الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université Mouloud Mammeri
FACULTE DE MEDECINE
TIZI OUZOU

جامعة مولود معمري
كلية الطب
تيزي وزو

ⵜⴰⵙⴷⴰⵡⵉⵜ ⵎⵓⵍⵓⴷ ⵎⵎⵔⵉ ⵜⵉⵣⵉ ⵡⵣⵓ

Département de Pharmacie
N° D'ORDRE : DP / 002 / 2017

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

Présenté et soutenu publiquement

Le 09 Juillet 2017

En vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Thème :

Profil biochimique du diabétique de type 2 de la région de Tizi-Ouzou

Réalisé par :

M^elle^ TIMHADJELT Amina **M^elle^ TIGHREMT Hanane**

Encadrées par :

M. CHIBAH Ammar

Membres du jury :

D^r^ TOUDERT A.	Assistant en immunologie, CHU-TO	Président
D^r^ DAHMANI D.	MAHU, Faculté de Médecine, UMMTO	Examinatrice
D^r^ SAOUDI Z.	Assistante en endocrinologie, CHU-TO	Examinatrice

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2016/2017

Remerciements

Nous remercions tout d'abord le bon Dieu, le tout puissant, de nous avoir illuminé et ouvert les portes de savoir, et de nous avoir donné la volonté et le courage d'élaborer ce travail.

Nous tenons surtout à remercier notre encadreur Monsieur CHIBAH A., Maître-assistant en Biochimie à l'université de Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou pour nous avoir guidées tout au long de ce travail et pour avoir fait preuve de patience à notre égard. Nous le remercions pour ses conseils, sa grande disponibilité et pour la confiance qu'il nous a accordée.

Nous exprimons nos profonds remerciements à Monsieur MEHNI M.E.H., Maitre-assistant hospitalo-universitaire en Biochimie à l'UMM-TO pour son aide apportée.

Nous remercions grandement Madame DAHMANI D., Maitre Assistante hospitalo-universitaire en Biochimie à l'UMM-TO et chef de service de Biochimie au CHU de Tizi-Ouzou pour nous avoir ouvert les portes du laboratoire et pour avoir accepté d'évaluer ce travail.

Nos sincères remerciements s'adressent également à Madame SAOUDI Z., Assistante en endocrinologie au CHU-TO pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que nous fait Monsieur TOUDERT A., Assistant en Immunologie au CHU de Tizi-Ouzou en acceptant de présider le jury de ce mémoire.

Nos remerciements vont également au Professeur TIBICHE et D^{r} SAIDI pour leurs explications apportées.

Nous tenons également à exprimer notre reconnaissance et gratitude envers Monsieur MAMOU M., Chef de département de Pharmacie à la faculté de médecine de Tizi-Ouzou, pour les efforts fournies afin de nous garantir une formation de qualité.

Merci à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

Dédicaces

Je dédie ce travail

A mes chers parents qui m'ont encouragé à être ce que je suis.

A mes chers frères et sœurs qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage, et de générosité.

A ma chère binôme Amina.
A mes chers amies : Lynda, Nina, Saliha, nabila, Ouerda, lydia.
Ainsi qu'à toute la promotion 2017.

A tous ceux que j'aime, ceux qui m'aiment et me respectent de près ou de loin.

Enfin mon plus profond respect va tout droit à mes aimables professeurs dans tous les cycles de ma scolarité qui mon éclairé la voie du savoir.

HANANE

Dédicaces

Je dédie ce travail

A mes chers parents pour le soutien et l'amour qu'ils m'ont toujours apportés.

A ma sœur et ma meilleure Amel qui a toujours su me tendre la main et me secourir quand je me croyais perdue et à son petit ange Amnay.

A mes frères Amine et Anis.

A mes grands parents chéris, à ma tante Fadhila.

A ma chère binôme Hanane.

A tous mes amis.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail

AMINA

SOMMAIRE

- **INTRODUCTION GENERALE**…….....01

Première partie :SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I : Glucides

1. Rôles biologiques…….....02
2. L'homéostasie glucidique……...02
2.1. Organes et tissus impliqués…….....03
2.1.1. Intestin……...03
2.1.2. Foie…….....04
2.1.3. Tissus adipeux……...04
2.1.4. Muscle……...05
2.1.5. Cerveau…….....05
2.1.6. Pancréas…….....05
3. Insuline…….....06
3.1. Structure…….....06
3.2. Synthèse…….....06
3.3. Libération……07
3.4. Mode d'action de l'insuline…….....08
3.5. Rôle de l'insuline dans les métabolismes…….....09
3.5.1. Insuline et métabolisme glucidique…….....10
3.5.2. Insuline et métabolisme lipidique…….……10
3.5.3. Insuline et métabolisme protidique…….....10

Chapitre II : Lipides

1. Rôles en biologie…… 11
2. Les lipides circulants…….....11
2.1. Les acides gras……...11
2.2. Les triglycérides…….....12
2.3. Les phospholipides…….....13
2.4. Le cholestérol…….....14
3. Les lipoprotéines……..…15
3.1. Classification des lipoprotéines……..…...16

3.1.1. Classification en fonction de la densité……16
3.1.2. Classification en fonction de la composition en apoliporéteines……..16
3.1.3. Autres classifications……17
3.2. Métabolisme des lipoprotéines……17
3.2.1. Voie exogène : métabolisme des chylomicrons……18
3.2.2. Voie endogène……...19
3.2.2.1. Métabolisme des VLDL……19
3.2.2.2. Métabolisme des LDL……....20
3.2.3. Voie de retour ou voie inverse : métabolisme des HDL……....21
4. Rôle de l'insuline dans le métabolisme des lipoprotéines……...21

Chapitre III : Pathologie diabétique

1. Définition, outils diagnostiques……...23
2. Epidémiologie……..24
3. Classification……...…25
3.1. Le diabète de type 1……..25
3.2. Le diabète de type 2……..25
3.3. Le diabète gestationnel……27
3.4. Autres types de diabète……27
4. facteurs de risques du diabète……..27
4.1. L'âge……27
4.2. Facteur de risque génétique ……27
4.3.L'obésité……28
4.4. Le statut socio-économique……28
5. Syndrome métabolique……....28
6. Voies de toxicité du glucose…….....29
6.1.Voie des polyols…….....30
6.2. Les produits avancés de la glycation (AGE ou advancedglycation End-products)……..30
6.2.1. La glycation et formation de l'HbA1c……...31
6.2.1.1. Rappel sur l'hémoglobine……...31
6.2.1.2. Formation de l'HbA1c……....31
6.2.2. La glycoxydation ou auto-oxydation du glucose……...32
6.3.Voie des hexosamines……...33
6.4. Voie de la protéine kinase C(PKC)……..33
7. Complications du diabète……...34

7.1. Les complications métaboliques aigues du diabète…….. .34
7.1.1. L'hypoglycémie……...34
7.1.2. Le coma acidocétosique……...34
7.1.3. Le coma hyperosmolaire……..35
7.1.4. Le coma avec acidose lactique……. ……..35
7.2. Les complications chroniques…… 36
7.2.1. La macroangiopathie diabétique……..36
7.2.2. La microangiopathie diabétique……...38
7.2.2.1. La rétinopathie diabétique……38
7.2.2.2. La néphropathie diabétique……...39
7.2.2.3. La neuropathie diabétique……39
7.2.2.4. Le pied diabétique……40
7.2.3. Complications intercurrentes……....40
8. Anomalies lipidiques au cours du diabète……..41
8.1. Anomalies quantitatives……..41
8.2. Anomalies qualitatives…….....41
8.2.1. Structure des lipoprotéines……. .41
8.2.2. Glycation…….....42
8.2.3. Peroxydation…….....42
8. Bilans d'exploration en diabétologie……..42
8.1. Dosage de l'HbA1c……..42
8.1.2. Avantages du dosage de l'HbA1c……43
8.1.3. Inconvénients du dosage de l'HbA1c…….…..43
8.1.3.1. Inconvénients liés à l'environnement et à des situations particulières……..….43
8.1.3.2. Inconvénients liés aux globules rouges et l'hémoglobine…….....43
8.2. Bilan lipidique en diabétologie……....44
8.3. Dosage de la microalbuminurie…….…..44
9. Prise en charge du diabète et de ses complications…….....45
9.1. Règles hygiéno-diététiques……..45
9.2. Traitement médicamenteux de l'hyperglycémie……..45
9.2.1. Diabète de type 1……...45
9.2.2. Diabète de type 2……...46
9.2.2.1. Les médicaments de l'insulinorésistance……..….46
9.2.2.1.1. Les biguanides…….....46

9.2.2.1.2. Les glitazones (thiazolidinediones)……46
9.2.2.2. Les insulinosécréteurs……47
9.2.2.2.1. Les sulfamides hypoglycémiants……47
9.2.2.2.2. Les glinides……47
9.2.2.3. Inhibiteurs des alphaglucosidases……47
9.2.2.4. L'insuline……47
9.3. Traitement de l'hypertension artérielle associé au diabète……47
9.4. Traitement de la dyslipidémie diabétique……48
9.5. Education du patient……48
9.6. Surveillance……49

Deuxième partie : PARTIE PRATIQUE

Chapitre I : matériels et méthode

1. Population de l'étude……50
1.1. Type, contexte et durée de l'étude……50
1.2. Population de l'étude……50
1.3. Critère d'inclusion……50
1.4. Critères d'exclusion……50
2. Matériels……50
2.1. Echantillons de sang……50
2.2. Echantillons d'urine ……50
2.3. Appareillage……50
2.4. Petit matériel……52
3. Méthodes……52
3.1. Recueil des données……52
3.2. Analyses biochimiques……52
3.2.1. Dosage de l'HbA1c……52
3.2.2. Dosage du glucose……53
3.2.3. Dosage du cholestérol total……53
3.2.4. Dosage des triglycérides……54
3.2.5. Dosage des HDL……55
3.2.6. Dosage des LDL……55
3.2.7. Dosage de la microalbuminurie……55

3.3. Méthodes d'analyse statistique……..……..….56
3.3.1. Définition des variables utilisées…….… 56
3.3.1.1. Variables qualitatives……..……...56
3.3.1.2. Variables quantitatives……..……... 56
3.3.2. Testes statistiques…….…….56

Chapitre II : résultats et discussion

1. Résultats…….…....57
1.1. Caractérisation de l'échantillon…….…...57
1.1.1. Répartition des patients selon le sexe……....57
1.1.2. Répartition des patients selon l'âge……...57
1.1.3. Répartition des patients selon l'indice de masse corporel……..…….…....58
1.1.4. Répartition des femmes et des hommes selon l'indice de masse corporel…….…...59
1.1.5. Répartition des patients selon l'ancienneté du diabète…….….....60
1.1.6. Répartition des patients selon l'âge de la survenue du diabète…….....61
1.1.7. Répartition des patients selon la présence ou non d'hypertension artérielle…….....62
1.1.8. Répartition des femmes selon la présence ou non d'hypertension artérielle……..…63
1.1.9. Répartition des hommes selon la présence ou non d'hypertension artérielle……63
1.1.10. Répartition des patients selon la présence ou non d'insuffisance rénale.....64
1.1.11. Répartition des patients selon la présence ou non du diabète familial…….....64
1.1.12. Répartition des patients selon la prise ou non de traitement hypolipémiant et antidiabétique……. …….…..64
1.2. Analyses biochimiques……..…….…..65
1.2.1. Variation du taux de l'hémoglobine glyquée (HbA_1c) chez les patients…….…….…...65
1.2.2. Valeur moyenne de l'HbA_1C selon les tranches d'âge……..66
1.2.3. Variation du taux de glycémie à jeun chez les patients…….....67
1.2.4. Variation de la moyenne de glycémie à jeun selon les tranches d'âge……..…67
1.2.5. Variation du taux de la microalbuminurie chez les patients…….....68
1.2.6. Variation du taux de l'HbA1c chez les patients qui ont une microalbuminurie normale…….……....69
1.2.7. Variation du taux de l'HbA_1c chez les diabétiques qui ont une microalbuminurie pathologique……....…....70
1.2.8. Variation du taux des triglycérides chez les patients …..……..…71
1.2.9. Variation du taux de LDL chez les patients…….…..71
1.2.10. Variation du taux de HDL chez les patients…….....72

1.2.10.1. Variation du taux de HDL chez les hommes……...…72
1.2.10.2. Variation du taux de HDL chez les femmes……73
1.2.11. Variation du taux de cholestérol total (CT) chez les patients ……..…..73
1.3. Corrélation entre les différents paramètres…….....74
1.3.1. Corrélation entre l'HbA_1c et le taux des lipides……..……...74
1.3.1.1. Corrélation entre l'HbA_1c et le taux des HDL…….....…74
1.3.1.2. Corrélation entre l'HbA_1c et le taux des LDL…….…….…….....75
1.3.1.3. Corrélation entre l'HbA_1c et le taux du CT total…….…….....75
1.3.1.4. Corrélation entre l'HbA_1c et le taux des triglycérides…..…….…..…….76
1.3.2. Corrélation entre la glycémie à jeun et HbA_1c…….…….…….....76
2. Discussion…….…….....77
2.1. Biais et limites de l'étude …….…….....77
2.2. Profil des diabétiques de type 2…….……...….....77
- CONCLUSION…….…….....83
- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES…….…….....84
- ANNEXES

Liste des abréviations

ACAT : AcylcoA Cholestérol AcylTransférase

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ADP : Adénosine Di-Phosphate

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

AGE: Advanced Glycation End-products

AG: Acide Gras

AMPc : Adénosine Mono Phosphate Cyclique

APO : Apoprotéine

ARA II : Antagonistes du Récepteur de l'Angiotensine II

ARNm: Acide Ribonucléique Messager

ATP: Adénosine Tri-Phosphate

AVC: Accident vasculaire cérébral

BMI : Body Mass Index

CETP : Protéine de Transfert des Esters de Cholestérol

CL : Cholestérol Libre

CM : Chylomicrons

CT : Cholestérol Total

DAG : DiAcylGlycerol

ECG : Electrocardiogramme

EC : Ecart type

EDTA : Ethylène Diamine Tétraacetique

EE : EthinylEstradiol

eNOS : Endothelial Nitric Oxide Synthase

FID : Fédération Internationale du Diabète

Hb : Hémoglobine

HbA_1c : hémoglobine glyquée

HDAOS : N-(2-hydroxy-3-sulfopropyl)-3,5-diméthoxyaniline

HDL : High – Density Lypoprotein

HGPO : HyperGlycémie Provoquée par voie Orale

HPLC : Chromatographie Liquide à Haute Performance

HTA: Hypertension Artérielle

IDL : Intermediate-density lipoproteins

IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

IMC : Indice de Masse Corporel

IRS: Insulin Receptor Substrat.

GAD : Glutamate Décarboxylase

GFAT : Glutamine Fructose 6-Phosphate AminoTransférase

GOD : Glucose Oxydase

GSH : Glutathion

LCAT : Lécithine cholestérol acyltransférase

LH : Lipase Hépatique

LDL : Low Density Lipoproteins

LPL : Lipoprotéine Lipase

LRT : Lipoprotéines Riches en Triglycérides

NAD : Nicotinamide Adenine Dinucleotide

NADH : Nicotinamide Adenine Dinucleotide réduit

NADP : Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate

NADPH : Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate réduit

ND : Neuropathie Diabétique.

NFkB : Nuclear Factor-kappa B

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

O-GlcNac : O-N-acétylglucosaminylation

PEG : PolyEthylène Glycol

PKC : Protéine kinase C

PL: Phospholipide

RE: Réticulum Endoplasmique

RTK : Récepteur à activité Tyrosine Kinase

ROS : Espèces réactives de l'oxygène

SAT: Sérologie Anti-Tétanique

UDP-GlcNac : Uridine Diphosphate N-AcétylGlucosamine

VAT: Vaccin Anatoxine Tetanique

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine

VLDL: Very-Low Density Lypoprotein

TG: Triglycéride.

TGF: Transforming Growth Factor

TTG: Test de Tolérance au Glucose

Index

Liste des figures

Figure 1 : vue d'ensemble de la régulation de la glycémie……...03

Figure 2 : rôle du tissu adipeux dans le stockage de l'énergie……04

Figure 3 : structure du pancréas……...05

Figure 4 : structure de l'insuline……..06

Figure 5 : transcription et traduction de l'insuline……...07

Figure 6 : voie de déclenchement de la sécrétion d'insuline……...08

Figure 7 : rôle de l'insuline dans les métabolismes…….09

Figure 8 : la réaction d'estérification…….…..12

Figure 9 : structure d'un phospholipide……...13

Figure 10 : structure du cholestérol…….14

Figure 11 : structure d'une lipoprotéine……...15

Figure 12 : métabolisme des lipoprotéines……..18

Figure 13 : principaux sites d'action de l'insuline dans le métabolisme des lipides……...22

Figure 14 : physiopathologie du diabète de type 2……..26

Figure 15 : voies de toxicité du glucose……...29

Figure 16 : voie des polyols…….30

Figure 17 : étapes de la glycation……32

Figure 18 : voie de la PKC dans le cadre de la pathologie diabétique……34

Figure 19 : complications chroniques du diabète……...….36

Figure 20 : plaque d'athérome……...…..38

Figure 21 : rétinopathie diabétique……..38

Figure 22 : intrication entre neuropathie et plaie diabétique……...40

Figure 23 : schéma basal/bolus physiologique de l'insuline……...46

Figure 24 : Appareil ADVIA 1800…….……51

Figure 25 : appareil BIO-RAD, D-10…… .51
Figure 26 : répartition des patients diabétiques selon le sexe……..…57
Figure 27 : Répartition des patients diabétiques selon l'âge…….....58
Figure 28 : répartition des malades selon les valeurs de l'IMC…….……..59
Figure 29 : répartition des femmes selon l'indice de masse corporel……..…60
Figure 30 : répartition des hommes selon l'indice de masse corporel……60
Figure 31 : répartition des malades selon l'ancienneté du diabète……..61
Figure 32 : répartition des patients selon l'âge de survenue du diabète……..…...62
Figure 33 : répartition des patients selon la présence ou non d'hypertension artérielle…..….62
Figure 34 : répartition des femmes selon la présence ou non d'hypertension artérielle……..…63
Figure 35 : répartition des hommes selon la présence ou non d hypertension artérielle ……..…..63
Figure 36: répartition des patients selon la présence ou non d'insuffisance rénale……....64
Figure 37 : répartition des patients selon la présence ou non du diabète familial……..64
Figure 38 : répartition des patients selon la prise ou non de traitement hypolipémiant et antidiabétique…….……65
Figure 39 : variation du taux de l'HbA1c chez les patients…..……...…65
.
Figure 40 : variation de la moyenne de l'HbA1c selon les tranches d'âge……..…66
Figure 41 : variation du taux de glycémie chez les patients ……...…67
Figure 42 : variation de la moyenne de glycémie selon les tranches d'âge…….……68
Figure 43 : variation du taux de microalbumunirie chez les patients…..……..…69
Figure 44 : variation du taux de l'HbA1c chez les diabétiques qui ont une microalbuminurie normale……..70
Figure 45 : Variation du taux de l'HbA1c chez les diabétiques qui ont une microalbuminurie Pathologique……..70
Figure 46 : variation du taux des triglycérides chez les patients…..……71
Figure 47 : variation du taux de LDL chez les patients……...…72
Figure 48 : Variation du taux de HDL chez les hommes…….……72

Figure 49 : Variation du taux de HDL chez les femmes…….…….73

Figure 50 : Variation du taux de cholestérol total (CT) chez les patients…….…….…..74

Figure 51 : corrélation entre HbA1c et le taux de HDL……...74

Figure 52 : corrélation entre HbA1c et le taux LDL……75

Figure 53 : corrélation entre HbA1c et le taux de CT……..……..**.....**75

Figure 54 : corrélation entre HbA1c et le taux des TG……...…….…….**...**76

Figure 55 : corrélation entre la glycémie à jeun et l'HbA_1c……..**...**…...…….**....**76

Liste des tableaux

Tableau 1: les transporteurs du glucose……...…09

Tableau 2 : classification des lipoprotéines en fonction de la densité……..…16

Tableau 3 : propriétés physicochimiques et fonctions des lipoprotéines……....17

Tableau 4 : critères de diagnostic du diabète……...…24

Tableau 5 : principales caractéristiques des diabètes de type1 et type 2…….26

Tableau 6 : principales anomalies des lipoprotéines au cours du diabète de type 2…….....42

Tableau7 : répartition des patients selon l'âge……...……....….58

Tableau 8 : répartition des malades selon les valeurs de l'IMC……...…58

Tableau 9 : répartition des femmes et hommes selon les valeurs de l'IMC……59

Tableau 10 répartition des malades selon l'ancienneté du diabète……...…60

Tableau 11 : répartition des patients selon l'âge de survenue du diabète……...….61

Tableau 12 : variation du taux de l'HbA1c chez les patients…….65

Tableau 13 : variation de la moyenne de l'HbA1c selon les tranches d'âge……...66

Tableau 14 : variation du taux de la glycémie à jeun chez les patients…..…….….65

Tableau 15 : variation de la moyenne de la glycémie à jeun selon les tranches d'âge……...67

Tableau 16 : variation du taux de microalbumunurie chez les patients……..…….68

Tableau 17 : variation du taux de l'HbA1c chez les patients qui ont une microalbuminurie normale……...…….…69

Tableau 18 : Variation du taux de l'HbA1c chez les patients qui ont une microalbuminurie pathologique……..70

Tableau 19 : variation du taux des triglycérides chez les patients …….…..…71

Tableau 20 : variation du taux de LDL chez les patients……....71

Tableau 21 : variation du taux de HDL chez les hommes……..……72

Tableau 22 : variation du taux de HDL chez les femmes……73

Tableau 23 : Variation du taux de cholestérol total (CT) chez les patients…….…73

Le diabète doit être considéré aujourd'hui, comme une priorité sanitaire mondiale. La Fédération Internationale du Diabète parle de ''véritable pandémie'' de diabète dans le monde à cause de ses effets néfastes sur la santé et l'économie.

La prévalence de cette maladie est importante et en constante augmentation. L'OMS estimait près de 422 millions de diabétiques dans le monde en 2014 et prévoit que ce chiffre passerait à 522 millions en 2030.

L'essentiel de cette augmentation se produira dans les pays en développement, et sera dû à l'accroissement démographique, au vieillissement de la population, à des régimes alimentaires déséquilibrés, à l'obésité et à un mode de vie sédentaire.

La compréhension de la physiopathologie de cette maladie et l'identification précoce des sujets à risque, permettraient de limiter sa progression et retarder son évolution.

Le diabète sucré est accompagné d'une perturbation des métabolismes glucidique, lipidique et protéique, et de l'élévation dans le sang de certains marqueurs tel que l'hémoglobine glyquée (HbA_1c). Il aboutit à des complications sévères aiguës ou chroniques. Ces complications vont de pair avec une morbidité (sur les plans physique et psychosocial) et une mortalité importantes.

Comment varient donc les différents paramètres biochimiques chez le diabétique ? Quels sont parmi ces derniers, ceux qui déterminent l'équilibre du diabète et ceux qui renseignent sur ses complications ?

Nous essayerons au cours de ce travail d'étudier principalement le profil biochimique du diabétique de type 2 dans la région de Tizi-Ouzou, d'évaluer son équilibre glycémique et de montrer l'existence éventuelle de relations entre les différents paramètres étudiés.

Les glucides (ou encore sucres, hydrates de carbone, ou oses) représentent, l'une des quatre principales classes de biomolécules avec les protéines, les acides nucléiques et les lipides. Les glucides sont des composés aldéhydiques ou cétoniques, possédant de multiples groupes hydroxyle. Ils constituent la plus grande partie de la matière organique de la terre en raison de leurs nombreux rôles dans toutes les formes de vie [1].

1. Rôles biologiques

Les glucides sont des composés naturels largement répandus chez tous les êtres vivants :

- Soit comme éléments de structure : cellulose des végétaux, chitine des invertébrés, ou polysaccharides des parois ectoplasmiques des bactéries ;
- Soit comme réserves énergétiques : glycogènes des animaux ;
- Soit comme composants de métabolites fondamentaux : glucides qui entrent dans la constitution des acides nucléiques et des coenzymes.

Au cours des dernières années, leur rôle en biologie s'est considérablement accru. On sait alors qu'ils sont directement impliqués dans les signaux de reconnaissance intracellulaires, dans les mécanismes de la différenciation, dans l'expression et dans la réception des déterminants antigéniques [2].

2. L'homéostasie glucidique

Tout organisme requiert en permanence de l'énergie pour maintenir ses fonctions vitales. Face à cette nécessité et pour pallier l'apport discontinu de substrats énergétiques, de nombreux mécanismes de régulation sont mis en jeu pour assurer soit la métabolisation immédiate des substrats soit leur stockage en vue d'une utilisation future. L'ensemble de ces fins mécanismes de gestion des substrats est regroupé sous le terme d'homéostasie énergétique [3].

Parmi les principales sources d'énergie pour un organisme (glucides, lipides et protéines), le glucose est la molécule énergétique la plus utilisée dans les conditions physiologiques du fait de sa disponibilité immédiate. Toutefois, la glycémie doit être maintenue dans des limites strictes afin de ne pas mettre l'intégrité de l'organisme en péril. Pour cela, il existe tout un ensemble de mécanismes capables de contribuer à cet équilibre. Cet ensemble porte le nom d'homéostasie glucidique. Ainsi, il existe des mécanismes permettant d'oxyder le glucose afin de produire de l'adénosine triphosphate (ATP), molécule fournissant l'énergie nécessaire aux réactions métaboliques. Dans les périodes postprandiales, c'est-à-dire au cours de l'élévation de la glycémie suivant une prise alimentaire, d'autres processus biochimiques permettent le stockage du glucose sous diverses formes en vue de son utilisation ultérieure. Enfin, dans le cas d'un

jeûne, lorsque le glucose circulant tend à diminuer, l'ensemble des stocks auparavant crées vont être mobilisés et utilisés. Si ce jeûne se poursuit, l'organisme est alors capable de mettre en jeu des mécanismes permettant d'utiliser d'autres substrats afin de produire de novo du glucose (néoglucogenèse) et ainsi palier aux carences du moment [3, 4].

2.1. Organes et tissus impliqués

Le maintien de l'homéostasie glucidique est rendu possible par de nombreux systèmes de communication établis entre les organes impliqués (figure 1).

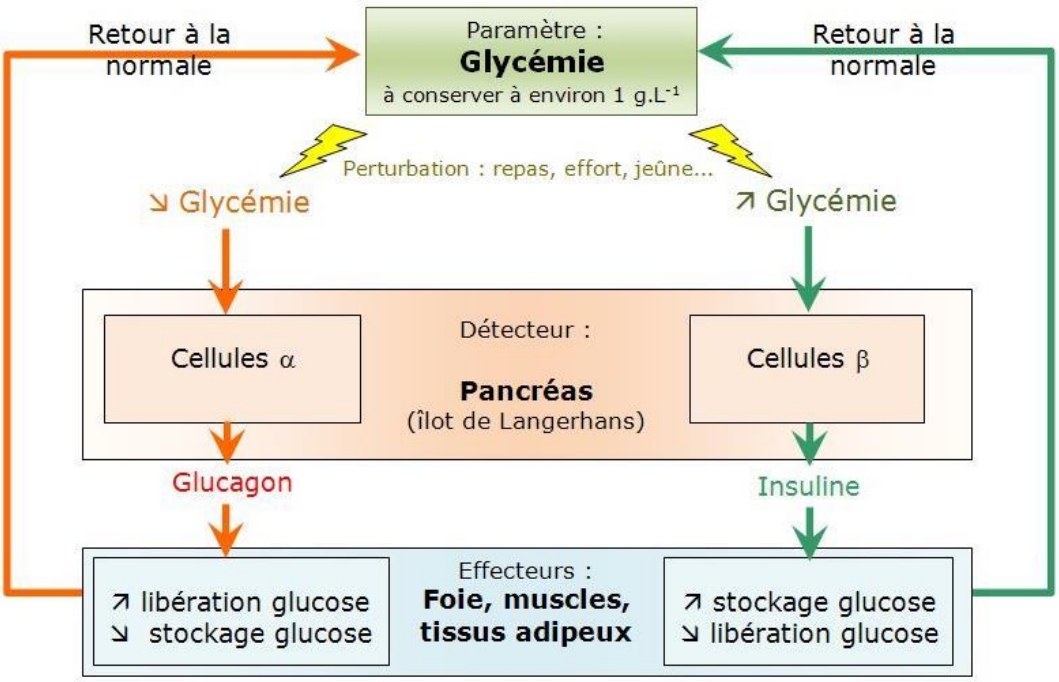


Figure 1 : vue d'ensemble de la régulation de la glycémie [3].

2.1.1. Intestin

L'intestin est extrêmement important puisque c'est à ce niveau que sont absorbés, après une prise alimentaire, les substrats énergétiques ou leurs précurseurs qui seront par la suite utilisés par l'organisme. A ce titre, cet organe possède donc un grand nombre de senseurs métaboliques et un fort pouvoir sécrétoire qui lui permettent de signaler aux autres organes l'arrivée de molécules énergétiques telles que le glucose dans l'organisme. L'intestin est notamment en communication avec le foie, qui reçoit le glucose absorbé par l'intestin via la veine porte hépatique [3].

2.1.2. Foie

Le foie possède ce rôle unique dans l'organisme de pouvoir assurer, dans toutes les circonstances, la fourniture de glucose suivants les besoins. En fait, le foie est capable :

- D'absorber le glucose apporté par la circulation porte et de stocker le glucose en excès sous forme de glycogène (glycogénogenèse) ;
- De transformer un certain nombre de substrats non glucidiques en glucose (néoglucogenèse) en particulier les acides aminés et le glycérol ;
- De mobiliser du glucose à partir du glycogène (glycogénolyse) ;
- De libérer le glucose dans la circulation.

Bien entendu, le foie utilise également le glucose pour ses propres besoins soit dans le cycle général de la glycolyse, soit en s'orientant vers la lipidosynthèse [5].

