République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ DE DR. YAHIA FARES DE MÉDÉA

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention d'un diplôme de **Master**

En : Science de la nature et de la vie

Spécialité : Immunologie et maladies infectieuses

Thème

Approche épidémiologique et essai in vitro des produits de la ruche sur le diabète

Présenté par :

-ADEL SOUAD
-CHAOUCHI RADIA

Soutenu publiquement le 18/06/2023 devant le jury composé de :

Membre de jury	Grade		Etablissement
Mme ZERGOUG Amina	MCA	univ. Médéa	promotrice
Mme MEZIANE Warda	MCB	univ. Médéa	Présidente
Mme ZEGHLOUL Nesrine	MAA	univ. Médéa	examinatrice

Promotion 2022-2023

Remerciements

Nous remercions en premier lieu ALLAH le tout puissant de nous avoir illuminé et ouvert les portes de savoir, et de nous avoir donné la volonté et le courage d'élaborer ce travail.

Nous remercions notre promotrice de mémoire madame ZERGOUG Amina pour ses conseils. Ses commentaires et critiques ont permis l'amélioration du manuscrit final.

Nos remerciements les plus sincères s'adressent tout particulièrement à nos administrateurs madame ZEGHLOUL Nesrine et madame MEZIANE Warda qui nous ont fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette mémoire.

Nous volons, également remercions : le chef service de laboratoire de l'EPSP Berrouaghia madame MERAH Samira. Aussi les responsables de maison diabétique – wilaya de Médéa.

Enfin, nous adressons nos remerciements à notre promotion, à tous mes proches et amies qui nous ont toujours soutenues et encouragées au cours de la réalisation de ce mémoire.

Dédicaces

Je dédie ce travail :

A mes parents les plus chers au monde

A mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, à toi mon Père Dieu lui fasse miséricorde. A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur, Maman que j'adore

A mes chers frères *« bachir », « omer » et « sid ali »*

Qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité.

A mon cher mon mari « Houssam »

L'homme de ma vie et ma précieux offre de dieu, Merci d'être toujours à mes côtés. Je prie dieu le tout puissant pour qu'il te donne bonheur et prospérité.

A mes adorables sœurs et chères amies *: hanan ;leila ;nesrine ; raihana ; hdjila ;karima ;sara ; dalel ; ahlem ; widad , ilhem ;chaima ; amina et bien sur ma binôme radia*

A mes chères Mon beau-père et ma belle-mère *qui a œuvré pour ma réussite, de par leur amour, leur soutien*

Une spéciale dédicace à toute ma belle-famille A toute la famille « Adel », « Yahouni» et « mesdoura »

SOUAD

Dédicaces

Merci mon dieu pour de m'avoir donné la capacité décrire et réfléchir, la force et la patience d'aller jusqu'au bout de ce mémoire et la chance d'avoir cette travail.

A ma plus chère personne de ma vie (mon grand-père) symbole de soutien ,puisse dieu ,vous procure santé et longue vie

A mon très cher père

Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager.

A mon très chère Mama

Symbole de sacrifice et d'amour , rien au monde ne pourrait compenser les efforts et les sacrifices que vous avez consentis pour mon bien être. Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur le profond d'amour que je vous porte.

A mes chères sœurs Malek et Aya Je vous remercie pour le soutien et patience.

A mes deuxièmes sœurs ; Sara et Nesrine ; je vous remercie infiniment pour votre aide ; Meriem et Rofeida et Sara ; Rahil, Chaima et Maroua ; Amina et Wiame; Khaled ; lamine ; Amira

Et spécialement à mon binôme Souad qui je remercie infiniment pour ses efforts et soutien tout au long de notre mémoire.

RADIA

Résume

Le diabète type 2 représente un enjeu majeur de santé publique à l'échelle mondiale, avec une prévalence en constante augmentation. Son évolution est souvent silencieuse et insidieuse jusqu'à l'apparition de complication grave ayant des conséquences importantes en termes de morbidités et de mortalités.

Cette maladie peut être principalement due à une résistance à l'insuline associée à une carence relative en insuline, ou à une anomalie de la sécrétion d'insuline accompagnée d'une résistance à cette hormone.

Ce travail a pour 2 objectifs le premier de faire une étude épidémiologique de l'incidence du diabète dans la wilaya de Médéa

Nous avons réalisé une étude rétrospective documentaire chez 687 patients diabétiques, au niveau de centre de référence de prise en charge des malades diabétiques El chahide (BABAALI Rachid).

Le deuxième a pour l'objectif d'extraire et d'évaluer l'activité antidiabétique des produits de la ruche. Par détermination les concentrations maximales d'inhibition de l'absorption du glucose par la levure en présence de 100, 200 et 300 µg/ml de polyphénols ; et la dose la plus élevé pour une action anti –α- amylasique maximale.

Mots clés : diabéte de type 2, produis de la ruche, épidémiologie, glucose ; α- amylase

الملخص

يعد مرض السكري من النوع 2 مشكلة صحية عامة رئيسية في جميع أنحاء العالم، مع انتشار متزايد باستمرار.
غالبًا ما يكون تطوره صامتًا وخبيثًا الى حين ظهور مضاعفات خطيرة لها عواقب وخيمة من حيث المراضة والوفيات.
قد يكون هذا المرض ناتجًا بشكل أساسي عن مقاومة الأنسولين المرتبطة بنقص الأنسولين النسبي، أو إلى خلل في إفراز الأنسولين مصحوبًا بمقاومة هذا الهرمون.
لهاته الدراسة هدفين أولهما يتمثل في إجراء دراسة وبائية من أجل تسليط الضوء على حدوث مرض السكري من النوع الثاني في ولاية المدية
حيث قمنا بدراسة رجعية وثائقية عن طريق مراجعة ملفات 687 مريض بالسكري من النوع 2 الذين استشاروا في مركز بابا علي رشيد لرعاية مرضى السكري.
اما الهدف الثاني فهو استخراج وتقييم النشاط المضاد السكري في منتجات النحل. عن طريق تحديد التركيزات القصوى لتثبيط امتصاص الجلوكوز بواسطة الخميرة في وجود 100 و200 و300 ميكروغرام / مل من البوليفينول؛ وتحديد اعلى جرعة لازمة لتثبيط الحد الأقصى من انزيم الفا اميلاز

الكلمات المفتاحية: السكري النوع الثاني، منتجات النحل، دراسة وبائية، الجلوكوز، ألفا أميالز

Abstract

Type 2 diabetes represents a major public health challenge worldwide prevalence is constantly on the rise. is often silent and insidious until the onset of serious complications with. It often progresses silently and insidiously, until serious complications appear, with major consequences in terms of morbidity and mortality. This disease may be primarily due to insulin resistance associated with a relative insulin deficiency, or an abnormality in insulin secretion associated accompanied by resistance to this hormone.

The 2 objectives of this study are to carry out an epidemiological study of the incidence of diabetes in the wilaya of Medea. We carried out a retrospective documentary study of 687 diabetic patients' diabetic patients at the El chahide diabetic referral center diabetic patients (BABAALI Rachid)

the second was aimed at extracting and evaluating the anti-diabetic activity of hive products، By determining the maximum concentrations of inhibition of glucose absorption of glucose absorption by yeast in the presence of 100, 200 and 300 µg/ml of polyphenols; and the highest dose for maximum anti-α-amylase action.

Key words: type 2 diabetes, hive products, epidemiology, glucose; α-amylase.

Liste des abréviations

LA FID :	la Fédération internationale du diabète
MCV :	maladie cardiovasculaire
HTA :	Hypertension Artérielle
OMS :	l'Organisation Mondiale de la Santé
INSP :	Institut national de santé public
DID :	Diabète Insulino-Dépendant
DNID :	Diabète Non Insulino-Dépendant
DG :	Le diabète gestationnel
PP :	Polypeptide pancréatique
DT2 :	Diabète de Type 2
DT1 :	Diabète de Type 1
NDDG :	National Diabètes Data Groupe
ATP :	L'adénosine triphosphate
ADP :	adénosine di phosphaté
ND :	néphropathie diabétique
PED :	propolis avec eau distillée
PET :	propolis avec éthanol
MET :	métronidazole

Liste des figures

Figure 1 : Nombre estimé de personnes atteintes de diabète dans le monde.....02
Figure 2 : Schéma de l'anatomie de pancréas.....06
Figure 3 : Aspects histologiques du pancréas.....07
Figure 4 : sécrétions pancréatiques exocrines et endocrines.....07
Figure 5 : Structure de l'insuline..... .08
Figure 6 : synthèse de l'insuline.....09
Figure 7 : Mécanisme de sécrétion de l'insuline.....10
Figure 8 : Nombre estimé de personnes atteintes de diabète au niveau mondial.....12
Figure 9 : Physiopathologie de la forme commune du diabète de type 2 (80 % des cas).....16
Figure 10 : Schéma illustratif d'une plaque d'athérosclérose*).....19*
Figure 11 : Composition générale de la propolis.....25
Figure 12 : propriétés biologiques et thérapeutiques de propolis.....26
Figure 13 : composition du pollen.....29
Figure 14 : propriétés thérapeutiques du pollen d'abeille.....30
Figure 15 : étapes de l'extraction.....38
Figure 36 : Répartition de la population selon le sexe.....44
Figure 47 : Répartition de la population selon l'âge.....45
Figure 18 : Répartition de la population selon le sexe et l'âge.....46
Figure 19 : Répartition de la population selon HbA1C.....47
Figure 20 : Répartition de la population selon HbA1C et l'Age.....48
Figure 21 : Répartition de la population selon HbA1C et le sexe.....49
Figure 22 : Répartition de la population selon HbA1C et le sexe et l'Age.....50
Figure 23 : les produits de la ruche bruts (a)pollen ; (b) propolis.....52
Figure 24 : les extraits après l'extraction : (a) PED ; (b) PET ; (c) Pollen.....52
Figure 25 : les extrait après le rotavapor ; (a) PED ; (b) PET. (c) Pollen.....52
Figure26 : Effet des différentes concentrations des polyphénols sur l'absorption du glucose par les cellules de levure a 5ug /ml.....54
Figure 27 : Effet des différentes concentrations des polyphénols sur l'absorption du glucose par les cellules de levure a 10 ug /ml.....54
Figure28 : Effet des différentes concentrations des polyphénols sur l'absorption du glucose par les cellules de levure a 25ug /ml.....55

Figure 29 : Effet des différentes concentrations des polyphénols sur l'activité de l'α-amylase.....56

Listes de tableau

Table 1 : Caractéristiques des diabètes de type 1 et de type 2.....03

Table 2 : Définition du syndrome métabolique selon la FID.....13

Table 3 : concentrations des extraits avant et après le rotavapore.....48

Table 4 : l'équilibre du diabète (HbA1c).....53

Sommaire

Remerciement

Dédicace

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction

Partie bibliographique

Chapitre I : Généralité sur le diabète et l'apithérapie

I. Définition du diabète.....01

I .1.1 Prévalence et l'épidémiologie.....01

I.2 Classification de diabète.....02

I.2 .1 Diabète de type 1.....03

I.2 .2 Diabète de type 2 03

I.2.3.Différence entre diabète de type 1 et de type 2.....03

I.2 .4 Le diabète gestationnel.....04

I.3. causes du diabète sucré.....04

I.3.1.Les causes du diabète de type 1.....04

I.3.1.1. Le facteur Génétique.....04

I.3.1.2. Les facteurs environnementaux.....04

I.3.2. 3.2. Les causes du diabète de Type 2.....05

I.4 Organisation anatomique et histologique du pancréas.....05

I.4.1 Anatomie macroscopique du pancréas.....05

I.4.2 Aspect histologique du pancréas.....06

I.5 Sécrétion pancréatique.....07

I.6 physiologie du pancréas endocrine.....08

I.6.1.Insuline.....08

I.6.1.1. Structure de l'insuline.....08

I.6.1.2. Biosynthèse de l'insuline.....09

I.6.1.3. Libération de l'insuline.....09

I.6.1.4 .Voies de signalisations intracellulaires.....10

I.6.1.4 .Les organes cibles de l'insuline.....10

I.6.1.4.1 .Le rôle de l'insuline sur le foie.....10

I.6.1.4.2.Muscles et insuline.....11
I.6.1.4.3. Rôle de l'insuline dans le métabolisme des protéines.....11
I.7. Diabète de type 2.....11
I.7.1 les facteurs de risques de diabète de type 2.....12
I.7.1.1 les facteurs de risque modifiables.....12
I.7.1.1.1 Age.....12
I.7.1.1.2 Obésité.....13
I.7.1.1.3 Syndrome métabolique.....13
I.7.1.1.4 Sédentarité.....14
I.7.1.1.5 Grossesse/diabète gestationne.....l4
I.7.1.1.6 Tabagisme.....14
I.7.1.1.7 Alimentation.....15
I.7.1.1.8 Sommeil.....15
I.7.1.1.9 Hormones et médicaments.....16
I.7.1.2 les facteurs de risques non modifiables.....16
I.7.1.2.1 Facteurs de risque génétique.....16
I.7.2 Physiopathologie de DT2.....17
I.7.3 Mécanisme de l'insulinorésistance.....17
1.7.3.1. La lipotoxicité.....18
1.7.3.2. L'inflammation.....18
I.7.4 Complications liées au DT2.....18
I.7.4.1 Les complications micro vasculaires.....18
I.7.4.1.1 La Rétinopathie diabétique.....18
I.7.4.1.2 La néphropathie diabétique.....19
I.7.4.1.3 La Neuropathie diabétique.....19
I.7.4.1.4 les complications cardiovasculaires.....19.
I.7.4.2 Les complications macro vasculaires.....20
I.8. La prise en charge de DT2.....20
I.8.1 Les mesures hygiéno-diétiques.....20
I.8.1.1 Activité physique.....21
I.8.1.2 Prise en charge nutritionnelle.....21
I.8.2 .Le traitement médicamenteux.....21
I.8.2.1 Les antidiabétiques oraux.....21
I.8.2.1.1.Les biguanides.....21

I.8.2.1.1.1. Metformine.....22
I.8.2.1.1. 2. Glitazone.....22
I.8.2.1.1.3.Les sulfamides hypoglycémiants ou sulfonylurees.....22
I.8.2.1.1.4. Les glinides.....22
I.8.2.1.1.5. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases.....23
I.8.2.2 L'insulinothérapie dans le DT2.....23
I.9. Définition de l'Apithérapie.....24
I.9.1. Définition de la propolis.....24
I.9.1.2.Origine de la propolis.....24
I.9.1.3.Le rôle de la propolis dans la ruche.....25
I.9.1.4.Les Caractéristiques de la propolis.....25
I.9.1.4.1. Propriétés Organoleptiques.....25
I.9.1.4.2.Propriétés physico-chimiques.....25
I.9.1.4.3.Les Compositions de la propolis.....26
I.9.1.5.Propriétés thérapeutiques de la propolis.....26
I.9.1.5.1.Propriété antidiabétique.....27
I.9.1.6. Doses thérapeutiques de la propolis.....28
I.9.2.1. Définition de Pollen.....28
I.9.2.2.Origine de Pollen.....28
I.9.2.3.Le rôle de Pollen dans la ruche.....28
I.9.2.4.Les Caractéristiques de Pollen.....28
I.9.2.4.1.Propriétés Organoleptiques.....28
I.9.2.4.2.Les Compositions de Pollen.....29
I.9.2.5.Propriétés thérapeutiques de Pollen.....29
I.9.2.5.1.Propriété antidiabétique.....30
I.9.2.6. Doses thérapeutiques de Pollen.....31

Chapitre II

Matériels et méthode

Partie 01 : Aspect épidémiologique du diabète

II.1.1. Matériel.....34
II.1.1.1. Objectifs de l'étude.....34
II.1.1.2. Le site de l'étude.....34
II.1.2.Méthode.....34
II.1.2.1. Stratégie de l'étude.....34
II.1.2.2. Population cible et échantillonnage.....34
II.1.2.2.1. Définition de la population cible.....34
II.1.2.2.2. Méthode d'échantillonnage et taille de l'échantillon.....34
II.1.2.2.3. échantillon.....34
II.1.2.3.Définition des variables (données à collecter).....35
II.1.2.4. Outils de collecte de données.....35
II.1.2.5 Difficultés rencontrées.....35

Partie 02 : Essai in vitro des produits de la ruche sur le diabète

II.2.1. Objectif de l'étude.....37
II.2.2. Lieu et la période de l'étude.....37
II.2.3. Matériel et méthodes.....37
II.2.4. Le plan expérimentale.....37
II.2.1.4.1. Préparation de l'extrait de propolis.....37
II.2.4.2. Préparation de l'extrait de pollen d'abeille.....37
II.2.4.3. Dosage des polyphénols.....38
II.2.4.4. Etude de l'Activité antidiabétique.....39
II.2.4.4.1.Détermination de la capacité d'absorption du glucose par la levure.....39
II.2.4.4.1.1. Préparation de la suspension de levure.....39
II.2.4.4.1.2.Effet des extraits sur l'absorption du glucose par la levure.....39
II .2.4.4.2. Activité inhibitrice d'alpha-amylase.....40
II.2.4.4.2.1. Préparation des solutions.....40
II.2.4.4.2.2.Effet des polyphénols sur l'α-amylase.....41
II.2.4.4.3. Analyse statistique.....41

Chapitre III :

Résultats et discussion

Partie 01 : Aspect épidémiologique du diabète

III.1.3. Les facteurs de risque modifiables.....44

III.1 3.1. Distribution du diabète selon le sexe.....44

III.1.3.2. Distribution du diabète selon l'âge.....45

III.1.3.3 Distribution du diabète selon le sexe et l'âge.....46

III .1.4. Caractéristiques biologiques.....47

III.1.4.1. Distribution du diabète selon HbA1C.....47

III.1.4.2. Distribution du diabète selon d'HbA1c et l'âge.....48

III.1.4.3. Distribution du diabète selon le HbA1c et le sexe.....49

III.1.4.4. Distribution du diabète selon le HbA1c et le sexe et l'Age.....50

Partie 02 : Essai in vitro des produits de la ruche sur le diabète

III.2.1. Préparation des extraits.....52

III.2.2.Résultats de dosage des polyphénols.....53

III.2.3. Activité antidiabétique des polyphénols des produits de la ruche.....53

III.2.3.1.Détermination de la capacité d'absorption du glucose par la levure.....53

III.2.3.2. Effet des polyphénols sur l'α-amylase.....56

Conclusion et perspectives.....60

Références.....63

Annexes.....70

Introduction

Introduction

Le diabète, le mal du siècle, constitue une pathologie chronique aux répercussions très lourdes sur la vie et la santé humaine. Selon l'OMS (2016), le diabète s'accroît de manière exponentielle touchant 422 millions de personnes à travers le monde. Il est considéré parmi les trois causes majeures de décès après le cancer et les maladies cardio-vasculaires.

