

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحي جيجل
Université Mohammed -Seddik Benyahia – Jijel

Faculté des Sciences de la Nature et de la
Vie
Département : Biologie Moléculaire et
Cellulaire



كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم: البيولوجيا الجزيئية والخلوية

Mémoire de Fin d'Etude en vue
de l'obtention du diplôme

Filière : Sciences biologiques

Option : Sciences pharmacologiques

THÈME

Diabète entre thérapies, traitements conventionnels et
naturels

Membres de Jury

Présidente : Dr. BRIHOUM H.
Examinatrice : Dr. LARICHE N.
Encadrante : Dr. MEDJAHED Z.

Présenté par :

Belaib Dounya
Bouchrout Khaoul

Année Universitaire 2020-2021

Numéro d'ordre (bibliothèque) :

*R*emerciement

Au terme de la rédaction de ce mémoire, Nous Remercions en premier, Dieu de nous avoir donné la force de passer et traverser plusieurs épreuves ; qui m'a aidée à mener à terme cette recherche

On tient tout particulièrement à remercier Madame **MEDJAHED ZINEB**, notre encadrante, qui n'a pas ménagé le moindre effort pour nous assister dans le choix du thème et la réalisation du présent mémoire, l'expression de notre profonde gratitude quant à sa patience, le temps et l'attention qu'elle nous a consacré.

Avec tous nos respects, nous tenons à vous remercier Dr. **BRIHOUM.H**d'avoir accepté de présider le jury. Nos sincères remerciements à Dr. **LARICHE.N** d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Nous remercions vivement toute personne ayant participé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Enfin, nous remercions profondément nos **FAMILLES** et nos amis à la fois pour leur soutien infatigable, leur patience admirable et leur affection continuelle.

Merci à tous....

*D*édicace

Avec l'aide d'Allah

J'ai pu réaliser ce modeste travail que je dédie :

A mon père Youcef :

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être et qui m'a toujours encouragée et donné envie d'aller plus loin.

A ma mère Zahia :

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence.

La source de tendresse aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner.

A mes très chers frères, sœurs et mes amis Khaoula, Asma, Sameh,

Et sans oublier celle qui m'a été d'une aide précieuse mon amie Khaoula

A mon encadreur Mm MEDJAHED ZINEB

A tous mes amies et l'ensemble des étudiants de la promotion master pharmacologie appliquée de l'année 2020 /2021

Et tous ceux qui m'ont aidé et m'ont encouragé de près ou de loin et à tous ceux qui ont apporté une touche à ce travail, je leur dis du fond du cœur merci.

Dounya

*D*édicace

Je remercie tout d'abord le bon dieu Allah de m'avoir donné la force et la volonté de réaliser ce projet de fin d'étude.

Avec mes sentiments de gratitude les plus profonds Je dédie ce modeste travail à ma famille et aux personnes les plus chères au monde qui j'ai tant aimés avec beaucoup d'affection et je suis très fière de les avoir et tous les mots du monde ne peuvent exprimer l'amour et le respect que je leur porte mes parents

*A mon cher père **Kamel***

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être, Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation

*A ma très chère mère **Fatima***

Tu es l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Et Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mes frères

A ma sœur

A tous nos enseignants

A mes amies

*A mon binôme **Dounya** pour tous les moments de joie et de peine qu'on a passé ensemble*

*A tous les étudiants de ma promotion **pharmacologie expérimental Master II(2021)**.*

Enfin je le dédie à moi-même

Khaoula

Liste des abréviations

ADA : American Diabète Association

AF : Acide férulique

AMPK : l'AMP-activated protein kinase

BCG : Bacille de Calmette-Guérin

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CMV : Cytomégalovirus

CREB : C-AMP Response Element-binding protein

CSE : Cellules souches embryonnaires

CSEh : Cellules souches embryonnaire humaines

DE : Endoderme définitif

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DID : Diabète insulino-dépendant.

DNID : Diabète non insulino-dépendant.

DPP : Programme de prévention du diabète

DPP-4 : Dipeptidyl peptidase-4

EPR : Épithélium pigmentaire rétinien

DRG : Ganglions de la racine dorsale

DRN : Neuro-dégénérescence rétinienne diabétique

DTI : Diabète type I

DTII : Diabète type II

EMD : Œdème maculaire diabétique

FDA : Food and Drug Administration

FID : Fédération Internationale du Diabète

FR : Free radical

G6Pase : Glucose6-phosphatase

GLP-1 : Glucagon-like peptide-1

HC : Hormone de croissance

HDL : Lipoprotéines de haute densité

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale

HLA : Human Leucocyte Antigen

hPSC : Human pluripotent stem cells

HTA : Hypertension artérielle

IAPP : Polypeptide amyloïde des îlots

IMC : l'indice de masse corporelle

iPSC : Induced pluripotent stem cells

LADA: Latent Auto-immune Diabetes in Adults

MNT : Maladies non transmissibles

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young

NA : Anticorps neutralisant

NF- κ B: Nuclear factor-kappa B

OCT3 : Transporteur de cations organiques 3

PDR : Rétinopathie Diabétique proliférative

PEPCK : Phospho-énol-pyruvate carboxy-kinase

PKC : Protéine Kinase C

PMAT : Transporteur de monoamine plasmaticque

PNDM : Permanent neonatal diabetes

PP : Pro géniteurs Pancréatiques

PPAR-a: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma

PPARs : Peroxisome Proliferator Activated Receptors

RD : Rétinopathie Diabétique

ROS : Reactive oxygen species

SFD : Société francophone du diabète

SUR1 : Récepteurs des sulfonyleures

Tpl2 : Locus de progression tumorale 2

VEGF: vascular endothelial growth factor

VHC : virus de l'hépatite C

VLP : **Vaccine based on viral-like particles**

Liste des figures

Figure 1 : Mécanismes d'action de l'insuline sur les tissus ciblés	4
Figure 2 : Mécanisme de dysfonctionnement de l'homéostasie du glucose dans le diabète de type I	5
Figure 3 : Mécanisme de dysfonctionnement de l'homéostasie du glucose dans le diabète de type II	6
Figure 4 : Mécanismes impliqués dans la pathogénie de diverses maladies chroniques, dont le diabète	11
Figure 5 : Activation des médiateurs inflammatoires dans les cellules β pancréatiques dans le diabète de type I	12
Figure 6 : Représentation schématique des interactions entre les facteurs environnementaux et génétiques conduisant au diabète de type II	14
Figure 7 : Mécanismes impliqués dans la pathogénie de la rétinopathie diabétique	19
Figure 8 : Mécanismes physiopathologiques de la cardiomyopathie diabétique	20
Figure 9 : Principe du processus canonique de biogenèse des miARN	22
Figure 10 : Schéma représentative de principe du rôle de miR-181b et de PHLPP2	23
Figure 11 : Régulation par les miARN de la signalisation de l'insuline et de l'homéostasie du glucose	24
Figure 12 : Mécanismes d'action de PAX4 sur le pancréas endocrine, offrant une éventuelle piste thérapeutique dans le traitement du diabète de type I	26
Figure 13 : Représentation graphique des trois éléments clés pour une isolation réussie des îlots	26
Figure 14 : Procédure de pancréatectomie totale avec autogreffe d'îlots	27
Figure 15 : Procédure d'allo-transplantation d'îlots	28
Figure 16 : Expression de la N ϵ -carboxyméthyllysine (CML) et du p-Tpl2 dans l'EPR (Épithélium pigmentaire rétinien) du diabète	29
Figure 17 : Sources tissulaires disponibles pour la thérapie cellulaire du diabète	30
Figure 18 : Différenciation des hPSC en différentes étapes du développement des cellules pancréatiques β in vitro	31
Figure 19 : Représentation schématique de cellules souches pluripotentes induites (iPSC) à partir de cellules somatiques et leur application	32
Figure 20 : Résumé des étapes successives, de l'injection à l'absorption, lors de l'administration sous-cutanée de l'insuline Dégludec	36
Figure 21 : Illustration des sites et des mécanismes d'action principaux des différentes classes d'antidiabétiques oraux	37

Figure 22 : Mécanisme d'action de la metformine	39
Figure 23 : Mécanisme d'action des sulfamides hypoglycémiantes	40
Figure 24 : Mécanisme d'action de l'Acarbose	42
Figure 25 : Effets métaboliques et hémodynamiques des inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2), au-delà de l'amélioration du contrôle glycémique	45
Figure 26 : Effet antidiabétique de l'hydroxytyrosol(HT) et l'effet sur les molécules de signalisation cellulaire	49
Figure 27 : Schéma représentative de l'effet antidiabétique de Momordicacharantalors d'un diabète de type II	50
Figure 28 : Parties aériennes d'Aloevera	52
Figure 29 : Source naturelle de Marrubiine, structure chimique et activités biologiques	53
Figure 30 : Répartition des diabétiques en fonction de sexe	55
Figure 31 : Répartition de type de diabète selon le sexe	56
Figure 32 : développement de l'hypertension artérielle selon le sexe et le type de diabète	57
Figure 33 : Répartition des patients selon les traitements	58

Liste des tableaux

Tableaux 1 : Nouveaux critères pour le diagnostic du diabète et des troubles de la glycorégulation	9
Tableaux2 : Diagnostic du diabète gestationnel	10
Tableaux3 : Comparaisons des différents insulines basales	35
Tableaux4 : Nouvelles insulines mises sur le marché belge au cours des 10 dernières années	36
Tableaux5 : Comparaison des différents antidiabétiques oraux	37
Tableaux6 : Sulfamidés hypoglycémiants de seconde génération	40
Tableaux7 : Présentation commerciale des inhibiteursDPP-4 (Gliptines) par voies orales	43
Tableaux8 : Présentation commerciale des analogues du GLP-1 en injection sous cutanée	44
Tableaux9 : Répartition du développement de pied diabétique selon le type de diabète et le sexe	59
Tableaux10 : Répartition du développement de néphropathie selon le type de diabète et le sexe	60
Tableaux11 : Répartition du développement de rétinopathie selon le type de diabète et le sexe	61
Tableaux12 : Répartition les patients diabétiques selon les complications métabolique acidocétose et le sexe.	61
Tableaux13 : Plantes hypoglycémiantes conseillées par les herboristes	62

Table des matières

Remerciements

Dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

Chapitre I : Diabète

I. Généralité de Diabète

I.1. Classification de diabète 4

I.1.1 Diabète type I..... 4

I.1.2. Diabète type II..... 5

I.1.3. Diabètes gestationnel 6

I.1.4. Diabetes MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) 6

I.1.5. LADA (Latent Auto-immune Diabètes in Adultes) 7

I.1.6. Diabète PNDM (permanent néonatal diabètes) 7

I.1.7. Diabète mitochondrial 7

I.1.8. Endocrinopathie 7

I.2. Diagnostique de diabète 8

I.2.1. Diagnostic des deux types de diabète 8

I.2.2. Diagnostique de diabète gestationnel 9

I.3. Causes de développement d'un diabète 10

I.3.1. Stress oxydant 10

I.3.2. Obésité 11

I.3.3. Inflammation..... 12

I.4. Facteurs de risques	13
I.4.1. Factures génétiques	13
I.4.2. Facteurs d'environnementaux	13
I.4.3. Factures viraux	14
I.5. Complications et conséquences de diabète sucré.....	15
I.5.1. Complications aigue	15
I.5.1.1. Coma hyperosmolaire	15
I.5.1.2. Acidocétose	16
I.5.1.3. Acidose lactique	16
I.5.2. Complications chroniques	16
I.5.2.1. Néphropathie	16
I.5.2.2. Neuropathie	17
I.5.2.3. Rétinopathie	18
I.5.2.4. Maladie cardiovasculaire	19

Chapitre II : Traitement de diabète

II.1. Traitement conventionnel	21
II.1.1. Thérapie génique	21
II.1.2. Thérapie cellulaire	25
II.1.3. Vaccination contre le diabète	32
II.2. Thérapie chimique (Médicamenteuses)	33
II.2.1. Insulinothérapie	33
II.2.2. Biguanides (Metformine)	37
II.2.3. Sulfamides hypoglycémiants	49
II.2.4. Glinides.....	41
II.2.5. Thiazolidinediones (glitazones).....	41

II.2.6. Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase intestinales.....	42
II.2.7. Inhibiteurs de la DPP-4(gliptines)	43
II.2.8. Agonistes des Récepteurs du glucagon-like peptide-1 (AR GLP-1)	44
II.2.9. Inhibiteurs du co-transporteur sodium/ glucose de type 2 (iSGLT-2).....	45
II.3. Activité physique	46
II.4 Traitement naturel.....	47
II.4.1 <i>Olea europaea</i>	47
II.4.2 <i>Momordica charantia</i>	49
II.4.3 <i>Cinnamome, ou Cassia verum</i>	50
II.4.4 <i>Aloe Vera</i>	51
II.4.5 <i>Marubium</i>	52
II.5. Etude de terrain	53
II.5.1. Cadre de l'étude	53
II.5.2. Critères d'inclusion	54
II.5.3. Etude épidémiologie	54
II.5.3.1. Etude documentaire	54
II.5.3.2. Déroulement de l'étude	54
II.5.3.3. Méthodes et variables étudiées	55
II.5.3.3.1 La population étudiée	55
II.6. Résultats et discussion	55
II.6.1. Etude documentaire	55
II.6.1.1. Evaluation le nombre de diabétique selon le sexe	55
II.6.1.2. Nombre de diabétique selon le type de diabète	56
II.6.1.3. Développement de l'hypertension artérielle (HTA) selon le sexe et le type de diabète	57

II.6.1.4. Répartition des patients selon les traitements.....	58
II.6.1.5. Complication	59
II.6.1.5.1. Pied diabétique	59
II.6.1.5.2. Néphropathie	60
II.6.1.5.3. Rétinopathie.....	60
II.6.1.5.4. Acidocétose	61
II.6.1.5.5. Enquêtes ethno botaniques	62
Conclusion	65

Références bibliographiques

Annexe

Introduction

Malgré le progrès de la médecine et l'amélioration des conditions de vie, on assiste aujourd'hui à la propagation des maladies non transmissibles (MNT), tels que les maladies cardiovasculaires, les cancers, le diabète...etc, qui deviennent de plus en plus problème de santé dans de nombreux pays (**Jaffiol, 2021**).

Le diabète, comme d'autres maladies auto-immunes, est en augmentation depuis la seconde moitié du 20^{ème} siècle. En dehors de son impact sur la mortalité, le diabète est la cause de nombreux handicaps, par ses complications dans différents organes (**Missinne et al., 2017**). Les deux formes classiques de diabète sucré sont caractérisées par l'incapacité des cellules pancréatiques à répondre à la demande de sécrétion d'insuline en raison soit d'une perte presque complète (diabète de type I [DTI]) soit d'un déficit de cellules β fonctionnelles dans la mise en place d'une insulino résistance périphérique (diabète de type II [DTII]) (**Moin et Butler, 2019**).

Selon les dernières estimations de la Fédération Internationale du Diabète (FID/IDF), le nombre de diabétiques en Afrique va presque tripler entre 2017 et 2045, passant de 16 millions à 41 millions (**Diop et al., 2019**).

Le diabète est un problème de santé publique majeur par sa prévalence importante et croissante d'une part, et son impact socio-économique d'autre part. Malgré l'avancée des traitements et la connaissance que l'on a de la maladie, la force d'incidence des effets indésirables des médicaments de synthèse qui leur sont associés et l'insuffisance des infrastructures sanitaires dans les pays en voie de développement, font qu'une large tranche de la population mondiale dépend essentiellement de la médecine naturelle complémentaire pour se soigner (**Schlosser, 2019**).

Pour mener à bien notre travail, nous avons suivis la méthodologie suivante : une recherche documentaire des ouvrages, des articles et des sites internet relatifs à notre thème, a été réalisé, ce qui nous a permis d'enrichir le cadre théorique de notre travail. Par la suite, une collecte de données au niveau de 5 centres hospitaliers différents de la wilaya de Jijel a été effectuée, la première partie a été réalisée au niveau du service de médecine interne au niveau de l'Hôpital Mohamed Seddik Ben Yahia Jijel.

Introduction

La deuxième partie réalisée au sein du service de maison diabétique « Quarante hectares », la troisième partie au niveau de l'institution hospitalière spécialisée de Texenna, et au niveau de la clinique de docteur « Wallaf » spécialiste des médecines complémentaire et alternatives, et La clinique de docteur « Bouab » spécialiste d'endocrinologie. En parallèle un questionnaire a été attribué aux patients diabétiques au niveau de plusieurs régions de la willaya de Jijel. Une deuxième enquête a été réalisée auprès des herboristes de la ville de Jijel, afin de recenser les plantes conseillées aux diabétiques ainsi que les données sur leur mode d'utilisation.

L'objectif de notre travail consiste à évaluer les risques des traitements conventionnels de diabète, et de déterminer les complications les plus fréquentes, associées à cette pathologie dans la région de Jijel.

I. Généralité

Le diabète sucré est une maladie qui progresse de façon alarmante dans le monde. En Algérie, il représente un problème de santé publique, sa prévalence se situerait entre 8 % et 12 % selon différentes études épidémiologiques, il y représente, par ailleurs, la quatrième cause de décès (**Chami et al, 2015**). Le diabète est un trouble métabolique chronique caractérisé par une glycémie élevée résultant d'un déficit absolu ou relatif en insuline, dans le contexte d'un dysfonctionnement des cellules, d'une résistance à l'insuline ou des deux. Bien que le diabète soit classiquement divisé en une forme auto-immune d'apparition précoce : diabète de type I et une forme non auto-immune d'apparition tardive diabète type II, d'autres sous-types cliniquement reconnaissables existent, tels que le diabète gestationnel (**Cole et Florez, 2020**).

L'insuline est sécrétée en réponse à une augmentation de la glycémie, et aussi stimulée par différentes hormones digestives. Il est synthétisé sous forme d'une pro-hormone, la pro-insuline. Celle-ci est clivée puis sécrétée sous forme d'insuline et de peptide C (**Hubert et al., 2020**).

L'insuline se lie à son récepteur spécifique situé sur la membrane plasmique des cellules cibles. Ce récepteur est présent sur presque toutes les cellules, à des concentrations allant jusqu'à 20000 par cellule. La cascade biochimique aboutissant aux effets de l'insuline est incomplètement connue. L'insuline se fixe à son récepteur et augmente ainsi l'activité tyrosine kinase. Ceci provoque une déphosphorylation conduisant à la stimulation du glycogène synthétase (pour la glycogénèse), car sa forme active est la forme déphosphorylée. La déphosphorylation conduit à l'inhibition des deux enzymes de la glycogénolyse dont les formes actives sont phosphorylées. Cette phosphorylation est suivie par d'autres événements endo-cellulaires complexes (**Figure 1**) (**Zhong et Yong, 2019 ; Hubert et al., 2020**).

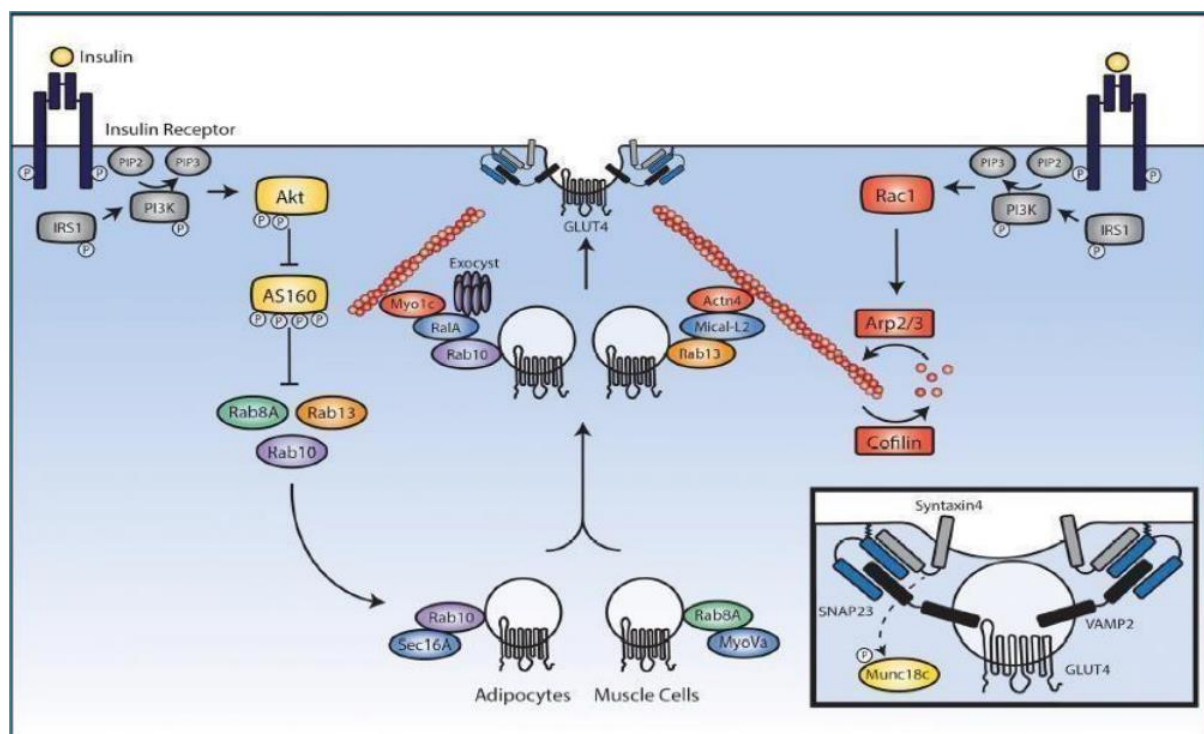


Figure 1 : Mécanismes d'action de l'insuline sur les tissus cibles (Mann *et al.*, 2016).

I.1. Classification

La nouvelle classification de diabète, le répartit selon l'étiologie. Pour cette raison, depuis une décennie l'appellation insulino-dépendant et non insulino-dépendant n'est plus utilisée (Didier, 2012).

I.1.1. Diabète type I

Le diabète sucré de type I (T1DM), également connu sous le nom de diabète auto-immun (Anastassia *et al.*, 2017), est une maladie chronique caractérisée par la destruction auto-immune des cellules β productrices d'insuline dans le pancréas par les cellules T CD4 + et CD8 + et les macrophages infiltrant les îlots (Menon et Ribeiro, 2011). En particulier des anticorps produits par des lymphocytes, détruisent les cellules bêta du pancréas, d'où l'incapacité de l'individu malade à sécréter de l'insuline d'où l'installation d'une hyperglycémie (Figure2) (Anastassia *et al.*, 2017).

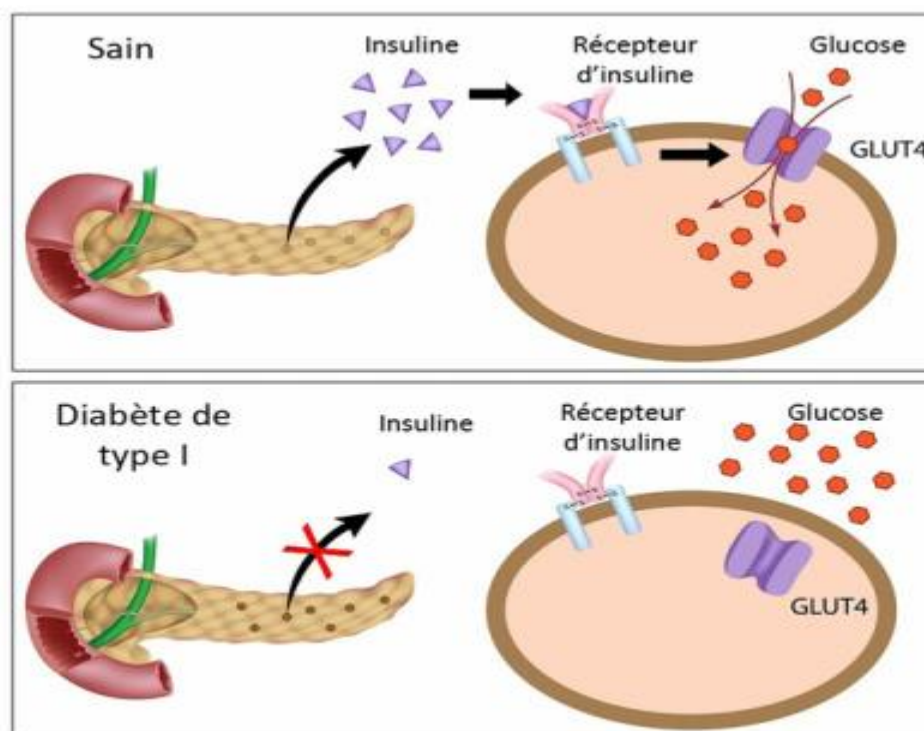


Figure2 : Mécanisme de dysfonctionnement de l'homéostasie du glucose dans le diabète de type I (Sylvie, 2011). La présence de glucose va stimuler les cellules du pancréas pour libérer de l'insuline, Les cellules β du pancréas ne produisent pas ou très peu d'insuline. Défaut de transduction du signal induit par l'insuline et défaut de la translocation du transporteur de glucose (GLUT4) ce qui conduit à un défaut de la captation du glucose par les cellules musculaire lisses, les adipocytes ou le foie. Donc une Hyperglycémie résultant d'une accumulation de glucose dans le sang.

I.1.2. Diabète type II

Le diabète de type II, définit par une insulino résistance marquée, et un déficit insulino-sécrétoire progressif des cellules bêta (Yanling et al., 2014), autrement dit, faible production d'insuline par le pancréas, suite un épuisement des cellules sécrétrice d'insuline(Figure2) (Joanne et Jose, 2019). Les patients atteints de diabète de type II, peuvent avoir des taux d'insuline qui semblent normaux ou élevés, les taux de glucose sanguin plus élevés chez ces patients, devrait entraîner une insulino-sécrétion plus élevée que le taux secrété par les cellules bêta dans les conditions normale. Par ce fait, la sécrétion d'insuline sera défectueuse chez ces patients et insuffisante pour compenser la résistance à l'insuline (Figure 3) (Cho et Williams, 2019).

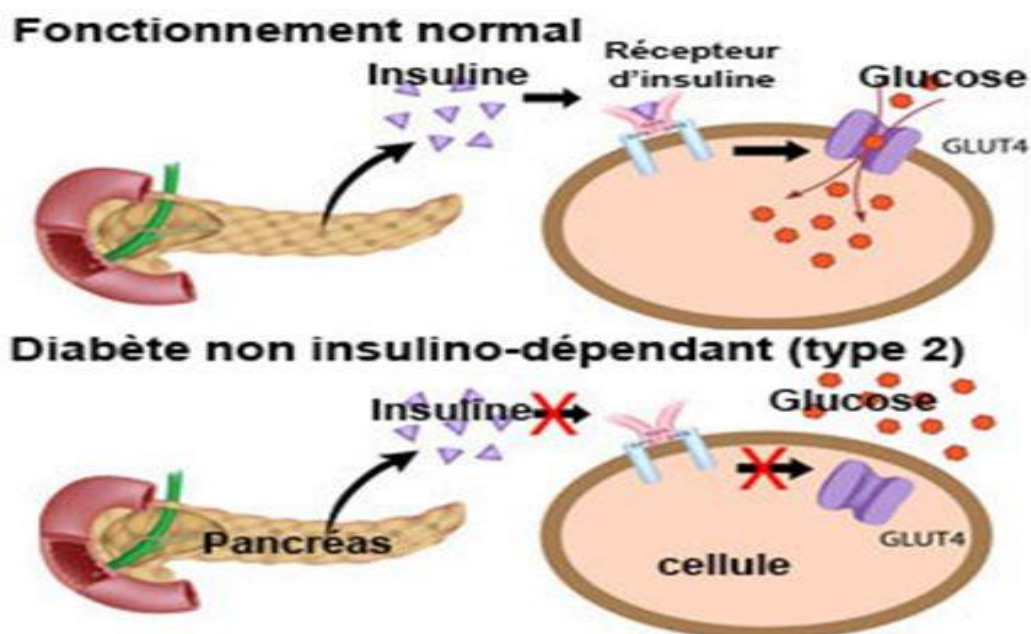


Figure 3 : Mécanisme de dysfonctionnement de l'homéostasie du glucose dans le diabète de type II (Sylvie, 2011). La présence de glucose va stimuler les cellules β du pancréas pour libérer de l'insuline, et l'insuline ne fonctionne pas correctement et on a une défaillance de la transduction du signal induit par l'insuline et un défaut de la translocation du transporteur de glucose (GLUT4) ce qui conduit à une mauvaise captation du glucose par les cellules musculaires lisses, les adipocytes ou le foie et donc une hyperglycémie résultant d'une accumulation de glucose dans le sang.