2.1.3. Tissus adipeux

Le tissu adipeux est également capable de créer des réserves énergétiques, en partie par la transformation du glucose (Figure 2). On distingue en réalité deux types de tissus adipeux : le tissu adipeux brun et le tissu adipeux blanc. Le tissu adipeux brun a pour principal rôle de participer à la régulation de la température corporelle par le phénomène de thermogénèse. Son implication dans la régulation de l'homéostasie énergétique a longtemps été considéré comme peu importante. Le tissu adipeux blanc est, quant à lui, le plus abondant et constitue l'organe premier de stockage des lipides [3, 6].

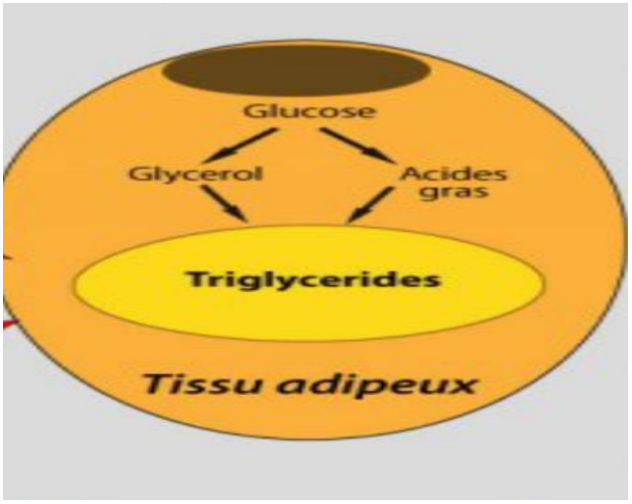


Figure 2 : rôle du tissu adipeux dans le stockage de l'énergie [6].

2.1.4. Muscle

Les muscles participent également à la régulation de l'homéostasie glucidique du fait de leur part quantitative en termes de poids de l'organisme ainsi que de leur sensibilité à l'insuline.

A l'état basal, le muscle est un faible consommateur de glucose via le transporteur GLUT-1. Lors de l'imprégnation en insuline, le muscle augmente sa captation de glucose grâce à la translocation des transporteurs de glucose GLUT-4 du cytoplasme vers la membrane. Ceci permet au muscle de capter le glucose circulant afin de l'oxyder et de le stocker sous forme de glycogène [3, 4].

2.1.5. Cerveau

Le cerveau est quasiment exclusivement dépendant du glucose, seul glucide qui passe du sang vers le cerveau. Les neurones en ont besoin continuellement, tout comme l'oxygène.

On estime qu'un cerveau adulte consomme environ 140 grammes de glucose par jour, ce qui représente jusqu'à la moitié du total des glucides alimentaires que l'on ingère [7].

2.1.6. Pancréas

Le pancréas participe à la régulation de l'homéostasie glucidique par la sécrétion d'hormones telles que l'insuline ou le glucagon par les îlots de Langerhans. Ceux-ci comprennent 4 types cellulaires, plus ou moins nombreux. Ainsi, les plus représentées (65 à 80 %) sont les cellules β, responsables de la production de l'insuline. Viennent ensuite les cellules α (15 à 20 %), qui produisent le glucagon. Enfin, on trouve aussi en forte minorité les cellules delta qui produisent la somatostatine (3 à 5 %) et les cellules F qui sécrètent le peptide pancréatique (moins de 1 %) [3, 8, 9] (Figure 3).

La production de ces hormones va permettre de stocker le glucose ou, à l'inverse, d'utiliser les stocks existants en fonction de l'état métabolique de l'organisme [3].

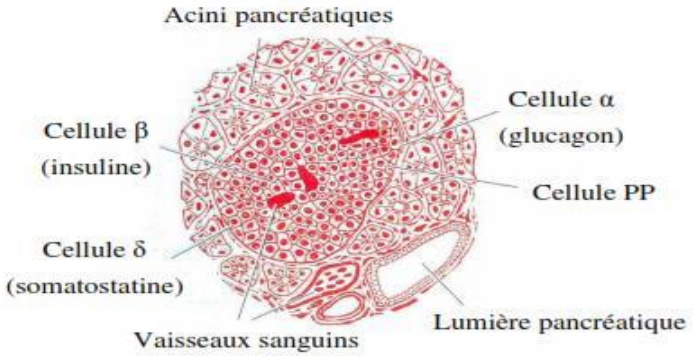


Figure 3 : structure du pancréas [9].

3. Insuline

L'insuline participe au contrôle du métabolisme énergétique, en particulier celui du glucose. C'est la seule hormone hypoglycémiante. Sa production et sa sécrétion par les cellules β du pancréas endocrine sont étroitement contrôlées [10, 11].

3.1. Structure

L'insuline est un peptide de 51 acides aminés qui se compose de deux chaînes polypeptidique, la chaîne A (21 acides aminés) et la chaîne B (30 acides aminés), réunies par deux ponts disulfures qui relient les cystéines A7 et A20 de la chaine A à leur homologues B7 et B19 de la chaîne B [5] (Figure 4).

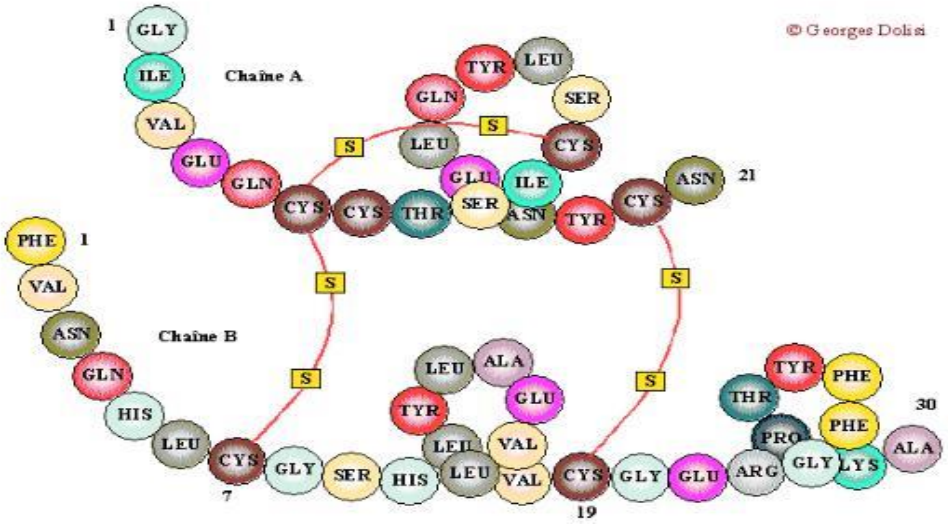


Figure 4 : structure de l'insuline [12].

3.2. Synthèse

L'insuline est synthétisée par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas sous forme de pré-proinsuline inactive. Chez l'homme, elle est codée par un gène se trouvant sur le chromosome 11. Après la transcription en ARNm du gène codant la pré-proinsuline, l'ARNm est exporté du noyau vers le cytoplasme pour atteindre les ribosomes se trouvant à la surface du réticulum endoplasmique (RE). La traduction de la pré-proinsuline se réalise à l'entrée du RE. La molécule subit alors un remodelage, acquiert sa structure quaternaire avec ces deux ponts disulfures et perd sa séquence signal. La proinsuline ainsi obtenue est constituée de 86 acides aminés ayant un poids moléculaire de 9. Dans l'appareil de Golgi, sous l'action d'une protéase spécifique, la proinsuline est clivée pour donner le peptide C (31 acides aminés ayant

un poids moléculaire de 3) et un peptide bicaténaire, l'insuline d'une taille finale de 51 acides aminés et de poids moléculaire de 6 (figure 5). Ces deux peptides sont stockés dans des granules jusqu'à sécrétion [10, 12].

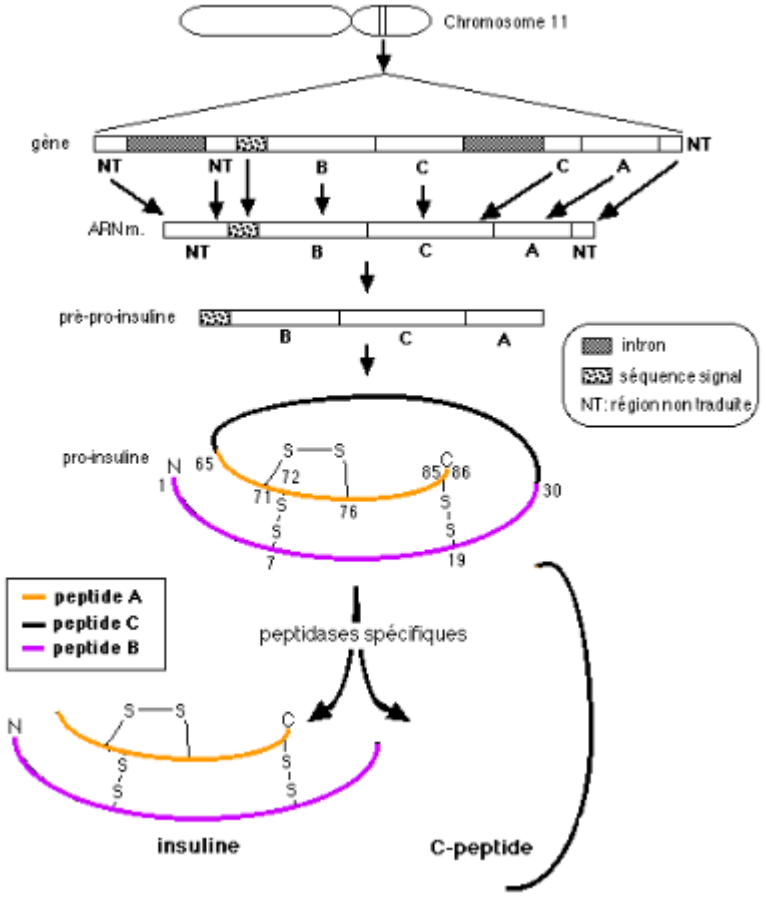


Figure 5 : transcription et traduction de l'insuline [12].

3.3. Libération

La libération de l'insuline nécessite la mise en route du processus d'exocytose des vésicules sécrétoires. Le contrôle de la sécrétion de l'hormone fait appel à une boucle élémentaire de régulation qui lie la concentration des nutriments, en premier lieu le glucose, à la sécrétion d'insuline. Le glucose est l'agent stimulant le plus puissant de la sécrétion d'insuline et il conditionne l'action de tous les autres stimuli [11].

Le mécanisme de sécrétion de cette hormone lorsque la glycémie s'élève fait intervenir une augmentation de l'utilisation de glucose par la cellule pancréatique, une production accrue d'ATP et une diminution du rapport ADP/ATP conduisant à la fermeture des canaux K^+ ATP-dépendants (figure 6). Cela entraîne une dépolarisation cellulaire qui permet l'ouverture des

canaux Ca^{2+} voltage dépendant. L'augmentation du calcium intracellulaire, de concert avec d'autres seconds messagers (AMPc), stimule la libération d'insuline [13].

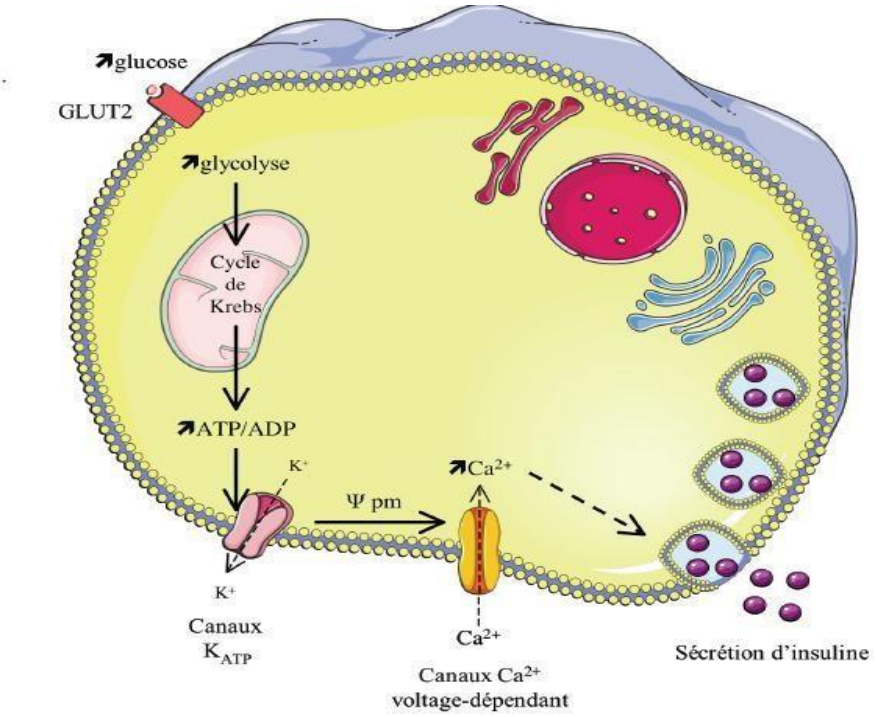


Figure 6 : Voie de déclenchement de la sécrétion d'insuline [14].

3.4. Mode d'action de l'insuline

Les cellules susceptibles de répondre à l'insuline contiennent à leurs surfaces des récepteurs d'insuline RTK (récepteurs à activité tyrosine kinase) qui possèdent une activité enzymatique. La fixation de l'insuline change la conformation de la sous unité réceptrice RTK et active sa tyrosine par phosphorylation. Dès que le récepteur d'insuline est activé, les protéines IRS1 (Insulin receptor substrat 1) phosphorylées servent de port d'attache à plusieurs protéines différentes possédant des ponts disulfures, chacune pouvant activer une voie de transmission différente. Par conséquent, les messages que l'insuline a fixé sur les surfaces cellulaires peuvent irradier à travers celle-ci en suivant plusieurs voies aboutissant au transfert des transporteurs de glucose GLUT (tableau 1) à la membrane plasmique où ils interviennent dans le prélèvement de glucose et à la stimulation de la glycogène synthétase pour transformer le glucose en glycogène [15].

Tableau 1 : les transporteurs du glucose [4].

Nom	Distribution tissulaire
GLUT-1	Hématies, placenta, cerveau
GLUT-2	Foie, rein, intestin, cellules β pancréatiques
GLUT-3	Cerveau
GLUT-4	Muscle squelettique, tissu adipeux
GLUT-5	Jéjunum

3.5. Rôle de l'insuline dans les métabolismes

De façon générale, l'insuline stimule les processus anaboliques et inhibe les cataboliques, en agissant principalement sur les tissus hépatique, adipeux, et musculaire [16] (figure 7).

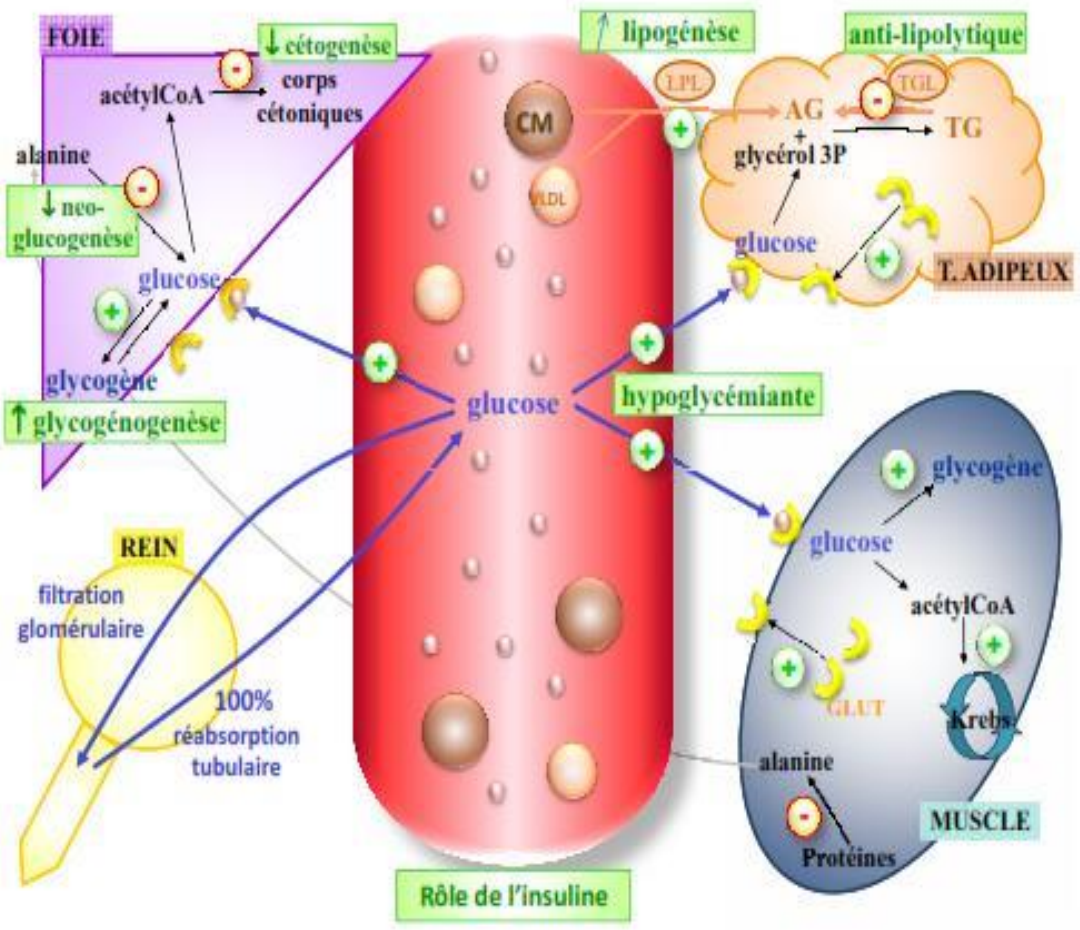


Figure 7 : rôle de l'insuline dans les métabolismes [19].

3.5.1. Insuline et métabolisme glucidique

L'insuline est une hormone anabolisante par excellence. En phase d'absorption alimentaire, la sécrétion d'insuline s'accroit facilitant ainsi la pénétration du glucose sanguin dans les muscles, le foie et le tissu adipeux. Dans ces cellules, l'insuline produit les effets suivants [17] :

- Elle stimule le transport du glucose à travers la membrane plasmique et sa transformation en énergie ;
- Elle incite le foie et le muscle à mettre le glucose en réserve sous forme de glycogène (glycogénogénèse) en activant la glycogène synthétase et en inhibant la glycogène phosphorylase ;
- Elle empêche la libération du glucose par le foie en inhibant la néoglucogenèse ;
- Elle inhibe également la dégradation du glycogène en glucose.

3.5.2. Insuline et métabolisme lipidique

L'insuline fait baisser la concentration d'acides gras dans le sang en favorisant le stockage des triglycérides [18] :

- Elle favorise l'entée d'acides gras venant du sang dans les cellules et le tissu adipeux ;
- Elle stimule l'entrée du glucose dans les cellules des tissus adipeux ;
- Elle stimule les réactions chimiques qui aboutissent à la synthèse des triglycérides à partir du glucose et d'acides gras ;
- Elle inhibe la lipolyse, ce qui réduit la libération d'acide gras par le tissu adipeux.

3.5.3. Insuline et métabolisme protidique

L'insuline fait baisser la concentration d'acides aminés dans le sang et stimule la synthèse des protéines [18] :

- Elle favorise le transport actif d'acides aminés du sang vers les cellules musculaires et vers d'autres tissus.
- Elle stimule la machinerie de la synthèse des protéines à partir des acides aminés dans les cellules.
- Elle inhibe le catabolisme protéique, diminue la synthèse de l'urée et la néoglucogenèse à partir des acides aminés glucoformateurs.

Les lipides ou graisses regroupent des molécules très diverses ayant en commun leur hydrophobie. Ils se trouvent dans les membranes cellulaires qui séparent les compartiments hydriques intra- et extracellulaires, ou à l'intérieur des adipocytes dans les vacuoles délimitées par des membranes où ils constituent l'essentiel des réserves énergétiques de l'organisme [8].
Ils sont insolubles dans l'eau, solubles dans les solvants organiques apolaires comme le chloroforme, cyclohexane, benzène, éthanol, éther….etc. Cependant, ces critères de solubilité ne sont pas absolus, certains lipides sont un peu hydrosolubles (les triglycérides constitués d'acides gras à chaine courte et moyenne (inférieur à 12 atomes de carbone) [20]. Leur transport, dans les fluides vasculaires et extravasculaires jusqu'à leur destination finale au niveau des tissus, repose sur leur incorporation dans des complexes macromoléculaires volumineux, capables d'interactions avec l'eau et communautairement appelés les lipoprotéines [21].
Ils sont constitués d'acides gras à chaine carbonée plus ou moins longue dont l'estérification des fonctions alcool permet de synthétiser des lipides de composition variée : le glycérol est à la base des glycérides, la sphingosine des sphingolipides et le cholestérol des stéroïdes [8].

1. Rôles en biologie

Leurs rôles sont divers [21,22] :

- Structurale : phospholipides et sphingolipides, molécules amphiphiles, sont les composants essentiels des membranes cellulaires (plus de la moitié de leurs poids, soit près de 10 % du poids sec d'un organisme) ;
- Précurseurs : ils sont transformés en d'autres molécules d'intérêt biologique : cholestérol et hormones stéroïdes, vitamines (A, D, E, K), messager (IP3 et DAG, céramide) et modulateurs cellulaires (Eicosanoides) ;
- Ils donnent de l'énergie : l'oxydation des acides gras est l'une des voies essentielles de production d'énergie dans les cellules. Molécules très réduites (leur état d'oxydation est comparable à celui des hydrocarbures des carburants fossiles), leur oxydation complète en CO_2 et H_2O est très exergonique. Les triglycérides sont la forme de stockage intracellulaire des acides gras.

2. Les lipides circulants

2.1. Les acides gras

Les acides gras sont des acides carboxyliques (R-COOH) dont le radical R est une chaîne aliphatique de type hydrocarbure de longueur variable qui donne à la molécule son caractère

hydrophobe (gras). La grande majorité des acides gras naturels présentent les caractères communs suivants [23] :

- Monocarboxyliques ;
- Chaîne linéaire avec généralement un nombre pair de carbones, permettant leur catabolisme par β-oxydation ;
- Saturés ou en partie insaturés avec un nombre de double liaisons maximal de 6.

Les acides gras sont les unités de base de synthèse lipidique et, notamment, des graisses de réserve. Les AG estérifient le glycérol pour former des mono-, di-, ou triglycérides [8].

2.2. Les triglycérides

Les triglycérides (triacylglycérols) sont les constituants les plus abondants des lipides simples et constituant la masse essentielle des corps gras. Ils résultent de l'estérification des trois fonctions alcools du glycérol par trois acides gras (figure 8). Ils peuvent être homogènes lorsque les molécules d'acides gras qui estérifient le glycérol sont identiques et hétérogènes ou mixte dans le cas contraire [24].

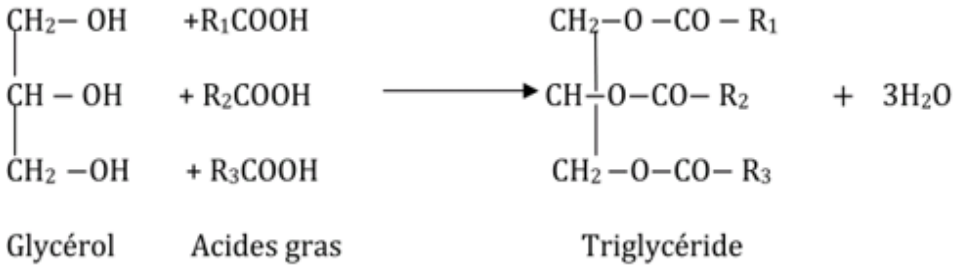


Figure 8 : la réaction d'estérification [24].

Les triglycérides alimentaires sont digérés et leurs produits de digestion (mono-et diglycérides, acides gras libres) sont endocytés par l'entérocyte qui réforme des triglycérides et les exporte dans les chylomicrons en période absorptive.

L'hépatocyte et l'adipocyte sont des sites importants de synthèse des triglycérides, soit de novo, impliquant la synthèse des acides gras et du glycérol-3-phosphate, soit à partir des acides gras libres endocytés après hydrolyse du contenu en triglycérides des lipoprotéines. Ces synthèses sont stimulées par l'abondance en nutriments, en particulier glucidiques, et par l'action de l'insuline.

En période post-absorptive et surtout au cours du jeune, l'interruption de la sécrétion d'insuline ainsi que les effets du glucagon et des catécholamines activent la lipase des tissus adipeux qui hydrolyse les triglycérides ; les acides gras libres et le glycérol libérés dans la circulation sont utilisés comme substrats énergétiques par de nombreux tissus ; le complément d'apport provient de l'hydrolyse des triglycérides des lipoprotéines que produit le foie de façon constitutive [21].

2.3. Les phospholipides

Les phospholipides sont des esters de phosphoglycérol et d'acide gras ; le groupement phosphate estérifiant le glycérol peut lui même être estérifié par une choline, une sérine ou une éthanolamine formant respectivement la phosphatidylcholine, la phosphatidylsérine et la phosphatidyléthanolamine [21,25].

Les phospholipides sont amphiphiles (figure 9), ils interagissent avec les molécules d'eau par leur site polaire et formant des interactions hydrophobes par leur queue non polaire ; cette propriété de double interaction explique leur intégration dans les membranes biologiques et à la surface des lipoprotéines [21].

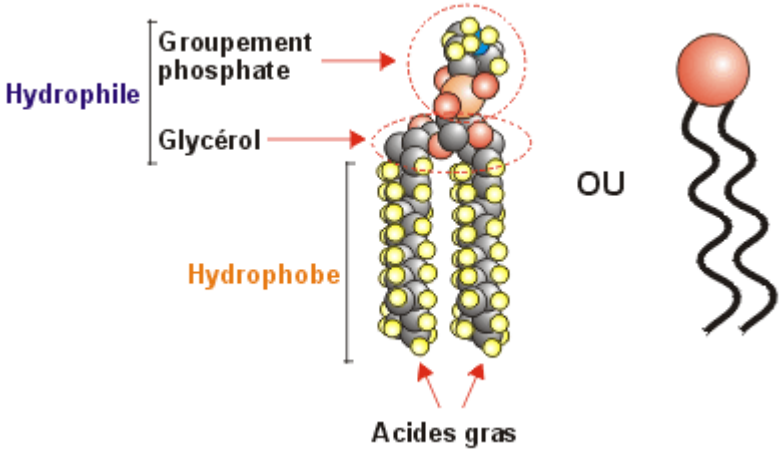


Figure 9 : structure d'un phospholipide [26].

2.4. Le cholestérol

Le cholestérol est largement répandu dans toutes les cellules du corps humain et, en particulier, dans celles du tissu nerveux. On le trouve aussi dans les graisses animales, mais il est absent dans les graisses végétales [25]. Il appartient à la famille des stérols. Il est présent sous forme estérifiée dans la plus part des tissus [8].

Le cholestérol est un dérivé cyclopentanoperhydrophénantrènique (structure composée de 3 cycles hexagonaux + un cycle pentagonal), il possède une fonction alcool secondaire en C3 et une double liaison en Δ5 (figure 10).

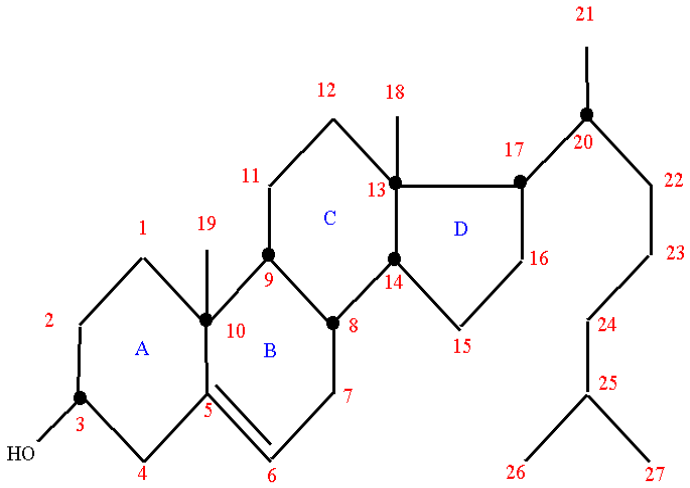


Figure 10 : structure du cholestérol [22].

Le cholestérol a un rôle structural en étant aux côtés des phospholipides, l'un des constituants lipidiques (10 % du poids sec) des membranes cellulaires chez les animaux. Sa molécule est amphiphile ; elle présente une tête polaire, donc hydrophile, le groupement hydroxyle en C-3, et une queue non-polaire, donc hydrophobe, le noyau stéroïde prolongé de la chaine latérale en C-17. Elle s'intercale entre les molécules de phospholipides dans la bicouche lipidique, la tête polaire tournée vers la phase aqueuse externe, la queue non-polaire plongeant dans la membrane. De part sa structure tétracyclique rigide, le cholestérol dans une biomembrane en réduit la fluidité. Le cholestérol a aussi un rôle métabolique, c'est le précurseur de synthèse [25] :

- Des acides biliaires, dans le foie, indispensables à l'absorption des lipides ;
- Des hormones stéroïdes, dans les organes stéroidogènes (corticosurrénale, gonades…) ;
- De la vitamine D, dans la peau.

Les besoins de l'organisme en cholestérol (1,2 g /24h) sont couverts par l'alimentation (0,2 g) et surtout par la synthèse endogène (1 g) qui a lieu dans le foie (les 4/5), dans l'intestin (le 1/5) et un peu dans la peau [22,25].

Le cholestérol circule dans le sang grâce à des transporteurs appelés lipoprotéines (association d'une protéine et d'un lipide). Il en existe deux principaux types, les LDL et les HDL, on parle ainsi de LDL-cholestérol (mauvais cholestérol) et de HDL-cholestérol (bon cholestérol) [26].

