

*République Algérienne Démocratique et Populaire*  
*Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique*  
**Université A. MIRA - Bejaia**

*Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie*  
*Département de Biologie physico-chimique*  
*Spécialité Pharmacotoxicologie*



**Réf : .....**

Mémoire de Fin de Cycle  
En vue de l'obtention du diplôme

**MASTER**

*Thème*

**Rôle de certains peptides bioactifs  
dans la régulation du diabète**

Présenté par :

**HAMICHE Jugurta & BAHLOULI Kahina**

**Soutenu le : 29 Septembre 2021**

**Devant le jury composé de :**

Mme BOUGOFFA-SADAOUI K.	MCB	Président
Mme BOUREBABA Y.	MCB	Encadreur
Mme LAIB-DJEMAAY.	MCB	Examineur

**Année universitaire : 2020/ 2021**



## *Remerciements*

*Avant toute chose, On tient à remercier **Dieu** tout puissant de nous avoir donné la santé, la force, la patience et la volonté d'entamer et de mener à bien ce modeste travail.*

*On tient à exprimer notre reconnaissance et nos vifs remerciements à notre encadreur **Mme BOUREBABA YASMINA**, pour la confiance qu'elle nous a accordée, son orientation, ses précieux conseils, son suivie permanent et à son encadrement de qualité pour la réalisation de ce travail.*

*On voudrait aussi remercier et exprimé nos plus sincères considérations aux membres du jury : **Mme BOUGOFFA-SADAOUI K**, et **Mme LAIB-DJEMAA Y**. pour avoir accepté d'évaluer ce travail en dépit de leurs nombreuses autres obligations.*

*Tout comme nous exprimons les mêmes sentiments de gratitude à tous les **enseignants** qui nous ont comptés parmi leurs étudiants durant notre parcours de formation.*

*Nos remerciements vont naturellement à toute **personne** ayant, de près ou de loin, donnée un plus durant la réalisation de ce travail.*

*Enfin, finalement, merci à tous nos **proches** et **amies**.*





## *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail à :*

*A mes très chers **Parents**,  
Pour leur amour, leur soutien, et leurs encouragements.*

*A mes **Sœurs** et à mes **Frères***

*A tous mes **Amies***

*A tous **Ceux** qui m'aiment,*

*A tous **Ceux** que j'aime.*

*Kahina*



## Dédicace

Avec l'aide de **Dieu** le tout puissant qui m'a éclairé le chemin du savoir, j'ai pu réaliser ce travail que je dédie à :

Mes très chers Parents **Mustapha** et **Fatiha**,  
Avec tout mon amour, ma tendresse et mon estime,  
Je n'arriverai jamais à vous rendre ce que vous avez fait pour moi.  
Que Dieu vous protège.

A mes frères **Azzedine, Fahem, Samir, Massinissa**  
A mes sœurs **Naima, Linda, Fahima, Kahina, Siham** et **Hanane**  
Pour tout l'amour que vous m'apportent et votre soutien.

Je rends un grand hommage à **Khalil B. Rabah**  
Pour tous ces efforts qui m'ont permis de continuer mes études.

A toute la famille **Hamiche**

A tout mes **Amis**  
Pour leurs encouragements.

À ma très chère **Rofy**  
Depuis que je t'ai connu, tu n'as jamais cessé de me soutenir et de m'épauler.  
Tu étais toujours à mes côtés, Je t'en remercie énormément.

A mon encadreur Mme **Bourebaba Yasmina** qui m'a dirigé et aidé à réaliser ce travail.

**Jugurta**

**Remerciements**

**Dédicaces**

## *Table des matières*

**Liste des abréviations**

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

Introduction ..... 01

### *Chapitre I : Homéostasie énergétique*

I.1. Définition de l'homéostasie ..... 03

I.2. Régulation de l'homéostasie glucidique ..... 03

I.2.1. Organes, tissus et mécanismes impliqués ..... 03

I.2.2. Contrôle de l'homéostasie glucidique ..... 05

I.3. Rôle de l'insuline dans la modulation de l'homéostasie glucidique ..... 08

I.3.1. Insuline ..... 09

I.3.2. Sécrétion de l'insuline chez l'homme ..... 09

I.3.3. Mécanisme d'action de l'insuline dans le foie, les muscles et les tissus adipeux ..... 12

I.3.3.1. Voie PI3K/AKT ..... 13

### *Chapitre II : Diabète sucré*

II.1. Définition ..... 15

II.2. Épidémiologie ..... 15

II.3. Types de diabètes ..... 16

II.3.1. Diabète de type 1 ..... 16

II.3.2. Diabète de type 2 ..... 16

II.3.3. Diabète gestationnel ..... 17

II.3.4. Autres types spécifique ..... 18

II.4. Étiologie ..... 18

II.5. Clés de la physiopathologie du diabète de type 2.....	18
II.5.1. Stress oxydatif.....	19
II.5.2. Inflammation .....	20
II.5.3. Stress du réticulum endoplasmique.....	20
II.6. Principaux organes impliqués dans la physiopathologie du diabète .....	24

### *Chapitre III : Approches thérapeutiques de prise en charge du diabète*

III.1. Traitements conventionnels du diabète de type 2 .....	26
III.1.1. Mesures hygiéno-diététiques .....	26
III.1.1.1. Alimentation .....	26
III.1.1.2. Activité physique.....	27
III.1.2. Traitements médicamenteux .....	28
III.1.2.1. Insulino-sécréteurs.....	28
III.1.2.2. Biguanides .....	28
III.1.2.3. Inhibiteurs des alpha-glucosidases (IAG).....	29
III.1.2.4. Thiazolidinediones (TZD) ou glitazones .....	29
III.1.2.5. Insulinothérapie .....	31
III.1.3. Produits naturels.....	31
III.2. Nouvelles approches thérapeutiques par les peptides bioactifs .....	32
III.2.1. Petit peptide SS-31 ciblé sur les mitochondries.....	33
III.2.1.1. Découverte et origine du peptide SS-31 .....	33
III.2.1.2. Propriétés biologiques .....	34
III.2.1.3. SS-31 et la régulation du diabète type 2 .....	35
III.2.2. Spexin .....	39
III.2.2.1. Découverte et origine.....	39
III.2.2.2. Propriétés biologiques .....	39
III.2.2.3. Spexin et la régulation du diabète.....	40
<b>Conclusion</b> .....	42
<b>Références Bibliographique</b> .....	43

**Résumé**

## *Liste des abréviations*

<b>AKT</b>	Protéine kinase B
<b>AMPK</b>	Protéine kinase activée par l'AMP
<b>ARC</b>	Noyau arqué de l'hypothalamus
<b>ARC-ME</b>	Noyau arqué-éminence médiane de l'hypothalamus
<b>ATP</b>	Adénosine-triphosphate
<b>BAD</b>	Bcl-2-associated death promotor (Promoteur de mort associé à Bcl-2)
<b>BAK</b>	Tueur antagoniste homologue de Bcl-2
<b>BAX</b>	Bcl-2 Associated X protein
<b>Bcl2</b>	B-cell lymphoma protein 2
<b>Bcl-xL</b>	B-cell lymphoma-extra large
<b>BHE</b>	Barrière hémato-encéphalique
<b>BID</b>	BH3-Interacting Domain death agonist
<b>BIM</b>	Bcl-2-interacting Mediator of cell death
<b>CVO</b>	Organes circum-ventriculaire
<b>CHOP</b>	Protéine Homologue C/EBP (C/EBP Homologous Protein)
<b>CREB</b>	Protéine de liaison à l'élément de réponse C-AMP
<b>DMNX</b>	Noyau moteur dorsal du vague
<b>Dmt</b>	Diméthyltyrosine
<b>DRP1</b>	Dynamin-Related Protein-1
<b>DT1</b>	Diabète de type 1
<b>DT2</b>	Diabète de type 2
<b>DYN2</b>	Dynamin-2
<b>eIf2</b>	Facteur eucaryotique d'initiation 2
<b>FADH<sub>2</sub></b>	Flavine adénine dinucléotide
<b>FID</b>	Fédération International du Diabète

<b>Fis</b>	Protéine de fission-1
<b>FOX</b>	Forkhead Box
<b>GADD34</b>	Growth Arrest and DNA Damage-inducible protein 34
<b>GLUT</b>	Transporteurs spécifique du glucose
<b>GLP-1</b>	Peptide de type glucagone-1
<b>G-6-Pase</b>	Glucose-6-phosphatase
<b>GSK-3</b>	Glycogène synthase Kinase
<b>GSN</b>	Neurones sensibles au glucose
<b>HbA1c</b>	Hémoglobine glyquée
<b>HCF-1</b>	Facteur co-régulateur de cellules hôtes-1
<b>HFD</b>	Régime riche en graisse
<b>HGP</b>	Production hépatique du glucose (Hepatic Glucose Production )
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Peroxyde d'hydrogène
<b>IKK</b>	Kinase IκB
<b>IML</b>	Intermedio-latéral
<b>IR</b>	Récepteur de l'insuline
<b>IRS</b>	Insulin receptor substrate
<b>ISF</b>	Interstitial fluid
<b>JNK</b>	c-Jun N-terminal Kinase
<b>MAPkinase</b>	Mitogene Activation Protein Kinase
<b>Mcl-1</b>	Myeloid cell Leukemia-1
<b>MCP-1</b>	Protéine chimiotactique des monocytes (Monocyte Chemoattractant Protein-1)
<b>Mfn</b>	Mitofusine
<b>NADH</b>	Nicotinamide adénine dinucléotide
<b>NF-κB</b>	Facteur nucléaire-kappa B (nuclear factor-kappa B)
<b>NTS</b>	Noyau du tractus solitaire
<b>Opa</b>	Atrophie optique-1

<b>PEPCK</b>	Phosphoénolpyruvate carboxykinase
<b>PGC-1a</b>	Co-activateur du récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PGC)-1alpha
<b>PI3K</b>	Phosphoinositide-3-kinase
<b>Pol II</b>	ARN polymérase II
<b>PVN</b>	Noyau para-ventriculaire
<b>RAS</b>	Rat Sarcoma
<b>RE</b>	Réticulum endoplasmique
<b>ROS</b>	Espèces réactives d'oxygène (reactive oxygen species)
<b>SHc</b>	Src homologue and collagene protein
<b>SNC</b>	Système nerveux centrale
<b>SNS</b>	Système nerveux sympathique
<b>SNP</b>	Système nerveux parasympathique
<b>SOCS3</b>	Suppressors of cytokine signaling 3
<b>tBid</b>	Truncated Bid
<b>TF</b>	Facteur de transcription
<b>TK</b>	Tyrosine kinase
<b>TNFR</b>	TNF récepteur
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	Facteur de nécrose tumorale alpha
<b>TRB3</b>	Tribbles-related protein 3
<b>TZD</b>	Thiazolidinediones
<b>UPR</b>	Unfolded Protein Response
<b>VMN</b>	Noyau ventromédiane
<b>WAT</b>	Tissu adipeux blanc (White Adipose Tissue)

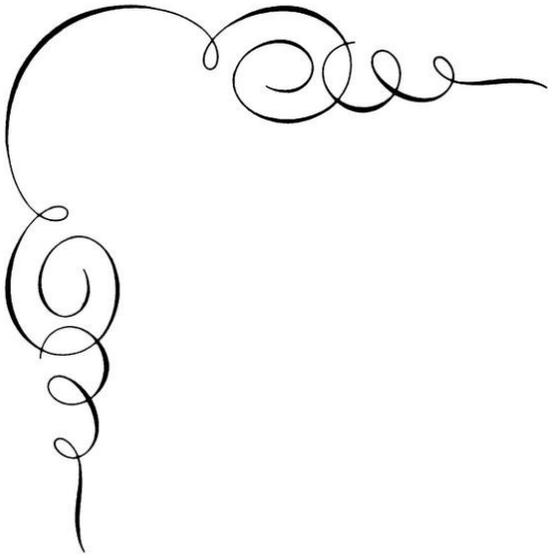
## *Liste des figures*

<i>Figure</i>	<i>Titres</i>	<i>Page</i>
<b>01</b>	Communication inter-organes en condition d'alimentation.....	6
<b>02</b>	Model de détection central de la glycémie et neuro-circuits centraux impliqués dans l'écoulement efférent vers l'îlot .....	7
<b>03</b>	Modifications post-traductionnelles de la pré-pro-insuline humaine en insuline mature et du peptide C .....	09
<b>04</b>	Biosynthèse et sécrétion de l'insuline .....	10
<b>05</b>	Voie PI3K/AKT et voie de MAPKinase de signalisation de l'insuline.....	13
<b>06</b>	Mécanisme d'action de l'insuline sur ses cibles .....	14
<b>07</b>	Représentation schématique du stress du RE dans le développement du diabète de type 2 .....	21
<b>08</b>	Différents sites d'action des antidiabétiques oraux.....	28
<b>09</b>	Structures chimiques des peptides mitochondriaux SS-02 et SS-31.....	34
<b>10</b>	Test fonctionnel mitochondrial dans le pancréas des souris TH témoins et traitées par le peptide SS-31. Les données sont des moyennes $\pm$ SD (n = 6 pour chaque groupe) .....	35
<b>11</b>	Effets de SS-31 (30min, 100nM) sur l'expression protéique de NF $\kappa$ B-p65 et TNF- $\alpha$ chez les patients diabétiques de type 2 et les sujets témoins .....	36
<b>12</b>	Évaluation des paramètres de stress du réticulum endoplasmique (RE) dans les leucocytes des patients ayant un DT2 et témoins en l'absence et en présence de SS-31 (30 min, 100 nM).....	37
<b>13</b>	Étude des paramètres liés à l'autophagie dans les leucocytes de sujets témoins et de patients DT2 en présence et en absence de SS-31 (30 min, 100 nM) .....	38
<b>14</b>	Expression d'Akt, CREB, FoxO1, PGC-1, PEPCK et G-6-Pase dans les tissus hépatiques de rats.....	41

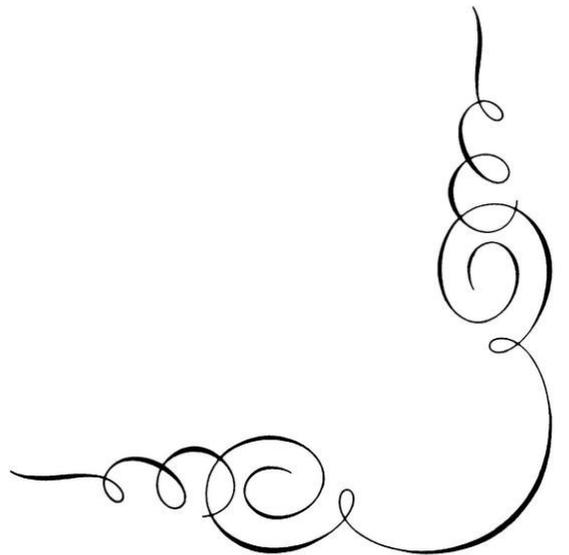
## *Liste des tableaux*

<i>Tableau</i>	<i>Titre</i>	<i>Page</i>
<b>I</b>	Différents mécanismes aboutissant au développement de la résistance à l'insuline .....	22
<b>II</b>	Différents mécanismes aboutissant au développement de la carence en insuline .....	23
<b>III</b>	Différents antidiabétiques oraux, avec leur cible ainsi que leurs effets thérapeutiques .....	30
<b>IV</b>	Sources potentielles de peptides bioactifs .....	33
<b>V</b>	Amorces oligonucléotidiques quantitatives de la RT-PCR en temps réel utilisées pour mesurer l'expression de l'ARNm dans la dynamique mitochondriale, la biogenèse mitochondriale et les gènes de ménage chez les souris témoins SWR/J, diabétiques TH et TH traitées par le SS-31 .....	36

---



# *Introduction*



L'obésité accrue, suivie d'une augmentation de la résistance à l'insuline, résultant d'un déséquilibre énergétique dans le corps, sont les causes majeures du syndrome métabolique (**Bourebaba et al., 2021**), dont les complications conduisent aux maladies cardiovasculaires qui sont responsables de 32% des décès dans le monde en 2019 (**WHO, 2021**). Le syndrome métabolique se caractérise par une coexistence de plusieurs maladies métaboliques telles que l'hypertension, l'obésité, la lipodystrophie et le diabète sucré (**Bourebaba et al., 2021**). Ce dernier peut être une cause ou une conséquence du syndrome métabolique (**Raharinalona et al., 2020**).

Le diabète est une maladie métabolique et endocrinienne qui cause des problèmes majeurs de santé publique, sociales, sanitaires et économiques considérables (**Yan et al., 2019; Acquah et al., 2020**). Il est caractérisé par une altération du contrôle du métabolisme des glucides, des lipides et des protéines en raison de la résistance à l'insuline et de l'hyperglycémie due à une production et une sécrétion insuffisante d'insuline dans les tissus périphériques (**Ktari et al., 2013; Lajili et al., 2020**). Les niveaux de sucre dans le sang sont principalement liés à une variété de mécanismes affectant les yeux, les reins, les nerfs et le cœur (**Drouin et al., 1999**).

Il a été constaté que cette pathologie est en constante progression de par le monde avec une prévalence estimée à 9.30%, soit environ 463 millions d'adultes de 20 à 79 ans touchés par cette maladie (**Karuranga et al., 2019**). Selon les statistiques, ce nombre devrait atteindre 578 millions d'ici 2030 et 700 d'ici 2045, avec une prévalence de 10.20% et 10.90%, respectivement, si aucune mesure appropriée n'est prise pour faire face à la pandémie (**Karuranga et al., 2019**). En Algérie, la prévalence du diabète est passée de 6.80% en 1990 à 12.29% en 2005 (**INSP, 1992, 2007**). En 2005, le diabète était la deuxième maladie chronique la plus fréquente (8.78%) chez les personnes de 35 à 70 ans, précédé seulement par l'hypertension avec 16.23% (**INSP, 2007**). La prévalence nationale du diabète en Algérie en 2013, selon la FID, a été estimée à 6.63% (**IDF, 2013; Lamri et al., 2014**). En 2016, cette prévalence est passée à 10.50% soit 10.20% des hommes et 10.70% pour les femmes atteints de diabète (**WHO, 2016**).

Le traitement du diabète fait appel à plusieurs types de thérapies telles que les mesures hygiéno-diététiques à savoir l'alimentation et l'activité sportive (**Drouin et al., 1999; Rorive et al., 2005; Schlienger, 2016**), l'insulinothérapie (**Bauduceau et al., 2008; de La Haye Saint Hilaire et al., 2010**) et les traitements médicamenteux, qui englobe les antidiabétiques

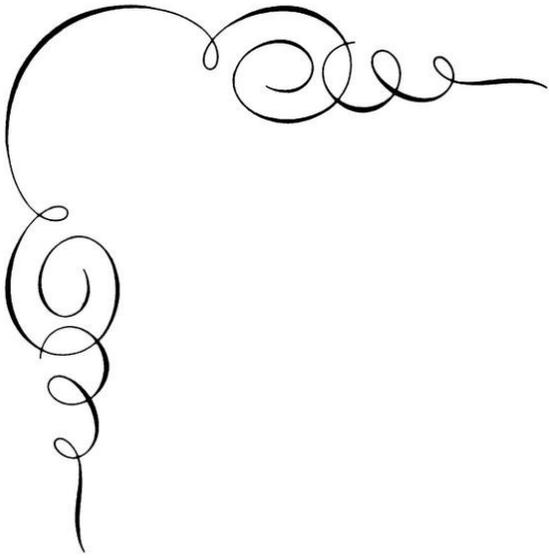
oraux tels que les sulfamides, la metformine, les inhibiteurs des alpha-glucosidases et les thiazolidinediones (Tielmans *et al.*, 2007; Halimi *et al.*, 2009). Bien qu'efficace, leurs utilisation prolongé est associée à plusieurs effets secondaires tels que la prise de poids, les symptômes digestifs (diarrhée, flatulence), l'acidose lactique, l'hypoglycémie, la pharyngite, vomissements et complication cardiovasculaire (Tielmans *et al.*, 2007; Carles *et al.*, 2008; Pillon *et al.*, 2014; Acquah *et al.*, 2020).

Pour faire face à ces effets secondaires, il est essentiel de mettre en œuvre une stratégie qui permet de développer une molécule antidiabétique d'origine naturelle sans effets secondaires sur l'organisme. C'est pour cela que ces dernières années une attention particulière a été accordée aux molécules bénéfiques pour la santé provenant de sources naturelles, tels que les phénols et les peptides bioactifs (Peighambardoust *et al.*, 2021). En effet, une large gamme de peptides biologiquement actifs a été identifiée à partir de diverses origines animales ou végétales (Sánchez and Vázquez, 2017).

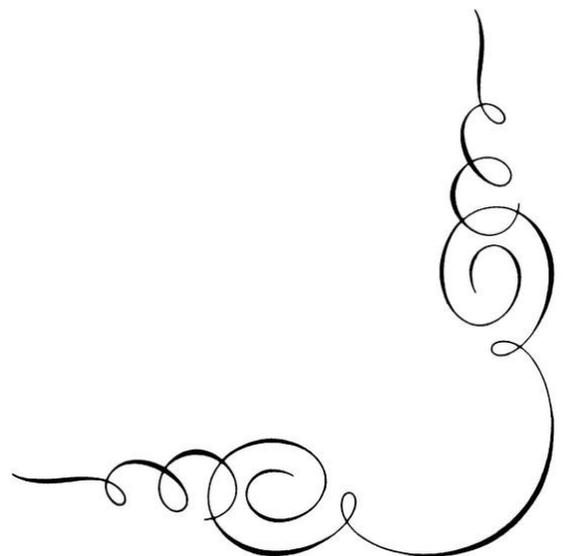
Les peptides bioactifs (BP) sont des substances organiques composées d'acides aminés, reliés par des liaisons covalentes, appelées liaisons amides ou peptidiques qui contient généralement de 3 à 20 unités d'acides aminés (Martinez-Villaluenga *et al.*, 2017; Bechaux *et al.*, 2019; Acquah *et al.*, 2020). Ces peptides peuvent être libérés par hydrolyse enzymatique, fermentation (Daliri *et al.*, 2017) ou par hydrolyse chimique (Bechaux *et al.*, 2019). Cependant, ils exercent plusieurs activités potentiellement biologiques, hypotensive, anti-oxydante, anti-thrombotique, hypocholestérolémiant, hypoglycémiant, antimicrobienne et antidiabétique (Bechaux *et al.*, 2019; Acquah *et al.*, 2020).

L'objectif visé par ce travail est de valoriser l'activité des peptides bioactifs dans la régulation du diabète en générale et plus spécifiquement leur rôle antidiabétique. Quels sont les mécanismes et les organes impliqués dans la régulation du diabète ? Et comment les peptides bioactifs régulent-ils le diabète ?

Pour cela, trois volets ont été développé ; le premier explique les organes, tissus et mécanismes impliqués dans la régulation de l'homéostasie glucidique ainsi que le rôle, la sécrétion et le mécanisme d'action de l'insuline. Le deuxième chapitre porte sur la description des différents types de diabète, son épidémiologie et étiologie ainsi que les altérations et les organes impliqués dans le diabète de type 2. Enfin, le troisième et dernier chapitre a été consacré aux différents types de traitements du diabète ainsi que les différents mécanismes d'actions de quelques peptides bioactifs et leurs effets potentiellement antidiabétiques.



*Chapitre I :*  
*Homéostasie énergétique*



Les cellules du corps ont besoin d'énergie à un certain taux bien déterminé pour un meilleur fonctionnement et cela exige un contrôle parfait de cette énergie. Cette régulation peut se faire de façon externe (volontaire) via le contrôle alimentaire en fonction des besoins du corps et l'activité physique, ou bien interne (involontaire) grâce à l'intervention à la fois du système endocrinien et du système nerveux, tout deux responsables du maintien de l'homéostasie du corps, notamment de son homéostasie énergétique (**Sherwood and Lockhart, 2006**).

Dans ce premier chapitre, il y sera défini l'homéostasie énergétique, tout en présentant les différents organes impliqués dans le maintien de cette homéostasie et leur mécanisme, en se focalisant sur le rôle de l'insuline dans la modulation de cette homéostasie glucidique.

### **I.1. Définition de l'homéostasie**

L'homéostasie correspond à la capacité d'un système à maintenir l'équilibre dans son milieu intérieur, quelque soit les contraintes externes (**Sherwood and Lockhart, 2006**). L'homéostasie énergétique du corps est principalement assurée par deux classes de nutriments à savoir les lipides et les glucides (**Leverve, 2005**).

Le glucose est la principale source énergétique pour le fonctionnement des cellules, due à sa grande disponibilité dans les aliments, ce qui fait que le contrôle de la glycémie du corps est essentiel pour le maintien de l'homéostasie énergétique (**Haymond and Sunebag, 1999**). En effet, le taux de glycémie à jeun suivant les résultats des analyses médicales biochimiques consultées, doit être entre 0.7 et 1.1 g/l, au-delà de ces limites, une hyperglycémie à jeun se produit, qui peut provoquer le développement du diabète et perturbant ainsi l'homéostasie énergétique (**Boitard, 2020**).