I.1.3. Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est lié aux femmes qui développent un diabète pendant la grossesse, vers le 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre, défini comme une intolérance au glucose (Baynes, 2015). Il est parfois révélateur d'un diabète préexistant. Ce trouble provient de l'inhibition exercée par les hormones produites par le placenta, dont l'hormone lactogène placentaire (HPL) (Édouard, 2019).

I.1.4. Diabetes MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)

Le diabète MODY quant à lui, est un groupe cliniquement hétérogène de diabète non-insulino-dépendant, caractérisé par un héritage autosomique dominant, et un âge précoce d'apparition, avant 25 ans (Belhamri et al., 2018). Actuellement, sept formes de MODY avec un déficit génétique spécifique ont été identifiées, ayant une origine mono-génique entraînant un dysfonctionnement de la cellule β . Ces gènes codent soit pour des facteurs de transcription des protéines nécessaires pour l'initiation de la transcription, ou des enzymes (Antonella et François, 2015).

I.1.5. LADA (Latent Auto-immune Diabètes in Adults)

Le diabète LADA se définit généralement par l'apparition d'un diabète à l'âge adulte, dont on marque la présence d'anticorps dirigés contre le pancréas, et un diabète non insulino-dépendant durant les six premiers mois (**Antonella et François, 2015**).

I.1.6. Diabète PNDM (permanent neonatal diabetes)

Une relation étroite a été découverte entre le phénotype MODY et le locus de la glucokinase (GCK) sur le chromosome 7p, qui a permis de préciser le rôle important du gène et de sa fonction dans la cellule b pancréatique (**Fotini et al., 2014**). Une déficience complète de l'activité de glucokinase, qui résulte de mutations récessives du gène GCK, provoque une rare forme isolée de PNDM. Une mutation Homozygote ou hétérozygote du gène GCK provoquent une hyperglycémie sévère et nécessitent un traitement à l'insuline peu de temps après la naissance (**Alkorta-Aranburu et al., 2014**).

I.1.7. Diabète mitochondrial

Certaines pathologies mitochondriales (principalement neuromusculaire et neurosensorielle) s'accompagnent d'un diabète, leur diagnostic de certitude est difficile (**Céline et al., 2018**). L'implication de mutations de l'ADN mitochondrial dans le développement du diabète peut se développer par une élimination oxydative inappropriée du glucose dans les tissus périphériques conduisant à une augmentation des flux de lactate vers le foie conduisant ainsi à une hyperglycémie par gluconéogenèse (**Renu, 2019**).

I.1.8. Endocrinopathie

Les diabètes secondaires à une endocrinopathie sont une entité hétérogène et l'hyperglycémie reconnaît différentes origines. Elle résulte principalement d'une insulino-résistance liée à une hyperproduction des hormones de la contre-régulation, les plus fréquemment incriminées étant l'hormone de croissance (HC) et le cortisol. D'un point de vue physiopathologique, l'hormone de croissance a une action antagoniste à celle de l'insuline. Elle entraîne une augmentation de la néoglucogenèse hépatique et induit une insulino-résistance musculaire se soldant par un épuisement des cellules pancréatiques β (**Rouiller et al., 2017**). Il se caractérise généralement par une insulino-résistance avec hyperinsulinisme réactionnel et par une augmentation de la production hépatique du glucose (**Sebaitre et al., 2013**).

I.2. Diagnostique de diabète

I.2.1. Diagnostic des deux types de diabète

I.2.1.1. Test plasma aléatoire

Le test le plus simple qui ne nécessite pas d'être à jeun avant de le passer une valeur de glycémie supérieur ou égale à 200 mg / dl indique probablement l'installation d'un diabète (Baynes, 2015).

I.2.1.2. Test de glycémie à jeun

Le patient doit être à jeun au moins huit heures avant de passer ce test. Une valeur de glucose dans le sang supérieur à 126 mg / dl sur deux ou plusieurs tests effectués à des jours différents confirme un diagnostic de diabète (Bayens, 2015).

I.2.1.3. Test de tolérance au glucose par voie orale

Ce test est réalisé lorsque le test de glucose plasmatique aléatoire est retrouvé à des valeurs entre 160 à 200 mg / dl et que le test de plasma à jeun entre 110 à 125 mg / dl. Ce test sanguin évalue la réponse du corps au glucose, il nécessite un jeûne d'au moins huit heures mais pas plus de 16 heures. Le protocole est réalisé comme suit, une fois la glycémie à jeun est déterminée, 75 g de glucose, 100 g pour les femmes enceintes, sont administrés, puis un prélèvement toutes les 30 minutes à une heure pendant deux ou trois heures sont effectués. Une valeur de glycémie à jeun supérieur à 126 mg / dl et un taux de glucose après deux heures supérieur à 200 mg / dl, confirme le développement d'un diabète (Bayens, 2015).

I.2.1.4. Hémoglobine A1c (HbA1c)

HbA1c reflète le niveau moyen de glycémie des deux mois précédents le prélèvement, correspondant à la moyenne de vie des globules rouges et à leur charge en glucose (Baynes, 2015). Le taux moyen d'une personne normale doit être inférieur à 6,5 % et ceci témoigne d'un bon équilibre glycémique. Avec un taux d'HbA1c > à 7%, le contrôle glycémique est considéré comme insuffisant et le traitement doit être reconsidéré (Weiping et al., 2019).

I.2.1.5. Test de fructosamine

L'albumine est le principal composant des protéines plasmatiques. Comme l'albumine contient également des groupes amino libres, une réaction non enzymatique avec le glucose dans le plasma se produit. Par conséquent, l'albumine glyquée peut également servir de marqueur pour surveiller la glycémie.

L'albumine glyquée est généralement prise pour fournir une mesure rétrospective de la concentration moyenne de glucose dans le sang sur une période de 1 à 3 semaines, avec un Intervalle de référence : 205-285 $\mu\text{mol} / \text{L}$ (**Tableau 1**) (**Baynes, 2015**).

Tableau 1 : Nouveaux critères pour le diagnostic du diabète et des troubles de la glycorégulation (**James et al., 2016**).

Concentration en glucose	g/L	(mmol/L)
Diabète		
– à jeun	$\geq 1,26$	(7,0)
– 2 h après charge en glucose ou les deux*	$\geq 2,00$	(11,1)
Intolérance au glucose (I.T.G.)		
– à jeun (si mesurée)	$< 1,26$	(7,0)
– 2 h après charge en glucose	$\geq 1,40$	(7,8)
Hyperglycémie modérée à jeun (H.M.J.)		
– à jeun	$\geq 1,10$	(6,1)
– 2 h après charge en glucose (si mesurée)	$< 1,26$	(7,0)
	$< 1,40$	(7,8)

I.2.2. Diagnostique de diabète gestationnel

Au moins 6 semaines après la fin de la grossesse, la femme doit subir un test oral de tolérance au glucose et être reclassée comme diabétique, tolérance normale au glucose, altération de la tolérance au glucose ou altération de la glycémie à jeun (**Tableau 2**) (**Édouard, 2019**).

Tableau 2 : Diagnostic du diabète gestationnel (Édouard, 2019).

Temp	Glucose plasmatique
Jeûn	≥95mg/dl(5.3mmol/L)
1 heure	≥180mg/dl(10.0mmol/L)
2 heure	≥155mg/dl(8.6mmol/L)
3heure	≥140mg/dl(7.8mmol/L)

Deux valeurs ou plus doivent être atteintes ou dépassées pour qu'un diagnostic de diabète soit fait. Le test doit être fait le matin après 8 à 14 heures de jeûne.

I.3. Causes de développement d'un diabète

La cause réelle du diabète demeure inconnue. Toutefois certains facteurs peuvent influencer l'apparition du diabète : hérédité, obésité, grossesse, certains virus ou certains médicaments (Gérard, 2010).

I.3.1. Stress oxydant

Les effets du stress oxydatif et des défenses antioxydante dans la cellule β pancréatique, ont été récemment décrits de manière experte (Julia et al., 2019). L'hyperglycémie induit une surproduction de ROS et de cassures simple brin d'ADN. Suite à cela, la coexistence de l'obésité contribue de manière significative à la production d'excès de **radicaux libres (FR)** et de **radicaux libres d'oxygène (ROS)** impliqués dans le diabète et ses complications (**Figure 4**) (Lucia et al., 2014). La combinaison du transport du glucose et de la phosphorylation à l'étape de la glucokinase, détermine les niveaux de flux métabolique par glycolyse dans la cellule β pancréatique. Le métabolisme du glucose entraîne également la formation d'autres facteurs de stimulus de sécrétion métaboliques importants, y compris le NADPH. De plus, la concentration intracellulaire de Ca^{2+} associées au mécanisme de la sécrétion d'insuline induite par le glucose GSIS, peuvent stimuler la génération mitochondriale des radicaux libres d'oxygène (ROS). Les oscillations de la concentration intracellulaire de Ca^{2+} associées au mécanisme de GSIS peuvent stimuler la génération mitochondriale de ROS, tandis que Ca^{2+} , via l'activation de la protéine kinase C, peut augmenter la génération de ROS dépendante des NOX. La formation subséquente de H_2O_2 , à moins qu'elle ne soit rapidement éliminée, peut supprimer l'activité métabolique des cellules résultant dans l'inhibition de la sécrétion d'insuline (Philip et al., 2016).

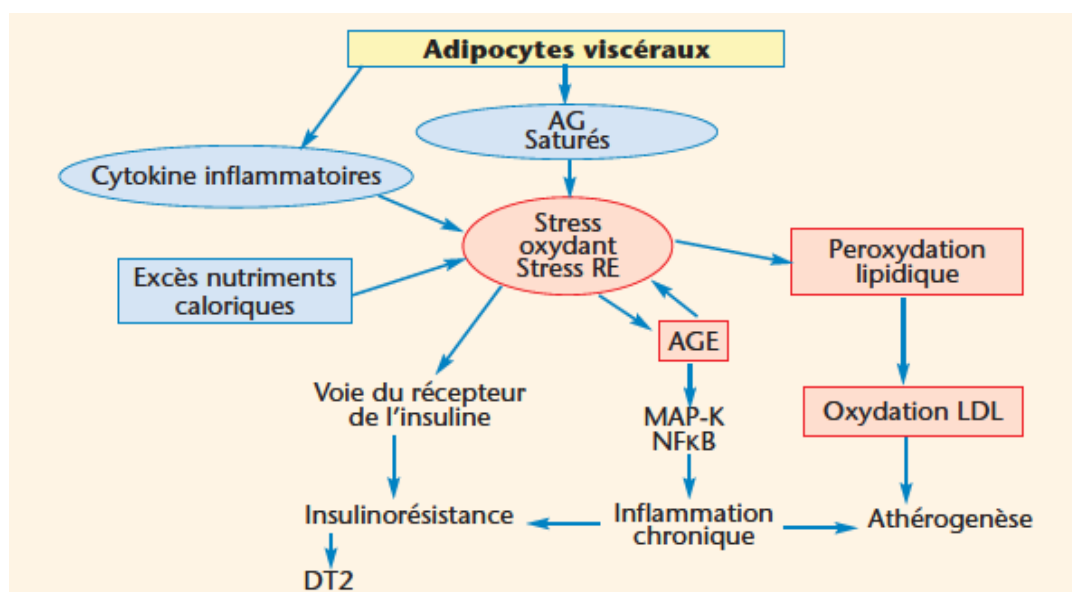


Figure 4 : Mécanismes impliqués dans la pathogénie de diverses maladies chroniques, dont le diabète (Schlienger, 2015).

I.3.2. Obésité

Le surpoids et l'obésité se définissent comme une accumulation anormale et excessive de graisse qui nuit à la santé (Guy-Marino *et al.*, 2014).

L'obésité est un facteur majeur du diabète sucré de type II. Le lien entre l'obésité et l'altération de la glycémie sérique, indique que la progression vers le diabète se produit le long d'un «continuum», qui implique différents mécanismes cellulaires, notamment des altérations de la signalisation de l'insuline, des changements dans le transport du glucose, un dysfonctionnement des cellules β pancréatiques, ainsi qu'une augmentation du stress oxydatif et de l'inflammation (Lucia *et al.*, 2014).

L'obésité conduit fréquemment à un dysfonctionnement du profil sécrétoire des adipokines, elles jouent un rôle important dans le contrôle de la sensibilité à l'insuline et de l'insulino-sécrétion, et stimule l'oxydation des acides gras chez les sujets obèses et diabétiques type II (Bastard *et al.*, 2016 ; Schlienger, 2018), L'hypoadiponectinémie associée à l'insulinorésistance, surexprime les deux types de récepteurs. La liaison aux récepteurs de surface active différentes molécules de la signalisation cellulaire, comme l'AMP-activated-protein kinase (AMPK) et les récepteurs nucléaires PPARs (Peroxisome Proliferator Activated Receptors), qui jouent un rôle important dans le métabolisme glucido-lipidique.

Au niveau hépatique, l'adiponectine diminue l'expression des deux enzymes clés de la glucogenèse, qui sont la Phospho énoyl pyruvate carboxy-kinase (PEPCK), et la glucose-6-phosphatase (G6Pase). Par ailleurs, l'adiponectine augmente la translocation des transporteurs de glucose GLUT4, ce qui facilite la captation de glucose par les tissus et la transduction du signal de l'insuline, par diminution de la teneur en triglycérides du foie et du muscle. Ces divers effets, confèrent à l'adiponectine, un effet insulino-sensibilisateur et anti-lipotoxique (Schlienger, 2018).

I.3.3. Inflammation

Il est maintenant bien établi, que l'inflammation chronique, indiquée par une augmentation modeste des taux de cytokines, contribue au développement et à la progression de maladies chroniques non transmissibles, telles que le diabète sucré de type II. Les preuves suggèrent que l'inflammation chronique est impliquée dans la pathogenèse, par exemple, de la résistance à l'insuline, de la mort des cellules pancréatiques (Bente-Klarlund, 2017). Les personnes atteintes de diabète type II, présentent des signes d'inflammation chronique et des cytokines pro-inflammatoires élevées dans le sérum, comme le TNF- α , l'IL-1 et l'IL-6 (Figure 5) (John et Sanjoy, 2018).

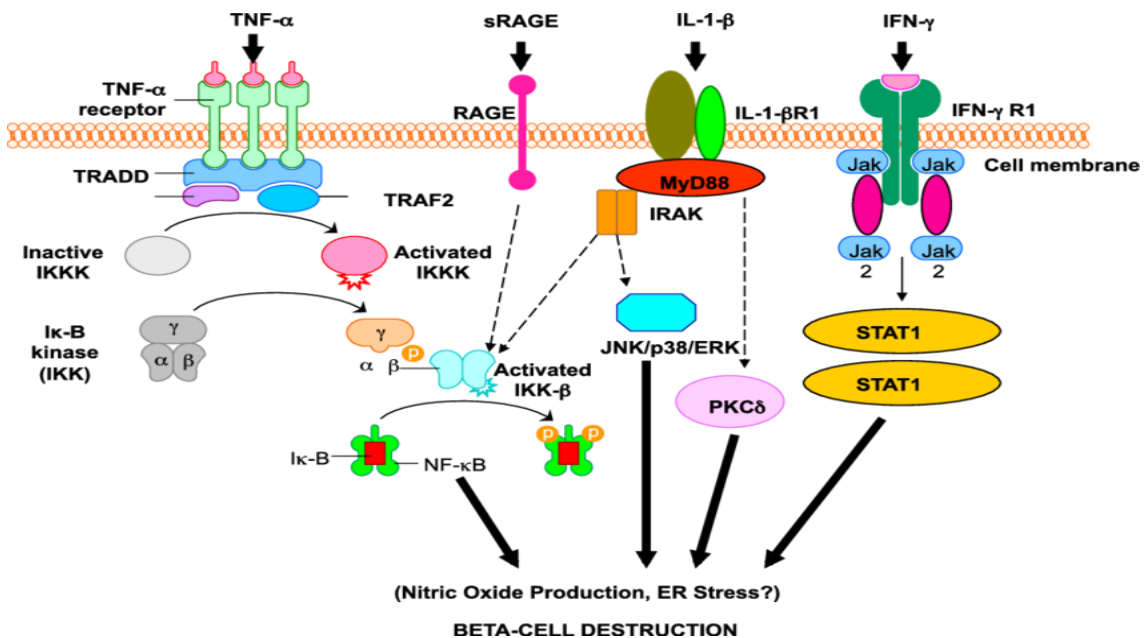


Figure 5 : Activation des médiateurs inflammatoires dans les cellules β pancréatiques dans le diabète de type I (John et Sanjoy, 2018). Le facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α), l'IL-1 β et l'interféron- γ (IFN- γ) sont les cytokines les plus susceptibles d'agir en synergie lors de l'inflammation des cellules β pancréatiques, conduisant à l'activation d'une voie commune finale, comme le facteur nucléaire κ B (NF- κ B) et, finalement, à la destruction des cellules β .

I.4. Facteurs de risques

I.4.1. Factures génétiques

Le diabète de type II est un trouble polygénique, avec près de 40 locus connus pour affecter la susceptibilité à la maladie. La région HLA (Human Leucocyte Antigen) sur le chromosome 6, fournit peut-être la moitié de la susceptibilité génétique, qui conduit au risque de diabète de type I. le HLA II (Human Leucocyte Antigen II) montre l'association la plus forte avec le diabète de type I, où les haplo-types DRB1 * 0401-DQB1 * 0302 et DRB1 * 0301-DQB1 * 0201 confèrent la plus grande sensibilité, et DRB1 * 1501 et DQA1 * 0102-DQB1 * 0602 offrent une résistance aux maladies. Les complexes majeurs d'histocompatibilité (CMH) de classe I, semblent également influencer le risque de diabète de type I, indépendamment des molécules de classe II (Wu et al., 2013 ; Mark et al., 2014). Parmi les locus restants, seuls ceux de l'insuline VNTR, PTPN22, CTLA4 et IL2RA, sont associés à des rapports de cotes supérieurs à 1 - 1,75 (Joanne et Jose, 2019). La plupart des locus associés au risque de diabète de type I impliquent des réponses immunitaires, qui contribuent collectivement à une réponse immunitaire aberrante, y compris le développement et le maintien de la tolérance (Mark et al., 2014 ; Denis et al., 2018).

I.4.2. Facteurs d'environnementaux

Les facteurs environnementaux liés au mode de vie sont associés au risque de diabète (obésité, alimentation, pollution...) (Figure 6) (Hubert et Stephan, 2017). L'exposition à la pollution atmosphérique particulaire augmente la glycémie, l'adiposité viscérale et la résistance à l'insuline chez les souris nourries à haute teneur en graisses. Ces résultats soulèvent la possibilité que l'exposition à la pollution atmosphérique, peut-être une contribution nouvelle et jusqu'ici, non reconnue comme facteur de développement du diabète, et ils confirment l'étude du lien entre la pollution de l'air et le diabète dans les populations humaines (Roxane et al., 2016).

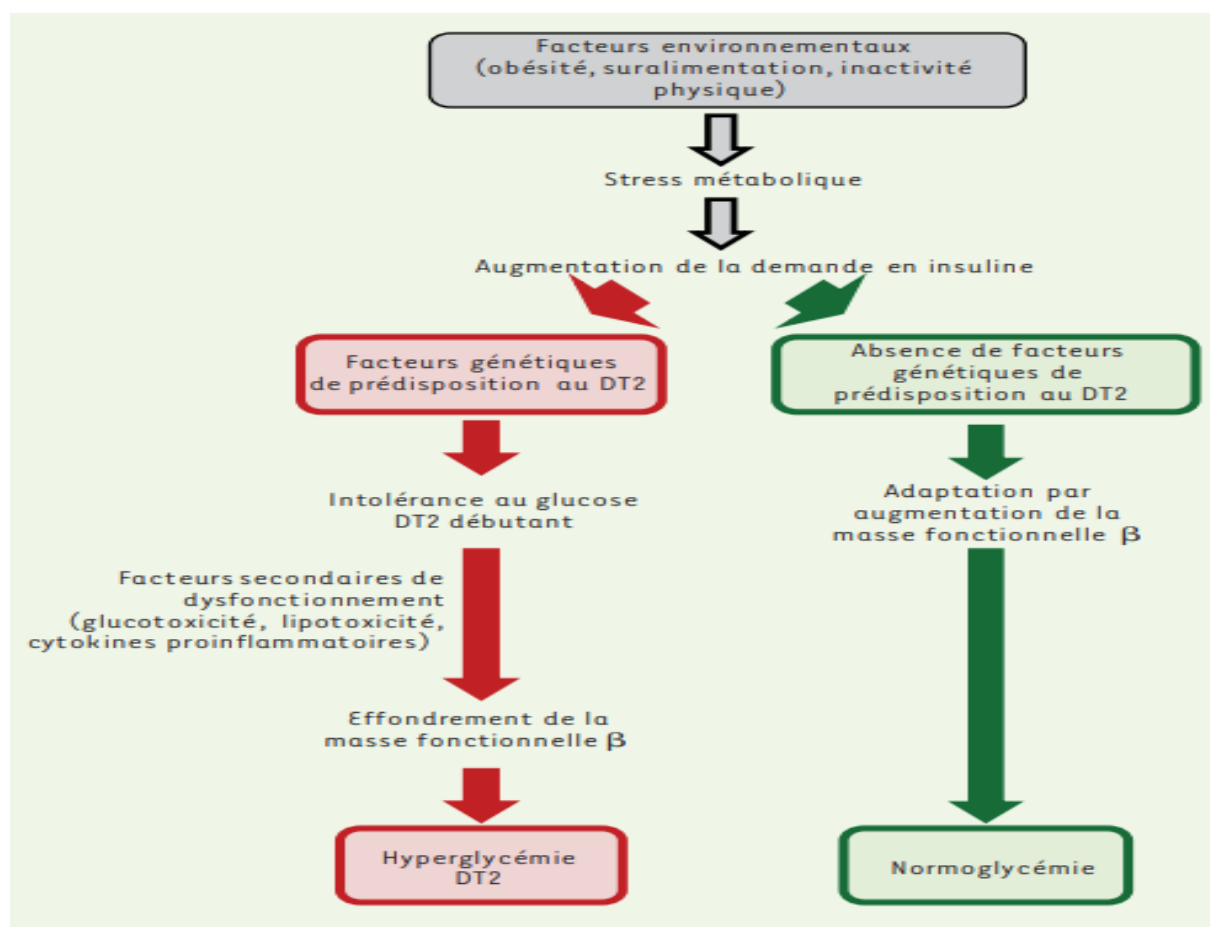


Figure 6 : Représentation schématique des interactions entre les facteurs environnementaux et génétiques conduisant au diabète de type II (Catherine et al., 2013).

I.4.3. Factures viraux

Il a été démontré que de nombreux virus tels que les entérovirus, le virus de l'hépatite C et le cytomégalovirus (CMV) ont un effet sur le diabète, que ce soit type I ou type II (Mohsen et al., 2014). L'infection de virus de l'hépatite C (VHC) s'accompagne d'une hypo-béta-lipo-protéïnémie et d'une stéatose secondaire, d'une inhibition de l'activité de la microsomal triglycérides de transfert de protéine par les particules virales VHC.

Les patients diabétiques VHC présentent un profil clinique différent du diabète classique, avec un indice de masse corporelle(IMC) plus faible, des paramètres lipidiques moins altérés et des pressions artérielles mieux contrôlées que les diabétiques de type II classiques (Nguewa et al., 2015).

D'autre part, des exemples de données initialement prometteuses comprennent des rapports sur l'association du diabète type I avec le cytomégalovirus (CMV) (Ken et al., 2012).

Le cytomégalo virus (CMV) est un pathogène important cela conduit à une morbidité et une mortalité importante (**Colleen et al., 2012**). Il appartient à la famille des herpès virus b. l'infection initiale est souvent asymptomatique et persiste à l'état latent. Bien que le CMV reste latent chez l'hôte infecté tout au long de la vie, et soit rarement réactivé pour provoquer des symptômes cliniques (**Akiko et al., 2020**). Le diabète induit par CMV met en évidence le potentiel de certains virus pour infecter spécifiquement le pancréas et provoquent la désintégration des cellules B. Le virus Coxsackie, en revanche, affiche un tropisme du pancréas plutôt qu'une préférence pour les cellules β (**Ken et al., 2012**).

I.5. Complications et conséquences de diabète sucré

I.5.1. Complications aigüe

Le diabète est associé à un certain nombre de complications, à savoir des complications métaboliques aiguës associées à la mortalité, comprennent une acidocétose diabétique, due à un taux sanguin exceptionnellement élevé, le coma résulte d'une glycémie basse (hypoglycémie) (**Josephine, 2013**).

I.5.1.1. Coma hyperosmolaire

Il représente le mode de décompensation le plus fréquent, survenant dans un tiers des cas sur un diabète méconnu. Le facteur déclenchant de l'hyperglycémie (infection sévère, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, perfusion massive de solutés glucosés...) s'associe fréquemment à un facteur de déshydratation (mauvaise perception de la soif, limitation de l'accès à l'eau, diurétiques, ou digestives massives). La prévention du coma hyperosmolaire comporte une surveillance de la glycémie et le maintien d'une hydratation correcte dans toute situation à risque (**Menon et Ribeiro, 2011**). L'état hyperosmolaire est une crise hyper-glycémique qui représente des complications métaboliques aiguës et potentiellement mortelles du diabète sucré (**Rachelle et al., 2019**).

L'hyperglycémie initiale entraîne une polyurie « osmotique » qui, non compensée par les apports hydriques, aboutit à une hypovolémie.

Cette hypovolémie induit une insuffisance rénale, qui provoque une rétention sodée et une élévation importante du seuil rénal du glucose (**Menon et Ribeiro, 2011**).

I.5.1.2. Acidocétose

Elle est plus rare dans cette population composée majoritairement de diabétiques de type II, et témoigne habituellement de la gravité du facteur déclenchant, qui fréquemment conditionne le pronostic (**Abid et al., 2018**). Le mécanisme physiopathologique de l'acidocétose (ACD) provient d'un déficit partiel ou complet en insuline, associé à une augmentation des hormones de contre-régulation (catécholamines, glucagon, cortisol et hormones de croissances). Les conséquences de cette association sont une accélération du catabolisme avec une stimulation de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse, conduisant à une production accrue de glucose par le foie et le rein, et une induction de la lipolyse avec production de corps cétoniques. Il en résulte une hyperglycémie, une hyper-osmolarité avec diurèse osmotique et une cétonémie avec acidose métabolique (**Rousseau et al., 2017**).

I.5.1.3. Acidose lactique

Elle relève presque toujours du non-respect des contre-indications ou précautions d'emploi de la metformine (**Lori et Peter, 2018**). En situation de carence insulinique et d'activation des hormones de contre-régulation glycémique, la lipase hormono-sensible est activée, augmentant la lipolyse. Il y a alors production de grandes quantités de glycérol et d'acides gras libres. Ces derniers sont oxydés dans les mitochondries hépatiques aboutissant à la formation de corps cétoniques (acéto-acétate et acide 3-hydroxybutyrate). De plus, l'hyper-cétonémie est favorisée par la diminution du catabolisme et de l'élimination urinaire des corps cétoniques. L'accumulation de ces composés qui sont des acides forts est responsable d'une acidose métabolique organique (**Damien et al., 2016 ; Ahmed et al., 2016**).

I.5.2. Complications chroniques

Les complications du diabète font l'essentiel de la gravité de la maladie sur le plan de la santé publique. Il s'agit dans leurs formes les plus graves de l'insuffisance rénale, de la cécité et des maladies cardiovasculaires (**Monica et al., 2018**).

I.5.2.1. Néphropathie

Souvent appelée néphropathie diabétique, est un trouble évolutif défini par une fonction rénale réduite due à une hyperglycémie (**Joanne et Jose, 2019**).

Les diabétiques sont rarement vus par les néphrologues à un stade précoce de l'atteinte rénale. L'insuffisance rénale chronique est la complication la plus redoutable du diabète sucré. Elle n'est atteinte qu'après une durée d'évolution longue. Le dépistage de néphropathie diabétique à un stade précoce permettrait d'assurer la néphro-protection (**Édouard, 2020**).