3. Les lipoprotéines

Les lipoprotéines sont des macromolécules de haut poids moléculaire chargées de transport des lipides circulants (en dehors des acides gras qui sont portées par l'albumine).

La structure des lipoprotéines comprend un noyau hydrophobe constitué d'ester de cholestérol et de TG en proportion variable, et d'une enveloppe hydrophile de composants polaires : PL, CL, apoprotéines [27] (Figure 11). Elles fonctionnent de manière à maintenir les lipides solubles dans le plasma et comme un moyen de libération efficace des lipides aux tissus utilisateurs. Les apoprotéines servent à la reconnaissance des lipoprotéines par des récepteurs et des enzymes, et déterminent la fonction et le destin métabolique de la particule [29]. Elles fonctionnent comme des éléments de structuration ou même comme des effecteurs des lipoprotéines lipases [28].

On distingue quatre lipoprotéines principales, définies par les proportions différentes de chaque composant de la lipoprotéine (apoprotéine et lipides) [23] :

- Chylomicrons;
- VLDL (very low density lipoproteins);
- LDL (low density lipoproteins);
- HDL (high density lipoproteins).

Les chylomicrons sont les particules les plus grosses en taille, les moins denses, les plus riches en lipides et les plus pauvres en apolipoprotéines. Les HDL sont, au contraire, les particules les plus denses et les plus petites en taille. Lorsqu'on va des chylomicrons aux HDL en passant successivement par les VLDL, IDL et LDL ; leur taille et leur teneur en lipides diminuent alors que leur densité et leur proportion apoprotéique augmentent [28].

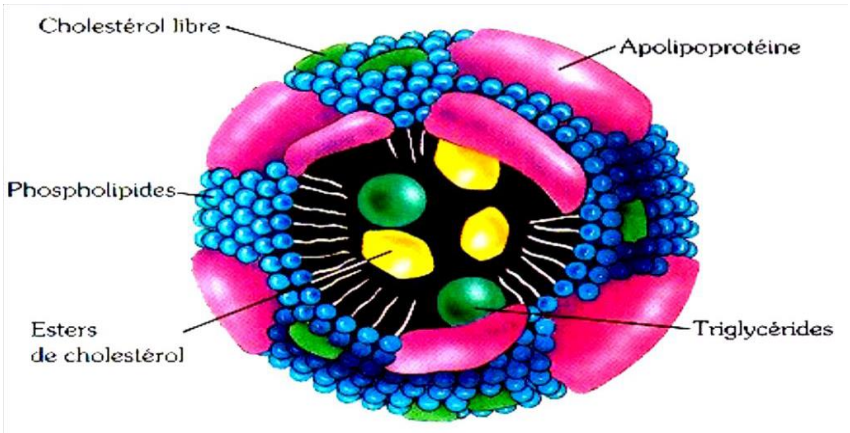


Figure 11 : structure d'une lipoprotéine [30]

3.1. Classification des lipoprotéines

3.1.1. Classification en fonction de la densité

La densité des lipoprotéines diffère suivant leur composition lipidique et protéique (Tableau 2). On peut les isoler par ultracentrifugation de flottation. Leur séparation suivant le spectre de densité est discontinu [27].

Tableau 2 : classification des lipoprotéines en fonction de la densité [27].

Lipoprotéine	Densité
Chylomicrons (CM)	d < 0,94 g /ml
Very Low Density Lipoproteins (VLDL)	0,94 < d < 1,006g/ml
Low Density Lipoproteins (LDL) Sous fraction de LDL (LDL 1, 2, 3, 4,5)	1,006 < d < 1,21 g/ml
Intermediate Density Lipoprteins (IDL)	1,06 < d < 1,019 g/ml
High Density Lipoproteins (HDL)	1,063 < d < 1,21 g/ml
Sous classe HDL2	1,063 < d < 1,25 g/ml
Sous classe HDL3	1,25 < d < 1,25 g/ml

3.1.2. Classification en fonction de la composition en apolipoprotéines

Deux classes de lipoprotéines sont individualisées [27] :

- les lipoprotéines simples ne contenant qu'une seule apolipoprotéine (Apo A1, Apo B, Apo E) ;
- les lipoprotéines complexes contenant deux ou plusieurs apoprotéines, sont désignées par l'ensemble des apolipoprotéines qui la composent (Apo B-E, Apo AI-AIII, Apo B-CIII- CI-E).

3.1.3. Autres classifications

Les lipoprotéines peuvent être classées en fonction de leur taille, leur masse moléculaire, leur rôle biologique ou leurs propriétés électrophorétiques (tableau 3).

Tableau 3 : propriétés physicochimiques et fonctions des lipoprotéines [27].

LP	Composition (%masse) Pr/PL/CL/CE/TG	Diamètre moyen (nm)	Apo majeure	Origine	Fonction principale
CM	2 /5 /1 /2 / 90	1000-500	B48, C, E	Intestin	Transport des TG et CL alimentaire
VLDL	10 /16 /7 /13 / 54	500-50	B100, C, E	Foie	Transport des TG et CL endogène
IDL	17 /20 /9 /34 / 20	50-30	B100, E	Circulation catabolisme des VLDL	
LDL	23 /21 /11 /41 / 4	28-24	B100	Circulation catabolisme des VLDL	Transport du CL vers cellules et foie
HDL2	42 /35 /5 /13 / 5	12,9-8,8	A-I, A-II	Foie	Voie de retour du CL des tissus vers le foie
HDL3	56 /23 /3 /15 / 3	8,8-7,2	AI, AII	Foie, intestin	voie de retour du CL des tissus vers le foie

3.2. Métabolisme des lipoprotéines

Le métabolisme des lipoprotéines suit 3 voies interdépendantes et reliées (figure12) [27] :

- La voie exogène représentée par le transport et l'utilisation des lipides alimentaires ;
- La voie endogène représentée par le transport et l'utilisation des lipides provenant de la synthèse hépatique (ou extra hépatique) ;
- La voie inverse pour les HDL : c'est la voie de retour du cholestérol des tissus périphérique vers le foie (cholestérol reverse) d'où il est catabolisé dans la bile.

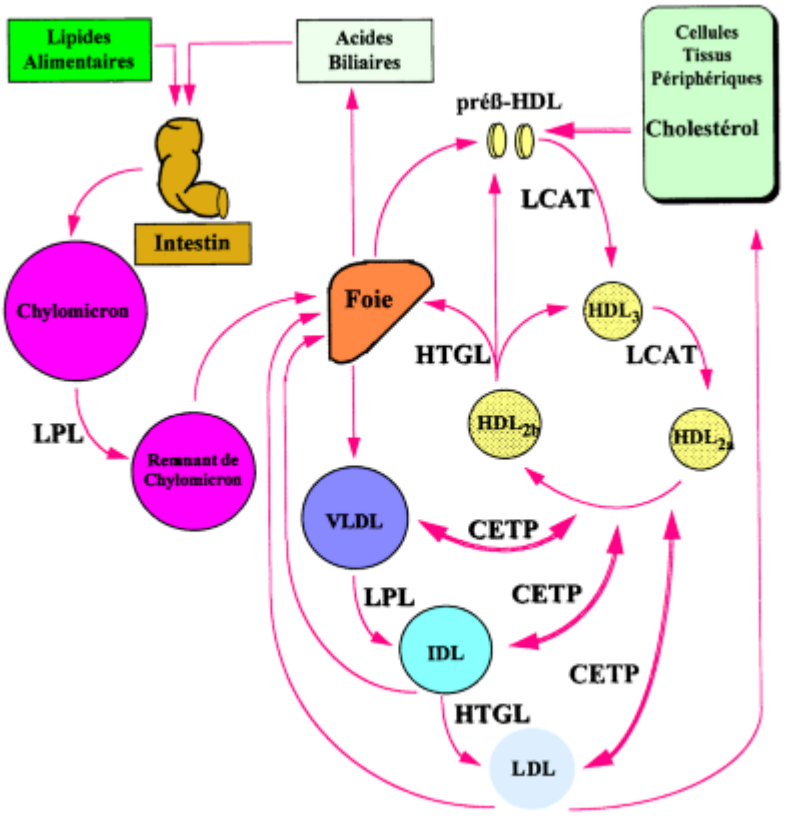


Figure 12 : métabolisme des lipoprotéines [27].

3.2.1. Voie exogène : métabolisme des chylomicrons

Les chylomicrons (CM) sont responsables du transport des lipides de l'intestin grêle vers les tissus périphériques [29]. Ils sont formés par l'entérocyte à la phase absorptive et chargés des triglycérides qui ont été réformés dans l'entérocyte à partir des produits de digestion des graisses alimentaires. Les CM sont de très faible densité, ils sont exportés dans les canaux lymphatiques pour être finalement distribués dans la circulation systémique via le canal thoracique [21].

Les CM sont très riches en triglycérides (plus de 90% de leur poids). Ils transportent également les esters de cholestérol et des lécithines.

Les apoprotéines AI, AII et IV sont insérées dans leur monocouche lipidique externe. Leur apoprotéine caractéristique est l'Apo B48 [27].

En circulation, les chylomicrons natifs reçoivent l'Apo C des HDL et l'Apo E produite au niveau de divers tissus dont le foie (ligand du récepteur hépatique des remnants qui en sont issus). Une isoforme de l'Apo C, l'Apo CII, est l'activateur de la lipoprotéine lipase (LPL) liée aux endothélia [30].

La lipoprotéine lipase (LPL) est l'enzyme qui permet l'hydrolyse des triglycérides des lipoprotéines plasmatiques : chylomicrons, VLDL. La LPL est particulièrement abondante dans les tissus qui ont un besoin élevé en acides gras tels les muscles cardiaque et squelettique, les tissus adipeux et la glande mammaire en période de lactation [31]. Les triacylglycérols sont alors hydrolysés par la LPL en acides gras et 2- monoacylglycérol qui sont absorbés par le tissu. Enfin le 2-monoacylglycérol est coupé en acide gras et glycérol sous l'action d'une lipase intracellulaire. Les acides gras sont récupérés par le tissu et le glycérol retourne par la voie sanguine au foie.

Les chylomicrons débarrassés de leurs triacylglycérols se rétrécissent et deviennent plus denses. Leur contenu en apoprotéines C (Apo C) est récupéré par les HDL. Les résidus ainsi obtenus sont appelés « reliquats » de chylomicrons. Ces derniers sont retirés de la circulation par le foie grâce aux récepteurs qui reconnaissent le couple Apo B48 et Apo E qu'ils contiennent. Ils rentrent par endocytose et sont hydrolysés par les lysosomes pour libérer les acides aminés des apoprotéines, le cholestérol libre des esters de cholestérol. Le cholestérol va avoir un effet régulateur sur la synthèse du cholestérol endogène en réduisant le niveau de 3-Hydroxy-3-méthylglutaryl-COA réductase et en se comportant comme un effecteur négatif (inhibiteur) de cette enzyme [28].

3.2.2. Voie endogène

3.2.2.1. Métabolisme des VLDL

Les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) sont responsables du transport lipidique du foie vers les tissus périphériques. Elles sont formées par les hépatocytes, tant à la phase absorptive que pendant les périodes post-absorptives [21].

Les VLDL sont, sont composées majoritairement de triglycérides. Elles contiennent aussi du cholestérol, des phospholipides et des apolipoprotéines (B-100, C-III, CII, E…) [4].

Comme les chylomicrons, leur fonction est d'apporter les triacylglycérols aux tissus périphériques. Pour remplir ce rôle il leur faut se combiner à la sortie du foie, dans le plasma, à l'Apo E nécessaire à leur reconnaissance par les récepteurs des tissus périphériques et à l'Apo C-II pour l'activation de la lipoprotéine lipase. Les Apo E et C-II ont été fournies par les HDL circulantes [22].

Au cours de leur séjour dans la circulation sanguine, les VLDL perdent au contact des tissus une partie de leurs triacylglycérols. Elles diminuent en taille mais deviennent plus denses. Les Apo C et Apo E retournent aux HDL [28].

L'estérification du cholestérol semble progresser en circulation, sous l'action catalytique de la LCAT (lecethin-cholesterol acyltransferase) ; l'enzyme estérifie le cholestérol en position 3. La LCAT n'est pas présent dans la VLDL, mais bien portée par les HDL. Dès lors, il existe un transport de cholestérol libre des VLDL (et des chylomicrons) vers les HDL qui retournent des esters de cholestérol aux lipoprotéines d'origine. Les esters de cholestérol sont concentrés dans les VLDL contre un gradient de concentration. Ce mécanisme endergonique nécessite l'intervention de protéines de transfert lipidique (CETP). Les CETP assurent le retour des esters de cholestérol aux VLDL, en échange avec les triglycérides. Les VLDL sont ainsi progressivement convertis en lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL) et finalement, se retrouvent en circulation sous la forme de lipoprotéine de faible densité (LDL). Les IDL, de 300 nm de diamètre, contiennent de l'Apo B100 et l'Apo E. Elles sont rapidement capturées par le foie au travers d'une interaction avec les récepteurs Apo B100/E. Le reste est transformé en LDL [20-22].

3.2.2.2. Métabolisme des LDL

Les LDL, 200 nm de diamètre sont les principaux fournisseurs de cholestérol aux tissus, en particulier pour ceux qui le requièrent en quantité importante (le foie, les glandes endocrines formant les stéroïdes, la peau). Ces tissus, expriment à leur surface un récepteur capable de reconnaître les LDL via leur apo B100, puis de les faire internaliser dans la cellule où elles sont digérées parles lysosomes libérant le cholestérol. Ce dernier est ensuite incorporé dans la membrane cellulaire et tout excès est estérifié par l'enzyme Acyl.CoA cholestérol acyltransférase (ACAT) pour le stockage [21, 32].

Les récepteurs LDL sont saturables et soumis à un contrôle négatif sous l'effet de l'augmentation du cholestérol intracellulaire.

Lorsque les LDL sont oxydées au cours de leur transport plasmatique, elles ne peuvent plus être reconnues par les récepteurs B/E. Elles sont alors captées par des macrophages par l'intermédiaire de récepteurs scavengers (éboueurs). La captation des LDL oxydées par les macrophages au niveau de la paroi artérielle est un événement important dans la pathogenèse de l'athérosclérose. Quand les macrophages sont surchargés en esters de cholestérol, ils se transforment en « cellules spumeuses » constituants des plaques d'athérome [30].

3.2.3. Voie de retour ou voie inverse : métabolisme des HDL

Les HDL ont une fonction opposée à celle des LDL ; elles transportent le cholestérol présent en excès au niveau des différents organes vers le foie où il sera dégradé, d'où leur nom de « bon cholestérol » [33]. Les apoprotéines principales sont l'Apo AI et l'Apo AII avec de plus faibles proportions d'Apo C et d'Apo E. Cette dernière est plus abondante dans certains sous-types d'HDL. L'Apo AI est l'activateur de la LCAT [21].

Elles sont synthétisées en premier lieu par le foie, et à un degré moindre, par l'intestin grêle sous forme discoïdale, HDL naissantes. Ces dernières, lorsqu'elles sont dans la circulation, captent des apoprotéines (Apo A et Apo E) et du cholestérol à partir des autres lipoprotéines et des cellules périphériques et après l'estérification du cholestérol, grâce à la lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT), elles se transforment en HDL3 sphériques [34].

Les HDL3 à leur tour sont capables de capter le cholestérol membranaire et après nouvelle action des LCAT se transforment en HDL2 qui sont captées par le foie (via des récepteurs qui reconnaissent l'Apo A-I), assurant une épuration du cholestérol [35].

Le rôle essentiel des HDL est de fournir les Apo E et C aux VLDL et aux chylomicrons pour permettre leur catabolisme. A l'intérieur des HDL, la LCAT forme les esters de cholestérol qui sont alors transportés par la protéine de transport des lipides (CETP) aux VLDL et aux chylomicrons. La HDL peut aussi recevoir des triglycérides d'autres lipoprotéines en échange d'esters de cholestérol. Par leur rôle de transport du cholestérol des tissus vers le foie, on considère que les HDL régulent le pool de cholestérol libre des tissus et, au travers du métabolisme des lipoprotéines riches en cholestérol au niveau du foie, le pool général de cholestérol de l'organisme. En effet, la voie essentielle d'élimination de l'excès de cholestérol du pool de l'organisme est la sécrétion biliaire. Malgré un cycle entéro-hépatique, une portion faible, d'approximativement cinq pour cent, des anions biliaires et de cholestérol libre est perdue dans les fèces quotidiennement [21].

4. Rôle de l'insuline dans le métabolisme des lipoprotéines

L'insuline est aussi une hormone qui joue un rôle central dans le contrôle du métabolisme lipidique. Son utilisation thérapeutique, au cours du diabète de type 2, est susceptible de réduire, en partie, certaines anomalies lipidiques typiques de la dyslipidémie [14].

Les principaux sites d'action de l'insuline dans le métabolisme des lipoprotéines sont indiqués sur la figure 13. Au niveau du tissu adipeux, l'insuline inhibe la lipase hormonosensible. Elle a ainsi un effet anti-lipolytique favorisant le stockage des triglycérides

dans l'adipocyte et réduisant la libération d'acides gras libres dans la circulation. Elle active la lipoprotéine lipase vasculaire impliquée dans le catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides (LRT) et conduisant à la fourniture d'acides gras au niveau périphérique. Au niveau hépatique, l'insuline inhibe la production de VLDL. L'insuline apparaît réduire la production de VLDL, non seulement en diminuant le taux des acides gras libres dans la circulation (limitant ainsi les substrats nécessaires à la formation des VLDL), mais aussi par un effet inhibiteur direct dans l'hépatocyte. Enfin, elle module l'action de la lipase hépatique et stimule l'activité de la LCAT [14,36].

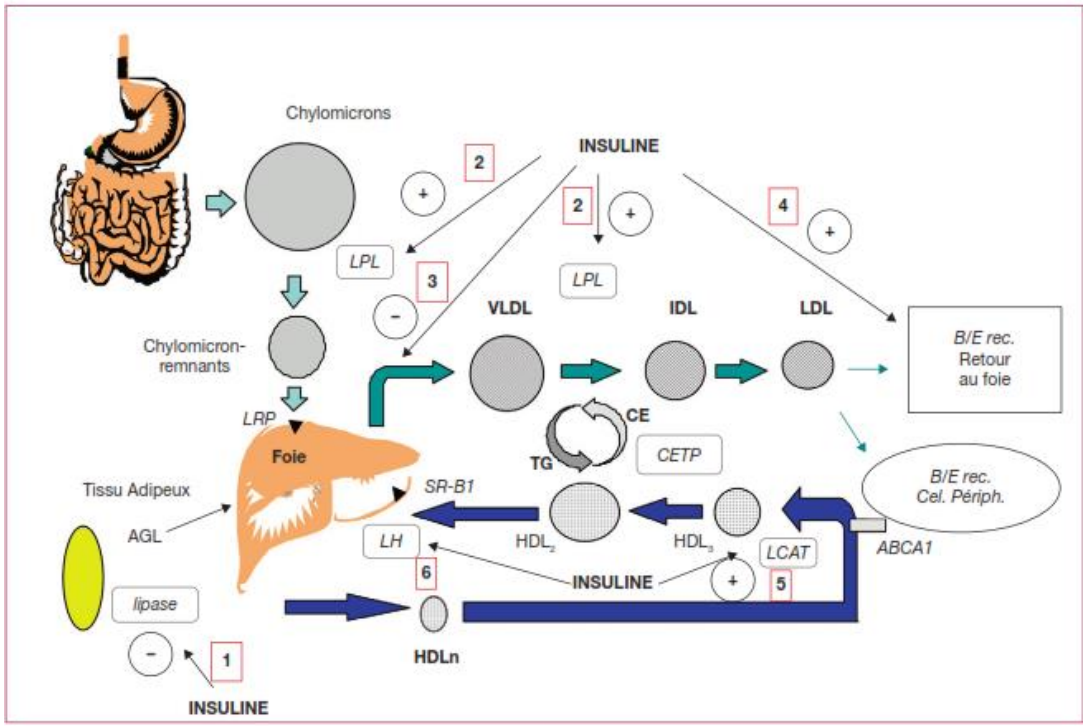


Figure 13 : principaux sites d'action de l'insuline dans le métabolisme des lipides [14].

1 : l'insuline inhibe la lipase hormonosensible

2 : l'insuline active la lipoprotéine lipase (LPL)

3 : l'insuline inhibe la production hépatique de VLDL

4 : l'insuline augmente l'expression des récepteurs LDL (B/E rec)

5 : l'insuline active la LCAT

6 : l'insuline module l'activité de la lipase hépatique (LH)

1. Définition, outils diagnostiques

Le diabète sucré est une affection métabolique caractérisé par la présence d'une hyperglycémie chronique résultant d'une déficience de sécrétion d'insuline, d'anomalies de l'action de l'insuline sur les tissus cibles, ou de l'association des deux. L'hyperglycémie chronique liée au diabète est associée à des complications microvasculaires à long terme assez spécifiques touchant les yeux, les reins et les nerfs, ainsi qu'à un risque accru de maladies cardiovasculaires [4, 37,38].

Les critères diagnostiques du diabète sont fondés sur les seuils de glycémie associés aux maladies microvasculaires, la rétinopathie en particulier. Le diabète est avéré si la glycémie à jeun (sang veineux) est constatée supérieure ou égale à 1,26 g/l à deux reprises et/ou si une glycémie mesurée au hasard est supérieure ou égale à 2,00 g/l. Le critère définissant le diabète lors de la réalisation d'une épreuve d'hyperglycémie par voie orale (HGPO),est soit une glycémie initiale supérieure ou égale à 1,26 g/L, soit une glycémie à la deuxième heure supérieure ou égale à 2,00 g/l [4,37].

La mesure de l'HbA1c a été proposée pour établir le diagnostic du diabète. La valeur seuil serait dans ce cas supérieure à 6,5 % (tableau 4). Cette méthode serait intéressante surtout dans les situations où la glycémie est parasitée par des conditions intercurrentes (stress, perfusions de solutés glucosés, médicaments hyperglycémiants…). Cependant, pour une utilisation de routine, le dosage d'HbA1c se heurte à des limites variés (économiques et méthodologiques) sans oublier les risques d'interférences (hémoglobinopathies, anémies, traitement par érythropoïétine…) rendant l'interprétation de ce marqueur difficile [8].

On parle d'hyperglycémie à jeun non diabétique lorsque la glycémie est comprise entre 1,1 et 1,26 g/l. On parle d'intolérance aux hydrates de carbone lorsque la glycémie à jeun étant inférieure à 1,26 g/l, la glycémie à la deuxième heure de l'HGPO est comprise entre 1,40 et 2,00 g /l [39].

Tableau 4 : critères de diagnostic du diabète [8]

Critères utilisés	**Valeurs seuils**	**Commentaires**
Glycémie veineuse à jeun	1,26 g/l ou 7 mmol/l	Constaté à deux reprises
Glycémie veineuse au hasard	2,00 g/l ou 11,1 mmol/l	Quelle que soit l'heure du repas précédant
Hyperglycémie Provoqué par voie orale (75gde glucose)	Glycémie à la deuxième heure > 2,00 g/l ou 11,1mmol /l	Indication dans le cadre du diabète gestationnel, et le diabète de type 2
HbA1c	6,5 % ou 45,54 mmol/l	Utilisé dans de nombreux pays

2. Epidémiologie

L'OMS estime que le nombre des personnes atteintes de diabète est passé de 108 millions en 1980 à 422 millions en 2014. La prévalence mondiale du diabète chez les adultes de plus de 18 ans est passée de 4,7 % en 1980 à 8,5 % en 2014, et a augmenté plus rapidement dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. L'OMS prévoit qu'en 2030, le diabète sera la septième cause de décès dans le monde et passera à 552 millions avec une augmentation de 61000 nouveaux cas recensés par an [40].

Le diabète est une cause majeure de cécité, d'insuffisance rénale, d'accidents cardiaques, d'accidents vasculaires cérébraux et d'amputation des membres inférieurs. En 2012, on a estimé que 1,5 million de décès étaient directement dus au diabète et que 2,2 millions de décès supplémentaires devaient être attribués à l'hyperglycémie et surviennent avant l'âge de 70 ans. [40,41].

De même, en 2013, la Fédération Internationale du Diabète (FID) a enregistré un 1 million 632 milles diabétiques en Algérie. Ce chiffre peut atteindre jusqu' à 2 millions 850 milles en 2030, avec une augmentation de 61 milles nouveaux cas recensés par an.

Le diabète de type 2 reste difficile à étudier sur le plan épidémiologique vu son début insidieux. En Algérie, sa prévalence est évaluée à 5,4 % selon une enquête basée sur l'interrogatoire (1990), à 2,1% selon une autre enquête par sondage auprès des ménages à Alger, à 8,2 % selon une étude faite sur la population de Sétif en 1998, et enfin à 6 % selon une enquête de l'Institut National de Santé Publique en 2003 [27].

.

3. Classification

3.1. Le diabète de type 1

Le diabète de type 1 représente 10 % des cas de diabète. C'est une maladie auto-immune spécifique d'organe, survenant sur un terrain favorable, caractérisé par des gènes de susceptibilité, et provoquée par l'intervention des facteurs liés à l'environnement : tel est le paradigme résumant la physiopathologie de cette maladie [8].

Le diabète de type 1 résulte de la destruction par le système immunitaire des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas, le processus auto-immun responsable d'une « insulite » pancréatique se déroule sur de nombreuses années (5 à 10 ans voire plus, avant l'apparition du diabète) [4,39].

Il est remarquable par son début brutal : syndrome cardinal associant polyuropolydipsie, polyphagie, amaigrissement et asthénie chez un sujet jeune, mince avec cétonurie associée à la glycosurie. On ne retrouve d'antécédent familial que dans 1 cas sur 100. Il survient essentiellement avant 20 ans, mais connait 2 pics d'incidences vers 12 et 40 ans. Il peut être associé à d'autres maladies auto-immunes [39,41] (tableau 5).

3.2. Le diabète de type 2

Le diabète de type 2 représente 90% des cas de diabète et résulte de la conjonction de plusieurs gènes de susceptibilité, dont l'expression dépend de facteurs d'environnement, au premier rang desquelles, la consommation excessive de graisse saturées et la sédentarité [8] (figure 14).

L'insulino-déficience responsable de l'hyperglycémie du diabète de type 2 est précédée par 10 ou 20 ans, d'hypersécrétion insulinique (hyperinsulinisme compensatoire) secondaire à une insulino-résistance des tissus périphériques. L'anomalie métabolique fondamentale qui précède le diabète de type 2 est l'insulino-résistance [42].

Il se caractérise typiquement par la découverte fortuite d'une hyperglycémie chez un sujet de plus de 40 ans avec un surpoids ou ayant été obèse, avec surcharge pondérale de prédominance abdominale (rapport taille / hanche supérieur à 0,8 chez la femme, supérieur à 0,95 chez l'homme). Le plus souvent, on retrouve une hérédité familiale de diabète de type 2. Le diabète de type 2 est souvent associé à une hypertension artérielle essentielle et/ou à une hypertriglycéridémie. Le diagnostic se fait le plus souvent lors d'un examen systématique [38,39] (tableau 5).

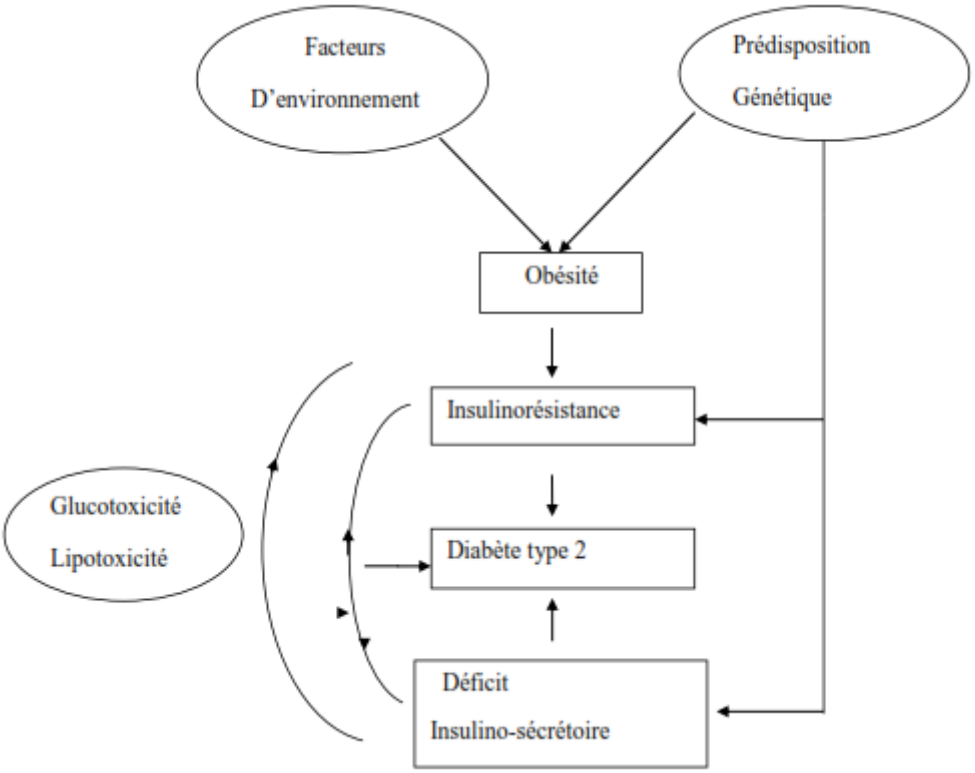


Figure 14 : physiopathologie du diabète de type 2 [14].