Le diabète est un groupe d'affections métaboliques, caractérisé par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de sécrétion, d'action d'insuline ou des deux. Il est associé aux complications aigues conduisant, à long terme, à des atteintes graves de nombreux organes : les yeux, les reins, le cœur, les nerfs, et les vaisseaux

La médecine moderne connait une progression dans le traitement du diabète avec des médicaments synthétiques hypoglycémiants. Cependant, ces produits chimiques possèdent plusieurs limites, et effets secondaires, ce qui mène à la recherche de nouvelles alternatives.

La médecine traditionnelle basée sur la phytothérapie pour prévenir ou traiter le diabète a été utilisée depuis des millénaires par diverses populations et civilisations. L'apithérapie est une autre approche qui est largement pratiquée utilisant les produits de la ruche tel que le miel, gelée royale, pollen, propolis pour remédier plusieurs pathologie d'origine microbienne ou encore le diabète. Des études sont destinées vers la recherche des propriétés antidiabétiques et des activités hypoglycémiantes des plantes médicinales ainsi que des produits apicoles utilisés traditionnellement. Ces travaux sont établis pour découvrir de nouveaux remèdes naturels qui sont plus efficaces, moins toxiques et avec moins d'effets secondaires. Néanmoins, ce domaine reste très peu exploité en Algérie. Notre travail consiste donc à évaluer l'effet antidiabétique de la propolis et du pollen sur quelques paramètres biologique.

Cette étude sera répartie en trois parties, la première est une étude bibliographique englobant des généralités sur le diabète et la phytothérapie. La seconde partie consiste en une étude épidémiologique dans la wilaya de Médéa ainsi que les essais in vitro de l'activité antidiabétique de la propolis et pollen, et enfin la troisième partie concerne l'étude expérimentale qui présente les résultats obtenus en les discutant pour aboutir à la conclusion et perspectives.

Chapitre I :
Généralité sur le diabète et l'apithérapie

I. Généralité

I.1 Définition du diabète

Le terme diabète sucré décrit un trouble métabolique aux causes variées (**Alberti et al., 1998).**

les dommages à long terme, le dysfonctionnement et finalement la défaillance d'organes sont quelques-unes des conséquences graves qui résultent d'un groupe de conditions métaboliques **(Harreiter et al ., 2019**), parfois causées soit par une modification ou une anomalie de la sécrétion ou de l'action de l'insuline, soit par les deux **(Kerner et Brückel, 2014)**. Ce trouble, qui affecte le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines **(Gilor et al,2016),** et se caractérise souvent par une carence en insuline ou son action sur des tissus ciblés, peut avoir un impact important sur diverses zones du corps, notamment les yeux, les reins, les nerfs , le cœur et les vaisseaux sanguins **(Thomas et Philipson, 2015)** .

I .1.1 Prévalence et l'épidémiologie

- **l'épidémiologie**

« L'épidémie s'accélère à un rythme alarmant» **(Kharroubi and Darwish 2015)**. Le diabète sucré est un problème de santé majeur qui touche environ 108 millions en 1980 à 422 millions en 2014 et à 463 millions en 2019 . Ce chiffre devrait continuer de croître pour atteindre 622 millions en 2040 dans le monde **(figure 1)**. Une hyperglycémie chronique conduit bien souvent à de nombreuses complications qui auront une issue fatale dans un grand nombre de cas. Une personne meurt toutes les 7 secondes du diabète dans le monde, ce qui représente 4,9 millions de morts par an. En 2030, le diabète sera la septième cause de décès dans le monde **(Ribot 2015) (OMS 2016).**

- **Prévalence**

Le facteur de risque reflète la croissance du diabète de type 2. Il va sans dire que la détection de cette maladie est difficile car elle a tendance à rester silencieuse et asymptomatique, s'étalant sur plusieurs années avant qu'un diagnostic puisse être posé. Par conséquent, l'estimation de sa prévalence fait défaut **(Europe and France 1997) (Feldman-Billard 2019).**

La prévalence du diabète a considérablement augmenté en Algérie pour passer de 8% en 1998 à 16% en 2013 et au double **(Dans and Opulations 2012)** .Tous les types de diabète sont en progression, en particulier le diabète de type 2 : le nombre de personnes atteintes de

diabète aura pratiquement doublé d'ici à 2035 **(OMS 2016) (DeFronzo et al. 2015)** , et d'après les récentes estimations et si aucune action préventive efficace n'est menée, le nombre de personnes atteintes de diabète pourrait s'élever à 629 millions en 2045, soit une augmentation de 48 % **(Feldman-Billard 2019).**

Plusieurs études en Algérie ont confirmé cette augmentation inquiétante, incitant les experts à alerter sur une progression inquiétante de cette pathologie, qui pose de sérieux problèmes de santé publique.

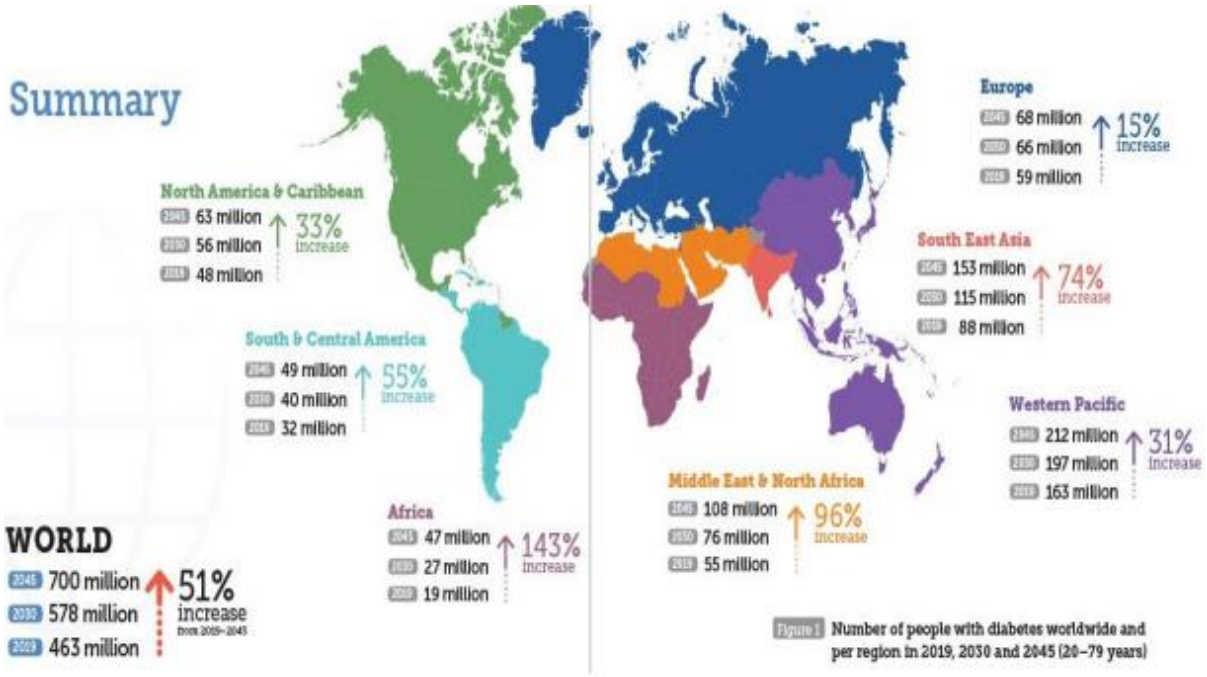


Figure 1 : Nombre estimé de personnes atteintes de diabète dans le monde en 9ème édition 2019 (20-79 ans) ("ATLAS DU DIABETE DE LA FID" 2019)

I.2 Classification de diabète

La première classification du diabète a été publiée par (NDDG) en 1979. et révisé par (OMS) en 1985. La classification NDDG du DM est basée sur la pharmacothérapie appliquée et est divisée en deux catégories : le diabète sucré insulino-dépendant (IDDM) et le diabète sucré non insulino-dépendant. Dépendance à l'insuline (NIDDM). Le NDDG subdivise également le DM en (a) diabète gestationnel (b) diabète associé à la malnutrition et quelques autres. La nouvelle classification est basée sur la pathogenèse de la maladie plutôt que sur le traitement. Quatre grandes catégories ont été proposées, le diabète de type 1 (T IDM), le diabète

de type 2 (T2DM), les autres types spécifiques de diabète et le diabète gestationnel **(Maraschin,2013) .**

I.2 .1 Diabète de type 1

Environ un diabétique sur dix est de ce type **(Conget, 2002)**. Il représente 5 à 10 % des personnes atteintes de diabète. Le diabète de type 1 est une maladie qui sécrète de l'insuline principalement par la voie immunitaire, et la destruction des cellules β pancréatiques est principalement due à une carence absolue en insuline **(Harreiter & Roden, 2019)**. (auto-anticorps dirigés contre les antigènes des cellules b) **(Thomas et Philipson, 2015) .**

I.2 .2 Diabète de type 2 :

Le diabète de type 2, qui touche 85 à 90 % des patients diabétiques, est une maladie hétérogène dans laquelle des défauts génétiques d'action et de sécrétion d'insuline associés à des facteurs acquis entraînent une détérioration de l'homéostasie.Glucose et Métabolisme graisses et acides aminés (**Spinas et Lehmann, 2001).**

I.2.3.Différence entre diabète de type 1 et de type 2

Plusieurs caractéristiques permettent de distinguer le diabète de type 1 du diabète de type 2, comme la fréquence, l'âge, la cause, les signes, et autres, regroupés dans le tableau 1 ci-dessous :

Table 1 : Caractéristiques des diabètes de type 1 et de type 2. (*Source : HAMMICHE A. : Essai d'évaluation des couts de prise en charge du diabète Sucré en Algérie)*

Type de diabète	D.I.D (Type1)	D.N.I.D (Type 2)
Fréquence	5 à 10 %	85 à 90 %
Age de début	< 20 ans	> 35 ans
Facteur héréditaire	Faible	Fort
Obésité	Non	Oui
Signes auto-immuns	Oui	Non
Insulino-sécrétion	Nulle	Carence relative
Insulino-résistance	Non	Oui

I.2 .4 Le diabète gestationnel

Il s'agit d'un type de diabète qui se découvre au cours des premiers mois de la grossesse en raison d'une hyperglycémie causée par une altération de la tolérance au glucose. Cette condition affecte environ 6% des femmes enceintes. Généralement, la glycémie revient à la normale après l'accouchement, mais c'est une menace pour la mère et l'enfant qui développent un diabète de type 2 tout au long de leur vie.

Affecte 1% à 14% des femmes enceintes dans le monde. Selon (FID), 1 grossesse sur 4 est affectée par l'hyperglycémie, dont 90% sont des DG. Il est bien connu que les femmes atteintes de DG courent un risque plus élevé de complications indésirables à court et à long terme **(Bhavadharini et al.,2019).**

I.3. Les causes du diabète sucré

Plusieurs facteurs d'ordre génétique et environnemental concourent à l'apparition du diabète sucré, mais dont la nature diffère entre le type 1 et le type 2, d'où la nécessité de distinction entre ces deux derniers :

I.3.1.Les causes du diabète de type 1

Le diabète de type 1 est une affection auto-immune, c'est-à-dire que les cellules du pancréas qui fabrique l'insuline β sont progressivement détruites par le système immunitaire. Jusqu'à ce jour, les chercheurs ont cerné deux principaux facteurs qui expliquent cette affection : la génétique et l'environnement**.**

I.3.1.1. Le facteur Génétique

L'existence d'un bagage génétique est propice à la survenue d'un diabète de type 1. Lorsque les parents sont eux-mêmes diabétiques, la probabilité de souffrir de diabète de type 1 est élevée. Cependant, peu d'autres membres de la famille souffrent de diabète ; cela se produit dans moins d'un ménage sur deux.

I.3.1.2. Les facteurs environnementaux

Plusieurs facteurs externes peuvent contribuer à l'apparition du diabète de type 1, à savoir : Les infections virales ou bactériennes peuvent perturber les systèmes de reconnaissance qui protègent nos organes de la destruction immunitaire, ainsi que la nature de l'alimentation de la petite enfance (l'allaitement semble réduire le risque de diabète chez l'enfant) ou favoriser l'apparition du diabète de type 1. Enfin, certaines maladies affectant le pancréas (inflammation, kystes, cancer, etc.) peuvent provoquer indirectement le diabète de type 1 .

I.3.2.Les causes du diabète de Type 2

L'obésité est l'une des principales causes de la résistance à l'insuline. En outre, des facteurs génétiques entrent probablement en jeux dans l'apparition du diabète de type 2. Des chercheurs ont constaté que des antécédents familiaux de diabète augmentent le risque de survenue de cette affection.

D'autres facteurs de risque contribuent à l'apparition du diabète de type 2, entre autres :

- Age supérieur à 45 ans ;
- Avoir de forts antécédents familiaux ;
- Les descendances de famille ;
- Etre en puberté : les changements des taux hormonaux pendant la puberté causent une insulinorésistance et une baisse de l'action de l'insuline ;
- Avoir le syndrome des ovaires poly kystique : il s'agit d'un trouble qui comporte de nombreux symptômes, dont l'absence de menstruation, une croissance des cheveux anormale et le gain de poids ;
- L'accouchement d'un bébé d'un poids élève ;
- Des antécédents d'un diabète gestationnel ;
- L'usage de certains médicaments ;
- Des désordres mentaux ;
- Un pré-diabète ou une anomalie de la glycémie à jeun

I.4 Organisation anatomique et histologique du pancréas

I.4.1.Anatomie du pancréas

Le pancréas humain est un organe rétro péritonéal de la partie supérieure de l'abdomen qui, sur en moyenne, pèse entre 100 et 150 g **(Leung ,2010).** Le pancréas d'un humain adultea un volume moyen de 72 cm 3 (parenchyme - 44 cm 3, graisse - 28 cm 3) , mesure 12 à 20cm de longueur, 3 à 5 cm de hauteur et 1 à 3 cm de largeur . La forme du le pancréas est allongé, ressemblant à un crochet ou à un marteau **(Henry et al.,2018).** Le pancréas humain est un organe solitaire bien défini. Macroscopiquement, il peut être divisé en 4 parties principales : la tête, le col, le corps et la queue **(figure2) .**

Tête : Plate, avec avant et arrière. En avant près du pylore et du côlon transverse, en arrière près du hile et du bord médial rein droit.

Le col : 1,5 à 2,0 cm de long. Il est partiellement recouvert antérieurement par le pylore et s'étend vers la droite jusqu'à l'origine de l'artère pancréatico-duodénale supérieure antérieure de l'artère gastroduodénale.

Le corps : la surface antérieure du corps du pancréas est couverte par le Double couche de péritoine de la bourse épiploïque qui sépare l'estomac du pancréas. En arrière, le corps est lié à l'aorte, l'origine du supérieur artère mésentérique, le cru gauche du diaphragme, le rein gauche.

La queue : du pancréas est relativement mobile ; son extrémité dans la plupart des cas atteintle hile de la rate. Avec l'artère splénique et l'origine de la veine splénique.

