HAL
open science

Propriétés thérapeutiques de la passiflore (Passiflora incarnata et Passiflora edulis) dans le diabète de type 2

Jean-René Linzau

To cite this version:

Jean-René Linzau. Propriétés thérapeutiques de la passiflore (Passiflora incarnata et Passiflora edulis) dans le diabète de type 2. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02939253

HAL Id: dumas-02939253

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02939253

Submitted on 15 Sep 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2020 Thèse n°85

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par LINZAU, Jean-René

Né(e) le 13/02/1990 à Fort de France

Le 08/04/2020

Propriétés thérapeutiques de la passiflore (*Passiflora incarnata* et *Passiflora edulis*) dans le diabète de type 2

Sous la direction de : Caroline ROUGER

Membres du jury :

(co-directeur : Mathilde DUBOIS)

Mme GAUDIN, Karen	Président
Mme FRIH, Boutayna	Rapporteur
M. DEVIGNE, Philippe	Rapporteur

Remerciements

À ma compagne Frédérique, sans qui je ne serais pas où je suis. Merci de ton soutien, merci de m’avoir supporté et encouragé pendant 13 longues années malgré tous mes défauts et toutes mes faiblesses. Rien que pour cela je ne serai jamais assez reconnaissant. Merci d’être le joyau que tu es, j'ai de la chance de t'avoir dans ma vie, je t'aime.

À ma petite Lya, merci d'être là, tout simplement, et d’inonder mes jours de bonheur grâce à ton sourire et ta joie de vivre, tu es le trésor de ma vie.

À ma mère, merci des sacrifices que tu as réalisés pour nous. Tu nous disais souvent « derrière chaque grand homme il y a une femme », je ne sais pas si je serai un grand homme, mais je sais que je peux compter sur toi, que je sois perdu dans mes peines ou exultant dans mes joies, et je suis extrêmement reconnaissant de tout ce que tu as fait pour nous.

À mon père, merci pour le modèle que tu as été. Tu m’as montré ce qu'étaient le courage et l'abnégation et grâce à toi, je sais où sont mes priorités dans ma vie. Ton exemple bon ou mauvais est un compas qui m'aidera à aller plus haut et plus loin.

À ma directrice de thèse, Mme Caroline ROUGER, merci de m'avoir fait confiance et d'avoir accepté de m'accompagner durant l'élaboration de ma thèse, merci d'avoir accepté, malgré ces conditions particulières, de superviser mon travail et merci pour votre disponibilité.

À Mme Mathilde DUBOIS, merci pour votre disponibilité, vos remarques et vos commentaires qui m’ont guidé et permis de démarrer correctement ce travail.

Table des matières

Partie 1 : le diabète de type 2 8

Introduction 8

I. Définition 11

II. Physiopathologie 11

III. Épidémiologie 12

IV. Facteurs de risques 13

V. Diagnostic et suivi biologique 15

VI. Glycémie à jeun 16

VII. Glycémie postprandiale ou à n'importe quel moment de la journée 16

VIII. Hémoglobine glyquée HbA1c 17

IX. Complications 17

1. Complications aiguës 17

a) Accidents hypoglycémiques 18

b) Accidents hyperosmolaires 20

c) Acidocétose diabétique 21

d) Acidose lactique 22

2. Complications chroniques 23

a) Rétinopathie diabétique 24

b) Néphropathie diabétique 25

c) Les complications cardiovasculaires 26

d) Neuropathie diabétique 27

e) Pied diabétique.....29

f) Les complications dentaires infectieuses 32

X. Traitements..... 33

1. L'éducation thérapeutique du sujet diabétique 33

2. Les insulines..... 36

3. Les incrétinomimétiques 37

4. Les biguanides..... 37

5. Les sulfonylurées..... 38

6. Les glinides..... 39

7. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases 40

8. Inhibiteur de dipeptidylpeptidase 4 40

9. Inhibiteurs de SGLT2..... 41

XI. Prise en charge dans le diabète de type 2..... 42

Partie 2 : la passiflore dans le diabète de type 2 44

I. Passiflore : définition..... 44

1. Description de l'appareil végétatif des passifloracées 45

2. Usage traditionnel et spécialités pharmaceutiques..... 47

3. Drogue végétale 47

4. Composition chimique des parties aériennes 48

5. Pharmacologie de la passiflore 49

6. Toxicité 49

II. Mise en évidence de propriétés hypoglycémiantes des parties aériennes de *P. incarnata* 50

III. L'harmine, alcaloïde indolique 51

1. Caractéristiques de l'harmine 51

2. Hypothèse de mécanisme d'action de l'harmine 52

IV. Vitexine et isovitexine 55

V. Mise en évidence de propriétés de la peau de fruit de la passion, *P. edulis* ... 56

1. Mise en évidence d'un effet chez la souris 56

3. Mise en évidence de l'effet de la consommation de farine de peau de fruit de la passion sur les paramètres biologiques chez l'homme 57

4. Discussion de l'article 58

VI. Conclusion 60

Références 62

Index des illustrations

Illustration 1 : Fleur de *P. edulis* Sims ……45

Illustration 2 : Parties aériennes de *P. edulis* Sims ……46

Index des figures

Figure 1 : Structures chimiques de : vitexine (A), isovitexine (B), harmalol (C), harmine (D) et maltol (E) ……47

Figure 2 : Structure chimique du noyau bêta-carboline ……50

Figure 3 : Voie de signalisation Wnt β-caténine dans l'identité, l'activation et la différenciation des cellules souches épidermiques ……53

Index des tableaux

Tableau 1 : Valeurs biologiques dans le diagnostic du diabète de type 2 ……15

Tableau 2 : Gradation du risque podologique chez le patient diabétique ……31

Table des abréviations

AGCC : acides gras à chaîne courte

AGE : produits terminaux de la glycation (*advanced glycation end-products*)

AMM : autorisation de mise sur le marché

APC : *adenomatous polyposis coli*

CAF: alimentation cafétéria

Dsh : *dishevelled*

Fz : *frizzled*

GSK3 : *glycogen synthase kinase 3*

HbA1c : hémoglobine glyquée

HDL : lipoprotéine à haute densité (*high density lipoprotein*)

HGPO : hyperglycémie provoquée per os

IGF-2 : *insulin-like growth factor 2*

HAS: haute autorité de la santé

IMC : indice de masse corporelle

Wnt : *wingless*

IWGDF : *working group on the diabetic foot*

LRP : *low density lipoprotein receptor* related protein

MAO : monoamine oxydase

OMS : organisation mondiale de la santé

PEPF : farine de peau de fruit de la passion (*Passiflora edulis Peel Flour PEPF*)

PPAR : récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes (*peroxysome proliferator-activated receptor*)

TGF-β : *Transforming growth factor beta*

TNF : *tumor necrosis factor*

VEGF : *vascular endothelial growth factor*

wisp2 : *WNT inducible signaling pathway*

Partie 1 : le diabète de type 2

Introduction

Ces dernières années, le diabète est devenu une des pathologies chroniques les plus prévalentes dans le monde, et en particulier les pays développés.
Le diabète sucré englobe un groupe de maladies métaboliques qui se caractérisent par une élévation chronique glycémie c'est-à-dire de la concentration de glucose dans le sang, à la suite d'une diminution de la sécrétion d'insuline et/ou d'une résistance tissulaire à l'action de l'insuline.
Il existe plusieurs types de diabète, dont les trois principaux sont : les diabètes de type 1 et 2 ainsi que le diabète gestationnel.

Le diabète de type 1 anciennement nommé le diabète insulinodépendant, est diagnostiqué plus fréquemment chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte. Dans ce cas, le pancréas ne synthétise plus d'insuline en quantité suffisante, empêchant l'utilisation par les cellules des différents organes du glucose circulant et provoquant une hyperglycémie.

Le diabète de type 2, anciennement nommé diabète non insulinodépendant, apparaît plus tardivement que le diabète de type 1 mais de façon beaucoup plus fréquente. Son développement est plus lent, sur plusieurs années et est défini par l'élévation chronique de la concentration de glucose dans le sang (hyperglycémie chronique). Il regroupe plusieurs maladies d'origines différentes c'est-à-dire un trouble de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline. Cliniquement le diabète de type 2 est défini par une glycémie à jeun (>8 heures) supérieure à 1,26 g/L (7,0 mmol/L), et vérifiée à 2 reprises.

On distingue en général trois phases dans l'évolution du diabète de type 2 : une première phase dite de pré-diabète, une phase asymptomatique et une phase symptomatique, le plus souvent c'est à ce moment que le diabète est découvert chez le patient.

La phase de pré-diabète se caractérise par des anomalies de la glycorégulation : la glycémie à jeun est élevée par rapport à la normale, mais inférieure à 1,26 g/L (7,0 mmol/L).

La seconde phase infraclinique asymptomatique, est relativement longue (environ 10 ans), et pendant laquelle, en dehors de l'hyperglycémie, aucun symptôme ne laisse présumer l'existence de la maladie.

Enfin la phase clinique symptomatique est la période durant laquelle peuvent se révéler des complications chroniques pouvant toucher les vaisseaux sanguins et affecter des organes tels que les yeux, le cœur ou les reins, et parfois même des complications aiguës comme le coma hyperosmolaire ou des hypoglycémies.

Le diabète gestationnel, apparaît pendant la grossesse, il est dû à une production insuffisante d'insuline et se traduit par une intolérance au glucose entraînant une hyperglycémie et un diabète. Cet état est transitoire et disparaît après l'accouchement.

D'autres types de diabètes existent, cependant moins fréquents. Cette hyperglycémie chronique, provoquée par le diabète sucré, expose les patients à des risques de complications micro et macro-vasculaires et de neuropathies périphériques. Au fil du temps, le diabète endommage les organes tels que le cœur, les vaisseaux sanguins, les yeux, les reins résultant en une insuffisance rénale et provoquant des accidents vasculaires cérébraux ou encore l'amputation des membres inférieurs.

Le diabète est une cause majeure de cécité : 2,6 % des cécités autour du monde peuvent être attribuées au diabète. Les adultes diabétiques ont également un risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral deux à trois fois plus élevé que la moyenne des individus.
En 2014, le diabète à directement causés près de 1,6 millions de décès dans le monde, tandis que deux ans plus tôt, en 2012, 2,2 millions de décès ont été attribués à une glycémie élevée.
Près de la moitié des décès imputables à une glycémie élevée surviennent avant l'âge de 70 ans. L'organisation mondiale de la santé (OMS) estime que le diabète était la septième cause de décès dans le monde en 2016.

Le nombre de personnes atteintes de diabète a connu une forte augmentation en passant de 108 millions de patients diabétiques adultes de 18 ans en 1980 à près de 422 millions en 2014, soit une augmentation de la prévalence mondiale passant de 4,7 % à près de 8,5 %.

Le diabète de type 2 touche plus de 90 % des personnes diabétiques. L'OMS estime que 422 millions d'adultes étaient atteints dans le monde en 2014. Une alimentation riche en calories comme de lipides saturés (viandes grasses, fritures...) et glucides simples (sucre de table, sodas...), la consommation régulière d'alcool, le tabagisme, la sédentarité qui entraîne à terme un surpoids sont des facteurs de risques bien présents dans les pays développés ce qui explique cette forte progression de la maladie.
Le traitement du diabète consiste en premier lieu au suivi de règles hygiéno-diététiques associées ou non à un traitement médicamenteux. Un équilibre nutritionnel, une activité physique régulière, le maintien d'un indice de masse corporel (IMC) entre 18,5 et 25, et la prévention du tabagisme sont des moyens de prévenir ou de retarder l'installation du diabète de type 2. Cependant, l'observance des patients n'est pas toujours optimale (1-5).

Devant la croissance régulière du nombre de patients diabétiques dans le monde la recherche continue afin de trouver de nouvelles pistes thérapeutiques. De récentes études montrent que certaines plantes ont des propriétés hypoglycémiantes potentiellement intéressantes dans le traitement du diabète de type 2, c'est le cas de la passiflore.

La passiflore est une plante vivace et grimpante de la famille des passifloracées. Sous ce nom vernaculaire on retrouve près de 900 espèces différentes. La passiflore officinale, *Passiflora incarnata* L., est utilisée par les médecines traditionnelles, et en phytothérapie, en France et dans le monde pour ses propriétés apaisantes, calmantes, pour lutter contre le stress et faciliter l'endormissement. Elle est employée notamment sous forme de médicaments, de compléments alimentaires ou de tisanes.

Passiflora edulis Sims, aussi appelée "fleur de la passion" ou "grenadille", est utilisée à des fins alimentaires. Cependant, l'identité de ces deux espèces est controversée,

car tous les auteurs ne sont pas unanimes sur le fait que ce soit une seule et même espèce ou deux espèces distinctes (6-15).

Comme indiqué précédemment, la passiflore est déjà présente sur le marché des compléments alimentaires et utilisée en phytothérapie, peut-elle être employée contre le diabète de type 2 ? Quelles sont les propriétés de la passiflore qui la rendent remarquable ?

I. Définition

Le diabète est une affection métabolique, qui se caractérise par une hyperglycémie chronique liée à soit de la sécrétion de l'insuline insuffisante, soit à une action diminuée de l'insuline, soit des deux phénomènes à la fois (4).

Le diabète de type 2 est la forme de diabète la plus fréquente (environ 92 % des cas) et peut évoluer sans symptôme pendant plusieurs années. Le diabète de type 2 est généralement découvert à l'âge adulte et le plus souvent de façon fortuite. Son dépistage est réalisé à jeun grâce à une prise de sang qui permet de mesurer la glycémie. Le diabète de type 2 peut être traité par régime hygiéno-diététique seul, par médicament antidiabétique oral, par injection d'analogue du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) ou d'insuline.

Le diabète est une maladie grave qui peut engendrer des complications importantes touchant de nombreux organes tels que le cœur, les vaisseaux, les reins, les yeux et les nerfs (4,16,17).

II. Physiopathologie

La physiopathologie du diabète n'est pas totalement élucidée. Elle repose sur des mécanismes complexes et est imparfaitement comprise. Il existe des facteurs génétiques, en effet certaines ethnies sont plus concernées, de plus les antécédents familiaux de diabète sont également un facteur de risque. Cependant, bien que plusieurs polymorphismes génétiques aient été identifiés ces dernières années,

aucun gène unique n'a pu être identifié comme la cause de la genèse des formes les plus fréquentes de diabète de type 2 (2,4,18).

Le diabète de type 2 est cependant caractérisé par deux anomalies du métabolisme glucidique. Premièrement, une insulinorésistance des tissus périphériques : les tissus cibles sont moins sensibles au message véhiculé par l'insuline. Cette résistance à l'action de l'insuline concerne principalement le tissu musculaire, le foie, et le tissu adipeux.

Deuxièmement, une insulinodéficience, qui correspond à un défaut sécrétoire qualitatif. Il y a une proportion anormalement élevée de pro-insuline immature qui est sécrétée, et quantitatif des cellules bêta des îlots de Langerhans. Dans le cas du diabète de type 2, l'insulinodéficience qui est responsable de l'hyperglycémie, est précédée par une longue phase (10 à 20 ans) d'hypersécrétion insulinique ou hyperinsulinisme, celle-ci secondaire à une insulinorésistance des tissus périphériques (18).