Tableau 5 : principales caractéristiques des diabètes de type1 et type 2 [8]

Critères	**Diabète de type1**	**Diabète de type 2**
Age	Plutôt jeune	Plutôt âgé
Poids	Normal ou maigre	Surpoids ou obésité
Début clinique	Brutal	Insidieux
Présence de corps cétoniques	Fréquente	Rare
Antécédents familiaux de diabète	Rare (0 à 15%)	Fréquents (50 à 100%)
Association des éléments du syndrome métabolique	Rare	Fréquente
Maladies auto-immunes associées	Assez fréquentes	Rares
Antécédents obstétricaux	0	Antécédents de diabète gestationnel ou de macrosomie
Sensibilité aux hypoglycémiants oraux	Exceptionnelle et transitoire	Très fréquente
Ac anticellules β	+++	0
Symptomatologie	Bruyante :polyuropolydipsie, polyphagie	Pauvre ou absente

3.3. Le diabète gestationnel

Le diabète gestationnel ou diabète gravidique touche 4 à 7 % des femmes enceintes [42] et est définit comme une intolérance au glucose de sévérité variable survenant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quelque soit le terme de cette grossesse, quelque soit le traitement nécessaire et l'évolution après l'accouchement. Le diagnostic est généralement fait entre la 24 et 28^{éme} semaine (6^{éme} mois) [41].

Le diabète gestationnel peut être isolé (il ne survient que pendant les grossesses) ; plus fréquemment, il annonce la possibilité d'un diabète de type2 ou peut être la première manifestation d'un diabète de type1 [43].

Les facteurs de risque de diabète gestationnel sont : l'âge maternel (>35 ans), le surpoids maternel avant la grossesse (BMI > 25kg /m2), la prise de poids excessive pendant la grossesse, l'origine ethnique (origine indienne et asiatique, notamment chinoise ; le risque chez les races noires et hispanique est plus controversé), les antécédents familiaux de diabète, les antécédents de diabète gestationnel ou de macrosomie, les antécédents d'hypertension artérielle [39].

3.4. Autres types de diabète

Le diabète sucré peut être secondaire à une pancréatopathie (pancréatite chronique ou aiguë, tumeur), à une hémochromatose, à diverses endocrinopathies (phéochromocytomes, acromégalie, syndrome de Cushing, hyperthyroïdie, tumeurs endocrines pancréatiques et digestives), à des dysfonctionnements d'origine génétique des Cellules ß (diabète MODY) [44, 45]. Le diabète peut être aussi d'origine médicamenteuse (corticoïdes, œstroprogestatifs, β-bloquants, certains antiépileptiques et diurétiques hypokaliémiants) [46].

4. facteurs de risques du diabète

4.1. L'âge

Quelque soit la population étudiée le diabète de type 2 augmente avec l'âge, chez le sujet âgé il y'a une baisse d'insulinosécrétion et une augmentation de l'insulinoresistance [14].

4.2. Facteur de risque génétique

La présence d'un diabétique de type 2 dans une famille augmente le risque de survenue du diabète chez les autres membres de cette famille. Ce qui est en faveur d'une participation génétique dans l'apparition du diabète de type 2. De plus, des études de concordance entre jumeaux dont l'un au moins est atteint de diabète de type 2 montrent une concordance plus

importante chez les homozygotes (58 % à 80 % selon les études) que pour les hétérozygotes (17 % à 40 %). Cela suggère un support génétique important au diabète de type 2, mais l'absence de concordance à 100% suggère aussi que cette participation est dépendante d'autres facteurs [14].

4.3. L'obésité

Dans 80% des cas, le diabète est lié à une surcharge pondérale voire une obésité, les patients obèses ont 10 fois plus de risque de devenir diabétiques. Une accumulation de tissu adipeux à l'intérieur de la cavité abdominale (tissu adipeux intra-abdominale), est associée à une intolérance au glucose et à une hyperinsulinémie résultant d'un état de résistance du métabolisme du glucose à l'action de l'insuline (résistance à l'insuline). La résistance à l'insuline est caractérisée par l'incompétence de l'insuline à exercer son action sur l'entrée du glucose dans les tissus et sur son métabolisme [47].

4.4. Le statut socio-économique

De nos jours, les tendances alimentaires vont vers des aliments et boissons ayant in index glycémique élevé (haut pouvoir sucrant). Ces préférences pour une alimentation hypercalorique associées à la sédentarité sont la cause d'un environnement obésogène chez l'homme, qui peut engendrer des complications allant de l'insulinoresistance au diabète de type 2 [12].

5. Syndrome métabolique :

Le diabète de type 2 est très souvent associé à l'hypertension artérielle, à l'obésité et aux dyslipidémies. Ces éléments caractérisent le syndrome métabolique (ou syndrome X), un facteur de risque identifié des maladies cardiaques, des AVC et des artériopathies périphériques.

Le développement du syndrome métabolique est fortement lié à la résistance tissulaire à l'action de l'insuline, résultant d'une prédisposition génétique ou des facteurs acquis comme l'obésité et l'inactivité physique [38].

Les principales composantes du syndrome métabolique sont [48] :

- Tour de taille élevé : tour de taille supérieur à 80 cm pour les femmes et à 94 cm pour les hommes ;
- Taux élevé de triglycérides sanguins : taux égal ou supérieur à 1,7 mmol/l ;
- Hypertension : la tension artérielle est supérieure 130 mm Hg / 85 mm Hg ;

– Faible taux de cholestérol HDL : inférieur à 1 mmol/l chez les hommes et à 1,3 mmol/l chez les femmes ;
– Glycémie élevée : égale ou supérieure à 5,6 mmol/l à jeun (pas nécessairement de l'ordre du diabétique).

La présence d'au moins trois composantes essentielles définie le syndrome métabolique ou d'insulinoresistance. Une évaluation approfondie de la résistance à l'insuline n'est pas requise pour poser le diagnostic [49].

6. Voies de toxicité du glucose

La toxicité liée à l'hyperglycémie chronique est maintenant bien connue. Différentes voies sont activées en condition d'hyperglycémie et jouent un rôle dans le mécanisme de toxicité du glucose. Parmi ces voies activées par l'hyperglycémie, on peut citer : la voie des polyols, des hexosamines, de la protéine kinase C (PKC) et les voies de formation des produits avancés de glycation (AGE) [50] (figure 15).

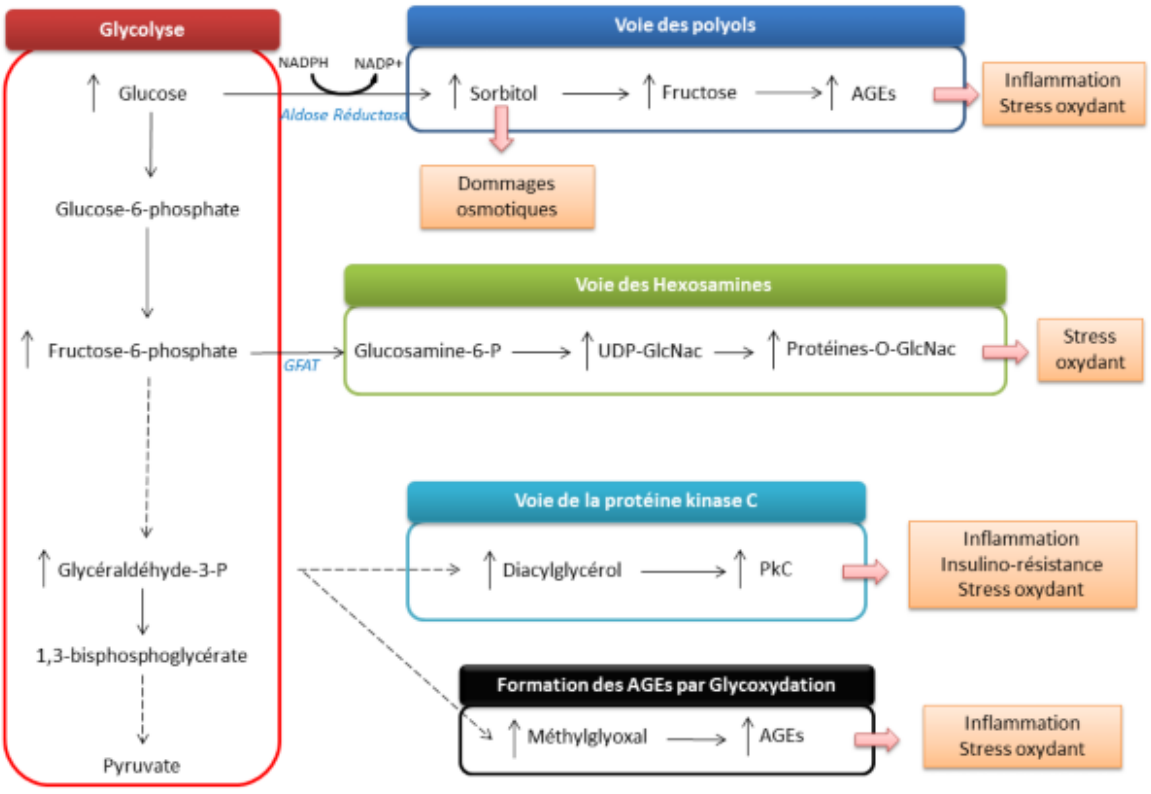


Figure 15 : voies de toxicité du glucose [50].

6.1. Voie des polyols

L'hyperglycémie peut entraîner une déviation d'une partie du glucose vers la voie des polyols. Dans des conditions physiologiques, la voie des polyols est inactive [12]. Dans des conditions d'hyperglycémie chronique, une partie du glucose est réduit en sorbitol par action de l'aldose réductase dont le cofacteur est le NADPH (figure 16). Le sorbitol va s'accumuler dans les cellules, de part son incapacité à traverser les membranes, et entraîner de multiples dommages tels que des dommages osmotiques. Une partie du sorbitol peut être oxydée en fructose à l'origine de produits avancés de glycation [5]. De plus, l'utilisation du NADPH comme cofacteur va entraîner une diminution de la disponibilité de celui-ci pour l'activité de la glutathion réductase, importante pour la formation du glutathion réduit. L'activation de la voie des polyols va ainsi entraîner une augmentation du stress oxydant au sein de la cellule avec une diminution des défenses anti-oxydantes [50].

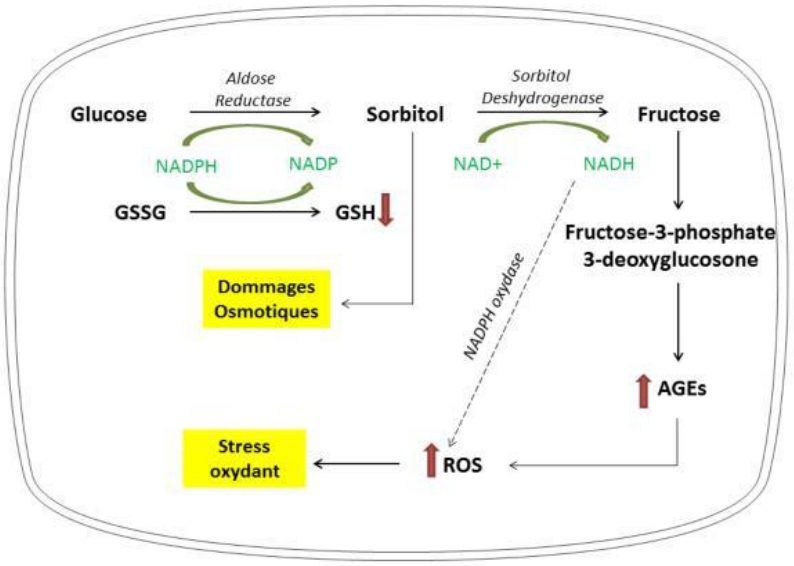


Figure 16 : voie des polyols [50].

6.2. Les produits avancés de la glycation (AGE ou advancedglycation End-products)

Les produits avancés de glycation sont particulièrement augmentés au cours du diabète. La voie des polyols, la glycoxydation ou auto oxydation du glucose et la glycation représentent différentes voies pouvant conduire à la formation des produits avancées de glycation ou AGE. Les AGE peuvent aussi être apportés de façon exogène, par l'alimentation, en particulier si les aliments sont riches en sucres et subissent une étape de cuisson. Les AGE exogènes représentent environ 10% des AGE plasmatiques [50].

De nombreuses protéines peuvent être glyquées. Parmi les plus étudiées, on peut citer l'hémoglobine et l'albumine. L'hémoglobine glyquée (HbA_1C) sert de marqueur pour le suivi de la glycémie sur le long terme chez les personnes diabétiques. Les AGE se déposeraient en particulier sur les parois des vaisseaux, les macrophages, les cellules rénales mésangiales et les membranes nerveuses. Elles contribuent à libérer des facteurs de croissance et des cytokines thrombotiques. Les AGE interviennent dans différents phénomènes tels que l'inflammation, l'apoptose cellulaire, le remodelage tissulaire ou l'angiogénèse [51].

6.2.1. La glycation et formation de l'HbA_1c

Il s'agit d'une réaction de la fonction aldéhyde du glucose avec la fonction amine d'une protéine. Le résultat est une aldimine ou base de Schiff, cette base est instable et subit un réarrangement d'Amadori qui donne une cétoamine stable.

Cette réaction se produit avec un certain nombre de protéines de l'organisme et en partie avec l'hémoglobine pour former entre autres l'HbA_1c [52].

6.2.1.1. Rappel sur l'hémoglobine

L'hémoglobine est un tétramère formée de quatre chaînes polypeptidiques appelées globines et de quatre groupes hèmes. Cette protéine à pigment rouge se trouve dans les érythrocytes ou globules rouges. Elle a pour principale fonction le transport de l'oxygène et du gaz carbonique dans le sang. Chaque molécule d'hémoglobine peut fixer quatre molécules d'oxygène l'hémoglobine est formée de 2 dimères de globines. Chez la plupart des individus adultes, l'hémoglobine (Hb) A (α_2, β_2) représente plus de 97 % de la totalité de l'hémoglobine. L'hémoglobine A2 (α_2, δ_2) représente 1,5 à 3 % de l'hémoglobine totale. L'hémoglobine fœtale F (α_2, γ_2) est habituellement < 2 % [52].

6.2.1.2. Formation de l'HbA_1c

L'HbA1c est définie par la fixation lente et irréversible d'un glucose à la valine N-terminale de l'une ou des deux chaînes Bêta de l'hémoglobine A1 (HbA1). L'HbA_1c se forme en deux étapes (figure 17), la première est rapide et réversible et donne l'HbA1c labile ou Hb pré-A1c. Celle-ci se réarrange lentement au cours de la deuxième étape (réarrangement d'Amadori) pour donner l'HbA_1c stable (par la formation d'une liaison cétoamine) [53].

Le site principal de glycation de l'hémoglobine majoritaire de l'adulte, se situe sur la valine N-terminale de la chaîne ß de l'HbA. Les autres sites de glycation correspondent aux lysines

non terminales des chaînes α et ß et à la valine N terminale de la chaîne α. La glycation sur l'extrémité N-terminale modifie significativement les propriétés physicochimiques de la molécule et conduit à la formation d'Hb dites rapides dont l'élution est plus précoce en chromatographie d'échange cationique faible que celle de l'HbA non modifiée. Ces fractions rapides sont appelées HbA1 et ont été désignées, en fonction de leur ordre d'élution, par une lettre minuscule (HbA1a, HbA1b et HbA1c). La molécule fixée par ces Hb est le glucose pour l'HbA1c (4-6 % de l'Hb totale), le pyruvate pour l'HbA1b (0,8 % de l'Hb totale) et le fructose 1-6 diphosphate ou le glucose-6-phosphate pour l'HbA1a (0,5 % de l'Hb totale) [5,52].

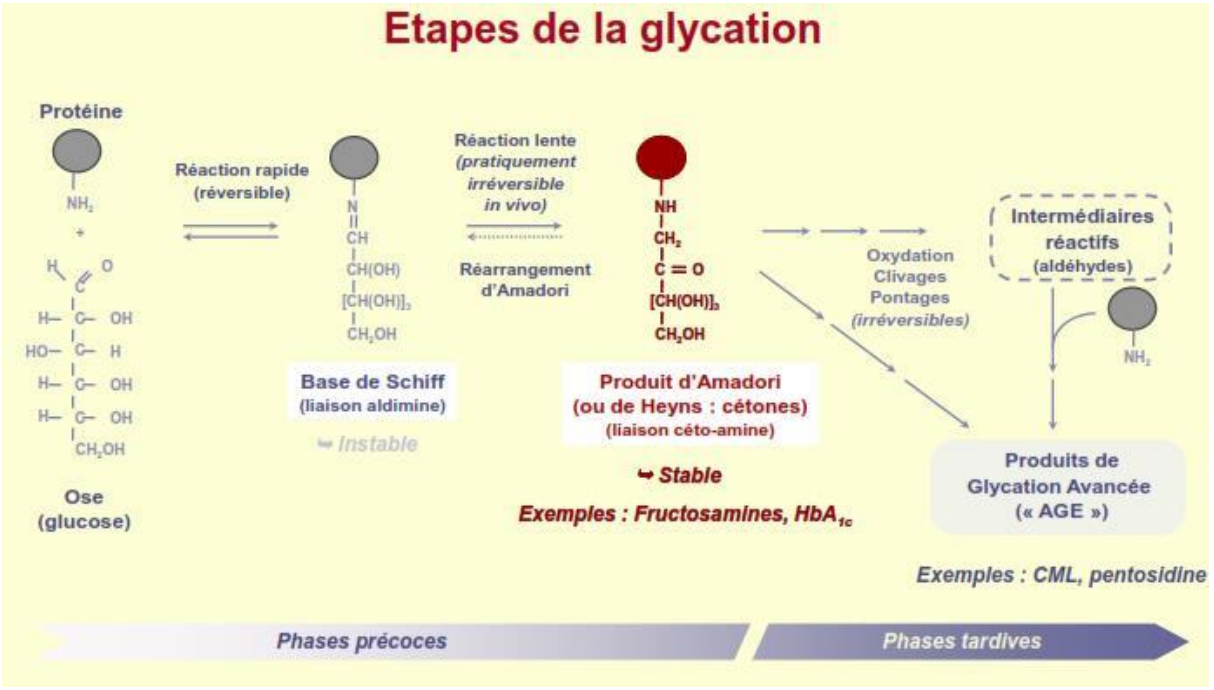


Figure 17 : étapes de la glycation [53].

6.2.2. La glycoxydation ou auto-oxydation du glucose

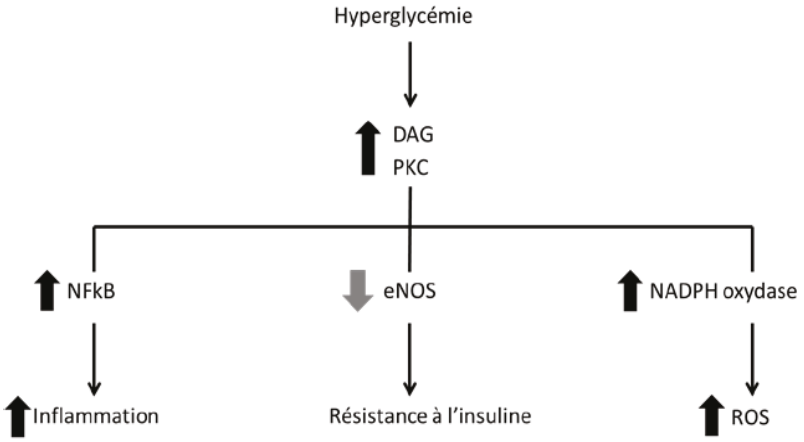
Une forte concentration de glucose peut conduire à une accumulation de glycéraldéhyde-3-phosphate qui est ensuite converti en méthylglyoxal. Le méthylglyoxal est un précurseur de la formation des AGE. Normalement le méthylglyoxal est neutralisé par des enzymes, les glyoxalases, qui nécessitent la présence de NAPDH. La dépression en NADPH, utilisé par la voie des polyols, fait que le méthylglyoxal ne pourra pas être neutralisé, entrainant ainsi la glycation des protéines intracellulaires [54].

6.3. Voie des hexosamines

L'activation de la voie des hexosamines va aboutir à la formation de protéines O-Glycosylées (O-GlcNac). La O-GlcNac glycosylation est une modification post-traductionnelle qui implique l'addition d'un N-acétylglucosamine sur un résidu serine ou thréonine des protéines. En condition physiologique, 2 à 3% du glucose est converti en UDP-GlcNac qui est le produit final de la voie de biosynthèse des hexosamines. L'élément limitant de cette voie est la glutamine fructose 6-Phosphate aminotransférase (GFAT). En condition d'hyperglycémie, l'expression de cette GFAT est augmentée. La glucosamine-6 phosphate ainsi formée est transformée en UDP-N-acetyl-glucosamine (UDP-GlcNac). L'UDP GlcNac est le substrat de l'enzyme O-GlcNAc transférase (OGT) qui va catalyser la formation de protéines O-GlcNac. L'activation de cette voie va entraîner une augmentation de la génération des ROS et contribuer à l'installation d'un stress oxydant. De plus, l'accumulation des protéines modifiées par l'O-GlcNac glycosylation joue un rôle dans les complications et l'apparition de maladies associées au diabète [50,55].

6.4. Voie de la protéine kinase C (PKC)

L'augmentation du glucose va entraîner une augmentation de glycéraldéhyde-3-phosphate via la glycolyse. Le glycéraldéhyde-3-phosphate est un précurseur du diacylglycérol, activateur de la protéine kinase C (PKC). Il a largement été démontré que le diabète entraînait une activation de la voie de la PKC. L'activation de la PKC va entraîner l'augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) de par l'augmentation de l'activité NADPH oxydase [12]. L'activation de la PKC va aussi jouer un rôle dans l'inflammation par le biais de l'augmentation de la synthèse du facteur pro-inflammatoire NFkB (figure 18). L'activation de la PKC va contribuer à l'installation de l'insulino-résistance via la diminution de l'expression de eNOS [50, 55].



:

Figure 18 : Voie de la PKC dans le cadre de la pathologie diabétique [50].

7. Complications du diabète

7.1. Les Complications métaboliques aigues du diabète

7.1.1. L'hypoglycémie

L'hypoglycémie est une complication fréquente. Les causes d'hypoglycémies sont multiples. Dans le diabète de type 1, il s'agit d'une inadéquation entre le régime alimentaire, l'activité physique et la dose d'insuline. Dans le diabète de type 2, il peut s'agir d'interactions médicamenteuses avec un sulfamide hypoglycémiant (sulfamide antibactérien, anti-vitamine K, aspirine, certains AINS) ou de tares viscérales surajoutées (insuffisance rénale) [56].

On définit l'hypoglycémie par une glycémie inférieure ou égale à 0.70 g/l (3.3 mmol/l). Les signes présentés relèvent de manifestations végétatives (sueurs, flush, tremblement, sensation de faim….) ou d'une neuroglucopénie (céphalées, diplopie, troubles du comportement, convulsions, coma…) [8].

L'hypoglycémie peut être aussi favorisée par la consommation d'alcool, en bloquant la néoglucogenèse hépatique. Une activité physique non prévue ou exceptionnellement intense peut aussi être la cause d'une hypoglycémie [12].

7.1.2. Le coma acidocétosique

L'acidocétose est une aggravation du diabète, suite à une carence grave en insuline absolue ou relative. Elle est rare dans le diabète de type 2 mais peut apparaître en cas d'omission d'insuline, de stress physiologique (infection, chirurgie, infarctus du myocarde…). En absence d'insuline, les cellules du corps sont privées de glucose qui reste piégé dans le compartiment sanguin. En réaction, le tissu adipeux stimule la lipolyse, ce qui aboutit à une

libération d'acides gras libres dans le sang. Ces acides gras sont absorbés puis transformés en Acétyl-CoA par les cellules du corps, ce qui leur procure l'énergie dont elles ont besoin. L'Acétyl-CoA est dégradé en corps cétoniques libérés en quantité excessive dans le sang puis dans les urines. Le diagnostic de cétose est établi lorsqu'un patient présente une glycosurie et une cétonurie associée à son hyperglycémie (généralement > 2.50 g/l). L'acidose apparaît quant à elle pour un pH < 7,25 lorsque l'hyperventilation ne parvient pas à compenser l'acidité des corps cétoniques et que les capacités de tampon du plasma sont dépassées (taux de bicarbonates sériques < 15mmol/l, taux sanguins d'urée et de créatinine élevés) [57].

7.1.3. Le coma hyperosmolaire

Les états hyperosmolaires s'installent dans l'immense majorité des cas chez des diabétiques de type 2 non insulinotraités. L'âge supérieur à 70 ans, les troubles cognitifs, les limitations à l'accès aux boissons, la vie en institution, un traitement par diurétiques ou corticoïdes représentent des facteurs favorisants fréquemment retrouvés. Très souvent, interviennent des facteurs déclenchants infectieux (pneumopathies, sepsis), neurologiques (AVC, hématome sous-dural), un infarctus du myocarde ou une pathologie digestive [58].

Le coma hyperosmolaire est caractérisé par une situation biologique particulière. L'hyperglycémie est supérieure à 6 g/L (33 mmol/l), la déshydratation est massive avec une osmolarité plasmatique supérieure à 350 mosmol/l. la cétose est quasi absente, le pH restant supérieur à 7,20 et les bicarbonates supérieures à 15 mOsmol/l [59].

L'hyperglycémie massive débute par une élévation brutale de la glycémie qui entraine une déshydratation rapide, avec insuffisance rénale fonctionnelle par hypovolémie et élévation du seuil rénal du glucose. Ainsi s'installe un cercle vicieux : hyperglycémie-déshydratation. L'absence de cétose ne connait pas d'explication simple ni vérifiée. Au cours du coma hyperosmolaire, l'insulinosécrétion n'est pas nulle bien qu'elle s'effondre rapidement. Cela explique que la lipolyse est moins importante que dans l'acidocétose, comme en témoigne la baisse des acides gras libre plasmatiques. L'acidose est modérée, avec des bicarbonates vers 15 mmol /l, liée à la rétention des phosphates, des sulfates et à l'hyperproduction des lactates [21].

7.1.4. Le coma avec acidose lactique

L'acidose lactique est une complication rare mais grave observée chez des diabétiques traités par biguanides. On observerait de 1 à 8.4 cas d'acidose lactique pour 100 000 patients traités par biguanide (metformine essentiellement). Elle s'explique sur le plan physiopathologique

par un blocage de la néoglucogenèse par les biguanides pouvant entraîner une hyperproduction de lactates. L'acidose lactique apparaît en général en cas d'insuffisance d'élimination des biguanides (insuffisance hépatique ou le plus souvent rénale).

Au niveau clinique, le patient souffre d'asthénie et de crampes pendant quelques heures à quelques jours (point d'appel pour les professionnels de santé, qui doivent être vigilants). Puis survient le tableau de grande acidose métabolique : polypnée, instabilité tension artérielle, oligo-anurie, hypothermie et troubles de la conscience variables [57]

7.2. Les complications chroniques du diabète

Les complications chroniques engagent souvent le pronostic vital du diabétique et mettent en cause des organes importants (figure 19).

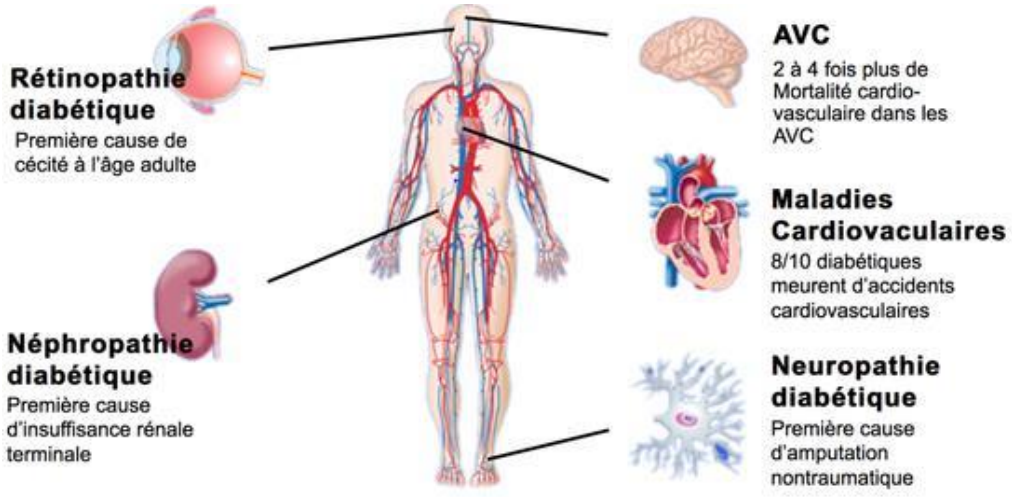


Figure 19 : complications chroniques du diabète [12].

7.2.1. La macroangiopathie diabétique

On appelle macroangiopathie, l'athérosclérose des grosses et moyennes artères rencontrée au cours du diabète. Cette athérosclérose n'est pas spécifique du diabète, mais elle est caractérisée par sa précocité d'apparition, ses localisations multiples (coronaires, artères cérébrales, artères périphériques) et sa gravité évolutive. Son caractère volontiers insidieux et peu symptomatique implique souvent un diagnostic tardif, qui contribue à la gravité du pronostic [60].

L'athérosclérose est une maladie progressive qui se caractérise par l'accumulation de lipides, cellules et éléments fibreux dans la paroi des grosses artères et des coronaires entrainant alors une perte de l'élasticité de ces dernières. Les artères concernées se rétrécissent et subissent

progressivement une dégénérescence (figure 20). On parle alors de sclérose. Les lipides accumulés sont surtout composés de cholestérol et des triglycérides car les personnes atteintes ont souvent des taux élevés des LDL. L'athérosclérose débute par l'extravasation des LDL (LowDensityLipoproteins) et leur oxydation dans l'espace subendothélial. Les LDL oxydées induisent l'expression de chimiokines et de molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales. Les monocytes et les lymphocytes T s'attachent à la barrière endothéliale et la traversent sous l'influence de chimiokines synthétisées par les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses. Les monocytes/macrophages se chargent ensuite de lipides et se transforment en cellules spumeuses. La lésion s'aggrave avec l'accumulation d'autres macrophages et de lipides extracellulaires qui forment un athérome. L'étape suivante est la prolifération des cellules musculaires lisses qui synthétisent des molécules de la matrice extracellulaire, ce qui conduit à la formation d'un athérome fibreux. La lésion peut ensuite se déstabiliser par un amincissement de la surface et/ou une augmentation de la mort des macrophages. Cette déstabilisation conduit à la rupture de la plaque, à la thrombose et aux manifestations aiguës de l'athérosclérose.