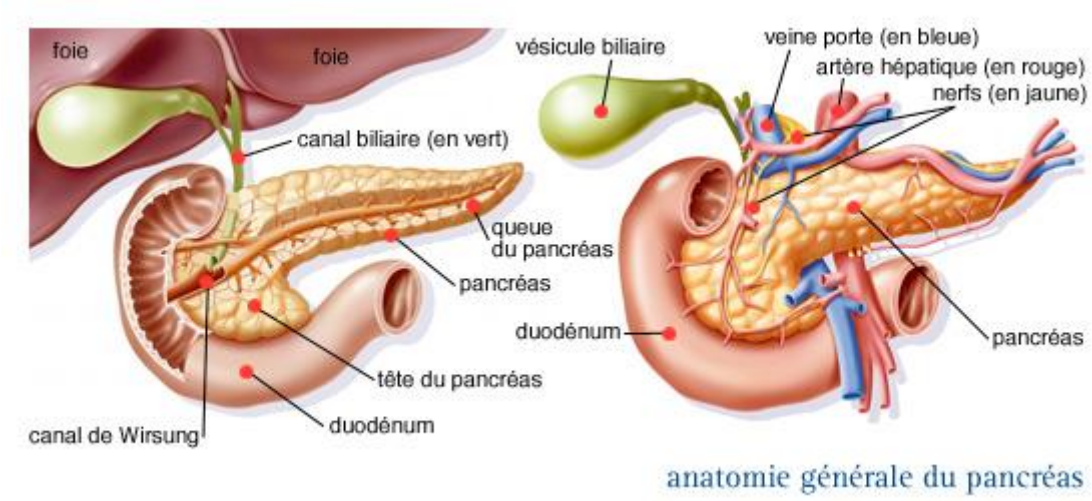


Figure 2 : Schéma de l'anatomie de pancréas (Céline Savoye,2015)

I.4.2 Histologie du pancréas

Le pancréas est une glande volumineuse**,** entourée d'une fin tissue conjonctive aréolaire qui donne naissance à de fins sept séparant les lobules. La partie exocrine du pancréas est constituée par des acini sécrétoires serrés les uns contre les autres et se réunissant en un système de canaux très ramifiés. La plupart des sécrétions s'écoulent dans le canal pancréatique principal. Et la partie endocrine est constituée de structures cellulaires organisées en amas appelées les ilots de Langerhans (**figure 3).**

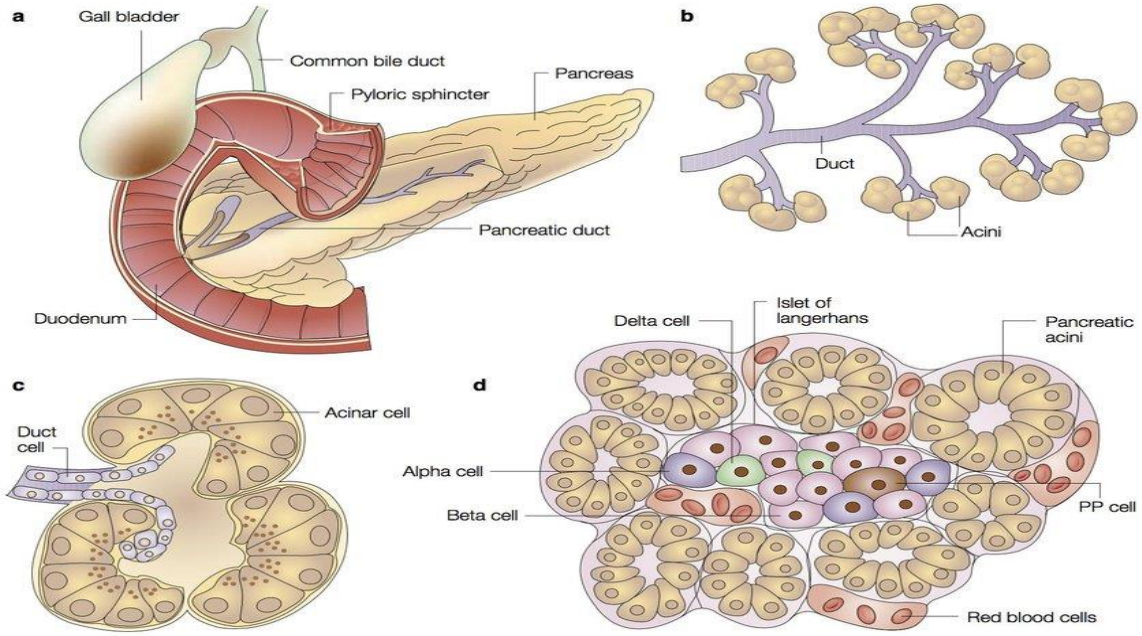


figure 3 : Aspects histologiques du pancréas ((Ilaria Cascone & José Courty octobre 2017)

I.5 Sécrétion pancréatique

La sécrétion pancréatique est caractérisée par deux types de sécrétions : exocrines et endocrines ; les sécrétions pancréatiques exocrines sont des sécrétions des enzymes responsables de la digestion. Quand la fonction endocrinienne est représentée par la régulation de la glycémie **(Morisset, 2008). (Figure 4)**

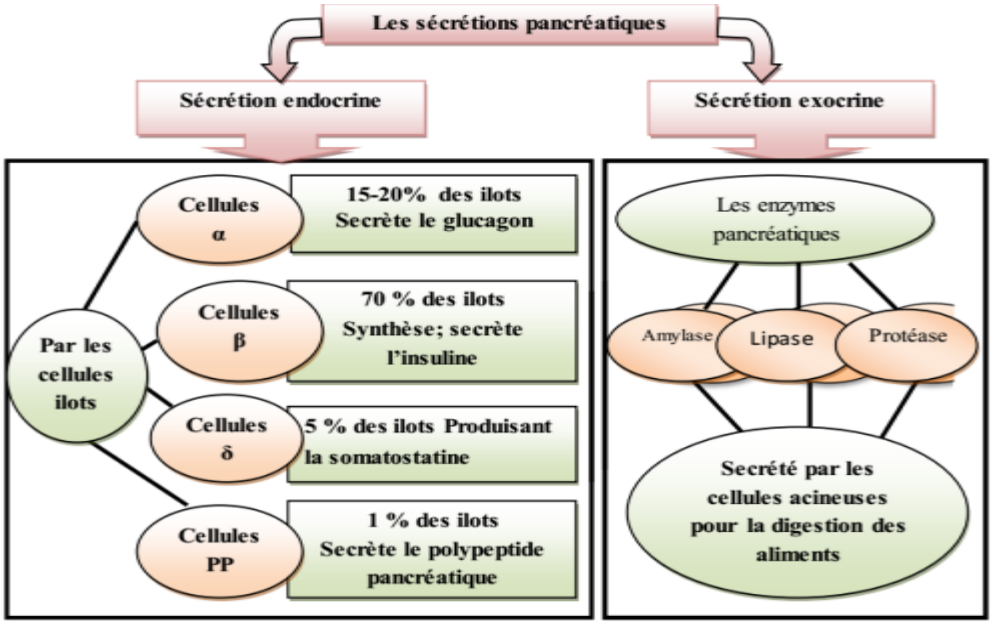


Figure 4 : Les sécrétions pancréatiques exocrines et endocrines (Morisset, 2008)

I.6 physiologie du pancréas endocrine

Le tissu endocrine est organisé en petits groupes de cellules appelés îlots de Langerhans.

Ces îlots sont constitués de plusieurs types cellulaires parmi lesquels les cellules β, α, δ, ε et PP **(Magnan and Ktorza 2005)** . Ces structures sont hautement vascularisées et innervées, permettant le contrôle de la sécrétion et le passage des hormones dans la circulation sanguine.

- Les cellules β sont majoritaires (75%) et produisent l'insuline (hormone hypoglycémiante)
- Les cellules α (20%) produisent le glucagon (hormone hyperglycémiante),
- Les cellules δ produisent la somatostatine (hormone régulatrice de la sécrétion des deux hormones précédentes et l'inhibition des hormones gastro-intestinales),
- Les cellules ε produisent la ghréline (antagoniste de la lptine)
- Les cellules polypeptide pancréatique sécrétant le polypeptide pancréatiqu (diminution des sécrétions exocrines). **(Colombet 2011) .**

I.6.1.Insuline

I.6.1.1 Structure de l'insuline

L'insuline est un peptide bien défini avec une séquence d'acides aminés et des **caractéristiques** structurelles connues. L'hormone est constituée de deux chaînes peptidiques distinctes, la chaîne A (21 acides aminés) et la chaîne B (30 acides aminés) liées par une liaison disulfure (**Ladisch et Kohlmann, 1992)** .(figure 05)

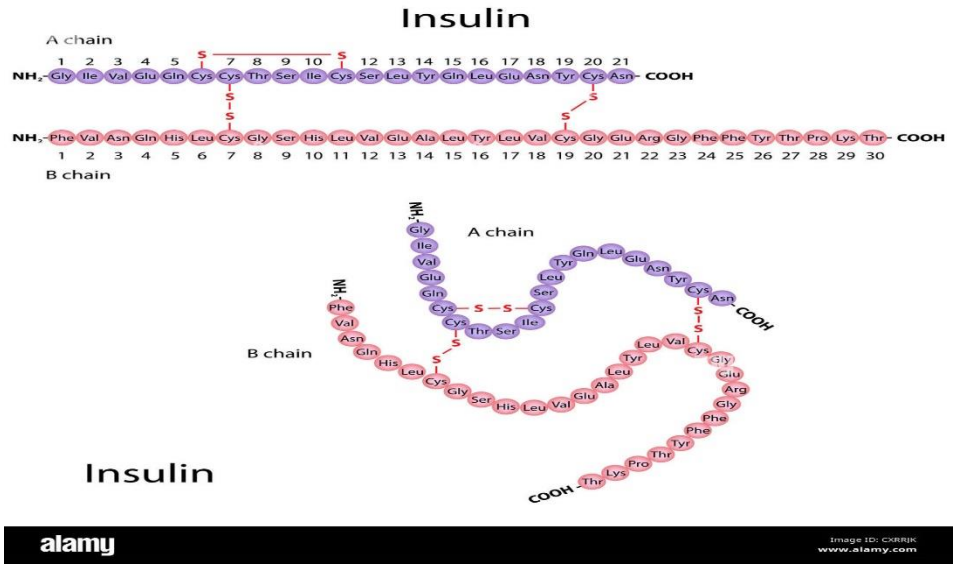


Figure 5 : Structure de l'insuline (Alila Medical Images / Alamy Banque D'Images)

I.6.1.2. Biosynthèse de l'insuline

La production d'insuline dans les cellules β pancréatiques est régulée par de nombreux mécanismes, mais est principalement stimulée par le glucose. Le gène de l'insuline (INS) code pour une seule chaîne de pro hormone :

Préproinsuline ; Au cours de la traduction, la séquence signal de cette hormone immature est clivée dans le réticulum endoplasmique, donnant la molécule de proinsuline. Proinsuline dans le réticulum endoplasmique. Il est ensuite transporté vers l'appareil de Golgi, où il est stocké dans des vésicules de sécrétion. La proinsuline subit un clivage final au niveau de ces vésicules, produisant de l'insuline équimolaire et un effluent pancréatique de peptide C.

Une fois la biosynthèse terminée, l'insuline est stockée dans des granules de cellules β matures avec une quantité équimolaire de peptide C jusqu'à ce qu'elle soit sécrétée dans le sang (Figure 6) **(ROMLI, 2016).**

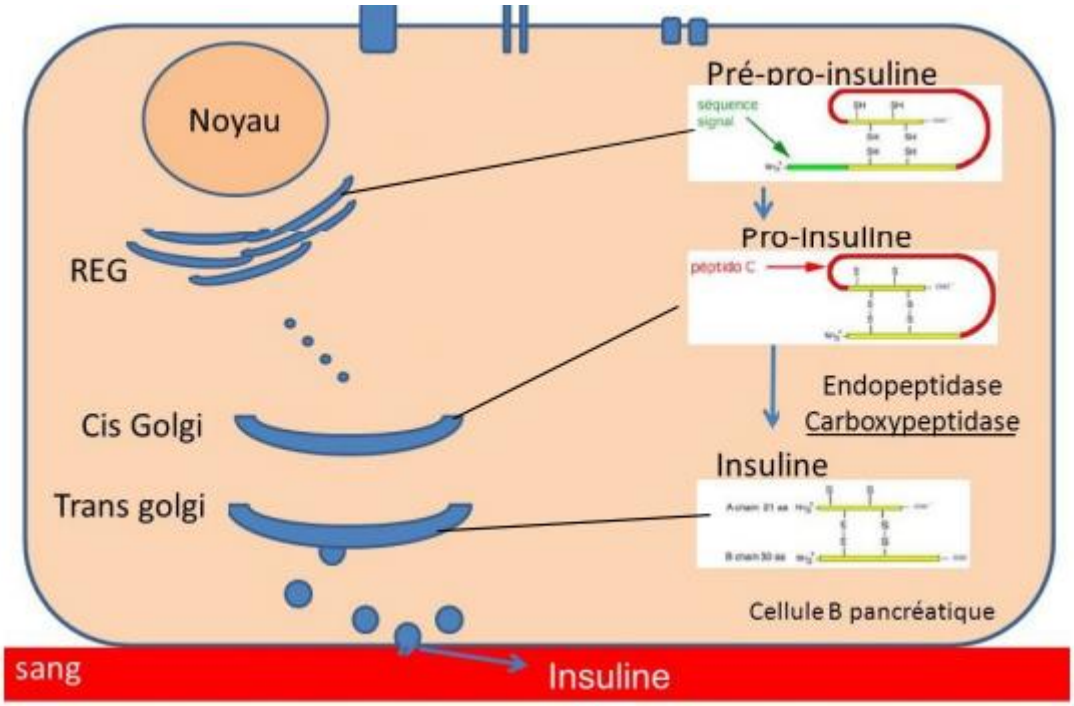


Figure 6 : La synthèse de l'insuline (Magan et Ktorza,2005)

I.6.1.3. Libération de l'insuline

La sécrétion d'insuline par les cellules β dans les îlots de Langerhans est principalement régulée par l'entrée du glucose via ses transporteurs, l'augmentation de la production d'ATP et la diminution du rapport ADP/ATP conduisant à la fermeture du canal K + dépendant de l'ATP. La fermeture entraîne une dépolarisation de la membrane, une ouverture du canal calcique

dépendant de la tension, un influx intermittent de Ca2+, une augmentation de la concentration cytoplasmique de Ca2+ et une stimulation de la sécrétion d'insuline. Le métabolisme du glucose peut également affecter les canaux calciques et amplifier l'efficacité du Ca2+ sur les systèmes effecteurs sécrétoires par le biais de divers signaux. Le tolbutamide et d'autres sulfonylurées stimulent la sécrétion d'insuline en fermant les canaux K+ sensibles à l'ATP, alors que le diazoxide inhibe la sécrétion en ouvrant ces canaux **.**

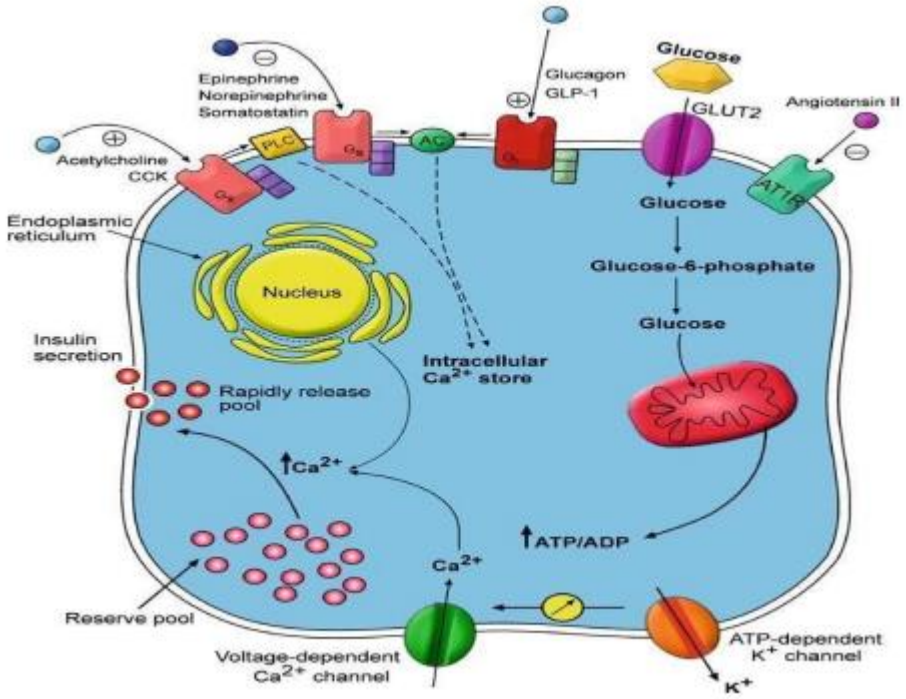


Figure 5 : Mécanisme de sécrétion de l'insuline (Thevis et al., 2009)

Une fois sécrétée par la cellule bêta pancréatique, l'insuline circule dans le **sang** avec une demi-vie d'environ 12 minutes. De nombreux tissus et organes expriment des récepteurs d'insuline et initient diverses actions **(Thevis et al., 2009)** .

I.6.1.4 .Les organes cibles de l'insuline

I.6.1.4.1 .Le rôle de l'insuline sur le foie

Réduit la libération de glucose hépatique. L'insuline régule la production hépatique de glucose par de multiples mécanismes. L'insuline se lie directement à ses récepteurs hépatiques, provoquant une réduction rapide de la glycogénolyse. De plus, l'insuline peut indirectement supprimer la production hépatique de glucose de plusieurs manières, y compris la réduction des

acides gras libres circulants et du glycérol en raison de l'inhibition de la lipolyse, de l'inhibition de la sécrétion de glucagon **(Edgerton, 2017).**

I.6.1.4.2.Muscles et insuline

Le muscle squelettique est quantitativement le tissu le plus important impliqué dans l'homéostasie du glucose car il capture environ 80 % du glucose ingéré **(Warram et al. 1990).**

Au niveau du muscle squelettique, les myocytes répondent à l'insuline de manière très similaire aux hépatocytes. Le glucose dans le sang pénètre dans les cellules musculaires et y est stocké sous forme de glycogène, qui constitue la réserve énergétique locale pour l'activité musculaire. **(Prakash et al. 2007).**

I.6.1.4.3. Rôle de l'insuline dans le métabolisme des protéines

L'insuline est responsable du maintien de l'équilibre azoté. Il exerce des effets anabolisants sur les muscles et le foie par deux voies : - Stimulation de la synthèse protéique à partir des acides aminés plasmatiques (effet dépendant de l'AMP cyclique) ; inhibition du catabolisme protéique (réduction de la synthèse de l'urée) et gluconéogenèse des acides aminés glycogéniques **(MASSIK, 2008)**

I.7. Diabète de type 2

La forme « courante » du diabète de type 2 est une maladie multifactorielle. L'hyperglycémie est due à une diminution de l'absorption du glucose (résistance à l'insuline) et à une production excessive de glucose par le foie**.** Lorsque le pancréas ne produit plus assez d'insuline ou que l'organisme ne l'utilise plus, il produit : une sécrétion insuffisante (sécrétion d'insuline) et des effets anormaux de l'insuline sur les tissus ciblent ; des tissus musculaires et adipeux (résistance à l'insuline) peuvent être associés **(Guillausseau et al.,2005).**

I.7.1 les facteurs de risques de diabète de type 2

Le DT2 est une maladie multifactorielle complexe causée par l'interaction de facteurs modifiables et non modifiables.