III. Épidémiologie

En 2016, plus de 3,3 millions de personnes étaient, en France, sous traitement médicamenteux pour un diabète tous types confondus, soit 5 % de la population. De ces 3,3 millions de patients, le diabète de type 2 représentait 92 % des cas. Les hommes sont davantage concernés que les femmes : 1,8 million de cas en 2016 contre 1,5 million de cas pour les femmes. Les départements d'outre mers sont tout particulièrement touchés et possèdent les prévalences les plus élevées du territoire national. La Martinique compte une prévalence qui est 1,5 fois plus élevée que la moyenne nationale. On peut aussi remarquer que la prévalence est deux fois plus élevée à la Réunion que sur l'ensemble du territoire. Cette tendance est respectée également en Guadeloupe ou elle est 1,8 fois plus élevée et à la Guyane 1,5 fois plus. Sur le continent, on observe les taux de prévalence les plus élevés en Seine-Saint-Denis, dans le Val-d'Oise, dans le Pas-de-Calais, le Nord et les Ardennes (1,5, 1,3, 1,3 et 1,2 fois plus élevé que sur l'ensemble du territoire respectivement). Les départements bretons eux comptabilisent les prévalences les plus faibles : l'Ille-et-Vilaine avec un taux 0,6 fois moins élevé que la moyenne nationale, le Finistère, les

Côtes-d'Armor, le Morbihan, la Mayenne et la Loire-Atlantique eux enregistrent des taux 0,7 fois moins élevés.

Les complications liées au diabète sont aussi supérieures aux chiffres du continent dans l'outre-mer : à structure d'âge identique, en Martinique, le taux d'incidence des hospitalisations pour mise sous dialyse ou greffe rénale était 1,6 fois supérieur à la moyenne nationale, 1,5 fois pour amputations d'un membre inférieur et 1,4 pour admission à la suite d'une plaie aux pieds (4,18,19).

IV. Facteurs de risques

Le diabète de type 2 est une pathologie complexe, car polygénique et dont l'expression dépend de facteurs d'environnementaux. Outre les antécédents familiaux, les principaux facteurs de risque du diabète de type 2 sont des facteurs liés aux habitudes de vie et pouvant être limités par des mesures de préventives : le manque d'activité physique, le surpoids et l'obésité.

Les facteurs de risque du diabète de type 2 regroupent un ensemble de caractéristiques souvent associées qui constituent le syndrome métabolique. Celui-ci comprend une obésité abdominale, une hypertriglycéridémie, une baisse du HDL cholestérol, une hypertension artérielle et une intolérance au glucose.

Des facteurs de risque doivent orienter les patients vers un dépistage, ce sont plus particulièrement :

- une obésité ou un surpoids : un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur ou égal à 25 kg/m² ;
- un antécédent familial de diabète (père, mère, fratrie) ;
- une obésité abdominale : tour de taille supérieur à 80 cm chez les femmes et chez les hommes, supérieur à 94 cm;
- une hypertension artérielle traitée ou non ;
- une dyslipidémie traitée ou non : triglycéridémie supérieure à 1,5 g/L et/ou HDL cholestérol inférieur 0,4 g/L ;

- une glycémie à jeun entre 1,10 et 1,25 g/L ;
- un antécédent de diabète gestationnel chez la femme ou encore de naissance d'un bébé pesant plus de 4 kg (macrosomie fœtale) ;
- un diabète cortico-induit comme antécédent;
- Un âge supérieur ou égal à 45 ans ;
- Chez la femme un syndrome des ovaires polykystiques ;
- L'ethnie : Noir, Hispanique, Américain d'origine asiatique ou Amérindienne (3,18).

V. Diagnostic et suivi biologique

Un diagnostic de diabète doit être posé si l'un des critères suivants (Tableau 1) est présent :

Tableau 1 : Valeurs biologiques dans le diagnostic du diabète de type 2 (5,18)

Pré-diabète	Diabètes sucrés
Glycémie à jeun 1,10 à < 1,26 g/L (6,1 à < 7 mmol/L) et/ou Glycémie postprandiale (HGPO) ≥ 1,40 et < 2 g/L (≥ 7,8 à < 11,10 mmol/L)	Glycémie à jeun : ≥ 1,26 g/L (≥ 7 mmol/L) ou Glycémie postprandiale (HGPO) ≥ 2 g/L (≥ 11,10 mmol/L) ou Hémoglobine glyquée (HbA1c) ≥ 6,5 % ou Symptomatique (polyurie, polydipsie, amaigrissement) avec glycémie occasionnelle ≥ 2 g/L (11,10 mmol/L)

VI. Glycémie à jeun

La glycémie à jeun sur sang veineux est le principal critère de diagnostic. Le dosage de la glycémie repose sur une méthode enzymatique utilisant la glucose-oxydase. Le dosage glycémique veineux possède plusieurs avantages de par sa fiabilité, sa reproductibilité, sa facilité de réalisation et son coût modéré. Plusieurs cas sont possibles :

- la glycémie est inférieure à 1 g/L, le patient n'est pas malade ;
- la glycémie est supérieure ou égale à 1,26 g/L, le sujet est diabétique ;
- la glycémie est comprise entre 1,10 et 1,25 g/L, le diagnostic sera celui d'une hyperglycémie modérée à jeun.

Une valeur anormale (supérieure à 1,26 g/L ou 7 mmol/l) est à confirmer par un second dosage qui permettra d'éliminer une éventuelle erreur de mesure (2,5,16,17).

VII. Glycémie postprandiale ou à n'importe quel moment de la journée

La mesure de la glycémie postprandiale est réalisée deux heures après un repas. Même chez des patients ne présentant pas d'hyperglycémie à jeun, cette mesure peut indiquer une diminution de la tolérance au glucose. Un patient sera considéré diabétique si cette mesure de glycémie est supérieure ou égale à 2 g /L et si celle-ci est associée à des signes cliniques d'hyperglycémie. (5,18)

VIII. Hémoglobine glyquée HbA1c

L'hémoglobine glyquée est un marqueur de glycémie, utilisé pour le suivi des patients diabétiques. L'HbA1c est stable et représente l'état moyen de la glycémie au cours des trois mois précédant le dosage. Le glucose présent dans le plasma sanguin se fixe sur toutes les protéines, selon une réaction non-enzymatique : la glycation. C'est un processus continu dont l'intensité est fonction de la glycémie. L'hémoglobine glyquée HbA1c est le produit de la fixation du glucose sur l'extrémité *N*-terminale des chaînes bêta de l'hémoglobine A1 qui constitue 98 % de l'hémoglobine de l'adulte. Les valeurs usuelles de l'HbA1c sont chez le sujet adulte sain de 4 à 6 % de l'hémoglobine totale, concernant les patients diabétiques le seuil retenu est de 6,5 %.(5,17,18,20)

IX. Complications

1. *Complications aiguës*

Les complications aiguës sont à l'origine des comas qui correspondent à une souffrance du système nerveux central (SNC). Il existe 4 types de comas par ordre de fréquence chez le patient diabétique :

- coma hypoglycémique le plus souvent induit par le traitement ;
- coma hyperglycémique hyperosmolaire ;
- coma hyperglycémique acidocétosique ;
- coma hyperglycémique par acidose lactique.

Les différents bilans, qui sont faits dans l'urgence, sont des bilans sanguins : mesure de la glycémie, dosage de l'urée et de la créatinine (qui sont des marqueurs de la fonction rénale), dosage des protéines, de l'hématocrite, des électrolytes, des gaz du sang (équilibre acido-basique), pH, bicarbonates, acide lactique et examen d'urine avec recherche de glucose et de corps cétoniques. (21)

a) Accidents hypoglycémiques

Une hypoglycémie est définie par une valeur de glycémie inférieure à 0,60 g/L et est le résultat causé par l'inadéquation entre l'insulinémie et la glycémie, soit en raison d'un surdosage (accidentel ou volontaire), soit d'une insuffisance d'apports glucidiques (jeûne prolongé, repas insuffisants, vomissements...), d'une consommation accrue de glucose par l'organisme, liée à une activité physique ou enfin d'un défaut de contre-régulation hormonale (neuropathie végétative).

Physiologiquement les causes d'hypoglycémie peuvent être :

- hypoglycémies réactionnelles (postprandiales) ou de jeûne ;
- causes induites par les médicaments. L'hypoglycémie est symptomatique lorsqu'il existe des signes cliniques évocateurs. Cette hypoglycémie sera dite sévère lorsque son traitement nécessite l'intervention de l'entourage. Le plus souvent, une hypoglycémie symptomatique est une complication du traitement médicamenteux du diabète comme certains antidiabétiques oraux ou l'insuline.
- hypoglycémie causée par une tumeur qui n'est pas une tumeur des îlots de Langerhans. Il s'agit d'une cause rare d'hypoglycémie liée à la sécrétion par la tumeur de l'*insulin-like growth factor 2* (IGF-2).

Les manifestations de l'hypoglycémie sont :

- sueurs froides ;
- palpitations ;
- tremblements ;
- sensation de faim ;
- troubles de la concentration ou de l'humeur ;
- difficultés d'élocution ;
- incoordination ;
- diplopie : vision double ;
- troubles du comportement : irritabilité ;
- perte de connaissance.

Ces manifestations sont habituellement facilement perçues par le patient, mais elles peuvent faire défaut après des années d'évolution du diabète ou en cas d'hypoglycémies répétées. De ce fait le patient ne ressent pas toujours ces signes à un stade où il est capable d'intervenir lui-même pour les corriger par prise orale de sucre. Le risque est que cette hypoglycémie conduise à des troubles de la conscience pouvant aller jusqu’à un coma profond. L'association pâleur et sueurs froides, est très évocatrice, à ce stade la glycémie peut être inférieure à 0,30 g/L (22).

Concernant le traitement, les hypoglycémies mineures sont corrigées par la prise de morceaux de sucre. Lorsqu'il existe des troubles de la conscience, il faut recourir à l'administration de glucose intraveineux (30 à 50 mL de soluté glucosé à 50 % puis perfusion de soluté glucosé à 5 %). L'alternative est l'injection intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon par une personne de l'entourage du patient, informée de la pathologie et du risque d'hypoglycémie du patient. Les patients diabétiques insulino-traités doivent être informés des manifestations cliniques précoces et des circonstances pouvant provoquer la survenue d'hypoglycémies et avoir à leur disposition de quoi faire remonter la glycémie rapidement (22,23).

b) Accidents hyperosmolaires

L'état hyperglycémique hyperosmolaire est une complication grave du diabète de type 2 car mortelle dans 20 % des cas. Il se manifeste à la suite d'une période d'hyperglycémie symptomatique et d'une déshydratation extrême liée à l'hyperglycémie (23).

Il survient surtout chez des personnes âgées, diabétiques de type 2 connus ou pas, peu autonomes. Sa survenue est favorisée par une déshydratation quelle que soit la cause :

- infection, vomissements, diarrhée ;
- traitement par diurétiques ;
- intervention chirurgicale ou les gestes de réanimation ne sont pas adéquats ;
- apports hydriques insuffisants ;
- forte chaleur.

Une corticothérapie peut également aggraver ou déclencher l'hyperglycémie.

Les facteurs déclenchant peuvent être des infections aiguës, des médicaments altérant la tolérance au glucose (glucocorticoïdes) ou augmentant l'élimination d'urine (diurétiques), ou encore la non-observance des traitements du diabète.

Le symptôme principal est l'altération de la conscience, avec confusion et désorientation allant jusqu'au coma. On peut également constater des convulsions et une hémiplégie passagère.

Le traitement consiste en la correction de la déshydratation par perfusion de solution physiologique isotonique, la correction de l'hypokaliémie et la correction de l'hyperglycémie par insuline (23,24).

c) Acidocétose diabétique

L'acidocétose diabétique est causée par une forte carence en insuline. Son apparition résulte dans la grande majorité des cas d'une longue période désordres métaboliques sévères : de plusieurs jours si ce n'est de plusieurs semaines. Elle touche le plus fréquemment le patient diabétique de type 1, mais peut également concerner le patient diabétique de type 2, le plus souvent à cause d'une autre pathologie.

La cause principale de l'acidocétose est une carence en insuline. Cette carence peut être suite à une forte diminution de la sécrétion, c'est souvent à cette occasion que le diagnostic d'un diabète de type 1 est fait.

Mais cette carence peut aussi être secondaire à un autre évènement, chez un patient diabétique de type 1 ou 2, qui induit un accroissement subit et brutal des besoins en insuline. Ceci peut être du fait d'une pathologie grave, infectieuse, traumatique ou encore résultant d'une cause iatrogène qui provoque une baisse de l'insulino-sécrétion (pour les patients diabétiques de type 2) et/ou l'apparition brutale d'une insulino-résistance sévère.

Lorsque le déficit en insuline devient sévère, il n'y plus pénétration du glucose dans les différents organes tels que le tissu adipeux, le foie, et les muscles squelettiques tandis que la lipolyse ainsi que la protéolyse augmentent. Face à cela, les acides gras libres sont libérés en grande quantité par le tissu adipeux et vont servir de source d'énergie dans les muscles et autres tissus périphériques. Cependant ils vont également être la source de corps cétoniques en grande quantité (25).

Les troubles de la conscience sont peu importants et le coma avec perte de connaissance est rare. Les signes cliniques ne sont pas spécifiques, l'hyperglycémie provoque une polyurie et une polydipsie importante. Au moment du diagnostic l'asthénie est souvent importante et évolue depuis plusieurs jours. Cette asthénie est associée à un amaigrissement important et rapide, supérieur à 10 kg en quelques semaines, et avec au début conservation de l'appétit. Au stade de l'acidocétose, les corps cétoniques s'accumulent et provoquent l'apparition de troubles digestifs : nausées, vomissements et douleurs abdominales. La fréquence respiratoire est élevée, supérieure à 20 respirations par minute et peut atteindre 30 à 40 respirations

par minute. Dans les cas graves, l'acidocétose évolue depuis longtemps, et entraîne un épuisement musculaire, induisant une fréquence respiratoire diminuée. De ce fait si la fréquence respiratoire est étonnement normale cela peut donc être un signe de gravité.

Ce n'est parfois qu'à ce stade que le patient est vu et le tableau clinique est inquiétant :

- déshydratation avec hypotension artérielle ;
- fièvre, pouvant être d'origine infectieuse ou liée à la déshydratation ;
- polypnée (compensation respiratoire de l'acidose métabolique) ;
- odeur acétonique de l'haleine (odeur de pomme) ;
- troubles de la conscience, pouvant aller jusqu'au coma calme et profond ;
- troubles digestifs avec douleurs abdominales, diarrhées et vomissements, qui peuvent d'un coter fausser le diagnostic mais aussi aggraver la déshydratation ;
- douleurs musculaires et crampes.

Le traitement repose sur l'administration d'électrolytes : perfusion de sérum salé isotonique, apport de KCl et l'apport d'insuline par voie veineuse (25,26).

d) Acidose lactique

Il s'agit d'un accident rare, mais grave et mortel dans un cas sur deux.

L'acidose lactique est liée à une libération importante d'acide lactique, le plus souvent suite à une utilisation inadéquate de la metformine.

La metformine inhibe d'une part la chaîne respiratoire mitochondriale, via l'inhibition du complexe I, et d'autre part la néoglucogenèse hépatique à partir du pyruvate.

L'inhibition de chaîne respiratoire mitochondriale entraîne l'accumulation du pyruvate par défaut de son utilisation par la voie respiratoire mitochondriale, une hypoxie et favorise l'utilisation de la voie métabolique anaérobie.

L'inhibition de la néoglucogenèse hépatique implique une accumulation des pyruvates circulants, en effet le foie est responsable de la réutilisation de 25 à 50 % des pyruvates et des lactates. Le pyruvate accumulé va être pris en charge par la voie

anaérobie génératrice d'acides lactiques. Une acidose métabolique se développe avec la diminution des bicarbonates utilisés pour équilibrer le pH sanguin face à l'accumulation d'acide lactique (27,28).

Le tableau clinique est le plus souvent grave, et comprend un coma, une hyperpnée, un état de choc sans déshydratation, et une oligo-anurie.