Le stress oxydatif et l'inflammation de bas grade sont impliqués dans la survenue et la progression de la néphropathie diabétique (**Benomar, 2018**). Actuellement quatre voies sont identifiées : celle des hexosamines, celle des polyols, la voie du DAG (di-acyl-glycérol) conduisant à l'activation de la PKC (Protéine Kinase C) et la voie de synthèse des AGE (Produis avancés de Glycation). On peut ajouter la voie de la glycolyse elle-même, qui aboutit à fournir à la mitochondrie le pyruvate (**Yabing et Lili, 2019**). Dans le diabète déséquilibré, ces voies métaboliques s'emballent au-delà des capacités de régulation intracellulaire du fait de l'abondance du glucose. La résultante est la production d'espèces oxygénées réactives, d'AGE (Produis avancés de Glycation), de sorbitol, la baisse de production de NO (monoxyde d'azote) (**Wanning et al., 2019**).

Le système kallikreine-kinine a été mis en évidence expérimentalement. Ce système produit des peptides, les kinines, qui activent l'endothélium vasculaire, et sont vasodilatateurs et anti-thrombotiques. Ce système est active précocement dans le rein au cours du diabète expérimental et exerce un effet protecteur contre les conséquences de l'hyperglycémie. L'inactivation du gène de la kallikreine, l'enzyme qui produit les kinines, chez la souris accélère l'évolution de la néphropathie diabétique. Le gène de l'enzyme de conversion, enzyme qui active l'angiotensine et inactive les kinines, est le premier gène de susceptibilité identifié pour la néphropathie diabétique (**Wen juan et al., 2016**).

I.5.2.2. Neuropathie

Le diabète est l'une des principales causes de lésions nerveuses, en particulier pour les nerfs périphériques plus longs qui innervent les membres inférieurs (**Joanne et Jose, 2019**). Elle est la conséquence d'une ischémie du nerf secondaire à la micro-angiopathie, des effets directs de l'hyperglycémie sur les neurones et des modifications des métabolismes intracellulaires altérant la fonction nerveuse (**Erika, 2019**).

Des preuves expérimentales substantielles soutiennent l'idée que le neurone entier, du périkaryon au terminal, est ciblé par le diabète. Cependant, la question de savoir si les lésions ciblent d'abord les axones périphériques et les cellules de Schwann qui leur sont associées ou le périkaryon qui réside dans les ganglions de la racine dorsale (DRG) et agit pour soutenir les axones est débattue (Eva et al., 2019).

Les lésions des cellules de Schwann peuvent entraîner plusieurs altérations de l'axone. Si les cellules de Schwann ne parviennent pas à soutenir les axones, cela pourrait être dû à une fourniture inadéquate du support cytosquelettique, à des facteurs trophiques ou à un échec du transfert des ribosomes entre les cellules de Schwann et les axones, qui soutiennent la traduction intra-axonale de l'ARNm dans les axones distaux (Eva et al., 2019).

I.5.2.3. Rétinopathie

La rétinopathie diabétique est la complication du diabète la plus courante, avec une prévalence globale chez les personnes diabétiques d'environ 35%. De plus, la rétinopathie diabétique est la principale cause de cécité chez l'adulte (Joanne et Jose, 2019).

En Rétinopathie Diabétique(RD), la perte de vision est généralement attribuée à un œdème maculaire diabétique (EMD) qui altère la vision centrale, ou à une Rétinopathie Diabétique proliférative (PDR), qui pourrait entraîner la formation de nouveaux vaisseaux sanguins et de tissu fibreux, entraînant un décollement fractionnaire de la rétine et un décollement pré-rétinien ou vitré. Hémorragie. Bien que la Rétinopathie Diabétique (RD) soit traditionnellement considérée comme une vasculopathie primaire, des données récentes suggèrent qu'elle pourrait être le résultat d'une neuro-dégénérescence rétinienne diabétique (DRN) (Charles et al., 2018).

L'excès de sucre présent dans le sang fragilise la fine paroi des capillaires, phénomène à l'origine de l'éclatement des vaisseaux rétiniens. Ce processus entraîne une hyperperméabilité capillaire qui conduit à l'œdème rétinien (région centrale de la rétine essentiellement) et une occlusion capillaire qui déclenche une ischémie rétinienne (rétine périphérique). Au niveau de la macula, l'hyperperméabilité des capillaires rétiniens favorise le passage de liquide plasmatique dans le tissu rétinien, à l'origine d'un œdème maculaire qui a pour conséquence un épaissement de la rétine.

L'occlusion des capillaires réiniens entraîne pour sa part une hypoxie qui déclenche une production de facteurs de croissance, comme le vascular endothelial growth factor(VEGF), ce qui conduit à une prolifération réactionnelle de néo-vaisseaux, par conséquent développement d'une rétinopathie diabétique proliférante (**Figure 7**) (**Édouard, 2019**).

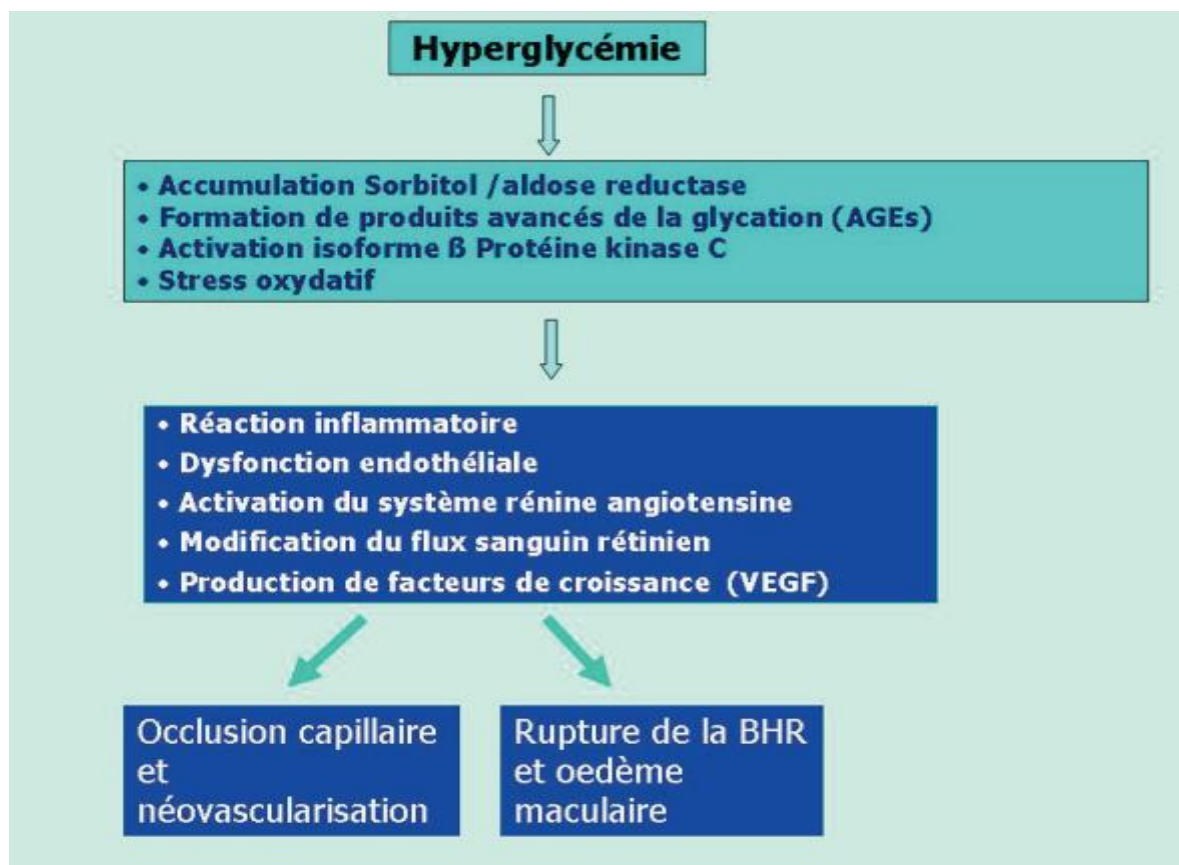


Figure 7 : Mécanismes impliqués dans la pathogénie de la rétinopathie diabétique (**Couf, 2017**).

I.5.2.4. Maladies cardiovasculaires

En fonction de la maladie cardiovasculaire et du sous-type de diabète, les personnes atteintes de diabète ont un risque allant de deux à dix fois plus élevé que les personnes non diabétiques. Les autres facteurs de risque de MCV chez les personnes atteintes de diabète comprennent la présence d'autres complications micro-vasculaires, ainsi que l'IMC, le contrôle glycémique et les taux d'HbA1c, la pression artérielle (**Joanne et Jose, 2019**).

Les modifications structurelles cardiaques (fibrose et hyper-trophie-cardiomyocytaire) sont à l'origine d'une dysfonction ventriculaire gauche principalement diastolique.

Ces modifications structurelles sont associées, sur le plan moléculaire, à une augmentation persistante de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) au sein du myocarde. En plus d'une, production excessive de ROS, la cardiomyopathie diabétique est caractérisée par une dysfonction mitochondriale, une stimulation de l'oxydation des acides gras, une accumulation de lipides au sein du myocarde (**Christophe, 2019**). Ces modifications sont liées au fait que le cœur diabétique évolue dans un environnement différent et est soumis à la fois à une hyperglycémie et à une augmentation des acides gras libres (non estérifiés), à cause de l'insulinorésistance systémique (**Heiko et Dele, 2014**).

Cet excès de substrats énergétiques va être à l'origine d'une altération du métabolisme myocardique et être toxique pour le cardio-myocyte (gluco- et lipotoxicité). Cela va induire une diminution de la production d'ATP et une perte d'efficacité métabolique. Par rapport au cœur normal, le cœur diabétique présente une augmentation de l'apport d'acide gras au sein du myocarde et une augmentation de l'oxydation des acides gras, par rapport à l'oxydation du glucose (hyperglycémie) (**Christophe, 2019**).

La disponibilité en acides gras dépasse leur capacité d'oxydation. Ceci n'est pas un trait commun à toutes les cardiomyopathies. Dans l'insuffisance cardiaque non diabétique (par exemple, une insuffisance cardiaque liée à une surcharge chronique de pression), le cardiomyocyte présente un défaut d'oxydation des substrats en général et surtout une diminution de l'oxydation des acides gras, entraînant un défaut de production d'ATP (**Cohen et Angoulvant, 2019**).

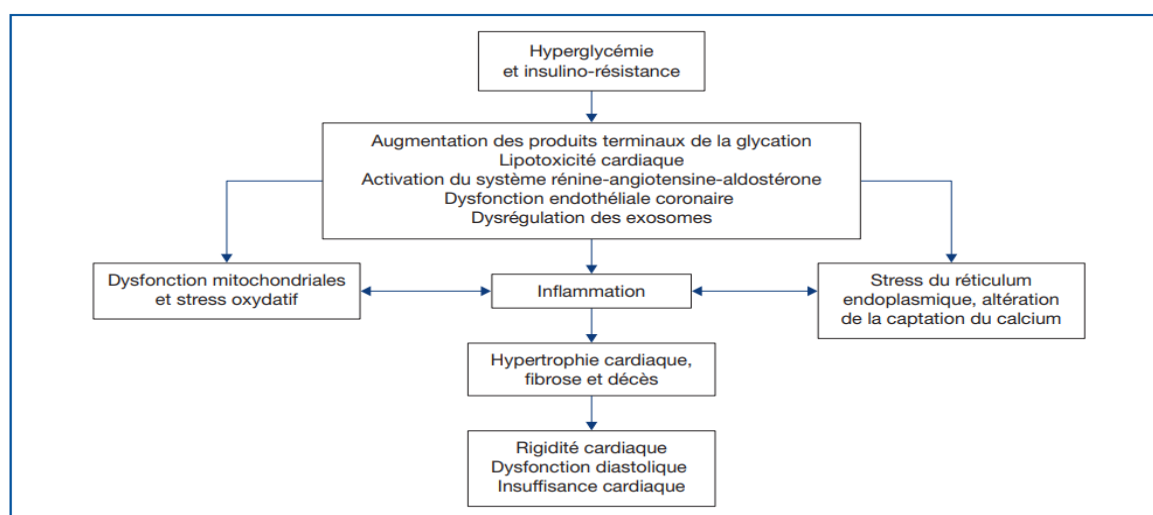


Figure 8 : Mécanismes physiopathologiques de la cardiomyopathie diabétique (**Cohen et Angoulvant, 2019**).

II. Traitement de diabète

II.1 Traitement conventionnel

En diabétologie le traitement du diabète connaît des nombreuses évolutions, comme cela a été montré lors du Congrès de la Société francophone du diabète (SFD), la prise en charge thérapeutique des patients et la structuration de leur parcours de soins bénéficient d'avancées notables, dans laquelle les spécialistes s'intéressent surtout aux complications micro vasculaires (rétine, rein...), alors que le cardiologue se focalise sur les complications cardiovasculaires et agit à différents niveaux : prise en charge de l'hypertension artérielle (HTA) chez les diabétiques (**Jérôme, 2017**).

Le patient diabétique est responsable dans la gestion de sa maladie ce qui nécessite de sa part, dès l'annonce du diagnostic, un ensemble d'ajustements de son mode de vie, tels que : suivre un régime adéquat, pratiquer, régulièrement des exercices physiques, prendre la médication hypoglycémiante et effectuer les tests glycémiques capillaires (**Randa, 2019**).

II.1.1 Thérapie génique

La thérapie génique est devenue l'une des tendances thérapeutiques actuelles pour son potentiel à traiter diverses maladies telles que les maladies auto-immunes, le diabète, les cancers et les maladies cardiaques (**DineshKumaretal.,2018**).

L'identification des gènes responsables de maladies héréditaires à 1970 aux essais de thérapie génique qui consiste non plus à administrer le facteur biologique manquant quand cela était possible, comme dans le cas du diabète de type I et de l'hémophilie, mais plutôt à réparer un gène défectueux chez un patient atteint(**Nathalie et Cédric, 2017**).

II.1.1.1. Micro ARNs

Le développement des différentes formes de diabète sucré est associé à des altérations au niveau de miARN spécifiques, de plus en plus des preuves indiquent que les stratégies permettant de corriger le niveau de ces ARN non codants, peuvent restaurer la sécrétion d'insuline et/ou l'action de l'insuline, et peuvent prévenir ou traiter la maladie (**Romano, 2017**).

Les microARNs sont une famille de petits ARN capables de réguler l'expression génique, et jouant un rôle fondamental pour assurer la fonction et la survie des cellules insuline-sécrétrices du pancréas, dont un grand nombre a été identifié pour contrôler la différenciation et la fonction des cellules β -pancréatiques, ainsi que les cellules cibles (foie, muscles, tissu adipeux) de l'insuline (Marchand, 2014 ; Jacovetti et Regazzi, 2019).

La première étape dans la production des miARN est la transcription du miARN primaire (ou pri-miR) dans le noyau. À la suite de sa transcription, s'ensuit l'étape de maturation constituée par le clivage du pri-miR en un précurseur de miARN (le pré-miR). Ce clivage est réalisé dans le noyau par une enzyme de la famille des ARNases (ou ribonucléases) de type III, appelée Drosha ce dernier nécessite un cofacteur, DGCR8 (DiGeorge syndrome Criticalrégion 8) (Figure 9) (Lucile et Martin, 2018).

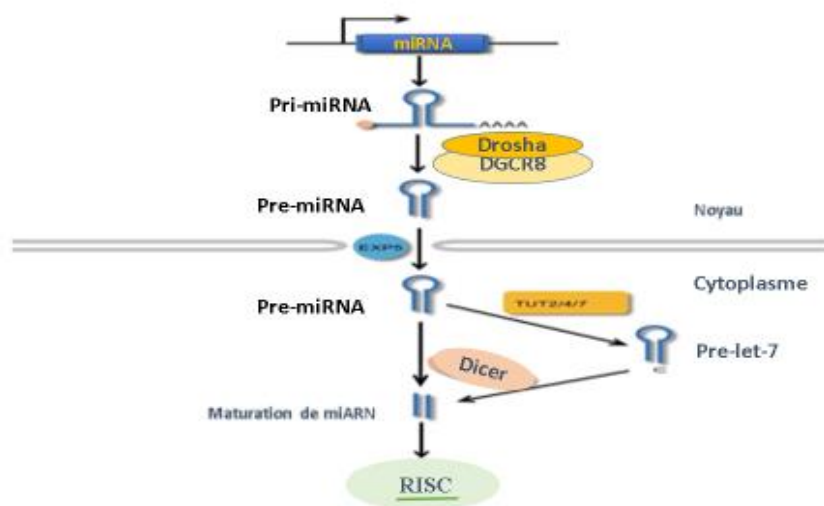


Figure 9 : Principe du processus canonique de biogenèse des miARN (Hosuk *et al.*, 2015 ; Vienberg *et al.*, 2016). Un transcrite de miARN primaire produit par l'ARN polymérase II est traité par le microprocesseur Drosha dans le noyau. Le premiARN généré est transporté vers le cytoplasme d'une manière dépendante de EXP5-Ran-GTP et ensuite traité par le microprocesseur Dicer pour générer un miARN mature. Pre-let-7 est mono-uridylylé à l'extrémité 3' par LIN28A et TUTases avant le traitement médié par Dicer. Le miARN mature est chargé sur RISC pour inhiber la traduction d'un ARNm cible.

L'administration d'inhibiteurs de miR-181b ou de PHLPP2 peut représenter une nouvelle approche thérapeutique, pour améliorer la résistance à l'insuline, en améliorant la signalisation par l'Akt-e NOSNO endothélial dans les tissus adipeux.

L'administration de MiR-181b diminue l'inflammation dans les CE du tissu adipeux dans l'eWAT en ciblant la phosphatase PHLPP2, un effet qui augmente la phospho-AKT (Ser473) pour améliorer la signalisation de l'insuline (**Figure10**) (**Xinghui et al., 2016**).

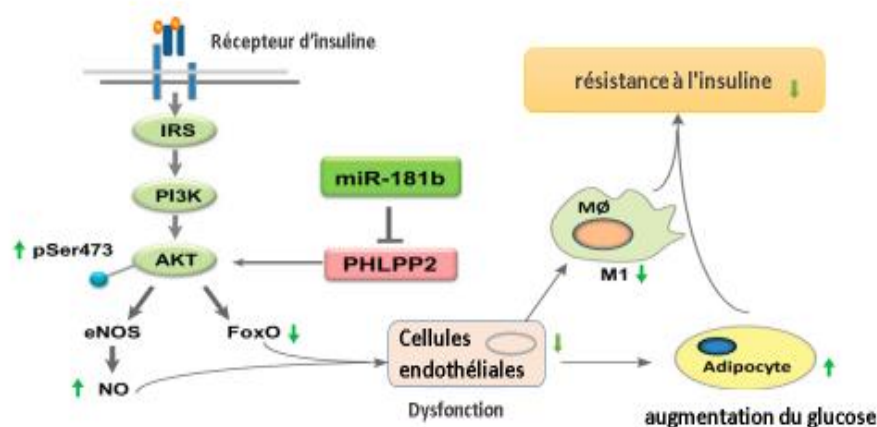


Figure10 : Schéma représentative de principe du rôle de miR-181b et de PHLPP2 (**Yu et al., 2017**). miR-181b améliore la dysfonction endothéliale et par conséquent améliore l'homéostasie du glucose et la sensibilité à l'insuline dans le tissu adipeux blanc en ciblant la phosphatase PHLPP2 et en réduisant son expression. La réduction de PHLPP2 améliore la signalisation de l'insuline et l'expression d'AKT et de NOS.

La résistance à l'insuline est l'une des composantes clés du syndrome métabolique, et elle conduit finalement au développement du diabète de type II, au cours du développement de la résistance à l'insuline, une accumulation de lipides hépatiques et une inflammation hépatique peuvent être observées dans le foie (**Unai et al., 2020**). De plus, le muscle squelettique est quantitativement un site important de résistance à l'insuline chez les patients diabétiques de type II. Plus récemment, plusieurs miARN ont été rapportés pour réguler la fonction des muscles hépatiques et squelettiques dans diabète de type II (**Figure 11**) (**Tingming et al., 2013**).

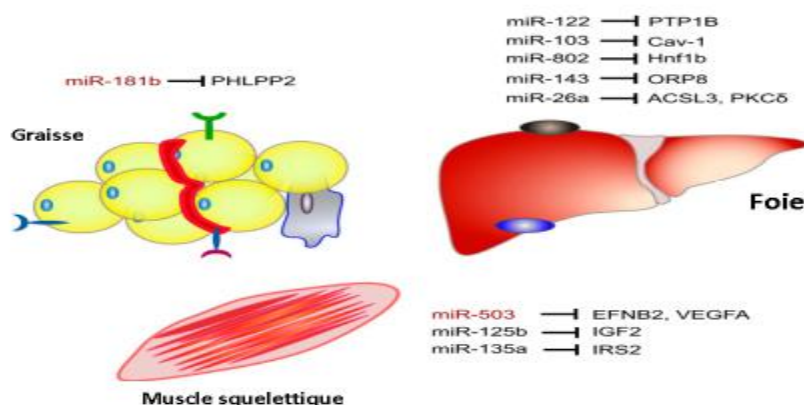


Figure11 : Régulation par les miARN de la signalisation de l'insuline et de l'homéostasie du glucose (Yu et al., 2017). De nombreux miARN ont été identifiés pour réguler la signalisation de l'insuline dans le tissu adipeux, le foie et le muscle squelettique. miR-181b cible la phosphatase PHLPP2 dans les CE du tissu adipeux. miR-122, miR-103, miR-802, miR-143 et miR-26a régulent la signalisation de l'insuline dans le foie en régulant l'expression de PTP1B, Cav-1, Hnf1b, ORP8, ACSL3 et PKCδ. miR-503, miR-125b et miR-135a agissent dans le muscle squelettique sur des cibles, notamment EFNB2 et VEGFA, IGF2 et IRS2, respectivement. Les miARN enrichis en endothéliale sont surlignés en rouge.

La thérapie à base de L'ARN est une stratégie prometteuse, pour traiter les maladies génétiques causées par la surexpression ou l'épissage aberrant d'une protéine spécifique. Cependant, l'introduction à l'intérieur de la cellule, représente un obstacle majeur au développement de thérapies à base d'ARN qui continue d'être la nature imprécise, difficile et souvent problématique de la plupart des méthodes utilisées (Kirsten et al., 2020).

II.1.1.2. Surexpression de PAX4 par thérapie génique

Divers variantes génétiques (mutations) du gène PAX4 (Paired Box gene 4), codant pour un facteur de transcription, ont été associées à la susceptibilité de développer un diabète de type I, un diabète de type II, ou un diabète mono génique de type MODY, du fait de son rôle essentiel dans la prolifération et la maturation des cellules pancréatiques sécrétrices d'insuline (cellules β) lors du développement (Antojenifer et al., 2019).

PAX4 joue un rôle important dans le contrôle de la plasticité des cellules β au cours de la vie, en partie lié à la prolifération et la survie de ces cellules. La destruction sélective des cellules β induite par la streptozotocine stimule l'expression du gène PAX4, ce gène est induit en tant que mécanisme adaptatif de protection des cellules β contre les agressions de l'environnement (Gung et al., 2018).

L'effet protecteur de PAX4 sur les cellules β passe par trois voies de signalisation, la première est la voie c-myc/bcl-xl, le deuxième mécanisme est l'inhibition de la voie NF- κ B (nuclear factor-kappa B), et enfin, PAX4 cible de nombreux gènes impliqués dans la protéostase, la translocation des protéines du réticulum endoplasmique vers l'appareil de Golgi, et l'homéostasie du calcium (**Figure 12**) (**Kevin et Assia, 2020**).

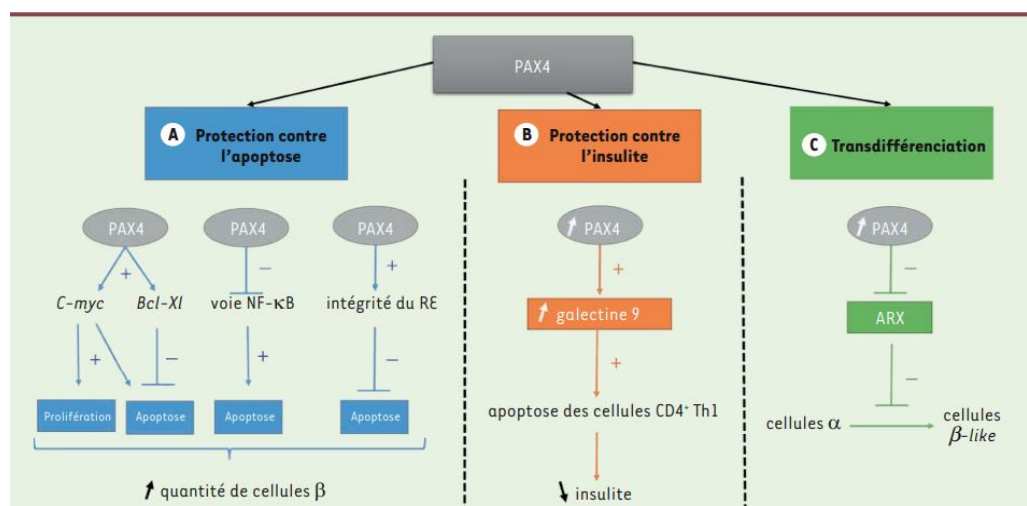


Figure 12 : Mécanismes d'action de PAX4 sur le pancréas endocrine, offrant une éventuelle piste thérapeutique dans le traitement du diabète de type I (**Kevin et Assia, 2020**) :A.PAX4 amplifie la quantité de cellules β en stimulant leur prolifération et en améliorant leur survie en cas de stress. RE : réticulum endoplasmique. B. PAX4, en augmentant l'expression de Gal-9, freine l'activation des lymphocytes T auxiliaires Th1 auto-réactifs, entrave partiellement l'insulte, et améliore la survie des cellules β pancréatiques. C. PAX4 induit la trans différenciation des cellules α en cellules β , via la régulation négative du gène codant ARX.

II.1.2 Thérapie cellulaire

II.1.2.1. Diabète type I

La thérapie cellulaire vise à pallier la déficience insulino-sécrétoire caractérisant le diabète de type I (**Benhamou et al., 2012**). Le remplacement de la cellule β par la transplantation de pancréas ou la greffe d'îlots de Langerhans est une activité recherchée depuis longtemps, et ont été considéré comme une solution pour rétablir l'homéostasie du glucose dans le diabète causé par la perte de cellules β des îlots de Langerhans via l'attaque auto-immune du diabète de type I ou par résection chirurgicale ou fibrose pancréatique dans les formes pancréatogènes de diabète cette technique permet donc de restaurer l'homéostasie du glucose (**Fanny et al., 2018 ; Michael, 2018 ; Cristian et al., 2020**).