### **I.2. Régulation de l'homéostasie glucidique**

La régulation de l'homéostasie glucidique implique plusieurs organes et tissus, selon divers mécanismes (**Haymond and Sunebag, 1999**). Ces organes et tissus sont les responsables du maintien de l'équilibre glucidique interne, à des taux bien déterminées, permettant le bon fonctionnement des cellules et leurs survies (**Haymond and Sunebag, 1999**).

#### **I.2.1. Organes, tissus et mécanismes impliqués**

Le maintien de l'homéostasie glucidique est rendu possible par de nombreux systèmes de communication établis entre les organes impliqués (**Castillo-Armengol et al., 2019**). Parmi eux on distingue :

- **Intestin**

L'intestin est l'organe responsable de la réception, l'absorption, et le transfert de nutriments vers le sang (**Castillo-Armengol et al., 2019**). Due à ces fonctions, l'intestin est extrêmement important pour le maintien de l'homéostasie énergétique (**Castillo-Armengol et al., 2019**). L'absorption des nutriments est associée à une sécrétion accrue de plusieurs peptides intestinaux, qui peuvent agir sur d'autres organes, tel que le peptide de type glucagon-1 (GLP-1) qui agit sur le pancréas en stimulant la sécrétion des cellules bêta de Langerhans (**Castillo-Armengol et al., 2019**).

De plus, le microbiote intestinal<sup>1</sup> a été décrit comme un acteur très important dans la régulation de l'homéostasie énergétique, en effet, il favorise la production d'acides gras à chaîne courte, utilisés comme source d'énergie directe pour les cellules hôtes, qui de ce fait peuvent stimuler la production d'hormones intestinales, et réguler la prise alimentaire en agissant sur le système nerveux central (**Cani et al., 2019**).

- **Pancréas**

Cet organe représenté par les îlots de Langerhans, possède un rôle primordiale dans le maintien de l'homéostasie systémique du glucose (**Castillo-Armengol et al., 2019**). Les cellules Alpha et Bêta de Langerhans secrètent respectivement du glucagon et de l'insuline (**Castillo-Armengol et al., 2019**). Ces derniers agissent de façon opposé, en effet, l'insuline exerce un effet hypoglycémiant, en augmentant l'absorption de glucose et les réserves tissulaires (glycogène et lipides) et en suppriment la production hépatique de glucose (**Castillo-Armengol et al., 2019**). Par contre, le glucagon, exerce un effet hyperglycémiant en dégradant les réserves tissulaires et en augmentant la production hépatique de glucose ; ce qui permet à l'organisme de s'adapter aux conditions d'excès et de rareté des nutriments (**Castillo-Armengol et al., 2019**).

- **Muscles squelettiques et tissus adipeux**

Afin de réguler l'homéostasie énergétique, les muscles squelettiques et les tissus adipeux stockent le glucose postprandial<sup>2</sup> sous forme de glycogène et de lipide, respectivement (**Priest and Tontonoz, 2019**). Les muscles représentent 27% de l'élimination

---

<sup>1</sup> Ensemble de microorganismes peuplant l'intestin. Le microbiote humain comprend les bactéries, virus, champignons (levures), archées et d'autres microorganismes.

<sup>2</sup> Concerne le moment qui suit le repas, ou se produisant après le repas.

totale du glucose circulant, alors que les tissus adipeux représentent seulement 05% d'absorption du glucose postprandial (**Herrgårdh et al., 2021**).

On distingue deux types de tissus adipeux, le tissu adipeux brun « *Brown Adipose Tissue* » (BAT) dont le rôle principale est de participer à la régulation de la température corporelle par le phénomène de la thermogenèse<sup>3</sup> (**Villarroya et al., 2017**) ; et le tissu adipeux blanc « *White Adipose Tissue* » (WAT) lieu principale où l'énergie métabolique est stockée sous forme de triglycérides (**Fasshauer and Blüher, 2015**).

- **Foie**

C'est un véritable chef d'orchestre de la régulation de la glycémie, car il est le principal organe de stockage du glucose sous forme de glycogène, responsable de près de la moitié de l'absorption totale du glucose postprandial (environ 45%) (**Herrgårdh et al., 2021**). Il permet ainsi de réguler les processus de production du glucose *de novo* (Gluconéogenèse) et la dégradation du glycogène (Glycogénolyse), ce qu'on appelle la production hépatique du glucose « *Hepatic Glucose Production* » (HGP) (**Sharabi et al., 2015**).

- **Cerveau**

L'homéostasie énergétique est maintenue grâce à une interaction complexe des apports nutritionnels, neuronaux et hormonaux intégrée au niveau du système nerveux centrale (SNC) dont l'hypothalamus est la clé essentielle de ce contrôle. Une perturbation de cette régulation donne lieu à l'apparition de plusieurs maladies telles que le diabète et l'obésité (**Luquet and Magnan, 2009**).

### I.2.2. Contrôle de l'homéostasie glucidique

Le fonctionnement normal du corps humain dépend d'un contrôle stricte de sa glycémie qui nécessite la coopération et la communication entre le centre (Cerveau) et le périphérique (L'intestin, le pancréas, le foie, ainsi que le tissu musculaire et adipeux) via des médiateurs endocriniens et neuronales (Signaux nerveux) comme cela est montré en figure 01 (**Castillo-Armengol et al., 2019**).

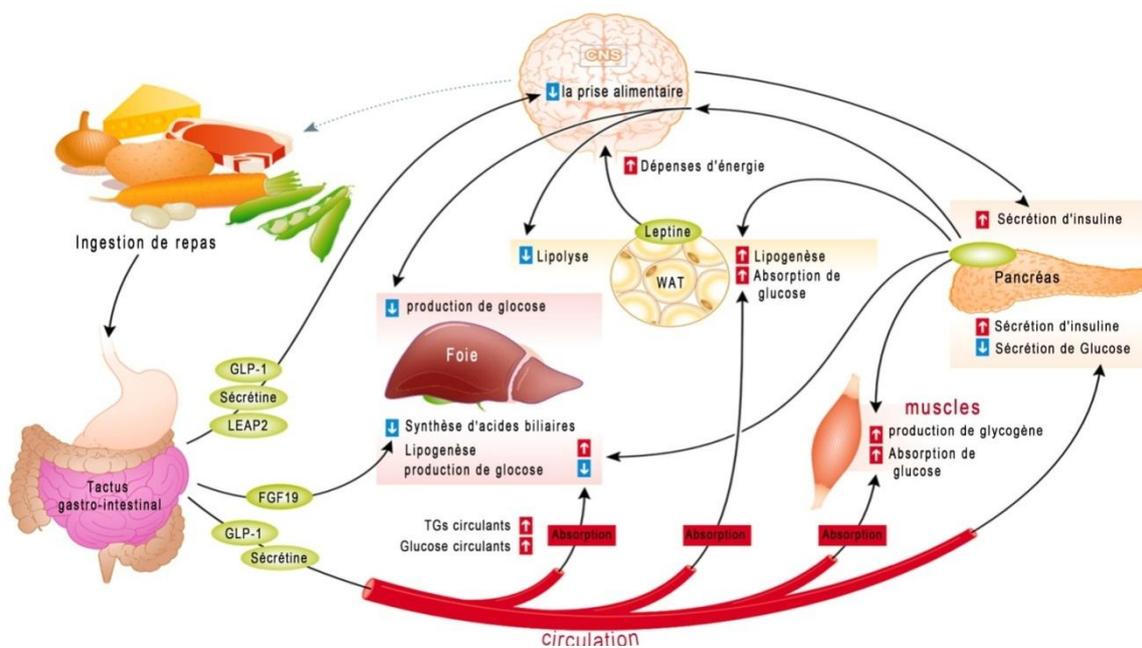
Au sein de ce réseau très complexe, le pancréas est l'acteur principal du contrôle de la glycémie, par la sécrétion de l'insuline et le glucagon (**Castillo-Armengol et al., 2019**). Le foie, les muscles squelettiques et les tissus adipeux (WAT) participent à ce contrôle via la

---

<sup>3</sup> Est le processus de production de chaleur dans l'organisme.

sécrétion de différents hépatokines, myokines et adipokines, respectivement (Röder *et al.*, 2016). Ces derniers agissent sur le pancréas d'une manière directe, ou indirecte via une coopération avec le système nerveux central, par des interactions spécifiques avec des récepteurs exprimés sur les membranes cellulaires (Röder *et al.*, 2016).

La leptine par exemple, est une hormone sécrétée par le tissu adipeux qui joue un rôle important dans cette homéostasie (Poza and Claret, 2018; Cochrane *et al.*, 2020). Elle agit directement sur les cellules bêta pancréatiques en inhibant la sécrétion de l'insuline (Kieffer *et al.*, 1996; Cochrane *et al.*, 2020), ou indirectement via un récepteur spécifique au niveau du système nerveux central nommé Lep Rb, en augmentant l'absorption tissulaire du glucose notamment dans le foie et les muscles squelettiques (Cady *et al.*, 2017; Poza and Claret, 2018).

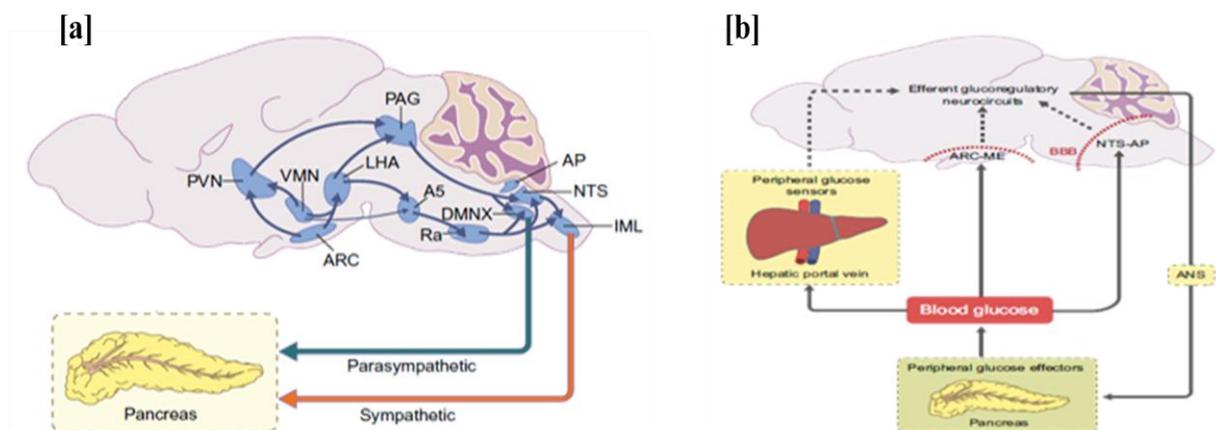


**Figure 01.** Communication inter-organes en condition d'alimentation (Castillo-Armengol *et al.*, 2019).

L'ingestion d'aliments stimule la sécrétion de plusieurs molécules par les cellules intestinales telles que le peptide de type glucagon-1 (GLP-1), la sécrétine et le peptide antimicrobien-2 (LEAP2) exprimé par le foie. Ces hormones intestinales signalent au cerveau de réduire l'apport alimentaire. Le facteur de croissance des fibroblastes-19 (FGF19) produit par l'intestin réduit la synthèse des acides biliaires (AB). Le GLP-1 et la sécrétine stimuleront également la sécrétion d'insuline et réduiront la sécrétion de glucagon par le pancréas. Ceci favorise l'action hypoglycémiante de l'insuline, qui mène à la fin au maintien de l'homéostasie énergétique du corps (Castillo-Armengol *et al.*, 2019).

Le cerveau a la capacité de détecter l'état glycémique du corps via des fibres sensorielles innervant les organes périphériques, et une détection intrinsèque des niveaux de glucose dans le cerveau (Figure 02) (Faber *et al.*, 2020). Pour la détection intrinsèque

centrale, elle semble être favorisée par les astrocytes<sup>4</sup> (García-Cáceres *et al.*, 2016) et les neurones sensibles au glucose (GSN), qui se divisent en neurones excités par le glucose (GE) et neurones inhibés par le glucose (GI), s'activent lorsque les concentrations de glucose extracellulaire augmentent ou diminuent, respectivement (Bentsen *et al.*, 2019; Stanley *et al.*, 2019). Elles se trouvent dans les organes circum-ventriculaire (CVO) tels que le noyau arqué (ARC)-éminence médiane (ME) de l'hypothalamus ou la zone postrema (PA) du cerveau postérieur, en dehors de la barrière hémato-encéphalique (BHE) (Bentsen *et al.*, 2019). Les GSN innervent également les organes périphériques y compris la cavité buccale, le tractus gastro-intestinal et la veine porte-mésentérique<sup>5</sup>, favorisant ainsi la détection de la glycémie périphérique par le cerveau (Donovan and Bohland, 2009; Williams *et al.*, 2016). En effet, les informations afférentes concernant le taux de glucose provenant de ces neurones (GSN) sont transmises aux circuits gluco-régulateurs abrités derrière la BHE, au niveau de l'hypothalamus (Bentsen *et al.*, 2019).



**Figure 02.** Model de détection central de la glycémie et neuro-circuits centraux impliqués dans l'écoulement efférent<sup>6</sup> vers l'îlot (Faber *et al.*, 2020).

[a] Les motoneurones du SNS et du SNP reçoivent des informations provenant de chevauchements étendus des noyaux cérébraux, y compris les régions hypothalamiques et cérébrales postérieures. Les motoneurones du SNS se trouvent dans l'IML de la moelle épinière, elles reçoivent des entrées synaptiques directement des neurones prémoteurs au sein du NTS. Ces neurones prémoteurs<sup>7</sup> sympathiques reçoivent les informations depuis d'autres noyau hypothalamique, y compris le noyau paraventriculaire (PVN) et l'hypothalamus latéral (LHA), qui a leurs tour reçoivent des entrées du VMN et de l'ARC, parmi d'autres aires cérébrales. En revanche, les voies efférentes du SNP consistent en neurones pré-ganglionnaires dans le DMNX. Le DMNX reçoit des entrées

<sup>4</sup> Cellules du SNC, de petites tailles et de forme étoilée, appartiennent au groupe des cellules gliales, intervenant dans la nutrition, la protection et l'activité des neurones.

<sup>5</sup> Veine de gros calibre qui conduit le sang veineux provenant de la partie du tube digestif située sous le diaphragme, du pancréas et de la rate, vers le foie en le perfusant.

<sup>6</sup> Correspond aux informations émanant du SNC (signaux motrices) vers les effecteurs (organes, glandes ou cellules qui réagissent à une commande du SNC).

<sup>7</sup> Neurones appartenant au cortex prémoteur, la partie du lobe frontal du cerveau située en avant du cortex moteur, et servant à planifier et à organiser le mouvement.

hypothalamiques, y compris le PVN, LHA et VMN, via le gris périaqueducal<sup>8</sup> (PAG) et/ou raphé pallidus<sup>9</sup> (Ra) et le groupe de cellules 5 noradrénergique (A5). AP, zone postrema<sup>10</sup> (Faber *et al.*, 2020). [b] Le taux de glucose sanguin est détectés à la fois dans la périphérie, par les fibres sensorielles afférentes (par exemple, qui innervent la veine porte hépatique) et les CVO centraux, y compris l'ARC-ME et l'area postrema (AP). Cette information afférente est relayée aux centres neuronaux situés derrière la BHE qui constituent le membre efférent du système gluco-régulateur du cerveau. Ces neurones afférents ont également la capacité de détecter les concentrations de glucose dans l'ISF cérébral et lorsqu'ils sont activés régulent à la fois les mécanismes neuroendocriniens et autonomes à travers les tissus périphériques, via les mécanismes directs et indirects, pour réguler la glycémie circulante (Faber *et al.*, 2020).

La connexion cerveau-îlot de Langerhans, implique des neurones situés dans les noyaux hypothalamiques [y compris le noyau para-ventriculaire (PVN), noyau ventromédiane (VMN), zone hypothalamique latéral (LHA) et noyau arqué (ARC)], noyaux du tronc cérébral [noyau du tractus solitaire (NTS) et noyau moteur dorsal du vague (DMNX)], et des neurocircuits<sup>11</sup> (Poza and Claret, 2018; Faber *et al.*, 2020). Ce système se connecte à l'îlot via des relais multi-sympathiques impliquant les deux membres du système nerveux autonome, à savoir le système nerveux parasympathique (SNP) et le système nerveux sympathique (SNS), qui sont situés dans le DMNX et l'intermedio-latéral (IML : la colonne grise latéral de la moelle épinière), respectivement (Faber *et al.*, 2020).

De manière générale, l'hypothalamus reçoit en permanence des signaux de différentes nature (nerveuses, endocriniennes, et métaboliques) émis par les organes périphériques qui l'informent de l'état métabolique global de l'organisme (Castillo-Armengol *et al.*, 2019; Alonge *et al.*, 2021). L'intégration de ces informations conduit au développement d'une réponse nerveuse qui sera envoyée en périphérie via le système nerveux autonome qui modulera à son tour l'activité des organes périphériques afin de maintenir la glycémie dans des limites strictes (Faber *et al.*, 2020; Alonge *et al.*, 2021). Un dysfonctionnement dans cette boucle de régulation peut provoquer l'établissement de maladies métaboliques telles que le diabète de type II et l'obésité (Castillo-Armengol *et al.*, 2019; Alonge *et al.*, 2021).

### I.3. Rôle de l'insuline dans la modulation de l'homéostasie glucidique

Après la découverte des îlots de Langerhans par Paul Langerhans, plusieurs études ont été lancées sur ces derniers, qui sont sorties avec l'hypothèse que le pancréas avait une sécrétion externe aidant à la digestion, et une sécrétion interne aidant au contrôle du taux de

<sup>8</sup> Désigne un ensemble de neurones formant une masse de substance grise localisée autour de l'aqueduc cérébral situé dans le mésencéphale. Elle joue un rôle important dans la douleur et les comportements de défense.

<sup>9</sup> Le plus petit des noyaux du raphé, constitué de population hétérogènes des neurones dont les neurones sérotoninergiques sont les principaux constituants.

<sup>10</sup> Zone du cerveau chémosensible : elle réagit à un stimulus chimique.

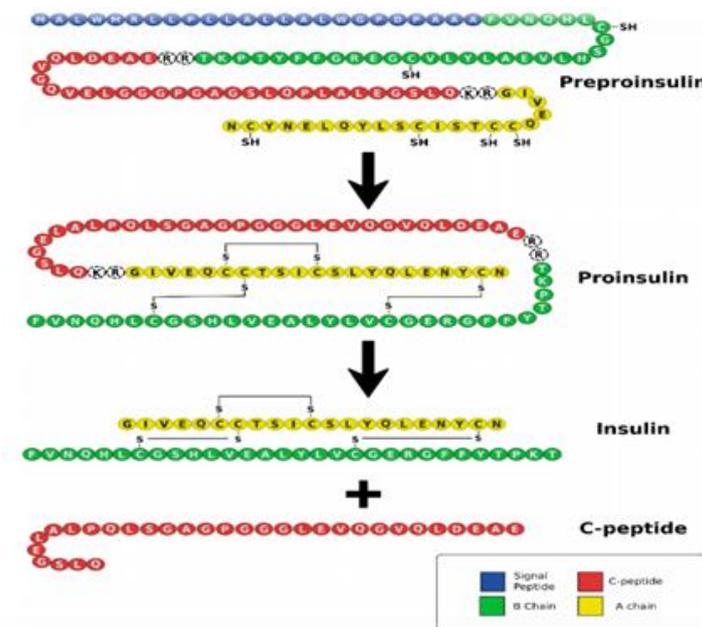
<sup>11</sup> Neurones interconnectés par des synapses pour effectuer une fonction et qui traitent des types d'informations spécifiques.

sucré (Raju, 2006). La confirmation de cette hypothèse a été faite par Frederick Banting, qui a réussi à prouver l'existence de cette sécrétion interne en démontrant que les extraits issus de cellules des îlots de Langerhans ont réduit la glycémie chez des chiens (Raju, 2006; Fralick and Zinman, 2021).

Par la suite, James Collip, un expert en biochimie et en extraction chimique, a pu purifier et identifier les molécules pancréatiques responsables de cette effet antidiabétique, conduisant à la découverte de l'insuline et l'obtention du prix Nobel de physiologie ou de médecine en 1923 (Raju, 2006; Hegele and Maltman, 2020).

### I.3.1. Insuline

L'insuline est une hormone dipeptidique hypoglycémisante de 51 acides aminés, contenant une chaîne A de 21 acides aminés et une chaîne B de 30 acides aminés (Fu *et al.*, 2013). Ces deux chaînes sont reliées par trois liaisons disulfure dont deux liaisons disulfure inter-chaînes (B7-A7) et (B19-A20) et une liaison disulfure intra-chaîne (A6-A11) comme le montre clairement la figure 03 (Washburn *et al.*, 2021).

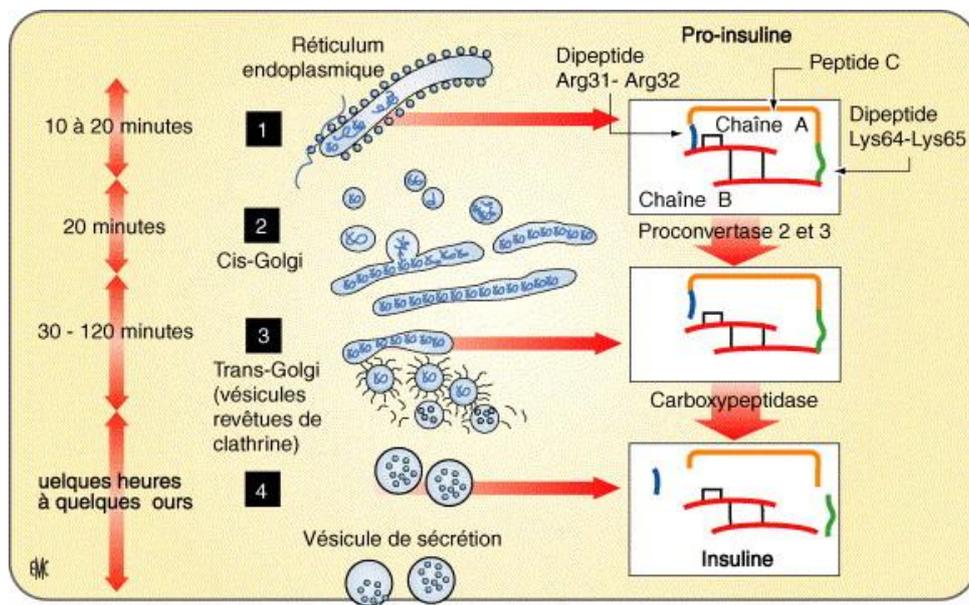


**Figure 03.** Modifications post-traductionnelles de la pré-pro-insuline humaine en insuline mature et du peptide C (Washburn *et al.*, 2021).

### I.3.2. Sécrétion de l'insuline chez l'homme

Chez l'homme le gène codant pour l'insuline (*INS*), composé de 1425 paires de bases, est situé sur le bras court du chromosome 11 (Owerbach *et al.*, 1981; Irwin, 2021). En tant

que première étape de la biosynthèse de l'insuline, celle-ci est initiée en pré-pro-insuline. En effet, après la transcription de ce gène, l'ARNm qui en résulte est traduit en pré-pro-insuline dans le cytosol (**Liu et al., 2014, 2018**). Celui-ci est composé d'un peptide signal, suivi de la pro-insuline formé de la chaîne B, du peptide de connexion C, et de la chaîne A comme le montre clairement les figures 03 et 04 (**Liu et al., 2014, 2018**). Le peptide signal N-terminal entraîne ou guide le pré-pro-insuline nouvellement synthétisé vers le réticulum endoplasmique rugueux (REr) pour y subir une translocation, co-traductionnelles et/ou post-traductionnelles où il y'a clivage de ce premier par une signal-peptidase et donner ainsi la pro-insuline (**Liu et al., 2014, 2018**). Ce dernier va se replier rapidement formant trois liaisons disulfure conservées au cours de l'évolution, dont deux liaisons inter-chaînes (B7-A7) et (B19-A20) et une liaison intra-chaîne (A6-A11) (**Washburn et al., 2021**). La pro-insuline correctement pliée sort du RE pour être livrée à l'appareil de Golgi afin de constituer des granules sécrétoires immatures, où elle subit un clivage protéolytique par des pro-hormones convertases (**Washburn et al., 2021**). Ceci entraîne la formation d'insuline mature constitué des chaînes A et B liées par des liaisons disulfure ainsi que du peptide C préalablement dissocié (**Hutton, 1994**). Tous deux, l'insuline mature et le peptide C, sont donc co-stockés et co-libérés dans la circulation sanguine par exocytose dans un rapport équimolaire (**Hutton, 1994**).



**Figure 04.** Biosynthèse et sécrétion de l'insuline (**Magnan and Ktorza, 2005**).

Maturation de l'insuline le long de la voie de sécrétion des granules. La détection du glucose et des signaux métaboliques conduisent à la sécrétion de granules d'insuline. La libération d'insuline par exocytose des granules sécrétoires des cellules  $\beta$  pancréatiques est contrôlée par une série de signaux métaboliques et

électriques résultant de l'entrée du glucose par les GLUTs, la phosphorylation par la GK et l'entrée dans le cycle du TCA.

L'insuline mature est stockée dans ces granules sécrétoires sous forme d'unités hexamériques coordonnés par deux ions de zinc ( $Zn^{2+}$ ) axiaux (Tokarz *et al.*, 2018), et libérée dans la circulation sanguine sous forme d'un monomère sans  $Zn^{2+}$ , à savoir la forme active de l'insuline (Fu *et al.*, 2013).