I.7.1.1 les facteurs de risque modifiables

I.7.1.1. 1 Age

La prévalence du diabète de type 2 augmente avec l'âge quelle que soit la population étudiée(Figure8).

. Actuellement, la tranche d'‟âge la plus touchée par le diabète était comprise entre 52 et 62 ans **(Risasi et al.,2021).**vieillir compte Facteurs de risque de développement du diabète de type 2 dus à une résistance accrue à l'insuline et à une diminution de la sécrétion d'insuline **(Archambeaud et Fougere., 2017)**



Figure 8 : Nombre estimé de personnes atteintes de diabète au niveau mondial et par âge en (2017 et 2045) (“ATLAS DU DIABETE DE LA FID” 2017).

I.7.1.1.2 Obésité

L'obésité, définie comme une augmentation excessive de la masse grasse corporelle, dont la proportion peut affecter l'état de santé **(BOIRIE. ,2009),** est une épidémie associée à de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire, tels que le diabète, L'obésité abdominale, en particulier, est de loin le facteur le plus important dans le développement du diabète de type 2 et joue donc un rôle majeur via la résistance à l'insuline, qui augmente le risque de DNID avec une capacité de sécrétion d'insuline réduite. L'île de Langerhans. En effet, l'insulino-résistance tissulaire et l'homéostasie du glucose sont maintenues au détriment d'une augmentation de la sécrétion d'insuline.

Lorsque les cellules bêta ne peuvent plus augmenter la production d'insuline, la glycémie augmente. De plus, le tissu adipeux produit et sécrète de l'IL-6, du TNFα et d'autres cytokines impliquées dans les processus inflammatoires qui augmentent la résistance à l'insuline. Chez les personnes obèses, la production de cytokines est augmentée, ce qui interfère

avec l'action antilipolytique de l'insuline et conduit à une résistance à l'insuline dans le tissu adipeux **(Bertière et al. 2005).**

Une analyse multifactorielle des facteurs de risques de DT2 montre que le risque de DT2 augmente proportionnellement avec l'augmentation de l'indice de masse corporelle (l'IMC) **(Duclos, Sanz, and Gautier 2010).**

La plupart des personnes atteintes de diabète de type 2 ont un IMC supérieur à la normale, qui est un facteur de risque majeur du diabète. Le surpoids et l'obésité ont été évalués en calculant l'indice de masse corporelle (IMC = poids/taille [kg/m2]) et en utilisant la classification de l'OMS **(Abda et al. 2019).**

I.7.1.1.3 Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique est caractérisé par un spectre d'anomalies physiologiques et biochimiques asymptomatiques qui peuvent coexister avec des facteurs génétiques et acquis **(Junquero et Rival.,2005**) .

Le syndrome métabolique est l'entité qui regroupe chez un même individu de multiples anomalies métaboliques, chacune prédisposant au risque cardiovasculaire. Hypertriglycéridémie, faible cholestérol HDL, glycémie à jeun élevée et obésité centrale selon la FID **(Table 2) (Delarue et al.,2006)**

Table 2 : Définition du syndrome metabolique selon la FID (Federation Internationale du Diabete) (Diabétologie 2014)

TABLEAU. DÉFINITION GLOBALE DU SdM SELON LA FID[3]	
OBÉSITÉ ABDOMINALE : tour de taille* (En Europe) : ≥ 94 cm H ; ≥ 80 cm F + 2 DES CRITÈRES SUIVANTS	
Taux élevé de TG :	≥ 1,7 mmol (150 mg/dl) ou traitement spécifique
Faible taux de HDL-C :	< 1,03 mmol/l (40 mg/dl) H ou traitement spécifique < 1,29 mmol/l (50 mg/dl) F
HTA :	TA ≥ 130/85 mmHg ou traitement spécifique
Glycémie élevée :	G à jeun ≥ 5,6 mmol/l (100 mg/dl) ou diagnostic de diabète

I.7.1.1.4 Sédentarité :

La recherche a montré qu'un comportement sédentaire prolongé peut avoir des conséquences physiologiques dangereuses pour la santé humaine, notamment le risque de développer un diabète de type 2 et un ralentissement du métabolisme des lipides et du glucose. **(Armstrong and McManus 2010)**

I.7.1.1.5 Grossesse/diabète gestationnel

La DG est un type de diabète qui affecte généralement les femmes enceintes au cours de leurs deuxième et troisième trimestres. La DG survient lorsque le placenta produit des hormones qui réduisent l'action de l'insuline (résistance à l'insuline), entraînant une insensibilité à l'insuline (également connue sous le nom de résistance à l'insuline).

Selon l'OMS, un test oral de tolérance au glucose est recommandé pour dépister le DG entre 24 et 28 semaines de gestation **(ATLAS DU DIABETE DE LA FID" 2017).**

I.7.1.1.6 Tabagisme

De nombreuses études observationnelles se sont concentrées sur la relation entre le tabagisme (qu'il s'agisse de tabagisme actif ou d'arrêt) et l'incidence du diabète de type 2 et la sensibilité à l'insuline, et si l'arrêt du tabac améliore le contrôle glycémique chez les personnes atteintes de diabète de type 2 **(Pierre.,2010).**

La nicotine, l'une des principales substances bioactives présentes dans les cigarettes et l'un des additifs les plus consommés, se lie aux récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine et est présente dans tous les neurones et organes non neuronaux ou viscéraux. Dans de nombreux tissus métaboliques, y compris les îlots pancréatiques, le tissu adipeux, les macrophages, le foie et les muscles squelettiques. Il a été démontré que la nicotine modifie l'homéostasie du glucose, ce qui suggère que cet additif joue un rôle important dans le développement du DT2 ; il augmente rapidement la glycémie car il stimule la nicotine dans les neurones postganglionnaires sympathiques des récepteurs cholinergiques des ganglions de la chaîne sympathique. Les fibres postganglionnaires des nerfs sécrétant du glucose libèrent de la norépinéphrine au contact des hépatocytes, qui produisent très rapidement du glucose à partir du glycogène **(Maddatu et al., 2017)**

I.7.1.1.7 Alimentation

Les facteurs alimentaires les plus importants menant au diabète sont une forte consommation d'acides gras saturés, des aliments à index glycémique élevé et une faible consommation de produits à base de céréales complètes**.**

La qualité de la composition de l'alimentation, en particulier la présence d'un index glycémique élevé, les régimes riches en acides gras et pauvres en fibres doublent le risque de diabète, et les personnes souffrant d'addiction alimentaire consomment plus et plus d'aliments

transformés, ainsi que des aliments riches en graisses ou en graisses. Aliments riches en sucre **(Cathelain et al., 2016)** .

Il existe plusieurs médiateurs plus ou moins directs du lien entre alimentation et diabète de type 2, qui conduisent à l'insulino-résistance ou à la perte de cellule bêta : La prise de poids induit une résistance à l'insuline. En revanche, les avantages métaboliques d'un régime de type méditerranéen ont été démontrés : réduction du poids corporel, du tour de taille, de la glycémie, de l'HbA1c, de l'insulinémie, de l'amélioration de la sensibilité à l'insuline et des taux de lipides sanguins. . D'autre part, les grains entiers, les fruits et les légumes sont des sources de nombreux micronutriments : fibres, minéraux, vitamines, lignanes et autres composés phytochimiques. Ces ingrédients ont des effets sensibilisants à l'insuline **(Lettre & Bihan, 2011) .**

I.7.1.1.8 Sommeil

L'équilibre du diabète semble dépendre de la durée du sommeil. Le diabète n'est pas bien contrôlé lorsque le sommeil est court, mais un sommeil plus long n'est pas toujours bénéfique si la qualité du sommeil est altérée **(Viot-Blanc 2010) .**

Cependant, les effets de la pollution lumineuse, qui entraînent une diminution de la sécrétion de mélatonine, sont actuellement liés au développement de plusieurs conditions métaboliques, à savoir le cancer et le diabète **(McMullan et al. 2013) .**

Le sommeil est un régulateur important de la glycémie et toutes les perturbations de notre environnement, en particulier dans la société moderne, peuvent augmenter le risque de DT2 **(Scheen and Paquot 2012).**

I.7.1.1.9 Hormones et médicaments

La prise de certains médicaments, tels que les contraceptifs oraux ; de nombreux contraceptifs hormonaux sont associés à des modifications du métabolisme des glucides. Ces changements comprennent une altération de la tolérance au glucose et une résistance accrue à l'insuline, le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires. Peut contenir des facteurs de risque Ces préoccupations sont principalement associées aux contraceptifs oraux contenant des œstrogènes

I.7.1.2 les facteurs de risques non modifiables

I.7.1.2.1 Facteurs de risque génétique

Il ne fait aucun doute qu'il existe une prédisposition génétique au développement du diabète de type 2, on retrouve à l'anamnèse familiale des antécédents de diabète de type 2 chez des parents du premier degré, ascendants (notamment la mère) **(Cheen, Aquot, and Andrain 2002**).

Plusieurs études suggèrent que des facteurs génétiques et environnementaux sont impliqués dans l'étiologie de la maladie. Le risque ménage est le risque relatif de développer un DT2 chez les individus des ménages touchés **(Mills et al. 2004**).

Si l'un de vos parents est diabétique, le risque de développer un diabète est de 40 % ; si les deux parents sont atteints, le risque atteint 70 % **(Jesus cardenas ,2015).**

Des études sur des jumeaux identiques ont montré que si une personne est atteinte de diabète sucré non insulino-dépendant (IDDM), 90 % du temps, l'autre est également atteinte de diabète, soit en raison d'un trouble génétique associé au développement du pancréas et à une mutation de stockage et ou libération d'insuline **(Grant, Moore, and Florez 2009**).

I.7.2 Physiopathologie de DT2

La physiopathologie commune du diabète de type 2 est représentée dans la figure 09.

Deux mécanismes principaux ont été préservés : les altérations de l'insulino-résistance et l'insulino-résistance. Le premier est le déterminisme génétique et le second s'explique par l'environnement (sédentarité, suralimentation et mauvaise qualité nutritionnelle)(**Raverot et Chevallier, 2019) .**

Trouble de la sécrétion des hormones pancréatiques (insuline et glucagon), diminution de la sécrétion et de la qualité de l'insuline, augmentation de la sécrétion de glucagon. **(Grimaldi, 2001).**

Réduction de la réponse à l'un des effets physiologiques de l'insuline (principalement le métabolisme du glucose ou des lipides) : la résistance à l'insuline.

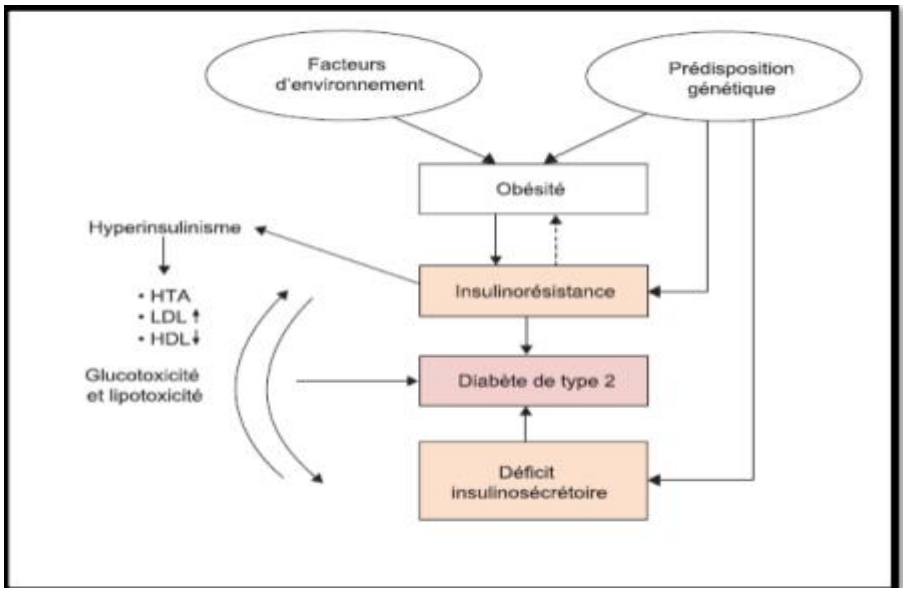


Figure 9 : Physiopathologie de la forme commune du diabète de type 2 (80 % des cas) (Raverot et Chevallier, 2019)

I.7.3 Mécanisme de l'insulinorésistance

Dans des conditions d'excès énergétique chronique, les adipocytes présentent une hypertrophie associée à une augmentation de leur teneur en triglycérides. Cette hypertrophie s'accompagne de la sécrétion de molécules, telles que la protéine 1 chimioattractante des monocytes (MCP-1), qui favorisent le recrutement des macrophages. L'infiltration de macrophages confère alors des caractéristiques d'inflammation du tissu adipeux avec une sécrétion accrue de cytokines pro-inflammatoires telles que le facteur de nécrose tumorale α (TNF). Ainsi, l'adaptation du tissu adipeux en réponse à une surcharge énergétique conduit à la libération de grandes quantités d'AGNE dans la circulation et à la sécrétion de molécules pro-inflammatoires à effets à la fois paracrines et endocrines. Ces modifications du profil sécrétoire du tissu adipeux au cours de l'obésité sont responsables de deux mécanismes impliqués dans le développement de l'insulinorésistance musculaire : la lipotoxicité et l'inflammation. (**BARQUISSAUet al.,2011).**

1.7.3.1. La lipotoxicité

L'accumulation de lipides intramusculaires est positivement corrélée à la résistance musculaire à l'insuline. Parmi les métabolites lipidiques capables d'induire une résistance musculaire à l'insuline, les principaux candidats sont l'acyl-CoA à longue chaîne, le diacylglycérol et le céramide. En ce qui concerne le mécanisme d'action, l'acyl-CoA à longue chaîne et le DAG affectent la sérine en activant certaines isoformes de la protéine kinase C

(PKC) via IRS-1. Enfin, les céramides antagonisent la signalisation de l'insuline en inhibant la phosphorylation de la PKB **(Jennifer Rieusset ,2017).**

1.7.3.2. L'inflammation

Le TNF-α est largement reconnu comme un acteur clé dans la physiopathologie de la résistance à l'insuline. L'un des principaux mécanismes d'action de cette cytokine est la phosphorylation des résidus de sérine IRS, qui empêche son interaction avec le récepteur de l'insuline (**Fève, B et al., 2006).**

I.7.4 Complications liées au DT2

Les problèmes vasculaires du diabète impliquent tous les vaisseaux sanguins du corps, quels que soient leur taille et les tissus qu'ils perfusent. Cette détresse est parfois cliniquement significative : on distingue habituellement les complications de la microangiopathie (rein, œil, nerfs) et Complications La microangiopathie, y compris l'athérosclérose accélérée, est quelque peu spécifique **(Nicolas et Philippe, 2015).**

I.7.4.1 Les complications micro vasculaires

I.7.4.1.1 La Rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique, complication grave du diabète de type 2 et première cause de cécité avant 65 ans, est associée à trois paramètres : le contrôle glycémique, les facteurs de risque cardiovasculaire et la durée du diabète. Pour le prévenir, il est recommandé de mettre en place des contrôles de routine **(Soci 2020),** car il s'agit de la complication la plus cachée du diabète. La rétinopathie touche 2% des diabétiques dans les pays développés **(Herbourg 2018).**

Elle est la conséquence d'une hyperglycémie chronique, mais son évolution est également influencée par l'équilibre tensionnel et, dans une moindre mesure, par les lipides.