Les objectifs du traitement sont : de lutter en priorité contre l'acidose via l'usage de solution alcaline par perfusion intraveineuse et d'éliminer la metformine. La metformine étant éliminée par voie rénale sous forme inchangée il faut rétablir une diurèse massive grâce à l'utilisation de diurétique par voie intraveineuse (furosémide) à forte dose, ou encore effectuer une dialyse en urgence. En effet la metformine ayant un faible poids moléculaire et une faible liaison aux protéines plasmatiques, est dialysable. Dans un second temps, favoriser l'oxygénation tissulaire en augmentant la volémie par perfusion de substituts sanguins. Enfin viser la correction de l'insulinopénie par injection d'insuline (29,30).

2. *Complications chroniques*

L'hyperglycémie chronique peut avoir un impact important sur de nombreux organes. On distingue :

- la microangiopathie, atteinte des capillaires sanguins, qui touche essentiellement la rétine et des glomérules rénaux ;
- la macroangiopathie, athérosclérose des gros troncs artériels, n'est pas spécifique du diabète, mais on constate qu'elle est souvent plus fréquente, plus précoce et plus diffuse chez un patient diabétique ;
- la neuropathie, atteinte touchant les nerfs périphériques et le système nerveux végétatif ;
- le pied diabétique, une plaie du pied caractéristique chez les patients diabétiques, et qui est la conséquence de la neuropathie et de l'artériopathie, induisant des troubles trophiques chroniques.

L'ensemble de ces complications influence le pronostic fonctionnel et vital des patients. Le diagnostic souvent tardif et la gravité du pronostic fonctionnel,

s’expliquent par le caractère insidieux des complications et par le fait que le patient est souvent peu symptomatique (21).

a) Rétinopathie diabétique

Une des complications les plus fréquentes et les plus précoces de la microangiopathie diabétique est la rétinopathie diabétique. Elle serait la première cause de cécité chez le patient âgé de moins de 55 ans. Son évolution est lente et progressive, elle reste asymptomatique très longtemps. La rétinopathie diabétique s’installe après plusieurs années de diabète non équilibré. S’il n’est pas maîtrisé, cela peut conduire à une perte complète de la vue. Au début, le patient ne ressent aucun symptôme et la vision est conservée. Seul un examen régulier par fond d’œil annuel systématique permet le diagnostic.

La rétinopathie diabétique comprend des lésions caractéristiques de la rétine. Ces anomalies rétiniennes caractéristiques la rétinopathie diabétique ont une évolution prédictible sans variations majeures. Aux stades précoces les lésions se caractérisent par des occlusions et des dilatations des vaisseaux de la rétine. Puis s’installe une rétinopathie dite proliférative car avec apparition de néo-vaisseaux. Un œdème maculaire peut apparaître et qui réduit souvent grandement la vision.

La durée de l'hyperglycémie chronique est le principal facteur de risque d'apparition de rétinopathie diabétique mais d'autres facteurs favorisent également une progression rapide : l'hypertension artérielle non équilibrée, l'insuffisance rénale, la protéinurie, la puberté et la grossesse. Le traitement de cette complication passe par l'équilibre glycémique, l'équilibre de la pression artérielle et par des techniques de laser maculaire et de photocoagulation rétinienne ainsi que par le traitement chirurgical (31–33).

b) Néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique est une atteinte rénale à évolution lente, causée par l'hyperglycémie chronique et qui se manifeste par une albuminurie lentement évolutive aggravation de l'hypertension artérielle (HTA) si présente et de l'insuffisance rénale. Elle se caractérise par la présence d'une macro albuminurie persistante caractérisée par une excrétion urinaire d'albumine supérieure à 300 mg/24 h. Celle-ci est associée à une altération de la fonction rénale, une réduction du débit de filtration glomérulaire et une augmentation de la créatinémie. Les lésions s'installent très tôt, mais ne deviennent détectables qu'après 5 à 10 ans. L'évolution de la néphropathie diabétique se fait en plusieurs phases :

- une phase cliniquement asymptomatique réversible avec hyper filtration glomérulaire puis micro albuminurie ;
- une phase de protéinurie avec HTA, rétention sodée et altération modérée de la fonction rénale ;
- enfin, une phase d'insuffisance rénale chronique, avec détérioration accélérée de la fonction rénale.

L'hyperglycémie chronique est le facteur de risque majeur impliqué dans le développement des lésions rénales diabétiques. L'hyperglycémie entraîne la glycosylation des protéines glomérulaires. La conséquence est une production de diverses cytokines, facteurs inflammatoires et de croissance cellulaire, telles que le VEGF (*vascular endothelial growth factor*) et le TGF-β (*transforming growth factor beta*). L'hyperglycémie est ainsi responsable de la prolifération des cellules mésangiales, de l'expansion de la matrice, ainsi que des lésions de l'endothélium vasculaire.

L'hypertension artérielle est également un facteur de progression de la néphropathie diabétique. Le contrôle de la pression artérielle est essentiel dans le cadre d'une néphroprotection diabétique efficace (33–35).

c) Les complications cardiovasculaires

Dans un diabète évoluant depuis longtemps l'hyperglycémie non ou mal contrôlée entraîne de multiples complications vasculaires, qui affectent les petits et/ou les gros vaisseaux (1). La macroangiopathie diabétique désigne l'atteinte des artères de diamètre supérieur à 200 µm. Cette dernière intervient dans la survenue des complications cardio-vasculaires en potentialisant les autres facteurs de risque d'athérosclérose ou en aggravant l'athérome déjà présent (complications thrombotiques de l'athérosclérose, accélération du vieillissement de la paroi artérielle notamment).

Le risque d'atteintes des coronaires n'augmente pas proportionnellement au taux de l'hyperglycémie, cependant le diabète potentialise les facteurs de risque de l'athérosclérose. Les patients diabétiques ont un risque de mortalité lié à des maladies cardiovasculaires deux fois plus élevé que celui d'une personne non diabétique (34).

Ce taux élevé est dû au fait que le patient diabétique cumulent des facteurs de risque intrinsèques et non modifiables (antécédents familiaux ou personnels de maladies cardiovasculaires, âge et sexe) et des paramètres modifiables (tabagisme, hypertension artérielle, cholestérolémie, obésité abdominale, sédentarité, consommation excessive d'alcool) communs aux patients diabétiques et non diabétiques.

A ces facteurs de risque communs s'ajoutent des facteurs spécifiques au patient diabétique : le mauvais équilibre glycémique souvent sur une longue période (> 15 ans) entraînant micro albuminémie, protéinurie et insuffisance rénale.

On peut distinguer un tableau clinique à haut risque d'athérosclérose chez le patient diabétique de type 2, non seulement en raison du diabète mais également en raison des facteurs de risques souvent associés : obésité androïde, dyslipidémie, hypertension artérielle.

La prévention de la macroangiopathie diabétique repose sur la prise en charge des facteurs de risque :

- l'obtention d'une glycémie équilibrée;
- la réduction de la surcharge pondérale, l'accroissement de l'activité physique ;
- l'arrêt du tabac ;
- le traitement de la dyslipidémie ;
- le traitement de l'hypertension artérielle (objectif < 140/90 mmHg) (36,37).

d) Neuropathie diabétique

La neuropathie diabétique est définie par des atteintes du système nerveux périphérique (neuropathie périphérique) et du système nerveux végétatif (neuropathie végétative, neuropathie autonome). Elle s'exprime de façon très variable en fonction des nerfs atteints. Elle peut être symptomatique ou strictement asymptomatique, découverte par des examens complémentaires. Ce sont des atteintes graves car présente des risques :

- D'atteinte neuropathique dites : neuro-arthropathie de Charcot avec ulcérations du pied;
- d'augmentation de la mortalité dans le cas d'atteintes du système nerveux.

La neuropathie diabétique est une pathologie très fréquente, sa prévalence est estimée à 50 % chez les diabétiques dont la pathologie évolue depuis longtemps (plus de 20 ans), et elle augmente avec l'âge, la durée du diabète non équilibré. La neuropathie diabétique est d'origine multifactorielle, des facteurs métaboliques, vasculaires, génétiques, environnementaux et nutritionnels peuvent être impliqués. Cependant l'hyperglycémie chronique joue un rôle prépondérant à la fois dans l'atteinte nerveuse périphérique et autonome (18,33).

Les lésions constatées sont des atteintes des axones ou des atteintes de la gaine de myéline, mais il s'agit souvent d'une neuropathie à la fois axonale et démyélinisante.

La neuropathie périphérique s'exprime par des manifestations cliniques très variées, le tableau est caractérisé par :

- des symptômes sensitifs : paresthésies, dysesthésies, troubles sensitifs, ataxie sensitive ou troubles de l'équilibre et douleurs ;
- des symptômes moteurs : crampes de survenue brutale, faiblesse musculaire, amyotrophie.

La neuropathie autonome peut toucher les petites fibres nerveuses des systèmes sympathique et parasympathique. Elle peut ainsi impacter les fibres nerveuses innervant de nombreux organes tels que : le système cardiovasculaire, le tractus digestif, le système sudoral, les organes urogénitaux et la motricité pupillaire.

La neuropathie cardiovasculaire (avec risque de mortalité élevé) peut se manifester par une hypotension artérielle orthostatique, un allongement du segment QT, une arythmie ventriculaire, une tachycardie sinusale permanente, ou des œdèmes des membres inférieurs.

La neuropathie digestive peut résulter en une inhibition ou une stimulation du système digestif. L'entéropathie diabétique se caractérise par la présence de diarrhées nocturnes ou au contraire de constipation par atonie colique. On peut constater une gastro-parésie, avec ralentissement du péristaltisme, dilatation gastrique et stase du bol alimentaire. Dans ce cas les conséquences cliniques sont des vomissements et une intolérance alimentaire associés à des troubles de la glycémie liés au ralentissement de l'absorption des glucides. Une sensation pesante après les repas, une satiété précoce, des ballonnements, un reflux gastro-œsophagien ou une sensation de gêne à la digestion sont des signes d'appel.

La neuropathie vésicale induit une vessie hyperactive ou hypoactive, avec perte de la sensation de plénitude vésicale, une diminution de la sensation du besoin d'uriner, une rétention urinaire, et une miction par regorgement. La rétention urinaire favorise l'apparition d'infections urinaires à répétition.

Les atteintes neuropathiques des parties génitales entraînent aussi des troubles de la fonction sexuelle : chez la femme une diminution des sécrétions vaginales et

anorgasmie, tandis que chez l'homme, il s'agit d'éjaculation rétrograde, et une dysfonction érectile.

Les troubles visuels liés à la neuropathie diabétique consistent en des anomalies de la motricité pupillaire, défaut d'accommodation et adaptation à l'obscurité.

Enfin, les atteintes du système sudoral peuvent entraîner une anhidrose ou une hyperhidrose.

L'ensemble des organes peuvent être concernés et afin de réduire l'apparition d'une neuropathie périphérique. (18,33,38,39)

e) Pied diabétique

Chez le patient diabétique, les lésions du pie, sont des complications chroniques particulièrement fréquentes associées à une morbidité et mortalité importantes. Elles sont également responsables d'un coût économique des soins de santé et humains élevés. La gravité du pied diabétique est principalement dut au diagnostic souvent tardif et à l'absence de prise en charge globale (1,19).

Plusieurs mécanismes sont à l'origine ou participent à l'évolution d'un trouble trophique. La cause de la plaie sur un pied diabétique est d'origine mécanique : frottement de chaussure, mal perforant à partir d'un durillon, ongle incarné non soigné, etc. Le patient diabétique peut souffrir d'amyotrophie, atteinte motrice, qui est responsable d'une perte de mobilité articulaire. La neuropathie proprioceptive associée à l'atteinte motrice favorise les troubles statiques et les déformations caractéristiques du pied diabétique. Cela crée des points d'appuis anormaux soumis à une pression inhabituelle, sources d'hyperkératose. Cette hyperkératose associée à une ischémie tissulaire, liée à l'atteinte végétative, est à l'origine d'ulcérations. L'hyperkératose est la première étape précédent dans l'apparition d'ulcérations plus profondes. À cela s'ajoute la neuropathie périphérique qui est responsable d'une perte de sensibilité superficielle et profonde. Cela qui entraîne une perte de signal d'alerte qu'est la douleur. La plaie passe inaperçue en raison de la neuropathie associée. La plaie est non soignée, s'en suit une infection des parties molles, puis une infection de l'os par contiguïté avec à terme nécrose des tissus.

La lutte contre les complications podologiques liées au diabète repose essentiellement sur la prévention et la surveillance. La haute autorité de la santé (HAS) recommande une surveillance podologique annuelle chez le patient diabétique de type 2 sans risques particuliers. Ce dépistage vise à identifier parmi les patients diabétiques, ceux à risque de présenter une ulcération du pied, et à évaluer l'importance de ce risque. La gradation du risque se fonde sur le système proposé par le Groupe international de travail sur le pied diabétique ou *International working group on the diabetic foot* (IWGDF) (Tableau 2), dont l'objectif est de développer des recommandations afin de réduire l'impact de la pathologie du pied chez les patients diabétiques. Tous les diabétiques ne sont pas forcément exposés aux risques de plaies chroniques des pieds. Le suivi podologique régulier des patients permet de suivre et déterminer les différents facteurs de risques auxquels ils sont exposés (38,40,41) :

- la neuropathie périphérique ;
- les antécédents d'ulcère ou d'amputation ;
- la déformation du pied ;
- la réduction de la mobilité de l’articulation ;
- les atteintes artérielles périphériques ;
- les complications microvasculaires ;
- un taux élevé d'hémoglobine glyquée ;
- l’onychomycose.

Tableau 2 : Gradation du risque podologique chez le patient diabétique (41)

Grade	Niveau de risque	Description	Fréquence de surveillance
0	Très faible	Pas de neuropathie	Une fois par an
1	Faible	Neuropathie seule	Une fois tous les 6 à 12 mois
2	Modéré	Neuropathie accompagnée d'une déformation du pied ou d'une artériopathie	Une fois tous les 3 à 6 mois
3	Élevé	Neuropathie accompagnée d'une déformation du pied ou d'une artériopathie Antécédent d'ulcération Amputation Insuffisance rénale	Une fois tous les 1 à 3 mois

f) Les complications dentaires infectieuses

Chez le patient diabétique l'hyperglycémie chronique provoque un milieu propice le rendant plus sensible aux infections bucco-dentaires. Les complications les plus fréquentes sont :

- la carie dentaire c'est-à-dire une destruction de l'émail par la plaque dentaire ;
- la gingivite, qui est une inflammation de la gencive causée par la présence de bactéries situées au niveau du collet de la dent ;
- la parodontite, qui est une inflammation des gencives en profondeur touchant l'os qui soutient la dent causée par la prolifération de bactéries le long de la racine dentaire. Les lésions gingivales et osseuses chez le sujet diabétique peuvent aboutir à une perte de dents précoce et ce risque augmente proportionnellement à la durée du diabète.

D'un côté et indépendamment de l'atteinte parodontale, le diabète fragilise la fixation dentaire et augmente la résorption osseuse. De plus les altérations vasculaires secondaires au diabète aggravent elles aussi la parodontite.

De l'autre côté l'hyperglycémie favorise la croissance des bactéries de la plaque dentaire en fournissant un milieu favorable. Elle provoque également une réponse inflammatoire qui détruit le tissu conjonctif et favorise les parodontites.

L'infection et l'inflammation influencent aussi l'équilibre glycémique car elles induisent une insulino-résistance suite à la production de cytokines et par l'amplification de la capacité des macrophages à répondre aux AGE (*advanced glycation end products)*, qui sont protéines glyquées appelées aussi produits de glycation avancées.

