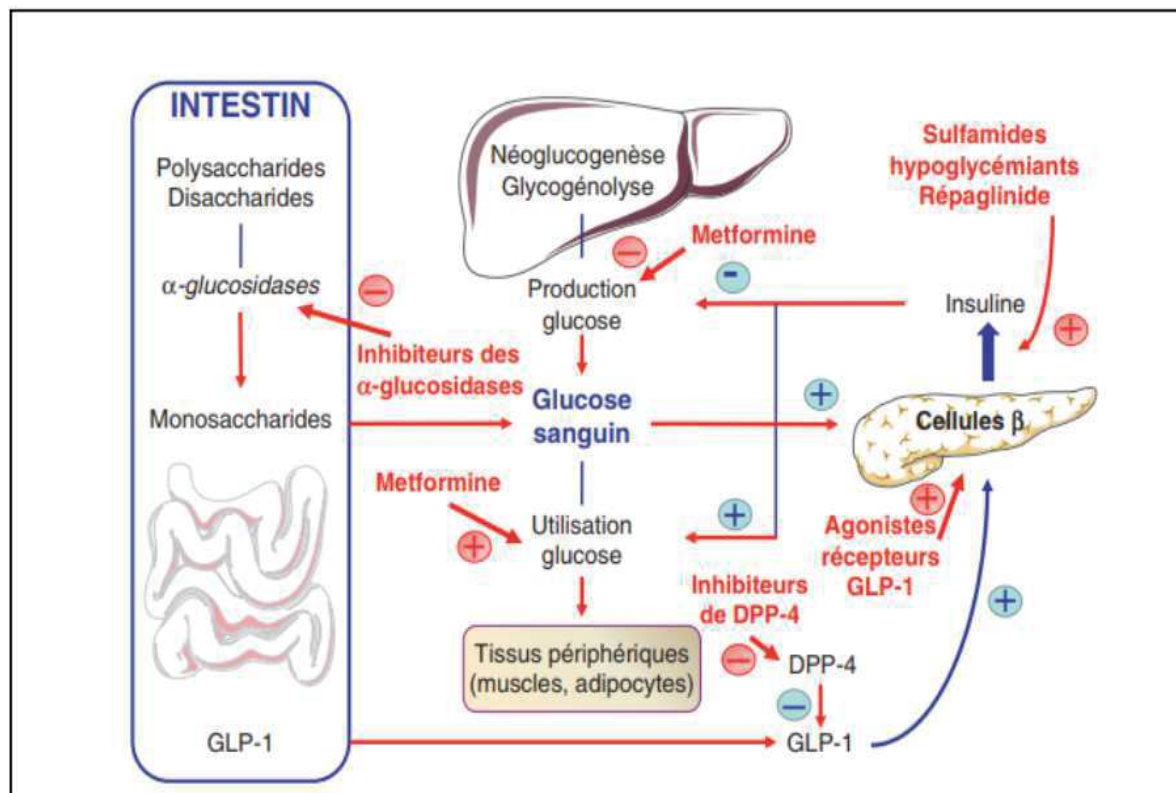


Figure 8 : Mécanismes d'action des différents médicaments anti-diabétiques (Barau *et al.*, 2016).

2.1. Insulino-sensibilisateurs

Ce sont des médicaments qui augmentent la sensibilité à l'insuline (médicaments de l'insulinorésistance).

- **Les biguanides (Metformine) :** Les biguanides, bien qu'ancienne famille de molécules, reste le traitement médicamenteux de première intention chez les diabétiques de type 2, en particulier en cas de surcharge pondérale. Le seul représentant de cette classe est la Metformine, qui est actuellement le médicament le plus prescrit dans le monde (Faure, 2011 ; Pillon *et al.*, 2014 ; Rao, 2014). Elle est commercialisée sous le nom de Glucophage® (Scheen, 2015). La metformine reste le traitement de première ligne, sauf en cas de contre-indication. En fonction du niveau d'HbA1c et des objectifs glycémiques fixés, la metformine, molécule de la classe des biguanides, est utilisée depuis 30 ans pour traiter l'hyperglycémie du diabétique de type 2. Avec un effet beaucoup plus marqué chez les patients insulinorésistants avec obésité abdominale (Inzucchi *et al.*, 2012).

Les biguanides utilisés comme hypoglycémisants sont originaires d'une plante herbacée, la galéga (*Galéga officinalis*), cette plante contient un alcaloïde à la structure guanidique, la galégine, capable d'abaisser la glycémie. C'est donc à partir de cette molécule qu'a été obtenue la metformine (Faure, 2017). Son site d'activité est essentiellement le foie, la metformine inhibe la production hépatique de glucose en freinant le complexe 1 de la chaîne respiratoire mitochondriale (Wémeau *et al.*, 2014). La metformine augmente l'activité de l'AMPK (*AMP-dépendent Protéine Kinase*), une enzyme clef de la régulation du métabolisme énergétique. L'activation de l'AMPK entraîne, d'une part, une diminution de la production hépatique de glucose par l'inhibition de la néoglucogénèse et, d'autre part, la capture et l'utilisation périphérique du glucose par les muscles squelettiques (Barau *et al.*, 2016). La metformine est la seule molécule de sa classe thérapeutique, celle des biguanides. Elle est actuellement l'antidiabétique oral de référence et elle est recommandée en 1ère intention sur le plan international lors de la prise en charge thérapeutique du DTII, si elle n'est pas mal tolérée ou contre-indiquée (VIDAL, 2019.)

2.2. Insulino-sécrétagogues

Deux familles d'antidiabétiques agissent en stimulant la libération d'une plus grande quantité de l'insuline par le pancréas : les sulfamides hypoglycémisants et les glinides. L'effet indésirable le plus sérieux de ces médicaments est l'hypoglycémie, une baisse excessive de la glycémie provoquée le plus souvent par un apport alimentaire en sucres insuffisant ou par une activité physique inhabituelle, en particulier chez les patients âgés ou souffrant d'insuffisance rénale (Katzug, 2005). L'abus d'alcool ou une automédication abusive avec des médicaments, des compléments alimentaires ou des plantes peut également déclencher un épisode d'hypoglycémie. Les glinides ont une durée d'action plus courte que celles des sulfamides hypoglycémisants ; ils doivent être pris immédiatement avant le repas (Barau *et al.*, 2016). Les Thiazolidinediones (Rosiglitazone et Pioglitazone) sont des agonistes des ligands du récepteur gamma du proliférateur peroxisomique activé (PPAR- γ) localisés dans le muscle, la graisse et le foie. Ces récepteurs modulent l'expression des gènes impliqués dans le métabolisme des lipides et du glucose, la transduction du signal de l'insuline, ainsi que la différenciation des adipocytes contribuant à l'amélioration de la sensibilité hépatique et musculaire à l'insuline (Krempf *et al.*, 2019).

2.3. Inhibiteurs des alpha-glucosidases

Les inhibiteurs des α -glucosidases sont compétitifs des enzymes présentes dans les entérocytes de la bordure en brosse, enzymes nécessaires pour hydrolyser les oligo- et les polysaccharides en monosaccharides afin de permettre leur absorption (**Dhital et al., 2013**). L'acarbose qui est un pseudo-tétraccharide d'origine microbienne qui inhibe de façon compétitive et réversible la liaison des oligosaccharides aux alphaglycosidases intestinales (**Faure, 2017**) a été le premier inhibiteur des alpha-glucosidases intestinales commercialisé pour le traitement du diabète de type 2 (**Scheen, 2015**). Le miglitol (Diastabol®) a été récemment mis sur le marché, Le miglitol est un inhibiteur de l'alpha-glucosidase dérivé de la nojirimycine et de sa forme réduite, la 1 désoxynojirimycine (**Donner, 2019**). Ces médicaments agissent spécifiquement dans le tractus intestinal, en inhibant les enzymes alpha-glucosidases qui coupent les disaccharides en monosaccharides. Par cet effet, les inhibiteurs des alpha-glucosidases réduisent l'hyperglycémie post-prandiale, tout en épargnant la sécrétion insulinaire en réponse au repas. D'une façon générale, l'efficacité en termes de réduction du taux d'HbA1c est cependant assez limitée (**Scheen, 2015**).

2.4. Médicaments qui agissent par le biais des incrétines

La sécrétion d'insuline par le pancréas après un repas est en partie contrôlée par deux hormones intestinales appelées incrétines, qui sont le GLP-1 (glucagon like peptide-1) et le GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide). Les incrétines entraînent la libération d'insuline lorsque le taux de sucre dans le sang est élevé. Elles inhibent également la sécrétion du glucagon, ralentissent la vidange de l'estomac et diminuent l'absorption du glucose par l'intestin. Ces hormones sont rapidement inactivées par une enzyme, la dipeptidylpeptidase (**Scheen, 2015**). Deux familles d'antidiabétiques agissent pas le biais des incrétines : les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (ou gliptines) et les analogues de la glucagon-like peptide (GLP-1). Les gliptines ralentissent la dégradation de la glucagon like peptide-1 par la dipeptidylpeptidase (**Paquot, 2014**). Les analogues de la glucagon-like peptide sont des substances proches du glucagon like peptide-1 (GLP-1) qui résistent à l'action de la dipeptidylpeptidase. Ils sont utilisés en association avec un antidiabétique oral (metformine ou sulfamide hypoglycémiant, par exemple) ou avec l'insuline lorsque ces traitements n'ont pas été suffisamment efficaces pour contrôler la glycémie (**Barau et al., 2016**).

2.5. Inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines)

La famille la plus récente d'antidiabétiques oraux est celle des gliflozines ou inhibiteurs du co-transporteur sodium glucose de type 2 (SGLT2). A ce jour, 2 substances appartenant à cette famille sont commercialisées en France : la dapagliflozine et l'empagliflozine . Ces antidiabétiques bloquent l'action du co-transporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT2), une protéine qui participe à la réabsorption du glucose par le rein. Ils favorisent ainsi l'élimination du glucose dans l'urine, ce qui réduit le taux de sucre dans le sang (**Krempf et al., 2019**). Le **Tableau 2** représente la comparaison entre les antidiabétiques oraux.

Tableau 2 : Ces cibles moléculaires des antidiabétiques oraux (Capeau, 2003).

Classe	Molécules	Cible moléculaire (organe)	Effets <i>princeps</i>	Avantages	Inconvénients
Biguanides	- Metformine	AMPK (foie)	Diminution de la production hépatique de glucose	- Longue expérience - Pas d'hypos - Pas de prise de poids - Étude UKPDS - Faible coût	- Intolérance digestive - Risque d'acidose lactique
Sulfamides hypoglycémiants	- Gliclazide - Glimépiride - Glipizide	Canaux potassiques (pancréas)	Augmentation de l'insulinosécrétion	- Longue expérience - Faible coût	- Risque d'hypos - Prise de poids - Sécurité CV ?
Glinides	- Répaglinide - Natéglinide	Canaux potassiques (pancréas)	Augmentation de l'insulinosécrétion	- Action rapide et courte	- Risque d'hypos (moins que sulfamides hypoglycémiants)
Inhibiteurs des α-glucosidases	- Acarbose - Voglibose - Miglitol	Alpha-glucosidases (intestin)	Ralentissement de l'absorption intestinale des glucides	- Pas d'hypos - Pas de prise de poids	- Intolérance digestive - Efficacité plus faible
Thiazolidinediones	- Pioglitazone (retirée en France) - Rosiglitazone (limitée aux États-Unis)	PPAR- γ (tissu adipeux)	Augmentation de la sensibilité à l'insuline	- Pas d'hypos - Meilleure durabilité - Protection CV ?	- Prise de poids - Risque d'insuffisance cardiaque - Fractures osseuses - Cancer de vessie ?
Inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines)	- Sitagliptine - Saxagliptine - Vildagliptine - Linagliptine - Alogliptine	Enzyme DPP-4 (ubiquitaire)	Potentialisation de l'insulinosécrétion Inhibition de la sécrétion de glucagon	- Pas d'hypos - Pas de prise de poids - Maniabilité - Bonne tolérance	- Coût plus élevé - Sécurité pancréatique ?
Inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines)	- Canagliflozine - Dapagliflozine - Empagliflozine	Cotransporteurs SGLT2 (rein)	Inhibition de la réabsorption du glucose (glucosurie)	- Pas d'hypos - Perte de poids - Baisse de PA	- Coût plus élevé - Infections uro-génitales - Déplétion volémique

3. Mesures hygiéno-diététiques et activité physique

Les diabétiques peuvent même espérer mener une vie active autonome et dynamique sans aucune limitation, il reste important de respecter certains principes de base, en particulier en ce qui concerne (CEED, 2016 ; HAS., 2018):

- Un régime alimentaire approprié ;
- L'adoption d'un mode de vie actif ;
- La surveillance des glycémies capillaires.

Le traitement du diabète sucré a pour but principal d'éviter ou de retarder les complications de l'hyperglycémie chronique par un équilibre glycémique satisfaisant.