I.7.4.1.2 La néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique (néphropathie diabétique, ND) joue un rôle important, représentant environ 30% des patients diabétiques selon les recherches. Sa survenue et son développement sont influencés par des facteurs génétiques et environnementaux **(Bouenizabila et al. 2015)**

Chaque rein est constitué d'environ 1 200 000 glomérules ; ils jouent un rôle important dans la filtration du sang et le passage de l'eau et des composés de faible poids moléculaire dans les voies urinaires. Une grande partie est réabsorbée et le reste forme de l'urine. Lorsque les glomérules sont touchés, on parle de glomérulopathie. Ensuite, nous avons remarqué une augmentation de l'albumine dans l'urine, qui a progressivement augmenté et a indiqué une

diminution de l'activité de filtrage rénal. C'est ce qu'on appelle l'insuffisance rénale (Herbourg 2018)

I.7.4.1.3 La Neuropathie diabétique

Le diabète est la cause la plus fréquente de neuropathie. La neuropathie périphérique diabétique est définie comme une atteinte du système nerveux périphérique et/ou autonome qui ne peut être expliquée que par une maladie diabétique **(Zahi et al., 2015),** qui altère la qualité de vie des patients diabétiques **(Oueslati et al., 2018)**) le traitement de la neuropathie diabétique repose principalement sur le contrôle de la glycémie **(Dive et al., 2005)**

I.7.4.1.4 les complications cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de décès et d'invalidité chez les personnes atteintes de diabète. Chez ces derniers, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, l'hyperglycémie et d'autres facteurs de risque augmentent le risque de complications cardiovasculaires **(Ake-Tano et al., 2017) .**

I.7.4.2 Les complications macro vasculaires

L'athérosclérose est la complication la plus importante du diabète et le diabète est un facteur de risque important pour les maladies cardiovasculaires. L'athérosclérose se développe plus rapidement et plus tôt chez les diabétiques que chez les non-diabétiques. De nombreux facteurs de risque cardiovasculaire sont répandus chez les personnes atteintes de diabète, mais ces facteurs n'expliquent pas entièrement l'incidence accrue des maladies cardiovasculaires. Bien que l'identité d'autres facteurs contribuant à l'augmentation de l'athérosclérose chez les patients diabétiques soit inconnue, il serait certainement utile de se concentrer sur le rôle des lipoprotéines glyquées et de l'hyperinsulinisme. Lors de la prise en charge des personnes atteintes de diabète, il est important de se concentrer non seulement sur le contrôle glycémique, mais également sur les facteurs de risque cardiovasculaire tels que la dyslipidémie et l'hypertension **(Polovina and Potpara, 2014) .**

La pathogénie des complications macroscopiques implique trois facteurs principaux :

1. Les anomalies lipidiques (notamment les modifications quantitatives et qualitatives des lipoprotéines).
2. Les anomalies hémostatiques (thrombocytose et état procoagulant).

3. Les modifications de la paroi (épaississement de la paroi vasculaire et perte de compliance).

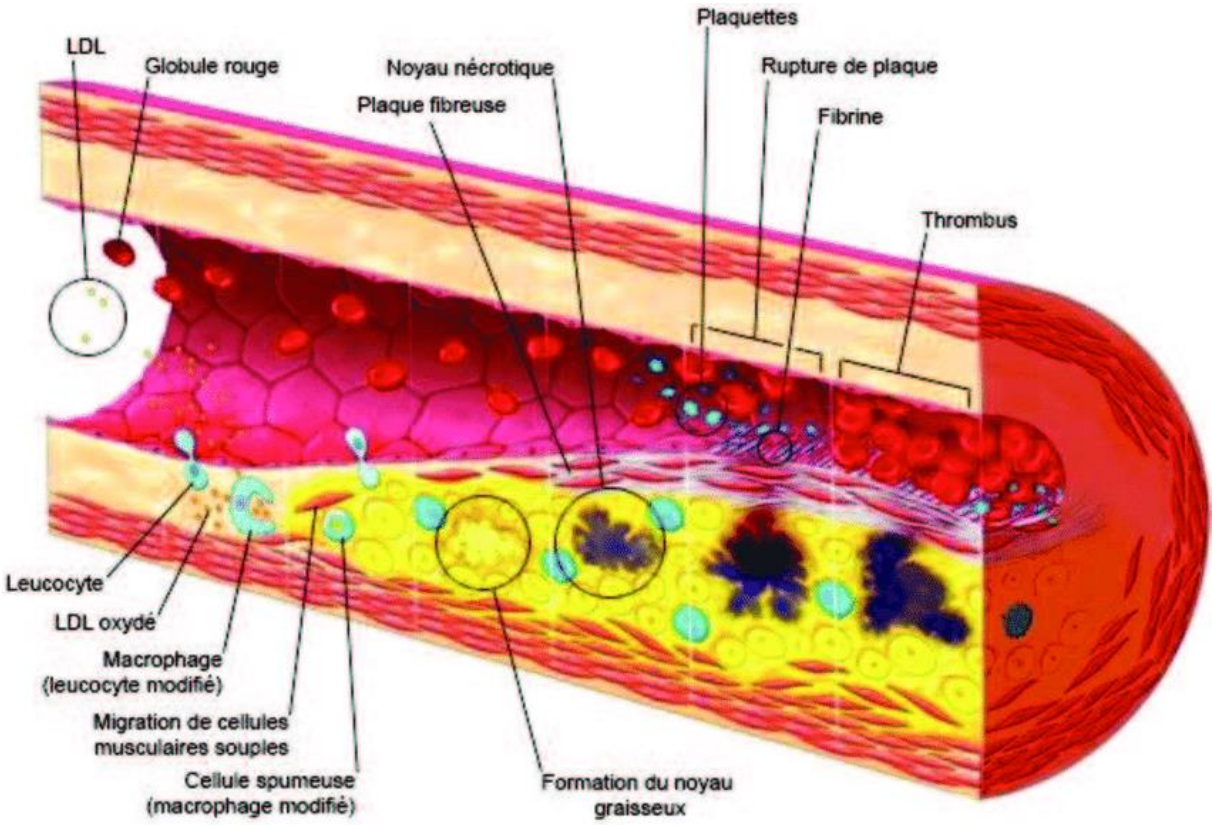


Figure 10 : Schéma illustratif d'une plaque d'athérosclérose (D'après J. DIEBOLD Anatomie pathologique générale)

I.8. La prise en charge de DT2

I.8.1 Les mesures hygiéno-diétiques

Le traitement du diabète vise à éviter ou à retarder les complications associées à la progression de la maladie en contrôlant la glycémie et en évitant l'hyperinsulinémie. Les médicaments seuls ne suffisent pas, un mode de vie sain est également nécessaire, en particulier une activité physique régulière et une alimentation équilibrée

I.8.1.1 Activité physique

L'activité physique régulière est depuis longtemps recommandée aux personnes atteintes de diabète. Il améliore les anomalies du syndrome métabolique : augmente la sensibilité à l'insuline, réduit la masse grasse, modifie le profil lipidique, réduit l'athérosclérose, augmente la fibrinolyse, abaisse la tension artérielle et réduit l'incidence du diabète de type 2. **(Zaharieva et al., 2017)**

Une activité physique telle que des promenades de 30 minutes 3 fois par semaine est suffisante

I.8.1.2 Prise en charge nutritionnelle

La plupart des personnes atteintes de diabète de type 2 sont en surpoids ou obèses. Un régime modérément calorique est alors recommandé. Perdre environ 5 à 10 % de votre poids corporel peut entraîner un meilleur contrôle de la glycémie, parfois même des mois, voire des années sans médicament. L'objectif de perte de poids est de 2 à 4 kg/mois. Cela permet une baisse progressive et durable de la glycémie dans le temps **(Bories et Bories 2012)** .

La prescription diététique individualisée doit s'inscrire dans un plan nutritionnel négocié avec le patient, prenant en compte les goûts et les habitudes de chaque patient tout en respectant les glucides, l'équilibre protéique entre lipides et graisses, dans le cadre d'une approche pédagogique réaliste et progressive. **(Scheen et Paquot 2012).**

I.8.2 .Le traitement médicamenteux

Des médicaments peuvent être nécessaires lorsque les règles d'hygiène de vie et d'activité physique ne sont pas respectées ou sont insuffisantes. Ces médicaments agissent selon différents mécanismes d'action : augmentation de la sensibilité périphérique à l'insuline, diminution de l'absorption du glucose ou augmentation de la sécrétion d'insuline. Plusieurs classes d'antidiabétiques sont utilisées :

I.8.2.1 Les antidiabétiques oraux

Le traitement du diabète de type 2 doit toujours commencer par une monothérapie. Cependant, si la maladie n'est pas suffisamment contrôlée, il est nécessaire de passer d'abord à la bithérapie puis à la trithérapie.

Il existe différentes classes d'antidiabétiques oraux : les médicaments de l'insulino-résistance (biguanides et glitazones) et les médicaments de la sécrétion d'insuline (sulfamides ou sulfonylurées hypoglycémiants, glinides et inhibiteurs de l'alpha-glucosidase).

I.8.2.1.1.Les biguanides

I.8.2.1.1.1. Metformine

La metformine (1,1-diméthylbiguanide) est le médicament biguanide le plus célèbre et actuellement le seul répertorié aux États-Unis, au Royaume-Uni, au Canada et en Australie pour le traitement du diabète sucré non insulino-dépendant **(Wang et al ., 2018) .**

La metformine est utilisée comme hypoglycémiant oral, utilisé pour le traitement de diabète sucré de type 2 depuis plus de 50 ans.

L'effet hypoglycémiant de la metformine résulte d'une réduction de la gluconéogenèse hépatique entraînant une baisse de la production hépatique de glucose, anormalement élevée au cours du diabète de type 2 **(Viollet et al ., 2012).**

I.8.2.1.1. 2. Glitazone

Les glitazones (également appelées thiazolidinediones) abaissent la glycémie (**Meier, 2016).**

La thiazolidinedione (TZD) est le deuxième médicament spécifiquement destiné au traitement de la résistance à l'insuline .Ils augmentent l'absorption et l'utilisation du glucose dans les cellules musculaires et adipeuses et diminuent la gluconéogenèse hépatique **(Harold, 2019).**

I.8.2.1.1.3.Les sulfamides hypoglycémiants ou sulfonylurees

Les sulfonylurées se caractérisent initialement par de forts effets hypoglycémiants et sont établies dans le traitement du diabète de type 2 depuis plus de 50 ans **(Meier, 2016).**

Ils se fixent aux cellules bêta de Langerhans en se liant aux récepteurs membranaires qui ouvrent les canaux calciques et ferment les canaux potassiques, stimulant ainsi la sécrétion d'insuline **(Bories, 2012) .**

I.8.2.1.1.4. Les glinides

Le répaglinide (Novonorm®) est la seule molécule de la famille des méglinides. Comme les sulfamides, les glinides stimulent la sécrétion d'insuline **(Bories, 2012)**

Ils agissent de manière glucose-dépendante, fermant les canaux potassiques dépendants de l'adénosine triphosphate (ATP) sur la membrane des cellules β, dépolarisant les cellules β, entraînant l'ouverture des canaux calciques, augmentant l'afflux de calcium et la sécrétion d'insuline **(Stein et al., 2012)**

I.8.2.1.1.5. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases

Ils agissent exclusivement dans le tube digestif. L'action consiste à bloquer partiellement la digestion des sucres complexes : polysaccharides et amidons **(Halimi S 2003).**

I.8.2.2 L'insulinothérapie dans le DT2

L'insulinothérapie est indiquée pour le traitement du diabète de type 2, pour le traitement initial de l'hyperglycémie sévère, après échec des médicaments oraux (les comprimés ADO ne parviennent pas à maintenir un contrôle glycémique adéquat), et pour les mesures hygiéno-diététiques. Le traitement le plus efficace pour abaisser les concentrations de glucose et d'HbA1c, **(Cernea et al., 2019).**

L'insuline peut être utilisée comme traitement de première ligne chez les patients atteints de diabète de type 2, ceux qui sont intolérants à d'autres médicaments antidiabétiques, ceux qui ont une insuffisance rénale ou hépatique avancée ou ceux qui ont un déficit primaire en cellules β **(Cahn et al. 2015).**

Le DT2 est une déficience relative en insuline dans laquelle la fonction des cellules B pancréatiques est perdue au fil du temps. Au fil du temps, la sécrétion d'insuline du patient diminue et une insuline exogène est nécessaire pour contrôler la glycémie. **(jaune,et al., 2016)** Les différents types d'insulines se caractérisent par des profils pharmacocinétiques différents, tels que leur délai d'action, leur pic et leur durée d'action, ainsi que leurs concentrations : insulines basales d'action courte et d'action rapide, insulines prandiales d'action lente. Ils peuvent être associés entre eux et avec des ADO autres que les glitazones (**Freeland, B et al ., 2016)..**

I.9. Définition de l'Apithérapie

L'APITHÉRAPIE, ou "thérapie par les abeilles" (du mot latin "apis" qui signifie abeille) est l'utilisation médicale des produits fabriqués par la ruches des abeilles. Il peut s'agir de miel, de propolis, de pollen, de gelée royale et de venin d'abeille.

Selon le **Dr Stefan Stangaciu**, l'apithérapie se définit comme "l'art et la science du traitement et de la guérison holistique par l'abeille et ses produits, au bénéfice de l'humanité et de l'ensemble du règne animal".

Les thérapies impliquant l'abeille domestique existent depuis des milliers d'années et certaines sont peut-être aussi anciennes que la médecine humaine elle-même **(Ahuja, V., & el 2011)**

I.9.1. Définition de la propolis

La propolis ou "propolis" est l'un des six produits des abeilles avec le miel, la gelée royale, le pollen, la cire d'abeille et le venin d'abeille. Le nom propolis vient du grec pro (avancer) et polis (ville). La propolis est un produit complexe extrait par les abeilles mellifères (Apis mellifera) de leurs sécrétions salivaires et a montré une efficacité contre une grande variété de bactéries, virus, champignons et moisissures. Il a même été démontré qu'il s'agit d'un immunostimulant non spécifique **(Castaldo et Capasso, 2002) .**

I.9.1.2.Origine de la propolis

La propolis est un produit complexe fabriqué par les abeilles (Apis mellifera) à partir de leurs sécrétions salivaires et de résines végétales que les abeilles récoltent et mélangent avec de la cire, la composition de la propolis dépend donc en partie de la plante La zone géographique dans laquelle vivent les abeilles. Les abeilles ne produisent pas de propolis au même rythme, race d'abeilles et La sous-espèce a également une influence sur la qualité et la composition de la propolis, certaines sous-espèces produisent très peu de propolis, comme l'abeille italienne, qui produit la propolis la plus élevée. (Stefan Bogdanov et Vassia Bankova. 2016) .

En Algérie, la propolis provient de deux sous-espèces d'abeilles Apis melliferaintermissa et Apis melliferasahariensis, une espèce proche de l'abeille mellifère du sud de l'Europe.

I.9.1.3.Le rôle de la propolis dans la ruche

Les abeilles appliquent une fine couche de propolis sur les parois internes de leur ruche ou de toute autre cavité qu'elles habitent. Il est utilisé pour boucher les trous et les fissures, réparer les ruches, renforcer les bords fins des ruches et rendre les entrées des ruches étanches ou plus faciles à défendre. **(Ghisalberti E.L 1978**), également pour polir les cellules des nids d'abeilles. Les carcasses d'envahisseurs inextricables comme les lézards, les serpents et les rats sont embaumées à la propolis, protégeant ainsi la colonie d'abeilles de la flore désagréable et de la flore bactérienne des carcasses en décomposition **(Bankova et al., 2000)**. Également utilisé par les abeilles pour recouvrir les alvéoles afin d'optimiser la régulation du microclimat dans la ruche (**PROST, 2005)**

I.9.1.4.Les Caractéristiques de la propolis

I.9.1.4.1. Propriétés Organoleptiques

- Couleur : jaune, orange, verte, violette, brune, noire, dépendant de son origine.
- Odeur : la propolis possède une odore caractéristique.
- Saveur : âcre, piquante, parfois amère, qui donne une insensibilisation de la muqueuse buccale **(SAUVAGER, 2014)**

I.9.1.4.2.Propriétés physico-chimiques

- La Consistance : variable selon la température : dure et friable à 15°C, molle à 30°C et gluante et collante au-delà et fond à 60/70°C.
- La Densité est de 1.2.
- La Solubilité : très peu soluble dans l'eau, partiellement soluble dans l'alcool, l'acétone, le benzène et l'éther.

I.9.1.4.3.Les Compositions de la propolis

La composition de la propolis peut varier suivant la source végétale visitée par les abeilles. Mais d'une manière générale, la propolis recueillie dans la ruche est constituée de **(Zullkiflee et al, 2022).**:

-50à 55% de résines et baumes;

- 25 à 35% de cire
- 10% d'huiles volatiles ou essentielles;
- 5% de pollen
- 5% de matières diverses organiques et minérales.

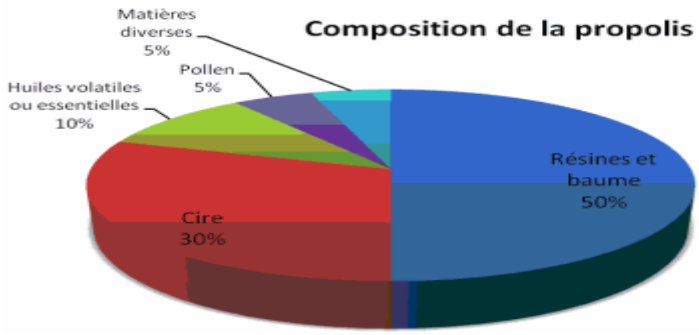


Figure 11 : Composition générale de la propolis par brute NATURATOPIA Aromathérapie & Phytothérapie

I.9.1.5.Propriétés thérapeutiques de la propolis

La propolis, substance naturelle aux propriétés thérapeutiques, a fait l'objet de nombreux articles scientifiques publiés dans des revues internationales, comme ceux portant sur ses propriétés pharmacologiques **(Banskota 2001**). Le type de propolis et sa composition détermineront les effets thérapeutiques spécifiques qu'elle offre **(Bankova V 2005).** Au cours d'un demi-siècle, d'innombrables études ont confirmé les précieuses propriétés antibactériennes,antifongiques,antivirales,antioxydants,hépatoprotectrices,immunomodulatrices et antitumorales de la propolis **(Banskota AH, Tezuka Y, Kadota S 2001).** Il est également connu pour fournir des avantages anti-inflammatoires, antiulcéreux, antiparasitaires, antiradiation et autres.