Ces AGE ont un rôle important dans l'évolution des lésions cellulaires et tissulaires du diabète. De nombreuses cellules comme les macrophages, les cellules endothéliales, les fibres musculaires lisses et des fibroblastes, possèdent un récepteur spécifique des AGE. L'expression de celui-ci est inhibée par l'insuline et augmentée par le TNF (*tumor necrosis factor*). La liaison des AGE à leur récepteur est à l'origine d'une réaction inflammatoire et d'une détérioration vasculaire (18,42,43).

X. Traitements

Les objectifs du traitement sont d'obtenir un bon équilibre glycémique en s'approchant de la glycémie normale (proche de 1 g/L avant les repas et inférieure à 1,40 g/L en postprandial) ainsi que d'une hémoglobine glyquée inférieure à 7 % (proche des valeurs normales 4 à 6 %), cela dans le but de prévenir l'apparition des complications micro et macroangiopathiques. Ces objectifs doivent être compatibles avec une vie normale et ne pas occasionner d'effets indésirables trop fréquents ni conséquents. La prise en charge thérapeutique dans le diabète type 2 doit être précoce et globale, et prendre en compte les facteurs de risques cardiovasculaires, souvent associés au diabète. Comme indiqué précédemment, la mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces est une première étape nécessaire au traitement médicamenteux du contrôle glycémique (5,18,38,44).

1. L'éducation thérapeutique du sujet diabétique

L'éducation thérapeutique a pour objectif la mise en place et le suivi de règles hygiéno-diététiques ainsi qu'un contrôle régulier : cardiaque, dentaire, ophtalmologique et podologique.

Le suivi de règles efficace des règles hygiéno-diététiques est la premiere intention avant l'instauration d'un traitement médicamenteux. L'objectif des mesures hygiéno-diététiques sont d'inciter le patient diabétique :

- à la pratique d'une activité physique régulière (environ 30 min/jour de marche) car celle-ci elle permet de diminuer et stabiliser la glycémie et réduire la pression artérielle. L'hypertension artérielle est un facteur aggravant le pronostic du sujet diabétique car il augmente le risque cardiovasculaire et contribue à la survenue et/ou la progression de la rétinopathie et de la néphropathie diabétiques ;
- à l'amélioration du régime alimentaire via une réduction des sucres dits « raffinés », une diminution de la consommation d'alcool, et à une restriction

calorique en cas de surpoids. En effet, une perte de poids, de 5 % à 15 % du poids total permet d'améliorer le contrôle glycémique. Les règles hygiéno-diététiques visent aussi à corriger une dyslipidémie, si elle existe ;

- au sevrage tabagique, la tabac étant un important risque cardiovasculaire ;
- s'il existe, à la bonne observance d'un traitement contre l'hypertension artérielle, qui est un facteur majorant les complications microvasculaires du diabète.

L'objectif est de réduire la survenue et ou l'impact des comorbidités et des complications du diabète qui aggravent le pronostic vital des patients diabétiques (38,44).

Les recommandations des autorités de santé sur les conseils nutritionnels chez le sujet diabétique de type 2 indiquent que :

- une réduction des apports caloriques journaliers de 15 % à 30 % par rapport aux apports caloriques journaliers évalués préalablement par enquête alimentaire est conseillée. Sur le long terme les régimes modérément restrictifs permettent d'obtenir de meilleurs résultats et induisent moins d'effets indésirables que les restrictions alimentaires sévères ;

- les boissons telles que sodas, jus de fruits sont fortement déconseillées, sauf en cas d'hypoglycémie. L'apport calorique des boissons alcoolisées doit être pris en compte (ne pas dépasser 2 verres d'alcool standards ; un verre d'alcool est équivalent à 10 g d'éthanol). Un ajout de fructose à l'alimentation est déconseillé ;

- tout comme chez le patient non diabétique, les glucides sont une part importante de l'alimentation des sujets diabétiques et constitue la moitié de la ration calorique quotidienne, soit un apport minimum d'environ 180 g/jour. Les aliments amylacés pain, pâtes, riz, autres féculents, sont à favoriser. En revanche les glucides contenus dans les fruits et les laitages peuvent être consommés en limitant leurs apports;

- doivent être privilégiés les aliments à index glycémique bas tels que légumes secs, pâtes, riz, pour limiter l'effet hyperglycémiant d'un repas. Les aliments à

index glycémique élevé (pommes de terre, pain) sont à limiter et répartir sur l'ensemble des repas de la journée ;

- l'ensemble des apports glucidiques doivent être fractionnés en au moins 3 repas ou collations;
- les graisses d'origine animale (viandes grasses, œufs, charcuterie, fromages, beurre, crème fraîche) sont à diminuer préférentiellement. Il est également recommandé de diminuer les apports en aliments riches en graisses tels que les fritures, les cacahuètes ou autres fruits oléagineux, les chocolats, les glaces, les pâtisseries et autres viennoiseries, les biscuits apéritifs. Il est également recommande d'éviter d'associer plusieurs aliments gras dans un même repas, d'augmenter la fréquence de consommation des poissons et de préférer les viandes maigres (filet de porc, volailles sans la peau), ainsi que les laitages écrémés ou demi-écrémés. Pour les cuissons il faut favoriser les modes de cuisson sans graisse ou de choisir des matières grasses d'origine végétale, riches en acides gras mono insaturés telles que olive, arachide, colza ou polyinsaturés comme les huiles de tournesol, pépins de raisin, maïs, etc… au détriment des acides gras saturés. Il n'y a aucune preuve qu'un apport supplémentaire en acides gras polyinsaturés (huiles de poisson) ait un intérêt chez le sujet diabétique de type 2 ;
- il n'existe pas d'arguments pour une modification des apports protéiques chez le patient diabétique de type 2 sans complications ;
- la consommation d'aliments riches en fibres alimentaires de type soluble (pectines, mucilage), contenues en particulier dans les fruits, les légumes verts et les légumineuses est conseillée. La supplémentation en fibres alimentaires sous forme de poudre, comprimés, gélules, aliments spéciaux n'est pas recommandée.

Enfin il sera conseillé au patient diabétique une activité physique adaptée, en fonction de sa fonction cardiaque, sa pression artérielle, l'état ophtalmique, podologique et des membres inférieurs. L'exercice physique devra être adapté, en cas de neuropathies autonomes, aux risques liés à leurs manifestations : hypotension orthostatique, hypoglycémies, troubles de la régulation thermique, troubles visuels. La HAS

recommande une activité physique d'intensité modérée (50 à 70 % de la fréquence cardiaque maximale soit de 220 - l'âge) environ 150 minutes (2 h 30) par semaine. En effet une activité physique est un facteur d'amélioration très positif du diabète (18,38,44).

2. Les insulines

L'insuline est une hormone protéique sécrétée, dans le pancréas par les cellules β des îlots de Langerhans. L'insuline joue un rôle important dans la régulation du métabolisme énergétique. Elle contrôle l'utilisation et le stockage des glucides dans différents tissus tels que le foie, le tissu musculaire et le tissu adipeux. L'action de l'insuline sur ces tissus cibles est médiée par un récepteur : récepteur à l'insuline hétérotétramérique composé de deux sous-unités alpha extracellulaires qui lient l'insuline et de deux sous-unités béta qui possèdent une activité tyrosine kinase intracellulaire. L'effet hypoglycémiant de l'insuline est dû à la liaison de l'insuline aux récepteurs des cellules musculaires et adipeuses facilitant ainsi l'assimilation du glucose, et à l'inhibition simultanée de la production hépatique de glucose.

Les spécialités sur le marché d'insulines sont fabriquées par génie génétique à partir de levures et de bactéries et on en distingue deux types :

- l'insuline humaine : comparable à l'hormone humaine native ;
- les analogues de l'insuline : sont des molécules de structure différente de l'insuline humaine et ayant des propriétés pharmacocinétiques particulières (rapide ou lentes).

Les voies d'administration des insulines sont uniquement via injection sous-cutanée et intraveineuse. Les insulines sont conditionnées sous formes de flacons pour seringues (10 mL), de cartouches pour stylos (3 mL) et de stylos injecteurs pré-remplis (3 mL). Notons qu'elles sont toutes concentrées à 100 UI/mL.

La classification des insulines est généralement réalisée selon leur durée d'action :

- les insulines et analogues d'action rapide par voie injectable ;
- les insulines et analogues d'action intermédiaire par voie injectable ;

- les insulines et analogues d'action intermédiaire ou d'action lente et à début d'action rapide par voie injectable ;
- insulines et analogues d'action lente par voie injectable (38,44).

3. Les incrétinomimétiques

Le GLP-1 (glucose-like peptide 1) et le GIP (*glucose dependent insulinotropic polypeptide*) sont des hormones produites par les intestins et agissant sur l'homéostasie du glucose. Physiologiquement, les incrétines induisent une baisse de la glycémie postprandiale, par une action directe sur le pancréas, en augmentant l'insulinosécrétion et en diminuant la sécrétion de glucagon. Elles ralentissent d'autre part la vidange gastrique et la prise alimentaire. La demi-vie des incrétines est très courte et liée à leur dégradation par l'enzyme DPP4 (dipeptidyl peptidase 4).

Les incrétinomimétiques sont administrés par voie injectable en une ou deux injections par jour, voire en une seule injection hebdomadaire. Ils sont utilisés dans le traitement diabète de type 2 souvent en association à la metformine ou aux sulfonylurées, chez des patients diabétiques n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces antidiabétiques oraux seuls. Leurs effets indésirables sont d'ordre digestif avec nausées et vomissements et des pancréatites. Lorsqu'utilisés en association avec d'autres antidiabétiques insulinosécréteurs (sulfonylurées et glinides), ils majorent le risque d'hypoglycémies (46).

4. Les biguanides

La classe des biguanides est le traitement utilisé en première intention dans le traitement du diabète de type 2 par des antidiabétiques oraux. Une seule molécule de la classe est actuellement utilisée : la metformine (spécialités GLUCOPHAGE® et le STAGID®) (38,44). Les biguanides exercent leur effet hypoglycémiant par plusieurs mécanismes, dont le principal est une inhibition de la production de glucose par le foie via la néoglucogenèse. Les autres mécanismes favorisent l'action périphérique de

l'insuline : augmentation de la consommation intestinale du glucose, léger accroissement de la sensibilité musculaire à l'insuline, augmentation modeste de la production intestinale de GLP-1. Les biguanides ne stimulent pas la sécrétion d'insuline, ils n'entraînent donc pas d'hypoglycémie, ils ne participent pas non plus à la prise de poids du patient. Les effets indésirables de la metformine comprennent des troubles digestifs (nausées, inconfort abdominal, diarrhées) qui sont moins fréquents si la metformine est prise au cours ou à la fin du repas et avec une augmentation progressive des doses. L'effet indésirable le remarquable de la classe des biguanides est l'acidose lactique, car malgré sa survenue rare c'est un effet indésirable grave et son pronostic est défavorable. Deux situations cliniques peuvent faire apparaître une acidose lactique : une insuffisance rénale ou une production de lactates pathologiquement augmentée, ce qui contre-indique l'utilisation de la metformine dans les cas d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque décompensée, d'insuffisance respiratoire sévère.

De plus, le patient doit arrêter son traitement par metformine deux jours avant toute anesthésie générale ou avant tout examen radiologique comportant une injection de produit iodé. Le produit iodé peut provoquer une insuffisance rénale aiguë et entraîner l'accumulation de metformine dans l'organisme, provoquant une acidose lactique. Chez le patient avec une fonction rénale normale, la fonction rénale doit être contrôlée au minimum une fois par an. Cette évaluation est à réaliser tous les 3 à 6 mois pour les patients âgés ou ceux dont l'insuffisance rénale risque de progresser. L'éducation thérapeutique doit sensibiliser les diabétiques aux premiers signes de surdosage de metformine et d'acidose lactique : vomissements, crampes musculaires, douleurs abdominales, difficulté à respirer, sensation de malaise généralisé (47).

5. *Les sulfonylurées*

Ils exercent leur action en stimulant l'insulinosécrétion par les cellules béta des îlots de Langerhans pancréatiques, en provoquant la fermeture des canaux potassiques, indépendamment du niveau de la glycémie.

Ce mécanisme expose à un risque d'hypoglycémies. Chez les populations fragiles (personnes âgées, polymédiqués, insuffisants rénaux...) certaines de ces hypoglycémies peuvent être sévères ce qui peut être source de contre-indication pour ces populations.

Pour limiter le risque d'hypoglycémies iatrogènes, il faut :

- Débuter progressivement par des posologies faibles ;
- pratiquer l'auto surveillance glycémique ;
- toujours associer la prise d'un sulfonylurée avec un repas ;
- diminuer la posologie des sulfonylurées dans le cas d'activités physiques intenses ;
- connaître les médicaments susceptibles de potentialiser leur action : miconazole (DAKTARIN®), trimethoprime sulfamethoxazole (BACTRIM®), fibrates (LIPANTHYl®), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, ainsi que tout médicament susceptible d'entraîner une insuffisance rénale aiguë diminuant l'élimination urinaire des sulfonylurées.

Un autre effet indésirable est la prise de poids, qui est secondaire à l'augmentation de l'insulinosécrétion (2-3 kg).

Plusieurs molécules sont actuellement disponibles, les principales sont le glicazide (DIAMICRON®), le glimépiride (AMAREL®), le glipizide (GLIBENESE®, ODIZIA®) et le glibenclamide (DAONIL®, HEMI-DAONIL®). L'administration est par voie orale, à raison d'une à trois prises journalières selon les molécules, et préférentiellement avant un repas (38,44,48).

6. Les glinides

Les glinides, dont le seul représentant commercialisé en France est le répaglinide (spécialités NOVONOM®), ont un mécanisme d'action proche de celui des sulfonylurées. Le répaglinide provoque une forte baisse de la glycémie en stimulant l'insulinosécrétion par le pancréas. De ce fait l'action des glinides dépendante du fonctionnement des cellules bêta des ilots de Langerhans pancréatiques. Le répaglinide agit en induisant la fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants

de la membrane des cellules bêta, mais cela en passant par une protéine cible différente des autres molécules stimulant la sécrétion d'insuline. Les cellules béta de Langerhans sont ainsi dépolarisées et cela provoque l'ouverture des canaux calciques dépendants du potentiel. L'ouverture des canaux calciques est suivie de l'entrée massive de calcium dans les cellules des ilots de Langerhans, ce qui induit alors une sécrétion d'insuline. L'administration se fait par voie orale en une à trois prise par jour, 15 minutes avant les repas pour une action dans les 60 minutes qui suivent (38,49,50).

7. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases

Les inhibiteurs des alpha-glucosidases agissent en ralentissant l'absorption intestinale des glucides alimentaires complexes. Les glucides alimentaires sont dégradés par l'amylase salivaire et pancréatique en disaccharides (saccharose, lactose, maltose) puis en monosaccharides par les alpha-glucosidases, seuls à pouvoir franchir la barrière intestinale. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases inhibent le dernier stade de la digestion des sucres et empêchent leur absorption. Les disaccharides subiront au niveau de l'intestin la fermentation colique des bactéries, et seront transformés en acides gras volatiles ou éliminés dans les selles.

En France une seule molécule est présente sur le marché : l'acarbose (GLUCOR®). L'objectif est de réduire les hyperglycémies postprandiales. La prise se fait donc dès le début du repas. Les effets indésirables majeurs s'observent surtout en début de traitement et sont la fermentation des sucres non digérés dans l'intestin, responsables de flatulences et des douleurs digestives et diarrhées. Les recommandations préconisent pour cela de commencer le traitement par des posologies faibles (38,51,52).

8. Inhibiteur de dipeptidylpeptidase 4

Les inhibiteurs de dipeptidylpeptidase 4 augmentent les taux endogènes des hormones incrétines, et la sensibilité des cellules béta au glucose. Ils améliorent ainsi la sécrétion d'insuline glucose-dépendante. Chez le patient non diabétique (normoglycémique), les inhibiteurs de dipeptidylpeptidase 4 ne stimulent pas la sécrétion d'insuline et ne provoquent pas de baisse de la glycémie.