Le glucose postprandial pénètre dans les cellules  $\beta$  via les transporteurs membranaires GLUTs, et provoque la génération du pyruvate suite à une glycolyse<sup>12</sup>, entraînant l'activation du cycle mitochondrial de l'acide tricarboxylique (TCA), médiée par le complexe pyruvate déshydrogénase qui converti le pyruvate en Acétyle COA, et la citrate synthase qui converti ce dernier en acétate lorsqu'il est associé à l'oxaloacétate (Initiation du cycle TCA) (Bender, 2003). Les protéines générées par ce cycle, notamment le NADH et FADH vont transférer des électrons au système de transport d'électrons, composée de 05 complexes de la chaîne respiratoire, l'ubiquinone oxydoréductase (complexe I) et la succinate déshydrogénase (complexe II), transférant les électrons provenant de NADH et FADH<sub>2</sub>, respectivement, à l'ubiquinone (complexe III), ce dernier va les transférer au cytochrome C oxydase (complexe IV), qui transfère ces électrons à leur accepteur final qui est l'oxygène (Sousa *et al.*, 2018).

Ce courant électronique qui passe à travers la chaîne respiratoire entraîne la translocation de proton à travers la membrane, de l'intérieur de la matrice vers l'espace intermembranaire, créant ainsi un gradient électrochimique de protons, ce qui fait que ces protons vont retourner à la matrice via le complexe V (L'ATP synthase), provoquant ainsi la production de l'adénosine-triphosphate (ATP) (Sousa *et al.*, 2018). L'augmentation du rapport ATP/ADP cytosolique induit la fermeture des canaux  $K^+$  sensible à l'ATP (K ATP) suivi d'une dépolarisation membranaire<sup>13</sup> provoquant ainsi l'afflux du  $Ca^{2+}$  extracellulaire ce qui déclenche la sécrétion de l'insuline (Hou *et al.*, 2009).

D'autres molécules, telles que les acides aminés et le peptide intestinal GLP-1, peuvent aussi provoquer la sécrétion de l'insuline (Castillo-Armengol *et al.*, 2019; Rustenbeck *et al.*, 2021). En effet, la liaison de GLP-1 à son récepteur spécifique sur la

<sup>12</sup> Ensemble de réactions de dégradation ou de disparition métabolique du glucose présent dans un organisme vivant, qui se produit sous l'action d'enzymes en anaérobiose ou en aérobie, et qui aboutit à la formation de pyruvate.

<sup>13</sup> La diminution de la différence de potentiel régnant entre l'extérieur d'une cellule et le milieu intracellulaire, de part et d'autre de la membrane plasmique, due le plus souvent à une entrée d'ions positifs ( $Na^+$ ,  $Ca^{++}$ , etc.) à l'intérieur de la cellule.

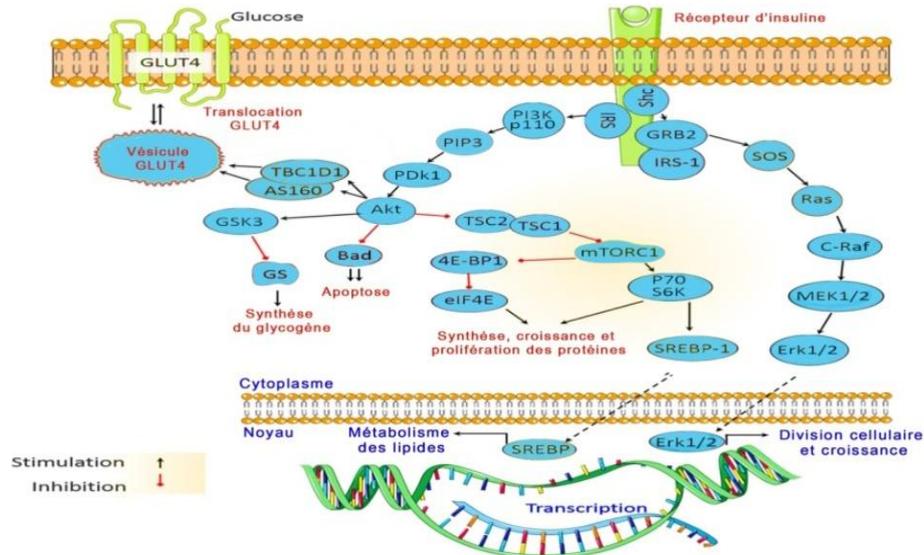
membrane des cellules  $\beta$  du pancréas augmente l'activité de l'adénylatcyclase, qui conduit à la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) (Hou *et al.*, 2009). Ce dernier module l'exocytose des granules sécrétoire de l'insuline, et favorise la survie des cellules  $\beta$  de Langerhans (Kwan *et al.*, 2007; Hou *et al.*, 2009). De plus, Henrique de Souza et ses collègues ont montré qu'environ 70% des cellules  $\alpha$  de Langerhans co-expriment le GLP-1 chez l'homme (de Souza *et al.*, 2020), ce qui montre le rôle important du GLP-1 et les interactions entre les différentes cellules des îlots de Langerhans dans la sécrétion de l'insuline et la modulation de l'homéostasie énergétique.

Enfin, le processus de sécrétion se termine par la libération de l'insuline dans l'espace interstitiel du pancréas, qui est entouré d'un système vasculaire endothéliale fenêtré, ce qui lui permet d'atteindre facilement la circulation sanguine et ces sites d'action (Tokarz *et al.*, 2018).

### I.3.3. Mécanisme d'action de l'insuline dans le foie, les muscles et les tissus adipeux

Le récepteur de l'insuline est un membre de la superfamille de récepteur à tyrosine kinase (RTK), responsable de la transformation d'un message extracellulaire en un message intracellulaire (Capeau *et al.*, 1992; Lemmon and Schlessinger, 2010). Il est exprimé à la surface cellulaire sous forme d'hétérotétramère constitué de deux sous-unités  $\alpha$  extracellulaires, et de deux sous-unités  $\beta$  transmembranaires, qui se lient entre eux par des liaisons disulfure (Capeau *et al.*, 1992; Lemmon and Schlessinger, 2010). Chaque sous-unité  $\beta$  porte un domaine tyrosine kinase (TK) dans sa partie intracellulaire (Contenant l'activité TK) (Capeau *et al.*, 1992; Lemmon and Schlessinger, 2010).

La liaison de l'insuline aux sous-unités  $\alpha$  extracellulaires conduit à un changement de leurs conformation, rapprochant et activant de ce fait les domaines TK intracellulaires (Capeau *et al.*, 1992; Lemmon and Schlessinger, 2010). Ceci entraîne une autophosphorylation des résidus TK sur les sous-unités  $\beta$  (Activation du récepteur), ces derniers recrutent des substrats de récepteurs y compris IRS et SHc (Src homologous and collagen protein), ce qui initie deux voies principales de signalisation ; la voie RAS/MAP kinase « *Mitogene Activation Protein Kinase* » qui exerce des effets sur la croissance et la prolifération cellulaire, et la voie PI3K/AKT impliqués dans la plupart des actions métaboliques de l'insuline, comme cela est montré dans les figures 05 et 06 (Belfiore *et al.*, 2009; Jensen and De Meyts, 2009). Il y sera développé ici la voie PI3K/AKT pour mieux appréhender et comprendre le rôle de l'insuline dans le maintien de l'homéostasie glucidique.



**Figure 05.** Voie PI3K/AKT et voie de MAPKinase de signalisation de l'insuline (Rahman *et al.*, 2021).

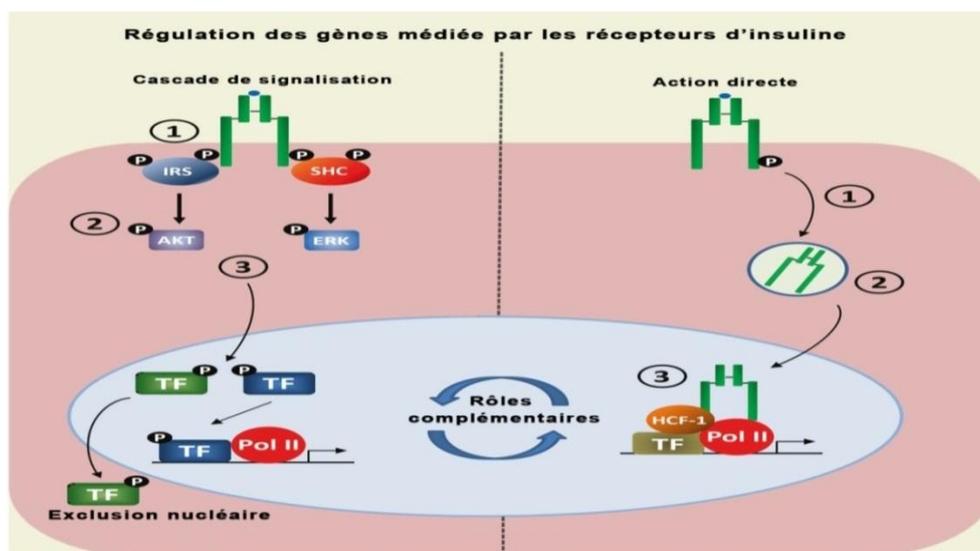
Comme la voie de PI3K, la voie de MAPKinase s'initie par l'activation du récepteur, qui va permettre le recrutement de la protéine SHc. Cette dernière se lie avec la protéine *Growth Factor Binding 2* (Grb2), qui active la protéine *Son of Sevenless* (SOS), provoquant à son tour l'activation de la protéine RAS, qui mène ensuite à l'activation de la MAPK (Erk1/2) par un mécanisme indirect favorisant ainsi leur pénétration dans le noyau pour permettre la division et la prolifération cellulaires (Chardin, 1994).

### I.3.3.1. Voie PI3K/AKT

La phosphorylation d'IRS par la tyrosine kinase du récepteur d'insuline, induit le recrutement et l'activation de la kinase phosphoinositide-3-kinase (PI3K) (Kwon and Pessin, 2020). Cette dernière génère du phosphatidyl-inositol 3,4,5-triphosphate (PIP3) en phosphorylant la phosphatidyl-inositol 4,5-biphosphate (PIP2) en position trois. A son tour, la PIP3 recrute et active la kinase phosphoinositide dépendante (PDK), qui phosphoryle et induit l'activation d'AKT (Protéine kinase B) (Kwon and Pessin, 2020). Cette dernière phosphoryle d'autres protéines impliquées dans les effets métabolique de l'insuline en les activant ou en les inhibant (Kwon and Pessin, 2020).

L'activation de la voie PI3K/Akt empêche l'apoptose des cellules ciblées par l'insuline et favorise leurs survie, tout en inhibant les protéines pro-apoptotiques tel que le *Bcl-2*-« associated death promotor » (BAD) (Navarro *et al.*, 2000), inhibe la gluconéogenèse hépatique en empêchant l'activité transcriptionnelle des protéines FOXO1 et le FOXO6 (Forkhead Box) (Kousteni, 2012; Lee and Dong, 2017), augmente la synthèse de glycogènes en inhibant l'activité de la glycogène synthase Kinase (GSK-3) (Régulateur négatif de la glycogène synthase) (Cross *et al.*, 1995 ; Wan *et al.*, 2013), stimule aussi la synthèse protéique en activant la kinase *mammalian tracer of rapamycine1* (mTOR1), qui va phosphoryler le 4E-BP1 « *Initiation Factor 4 E binding-protein1* » et la kinase S6K1 (S6

Kinase1) (Vary *et al.*, 2001; Julien and Roux, 2010); entraînant la translocation des transporteurs de glucose 4 (GLUT4) vers la membrane plasmique (Sakamoto and Holman, 2008; Middelbeek *et al.*, 2013); induit la lipogenèse dans le tissu adipeux et le foie, par l'activation des protéines de liaison aux éléments régulateurs des stérols (SREBP) (Wang *et al.*, 2015; Crewe *et al.*, 2019).



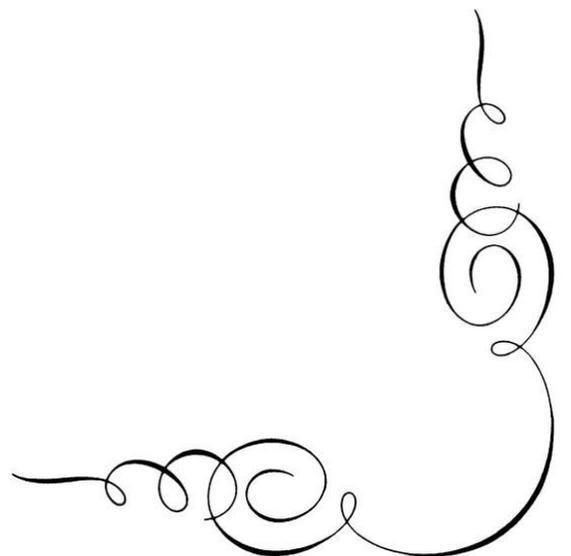
**Figure 06.** Mécanisme d'action de l'insuline sur ses cibles (Batista *et al.*, 2019).

À gauche, le récepteur de l'insuline (IR) signalant la régulation génique en cascade. (1) IR activé recrute et phosphoryle des protéines substrats telles que IRS et SHC ; (2) La phosphorylation de l'IRS conduit à l'activation d'AKT dépendante de PI3K. La phosphorylation de SHC conduit à l'activation de ERK dépendante de RAS; (3) Les kinases de signalisation en aval activées phosphorylent les facteurs de transcription (TF) et favorisent les changements dans la translocation nucléaire de TF. La phosphorylation stimulative de (TF) favorise la formation de complexes transcriptionnels (TF-ADN), conduisant à une transcription accrue. La phosphorylation inhibitrice de (TF) favorise l'exclusion nucléaire et l'inaccessibilité à la chromatine, entraînant une diminution de la transcription. A droite, l'action directe d'IR sur la régulation des gènes. (1) Les IR activés à la surface des cellules subissent un processus d'internalisation par des voies impliquant des fosses recouvertes de clathrine. (2) L'IR effectue une translocation vers le noyau, et forme un complexe contenant HCF-1, Pol II et des facteurs de transcription de liaison à l'ADN (Batista *et al.*, 2019).

Ces données suggèrent que la voie PI3K/AKT possède deux niveaux d'activation, au niveau cytosolique, elle active ou inhibe des enzymes métaboliques, et au niveau du noyau, elle régule l'expression des gènes impliqués dans le métabolisme des glucides en activant ou inhibant les facteurs de transcription (TF). De plus, des études suggèrent que le récepteur de l'insuline peut se déplacer vers le noyau où il forme un complexe transcriptionnel avec l'ARN polymérase II, le facteur co-régulateur de cellules hôtes-1 (HCF-1), et les facteurs de transcription révélant une voie dépendante de HCF-1, tel que mentionnée dans la figure 06, pour réguler directement l'expression des gènes, ajoutant ainsi une nouvelle voie complémentaire qui participe au contrôle efficace de l'homéostasie énergétique par l'insuline (Goh and Sorkin, 2013; Batista *et al.*, 2019).



## *Chapitre II : Diabète sucré*



L'alimentation et le mode de vie adéquat jouent un rôle essentiel dans la préservation de notre santé. En effet, une alimentation déséquilibrée riche en gras saturée et sucres simples, accompagné d'une sédentarité, conduisent à l'augmentation de la masse des tissus adipeux favorisant de ce fait le développement de l'obésité, cause principale du syndrome métabolique. Ceci peut mener à un diabète sucré et aux maladies cardiovasculaires, les causes majeures de morbidité dans le monde (**Levesque and Lamarche, 2008**).

Dans ce chapitre, il y sera défini ce qu'est le diabète sucré, son épidémiologie et étiologie, les différents types de diabète tout en se concentrant sur la physiopathologie du diabète de type 2.

### II.1. Définition

Le diabète sucré (DM) est un trouble métabolique caractérisé par une augmentation anormale du taux de glucose dans le sang, résultant de troubles de sécrétion d'insuline (carence absolue ou relative) et/ou de sensibilité à l'insuline (résistance à l'insuline) (**Yau et al., 2021**). Cette maladie chronique est associée à une morbidité élevée, due aux complications qui en résulte notamment les maladies cardiovasculaires, néphropathique, rétinopathique et neuropathique, ce qui fait que la recherche de nouveaux traitements pour cette maladie est nécessaire pour prévenir sa propagation et ses complications. Cela nécessite une compréhension profonde des différents mécanismes impliqués dans la pathogenèse du diabète (**Deshpande et al., 2008**). Dans ce qui suit, il y sera mis l'accent sur le diabète de type 2 (DT2).

### II.2. Épidémiologie

Selon la dernière édition de l'Atlas du diabète de la Fédération International du Diabète (FID), en 2019, la prévalence mondiale du diabète est estimée à 9.30%, soit environ 463 millions d'adultes de 20 à 79 ans touchée par cette maladie (Affecte une personne sur onze) (**Karuranga et al., 2019**), ce nombre devrait atteindre 578 million d'ici 2030 et 700 d'ici 2045, avec une prévalence de 10.20% et 10.90%, respectivement, si aucune mesure approprié n'est prise pour faire face à cette pandémie (**Karuranga et al., 2019**).

La Chine, l'Inde et les États-Unis sont les pays les plus touchés par cette maladie, avec 116.4 million, 77 million et 31 million, respectivement (**Karuranga et al., 2019**). Parmi les régions étudiée par la FID, les régions du Moyen-Orient et d'Afrique du Nord, présentent la prévalence la plus élevée, environ 55 million d'adulte âgés de 20 à 79 ans vivent avec le diabète soit 12.80% de la population (**Karuranga et al., 2019**). Le Pakistan, l'Egypte et l'Iran

(République Islamique) sont les pays qui recensent le plus grand nombre d'adultes diabétiques avec 19.40, 8.90 et 5.40 million, respectivement, tandis que l'estimation de la prévalence du diabète en Algérie est d'environ 1.90 million d'adultes âgé de 20 à 79 ans (**Karuranga et al., 2019**). Selon la FID, ce nombre va augmenter au Moyen-Orient et en Afrique du Nord à 38.80% d'ici 2030 et à 96% d'ici 2045, pour atteindre 76 million et 108 million, respectivement (**Karuranga et al., 2019**).

### II.3. Types de diabètes

Il existe plusieurs types de diabète sucrés qui diffèrent les uns des autres par leur physiopathologie où on retrouve :

#### II.3.1. Diabète de type 1

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie chronique caractérisée par un déficit absolue de production d'insuline résultant d'une destruction auto-immune, appelé "insulite", des cellules  $\beta$  pancréatique, après une période asymptomatique de plusieurs année (**Tomita, 2017**). Les personnes atteintes de ce type auront besoin d'une insulinothérapie tout au long de leur vie, pour maintenir la normoglycémie, il est appelé ainsi "diabète insulino-dépendant" (**Solis-Herrera et al., 2018**).

L'insulite peut être induite par deux type de réponses, une réponse immunitaire spécifique, via l'interaction des lymphocytes T cytotoxique avec les cellules  $\beta$  pancréatique (**Tomita, 2017**) ; et une réponse immunitaire non spécifique qui implique les cytokines pro-inflammatoires y compris l'interleukine-1 (IL-1), le facteur de nécrose tumorale (TNF- $\alpha$ ) et l'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ), ainsi que quelques radicaux libres comme le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) et le dioxydes d'azote (NO<sub>2</sub>) libérée par les cellules T et les macrophages (**Tomita, 2017**).

#### II.3.2. Diabète de type 2

Il représente environ 90% des personnes atteintes de diabète sucré, appelé ainsi diabète "non insulino-dépendant" (**Guthrie and Guthrie, 2004**). Il est caractérisé par un développement de résistance à l'insuline dans les tissus ciblés par l'insuline, une réduction de la masse des cellules  $\beta$  de Langerhans mais aussi par une carence en insuline (**Guthrie and Guthrie, 2004; Wang and Jin, 2009**).

La résistance à l'insuline est une condition dans laquelle les tissus périphériques (le tissu adipeux, le foie et les muscles squelettiques) produisent une réponse déficitaire à l'insuline, ce qui entraîne l'altération de l'absorption de glucose mais aussi une augmentation de la production hépatique de glucose, conduisant à une hyperglycémie (**Bourebaba et al., 2021**). Parmi les facteurs déclencheurs d'une telle réponse on retrouve l'obésité (**Bourebaba et al., 2021**). Au fur et à mesure que la résistance à l'insuline se développe, les cellules bêta augmentent la production d'insuline pour compenser et maintenir le niveau de glucose dans le sang, l'augmentation continue de la sécrétion de l'insuline peut entraîner la perte de la capacité de compensation des cellules bêta et une baisse progressive de la sécrétion de l'insuline commence à apparaître, qui s'accompagne d'une diminution de la masse cellulaire, résultant d'une augmentation de l'apoptose cellulaire (**Guthrie and Guthrie, 2004; Wang and Jin, 2009**).

Contrairement au DT1, la carence en insuline dans le DT2 n'est pas absolue mais relatif et ne se produit pas par la destruction auto-immune des cellules  $\beta$  (**Solis-Herrera et al., 2018**). Elle se produit par différents mécanismes médiés par le développement du stress oxydatif, de l'inflammation et du stress du réticulum endoplasmique (**Dutta et al., 2019**).

### II.3.3. Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est caractérisé par une résistance accrue à l'insuline, qui apparaît généralement durant le deuxième ou le troisième semestre de la grossesse et il augmente en corrélation avec l'avancée de la gestation (**Pirson et al., 2016**).

Une augmentation de 30% de la production endogène basal maternelle de glucose hépatique est nécessaire pour délivrer du glucose au fœtus via le placenta, et lui assurer la nutrition adéquate. De ce fait, ce développement de résistance pendant la grossesse, agit comme une adaptation pour améliorer le transfert de nutriments materno-fœtal (**Pirson et al., 2016**).

Cette résistance peut être causée par plusieurs facteurs y compris la production placentaire de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ), le lactogène placentaire<sup>15</sup>, l'hormone de croissance placentaire et des niveaux élevés de cortisol et de progestérone (**Agha-Jaffar et al., 2016**). La résistance à l'insuline ne suffit pas pour développer le diabète gestationnel, cela est combiné à une déficience en insuline. Cette maladie disparaît généralement après la

---

<sup>15</sup> De la famille des hormones de croissance, elle joue un rôle important dans la régulation du métabolisme maternel et fœtal.

grossesse, cependant, les femmes enceintes et leur enfants présenteront un risque accru de développer un DT2 plus tard dans leur vie (Solis-Herrera *et al.*, 2018; Chu and Godfrey, 2021).

#### II.3.4. Autres types spécifique

Il existe d'autres types de diabète dit rares qui sont provoqués par des anomalies génétiques (Diabète néonatal, diabète de la maturité du jeune, etc.). Il peut y avoir atteinte du pancréas exocrine<sup>16</sup> (Pancréatite, pancréatectomie, etc.); action de médicaments qui perturbent la sécrétion de l'insuline ou son action (glucocorticoïdes, thiazidiques, etc.); manifestation de troubles endocrinien engendrant une sécrétion excessive d'hormones qui nuisent à l'insuline et autres (Solis-Herrera *et al.*, 2018).

#### II.4. Etiologie

Les statistiques de la FID pour 2019, a révélé que le développement du diabète augment avec l'âge, en effet, les adultes dont la tranche d'âge est comprise entre 20 et 24 ans, présentaient une prévalence plus faible que les adultes de 75 à 79 ans, avec 1.40% et 19.90%, respectivement (Karuranga *et al.*, 2019).

La sédentarité et l'urbanisme, facteurs environnementaux, joue également un rôle dans le développement de cette maladie, en effet, le nombre de personnes ayant développé le diabète sont plus nombreuses en zones urbaines (300.3 million) qu'en zones rurales (152.6 million), avec respectivement une prévalence de 10.80 et 7.20% (Karuranga *et al.*, 2019).

En plus de ces facteurs, la prédisposition génétique, l'alimentation malsaine, l'obésité et le tabagisme, sont également en cause dans le développement de cette pathologie (Sladek *et al.*, 2007; Bajaj, 2012; Himanshu *et al.*, 2020).

#### II.5. Clés de la physiopathologie du diabète de type 2

Il a bien été établi que le stress oxydatif, l'inflammation et le stress du réticulum endoplasmique constituent les clés du développement du diabète. Ils sont responsables de l'induction de la résistance et de la carence en insuline, en impliquant différents mécanismes (Tableau I et II) (Rabinovitch and Suarez-Pinzon, 1998; Rehman and Akash, 2016; Burgos-Morón *et al.*, 2019; Dutta *et al.*, 2019; Villalobos-Labra *et al.*, 2019; Yaribeygi *et al.*, 2020).

<sup>16</sup> Est la partie glandulaire acineuse composée et comporte donc l'acinus pancréatique et les canaux excréteurs.

### II.5.1. Stress oxydatif

Le stress oxydatif est définie comme étant un déséquilibre entre la production de radicaux libres (Dérivés actifs des espèces réactives de l'oxygène « *Reactive oxygen species* » "ROS" (comme les radicaux hydroxyle "HO", superoxydes "O<sub>2</sub><sup>-</sup>", peroxydes d'hydrogène "H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>" et l'hydroperoxyde "HO<sub>2</sub>" ainsi que les espèces réactives de l'azote "RNS"), et le système de défense antioxydants des cellules de l'organisme (Yaribeygi *et al.*, 2020).

La nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) oxydase, et la réduction mitochondriale partielle du dioxygène (O<sub>2</sub>) induit par le flux d'électrons au niveau de la chaîne de transport d'électrons pendant le processus de phosphorylation oxydative, sont les principales sources d'espèces réactive de l'oxygène (ROS) dans les cellules (Morgan and Liu, 2011; Martínez-Reyes and Cuezva, 2014; Weaver *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2017). Les ROS produites par les mitochondries peuvent accéder au cytosol et agir comme molécules de signalisation, permettant ainsi l'activation des programmes de transcription visant à la survie des cellules, ou l'activation des voies de mort cellulaire adaptée aux mitochondries, et cela dépend de l'intensité du signal de ROS (Martínez-Reyes and Cuezva, 2014).

Les cellules β pancréatiques sont très sensible au stress oxydatif à cause d'une faible abondance d'enzymes antioxydantes telles que les glutathions peroxydases (GPX), superoxydes dismutases (SOD) et les catalases (CAT) (Kowluru, 2020). Un apport excessif de nutriments surcharge les mitochondries en glucose et en acides gras, ce qui entraîne une augmentation de la production de ROS et donc conduit à un stress oxydatif. Par conséquent, diverses voies s'activent comme la c-Jun N-terminal kinases (JNK), la kinase IκB (IKK) et/ou le facteur nucléaire-kappa B « *nuclear factor-kappa B* » (NF-κB), et participent au développement du diabète par l'induction de la résistance et de la carences en insuline (Rehman and Akash, 2016).

Ainsi les voies de signalisation IKK/NF-κB et JNK/AP1 (protéine activatrice 1) provoquent le développement d'une réponse inflammatoire via la stimulation de plusieurs cytokines et chimiokines<sup>17</sup> pro-inflammatoires, ce qui peut provoquer la résistance et la carences en insuline (Fujioka *et al.*, 2004; Liu *et al.*, 2017; Yung et Giacca, 2020).

---

<sup>17</sup> Protéines ou des glycoprotéines de faible masse moléculaire (8 à 50 kDa) qui assurent la communication entre les cellules intervenant dans l'immunité innée et adaptative.

### II.5.2. Inflammation

Pour stocker un excès de glucose et de lipides, le tissu adipeux augmente le nombre et la taille des cellules adipocytaires, ce qui peut limiter la disponibilité de l'oxygène dans ces cellules, provoquant ainsi une hypoxie<sup>18</sup>, qui peut déclencher un stress oxydatif, un stress du réticulum endoplasmique, un dysfonctionnement et altération de la sécrétion adipocytaire, entraînant ainsi la sécrétion d'adipokines pro-inflammatoires tels que l'IL-1, TNF- $\alpha$ , la leptine et la protéine chimiotactique des monocytes « *Monocyte Chemoattractant Protein-1* » (MCP-1) également appelé ligand 2 de la chimiokine motif C-C (CCL2) (Trayhurn, 2013; Pérez-Pérez *et al.*, 2020).

MCP-1 favorise le recrutement et l'infiltration des macrophages, une autre source de cytokines pro-inflammatoire (Carson *et al.*, 2017), menant au déclenchement d'une réponse inflammatoire local donnant lieu à la résistance du tissu adipeux à l'insuline (Fujioka *et al.*, 2004; Carson *et al.*, 2017; Liu *et al.*, 2017; Yung and Giacca, 2020). Les médiateurs pro-inflammatoires sécrétés par le tissu adipeux et les macrophages peuvent affecter d'autres tissus comme le foie, les muscles squelettiques et les cellules  $\beta$  de Langerhans via la circulation sanguine, entraînant la résistance et la carence en insuline qui favorise le développement du diabète (Rehman and Akash, 2016).

### II.5.3. Stress du réticulum endoplasmiques

Le réticulum endoplasmique (RE) est un organite important dans la survie et la fonction cellulaire. Il permet la synthèse des lipides, le stockage du calcium, ainsi que la synthèse, le repliement et la maturation des protéines destinée à résider dans la lumière elle-même, ou transportée par la voie sécrétoire via l'appareil de Golgie vers la membrane cellulaire, ou vers l'extérieur de la cellule (Back and Kaufman, 2012; Benham, 2019).

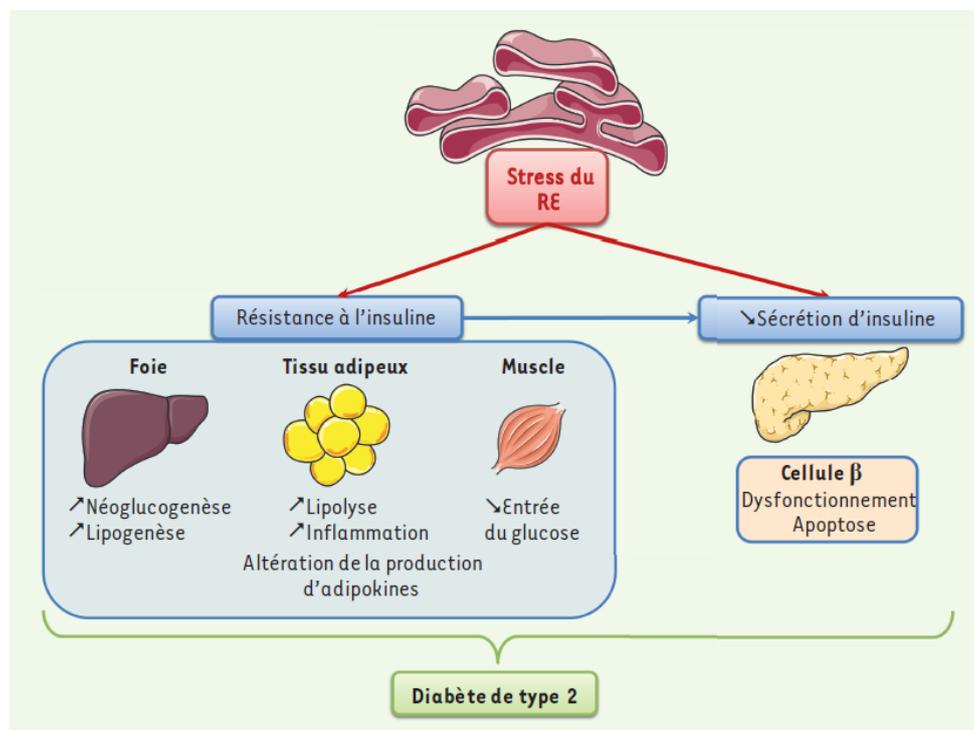
Le RE est un carrefour important où les protéines subissent un contrôle strict de leur qualité car cet organite est caractérisé par sa richesse en protéines chaperonnes et enzymes spécialisées dans le repliement protéique et le siège de certaines modifications post-traductionnelles (N-glycosylation, ajout de pont disulfures, oligomérisation, etc.) (Flamment and Foufelle, 2013). De mauvais repliements de ces protéines ou encore la déplétion de  $\text{Ca}^{2+}$ , déclenchent le stress du réticulum endoplasmique, entraînant l'apparition d'une réponse cellulaire appelée UPR « *unfolding protein response* » qui vise à en rétablir l'homéostasie

---

<sup>18</sup> C'est un manque d'apport en oxygène au niveau des tissus de l'organisme.

(Foufelle and Ferré, 2007 ; Back and Kaufman, 2012; Wang and Kaufman, 2012; Hu et al., 2019).

Du fait de la fonction spécialisée des cellules  $\beta$  pancréatiques dans la production d'insuline en réponse aux aliments et au glucose, celles-ci présentent un RE assez développé ce qui en fait un élément facilement sujet au stress (Flamment and Foufelle, 2013). En effet, face à une demande métabolique continue, la sécrétion de l'insuline augmente et cela peut aboutir à un stress chronique du RE ; dans ce cas l'UPR perd sa capacité à restaurer l'homéostasie, ce qui conduit irrémédiablement à un diabète en activant divers voies tel que la voie de la protéine homologue c/EBP(CHOP) (Sun et al., 2015; Hu et al., 2019).



**Figure 07.** Représentation schématique du stress du RE dans le développement du diabète de type 2 (Flamment and Foufelle, 2013).

L'apparition de la résistance à l'insuline peut être due au développement d'un stress du RE dans les tissus sensibles à l'insuline. Ceci aura pour conséquence une augmentation de la lipolyse et de la production de cytokines pro-inflammatoires au niveau adipocytaire, une diminution de l'entrée du glucose dans le muscle et une augmentation de la néoglucogénèse hépatique (Figure 07). Le stress du RE et la résistance hépatique à l'insuline sont associés à une augmentation de la lipogénèse et contribue également au dysfonctionnement et à l'apoptose des cellules pancréatiques, ce qui contribue au développement du diabète de type 2 comme montré en figure 07 (Flamment and Foufelle, 2013).

Tableau I. Différents mécanismes aboutissant au développement de la résistance à l'insuline.

Mécanismes impliqués	Voie impliquée	Action de la voie qui aboutit à la résistance à l'insuline	Références
<b>Stress oxydatif (ROS, RNS)</b>	JNK IKK	Phosphorylation des résidus serines d'IRS-1 « <i>Insulin receptor substrate 1</i> », ce qui entraîne la diminution de la phosphorylation des résidus tyrosines, provoquant ainsi une réduction du recrutement de la voie de signalisation PI3K/AKT en réponse à l'insuline.	(Aguirre <i>et al.</i> , 2000; de Alvaro <i>et al.</i> , 2004)
	JNK	Inhibition du récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosome gamma (PPAR $\gamma$ ) en phosphorylant les résidus serines de ce dernier, ce qui provoque l'inhibition de l'adipogénèse, la lipogénèse et l'expression d'adiponectine, conduisant à une augmentation de la lipolyse dans le tissu adipeux.	(Tsuchida <i>et al.</i> , 2005; Tontonoz and Spiegelman, 2008; Ye, 2008; Burgos-Morón <i>et al.</i> , 2019)
<b>Cytokines pro-inflammatoires TNF-<math>\alpha</math>, IL-1</b>	IKK	Phosphorylation des résidus serines d'IRS-1 et l'inhibition d'AKT.	(Aguirre <i>et al.</i> , 2000; de Alvaro <i>et al.</i> , 2004)
	SOCS3	Empêche le couplage de l'IRS-1 au complexe récepteur-insuline en se liant au résidu tyr <sup>960</sup> phosphorylé du récepteur de l'insuline.	(Paz <i>et al.</i> , 1996; Emanuelli <i>et al.</i> , 2001)
<b>Stress du RE l'UPR</b>	CHOP	Empêche la phosphorylation d'AKT en se liant directement à ce dernier et en bloquant son activation via la voie CHOP/TRB3 « <i>Tribbles-related protein 3</i> », cela conduit à la perturbation de la signalisation de l'insuline.	(Du <i>et al.</i> , 2003; Hu <i>et al.</i> , 2019)

Tableau II. Différents mécanismes aboutissant au développement de la carence en insuline.

Mécanismes impliqués	Voie impliquée	Action de la voie qui aboutit à la carence à l'insuline	Références
Cytokines pro-inflammatoires	JNK	-Induit l'apoptose par l'inhibition des protéines anti-apoptotiques Bcl2 « <i>B-cell lymphoma protein2</i> », soit par phosphorylation direct ou indirectement par l'activation de promoteur de mort associé Bcl-2 (BAD). Elle peut aussi induire l'apoptose en phosphorylant et en activant les protéines pro- apoptotique BIM « <i>Bcl-2-Interacting Mediator of cell death</i> », qui induit à son tour l'apoptose par la voie de mort mitochondrial en activant les protéines pro-apoptotiques BAX «Bcl-2 Associated X protein» et BAK (Tueur antagoniste homologue de Bcl-2).	(Zhang et Kaufman, 2008; Sionov et al., 2015; Dhanasekaran et Reddy, 2017)
Stress oxydatif	CHOP	-Stimule l'expression d'ERO1 (ER réductase), qui catalyse l'oxydation de la protéine disulfure isomérase(PDI), entraînant la production élevées de ROS dans la lumière de RE et l'activation du canal de libération d'ions calcium IP3R, conduisant ainsi à la fuite du $Ca^{2+}$ du RE vers le cytosol. Le calcium cytoplasmique via l'activation de la protéine kinase II gamma dépendant de calmoduline (CaMKII $\gamma$ ) stimule l'absorption mitochondrial du calcium, conduisant ainsi à la perméabilisation de la membrane mitochondrial externe et la libération de cytochrome C, par conséquence l'induction de l'apoptose et la mort cellulaire. Dephosphoryle le facteur eucaryotique d'initiatin 2(elf2a) en activant la protéine de dommages à l'ADN GADD34, ce qui entraîne la récupération de la traduction des protéines, par conséquence entraine l'augmentation de stress de RE et l'apoptose cellulaire. Induire l'apoptose en augmentant l'expression de la protéine pro-apoptotique BIM, ce dernier active d'autres protéines apoptotique, le BAX et le BAK, soit de façon directe par une simple liaison ,ou indirectement on interagissant avec les protéines anti-apoptotique Bcl2, Bcl-xL « <i>Bcl-2-like 1</i> » et Mcl-1, provoquant ainsi leur inhibition.	(Gao et al., 2002; Timmins et al., 2009; Sionov et al., 2015; Hu et al., 2019)
Stress de réticulum endoplasmique	Caspase 8	L'activation de la caspase 8 suite à la formation du complexe TNFa/TNFR1 favorise l'activation de BAX et BAK en clivant la protéine pro-apoptotique Bid « <i>BH3-Interacting Domain death agonist</i> » en tBid « <i>Truncated Bid</i> ».	(Wang et al., 2000; Zhang et Kaufman, 2008; Kantari et Walczak, 2011; Sionov et al., 2015; Daems et al., 2019)

## II.6. Principaux organes impliqués dans la physiopathologie du diabète

Le foie et le tissu adipeux blanc « *White Adipose Tissue* » (WAT), forment un axe métabolique central dans l'homéostasie énergétique grâce à leur capacité de stockage de l'énergie sous forme de lipides et/ou de glycogènes (Martínez-Uña *et al.*, 2020). La disponibilité de ces sources énergétique est indispensable pour le fonctionnement normal de l'organisme à l'état de jeun (Martínez-Uña *et al.*, 2020).

Les lipides sont transportés soit du tissu adipeux vers le foie et les muscles squelettiques, soit du foie vers le tissu adipeux et les muscles squelettiques. En raison de cette interaction entre le foie et le WAT, un dysfonctionnement de l'un pourrait conduire à des conditions physiopathologiques affectant l'autre, ce qui est généralement observé lors du diabète de type 2 chez les sujets obèses (Martínez-Uña *et al.*, 2020). La surcharge du tissu adipeux blanc par les lipides sous l'influence de l'insuline chez les sujets obèses provoque l'hypoxie du tissu, induisant par conséquent la sécrétion adipocytaire de plusieurs adipokines pro-inflammatoires tels que le TNF- $\alpha$  et la leptine dans le but de restaurer la fonction physiologique et l'homéostasie du tissu adipeux (Trayhurn, 2013; Pérez-Pérez *et al.*, 2020).

Le TNF- $\alpha$  stimule la lipolyse et inhibe la lipogenèse, par conséquent il y aura une libération de grandes quantités d'acide gras non estérifié dans la circulation sanguine (Ye, 2008; Ma *et al.*, 2018). Ces derniers seront captés par le foie, où ils s'accumulent et induisent la lipogenèse hépatique, ce qui peut provoquer la surproduction de lipoprotéine de très basse densité (VLDL) par le foie (Un contributeur majeur aux élévations du taux de triglycérides sérique, favorisant ainsi une hyperlipidémie) (Faraj *et al.*, 2004; Robichon *et al.*, 2008), donnant lieu à une stéatose hépatique non alcoolique<sup>19</sup>. Ceci provoque un dysfonctionnement important du tissu hépatique, suivie d'une sécrétion de plusieurs hépatokines, qui joue aussi un rôle important dans le développement de DT2 tel que la fetuine-A (Jensen-Cody and Potthoff, 2021). Ce dernier inhibe la signalisation de l'insuline dans le foie, le tissu adipeux et les muscles squelettiques, en se liant à la sous unité  $\beta$  du récepteur de l'insuline (Ochieng *et al.*, 2018) ; induit l'inhibition de l'expression d'adiponectines en empêchant la production de récepteurs activés par les proliférateurs de peroxydase gamma (PPAR $\gamma$ ), supprimant ainsi ses propriétés anti-inflammatoires et sensibilisantes à l'insuline (Bourebaba and Marycz, 2019).

<sup>19</sup> Maladie du foie gras, caractérisée par l'accumulation de graisse dans les cellules du foie.

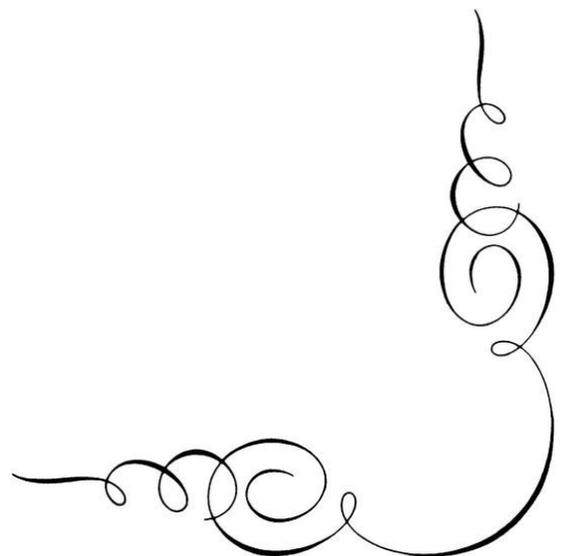
La fetuine-A peut également avec les acides gras (tel que l'acide palmitique) améliorer la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires dans les monocytes et le tissu adipeux, et induire des signaux apoptotiques dans les cellules  $\beta$  pancréatique, en se liant au récepteur de type Toll-like 4 (TLR4) (Ochieng *et al.*, 2018; Bourebaba and Marycz, 2019). L'hyperlipidémie induite par l'altération de la fonction du tissu adipeux et le foie, surcharge les muscles squelettiques par les lipides, provoquant ainsi leur résistance à l'insuline. En effet, l'accumulation des lipides dans le foie et les muscles, induit la résistance à l'insuline par l'activation d'une ou de plusieurs isoformes de la protéine kinase C (PKC), qui inhibent la signalisation de l'insuline en phosphorylant directement les résidus serine d'IRS-1, ou indirectement via l'activation des voies JNK et IKK (Faraj *et al.*, 2004; Schmitz-Peiffer and Biden, 2008).

La leptine participe au maintien de l'homéostasie énergétique du corps, effectivement, son action sur le système nerveux central induit la diminution de la prise alimentaire et augmente la dépense énergétique, entraînant ainsi la réduction du poids corporel (Martínez-Uña *et al.*, 2020). Dans le pancréas, à des concentrations faible, la leptine induit l'inhibition de la sécrétion de l'insuline (Seufert, 2004). Cependant, dans le cas d'obésité, l'action de la leptine est réprimé sous l'effet de l'inflammation chronique induite suite à l'altération du tissu adipeux et du foie ; via leur sécrétion de médiateurs pro-inflammatoires, tels que le TNF- $\alpha$  et la fetuine-A, ainsi que l'inhibition de la sécrétion de médiateurs anti-inflammatoires, tel que l'adiponectine. Par conséquent, il y aura une altération du contrôle du poids et un développement de la résistance à la leptine, qui s'accompagne d'une hyper leptinémie, augmentant ainsi à son tour la réponse inflammatoire (Pérez-Pérez *et al.*, 2020).

L'attention des chercheurs a été attiré par cette altération de communication inter organes, par conséquent de nombreux efforts sont actuellement en cours afin de mieux comprendre le rôle des adipokines, myokines et hepatokines dans le maintien mais aussi l'altération de l'homéostasie énergétique, ainsi que l'identification de nouveaux mécanismes d'intercommunication d'organes qui pourraient être de nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement de l'obésité et du diabète de types 2 (Castillo-Armengol *et al.*, 2019).



*Chapitre III :*  
*Approches thérapeutiques de*  
*prise en charge du diabète*



Du fait de la gravité de cette pathologie due aux problèmes en amont, la prise en charge rapide et précoce du diabète est indispensable pour prévenir les complications qui peuvent survenir. Plusieurs traitements thérapeutiques existent pour la prise en charge du diabète de type 2. Ces traitements comprennent la stimulation de la sécrétion de l'insuline, favoriser l'utilisation périphérique du glucose et la réduction de la production du foie qui libère des lipoprotéines permettant le transport des graisses dans l'organisme, ainsi que la réduction de l'absorption des glucides dans l'intestin (**Berdi et al., 2020**).

Dans ce qui va suivre, il y sera développé les différentes stratégies thérapeutiques appliquées dans le traitement du diabète.

### **III.1. Traitements conventionnels du diabète de type 2**

Les patients atteints de diabète de type 2 sont généralement pris en charge par des mesures hygiéno-diététiques comprenant l'adoption d'un régime alimentaire, et d'une activité physique régulière. Si ces mesures ne sont pas suffisantes pour contrôler la glycémie, des médicaments oraux, de l'insuline ou une combinaison de ces médicaments peuvent être prescrits (**Pillon et al., 2014**).

#### **III.1.1. Mesures hygiéno-diététiques**

La base du traitement des patients diabétiques est centralisée sur la correction du déséquilibre entre la prise alimentaire et la dépense énergétique (**Rorive et al., 2005**). Cependant, il est préférable de pratiquer des activités physiques modérées et régulières, une intervention qualitative des nutriments et une alimentation très hypocalorique permettent d'obtenir une perte pondérale rapide, avec une amélioration impressionnante de l'équilibre glycémique (**Rorive et al., 2005**).

##### **III.1.1.1. Alimentation**

Afin de prévenir et de gérer les personnes atteintes de diabète, une des premières stratégies de prise en charge est la thérapie nutritionnelle médicale car souvent ces personnes sont aussi en surpoids ou obèses (**Tiwari, 2015**). En 1994, l'American Diabetes Association a inventé le terme de « thérapie nutritionnelle médicale » constituée de deux phases, à savoir l'évaluation des besoins nutritionnels d'une personne et le traitement par le biais de conseils pris en fonction des préférences alimentaires du patient, de son âge, des conditions médicales, ainsi que de l'état de santé du patient (**Pastors et al., 2002; Tiwari, 2015**).

Souvent, un régime hypocalorique est recommandé afin de favoriser une perte de poids de 5 à 10 % du poids initial (**Schlienger, 2016; Rorive et al., 2005**), car les objectifs de la

thérapie nutritionnelle dans le diabète sont de réguler le niveau optimal de lipides dans le sang, le poids corporel idéal ainsi que la glycémie dans la plage normale (**Tiwari, 2015**). Ceci permettrait de réduire la production de glucose, de manière quasi-durable dans le foie, de prévenir le dysfonctionnement des cellules bêta et de lutter contre la résistance à l'insuline pour mieux réguler la glycémie (**Rorive et al., 2005**).

Les patients doivent éviter la consommation des aliments riches en calories et en gras tels que le beurre, la graisse de porc, de canard ou d'oie, la crème fraîche et la margarine. Ceux-ci augmentent le risque de maladie cardiaque (**Rorive et al., 2005**). En revanche, les mesures diététiques aident généralement à normaliser l'hémoglobine glyquée<sup>21</sup> (HbA1c) de longue durée. Son objectif principal est de mieux contrôler l'équilibre glycémique en réduisant la production excessive de glucose par le foie, en ralentissant la progression du dysfonctionnement des cellules  $\beta$ , et en luttant contre l'insulino-résistance (**Schlienger, 2016**). Un autre objectif de ce rééquilibrage alimentaire est de corriger le surpoids ou l'obésité en réduisant l'apport énergétique (**Halimi, 2005**).

Au final, il est recommandé de choisir le bon régime alimentaire qui peut aider à corriger la dyslipidémie et aider à gérer les risques cardiovasculaires qui affectent le diagnostic du diabète de type 2 en réponse au stress oxydatif, de plus, ces considérations sont régulières, variées et peuvent représenter des changements importants dans l'alimentation sans affecter les principes d'une bonne alimentation et d'une meilleure qualité de vie (**Schlienger, 2016**).

### III.1.1.2. Activité physique

La recherche a établi que l'exercice physique augmentait la sensibilité à l'insuline, en plus d'augmenter sa dynamique, ce qui peut améliorer le contrôle de la glycémie et aider également à corriger les facteurs de risque associés comme l'hypertension et la dyslipidémie (**Bourebaba et al., 2021; Rorive et al., 2005**).

Son mécanisme se produit dans le muscle strié, se déplace vers la membrane plasmique via le transporteur GLUT4, augmente le flux sanguin ainsi que le glucose stocké sous forme de glycogène en activant la glycogène synthase (**Drouin et al., 1999**). En plus de son activité

---

<sup>21</sup> C'est le pourcentage d'hémoglobine ayant fixé du sucre dans le sang. Elle est le reflet de la glycémie moyenne (taux de sucre dans le sang).

hypoglycémiant intrinsèque, l'activité physique entraîne une perte ou une stabilisation du poids (**Drouin et al., 1999**).