4. Phytothérapie et plantes médicinales

4.2. Définitions

La phytothérapie est une discipline qui tend toujours à se renouveler et à s'améliorer, car la recherche des nouveaux médicaments est continue. (Sadou *et al.*, 2015). Elle s'appuierait sur des connaissances biochimiques, cherchant à soulager des symptômes grâce à des principes actifs identifiés, testés cliniquement et contenus dans les plantes médicinales. Elle aurait surtout recours à des produits d'origine végétale obtenus par extraction et présentés comme toutes autres spécialités pharmaceutiques (Bellamine, 2017). Aujourd'hui, les plantes médicinales sont au fondement et font partie intégrante de la médecine et de la pharmacie moderne que ce soit comme principe actif exclusivement extrait de plantes ou comme matière première dans la synthèse chimique de médicaments mais aussi comme excipient (Alistiqsa *et al.*, 2017). Les plantes médicinales occupent actuellement un rang très important dans la production agricole et dans l'industrie. Elles sont la source principale des principes actifs utilisés dans le domaine pharmaceutique pour la production des médicaments (Koul and Khireddine, 2019).

4.3. Historique

Depuis des millénaires, les vertus des plantes médicinales sont reconnues par de très nombreuses civilisations. Leur usage à des fins thérapeutiques appelé "Phytothérapie", rencontre aujourd'hui un regain d'intérêt lié à volonté de retour aux principes de la nature (**Iserin, 2001**). Pour traiter les blessures et les maladies. L'utilisation des arômes était également connue des civilisations de l'antiquité pour des usages religieux, cosmétiques mais aussi thérapeutiques . Ce sont les égyptiens, 3150-1085 avant Jésus Les végétaux peuplaient la planète bien avant l'homme et ont d'abord servi à le nourrir via la cueillette puis la culture (**Lorrain, 2013**). En Grèce antique, Hyppocrate indiquant les bains aromatiques dans le traitement des maladies de la femme. En Inde, à l'âge d'or de la médecine ayurvédiaque coïncidant avec l'apogée de bouddhisme (de 327av. J-C. à750 apr. J-C), On conseillait couramment les plantes médicinales pour différentes indications : massages, bains, hygiène, santé et diététique (**Roulier , 1990**).

Au 1er siècle apr. J-C., apparut le traité intitulé « De materia medica » écrit par Dioscoride, médecin et grand voyageur, dressant l'inventaire de 519 espèces de plantes et qui servira de référence dans la société Romaine et Arabe. Les arabes ont ainsi poursuivi les recherches sur les plantes médicinales en devenant les premiers à mettre au point la distillation des plantes, permettant d'en extraire l'huile essentielle, il y a de cela plus de mille ans (**Nagraret, 2008**). Les premiers écrits sur les plantes médicinales ont été faits au IX^{ème} siècle par Ishâ-Ben-Amran et Abdallah-Ben-Lounés né à Oran, et qui décrit l'usage de beaucoup de plantes médicinales. Même pendant le colonialisme français de 1830 à 1962, les botanistes ont réussi à cataloguer un grand nombre d'espèces comme médicinales et un livre sur les plantes médicinales et aromatiques d'Algérie a été publié en 1942 par Fourment et Roques où ils ont mentionné décrit et étudié 200 espèces. La plupart d'entre elles étaient du Nord de l'Algérie et seulement 6 espèces ont été localisées au Sahara (**Ben Houhou, 2015**).

4.4. Domaines d'application

Les plantes médicinales commencent ces dernières années d'occuper une importante place, à cause de l'intérêt multiple de ces substances naturelles dans les différents domaines d'industrie, d'alimentation, de cosmétologie, de pharmacie et notamment celui de la recherche (**Berroua and Berroua, 2015**). Utilisation en médecine Il est acquis que les plantes médicinales sont en mesure de soigner des maladies simples comme le rhume, ou de prévenir

des plus importantes cas comme l'ulcère, la migraine, l'infarctus en plus des certaines allergies ou des infections. Et encore plus leurs vertus réparatrices, tonifiantes, sédatives, ou immunologiques, on mesure mieux l'aide précieuse qu'elles sont susceptibles de nous apporter quotidiennement (**Berreghioua, 2016**).

- **Fabrication des produits cosmétiques** : D'après **Borris (1996)** - produits cosmétiques, tels que le savon de toilette, crème, et lotion désodorisante, qui issues du savoir traditionnel de la phytothérapie avec des connaissances nouvelles, il est généralement appliqué sur la partie externe du corps. Les produits cosmétiques à base des plantes sont les plus recommandés par les gens dans nos jours notamment les parfums, les crèmes, les huiles de soin dermatologique ,les savons.....etc (**Aribi and Hasasni, 2018**) **8 Mai 1945, Guelma**.
- **Fabrication des produits alimentaires** : Selon **Iserin (2001)**, l'homme est habitué à consommer et digérer différentes espèces de plantes, qui sont bien souvent appréciées par leurs qualités médicales et nutritives
- **Fabrication des produits médicaux** : La pharmacie utilise encore une forte proportion de médicaments d'origine végétale et la recherche chez les plantes trouve des molécules actives nouvelles, ou des matières premières pour la semi-synthèse (**Iserin et al., 2001**).

4.5. Polyphénols

Les composés phénoliques sont des métabolites secondaires qui constituent un des groupes le plus représenté et largement distribué dans le monde végétal avec plus de 8000 structures phénoliques (**Bahorun, 1997**), allant de molécules phénoliques simples de bas poids moléculaire tels que, les acides phénoliques à des composés hautement polymérisés comme les tannins (**Akowauh et al., 2004**). L'élément structural fondamental qui les caractérise est la présence d'au moins un noyau benzénique auquel est directement lié au moins un groupement hydroxyle, libre ou engagé dans une autre fonction: éther, ester, hétéroside (**Šaponjac et al., 2016**). La consommation journalière de polyphénols est estimée à environ 1 g par jour (**Chun et al., 2007; Taguchi et al., 2015**).

4.5.1. Biosynthèse

Les composés phénoliques constituent un groupe important de métabolites secondaires. La plupart des molécules phénoliques sont formées à partir de deux acides aminés aromatiques, tyrosine et phénylalanine. Ces acides aminés sont formés de façons variables suivant les végétaux, à partir de la voie de l'acide shikimique (**Boizot et Charpentier, 2006**). La biosynthèse des polyphénols se fait par deux voies principales selon la **Figure 9**.

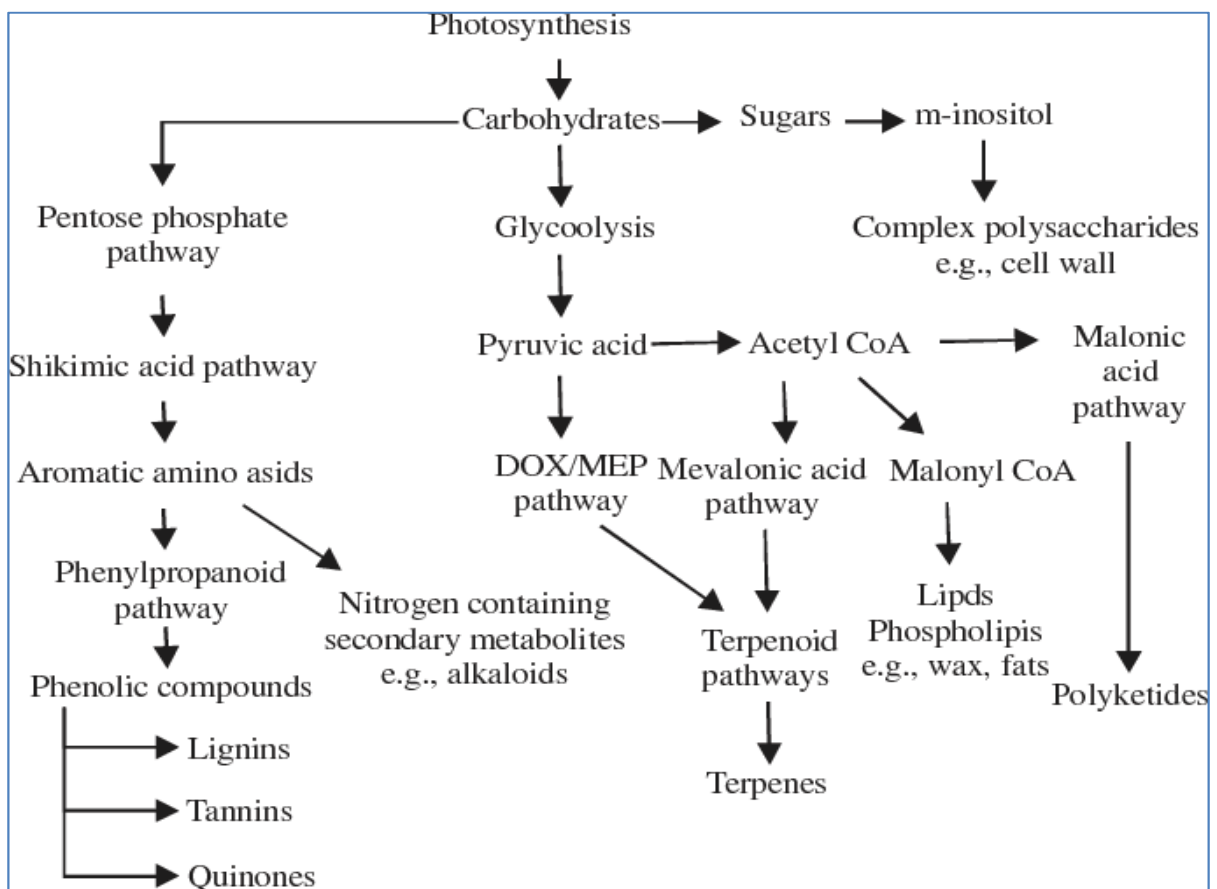


Figure 9 : Voies communes de la biosynthèse des différents métabolites secondaires chez les plantes (**Huang et al., 2016**).

4.5.2. Classification

Les polyphénols naturels forment un ensemble de molécules comportant au moins un groupe phénolique dans leur structure et sont en général de haut poids moléculaire. On retrouve plusieurs sous-groupes caractérisés par la structure de leur squelette carboné (**Bahorun, 1997**). Les polyphénols sont classés en deux groupes (**Figure 10**) : les composés flavonoïdes et les composés nonflavonoïdes. Les composés flavonoïdes sont regroupés en diverses familles : flavonols, flavanols, flavones, isoflavones, flavanones et anthocyanes. Les non flavonoïdes sont divisés en acides phénols et dérivés, lignanes et stilbènes (**Zhang and Tsao, 2016**). Les flavonoïdes sont les composés les plus abondants parmi tous les composés phénoliques. Ce sont des pigments quasiment universels des végétaux. Ils interviennent aussi dans les processus de défense contre le rayonnement UV, les herbivores et les attaques microbiennes (**Bruneton, 2015**). Les non-flavonoïdes : Les acides phénoliques sont dérivés de l'acide cinnamique (squelette C3-C6) avec un ou plusieurs substituants du groupe OH dans le cycle aromatique tel que les dérivés phénylpropanoïdes ou l'acide benzoïque avec une squelette C1-C6 tels que l'acide gallique, des aldéhydes (la vanilline), ou une structure C2-C6 tels que les acides phénylacétiques et les acétophénones (**Bravo, 1998; Alvarez-Suarez et al., 2013**).

4.5.3. Potentiels antioxydant et antidiabétique

➤ Propriétés antioxydants

Des effets protecteurs de la consommation d'aliments riches en polyphénols vis-à-vis de différentes pathologies (maladies cardiovasculaires, cancers, diabète...) ont été mis en évidence tant d'un point de vue épidémiologique qu'expérimental (**Gaston, 2016**). De nombreuses études se sont penchées sur l'analyse du mode d'action des polyphénols dans la prévention de ces pathologies, qui met en cause les propriétés réductrices des polyphénols et/ou leur affinité pour une grande variété de protéines (enzymes, récepteurs, facteurs de transcription). Les activités biologiques des polyphénols ont souvent été évaluées in vitro, avec des protéines purifiées, des extraits cellulaires et des cellules entières en culture (**Vogel et al., 2015**).