Il existe cependant plusieurs facteurs qui augmentent les risques d'apparition de la maladie, comme l'hypertension artérielle, le surpoids, la sédentarité, le tabagisme, et le stress. Des prédispositions familiales, impliquant des facteurs génétiques sont également évoquées et ne doivent pas être négligées [61].

Les signes cliniques de l'athérosclérose ne sont pas spécifiques et ne sont visibles que lorsque l'obstruction artérielle est importante. Elle peut se manifester par des douleurs localisées, des dyspnées, des vertiges, des troubles de la vue et des palpitations. Les signes et les conséquences dépendent essentiellement des localisations des artères atteintes [62] :

- L'atteinte de l'artère carotide peut entraîner une diminution de l'irrigation sanguine au niveau du cerveau, à l'origine d'un accident vasculaire aigu ;
- L'atteinte des artères périphériques (bras, jambes) peut être à l'origine de crampes ou de douleurs ressenties essentiellement au cours d'un effort. C'est la maladie artérielle périphérique.
- L'atteinte des artères rénales peut entraîner une insuffisance rénale ;
- L'atteinte des artères du tube digestif peut se compliquer plus tard d'un infarctus mésentérique ;

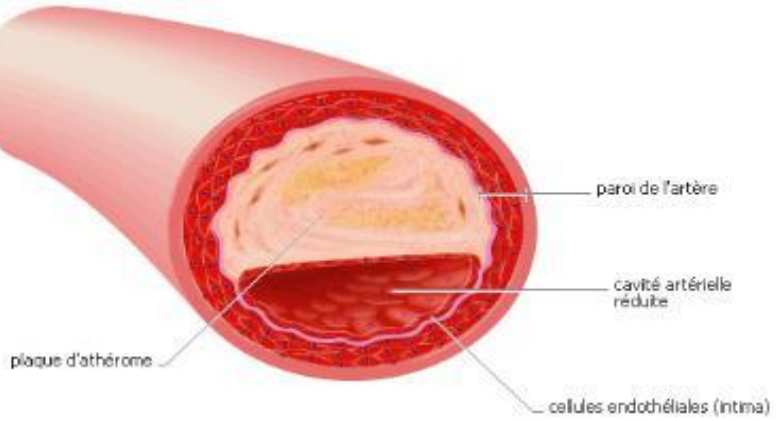


Figure 20 : plaque d'athérome [61].

7.2.2. La microangiopathie diabétique

7.2.2.1. La rétinopathie diabétique

Il s'agit de la complication la plus fréquente : pratiquement toutes les personnes souffrant du diabète de type 1 développent des troubles oculaires, tandis qu'elle touche 60 % des diabétiques de type 2. Il est rare qu'un diabétique de type 1 présente une rétinopathie avant une dizaine d'année d'évolution de la maladie [63].

La rétinopathie diabétique évolue par des stades de gravité croissante (figure 21), au début les lésions non prolifératives s'expriment d'abord, détectées sous la forme de microanévrisme, avec l'aggravation de la dégénérescence microvasculaire, se forment des exsudats et des hémorragies qui évoluent avec des phénomènes d'ischémie rétinienne. Au stade suivant, la rétinopathie prend un aspect prolifératif, avec néovascularisation faites des petits vaisseaux et de tissus fibreux à la surface rétinienne et la surface de la papille.

Les troubles de l'acuité visuelle avec phosphènes et impression de trous dans le champ visuel sont des plaintes qui conduisent fréquemment à la mise en évidence de la rétinopathie diabétique et l'hyperglycémie, franche à ce stade [20].

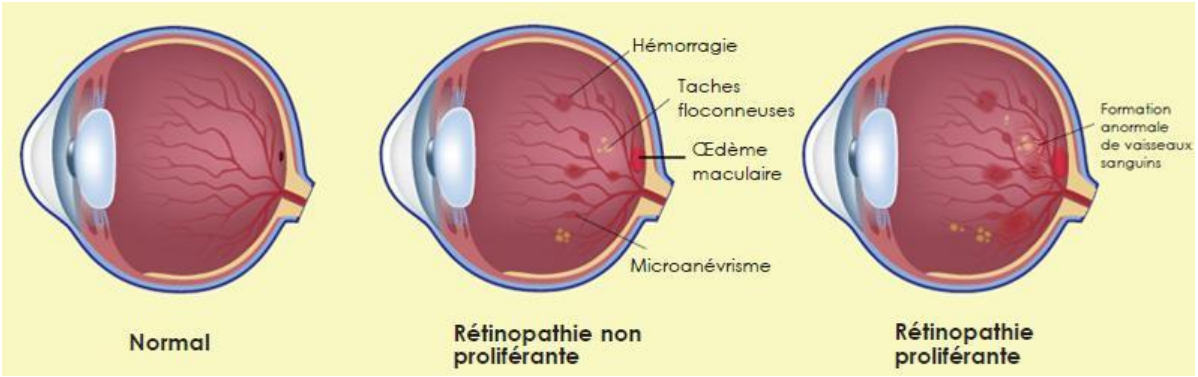


Figure 21 : rétinopathie diabétique [63].

7.2.2.2. La néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique (ND) se développe classiquement chez 30 % des patients diabétiques de type 1, après 10 à 25 ans d'évolution. Dans le diabète de type 2, la prévalence de la ND est évaluée à 20 % et celle de la microalbuminurie est estimée à 34%, mais n'est pas aussi spécifique de la ND que dans le diabète de type 1 [64].

Dès le développement d'une hyperglycémie, la filtration glomérulaire augmente. Progressivement, une sclérose glomérulaire se développe par une augmentation de l'épaisseur de la membrane basale glomérulaire, une altération de la structure des capillaires glomérulaires, et des dépôts mésangiaux faits d'un matériel de type collagène. Des phénomènes artériosclérotiques se développent en même temps que s'installe une hypertension.

Au stade suivant, on observe une diminution de la filtration glomérulaire et l'apparition d'une microalbuminurie. La protéinurie peut s'aggraver pour atteindre 3 g/24h. L'insuffisance rénale se développe parallèlement [21].

L'insuffisance rénale terminale est une cause majeure de mort prématurée chez les patients diabétiques, en particulier chez les diabétiques de type 1, un tiers desquels verront se développer une néphropathie progressive [12].

7.2.2.3. La neuropathie diabétique

Les troubles du système nerveux se développent dans les dix premières années du diabète chez 40% à 50% des personnes diabétiques de type 1 ou 2 [63].

La neuropathie diabétique est causée par les effets délétères de l'hyperglycémie chronique entrainant la destruction de la myéline qui entoure les nerfs et a un rôle majeur dans la conduction de l'influx nerveux. En effet, une trop grande quantité de sucre dans le sang finit par altérer voir empêcher les conductions nerveuses. La neuropathie peut toucher un (mononeuropathie) ou plusieurs nerfs (polynévrite), préférentiellement ceux à destination des membres inférieurs. Elle atteint également des organes dits végétatifs comme l'appareil digestif ou génito-urinaire. Enfin, la neuropathie diabétique a un rôle prépondérant dans la survenue d'une autre complication du diabète, le pied diabétique [57].

La neuropathie diabétique se manifeste différemment d'un cas à l'autre selon que le système nerveux autonome, moteur ou sensoriel, est touché. Les symptômes dépendant donc de la région atteinte sont par conséquent extrêmement variables [21].

7.2.2.4. Le pied diabétique

Le pied diabétique concentre les conséquences de la plupart des complications qu'inflige la maladie. Des traumatismes insignifiants peuvent rapidement évoluer en ulcère chronique et en gangrène focale se développant sur des tissus fortement compromis par des phénomènes ischémiques, des lésions microvasculaires et une neuropathie sensitive et autonome périphérique (figure 22) [65].

Le pied diabétique se voit ainsi progressivement détruit par des phénomènes dystrophiques nécessitant fréquemment l'amputation.

La surveillance du patient doit s'attacher à prévenir l'apparition des lésions rapidement génératrice du cercle vicieux : traitement régulier des cals, des infections et des lésions ulcérée, port de chaussures adéquates, traitement chirurgical de revascularisation [21].

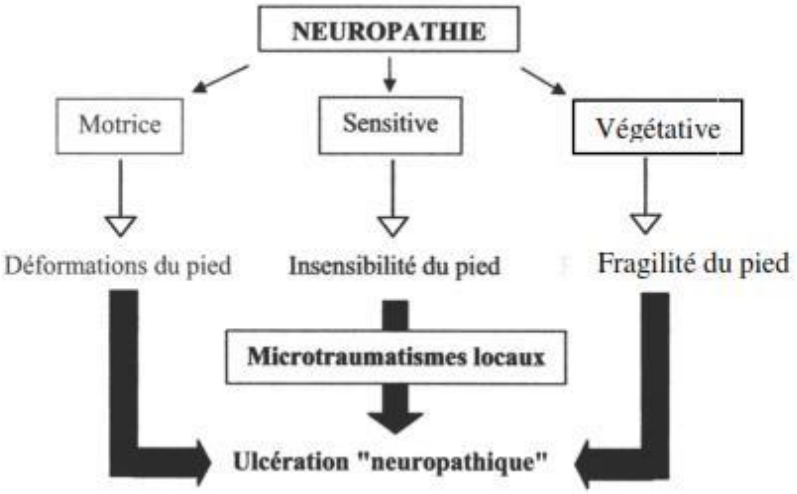


Figure 22 : intrication entre neuropathie et plaie diabétique [66].

7.2.3. Complications intercurrentes

Un diabète mal équilibré favorise les infections bactériennes et mycosiques qu'elles-mêmes déséquilibrent le diabète en retour. La fréquence des septicémies d'origine bactérienne est plus importante chez les patients diabétiques que dans la population non diabétique. La prolifération des germes est d'une part favorisée par leur appétence pour le sucre et d'autre part, par l'affaiblissement des défenses de l'organisme (globules blancs) sous l'effet de l'hyperglycémie.

Les infections rencontrées sont des infections des appareils respiratoire, urinaire et génital mais aussi des infections cutanées à staphylocoque, des mycoses et furonculoses [12].

8. Anomalies lipidiques au cours du diabète

8.1. Anomalies quantitatives

Dans le diabète de type 1, mal équilibré et donc en insulino-déficience, une hypertriglycéridémie se développe par augmentation dans le sang circulant des chylomicrons et des VLDL. L'activité de la lipoprotéine lipase endothéliale est réduite, diminuant le catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides. La lipolyse est accélérée avec une augmentation, en circulation, des acides gras libres qui, captés par le foie, favorisent la formation des VLDL. L'insulinothérapie corrige l'ensemble de ces phénomènes [21,36].

Dans le diabète de type 2, la résistance à l'insuline provoque une hypertriglycéridémie pour les mêmes raisons : augmentation de la lipolyse et accélération de la formation des VLDL dont le catabolisme est réduit [21,67] (Tableau).

L'élévation des LDL est modeste dans le diabète. Leur concentration excessive peut résulter de la production excessive des VLDL et la déficience de leur catabolisme ; la glycation et la modification par acylation et oxydation des LDL peuvent réduire leur affinité pour leur récepteurs et réduire leur clairance tout en les rendant athérogéniques. La diminution du cholestérol-HDL est également fréquente dans le diabète mal équilibré [36,68].

8.2. Anomalies qualitatives

8.2.1. Structure des lipoprotéines

Lors du diabète de type 2, la structure des lipoprotéines est altérée. La taille des VLDL est augmentée, ces particules sont enrichies en triglycérides et il existe une modification de la distribution de la taille des LDL [67]. La proportion des LDL de très petite taille et denses est accrue lors du diabète de type 2 ; leur présence est étroitement associée avec le niveau de la triglycéridémie. On considère que la taille des LDL est systématiquement diminuée quand la triglycéridémie dépasse 1,7 g/l. Les HDL subissent également des modifications structurales, elles sont enrichies en triglycérides et il existe une diminution de la proportion des particules contenant de l'apo AI seulement ; or, c'est à ces particules qu'est spécifiquement conférée la première étape de la voie de retour du cholestérol des tissus périphériques vers le foie. Les HDL des diabétiques sont également enrichies en cholestérol libre. Cette anomalie peut perturber leur capacité à échanger du cholestérol lors des interactions lipoprotéines-cellules périphériques du fait de modifications des propriétés physicochimiques de l'enveloppe des lipoprotéines [69].

8.2.2. Glycation

Le processus de glycation affecte les apolipoprotéines et perturbe les fonctions de l'Apo B et de l'Apo AI.

Ainsi, l'épuration hépatique des LDL est ralentie, leur demi-vie est allongée et elles sont donc plus sujettes aux processus de peroxydation [70].

8.2.3. Peroxydation

Il existe un potentiel peroxydatif accru lors du diabète. Ceci est lié à la glycation et aux modifications de la composition lipidique des lipoprotéines dont la susceptibilité peroxydative serait accrue. Les capacités enzymatiques et vitaminiques antioxydantes sont également diminuées chez les diabétiques. Les LDL oxydées constituent potentiellement de puissants agents athérogènes puisqu'elles ont des propriétés chémotactiques, cytotoxiques, immunogènes, mitogéniques vis-à-vis des macrophages et cellules musculaires lisses, proagrégantes et antimonoxyde d'azote [69,70].

Tableau 6 : principales anomalies des lipoprotéines au cours du diabète de type 2[4].

Lipoprotéine	**Taux plasmatiques**	**Anomalies cinétiques**	**Anomalies qualitatives**
VLDL	↑	↑ Production ↓catabolisme	– ↑ taille des VLDL – Glycation des Apo
LDL	Normal (ou légèrement↑)	↓ catabolisme ↓ turn-over	– LDL petites et denses – LDL riches en TG – ↑ oxydation – Glycation des apo
HDL	↓	↑catabolisme	– HDL riches en TG – Glycation des Apo

8. Bilans de surveillance chez le diabétique

8.1. Dosage de l'HbA1c

La glycation est un processus physiologique dont l'intensité augmente avec la glycémie. Le taux d'HbA1c est un reflet cumulatif et rétrospectif de la qualité de l'équilibre glycémique sur une période de 12 semaines précédant le dosage. Ce marqueur a d'abord été utilisé pour le

suivi des patients diabétiques, ajuster ou modifier le traitement, évaluer la qualité des soins et l'observance thérapeutique et quantifier le risque de développement des complications dégénératives du diabète, vu la corrélation qui existe entre sa valeur et le risque de complications. Sur proposition d'un comité international d'experts, l'HbA1c a été retenue par l'OMS (Organisation mondiale de la santé) depuis 2011 pour le diagnostic du diabète. L'HbA1c présente un avantage certain par rapport à la glycémie concernant la préparation du patient qui n'est pas nécessaire (le jeûne n'est pas obligatoire) et une meilleure stabilité de l'échantillon ; elle est donc moins sujette aux erreurs pré-analytiques [71,72].

8.1.2. Avantages du dosage de l'HbA1c

L'HbA1c possède comme avantages par rapport aux glycémies à jeun et au test de tolérance au glucose (TTG) de ne pas nécessiter de mise à jeun, une bonne stabilité pré-analytique, une faible variabilité biologique intra-individuelle, l'absence d'influence de l'apport nutritionnel de la veille ou de l'activité physique et la possibilité d'être dosé à n'importe quel moment de la journée [72].

8.1.3. Inconvénients du dosage de l'HbA1c

8.1.3.1. Inconvénients liés à l'environnement et à des situations particulières

- La réalisation d'HbA1c est plus coûteuse que celle d'une glycémie à jeun et la valeur de l'HbA1c n'est pas forcément corrélée à la glycémie présente du patient ;
- L'origine ethnique semble également influencer le dosage. Plusieurs études montrent des valeurs plus élevées pour les personnes d'origine afro-américaine par rapport aux Caucasiens après ajustements des facteurs influençant les glycémies ;
- Des situations telles que l'insuffisance rénale chronique, l'hypertriglycéridémie, l'hyperbilirubinémie, l'alcoolisme, la prise répétée de vitamine C, de salicylées et d'opiacés semble faussement augmenter les valeurs d'HbA1c ;
- De même, une transfusion récente ou la prise de traitement stimulant l'érythropoïèse rajeunit la population de globule rouge et entraîne une diminution de l'HbA1c [72,73].

8.1.3.2. Inconvénients liés aux globules rouges et l'hémoglobine

Toute condition qui diminue la durée de vie des globules rouges telle que les anémies hémolytiques ou les saignements aigus ou chroniques entraîne un abaissement de l'HbA1c indépendamment des valeurs de glycémies. A l'opposé, un état favorisant une augmentation

de la durée de vie des érythrocytes tel qu'une splénectomie ou une anémie aplasique mène à une élévation de l'HbA1c de façon indépendante des glycémies. La carence martiale, première cause d'anémie à travers le monde, touchant plus de 20% des femmes réglées, pourrait altérer la structure de l'hémoglobine en rendant plus facile sa glycation et ainsi faussement augmenter les résultats de l'HbA1c. Les atteintes structurelles de l'hémoglobine et les thalassémies influencent également les valeurs d'HbA1c, soit en les élevant, soit en les abaissant faussement en fonction du processus pathologique impliqué et la méthode de dosage utilisée [73].

8.2. Bilan lipidique en diabétologie

Le dépistage d'anomalies lipidiques au cours du diabète, est essentiel et s'inscrit dans la prise en charge globale du patient diabétique qui doit être considéré comme un sujet athéromateux, polyvasculaire potentiel. Il est recommandé de réaliser, chez tous les patients diabétiques un dosage des lipides, après 12 heures de jeûne, comprenant le cholestérol total, les triglycérides et le HDL-cholestérol.

Devant la mise en évidence d'une anomalie lipidique chez un patient diabétique, il sera indispensable dans un premier temps, de préciser s'il s'agit d'une hyperlipidémie familiale associée au diabète, d'une hyperlipidémie secondaire ou d'une hyperlipidémie s'inscrivant dans le cadre de la maladie diabétique. Le diagnostic d'une hyperlipidémie familiale associé au diabète repose, entre autre, sur l'enquête familiale et sur l'analyse précise du bilan lipidique. A ce titre, il faut savoir qu'une élévation franche du LDL-cholestérol, chez le diabétique de type 2, est très évocatrice d'une hypercholestérolémie familiale associé au diabète [4].

8.3. Dosage de la microalbuminurie

La microalbuminurie est l'élévation supraphysiologique de l'excrétion urinaire d'albumine, molécule protéique de 66.000 daltons (et non une albumine de nature particulière) et donc considérée comme situation pathologique. L'apparition d'une microalbuminurie ou d'une protéinurie est témoin d'une micro-angiopathie rénale chez le diabétique de type 1 et constitue un facteur de risque cardiovasculaire chez le diabétique de type 2 [74].

La néphropathie diabétique est parmi les complications dégénératives les plus graves, engageant le pronostic vital et fonctionnel, et imposant une stratégie de dépistage précoce reposant sur le dosage annuel de la micro-albuminurie en plus de l'examen de fond d'œil [64].

9. Prise en charge du diabète et de ses complications

Le traitement vise avant tout à maintenir la santé de la personne diabétique au sens général du terme. L'une des grandes préoccupations consiste à éviter les complications aiguës et chroniques du diabète [75].

9.1. Règles hygiéno-diététiques

Le programme alimentaire doit comporter beaucoup d'hydrates de carbone complexes (amidons, féculents) et de fibres, les légumes et certains fruits doivent être conseillés, les boissons alcoolisées et sucrées doivent être exclues.

L'activité physique est l'un des éléments essentiels dans la prévention et la prise en charge du diabète. L'activité physique régulière améliore le contrôle métabolique, augmente la sensibilité à l'insuline, améliore la santé cardiovasculaire et aide à la perte du poids et sa consolidation autant qu'elle procure une sensation de bien-être [38].

9.2. Traitement médicamenteux de l'hyperglycémie

9.2.1. Diabète de type 1

Dans le diabète de type 1, le traitement repose sur l'insulinothérapie. Il s'agit de mimer l'insulinosécrétion physiologique à l'aide d'injections d'insuline. Le schéma optimal consiste en une injection d'insuline rapide 10 minutes avant chaque repas et une injection d'insuline lente soir et /ou le matin. Il faut éviter comme points d'injection les zones soumises à une forte activité physique [75].

Les injections de l'insuline suivent majoritairement un schéma dit basal/bolus. Cette insulinothérapie associe l'utilisation d'insulines lentes ou semi-lentes à heures fixes pour maintenir le taux basal, à l'utilisation d'insulines rapides ou ultrarapides au moment des repas pour reproduire le pic d'insuline physiologique par un bolus (figure 23). Ce schéma d'insulinothérapie laisse une certaine liberté aux patients, mais il n'est pas applicable à tous. Chaque patient est traité au cas par cas ; le type d'insuline et la dose étant choisis parmi ceux qui permettent de normaliser la glycémie en évitant les hypoglycémies [12].

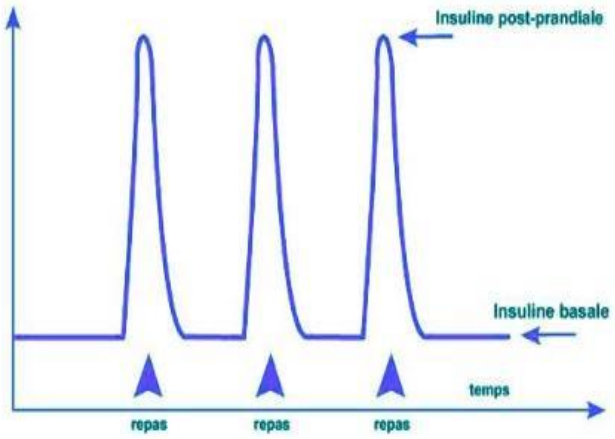


Figure 23 : schéma basal/bolus physiologique de l'insuline [12].

9.2.2. Diabète de type 2

Pour le diabétique de type 2 ; Le traitement médicamenteux oral est indiqué lorsque les objectifs glycémiques ne sont pas obtenus en associant le régime alimentaire et les exercices/activités physiques [76] :

9.2.2.1. Les médicaments de l'insulinoresistance

9.2.2.1.1. Les biguanides

Les biguanides ne stimulent pas l'insulinosécrétion. Leur action principale est de diminuer la production hépatique de glucose en freinant la néoglucogenèse. Ils favorisent également l'action périphérique de l'insuline.

Les biguanides n'entraînent pas de prise de poids. Ils peuvent même contribuer à la perte de poids ou à la stabilité pondérale lorsqu'ils sont associés à d'autres traitements du diabète favorisant une prise de poids (y compris l'insulinothérapie). Ils n'induisent pas d'hypoglycémie par eux-mêmes.

9.2.2.1.2. Les glitazones (thiazolidinediones)

Les thiazolidinediones (pioglitazone, rosiglitazone) agissent spécifiquement sur l'insulino-résistance. Ces produits réduisent la glycémie, l'insulinémie et la triglycéridémie, en améliorant la sensibilité à l'insuline surtout au niveau musculaire.

9.2.2.2. Les Insulinosécréteurs

9.2.2.2.1. Les sulfamides hypoglycémiants

Les sulfamides hypoglycémiants agissent principalement en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules ß des îlots de Langerhans. Les sulfonylurées se lient à un récepteur spécifique présent sur la membrane des cellules ß. Ils régulent la sécrétion d'insuline en fermant les canaux potassiques ce qui entraine une dépolarisation de la membrane et l'entrée de calcium dans les cellules ß. L'augmentation de la concentration en calcium intracellulaire stimule la libération d'insuline par exocytose.

9.2.2.2.2. Les glinides

Ce sont des agents insulino-sécrétagogues. Ils stimulent l'insulino-sécrétion en agissant sur le canal potassique ATP-dépendant, mais leur site de liaison sur la cellule β est différent de celui des sulfamides.

9.2.2.3. Inhibiteurs de l'alphaglucosidase

Ils ralentissent l'absorption intestinale des glucides alimentaires complexes. Ils sont principalement actifs sur la glycémie postprandiale. Les inhibiteurs de l'alphaglucosidase ne peuvent induire d'hypoglycémie par eux-mêmes.

9.2.2.4. L'insuline

L'insulinothérapie s'impose lorsque le diabète devient insulinonécessitant.

9.3. Traitement de l'hypertension artérielle associé au diabète

Le diabète est souvent associé à l'hypertension artérielle. Le contrôle de l'hypertension artérielle chez le diabétique est essentiel à la prévention des complications rénales et rétiniennes. Les bloqueurs du SRA (IEC et ARA II) sont des médicaments couramment utilisés pour le traitement de l'HTA chez le diabétique. Ils agissent par blocage de l'angiotensine II (un puissant vasoconstricteur). Ces substances sont également utilisées pour prévenir la microangiopathie diabétique, en protégeant le rein des complications de cette maladie ; plusieurs études en cours sur les complications rétiniennes du diabète ont pour but de confirmer les effets bénéfiques de ces substances en matière de prévention de la rétinopathie diabétique [16].

9.4. Traitement de la dyslipidémie diabétique

Le traitement intensif de la dyslipidémie au cours du diabète à l'aide des statines s'est révélé un élément essentiel dans la prévention des maladies cardiovasculaires (angine, infarctus, AVC) chez les diabétiques de type 2. En effet, les statines abaissent efficacement le cholestérol LDL (en bas de 2 mmol/l) et le nombre de particules de l'Apo B1 (en bas de 0,8 g/l). Quant aux fibrates, leur utilisation est remise en question, car ils ne semblent pas être aussi efficaces que les statines pour prévenir les maladies cardiovasculaires, ces molécules sont le plus souvent utilisés, en complément aux statines, lorsque le taux de triglycérides demeure trop important (ex. 5-8 mmol/l) ou pour d'autres considérations comme le ralentissement des complications ophtalmologiques établies du diabète. Finalement, jusqu'à maintenant, la niacine, qui est très efficace pour augmenter les taux de cholestérol HDL, n'est pas ressortie dans des études comme étant efficace dans la prévention des complications du diabète de type 2 [77].

9.5. Education du patient

L'éducation sur le diabète consiste à enseigner aux personnes diabétiques les connaissances et aptitudes qui vont les rendre capable d'assurer l'autogestion de la prise en charge de leur diabète et des affections liées. C'est l'une des pierres angulaires de la prise en charge, aux côtés du régime alimentaire, de l'activité physique et du traitement médicamenteux, et elle est capitale pour améliorer les résultats [38, 78] :

- Le diabète : maladies, risques et facteurs de décompensation ;
- Les contres- indications aux antidiabétiques oraux utilisés ;
- L'insuline : conservation, injection et adaptation des doses en fonction des glycémies ;
- L'auto-surveillance : carnet de surveillance des glycémies ;
- La diététique : pouvoir sucrant des aliments ;
- la conduite à tenir en cas de situation d'urgence ;
- L'utilisation des bandelettes urinaires ;
- La conduite à tenir en cas d'activité physique ;
- L'hygiène corporelle, en particulier au niveau des pieds ;
- Les vaccinations : à jour, en particulier SAT-VAT.

9.6. Surveillance

Un suivi médical régulier est nécessaire, afin de contrôler l'équilibre du diabète, mais aussi de dépister l'apparition de complications et de limiter leur aggravation grâce à une prise en charge adaptée [76,79] :

- Un suivi régulier avec le médecin ;
- Les bilans biologiques **(**dosage de l'hémoglobine glyquée, bilan rénal, bilan lipidique) ;
- Autres examens complémentaires (examens de fond d'œil, bilan bucco-dentaire, électrocardiogramme ECG) ;
- L'auto-surveillance de la glycémie (carnet de surveillance des glycémies).

1. Population de l'étude

1.1. Type, contexte et durée de l'étude

Cette étude épidémiologique descriptive, s'est déroulée au CHU NEDIR Mohamed de la région de Tizi-Ouzou en collaboration avec l'association des diabétiques de Tizi-Ouzou, la polyclinique de nouvelle ville et le diabétologue D^{r} GRAINE (médecin privé) et s'est étalée sur une période de 3 mois (du 08 décembre 2016 au 09 mars 2017).

1.2. Population de l'étude

La population étudiée est constituée de 100 malades diabétiques de type 2 dont l'âge varie entre 34 et 83 ans, demeurant dans la région de Tizi-Ouzou.

1.3. Critère d'inclusion

Tous les diabétiques de type 2.

1.4. Critères d'exclusion

- Autres types de diabète : Diabète gestationnel, diabète secondaire ;
- Malades ne demeurant pas à la wilaya de Tizi-Ouzou .

2. Matériels

2.1. Echantillons de sang

La prise du sang est effectuée sur un sujet à jeun. Le sang veineux est prélevé au niveau du pli du coude. Les prélèvements sont réalisés dans deux tubes :

- Tube sec pour le dosage du cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides et glycémie ;
- Tube EDTA pour le dosage de l'HbA_1c.

2.2. Echantillons d'urine

Les urines de 24 h sont recueillies dans une bouteille d'eau minérale vide et non rincée préalablement, puis acheminées au laboratoire pour le dosage de la microalbuminurie.

2.3. Appareillage

- Centrifugeuse (Nahita) ;
- Automate (ADVIA 1800, SIEMENS, Japon) (figure 24) pour le dosage du cholestérol total, triglycérides, HDL, glycémie à jeun et la microalbuminurie ;

Figure (24) : Appareil ADVIA 1800.

– D-10 Hemoglobin Testing System (BIO-RAD, D-10, France) (figure 25) pour le dosage de l'HbA_1c.

Figure (25) : Appareil BIO-RAD, D-10.