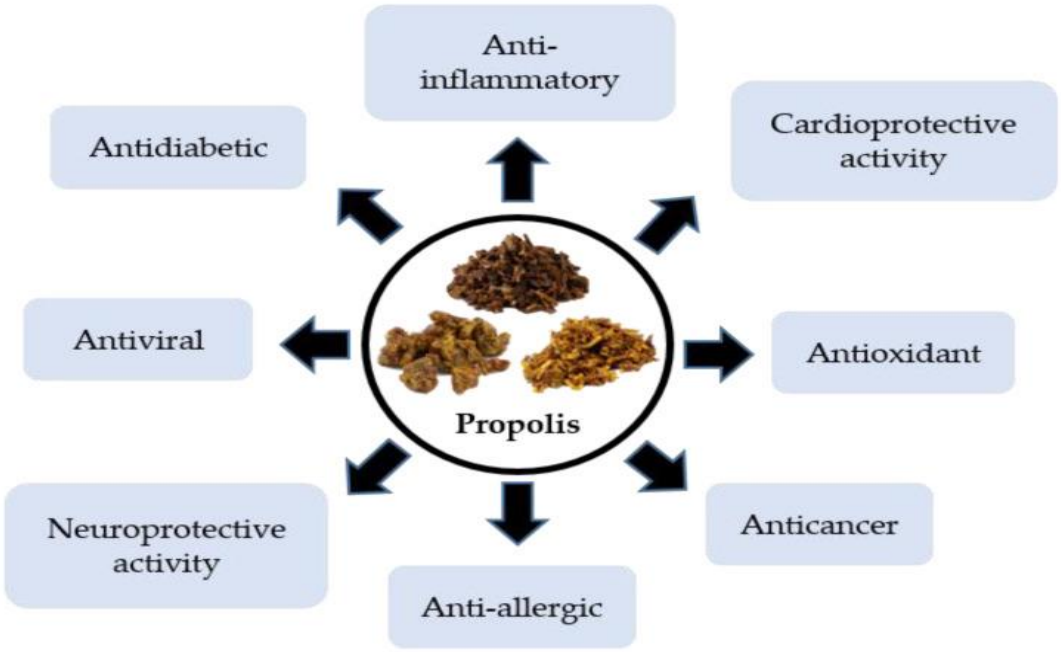


Figure 12 : les propriétés biologiques et thérapeutiques de propolis ***(Zullkiflee et al, 2022).***

I.9.1.5.1.Propriété antidiabétique

Un petit nombre d'études ont montré que la propolis, qui contient des flavonoïdes actifs en tant qu'antioxydants, anti-inflammatoires et agents de neutralisation des radicaux libres, peut avoir des valeurs thérapeutiques bénéfiques pour le traitement de maladies complexes, y compris le DT2.

En effet, la naringine, un glycoside naturel de flavanone présent dans la propolis, aurait des propriétés de type insulinique et de réduction des lipides qui réduisent à la fois la résistance

à l'insuline et l'hyperglycémie, en plus de ses propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes, anticancéreuses, antiapoptotiques.

L'apigénine et la naringine ont été administrées pour augmenter l'inhibition de l'enzyme glycogène phosphorylase et l'absorption du glucose par les cellules musculaires. Ces flavonoïdes, notamment l'apigénine, la naringine, la chrysine, la galangine, le kaempférol, la lutéoline, la génistéine et la quercétine, contribuent à réduire la concentration de glucose dans le sang, à détecter l'insuline dans les îlots ou le sérum et à empêcher la libération d'insuline.

L'utilisation de la propolis avait des effets significatifs, réduisant les niveaux de glucose sanguin, d'insuline sérique et d'hémoglobine glycosylée sérique (HbA1c) chez les patients atteints de DT2.

Il a été suggéré que la propolis pouvait influencer le métabolisme du glucose par la suppression de l'activité α-glucosidase intestinale dans la digestion des hydrates de carbone et stimuler les cellules β dans les îlots de Langerhans du pancréas, entraînant une augmentation de la sécrétion d'insuline. Zakerkish et al. Ont souligné que les patients atteints de DT2 ayant reçu une supplémentation en propolis pendant 12 semaines présentaient des taux d'insuline et une résistance à l'insuline plus faible.

En ce sens, les effets hypoglycémiques de la propolis inhibent la production de glucose à partir des glucides alimentaires, et la propolis peut réguler l'augmentation du glucose postprandial et améliorer la résistance à l'insuline.

La propolis améliore également les profils glycémiques et lipidiques des patients atteints de DT2, ce qui démontre que la propolis est un agent prometteur pour la prévention et le contrôle du diabète sucré **(Zullkiflee et al, 2022).**

I.9.1.7.Doses thérapeutiques de la propolis

Dans une utilisation chez l'Homme, la monographie de la propolis préconise la dose de 250 mg de propolis trois fois par jour pour une utilisation orale antibactérienne, 10mL de propolis à 0.2-10% pour des bains de bouche, des crèmes à 5% contre les cervicites aiguës, ainsi qu'une forme contenant 3% de propolis contre l'herpès génital dans le cadre d'un traitement topique. Dans le cadre d'une vaginite, il est conseillé d'utiliser un lavage à la propolis aqueuse à 5% **(Nelsen J .2007).**

I.9.2.1. Définition de Pollen

Le pollen d'abeille, communément appelé "poussière vivifiante", est l'agglomération du pollen, du nectar et de la salive des abeilles, et constitue la nourriture de toutes les étapes du développement de la ruche. **(Almeida-Muradian et al., 2005)**. La collecte de ce produit naturel est un développement relativement nouveau qui s'appuie fortement sur le concept de base consistant à racler le pollen des pattes des abeilles lorsqu'elles entrent dans la ruche**. (Feás et al., 2012).**

I.9.2.2.Origine de Pollen

Les grains de pollen sont les gamétophytes mâles des angiospermes : ils forment Dans les deux cellules polliniques situées dans l'anthère, à l'extrémité de l'étamine. Chaque site a deux anthères, qui contiennent et protègent les cellules mères des microspores. Ceux-ci sont produits après la méiose **et** la mitose pollen. **(Raven et al., 2007)**. La zone de moindre résistance située entre les ruptures Les anthères de la même cellule permettent à la libération des grains de pollen d'atteindre Mature **(Gharbi, 2011).**

I.9.2.3 Rôle de pollen dans la ruche

Les abeilles butinent les fleurs afin d'assurer leur survie et celle de leurs larves **(Romain et al,2006)**. Le pollen est indispensable pour le développement de certains organes internes des ouvrières. Des quantités substantielles de protéines sont nécessaires car les contenus en protéines des glandes hypopharyngiennes et du corps gras augmentent au début du stade adulte.

La qualité et la quantité du pollen récolté par les abeilles affectent la reproduction, l'élevage du couvain et de la longévité de la colonie. Le pollen contient les protéines, les lipides, les vitamines et les minéraux dont les abeilles ont besoin pour la croissance du couvain **(Dany,1983)**.Le pollen permet aux abeilles d'élaborer la gelée royale avec laquelle elles nourrissent le couvain ; cette gelée alimentaire est composée de miel , de pollen et d'eau et est partiellement digérée ce qui lui donne un aspect laiteux **(Biri, 2002).**

I.9.2.4.Les Caractéristiques de Pollen

I.9.2.4.1.Propriétés Organoleptiques

Taille : La taille des pelotes de pollen varie en fonction de la récolte de l'abeille mais on peut estimer sa moyenne à 2,5mm de diamètre.

- Odeur : Odeur de "foin" variant s'il s'agit d'un pollen frais ou congelé.
- Gout : Gout sucré, aigre, amer, épicé et texture farineuse.

- Couleur : La plupart du temps les pelotes de pollen sont jaunes ou jaune-bruns mais d'autres couleurs sont possibles telles que rouge, violet, noir...variant en fonction de l'origine botanique. **(Marion Thibault.2017)**

I.9.2.4.2.Les Compositions de Pollen

Un superaliment Selon l'origine de la fleur butinée, la composition peut varier :

- Glucides de 30 % à 55 % (glucose et fructose)
- Lipides : 1 % à 20 % dont des acides gras essentiels
- cellulose 18%
- Protéines : 25 % à 30 %
- Eau : 18%
- Minéraux : 5% calcium, chlore, cuivre, fer, magnésium, manganèse, phosphore, potassium, calcium, chlore, cuivre, silicium, soufre, sélénium

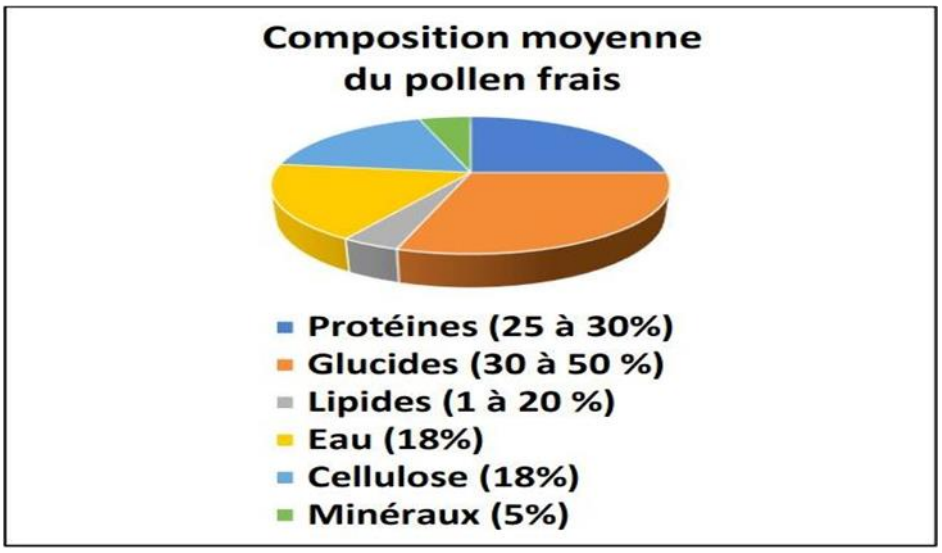


Figure13 : composition du pollen (Campos et al, 2008)

I.9.2.5.Propriétés thérapeutiques de Pollen

Le pollen d'abeille est un produit apithérapeutique précieux très apprécié par la médecine naturelle en raison de ses applications médicales et nutritionnelles potentielles. Il démontre une série d'actions telles que l'antifongique, l'antimicrobien, l'antiviral, l'anti-inflammatoire, l'hépatoprotecteur, l'immunostimulant anticancéreux et l'analgésique local. Son potentiel de piégeage des radicaux a également été signalé. Les propriétés bénéfiques du pollen

d'abeille et la validité de leur utilisation thérapeutique dans diverses conditions pathologiques ont été discutées dans cette étude et avec les mécanismes actuellement connus, par lesquels le pollen d'abeille module le processus de cicatrisation des brûlures. . **(El Ghouizi et el 2023)**

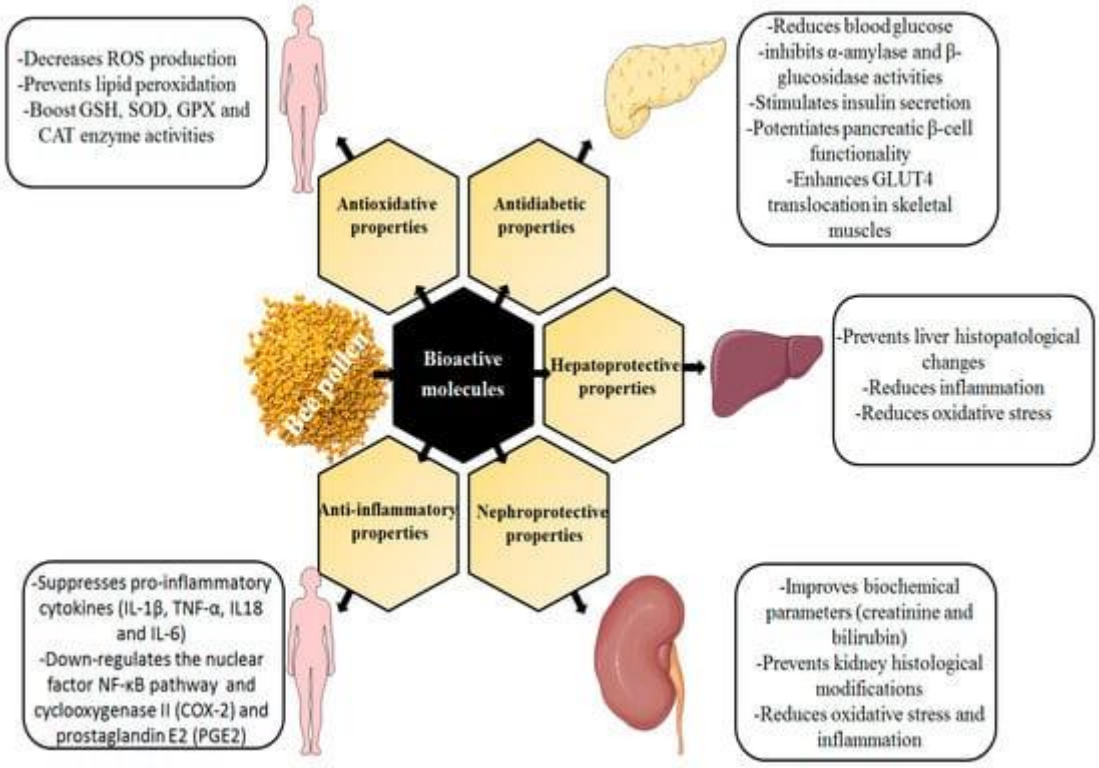


Figure 14 : les propriétés thérapeutiques du pollen d'abeille ***(El Ghouizi et el 2023)***

I.9.2.5.1.Propriété antidiabétique

L'activité antidiabétique/hypoglycémique du pollen d'abeille a été étudiée précédemment. Selon Nema et al, l'administration de pollen d'abeille à raison de 100 mg/kg de poids corporel/jour pendant 4 semaines a permis de réduire la glycémie.

En outre, le pollen d'abeille a montré une puissante activité hypoglycémique chez les patients atteints de diabète sucré indépendant de l'insuline (T2DM).

En outre, grâce à ses constituants bioactifs, le pollen d'abeille exerce son effet hypoglycémique en modulant l'absorption du glucose et en inhibant les activités de l'α-amylase et de la β-glucosidase, ce qui permet de gérer le diabète et ses graves complications [185]. Les propriétés antidiabétiques de nombreux composés phénoliques individuels présents dans le pollen d'abeille ont déjà été étudiées. Adisakwattana et ses collègues ont indiqué que l'acide cinnamique administré par voie orale à raison de 50 mg/kg/jour pendant 5 semaines stimule les

sécrétions d'insuline et d'adiponectine, augmente la glycolyse hépatique, améliore l'absorption du glucose, potentialise la fonctionnalité des cellules β du pancréas et diminue la glycation des protéines. La rutine régule la glycémie et assure son effet antidiabétique par l'inhibition de la voie de signalisation des polyols ainsi que par la modulation du métabolisme lipidique et la prévention de la peroxydation lipidique.

L'apigénine facilite et améliore la translocation de GLUT4 dans les muscles squelettiques, soit en augmentant la voie de la protéine kinase activée par l'AMP, soit en activant la voie de signalisation de l'insuline, ce qui conduit à l'absorption du glucose et donc à l'hypoglycémie. **(El Ghouizi et el 2023)**

I.9.2.6.Doses thérapeutiques de Pollen

- **Pollen frais congelé**

En règle générale, on conseille une prise de 15g de pollen par jour ce qui équivaut à une cuillère à soupe rase. Cette posologie peut être doublée voire triplée en début de traitement pendant quelques jours en guise de dose d'attaque

- **Pollen sec**

Afin d'obtenir de bons résultats et se rapprocher au maximum de ceux obtenus avec pollen frais, on conseillera la prise de 20 à 25g de pollen sec/j. **(Marion Thibault.2017)**

Chapitre II :

Matériel et méthodes

Partie 01 :

Aspect épidémiologique du diabète

II.1.1. Matériel

II.1.1.1.Objectifs de l'étude

Notre travail a pour objectif, d'une part à déterminer l'incidence et évaluer la fréquence du diabète de type 2 dans la wilaya de Médéa et de déterminer la corrélation entre le sexe et l'âge et HbA1C des patient. Afin de définir les gens les plus exposé à cette pathologie.

II.1.1.2. Le site de l'étude

Centre de consultation de diabétologie au nom de Chahid « BABAALI Rachid » ; dans le Pol – Médéa.

II.1.2.Méthode

II.1.2.1.Stratégie de l'étude

Notre étude est rétrospective basée sur l'observation et l'analyse des données médicales des patients diabétique de type 2 dans la wilaya de Médéa au courant de ces cinq ans dernières

II.1.2.2. Population cible et échantillonnage

II.1.2.2.1. Définition de la population cible

Population d'étude consiste tous les patients diabétiques de type 2 suivis au niveau de centre de la wilaya Médéa.

A/ Critères d'inclusion

Tous les patients atteints de diabète de type 2 et ces patients sont suivis régulièrement au niveau du centre uniquement et disposent d'un dossier médical contenant les données cliniques nécessaires à notre étude

B/Critères de non inclusion

Les populations exclues de l'étude étaient les non-diabétiques, les diabétiques de type 1 et les enfants mois de 18 ans.

II.1.2.2.2. Méthode d'échantillonnage et taille de l'échantillon

Nous réalisons une étude épidémiologique retroscriptive basée sur le traitement des dossiers médicales des diabétiques de type 2 et été menée sur une période allant du 13 jusqu'à le 28 février 2023.

II.1.2.2.3. échantillon

Notre échantillon est constitué de 687 de personnes diabétiques de type II.

II.1.2.3. Définition des variables (données à collecter)

Les données que nous collectons sont classées comme suit :

II.1.2.3.1.Sociodémographique : Cette rubrique est consacrée aux renseignements sur :

- Le sexe : Féminin / masculin.
- L'âge : l'âge de nos patients est classé en 6 intervalles avec des extrémités de 20 à 80 ans, chaque tranche d'âge comporte une dizaine d'année.