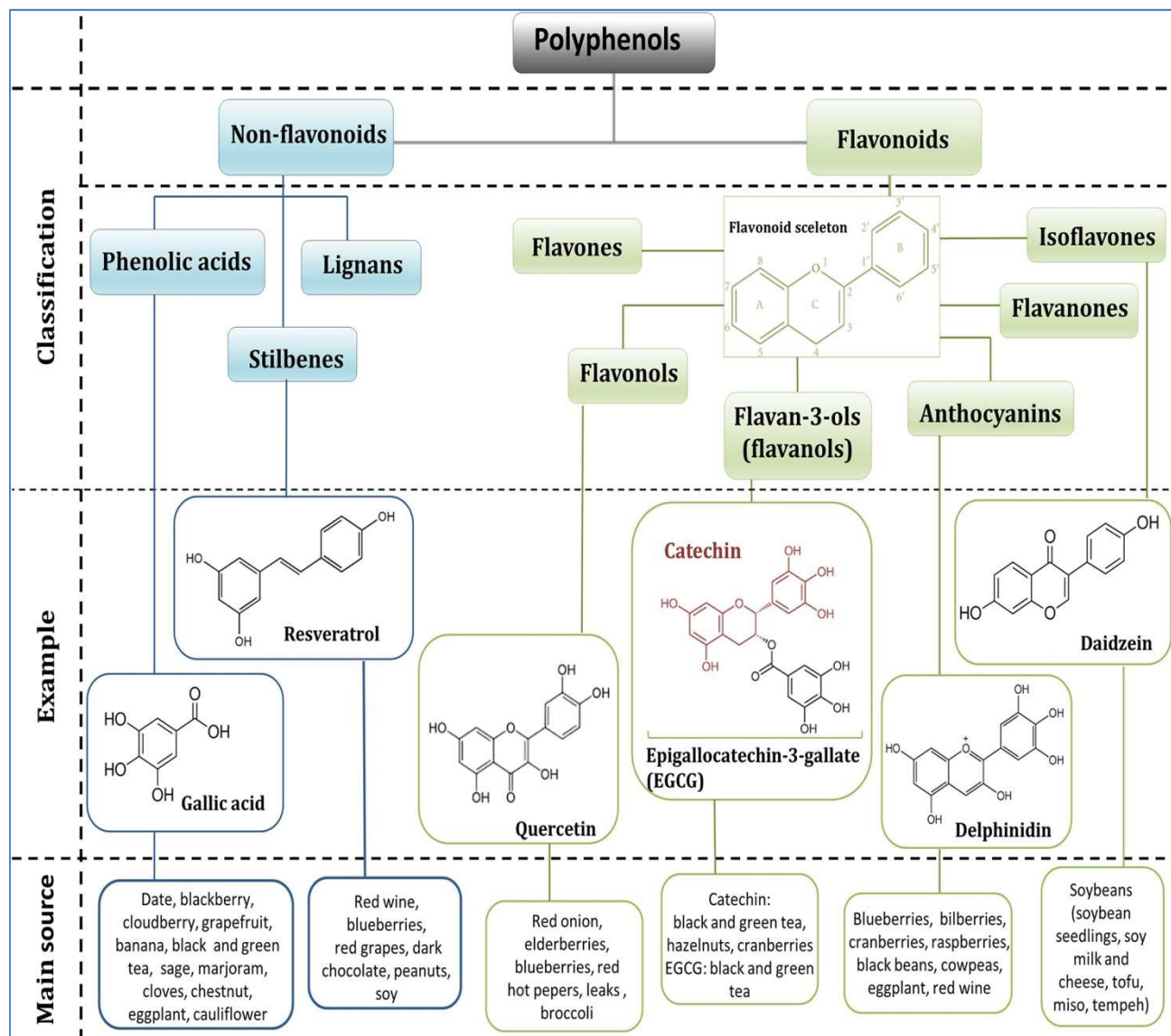


Figure 10 : Classification des polyphénols (Goszcz *et al.*, 2017)

De plus en plus, les antioxydants synthétiques, qui posent un problème de sécurité, sont remplacés par des antioxydants naturels disponibles à partir d'extraits de plantes ou de produits isolés d'origine végétale. L'étude de l'activité anti-oxydante constituée une étape préliminaire importante dans l'évaluation des plants d'intérêt. A côté de ces tests, la détermination des teneurs totales en phénoliques et flavonoïdes sont également recommandés. En général, les tests antioxydants *in vitro* utilisant des pièges à radicaux libres sont relativement simples à réaliser. Il existe de nombreuses méthodes *in vitro* pour l'évaluation de pouvoir antioxydant

d'une plante d'intérêt (Du *et al.*, 2019). L'utilisation des essais basés sur des radicaux libres (DPPH et ABTS) reste un recours plus simple, moins coûteux et fiable (Djeridane *et al.*, 2006 ; Dudonne *et al.*, 2009; Becker *et al.*, 2019). Les propriétés anti-oxydantes de ces molécules naturelles telles que la quercétine et Kaempferol sont partiellement dépendantes de la nature, le nombre la position des groupes hydroxyle dans la molécule. La conjugaison à la position 3 de la quercétine ou le kaempférol ont un effet substantiel sur la capacité de piégeage des anion superoxyde de ces composés naturels (Cano *et al.*, 2002). La Figure 11 montre les mécanismes de l'effet antioxydant (le piégeage) de la quercétine *via à vis* de l'anion superoxyde.

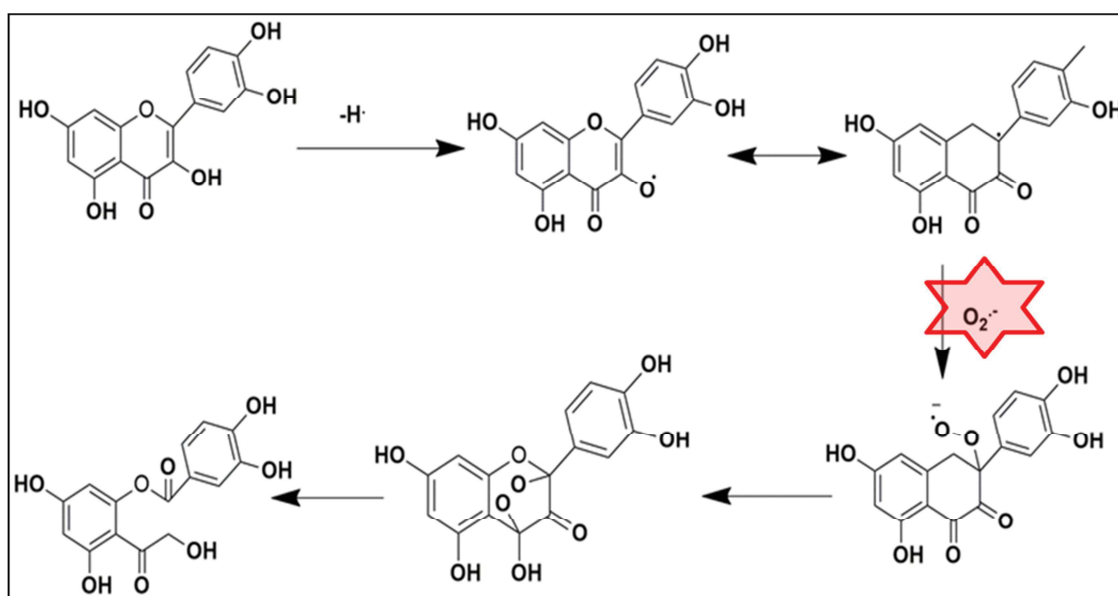


Figure 11: Effet antioxydant de la quercétine *via à vis* de l'anion superoxyde (Fowsiya and Madhumitha, 2017).

➤ Propriétés antidiabétique

Le diabète sucré est un trouble métabolique chronique dont la prévalence est élevée dans le monde entier. Les modèles animaux de diabète représentent un outil important dans les enquêtes sur le diabète, car ils nous aident à éviter les études inutiles et difficiles sur le plan éthique chez l'homme, ainsi qu'à obtenir un point de vue scientifique complet sur cette maladie. Bien que le diabète puisse être déclenché par plusieurs méthodes (perturbations métaboliques, prises des médicaments ou bien l'exposition aux produits chimiques diabétogènes) (De Carvalho Nestor *et al.*, 2003). Des dommages oxydatifs causés par des espèces réactives d'oxygène ou d'azote ont été impliqués dans la destruction des cellules β pancréatique par lors du diabète. Par conséquent, de nombreuses études ont démontré que les extraits de plantes ou

des composés phytochimiques ayant des propriétés antioxydantes peuvent améliorer le dysfonctionnement des cellules β (sécrétion normale de l'insuline) chez animaux (*in vivo*) rendus diabétiques expérimentalement. Il existe très peu de données scientifiques sur le mécanisme d'action des molécules d'origine végétale sur les cibles cellulaires du diabète (cellules B des îlots de Langerhans). Les cibles critiques comprennent l' α -amylase, l' α -glucosidase, l'aldose réductase, la PPAR- γ , l'AMP kinase et le transporteur membranaire du glucose, le GLUT2 (Zhang *et al.*, 2018 ; Nwakiban *et al.*, 2020). De même, les polyphénols restreignent le statut antioxydant de cellules pancréatiques, améliorent la sécrétion de l'insuline et normalisent la glycémie (Vinayagam and Xu, 2015). La Figure 12 représente les mécanismes probables de l'effet antidiabétique de l'extrait de *Mongolian Oak* riche en polyphénols de type acide ellagique et Kaempferol (Naveen and Baskaran, 2018). Plusieurs modes d'action des plantes médicinales ayant un effet sur le diabète ont été rapportés suite à des études pharmacologiques. Les preuves accumulées d'études *in vivo* et *in vitro* suggèrent une fonction significative des polyphénols alimentaires dans la prévention et la gestion du diabète de types 2 grâce aux approches insulino-dépendantes, la régulation du microbiote intestinal, la modification de la réponse inflammatoire, et l'inhibition de la formation de produits finaux de glycation avancée (Figure 13). De plus, les polyphénols alimentaires améliorent les complications diabétiques, telles que la dysfonction vasculaire, la néphropathie, la rétinopathie, la neuropathie, la cardiomyopathie, les maladies coronariennes, l'insuffisance rénale, etc (Chongde *et al.*, 2021).

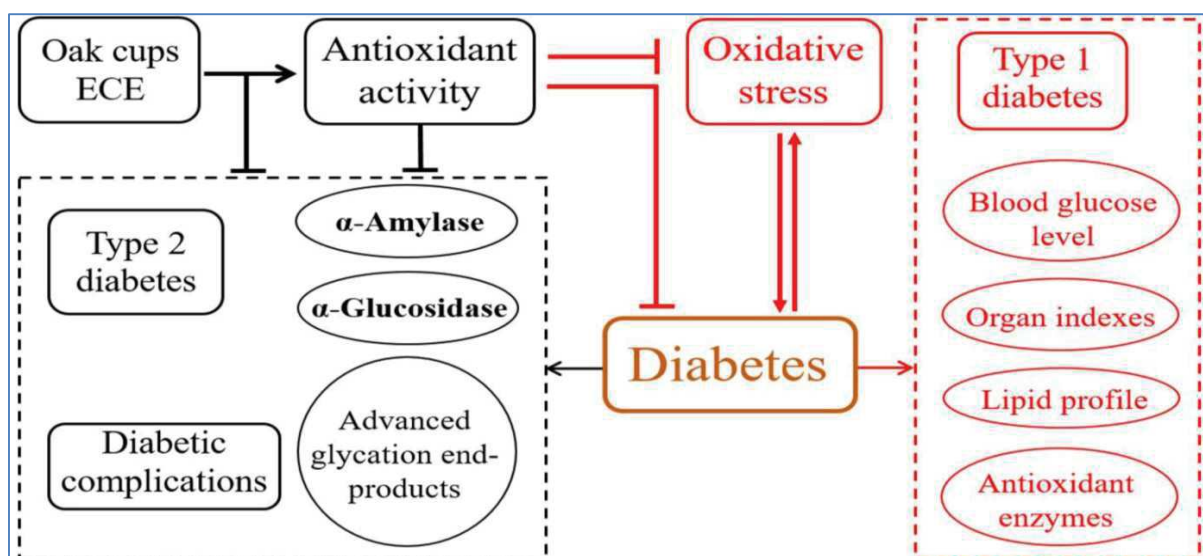


Figure 12: Action antidiabétique de polyphénols de Mongolian Oak (Naveen and Baskaran, 2018). Oak cups ECE : Mongolian Oak riche en acide ellagique et Kaempferol

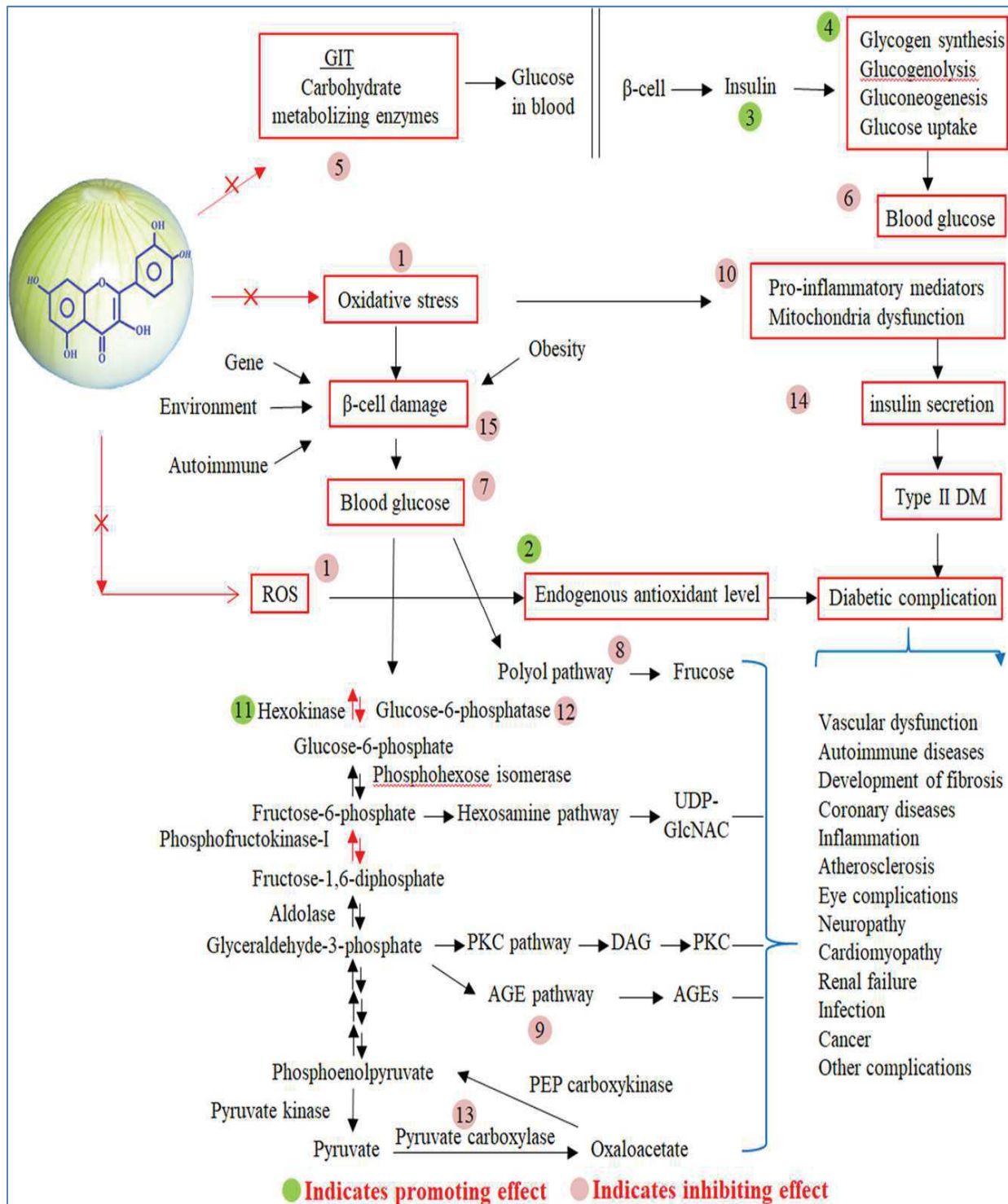


Figure 13 : Mécanismes d'action antidiabétique des polyphenols (Chongde *et al.*,2021).