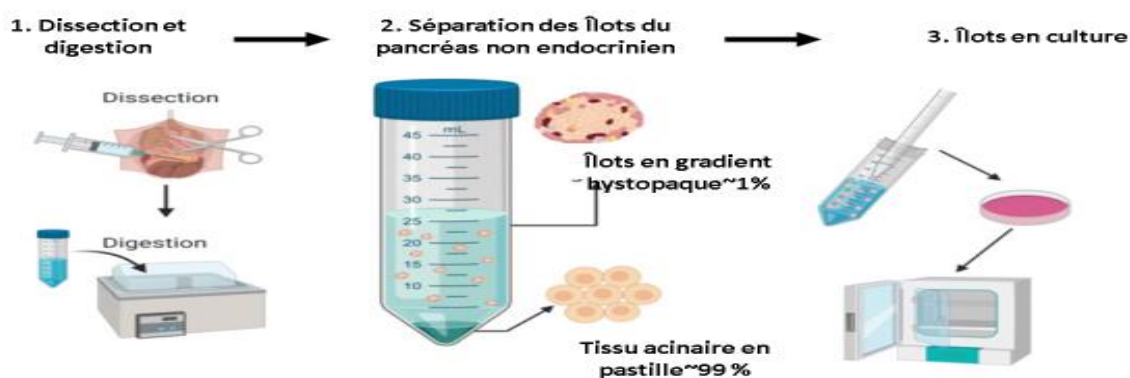


Figure 13 : Une représentation graphique des trois éléments clés pour une isolation réussie des îlots (Kathryn et al., 2021). (1) La dissection réussie du pancréas suivie de la digestion. (2) Séparation des îlots du tissu acinaire en utilisant un gradient de séparation. Il est à noter que les îlots ne sont pas visibles à l'œil nu et ne sont donc pas à l'échelle de l'illustration. (3) Cultiver des îlots pour assurer la viabilité et la fonctionnalité

II.1.2.1.1. Transplantation de pancréas et la greffe d'îlots de Langerhans

La transplantation de pancréas et la greffe d'îlots de Langerhans ont des bénéfices, des risques et des indications en partie communs mais qui peuvent être aussi très différents, et qui évoluent au cours du temps (Fanny et al., 2018). La transplantation d'îlots de Langerhans est une méthode efficace pour traiter le diabète, mais elle est sévèrement limitée par la rareté des donneurs d'îlots de Langerhans, la courte durée de sécrétion d'insuline après la transplantation (Julie et al., 2018 ; Ziyu et al., 2020), alors que les principaux risques sont les complications chirurgicales pour la transplantation de pancréas et les risques liés à l'immunosuppression. Les applications de ses techniques, présentent plusieurs inconvénients notamment : Contraintes éthiques ; risque le plus élevé de formation de tératome ; provoquent une réponse auto-immune (Felicia et al., 2014), potentiel mutagène de certaines méthodes de reprogrammations ; certains obstacles à la transplantation à long terme, tel que, la viabilité et fonctionnalité ; risque de formation de tératome, de plus, l'expression de plusieurs hormones et d'une immaturation (Gui et al., 2018).

L'isolement des îlots est un processus complexe, réalisé dans des laboratoires de thérapie cellulaire spécialisés dans cette technique, dont les résultats sont encore imparfaits, puisque seuls 30 à 50 % des pancréas prélevés donnent lieu à une préparation d'îlots de qualité greffable.

Les îlots sont administrés au receveur par une technique non chirurgicale de radiologie interventionnelle, en étant implantés au niveau du foie par cathétérisme de la veine porte sous contrôle échographique (**Benhamou,2012**).

II.1.2.1.1.1 Auto-transplantation d'îlots

L'auto-transplantation d'îlots après pancréatectomie totale implique une résection complète du pancréas, le plus souvent dans le cadre d'une pancréatite aiguë ou chronique récurrente, avec des îlots isolés du pancréas malade renvoyés au patient via une perfusion intra portale pour une prise de greffe intra-hépatique (**Figure14**) (**Michael, 2018**).

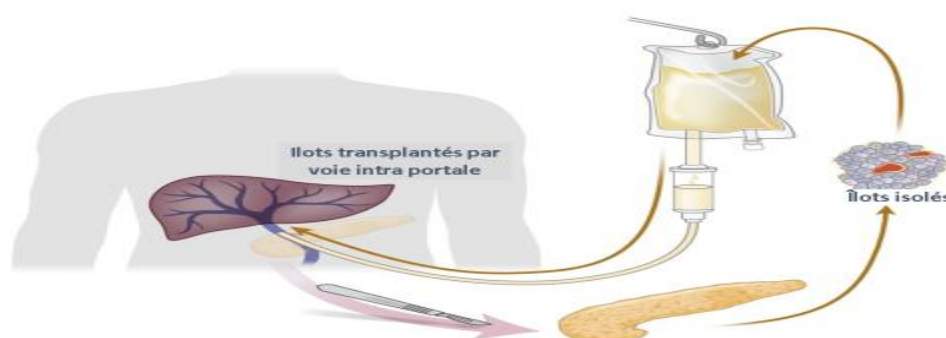


Figure14 : Procédure de pancréatectomie totale avec autogreffe d'îlots (**Michael, 2018**).Le pancréas malade est réséqué lors d'une pancréatectomie totale avec le duodénum et la rate, qui partagent tous deux leur vascularisation artérielle avec le pancréas. Pendant la reconstruction par gastrojéjunostomie et cholédochojéjunostomie Roux-en-Y, le pancréas est amené dans une installation d'isolement d'îlots cGMP ou cGTP où il est digéré par les collagénases et subit des purifications par centrifugation qui sépare les cellules acineuses des cellules endocrines dans le but de maximiser la récupération des îlots tout en minimisant le volume de tissu transplanté. Le produit de l'îlot final est transplanté par voie intraportale via le moignon de la veine splénique, une veine mésentérique ou la reanulation de la veine ombilicale. Si une pression portale excessive est causée par un volume tissulaire élevé, une partie du produit des îlots peut être placée dans la cavité péritonéale ou un autre site non hépatique.

II.1.2.1.1.2. Allo-transplantation d'îlots

L'allo-transplantation d'îlots implique l'obtention d'un pancréas de donneur décédé, le plus souvent pour un receveur atteint de diabète de type I, avec des îlots isolés du pancréas donné retourné au patient via une perfusion intraportale pour une greffe intrahépatique (**Figure 15**) (**Michael, 2018**).

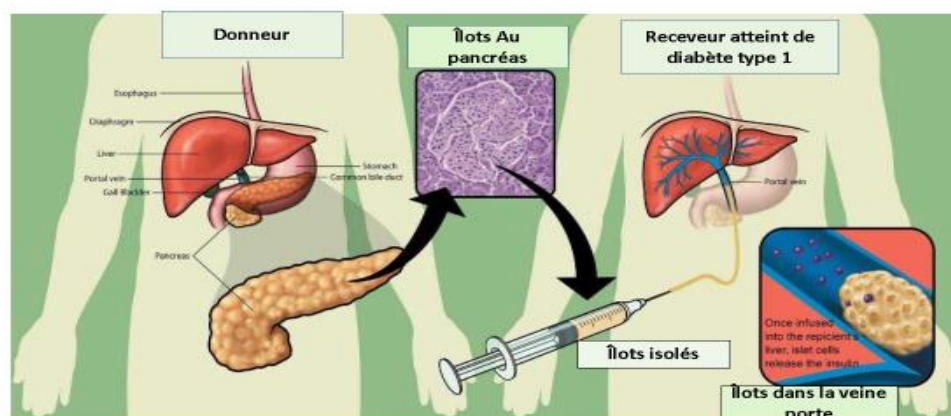


Figure 15 : Procédure d'allo-transplantation d'îlots (Sandrine, 2015). Un pancréas est obtenu d'un donneur décédé sans diabète et amené à une installation d'isolement d'îlots cGMP où il est digéré par des collagénases et purifié par centrifugation avec le produit d'îlot final mis en culture jusqu'à 72 h avant l'administration intraportale chez un receveur de type I diabète. Montré ici est l'accès percutané et trans-hépatique à la veine porte principale via une branche veine porte droite identifiée sous guidage échographique et fluoroscopique. Alternativement, l'accès à la veine porte principale peut être réalisé via une veine mésentérique identifiée par visualisation directe pendant la mini-laparotomie

II.1.2.2. Diabète type II

II.1.2.2.1. Destruction de la cellule bêta pancréatique

La destruction des cellules bêta pancréatiques par glucotoxicité et réactions inflammatoires, se révèle être une stratégie fondamentale pour le traitement du diabète de type II, et cela faire par bloquer des effets délétères de l'hyperglycémie chronique sur les cellules bêta alors qu'une exposition chronique des cellules bêta à une hyperglycémie détruit le facteur de transcription CREB (de l'anglais C-AMP Response Element-binding protein), essentiel pour le maintien d'une sécrétion d'insuline normale et de la survie cellulaire (Stéphane, 2017).

Le Tpl2 (locus de progression tumorale 2) pourrait être un nouveau régulateur inflammatoire clé dans les cellules β ou les îlots. Nous démontrons que Tpl2 contribue à l'apoptose et au dysfonctionnement des cellules β induites par les cytokines, et suggérons que l'inhibition de Tpl2, seule ou combinée avec un agoniste du récepteur GLP-1, représente une nouvelle stratégie thérapeutique potentielle pour le traitement du diabète. L'expression de Tpl2 est augmentée par une exposition prolongée des cellules et des îlots humains aux cytokines inflammatoires (Varin et al., 2016). Les expressions de la N-carboxyméthyllysine (CML) et du p-Tpl2 ont augmenté de manière significative dans l'EPR (Épithélium pigmentaire rétinien) du diabète type I et diabète type II.

Les études mécanistiques sur l'EPR ont révélé que l'activation de Tpl2 induite par la CML, et l'activation de la NADPH oxydase, et du complexe inflammasome étaient toutes efficacement atténuées par l'inhibition de Tpl2.

L'inhibition de ce dernier par la NA (anticorps neutralisant) a également réduit efficacement les facteurs inflammatoires/angiogéniques, la leuco stase rétinienne et la sécrétion de RPE de cytokines inflammatoires(**Figure16**) (**Wayne et al.,2021**).

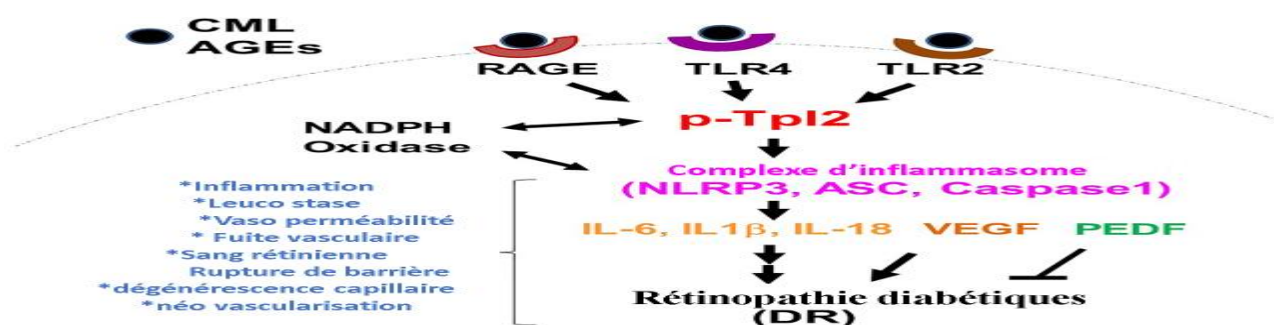


Figure16 :Expression de la Ne-carboxyméthyllysine (CML)et du p-Tpl2dans l'EPR(Épithélium pigmentaire rétinien)du diabète(**Wayne et al.,2021**).

II.1.2.2.2. Thérapie par cellules souches

Le traitement du diabète de type I par la transplantation d'îlots cadavériques couplées à des immunosuppresseurs, peuvent traiter le diabète, la rareté des îlots acceptables est problématique. Des recherches récentes sur la régénération du pancréas *in vitro* par de cellules souches pluripotentes humaines en îlots fonctionnels, offre un remède potentiel pour le traitement de diabète de type I, plusieurs défis demeurent, notamment la protection des cellules contre le système immunitaire (**Aharon et Douglas, 2020**).

Pour cela, des travaux viennent résoudre cette problématique, par la régulation à la baisse du système immunitaire et d'abroger ou du moins d'arrêter le processus de destruction auto-immune de ces cellules (**Roberto et Sylvaine, 2021**).

Les cellules bêta obtenues à partir de cellules souches embryonnaires (CSE) d'origine murine et humaine, ont été transplanté en tant que nano dispositifs, pour restaurer la production d'insuline après implantation soit par voie sous-cutanée, soit derrière la capsule rénale, ces dernières ont subi une différenciation spécifique à la lignée, ce qui a ouvert la possibilité d'une thérapie de remplacement des cellules souches bêta dans le traitement du diabète de type I (**Figure 17**) (Violeta,2017).

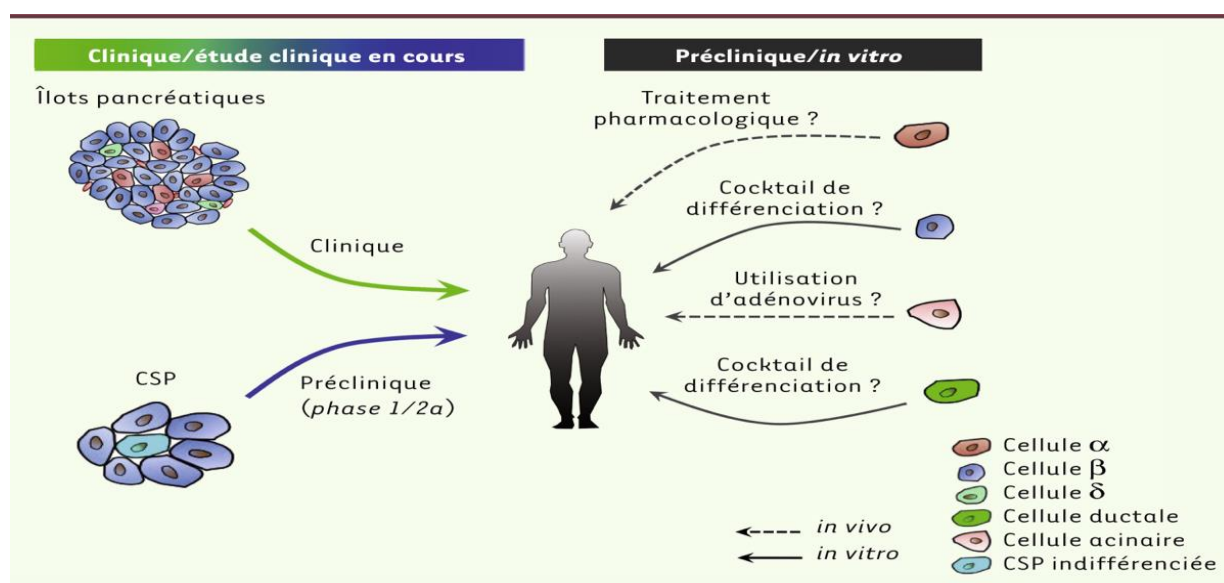


Figure 17 : Sources tissulaires disponibles pour la thérapie cellulaire du diabète (Philippe, 2016). Méthodes envisageables ou documentées de trans-différenciation ou re-différenciation (*in vivo* ou *in vitro*) de cellules pancréatiques endocrines (cellules α et β) ou exocrines (cellules acinaires et ductales) CSP : cellules souches pluripotentes

Selon Ziyu et ses collaborateurs, (2020) des protocoles de différenciation par étapes ont été développés pour guider la différenciation dirigée des Cellules souches pluripotentes humaines (hPSC) en : endoderme définitif (DE), tube intestinal primitif, intestin antérieur postérieur, et progéniteurs pancréatiques (PP). Après transplantation dans des souris immunodéficientes, ces cellules PP peuvent encore mûrir en cellules fonctionnelles de type pancréatiques *in vivo*. Par la suite, avec des protocoles de différenciation améliorés, des cellules de type pancréatiques fonctionnelles (PB) peuvent être dérivées de hPSC dans des conditions de culture cellulaire *in vitro* (**Figure 18**). Les cellules de type pancréatiques pouvaient être différenciées au hasard en des Cellules souches embryonnaire humaine (CSEh), Plusieurs mois après l'implantation, ces -like pancréatiques dérivés des CSEh pourraient inverser l'hyperglycémie induite par la streptozotocine (Ziyu et al., 2020).

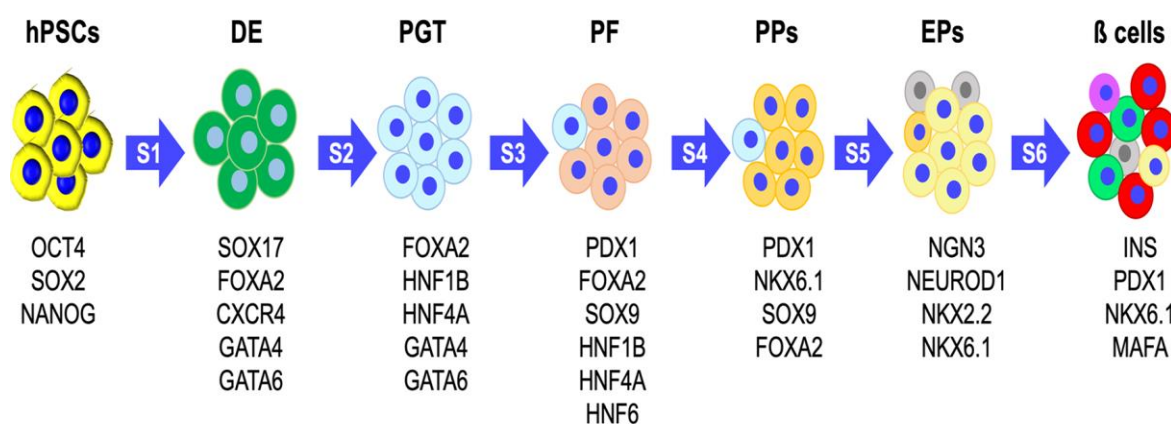


Figure18 : Différenciation des hPSC en différentes étapes du développement des cellules pancréatiques β *in vitro* (Essam, 2020). Les hPSC sont différenciées en cellules en six ou sept étapes. Chaque étape est caractérisée par l'expression de facteurs de transcription clés (TF) régulant le développement et la fonctionnalité des cellules β . Le stade cellulaire dérivé de hPSC contient toujours une population hétérogène de cellules d'îlots (β , et δ) et de cellules pro génitrices. Cellules souches pluripotentes humaines hPSCs, endoderme définitif DE, tube intestinal primitif PGT, intestin antérieur postérieur PF, progéniteurs pancréatiques PPs, Pro géniteurs endocriniens EPs.

II.1.2.2. Thérapie cellulaire par les cellules souches pluripotentes induites

La thérapie cellulaire par les cellules souches pluripotentes induites (iPS) dans le diabète, deviendra une réalité au cours des prochaines années pour un nombre croissant de patients, l'objectif étant de promouvoir la santé et la qualité de vie (Nidheesh et James, 2018). Les iPS sont d'un intérêt considérable pour la médecine régénérative. Il s'agit en effet de reprogrammer des cellules spécialisées d'un adulte en cellules souches (Figure19) (Bertrand, 2013). Une enquête a révélé que les iPSC humaines ont le potentiel de générer des cellules productrices d'insuline et que ces cellules différenciées peuvent greffer et sécréter de l'insuline *in vivo* (Gui et al., 2018). Alors que le principal avantage des hiPSC est qu'elles n'ont pas de problème d'immunogénicité (Mohammad et al., 2019). Il existe un certain nombre d'obstacles à l'application clinique étendue de ces cellules, notamment la pénurie de cellules souches, le caractère invasif des procédures de collecte et les difficultés d'isolement et d'expansion *in vitro* de ces cellules (Gui et al., 2018).

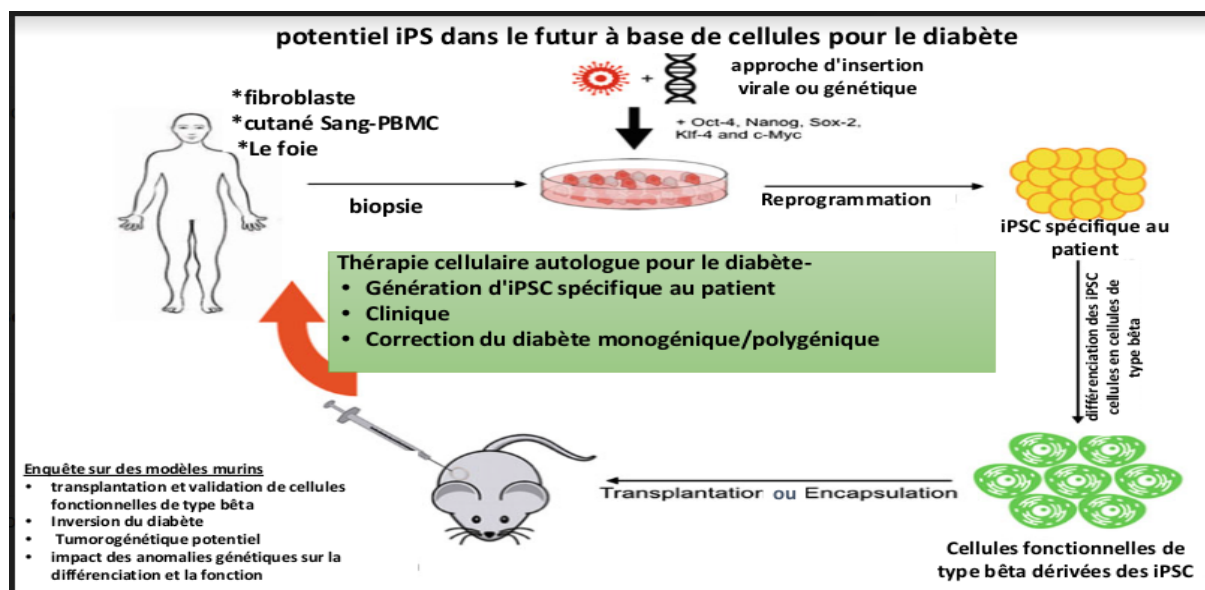


Figure19 : Représentation schématique de cellules souches pluripotentes inductible (iPSC) générés à partir de cellules somatiques et leur application (Nidheesh et James, 2018). Les iPSC sans maladie peuvent être potentiellement générées à partir de cellules somatiques dérivées d'individus sains ou de patients diabétiques en utilisant reprogrammation avec virus, ADN, ARN, protéine reprogrammation à médiation par miARN ou petite molécule systèmes. Les iPSC dérivés de patients peuvent être plus différencié en pancréas insulino-sécréteur pour transplantation chez les patients diabétiques pour thérapie.

Selon Nidheesh et James, (2018) l'iPSC dérivés de fibroblastes cutanés chez les souris induites chimiquement par la streptozotocine ont été convertis efficacement en cellules productrices d'insuline dans un protocole de différenciation en 3 étapes. Ces iPSC différenciés paraient sensibles au glucose *in vitro*, ce qui a permis de maintenir la glycémie équilibrée. Bien que, les cellules iPS implantées aient restauré la sécrétion d'insuline et normalisé les niveaux de glucose dans les 2 jours suivant l'implantation, les limitations comprenaient des taux élevés de mortalité et récurrence du diabète (Nidheesh et James, 2018).

D'autres travaux menés par Gui et ses collaborateurs, (2017) montrent que les cellules souches générées à partir de hiPSC, dérivées de patient diabétique *in vitro*, sécrètent des quantités d'insuline comparables à celles des cellules adultes en réponse à de multiples provocations séquentielles au glucose *in vitro*. De plus, ces cellules sécrètent de l'insuline humaine dans le sérum de souris peu de temps après la transplantation d'une manière régulée par le glucose, et la transplantation de ces cellules, améliore évidemment l'hyperglycémie chez les souris diabétiques. Une autre enquête a révélé que les iPSC humaines ont le potentiel de générer des cellules productrices d'insuline, et que ces cellules différenciées peuvent greffer et sécréter de l'insuline *in vivo* (Gui et al., 2017).

II.1.3. Vaccination contre le diabète

II.1.3.1. Diabète type I

La gestion du diabète de type I est difficile et compliquée, en particulier avec les médicaments conventionnels. La thérapie génique s'est imposée comme l'une des alternatives thérapeutiques potentielles aux traiter ce type de diabète. Actuellement, plusieurs interventions au niveau des gènes sont à l'étude notamment, surexpression de gènes et de protéines nécessaires contre du diabète de type I, transplantation de cellules exprimant les gènes contre le diabète de type I, thérapie génique à médiation par cellules souches, vaccination génétique, précurseur immunologique à médiation cellulaire thérapie génique et vecteurs (**Dinesh Kumar et al., 2018**).

Le vaccin le plus couramment utilisé dans le monde, le bacille de Calmette-Guérin (BCG), semble avoir la capacité de rétablir le contrôle de la glycémie chez les humains atteints de diabète de type I (**Faustman, 2020**). La capacité récemment démontrée du BCG à stimuler la glycolyse peut expliquer à la fois l'amélioration de index métaboliques dans le DTI, et la génération plus efficace de cellules T régulatrices inductibles, qui contrecarrent le système auto-immun qui attaquer et favoriser les mécanismes de réparation (**Giovanni et al., 2018**).

II.1.3.2. Diabète type II

La majorité des patients atteints de diabète de type II (DTII) portent des dépôts amyloïdes principalement composés de polypeptide amyloïde des îlots (IAPP) dans leurs îlots pancréatiques. Les agrégats extracellulaires sont cytotoxiques pour les cellules productrices d'insuline et sont associés à la perte cellulaire et à l'inflammation dans les stades avancés du DTII. En raison de l'absence de médicaments préventifs contre ce type de diabète, et de la présence de médicaments uniquement symptomatiques, agissant sur l'augmentation de la sécrétion et de l'action des hormones. Vaccin à base de particules pseudo-virales (VLP), dépourvues de matériel génomique, couplées à des peptides IAPP induisant des anticorps spécifiques contre l'IAPP agrégée, a été développé. Des études cliniques ont démontré, que la vaccination contre l'IAPP a le potentiel de prévenir les complications à médiation amyloïde, en induisant des anticorps reconnaissant sélectivement les dépôts amyloïdes, et les oligomères tout en laissant intacte la fonction de satiété physiologique de l'hormone. Ainsi, le vaccin IAPP à base de VLP peut représenter une thérapie révolutionnaire pour le diabète type II humain et d'autres espèces affectées par cette maladie (**Elisa et al., 2020**).

II.2 Thérapie chimique (Médicamenteuse)

La prise en charge globale des patients diabétiques comprend un ensemble d'interventions impliquant l'alimentation, l'activité physique et les composés pharmaceutiques tels que la metformine et l'insuline. Les interventions pharmacologiques diffèrent entre le diabète de types I et II. Ainsi, chez les patients présentant un diabète de type I l'objectif primaire est d'administrer de l'insuline au patient pour pallier le manque de production. Alors que pour le diabétique de type II, plusieurs stratégies peuvent être envisagées (**Aline et al., 2017 ; Anat et Maria, 2016**).

II.2.1. Insulinothérapie

Le diabète sucré type I est une maladie provoquée par le manque d'insuline. L'insuline est généralement administrée par voie sous-cutanée, soit par injections, soit par une pompe à insuline, ou encore par voie intraveineuse (**Mukhtar et al., 2020**). Il existe plusieurs types d'insuline selon la rapidité et la durée de leur action : Les insulines rapides (effet de l'insuline après 35 à 60 minutes et durée d'action de 5 à 8 heures).

Les analogues rapides de l'insuline (effet après 15 à 35 minutes et durée d'action de 3 à 5 heures), Les insulines intermédiaires (effet après 2 à 4 heures et durée d'action de 12 à 24 heures) et les analogues lents de l'insuline (effet après 2 à 4 heures et durée d'action de 24 heures) et, enfin, les insulines pré-mélangées (mélanges d'insuline ou d'analogue rapide et d'insuline intermédiaire) (**Mukhtar et al., 2020**). Pour l'insulinothérapie basale, il existe quatre variétés d'analogues lents de l'insuline, la detemir, la glargine U100 et U300, et la degludec (**Tableaux 3-4**) (**Louis et al., 2019**).

La structure moléculaire de l'insuline dégludec (Tresiba®) est proche de celle de l'insuline humaine, il est injecté sous la forme de dihexamères. Le phénol diffuse rapidement dans le tissu interstitiel et les dihexamères s'agglomèrent via les contacts zinc en multi-hexamères. Ensuite, le zinc diffuse lentement, ce qui permet un désassemblage des multi-hexamères et des hexamères, libérant des monomères. Ainsi, l'insuline monomérique est libérée de façon continue dans la circulation sanguine pour, finalement, se lier normalement au récepteur à l'insuline (**Figure 20**) (**Scheen et Mathieu, 2019**).

Les pompes à insuline utilisées sont des dispositifs portables perfusant de manière continue un seul type de l'insuline par voie sous cutanée (**Radermecker et Philips, 2020**). L'année 2018 a vu l'apparition d'une nouvelle pompe patch appelé l'Accu Chek Solo. Une autre pompe l'YpsoPump qui est fabriquée juste après, et utilise des cartouches préremplies, avec tubulure et d'un format relativement petit, une autre forme de pompe est apparu par la suite, pompe Medtronic 670G couplée avec le capteur, permet de se rapprocher de plus en plus du concept de pancréas artificiel, afin d'optimiser la prise en charge glycémique des patients diabétiques de type I (**Jornayvaz, 2019**).