### III.1.2. Traitements médicamenteux

La thérapeutique médicamenteuse n'est utilisée qu'en cas d'échec, lorsque l'HbA1c est toujours supérieure à 6.5% après avoir appliqué des mesures d'hygiène alimentaire (**Drouin et al., 1999**). Il existe différentes classes d'antidiabétiques oraux qui ont des cibles variées comme le montre la figure 08. Les différentes molécules ainsi que leurs cibles sont résumé dans le tableau III.

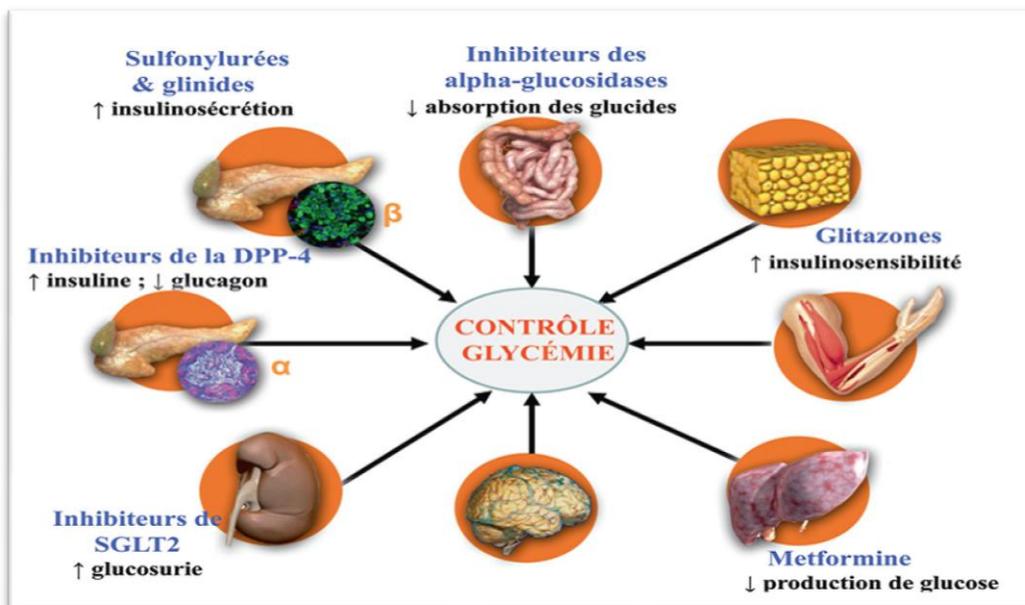


Figure 08. Différents sites d'action des antidiabétiques oraux (Scheen, 2015).

#### III.1.2.1. Insulino-sécréteurs

Les insulino-sécréteurs tels que les sulfamides hypoglycémiant ou sulfonylures et plus récemment les glinides agissent directement sur les cellules bêta du pancréas en stimulant l'exocytose des vésicules contenant de l'insuline d'une manière similaire à celle observée après la stimulation du glucose, quel que soit le taux de sucre dans le sang (**Carles et al., 2008; Pillon et al., 2014; Scheen, 2015**). Ils exercent leur effet hypoglycémiant en stimulant l'insulinosécrétion, sans exercer d'effet propre sur la sensibilité à l'insuline (**Scheen et al., 1985**).

#### III.1.2.2. Biguanides

La metformine (Glucophage®, Metformax®) est aujourd'hui le seul membre de cette famille qui inhibe principalement la production de glucose dans le foie chez les patients

atteints de diabète de type 2, de même que son effet réduit la résistance à l'insuline dans le foie (**Halimi, 2005**).

Elle corrige l'hyperglycémie, sans risque significatif d'hypoglycémie (**Rorive et al., 2005**). En effet, cette molécule inhibe la néoglucogenèse hépatique, augmente la sensibilité du corps à l'absorption de l'insuline et du glucose tout en abaissant les taux de glucose plasmatique (**Acquah et al., 2020**). De plus, ce traitement évite une prise pondérale tout en améliorant significativement le pronostic cardiovasculaire des patients diabétiques de type 2 (**Freemark and Bursey, 2001**).

### III.1.2.3. Inhibiteurs des alpha-glucosidases (IAG)

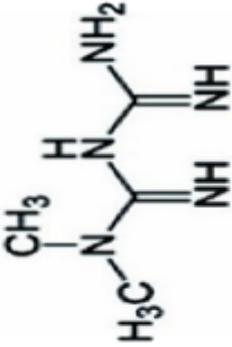
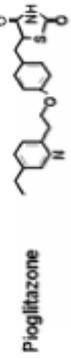
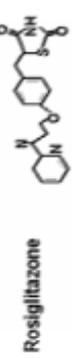
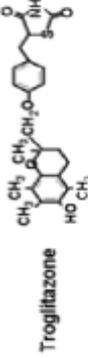
L'acarbose (Glucobay®) est l'une des molécules qui affecte principalement le tractus gastro-intestinal dans le but de bloquer la digestion partielle des sucres complexes, des polysaccharides et des amidons (**Halimi, 2005**). Cette molécule a montré son efficacité à réduire l'incidence du DT2 de moins de 25% chez des sujets intolérants au glucose, et dont la plupart présentaient un surpoids pondéral ou une obésité (**Chiasson et al., 2002**).

De plus, l'acarbose permet de réduire significativement certains facteurs de risque cardiovasculaire en réduisant l'incidence de l'infarctus du myocarde ou des accidents vasculaires cérébraux (**Chiasson et al., 2003; Hanefeld et al., 2004**). Cet effet favorable pourrait s'expliquer par une amélioration de l'hyperglycémie et de l'hyperinsulinémie postprandiales, contribuant au stress oxydatif (**Rorive et al., 2005**).

### III.1.2.4. Thiazolidinediones (TZD) ou glitazones

Les TZD (Rosiglitazone, Avandia®; pioglitazone, Actos®) ont été découverte plus récemment. Ces médicaments augmentent la sensibilité du foie, des muscles et des tissus graisseux à l'insuline (**Halimi, 2005; Scheen, 2015**). Ils se lient aux récepteurs nucléaires, les proliférateurs de peroxysomes ou « *Peroxisomes Proliferator Activated Receptors  $\gamma$*  » (PPAR $\gamma$ ), dont le rôle est d'induire la différenciation des adipocytes grâce à des gènes tels que LPL, FATP, CD36 et ACS (**Halimi, 2005**), et régulent l'expression de ces derniers en contrôlant leur transcription (**Scheen and Paquot, 2005**). Cela conduit à la lipolyse des triglycérides (TG) plasmatiques et à leur stockage dans les cellules adipocytaires. Sous l'action du TZD, les cellules adipocytes réduisent la production de cytokines en contrôlant leur transcription et diminuent ainsi la résistance tissulaire à l'insuline (**Halimi, 2005; Scheen, 2015**).

Tableau III. Différents antidiabétiques oraux, avec leur cible ainsi que leurs effets thérapeutiques.

Classe	Molécules	Cible moléculaire	Effets	Structure	Références
Sulfamides hypoglycémisants	Gliclazide	Canaux potassiques (pancréas)	Augmentation de l'insulino-sécrétion.		(Faure, 2009)
	Glimépiride				
	Glipizide				
Biguanides	Metformine	AMPK (foie)	Diminution de la production hépatique de glucose.		(Bailey, 2017) (Faure, 2017)
	Inhibiteurs des α-glucosidases	Alpha glucosidases (intestin)	Ralentissement de l'absorption intestinale des glucides.		(Bock and Pedersen, 1984)
Thiazolidinediones	Pioglitazone	PPAR-γ (tissu adipeux)	Augmentation de la sensibilité à l'insuline.		(Mudaliar and Henry, 2001)
	Rosiglitazone				
	Troglitazone				

### III.1.2.5. Insulinothérapie

Lors d'un diabète de type 2, la thérapie par l'insuline est le dernier recours pour équilibrer la glycémie (**Bauduceau et al., 2008**). Actuellement, tous les types d'insuline sont d'origine biogénétique (**de La Haye Saint Hilaire et al., 2010**). Il y'a l'insuline humaine et ces analogues (**de La Haye Saint Hilaire et al., 2010**) tels que l'insuline lispro, l'insuline aspart et l'insuline glargine, de plus, ils diffèrent par la dynamique de certains acides aminés et leurs actions (**Bourcigaux, 2011**). L'insuline est classée selon leur taux ainsi que leur durée d'action (**Bauduceau et al., 2008; Bourcigaux, 2011**).

L'insuline abaisse la glycémie à travers un double rôle en stimulant l'absorption périphérique du glucose, en particulier les muscles squelettiques et le tissu adipeux, et en inhibant la production de glucose hépatique (**Freychet, 1988; Bourcigaux, 2011**).

Plusieurs traitements hypo-glycémiants, synthétiques et administrés par voie orale, sont disponibles pour le traitement du diabète où pour la prévention et la suppression des complications à long terme de cette maladie (**Ktari et al., 2013**). Cependant, ces traitements peuvent engendrer des effets secondaires où l'on peut citer l'hypoglycémie, la pharyngite, vomissements, diarrhée, ballonnements, prise de poids potentielle, œdème, et problèmes cardiaque (**Acquah et al., 2020**). Par conséquent, la découverte et le développement de nouveaux agents naturels antidiabétiques sont d'un grand intérêt (**Bourebaba et al., 2021**). Les peptides bioactifs sont considérés comme des molécules saines sans effets secondaires qui exercent plusieurs activités biologiques, hypotensive, anti-oxydante, anti-thrombotique, hypocholestérolémiante et hypoglycémiant (**Acquah et al., 2020**).

### III.1.3. Produits naturels

Les produits naturels comprennent les produits à base de plantes, les vitamines, les minéraux et autres nutriments essentiels, les probiotiques ainsi que de nombreuses autres substances naturelles (**Nahas and Goguen, 2013**). Plusieurs études ont été menées sur les plantes médicinales et ont prouvé leurs potentialités antidiabétiques.

On citera par exemple *Achillea santoline* dont l'administration aiguë de l'extrait aqueux à une dose de 150 et 250 mg/kg de poids corporel (pc) par voie orale, a entraîné des réductions significatives du taux de glucose sérique tout en ayant des effets hypoglycémiant marqués chez des rats diabétiques induits par la streptozotocine en comparaison avec le groupe témoin diabétique (**Al-Snafi, 2013**). L'activité antidiabétique de l'extrait méthanolique

des feuilles d'*Hibiscus cannabinus* administré par voie orale à une dose de 400 mg/kg pc pendant 15 jours à des rats diabétiques induits par la streptozotocine a montré que l'extrait alcoolique diminuait significativement la glycémie chez les rats hyperglycémiques (**Rajan et al., 2011; Al-Snafi, 2018a**).

L'extrait d'acétate d'éthyle de *Jussiaea repens* (50 mg/kg de poids corporel) a réduit de manière importante le niveau élevé de glucose des rats alloxanes diabétiques en comparaison avec le glibenclamide qui a prouvé son effet antidiabétique (**Marzouk et al., 2007; Al-Snafi, 2018b**). Le potentiel antidiabétique de l'extrait méthanolique de feuilles de *Hyoscyamus albus* a été démontré par l'administration orale de 100 et 200 mg/kg pc durant 30 jours à des rats dont l'état diabétique a été induit par la streptozotocine. En effet, les taux de glucose sanguin et d'hémoglobine glycosylée a été remarquablement réduit et la détermination des taux plasmatiques d'insuline a révélé que l'extrait possédait une action stimulant l'insuline (**Benhouda et al., 2014**).

Beaucoup d'autres études concernant de nombreuses plantes médicinales ont prouvé l'effet potentiellement antidiabétique, cependant, le niveau de preuve actuel affirmant l'efficacité et surtout l'innocuité des produits naturels pour les patients atteints de diabète de type 2 reste à déterminer (**Nahas and Goguen, 2013**).

### III.2. Nouvelles approches thérapeutiques par les peptides bioactifs

Les peptides bioactifs sont des fragments de protéines qui peuvent être libérés par hydrolyse enzymatique lors de la digestion, de processus industriels et par fermentation microbienne lors de la production alimentaire (**Acquah et al., 2020**). En général, les peptides bioactifs comptent 2 à 20 acides aminés (**Bechaux et al., 2019; Acquah et al., 2020**). Ils peuvent exercer de nombreuses activités sur les systèmes immunitaire, cardio-vasculaire, gastro-intestinal et nerveux (**Kim and Mendis, 2006**). Ces peptides peuvent être libérés de leur protéine précurseur par des enzymes digestives au cours de la digestion gastro-intestinale ou par des processus protéolytiques *in vitro* avec des protéases exogènes (**Shahidi and Zhong, 2008**).

Les peptides et les protéines présentes dans les aliments sont parmi les macromolécules qui fournissent la matière première pour la biosynthèse des protéines et la génération d'énergie en plus de leur valeur nutritionnelle (**Sánchez and Vázquez, 2017**).

Les peptides bioactifs peuvent être d'origine alimentaire, synthétisées chimiquement ou par l'organisme (**Bechaux et al., 2019; Yap and Gan, 2020**). Ils peuvent se trouver dans

plusieurs source comme : animale, végétale, alimentaires (Tableau IV) et par conséquent, il existe une grande diversité de sources de protéines pouvant produire des peptides susceptibles de présenter une activité biologique (**Sánchez and Vázquez, 2017**).

**Tableau IV.** Sources potentielles de peptides bioactifs (**Sánchez and Vázquez, 2017**).

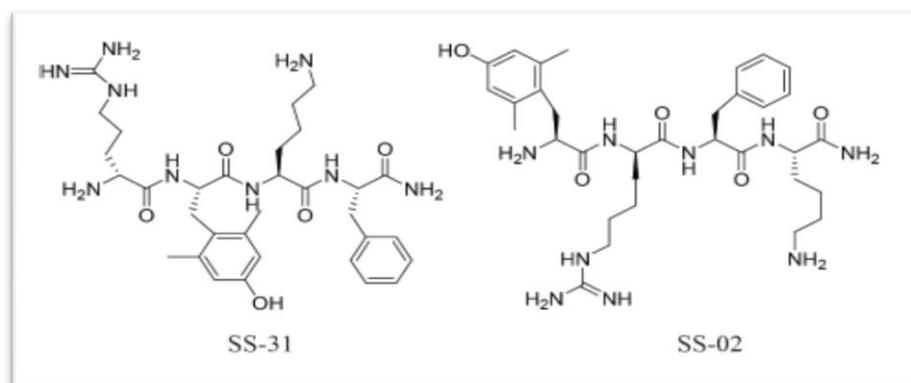
Sources	Exemples
Animale	Sang bovin, Viande, Œufs, Thon, Sardine, Hareng, Saumon, etc.
Végétale	Blé, Maïs, Soja, Riz, Champignons, Citrouille, etc.
Alimentaires	Lait, Fromage, Produits laitiers de bovins, etc.

### III.2.1. Petit peptide SS-31 ciblé sur les mitochondries

C'est un analogue synthétique de la dermorphine naturelle, et antioxydant tétra peptidique appelé Szeto-Schiller (SS) mitochondrial contenant les acides aminés suivants (HD-Arg-Dmt-Lys-Phe-NH<sub>2</sub>) (Figure 09) de la famille des cationiques aromatiques (**Dai et al., 2011; Cai et al., 2015; Yang et al., 2019**), qui cible la membrane interne des mitochondries et qui peut piéger les superoxydes, peroxyde d'hydrogène, peroxyde nitrite et hydroxyle (**Zhao et al., 2004; Szeto, 2008**). De plus, il induit des effets thérapeutiques sur les lésions myocardiques, les lésions nerveuses et les complications du diabète (**Dai et al., 2011; Yang et al., 2019**).

#### III.2.1.1. Découverte et origine du peptide SS-31

Les peptides SS ont été découverts et identifiés accidentellement par Hazel H. Szeto et Peter W. Schiller après des études menées sur une famille d'analogues de la dermorphine qui présentent une affinité et une sélectivité élevées pour des récepteurs opioïdes cationiques et aromatiques ainsi qu'une grande stabilité enzymatique (**Szeto and Schiller, 2011; Dumitrascuta et al., 2020**). Après de longues études et approches, Szeto et Schiller aboutirent à la synthèse du SS-31 (HD-Arg-Dmt-Lys-Phe-NH<sub>2</sub>) en modifiant l'ordre des acides aminés du SS-02 (H-Dmt-D-Arg-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>) d'une manière à ce que la 2',6'-diméthyltyrosine (Dmt) ne soit pas l'acide aminé N-terminal (Figure 09) (**Szeto and Schiller, 2011**).



**Figure 09.** Structures chimiques des peptides mitochondriaux SS-02 et SS-31 (Wang *et al.*, 2017).

La dermorphine est à l'origine des peptides SS, d'une famille de peptides opioïdes qui contient un acide aminé de configuration D (Dumitrascuta *et al.*, 2020). Utilisés comme agonistes des récepteurs  $\mu$  et  $\delta$  du système nerveux central et périphérique, elle a été découverte en 1981 dans la peau des grenouilles plus précisément chez les rainettes arboricoles de l'espèce *Phyllomedusa bicolor* (Amiche, 2016).

La méthode utilisée pour synthétiser ce peptide été la méthode en phase solide, en utilisant l'acide aminé protégé par le tert-butoxycarbonyle (Boc) et le 1,3-diisopropylcarbodiimide (DIC): 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) comme agent de couplage (Schiller *et al.*, 2000). Ensuite, le peptide a été purifié par chromatographie en phase inverse, et sa structure a été confirmée par spectrométrie de masse à bombardement d'atomes rapides (Zhao *et al.*, 2003).

### III.2.1.2. Propriétés biologiques

Toutes les molécules et peptides bioactifs synthétiques ou naturels qui exercent un effet thérapeutique possèdent des propriétés biologiques.

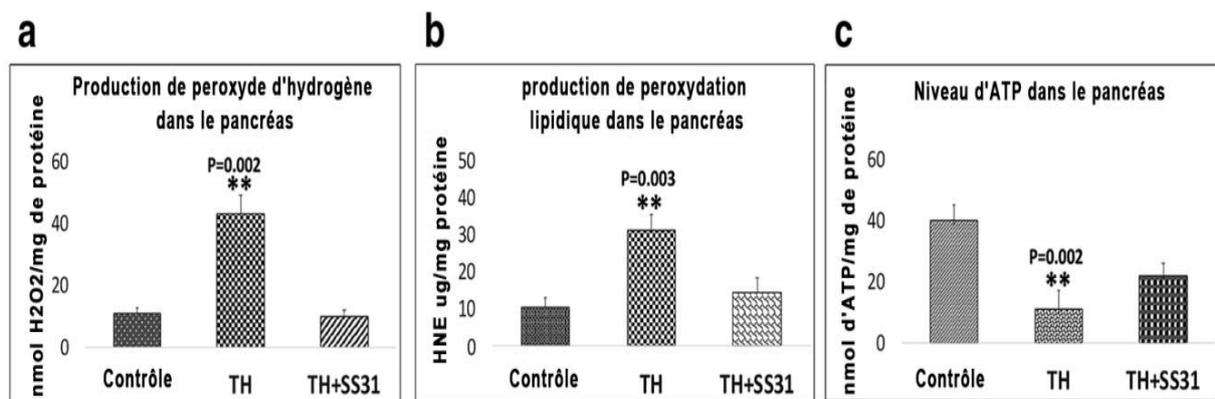
Le SS-31 est un antioxydant soluble dans l'eau qui contient le résidu Dmt capable de piéger les radicaux libres (Thomas *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2017), il pénètre facilement les membranes cellulaires (Cai *et al.*, 2015). Il est caractérisé par une polarité élevée, avec une charge nette de  $3^+$  a pH physiologique et des unités structurales alternées de cations aromatiques (Szeto and Schiller, 2011). De plus, il a été démontré que le SS-31 peut réduire la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans les mitochondries, et exercer un effet protecteur sur le stress oxydatif (Cai *et al.*, 2015), tout comme il constitue un agent potentiel pour traiter l'insuffisance cardiaque, l'œdème maculaire diabétique (Wang *et al.*, 2017).

### III.2.1.3. SS-31 et la régulation du diabète de type 2

Les mitochondries sont des organites dynamiques qui modifient constamment leur forme en réponse à des changements dans les conditions physiologiques cellulaires (**Bhatti et al., 2021**). La dynamique mitochondriale est déterminée par un équilibre entre le processus de fission et le processus de fusion mitochondrial (**Bhatti et al., 2021**).

La fission qui est médiée par l'activité des GTPases : la Dynamin-Related Protein-1 (DRP1) et la Dynamin-2 (Dyn2) ; ou par l'activation de la protéine de fission-1 (Fis1), régulateur négatif de la machinerie de la fusion mitochondriale (**Yu et al., 2019; Bhatti et al., 2021**); se produit lorsque les mitochondries sont endommagées ou soumises à des niveaux élevés de stress cellulaire en fragmentant ces mitochondries (**Haigh et al., 2020**). Tandis que la fusion médiée par les GTPases : mitofusine-1 (MFn1), mitofusine-2 (MFn2) et l'atrophie optique-1 (Opa1) sert à réparer les mitochondries endommagées en les fusionnant avec des mitochondries fonctionnelles, favorisant ainsi l'augmentation de la production de l'ATP (**Yu et al., 2019; Haigh et al., 2020; Bhatti et al., 2021**).

Cette dynamique mitochondriale s'avère altérée dans le cas du diabète, comme indiqué dans l'étude de Bhatti et ces collègues, où ils ont provoqué un état de diabète chez des souris mâles diabétiques TallyHo/JngJ (TH) et étudié leur dynamique mitochondriale en les comparant avec des souris témoins non diabétiques SWR/J (**Bhatti et al., 2021**). Cette étude a été faite dans le but d'étudier l'altération mitochondriale dans le diabète et le rôle du peptide SS-31 dans l'amélioration et le traitement de ces altérations mitochondriales. Leur résultats ont indiqué une augmentation des niveaux de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, de la peroxydation lipidique, de Drp1 et de Fis1 (**Bhatti et al., 2021**) ; ainsi qu'une diminution des niveaux d'ATP, de MFn1 et de MFn2 dans les cellules pancréatiques des souris diabétiques TH (**Bhatti et al., 2021**).



**Figure 10.** Test fonctionnel mitochondrial dans le pancréas des souris TH témoins et traitées par le peptide SS-31. Les données sont des moyennes  $\pm$  SD (n = 6 pour chaque groupe) (**Bhatti et al., 2021**).

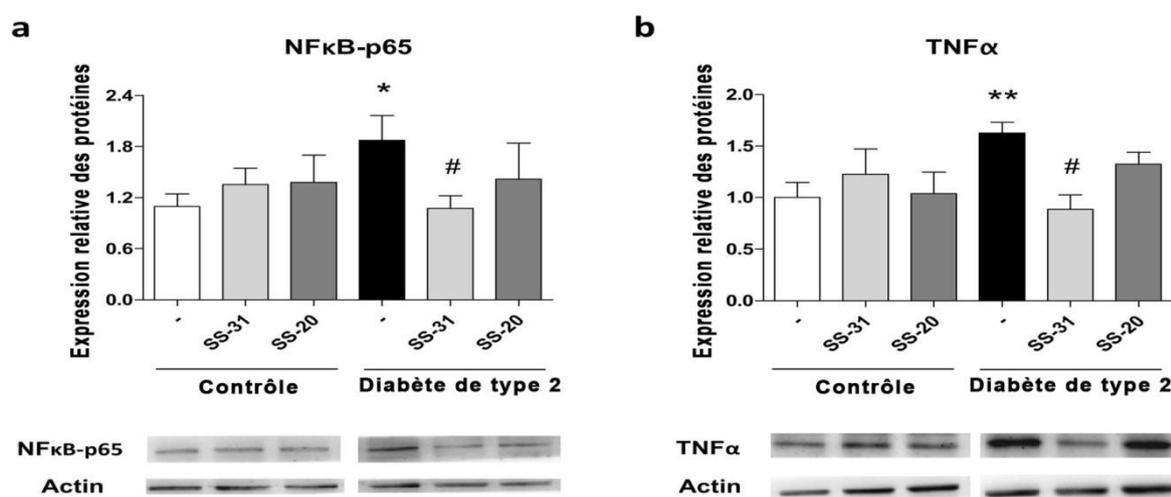
L'administration du peptide SS-31 aux souris TH diabétiques a permis la diminution du niveau de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et la peroxydation des lipides comme l'a montré la figure 10, provoquant ainsi la réduction du stress oxydatif, qui été accompagné d'une augmentation de l'expression de l'ARNm des gènes *Mfn1*, *Mfn2*, et *Opa1* par 3, 3.65 et 1.8 fois, respectivement (Bhatti *et al.*, 2021). Tout comme une réduction de l'expression des gènes *Drp1* et *Fis* par 2.7 et 2.5 fois, respectivement (voir le Tableau V) ; ainsi qu'une augmentation du niveau d'ATP ont été observé (Bhatti *et al.*, 2021).

**Tableau V.** Amorces oligonucléotidiques quantitatives de la RT-PCR en temps réel utilisées pour mesurer l'expression de l'ARNm dans la dynamique mitochondriale, la biogenèse mitochondriale et les gènes de ménage chez les souris témoins SWR/J, diabétiques TH et TH traitées par le SS-31 (Bhatti *et al.*, 2021).