L'un des chefs de file est le vidagliptine (spécialité GALVUS®). L'augmentation des concentrations endogènes de GLP-1 provoquée par la vidagliptine améliore également la sensibilité des cellules alpha au glucose, ce qui induit une sécrétion plus appropriée de glucagon, sécrétion glucose-dépendante.

En cas d'hyperglycémie l'augmentation du rapport insuline/glucagon, due à l'augmentation des taux d'hormones incrétines entraîne une diminution de la production hépatique de glucose à jeun et postprandiale, ce qui fait baisser la glycémie (53,54).

9. Inhibiteurs de SGLT2

Les inhibiteurs de la réabsorption tubulaire du glucose sont une nouvelle classe d'hypoglycémiants oraux, inhibiteurs du co-transporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT2). Trois molécules sont déjà approuvées : la canaglifozine, la dapaglifozine et l'empaglifozine. Elles sont indiquées, seules ou en association, chez les adultes atteints de diabète de type 2 lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas un contrôle de la glycémie. Ces médicaments ont été autorisés en Europe depuis 2012.

Leur mécanisme d'action passe par l'inhibition au niveau rénal, d'un co-transporteur de réabsorption du glucose et du sodium (Na^+) dans le tube contourné proximal rénal nommé SGLT2. Ils permettent la réduction de la glycémie à jeun et postprandiale en réduisant la réabsorption rénale du glucose et en favorisant son élimination via les urines. Ils entrainent une glycosurie et une perte énergétique qui provoque une perte de poids d'environ de 2 à 3 kg.

Cette classe améliore l'HbA1c d'environ 0,7 %. L'empagliflozine chez le patient diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire a démontré une diminution de la mortalité toutes causes confondues.

Ils s'utilisent par voie orale en une seule prise unique, avant le premier repas de la journée, et sont inefficaces en cas d'insuffisance rénale même modérée (débit de filtration glomérulaire DFG < 60 mL/min). Enfin ils ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse.

Les inhibiteurs de SGLT2 ne provoquent pas d'hypoglycémie car ils ne stimulent pas la sécrétion d'insuline, cependant ils potentialisent le risque d'hypoglycémie si associés à un hypoglycémiant.

Au vu de leur mécanisme d'action ils peuvent entraîner une polyurie modérée, une baisse de pression artérielle systolique, une baisse de la volémie, et une hypotension orthostatique. Ils augmentent également le risque d'infections urogénitales (infections urinaires basses, balanites et vulvovaginite) (55).

XI. Prise en charge dans le diabète de type 2

La pharmacothérapie anti-hyperglycémiante est instaurée lorsque les modifications du mode de vie n'ont pas permis d'atteindre les objectifs glycémiques. Dans la prise en charge anti-hyperglycémiante, la metformine constitue le traitement initial de première intention, d'autres anti-hyperglycémiants peuvent toutefois être utilisés dans le cas d'une contre-indication à la metformine. La monothérapie par metformine en première intention est recommandée car elle réduit efficacement la glycémie, son innocuité à long terme et son efficacité à prévenir les complications liées au diabète ont été démontrées, son risque d'entraîner une hypoglycémie est négligeable et elle n'induit pas de prise de poids.

Après échec de la metformine en monothérapie, les critères de choix de la molécule à ajouter impliquent :

- l'efficacité anti-hyperglycémiante ;
- le risque d'hypoglycémie ;
- les effets sur le poids ;
- la tolérance/sécurité ;
- le coût de la molécule.

Idéalement, il faut privilégier les molécules qui peuvent non seulement réduire la glycémie mais également le risque de complications micro et macrovasculaires associées au diabète.

Il est préférable d'associer des molécules ayant un mécanisme d'action différent, mais complémentaires. L'association d'antidiabétiques oraux et de l'insuline, en particulier de l'insuline à action intermédiaire ou d'un analogue de l'insuline à action prolongée, permet de maîtriser efficacement la glycémie, de réduire la prise de poids et de réduire le risque et le nombre d'épisodes hypoglycémiques (13,18,38,44,56).

Nous l'avons vu, la première intention dans le traitement et la prévention du diabète est la mise en place d'un régime hygiéno-diététique adapté. De plus l'usage de molécules aux modes d'actions différents mais complémentaires est recommandé. On peut donc envisager avant l'intégration de spécialités médicamenteuses que nous avons décrites, le passage par l'inclusion de spécialités à base de plantes, comme la passiflore venant compléter les mesures diététiques et l'exercice physique, même si la supplémentation en fibres ou autres produits ne fait pas partie des recommandations actuelles.

La passiflore est utilisée dans les médecines traditionnelles tout autour du globe. On lui prête des propriétés diverses en fonction de l'espèce de passiflore, de la drogue végétale utilisée et de la région du monde dans laquelle elle est employée *(9,56)*.

Plusieurs espèces sont à l'étude comme entre autres *P. flavicarpa, P. edulis. P. alta, P. caerulea*

Certaines études menées chez l'animal et l'homme indiquent en particulier l'usage des espèces *Passiflora edulis* Sims et *Passiflora incarnata* L., qui semblent présenter des propriétés intéressantes dans la prise en charge du diabète de type 2. Les drogues végétales sont les partes aériennes (*P. incarnata*) et la peau du fruit (*P. edulis*) (13).

Notons cependant la présence d'un biais potentiel. En effet certains auteurs estiment que les deux espèces sont synonymes l'une de l'autre, bien que cela soit controversé. Nous distinguerons les deux espèces dans la suite de ce document et présenterons les propriétés mises en évidence dans la partie suivante (14).

Partie 2 : la passiflore dans le diabète de type 2

I. Passiflore : définition

La passiflore aussi appelée fleur de la Passion (les organes floraux évoquant les instruments de la Passion du Christ) appartient à la famille des passifloracées, une famille étendue qui comprendrait selon les auteurs entre 600 et plus de 900 espèces dont la grande majorité est originaire de la zone tropicale Américaine et du bassin caribéen.

Plusieurs espèces de passiflores sont utilisées autour du monde pour des objectifs divers : la plus connue est l'espèce *P. edulis* Sims*,* car son fruit connu sous le nom de fruit de la passion ou maracuja aux Antilles françaises et dans la caraïbe ou encore grenadille, est le plus souvent consommé pour son intérêt alimentaire et en particulier son jus. La passiflore bleue, *P. caerulea* L., est, elle, cultivée pour une utilisation ornementale. En France, l'espèce *P. incarnata* L. ou passiflore officinale est utilisée en phytothérapie dans plusieurs spécialités à base de plantes ou homéopathique, pour ses propriétés sédatives.

Selon certains botanistes, *Passiflora incarnata* et *Passiflora edulis* ne seraient qu'une seule et même espèce, tandis que pour d'autres il s'agirait bien de deux espèces différentes. Cette incertitude est liée aux morphologies identiques ainsi qu'à leurs caractéristiques microscopiques similaires. Cependant d'après la littérature les propriétés anxiolytiques prêtées à *P. incarnata* n'ont pas été retrouvée chez *P. edulis*. (6,8,13,57–59).

1. Description de l'appareil végétatif des passifloracées

Les passifloracées sont des lianes grimpantes herbacées ou ligneuses. Leur accroche à leur support se fait par le biais de vrilles spiralées à l'aisselle des feuilles.

Les feuilles pétiolées sont alternes, et possèdent de petites stipules généralement caduques.

Le limbe des feuilles est entier parfois à bordures dentées (*Illustration 2*). Chez quelques *Passiflora* sud-américaines, les feuilles ont développé des excroissances simulant les œufs de certaines espèces d'insectes phytophages. Ce mécanisme de défense encourage les insectes adultes à aller pondre leurs œufs ailleurs, où leur progéniture sera moins en concurrence.
Les fleurs (*Illustration 1)* sont régulières et généralement bisexuées. Quand elles sont unisexuées, la plante est monoïque c'est à-dire qu'elle ne porte que des fleurs mâles ou des fleurs femelles. La corolle se positionne soit en corolle hypogyne ou périgyne. Le périanthe se compose de 3 à 5 sépales libres et persistants positionnés de façon imbriqués, et de 3 à 5 pétales libres ou soudés à la base. Les 3 à 5 étamines sont opposipétales, libres ou soudées à la base, et souvent portées par un androgynophore. L'ovaire est supère, uniloculaire, contenant 3 à 5 placentas pariétaux et de nombreux ovules anatropes (8,57,58).

Illustration 1 : Fleur de P. edulis Sims (60)

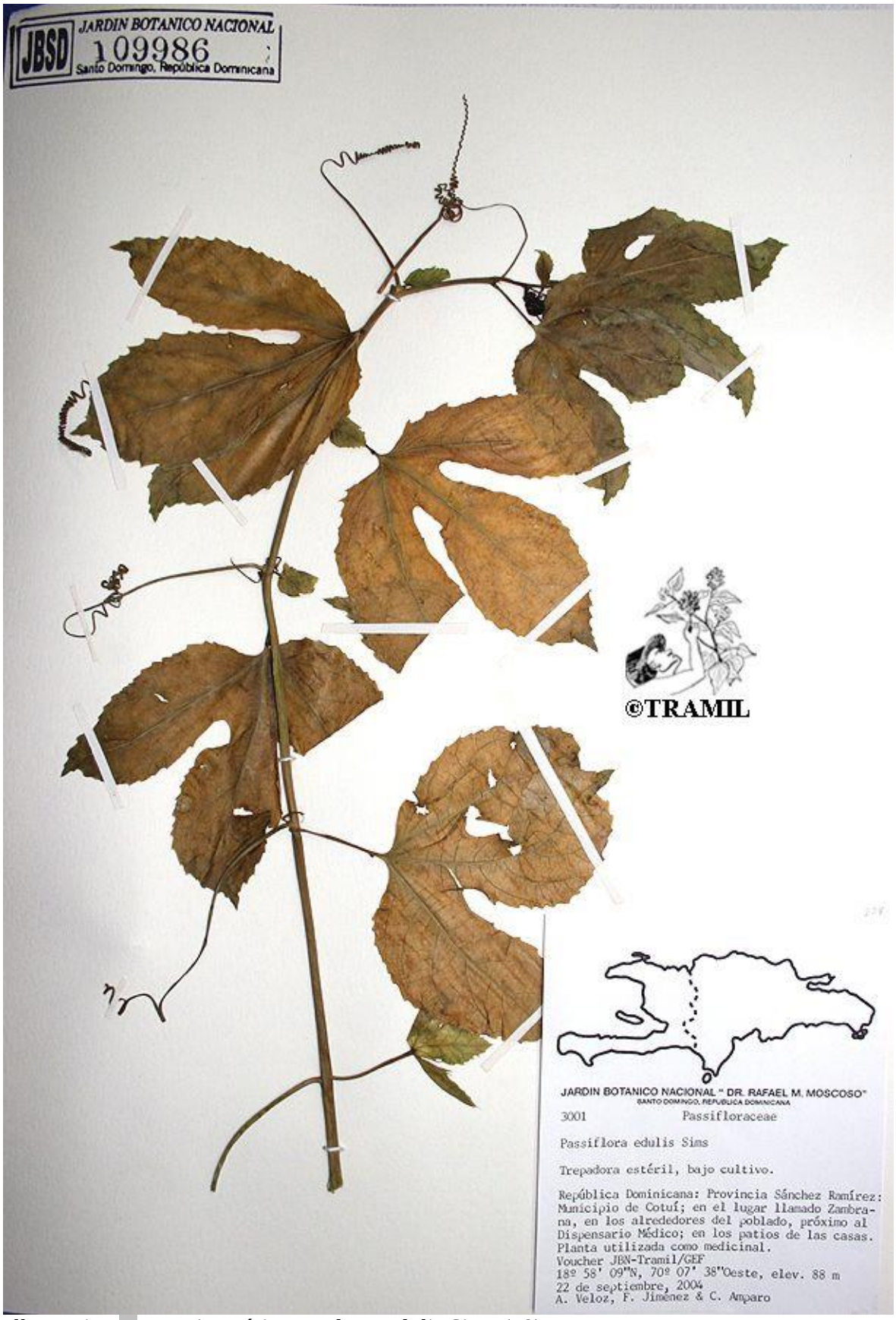

Illustration 2 : Parties aériennes de P. edulis Sims (60)

2. Usage traditionnel et spécialités pharmaceutiques

On compte un emploi traditionnel de la passiflore *P. incarnata* L. en France et en Europe, en cas de troubles mineurs du sommeil chez l'adulte et l'enfant, ou en cas de légère tension nerveuse. Selon certains, la passiflore pourrait également aider au sevrage de patients dépendants (opiacés, cannabinoïdes, alcool, nicotine…). De nombreuses spécialités à base de plantes comprennent de la passiflore dans leur composition, souvent associées à d'autres plantes telles que la valériane, le pavot de Californie, l'aubépine et saule blanc.

On peut citer des spécialités tels que EUPHYTOSE® du laboratoire SANOFI ou encore ARKOGELULES® Passiflore des laboratoires ARKOPHARMA. (12,59, 61–66)

3. Drogue végétale

Pour la pharmacopée Française la drogue végétale passiflore est l'espèce *P. incarnata* L. C'est une plante grimpante à, je cite, *"tige, de couleur vert à gris-vert ou brunâtre, ligneuse, creuse, striée longitudinalement, glabre ou très légèrement pubescente, d'un diamètre généralement inférieur à 8 mm ; feuilles, vertes, alternes, finement dentées et pubescentes, profondément divisées en 3 lobes aigus, lobe central le plus important ; nervure centrale saillante à la face inférieure ; pétiole velu portant, au voisinage du limbe, 2 glandes nectarifères de couleur foncée ; vrilles très nombreuses et prenant naissance à l'aisselle des feuilles, fines, lisses, rondes et terminées en tire-bouchons. Si présentes, fleurs régulières à 3 petits sépales verts et corolle de 5 pétales blancs allongés, accompagnés de plusieurs rangées d'appendices pétaloïdes filiformes violets et rouge foncé. Si présent, fruit, vert-jaune, ovale, contenant de nombreuses graines aplaties, jaune-brun, à surface ponctuée"*

Les parties aériennes forment la drogue végétale, elles peuvent être séchées, coupées ou fragmentées et peuvent renfermer des fragments de fleurs ou de fruits. L'extrait sec de *P. incarnata* peut être utilisé. Celui-ci est préparé par extraction par un mélange eau/solvant (éthanol, méthanol ou acétone) (59,61,63).

4. Composition chimique des parties aériennes

Les parties aériennes de *P. incarnata* renferment jusqu'à 2,5 % de *C*-hétérosides de flavones (vitexine, isovitexine…), de faibles quantités de maltol (2-méthyl-3-hydroxypyrone) (0,05 %), qui cependant d'après l'évaluation de l'EMA peuvent être un artefact, et d'alcaloïdes indoliques à squelette β-carboline (0,1 %) de type harmane tels qu'harmalol et harmine (Figure 1) (6,59,69–70).