Partie Expérimentale

1. Plante d'étude *Inula sp*

L'inula est un genre de plantes à fleurs appartient à la famille des Astéracées qui présente en Algérie et contient 109 genres et 408 espèces (**Quezel et Santa 1962**). C'est du nom de ce genre que dérive le mot inuline qui désigne une famille de molécules du groupe des fibres alimentaires. L'inule est un genre des régions méditerranéennes largement utilisé en médecine traditionnelle à qui on attribue de multiples propriétés thérapeutiques. L'Astéracées sa richesse en composés naturels divers est l'une des propriétés typiques de Cette famille, elle est économiquement importante et fournit des plantes alimentaires, médicinales et des plantes utilisée en cosmétologie. Les Astéracées sont classés en deux types de fleurs : des fleurs à corolles ligulées et l'autre à corolles tubulée. Un grand nombre d'espèces appartenant au genre *Inula* ont fait l'objet d'études chimiques où se sont identifiés de nombreux métabolites secondaires de types polyphénols et terpènes (**Benayache et al.,1991; Bicha et al., 2003**), Oligo fructose (**Jacob et al., 2012**) et Neolinulicin A et B (**Wu et al., 2021**). De nombreuses études ont démontré une gamme élargie des activités biologiques de plantes du genre *Inula* à savoir l'effet anti-inflammatoire(Wu et al., 2021); anti-stress oxydatif (**Wilson et al.,2019**), anti-oxydante et antibactérienne (**Sarvesh et al.,2017**), antiinflamatoire (Wu et al.,2021) et anti-diabetique (**Shan et al.,2006 ; Zeggwagh et al ., 2006 ; Sen et al.,2019**). Une étude récente a montré la capacité anti- oxydante et anti cancer d'une plante du genre *Inula* (**Kubra et al., 2018**). Il semble que les plantes du genre inule pourraient être une source des substances bioactives contre les maladies métaboliques comme le diabète. Pour cette raison nous nous sommes intéressés à l'étude d'une plantes endémique du genre *inula*. La plantes d'étude (*Inula sp.*) a été récolté u nord d'Algérie. L'extraction photochimique a été réalisé selon la procédure appropriée et a permis l'obtention différents extraits. Dans cette étude nous avons testés uniquement l'effet de l'extrait butanolique (400mg/kg) de cette plante sur certains paramètres biochimiques chez les rats rendus diabétiques. L'effet est comparé par rapport à l'administration orale du standard (Biguanide à 40mg/Kg).

2. Animaux et traitements

Notre étude expérimentale à portée sur des rats *Wistar Albinos* adultes, pesant entre 200 - 210 g, issus par élevage au niveau de l'animalerie de l'Université Mentouri de Constantine l'acclimatés à une température de 24°C et dans des conditions standards du laboratoire. Ils ont un libre accès à l'eau et à la nourriture. Les rats sont repartis en 4 groupes :

- Groupe 1** : les rats normaux (témoin).
- Groupe 2**: les rats diabétiques non traités.
- Groupe 3** : les rats diabétiques traités par l'extrait (400 mg/kg).
- **Groupe 4**: les rats diabétiques traités par le standard (40 mg/kg).

3. Surveillance du poids

Les animaux sont pesés à l'aide d'une balance à précision selon un programme bien défini avant et après l'induction de diabète jusqu'au le jour de la dissection des rats.

4. Prélèvement sanguin

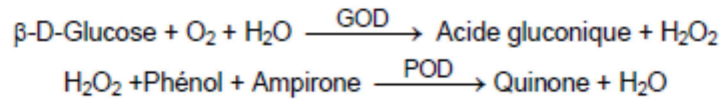
Le sang est prélevé au niveau de la veine porte dans des tubes contenant de l'héparine pour prévenir la coagulation. Ces prélèvements sont effectués, sur des rats à jeun. Après chaque prélèvement sanguin, le sang est mis dans des tubes héparines, centrifugé à 3500 tours/minute pendant 15 minutes. Le sérum récupéré est utilisé pour les dosages biochimiques de la glycémie, des triglycérides et du cholestérol en suivant les instructions des kits de diagnostic (SPRINREAT) utilisés

5. Dosage biochimiques

5.1. Dosage de glucose

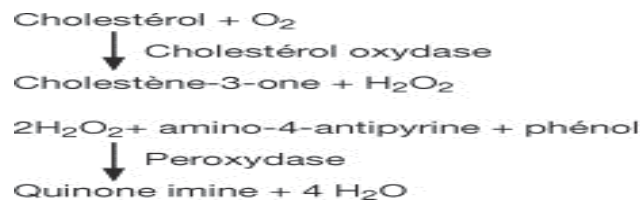
Le glucose oxydase (GOD) catalyse l'oxydation du glucose en acide gluconique. Le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) produit, se détache au moyen d'un accepteur chromo génique d'oxygène, de phénol-ampirone en présence de peroxydase. Le glucose présent dans l'échantillon donne, selon les réactions couplées décrites ci-dessous, un complexe coloré quantifiable par spectrophotométrie à 505 nm. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de glucose présent dans l'échantillon testé :

Détermination enzymatique du glucose selon les réactions suivantes :



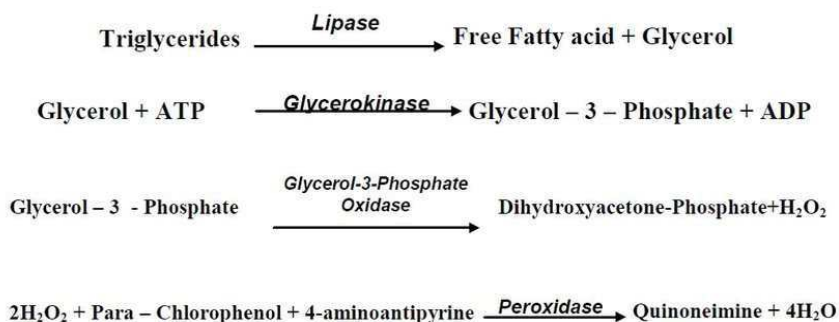
5.2. Dosage du cholestérol

Il s'agit d'une méthode enzymatique. Les esters du cholestérol sont hydrolysés par le cholestérol ester hydrolase en cholestérol libre et acide gras. Le cholestérol libre produit et celui préexistant est oxydé par un cholestérol oxydase en A4 Cholestérol et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de peroxydase, oxyde le chromogène en un composé coloré en rouge. La lecture des densités optiques se fait à 520 nm contre le blanc réactif. Le principe de réaction et dosage est le suivant :



5.3. Dosage des triglycérides

Le dosage des triglycérides se fait par voie enzymatique. Par l'action de lipases spécialisées, lipoprotéines lipase, les triglycérides sont hydrolysés en glycérol et en acide gras libre. Le glycérol est ensuite transformé en glycérol-3-phosphate (G3P) et adenosine diphosphate par glycérol kinase et ATP. Le G3P est ensuite converti par glycérol phosphate deshydrogénase en Dihydroxy-acétoxyde et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier réagit avec 4-aminophénazone et p-chlorophénol en présence de peroxydase donne un composé coloré en rouge. La concentration en quinone colorée (rose) mesurée à 505 nm est directement proportionnelle à la quantité de triglycérides contenue dans l'échantillon. Le principe de réaction et dosage est le suivant :



6. Dosage des polyphénols

Le teneur en polyphénols totaux de l'extrait CCBE est déterminé au moyen du réactif de Folin-Ciocalteu (**Singleton et al., 1965**). Le réactif est constitué par un mélange d'acide phosphotungstique et d'acide phosphomolybdique. Il est réduit, lors de l'oxydation des phénols, en un mélange d'oxydes bleus de tungstène et de molybdène. La coloration produite, dont l'absorption maximum est 760 nm est proportionnelle à la quantité de polyphénols présents dans l'extrait. Pour cela, le milieu réactionnel est constitué de 100 µl de l'extrait, 250µl du carbonate de sodium (20%) et 1250µl de réactif de Folin–Ciocalteu (1N). Le mélange est incubé à température ambiante pendant 2 heures et la lecture de l'absorbance est effectuée contre un blanc à l'aide d'un spectrophotomètre à 760nm. Une courbe d'étalonnage est préparée en utilisant l'acide gallique comme standard.

Capacité antioxydant totale (TAC)

La TAC des extraits des plantes est évalué par la méthode de Phosphomolybdène. Cette technique est basée sur la réduction de molybdène Mo (VI) présent sous la forme d'ions molybdate MoO_4^{2-} à molybdène Mo (V) MoO^{2+} en présence de l'extrait pour former un complexe vert de phosphate/ Mo(V) à pH acide (**Prieto et al.,1999**). Un volume de 100 µl d'extrait est mélangé avec 1 ml de solution du réactif (0.6 M acide sulfurique, 28 mM de phosphate de sodium et 4 mM de molybdate d'ammonium). Les tubes sont vissés et incubés à 95C° pendant 90 min. Après refroidissement, l'absorbance des solutions est mesurée à 695 nm.

7. Analyses statistiques

La différence statistique entre les moyennes a été réalisée grâce à l'analyse des variances (ANOVA), suivie du test de comparaison « *t*-student », avec un seuil de significativité $P < 0,05$. Toutes les valeurs sont présentées sous la forme de moyenne \pm ESM (n=5 rats).

Résultats et Discussion

Le diabète sucré est le résultat d'un déséquilibre dans le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines, suivi d'une sécrétion d'insuline ou d'une action de l'insuline défectueuses ou des deux (Asmat *et al.*, 2016). Actuellement, sa gestion par extrait végétal est devenue une tendance, et plusieurs extraits végétaux sont dotés de propriétés hypoglycémiques considérables (Piyumi Wasana *et al.*, 2021). La valorisation des plantes médicinales utilisées traditionnellement pour le traitement du diabète sucré, ainsi que la recherche de nouvelles substances à activité antidiabétique, constituent aujourd'hui une des plus grandes préoccupations scientifiques, devant la complexité métabolique de la maladie et son importante prévalence (Junquero and Rival, 2005). De nombreux travaux se sont consacrés aux propriétés antidiabétiques de nombreuse plantes ont démontré que les extraits ces plantes présentent des effets anti-hyperglycémians (Kooti *et al.* ., 2016 ; Sharma *et al.*, 2020).

Dans cette étude nous nous sommes intéressés à l'effet de l'extrait butanoliques d'une plante endémiques du genre *Inula sp* sur la modulation de quelques paramètres biochimiques sériques chez les rats rendus diabétiques.

➤ Polyphénols totaux

La quantification des phénols totaux a été effectuée par la méthode spectrophotométrique adaptée de Singleton *et al.* (1965) avec le réactif de Folin-Ciocalteu. Les résultats obtenus sont exprimés en mg équivalent d'acide gallique par gramme de l'extrait butanolique (mg GAE/g), en utilisant l'équation de la régression linéaire de la courbe d'étalonnage tracée de l'acide gallique. La teneur en polyphénols est importante et de l'ordre de $207,63 \pm 6,69$ mg GAE/g. Les antioxydants extraits des plantes sont en majeure partie des composés phénoliques dont les flavonoïdes, les tannins et les acides phénoliques. Les composés phénoliques semblent être de antioxydantes pouvant réagir avec les radicaux libres pour combattre de nombreuse pathologies oxydatifs notamment le diabète type 2. La richesse de cette plante en polyphenoles nous a incités d'étudier son pouvoir antidiabétique sur des rats rendus diabétiques.

➤ **Capacité antioxydante totale**

La détermination de la capacité antioxydante (TAC) par la méthode au phosphomolybdène était basée sur le transfert d'électrons. Une valeur d'absorbance élevée de l'échantillon indique sa forte réduction de molybdène par l'extrait testé et la formation d'un complexe de molybdène vert, qui a une absorption à 695 nm indiquant que l'extrait a une capacité antioxydante totale. A 600 µg/ml, les valeurs maximales de la TAC pour l'extrait et le standard sont 63% et 89% respectivement (**Figure 14**). Cette capacité antioxydante pourrait être attribuée à la présence des polyphénols bioactifs dans l'extrait testé (**Jan et al., 2013 ; Junquero et al., 2005**).