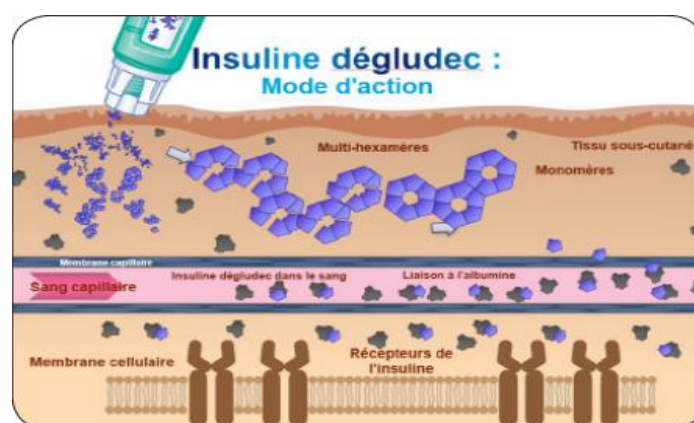


Figure 20 : Résumé des étapes successives, de l'injection à l'absorption, lors de l'administration sous-cutanée de l'insuline Dégludec (**Scheen et Mathieu, 2019**).

Tableaux 3: Comparaisons des différents insulines basales(**Boudaoud, 2020**).

Insuline	NPH	Glargine	Détémir	Toujéo	Dégludec
Structure	Suspension Cristalline de l'Ins HM protamine-zinc	Addition de 2 AA Substitution d'1 AA	Addition d'acide gras acétylé-chaine β	Glargine	Addition d'un espaceur d'acide glutamique + acide gras diacétylé B29
Mécanisme de la prolongation	\downarrow Solubilité milieu extracellulaire	Précipitation en PH acide	Liaison à l'albumine	\downarrow Surface de dépôt \downarrow Contact vasculaire	Formation de multihexamère
Demi-vie	Variable	12,5 h	12,5 h	18h	25 h
Temps jusqu'à action max	4-12 h	Aucun	6-8 h	Aucun	Aucun
Durée d'action	13-20 h	24 h	18-23 h	24-36 h	42 h
Variabilité glycémique intra-patient	Élevé	Élevé	Faible	Faible	Plus faible
Dosage	1-2-3 x/j	1 x/j	1-2 x/j	1x/j	1 x/j

Tableau4 : Nouvelles insulines mises sur le marché belge au cours des 10 dernières années (Radermecker et Philips, 2020)

Nom commercial	Nom DCI	Type d'insuline	Avantage(s)	Conditionnement
Fiasp®	Faster aspart	Rapide	Efficacité plus rapide en post-prandial	Cartouche Penfill® Stylo prérempli Flextouch® Flacon 10 ml
Toujeo®	Glargine 300	Lente/basale	Longue durée d'action, moindre variabilité, horaire d'injection plus large Insuline plus concentrée, moindre volume injecté	Stylo prérempli Solostar® et DoubleStar®
Tresiba®	Degludec	Lente/basale	Longue durée d'action, moindre variabilité, horaire d'injection plus large	Cartouche Penfill® Stylo prérempli Flextouch®
Abasaglar®	Glargine bio-similaire (biosynthétique)	Lente/basale	Premier biosimilaire Moindre prix dans le futur ?	Stylo prérempli Kwikpen®
Humalog® 200	Lispro 200	Rapide	Insuline plus concentrée, moindre volume injecté	Stylo prérempli Kwikpen®

Plusieurs classes de médicaments, contribuant à améliorer l'équilibre glycémique sont disponibles aujourd'hui et agissent sur des cibles différents (**Figure 21**) (**Bauduceau et Monnier, 2019**). Plusieurs types de traitement sont possibles : l'insuline, les antidiabétiques oraux dont il existe 5 familles : (les biguanides, les sulfamides hypoglycémiant (ou sulfonylurées), les glinides, les inhibiteurs de l'alphaglucosidase, les inhibiteurs de la DPP-4 (ou gliptines)), et le traitement par glucagon-like peptide-1 (GLP-1) : (un incrétinomimétique, un analogue du GLP1), et enfin les Inhibiteurs du Co transporteur du glucose rénal SGLT2 (gliflozines) (**Luc et al., 2015**).

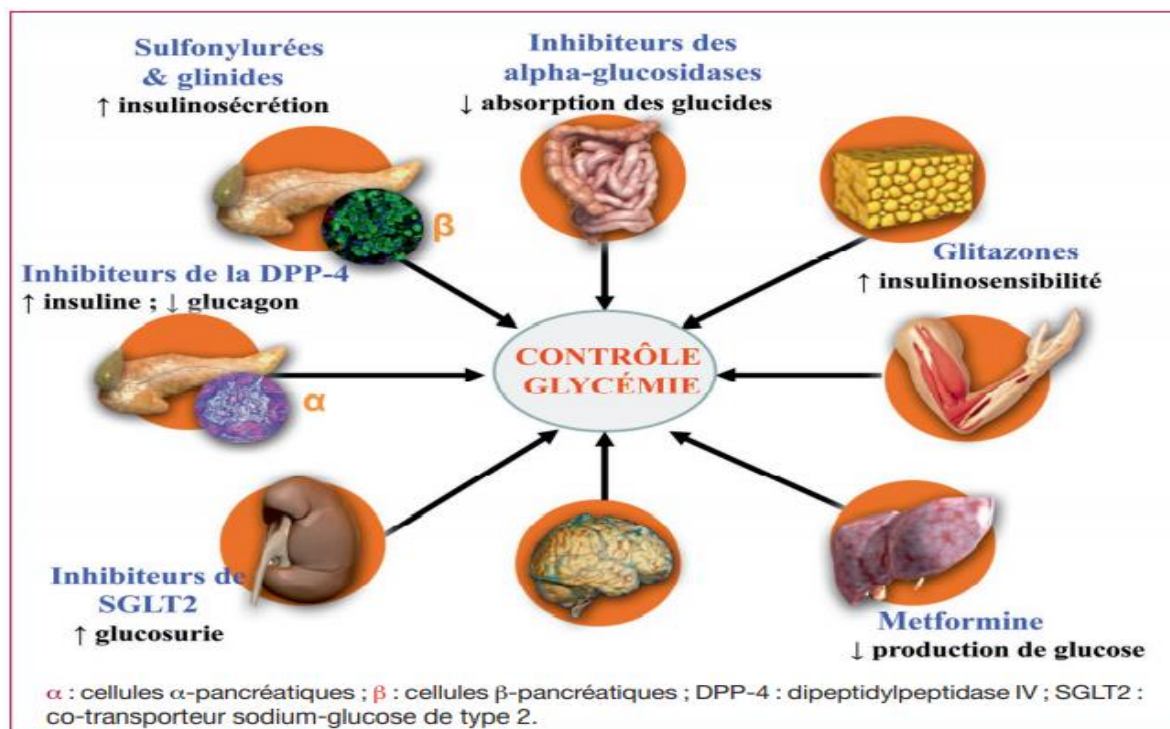


Figure 21 : Illustration des sites et des mécanismes d'action principaux des différentes classes d'antidiabétiques oraux (André, 2015).

Tableau 5 : Comparaison des différents antidiabétiques oraux (André, 2015) : DPP-4 : dipeptidylpeptidase IV ; SGLT2 : co-transporteurs sodium-glucose de type 2 ; AMPK : AMP-activated protein kinase ; PPAR-α : peroxisome proliferator-activated receptor gamma ; UKPDS : United Kingdom prospective diabetes study ; hypos : hypoglycémies ; CV : cardiovasculaire, PA : pression artérielle

Classe	Molécules	Cible moléculaire (organe)	Effets principaux	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 hypoglycémisants	- 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 (moindre que sulfamides hypoglycémisants)
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 (glifozines)	- 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

II.2.2. Biguanides (Metformine)

La metformine, médicament de l'insulinorésistance, est le médicament de première ligne dans le traitement de l'hyperglycémie du diabète type II, d'autant que son coût est très faible. C'est ce qu'indiquent en 2019 les recommandations des Sociétés de diabétologie en Europe et aux États-Unis. Cette molécule est efficace et peut être associée à toutes les autres classes, à côté de son action anti-hyper glycémique, des avantages collatéraux cardiovasculaires et oncologiques peuvent être observés (**Bauduceau et Monnier, 2019 ; Martin et al., 2020**). Elle a été développée par les laboratoires ARON, et commercialisée sous le nom de Glucophage, Par la suite, cette classe pharmacologique s'est développée et a compris trois molécules, la metformine, la phenformine, et la buformine (**André, 2015**).

Plusieurs recherches sur les mécanismes par lesquels la metformine abaisse la glycémie chez le diabétique de type II, ont été approuvés, en montrant l'action de la molécule sur certain nombre de voies de signalisation complexes dans les hépatocytes, dont l'activation directe et indirecte de la kinase par l'AMP, et l'antagonisme des voies du glucagon et l'inhibition de la production mitochondriale d'ATP (**Daniel et al., 2019**). La metformine est absorbée par les entérocytes via le transporteur de monoamine plasmaticque (PMAT) et le transporteur de cations organiques 3 (OCT3) sur la membrane apicale, et quitte les entérocytes pour entrer dans la veine porte via OCT1 sur la membrane basolatérale. Il s'accumule de manière significative dans les intestins, le foie, les reins et la vessie, est excrété sous forme inchangée dans l'urine et ne produit pas de métabolites (**Figure 22**) (**Nadezda et al., 2020**).

La prescription de la metformine en présence d'une insuffisance rénale a cependant été élargie récemment puisqu'il est admis que le biguanide peut être prescrit chez des patients de diabète type II avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) entre 30 et 60 ml / min / 1,73 m², à condition de réduire la dose de moitié, et de surveiller la fonction rénale régulièrement, de façon à interrompre ce traitement si le DFG tombe en dessous de 30 ml / min / 1,73 m² (**Nicolas, 2017 ; Roger et al., 2020**).

Tous les autres agents peuvent être ajoutés à la metformine, sauf si le DFG < 45 ml/min dont on doit diminuer la concentration, ou il est inférieur à 30ml/min, d'où l'arrêt de médicament est nécessaire (**Roger et al., 2020**). La metformine inhibe la production hépatique de glucose en éliminant ainsi tout risque de prise de poids ou d'hypoglycémie. Cette molécule permet un certain degré de protection cardiovasculaire (**Berdi et al., 2020**).

Seule la metformine reste sur le marché mondial, du fait, de faible fréquence des effets indésirables graves, acidoses lactiques surtout. En fait, la mortalité directement liée à la metformine est voisine de zéro, et la metformine peut même être protectrice dans les cas d'acidoses lactiques très sévères sans rapport avec le médicament (Serge, 2017). Chez certains patients, il provoque des effets secondaires gastro-intestinaux importants, notamment des ballonnements, des douleurs abdominales et de la diarrhée (Kacie *et al.*, 2020).

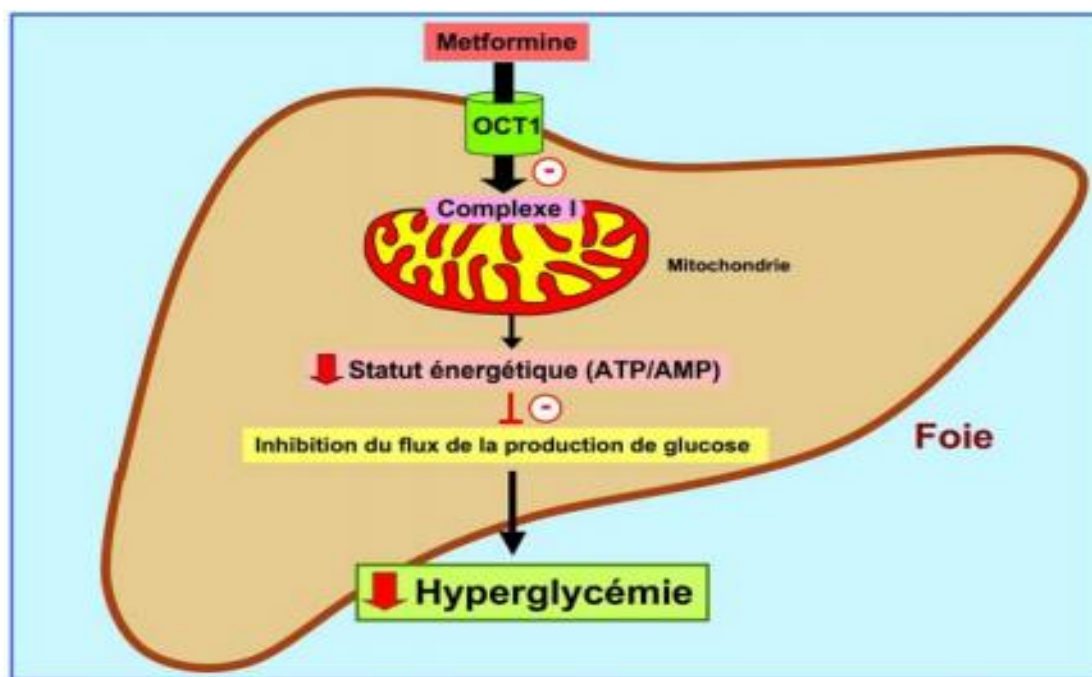


Figure 22 : Mécanisme d'action de la metformine (Marc *et al.*, 2010). La metformine est un inhibiteur modéré du complexe 1 de la chaîne respiratoire qui altère la balance énergétique cellulaire. La réduction de la disponibilité en ATP et l'élévation de l'AMP cellulaire induisent une inhibition de la production de glucose par carence énergétique et inhibition allostérique de la fructose-1,6-biphosphatase. L'activation de l'AMPK par l'augmentation du rapport AMP/ATP conduit à une réduction de la lipotoxicité et à une amélioration de la sensibilité à l'insuline (via la diminution de la lipogenèse et l'activation de la β -oxydation).

II.2.3. Sulfamides hypoglycémiantes

L'action principale de ces antidiabétiques oraux consiste en une stimulation de l'insulino-sécrétion par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas, par fermeture des canaux potassiques, indépendamment du niveau de la glycémie. Ce mécanisme expose à un risque accru d'hypoglycémies, dont certaines peuvent être sévères, en particulier dans les populations fragiles (âgée, polymédiquée, avec insuffisance rénale ...) (André, 2015). On dispose principalement de quatre sulfonyleures : le glibenclamide, le gliclazide, le glipizide, le glimepiride. Deux autres ont été retirées de la marche française depuis quelques années, le chlorpropamide et le tolbutamide (Tableau 6) (Serge, 2017).

L'administration de sulfamide hypoglycémiant doit impérativement être associée ou suivie d'un repas afin d'éviter une hypoglycémie. En cas de prise unique, celle-ci se fait le matin. D'autres schémas de prise existent : matin et soir, ou matin, midi et soir (Sébastien, 2017).

Durant plusieurs années, un débat reste ouvert quant à un sur-risque cardiovasculaire sous sulfonyles, surtout comparé à celui constaté sous metformine ou d'autres antidiabétiques. Ces molécules lient les récepteurs des sulfonyles (SUR1) au niveau des cellules β -pancréatiques, inhibent les canaux ATP-K⁺ provoquant la libération d'insuline (Figure 23) (Serge, 2017).

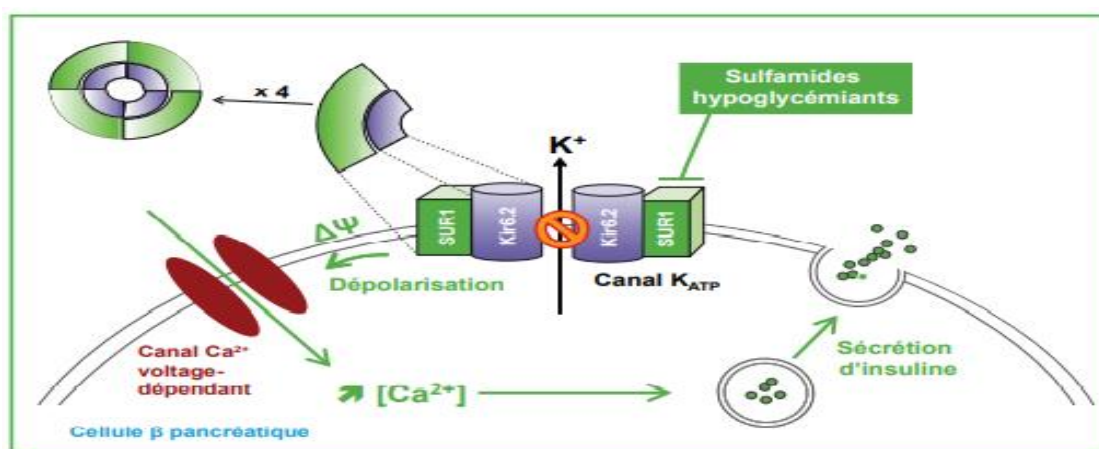


Figure 23 : Mécanisme d'action des sulfamides hypoglycémiant (Sébastien, 2017).

Tableau6 : Les sulfamidés hypoglycémiant de seconde génération (Martin, 2018).

AGENT	MG/ COMPRIMÉ	DOSE (MG/JOUR)	DEMI-VIE (H)	DURÉE D'ACTION (H)	MÉTABOLITES	EXCRÉTION URINAIRE (%)
Glibenclamide (Daonil®/Euglucon®)	5	1.25-15	4-11	20-24	inactifs	40
Glipizide (Glibenese®/Minidiab®)	5	2.5-20	2-4	6-16	inactifs	65-85%
Gliquidone (Glurenorm®)	30	15-90	1.30	+/- 7	inactifs	5
Glimepiride (Amarylle®)	2/3/4	1.0-6.0	5-8	±24	actifs	60
Gliclazide (Diamicron®)	80	40-320	10-12	12-20	inactifs	65
gliclazide** à libération modifiée (MR) (Uni Diamicron®)	30/60	30-120	12-20	±24	inactifs	65

II.2.4. Glinides

Le traitement par glinide doit être instauré de manière progressive, en commençant par la dose la plus faible, soit 0,5 mg/prise, à prendre 15 minutes avant chaque repas (trois à quatre fois par jour), puis en augmentant, si besoin, par palier d'une à deux semaines, sans dépasser 4 mg/prise et 16 mg/jour. La dose minimale efficace est déterminée de manière individuelle par un contrôle périodique de la glycémie, qui complète l'auto-surveillance effectuée par le patient (**Sébastien, 2017**).

Les glinides peuvent conduire à la dépolarisation de la membrane cellulaire et à l'ouverture des canaux calciques dépendants, et la fermeture des canaux potassiques en réduisant la conductance potassique dans les membranes des cellules bêta. L'augmentation de la concentration intracellulaire d'ions calcium déclenche la libération d'insuline, réduisant ainsi la glycémie. Les glinides inhibent le canal KATP dans les cellules pancréatiques en se liant avec SUR1 (**Wei et al., 2020**). L'exposition à long terme aux glinides accélère le dysfonctionnement du canal KATP et l'apoptose et l'échec des cellules β pancréatiques (**John et al., 2019**).

II.2.5. Thiazolidinediones (Glitazones)

Les Thiazolidinediones agissent comme agonistes des récepteurs nucléaires PPAR- α (peroxisomeproliferator-activated receptor gamma) essentiellement présents dans les adipocytes. Ces médicaments sont considérés comme des agents insulino-sensibilisateurs, et augmentent significativement les taux d'adiponectine. Ils provoquent une augmentation du poids en stimulant l'adipogenèse, mais ils entraînent une redistribution de la masse grasse, avec davantage de tissu sous-cutané et moins de tissu viscéral (**André, 2015**). La Troglitazone, la Pioglitazone et la Rosiglitazone sont les médicaments courants appartenant à ce groupe et ont tous montré des résultats similaires dans l'amélioration de la sensibilité à l'insuline (**Radia et al., 2019**). La pioglitazone stimule de manière sélective les récepteurs actifs par les proliférateurs des peroxysomes- γ (Peroxisomeproliferator-activated receptor, PPAR- γ) et, dans une moindre mesure, les PPAR- α ; alors que la rosiglitazone ne lie et n'active que les récepteurs PPAR- γ (**Serge, 2017**).

Les effets indésirables de ce type de médicaments ont inclus une augmentation moyenne dans le poids de 2.2 kg et d'un plus haut risque de l'incident cardiovasculaire en incluant l'arrêt cardiaque et le risque accru de fractures (**Radia et al., 2019**).

II.2.6. Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase intestinales

Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, également connus sous le nom de « pilules contre le diabète », ils n'ont pas d'effet direct sur la sécrétion ou la sensibilité de l'insuline. Ils inhibent l'Alpha-glucosidase qui convertis les glucides polysaccharidiques en monosaccharides, ils ralentissent alors l'absorption du glucose (**Mukhtar et al., 2020**). L'efficacité de ce médicament est modeste, avec une diminution de l'HbA1c de l'ordre de 0,5 %, de l'autre côté, sont peu coûteux, et agissent bien sur les glycémies postprandiales en ralentissant l'absorption intestinale des glucides alimentaires (**Bauduceau et Monnier, 2019**).

L'Acarbose a été le premier inhibiteur des alpha-glucosidase intestinales commercialisé pour le traitement du diabète type II. Ils réduisent l'hyperglycémie postprandiale, tout en épargnant la sécrétion insulinaire en réponse au repas, mais en réalité, est peu utilisée du fait d'une tolérance intestinale difficile en association avec la metformine (**Figure 24**) (**André, 2015 ; Serge, 2017**).

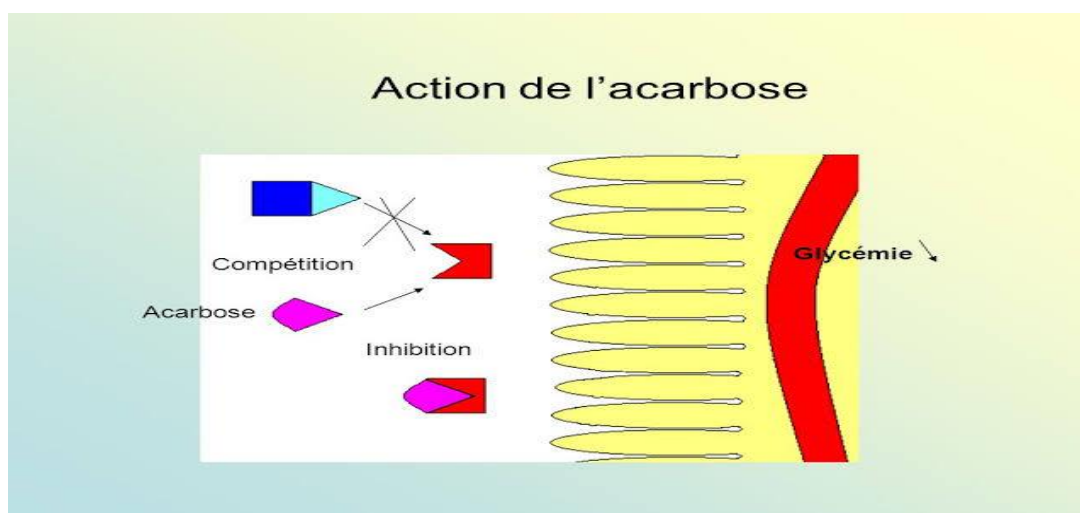


Figure 24 : Mécanisme d'action de l'Acarbose (**Diallo et al., 2008**).

II.2.7. Inhibiteurs de la DPP-4(gliptines)

Les inhibiteurs de la DPP-4 sont des insulino-sécrétagogues qui agissent de manière gluco-dépendante, ils ne comportent pas de risque d'hypoglycémie (**Bauduceau et Monnier, 2019**). Les gliptines sont des médicaments à effet incrétine, comme les agonistes des récepteurs du GLP-1. Ils inhibent la DPP-4, l'enzyme qui dégrade le GLP-1 et le GIP (glucose dependent insulino tropic polypeptide), deux hormones intestinales dotées d'un effet incrétine, dès lors, les concentrations plasmatiques de GLP-1 et de GIP se trouvent augmentées, notamment après un repas, lorsque leur dégradation, normalement très rapide, est inhibée par une gliptine (**André, 2015**).

La sitagliptine et la linagliptine présentent les meilleurs résultats chez un patient diabétique (la saxagliptine ne doit pas être utilisée en cas d'insuffisance cardiaque). Alors que le dosage de la sitagliptine doit être adapté à la fonction rénale, aucun ajustement n'est nécessaire pour la linagliptine (**Roger et al., 2020**).

Les inhibiteurs de la DPP-4 offrent plusieurs avantages parmi lesquels, l'absence de risque hypoglycémique, la neutralité pondérale, et une meilleure durabilité de l'effet anti-hyperglycémiant ainsi qu'un moindre risque d'interactions médicamenteuses (**Nicolas, 2017**). Cependant, les inhibiteurs de la DPP-4 n'ont pas démontré de supériorité, ce qui signifie qu'ils n'ont pas montré de bénéfices cardiovasculaires par rapport au placebo (**Kacie et al., 2020**).

Tableaux 7 : Présentation commerciale des inhibiteurs DPP-4 (Gliptines) par voies orales (**Boudaoud, 2020**).

DCI (Année de commercialisation)	Nom commercial (Laboratoire)	Génériques	Dose/j (Adulte sans précaution d'emploi)
Sitagliptine (2006)	Januvia (MSD)	Dalvex (Physiopharm) Sitagliptine (Beker) Glysavia (Hikma)	100 mg
Vildagliptine (2008)	Galvus (Novartis)	Glavip (ElKendi)	50 mg x 2
Saxagliptine (2009)	Onglyza (Astra Zeneca)	Saxagliptine (Sandoz)	5 mg
Linagliptine (2011)	Trajenta (Boehringer Ingelheim)	—	5 mg
Gemigliptine (2012)	Zemiglo (SP. LG Chem. Limited/Sanofi)	—	50 mg
Teneligliptine (2012)	Teneria (Mitsubishi Tanabe Pharma/ Daiichi Sankyo Co)	—	20-40 mg
Alogliptine (2013)	Nesina (Takeda) Japon Vipidia (Takeda) France	—	25 mg
*Il existe des associations fixes Gliptine-Metformine :		> Eucreas = Vildagliptine 50 mg + Metformine 1000 et 850 mg	
> Janumet = Sitagliptine 50 mg + Metformine 1000 mg		> Kazano = Alogliptine 12,5 + Metformine 500, 850 et 1000 mg	
> Komboglyze = Saxagliptine 2,5 mg + Metformine 1000 mg			

II.2.8. Agonistes des Récepteurs du glucagon-like peptide-1 (AR GLP-1)

Il s'agit de médicaments antidiabétiques dont l'action est basée sur l'effet incrétine. Toutefois, ils s'en distinguent par un effet insulino-trope et glucagonostatique plus marqué. De plus, ils ralentissent la vidange gastrique. Pour toutes ces raisons, ils sont plus efficaces sur la glycémie que les iDPP-4 tout en gardant la propriété de ne pas augmenter le risque d'hypoglycémie, car leur action insulino-trope est gluco-dépendante (**Bauduceau et Monnier, 2019**).

L'utilisation d'agonistes synthétiques des récepteurs du GLP-1 résistants à la dégradation de la DPP-4 entraîne une activation ciblée des voies de modulation de l'incrétine et de l'estomac du GLP-1. Dans les modèles animaux, le GLP-1 peut réduire l'apoptose cellulaire dans les cellules β pancréatiques et favoriser la prolifération et la néogenèse des cellules ; cet impact peut être potentialisé par l'utilisation clinique d'agonistes des récepteurs du GLP-1, améliorant ainsi l'impact du DT2 sur la voie des incrétines (**Abhinav et Subodh, 2019**).

La FDA (Food and Drug Administration des États-Unis) a approuvé l'utilisation du liraglutide pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires majeurs, y compris les crises cardiaques, les accidents vasculaires cérébraux et les décès cardiovasculaires, chez les adultes atteints de diabète de type II. Le liraglutide a également réduit le risque d'apparition ou d'aggravation d'une néphropathie, principalement en raison d'une diminution de la macro-albuminurie d'apparition récente (**Kacie et al., 2020**).

Tableaux8 : Présentation commerciale des analogues du GLP-1 en injection sous cutanée(**Boudaoud, 2020**).