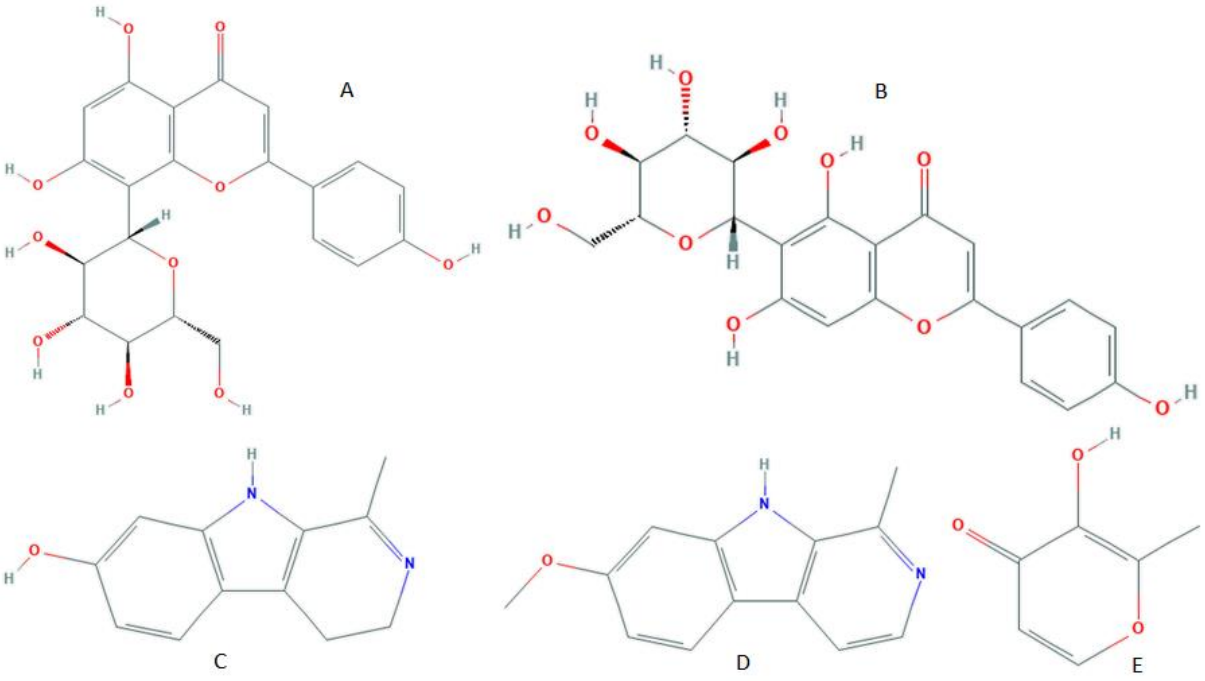

Figure 1 : Structures chimiques de : vitexine (A), isovitexine (B), harmalol (C), harmine (D) et maltol (E)

5. Pharmacologie de la passiflore

La passiflore (*P. incarnata* L.) est connue, grâce à son utilisation dans les médecines traditionnelles autour du monde, pour les propriétés pharmacologiques de ses parties aériennes et le plus souvent mises en évidence par des essais précliniques sur l'animal. On peut distinguer une action centrale et une action périphérique de *P. incarnata.*

Les études réalisées sur la souris ont montré que l'extrait méthanolique de feuilles de *P. incarnata* provoquait sédation, action anxiolytique, anticonvulsivante et analgésique, généralement attribuées à l'action concomitante des flavonoïdes et des alcaloïdes à noyau β-carboline tels que harmane, harmalol et harmine. (57,58)

Les propriétés anxiolytiques, antispasmodiques, sédatives, semblent s'expliquer par une action sur le système GABAergique, mais les composés responsables sont encore non identifiés. Les hypothèses sont actuellement la présence incertaine d'une benzoflavone pharmacologiquement active ou encore une métabolisation des flavonoïdes par la flore intestinale produisant des composés actifs (67,70).

De plus les alcaloïdes ont des actions sur le SNC, avec une inhibition de la monoamine oxydase (MAO), une stimulation de la production de sérotonine. A cela on peut rajouter l'action anticonvulsivante et antispasmodique attribuée au maltol (59).

6. Toxicité

La toxicité aiguë des parties ariennes de *P. incarnata* est considérée comme faible par voie orale compte-tenu des concentrations relativement peu importantes de chacun de ses constituants par prise. Cependant, des doses supérieures à 3 g d'extrait sec par jour peuvent éventuellement provoquer des céphalées et des troubles de la vision (59,67).

En 2000, Fisher A. A. *et al* ont décrit le cas d'une patiente de 34 ans qui a présenté un allongement de l'intervalle QT après avoir consommé de la passiflore, sans plus de précision. La patiente a également développé des nausées, des vomissements, une somnolence et des épisodes de tachycardie ventriculaire. Elle n'avait aucun

antécédent cardiaque et ne prenait pas d'autre traitement. Les auteurs attribuent ces effets aux harmanes, alcaloïdes retrouvés dans la drogue (71).

II. Mise en évidence de propriétés hypoglycémiantes des parties aériennes de *P. incarnata*

Gupta *et al* ont travaillé sur les propriétés hypoglycémiantes d'extraits méthanoliques de feuilles de *P. incarnata* chez la souris (72). Les souris sont rendues diabétiques via un traitement par streptozocine, un cytotoxique spécifique des cellules bêta des îlots de Langerhans pancréatiques, indiqué chez l'homme dans le traitement des adénocarcinomes métastatiques des îlots de Langerhans et des tumeurs carcinoïdes métastasées (73). Il est ici utilisé chez l'animal pour modéliser le diabète.

Dans cette étude, les animaux ont été séparés en cinq groupes : deux groupes contrôles (un groupe non diabétique et un groupe diabétique sans traitement par *P. incarnata*), et trois groupes sous traitement par 10 mg/kg de glibenclamide, 100 mg/kg et 200 mg/kg d'extrait méthanolique de passiflore. La période de traitement était de 15 jours.

L'extrait méthanolique de feuille de *P. incarnata* à la dose de 200 mg/kg a montré un effet significatif sur l'amélioration de la tolérance au glucose, ainsi que sur la glycémie à jeun des souris traitées par streptozocine, selon un mécanisme de diminution de l'absorption intestinale du glucose, une stimulation de la sécrétion d'insuline ainsi qu'une augmentation de l'utilisation périphérique du glucose. Cependant la ou les molécules en cause n'ont pas été déterminées et le mécanisme d'action complet est encore inconnu. Pour les auteurs l'extrait méthanolique de feuilles de P. incarnata réduit la glycémie suite à une régénération des ilots de Langerhans pancréatiques (72).

Les auteurs n'ont pas conclu pas sur la ou les molécules responsables de l'effet hypoglycémiant observé et ont attribué celui-ci à une action synergique du totum présent dans l'extrait et en particulier des flavonoïdes. Si on souhaite cependant pousser l'observation et étudier les molécules présentes dans les feuilles de la drogue, on peut constater qu'on y retrouve plusieurs molécules auxquelles la

littérature attribue des propriétés hypoglycémiantes chez le rongeur : l'harmine, la vitexine et l'isovitexine.

III. L'harmine, alcaloïde indolique

1. *Caractéristiques de l'harmine*

L'harmine, aussi appelée télépathine, est une molécule du groupe des harmanes, un groupe d'alcaloïdes d'origine végétale. Les harmanes ont généralement des propriétés inhibitrices des MAO. Ils sont de plus légèrement hallucinogènes et analgésiques. Ils ont de ce fait souvent été utilisés par les sociétés premières pour potentialiser d'autres psychotropes. Les harmanes possèdent en commun un noyau β-carboline (Figure 2), lui-même composé d'un noyau indole, ce qui leur vaut d'être classés dans la catégorie des alcaloïdes indoliques, et un noyau pyridine. Ils s'apparentent à la tryptamine

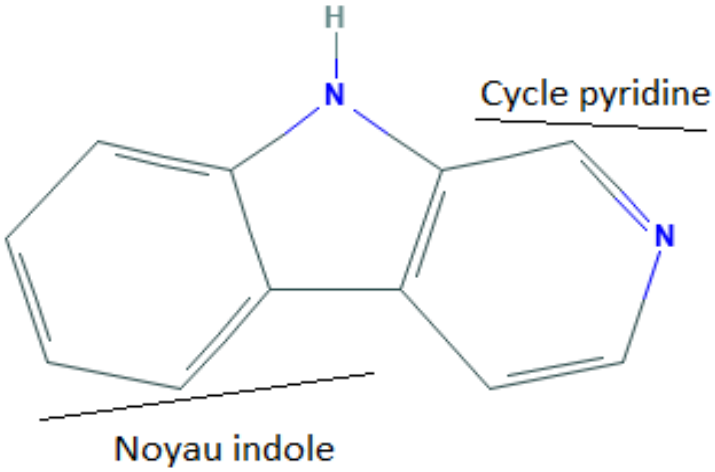

Figure 2 : Structure chimique du noyau bêta-carboline

L'harmine a été isolée pour la première fois en 1847 à partir de graines de *Peganum harmala* (harmal ou rue de Syrie) et de *Banisteriopsis caapi*, deux espèces végétales traditionnellement utilisées pour des préparations rituelles et médicinales au Moyen-Orient, en Asie centrale et en Amérique du Sud. Les effets pharmacologiques connus de l'harmine comprennent : hallucinogenèse, action anticonvulsive, génération de tremblements (73-76).

2. *Hypothèse de mécanisme d'action de l'harmine*

Les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR) appartiennent à la famille des récepteurs nucléaires. Ce sont des récepteurs qui agissent comme des facteurs de transcription dont l'activité est modulée via l'interaction avec un ligand. Des études ont établi l'importance de ces récepteurs dans divers métabolismes de l'homéostasie lipidique et glucidique.

On compte trois types de PPAR, α, β (δ) et γ. On retrouve PPARα dans les tissus ayant pour source d'énergie le catabolisme des acides gras et principalement dans le foie. Le PPARβ possède une expression ubiquitaire. Enfin le PPARγ a été découvert et est plus fréquemment exprimée dans le tissu adipeux. Le PPARγ est le principal régulateur de l'adipogenèse et la cible moléculaire des antidiabétiques de la famille des thiazolidinediones aujourd'hui retirés du marché (77).

Waki H. *et al* ont montré que l'harmine a été identifiée comme molécule ciblant la voie de PPARγ en régulant l'expression du facteur adipogène PPARγ. En effet, l'harmine, ne serait pas un ligand du récepteur, mais agirait comme un modulateur de l'expression de PPARγ, avec une affinité pour les cellules adipeuses (79).

Chez la souris diabétique, la capacité de l'harmine à contrôler l'expression de PPARγ dans les adipocytes est corrélée à une action antidiabétique et améliore la tolérance au glucose.

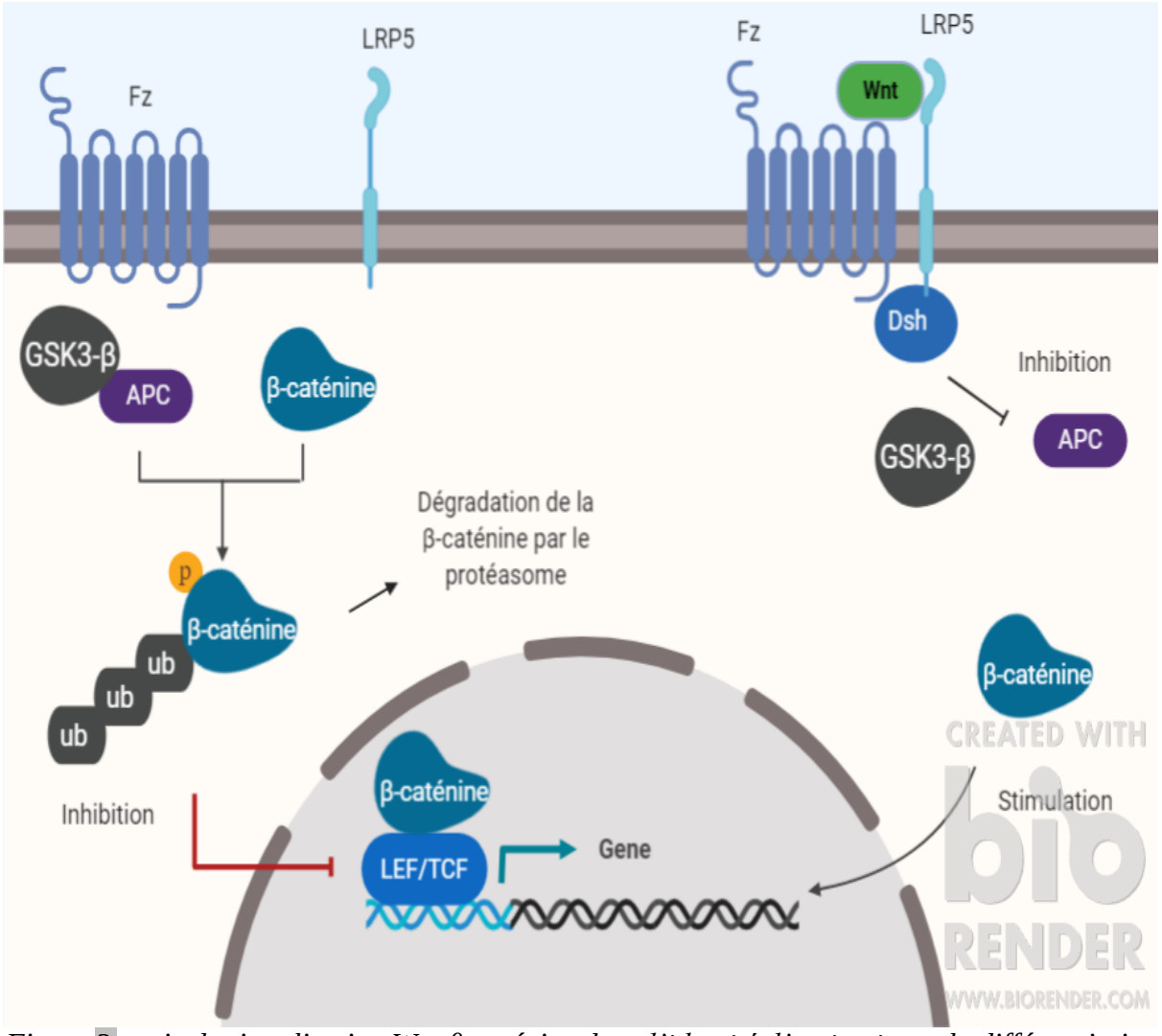

Figure 3 : voie de signalisation Wnt β-caténine dans l'identité, l'activation et la différenciation des cellules souches épidermiques (77)

Le mécanisme proposé serait, entre autres, que l'harmine inhibe la voie de signalisation Wnt (wingless). La voie de signalisation Wnt, qui a été découverte chez la mouche drosophile, est une voie du développement embryonnaire, aussi présente lors de la différenciation des cellules (Figure 3). Les protéines Wnt sont des glycoprotéines riches en cystéine d'environ 40 kDa. Elles agissent principalement comme des ligands paracrines à courte portée et dont l'effet est dépendant de la concentration pour activer leurs récepteurs, situés par exemple, dans les niches de cellules souches adultes. Dans le cas où cette voie n'est pas stimulée, le complexe APC (*adenomatous polyposis coli*) dans le cytoplasme cellulaire est associé à la kinase GSK3 (*glycogen synthase kinase 3*) qui phosphoryle la β-cathénine. Une fois phosphorylée celle-ci est associée à l'ubiquitine et donc dégradée par le protéasome. Au contraire en cas de stimulation par Wnt, celui-ci va stimuler simultanément les deux

récepteurs membranaires LRP (*low density lipoprotein receptor related protein*), Fz (*Frizzled*) et recruter Dsh (*dishevelled*) qui inhibe GSK3. De ce fait la β-cathénine est présente en quantité suffisante dans le cytoplasme et va stimuler la transcription de gènes dans le noyau. Cette voie de signalisation intracellulaire Wnt/β-caténine est très conservée chez les animaux pluricellulaires, depuis le nématode jusqu'à l'Homme, et est impliquée dans un très grand nombre de voies de différenciation cellulaire, au cours du développement embryonnaire et la vie adulte. Chez l'homme le dérèglement de cette voie de signalisation est en cause dans le développement de nombreux cancers.