Gènes mitochondriaux	Changement de pli de l'ARNm dans le TH+SS-31
Drp1	-2.7**
Fis1	-2.5**
Mfn1	3.0**
Mfn2	3.5**
OPA1	1.8*

\* Niveau significatif aux valeurs de  $p > 0.01$  mais  $p < 0.05$  ; \*\* Niveau significatif aux valeurs  $p < 0.001$ .

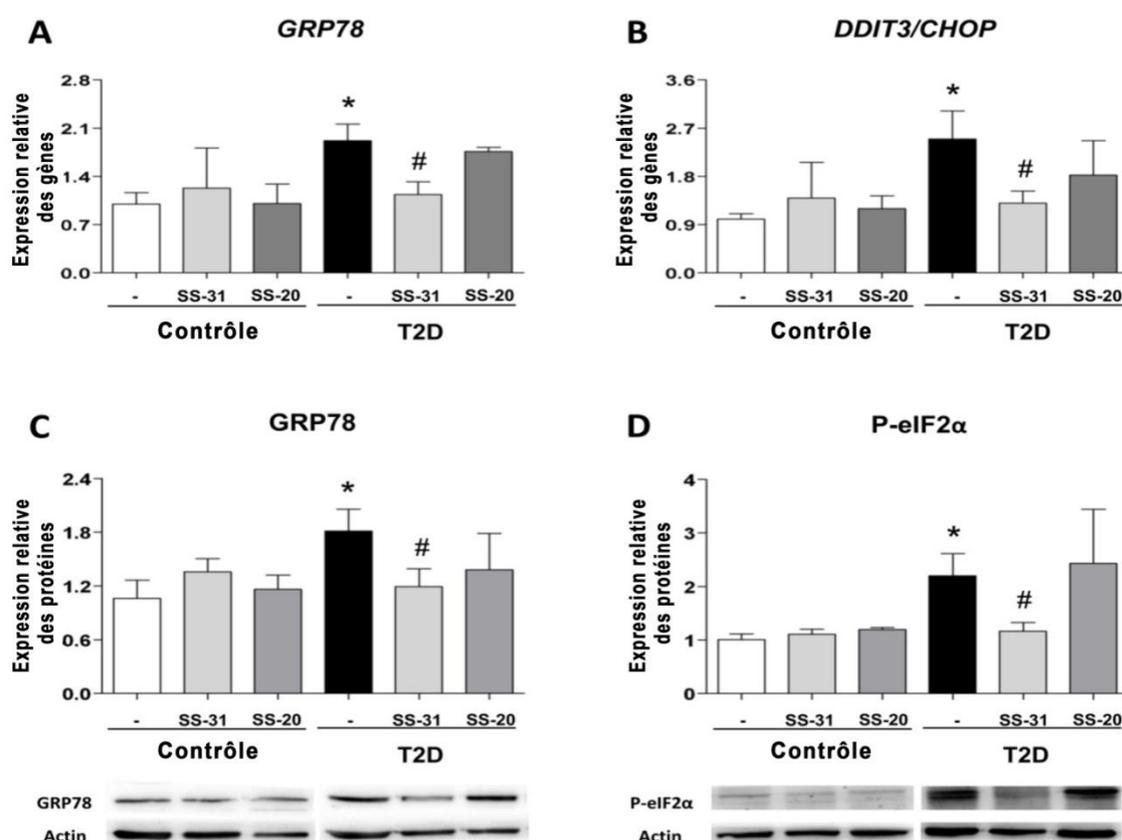
Il s'est également avéré que ce peptide inhibe le niveau de signalisation pro-inflammatoire NFκB, et les niveaux de cytokines pro-inflammatoires TNF-α (Figure 11), favorisant ainsi la diminution de l'interaction leucocytes-endothéliale, l'augmentation de la vitesse de roulement des leucocytes et l'inhibition de l'inflammation tissulaire chez les patients atteint de DT2 (Lightfoot *et al.*, 2015; Escribano-Lopez *et al.*, 2018).



**Figure 11.** Effets de SS-31 (30min, 100nM) sur l'expression protéique de NFκB-p65 et TNF-α chez les patients diabétiques de type 2 et les sujets témoins (Escribano-Lopez *et al.*, 2018).

(a) Taux de protéines NFκB-p65. (b) Taux de protéines TNF-α. Échantillons témoins et échantillons DT2 issus de la même expérience d'une part et les blots d'autre part ont été traités en parallèle. \*\* $p < 0.01$  par rapport au groupe témoin ; #  $p < 0.05$  vs groupe DT2 non traité (Escribano-Lopez *et al.*, 2018).

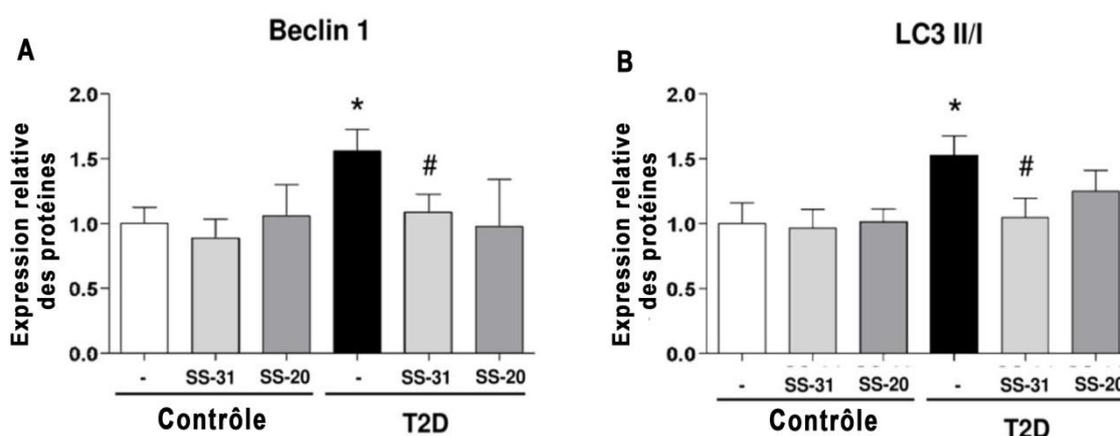
Une autre étude de Lopez *et al.* a été faite pour révéler l'effet du peptide SS-31 sur les leucocytes de patients atteints de DT2, en utilisant des cellules polymorphonucléaires (PMN) (Escribano-López *et al.*, 2019) ; et en évaluant différentes voies clés, notamment le stress oxydatif, le stress du réticulum endoplasmique et l'autophagie (Escribano-López *et al.*, 2019). Celle-ci a confirmé les effets du SS-31 sur l'atténuation de l'inflammation (Escribano-López *et al.*, 2019), et ont montré aussi que le peptide SS-31 a réussi à réduire le stress du RE en réduisant les niveaux d'ARNm des protéines CHOP « *C/Ebp-Homologous Protein* », facteur d'initiation eucaryote-2 phosphorylée (p-eIF2), et la protéine régulée par le glucose 78 (GRP78) (Figure 12), tout en diminuant l'autophagie dans les leucocytes, par inhibition de l'expression protéique de marqueurs de l'autophagie telle que Beclin et en réduisant aussi le rapport du 1A/1B-chaine légère 3 activé (LC3II/I) dans les cellules (Figure 13) (Escribano-López *et al.*, 2019).



**Figure 12.** Évaluation des paramètres de stress du réticulum endoplasmique (RE) dans les leucocytes des patients ayant un DT2 et témoins en l'absence et en présence de SS-31 (30 min, 100 nM) (Escribano-López *et al.*, 2019).

(A) expression de GRP78. (B) Expression de DDIT3/CHOP. (C) Niveaux de protéines GRP78. (D) Niveaux de protéines P-eIF2 $\alpha$ . \*  $p < 0.05$  par rapport au groupe témoin #  $p < 0.05$  vs groupe DT2 non traité. Un pic plus élevé d'expression de GRP78 a été observé dans le groupe DT2 par rapport au groupe témoin (Figure 12.A ;  $p < 0.05$ ) ; de même, l'expression de DDIT3/CHOP était augmentée chez les patients DT2 (Figure 12.B ;  $p < 0.05$ ). Fait intéressant, le traitement SS-31 a réduit les niveaux d'ARNm des deux gènes dans les leucocytes de patients DT2 (Figure 12.A et B ;  $p < 0.05$ ). De plus, le SS-31 n'a eu aucun effet sur les niveaux de protéines de GRP78 et P-eIF2 $\alpha$  sur les leucocytes des sujets contrôle (Figure 12.C et D) tandis qu'une réduction des paramètres de stress du RE a été observée dans les leucocytes de patients atteints de DT2 (Figure 12.C et D ;  $p < 0.05$ ). Aucun de ces marqueurs n'a été altéré par le traitement avec SS-20. Ces résultats suggèrent que le SS-31 peut atténuer le stress du RE dans les leucocytes des patients DT2 (Escribano-López *et al.*, 2019).

En effet, dans les cellules la réponse au stress du RE comprend également des mécanismes d'induction de l'autophagie, qui implique la formation d'un autophagosome, un processus dans lequel plusieurs gènes liée à l'autophagie se coordonnent pour englober le matériel défectueux dans une double membrane (Escribano-López *et al.*, 2019). Ce processus est initié lorsque le complexe phosphatidyl-inositol-3kinase de classe III (PI3KIII) (où le Declin-1 est l'un des composant), nucléé, la formation de l'autophagosome, en parallèle les protéines cytosoliques des microtubules associée à la chaîne légère 1B3 (LC31) est conjuguée à une phosphatidyl-éthanolamine pour former le LC3II (Escribano-López *et al.*, 2019). L'autophagosome fusionne alors avec un lysosome (Escribano-López *et al.*, 2019). Il s'agit généralement d'un mécanisme sauvetage dans une situation de stress, cependant, uniquement lorsque le stress du RE est prolongé (Escribano-López *et al.*, 2019).



**Figure 13.** Étude des paramètres liés à l'autophagie dans les leucocytes de sujets témoins et de patients DT2 en présence et en absence de SS-31 (30 min, 100 nM) (Escribano-López *et al.*, 2019).

(A) Rapport d'expression de la protéine LC3 II/I. (B) Expression de protéine Beclin-1. Une réduction significative de l'expression protéique de marqueurs distincts de l'autophagie tels que Beclin-1 et le rapport de LC3 II/I chez les patients DT2 en présence de SS-31. \*  $p < 0.05$  par rapport au groupe contrôle, #  $p < 0.05$  vs groupe DT2 non traité (Escribano-López *et al.*, 2019).

Les résultats de ces différentes études indiquent clairement que le peptide SS-31 est un très bon traitement pour le diabète de type 2 grâce à ses effets bénéfiques en modulant le stress du réticulum endoplasmique, le stress oxydatif et l'inflammation.

### III.2.2. Spexin

Spexin (SPX) est un nouveau neuropeptide endogène connue sous le nom de neuropeptide Q, co-évolué avec la famille galanine et kisspeptine (Ma *et al.*, 2018). Cependant, SPX joue un rôle important dans les maladies métaboliques telles que l'obésité et le diabète en participant à l'homéostasie énergétique et à la prise alimentaire (Khadir *et al.*, 2020).

De plus, il est utilisé comme biomarqueur de la résistance à l'insuline (Karaca *et al.*, 2018). La Spexin est exprimés dans différents tissus et organes, y compris le cerveau, le cœur, les poumons, le foie, la thyroïde, les muscles, graisse corporelle, ovaire, testicule, pancréas et estomac (Mirabeau *et al.*, 2007; Porzionato *et al.*, 2010; Wong *et al.*, 2013; Khadir *et al.*, 2020).

#### III.2.2.1. Découverte et origine

La Spexin a été identifié par Mirabeau *et al.* en 2007, par l'exploration de données du protéome humain avec une méthode bioinformatique basée sur un modèle de Markov caché (Ma *et al.*, 2018). Ensuite, des études menées sur des souris ont confirmées et détecté la Spexin dans l'œsophage et l'estomac par une méthode biochimique (Mirabeau *et al.*, 2007). La Spexin humaine est un polypeptide contenant 116 résidus d'acides aminés, codée par le gène C12orf39 localisé sur le chromosome 12 du génome humaine (Gu *et al.*, 2015; Ma *et al.*, 2018; Lv *et al.*, 2019). Cependant, la Spexin mature contient seulement 14 acides aminés (Gu *et al.*, 2015).

#### III.2.2.2. Propriétés biologiques

La Spexin mature contenant 14 acides aminés, est flanqué de deux sites de clivage de protéine dibasiques dans le précurseur de protéine, qui devraient être amidés à l'extrémité C-terminale (Chen *et al.*, 2021). De plus, la Spexin existe dans plusieurs tissus d'animaux y compris l'homme, rats et souris qui peut différer par un acide aminé, par exemple : la séquence de Spexin humaine et celle de souris sont identiques, en comparaison à la séquence de rat qui est différente d'un acide aminé, l'arginine, qui est remplacée par l'histidine (Sassek *et al.*, 2018).

Les études effectuées sur cette molécule ont révélé qu'il n'existe pas de récepteurs uniques de la Spexin, toutefois, il existe des informations sur sa liaison aux récepteurs des sous-types de galanine Gal-R2 et Gal-R3 (Lv *et al.*, 2019; Chen *et al.*, 2021). Ce peptide peut être bénéfique à l'organisme par son implication dans le métabolisme du glucose/lipides

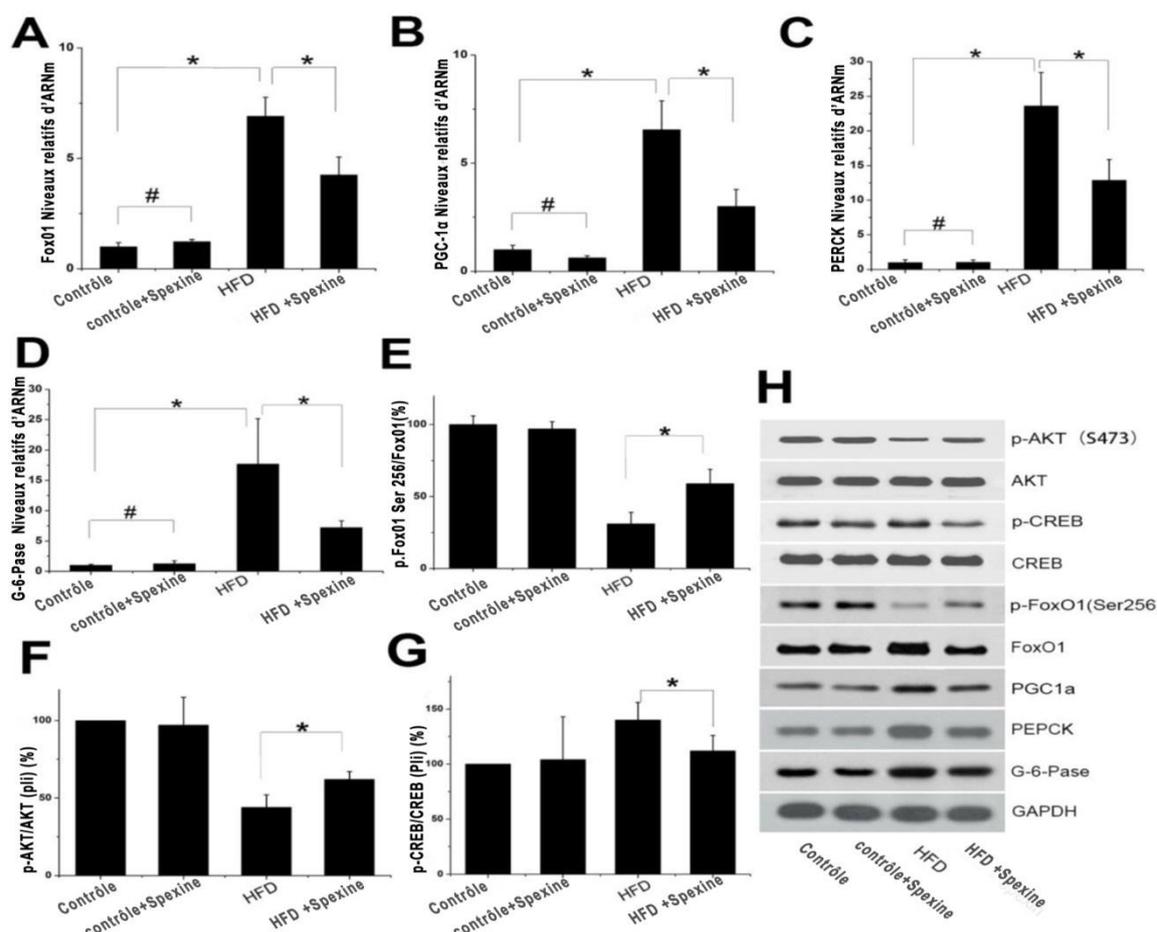
(Sassek *et al.*, 2018), l'homéostasie énergétique, le contrôle de l'appétit, la motilité intestinale, la synthèse des acides biliaires, l'absorption des acides gras, la sécrétion hormonale, la nociception<sup>22</sup> et les fonctions cardiovasculaires (Kim *et al.*, 2014; Chen *et al.*, 2021).

### III.2.2.3. Spexin et la régulation du diabète

L'expression d'enzymes impliquées dans la néoglucogenèse telles que la phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) et le glucose 6 phosphatase (G-6-Pase) est stimulée par de nombreux facteurs de transcription y compris la protéine Forkhead box 01 (FOX01) et la protéine de liaison à l'élément de réponse C-AMP (CREB) (Gu *et al.*, 2019). Ces dernières, stimulent l'activité transcriptionnelle de co-activateurs du récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PGC-1 $\alpha$ ), qui sert de régulateur transcriptionnel essentiel pour l'activation des gènes gluconéogénèses (PEPCK et G-6-Pase) (Gu *et al.*, 2019).

La Spexin a un effet sur l'inhibition de la néoglucogenèse hépatique, ce qui a été révélé après une étude faite par Gu et ses collègues en 2019; après avoir injecté par voie intrapéritonéale de la Spexin à des rats obèses induits par un régime riche en graisse (HFD) pendant 8 semaines (Gu *et al.*, 2019). La production hépatique de glucose a été évalué par champ hyper-insuliniques euglycémique prolongé (Gu *et al.*, 2019). La production hépatique de glucose a également été supprimée d'environ 50% chez les rats induits par HFD injecté par la Spexin, par rapport aux rats induit par HFD sans injection de Spexin. La Spexin a augmenté l'activité d'AKT et inhibé l'activation de FOXO1 et de CREB favorisant ainsi la diminution de l'activité PGC-1 $\alpha$ , ce qui a inhibé l'expression des enzymes PEPCK et G-6-Pase (Figure 14). En effet, un traitement avec 10 $\mu$ g/l de Spexin a provoqué la diminution de l'expression d'ARNm de FOXO1, de PGC-1A, de PEPCK et de G-6-Pase d'environ 80%, 60%, 85% et 75%, respectivement. Donc, la Spexin peut lutter contre la résistance à l'insuline et diminuer les effets néfastes du diabète sur le foie (Gu *et al.*, 2019).

<sup>22</sup> C'est l'ensemble des phénomènes mis en jeu dans le système nerveux central en réaction à un stimulus douloureux qui active les nocicepteurs, autrement dit les récepteurs de la douleur. La plupart des douleurs que nous ressentons sont nociceptives.



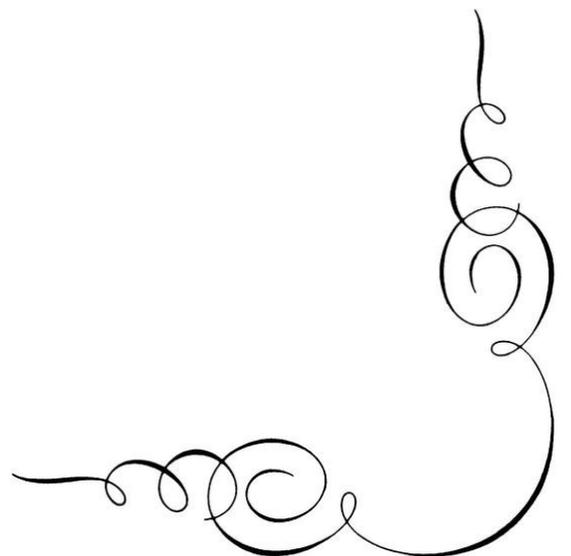
**Figure 14.** Expression d'Akt, CREB, FoxO1, PGC-1, PEPCK et G-6-Pase dans les tissus hépatiques de rats (Gu *et al.*, 2019).

(A, B, C, D) Expression de l'ARNm de FoxO1, PGC-1 $\alpha$ , PEPCK, G-6-Pase dans le groupe HFD + spexin a été significativement diminuée par rapport à celle du groupe HFD. (F) Le traitement à la spexin a augmenté le rapport p-Akt/Akt. (G) L'intervention de la Spexin a diminué le rapport p-CREB/CREB. (H) L'expression protéique de p-Akt, Akt, p-CREB, CREB, FoxO1, PGC-1, PEPCK et G-6-Pase. \*  $p < 0.05$ , #  $p > 0.05$  (Gu *et al.*, 2019).

Une autre étude récente faite par Said et ses collègues a montré la capacité de la Spexin à lutter contre le syndrome métabolique grâce à son efficacité à atténuer les complications de ce dernier, notamment l'hypertension, l'hyper-uriniémie, l'obésité, l'hyperglycémie et la dyslipidémie en augmentant l'expression des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR) et de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) et en inhibant l'expression d'IL-6 et de TNF- $\alpha$  (Said *et al.*, 2021).



# *Conclusion et Perspectives*



Le diabète constitue un problème majeur de santé publique de par sa fréquence et sa gravité. En effet, cette épidémie silencieuse ne cesse de se propager dans le monde et même en Algérie. Elle touche toutes personnes de tout âge. Cela est dû à plusieurs facteurs génétiques, environnementaux et sociaux-comportementaux. Selon la fédération Internationale du Diabète (FID), le nombre de diabétiques dans le monde et même en Algérie est en constante augmentation.

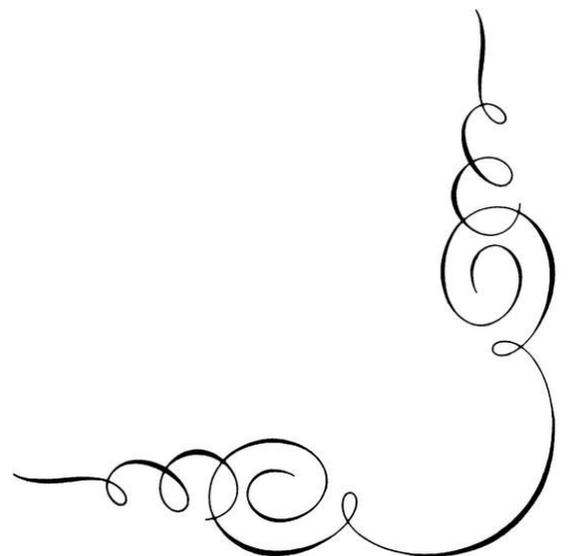
Plusieurs stratégies de traitements ont été développées afin de réguler ce dysfonctionnement métabolique mais qui présentent l'inconvénient d'avoir à long terme des effets secondaires non négligeables.

La découverte de nouveaux traitements pour le diabète, l'obésité et le syndrome métabolique reste un défi pour les chercheurs. La thérapie peptidique qui est développée ces dernières années reste la meilleure stratégie pour lutter contre les maladies métaboliques. En effet, contrairement aux médicaments, les peptides bioactifs ont moins, voir pas, d'effets secondaires sur l'organisme, et peuvent moduler plusieurs mécanismes pathologiques du diabète, comme cela a pu être observé avec le SS-31, qui a permis de moduler les causes clés du diabète représentées par le stress du réticulum endoplasmique, le stress oxydatif et l'inflammation. Ce peptide antioxydant peut être bénéfique dans le traitement du vieillissement et des maladies associées au dommage oxydatif tel que l'hypertrophie rénale. La Spexin, un autre peptide bioactif, a également montré un effet régulateur important sur le syndrome métabolique selon les dernières recherches, en atténuant l'hyperglycémie et l'obésité.

Cependant, les mécanismes régissant cette régulation ou cette restauration d'activité ne sont pas encore clairs, d'où la nécessité de mener de plus amples investigations dans le but de mieux comprendre leurs actions sur l'organisme et sur l'homéostasie énergétique. Des stratégies d'application cliniques devraient être entreprises afin de vérifier l'innocuité à long terme de ces peptides biologiquement actifs sur l'homme. Il serait également souhaitable d'élargir ces recherches à d'autres peptides potentiellement bioactifs dans la stratégie de prise en charge du diabète et d'autres complications du désordre métabolique.