DCI (Année de commercialisation)		Nom commercial	Homologie avec le GLP-1	Dose en sous-cutanée
1 ^{ers} analogues	Exénatide (2006)	Bayetta (Lilly)	50%	5-10 μ g x 2 2 mg/sem
	Liraglutide (2010)	Victoza (NovoNordisk)	70%	0,6- 1,2 mg/j max 1,8 mg /j
	Liraglutide + Deglu- dec (2014)	Xultophy (NovoNordisk)		
Analogues à action prolongée	Exénatide (2010-2017)	Exénatide I.AR	50%	2 mg/sem
		Bydureon (Astra Zeneca)		
	Albiglutide (2014)	Eperzan ou Tanzeum (GlaxoSmithKline)	97%	30-50 mg/sem
	Dulaglutide (2014)	Trulucity (Lilly)	90%	0,75-1,5 mg/sem
	Semaglutide (2018)	Ozempic (NovoNordisk)	94%	0,25-1 mg/sem
AR-GLP-1 de synthèse	Lixisénatide (2013)	Lixumia (Sanofi Aventis)	50%	10 puis 20 μ g/j

II.2.9. Inhibiteurs du co-transporteur sodium/ glucose de type 2 (iSGLT-2)

Cette nouvelle classe offre un mode d'action original indépendant de l'action de l'insuline en limitant la réabsorption rénale du glucose (**Serge, 2017**). Il est donc possible de l'associer à tous les autres médicaments, insuline comprise, avec une efficacité intéressante puisqu'elle semble au moins égale à celle des iDPP-4. Ces médicaments ont également un effet favorable sur le poids, la pression artérielle, et n'entraînent pas d'hypoglycémies (**Bauduceau et Monnier, 2019**). Les antidiabétiques oraux commercialisés récemment, sont les inhibiteurs des SGLT2. Ces médicaments, en inhibant la réabsorption du glucose dans le néphron, exercent un effet glucurétique (**André, 2015**).

Les inhibiteurs des SGLT-2 ont démontré leur efficacité sur des critères rénaux objectifs, tels que la réduction du DFGe de 40 à 50%, le ralentissement de la progression de la maladie rénale et le temps avant la mise en dialyse.

Il est communément admis que les inhibiteurs des SGLT-2 et les agonistes des récepteurs GLP-1 exercent des effets bénéfiques significatifs sur la survenue d'événements cardiovasculaires, la mortalité cardiovasculaire et la mortalité totale. En outre, ils retardent le développement d'une insuffisance rénale chronique et d'une insuffisance cardiaque chez les patients diabétiques (**Roger et al., 2020**).

Les inhibiteurs des SGLT-2, ont pour effet secondaire grave l'acidocétose et qu'ils peuvent occasionner des infections génitales. Les iSGLT2 agissent indépendamment de l'insuline, en abaissant le seuil rénal de la réabsorption du glucose et en forçant une glucosurie. En réduisant la glucotoxicité, ils améliorent, indirectement, la sécrétion insulinaire résiduelle et la sensibilité tissulaire à l'insuline (**Figure 25**) (**Nicolas, 2017**).

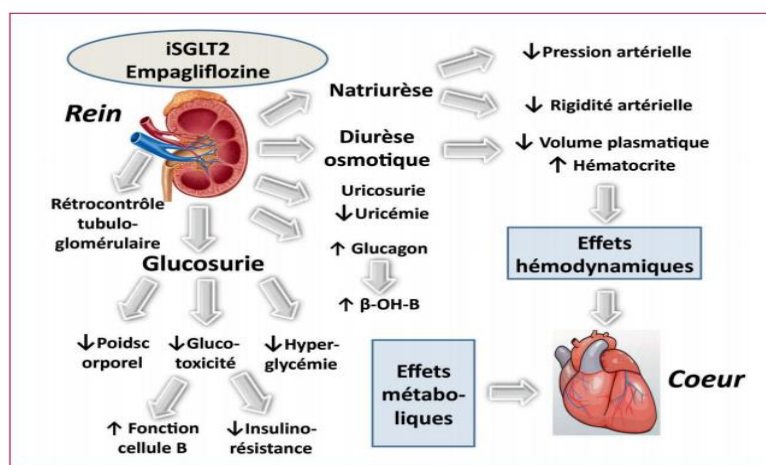


Figure 25 : Effets métaboliques et hémodynamiques des inhibiteurs des co transporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2), au-delà de l'amélioration du contrôle glycémique (**Scheen, 2018**). β-OH-B : bêta-hydroxybutrate.

II.3. Activité physique

Le traitement du diabète a pour objectif l'amélioration de la glycémie et surtout la prévention des complications. La prise en charge repose sur quatre piliers : une alimentation équilibrée, l'activité physique (AP), les traitements médicamenteux et la psychologie. Dès le diagnostic de la maladie, la pratique d'une AP régulière est aussi importante que les autres facettes du traitement (**Malgrange, 2018**).

Quel que soit le type de diabète, l'activité physique permet aux diabétiques d'atteindre un certain nombre d'objectifs : diminution du risque d'atteintes cardiovasculaires et de maladies coronariennes, diminution du risque d'ischémie myocardique, amélioration du profil cardiovasculaire, réduction des taux d'HbA1C de 0,3 à 0,7 %, etc. De plus, une amélioration de la tension artérielle, une amélioration de l'indice de masse corporelle (IMC), une réduction du risque d'acidocétose et d'hypoglycémie ont été notés chez les diabétiques de type II, ainsi qu'une diminution de la fréquence des rétinopathies et de la micro-albuminurie chez les patients diabétiques de type I (**Aline et al., 2017**).

L'intensité de l'exercice doit être choisie en fonction du niveau de la maladie, de l'état de santé et de l'évaluation primaire de la condition physique individuelle. Étant donné que l'exécution d'exercices aérobiques, tels que le jogging, la marche rapide, le vélo et la natation, engage de grands et multiples groupes de muscles, des périodes de temps d'exécution relativement prolongées (**Mai et Klarlund, 2019**).

Les recommandations de l'association American de Diabètes (ADA) pour la prévention du DTII, incluent une activité physique de plus de 150 min/semaine, et une intervention diététique afin d'atteindre 5 à 7 % de perte de poids en 3 à 6 mois. De même, le Programme de prévention du diabète (DPP) a recommandé une série de mesures comportementales, et des modifications du mode de vie pour atteindre et maintenir au moins 7 % de perte de poids, et 150 minutes d'activité physique par semaine. L'intensité de l'activité physique doit être comparable à la marche rapide. La réduction de poids de 7% est recommandée pour atteindre au cours des 6 premiers mois d'intervention une perte de poids de 0,5 à 1 kg par semaine d'exercice. Pour les patients atteints de DTII et/ou de pré diabète, afin de prévenir ou de gérer la progression de la morbidité de la maladie, un minimum de 210 min/semaine d'exercice d'intensité modérée ou 125 min/semaine d'exercice de haute intensité est recommandé (**Sasan et al., 2020**).

II.4 Traitement naturel

L'utilisation de plantes médicinales pour gérer le diabète est une réalité accablante qui nécessite d'être placée dans la perspective correcte des soins de santé (**Escandón-Rivera et al., 2020**).

II.4.1. *Olea europaea*

L'olivier provient d'un genre d'arbres à feuilles persistantes de la famille des Oléacées contenant 24 genres et 900 espèces. *Olea europaea* L. appartient à la même espèce comme le lilas, le jasmin, Forsythia et les vrais frênes (**Selin et Bilgin, 2018**).

L'olive (*Olea europaea* L.) a des fonctions pharmacologiques importantes, notamment des activités anti-inflammatoires, antioxydants et hypoglycémiantes. Les feuilles d'olivier sont utilisées en médecine traditionnelle pour traiter le diabète et l'hypertension (**Ben Saad et al., 2021**). Une étude menée par Candar et ses collaborateurs, (2018) a démontré que les feuilles d'olivier sont les produits de plantes les plus couramment consommés par les patients diabétiques (**Maged et al., 2019**).

Une autre étude, menée par l'équipe de Ben saad, (2021) a montré que la pierre Olea meski jouait un rôle efficace dans le maintien de l'équilibre glycémique chez les diabétiques de type 2, par l'inhibition de l'activité de l'alpha-amylase, la diminution du poids corporel et la normalisation du profil lipidique (**Amina Ben Saad et al., 2021**).

D'autres travaux, ont suggéré que l'extrait éthanolique de L'olive (*Olea europaea* L.) réduit la glycémie est augmenté l'absorption périphérique du glucose, de plus, augmente l'excrétion du peptide-1 de type glucagon (**Heba et Sindi, 2019**).

L'extrait de feuilles d'olivier (200 et 400 mg/kg de poids corporel) a été testé pour évaluer son activité antidiabétique sur des rats rendu diabétiques par injection intraperitoniale de la streptozotocine STZ à une dose unique de 60 mg/kg de poids corporel. Une diminution significative du poids corporel chez les rats diabétiques STZ ont été notées après huit semaines. La diminution du poids corporel pourrait être le résultat de dégradation de protéines tissulaires due à l'indisponibilité des glucides comme source d'énergie (**Atef et al., 2017**). Selon Ajwad et ses collaborateurs, (2020) les études *in vivo* montrent que les rats rendus diabétiques par l'alloxane(75 mg\Kg de poids corporel) traités avec l'extrait de l'olive, ont montré une réduction de la glycémie à jeun grâce à une sensibilité accrue à l'insuline.

Une amélioration de certains paramètres antioxydants et les lésions histopathologique sont été significativement diminué dans le pancréas (**Ajwad et al., 2020**).

Selon les travaux de Hiba et ses collaborateurs, (2019), l'analyse HPLC a montré l'existence de quatre composés dans l'extrait des feuilles à savoir, l'Acide férulique, l'Oleuropéine, le Tyrosol et l'Hydroxy-Tyrosol a 7,43 %, 67,14, 15,72 % et 9,70 % respectivement, connus avoir des effets sur la réduction des taux de la glycémie (**Hiba et al., 2019**).

L'acide férulique (FER) est connu pour avoir des propriétés hypoglycémiantes. Des études mécanistiques ont en outre montré que l'acide férulique, améliore les activités du compartiment endosomal contenant le récepteur de la transferrine, via la voie dépendante de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/protéine kinase C atypique. Par conséquent, le Fer favorise le transport du glucose par deux voies distinctes, et ils avaient un effet additif sur l'augmentation de l'absorption du glucose dans les cellules musculaires résistantes à l'insuline (**Bean-Bu et Been-Huang, 2019**).

L'Oleuropéine (un ester hétérosidique de l'acide élénolique avec de l'hydroxytyrosol) est un composé phénolique prédominants dans les olives Oleaceae. Les extraits d'oleuropéine exhibent une inhibition de la glucosidase et de la α -amylase de manière dose-dépendante (**Figueiredo et al., 2018**).

Le tyrosol a été sélectionné comme caractéristique polyphénol et participé à la réaction de trans-estérification pour synthétiser b-cétoester (**Figure 26**). De plus, le Le b-cétoester préparé en utilisant du tyrosol avec du benzyle avait un plus grand effet inhibiteur sur l'aglycosidase et l'a-amylase, et l'inhibition d'activité enzymatique pour les dérivés de 3,4-dihydropyrimidinone préparé à l'aide du b-cétoester susmentionné a été considérablement amélioré (**Zhihong et al., 2018**).

L'hydroxytyrosol (HT) est le phénol présent en plus forte concentration dans l'huile d'olive. Des études montrent que l'hydroxytyrosol, possède des propriétés antioxydantes, affecte l'homéostasie du glucose et des lipides, en prevenant ainsi l'apparition de diabète. Des études *in vitro* et *in vivo*, analysant les effets antidiabétiques de l'HT, ont montré que le traitement du tissu pancréatique du rat avec de l'HT (50 g/mL) permet de diminuer la baisse de la sécrétion d'insuline induite par l'hyperglycémie. Ces résultats suggèrent que l'HT peut avoir un remodelage dose-dépendant et être un inhibiteur sur les agrégats d'amyline pancréatiques, qui se produisent fréquemment dans le diabète type II (**Filip et al., 2019**).

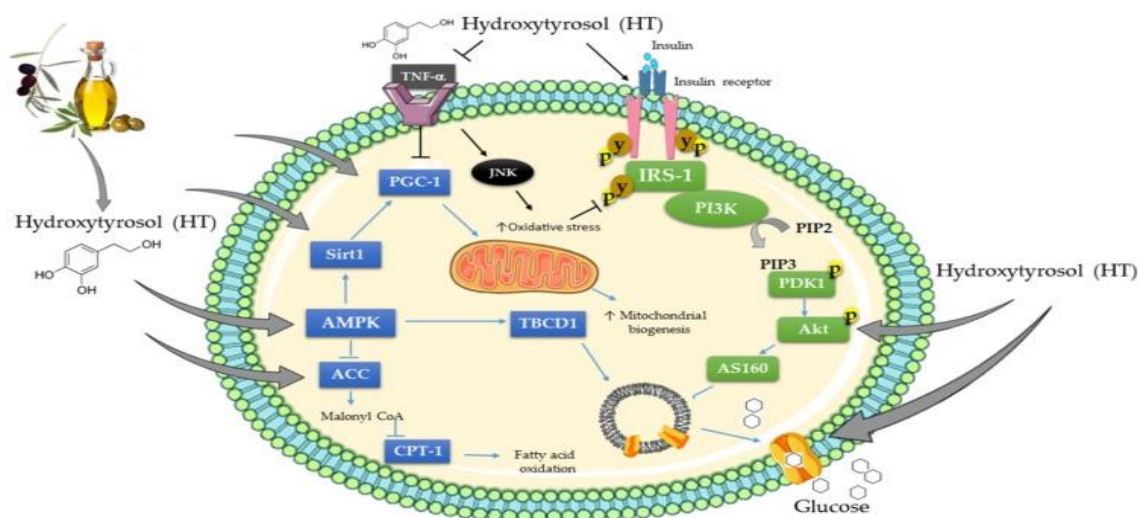


Figure26 : L'effet antidiabétique de l'hydroxytyrosol (HT) et l'effet sur les molécules de signalisation cellulaire (Filip et al., 2019).

II.4.2. *Momordicacharantia*

Momordicacharantia (melon amer) appartient au fruit des cucurbitacées est largement cultivé en Asie, en Afrique et dans le Sud l'Amérique, en plus à la valeur comestible, il a également une certaine fonction médicinale (Naseh et al., 2018). La science moderne a prouvé que *Momordicacharantia* contient des polysaccharides actifs, qui peuvent renforcer l'immunité, réduire la glycémie et les lipides (Fang et al., 2020).

Le melon amer, ou margose, pourrait potentiellement équilibrer l'hyperglycémie, il a été montré que les extraits de fruits, diminuent la résistance à l'insuline, et stimulent les cellules bêta à sécréter l'insuline, par l'augmentation d'utilisation du glucose périphérique, et l'inhibition de la glucose-6-phosphatase et la fructose biphosphatase, ainsi que par l'augmentation de la libération d'adiponectine, 11β-hydroxystéroïde et l'inhibition de la déshydrogénase de type 1, et l'α-amylase et de la β-glucosidase (Emanuel et al., 2020).

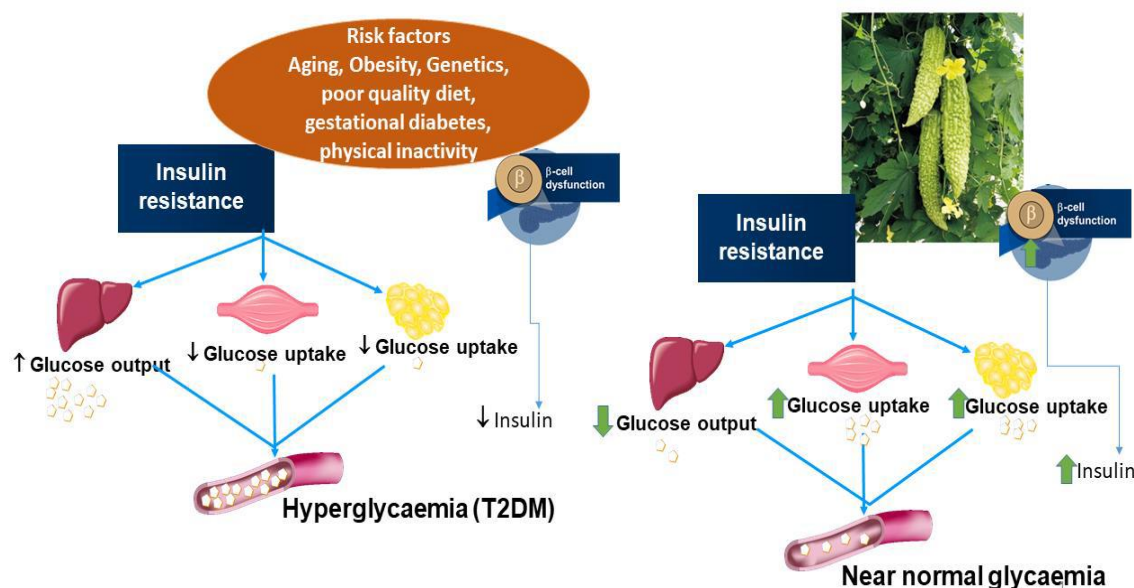


Figure 27 : Schéma représentatif de l'effet antidiabétique de *Momordica charantia* lors d'un diabète de type II (Emanuel et al., 2018).

De plus, Hossein et ses collaborateurs, (2019) ont montré que l'extrait alcoolique de *M. charantia*, exhibe un effet hypoglycémiant chez des souris diabétiques, dont le diabète est induit par la streptozotocine, les résultats ont montré que les extraits ont augmenté l'expression de l'insuline Pdx1 et diminué l'expression de Glut2 (Hossein et al., 2019).

D'autres études, menées par Naseh et ses collaborateurs, (2018), montrent que la charantine (peptide analogue à l'insuline) et la vicine (alcaloïde), identifiés chez *M. charantia*, sont responsables de l'effet hypoglycémiant par l'inhibition de l'absorption intestinale du glucose et la suppression des enzymes clés des voies gluconéogènes (Naseh et al., 2018).

II.4.3 Cinnamone, ou *Cassia verum*

Cinnamone est une plante indigène de Taiwan qui appartient au genre *Cinnamomum* et est également connu sous le nom de pseudo-cinnamomum ou cannelle indigène. Sa feuille est traditionnellement utilisée par la population locale en cuisine et en thérapie populaire pour traiter le diabète de type II (Shih-Chieh et al., 2017 ; Santos et Silva, 2018). Il a été démontré qu'elle contient des substances biologiquement actives qui régulent la glycémie par des propriétés insulino-mimétiques, ce qui améliore l'absorption du glucose en stimulant l'activité kinase du récepteur de l'insuline, l'auto-phosphorylation du récepteur de l'insuline et l'activité du glycogène synthase (Priyanga et al., 2017).

Les composants actifs de la cannelle peuvent affecter le métabolisme intracellulaire du glucose *in vitro*. Étant donné que la cannelle est riche en composés antioxydants, tels que le cinnamaldéhyde, sa consommation par l'homme peut être utile pour lutter contre les dommages causés par l'hyperglycémie, comme la neuropathie diabétique et même l'hyperlipidémie (**Santos et Silva, 2018**). Le cinnamaldéhyde peut réduire considérablement la glycémie à jeun, augmenter la sensibilité à l'insuline, et améliorer la morphologie et la fonction des îlots de Langerhans chez les souris. Des expériences ont montré que le cinnamaldéhyde pouvait également améliorer efficacement la fonction diastolique dépendante de l'endothélium vasculaire avec une tendance antihypertensive (**Xuan et al., 2017**).

Il a été observé que l'administration orale de cinnamaldéhyde allant de 20 mg/kg poids corporel (PC) à 40 mg/kg·PC par jour pendant une durée de 21 à 60 jours chez les souris diabétiques, a entraîné une amélioration significative des niveaux de la glycémie et l'hémoglobine glyquée (HbA1C) ainsi qu'une augmentation de la sensibilité à l'insuline (**Ruyuan et al., 2017**).

Selon Roghayeh et ses collaborateurs, (2018) un essai clinique rejoindre cent quarante patients atteinte par le diabète de type II, ont été répartis au hasard en quatre groupes : cannelle (IMC \geq 27, IMC $<$ 27) et placebo (IMC \geq 27, IMC $<$ 27). Les patients ont reçu de la poudre d'écorce de cannelle ou un placebo en capsules de 500 mg deux fois par jour pendant 3 mois. Sur la base des résultats de l'étude, la cannelle peut améliorer les paramètres anthropométriques, les indices glycémiques (FPG, 2hpp, HbA1C, insuline à jeun et résistance à l'insuline) et le profil lipidique des patients atteints de diabète de type II. Ces effets sont significativement plus importants chez les patients ayant une IMC de base plus élevé (IMC \geq 27) (**Roghayeh et al., 2018**).

II.4.4. *Aloe Vera*

Les extraits d'*Aloe vera* riches en poly-phénols possèdent diverses activités pharmacologiques. La plante contient environ 99 à 99,5 % d'eau et seulement 0,5 à 1,0 % de matière solide qui contient plus de 75 composés identifiés (**Ramesh et al., 2019**). Selon Arora et ses collaborateurs, (2018) les extraits aqueux des feuilles d'*Aloe Vera* (300 mg/kg par voie orale) réduit la glycémie après 72h, chez les rats rendu diabétique par la streptozotocine (55 mg/ kg par voie intra-péritoneale). Ce même traitement, a montré une inhibition de développement d'une néphropathie induite par le diabète, en réduisant l'altération des lipides, et en diminuant le stress oxydatif rénal et en fournissant une action rénoprotectrice directe (**Arora et al., 2018**).

D'autre part, l'administration des extraits alcooliques de gel d'*A. vera* (200 et 300 mg/kg) pour trois groupes de rats diabétiques dont le diabète est induit par la STZ (60 mg/kg) pendant 21 jours, permet de baisser la glycémie chez les animaux sans aucun effet nocif (Zahra et al., 2019). L'*Aloe vera* peut réduire la susceptibilité à l'oxydation des lipides excessifs, et stabiliser les lipides membranaires, réduisant ainsi le stress oxydatif. Ainsi, les traitements à l'*Aloe vera* ont présenté un effet hypocholestérolémiant, hypotriglycéridémique et antioxydant, ce qui explique la prévention du développement de la néphropathie induite par le diabète (Arora et al., 2018). Il a été démontré que l'*Aloe vera*, réduit la graisse corporelle et améliore la sensibilité à l'insuline en activant la protéine kinase musculaire activée par l'AMP (AMPK), une enzyme responsable du métabolisme du glucose et des graisses. Le gène du récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes activés par l'émodine (PPAR- γ) et de l'AMPK. La voie de signalisation AMPK a été ciblée par des produits naturels pour le traitement des complications associées au diabète sucré (Ramesh et al., 2019). L'acide ascorbique présent dans l'*A.vera* réduit le glutathion oxydé dans les cellules, en présence de protéine disulfure isomérase et de glutarédoxines. Le glutathion réduit, à son tour, neutralise les espèces réactives de l'oxygène, qui sont responsables des dommages de diverses cellules et de la diminution de la masse des cellules dans le diabète de type II (Ramesh et al., 2019).



Figure 28 : Parties aériennes d'Aloevera (Ramesh et al., 2019).

II.4.5 *Marrubium Vulgare*

Marrubium vulgare L. (*M. vulgare*) est une plante herbacée vivace qui appartient à la famille des *Lamiacées*, originaire de la région entre la mer Méditerranée et l'Asie centrale (Figure 29) (Milica et al., 2020). *M. vulgare* est utilisé par la médecine traditionnelle pour le traitement de différents types de pathologies humaines (anti-inflammatoire, antidiabétique...).

Elle contient plusieurs composés biologiquement actifs, tel que la marrubiine (qui est un artéfact de la pré-marrubiine) ; apigénine 7-O-glucoside, apigénine 7-(6''-p-coumaroyl) - glucoside, lutéoline, lutéoline 7-O- β -D-glucoside (**Hayat et al., 2020**).

Le principal métabolite secondaire de la plante est la Marrubiine, un furane labdane diterpénoïde (**Emanuela et al., 2019**). Des études antérieures menées sur les effets de la marrubiine, ont révélé des propriétés analgésiques prononcées dans différents modèles de douleur chez la souris, notamment antidiabétique (**Valdir, 2018**).

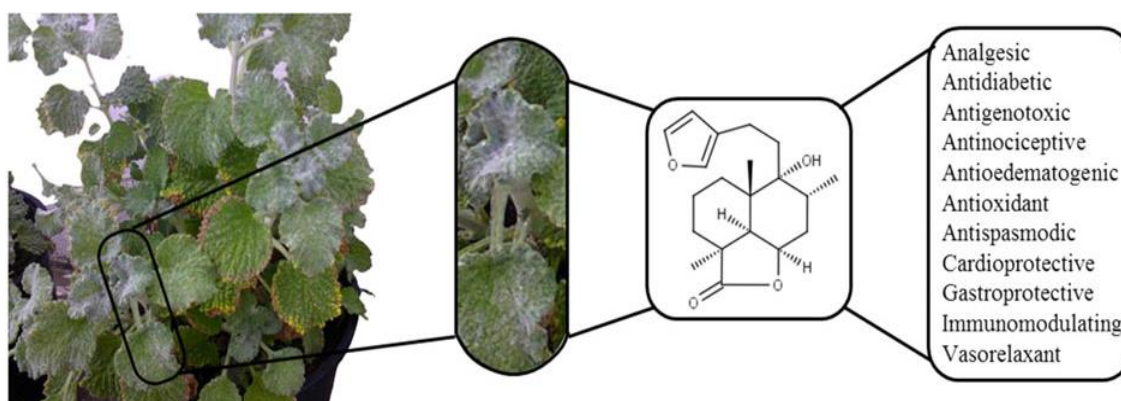


Figure 29 : Source naturelle de Marrubiine, structure chimique et activités biologiques (**Emanuela et al., 2019**).

II.5. Etude de terrain

Le présent travail a pour but, d'évaluer le nombre des patients diabétiques durant les 18 dernières années, déterminer les différents médicaments utilisés contre la pathologie dans la région de Jijel, ainsi de déterminer les plantes antidiabétiques les plus utilisées dans cette région.

II.5.1. Cadre de l'étude

L'étude suivante a été réalisée au sein de 5 centres hospitaliers différents de la wilaya de Jijel, une partie a été réalisée au niveau du service médecine interne au niveau de l'Hôpital Mohamed Seddik Ben Yahia Jijel, la deuxième partie au sein du service de maison diabétique « Quarante hectares », la troisième partie au niveau de l'institution hospitalière spécialisée de Texenna, et au niveau de la clinique de doctoresse « Wallaf » spécialiste des médecines complémentaires et alternatives, et la clinique de docteur « Bouab » spécialiste d'endocrinologie. Au parallèle un questionnaire a été attribué aux patients diabétiques au niveau de plusieurs régions de la wilaya de Jijel.

II.5.2. Critères d'inclusion

Les personnes concernés par cette étude sont les patients résidant dans la ville de Jijel, et ayant diagnostiqué comme étant diabétique de type I et II selon les critères de l'OMS.

II.5.3 Etude épidémiologie

II.5.3.1 Etude documentaire

L'étude documentaire a pris une approche descriptive et analytique des questionnaires adaptés et distribués auprès des diabétiques afin d'évaluer la prévalence de diabète dans la région de Jijel depuis l'année 2003 à 2021. Cette étude s'est déroulée sur une période de 3 mois (Avril-Juin).

II.5.3.2 Déroulement de l'étude

Au cours de l'étude, nous nous sommes appuyés sur l'analyse des archives des patients diabétiques menés dans le service maison diabétique dans le quartier « Quarante hectares », l'institution hospitalière spécialisée de Texenna, et médecine interne au niveau de l'Hôpital Mohamed Seddik Ben Yahia dans la Wilaya de Jijel.

Elle concerne tous les sujets diabétiques sur une durée de 18 ans, allant d'année 2003 au l'année 2021. Après les démarches administratives pour l'obtention de l'autorisation d'accès aux établissements, nous nous sommes présentées et expliqué l'objectif de notre travail au personnel de l'hôpital. A cet effet, les données ont été collectées à partir d'un questionnaire préétabli des patients et à partir des données cliniques et para-cliniques enregistrés sur les dossiers médicaux des patients. Durant la réalisation de ce travail, nous avons été confrontés à des difficultés dont nous citons notamment :

- Le non disponibilité de certains sujets et le non coopération d'autres.
- Certains dossiers ne renfermaient pas toutes les informations relatives à notre protocole de recherche, ainsi, certains dossiers ont été écartés de notre échantillonnage.
- Mauvais classement des dossiers des patients dans les services des archives.