II.1.2.3.2.Examens Biologiques :

Le taux d'hémoglobine glyquée **(Hba1c)** (Équilibré <7 / Déséquilibré >7)

II.1.2.4. Outils de collecte de données

II.1.2.4.1. Consultation des documents

Lors de la collecte des données, nous avons consulté les dossiers des patients diabétiques de type 2 et les fiches de consultation dans les fichiers centraux pour compléter les données.

II.1.2.4.2. Traitement statistique des données

Pour l'analyse des données quantitatives collectées par consultions les dossiers des patients diabétiques, nous avons utilisé l'outil informatique Microsoft Office Excel 2013. Les données ont été présentées sous forme des valeurs et des pourcentages

II.1.2.5 Difficultés rencontrées

Durant la réalisation de ce travail, nous avons été confrontés à des difficultés dont nous citons notamment :

- Certains documents ont été déclassés car ils ont été mal remplis et manquent d'informations qui pourraient nous aider
- L'indisponibilité des employé(e)s au niveau du bureau d'admission à cause de leurs propres obligations.
- La difficulté de déchiffrer les informations mentionnées dans les dossiers des patients.
- Mauvais classement des dossiers des patients dans les services des archives
- La durée c'était courte maximum 15 jours

Partie 02 : Essai in vitro des produits de la ruche sur le diabète

II.2.1.Objectif de l'étude

L'objectif principal de notre travail est d'étudier l'effet antidiabétique des produits de la ruche (propolis et de pollen algérienne) ; à travers la détermination les concentrations nécessaire pour donner un effet hypoglycémie des extraits de propolis et de pollen.

Et comme un objectif secondaire, une étude quantitative de la teneur en polyphénols dans les extraits de propolis et de pollen a été faite.

II.2.2.Lieu et la période de l'étude

La partie expérimentale a été réalisée :

- Au laboratoire de la faculté de Science à l'université Yahia Fares – Ouzera– Médéa (Annexe 1).
- Laboratoire de l'EPSP Berrouaghia (Annexe 1).

Et ceci dans la période entre avril et mai 2023.

II.2.3.Matériel et méthodes

- Les matériels utilisés dans ce travail sont mentionnés dans (Annexe 02).

Dans notre étude expérimentale, nous avons utilisé différents solutions est mentionnée dans l'annexe 03.

II.2.4. Le plan expérimentale

II.2.1.4.1.Préparation de l'extrait de propolis

La propolis brute est broyée en poudre et macérée dans différents solvants comme suite :

1/ Propolis 10 g; PEG 20 g; Water ad 100 mL 5h (PEG : polyethylene glycol)

2/ Propolis 10 g; éthanol 70 % ad 100 mL Room temperature 5h

Par agitation. Temps d'extraction 5 h à température ambiante. Le rapport échantillon-solvant de propolis était de 1:10 (p/v). Après extraction, les extraits de propolis ont été filtrés sur papier filtre et conservés à 4°C. Les solutions sont des liquides clairs et jaunes et restent stables lorsqu'elles sont stockées. Ce filtrat représente l'extrait éthanoïque de la propolis (EEP).

II.2.4.2.Préparation de l'extrait de pollen d'abeille

Un échantillon de pollen d'abeille a été réduit en poudre par broyage et 20 g de cette poudre fine ont été mélangés avec 200 mL d'eau distillée. L'extraction a été effectuée pendant 72 h sur un agitateur magnétique sous constante agitation à 150 rpm. Enfin, le mélange a été filtré et le filtrat a été stocké à +4°C.

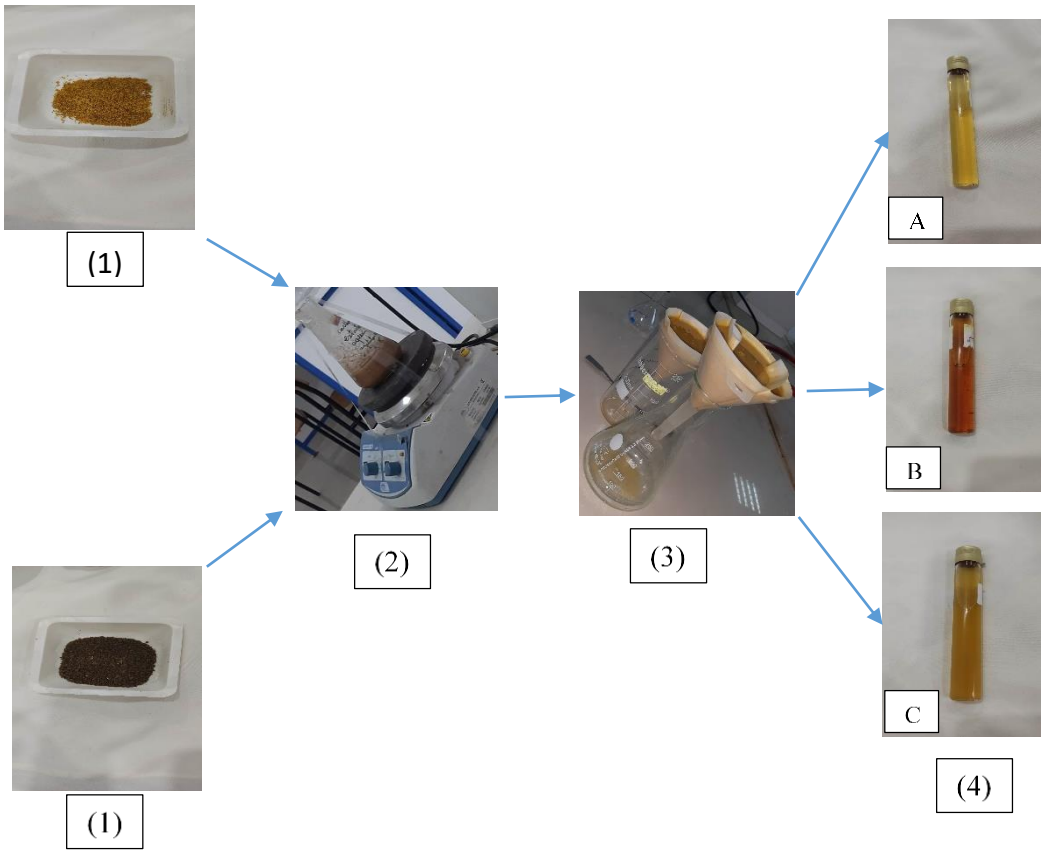


Figure 15 : les étapes de l'extraction (1) prise de poids, (2) macération, (3) filtration, (4) le filtrat ; (a) PED ; (b) PET. (c) Pollen

- La séparation du solvant de l'extrait est faite à l'aide d'un appareil appelé rotavapor à température de 60°_70°C.

II.2.4.3. Dosage des polyphénols

Le dosage des polyphénols totaux a été effectué avec le réactif colorimétrique Folin-Ciocalteu selon la méthode citée par (**Rsaissi et al. 2013).** Brièvement, 1ml d'extrait alcoolique dilué 10 fois a été ajouté à 1ml de réactif de Folin-Ciocalteu dilué 10 fois. Le mélange est incubé pendant 4 minutes, avant d'être additionné par 8ml de carbonate de sodium Na2CO3 (75g/l). Le mélange final a été secoué puis incubé pendant 2h dans l'obscurité à température ambiante. L'absorbance a été mesurée par un spectrophotomètre à 765 nm.

La concentration des polyphénols totaux est calculée à partir de l'équation de régression de la gamme d'étalonnage, établie avec le standard étalon l'acide gallique (5- 200µg/ml) et exprimée en microgrammes d'équivalents d'acide gallique par milligramme d'extrait (mg IEAG/g).

II.2.4.4.Etude de l'Activité antidiabétique

II.2.4.4.1.Détermination de la capacité d'absorption du glucose par la levure

L'absorption de glucose par la cellule de levure est un outil important pour l'évaluation de la propriété antidiabétique des composés à base de plantes ou synthétiques **(Boubekeur, 2019).** Les cultures de levure nécessitent le glucose comme nutriment organique, pour leur croissance, une fois utilisées, les molécules de cet hexose sont, pour un bon nombre d'entre elles, immédiatement dégradées pour en extraire l'énergie soit par la respiration (processus aérobie), soit par la fermentation (processus anaérobie). Les mécanismes de transport du glucose de la levure sont similaires à ceux rencontrés chez les humains **(Abbas et Saidi, 2018)**.Ce test a été réalisé selon la méthode bien définie de **Cirillo (1962)**.

II.2.4.4.1.1.Préparation de la suspension de levure

La levure de boulangerie commerciale a été dissoute dans de l'eau distillée pour préparer une suspension à 1%, qui a été maintenue pendant une nuit à température ambiante de 25°C. Le jour suivant, la suspension de levure a été centrifugée à 4200 tr/min pendant 5 minutes, le surnageant a été ensuite éliminé et le culot a subi un lavage par l'eau distillée.

Le processus centrifugation/lavage a été répété jusqu'à l'obtention d'un surnageant clair, dont 10 fractions ont été mélangées avec 90 parties d'eau distillée pour obtenir une suspension à 10% (v/v) des cellules de levure.

II.2.4.4.1.2.Effet des extraits sur l'absorption du glucose par la levure

100µl de polyphénols de chaque produit est préparés dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) à raison de 100, 200 et 300 µg/ml, ont été complétés avec 1 ml de solution de glucose à diverses concentrations (5, 10 et 25 µg/ml) et incubés pendant 10 min à 37°C.

La réaction a été initiée par le versement de 100 µl de suspension de levure sur le mélange de glucose et d'extrait. Le mélange (glucose-extrait-levure) a été vortexé puis incubé à 37°C/60 min. Après incubation, les tubes ont été centrifugés pendant 5 minutes à 3800 tr/min et le glucose a été estimé en utilisant un spectrophotomètre à 520 nm.

Le contrôle négatif est exempt de l'échantillon d'essai, alors que le métronidazole a été utilisé comme standard positif. Le pourcentage de l'absorption de glucose a été calculé par la formule ci-après :

$$\% \text{ Absorbance du glucose} = AC\text{-}AS/AC$$

Où : **As** : absorbance de l'extrait ou du standard, **Ac**: absorbance du contrôle négatif

II .2.4.4.2.Activité inhibitrice d'alpha-amylase

Le modèle d'inhibition d'α-amylase in vitro est aussi utilisé dans cette étude pour cribler les extraits et évaluer leurs effets hypoglycémiants.

L'inhibition de l'hydrolyse α-amylasique des hydrates de carbone en glucose dans le tractus digestif abaisse son niveau plasmatique ; conséquence du retardement de son digestion et de réduction de son absorption **(Hong et al. 2008 ; Megh-Raj et al., 2008**).

Si les extraits testés montrent une activité anti-a-amylasique significative in vitro, ils seront considérés comme des prétendants hypoglycémiants in vivo. Cette analyse a été réalisée selon la méthode standard modifiée légèrement par **Ademiluyi et Oboh (2013)**.

II.2.4.4.2.1.Préparation des solutions

- **Solution tampon phosphate (0.02 M, pH=6.9)**

On prépare la solution tampon par mélange de la solution A monobasique (Na2H2PO4) (M=119.98 g/l) et la solution B dibasique (Na2HPO4) (M=141.96g/l) pour avoir un pH=6.9

- **Solutions d'extraits**

Les polyphénols ont été préparés dans la solution tampon phosphate précédente afin d'obtenir différentes concentrations 100, 200 et 300 µg/ml.

- **Solution d'α-amylase**

Un comprimé de médicament Mégamylase (3000 unités α-amylase/comprimé) a été débarrassé de son enrobage à l'aide d'un couteau fin puis écrasé dans un mortier contenant le tampon phosphate. Le filtrat obtenu après passage de la solution sur papier Wattman, a été additionné de 1 ml de chlorure de calcium 0.1 % pour améliorer la solubilité de l'enzyme, avant d'être centrifugé à 4000 tr/10min. Le surnageant récupéré est ajusté à 3U/ml puis conservé à 4°C pour utilisation immédiate ou bien à -20°C pour utilisation ultérieure.

- **Solution d'amidon**

Une solution fraiche d'amidon 1% a été préparée dans le tampon phosphate sodique 0.02M (pH 6.9), tout en chauffant le mélange à 50-70°C sous agitation.

- **Solution de l'acarbose**

Ce médicament anti a-amylsaique joue le rôle de standard positif dans notre étude, il est préparé dans la même gamme de concentration que l'extrait.

- Indicateur idoine

Le réactif iodure a été préparé en mélangeant une solution d'I2 (5 mM) et de KI (5mM) dans 250 mL de tampon acétate (pH=7.2). Le réactif iodé obtenue doit être conservé à l'abri de la lumière (Ashoket al., 2011).

II.2.4.4.2.2.Effet des polyphénols sur l'α-amylase

10 µl de solution d'amylase à 3 U/ml, ont été mélangés avec 30µl de chaque extrait. Après une pré-incubation à 37°C/10 minutes, 40µl de solution d'amidon fraichement préparée (1%) ont été ajoutés pour initier la réaction et incuber le mélange à 37 °C pendant 30 min. Après le chauffage, la réaction est stoppée par versement de 20µl de HCl (1M) et 75 µl d'iodine, et l'absorbance du mélange a été mesurée à 580 nm.

Le tampon phosphate (pH =6.8) et l'acarbose sont des contrôles négatif et positif de ce test

$$\% \text{ Inhibition } \alpha\text{-amylase} = [1- (A/B)] \times 100$$

Où : A = absorbance d'extrait de plante ou de standard, B = absorbance du contrôle négatif

II.2.4.4.3.Analyse statistique

Nous avons utilisé l'outil informatique **GraphPad Prism** ; Les résultats présentent la moyenne ±écart type. La comparaison des moyennes a été faite par Anova pour $p < 0.05$.

- ✓ $p > 0.05$ = la déférence n'est pas significative ns
- ✓ $0.05 > p > 0.01$ = la déférence est significative *
- ✓ $0.01 > p > 0.001$ = la déférence est hautement significative**

Chapitre III :

Résultats et discussion

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Le DT2 est une maladie évolutive, tant dans les pays occidentaux que dans les pays en développement. L'incidence et la prévalence augmentent chaque année, touchant de plus en plus de jeunes.

Nous avons constaté dans notre étude épidémiologique qu'au cours des 5 dernières années, de janvier 2019 à février 2023, nous avons étudié 687 patients atteints de diabète de type 2 au centre du diabète de wilaya Médéa et avons constaté que le DT2 dans les régions de Médéa avec une prévalence considérablement accrue a caractère dominant féminin. Elle est associée à de multiples facteurs, entre autre

le sexe, l'âge avancé et l'obésité.

L'analyse du statut Hba1c a indiqué que le patient avait un déséquilibre glycémique. Il est important de se rappeler que le diabète fait partie d'une épidémie émergente de maladies non transmissibles qui commence à créer un lourd fardeau de mortalité, de morbidité et de perte économique

Les produits de la ruche restent une source fiable d'ingrédients actifs connus pour leurs propriétés curatives. La plupart des médicaments actuels sont des copies concentrées de remèdes végétaux, en particulier les composés les plus courants, les polyphénols. Intéressant et le plus étudié aujourd'hui **(Laraba et al., 2016).**

Dans ce travail, nous avons testé l'activité antidiabétique in vitro de polyphénols extraits des produits de la ruche. le propolis et le pollen ; Les résultats obtenus ont montré que ces extraits contenaient une quantité considérable de polyphénols totaux peut être médiée par plus d'un mécanisme biologique, y compris l'inhibition des hydrolases glucidiques et l'amélioration du transport du glucose à travers les membranes cellulaires, ce qui en fait un important agent thérapeutique ; cible pour le traitement du diabète.

L'inhibition des enzymes impliquées dans le métabolisme harmonieux entraîne une baisse du taux de sucre dans le sang, ce qui retarde l'absorption du glucose par la muqueuse intestinale. L'amélioration du transport du glucose à travers les membranes cellulaires entraîne une internalisation et une utilisation accrues du glucose dans les tissus périphériques

Ces observations soutiennent l'utilisation de ces produits de la ruche dans les systèmes de médecine traditionnelle du monde entier pour le traitement du diabète.

Prévenir le diabète, qu'il soit primaire ou secondaire, demande quelques connaissances, mais reste le meilleur moyen de lutter contre le diabète. L'accompagnement des personnes atteintes de diabète par le système de santé est essentiel, et une bonne maîtrise de leur hygiène de vie.

Face au manque de structures éducatives et compte tenu du faible niveau socio-économique de la population, les barrières omniprésentes doivent être levées pour élaborer une feuille de route visant à initier de bonnes stratégies de prévention et de prise en charge du diabète. Pour ce faire, une prise de conscience générale du corps médical et des patients est nécessaire.