2.4. Petit matériel

- Garrot en caoutchouc ;
- Gants purifies ;
- Epicrâniennes ;
- Tubes secs, tubes EDTA, tubes héparine ;
- Micropipettes avec embout (bleu) ;
- Portoirs des tubes ;
- Réfrigérateur (6 à 8 ˚C) ;

3. Méthodes

3.1. Recueil des données

Les données sont recueillies à l'aide d'un questionnaire préétablis (ANNEXE I). Ce dernier comprend :

- Les caractéristiques de la population : âge, sexe, taille et poids pour le calcul de l'IMC (ANNEXE II), l'âge du diabète.
- La Prise ou non des traitements antidiabétiques et hypolipémiants ;
- Les antécédents personnels : HTA, insuffisance rénal (IR), obésité, dyslipidémie ;
- Les antécédents familiaux : diabète, HTA, Accidents cardiovasculaires.

Le consentement éclairé de tous les patients a été obtenu avant leur participation à l'étude.

3.2. Analyses biochimiques

L'analyse biochimique effectuée au niveau du laboratoire de biochimie du CHU de Tizi-Ouzou au cours de ce travail comporte les dosages du glucose, de l'hémoglobine glyquée (HbA_1c), du cholestérol total, des HDL, des LDL, des triglycérides et de la microalbuminurie.

3.2.1. Dosage de l'HbA1c :

L'HbA_1c est dosée par le D-10 Hemoglobin Testing System figure, un appareil qui utilise les principes de chromatographie liquide à haute performance (HPLC). Une pompe HPLC à pulsation faible à double piston et une vanne proportionnelle distribuent la solution tampon à la cartouche analytique et au détecteur. Les échantillons de sang total sont soumis à un processus automatique de dilution en deux étapes et sont introduits dans le circuit d'écoulement analytique. Les échantillons prédilués sont repérés par la présence d'un adaptateur de microtube dans le portoir d'échantillons et l'étape de dilution automatique est

omise. Les échantillons prédilués sont aspirés directement et introduits dans le circuit d'écoulement analytique. Apres chaque injection d'échantillon, la sonde est rincée avec une solution de lavage/dilution pour éviter la contamination d'un échantillon à l'autre.

Un gradient programme de tampon de force ionique croissante envoie l'échantillon dans la cartouche analytique où les molécules d'hémoglobines sont alors séparées en fonction de leurs interactions ioniques avec la substance contenue dans la cartouche. Les molécules d'hémoglobines séparées traversent ensuite la cuve à circulation du photomètre à filtre ou sont mesurés les changements d'absorbances à 415 nm.

Le logiciel effectue une réduction des données brutes collectées pour chaque analyse, ce qui peut inclure l'emploi d'un facteur d'étalonnage. Une fiche de résultats et un chromatogramme sont générés pour chaque échantillon.

3.2.2. Dosage du glucose

Le dosage s'effectue pour quantifier le glucose dans le sérum humain. Pour la réalisation du dosage, une prise de sang veineux du patient doit être faite à jeun. Le sang est prélevé sur l'anticoagulant (fluorure-héparine ou l'héparine-iodacétate). Il est conseillé d'éviter de traiter les échantillons hémolysés ou contaminés.

Principe (méthode enzymatique à la glucose oxydase**)**

En présence de glucose oxydase (GOD), le glucose en solution aqueuse est oxydé par le dioxygène dissout, en acide gluconique avec formation de peroxyde d'hydrogène selon l'équation suivante :

$$\text{Glucose} + O_2 + H_2O \longrightarrow \text{Acide gluconique} + H_2O_2$$

$$H_2O_2 + \text{Phénol} + \text{4-Amino-Antipyrine} \longrightarrow \text{Quinonéimine rose} + 4\ H_2O$$

L'intensité de la coloration rose développée est proportionnelle à la concentration en glucose. Elle est mesurée par photométrie à 505 nm. La coloration reste stable pendant 30 minutes à 20°C-25°C ou 10 minutes à 37°C. Cette méthode est linéaire jusqu'à 5 g/L.

3.2.3. Dosage du cholestérol total

Principe

Les esters de cholestérol sont hydrolysés par la cholestérol estérase en cholestérol et en acides gras libres. Le cholestérol est converti en cholestérol-3-one par la cholestérol oxydase en présence d'oxygène pour former du peroxyde d'hydrogène.

Un complexe coloré se forme à partir du peroxyde d'hydrogène, de la4-aminoantipyrine et du phénol sous l'action catalytique de la peroxydase.

L'absorbance du complexe est mesurée au point de virage de la réaction à 505/694 nm.

$$\text{Esters de cholestérol} + H_2O \xrightarrow{\text{Cholestérol estérase}} \text{Cholestérol} + \text{Acides gras}$$

$$\text{Cholestérol} + 1/2\ O_2 + H_2O \xrightarrow{\text{Chol. Oxydase}} \text{Cholest-4-en-3-one} + H_2O_2$$

$$H_2O_2 + \text{Phénol} + \text{Amino- 4- antipyrine} \xrightarrow{\text{Péroxydase}} \text{Quinonéimine rose} + 2H_2O$$

3.2.4. Dosage des triglycérides

Principe

Les triglycérides sont transformés en glycérol et en acides gras libres par la lipase.

Le glycérol est ensuite transformé en glycérol-3-phosphate par la glycérol kinase, puis en peroxyde d'hydrogène par la glycérol-3-phosphate-oxydase. Un complexe coloré se forme à partir du peroxyde d'hydrogène, de la 4-aminophénazone et du 4-chlorophénolsous l'influence catalytique de la peroxydase. L'absorbance du complexe est mesurée au point de virage de la réaction à 505/694 nm.

$$\text{Triglycérides} + 3H_20 \xrightarrow{\text{Lipase}} \text{Glycérol} + \text{acides gras}$$

$$\text{ATP} + \text{Glycérol} \xrightarrow{\text{Glycerol kinase}} \text{Glycérol–3–phosphate} + \text{ADP}$$

$$O_2 + \text{Glycérol–3–phosphate} \xrightarrow{\text{Glycerol–3–phosphate oxydase}} 2H_2O_2 + \text{dihydroxyacétone Phosphate}$$

$$2H_2O_2 + \text{4–aminophénazone} + \text{4–chlorophénol} \xrightarrow{\text{Peroxydase}} \text{Quinonéimine (dérivé coloré)} + H_2O$$

3.2.5. Dosage des HDL

La méthode est constituée de deux étapes réactives distinctes :

1. Elimination des chylomicrons, du cholestérol VLDL et du cholestérol LDL par la cholestérol-estérase et la cholestérol-oxydase.

Le peroxyde produit par l'oxydase est éliminé par la catalase.

Cholestérol ester ⟶ Cholestérol + acide gras

Cholestérol+ O_2 ⟶ Cholesténone + H_2O_2

2. Mesure spécifique du cholestérol HDL après libération du cholestérol HDL par le surfactant contenu dans le réactif 2.

La catalase de l'étape 1 est inhibée par l'azide de sodium du R2. L'intensité de la production de quinone-imine colorée par la réaction de Trinder, mesurée à 596 nm, est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol.

Cholestérol ester ⟶ Cholestérol + acide gras

Cholestérol + O2 ⟶ Cholesténone+ H_2O_2

H_2O_2 + 4-amino-antipyrine + HDAOS* ⟶ Quinone-imine + 4H2O

Où HDAOS = N-(2-hydroxy-3-sulfopropyl)-3,5-diméthoxyaniline.

3.2.6. Dosage des LDL

Le cholestérol LDL est obtenu par calcul directe selon la formule de Friedewald :

LDL = Cholestérol total – HDL − Triglycérides / 5 (g/l) ou

LDL = Cholestérol total − HDL −Triglycérides / 2,2 (mmol/l)

Quand le taux des TG est supérieur à 3,4 g/l (3,75 mmol/l), le cholestérol LDL ne peut être calculé par cette formule, il doit donc doser par une méthode enzymatique directe.

3.2.7. Dosage de la microalbuminurie

La méthode microalbumine est un dosage immunoturbidimétrique accéléré par le PEG. Un échantillon contenant de l'albumine humaine est diluée avec soin, puis réagit avec un antisérum spécifique pour former un précipité qui peut être mesure par turbidimétrie a 340 nm. En traçant une courbe d'étalonnage à partir des valeurs d'absorbance des étalons, on peut déterminer la concentration en albumine de l'échantillon.

3.3. Méthodes d'analyse statistique

3.3.1. Définition des variables utilisées

Les variables utilisées sont :

3.3.1.1. Variables qualitatives : le sexe, les antécédents familiaux de diabète, les antécédents personnels (de l'HTA, IR).

3.3.1.2. Variables quantitatives : âge, l'âge de survenue du diabète, l'ancienneté du diabète, l'IMC, le taux des lipides (CT, TG, LDL, HDL), le taux de la glycémie à jeun, le taux de l'HbA_1c, le taux de la microalbuminurie.

3.3.2. Tests statistiques

Pour la partie descriptive, les variables quantitatives ont été exprimées par leur moyenne suivies de leurs écarts type (moy ± ec). Les variables qualitatives ont été exprimées par leurs effectifs et fréquences (%). La comparaison de deux moyennes statistiques a été faite par le test t de Student, on a fixé le seuil de signification p = 0,05.

Les corrélations sont obtenues par le calcul du coefficient de corrélation de Bravais-Pearson, qui permet de détecter la présence ou l'absence d'une relation linéaire entre deux variables quantitatives (ANNEXE III).

Les données ont été saisies et codées sur logiciel Microsoft Excel 2013, puis analysées à l'aide du logiciel SPSS v20. La réalisation des graphiques a été effectuée avec le logiciel Microsoft Excel 2013.

1. Résultats

Notre échantillon a regroupé 100 patients diabétiques de type 2 de la région de Tizi-Ouzou : 62 % de femmes et 38 % d'hommes de dont la moyenne d'âge est de 59 ± 12 ans. La microalbuminurie a été dosée chez 47 patients. Dans la présente étude, nous avons procédé à :

- La caractérisation globale de notre échantillon (patients diabétiques de type 2) en déterminant la répartition des patients diabétiques selon le sexe, l'âge, l'ancienneté de la maladie, l'âge de la survenue du diabète , présence ou non d'HTA, de dyslipidémie, d' insuffisance rénale, présence ou non antécédents familiaux de diabète;
- L'étude du profil biochimique des diabétiques : profil lipidique, la glycémie, HbA1c et la microalbuminurie ;
- L'étude de la corrélation entre différents paramètres.

1.1. Caractéristiques de la population de l'étude

1.1.1. Répartition des patients selon le sexe

La répartition des patients selon le sexe est représentée dans la figure (26) :

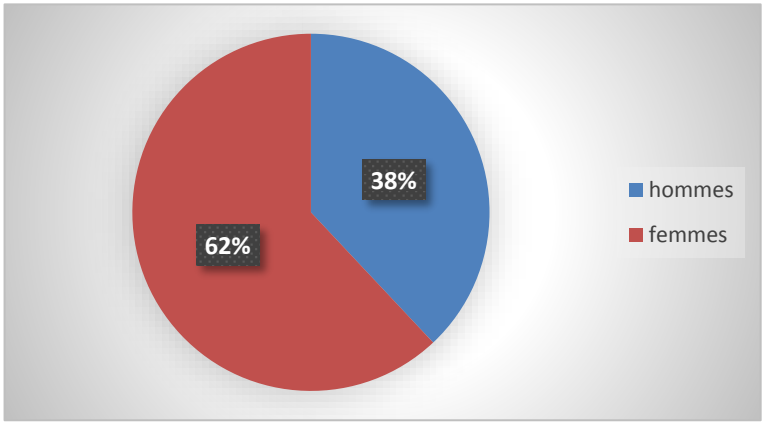


Figure (26) : répartition des patients selon le sexe.

La population étudiée comporte 38 hommes (38 %) et 62 femmes (62 %) soit un sex-ratio de 0,61.

1.1.2. Répartition des patients selon l'âge

La répartition des patients en tranches d'âge est représentée dans le tableau (7) et la figure (27) :

Tableau (7) : répartition des patients selon l'âge

Age (années)	Nombre de malades	Pourcentage%
< 45	11	11
45-55	24	24
55-65	37	37
> 65	28	28

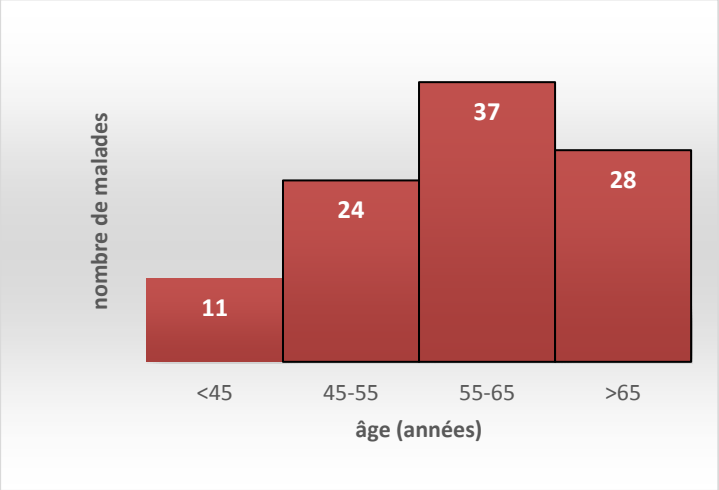


Figure (27) : répartition des patients selon l'âge.

La moyenne d'âge de la population ciblée est de 59 ± 12 ans avec des extrêmes de 34 et 85 ans. Parmi les 100 patients diabétiques, seulement 11 patients (11 %) ont un âge < 45 ans et 89 patients (89 %) ont un âge > 45 ans, dont :

- 24 patients (soit 24 %) ont un âge compris entre 45 et 55 ans ;
- 37 patients (soit 37 %) ont un âge compris entre 55 et 65 ans ;
- 28 patients (soit 28 %) ont un âge > 65 ans.

1.1.3. Répartition des patients selon l'indice de masse corporel

La répartition des patients selon l'IMC est représentée dans le tableau (8) et la figure (28)

Tableau (8) : répartition des malades selon les valeurs de l'IMC.

Valeurs d'IMC	Nombre de malades	Pourcentage%
< 25 kg/m^2	22	22
25-30 kg/m^2	50	50
> 30 kg/m^2	28	28

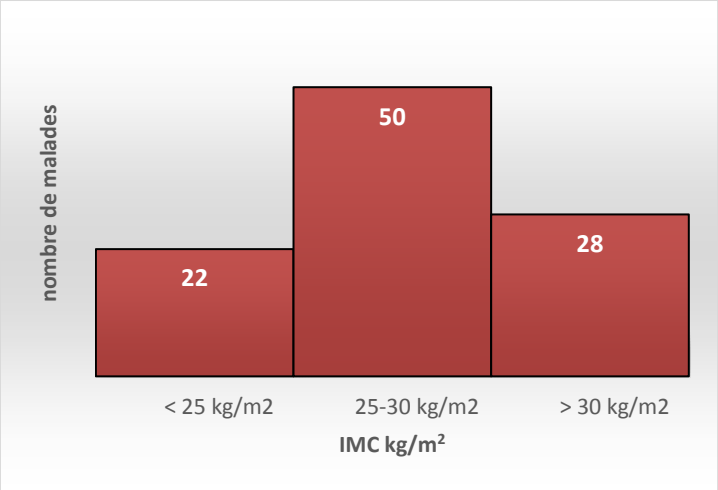


Figure (28) : répartition des malades selon les valeurs de l'IMC.

La moyenne de l'IMC de la population ciblée est de 28,03 ± 5 kg/m^2. Parmi les patients diabétiques, seulement 22 patients (22 %) ont un IMC < 25 kg/m^2 (poids normal) et 50 patients (50 %) ont un IMC compris entre 25 et 30 kg/m^2 (surpoids), tandis que 28 patients (28 %) ont un IMC > 30 kg/m^2 (obésité).

1.1.4. Répartition des femmes et des hommes selon l'indice de masse corporel

La répartition des femmes et des hommes selon l'IMC est représentée dans le tableau (9) et les figures (29) et (30) :

Tableau (9) : répartition des femmes et des hommes selon les valeurs de l'IMC.

Valeurs d'IMC	Nombre de femmes	Pourcentage%	Nombre d'hommes	Pourcentage%
<25 kg/m^2	**12**	**19,36**	**10**	**26,31**
25-30 kg/m^2	**29**	**46,77**	**21**	**55,26**
>30 kg/m^2	**21**	**33,87**	**7**	**18,42**

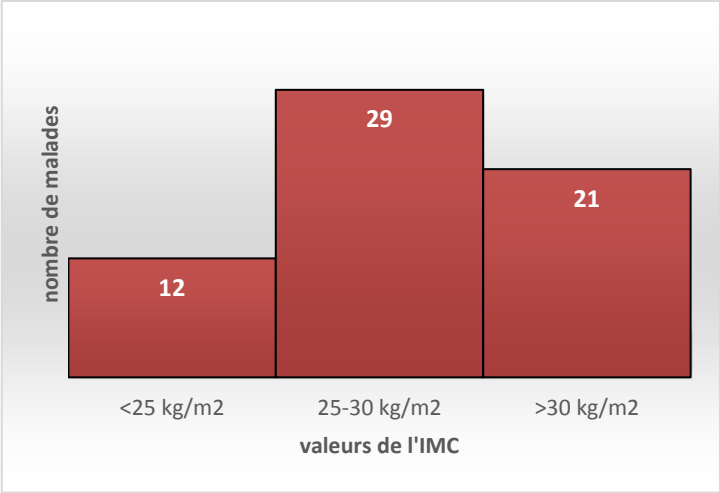


Figure (29) : répartition des femmes selon les valeurs de l'IMC.

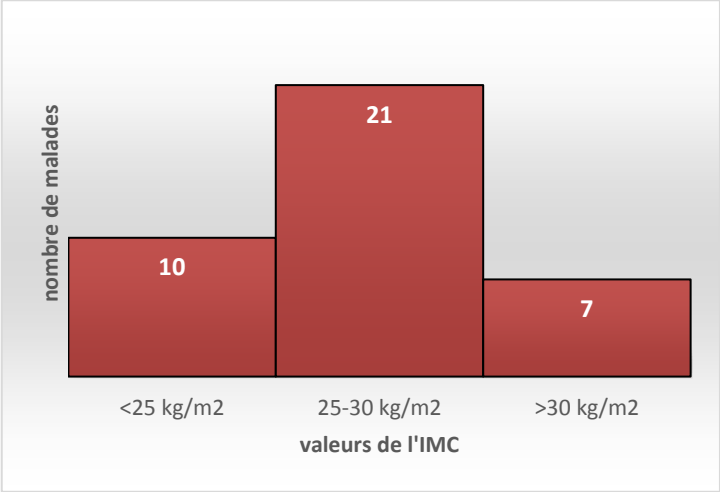


Figure (30) : répartition des hommes selon les valeurs de l'IMC.

La moyenne de l'IMC chez est de 29,15 ± 5 kg/m^2 chez les femmes et de 26,93 ± 3 kg/m^2 chez les hommes.

1.1.5. Répartition des malades selon l'ancienneté du diabète

La répartition des patients selon l'ancienneté du diabète est représentée dans le tableau (10) et la figure (31) :

Tableau (10) : Répartition des malades selon l'ancienneté du diabète.

Ancienneté du diabète (années)	Nombre de malades	Pourcentage%
1-10	66	66
10-20	18	18
20-30	14	14
> 30	2	2

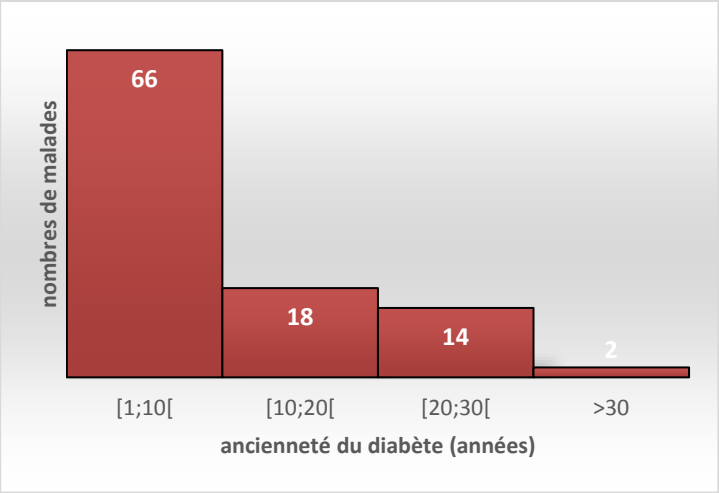


Figure (31) : répartition des malades selon l'ancienneté du diabète.

La distribution des patients diabétiques selon l'ancienneté du diabète a montré que :

- 66 patients (66 %) ont une ancienneté du diabète entre 1 et 10 ans ;
- 18 patients (18 %) ont une ancienneté du diabète entre 10 et 20 ans ;
- 14 patients (14 %) ont une ancienneté du diabète entre 20 et 30 ans ;
- 02 patients (2 %) ont une ancienneté du diabète > 30 ans.

La moyenne de L'ancienneté du diabète est de 7,5 ± 8 La majorité des patients (66 %) ont une ancienneté du diabète de 1 à 10 ans.

1.1.6. Répartition des patients selon l'âge de la survenue du diabète

La répartition des patients selon l'âge de survenue du diabète est représentée dans le tableau (11) et la figure (32) :

Tableau (11) : répartition des patients diabétiques selon l'âge de survenue du diabète.

Age de survenue du diabète (années)	Nombre de malades
20-30	5
30-40	15
40-50	23
50-60	30
60-70	21
> 70	6

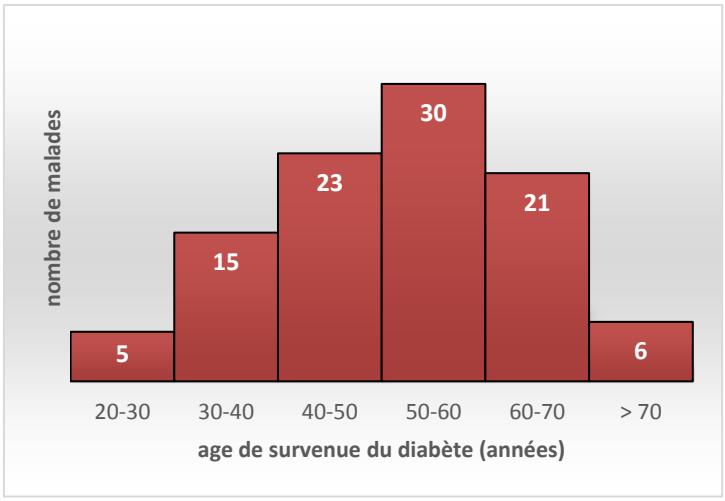


Figure (32) : répartition des patients selon l'âge de survenue du diabète.

La distribution des patients selon l'âge de survenue du diabète a montré que :

- 5 patients (5 %) ont un âge de survenue du diabète entre 20 et 30 ans ;
- 15 patients (15 %) ont un âge de survenue du diabète entre 30 et 40 ans ;
- 23 patients (23 %) ont un âge de survenue du diabète entre 40 et 50ans ;
- 30 patients (30 %) ont un âge de survenue du diabète entre 50 et 60 ans ;
- 21 patients (21 %) ont un âge de survenue du diabète entre 60 et 70 ans ;
- 06 patients (6 %) ont un âge de survenue du diabète > 70 ans.

.La plupart des patients (30 %) ont un âge de survenue du diabète de 50 à 60 ans.

1.1.7. Répartition des patients selon la présence ou non d'hypertension artérielle

La répartition des patients selon la présence ou l'absence d'HTA est représentée dans la figure (33) :

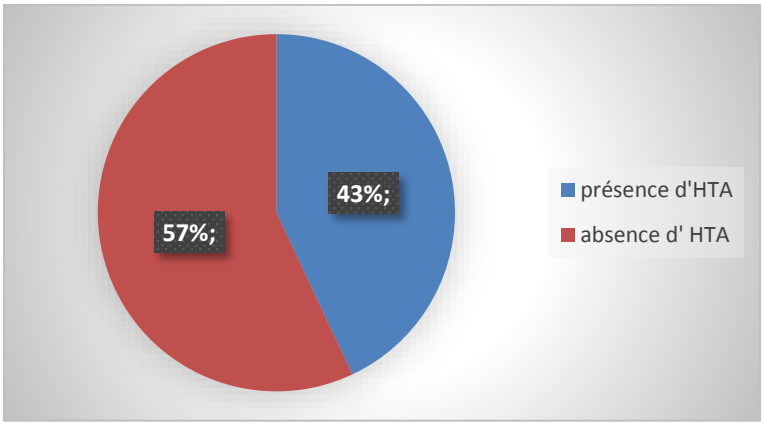


Figure (33) : Répartition des patients selon la présence ou non d'HTA.

Cette répartition montre que 43 % des patients diabétiques sont hypertendus.

1.1.8. Répartition des femmes selon la présence ou non d'hypertension artérielle

La répartition des femmes selon la présence ou l'absence d'HTA est représentée dans la figure (34) :

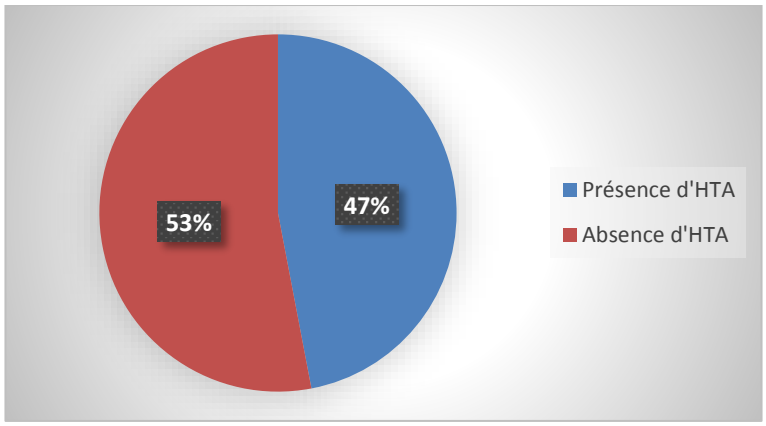


Figure (34) : répartition des femmes selon la présence ou non d'HTA.

Cette répartition montre que 47 % des femmes sont hypertendus.

1.1.9. Répartition des hommes selon la présence ou non d'hypertension artérielle

La répartition des hommes selon la présence ou l'absence d'HTA est représentée dans la figure (35) :

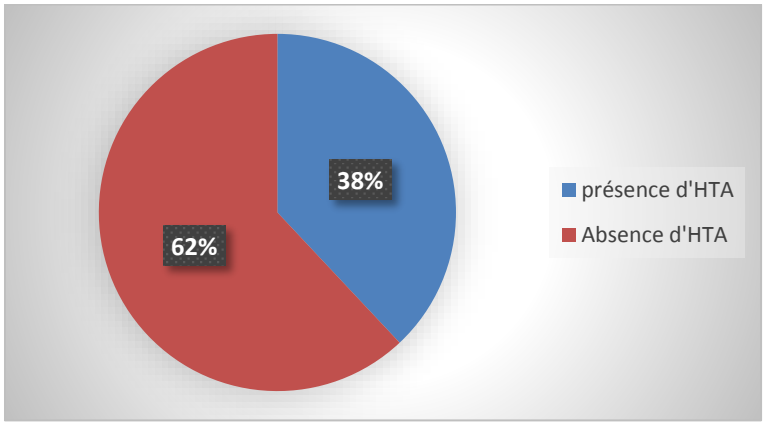


Figure (35) : répartition des hommes selon la présence ou non d'HTA.

Cette répartition montre que 38 % des hommes sont hypertendus.

1.1.10. Répartition des patients selon la présence ou non d'insuffisance rénale

La répartition des patients selon la présence ou non d'IR est représentée dans la figure (36) :

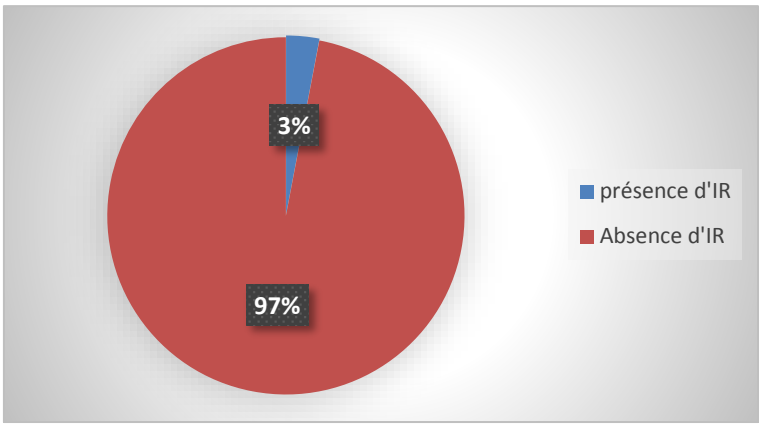


Figure (36) : Répartition des patients selon la présence ou non d'IR.

Cette répartition montre que seulement 3 % des patients sont touchés par une IR.

1.1.11. Répartition des patients selon la présence ou non du diabète familial

La répartition des patients selon la présence ou l'absence du diabète familial est représentée dans la figure (37) :

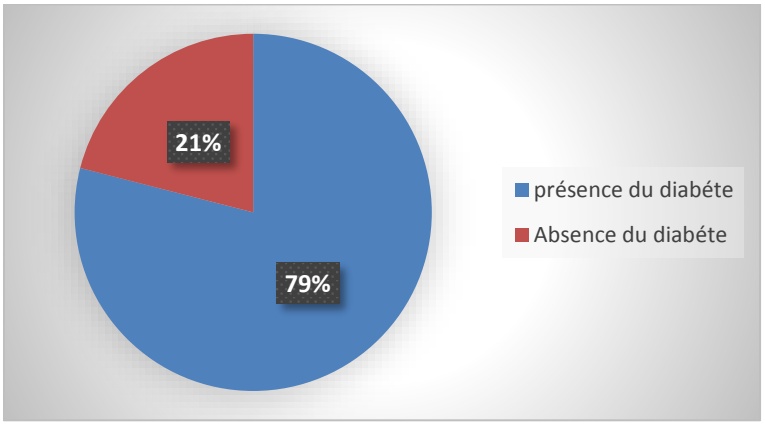


Figure (37) : Répartition des patients selon la présence ou non du diabète familial.