II.5.3.3 Méthodes et variables étudiées

II.5.3.3.1 La population étudiée

- **Type de diabète :** une analyse statistique a été réalisé entre le nombre des patients diabétique atteints de l'un des types suivants : diabète de type I, diabète de type II, et gestationnelle.
- **Sexe :** La population de patients comptait 20hommes (26.66%) et 55 femmes (73.33%).
- **Age :** La Plupart des patients âgés entre 50 et 80 (46.66%), l'âge de petit patient est de 19, et 91 pour le grand patient.

II.6. Résultats et discussion

II.6.1. Etude documentaire

II.6.1.1. Evaluation le nombre de diabétique selon le sexe

La figure représente le sexe ratio hommes /femmes on observe 55des femmes diabétiques contre 20 pour les hommes avec une prédominance féminine

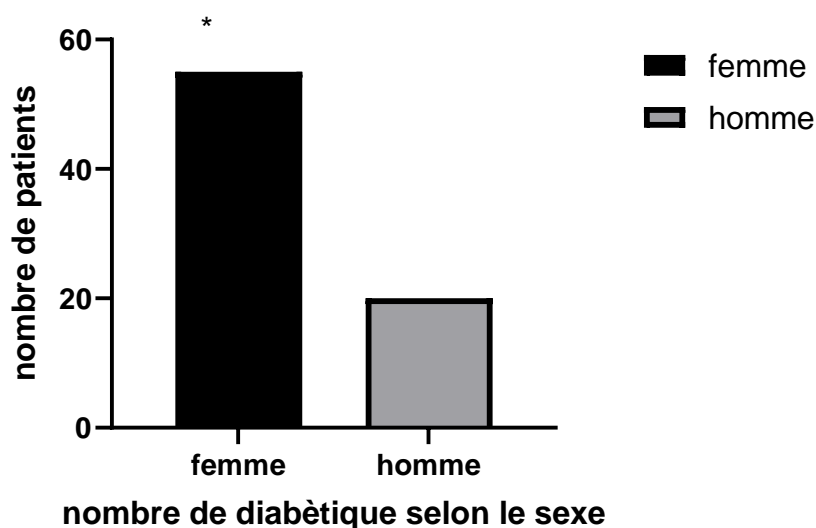


Figure 30 : Répartition des diabétiques en fonction de sexe

L'analyse statistique réalisée par Graph pad prisme8.1, * $p < 0.5$ significatif, ** $p < 0.05$ très significatif, *** $p < 0.5$ très hautement significatif.

Les résultats qui ont été obtenus, montrent que la fréquence du diabète n'est pas similaire dans les deux sexes, une différence significative a été observée entre les deux sexes avec une prédominance féminine.

Des études menées par Leone et ses collaborateurs, (2020) sur les habitudes alimentaires, et établissement de leur relation avec l'hygiène alimentaire et le profil glycémique des femmes des réfugiés sahraouis, vivant dans les camps algériens. les résultats obtenus, confirment que les habitudes alimentaires des femmes diabétiques est l'un des raisons de la prédominance de la présence de la maladie chez les femmes (**Leone et al., 2020**). Comme il a été montré qu'une plus longue durée d'utilisation d'antibiotiques au cours des dernières années, est associée à un risque accru de diabète de type II chez les femmes (**Yuan et al., 2020**).

II.6.1.2 Le nombre de diabétique selon le type de diabète

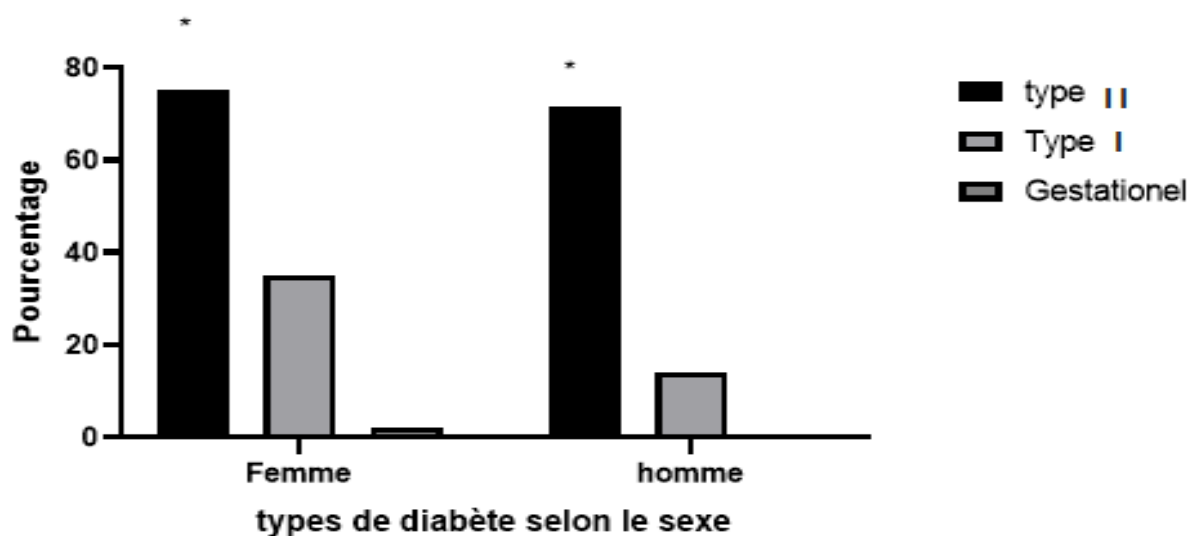


Figure 31 : Répartition de type de diabète selon le sexe.

L'analyse statistique réalisée par Graph pad prisme8.1, * $p < 0.05$ significatif, ** $p < 0.01$ très significatif, *** $p < 0.001$ très hautement significatif

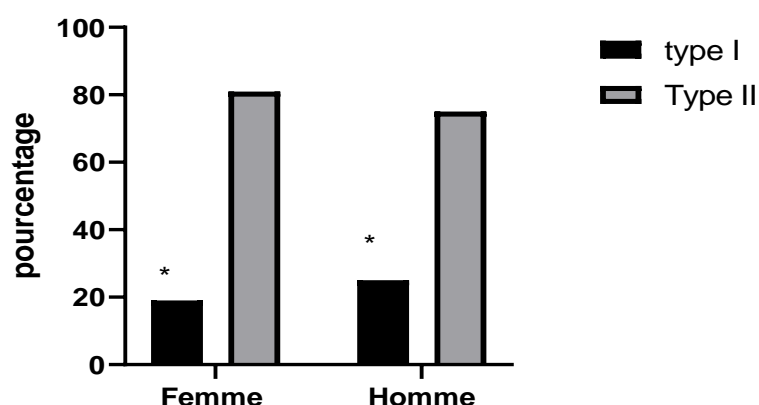
La figure ci-dessus permet de constater que le diabète de type II est plus répandu, chez les deux sexes, on observe une différence significative entre les deux types de diabètes. En outre, le diabète de type I, a été retrouvé chez 32% des cas, contre 65% de diabète de type II et 3% de diabète gestationnel. Nous notons également que le nombre de patients dans le sexe féminin est plus que chez le masculin dans chaque type de diabète.

D'après les résultats, Une prédominance du sexe féminin dans le DTI a été également rapportée dans l'étude de Timóteo et ses collaborateurs, (2012) au Portugal. D'autres travaux portant sur le diabète sucré en Afrique Subsaharienne rapportent diverses fréquences du diabète de type I : Côte d'Ivoire : 10,3%, Cameroun : 24,7%, Gabon : 3,8%, Sénégal : 20%.

Le diabète de type I représente un problème majeur de santé publique parce qu'il est associé à long terme à des risques de complications et aux décès prématurés (Fagbemi et al., 2017).

II.6.1.3 Développement de l'hypertension artérielle (HTA) selon le sexe et le type de diabète

Aucune différence significative ($P= 0.05$) entre le développement de l'HTA et le sexe, par contre on retrouve une différence significative entre les deux types de diabète (Figure32).



développement de l'hyper tension arterielle selon le sexe et le type de diabète

Figure 32 : Développement de l'hypertension artérielle selon le sexe et le type de diabète. L'analyse statistique réalisée par Graph pad prisme8.1, * $p<0.5$ significatif, ** $p<0.05$ très significatif, *** $p<0.05$ très hautement significatif

Selon la figure ci-présente, l'incidence de l'hypertension artérielle augmente significativement en présence de diabète sucré, et retrouvé chez les diabétiques de type II (Femme= 81% et Homme= 75%) plus que les diabétiques de type I (Femme= 19% et Homme= 25%) chez les deux sexes.

La résistance à l'insuline est une caractéristique commune du pré-diabète et de la pré-hypertension, et un antécédent de progression vers 2 états pathologiques respectifs, en particulier chez les personnes qui prennent du poids au fil du temps.

Étant donné que le développement de l'hypertension chez les patients atteints diabétiques est marqué par une augmentation significative du risque macro vasculaires et micro-vasculaire (Tsimihodimos et al., 2018), et aussi chez les personnes qui développent finalement le diabète type II, l'hypertension ou les deux, la trajectoire temporelle des valeurs plasmatiques de glucose⁷ et de pression artérielle (BP) n'est pas une augmentation lente progressive (Ravn Knop et al., 2018).

Par ailleurs L'hyper-insulinémie stimule l'activité nerveuse sympathique et augmente l'excrétion de rénine. L'augmentation de la rénine active le système nerveux sympathique et augmente le débit cardiaque et la résistance vasculaire périphérique. Ces changements élèvent finalement la pression artérielle en augmentant à la fois le volume de liquide circulatoire et la résistance vasculaire périphérique (Ohishi, 2018). En fin, une régulation inappropriée du RAAS (renin-angiotensin-aldosterone system) liée à son hyperréactivité est un facteur crucial dans la pathogenèse de l'hypertension artérielle, de l'athérosclérose, de la maladie coronarienne, de la cardiomyopathie, de l'insuffisance rénale et du diabète (Jaźwiec et al., 2018).

II.6.1.4 Répartition des patients selon leur pris de médicament

D'après les histogrammes, présentant le nombre de patients en fonction des traitements conventionnels, une différence significative a été retrouvée pour le Diapamine, le Novo rapides, Amaral, Novomix, apidra, et Novoformine, par contre une différence hautement significative a été enregistrée, pour le Glucophage et lantus solostare par rapport aux sujet diabétiques.

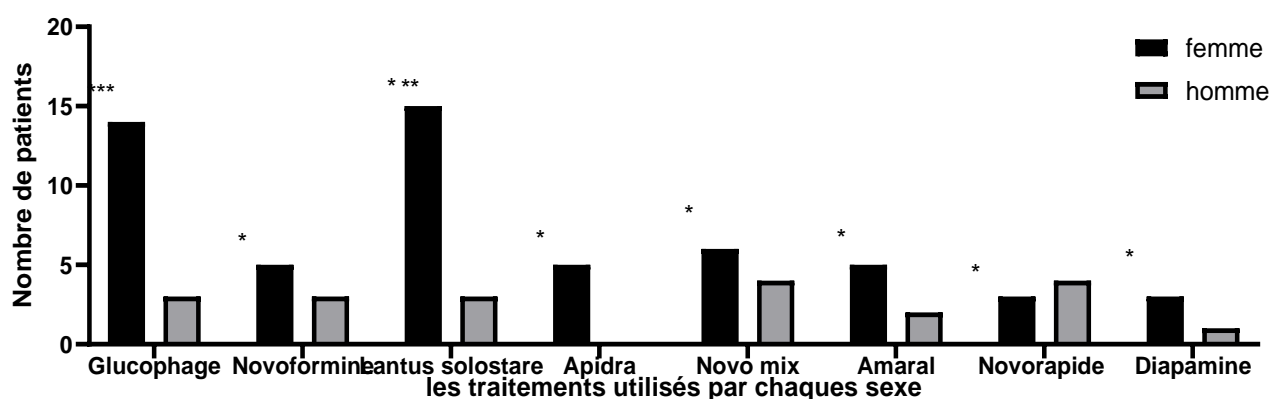


Figure 33 : Répartition des patients selon les médicaments. L'analyse statistique réalisée par Graph pad prisme 8.1, * $p < 0.05$ significatif, ** $p < 0.01$ très significatif, *** $p < 0.001$ très hautement significatif.

Pour le diabète de type II, nous constatons que le Glucophage est prescrit en favorite par rapport à d'autres médicaments, avec une prédominance retrouvée chez les femmes, pour le diabète de type I, nous retrouvons que le lantus solostare est le plus utilisé chez les femmes par rapport aux hommes. Le Glucophage est un biguanide, une classe de médicaments d'origine végétale qui a été largement utilisé pour traiter le diabète depuis les années 1950. C'est le traitement pharmacologique de première intention du diabète de type II, et le médicament le plus couramment prescrit pour cette affection dans le monde, seul ou en association avec de l'insuline ou d'autres thérapies hypoglycémiantes.

Les effets indésirables sont également fréquents mais peuvent être atténués par le respect de la dose (Flory et al., 2019).

L'insuline reste le moyen prédominant, à savoir l'unique pour traiter le diabète de type I et de type II. La sécrétion naturelle d'insuline limite la fluctuation et l'augmentation étroite et élevée des taux de glucose dans le sang. Cependant, imiter l'effet de la molécule de l'insuline par les molécules exogènes, reste un défi car une variété d'analogues de l'insuline (action rapide, courte durée d'action, intermédiaire et longue durée d'action), ont des propriétés pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) différentes (Sharma et al., 2019).

II.6.1.5 Complication

II.6.1.5.1. Pied diabétique

D'après le tableau ci-dessous, nous remarquons que les patients diabétiques qui développent le syndrome de pied diabétique sont de sexe féminin (4%) seulement.

Et la répartition de développement de pied diabétique selon le type de diabète se présente comme suit : les diabétiques de type I représente 33.33% des diabétiques contre 66.66% des diabétiques de type II.

Tableaux 9 : Répartition du développement de pied diabétique selon le type de diabète et le sexe

	Type I	Type II
Femme	33.33%	66.66%
Homme	/	/

Le pied diabétique est une pathologie complexe et grave du diabète (**Martini et Senneville, 2018**). Cette étude a montré que la prévalence de pied diabétique est de 4 %. Ce qui a été confirmée par l'étude de **Rossaneis** et ces collaborateurs, (2016) qui a estimé la prévalence du pied diabétique Au Brésil à 19,03% (**Rossaneis et al., 2016**). Selon les résultats rapportés par une étude récente, le sexe féminin a été le plus touchée avec 60% des cas, et La tranche d'âge la plus touchée a été celle de 51 à 60 ans soit 36%, L'HTA représentait 56% des facteurs de risque cardiovasculaires modifiables (**Traoré et al., 2019**).

II.6.1.5.2.Néphropathie

Le tableau ci-dessous représente le nombre des diabétique développant une néphropathie, l'analyse de tableau nous a permet de constater que le développement de néphropathie chez le sexe féminin, représente 6.66% de notre échantillon, contre une absence de cette complication chez les hommes au niveau de l'hôpital de Jijel durant la période de l'étude (N=0). Par ailleurs, la complication se retrouve chez les diabétiques de type I, qui est le plus répondu, avec 5.33% de notre échantillon.

Tableaux 10 : Répartition du développement de néphropathie selon le type de diabète et le sexe

	Type I	Type II
Femme	5.33%	1.33%
Homme	/	/

Au cours d'un suivi durant 25 ans, il a été constaté que, la maladie rénale continue d'affecter la majeure partie de la population, avec l'incidence cumulative de micro et macro-albuminurie restant essentiellement identiques, entre le diagnostic plus ancien et plus récent (**Costacou et Orchard, 2017**).

II.6.1.5.3 Rétinopathie

L'analyse du tableau représentant le pourcentage des diabétique développant une rétinopathie, nous a permet de constater que cette complication se développe d'une façon remarquable chez le sexe femelle (2.66%), hors que, la rétinopathie est retrouvé avec la même fréquence chez les deux type de diabète.

Tableau11 : Répartition du développement de rétinopathie selon le type de diabète et le sexe

	Type I	Type II
Femme	1.33%	1.33%
Homme	/	/

La rétinopathie diabétique (RD), une des principales causes de perte de vision chez le patient diabétique, Un contrôle glycémique optimal dès le diagnostic du diabète reste la meilleure assurance pour limiter la survenue d'une RD, ou en freiner son évolution, tant chez le diabétique de type I (DTI) que de type II (DTII) (**Billard, 2018**).

Les données épidémiologiques disponibles dans la littérature montrent néanmoins une tendance nette de la diminution de sa prévalence dans les populations aisées grâce à l'amélioration du dépistage, des moyens diagnostiques, et de la prise en charge thérapeutique à la fois générale et oculaire. À l'inverse, la prévalence reste élevée dans les populations moins favorisées et dans les pays en voie de développement, principalement par manque de moyens. Les études épidémiologiques ont également identifié un certain nombre de facteurs de risque pour la rétinopathie diabétique parmi lesquels, principalement, la durée d'évolution du diabète, le mauvais équilibre glycémique, l'hypertension artérielle mal contrôlée, mais aussi les dyslipidémies, la puberté, la grossesse, et la chirurgie de la cataracte(**Delyfer et Delcourt, 2018**).

II.6.1.5.4 Acidocétose

Selon les données collectées, l'acidocétose diabétique a été présente chez 1.33% des hommes contre une absence chez les femmes pour le type I, et une absence de pourcentage pour le type II.

Tableaux 12 : Répartition des patients diabétiques selon le développement de la complication métabolique d'acidocétose et le sexe.

	Type I	Type II
Femme	/	/
Homme	1.33%	/

Les complications métaboliques sont dominées par l'acidocétose. La létalité est liée à de multiples facteurs (**Mobio et al., 2017**). Les données de la littérature suggèrent que l'acidocétose est la plus fréquente des complications métaboliques aiguës du diabète et constitue 4 à 9% des motifs de consultation des patients diabétiques. Le sexe masculin représente une prédominance avec 58,8% avec une sex-ratio de 1,42 (**Kakoma et al., 2014**).

II.6.1.5.5. Enquêtes ethno botaniques

Dans le but de répertorier les plantes utilisées en médecine traditionnelle dans la wilaya de Jijel, une enquête ethnobotanique a été menée auprès des herboristes.

L'enquête ont porté sur 32 herboristes, neuf plantes ont été recensées par les diabétiques comme traitement traditionnel de diabète. L'analyse des résultats montre que l'utilisation des feuilles d'olivier en tant que traitement de la maladie représente 21.88%, le Fenugrec 15.63%, le canelle 12.5%, *L'Aloe vera* 9.38%, la verveine 12.5%, le Gingembre 9.38%, l'ail 6.25%, la Sauge 6.25%, et le cresson 6.25% (**Tableau XIII**).

Tableau13 : Plantes hypoglycémiantes conseillées par les herboristes.

Les plantes	Partie utilisé	Posologie et mode d'utilisation	Les effets bénéfiques
L'olivier	feuille, fruits, l'huile	Décoction des feuilles ; faire bouillir une poignée de feuilles d'olivier dans un litre de l'eau, prendre 2 tasses par jour.	Hypoglycémiant
Fenugrec	Les grains	la prise quotidienne de 5g de fenugrec pendant 3 mois	Hypoglycémiant et améliorer l'équilibre glycémique
Cannelle	fleur, fruit, feuille	La consommation quotidienne à environ 3 g de canelle en poudre par jour) pendant quatre mois	entraîné une diminution du glucose sanguin
<i>Aloe vera</i>	Les feuilles	Utilisation de Gel d'aloé vera comme substance hypoglycémiant ne soit pas clairement établie, on recommande habituellement de prendre 1 cuillère, 2 fois par jour,	diminuer les niveaux de sucre dans le sang, aidant ainsi les patients qui souffrent de diabète de type II.

		avant les repas.	
Verveine	Les feuilles	Différentes méthodes de préparation telles que la macération, la décoction ou l'infusion de matériel végétal (fleurs fraîches ou séchées, tiges, racines, feuilles) généralement dans de l'eau chaude.	Hypoglycémiant
Gingembre	Les racines	3 g de poudre de gingembre pendant 8 semaines chez des individus atteints de diabète de type II.	Contient une enzyme active qui régule la glycémie Aussi l'extrait de gingembre diminuerait les valeurs de glycémie à jeun et d'hémoglobine glyquée en plus d'améliorer la résistance à l'insuline.
Liliales	tête d'ail et Les fleurs		l'ail a un effet hypoglycémiant grâce à un de ces composés l'allicine Augmente la sécrétion d'insuline
Sauge	Les feuilles	Infusions, teintures, feuilles fraîches ou cuites (avec des pommes de terre, de l'aubergine, de la polenta).	un effet hypoglycémiant qui lui permettrait de réduire le taux de sucre dans le sang et de combattre le diabète.

Cresson	Les graines	Faire tremper une cuillerée de cresson le soir et le manger le matin avec du yaourt sans sucre	Antidiabétique
----------------	-------------	--	----------------

Les résultats montrent que l'utilisation des feuilles d'olivier par la population diabétique de la wilaya de Jijel est la plus dominantes, suivies de Fenugrec, grâce à leurs fonctions pharmacologiques importantes, notamment des activités hypoglycémiantes.

L'étude menée a permis de montrer que la phytothérapie traditionnelle présente un moyen sûr et efficace et elle est bien sollicitée par les habitants de la wilaya de Jijel.

De nombreux travaux menés dans le domaine de l'ethnopharmacologie, montrent que les plantes utilisées en médecine traditionnelle et qui ont été testées sont souvent des plantes efficaces dans les différents modèles pharmacologiques et quasiment dépourvues de toxicité. L'Algérie est connue par sa diversité variétale en plantes médicinales et aromatiques dont la plupart existent à l'état spontané, ainsi que par l'utilisation populaire dans l'ensemble des territoires du pays. Cette richesse et cette originalité font que l'étude de la flore d'Algérie présente un intérêt scientifique fondamental dans le domaine de l'ethnobotanique, de la pharmacopée traditionnelle mais également un intérêt scientifique appliqué dans le domaine de la valorisation des substances naturelles (**Bouزيد et al.,2016**).

Conclusion

Le diabète est un problème majeur de santé publique dans le monde, dans la plupart des études sur la prise en charge du diabète il existe plusieurs facteurs qui contribuent au développement de cette maladie dont les facteurs environnementaux et les antécédents génétiques.

Cette étude a été effectuée sur des patients diabétiques qui sont admis au centre hospitalier au niveau de l'hôpital Mohammed Seddik Ben Yahya à Jijel, et au sein du service de maison diabétique « Quarante hectares », et au niveau de la clinique de docteur « Wallaf » spécialiste des médecines complémentaire et alternatives, et en fin au niveau de la clinique de docteur « Bouab » spécialiste d'endocrinologie. Les patients sont répartis entre hommes et femmes. L'étude de dossier inclue les patients hospitalisés durant la période de 2003 en 2021, en étudiant les complications, les traitements, cela par deux procédés à savoir l'étude documentaire, et l'enquête réalisée auprès des diabétiques, afin de définir les patients les plus exposés à cette pathologie.

L'étude épidémiologique sur le diabète dans la wilaya de Jijel nous a permis de conclure que : la prédominance est nettement féminine, et le diabète de type II est la forme la plus fréquente chez les deux sexes, tandis que les complications (Rétinopathie, pied diabétique, Néphropathie)

La présente étude a permis d'identifier les plantes à propriétés antidiabétiques mises à la disposition des patients diabétiques, Il est revenu de cet enquête que les espèces les plus utilisées sont L'olivier (*Olea europaea*) et le Fenugrec.

Enfin, d'après l'enquête effectuée, les diabétiques se traitent en parallèle au traitement prescrit par leur médecin par un nombre important de plantes à visée hypoglycémiantes. Nous envisageons que l'utilisation des plantes médicinales doit être rationalisée, le rapport bénéfice/risque doit être déterminé. Des études portant sur ces objectifs sont donc nécessaires, ainsi qu'une meilleure connaissance des principes actifs et de leur mode d'action afin de minimiser l'utilisation des médicaments, en particulier pour des maladies chroniques, et d'éviter leurs effets secondaires et indésirables.

A

Abdulaziz Al Dawish, M., Alwin Robert, A., Braham, R., Abdallah Al Hayek, A., Al Saeed, A., Ahmed Ahmed, R., Sulaiman Al Sabaan, F. (2016). Diabetes mellitus in Saudi Arabia: a review of the recent literature. *Current diabetes reviews*, 12(4), 359-368.

Abid, M., Mnif, F., Loukil, F., Bensalah, D., Chiboub, M., Jammousi, M., Mallek, M., ... (2018, September). Impact du déficit en magnésium sur les complications chroniques du diabète type 2. In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 79, No. 4, p. 477). Elsevier Masson.

Abou-Hany, H. O., Atef, H., Said, E., Elkashef, H. A., Salem, H. A. (2018). Crocin mediated amelioration of oxidative burden and inflammatory cascade suppresses diabetic nephropathy progression in diabetic rats. *Chemico-biological interactions*, 284, 90-100.

Alfadhli, J., Missinne, E., Martinez, C. (2017). CARDIAC PAIN, JUST NOT FROM THE HEART. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(11S), 2444-2444.

Alkorta-Aranburu, G., Carmody, D., Cheng, Y. W., Nelakuditi, V., Ma, L., Dickens, J. T., ... Del Gaudio, D. (2014). Phenotypic heterogeneity in monogenic diabetes: the clinical and diagnostic utility of a gene panel-based next-generation sequencing approach. *Molecular genetics and metabolism*, 113(4), 315-320.

Al-Snafi, A. E., Majid, W. J., Talab, T. A. (2019). Medicinal plants with antidiabetic effects-An overview (Part 1). *IOSR Journal of pharmacy*, 9(3), 9-46.

Arora, M. K., Sarup, Y., Tomar, R., Singh, M., Kumar, P. (2019). Amelioration of diabetes-induced diabetic nephropathy by Aloe vera: implication of oxidative stress and hyperlipidemia. *Journal of dietary supplements*, 16(2), 227-244.

Asmat, U., Abad, K., Ismail, K. (2016). Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review. *Saudi pharmaceutical journal*, 24(5), 547-553.

Atallah, R., Côté, J., Bekarian, G. (2019). Évaluation des effets d'une intervention infirmière sur l'adhésion thérapeutique des personnes diabétiques de type 2. *Recherche en soins infirmiers*, (1), 28-42.

Référence Bibliographie

B

Bauduceau, B., Monnier, L. (2019). Impact des nouvelles classes d'antidiabétiques sur le risque cardiovasculaire dans le diabète de type 2. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 13(1), 42-49.

Baynes, H. W. (2015). Classification, pathophysiology, diagnosis and management of diabetes mellitus. *J diabetes metab*, 6(5), 1-9.

Belhamri, N., Doubi, S., El Mghari, G., El Ansari, N. (2018). Le diabète atypique. *Journal Marocain d'Endocrinologie et de Diabétologie*, 1(4), 308-11.

Ben Saad, A., Tiss, M., Keskes, H., Chaari, A., Sakavitsi, M. E., Hamden, K., ... Allouche, N. (2021). Antihyperlipidemic, Antihyperglycemic, and Liver Function Protection of *Olea europaea* var. *Meski* Stone and Seed Extracts: LC-ESI-HRMS-Based Composition Analysis. *Journal of Diabetes Research*, 2021.

Bertrand, A. M., Choleau, C., Maitre, J., Elie, C., Barat, P., de Kerdanet, M., ... Robert, J. J. (2013). L'acidocétose au diagnostic de diabète de type 1 chez l'enfant et l'adolescent : évolution de la fréquence après une année la campagne d'information. *Diabetes & Metabolism*, 39, A128.

Benhamou, P. Y., Lablanche, S. (2018). Quelle place pour la transplantation d'îlots dans la prochaine décennie ? *Médecine des maladies métaboliques*, 12(2), 221-223.

Benhamou, P. Y., Lablanche, S., Dalle, P., Rivera, F., Richard, M. J., Halimi, S. (2012). Thérapie cellulaire du diabète de type 1 : un pancréas bio-artificiel, sinon rien ? *Médecine des maladies Métaboliques*, 6(5), 397-402.

Bessis, D. (2012). Diabète sucré. In *Manifestations dermatologiques des maladies d'organes* (pp. 35-44). Springer, Paris.

Bouras, A. F., Ioos, E., Aoudia, A., Kaci, H., Benaibouche, D., Merad-Boudia, F. (2019). Place de la vision oncogériatrique dans la prise en charge chirurgicale chez le patient âgé. *Journal de Chirurgie Viscérale*, 156(1), 44-52.