*Références*  
*Bibliographiques*



- Acquah, C., Dzuovor, C.K.O., Tosh, S. and Agyei, D. 2020. Anti-diabetic effects of bioactive peptides: recent advances and clinical implications. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 1–14.
- Agha-Jaffar, R., Oliver, N., Johnston, D. and Robinson, S. 2016. Gestational diabetes mellitus: does an effective prevention strategy exist? *Nature Reviews Endocrinology* 12: 533–546.
- Aguirre, V., Uchida, T., Yenush, L., Davis, R. and White, M.F. 2000. The c-Jun NH2-terminal Kinase Promotes Insulin Resistance during Association with Insulin Receptor Substrate-1 and Phosphorylation of Ser307. *Journal of Biological Chemistry* 275: 9047–9054.
- Al-Snafi, A.E. 2013. Chemical constituents and pharmacological activities of milfoil (*Achillea santolina*). A review. 5: 1373–1377.
- Al-Snafi, A. 2018a. Constituents and pharmacological importance of *Jussiaea repens* - A review. 5: 2206–2212.
- Al-Snafi, A.E. 2018b. Pharmacological Effects And Therapeutic Properties Of *Hibiscus Cannabinus*- A Review. *INDO AMERICAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES* 5: 2176–2182.
- Amiche, M. 2016. Peptides thérapeutiques à fleur de peau de grenouille. *Biologie Aujourd'hui* 210: 101–117.
- Alonge, K.M., D'Alessio, D.A. and Schwartz, M.W. 2021. Brain control of blood glucose levels: implications for the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetologia* 64: 5–14.
- Back, S.H. and Kaufman, R.J. 2012. Endoplasmic Reticulum Stress and Type 2 Diabetes. *Annual Review of Biochemistry* 81: 767–793.
- Bailey, C.J. 2017. Metformin: historical overview. *Diabetologia* 60: 1566–1576.
- Bajaj, M. 2012. Nicotine and Insulin Resistance: When the Smoke Clears. *Diabetes* 61: 3078–3080.
- Batista, T.M., Cederquist, C.T. and Kahn, C.R. 2019. The insulin receptor goes nuclear. *Cell Research* 29: 509–511.
- Bauduceau, B., Doucet, J., Bordier, L., Dupuy, O. and Mayaudon, H. 2008. Insulinothérapie chez le sujet âgé. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2: S168–S172.

- Bechaux, J., Gatellier, P., Le Page, J.-F., Drillet, Y. and Sante-Lhoutellier, V. 2019. A comprehensive review of bioactive peptides obtained from animal byproducts and their applications. *Food & Function* 10: 6244–6266.
- Belfiore, A., Frasca, F., Pandini, G., Sciacca, L. and Vigneri, R. 2009. Insulin Receptor Isoforms and Insulin Receptor/Insulin-Like Growth Factor Receptor Hybrids in Physiology and Disease. *Endocrine Reviews* 30: 586–623.
- Bender, D.A. TRICARBOXYLIC ACID CYCLE. 6.
- Benham, A.M. 2019. Endoplasmic Reticulum redox pathways: in sickness and in health. *The FEBS Journal* 286: 311–321.
- Benhouda, A., Yahia, M., Khadhraoui, H., Benbia, S. and Benhouda, D. 2014. Hypoglycemic activity of methanolic extract of *Hyoscyamus albus* l. leaves in streptozotocin induced diabetic rats. 2: 209.
- Bentsen, M.A., Mirzadeh, Z. and Schwartz, M.W. 2019. Revisiting How the Brain Senses Glucose—And Why. *Cell Metabolism* 29: 11–17.
- Berdi, F., Ifezouane, J., Tadlaoui, Y., Zakariya, I. and Lamsaouri, J. 2020. Management of type 2 diabetes. Update. *Batna Journal of Medical Sciences (BJMS)* 7: 15–18.
- Bhatti, J.S., Thamarai, K., Kandimalla, R., Manczak, M., Yin, X., Kumar, S., Vijayan, M. and Reddy, P.H. 2021. Mitochondria-Targeted Small Peptide, SS31 Ameliorates Diabetes Induced Mitochondrial Dynamics in Male TallyHO/JngJ Mice. *Molecular Neurobiology* 58: 795–808.
- Bock, K. and Pedersen, H. 1984. The solution conformation of acarbose. *Carbohydrate Research* 132: 142–149.
- Boitard, C. 2020. Les diabètes : de la génétique à l'environnement. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 204: 493–499.
- Bourcigaux, N. 2011. L'insuline en réanimation — L'insulinothérapie en réanimation médicale, quelle insuline et pour quel patient ? *Réanimation* 20: 523–527.
- Bourebaba, L. and Marycz, K. 2019. Pathophysiological Implication of Fetuin-A Glycoprotein in the Development of Metabolic Disorders: A Concise Review. *Journal of Clinical Medicine* 8: 2033.
- Bourebaba, Y., Mularczyk, M., Marycz, K. and Bourebaba, L. 2021. Catestatin peptide of chromogranin A as a potential new target for several risk factors management in the course of metabolic syndrome. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 134: 111113.

- Burgos-Morón, Abad-Jiménez, Marañón, Iannantuoni, Escribano-López, López-Domènech, Salom, Jover, Mora, Roldan, Solá, Rocha, and Víctor 2019. Relationship Between Oxidative Stress, ER Stress, and Inflammation in Type 2 Diabetes: The Battle Continues. *Journal of Clinical Medicine* 8: 1385.
- Cady, G., Landeryou, T., Garratt, M., Kopchick, J.J., Qi, N., Garcia-Galiano, D., Elias, C.F., Myers, M.G., Miller, R.A., Sandoval, D.A. and Sadagurski, M. 2017. Hypothalamic growth hormone receptor (GHR) controls hepatic glucose production in nutrient-sensing leptin receptor (LepRb) expressing neurons. *Molecular Metabolism* 6: 393–405.
- Cai, M., Li, J., Lin, S., Chen, X., Huang, J., Jiang, X., Yang, L. and Luo, Y. 2015. Mitochondria-Targeted Antioxidant Peptide SS31 Protects Cultured Human Lens Epithelial Cells against Oxidative Stress. *Current Eye Research* 40: 822–829.
- Cani, P.D., Van Hul, M., Lefort, C., Depommier, C., Rastelli, M. and Everard, A. 2019. Microbial regulation of organismal energy homeostasis. *Nature Metabolism* 1: 34–46.
- Capeau, J., Magre, J., Reynet, C., Caron, M., Cochet, I., Lascols, O., Levy, P., Picard, J. and Cherqui, G. 1992. Les récepteurs de l'insuline et leur régulation. *Réanimation Urgences* 1: 409–420.
- Carles, M., Hubert, S., Massa, H. and Raucoules-Aimé, M. 2008. Utilisation des antidiabétiques oraux en périopératoire. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation* 12: 448–455.
- Carson, W.F., Salter-Green, S.E., Scola, M.M., Joshi, A., Gallagher, K.A. and Kunkel, S.L. 2017. Enhancement of macrophage inflammatory responses by CCL2 is correlated with increased miR-9 expression and downregulation of the ERK1/2 phosphatase Dusp6. *Cellular Immunology* 314: 63–72.
- Castillo-Armengol, J., Fajas, L. and Lopez-Mejia, I.C. 2019. Inter-organ communication: a gatekeeper for metabolic health. *EMBO Reports* 20.
- Chardin, P. 1994. Protéines Ras et transmission des signaux mitogènes. *médecine/sciences* 10: 657.
- Chen, Y., He, M., Lei, M.M.L., Ko, W.K.W., Lin, C., Bian, Z. and Wong, A.O.L. 2021. Mouse Spexin: (III) Differential Regulation by Glucose and Insulin in Glandular Stomach and Functional Implication in Feeding Control. *Frontiers in Endocrinology* 12: 681648.
- Chiasson, J.-L., Josse, R.G., Gomis, R., Hanefeld, M., Karasik, A. and Laakso, M. 2002. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *The Lancet* 359: 2072–2077.

- Chiasson, J.-L., Josse, R.G., Gomis, R., Hanefeld, M., Karasik, A., Laakso, M., and for The STOP-NIDDM Trial Research Group 2003. Acarbose Treatment and the Risk of Cardiovascular Disease and Hypertension in Patients With Impaired Glucose Tolerance: The STOP-NIDDM Trial. *JAMA* 290: 486–494.
- Chu, A.H.Y. and Godfrey, K.M. 2021. Gestational Diabetes Mellitus and Developmental Programming. *Annals of Nutrition and Metabolism* 1–12.
- Cochrane, V.A., Wu, Y., Yang, Z., ElSheikh, A., Dunford, J., Kievit, P., Fortin, D.A. and Shyng, S.-L. 2020. Leptin modulates pancreatic  $\beta$ -cell membrane potential through Src kinase-mediated phosphorylation of NMDA receptors. *Journal of Biological Chemistry* 295: 17281–17297.
- Crewe, C., Zhu, Y., Paschoal, V.A., Joffin, N., Ghaben, A.L., Gordillo, R., Oh, D.Y., Liang, G., Horton, J.D. and Scherer, P.E. 2019. SREBP-regulated adipocyte lipogenesis is dependent on substrate availability and redox modulation of mTORC1. *JCI Insight* 4: e129397.
- Daems, C., Vanderroost, J. and Lysy, P.A. Diabète de type 1 : une maladie auto-immune, vraiment ? 8.
- Dai, D.-F., Chen, T., Szeto, H., Nieves-Cintrón, M., Kutuyavin, V., Santana, L.F. and Rabinovitch, P.S. 2011. Mitochondrial Targeted Antioxidant Peptide Ameliorates Hypertensive Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 58: 73–82.
- Daliri, E., Oh, D. and Lee, B. 2017. Bioactive Peptides. *Foods* 6: 32.
- Davis, D.B. 2020. Intra-islet GLP-1, but not CCK, is necessary for  $\beta$ -cell function in mouse and human islets. *Scientific Reports* 10: 2823.
- de Alvaro, C., Teruel, T., Hernandez, R. and Lorenzo, M. 2004. Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Produces Insulin Resistance in Skeletal Muscle by Activation of Inhibitor  $\kappa$ B Kinase in a p38 MAPK-dependent Manner. *Journal of Biological Chemistry* 279: 17070–17078.
- de La Haye Saint Hilaire, D., Moreau, F., Sigrist, S., Pinget, M. and Jeandidier, N. 2010. Insulinothérapie : insuline ou analogues ? Injection ou perfusion ? Boucle ouverte ou boucle fermée ? *Médecine Nucléaire* 34: 583–588.
- de Souza, A.H., Tang, J., Yadev, A.K., Saghafi, S.T., Kibbe, C.R., Linnemann, A.K., Merrins, M.J. and
- Deshpande, A.D., Harris-Hayes, M. and Schootman, M. 2008. Epidemiology of Diabetes and Diabetes-Related Complications. *Physical Therapy* 88: 1254–1264.

- Dhanasekaran, D.N. and Reddy, E.P. 2017. JNK-signaling: A multiplexing hub in programmed cell death. *Genes & Cancer* 8: 682–694.
- Donovan, C.M. and Bohland, M. 2009. Hypoglycemic Detection at the Portal Vein: Absent in Humans or Yet to Be Elucidated? *Diabetes* 58: 21–23.
- Drouin, P., Blickle, J.F., Charbonnel, B., Eschwege, E., Guillausseau, P.J., Plouin, P.F., Daninos, J.M., Balarac, N. and Sauvanet, J.P. 1999. DIAGNOSTIC ET CLASSIFICATION DU DIABÈTE SUCRÉ LES NOUVEAUX CRITÈRES. 25: 12.
- Du, K., Herzig, S., Kulkarni, R.N. and Montminy, M. 2003. TRB3: A *tribbles* Homolog That Inhibits Akt/PKB Activation by Insulin in Liver. *Science* 300: 1574–1577.
- Dumitrascuta, M., Bermudez, M., Ballet, S., Wolber, G. and Spetea, M. 2020. Mechanistic Understanding of Peptide Analogues, DALDA, [Dmt1]DALDA, and KGOP01, Binding to the Mu Opioid Receptor. *Molecules* 25: 2087.
- Dutta, P., Ma, L., Ali, Y., Sloot, P.M.A. and Zheng, J. 2019. Boolean network modeling of  $\beta$ -cell apoptosis and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *BMC Systems Biology* 13: 36.
- Emanuelli, B., Peraldi, P., Filloux, C., Chavey, C., Freidinger, K., Hilton, D.J., Hotamisligil, G.S. and Van Obberghen, E. 2001. SOCS-3 Inhibits Insulin Signaling and Is Up-regulated in Response to Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  in the Adipose Tissue of Obese Mice. *Journal of Biological Chemistry* 276: 47944–47949.
- Escribano-López, I., de Marañón, A.M., Iannantuoni, F., López-Domènech, S., Abad-Jiménez, Z., Díaz, P., Solá, E., Apostolova, N., Rocha, M. and Víctor, V.M. 2019. The Mitochondrial Antioxidant SS-31 Modulates Oxidative Stress, Endoplasmic Reticulum Stress, and Autophagy in Type 2 Diabetes. *Journal of Clinical Medicine* 8: 1322.
- Escribano-Lopez, I., Diaz-Morales, N., Iannantuoni, F., Lopez-Domenech, S., de Marañón, A.M., Abad-Jimenez, Z., Bañuls, C., Rovira-Llopis, S., Herance, J.R., Rocha, M. and Victor, V.M. 2018. The mitochondrial antioxidant SS-31 increases SIRT1 levels and ameliorates inflammation, oxidative stress and leukocyte-endothelium interactions in type 2 diabetes. *Scientific Reports* 8: 15862.
- Faber, C.L., Deem, J.D., Campos, C.A., Taborsky, G.J. and Morton, G.J. 2020. CNS control of the endocrine pancreas. *Diabetologia* 63: 2086–2094.
- Faraj, M., Lu, H.L. and Cianflone, K. 2004. Diabetes, lipids, and adipocyte secretagogues. *Biochemistry and Cell Biology* 82: 170–190.

- Fasshauer, M. and Blüher, M. 2015. Adipokines in health and disease. *Trends in Pharmacological Sciences* 36: 461–470.
- Faure, S. 2009. Les sulfamides antibactériens. 4.
- Faure, S. 2017. La metformine, antidiabétique de référence. *Actualités Pharmaceutiques* 56: 1–5.
- Flamment, M. and Foufelle, F. 2013. Le stress du réticulum endoplasmique : de la physiologie à la pathogenèse du diabète de type 2. *Médecine/Sciences* 29: 756–764.
- Foufelle, F. and Ferré, P. 2007. La réponse UPR: Son rôle physiologique et physiopathologique. *Médecine/Sciences* 23: 291–296.
- Fralick, M. and Zinman, B. 2021. The discovery of insulin in Toronto: beginning a 100 year journey of research and clinical achievement. *Diabetologia* 64: 947–953.
- Freemark, M. and Bursey, D. 2001. The Effects of Metformin on Body Mass Index and Glucose Tolerance in Obese Adolescents With Fasting Hyperinsulinemia and a Family History of Type 2 Diabetes. *Pediatrics* 107: e55–e55.
- Freychet, P. 1988. Mécanisme d'action de l'insuline. *médecine/sciences* 4: 70.
- Fu, Z., Gilbert, E.R. and Liu, D. 2013. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Current Diabetes Reviews* 9: 25–53.
- Fujioka, S., Niu, J., Schmidt, C., Sclabas, G.M., Peng, B., Uwagawa, T., Li, Z., Evans, D.B., Abbruzzese, J.L. and Chiao, P.J. 2004. NF- $\kappa$ B and AP-1 Connection: Mechanism of NF- $\kappa$ B-Dependent Regulation of AP-1 Activity. *MOL. CELL. BIOL.* 24: 14.
- Gao, Z., Hwang, D., Bataille, F., Lefevre, M., York, D., Quon, M.J. and Ye, J. 2002. Serine Phosphorylation of Insulin Receptor Substrate 1 by Inhibitor  $\kappa$ B Kinase Complex. *Journal of Biological Chemistry* 277: 48115–48121.
- García-Cáceres, C., Quarta, C., Varela, L., Gao, Y., Gruber, T., Legutko, B., Jastroch, M., Johansson, P., Ninkovic, J., Yi, C.-X., Le Thuc, O., Szigeti-Buck, K., Cai, W., Meyer, C.W., Pfluger, P.T., Fernandez, A.M., Luquet, S., Woods, S.C., Torres-Alemán, I., Kahn, C.R., Götz, M., Horvath, T.L. and Tschöp, M.H. 2016. Astrocytic Insulin Signaling Couples Brain Glucose Uptake with Nutrient Availability. *Cell* 166: 867–880.
- Goh, L.K. and Sorkin, A. 2013. Endocytosis of Receptor Tyrosine Kinases. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 5: a017459–a017459.

- Gu, L., Ding, X., Wang, Y., Gu, M., Zhang, J., Yan, S., Li, N., Song, Z., Yin, J., Lu, L. and Peng, Y. 2019. Spexin alleviates insulin resistance and inhibits hepatic gluconeogenesis via the FoxO1/PGC-1 $\alpha$  pathway in high-fat-diet-induced rats and insulin resistant cells. *International Journal of Biological Sciences* 15: 2815–2829.
- Gu, L., Ma, Y., Gu, M., Zhang, Y., Yan, S., Li, N., Wang, Y., Ding, X., Yin, J., Fan, N. and Peng, Y. 2015. Spexin peptide is expressed in human endocrine and epithelial tissues and reduced after glucose load in type 2 diabetes. *Peptides* 71: 232–239.
- Guthrie, R.A. and Guthrie, D.W. 2004. Pathophysiology of Diabetes Mellitus. *Critical Care Nursing Quarterly* 27: 113–125.
- Haigh, J.L., New, L.E. and Filippi, B.M. 2020. Mitochondrial Dynamics in the Brain Are Associated With Feeding, Glucose Homeostasis, and Whole-Body Metabolism. *Frontiers in Endocrinology* 11: 580879.
- Halimi, S. 2005. Les glitazones. *La Revue de Médecine Interne* 26: 54–57.
- Halimi, S., Debaty, I. and Guedel, D. 2009. Nouveaux traitements du diabète de type 2: quelles stratégies thérapeutiques pour demain? *Sang thrombose vaisseaux* 21: 397–407.
- Hanefeld, M., Cagatay, M., Petrowitsch, T., Neuser, D., Petzinna, D. and Rupp, M. 2004. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J.* 25: 10–16.
- Haymond, M.W. and Sunehag, A. 1999. CONTROLLING THE SUGAR BOWL. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 28: 663–694.
- Hegele, R.A. and Maltman, G.M. 2020. Insulin's centenary: the birth of an idea. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 8: 971–977.
- Herrgårdh, T., Li, H., Nyman, E. and Cedersund, G. 2021. An Updated Organ-Based Multi-Level Model for Glucose Homeostasis: Organ Distributions, Timing, and Impact of Blood Flow. *Frontiers in Physiology* 12.
- Himanshu, D., Ali, W. and Wamique, M. 2020. Type 2 diabetes mellitus: pathogenesis and genetic diagnosis. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 19: 1959–1966.
- Hou, J.C., Min, L. and Pessin, J.E. 2009. Chapter 16 Insulin Granule Biogenesis, Trafficking and Exocytosis. In: *Vitamins & Hormones*, Elsevier, vol. 80. pp. 473–506.
- Hu, H., Tian, M., Ding, C. and Yu, S. 2019. The C/EBP Homologous Protein (CHOP) Transcription Factor Functions in Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Apoptosis and Microbial Infection. *Frontiers in Immunology* 9: 3083.

- Hutton, J.C. 1994. Insulin secretory granule biogenesis and the proinsulin-processing endopeptidases. *Diabetologia* 37: S48–S56.
- IDF 2013. IDF diabetes atlas. .
- INSP 1992. Enquête Nationale de Santé 1990. .
- INSP 2007. Programme INCO-MED. Etude TAHINA - La transition épidémiologique et son impact sur la santé dans les pays nord africains.
- Irwin, D.M. 2021. Evolution of the Insulin Gene: Changes in Gene Number, Sequence, and Processing. *Frontiers in Endocrinology* 12: 649255.
- Jensen, M. and De Meyts, P. 2009. Chapter 3 Molecular Mechanisms of Differential Intracellular Signaling From the Insulin Receptor. In: *Vitamins & Hormones*, Elsevier, vol. 80. pp. 51–75.
- Jensen-Cody, S.O. and Potthoff, M.J. 2021. Hepatokines and metabolism: Deciphering communication from the liver. *Molecular Metabolism* 44: 101138.
- Julien, L.-A. and Roux, P.P. 2010. mTOR, la cible fonctionnelle de la rapamycine. *Médecine/Sciences* 26: 1056–1060.
- Kantari, C. and Walczak, H. 2011. Caspase-8 and Bid: Caught in the act between death receptors and mitochondria. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research* 1813: 558–563.
- Karaca, A., Bakar-Ates, F. and Ersoz-Gulcelik, N. 2018. Decreased Spexin Levels in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes. *Medical Principles and Practice* 27: 549–554.
- Karuranga, S., Malanda, B., Saeedi, P. and Salpea, P. 2019. *L'ATLAS DU DIABÈTE DE LA FID*, 9ème édition.
- Khadir, A., Kavalakatt, S., Madhu, D., Devarajan, S., Abubaker, J., Al-Mulla, F. and Tiss, A. 2020. Spexin as an indicator of beneficial effects of exercise in human obesity and diabetes. *Scientific Reports* 10: 10635.
- Kieffer, T.J., Heller, R.S. and Habener, J.F. 1996. Leptin Receptors Expressed on Pancreatic  $\beta$ -Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 224: 522–527.
- Kim, D.-K., Yun, S., Son, G.H., Hwang, J.-I., Park, C.R., Kim, J.I., Kim, K., Vaudry, H. and Seong, J.Y. 2014. Coevolution of the Spexin/Galanin/Kisspeptin Family: Spexin Activates Galanin Receptor Type II and III. *Endocrinology* 155: 1864–1873.

- Kim, S.-K. and Mendis, E. 2006. Bioactive compounds from marine processing byproducts – A review. *Food Research International* 39: 383–393.
- Kousteni, S. 2012. FoxO1, the transcriptional chief of staff of energy metabolism. *Bone* 50: 437–443.
- Kowluru, A. 2020. Oxidative Stress in Cytokine-Induced Dysfunction of the Pancreatic Beta Cell: Known Knowns and Known Unknowns. *Metabolites* 10: 480.
- Ktari, N., Mnafigui, K., Nasri, R., Hamden, K., Bkhairia, I., Ben Hadj, A., Boudaouara, T., Elfeki, A. and Nasri, M. 2013. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of protein hydrolysates from zebra blenny (*Salaria basilisca*) in alloxan-induced diabetic rats. *Food & Function* 4: 1691.
- Kwan, E.P., Gao, X., Leung, Y.M. and Gaisano, H.Y. 2007. Activation of Exchange Protein Directly Activated by Cyclic Adenosine Monophosphate and Protein Kinase A Regulate Common and Distinct Steps in Promoting Plasma Membrane Exocytic and Granule-to-Granule Fusions in Rat Islet  $\beta$  Cells. *Pancreas* 35: e45–e54.
- Kwon, H. and Pessin, J.E. 2020. Insulin-Mediated PI3K and AKT Signaling. In: Arias, I.M., H.J. Alter, J.L. Boyer, D.E. Cohen, D.A. Shafritz, S.S. Thorgeirsson and A.W. Wolkoff (Eds.), *The Liver* Wiley, pp. 485–495.
- Lajili, O., Madhbouh, M., Rachdi, R., Tmessek, A., Htira, Y. and Benmami, F. 2020. Association entre hyperuricémie et les complications chroniques de diabète type 2. *Annales d'Endocrinologie* 81: 427–428.
- Lamri, L., Gripiotis, E. and Ferrario, A. 2014. Diabetes in Algeria and challenges for health policy: a literature review of prevalence, cost, management and outcomes of diabetes and its complications. *Globalization and Health* 10: 11.
- Lemmon, M.A. and Schlessinger, J. 2010. Cell Signaling by Receptor Tyrosine Kinases. *Cell* 141: 1117–1134.
- Leverve, X. 2005. Homéostasie énergétique et métabolisme glucido-lipidique : pourquoi deux substrats différents ? *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 40: 161–165.
- Levesque, J. and Lamarche, B. 2008. The Metabolic Syndrome: Definitions, Prevalence and Management. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics* 1: 100–108.
- Li, X., Fang, P., Yang, W.Y., Chan, K., Lavallee, M., Xu, K., Gao, T., Wang, H. and Yang, X. 2017. Mitochondrial ROS, uncoupled from ATP synthesis, determine endothelial activation for both physiological recruitment of patrolling cells and pathological recruitment of inflammatory cells. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 95: 247–252.