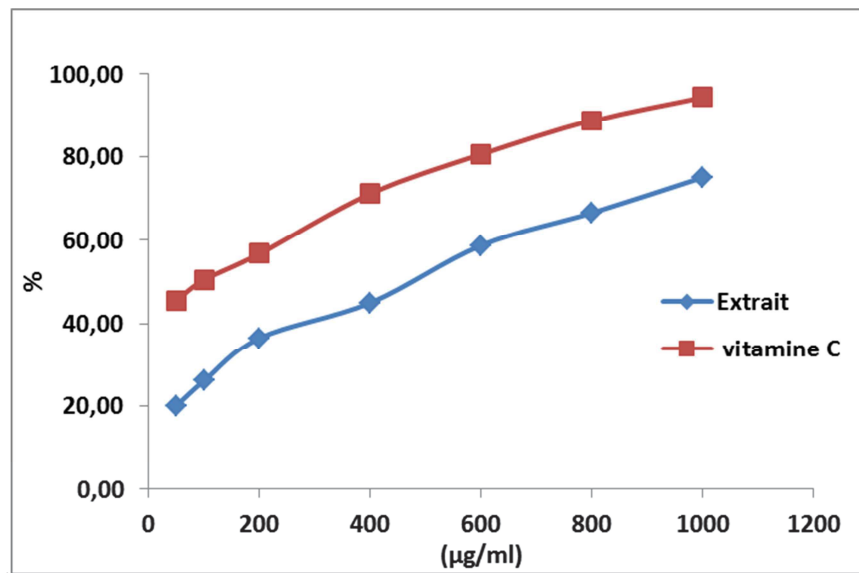


Figure 14 : Capacité antioxydante totale

➤ **Effets des traitements sur le poids corporel**

Chez les rats témoins une prise de poids a été constatée (**Figure 15**). Par contre, une diminution significative du poids a été constatée chez les rats du rendu diabétique (Groupe 2) par rapport aux témoins. Les rats co-traités par l'extrait testé et le standard ont montré une prise de poids significative par rapport aux rats du groupe 2. La perte de poids peut s'expliquer par l'inhibition de la croissance et l'atrophie musculaire, une conséquence possible de l'état diabétique. Des études suggèrent que la perte de poids chez les souris diabétiques peut s'expliquer par un catabolisme accru des lipides et des protéines dû au manque de glucides à utiliser pour l'énergie. La diminution du poids corporel dans le diabète sucré est également attribuée à la stimulation de la gluconéogenèse (**Holmes et al., 2015**). Le co-traitement avec

l'extrait a amélioré le poids corporel chez les rats diabétiques dans notre étude. La capacité de l'extrait à protéger contre la perte de poids corporel semble être due à sa capacité à réduire l'hyperglycémie, qui est une indication de l'utilisation adéquate du glucose (Obasi *et al.*,2019).

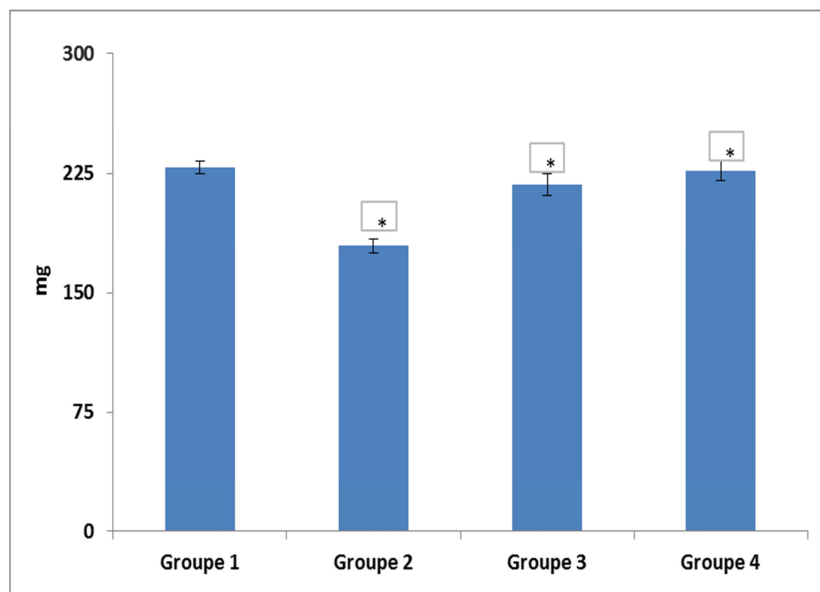


Figure 15 : Effets des traitements sur la variation pondérale des rats.

➤ *Effet des traitements sur les paramètres biochimiques*

Les résultats présentés dans la **Figure 16** montrent une augmentation significative de la glycémie chez les rats rendus diabétique par rapport aux rats témoins. Au contraire, le co-traitement avec l'extrait et le standard améliorant significativement l'hyperglycémie observés chez les rats du groupe 2. Cette hyperglycémie est indication d'une perturbation du métabolisme glucidique et de l'altération histologique et fonctionnelle du pancréas. Cependant, le traitement avec l'extrait testé a entraîné une glycémie normale et régulée. Cela peut être considéré comme une régénération bien régulée et harmonisée de la population de cellules des îlots de Langerhans par les molécules bioactives contenus dans l'extrait, suggérant ainsi la présence de cellules pancréatiques stables et fonctionnelles. Ces données expliquent probablement la protection du pancréas par notre extrait dans ce model expérimental.

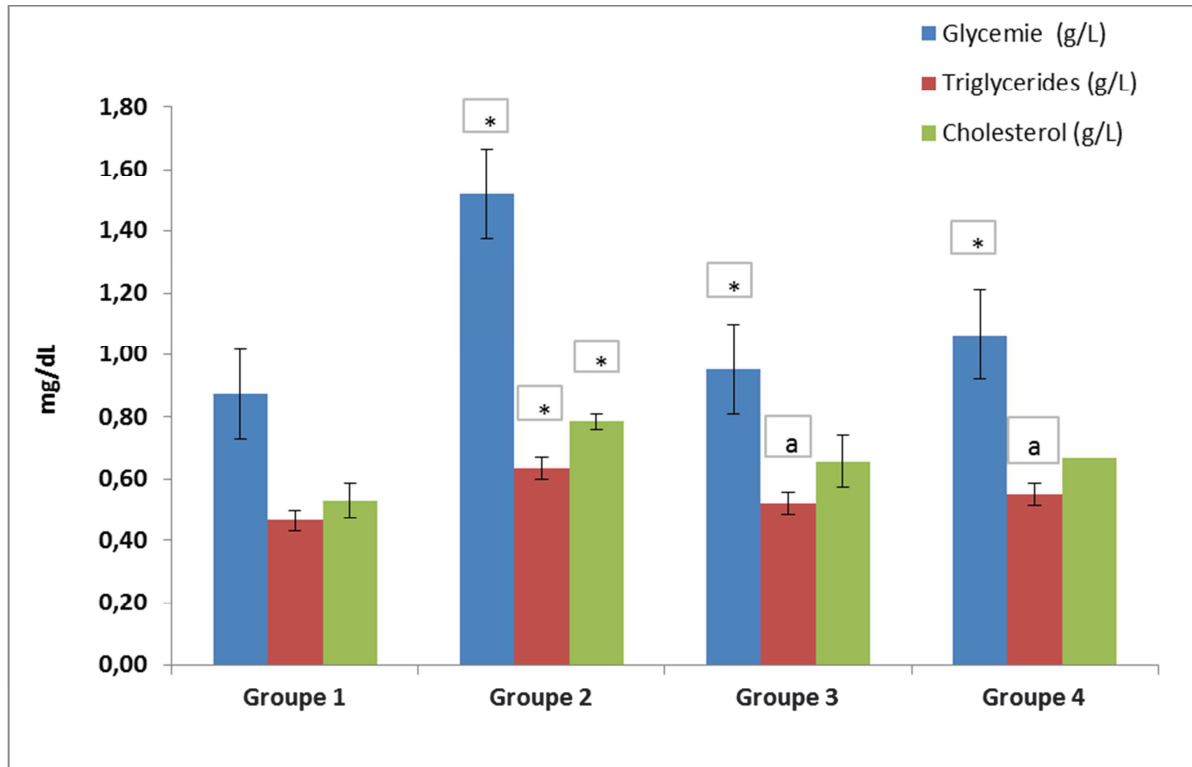


Figure 16 : Effet des traitements sur la variation des taux de la glycémie, des triglycérides et du cholestérol.

Au cours de notre expérimentation, deux paramètres lipidiques sont suivis, la triglycéridémie et la cholestérolémie totale. Les résultats obtenus sont représentés dans la **Figure 16**. Chez les rats rendus diabétiques (groupe 2), on observe une augmentation significative des taux des triglycérides et du cholestérol par rapport aux rats témoins (groupe 1). Par ailleurs, une diminution significative des triglycérides et du cholestérol sériques est constatée chez les rats co-traités par le standard (Groupe 3) et l'extrait (groupe 4) respectivement. La perturbation du profil lipidique, le taux d'augmentation des triglycérides et du cholestérol après induction du diabète corrobore les résultats obtenus dans d'autres études menées sur le diabète sucré. Le diabète sucré était associé à une hyperlipidémie qui a provoqué des perturbations profondes de la concentration et de la composition des lipides. En outre, la carence en insuline entraîne l'incapacité d'activer la lipoprotéine lipase, provoquant ainsi hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie (Shirwaikar *et al.*, 2005) car l'insuline inhibe la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl coenzyme A réductase (HMG-COA réductase), une enzyme clef dans la biosynthèse du cholestérol (Parasuraman *et al.*, 2019 ; Takei *et al.*, 2020).

Des preuves abondantes ont démontré que l'augmentation de la peroxydation lipidique joue un rôle important dans la progression du diabète en modifiant le gradient de fluidité de la couche intermédiaire, ce qui pourrait entraver les activités des enzymes et des récepteurs membranaires. Les résultats obtenus suggèrent que l'extrait testé peut renforcer le système de défense antioxydant enzymatique, réduire les radicaux libres et atténuer les dommages au pancréas causés par le stress oxydatif chez les rats rendus diabétiques. Nos résultats sont en accord avec d'autres études qui ont relié l'effet hypoglycémiant de plantes médicinales à leur richesse en composés poly phénoliques (**Asgar et al., 2013 ; Sarian et al.,2017**) . Les polyphénols sont reconnus pour leurs activités antioxydantes et antidiabétiques. Les polyphénols sont capable de stimuler la régénération des cellules B pancréatique endommagées et d'activer sa défense antioxydant pour neutraliser les dommages oxydatifs causés par les radicaux libres lors du diabète (**Sundus et al.,2020**). Certain auteurs mettent en évidence le rôle antidiabétiques des polyphénols via sa capacité de inhiber les enzymes de digestion (α -glucosidase et l' α -amylase) en limitant l'absorption intestinal du glucose (**Thengyai et al., 2020**).

Conclusion

Le diabète est une maladie métabolique responsable de graves problèmes de santé publique. C'est *est* une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou lorsque l'organisme ne répond pas à l'action de l'insuline. Le traitement du diabète est un véritable fardeau pour les patients en raison des multiples complications et effets indésirables. Les scientifiques ont recours aux traitements traditionnels à base de plantes médicinales pour améliorer le diabète et ses complications.

Dans notre étude nous nous sommes intéressés à l'étude de l'effet antidiabétique et antioxydant d'une plantes endémique *inula Sp.*, parce qu'elle a montré une activité antioxydante très intéressante ainsi des effets bénéfiques sur l'abaissement de la glycémie chez les rats diabétiques.

Les résultats obtenus mettent en évidence la grande teneur d'*Inula Sp.* en polyphénols qui peut être responsables des effets biologiques trouvés de cette plante. Les rats diabétiques ont marqués une diminution de poids corporel traduisant des perturbations métaboliques : glucidique, lipidique et dans le fonctionnement de certains organes. En revanche, le co-traitement des rats diabétiques par l'extrait a préservé la perte du poids. Cette prévention est associée à l'amélioration des certains paramètres biochimiques sériques, en particulier le taux de la glycémie, de triglycérides, cholestérol. Cette étude révèle en partie l'intérêt de l'utilisation de cette plante dans la médecine traditionnelle.

En perspective, il serait intéressant d'analyses d'autres paramètres biologiques complémentaires et d'isoler et de caractériser les composés phénoliques de l'extrait sélectionné. Il serait très souhaitable, pour une meilleure compréhension du mode d'action de cet extrait polyphénolique, d'évaluer d'autre activité en relation avec le diabète telle que l'activité anti-inflammatoires.