Tous ces résultats in vitro ne sont que la première étape dans la recherche de substances et de sources naturelles biologiquement actives. Des tests supplémentaires seront nécessaires et devraient confirmer les performances dans la preuve. De même, une étude approfondie de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie de ces principes actifs permettra l'identification et la caractérisation de composé (s) présent (s) dans les extraits polyphenoliques responsables de son efficacité antidiabétique doses prophylactiques et thérapeutiques des produits de la ruche.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- "ATLAS DU DIABETE DE LA FID." 2017.
- Abda, N., M.A. Bouazzaoui, H. Dahmani, and Y. Bentata. 2019. "Le Surpoids et l'obésité Chez Les Diabétiques de Type II : Aspects Épidémiologiques et Évolutifs." Néphrologie & Thérapeutique 15 (5): 383. https://doi.org/10.1016/j.nephro.2019.07.291.
- Advisor: Ilaria Cascone & José Courty October 2017 Etude et inhibition de l'activation endothéliale au cours de l'angiogenèse Etude et inhibition de l'activation endothéliale au cours de l'angiogenèse
- Ahuja, V., & Ahuja, A. (2011). Apitherapy-A sweet approach to dental diseases. Part II: Propolis. *Journal of Advanced Oral Research*, *2*(2), 1-8.
- Alberti, K. G. M. M., et Zimmet, P. Z. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. Diabetic Medicine, 15(7), 539–553. doi : 10.1002
- Alila Medical Images / Alamy Banque D'Images
- Archambeaud, F., & Fougere, É. (2017). Spécificités du diabète de type 2 chez le sujet âgé. Actualités Pharmaceutiques, 56(571), 42–46. doi: 10.1016/j.actpha.2017.09.031
- Armstrong, Neil, and Alison M. McManus. 2010. "Medicine and Sport Science: Preface." Medicine and Sport Science 56. https://doi.org/10.1159/000321168.
- Barquissau, V., & Morio, B. (2011). Physiopathologie de l'insulinorésistance dans le muscle squelettique et implication des fonctions mitochondriales. *Nutrition clinique et métabolisme*, *25*(3), 114-130.
- Bhavadharini, B., Anjana, R. M., Pradeepa, R., Deepa, M., Uma, R., & Mohan,V. (2019) . Gestational Diabetes Mellitus Postpartum Follow Up Testing: Challenges and Solutions. Canadian Journal of Diabetes. doi:10.1016/j.jcjd.2019.04.01
- BOIRIE 2009, Obésité : physiopathologie et conséquences
- Bouenizabila, E., Loumingou, R., Motoula, M., Andzouana, N., & Monabeka, H. G. (2015). La néphropathie diabétique au CHU de Brazzaville, Congo: aspects épidémiologiques, cliniques, et facteurs de risque. *Médecine des maladies Métaboliques*, *9*(2), 220-226.

- Chathelain, S., Brunault, P., Ballon, N., Réveillère, C., & Courtois, R. (2016). Food addiction: Definition, measurement and limits of the concept, associated factors, therapeutic and clinical implications. In Presse Medicale (Vol. 45, Issue 12, pp. 1154–1163). Elsevier Masson s.r.l. https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.03.014
- Cheen, A J S, N P Aquot, and B J Andrain. 2002. “COMMENT J ’ EXPLORE ... Le Risque d ’ Un Patient d ’ Évoluer Vers Un Diabète de Type 2 I N T RO D U C T I O N,” no. 1: 113–15
- Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques. 2019. Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. Moulineaux cedex: Elsevier Masson
- Colombet, D. 2011. “1Sïtfouïf Fu Tpvufovf Qbs.” These, 0–151
- Conget, I. (2002). Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. Revista Española de Cardiología, 55(5), 528–535. doi:10.1016/s0300-8932(02)76646
- Dans, T Y P E, and D E S P Opulations. 2012. “É Tude De L ’ É Pidémiologie Du D Iabète De De L ’ O Uest a Lgérien” 13 (2): 17–26.
- DeFronzo, Ralph A., Ele Ferrannini, Leif Groop, Robert R. Henry, William H. Herman, Jens Juul Holst, Frank B. Hu, et al. 2015. “Type 2 Diabetes Mellitus.” Nature Reviews Disease Primers 1 (July): 1–23. https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.19.
- Delarue, J., Allain, G., & Guillerm, S. (2006). Le syndrome métabolique. Nutrition Clinique et Métabolisme, 20(2), 114–117.doi : 10.1016/j.nupar.2006.04.007
- Di Menza, L., & Nicolas, J. P. (2015). Superradiance on the Reissner–Nordstrøm metric. *Classical and Quantum Gravity*, *32*(14), 145013
- Duclos, Martine, C. Sanz, and J. F. Gautier. 2010. “Activité Physique et Prévention Du Diabète de Type 2.” Medecine Des Maladies Metaboliques 4 (2): 147–51. https://doi.org/10.1016/S1957-2557(10)70030-4
- Edgerton, D. S., Kraft, G., Smith, M., Farmer, B., Williams, P. E., Coate, K. C., Cherrington, A. D. (2017). Insulin’s direct hepatic effect explains the inhibition of glucose production caused by insulin secretion. JCI Insight, 2(6). doi:10.1172/jci.insight.91863
- Europe, En, and En France. 1997. “Iv - Diabete de Type 2 1-.”
- Feldman-Billard, Sylvie. 2019. “Prise En Charge Du Diabète et de Ses Complications Oculaires.” Revue Francophone d’Orthoptie 12 (2): 69–76.

- Geoffroy, N., & Cardarelli, F. (2005). A method for leaching or dissolving gold from ores or precious metal scrap. *JOM, 57*, 47-50.
- Grant, Richard W., Allan F. Moore, and Jose C. Florez. 2009. "Genetic Architecture of Type 2 Diabetes: Recent Progress and Clinical Implications." Diabetes Care 32 (6): 1107–14. https://doi.org/10.2337/dc08-2171
- Grimaldi, A., 2000. Diabétologie Questions d'internat. .Université PARIS-VI ; Pierre et Marie Curie ; Faculté de Médecine. P. 9-92.
- Harreiter, J., & Roden, M. (2019). Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention . Wiener Klinische Wochenschrift. doi : 10.1007
- Harreiter, J., & Roden, M. (2019). Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention . Wiener Klinische Wochenschrift. doi:10.1007
- Henry, B. M., Skinningsrud, B., Saganiak, K., Pękala, P. A., Walocha, J. A., & Tomaszewski, K. A. (2018). Development of the Human Pancreas and its Vasculature − An Integrated Review Covering Anatomical, Embryological, Histological, and Molecular Aspects. Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger. doi:10.1016/j.aanat.2018.09.008
- Herborg, F., Andreassen, T. F., Berlin, F., Loland, C. J., & Gether, U. (2018). Neuropsychiatric disease–associated genetic variants of the dopamine transporter display heterogeneous molecular phenotypes. *Journal of Biological Chemistry*, *293*(19), 7250-7262.
- J. Guillausseau M. Laloi-Michelin *Auteur correspondant.2005 Physiopathologie du diabète de type 2 Doi : 10.1016/S0248-8663(03)00244-3
- Jesus cardenas ,2015 Diabète de type 2 et hérédité : quels sont les liens ?
- Junquero, D., & Rival, Y. (2005). Syndrome métabolique : quelle définition pour quel(s) traitement(s) ? Médecine/sciences, 21(12), 1045–1053.doi:10.1051/medsci/200521121045
- Kharroubi, Akram T, and Hisham M Darwish. 2015. "Diabetes Mellitus : The Epidemic of the Century" 6 (6): 850–67. https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i6.850
- Lettre, L., & Bihan, H. (2011.). MISE AU POINT Alimentation et incidence du diabète de type 2 1 Dietary intake and incidence of type 2 diabetes
- Li, J., Wang, H., Chin, X. Y., Dewi, H. A., Vergeer, K., Goh, T. W., ... & Bruno, A. (2020). Highly efficient thermally co-evaporated perovskite solar cells and mini-modules. *Joule*, *4*(5), 1035-1053.

- Maddatu, J., Anderson-Baucum, E., & Evans-Molina, C. (2017). Smoking and the risk of type 2 diabetes. Translational Research, 184, 101–107. doi:10.1016/j.trsl.2017.02.004
- Magnan, C., and A. Ktorza. 2005. "Production and Secretion of Insulin by the Pancreatic βCell." EMC - Endocrinologie 2 (4): 241–64. https://doi.org/10.1016/j.emcend.2005.07.001
- Maraschin, J. F. (2013). Classification of Diabetes. Diabetes, 12–19. doi : 10.1007/978-1- 4614-5441-0_2
- Martín-Timón, I., Sevillano-Collantes, C., Segura-Galindo, A., & del Cañizo-Gómez, F. J. (2014). Type 2 diabetes and cardiovascular disease: have all risk factors the same strength?. *World journal of diabetes*, *5*(4), 444.
- McMullan, Ciaran J., Eva S. Schernhammer, Eric B. Rimm, Frank B. Hu, and John P. Forman. 2013. "Melatonin Secretion and the Incidence of Type 2 Diabetes." JAMA - Journal of the American Medical Association 309 (13): 1388–96. https://doi.org/10.1001/jama.2013.2710.
- Mills, G. W., P. J. Avery, M. I. McCarthy, A. T. Hattersley, J. C. Levy, G. A. Hitman, M. Sampson, and M. Walker. 2004. "Heritability Estimates for Beta Cell Function and Features of the Insulin Resistance Syndrome in UK Families with an Increased Susceptibility to Type 2 Diabetes." Diabetologia 47 (4): 732–38. https://doi.org/10.1007/s00125-004-1338-2
- Morisset J (2008). Negative control of human pancreatic secretion: physiological mechanisms and factors. Pancréas, 37, 1-12
- Pierre Gourdy,(2010) Le tabac, un facteur de risque… de diabèt
- Polovina, M. M., & Potpara, T. S. (2014). Endothelial dysfunction in metabolic and vascular disorders. *Postgraduate medicine*, *126*(2), 38-53.
- Prakash, Y. S., Michael A. Thompson, Brianna Vaa, Ihaab Matabdin, Timothy E. Peterson, Tongrong He, and Christina M. Pabelick. 2007. "Caveolins and Intracellular Calcium Regulation in Human Airway Smooth Muscle." American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology 293 (5): 1118–26. https://doi.org/10.1152/ajplung.00136.2007
- Progress, 8(6), 469–478. doi:10.1021/bp00018a001
- Punthakee, Zubin, M Sc, Ronald Goldenberg, and Pamela Katz. 2018. "Et Du Syndrome Métabolique" 42

- Purifine Ake-Tano 1 2, S. O., Ekou 1 2, F. K., Konan 1 2, Y. E., Tetchi 1 2, E. O., Kpebo 1 2, D. O., Sable 1 2, S. P., ... & Dagnan 1 3, N. S. (2017). Pratiques alimentaires des diabétiques de type 2 suivis au Centre antidiabétique d'Abidjan. *Santé publique*, *29*(3), 423-430.
- Ribot, Jonathan. 2015. "Impact Du Diab ` Ete de Type 2 Sur La Fonctionnalit ´ e et Le Potentiel Angiog ´ Enique Des Cellules Souches m ´ Esenchymateuses Impact Du Diabète de Type 2 Sur La Fonctionnalité et Le Potentiel Angiogénique Des Cellules Souches Mésenchymateuses."
- Risasi, E.R.*, Lukusa, M.A.**, Motuta, A.C.** ?2021 Profil épidémiologique, clinique et facteurs de risque de diabète sucré. Cas de l'Hôpital Provincial Général de Référence de Kinshasa
- ROMLI, Hajar. 2016. "PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT DU DIABETE DE TYPE 2. These de Doctorat En Pharmacie," 41.
- Scheen, A. J., and N. Paquot. 2012. "Le Diabète de Type 2: Voyage Au Coeur d'une Maladie Complexe." Revue Medicale de Liege 67 (5–6): 326–31.
- Spinas, GA, and R Lehmann. 2001. "Diabète Sucré: Diagnostic, Classification et Pathogenèse." Forum Médical Suisse – Swiss Medical Forum, 519–25. https://doi.org/10.4414/fms.2001.04147
- Stumvoll, Michael, Barry J Goldstein, and Timon W Van Haeften. 2005. "Haeften_Pathogenesis of Type 2 Diabetes.Pdf." The Lancet 365: 1333–46
- Thevis, M., Thomas, A., et Schänzer, W. (2009). Insulin. Doping in Sports, 209– 226. doi:10.1007/978-3-540-79088-4_10
- Tubbs, E., & Rieusset, J. (2017). Metabolic signaling functions of ER–mitochondria contact sites: role in metabolic diseases. *Journal of molecular endocrinology*, *58*(2), R87-R106.
- Viot-Blanc, V. 2010. "Le Manque de Sommeil Favorise-t-Il l'obésité, Le Diabète et Les Maladies Cardiovasculaires ?" Medecine Du Sommeil 7 (1): 15–22. https://doi.org/10.1016/j.msom.2010.01.006.
- Warram, J. H., B. C. Martin, A. S. Krolewski, J. S. Soeldner, and C. R. Kahn. 1990. "Slow Glucose Removal Rate and Hyperinsulinemia Precede the Development of Type II Diabetes in the Offspring of Diabetic Parents." Annals of Internal Medicine 113 (12): 909–15. https://doi.org/10.7326/0003-4819-113-12-909.

- Zaharieva, D., Yavelberg, L., Jamnik, V., Cinar, A., Turksoy, K., & Riddell, M. C. (2017). The effects of basal insulin suspension at the start of exercise on blood glucose levels during continuous versus circuit-based exercise in individuals with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes technology & therapeutics*, *19*(6), 370-378.
- Zahi, M. R., Liang, H., & Yuan, Q. (2015). Improving the antimicrobial activity of D-limonene using a novel organogel-based nanoemulsion. *Food Control*, *50*, 554-559.

Annexes

Annexe 01 : présentations de lieu de travaux

I. Université Yahia Fares de Médéa :

I.1 Définition :

L'ouverture du nouveau pôle universitaire à Ouzera année universitaire 2022-2023 a annoncé les responsables de l'université Yahia Farès de Médéa pour qui la nouvelle acquisition est venue à point nommé soulagé les infrastructures pédagogiques et administratives de leur surcharge.

En effet, le nouveau campus qui compte deux (02) facultés de 3.000 places pédagogiques chacune et deux (02) résidences universitaires (filles et garçons) d'une capacité de 2.000 lits chacune, va permettre d'accueillir avec beaucoup d'aisance les étudiants aussi bien en matière de conditions d'enseignement qu'en ce qui concerne les conditions d'hébergement, est-il indiqué.

Le nouveau pôle universitaire est le nouveau site d'implantation de la faculté des sciences et de la faculté de technologie, selon le découpage adopté par la direction de l'université.



Etablissement Public de Santé proximité –Berrouaghia (EPSP) :



Le centre diabétique « BABAALI Rachid » :

Le centre de référence de prise en charge des malades diabétiques, dénommé au nom du Chahid « BABAALI Rachid » a été inauguré le 19/février/2018 par le Ministre de la santé de la population et de la réforme hospitalière. Il est situé au pôle urbain, avec les locaux du siège administratif de l'EPSP de Médéa**.** L"équipe de soin de la maison est composée de: 3 médecins généralistes, deux infirmières , un surveillant médical, une secrétaire, deux assistants de laboratoire , une spécialiste de nutrition , une psychologue et chargés de l"accueil et l"orientation des malades.

Annexe 02 : Matériel et produit utilisés dans cette étude.

Appareils :	Matériels et outils	Produits chimiques et réactifs
-rotavapor - bain marie - pH mètre -vortex - agitateur + plaque chauffante - spectrophotomètre - balance de précision - distillateur - réfrigérateur - centrifugeuse	-Micropipette de 10/20/100/200/ 500/1000 µm - pipette graduée - pipette pasteur - pro-pipette - portoir - flacons de 250 ml stériles - fiole 50/100/200/250 ml - erlenmeyer 250/ 500ml - bécher 25/ 250/ 100 ml - porte verreries - flacons de prélèvement - gants en plastiques stériles-briquet -blouse - ciseau - pissette - papier absorbant - spatule –aluminium - tubes a essais -les cuves -entonnoir -papier filtre - Eprouvettes (25 et 50ml)	-Eau distillée sterile -Eau physiologie stérile -PEG : polyethylene glycol - Dimethyl sulfoxide DMSO -folin-Ciocalteu -ethanol 70% -carbonate de sedum Na2Co3 -glucose -la levure -métronedazole -mégamilase -Tampon phosphate ph=6.9 -chlorure de calcium 0.1% -solution amidon -acarbose -tampon acétate -iodine -KI -I2 -HCL -cacl2



RETAVAPOR



centrifugeuse



spectrophotomètre



vortex



bain marie



- balance de précision



Figure : Produits chimiques et réactifs

A : tampon acétate	**B :** (Na2H2PO4)	**C :** iodide	**D :** HCL

E : Cacl2	**F** : I2	**G :** amidon	**H :** dimethyl sulfoxide
I : acide gallique	**J :** métronidazole	**K** : arbose	**L :** alpha- amilase
M : glucose	**N :** levure	**O :** Na2co3	**P :** tompon phosphate

Annexe 03 : Préparations des solutions

Les solutions	Compositions
-tampon phosphate avec ph =6.9	- 0.6 g du composé A ajustés avec l'eau distillée jusqu'à 250ml. - 0.71 g du composé B ajustés avec l'eau distillée jusqu'à 250ml
-Carbonate sodium	-100 ml eau distillée +7,5 mg carbonate sodium
-glucose	-100ml eau distillée +2g glucose poudre
-la levure	- 100ml eau distillée +1g de levure
-tampon acétate avec ph=7.2	1. réparez 200 ml d'eau distillée dans un récipient approprié. 2. Ajouter 0.5 g d'acétate de sodium à la solution. 3. Ajouter 0.08g d'acide acétique à la solution. 4. Ajuster la solution au pH final souhaité en utilisant HCl ou NaOH 5. Ajouter de l'eau distillée jusqu'à ce que le volume soit de 250ml .
-le métronidazole / Acarbose / alpha amilase	-100ml eau distillée +100mg de comprimé embrasé.
-Cacl2	-100ml eau distilliée + 100 mg de Cacl2

Annexe 04 : La courbe gallique