Dans la population étudiée 79 % des diabétiques ont des antécédents du diabète familial.

1.1.12. Répartition des patients selon la prise ou non de traitement hypolipémiant et antidiabétique

La répartition des patients selon la prise ou non de traitement antidiabétique et hypolipémiant est représentée dans la figure (38) :

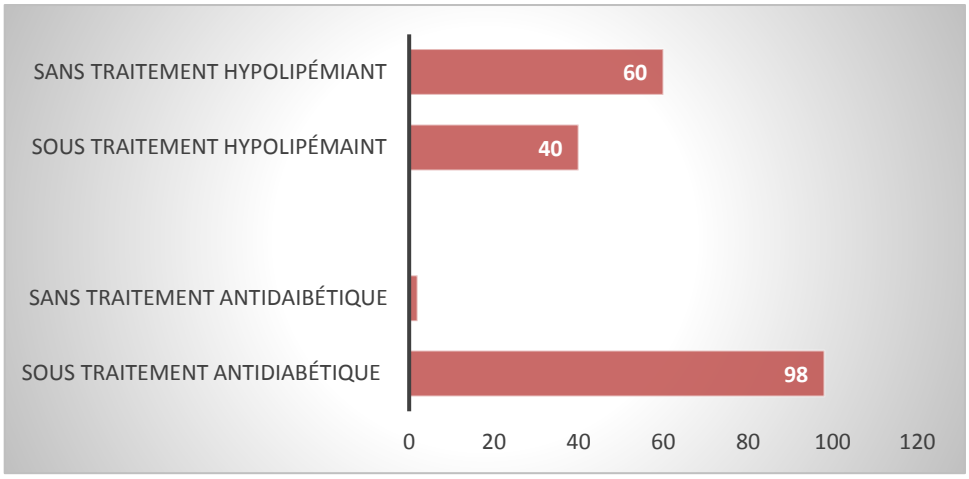


Figure (38) : Répartition des patients selon la prise ou non de traitement hypolipémiant et antidiabètique

La répartition montre que 98 % des patients sont sous traitement antidiabétique, et que 40 % sont sous traitement hypolipémiant.

1.2. Analyses biochimiques

1.2.1. Variation du taux de l'hémoglobine glyquée (HbA_1c) chez les patients

La variation de taux de l'HbA_1c chez les patients est représentée dans le tableau (12) et la figure (39) :

Tableau (12) : variation du taux de l'HbA_1c chez les diabétiques.

Valeur de l'HbA_1c %	Nombre de malades	Pourcentage %
≤ 7	56	56
> 7	44	44

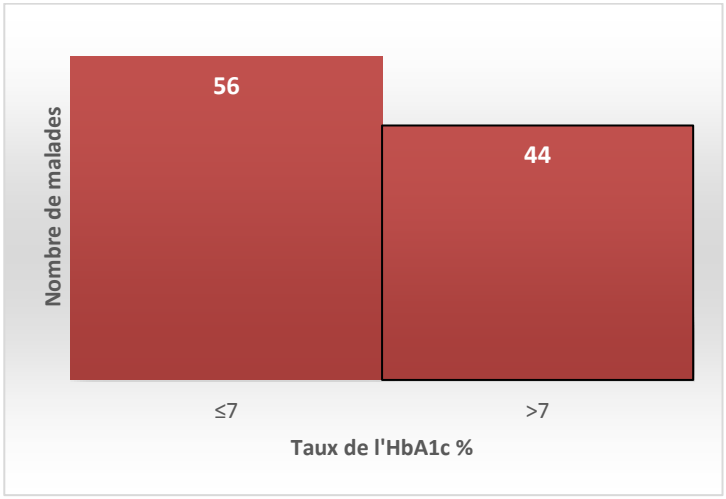


Figure (39) : variation du taux de l'HbA_1c chez les patients.

Nos résultats indiquent que 56 % des diabétiques ont une $HbA_1c \leq 7$ %, tandis que 44 % présentent une $HbA_1c > 7$ %. La valeur moyenne de l'HbA_1c est de 7,20 ± 1,4 %.

1.2.2. Valeur moyenne de l'HbA_1C selon les tranches d'âge

La variation de la moyenne de l'HbA_1c selon les tranches d'âge chez les diabétiques est représentée dans le tableau (13) et la figure (40) :

Tableau (13) : variation de la moyenne de l'HbA_1c selon les tranches d'âge.

Tranche d'âge (années)	Moyenne de l'HbA_1c%
< 45	6,99
45-55	7,22
55-65	7,28
>65	6,16

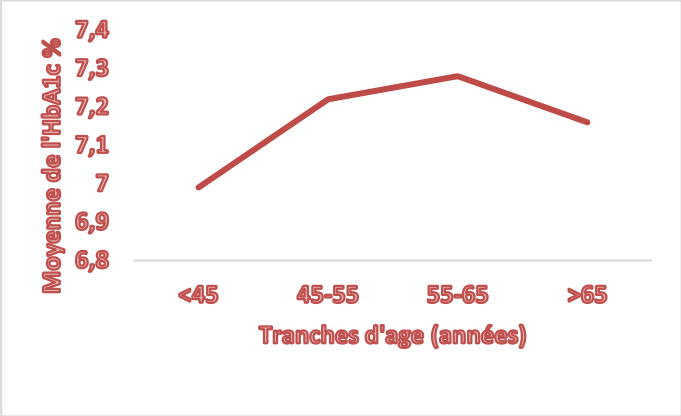


Figure (40) : variation de la moyenne de l'HbA_1c selon les tranches d'âge.

La variation de la moyenne de l'HbA_1c selon les tranches d'âge a montré que :

- La moyenne de l'HbA_1c est de 6,99 % chez les diabétiques qui ont un âge < 45 ans ;
- La moyenne de l'HbA_1c est de 7,22 % chez les diabétiques dont l'âge est compris entre 45 et 55 ans ;
- La moyenne de l'HbA_1c est de 7,28 % chez les diabétiques dont l'âge est compris entre 55 et 65 ans ;
- La moyenne de l'HbA_1c est de 6,16 % chez les diabétiques qui ont un âge > 65 ans.

Les diabétiques dont l'âge est compris entre 55 et 65 ans ont la moyenne de HbA_1c la plus élevée.

1.2.3. Variation du taux de glycémie à jeun chez les patients

La variation du taux de glycémie à jeun chez les patients est représentée dans le tableau (14) et la figure (41) :

Tableau (14) : variation du taux de glycémie à jeun chez les patients.

Glycémie (g/l)	Nombre de patients	Pourcentage%
0,7-1,1	35	35
> 1,1	65	65

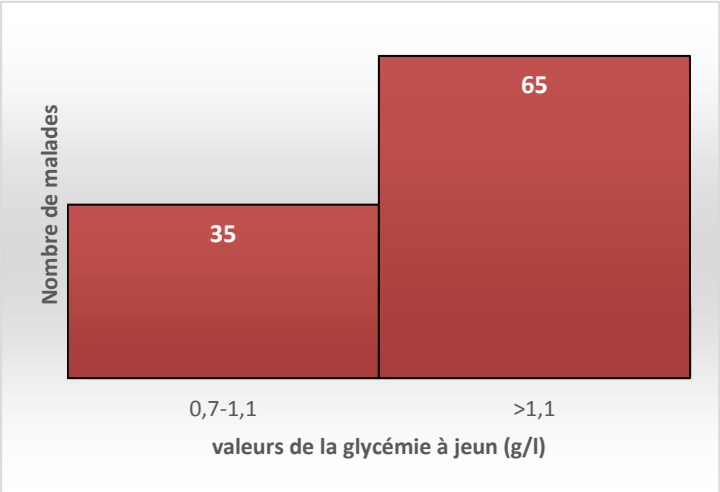


Figure (41) : variation du taux de glycémie à jeun chez les patients.

Nos résultats indiquent que 35 % des diabétiques ont des taux normaux de glycémie à jeun (0,7 g/l-1,1 g/l), tandis que 65 % présentent des valeurs supérieures à la normale (> 1,1 g/l). La valeur moyenne de la glycémie est de 1,33 ± 1,4 g/l.

1.2.4. Variation de la moyenne de glycémie à jeun selon les tranches d'âge

La variation de la moyenne de la glycémie à jeun selon les tranches d'âge chez les diabétiques est représentée dans le tableau (15) et la figure (42) :

Tableau (15) : variation de la moyenne de la glycémie à jeun selon les tranches d'âge.

Tranche d'âge (année)	Moyenne de la glycémie à jeun (g/l)
< 45	1,17
45-55	1,25
55-65	1,41
> 65	1,35

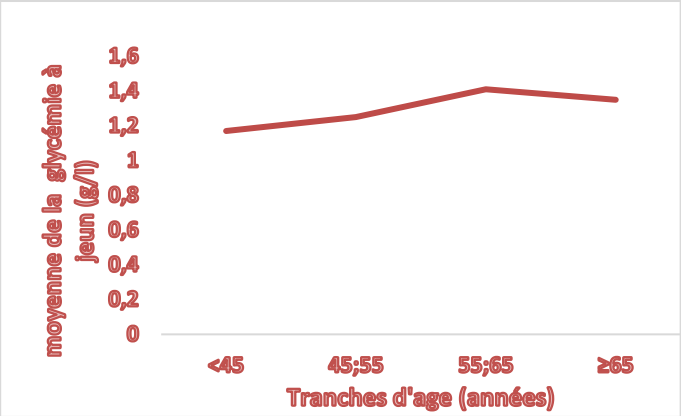


Figure (42) : variation de la moyenne de glycémie à jeun selon les tranches d'âge.

La variation de la moyenne de glycémie à jeun selon les tranches d'âge a montré que :

- La moyenne de glycémie à jeun est de 1,17 g/l chez les diabétiques qui ont un âge < 45 ans ;
- La moyenne de glycémie à jeun est de 1,25 g/l chez les diabétiques dont l'âge est compris entre 45 et 55 ans ;
- La moyenne de glycémie à jeun est de 1,41 g/l chez les diabétiques dont l'âge est compris entre 55 et 65 ans ;
- La moyenne de glycémie à jeun est de 1,35 g/l chez les diabétiques qui ont un âge > 65 ans.

Les diabétiques dont l'âge est compris entre 55 et 65 ans ont une moyenne de glycémie la plus élevée.

1.2.5. Variation du taux de la microalbuminurie chez les patients

La variation du taux de microalbuminurie chez 47 patients diabétiques est représentée dans le tableau (16) et la figure (43) :

Tableau (16) : variation du taux de microalbumunurie chez les patients.

Taux de microalbuminurie (mg/24h)	Nombres de malades	Pourcentages%
0,0-30	33	70
> 30	14	30

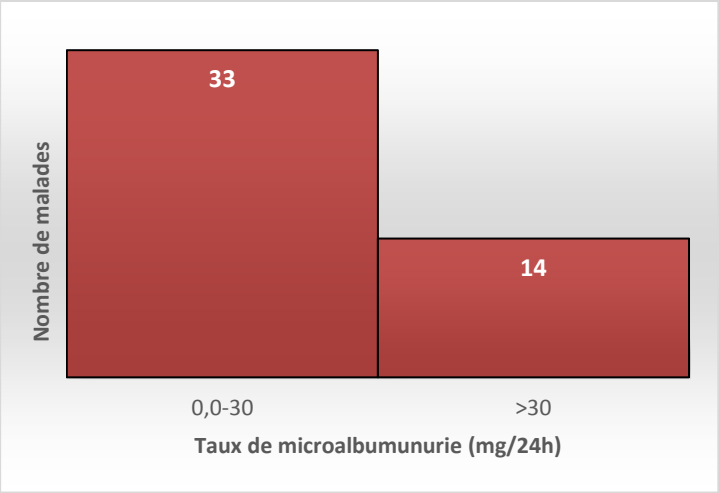


Figure (43) : variation du taux de microalbuminurie.

Parmi les 47 patients diabétiques pour lesquels la microalbuminurie a été dosée, 30 patients (70 %) ont des taux normaux de microalbuminurie (0,0-30 mg/24h), tandis que 14 patients (30 %) ont des valeurs supérieures à la normal (> 30 mg/24h). La valeur moyenne de microalbuminurie est de 28,18 ± 33 mg/24h.

1.2.6. Variation du taux de l'HbA$_1$c chez les patients qui ont une microalbuminurie normale

La variation du taux de l'HbA$_1$c chez les patients qui ont une microalbuminurie normale est représentée dans le tableau (17) et la figure (44) :

Tableau (17) : variation du taux de l'HbA$_1$c chez les patients qui ont une microalbuminurie normale.

Taux de l'HbA$_1$c%	Nombre de malades	Pourcentage%
≤ 7	23	70
> 7	10	30

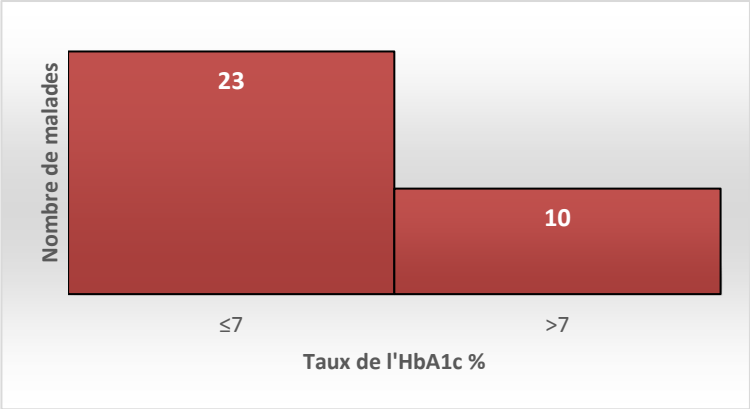


Figure (44) : variation du taux de l'HbA_1c chez les patients qui ont une microalbumunurie normale.

Parmi les 33 patients qui ont une microalbuminurie normale, 23 (70 %) ont une $HbA_1c \leq 7$ %.

1.2.7. Variation du taux de l'HbA_1c chez les patients qui ont une microalbuminurie pathologique

La variation du taux de l'HbA_1c chez les patients qui ont une microalbuminurie pathologique est représentée dans le tableau (18) et la figure (45) :

Tableau (18) : Variation du taux de l'HbA_1c chez les patients qui ont une microalbuminurie pathologique.

Taux de l'HbA_1c%	Nombre de malades	Pourcentage%
≤ 7	11	78
> 7	3	22

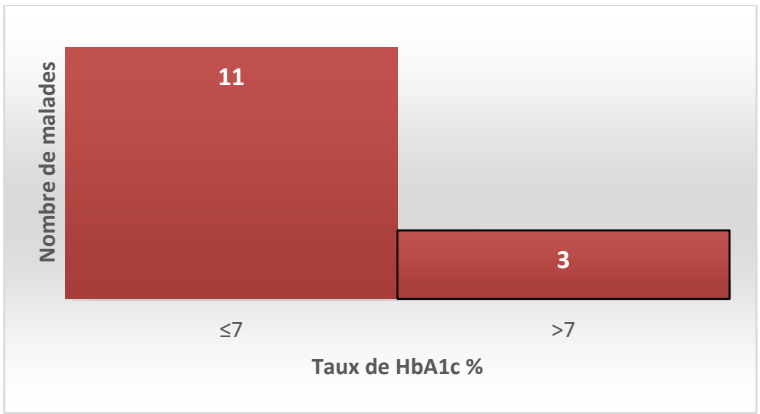


Figure (45) : Variation du taux de l'HbA_1c chez les patients qui ont une microalbuminurie pathologique.

Parmi les 14 malades qui ont une microalbuminurie pathologique, 11 (78 %) ont une HbA1c ≤ 7 %.

1.2.8. Variation du taux des triglycérides chez les patients

La variation du taux des triglycérides chez les patients est représentée dans le tableau (19) et la figure (46) :

Tableau (19) : variation du taux des triglycérides chez les patients.

Taux des TG (g/l)	Nombre de malades	Pourcentage%
≤ 1,5	71	71
> 1,5	29	29

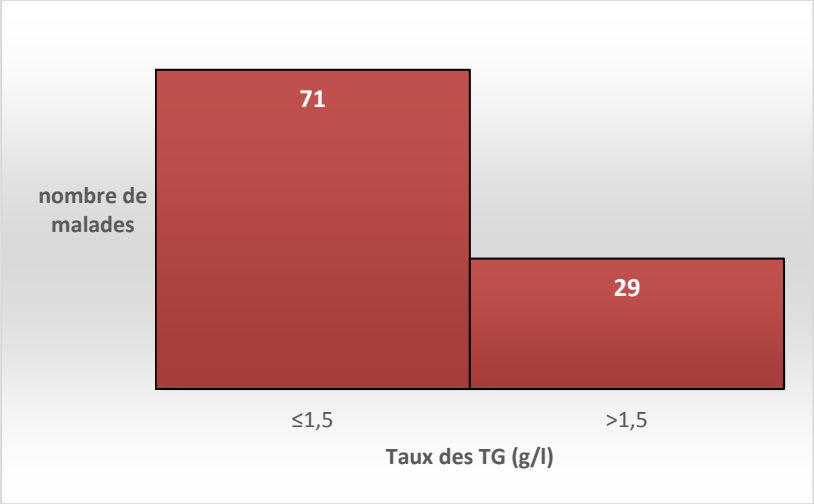


Figure (46) : variation du taux des triglycérides chez les patients.

Nos résultats indiquent que 71 % des diabétiques ont des taux normaux de TG (≤ 1,5 g/l), tandis que 29 % présentent des valeurs supérieures à la normale (TG >1,5 g/l**).** La valeur moyenne des TG est de 1,38 g/l.

1.2.9. Variation du taux de LDL chez les patients

La variation du taux de LDL chez les diabétiques est représentée dans le tableau (20) et la figure (47) :

Tableau (20) : variation du taux de LDL chez les patients.

Taux de LDL (g/l)	Nombre de malades	Pourcentage%
≤ 1,6	93	93
> 1,6	7	7

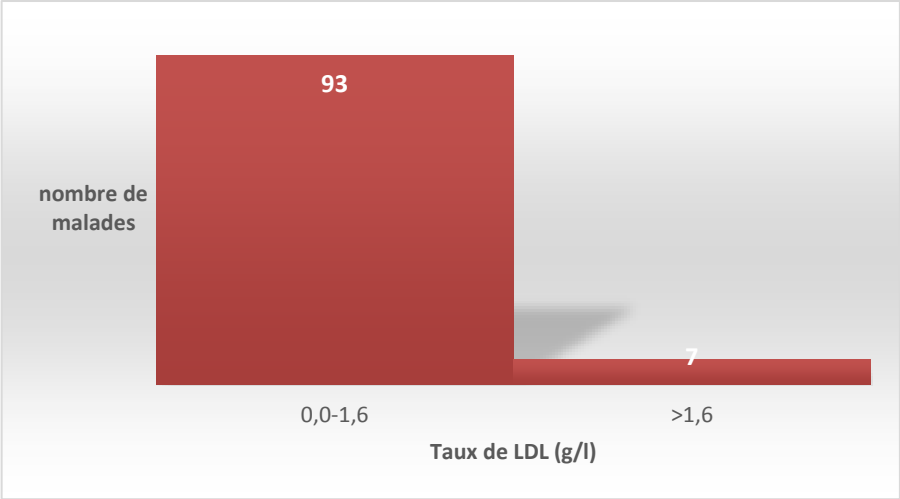


Figure (47) : variation du taux de LDL chez les patients.

Nos résultats indiquent que 92 % des diabétiques ont des taux normaux de LDL (≤1,6 g/l), tandis que 8 % présentent des valeurs supérieures à la normale (LDL > 1,6 g/l**).** La valeur moyenne de LDL est de 1,06 g/l.

1.2.10. Variation du taux de HDL chez les patients

1.2.10.1. Variation du taux de HDL chez les hommes

La variation du taux de HDL chez les hommes est représentée dans le tableau (21) la figure (48) :

Tableau (21) : variation du taux de HDL chez les hommes.

Taux de HDL (g/l)	Nombre d'hommes	Pourcentage %
<0,4	14	36,84
≥0,4	24	63,16

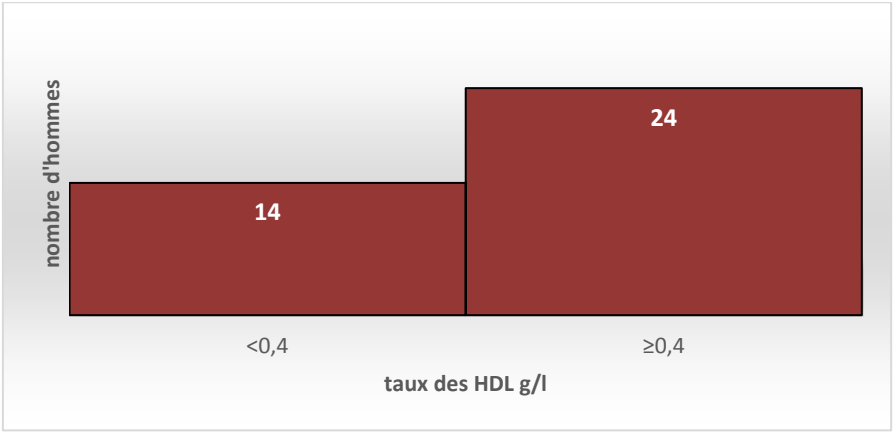


Figure (48) : variation du taux de HDL chez les hommes.

Nos résultats indiquent que 36,84 % des hommes ont des taux normaux de HDL bas (HDL < 0,4 g/l).

1.2.10.2. Variation du taux de HDL chez les femmes

La variation du taux de HDL chez les femmes est représentée dans le tableau (22) et la figure (49) :

Tableau (22) : Variation du taux de HDL chez les femmes.

Taux de HDL (g/l)	Nombre de malades	Pourcentage%
< 0,5	41	66,13
≥ 0,5	21	33,87

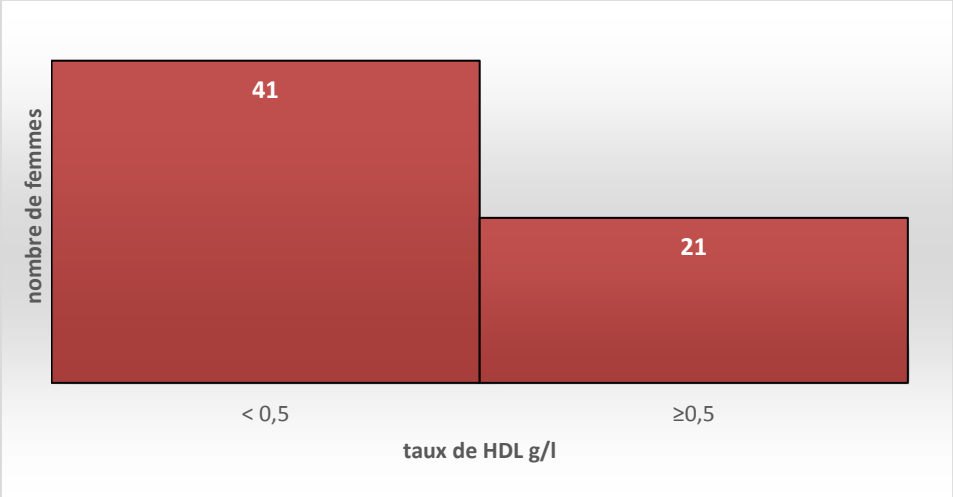


Figure (49) : Variation du taux de HDL chez les femmes.

Nos résultats indiquent que 66,13 % de femmes ont des taux normaux de HDL bas (HDL < 0,5 g/l).

1.2.11. Variation du taux de cholestérol total (CT) chez les patients

La variation du taux de LDL chez les diabétiques est représentée dans le tableau (23) et la figure (50) :

Tableau (23) : Variation du taux de cholestérol total (CT) chez les patients.

Taux de CT (g/l)	Effectifs	pourcentage%
< 1,5	23	23
1,5-2	52	52
> 2	25	25

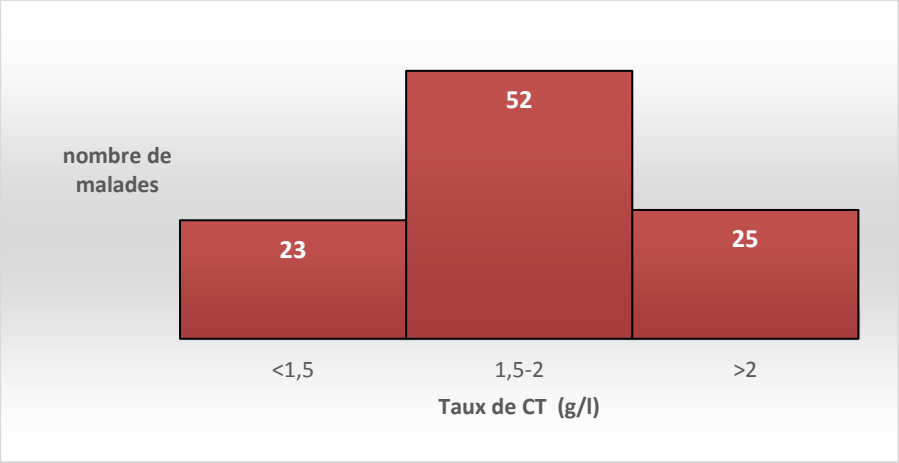


Figure (50) : Variation du taux de cholestérol total (CT) chez les patients.

Nos résultats indiquent que 52 % des diabétiques ont des taux normaux de CT (entre 1,5 g/l et 2 g/l), 23 % présentent des valeurs inferieures à la normale (CT < 1,5 g/l), et 25 % des diabétiques ont des valeurs supérieures à la normale (> 2 g/l). La valeur moyenne de CT est 1,79 g/l.

3. Corrélation entre les différents paramètres

3.1. Corrélation entre l'HbA_1c et le taux des lipides

3.1.1 Corrélation entre l'HbA_1c et le taux de HDL

La corrélation entre l'HbA_1c et le taux des HDL est représentée dans la figure (51) :

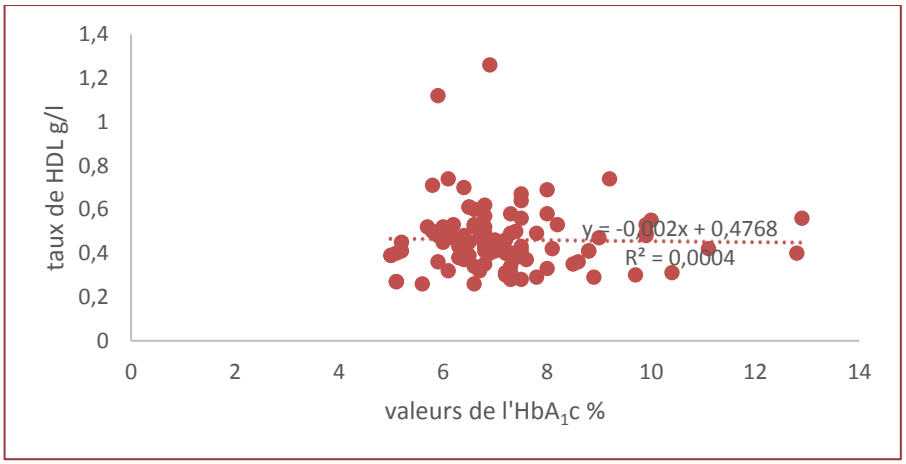


Figure (51) : Corrélation entre l'HbA_1c et le taux de HDL.

Pour la corrélation entre les valeurs l'HbA_1c et le taux de HDL, on constate qu'il n'y a pas de relation linéaire dans 99,98 %. Les deux variables évoluent l'une de l'autre (p = 0,84 ; DNS).

3.1.1 Corrélation entre l'HbA$_1$c et le taux de LDL

La corrélation entre l'HbA$_1$c et le taux de LDL est représentée dans la figure (52) :

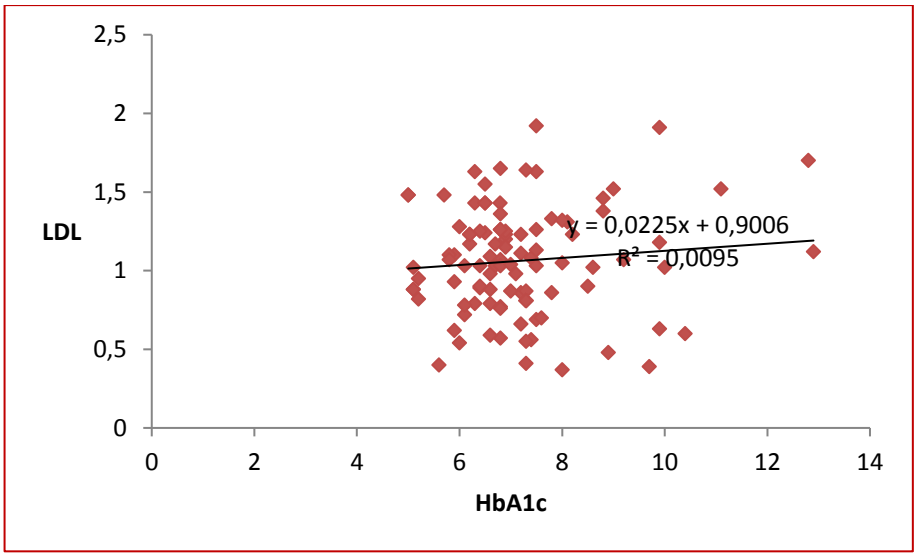


Figure (52) : Corrélation entre l'HbA$_1$c et le taux de LDL.

Pour la corrélation entre les valeurs l'HbA$_1$c et le taux de LDL, on constate qu'il n'y a pas de relation linéaire dans 99,90 %. Les deux variables évoluent l'une indépendamment de l'autre (p = 0,33 ; DNS).