Références

Références

- Akowauh G, Zhari A, Norgyati I, Sadikun A, Khamsah S.** anticoagulant activity from *Viola yedoensis* Makino. *American Journal of Epidemiology*, 154 : 495–503. *Fitoterapia*, (2004), 80 : 283–285.
- Alistiqsa F, Bouassab A, Allouch, M.** Etude ethnobotanique des plantes médicinales de la région de Tanger. *International Journal Advanced Research*, 2017, 5(11): 310-322. <https://doi.org/10.21474/IJAR01/5772>.
- Allan L.** Optimisation de la revascularisation des îlots pancréatique au cours de la transplantation : approche génétique ou pharmacologique; thèse de doctorat; Université Louise Pasteur Strasbourg. 2008, Pp 18-21.
- Alvarez-Suarez, JM, Giampieri F, Battino M.** Honey as a source of dietary antioxidants: structures, bioavailability and evidence of protective effects against human chronic diseases. *Current Medicinal Chemistry*, 2013, 20: 621-638.
- Andrali SS, Sampley ML, Vanderford NL, Ozcan S.** Glucose regulation of insulin gene expression in pancreatic beta-cells. *Biochem. J*, 2008, 415:1–10. <https://doi.org/10.1042/BJ20081029>
- Arbouche S, Belhadj B, Kaddache K, Semrouni M.** L'essentiel en diabetologie : à l'usage des medecins generalistes (SANOFI ed.). 9ème congrès de la Federation Maghrebine d'Endocrinologie- Diabetologie. 2012, Pp 55
- Aribi A ,Hasasni L.** Contribution à l'étude des extraits aqueux et méthanolique d'une plante médicinale :*Sonchusoleraceus* L. Université 8 Mai 1945, Guelma,2018, Pp 43
- Artner I, Stein R.** Transcriptional regulation of insulin gene expression. In pancreatic beta cell in health and disease. *Endocrinology*, 2008 , 13–30
- Asgar MA.** Anti-diabetic potential of phenolic compounds. *International Journal of Food Properties*, 2013,16: 91-103.
- Asmat U, Abad k, Ismail K.** Diabetes mellitus and oxidative stress-a concise review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2016 , 24(5):547–553
- Atkinson MA, Campbell-Thompson M, Kusmartseva I. et al.** Organisation of the human pancreas in health and in diabetes. *Diabetologia*, 2020, 63:1966–1973.
- Bahorun T.** Substances Naturelles actives. La flore Mauricienne. Une source d'approvisionnement potentielle. *Food and Agricultural Research*, 1997 ,Pp 83-94.
- Barau C, Pons S, Ghaleh, B, Atkinson C.** Médicaments antidiabétiques. Pharmacologie Cardio-Vasculaire et Respiratoire. Elsevier, Paris , 2016, Pp 179–186
- Becker MM, Nunes GS, Ribeiro DB, Silva ES, Catanante G, Marty JL.** Determination of the Antioxidant Capacity of Red Fruits by Miniaturized Spectrophotometry Assays.*Journal of the Brazilian Chemical Society*, 2019, 30(5), 1108-1114.
- Bellamine, K.** La phytothérapie clinique dans les affections dermatologiques. Thèse, Université Mohammed V – Rabat faculte de medecine et de pharmacie de rabat, 2017.
- Ben Houhou,.** A brief over view on the historical use of medicinal aromaticum d'Algeria consult. Thèse, Université Mohammed Boudiaf Khider-Beskra Faculté des sciences de la nature et de la vie, 2015, Pp76, 87

Références

- Benayache S, Benayache F, Dendoughi H, Jay M.** Les Favomoïdes de *Inula viscosa*. *Plantes médicinales et phytothérapie*. **1991**, 4 : 170-176.
- Bernades P, Belghiti J, Duet M, Zerbib M.** Collection : Progrès en hépatogastroentérologie, Doin, France, **2001**, Pp 78.
- Bernard C, Zuana OD, Ktorz A.** Interaction entre facteurs d'environnement et fonds génétique dans le diabète de type 2. *Med Sci (Paris)* **2013**, 29 : 791–799
- Bernard F.** Le pancréas, organe de vie majeur. *Alternative Santé*. **2016**, 38 : 9 14
- Bernard JP, Lombardo D , Mas E.** Physiologie du pancréas exocrine. *Gastro-entérologie*. **2001**, [9-000-E-10] .Doi : 10.1016/S1155-1968(06)43 360-5
- Berreghioua A.**investigation phytochimique sur des extraits bioactifs de deux brassicaceamedicinales du sud algerien : moricandiaarvensis et zillamacroptera. université Abou bakrbelkaid, Tlemcen, **2016**, Pp54
- Bessire, N.** Acidocétose diabétique et grossesse., thèse présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève pour obtenir le grade de Docteur en Médecine , Thèse n° Méd. **2000**, 10093.
- Besson V, Garuz F, Monin, V.** La demarche de soin diététique : De la théorie à la pratique. *Commission Activités thérapeutiques*. **2011** :1-6
- Bicha S.** Etude de l'effet de la pollution du sol par les métaux lourds sur l'accumulation des métabolites secondaires de l'exsudat chloroforme d'*Inula viscosa*. Thèse de magister, Université de Constantine .**2003**,Pp119
- Blickle JF.** Diabète : nutrition, clinique et pratique, Elsevier Masson (2^{ème} édition), 2014 ,189-206
- Blumental Y, Belghiti J, Driessen M .**Gynécologie-Obstétrique. De Boeck, Paris, **2008**, Pp65,77.
- Boal, F.** La Cysteine-string protein: étude de ses interactions protéiques dans la sécrétion d'insuline. (**2006**),Pp 44,50
- Boizot N. & Charpentier J. P.** Méthode rapide d'évaluation du contenu en composés phénoliques des organes d'un arbre forestier. *Cahier des Techniques de l'INRA*. **2006**, 79-82.
- Bonnefont-Rousselot J D, Beaudeau PL, Thérond J, Peynet A. Legrand L.J.** Diabète sucré, stress oxydant et produits de glycation avancée Diabetes mellitus, oxidative stress and advanced glycation endproducts. *Annales Pharmaceutiques Françaises* .2004, 62(3) :147-157
- Bonnet F.** Facteurs de risque de diabète de type 2 chez l'individu non obèse. *Médecine des maladies Métaboliques*, 2013, 7 : 53-57
- Bories, T.** Prise en charge thérapeutique des patients diabétiques de type 2 par les médecins généralistes de l'Eure. **2012**, (<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00713666>)
- Boris RP.** Natural products research perspectives from a major pharmaceutical company. *Journal of Ethnopharmacol*, 1996, 51: 29-38.
- Brandon MH, Bendik S, Saganiak K, Pekala P, Walocha JA, Tomaszewski KA .**Development of the human pancreas and its vasculature -An integrated review covering anatomical, embryological, histological, and molecular aspects. *Annals of Anatomy*, **2019**, 221: 115–124

Références

- Bravo L.** Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr Rev.* **1998**, 56 : 317-333
- Brunton, S A.** Hypoglycemic potential of current and emerging pharmacotherapies in type 2 diabetes mellitus. *Postgraduate Medicine*, **2012**,124(4) : 74-83.
- Busnardo AC, DiDio LJ, Tidrick RT, Thomford NR.** History of the pancreas . *Am J Surg* ., **1983** , 146(5) : 539-50. [https://doi: 10.1016/0002-9610\(83\)90286-6](https://doi.org/10.1016/0002-9610(83)90286-6).
- Buyschaert M.** Diabétologie clinique, 4ème édition. Paris , Editions De Boeck Supérieur, **2011**,Pp 136,199
- Campbell NRC, Gilbert RE, Leiter LA.** L'hypertension chez les diabétiques de type 2: *Can Fam Physician.* **2011**, 57(9):e347-e353.
- Cano A, Arnao MB, Williamson G, Garcia-Conesa MT** , Superoxide scavenging by polyphenols: effect of conjugation and dimerization. *Redox Report*, **2002**, 7:6 : 379-383
- Capeau J** .Voies de signalisation de l'insuline: mécanismes affectés dans l'insulino-résistance . *Médecine Sciences* .**2003**, 19, (8–9): 834–839
- Carneir M, Dumont C.** Maladie de Biermer chez une adolescente diabétique. *Archive de Pédiatrie.***2009**, 16 (4) : 357-59..
- CEED.** Centre Européen de Diabet. Les chiffres du diabète.. <http://ceeddiabete.org/fr/le-diabete/les-chiffres/> .**2016**,mise à jour le 21/6/2021)
- Chongde S, Chao Z, Capanoglu Guven E, Paoli P et al.**. Dietary polyphenols as antidiabetic agents. *Food frontiers.* **2021**, 1(1):18-44
- Chun OK, Chung SJ, Song, WO.** Estimated dietary flavonoid intake and major food sources of US adults. *J. Nutr.* **2007**, 137: 1244-1252.
- Daems C, Vanderroost J, Lysy PA.** Diabete de type 1 : une maladie auto-immune, vraiment ? *.Diabétologie* , **2019** : 65-69
- De Carvalho Nestor EN, de Carvalho AS, Ferreira LM.** Experimental model of induction of diabetes mellitus in rats.Experimental Models. *Acta Cir. Bras.* 2003: 4-7
- DeFronzo R, Ferrannini E, Groop L et al.** Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*, 2015,15019. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.19>
- Dehayem M.** Définition, classification et physiopathologie des diabètes, Service d'Endocrinologie d Diabétologie Centre National de l Obl Obésité Hôpital Central Yaoundé , **2011**.
- Del Rio, D , Rodriguez-Mateos, A, Spencer, JP, Tognolini, M, Borges, G, Crozier, A,** Dietary polyphenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxidants & redox signaling.***2013**,18: 1818-1892.
- Dhital S, Lin, AH, Hamaker BR, Gidley MJ, Muniandy, A.** mammalian mucosal alpha glucosidases coordinate with alpha amylase in the initial starch hydrolysis stage to have a role in starch digestion beyond glucogenesis. *PLoS One*, **2013**, 1–13. doi:10.1371/journal.pone.0062546

Références

- Dio D, Chassot G , Morel Ph** .Adénocarcinome du pancréas : un défi permanent . *Rev Med Suisse* ,2000, 4, 20-24
- Donner T, Sarkar S** . Insulin - Pharmacology, regimens and principles of intensive insulin therapy.In *Endotext* , **2019**, 2-3
- Du Z, Dudonne S, Vitrac X, Coutiere P, Woillez M, Merillon JM**.Comparative study of antioxidant properties and total phenolic content of 30 plant extracts of industrial interest using DPPH, ABTS, FRAP, SOD, and ORAC assays. *J Agric Food Chem* , **2009**,57:1768–177.
- Dubois LD**. Progrès physiopathologique dans le diabète de type 1. *Revue du praticien*. **2010**, 60: 165-69.
- Dufresne M** .Physiologie du pancréas exocrine . *Hépatologie*, **2012**, [7-007-A-40]. Doi : 10.1016/S1155-1976(12)59709-3
- Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, et al**. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*, **1995**, 96, 520-527.
- ekoé JM, Punthakee Z, Ransom T**. Dépistage du diabète de type 1 et de type 2. Lignes directrices de pratique clinique], **2013**, 37 :S373-S376.
- Ellis H**. Hepatopancreatobiliary II: Anatomy of the pancreas. *Surgery*, **2007**,25(2) : 72-73
- Elzouki AY, Harfi HA, Nazer HM,Whitley SB**. The Pancreas.Textbook of Clinical Pediatrics, **2012** ,1925–1936.
- Esser, N Paquot. A.J Scheen**. Diabète de type 2 et médicaments antiinflammatoire à nouvelles perspectives thérapeutiques. *Revue Médicale Suisse*, **2011**,7 :1614-20.
- Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM**.Are oxidative stress- activated signaling pathways mediators of insulin resistance and bna-cell dysfunction? *Diabetes*, **2003**,52: 1-8
- Faure M, Bertoldo MJ, Khoueiry R, et al**. Metformin in Reproductive Biology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. **2018** , 9:675. doi:10.3389/fendo.2018.00675
- Faure S**. La metformine, antidiabétique de référence. *Actualités Pharmaceutiques* . **2017**, 56:1-5
- Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, et al**. Betacell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, **2005**, **90**: 493-500.
- Foretz, M, Viollet B**. Les nouvelles promesses de la metformine. *Med Sci (Paris)*, **2014**, 30 : 82–92
- Fusco J, El-Gohary, Gitt G**. Chapter 90 - Anatomy, physiology, and embryology of the pancreas.shackelford's surgery of the alimentary tract, 2 volume set (eighth edition), **2019**,_2: 1062-1075.
- Ganong W, Jobin M**. Physiologie Médical 2eme édition Paris : De Bock Paris, **2005**, Pp : 322, 325
- Gariani K , Hagon-Traub I**. Diabète de type 1 ou 2 ? ou autre ?*Diabets* . **2009**, 206 : 34-39