Dans l'adipocyte la stimulation de la voie Wnt est inhibitrice de la différenciation de l'adipocyte tandis que l'inhibition de la voie promeut la différenciation. Les auteurs ont montré que l'activation de la voie Wnt inhibe l'expression de PPARγ uniquement dans les pré-adipocytes, et que l'harmine induit l'expression de PPARγ uniquement dans les pré-adipocytes. L'effet de l'harmine sur l'expression de PPARγ, serait tissu-spécifique.

Ici l'hypothèse est que l'harmine et un métabolite actif, le 6-méthoxyharmane, réduisent, par un mécanisme inconnu, l'expression du gène wisp2 (*WNT inducible signaling pathway*), qui est impliqué dans la différenciation et la prolifération des adipocytes. L'organisme produit alors de nouveaux petits adipocytes plus sensibles à l'insuline, augmentant la sensibilité globale à l'insuline et permettant une réduction de la glycémie à terme. De plus l'harmine, aux doses testées chez la souris et le rat (DL_{50} > 15 g/kg en dose aigue), n'a pas provoqué de toxicité hépatique ou rénale comme pour la classe des thiazolidinediones dont l'AMM a été retirée en France pour ces raisons (77-81).

L'effet de l'harmine et les doses efficaces chez l'homme restent à déterminer, ainsi que le mécanisme d'action. En effet les très faibles quantités d'harmine présentent dans les feuilles de *P. edulis* sont-elles suffisantes pour obtenir un effet biologiquement observable ? De plus cette molécule semble agir sur plusieurs cibles ou voies simultanément telles que les MAO, les cellules souches neuronales et adipeuses. Le risque d'effets indésirables est potentiellement non négligeable du fait du mécanisme mis en évidence précédemment, et certains ont déjà pu être observés :

rétention hydrique, prise de poids, toxicité hépatique, insuffisance cardiaque congestive, et potentiellement carcinogenèse (82).

IV. Vitexine et isovitexine

Vitexine et isovitexine sont des flavonoïdes, isomères présents dans de nombreuses plantes utilisées dans les médecines traditionnelles pour traiter une variété de conditions.

Des études sur l'extrait de feuilles de *Ficus deltoidea*, qui contient des niveaux élevés de vitexine et d'isovitexine, n'ont montré aucune toxicité aiguë et subchronique significative, ni de génotoxicité.

Les auteurs attribuent à ces molécules un large éventail d'effets pharmacologiques : antioxydant grâce à leur structure *O*-di-hydroxylée en positions 5 et 7, prévention de l'obésité, prévention des pathologies cognitives comme Alzheimer, antinéoplasique, et en particulier la prévention du diabète.

Administrées par voie orale chez le rat diabétique elles permettent une réduction de la glycémie. Le mécanisme d'action impliquerait l'inhibition de l'α-glucosidase située dans la membrane de surface de la bordure en brosse des cellules intestinales (IC_{50} allant de 4,1 µg/mL à 400 µg/mL pour la vitexine et de 6,7 µg/mL à 4800 µg/mL pour l'isovitexine). L'α-amylase est également inhibée par la vitexine et l'isovitexine. La vitexine et l'isovitexine peuvent retarder la digestion de l'amidon en interagissant non seulement avec l'α-amylase mais aussi avec l'amidon directement (83,84).

V. Mise en évidence de propriétés de la peau de fruit de la passion, *P. edulis*

1. *Mise en évidence d'un effet chez la souris*

Les auteurs ont recherché l'effet que produit l'incorporation de farine de peau de fruit de la passion (PEPF) commerciale, chez la souris mâle modélisant le syndrome métabolique (13,85).

Pour ce faire trente souris ont été réparties en 3 groupes différents (n = 10) traités quotidiennement pendant 16 semaines :

I. Groupe témoin : alimentation standard et eau ;

II. Groupe Cafétéria (CAF) : alimentation cafétéria et eau ;

III. Groupe Cafétéria (CAF) + PEPF: alimentation en eau et cafétéria plus 15 % de PEPF.

Le régime alimentaire cafétéria consiste à nourrir les animaux expérimentaux avec choix d'aliments humains divers, appétants, riches en glucides, graisses et pauvres en fibres (chips, sucreries, ...) ceci en accès libre afin de provoquer une hyperphagie (86).

Ils ont ainsi montré que PEPF permet de réduire la prise de poids dans le groupe CAF + PEPF par rapport au groupe CAF, évite l'apparition d'une résistance à l'insuline et d'une dyslipidémie.

3. *Mise en évidence de l'effet de la consommation de farine de peau de fruit de la passion sur les paramètres biologiques chez l'homme*

Plusieurs études se sont penchées sur la farine préparée à partir de peau de fruits de la passion. Ici les auteurs précisent que cette farine est d'origine commerciale.

Elles montrent que la farine préparée à partir de peau de fruit de la passion (*P. edulis*) présente plusieurs avantages pour la santé. Il a été démontré qu'elle augmentait la concentration de HDL dans le sang, réduisait la glycémie, la cholestérolémie et la concentration de LDL (*low density lipoprotein*) sanguin, ainsi que baissait la pression artérielle chez les rats et les personnes diabétiques (13,15,85).

Une étude clinique incluant 60 patients diabétiques de type 2, dont 43 sont restés jusqu'à la fin de l'étude (28 femmes et 15 hommes) a été réalisée. Les volontaires ont consommé 30 g / jour de PEPF (*P. edulis* f. *flavicarpa* O. Deg.*)*, pendant deux mois (60 jours). Les taux de glucose sanguin, d'insuline à jeun et l'hémoglobine glyquée ont été mesurés pour chaque patient avant et après la supplémentation alimentaire en PEPF. Les cas d'abandon sont dus à des effets indésirables tels que troubles digestifs et au goût désagréable de la farine (15).

Au cours de l'étude les patients suivaient leurs traitements de fond pour leur diabète, qui n'a pas été modifié au cours de l'étude :

- 9 patients diabétiques recevaient du glibenclamide ;
- 9 utilisaient de la metformine ;
- 11 prenaient les associations : glibenclamide et metformine ;
- 7 patients étaient sous metformine et insuline ;
- 1 patient prenait l'association glibenclamide et insuline ;
- 5 patients étaient sous insuline seule ;
- 1 patient était sans traitement.

Les auteurs ont remarqué :

- une réduction des valeurs de glucose sanguin ? moyennes à jeun entre avant le début et à la suite de la supplémentation en farine : une diminution de 14,6 % 30 jours après le début de l'étude, et une diminution moyenne de 25,7 % à 60 jours ;
- une réduction significative de 13,7 % (p=0,01) des valeurs d'HbA1c entre la valeur initiale avant supplémentation et la valeur à 60 jours chez les patients traités avec la farine de fruit de la passion.
- aucun impact significatif sur l'IMC, les patients en surpoids au début de l'étude le sont toujours à la fin ;
- pas non plus d'effet de la poudre de peau de fruit de la passion sur la tolérance à l'insuline, raison pour laquelle les auteurs envisagent un mécanisme actif au niveau du tractus digestif.

4. Discussion de l'article

Une explication possible de cet effet hypoglycémiant de la peau de fruit de la passion, serait la présence de fibres et principalement de la pectine. Celle-ci provoquerait la formation de gels visqueux qui peuvent modifier le temps de vidange gastrique, augmenter la satiété et retarder l'absorption des glucides simples. Les sucres seraient captés par les fibres hydrophiles, puis relargués progressivement au cours de la digestion, réduisant et lissant mécaniquement le pic de glycémie postprandiale.

D'autres études sur la consommation de fibres alimentaires solubles suggèrent que cette consommation augmente aussi la sensibilité à l'insuline.

Les fibres sont la partie des végétaux qui n'est pas digérée par les enzymes intestinales, mais qui est cependant assimilée par les bactéries constituant la flore de l'intestin. Sous l'action des bactéries elles fermentent dans le côlon et produisent des acides gras volatils (propionate, acétate, butyrate).

On retrouve deux types de fibres :

Les fibres solubles forment un gel visqueux, comme les pectines et les mucilages, et sont facilement fermentées dans le côlon par la flore intestinale, en y produisant de

nombreux gaz et sous-produits, tels que les acides gras à chaîne courte ou acides gras volatils tels que le butyrate, l'acétate et le propionate. Elles retardent la vidange gastrique et contribuent à réduire le taux de cholestérol et la glycémie.

Les fibres insolubles sont inertes vis-à-vis des enzymes du tractus gastro-intestinal. Certaines formes de fibres insolubles, telles que la cellulose, les hémicelluloses et la lignine sont des fibres volumineuses qui résistent également aux enzymes bactériennes. Elles absorbent l'eau et donc augmentent le volume du bol alimentaire, stimulent le péristaltisme intestinal, facilitant ainsi le transit.

Les fibres solubles ralentissent la vidange gastrique car en s'hydratant elles participent à l'augmentation de la viscosité du milieu. Les fibres insolubles elles accélèrent le transit intestinal en stimulant le péristaltisme car contribue à augmenter le volume des selles.

La consommation de fibres aurait aussi des effets sur la régulation de la glycémie, et diminuerait le cholestérol. Elle pourrait avoir également une influence sur l'insulinorésistance.

Cet effet sur la régulation de la glycémie est lié aux acides gras volatils, dont le propionate, qui sont des facteurs modulant la production hépatique de glucose et la sensibilité à l'insuline. Les amidons résistants dont 5 à 10 % échappent à la digestion (et produisent des acides gras volatils) diminueraient les réponses glycémique et insulinique, et diminueraient également la part de cholestérol et de triglycérides dans le sang. L'apport en fibres préconisé dans les recommandations des sociétés savantes, dans l'équilibre alimentaire, est de 20 à 30 g / jour, ce qui n'est pour la plupart des personnes pas respecté, cela à cause d'un régime alimentaire riche en glucides, lipides et protéines mais pauvre en fibres, d'où l'intérêt d'une supplémentation (87,88).

VI. Conclusion

Les espèces de passiflores citées présentent des propriétés intéressantes dans le diabète de type 2, soit par l'action d'une ou plusieurs molécules présentes dans la feuille, soit probablement par une action des fibres sur la vidange gastrique et intestinale.

Les feuilles de *P. edulis* et *P. incarnata* agissent certainement grâce au totum, mélange complexe de molécules, qu'elles contiennent. Cependant on peut aussi mettre l'accent sur l'action de l'harmine ainsi que celle de la vitexine et de l'isovitexine. La voie de signalisation Wnt est complexe et pour l'instant nous ne semblons pas en mesure de la cibler de façon sécurisée, au vu de ses multiples fonctions biologiques.

L'inhibition de l'α-glucosidase est une cible d'action plus simple et sûre, cependant la molécule déjà sur le marché, l'acarbose, a déjà montré de son efficacité et sa sécurité d'emploi.

La farine de peau de fruit de la passion est facilement exploitable : c'est un résidu de l'industrie alimentaire, aisément accessible. L'action mécanique et locale réduit les sources d'effets indésirables. Cependant l'étude citée montre déjà certains défis à relever, le goût et les troubles digestifs associés peuvent être décourageants pour les patients qui souhaiteraient en bénéficier. De plus la quantité relativement importante de produit (30 g), à prendre avec les repas peut aussi influer négativement l'observance. Le rôle de la galénique sur ce produit peut être primordial, pour éviter les poudres trop fines qui accentuent l'amertume. Le produit pourrait être présenté sous forme de stick de condiment avec d'autres épices afin de masquer le goût désagréable et inciter le patient à l'incorporer facilement dans son alimentation. Enfin les recommandations actuelles ne préconisent pas la supplémentation de l'alimentation du patient diabétique ce qui peut également être un frein à la prescription et au conseil pharmaceutique.

Si comme le suggèrent les auteurs, l'action hypoglycémiante est liée aux fibres alimentaires telles que la pectine, le suivi de règles hygiéno-diététiques comme

augmenter la consommation de légumes verts riches en fibres pourrait très bien être suffisant.

D’autres espèces de *Passiflora* ont montré des résultats similaires allant dans le sens d’un effet antidiabétique, c’est le cas entre autres, des feuilles de *P. foetida*, *P. alata*, *P. nitida*, mais au vu du nombre peu important d’études sur ces sujets, d'autres études sont nécessaires pour confirmer les résultats évoqués par ces recherches.

Références

1. Druet C, Roudier C, Romon I, Assogba FGA, Bourdel Marchasson I. Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques, Etude Entred 2007-2010 Caractéristiques, état de santé, prise en charge et poids économique des personnes diabétiques. [consulté le 6 févr 2020]. Disponible sur : https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/documents/rapport-synthese/echantillon-national-temoin-representatif-des-personnes-diabetiques-entred-2007-2010-caracteristiques-etat-de-sante-prise-en-charge-et-poids-eco

2. Haute autorité de santé (HAS). Recommandation de bonne pratique Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2, Recommandations Janvier 2013. [consulté le 8 févr 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf

3. Sauvanet JP. Physiopathologie du diabète de type 2, EM|consulte. [consulté le 17 janv 2020]. Disponible sur : https://www.em-consulte.com/en/article/80569

4. Organisation mondiale de la santé (OMS) - Rapport mondial sur le diabète. [consulté le 17 févr 2020]. Disponible sur : https://www.who.int/diabetes/global-report/fr/

5. Le Puil I. Guide parcours de soins : diabète de type 2 de l'adulte 2014. Haute autorité de santé (HAS). [consulté le 17 janv 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1735060/fr/guide-parcours-de-soins-diabete-de-type-2-de-l-adulte

6. Haendler L. La passiflore sa composition chimique et ses possibilités de transformation par Institut Français de Recherches Fruitières Outre-Mer. Vol. 20, no 5, 1965. [consulté le 15 févr 2020]. Disponible sur : http://agritrop.cirad.fr/457884/1/document_457884.pdf

7. Lieutaghi P. Passiflore. Encyclopædia Universalis. [consulté le 8 févr 2020]. Disponible sur : https://www.universalis.fr/encyclopedie/passiflore/

8. Académie Nationale de Pharmacie (dictionnaire acadpharm). Passiflore. [consulté le 16 févr 2020]. Disponible sur : http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Passiflore

9. The Plant List – *Passifloraceae*. [consulté le 14 mars 2020]. Disponible sur : http://www.theplantlist.org/1.1/browse/A/Passifloraceae/

10. VIDAL - Médicaments par substance active : passiflore. [consulté le 15 févr 2020]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/Substance/passiflore-2664.htm

11. Sousa DF, Veras VS, Freire VECS, Paula ML, Serra MAAO, Costa ACPJ, et al. Effectiveness of passion fruit peel flour (*Passiflora edulis* l.) versus turmeric flour (*Curcuma longa* l.) On glycemic control: systematic review and meta-analysis. Curr Diabetes Rev. 26 2019

12. Soulimani R, Younos C, Jarmouni S, Bousta D, Misslin R, Mortier F. Behavioural effects of *Passiflora incarnata* L. and its indole alkaloid and flavonoid derivatives and maltol in the mouse. J Ethnopharmacol. 1997;57(1):11-20

13. Salgado JM, Bombarde TAD, Mansi DN, Piedade SM de S, Meletti LMM. Effects of different concentrations of passion fruit peel (*Passiflora edulis*) on the glicemic control in diabetic rat. Food Sci Technol. 2010;30(3):784-9

14. Dhawan K, Kumar R, Kumar S, Sharma A. Correct Identification of *Passiflora incarnata* Linn., a Promising Herbal Anxiolytic and Sedative. [consulté le 15 mars 2020]. Disponible sur : http://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/109662001753165710