- Lightfoot, A.P., Sakellariou, G.K., Nye, G.A., McArdle, F., Jackson, M.J., Griffiths, R.D. and McArdle, A. 2015. SS-31 attenuates TNF- $\alpha$  induced cytokine release from C2C12 myotubes. *Redox Biology* 6: 253–259.
- Liu, M., Weiss, M.A., Arunagiri, A., Yong, J., Rege, N., Sun, J., Haataja, L., Kaufman, R.J. and Arvan, P. 2018. Biosynthesis, structure, and folding of the insulin precursor protein. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 20: 28–50.
- Liu, M., Wright, J., Guo, H., Xiong, Y. and Arvan, P. 2014. Proinsulin Entry and Transit Through the Endoplasmic Reticulum in Pancreatic Beta Cells. In: *Vitamins & Hormones*, Elsevier, vol. 95. pp. 35–62.
- Liu, T., Zhang, L., Joo, D. and Sun, S.-C. 2017. NF- $\kappa$ B signaling in inflammation. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2: 17023.
- Luquet, S. and Magnan, C. 2009. The central nervous system at the core of the regulation of energy homeostasis. *Frontiers in Bioscience* S1: 448–465.
- Lv, S.-Y., Zhou, Y.-C., Zhang, X.-M., Chen, W.-D. and Wang, Y.-D. 2019. Emerging Roles of NPQ/Spexin in Physiology and Pathology. *Frontiers in Pharmacology* 10: 457.
- Ma, A., Bai, J., He, M. and Wong, A.O.L. 2018. Spexin as a neuroendocrine signal with emerging functions. *General and Comparative Endocrinology* 265: 90–96.
- Ma, X., Wang, D., Zhao, W. and Xu, L. 2018. Deciphering the Roles of PPAR $\gamma$  in Adipocytes via Dynamic Change of Transcription Complex. *Frontiers in Endocrinology* 9: 473.
- Magnan, C. and Ktorza, A. 2005. Production et sécrétion de l'insuline par la cellule  $\beta$  pancréatique. *EMC - Endocrinologie* 2: 241–264.
- Martínez-Reyes, I. and Cuezva, J.M. 2014. The H<sup>+</sup>-ATP synthase: A gate to ROS-mediated cell death or cell survival. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics* 1837: 1099–1112.
- Martínez-Uña, M., López-Mancheño, Y., Diéguez, C., Fernández-Rojo, M.A. and Novelle, M.G. 2020. Unraveling the Role of Leptin in Liver Function and Its Relationship with Liver Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* 21: 9368.
- Martinez-Villaluenga, C., Peñas, E. and Frias, J. 2017. Bioactive Peptides in Fermented Foods. In: *Fermented Foods in Health and Disease Prevention*, Elsevier, pp. 23–47.
- Marzouk, M.S., Soliman, F.M., Shehata, I.A., Rabee, M. and Fawzy, G.A. 2007. Flavonoids and biological activities of *Jussiaea repens*. *Natural Product Research* 21: 436–443.

- Middelbeek, R.J.W., Chambers, M.A., Tantiwong, P., Treebak, J.T., An, D., Hirshman, M.F., Musi, N. and Goodyear, L.J. 2013. Insulin stimulation regulates AS160 and TBC1D1 phosphorylation sites in human skeletal muscle. *Nutrition & Diabetes* 3: e74–e74.
- Mirabeau, O., Perlas, E., Severini, C., Audero, E., Gascuel, O., Possenti, R., Birney, E., Rosenthal, N. and Gross, C. 2007. Identification of novel peptide hormones in the human proteome by hidden Markov model screening. *Genome Research* 17: 320–327.
- Morgan, M.J. and Liu, Z. 2011. Crosstalk of reactive oxygen species and NF- $\kappa$ B signaling. *Cell Research* 21: 103–115.
- Mudaliar, S. and Henry, R.R. 2001. New Oral Therapies for Type 2 Diabetes Mellitus: The Glitazones or Insulin Sensitizers. *Annual Review of Medicine* 52: 239–257.
- Nahas, R. and Goguen, J. 2013. Produits de santé naturels. *Canadian Journal of Diabetes* 37: S471–S473.
- Navarro, P., Valverde, A.M., Rohn, J.L., Benito, M. and Lorenzo, M. 2000. Akt mediates insulin rescue from apoptosis in brown adipocytes: effect of ceramide. *Growth Hormone & IGF Research* 10: 256–266.
- Ochieng, J., Nangami, G., Sakwe, A., Moye, C., Alvarez, J., Whalen, D., Thomas, P. and Lammers, P. 2018. Impact of Fetuin-A (AHSG) on Tumor Progression and Type 2 Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences* 19: 2211.
- Owerbach, D., Bell, G.I., Rutter, W.J., Brown, J.A. and Shows, T.B. 1981. The Insulin Gene Is Located on the Short Arm of Chromosome 11 in Humans. *Diabetes* 30: 267–270.
- Pastors, J.G., Warshaw, H., Daly, A., Franz, M. and Kulkarni, K. 2002. The Evidence for the Effectiveness of Medical Nutrition Therapy in Diabetes Management. *Diabetes Care* 25: 608–613.
- Paz, K., Voliovitch, H., Hadari, Y.R., Roberts, C.T.Jr., LeRoith, D. and Zick, Y. 1996. Interaction between the Insulin Receptor and Its Downstream Effectors. *Journal of Biological Chemistry* 271: 6998–7003.
- Peighambardoust, S.H., Karami, Z., Pateiro, M. and Lorenzo, J.M. 2021. A Review on Health-Promoting, Biological, and Functional Aspects of Bioactive Peptides in Food Applications. *Biomolecules* 11: 631.
- Pérez-Pérez, A., Sánchez-Jiménez, F., Vilariño-García, T. and Sánchez-Margalet, V. 2020. Role of Leptin in Inflammation and Vice Versa. *International Journal of Molecular Sciences* 21: 5887.

- Pillon, F., Tan, K., Jouty, P. and Frullani, Y. 2014. Le traitement médicamenteux du diabète de type 2. *Actualités Pharmaceutiques* 53: 23–28.
- Pirson, N., Maiter, D. and Alexopoulou, O. 2016. Prise en charge du diabète gestationnel en 2016 : une revue de la littérature. 8.
- Porzionato, A., Rucinski, M., Macchi, V., Stecco, C., Malendowicz, L.K. and De Caro, R. 2010. Spexin Expression in Normal Rat Tissues. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 58: 825–837.
- Pozo, M. and Claret, M. 2018. Hypothalamic Control of Systemic Glucose Homeostasis: The Pancreas Connection. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 29: 581–594.
- Priest, C. and Tontonoz, P. 2019. Inter-organ cross-talk in metabolic syndrome. *Nature Metabolism* 1: 1177–1188.
- Rabinovitch, A. and Suarez-Pinzon, W.L. Cytokines and Their Roles in Pancreatic Islet  $\beta$ -Cell Destruction and Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. 11.
- Raharinavalona, S.A., Razanamparany, T., Raheison, R.E. and Rakotomalala, A.D.P. 2020. Prévalence du syndrome métabolique et des facteurs de risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2 vu au service d'endocrinologie, Antananarivo. *Pan African Medical Journal* 36.
- Rahman, M.S., Hossain, K.S., Das, S., Kundu, S., Adegoke, E.O., Rahman, Md.A., Hannan, Md.A., Uddin, M.J. and Pang, M.-G. 2021. Role of Insulin in Health and Disease: An Update. *International Journal of Molecular Sciences* 22: 6403.
- Rajan, T.S., Kumar, T.R., Udhayakumar, E., Sekar, M. and Kumar, M.S. 2011. Antidiabetic activity of methanolic extract of hibiscus cannabinus in streptozotocin induced diabetic rats. 2: 125–130.
- Raju, T. 2006. A mysterious something: The discovery of insulin and the 1923 Nobel Prize for Frederick G. Banting (1891–1941) and John J.R. Macleod (1876–1935). *Acta Paediatrica* 95: 1155–1156.
- Rehman, K. and Akash, M.S.H. 2016. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: how are they interlinked? *Journal of Biomedical Science* 23: 87.
- Robichon, C., Girard, J. and Postic, C. 2008. L'hyperactivité de la lipogenèse peut-elle conduire à la stéatose hépatique ? : Implication du facteur de transcription ChREBP. *Médecine/Sciences* 24: 841–846.

- Röder, P.V., Wu, B., Liu, Y. and Han, W. 2016. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Experimental & Molecular Medicine* 48: e219–e219.
- Rorive, M., Letiexhe, M.R., Scheen, A.J. and Ziegler, O. OBÉSITÉ ET DIABÈTE DE TYPE 2. *Rev Med Liege* 9.
- Rustenbeck, I., Schulze, T., Morsi, M., Alshafei, M. and Panten, U. 2021. What Is the Metabolic Amplification of Insulin Secretion and Is It (Still) Relevant? *Metabolites* 11: 355.
- Said, M.A., Nafeh, N.Y. and Abdallah, H.A. 2021. Spexin alleviates hypertension, hyperuricaemia, dyslipidemia and insulin resistance in high fructose diet induced metabolic syndrome in rats via enhancing PPAR- $\gamma$  and AMPK and inhibiting IL-6 and TNF- $\alpha$ . *Archives of Physiology and Biochemistry* 1–6.
- Sánchez, A. and Vázquez, A. 2017. Bioactive peptides: A review. *Food Quality and Safety* 1: 29–46.
- Sassek, M., Kolodziejcki, P.A., Strowski, M.Z., Nogowski, L., Nowak, K.W. and Mackowiak, P. 2018. Spexin Modulates Functions of Rat Endocrine Pancreatic Cells. *Pancreas* 47: 904–909.
- Sakamoto, K. and Holman, G.D. 2008. Emerging role for AS160/TBC1D4 and TBC1D1 in the regulation of GLUT4 traffic. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 295: E29–E37.
- Scheen, A. and Paquot, N. 2005. Les insulinosensibilisateurs. *60*: 409–413.
- Scheen, A.-J. 2015. Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2 : perspectives historique et médico-économique. *Médecine des Maladies Métaboliques* 9: 186–197.
- Schiller, P.W., Nguyen, T.M.-D., Berezowska, I., Dupuis, S., Weltrowska, G., Chung, N.N. and Lemieux, C. 2000. Synthesis and in vitro opioid activity profiles of DALDA analogues. *European Journal of Medicinal Chemistry* 35: 895–901.
- Seufert, J. 2004. Leptin Effects on Pancreatic  $\beta$ -Cell Gene Expression and Function. *Diabetes* 53: S152–S158.
- Schlienger, J.-L. 2016. La prise en charge hygiéno-diététique du diabète de type 2 : première étape de l’itinéraire. *Médecine des Maladies Métaboliques* 10: 101–106.
- Schmitz-Peiffer, C. and Biden, T.J. 2008. Protein Kinase C Function in Muscle, Liver, and  $\beta$ -Cells and Its Therapeutic Implications for Type 2 Diabetes. *Diabetes* 57: 1774–1783.
- Shahidi, F. and Zhong, Y. 2008. Bioactive peptides. *Journal of AOAC International* 91: 914–931.

- Sharabi, K., Tavares, C.D.J., Rines, A.K. and Puigserver, P. 2015. Molecular pathophysiology of hepatic glucose production. *Molecular Aspects of Medicine* 46: 21–33.
- Sherwood, L. and Lockhart, A. 2006. *Physiologie humaine*, 2e éd. De Boeck, Bruxelles [Paris], .
- Sionov, R.V., Vlahopoulos, S.A. and Granot, Z. 2015. Regulation of Bim in Health and Disease. *Oncotarget* 6: 23058–23134.
- Sladek, R., Rocheleau, G., Rung, J., Dina, C., Shen, L., Serre, D., Boutin, P., Vincent, D., Belisle, A., Hadjadj, S., Balkau, B., Heude, B., Charpentier, G., Hudson, T.J., Montpetit, A., Pshezhetsky, A.V., Prentki, M., Posner, B.I., Balding, D.J., Meyre, D., Polychronakos, C. and Froguel, P. 2007. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 445: 881–885.
- Solis-Herrera, C., Triplitt, C., Reasner, C., DeFronzo, R.A. and Cersosimo, E. 2018. Classification of Diabetes Mellitus. In: Feingold, K.R., B. Anawalt, A. Boyce, G. Chrousos, W.W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, J.M. Hershman, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C.S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrère, M. Levy, E.A. McGee, R. McLachlan, J.E. Morley, M. New, J. Purnell, R. Sahay, F. Singer, M.A. Sperling, C.A. Stratakis, D.L. Trence and D.P. Wilson (Eds.) , *Endotext*, MDText.com, Inc., South Dartmouth (MA), .
- Sousa, J.S., D’Imprima, E. and Vonck, J. 2018. Mitochondrial Respiratory Chain Complexes. In: Harris, J.R. and E.J. Boekema (Eds.) , *Membrane Protein Complexes: Structure and Function*, Springer Singapore, Singapore, Subcellular Biochemistry. vol. 87. pp. 167–227.
- Stanley, S., Moheet, A. and Seaquist, E.R. 2019. Central Mechanisms of Glucose Sensing and Counterregulation in Defense of Hypoglycemia. *Endocrine Reviews* 40: 768–788.
- Sun, J., Cui, J., He, Q., Chen, Z., Arvan, P. and Liu, M. 2015. Proinsulin misfolding and endoplasmic reticulum stress during the development and progression of diabetes☆. *Molecular Aspects of Medicine* 42: 105–118.
- Szeto, H.H. 2008. Mitochondria-Targeted Cytoprotective Peptides for Ischemia–Reperfusion Injury. *Antioxidants & Redox Signaling* 10: 601–620.
- Szeto, H.H. and Schiller, P.W. 2011. Novel Therapies Targeting Inner Mitochondrial Membrane—From Discovery to Clinical Development. *Pharmaceutical Research* 28: 2669–2679.
- Thomas, D.A., Stauffer, C., Zhao, K., Yang, H., Sharma, V.K., Szeto, H.H. and Suthanthiran, M. 2007. Mitochondrial Targeting with Antioxidant Peptide SS-31 Prevents Mitochondrial Depolarization, Reduces Islet Cell Apoptosis, Increases Islet Cell Yield,

- and Improves Posttransplantation Function. *Journal of the American Society of Nephrology* 18: 213–222.
- Tielmans, A., Laloi-Michelin, M., Coupaye, M., Virally, M., Meas, T. and Guillausseau, P.-J. 2007. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (première partie). *La Presse Médicale* 36: 269–278.
- Timmins, J.M., Ozcan, L., Seimon, T.A., Li, G., Malagelada, C., Backs, J., Backs, T., Bassel-Duby, R., Olson, E.N., Anderson, M.E. and Tabas, I. 2009. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II links ER stress with Fas and mitochondrial apoptosis pathways. *Journal of Clinical Investigation* 119: 2925–2941.
- Tiwari, P. 2015. Recent Trends in Therapeutic Approaches for Diabetes Management: A Comprehensive Update. *Journal of Diabetes Research* 2015: 1–11.
- Tokarz, V.L., MacDonald, P.E. and Klip, A. 2018. The cell biology of systemic insulin function. *Journal of Cell Biology* 217: 2273–2289.
- Tomita, T. 2017. Apoptosis of pancreatic  $\beta$ -cells in Type 1 diabetes. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*.
- Tontonoz, P. and Spiegelman, B.M. 2008. Fat and Beyond: The Diverse Biology of PPAR $\gamma$ . *Annual Review of Biochemistry* 77: 289–312.
- Trayhurn, P. 2013. Hypoxia and Adipose Tissue Function and Dysfunction in Obesity. *Physiological Reviews* 93: 1–21.
- Tsuchida, A., Yamauchi, T., Takekawa, S., Hada, Y., Ito, Y., Maki, T. and Kadowaki, T. 2005. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) Activation Increases Adiponectin Receptors and Reduces Obesity-Related Inflammation in Adipose Tissue: Comparison of Activation of PPAR  $\alpha$ , PPAR  $\gamma$ , and Their Combination. *Diabetes* 54: 3358–3370.
- Vary, T.C., Jefferson, L.S. and Kimball, S.R. 2001. Insulin fails to stimulate muscle protein synthesis in sepsis despite unimpaired signaling to 4E-BP1 and S6K1. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 281: E1045–E1053.
- Villalobos-Labra, R., Subiabre, M., Toledo, F., Pardo, F. and Sobrevia, L. 2019. Endoplasmic reticulum stress and development of insulin resistance in adipose, skeletal, liver, and foetoplacental tissue in diabetes. *Molecular Aspects of Medicine* 66: 49–61.
- Villarroya, F., Gavaldà-Navarro, A., Peyrou, M., Villarroya, J. and Giralt, M. 2017. The Lives and Times of Brown Adipokines. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 28: 855–867.

- Wan, M., Leavens, K.F., Hunter, R.W., Koren, S., von Wilamowitz-Moellendorff, A., Lu, M., Satapati, S., Chu, Q., Sakamoto, K., Burgess, S.C. and Birnbaum, M.J. 2013. A Noncanonical, GSK3-Independent Pathway Controls Postprandial Hepatic Glycogen Deposition. *Cell Metabolism* 18: 99–105.
- Wang, Y., Wu, T.R., Cai, S., Welte, T. and Chin, Y.E. 2000. Stat1 as a Component of Tumor Necrosis Factor Alpha Receptor 1-TRADD Signaling Complex To Inhibit NF- $\kappa$ B Activation. *MOL. CELL. BIOL.* 20: 8.
- Wang, Q. and Jin, T. 2009. The role of insulin signaling in the development of  $\beta$ -cell dysfunction and diabetes. *Islets* 1: 95–101.
- Wang, S. and Kaufman, R.J. 2012. The impact of the unfolded protein response on human disease. *Journal of Cell Biology* 197: 857–867.
- Wang, Y., Viscarra, J., Kim, S.-J. and Sul, H.S. 2015. Transcriptional regulation of hepatic lipogenesis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 16: 678–689.
- Wang, Z., Guo, W., Kuang, X., Hou, S. and Liu, H. 2017. Nanopreparations for mitochondria targeting drug delivery system: Current strategies and future prospective. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 12: 498–508.
- Washburn, R.L., Mueller, K., Kaur, G., Moreno, T., Moustaid-Moussa, N., Ramalingam, L. and Dufour, J.M. 2021. C-Peptide as a Therapy for Type 1 Diabetes Mellitus. *Biomedicines* 9: 270.
- Weaver, J.R., Grzesik, W. and Taylor-Fishwick, D.A. 2015. Inhibition of NADPH oxidase-1 preserves beta cell function. *Diabetologia* 58: 113–121.
- WHO 2016. Diabetes country profiles.
- WHO 2021. World Diabetes Day 2021: Access to medicines and care. .
- Williams, E.K., Chang, R.B., Strohlic, D.E., Umans, B.D., Lowell, B.B. and Liberles, S.D. 2016. Sensory Neurons that Detect Stretch and Nutrients in the Digestive System. *Cell* 166: 209–221.
- Wong, M.K.H., Sze, K.H., Chen, T., Cho, C.K., Law, H.C.H., Chu, I.K. and Wong, A.O.L. 2013. Goldfish spexin: solution structure and novel function as a satiety factor in feeding control. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 305: E348–E366.
- Yan, J., Zhao, J., Yang, R. and Zhao, W. 2019. Bioactive peptides with antidiabetic properties: a review. *International Journal of Food Science & Technology* 54: 1909–1919.

- Yang, S., Li, A., Han, Y., Peng, C., Song, N., Yang, M., Zhan, M., Zeng, L., Song, P., Zhang, W., Tang, S. and Zhang, H. 2019. Mitochondria-Targeted Peptide SS31 Attenuates Renal Tubulointerstitial Injury via Inhibiting Mitochondrial Fission in Diabetic Mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2019: 1–13.
- Yap, P.G. and Gan, C.Y. 2020. In vivo challenges of anti-diabetic peptide therapeutics: Gastrointestinal stability, toxicity and allergenicity. *Trends in Food Science & Technology* 105: 161–175.
- Yaribeygi, H., Sathyapalan, T., Atkin, S.L. and Sahebkar, A. 2020. Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2020: 1–13.
- Yau, M., Maclaren, N.K. and Sperling, M.A. 2021. Etiology and Pathogenesis of Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. In: Feingold, K.R., B. Anawalt, A. Boyce, G. Chrousos, W.W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, J.M. Hershman, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C.S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrère, M. Levy, E.A. McGee, R. McLachlan, J.E. Morley, M. New, J. Purnell, R. Sahay, F. Singer, M.A. Sperling, C.A. Stratakis, D.L. Trencé and D.P. Wilson (Eds.) , *Endotext*, MDText.com, Inc., South Dartmouth (MA), .
- Ye, J. 2008. Regulation of PPAR $\gamma$  function by TNF- $\alpha$ . *Biochemical and Biophysical Research Communications* 374: 405–408.
- Yu, R., Jin, S., Lendahl, U., Nistér, M. and Zhao, J. 2019. Human Fis1 regulates mitochondrial dynamics through inhibition of the fusion machinery. *The EMBO Journal* 38.
- Yung, J.H.M. and Giacca, A. 2020. Role of c-Jun N-terminal Kinase (JNK) in Obesity and Type 2 Diabetes. *Cells* 9: 706.
- Zhao, G.-M., Qian, X., Schiller, P.W. and Szeto, H.H. 2003. Comparison of [Dmt<sup>1</sup>]DALDA and DAMGO in Binding and G Protein Activation at  $\mu$ ,  $\delta$ , and  $\kappa$  Opioid Receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 307: 947–954.
- Zhao, K., Zhao, G.-M., Wu, D., Soong, Y., Birk, A.V., Schiller, P.W. and Szeto, H.H. 2004. Cell-permeable Peptide Antioxidants Targeted to Inner Mitochondrial Membrane inhibit Mitochondrial Swelling, Oxidative Cell Death, and Reperfusion Injury. *Journal of Biological Chemistry* 279: 34682–34690.

## Résumé

Le diabète sucré (DM) est un véritable problème de santé publique dans le monde. En effet, au niveau mondial, le diabète, et notamment le diabète de type 2 (T2D), touche 5.90% de la population adulte et le nombre de personnes atteintes de diabète est en augmentation considérable. En plus de l'insuline, il existe une variété d'agents hypoglycémisants synthétiques et oraux qui peuvent être utilisés pour traiter le diabète, prévenir ou éliminer les complications à long terme de la maladie. Cependant, ces traitements peuvent provoquer des effets secondaires plus ou moins graves. Par conséquent, la découverte et le développement de nouveaux médicaments antidiabétiques naturels est plus que d'actualité dans les secteurs pharmaceutiques. Dans le contexte thérapeutique, les peptides bioactifs sont considérés comme des molécules saines sans effets secondaires car produites par l'organisme. Selon sa composition et sa séquence en acides aminés, les peptides bioactifs ont diverses activités biologiques, comme d'abaisser la tension artérielle, le cholestérol sanguin, effet antioxydant, anti-thrombotique, mais aussi la réduction de la glycémie. Ces peptides sont obtenus par hydrolyse enzymatique de protéines dans des conditions contrôlées et sous l'action d'enzymes protéolytiques appropriées. De plus, les peptides bioactifs et les hydrolysats de protéines peuvent être utilisés comme composants d'aliments fonctionnels et de médicaments pour améliorer la santé humaine et prévenir certaines maladies.

**Mots clés :** Diabète sucré, antidiabétiques oraux, peptides bioactifs, insuline.

## Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a major public health problem worldwide. In fact, in the world, diabetes, and in particular type 2 diabetes (T2D), affects 5.9% of the adult population and the number of people with diabetes is increasing considerably. In addition to insulin, there are a variety of synthetic and oral hypoglycemic agents that can be used to treat diabetes and prevent or eliminate long-term complications of the disease. However, these treatments can cause side effects. Therefore, the discovery and development of new natural anti-diabetic drugs is of great importance in the pharmaceutical sectors. In the therapeutic context, bioactive peptides are considered healthy molecules without side effects produced by the organism. Depending on their composition and amino acid sequence, bioactive peptides have various biological activities, like blood pressure and blood cholesterol lowering, antioxidant, anti-thrombotic effect, but also blood sugar reduction. These peptides are obtained by enzymatic hydrolysis of proteins under controlled conditions and under the action of appropriate proteolytic enzymes. In addition, bioactive peptides and protein hydrolysates can be used as components of functional foods and drugs to improve human health and prevent certain diseases.

**Keywords:** Diabetes mellitus, oral antidiabetics, bioactive peptides, insulin.

## الملخص

مرض السكري (DM) هو مشكلة صحية عامة رئيسية في جميع أنحاء العالم. في الواقع، يؤثر مرض السكري في العالم، ولا سيما النوع الثاني (DT 2)، على 5.9% من السكان البالغين ويزداد عدد المصابين بمرض السكري بشكل كبير. بالإضافة إلى الأنسولين، هناك مجموعة متنوعة من عوامل سكر الدم الاصطناعية والفموية التي يمكن استخدامها لعلاج مرض السكري والوقاية من المضاعفات طويلة الأمد للمرض أو القضاء عليها. ومع ذلك، يمكن أن تسبب هذه العلاجات آثارًا جانبية. لذلك، فإن اكتشاف وتطوير عقاقير طبيعية جديدة مضادة لمرض السكري له أهمية كبيرة. بالمقارنة مع الطب الحديث، تعتبر الببتيدات النشطة بيولوجيًا جزيئات صحية بدون آثار جانبية. اعتمادًا على تكوينها وتسلسل الأحماض الأمينية، فإن الببتيدات النشطة بيولوجيًا لها أنشطة بيولوجية مختلفة، مثل خفض ضغط الدم، ومضادات الأكسدة، ومضادات التخثر، وخفض نسبة الكوليسترول في الدم وخفض نسبة السكر في الدم. يتم الحصول على هذه الببتيدات عن طريق التحلل المائي الإنزيمي للبروتينات في ظل ظروف خاضعة للرقابة وتحت تأثير الإنزيمات المحللة للبروتين المناسبة. بالإضافة إلى ذلك، يمكن استخدام الببتيدات النشطة بيولوجيًا ومحللات البروتين كمكونات للأطعمة الوظيفية والأدوية لتحسين صحة الإنسان والوقاية من أمراض معينة. سيبحث هذا العمل في دور هذه الببتيدات النشطة بيولوجيًا في تنظيم مرض السكري.

**الكلمات المفتاحية:** داء السكري، مضادات السكر الفموية، الببتيدات النشطة بيولوجيًا، الأنسولين.