Références

- Gaston, E.** Les polyphénols du vin rouge : des propriétés pour prévenir les cancers. Thèse Pour L'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Bordeaux. HAL (2016) , Id: dumas-01267044.
- Geravandi S, Liu H, Maedler K.** Enteroviruses and T1D: Is It the Virus, the Genes or Both which Cause T1D. *Microorganisms*. 2020, 8(7): 1017.
- Goszcz K, Duthie GG, Stewart D, Leslie SJ, Megson IL** .Bioactive polyphenols and cardiovascular disease: chemical antagonists, pharmacological agents or xenobiotics that drive an adaptive response?, *Therapia*, 2017 , 174(11) : 1209-1225
- Grimaldi A.** Traité de diabétologie.2009, 2eme éd. Médecine-Science, Paris,.Pp34-35
- Guillausseau P J, Laloi-Michelin M, Virally M et al** . Diabète mitochondriaux. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale-Endocrinologie*. 2003 , 2 : 172 -179.
- Guillausseau PJ** Insulinosécrétion et diabète de type 2 Médecine des maladies métaboliques , *Diabetologia*,2008 : 21-24.
- Guillemain G, Filhoulaud G.** Rôle du glucose sur le développement du pancréas endocrine. *Metabolismes Hormones Diabetes et Nutrition*, 2009, XIII (1)): 13-20
- Haefliger JA, Allagnat F, Krattinger N, Martin S, Waeber D, Nicod P, Meda P.** Jonctions communicantes et sécrétion, *Rev Med Suisse* 2005, 1. 30-38
- Hamitouch M.** Naturothérapeute,Histoire et champs application de la Phytothérapie , article, <http://www.naturo-therapeute.ch/histoire-et-champs-d-application-de-la-phytotherapie-.phples>, (2007).
- HAS** (Haute Autorité de Santé de France) .Stratégie thérapeutique du diabète du type 2 » : fiche mémo et parcours de soins intégrés. Recommander les bonnes pratiques, 2018 , 1-18
- Hawa MI et al.** Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care*, 2013, 36:908-913.
- Hdidou H, Aynaou H, Latrech H.**Coma hyperosmolaire chez le diabétique de type 1 : à propos d'un cas.*Diabetes & Metabolism* , 2014, P179 ,45 : 69-71
- Henri M.** Obésité et insulino –résistance .université de Grenoble, 2011, p.37.
- Hilgenfeld R; Seipke, G; Berchtold H; & Owens D. R** The evolution of insulin glargine and its continuing contribution to diabetes care. *Drugs*, 2014 , 74(8) :911-927.
- Hirst M.** Prévalence du diabète en fonction de l'âge .Atlas du diabete de la FID 6e édition. Fédération Internationale du Diabète , 2013, P13-22-23-24-47.
- Hober D, Andréoletti L, Hober C, Belaïch S, Vantghem MK, Wattré P.**Entérovirus et diabète de type .*Médecine/sciences*. 1998 , 14 : 398-403
- Holmes A, Coppey LJ, Davidson EP, Yorek MA.** Rat Models of Diet-Induced Obesity and High Fat/Low Dose Streptozotocin Type 2 Diabetes: Effect of reversal of high fat diet compared to treatment with enalapril or menhaden oil on glucose utilization and neuropathic endpoints. *J Diabetes Res*. 2015, 2015:307285. doi:10.1155/2015/307285
- Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y.** Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016 Nov 23; 355:i5953; DOI:10.1136/bmj.i5953.

Références

- IDF.** International diabetic Federation , *Diabetes atlas, 9th edition 2019 en ligne* . <https://www.diabetesatlas.org/en/> , **2021**.
- Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).** *Diabetologia* , **2012**, 55:1577- 96 [Erratum in: *Diabetologia* 2013;56:680].
- Iserin P , Masson M , Restellini JP , Moulard F , Zha E et al .** Larousse des plantes médicinales : identification, préparation, soins. 2^{ème} édition de VUEF, Paris, **2001**, pp 335.
- Iserin P.** Encyclopédie des plantes médicinales. Ed. Larousse-Bordas, Paris , (**2001**), p 275
- Jan S, Khan MR, Rashid U, Bokhari J.** Assessment of antioxidant potential, total phenolics and flavonoids of different solvent fractions of monothecha buxifolia fruit. *Osong Public Health Res Perspect.* **2013**, 4(5):246-254. doi:10.1016/j.phrp.2013.09.003
- JunqueroD , Rival Y.** Syndrome métabolique : quelle définition pour quel(s) traitement(s) ? Metabolic syndrome: which definition for what treatment(s)? *Med Sci (Paris)* **2005** , 21 : 1045–1053
- Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K.** Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* ,**2006**, 116:1784-92 .
- Katzug BG.** Pharmacologie fondamentale et clinique. Neuvième édition Piccin, **2005**,pp 20.30
- Kbaier P, Agostini S,** Embryologie et anatomie des canaux pancréatiques. *Radiologie et Imagerie Médicale : Abdominale – Digestive*, **2012**, [33-650-A-12].
- Keddagoda Gamage PW, Anoja PA, Kamani Ayoma WJ, Thilak PW.**Antidiabetic Activity of Widely Used Medicinal Plants in the Sri Lankan Traditional Healthcare System: New Insight to Medicinal Flora in Sri Lanka", *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2021**, pp 12, <https://doi.org/10.1155/2021/6644004>.
- Kelley DE.** Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes* , **2002** , 51 : 2944-50.
- Kooti W, Farokhipour M, Asadzadeh Z, Ashtary-Larky D, Asadi-Samani M.** The role of medicinal plants in the treatment of diabetes: a systematic review. *Electron Physician.* **2016**, 8(1):1832-1842 . doi:10.19082/1832.
- Korshunov SS, Skulachev VP, Starkov AA.** High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria. *FEBS letters*, **1997**, 416: 15-18.
- koul, H., Khireddine, A.** Inventaire et caractérisation des plantes spontanées médicinales dans la région de cherchell-wilaya de Tipaza. Thèse doctorat en pharmacie. Université Saad Dahleb -Blida1. Algérie, **2019**, Pp45.
- Krempf M.** Les inhibiteurs des SGLT2 : traitement anti diabétiques et/ou de la prévention cardiovasculaire et/ou protection rénale ? *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements.***2019**, 11(4) : S23-S29.
- Kubra K, Ozlem O, Aysenur O, Unsal D, Hasan T.** Antioxidant and anticancer activities of extract of *Inula helenium* (L.) in human U-87 MG glioblastoma cell line." *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, **2018**, 14:650- 658.
- Lafitte M, Rousseau B, Moranvillier I, Taillepierre M, Peuchant E et al .**In vivo gene transfer targeting in pancreatic adenocarcinoma with cell surface antigens. *Mol Cancer.* **2012**, 22;11:81.

Références

- LAFITTE Marie, MOREAU-GAUDRY François (dir.)** *Adénocarcinome canalaire pancréatique : mécanisme moléculaire et approche thérapeutique*. 220 p. Thèse de doctorat : Sciences de la vie et de la santé. Bordeaux : Bordeaux 2 : **2012**.
- Lagrange, F.** *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*, **2014**, Pp65 .
- Lahreche I ; Chiha K.** Incidence de diabète de type 2 comportement alimentaire glucidique et lipidique. Mémoire Master recherche : *Biologie Cellulaire Physio et Physiopathologie*. **2016**, P1-2.
- LANGE G.** L'Age Moyen de découverte du diabète de type 2 Diffère significativement selon la catégorie sociale. Faculté de Médecine XAVIER BICHAT : Thèse pour le Doctorat en MEDECINE. **2014**. P13-14.
- Liu, Z, Yang, B.** Drug Development Strategy for Type 2 Diabetes: targeting positive energy balances. *Current drug targets*, **2018**, 20(8): 879-890.
- Logue J, Walker JJ, Colhoun HM, Leese GP, Lindsay RS, et al.** Do men develop type 2 diabetes at lower body mass indices than women? *Diabetologia*. **2011**, 54: 3003–3006.
- Longnecker D S.** Anatomy and Histology of the Pancreas. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*, **2021**, DOI: 10.3998/panc.2021.01.
- Lorraine E.** 100 questions sur la phytothérapie. Ed. la Béotie, Italie. **2013**, Pp45-46
- Magnan C., Ktorza A.** Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique Production and secretion of insulin by the pancreatic β -cell. *EMC - Endocrinologie*. **2005**, 2(4) : 241-264.
- Mahadevan V.** Anatomy of the pancreas and spleen. *Basic Science*. **2019**, 37(6) :297-301.
- Marchand L, Thivolet C.** Étiologie et physiopathologie du diabète de type 1. *EMC - Endocrinologie-Nutrition* , **2016**, 13 (4) :1-16 (<http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1941-10-366-C-10>).
- Marshall, S.M.** The pancreas in health and in diabetes. *Diabetologia*., **2020** , 63 :1962–1965. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05235-z>.
- Menini S, Iacobini C, Vitale M, Pesce C, Pugliese G.** Diabetes and Pancreatic Cancer—A Dangerous Liaison Relying on Carbonyl Stress. *Cancers (Basel)*. **2021**, 13(2): 313-323.
- Mestier O , Védie AL , Salfati D , Rebours V .** Cancer du pancréas : causes, formes génétiques et dépistage . *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*, 2017,24 :7-17.
- Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, Owens DR.** The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care*. **2019** , 30(2):263-9.
- N. Vaysse.** Physiologie du pancréas exocrine Physiology of the exocrine pancreas. *EMC - Hépto-Gastroenterologie*, **2005**, 2 :59-74.
- Nagrart ES, 2008,** *La phytothérapie : Se soigner par les plantes*. Ed, Eyrolles, Paris, 2008, P65-69.
- Navarro S.** A brief history of the anatomy and physiology of a mysterious and hidden gland called the pancreas. *Digestive glands*. **2014**, 37(9):527-34. doi: 10.1016/j.gastrohep.2014.06.007.

Références

- Nobecourt-upuy E , P.Bonfanti , M.Oshima, H.Heimberg , R.Scharfmann.** Développement du pancréas embryonnaires humains : rôle de l'épidermal growth factor *Diabetes Metabolism*, **2003**, 40(1) : Page A1.
- Obasi, E., Iheanacho, K., Nwachukwu, N., Agha, N., Chikezie, PC.** Evaluation of body weight, serum glucose level and oxidative stress parameters of diabetic rats administered phenolic aqueous leaf extract of *Vitex doniana*. *Biomedical Research and Therapy*,**2019**, 6(9): 3359-3367. <https://doi.org/10.15419/bmrat.v6i9.564>.
- Oirie YB.** Obésité : physiopathologie et conséquences. *Physiopathologie* , **2009** , 151-157.
- OMS.** Rapport mondial sur le diabète. Bibliothèque de l'OMS, 2016 , 7-9
- Orban JC , Lchai C.** Complications métaboliques aiguës du diabète. *Réanimation*,**2008**, 17 : 761-767.
- Pagel-Langenickel I et al.** The role of mitochondria in the pathophysiology of skeletal muscle insulin resistance. *Endocr Rev*, **2010**, 31 : 25-51.
- Parasuraman S, Huey T Ching , Leong HC, Urmila Banik U.** Antidiabetic and antihyperlipidemic effects of a methanolic extract of *Mimosa pudica* (Fabaceae) in diabetic rats. *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences*, **2019**: 137-148 |
- Pelletier E, Campbell P, Denizeau F.** Écotoxicologie Moléculaire: Principes Fondamentaux et Perspectives de développement ; Bibliothèque nationale du Québec ; Canada. **2004**, p : 182
- Perlemuter G, Perlemuter L.** Guide Pratique Infirmier, *Elsevier Health Sciences*, **2020**, p611.
- Petit JM.** Diabète et infection par le virus de l'hépatite C. *Diabetes* .**2018** , [10-366-D-23]. Doi : 10.1016/S1155-1941(10)53861-7
- Pillon, F ; Tan, K ; Jouty, P ; & Frullani, Y.** Diabète de type 2 : l'essentiel sur la pathologie. *Actualités Pharmaceutiques*,**2014**, 5 :18–22.
- Pirson N, Maite D, Alexopoulou O.** Prise en charge du diabète gestationnel en 2016. *Endocrinologie et Nutrition*, **2016** :661-665
- Piyumi Wasana KG, Attanayake AP, Wijewardana Jayatilaka KAP, Weeraratna TP** .Antidiabetic Activity of Widely Used Medicinal Plants in the Sri Lankan Traditional Healthcare System: New Insight to Medicinal Flora in Sri Lanka". *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2021, Article ID 6644004, 12 pages, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/664400>
- Polovina M , Potpara T .** Endothelial Dysfunction in Metabolic and Vascular Disorders. *Journal Postgraduate Medicine*, **2014**, 126: 38 – 53.
- Prieto P, Pineda M, Aguilar M, Priyanka S, Tushar J, Tanuja J, et al.** Spectrophotometric quantitation of antioxidant capacity , Le diabète de type 2 ou diabète non insulinodépendant (DNID) (223b) . Corpus Médical – Faculté de Médecine de Grenoble, Avril 2003 Mise à jour Février 2005,
- Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P.** Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique. *Can J Diabetes* ,**2018**,42 S10-S15

Références

QUEZEL F., SANTA S. Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales, 1962-1963. Vol. 1-2. Ed. CNRS, Paris France.

Rahman, M.M.; Uddin, M.J.; Reza, A.S.M.A.; Tareq, A.M.; Emran, T.B.; Simal-Gandara, J. Ethnomedicinal Value of Antidiabetic Plants in Bangladesh: A Comprehensive Review. *Plants* ,**2021**, *10*, 729. <https://doi.org/10.3390/plants10040729>.

Ralph A, De Fronzo MD. Pathogenesis of type diabetes mellitus. *Med Clin N Am.* **2004**, *88*:787.

Rao M, Gao C, Guo M, Law BYK, Xu Y. Effects of metformin treatment on radiotherapy efficacy in patients with cancer and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res.* **2014**, *10*:4881-4890 <https://doi.org/10.2147/CMAR.S174535>.

RavassardP,CzernichowP, ScharfmannR. Cellules bêta pancréatiques, La première lignée humaine fonctionnelle. *Med Sci (Paris).* **2012**, *28* : 149-151.

Rigalleau V, Beylot M, Normand S, Pachiaudi C, Laville M, Petitbois C, et al. Mechanism of increased plasma glucose levels after oral glucose ingestion in normal-weight middle-aged subjects. *Ann Nutr Metab.* **2003**, *47*:186-93.