15. de Queiroz M do SR, Janebro DI, da Cunha MAL, Medeiros J dos S, Sabaa-Srur AUO, Diniz M de FFM, et al. Effect of the yellow passion fruit peel flour (*Passiflora edulis* f. *flavicarpa* deg.) in insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus patients. Nutr J. 2012;11:89

16. Haute autorité de santé (HAS). Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète. [consulté le 11 mars 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2012494/fr/prevention-et-depistage-du-diabete-de-type-2-et-des-maladies-liees-au-diabete

17. Brutsaert EF. Diabète sucré. Troubles endocriniens et métaboliques. Édition professionnelle du Manuel MSD. [consulté le 17 févr 2020]. Disponible sur : https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/diab%C3%A8te-sucr%C3%A9-et-troubles-du-m%C3%A9tabolisme-glucidique/diab%C3%A8te-sucr%C3%A9#v988046_fr

18. Haute autorité de santé (HAS). Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète Octobre 2014. [consulté le 4 févr 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/7v_referentiel_2clics_diabete_060215.pdf

19. Fosse-Edorh S, Mandereau-Bruno L, Piffaretti C. Le poids du diabète en France en 2016. Synthèse épidémiologique. [consulté le 17 janv 2020]. Disponible sur : https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/documents/rapport-synthese/le-poids-du-diabete-en-france-en-2016.-synthese-epidemiologique

20. Haute autorité de santé (HAS). Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. [consulté le 12 févr 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2

21. Fédération Française des Diabétiques. Les complications du diabète. [consulté le 8 févr 2020]. Disponible sur : https://www.federationdesdiabetiques.org/information/complications-diabete

22. Brutsaert EF. Hypoglycémie. Troubles endocriniens et métaboliques. Édition professionnelle du Manuel MSD. [consulté le 20 janv 2020]. Disponible sur : https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/diab%C3%A8te-sucr%C3%A9-et-troubles-du-m%C3%A9tabolisme-glucidique/hypoglyc%C3%A9mie

23. Schlienger JL. Complications du diabète de type 2. juin 2013 [consulté le 8 févr 2020]; Disponible sur : https://www.em-consulte.com/en/article/814258#N10341

24. Brutsaert EF. État hyperosmolaire hyperglycémique. Troubles endocriniens et métaboliques. Édition professionnelle du Manuel MSD. [consulté le 20 janv 2020]. Disponible sur : https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/diab%C3%A8te-sucr%C3%A9-et-troubles-du-m%C3%A9tabolisme-glucidique/%C3%A9tat-hyperosmolaire-hyperglyc%C3%A9mique

25. Brutsaert EF. Acidocétose diabétique - Troubles endocriniens et métaboliques - Édition professionnelle du Manuel MSD. [consulté le 17 févr 2020]. Disponible sur : https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/diab%C3%A8te-sucr%C3%A9-et-troubles-du-m%C3%A9tabolisme-glucidique/acidoc%C3%A9tose-diab%C3%A9tique

26. Duron F, Heurtier A. FMPMC-PS - Endocrinologie - Niveau DCEM1 - Examen National Classant - Chapitre 22 - Epidémiologie, clinique et traitement des diabètes (232), 2006. Médecine Sorbone Université. [consulté le 20 janv 2020]. Disponible sur : http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.22.3.4.html#ID-430

27. Protti A, Russo R, Tagliabue P, Vecchio S, Singer M, Rudiger A, et al. Oxygen consumption is depressed in patients with lactic acidosis due to biguanide intoxication. Crit Care. 2010;14(1):R22.

28. Visconti L, Cernaro V, Ferrara D et al. Metformin-related lactic acidosis: is it a myth or an underestimated reality? Ren Fail. 2016;38(9):1560-5.

29. Fourrier F, Seidowsky A. Intoxication par la metformine : mécanismes de toxicité et prise en charge. Réanimation. 2010;19(6):539-44

30. Duron F, Heurtier A. FMPMC-PS - Endocrinologie - Niveau DCEM1 - Examen National Classant. Médecine Sorbone Université. [consulté le 20 janv 2020]. Disponible sur : http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.24.2.html

31. Fédération Française des Diabétiques. La rétinopathie diabétique et les maladies des yeux. [consulté le 8 févr 2020]. Disponible sur : https://www.federationdesdiabetiques.org/information/complications-diabete/retinopathie

32. Heurtier A, Duron F. FMPMC-PS - Endocrinologie - Niveau DCEM1 - Examen National Classant, Les complications de la microangiopathie. [consulté le 17 mars 2020]. Disponible sur : http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.23.html#ID-450

33. Brutsaert EF. Complications du diabète sucré. Troubles endocriniens et métaboliques. Édition professionnelle du Manuel MSD. [consulté le 25 janv 2020]. Disponible sur : https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/diab%C3%A8te-sucr%C3%A9-et-troubles-du-m%C3%A9tabolisme-glucidique/complications-du-diab%C3%A8te-sucr%C3%A9

34. Fédération Française des Diabétiques. Néphropathie diabétique : les complications rénales du diabète. [consulté le 8 févr 2020]. Disponible sur : https://www.federationdesdiabetiques.org/information/complications-diabete/nephropathie

35. Gariani K, de Seigneux S, Martin Y, Pechère-Bertschi A, Philippe J. Néphropathie diabétique. Revue Médicale Suisse. [consulté le 8 févr 2020]. Disponible sur : https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-330/Nephropathie-diabetique

36. Jouven X, Lemaître RN, Rea TD, Sotoodehnia N, Empana J-P, Siscovick DS. Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death. Eur Heart J 2005;26(20):2142-7

37. Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, et al Emerging Risk Factors Collaboration,. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet Lond Engl. 2010;375(9733):2215-22

38. VIDAL eVIDAL. Diabète de type 2 : suivi au long cours - Prise en charge. [consulté le 17 févr 2020]. Disponible sur : https://evidal.vidal.fr/recos/details/2747/diabete_de_type_2_suivi_au_long_cours/prise_en_charge

39. Fédération Française des Diabétiques. La neuropathie diabétique. [consulté le 8 févr 2020]. Disponible sur : https://www.federationdesdiabetiques.org/information/complications-diabete/neuropathie

40. Gastaldi G, Ruiz J, Borens O. «Pied de Charcot» : un diagnostic à ne pas manquer !. Revue Médicale Suisse. [consulté le 8 févr 2020]. Disponible sur : https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-389/Pied-de-Charcot-un-diagnostic-a-ne-pas-manquer

41. IWGDF Guidelines. International Working Group on the Diabetic Foot. 2019 Guidelines. [consulté le 6 févr 2020]. Disponible sur : https://iwgdfguidelines.org/guidelines/guidelines/

42. Cinar AB, Freeman R, Schou L. A new complementary approach for oral health and diabetes management: health coaching. Int Dent J. 2018;68(1):54-64

43. Fédération Française des Diabétiques. Complications des dents et des gencives. [consulté le 17 mars 2020]. Disponible sur : https://www.federationdesdiabetiques.org/information/complications-diabete/dents

44. VIDAL eVIDAL. Diabète de type 2 : prise en charge initiale Traitements. [consulté le 17 févr 2020]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/recos/details/1440/diabete_de_type_2_prise_en_charge_initiale/traitements#d16e970

45. Issad T. Le récepteur de l'insuline et sa régulation. Institut Cochin. [consulté le 17 févr 2020]. Disponible sur : https://www.institutcochin.fr/la-recherche/emd/equipe-postic/les-recepteurs-de-linsuline-et-de-igf1/le-recepteur-de-linsuline-et-sa-regulation-groupe

46. VIDAL eVIDAL. BYDUREON 2 mg pdre/solv p susp inj LP en stylo prérempli. [consulté le 17 févr 2020]. Disponible sur : https://evidal.vidal.fr/medicament/bydureon_2_mg_pdre_solv_p_susp_inj_lp_en_stylo_prerempli-148732-pharmacodynamie.html

47. VIDAL eVIDAL. Substances Metformine. [consulté le 17 févr 2020]. Disponible sur : https://evidal.vidal.fr/substance/details/2339/metformine.html

48. Thériaque. DIAMICRON LM 60MG CPR. Monographie spécialité. [consulté 9 févr 2020]. Disponible sur : http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=25774

49. VIDAL eVIDAL. NOVONORM 0,5 mg cp. [consulté le 17 févr 2020]. Disponible sur : https://evidal.vidal.fr/medicament/novonorm_0_5_mg_cp-12032.html

50. Thériaque. NOVONORM 0,5MG CPR. Monographie spécialité. [consulté le 9 févr 2020]. Disponible sur : http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=12174

51. VIDAL eVIDAL. GLUCOR 50 mg cp. [consulté le 17 févr 2020]. Disponible sur : https://evidal.vidal.fr/medicament/glucor_50_mg_cp-7619.html

52. Thériaque. GLUCOR 50MG CPR. Monographie spécialité. [consulté le 17 févr 2020]. Disponible sur : http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=8955

53. VIDAL eVIDAL. GALVUS 50 mg cp. [consulté le 17 févr 2020]. Disponible sur : https://evidal.vidal.fr/medicament/galvus_50_mg_cp-82757.html

54. Thériaque. GALVUS 50MG CPR. Monographie spécialité. [consulté le 12 févr 2020]. Disponible sur : http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=24533

55. Pinget M. Les inhibiteurs des SGLT2. Centre Européen d'Etude du Diabète. [consulté le 12 févr 2020]. Disponible sur : http://ceed-diabete.org/blog/les-inhibiteurs-des-sglt2/

56. The Plant List - *Passiflora incarnata* L. [consulté le 14 mars 2020]. Disponible sur : http://www.theplantlist.org/tpl1.1/record/tro-24200150

57. Ghedira K, Goetz P. *Passiflora incarnata* L.: la passiflore officinale (*Passifloraceae*). Phytothérapie. 2013;11(4):252-7

58. Plantes et botanique. Famille des *Passifloraceae*. Plantes et botanique. 2020 [consulté le 16 févr 2020]. Disponible sur : https://www.plantes-botanique.org/famille_passifloraceae

59. Committee for Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Passiflora incarnata* L., March 2014. [consulté le 14 mars 2020] EMA/HMPC/669738/2013. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-passiflora-incarnata-l-herba_en.pdf

60. TRAMIL. *Passiflora edulis* [consulté le 18 mars 2020]. Disponible sur : http://www.tramil.net/fr/plant/passiflora-edulis

61. Miroddi M, Calapai G, Navarra M, Minciullo PL, Gangemi S. *Passiflora incarnata* L.: Ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. J Ethnopharmacol. 2013;150(3):791-804

62. Grundmann O, Wang J, McGregor GP, Butterweck V. Anxiolytic activity of a phytochemically characterized *Passiflora incarnata* extract is mediated via the GABAergic system. Planta Med. 2008;74(15):1769-73

63. Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM). *Passiflora incarnata* pour préparations homéopathiques, Pharmacopée française 2007. [consulté le 8 févr 2020]. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6c3a474a4b1ad27edc39fd7c20359b07.pdf

64. EurekaSanté par VIDAL. Passiflore. [consulté le 15 févr 2020]. Disponible sur : https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/passiflore-passiflora-incarnata.html

65. VIDAL eVIDAL. Arkogelules Passiflore gél. [consulté le 18 mars 2020]. Disponible sur : https://evidal.vidal.fr/medicament/arkogelules_passiflore_gel-1391.html

66. VIDAL eVIDAL. Euphytose cp enr. [consulté le 18 mars 2020]. Disponible sur : https://evidal.vidal.fr/medicament/euphytose_cp_enr-6467.html

67. Nassiri-Asl M, Shariati-Rad S, Zamansoltani F. Anticonvulsant effects of aerial parts of *Passiflora incarnata* extract in mice: involvement of benzodiazepine and opioid receptors. BMC Complement Altern Med. 2007;7(1):26

68. Pharmacopée Européenne 10.0. Passiflore (*Passiflorae herba*)

69. Ghedira K, Goetz P, Le Jeune R. Matière médicale pratique. Phytothérapie. 2012;10(1):38-43

70. Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Evaluation of Central Nervous System Effects of *Passiflora incarnata* in Experimental Animals. Pharm Biol. 2003;41(2):87-91

71. Fisher AA, Purcell P, Le Couteur DG. Toxicity of *Passiflora incarnata* L. J Toxicol Clin Toxicol. 2000;38(1):63-6

72. Gupta RK, Kumar D, Chaudhary AK, Maithani M, Singh R. Antidiabetic activity of *Passiflora incarnata* Linn. in streptozotocin-induced diabetes in mice. J Ethnopharmacol. 2012;139(3):801-6

73. VIDAL. Streptozocine. [consulté le 15 févr 2020]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/substances/3363/streptozocine/

74. Callaway JC, McKenna DJ, Grob CS, Brito GS, Raymon LP, Poland RE, et al. Pharmacokinetics of Hoasca alkaloids in healthy humans. J Ethnopharmacol. 1999;65(3):243-56

75. Dakic V, Maciel R de M, Drummond H, Nascimento JM, Trindade P, Rehen SK. Harmine stimulates proliferation of human neural progenitors. PeerJ. 2016;4:e2727

76. National Center for Biotechnology Information (NCBI). Harmalol. [consulté le 14 mars 2020]. Disponible sur : https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3565

77. Blanpain C. Importance de la voie de signalisation Wnt/β-caténine dans l'identité, l'activation et la différenciation des cellules souches épidermiques. médecine/sciences. 1 2007;23(1):34-6

78. Waki H, Park KW, Mitro N, Pei L, Damoiseaux R, Wilpitz DC, et al. The small molecule harmine is an antidiabetic cell-type-specific regulator of PPARgamma expression. Cell Metab. 2007;5(5):357-70

79. Yamauchi T, Waki H, Kamon J, Murakami K, Motojima K, Komeda K, et al. Inhibition of RXR and PPARγ ameliorates diet-induced obesity and type 2 diabetes. J Clin Invest. 1 2001;108(7):1001-13

80. Lee C-H, Olson P, Hevener A, Mehl I, Chong L-W, Olefsky JM, et al. PPARdelta regulates glucose metabolism and insulin sensitivity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(9):3444-9

81. Wang P, Alvarez-Perez J-C, Felsenfeld DP, Liu H, Sivendran S, Bender A, et al. A high-throughput chemical screen reveals that harmine-mediated inhibition of DYRK1A increases human pancreatic beta cell replication. Nat Med. 2015;21(4):383-8.

82. Kahn M. Can we safely target the WNT pathway? Nat Rev Drug Discov. 2014;13(7):513-32

83. Choo CY, Sulong NY, Man F, Wong TW. Vitexin and isovitexin from the leaves of *Ficus deltoidea* with in-vivo α-glucosidase inhibition. J Ethnopharmacol. 2012;142(3):776-81

84. He M, Min JW, Kong WL, He XH, Li JX, Peng BW. A review on the pharmacological effects of vitexin and isovitexin. Fitoterapia 2016;115:74-85

85. De Faveri A, De Faveri R, Broering MF, Bousfield IT, Goss MJ, Muller SP, et al. Effects of passion fruit peel flour *(Passiflora edulis f. flavicarpa* O. Deg.) in cafeteria diet-induced metabolic disorders. J Ethnopharmacol. 2019;250:112482

86. Desmarchelier C. Effets de régimes hyperlipidique et cafeteria sur le développement de l'obésité et ses désordres associés chez la souris [phdthesis]. AgroParisTech; 2010 [cité 15 mars 2020]. Disponible sur : https://pastel.archives-ouvertes.fr/pastel-00601961

87. Lin HV, Frassetto A, Kowalik EJ, Nawrocki AR, Lu MM, Kosinski JR, et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. PloS One. 2012;7(4):e35240

88. De Vadder F, Mithieux G. Les fibres alimentaires induisent des bénéfices métaboliques via l'activation de la néoglucogenèse intestinale. Obésité. 2014;9(4):280-5