Brinck, J. W., Thomas, A., Lauer, E., Jornayvaz, F. R., Brulhart-Meynet, M. C., Prost, J. C., ... Frias, M. A. (2016). Diabetes mellitus is associated with reduced high-density lipoprotein sphingosine-1-phosphate content and impaired high-density lipoprotein cardiac cell protection. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 36(5), 817-824.

Référence Bibliographie

Brody, AL, Hubert, R., Enoki, R., Garcia, LY, Mamoun, MS, Okita, K., ...Mandelkern, MA (2017). Effet du tabagisme sur un marqueur de la neuroinflammation : une étude de tomographie par émission de positons [11 C] DAA1106. *Neuropsychopharmacologie*, 42 (8), 1630-1639.

Buron, F., Badet, L., Morelon, E. (2018). Stratégie de transplantation chez les patients diabétiques de type 1. *Néphrologie et Thérapeutique*, 14, S23-S30.

C

Cabré, N., Luciano-Mateo, F., Fernández-Arroyo, S., Baiges-Gayà, G., Hernández-Aguilera, A., Fibla, M., ... Joven, J. (2019). Laparoscopic sleeve gastrectomy reverses non-alcoholic fatty liver disease modulating oxidative stress and inflammation. *Metabolism*, 99, 81-89.

Cechinel Filho, V. (2018). Marrubium vulgare L. In *Medicinal and Aromatic Plants of South America* (pp. 317-321). Springer, Dordrecht.

Chami, M. A., Zemmour, L., Midoun, N., Belhadj, M. (2015). Diabète sucré du sujet âgé : la première enquête algérienne. *Médecine des maladies Métaboliques*, 9(2), 210-215.

Chellappan, D. K., Sivam, N. S., Teoh, K. X., Leong, W. P., Fui, T. Z., Chooi, K., ... Dua, K. (2018). Gene therapy and type 1 diabetes mellitus. *Biomedicine et Pharmacotherapy*, 108, 1188-1200.

Chung, Y. R., Kim, Y. H., Ha, S. J., Byeon, H. E., Cho, C. H., Kim, J. H., Lee, K. (2019). Role of inflammation in classification of diabetic macular edema by optical coherence tomography. *Journal of diabetes research*, 2019.

Cohen, A., Angoulvant, D. (2019). Cardiomyopathie du diabétique, dépistage et épidémiologie. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*, 11, S30-S45.

Cointe, S. (2011). *Stimulation des propriétés pro-adhésives des cellules pro-génitrices CD34+ de patients athérosclérotiques diabétiques par un peptide de la thrombospondine-1 liant le CD47* (Doctoral dissertation).

Cole, J. B., Florez, J. C. (2020). Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nature reviews nephrology*, 16(7), 377-390.

Référence Bibliographie

Colombat, S., Boulin, M. (2020). Étude coût-utilité de l'association de la metformine aux différentes classes d'antidiabétiques chez le sujet âgé de plus de 80 ans. *Thérapies*, 75(5), 429-438.

Cravalho, C. K., Meyers, A. G., Mabundo, L. S., Courville, A., Yang, S., Cai, H., ... Chung, S. T. (2020). Metformin improves blood glucose by increasing incretins independent of changes in gluconeogenesis in youth with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 63(10), 2194-2204.

D

Dalle, S. (2017). Diabète : Quelles cibles et quels objectifs ? -Préserver et protéger une masse fonctionnelle de cellules bêta pancréatiques. *Biologie Aujourd'hui*, 211(2), 165-168.

Damian, D., Esquenazi, J., Duvvuri, U., Johnson, J. T., Sakai, T. (2016). Incidence, outcome, and risk factors for postoperative pulmonary complications in head and neck cancer surgery patients with free flap reconstructions. *Journal of clinical anesthesia*, 28, 12-18.

Deprey, K., Batistatou, N., Kritzer, J. A. (2020). A critical analysis of methods used to investigate the cellular uptake and subcellular localization of RNA therapeutics. *Nucleic acids research*, 48(14), 7623-7639.

Diallo, J. W., Dolo, M., Sanou, J., Yoda, A., Ahnoux-Zabsonré, A., Méda, N. (2019). Que savons-nous de la rétinopathie diabétique au centre hospitalier universitaire Sourô Sanou de Bobo-Dioulasso (CHUSS) ? *Journal Français d'Ophtalmologie*, 42(4), 361-367.

Diop, SN, Djrolo, F., Sidibé, AT, Baldé, NM, Monabeka, HG, Epaka, ME, ... Mbaye, NM (2019). Consensus pour la prise en charge de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 en Afrique subsaharienne. Rédigé par un groupe d'experts africains du diabète. *Médecine des maladies Métaboliques*, 13 (2), 210-216.

Dos Santos Fernandes, F., Joheir, S., Renevey, C. (2018). *L'utilisation des nouvelles technologies dans les autosoins chez les adolescents atteints de diabète de type 1 : une revue de littérature* (Doctoral dissertation, Haute Ecole de Santé de Fribourg).

Référence Bibliographie

E

Elwadeh, I., Sebaitre, N., Kabbaj, F., Iraqi, H., Gharbi, M. H., Chraibi, A. (2013). Facteurs de risque de survenue de diabète au cours de l'acromégalie (à propos de 19 cas). *Diabetes & Metabolism*, 39, A114.

Emanuel, AL, de Clercq, NC, Koopen, AM, van Poelgeest, E., Serlie, MJ, van Raalte, DH, ... Serné, EH (2018). La perfusion d'iloprost empêche la réduction induite par l'insuline du volume sanguin microvasculaire du muscle squelettique, mais n'augmente pas la captation périphérique du glucose chez les patients diabétiques de type 2. *Diabète, obésité et métabolisme*, 20 (11), 2523-2531.

F

Fan, W., Philip, S., Granowitz, C., Toth, P. P., Wong, N. D. (2019). Residual hypertriglyceridemia and estimated atherosclerotic cardiovascular disease risk by statin use in US adults with diabetes: National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2014. *Diabetes Care*, 42(12), 2307-2314.

Fang, L., Karakiulakis, G., Roth, M. (2020). Les patients souffrant d'hypertension et de diabète sucré présentent-ils un risque accru d'infection au COVID-19 ? *La lancette médecine respiratoire*, 8 (4), e21.

Fève, B., Bastard, C., Fellahi, S., Bastard, J. P., Capeau, J. (2016, February). New adipokines. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 77, No. 1, pp. 49-56). Elsevier Masson.

Fonfrède, M. (2013). Diabète et rein. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2013(455), 45-50.

Fougere, É. (2020). La rétinopathie diabétique. *Actualités Pharmaceutiques*, 59(592), 57-58.

Fressigné, L., Simard, M. J. (2018). La biogenèse des ARN courts non codants chez les animaux. *médecine/sciences*, 34(2), 137-144.

G

Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., ... Martín, C. (2020). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6275.

Ghorbani, J., Alizadeh, A., Motamedi, J., Vahabzadeh, G., Mazaheri, N., Naseh, R., Esmailzadeh, E. (2018). Floristic, chorology and functional groups study of sungun copper mine in East Azarbaijan province. *Taxonomy and Biosystematics*, 10(36), 1-14.

H

Hayat, J., Akodad, M., Moumen, A., Baghour, M., Skalli, A., Ezrari, S., Belmalha, S. (2020). Criblage phytochimique, teneur en polyphénols, flavonoïdes et tanin, activités antioxydantes et caractérisation FTIR de *Marrubium vulgare* L. de 2 localités différentes du nord-est du Maroc. *Heliyon*, 6 (11), e05609.

HEINDRICHS, A., Paquot, N., PHILIPS, J. C., & Radermecker, R. (2020). Intérêt du FreeStyle Libre dans la prise en charge du diabète gestationnel.

Hubert, B. (2020). Agriculture et alimentation. Les modèles de production questionnés : l'impératif du changement agroécologique. *Raison présente*, (1), 85-96.

Huneau, J. F., Mantha, O. L., Mathé, V., Hermier, D., Khodorova, N., Mariotti, F., Fouillet, H. (2019). Lors du développement nutritionnel du syndrome métabolique, le métabolisme protéique est différemment affecté dans le foie et les muscles. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 33(1), 20-21.

I

Ivers, N. M., Jiang, M., Alloo, J., Singer, A., Ngui, D., Casey, C. G., Catherine, H. Y. (2019). Lignes directrices de pratique clinique 2018 de Diabète Canada : Principaux messages à l'intention des médecins de famille qui traitent les patients atteints de diabète de type 2. *Canadian Family Physician*, 65(1), e8-e18.

J

Jacovetti, C., Regazzi, R. (2019). Rôle et potentiel thérapeutique des microARNs dans le diabète. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 13(5), 427-432.

Référence Bibliographie

JAFFIOL, C. (2021). Le diabète en 2021 : progrès, échecs et perspectives. *Bull. Acad. Sc. Lett. Montp*, 52.

Jaźwiec, P., Gać, P., Chaszczewska-Markowska, M., Bogunia-Kubik, K., Mazur, G., Poręba, R. (2018). Genetically determined enlargement of carotid body evaluated using computed angiotomography. *Respiratory physiology & neurobiology*, 254, 10-15.

K

KACI, R., KHELOUAT, T., KANA, N. (2020). LES PARASITOSEES INTESTINALES DIAGNOSTIQUEES AU CHU NEDIR MOHAMED DE TIZI-OUZOU.

Kakoma, PK, Kadiebwe, DM, Kayembe, AM, Makonga, PK, Bugeme, M., Mukuku, O. (2014). Acidocétose diabétique chez l'adulte à l'Hôpital Sendwe de Lubumbashi : à propos de 51 cas. *Revue médicale panafricaine*, 17 (1).

Katarina,, Milan, D., Milica, B., Danijela, P., Giorgio, G., Biljana, F., ...Ana, S. (2020). Régénération des plantes en culture foliaire de *Centaurium erythraea* Rafn. Partie 3 : assemblage de novo du transcriptome et validation de gènes de ménage pour les études de morphogenèse in vitro. *Culture de cellules végétales, de tissus et d'organes*, 141 (2), 417-433.

Klarlund, B.,Læger, U. (2017). Træning af brystcanceroverlevende–med hvilket formål?. *Ugeskr Læger*, 179, V69868.

Knop, M. R., Geng, T. T., Gorny, A. W., Ding, R., Li, C., Ley, S. H., Huang, T. (2018). Birth weight and risk of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease, and hypertension in adults: A meta-analysis of 7 646 267 participants from 135 studies. *Journal of the American Heart Association*, 7(23), e008870.

L

Lablanche, S., Vantighem, M. C., Kessler, L., Wojtusciszyn, A., Borot, S., Thivolet, C., ... Bahoune, T. (2018). Islet transplantation versus insulin therapy in patients with type 1 diabetes with severe hypoglycaemia or poorly controlled glycaemia after kidney transplantation (TRIMECO): a multicentre, randomised controlled trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 6(7), 527-537.

Référence Bibliographie

Lannoy, N., Hermans, C. (2017). Thérapie génique en 2017 : état des lieux et perspectives. *Louvain médical*, 136, 1.

Lee, G., Jang, H., Kim, Y. Y., Choe, S. S., Kong, J., Hwang, I., ... Kim, J. B. (2019). SREBP1c-PAX4 axis mediates pancreatic β -cell compensatory responses upon metabolic stress. *Diabetes*, 68(1), 81-94.

Lee, H., Han, S., Kwon, C. S., Lee, D. (2016). Biogenesis and regulation of the let-7 miRNAs and their functional implications. *Protein & cell*, 7(2), 00-113.

Liang, T., Liu, C., Ye, Z. (2013). Deep sequencing of small RNA repertoires in mice reveals metabolic disorders-associated hepatic miRNAs. *PloS one*, 8(11), e80774.

Loretelli, C., Assi, E., Seelam, A. J., Ben Nasr, M., Fiorina, P. (2020). Cell therapy for type 1 diabetes. *Expert opinion on biological therapy*, 20(8), 887-897.

Louis, M., Thibaut, J. (2019). *Education thérapeutique en soins primaires : adhésion des patients diabétiques de type 2 à un programme d'éducation thérapeutique de proximité dans un bassin de santé* (Doctoral dissertation, Université Toulouse III-Paul Sabatier).

Lysy, P. A. (2016). La thérapie cellulaire du diabète-Le point sur les actualités. *médecine/sciences*, 32(4), 401-407.

M

Malgrange, D. (2018). Gestion de l'activité physique par le patient diabétique. *Actualités Pharmaceutiques*, 57(575), 36-40.

Mallone, R., You, S. (2021). The SAgA of Antigen-Specific Immunotherapy for Type 1 Diabetes. *Diabetes*.

Marchand, L. (2014). Au-delà de la génétique conventionnelle : micro-ARN et diabète. *Médecine des maladies Métaboliques*, 8(3).

Martin, C., Boudaoud, A. A., Radu, A., Barsamian, C., Larger, E., Ngo, S., ... Carette, C. (2020). Positivité des anticorps anti GAD et/ou IA2 dans une cohorte de patients diabétiques et obèses sévères éligibles à une chirurgie bariatrique. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 34(1), 26-27.

Référence Bibliographie

Martini, J., Boccalon, H., Taubert, JP, Lefebvre, D. (2018). Le pied diabétique. *Encycl Méd Chir (Angiologie)*.

Martin-Montalvo, A., Mercken, EM, Mitchell, SJ, Palacios, HH, Mote, PL, Scheibye-Knudsen, M., ...De Cabo, R. (2013). La metformine améliore la santé et la durée de vie des souris. *Communications nature*, 4 (1), 1-9.

Martino, E., Della Volpe, S., Cavalloro, V., Amri, B., Kaab, L. B. B., Marrubini, G., ... Collina, S. (2019). The use of a microwave-assisted solvent extraction coupled with HPLC-UV/PAD to assess the quality of Marrubium vulgare L. (white horehound) herbal raw material. *Phytochemical Analysis*, 30(4), 377-384.

Menon, E., Ribeiro, C. (2011). Les comas diabétiques Morgan, E., Black, C. R., Abid, N., Cardwell, C. R., McCance, D. R., & Patterson, C. C. (2018). Mortality in type 1 diabetes diagnosed in childhood in Northern Ireland during 1989-2012: A population-based cohort study. *Pediatric diabetes*, 19(1), 166-170.

Menon, E., et Ribeiro, C. (2011). Les comas diabétiques.

Mobio, M. P., Nétro, D., Olama, M. C., Coulibaly, K. T., N'Guessan, Y. F., Abhe, C. M., ...Brouh, Y. (2017). Facteurs pronostiques des complications métaboliques du diabète sucré dans un service de réanimation à Abidjan (RCI). *Age*, 30(45), 45-60.

Monnier, L., Schlienger, J. L. (2018). *Manuel de nutrition pour le patient diabétique : + Fiches repas téléchargeables*. Elsevier Health Sciences.

Monnier, L., Colette, C., Schlienger, J. L., Bauduceau, B., Owens, D. R. (2019). Gluco-centric risk factors for macrovascular complications in diabetes: glucose 'legacy' and 'variability'-what we see, know and try to comprehend. *Diabetes & metabolism*, 45(5), 401-408.

N

Naseh, A., Ashrafzadeh, S., Rassi, S. (2018). Prévalence de la carence en vitamine D chez les femmes enceintes à Téhéran et étude de son association avec le glucose sérique et l'insuline. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 31 (17), 2312-2318.

Référence Bibliographie

Nguewa, JL, Lontchi-Yimagou, E., Riveline, JP, Choukem, SP, Balde, N., Mbanya, JC, ... Gautier, JF (2015). Infections virales et diabète en Afrique. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 9 (2), 151-157.

Nourine, I. (2016). *Influence des comorbidités sur la prise en charge du diabète de type 2 de la personne âgée* (Doctoral dissertation, Université de Lorraine).

O

Ohishi, M. (2018). Hypertension avec diabète sucré : physiologie et pathologie. *Recherche sur l'hypertension*, 41 (6), 389-393.

Orioli, L., Putineanu, D., Hammer, F., Berg, B. V., Maiter, D., Vandeleene, B. (2019). Le pied de Charcot diabétique : regards croisés sur la littérature et sur 5 ans de pratique aux Cliniques universitaires Saint-Luc. *Louvain Médical*, 138, 148.

P

Pan, G., Mu, Y., Hou, L., Liu, J. (2019, February). Examining the therapeutic potential of various stem cell sources for differentiation into insulin-producing cells to treat diabetes. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 80, No. 1, pp. 47-53). Elsevier Masson.

Panneerselvam, A., Kannan, A., Mariajoseph-Antony, L. F., Prahalathan, C. (2019). PAX proteins and their role in pancreas. *Diabetes research and clinical practice*, 155, 107792.

Perge, K., Eljaafari, A. (2020). Surexpression de PAX4 par thérapie génique Un espoir pour le traitement du diabète de type 1. *médecine/sciences*, 36(5), 458-460.

Philips, J. C., Paquot, N., Scheen, A. (2019). Intérêt potentiel des inhibiteurs des SGLT2 dans le traitement du diabète de type 1. *Revue Médicale Suisse*, 15(659), 1426-1430.

R

Ramesh, P., Prasad, BD et Narayana, KL (2020). Effet de l'hybridation des fibres et de l'argile montmorillonite sur les propriétés du nanobiocomposite hybride PLA renforcé de fibres de kénaf/aloe vera traité. *Cellulose*, 27, 6977-6993.

RAZZAK, A., Razzak, A., Kassimi, A., Mchachi, A., Benhmidoun, L., Rachid, R., Elbelhadji, M. (2019). Aspects épidémiologiques de la rétinopathie diabétique à Casablanca. *Journal de la Société Marocaine d'Ophthalmologie*, (28), 58-65.

Référence Bibliographie

Regazzi, R. (2018). MicroRNAs as therapeutic targets for the treatment of diabetes mellitus and its complications. *Expert opinion on therapeutic targets*, 22(2), 153-160.

Rickels, M. R., Robertson, R. P. (2019). Pancreatic islet transplantation in humans: recent progress and future directions. *Endocrine reviews*, 40(2), 631-668.

Roger, C., Carlier, M. C. (2018). Albuminurie, microalbuminurie et diabète. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2018(502), 44-47.

Rosas-Ramírez, D., Pereda-Miranda, R., Escandon-Rivera, S., Arreguin-Espinosa, R. (2020). Identification of α -glucosidase inhibitors from *Ipomoea alba* by affinity-directed fractionation-mass spectrometry. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 30, 336-345.

Rossaneis, M. A., Haddad, M. D. C. F. L., Mathias, T. A. D. F., Marcon, S. S. (2016). Differences in foot self-care and lifestyle between men and women with diabetes mellitus 1. *Revista latino-americana de enfermagem*, 24.

Rouiller, N., Jornayvaz, F. (2017). Diabète sucré secondaire à une endocrinopathie: quand y penser?. *Revue médicale suisse*, 13(565), 1158-1162.

Rousseau, G., Simard, G., Homedan, C., Reynier, P., Rougé-Maillart, C. (2017). Exploration biologique des décès par acidocétose diabétique : revue de la littérature. *La Revue de Médecine Légale*, 8(3), 116-122.

Rousseau, C., Pihan-Le Bars, F., Esvant, A., Poirier, J. Y., Guilhem, I. (2017). Holter glycémique couplé à une évaluation multidisciplinaire dans le diabète de type 1 déséquilibré : impact sur l'équilibre glycémique. *Diabetes & Metabolism*, 43(2), A103.

S

Şahin, S., Bilgin, M. (2018). Feuille d'olivier (*Olea europaea* L.) en tant que sous-produit déchet de l'industrie des olives de table et de l'huile d'olive : une revue. *Journal de la science de l'alimentation et de l'agriculture*, 98 (4), 1271-1279.

Saint-Martin, C., Bellanné-Chantelot, C. (2018). Problématiques du diagnostic des diabètes monogéniques. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 12(2), 161-166.

Scheen, A., Mathieu, C. (2019). Le médicament du mois. Insuline basale degludec (Tresiba (R)). *Revue médicale de Liège*, 74 (4), 226-232.

Référence Bibliographie

Scheen, A., Paquot, N. (2015). Actualisation 2015 des recommandations américaines et européennes pour le traitement du diabète de type 2. *Revue Médicale de Liège*, 70(3), 122-128.

Scheen, A., Paquot, N. (2015). Actualisation 2015 du traitement de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2. *Revue Médicale Suisse*, 11(483), 1518-1520.

Schlienger, J. L. (2015). Du gras prestigieux au gras honteux : histoire médicale de l'obésité. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 9(6), 625-631.

Schlosser, R. (2019). Fixed-dose and fixed-ratio combination therapies in type 2 diabetes. *Canadian journal of diabetes*, 43(6), 440-444.

Sebaitre, N., Amghar, F., Kabbaj, F., Belmejdoub, G. (2013). P1039 Diabète secondaire aux Endocrinopathies. *Diabetes & Metabolism*, 39, A41.

Shakib, Z., Shahraki, N., Razavi, B. M., Hosseinzadeh, H. (2019). Aloe vera as an herbal medicine in the treatment of metabolic syndrome: A review. *Phytotherapy Research*, 33(10), 2649-2660.

Sheu, W. H. H., Lin, K. H., Wang, J. S., Lai, D. W., Lee, W. J., Lin, F. Y., ... Sheu, M. L. (2021). Therapeutic Potential of Tpl2 (Tumor Progression Locus 2) Inhibition on Diabetic Vasculopathy Through the Blockage of the Inflammasome Complex. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 41(1), e46-e62.

Sicard, J. (2017). Évolution des stratégies thérapeutiques et du parcours de soins du patient diabétique. *Actualités Pharmaceutiques*, 56(570), 38-43.

Sow, D. S., Traore, D., Konaté, M., Sidibé, O., Mariko, M., Sy, D., ... Sidibe, A. (2019). Aspects cliniques et paracliniques des amputations du pied diabétique au Mali. *HEALTH SCIENCES AND DISEASE*, 20(5).

Sun, X., Lin, J., Zhang, Y., Kang, S., Belkin, N., Wara, A. K., ... Feinberg, M. W. (2016). MicroRNA-181b improves glucose homeostasis and insulin sensitivity by regulating endothelial function in white adipose tissue. *Circulation research*, 118(5), 810-821.

Référence Bibliographie

T

Tsimihodimos, V., Gonzalez-Villalpando, C., Meigs, JB, Ferrannini, E. (2018). Hypertension et diabète sucré : coprédiction et trajectoires temporelles. *Hypertension*, 71 (3), 422-428.

V

Varin, E. M., Wojtusciszyn, A., Broca, C., Muller, D., Ravier, M. A., Ceppo, F., ... Dalle, S. (2016). Inhibition of the MAP3 kinase Tpl2 protects rodent and human β -cells from apoptosis and dysfunction induced by cytokines and enhances anti-inflammatory actions of exendin-4. *Cell death & disease*, 7(1), e2065-e2065.

Verger, TJ, Costacou, T. (2017). Complications cardiovasculaires du diabète de type 1 : point sur le lien rénal. *Acta diabetologica* , 54 (4), 325-334.

Vieira, R., Souto, SB, Sánchez-López, E., López Machado, A., Severino, P., Jose, S., ... &Souto, EB (2019). Médicaments hypoglycémiants pour le diabète de type 2 et le syndrome métabolique - stratégies d'administration in vivo : partie II. *Journal de médecine clinique*, 8 (9), 1332.

Vienberg, S., Geiger, J., Madsen, S., Dalgaard, L. T. (2017). Micro RNA s in metabolism. *Acta physiologica*, 219(2), 346-361.

W

Wu, Y., Ding, Y., Tanaka, Y., Zhang, W. (2014). Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *International journal of medical sciences*, 11(11), 1185.

X

Xiong, Y., & Zhou, L. (2019). The signaling of cellular senescence in diabetic nephropathy. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019.

Z

Zhang, Y., Sun, X., Icli, B.,Feinberg, M. W. (2017).Emerging roles for microRNAs in diabetic microvascular disease: novel targets for therapy. *Endocrinology Reviews*, 38(2), 145-168.

Zheng, D., Zhang, Y., Hu, Y., Guan, J., Xu, L., Xiao, W., ..., Hou, J. (2019). L'ARN long non codant Crnde atténue la fibrose cardiaque via une rétroaction négative Smad3-Crnde dans la cardiomyopathie diabétique. *La revue FEBS*, 286 (9), 1645-1655.

Annexe

Questionnaires distribués auprès des sujets diabétiques ou des arboristes

Age	Sexe	Région	Type de diabète	Autre maladie	Médicaments	Durée de début d'utilisation

Age	Sexe	Région	Plante	Partie utilisé	Recette/manière d'utilisation

Résumé

Le diabète désigne un ensemble d'affections graves et de longue durée, responsables d'une morbidité et d'une mortalité considérables dans notre pays. Le diabète, outre les risques spécifiques, est une source de complications invalidantes et coûteuses. Le travail présente une étude épidémiologique documentaire rétrospective, des archives des patients diabétiques menée dans le service maison diabétique dans wilaya de Jijel, Concerne tous les sujets diabétiques sur une durée de 18 ans, suite à une enquête a été menée auprès des 75 sujets diabétiques autours de la région de Jijel, l'Est de l'Algérie. D'autre part, une enquête ethnobotanique auprès des sujets diabétiques et celle auprès des herboristes dans la région de Jijel a été menée, afin de déterminer les plantes antidiabétiques les plus utilisé dans cette région. La prévalence du diabète continue de progresser chaque année, et le diabète de type 2 est la forme la plus fréquente avec une prédominance féminine et une moyenne d'âge de 50 ans, les complications ont été présents dans 53.33% des cas. A partir d'enquête ethnobotanique, nous avons pu sélectionner les plantes les plus utilisées par les patients diabétiques dans la région de Jijel, parmi lesquels l'Olivier et le fenugrec.

Mots clés : Diabète, Hypertension artérielle, Traitements, Plantes antidiabétiques.

Abstract

The diabetes designates a set of serious and long-lasting conditions, responsible for considerable morbidity and mortality in our country. Diabetes, in addition to specific risks, is a source of disabling and costly complications. The present study concern a retrospective documentary epidemiological study, of the archives of diabetic patients carried out in the diabetic home service in the wilaya of Jijel, Concerns all diabetic subjects over a period of 18 years, following a survey was carried out among 75 diabetic subjects around the region of Jijel, Eastern Algeria Ethnobotanical surveys among diabetic subjects and that among herbalists in the region of Jijel in order to determine the anti-diabetic plants most used in this region. The prevalence of diabetes continues to increase each year, and type 2 diabetes is the most common form with a female predominance and an average age of 50 years, complications were present in 53.33% of cases. From an ethnobotanical survey, we were able to select the plants most used by diabetic patients in the Jijel region which are Olevier, fenugrec.

Key words: Diabetes, high blood pressure, Treatments, Antidiabetic plant.

ملخص

يشير مصطلح السكري إلى مجموعة من الحالات الخطيرة وطويلة الأمد، المسؤولة عن ارتفاع معدلات الاعتلال والوفيات الكبيرة في بلدنا. يعد مرض السكري، بالإضافة إلى مخاطره الخاصة، مصدرًا للمضاعفات التعجيزية والمكلفة. يقدم العمل الحالي دراسة وبائية وثائقية بأثر رجعي لأرشيف مرضى السكري، أجريت في مصلحة الخدمة المنزلية لمرضى السكري بولاية جيجل، وتعنى بجميع مرضى السكري على مدى 18 عامًا، بعد إجراء مسح عن 75 مرضى السكري حول منطقة جيجل، شرق الجزائر. تم استفسار وتوزيع بين المعالجين بالأعشاب في منطقة جيجل وذلك من أجل تحديد النباتات المضادة لمرض السكري الأكثر استخدامًا في هذه المنطقة، معدل انتشار مرض السكري في ازدياد مستمر كل عام، ومرض السكري من النوع II هو الشكل الأكثر شيوعًا مع غلبة الإناث ويبلغ متوسط العمر 50 عامًا، وكانت المضاعفات موجودة في 53.33% من الحالات. كما تمكنا من اختيار النباتات الأكثر استخدامًا من قبل مرضى السكري في منطقة جيجل والمتمثلة في الزيتون والحلبة

الكلمات المفتاحية: السكري، ارتفاع ضغط الدم، العلاجات، الاعشاب الطبية ضد السكري.