Roulier G, Les huiles essentielles pour votre santé traitée pratique d'aromathérapie. Propriétés et indication thérapeutiques des essences de plantes. Edition Dangles, **1990**, Pp64
Ryan EA, Imes S, Liu D, McManus R, et al. Defects in insulin secretion and action in women with a history of gestational diabetes. *Diabetes*, **1995**, *44*: 506-512.

Sadou N, Seridi R, Djahoudi A, Hadeff Y. Composition chimique et activité antibactérienne des Huiles Essentielles des aiguilles de *Pinus halepensis* Mill. du Nord est Algérien. *Rev. Sci. Technol., Synthèse.***2015**, *30*: 33-39.

Sambathkumar R, MiglioriniA, Nostro MC. Physiology (Bethesda) . Pluripotent Stem Cell-Derived Pancreatic Progenitors and β -Like Cells for Type 1 Diabetes Treatment .*Physiology* (Bethesda), **2018**,*33*(6):394-402.

Šaponjac V. T, Canadanovic-Brunet J, Cetkovic G. et Djilas S. Detection of Bioactive Compounds in Plants and Food Products. In: Nedovic, Emerging and Traditional Technologies for Safe, Healthy and Quality Food. Food Engineering Series. Springer International Publishing, Switzerland cited in Ramla S, **2016**, Pp89-90

Sarian MN, Ahmed QU, So'ad ZM, et al. "Antioxidant and Antidiabetic Effects of Flavonoids: A Structure-Activity Relationship Based Study", *BioMed Research International*, vol. **2017**, Article ID 8386065, 14 pages, <https://doi.org/10.1155/2017/8386065>.

Sarvesh K, PaliwalB, SatiFaujdarSS. Antioxidant and antibacterial activities of various extracts of *Inula cuspidata* C.B. Clarke stem. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences.***2017**, *6*,(2):97-105.

Scharfmann R. Qu'est-ce qu'une cellule souche pancréatique?.*Médecine Sciences* , **2003**,*19*(6-7) : 643-762 .

Scheen AJ . Médecine des maladies Métaboliques *Diabete*, **2015**, *9* (2) : 24-30.

Schlienger, J.-L . La prise en charge hygiéno-diététique du diabète de type 2 : première étape de l'itinéraire. *Médecine Des Maladies Métaboliques*, **2016**, *10*(2) : 101–106.

Scicchitano, B.C, Pelosi, A, Pelosi, G.L, & Musa, A The physiopathologic role of oxidative stress in skeletal muscle. *Mechanisms of Ageing and Development.* **2017**, *4*p115.

Références

- Sen A, Kurkcuoglu M, Senkardes. I, Bitis. L, Baser, K, Husnu Can.** Chemical Composition, Antidiabetic, Anti-inflammatory and Antioxidant Activity of *Inula Ensifolia* L. Essential Oil." *Journal of essential oil-bearing plants*. **2010**, 22: 1048-1057. doi: 10.1080/0972060X.2019.1662333.
- Shan JJ, Ming Yang, Jin-Wei Ren .** Anti-diabetic and Hypolipidemic Effects of Aqueous-Extract from the Flower of *Inula japonica* in Alloxan-Induced Diabetic Mice. *Medecinal plants*, **2006** ,29 (3) : 455-445.
- Sharma U, S. Das, S. Deb, Sahu R. K, Fattepur S.** A Comparative Antidiabetic Activity of the Three Plants Found in Terai and Duars Region of West Bengal, India. *Biomed Pharmacol J*. **2020**, 13(2).
- Shirwaikar A, Rajendran K, Punitha IS.** Antidiabetic activity of alcoholic stem extract of *Coscinium fenestratum* in streptozotocin-nicotinamide induced type 2 diabetic rats. *J Ethnopharmacol*. **2005** , 97(2):369-74. doi: 10.1016/j.jep.2004.11.034. PMID: 15707777.
- Singh B M , Rutter JD, Fitzgerald MG.** The natural history of non-insulindependent diabetes mellitus. *Baillières Clin Endocrinol Metab* . 1988 , 2 : 343-58.
- Singleton VL, Drosi JA.** Colorimetry of total phenolic phosphormolybdicphosphotungstic acid reagent, *Am J Enol Vitic*. **1965**, 16(3), 144-158.
- Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, et al.** Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med*, **2002**, 346:802-10.
- Slama, G.** Non, le sucre n'est pas interdit aux patients atteints de diabète sucré. *Mutations*, **2000**, 138-153.
- StumvollM, GoldsteinBJ, VanHaeftenTW .** Type2diabetes:principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*, **2005**, 365:1333-46.
- Sundus S, Hira K, Sohail N. et al.** Protective role of *Pandanus tectorius* Parkinson ex Du Roi in diabetes, hyperlipidemia, liver and kidney dysfunction in alloxan diabetic rats. *Clin Phytosci* , **2021**, 7 :48 . <https://doi.org/10.1186/s40816-021-00279-z>.
- Tadokoro H, Takase M, NobukawaB.** Development and Congenital Anomalies of the Pancreas. *Anat Res Int*, **2011**, 351217.
- Taguchi, C; Fukushima, Y; Kishimoto, Y; Suzuki-Sugihara, N; Saita, E; Takahashi, Y; and Kondo, K.** Estimated Dietary Polyphenol Intake and Major Food and Beverage Sources among Elderly Japanese. *Nutrients*, **2015**, 7: 10269–10281.
- Takei S, Nagashima S, Akihito T, Daisuke Y, Tetsuji W, et al.,** β -Cell-Specific Deletion of HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A) Reductase Causes Overt Diabetes due to Reduction of β -Cell Mass and Impaired Insulin Secretion. *Diabetes*. **2020** ,69(11): 2352-2363.
- Talathi SS, Zimmerman R, Young M.** Anatomy, Abdomen and Pelvis, Pancreas. StatPearls [Internet]. February 12, 2021.
- Tan-ChenS, Olivier Bourron, Éric Hajduch.** Céramides, acteurs cruciaux dans le développement de l'insulino-résistance et du diabète de type 2. *Med Sci (Paris)*. **2020** , 36 : 497–503
- Tattersall RB, Fajans S.** A difference between the inheritance of a classical juvenile-onset and maturity onset diabetes of young people. *Diabetes* 1 **975** , 24 : 44-53 .

Références

- Tenenbaum, M ; Bonnefond, A ; Froguel, P ; & Abderrahmani, A. (2018). *Physiopathologie du diabète. Revue Francophone Des Laboratoires*, 2018 , (502), 26–32. doi:10.1016/s1773-035x(18)30
- Thengyai S, Thiantongin P, Sontimuang C, Ovatlarnporn C, Puttarak P., Tokarz VL, MacDonald PE , Amira Klip A. The cell biology of systemic insulin function. *J Cell Biol.* 2020, 217 (7): 2273–228.
- Todd JA. and Bluestone, Etiology of type 1 diabetes. *Immunity*.2010, 32:457–67.
- Trivin, F ; Chevenne, D ; & Hauteceuvre, M. Bioclinique et biopathologie du diabète sucré gestationnel. *Revue Française des Laboratoires*, 2003, (357), 25-29.
- U.K. Prospective Diabetes Study Group U.K. Prospective Diabetes Study 16: Overview of 6 Years' Therapy of Type II Diabetes: a progressive disease. *Diabetes* ,1995, 44:1249-1258.
- Umpierrez G E , M Khajavi, A E Kitabchi . Review: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Am J Med Sci* .1996 , 311(5):225-33.
- Vieira A, Noémie Druelle N, Courtney M, Avolio F, Ben-Othman N, Pfeifer A, Elisabet Gjernes, Faurite B, Collombat P. Diabète :approches thérapeutiques émergentes , 2013.
- Vogel, P; Machado, I ; Garavaglia ,J; Zani ,V ., Souza,D; Bosco,S. Polyphenols benefits of olive leaf (*Olea europea L*) to human health. *Nutr Hosp.* 2015, 31(3):1427-1433
- Wémeau.JL, Violettes.B, Schlienger.J-L, Le diabète type 2, In : Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien, ed.Elsevier Mansson, Issy-les-Moulineaux cedex, 2014, 227-233.
- Whitley M .Comparative Pancreatic Pathology.. *Pathobiology of Human Disease*..2014 , 1101–1123.
- Wilson R. Tavares, Ana M. L. Seca. Inula L. Secondary Metabolites against Oxidative Stress-Related Human Diseases . *Antioxidants*, 2019, 8(5): 122.
<https://doi.org/10.3390/antiox8050122>.
- Winter WE, Maclaren NK, Riley WJ, Clarke DW, Kappy MS, SpillarRP. Maturity-onset diabetes of the youth in black Americans. *N Engl J Med*, 1987 , 6: 285-289.
- Wu RF ,Zhou BD, WangWq,Chen T, et al. Neolinulicin A and B from *Inula japonica* and their anti-inflammatory activities .*Fitoterapia*, 2021, 152, 104905.
- Wu, F.-L., Juang, J.-H.& Yeh, M. C. The dilemma of diabetic patients living with hypoglycaemia. *Journal of Clinical Nursing*, 2011, 20 : 2277-2285.
- Wandell PE, Carlsson AC. Gender differences and time trends in incidence and prevalence of type 2 diabetes in Sweden—a model explaining the diabetes epidemic worldwide today? *Diabetes Res Clin Pract.* 2014, 106:e90–92.
- Yannoutsos K, Kretz, G, Slama M, Safar J. Hypertension artérielle et diabète , 2012.
- Youssof.DD ; Complications métaboliques aiguës du diabète en milieu de réanimation au point «G». Thèse doctorat d'état en Médecine .Univ de Bamako, Mali. 2007, 25-48
- Zeggwagh NA, Ouahidi ML, Lemhadri A, Eddouks M. Study of hypoglycaemic and hypolipidemic effects of *Inula viscosa L.* aqueous extract in normal and diabetic rats.*J Ethnopharmacol.* 2006 , 108(2):223-7.

Références

Zhang H, Tsao R. Dietary polyphenols, oxidative stress and antioxidant and anti-inflammatory effects .*Current Opinion in Food Science*, **2016**, 8, : 33-42

Zhang Q, Yuan H, Zhang C, Guan Y, Wu Y, Ling F, Niu Y, Li Y. Epigallocatechin gallate improves insulin resistance in HepG2 cells through alleviating inflammation and lipotoxicity. *Diabetes Res Clin Pract.* **2018** , 142:363-373.

Zhdanova TO, V.Mitrofanyuk. “La thérapie du diabète par pompe à insuline. *.Pathology*, **2016**, c.61-65.

Zhang Y, Nakano D, Guan Y, Hitomi H, Uemura A, Masaki T, Kobara H, Sugaya T, Nishiyama A. A sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor attenuates renal capillary injury and fibrosis by a vascular endothelial growth factor-dependent pathway after renal injury in mice. *Kidney Int.* **2018** , 94(3):524-535.

Zhong and yong .yperinsulinemia, insulin resistance and cognitive decline in older cohort. *Biomed. Environ. Sci.* **2019**, 25, 8–14.

Zhu Y, Zhang C. Prevalence of gestational diabetes and risk of progression to type 2 diabetes: a global perspective. *Curr Diab Rep* ,**2016**, 16.

Zieliński, M, Romanik-Chruścielewska, A, Mikiewicz, D, Łukasiewicz, N, Sokołowska, I, Antosik, J, Płucienniczak A. Expression and purification of recombinant human insulin from E. coli 20 strain. *Protein expression and purification*, **2019** 157, 63-69.

<p><i>Etudiantes :</i></p> <p><i>M^{elle}. Racha SAADNA</i> <i>M^{elle}. Ryma Dibi</i></p>	<p><i>Département :</i></p> <p><i>Spécialité :</i> <i>Promotion : 2020 /2021</i></p>
<p align="center">Etude de l'activité antidiabétique d'une plantes endémique du genre <i>Inula</i>.</p>	
<p><i>Résumé :</i></p> <p>Le diabète est une maladie silencieuse à conséquences graves et compliquées. Il se caractérise par une hyperglycémie chronique et une perturbation métabolique. Pour contrôler l'hyperglycémie, de nombreux remèdes traditionnels ont été utilisés, parmi lesquels les plantes médicinales occupent une place importante. L'objectif de cette étude et l'évaluation de l'effet anti-oxydant et antidiabétique de l'extrait butanolique de la plantes <i>l'inula Sp.</i> chez les rats rendus diabétiques. Nous avons également quantifié les polyphénols totaux et la capacité antioxydant totale de cet extrait. Les résultats obtenus montrent une correction des taux de la glycémie, des triglycérides et du cholestérol chez les rats traités par 400mg/kg de l'extrait par rapport aux rats diabétiques. Le traitement des rats par l'extrait a également prévient la perte du poids par rapport aux rats diabétogènes. L'extrait a montré un taux de polyphénols totaux important (207mgGA/g) et une capacité antioxydante totale intéressante. La propriété anti-oxydante et hypo-glycémiant de l'extrait peut être liée principalement à leur teneur en polyphénols.</p> <p><i>Mots clés:</i> <i>Diabètes, Hypoglycémie, Polyphénols, Antioxydant</i></p>	
<p><i>Membre de jury :</i></p> <p>Président : M^{me}.Dr. Liela BENNAMOUN (MCB- UFM Constantine). Rapporteur : M^{me}. Dr. Nacera BAALI (MCA, UFM Constantine). Examineur: M^{me}. Dr. Salha Bouzid (MCB UFM Constantine).</p>	
<p><i>Lieu d'encadrement :</i></p> <p align="center">Faculté SNV, Université frères Mentouri, Constantine</p>	