3.1.3. Corrélation globale entre l'HbA$_1$c et le taux du cholestérol total

La corrélation entre l'HbA$_1$c et le taux du CT est représentée dans la figure (53) :

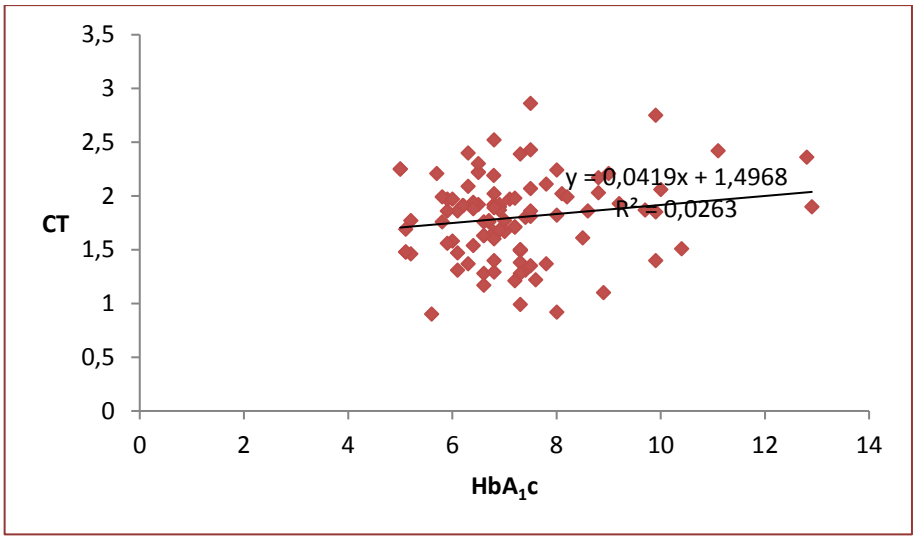


Figure (53) : Corrélation entre l'HbA$_1$c et le taux du CT.

Pour la corrélation entre les valeurs l'HbA_1c et le taux du CT, on constate qu'il n'y a pas de relation linéaire dans 99,84 %. Les deux variables évoluent l'une indépendamment de l'autre (p = 0,16 ; DNS).

3.1.4. Corrélation entre l'HbA_1c et le taux des triglycérides

La corrélation entre l'HbA_1c et le taux des TG est représentée dans la figure (54) :

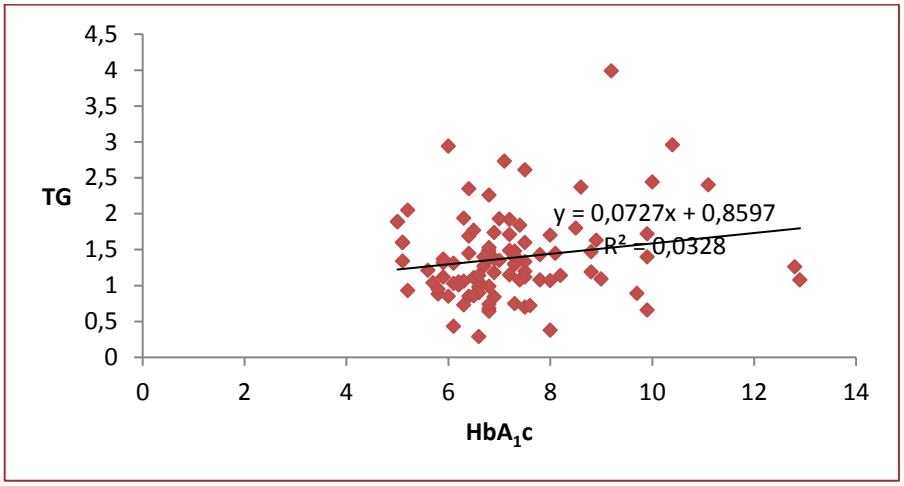


Figure (54) : Corrélation entre l'HbA_1c et le taux des triglycérides.

Pour la corrélation entre les valeurs l'HbA_1c et le taux des triglycérides, on constate qu'il n'y a pas de relation linéaire dans 99,83 %. Les deux variables évoluent l'une indépendamment de l'autre (p = 0,072 ; DNS).

.

3.2. Corrélation entre la glycémie à jeun et HbA_1c

La corrélation entre la glycémie à jeun et l'HbA_1c est représentée dans la figure (55) :

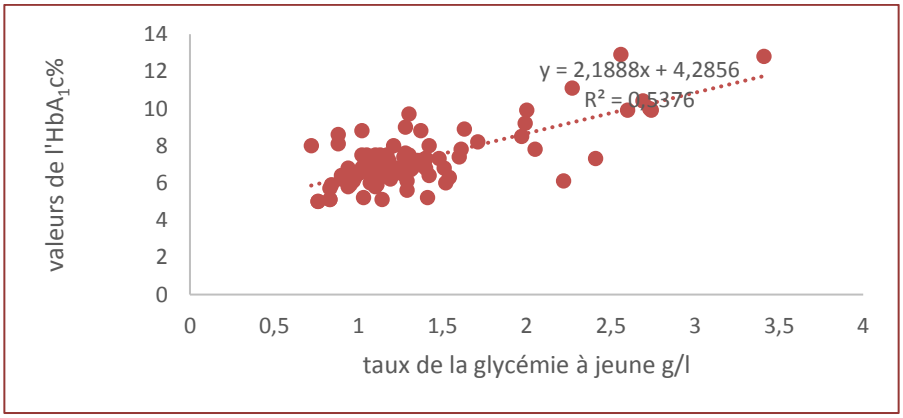


Figure (55) : Corrélation entre la glycémie à jeun et l' HbA_1c.

Il existe une corrélation statistiquement significative entre le taux de la glycémie à jeun et l'HbA_1C dans 53,76 % des cas ($p > 0,001$; DS). Dans 46,24 % les deux paramètres évoluent l'un indépendamment de l'autre.

2. Discussion

2.1. Biais et limites de l'étude

Plusieurs réserves doivent être formulées concernant les résultats de cette étude :

- Les patients ayant participés ne représentent pas la population de diabétiques de type 2 d'une unité géographique définie ;
- La date de découverte du diabète est probablement plus aléatoire lorsqu'elle est ancienne ;
- Les critères en matière de chiffres glycémiques définissant le diagnostic de diabète ont évolué sur les périodes durant lesquelles ont été réalisés les diagnostics de diabète : les conséquences en sont une influence potentielle sur la date de découverte du diabète qui aurait pu être plus précoce ou plus tardive selon les critères retenus ;
- Manque de précision sur le poids et la taille retenues pour calculer l'IMC ;
- Il est possible que cette étude concernant des patients diabétiques de type 2 de manière exclusive en principe, contienne quelques sujets ayant un diabète de type 1 d'apparition tardive ;
- La difficulté de la collecte des urines a fait que la microalbuminurie n'a pas pu être dosée pour tous les malades.

2.2. Profil des diabétiques de type 2

Notre étude a porté sur une population de 100 diabétiques de type 2 de la région de Tizi-Ouzou. Les objectifs étaient de mieux cerner le profil des diabétiques principalement, d'évaluer leur équilibre glycémique et de monter l'existence d'éventuelles relations entre les différents paramètres biochimiques.

Nos résultats montrent que le diabète touche les deux sexes (62 % de femmes et 38 % d'hommes). Il apparait d'après ces résultats que le diabète est plus rencontré chez les femmes que chez les hommes. Ceci peut être en relation avec la petite taille de l'échantillon choisi et la période d'étude. Toutefois cet état concorde avec l'enquête nationale TAHINA *et al* [80] qui a montré que la fréquence du diabète en Algérie n'est pas similaire dans les deux sexes. Aussi, la prédominance du sexe féminin dans la population diabétique de type 2 avait été rapportée par

plusieurs études dont celle de ROUAMBA *et al* [81], qui a trouvé une prévalence de 59,5 % de femmes, et 40,5 % d'hommes.

Par contre, l'étude de ZAOUI *et al* [82] rapporte que les hommes sont plus touchés par le diabète que les femmes (20,4% vs 10,7%) et cela peut s'expliquer par le fait que les hommes sont quelques fois des fumeurs ou bien des anciens tabagiques ce qui contribue d'avoir sur le plan physiopathologique, l'insulinorésistance favorisée [83].

Par ailleurs le diabète de type 2 survient chez une population âgée. Sa fréquence augmente avec l'âge et présente un pic après la cinquantaine (30 %). Par conséquent, l'âge avancé reste un facteur de risque classique du diabète de type 2 [84].

La distribution de notre échantillon par classe d'âge a révélé une surreprésentation de la classe d'âge 45-55 et 55-65 et > 65 avec respectivement un pourcentage de 24 %, 37 % et 28 % des diabétiques contre seulement 11% pour la classe < 45 ans, avec un âge moyen de la population cible au moment de l'étude de 59 ±12 ans. Notre résultat est conforme aux données nationales MALEK *et al* [85] qui montrent que le diabète augmente avec l'âge et que la tranche d'âge la plus touchée est celle des 55-59 ans, avec une prévalence de 16,8 %.

En ce qui concerne l'adiposité et sa relation avec le diabète, l'étude d'OGDEN *et al* [86] a confirmé cette causalité. D'après cette étude, près de (77 %) des patients diabétiques présentent une obésité et un surpoids. Dans notre étude, 50 % des patients sont en surpoids et 28 % sont obèses avec une moyenne de l'IMC 28,03 ± 5 (la population est en surpoids). Nos résultats montrent aussi que l'obésité est plus présente chez les femmes (33,87%) que chez les hommes (18,42%). Ce résultat serait lié à la sédentarité des femmes qui sont pour la plupart des femmes au foyer. D'autres travaux ont rapporté des résultats similaires. En effet, dans l'étude SAARISTO *et al* [87], sur la population Finlandaise la prévalence de l'obésité est de 28 % chez les femmes contre 23,5% chez les hommes. Aussi, selon l'institut National de Santé publique enquête TAHINA *et al* [80], la fréquence de l'obésité chez les femmes est beaucoup plus importante que chez les hommes (30,08% vs 9,07%).

Dans l'optique de mieux comprendre les caractéristiques du diabète de type 2 et notamment le rôle de l'hérédité dans la survenue de ce dernier, nos résultats ont montré que 79 % des diabétiques ont des antécédents du diabète familial. Ce qui confirme le caractère héréditaire de la maladie. Nos résultats concordent avec ce qu'a été apporté par l'Association Française des Diabétiques : «le diabète est aussi une histoire de famille. En effet, l'hérédité est

un des facteurs de risque principal du diabète de type 2. Le risque pour une personne possédant un parent diabétique de développer un diabète de type 2 est de 40 %, et de 70 % si deux parents sont diabétiques» [88].

Le diabète est souvent associé à l'HTA, ce qui nous a amené à exploiter ce paramètre dans notre étude. Nos résultats montrent que 43% des patients diabétiques sont hypertendus. Ces résultats sont conformes à ceux observés par RACINE *et al* [89], stipulant que l'hypertension artérielle (HTA) représente une comorbidité très fréquente, touchant de 20 à 60 % des diabétiques. L'HTA est un facteur de risque important dans le développement des complications cardiovasculaires, tels l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral, ainsi que les complications microvasculaires telles la rétinopathie et néphropathie. La coexistence du diabète et de l'HTA amplifie le risque de maladie cardiovasculaire, qui est la cause d'environ 85 % des décès chez les diabétiques [89].
Nos résultats montrent que l'hypertension artérielle est présente chez 38 % des hommes et 47% des femmes, ce qui concorde avec les résultats de l'étude NTYONGA-PONO [90] (les pourcentages des hommes et des femmes hypertendus sont respectivement 36,36 % et 46,15 %). La prédominance des femmes hypertendues peut en partie être expliquée par le fait que la majorité des femmes ont statut de ménopause vu l'âge avancé de la plus part des femmes (l'âge moyen de la population féminine est de 60 ±12 ans). Les hommes sont plus concernés par l'hypertension artérielle que les femmes non ménopausées, mais à partir de la ménopause la tension artérielle a tendance à augmenter chez les femmes. A la ménopause, la sécrétion des hormones sexuelles féminines diminue, les œstrogènes n'exercent plus leur effet protecteur sur le système vasculaire qui consiste à éviter le rétrécissement des vaisseaux sanguins grâce à une action anti-vasoconstrictrice et exercer une action anti-inflammatoire [91].

Nous avons évalué aussi le statut de glycorégulation et ceci par l'analyse de la glycémie à jeun et de HbA1c. Nos résultats concernant l'HbA_1c montrent que 56 patients (56 %) ont une $HbA_1c \leq 7$ % et 44 patients (44 %) ont une $HbA_1c > 7$ %. La moyenne de l'HbA1c est de 7,2 ± 1,4 %. Ces résultats montrent que le diabète est équilibré pour la majorité de ces patients. D'après la Fédération Française des Diabétiques**,** un diabète est considéré comme équilibré si le taux d'HbA1c est ≤ 7%. Au-delà, le risque de développer des complications à long terme augmente [92]. Cet équilibre peut éventuellement s'expliquer par le fait que les patients respectent les prescriptions hygiéno-diététiques et suivent correctement le traitement du diabétologue.

Nos résultats montrent que la moyenne de l'HbA_1c augmente avec l'âge (6,99 % pour les sujets < 45 ans, 7,22 % pour les patients de 45-55 ans et 7,28 % pour les patients de 55- 65 ans), ce qui concorde avec les résultats de l'étude TICHET *et al* [93] qui montrent que l'hémoglobine glyquée HbA_1c augmente avec l'âge dans une population âgée de 6 à 70 ans.

Il est de même pour les moyennes de la glycémie à jeun qui augmentent aussi avec l'âge (1,17 g/l pour les sujets âgés de moins de 45 ans, 1,25 g/l pour les patients de 45-55 ans et 1,41 g/l pour les patients de 55-65 ans). Cela peut en partie être expliqué par le fait que le diabète devienne plus ancien.

Ces moyennes connaissent une baisse chez les sujets âgés de plus de 65 ans (1,35 g/l pour la glycémie à jeun et 6,16 % pour l'HbA_1c). Cela est peut-être dû aux changements des habitudes alimentaires chez les sujets âgés qui mangent probablement moins de sucres et des quantités de nourritures moins importantes. Nos résultats ont montré qu'il existe une forte relation linéaire positive entre les valeurs de d'hémoglobine glyquée et celles de la glycémie à jeun ($R^2 = 0,53$). A priori, cela laisse penser que la détermination de l'HbA_1c suffit pour préjuger de l'évolution de la maladie. D'après MAITREJEAN [94], la quantité d'HbA1c était directement proportionnelle à la quantité de glucose présente dans le sang et que la molécule de glucose restait liée à l'hémoglobine pendant toute la durée de vie du globule rouge (environ 3 mois). Ainsi, la mesure de l'HbA1c reflète la glycémie moyenne d'une personne au cours de cette période.

Une étude multicentrique internationale menée entre avril 2006 et août 2007 afin d'établir de façon précise la relation existant entre la valeur d'HbA_1c et la glycémie moyenne au cours des trois mois précédents a montré une corrélation significative entre la glycémie et le taux d'hémoglobine glyquée [95]. A la différence de ces auteurs, nous n'avons déterminé qu'une seule valeur de glycémie chez ces patients. Par conséquent, nous n'avons aucune information sur les taux de glycémie des mois précédents. Dans ces conditions, la corrélation relevée dans notre travail entre l'hémoglobine glyquée et le taux de glycémie pourrait être fortuite et de ce fait ne nous autorise pas à faire une extrapolation de la glycémie au taux d'hémoglobine glyquée.

Le diabète est associé à une forte incidence de dyslipidémie. D'après TANGUY *et al* [96], les anomalies lipidiques sont fréquentes et particulières chez les patients diabétiques de type 2. Dans le but de comprendre cette association on a étudié la variation des lipides (CT, TG, LDL, HDL), cela a montré que 29 % des patients présentent une augmentation des triglycérides (TG > 1,5 g/l), 8% des diabétiques ont un taux augmenté de LDL (> 1,6 g/l), et 25 % des malades présentent une hypercholestérolémie (CT > 2 g/l). Nos résultats montrent aussi

une baisse de HDL chez 66,13 % des femmes et chez 36,84 % des hommes (HDL< 0,5 g/l chez les femmes et < 0,4 g/l chez les hommes [97]). Nos résultats sont conformes avec ceux décrits par VERGES [98], TANGUY *et al* [96] et FARNIER [99] suggérant que les principales anomalies lipidiques observées chez les patients diabétiques de type 2, sont une augmentation modérée de triglycérides plasmatiques et la diminution du HDL-C, le taux plasmatique de LDL-C est plus souvent normal ou légèrement augmenté. Les anomalies lipidiques observées au cours du diabète de type 2 sont susceptibles de favoriser la survenue d'accident cardiovasculaires, en raison de leur caractère particulièrement athérogène. De ce fait le contrôle des anomalies lipidiques chez les diabétiques est l'un des objectifs thérapeutiques primordiaux dans la prévention des complications cardiovasculaires. Nos résultats montrent que parmi les 7 diabétiques qui présentent des taux élevés de LDL, 6 patients, ne prennent pas de traitement hypolipémiant (statines). Ce qui montre l'efficacité de traitement hypolipémiant et son rôle dans la diminution de taux de LDL-C et donc dans la réduction des événements cardiovasculaires chez les diabétiques, cela a été confirmé par TANGUY *et al* [96] qui a montré que les traitements par les statines ont prouvé leur efficacité chez les diabétiques en agissant principalement sur LDL-C.

Le taux de HDL diminué chez les femmes (66,13 % présentent une hypoHDLémie) pourrait être expliqué par le statut de ménopause chez ces dernières (l'âge moyen de la population féminine est de 60 ±12 ans). D'après ARBOUCHE [27], le profil lipidique favorable chez la femme en activité génitale, est en partie dû à l'effet bénéfique des œstrogènes sur les lipoprotéines. A côté de ces effets bénéfiques sur les lipoprotéines, les œstrogènes, auraient également une action bénéfique directe sur la paroi vasculaire. A la ménopause, la carence en ostéogènes lève cette relative protection.

Les résultats concernant la corrélation entre l'HbA_1c et le profil lipidique chez les sujets diabétiques, ont prouvé l'existence d'une corrélation positive mais statiquement non significative $p > 0,05$ ($p = 0,84$ pour la corrélation entre HbA1c et HDL, $p = 0,33$ pour la corrélation entre HbA_1c et LDL, $p = 0,16$ pour la corrélation entre HbA_1c et le CT, $p = 0,072$ pour la corrélation entre HbA_1c et TG). Ceci est peut-être dû au bon équilibre glycémique chez la majorité de ces patients (les valeurs de l'HbA_1c n'étant pas assez élevées pour pouvoir montrer l'existence éventuelle de corrélation statiquement significative). Nos résultats concordent avec ceux de KHAN *et al* [100] qui ont montré l'existence d'un impact direct de l'équilibre glycémique sur la sévérité de la dyslipidémie diabétique et que pour une diminution de 0,2 % du taux de l'HbA_1c, la mortalité connait une baisse de 10 %.

La fonction rénale semble préservée chez nos diabétiques. Parmi les 47 diabétiques pour lesquels a été dosée la microalbuminurie, 33 diabétiques soit, 70% ont des valeurs de microalbuminurie dans l'intervalle de la normalité (0,0-30 mg/24h), tandis que 14 diabétiques (30 %) ont des valeurs > 30 mg/24h. Ceci est peut être en partie expliqué par le bon équilibre glycémique de la majorité des patients (56 % des patients ont une HbA1c ≤ 7%). Nos résultats sont comparables à ceux décrits par ANNE *et al* [101] suggérant que la prévalence de la microalbuminurie est estimée à 30% chez les diabétiques de type 2, et concordent avec ceux rapportés par l'étude DIOUFI *et al* [102] qui montrent que les diabétiques de type 2 avec une microalbuminurie pathologique présentent un mauvais équilibre glycémique comparés à ceux avec une microalbuminurie normale. Nos résultats montrent aussi que 9 diabétiques parmi ceux qui ont une microalbuminurie élevée (14 patients) sont hypertendus ; cette élévation pourrait donc être une conséquence de l'HTA : L'hypertension intraglomérulaire, associée à une hyperperfusion capillaire, pourrait provoquer une atteinte de la perméabilité glomérulaire et une augmentation de la charge d'albumine filtrée menant à une augmentation de l'excrétion de l'albumine. La diminution de l'albuminurie après traitement antihypertenseur parle en faveur de cette hypothèse [103].

Conclusion

Le diabète apparait aujourd'hui comme une pathologie grave posant un véritable problème de santé publique, à cause de la prévalence élevée des risques de morbidité et de mortalité qu'elle représente.

Au cours de cette étude descriptive et observationnelle, nous avons pu décrire le profil d'un échantillon de 100 patients diabétiques de type 2 de la région de Tizi-Ouzou, suivis au centre de diabétologie et par des médecins privés.

Après analyse de nos résultats, nous pouvons constater que parmi les facteurs de risque du diabète, on trouve l'hérédité (79 % des patients ont un diabète familial) et l'âge (la fréquence de la maladie augmente avec l'âge avec un pic à 50-60 ans). Ces deux éléments représentent des facteurs de risque invariables de la pathologie. Comme autre facteur, l'obésité avait été retrouvée chez 34 % des femmes et 18 % des hommes, et le surpoids chez 47 % des femmes et 55 % des hommes. Cette étude a confirmé que le diabète a un impact péjoratif sur les maladies rénales (30 % des patients pour lesquels a été dosée la microalbuminurie présentent une microalbuminurie > 30mg/24h), et que l'HTA représente un facteur de risque qui peut avoir un effet sur la progression de cette complication, cependant la petite taille de l'échantillon pour qui la microalbuminurie a été dosée, ne nous a pas permis de tirer des conclusions formelles concernant ce paramètre.

Le dosage des lipides quant à lui a montré que la dyslipidémie reste fréquente chez le diabétique de type 2, représentée essentiellement chez nos patients par une hypertriglycéridémie et une hypoHDLémie d'allure secondaire.

Notre étude a porté aussi sur l'analyse du statut de glycorégulation par le dosage de la glycémie et l'Hb1Ac et qui a montré un équilibre glycémique chez la majorité de nos patients (55 % des diabétiques ont une $HbA_1c \leq 7$ %), et une corrélation de 53 % entre ces deux paramètres. L'HbA1c est un paramètre biologique essentiel dans le suivi du diabète. Il permet d'estimer le risque de complications encouru par le patient. Il ne faut cependant pas oublier que le dosage de l'HbA1c n'est plus réservé à l'unique piste de suivi diabétique ; les cliniciens discutent son positionnement comme outil de dépistage du diabète.

Un contrôle régulier et permanant de la glycémie, de la tension artérielle, un bilan lipidique et rénal ainsi qu'un bon respect des règles hygiéno-diététiques, et une bonne éducation thérapeutique du patient restent les meilleurs moyens pour mieux vivre avec le diabète.

1. Jeremy M, John L, Lubert S. Biochimie. 6e éd. Paris : Flammarion ; 2008. p.303.

2. Louisot P. Biochimie générale et médicale. Paris : SIMEP ; 1983. p.51.

3. Thibaut D. Communication inter-organes dans le contrôle du métabolisme glucidique : Mise en évidence de l'implication du monoxyde d'azote et de l'apeline dans l'hypothalamus [thèse]. Toulouse : Université de Toulouse III-Paul Sabatier ; 2015.

4. Grimaldi A. Traité de diabétologie. Paris : Flammarion ; 2005. p. 22-5, 616-7.

5. Perlemuter L, Sélam L, Gollin G. Diabète et maladie métabolique. 4e éd. Paris : Masson ; 2003.p. 37-52.

6. Ellero S. Le tissu adipeux [en ligne]. 2013 [Consulté le 19/ 01/ 2017]. Disponible sur : http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article28.

7. Evrard N**.** Le sucre : Un carburant pour le cerveau et les muscles [en ligne]. 2013 [consulté le 19/01/2017]. Disponible sur : http://www.onmeda.fr/aliments/sucre-un-carburant-pour-le-cerveau-et-les-muscles-2613-2.html.

8. Wemeau L, Vialettes B, Schlienger L. Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition. 2eéd. Paris : Elsevier Masson. 2014 ; 534(4) :157-8, 469.

9. Laverdet B. Physiologie du pancréas : rôle de l'inflammation dans la cancérogenèse du pancréas exocrine [thèse]. Limoges : faculté de pharmacie ; 2011.

10. Gautier M. Le diabète de type 1 chez l'enfant et l'adolescent : conseil à l'officine [thèse]. Nantes : université de nantes ; 2011

11. Magnan C, Ktorza A. Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique [en ligne]. 2005 [Consulté le 12/02/2017]. Disponible sur : http: // www.sciencedirect.com/ science /article/pii/S1762565305000110).

12. Auberval N. Prévention du stress oxydant dans le diabète et ses complications par les antioxydants d'origine naturelle [thése]. Strasbourg : université de Strasbourg ; 2010.

13. Ferre P. Action et sécrétion de l'insuline : double jeu pour les canaux potassiques[en ligne]. 2005 [consulté le 12/02/2017]. Disponible sur : https : // hal. Archivesouvertes .fr/ file / index/docid/106597/filename/ferre.pdf.

14. Makhlouf S, Chahboub S. Evaluation des facteurs de risque chez les diabétiques au niveau de Aindefla [mémoire]. Ain defla : Université El Djilali Bounaama de Khemis Miliana ; 2005.

15. Karp G, Wissocq J, Bouharmont J. Biologie Moléculaire Et Cellulaire. 2eéd. Belgique : De Boeck ; 2004. p.648-50.

16. Lepori L. Insuffisance cardiaque et diabète. Copyright ; 2006. p.134-68

17. Brunner S,Smelter. S, Bare ,Suddarth D. Soins Infermiers En Médecine Et En Chirurgie. Belgique : De Boeck ; 2006. (456) :252-3.

18. Sherwood L, Lockhart A. Physiologie Humaine. 2eéd. Belgique : De Boeck ; 2006. (692) :565-6.

19. Oiry-Cuq C. Production et sécrétion de l'insuline par les cellules β pancréatiques [en ligne]. 2016 [consulté le 02/03/2017]. Disponible sur : http://www.masterbs.univ-montp2.fr/images/HMBS107/2016_2017/Cours_C_Oiry_2016.pdf

20. Guimont MC. La lipoprotéine LP(a) : son intérêt dans l'interprétation du bilan lipidique [thèse]. Paris : Université paris V ; 1998.

21. Philippe B. Endocrinologie. 1e éd.De Boeck ; 2001. p.76-81.

22. Moussard C. Biochimie structurale et metabolique. 3eéd. Belgique : De Boeck ; 2006. p.150, 201-2

23. Buffet C, vatier C. Endocrinologie, diabétologie et nutrition. Paris : ELSEVIER MASSON ; 2010. p.348-9.

24. Djadoun S. Influence de l'hexane acidifié sur extraction d'huile de grignon d'olive assisté par microonde.[Mémoire]. Tizi ouzou : Université Mouloud Mammeri ; 2015.

25. Harper H.A, Rodwel V.W, Mayes P.A. Précis de biochimie. 5e éd. Canada : Les presses de l'université laval ; 1982. p.138, 42.

26. Sophia A. Cholestérol et lipides [en linge]. 2013 [consulté le 22/03/2014]. Disponible sur : holhttps://www.ameli-sophia.fr/diabete/mieux-connaitre-diabete/prevention-des-risques-cardiovasculaires/cesterol-et-lipides/diabete-et-lipides.html

27. Arbouche L. Les effets du traitement substitutif post ménopausique chez le diabétique de type 2 sur le métabolisme des lipoprotéines et le métabolisme glucidique [thèse]. Alger : université d'Alger ; 2007.

28. Zinsou C. Métabolisme des lipoprotéines [en ligne]. [Consulté le 26/03/2017]. Disponible sur : http://cbzinsou.pagesperso-orange.fr/PDFDocuments/Chapitre%2019.pdf

29. Hogue Jean-Charles. Contribution de la protéine de transfert des esters de cholestérol à l'hétérogénéité des particules LDL dans l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote[thèse]. Laval : Université Laval ; 2004.

30. Hamma S. Exploration des lipides et lipoprotéines [en ligne]. [Consulté le 29/03/2017]. Disponible sur : http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/biochimie2an-exploration_metabolisme_lipides.pdf

31. Raisonnier A.Biochimie Métabolique et Régulations [en ligne]. 2004 [consulté le 29/03/2017]. Disponible sur : http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/LLbioch/index.html

32. Allaoua N.Les anomalies des métabolismes lipidiques chez lesDiabétiquesdans la wilaya de Bordj Bou Arreridj [mémoire].Constantine : Université Constantine ; 2014.

33. Hames BD, Hooper NM, Houghton JD. L'essentiel en biochimie. Paris : BERTI ; 2006. p.109-327.

34. Koohman J, Rohm KH.Atlas de poche de biochimie.3éd.Paris : Science Flammarion ;2003.p.46-49.

35. Marshall WJ, Bangert SK,Raynaud E.Biochimie médicale : physiopathologie et diagnostic. France : ELSEVIER ;2005. p.244-248.

36. Lecref JM.Lipides et diabète : comprendre, interpréter et traiter une dyslipidémie chez un diabétique. Act.Méd.int[en ligne]. Avr2000 [consulté le 08/03/2017] ; 4(2). Disponible sur : http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/4763.pdf

37. Abdlelekbir k. les marqueurs biologiques des complications du diabète sucré[Mémoire]. Constantine : université de constantine ; 2014.

38. Fédération Internationale du Diabète Région Afrique. Guide de prise en charge du diabéte de type 2 en Afrique sub-saharienne[en ligne]. [Consulté le 21/03/2017]. Disponible sur :https://www.worlddiabetesfoundation.org/sites/default/files/IDF%20Africa%20Clinical%20Practice%20Guidelines_French.pdf

39. Grimaldi A. Diabétologie [en ligne]. 1999 [mise a jour le 16 février 2000 ; consulté le : 01/02/2017]. Disponible sur : http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/diabeto.pdf.

40. OMS. Diabète [en ligne]. 2016[Consulté le 03/04/2017]. Disponible sur : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/.

41. Traoré DY. La prévalence de la neuropathie diabétique en commune du District de Bamako [thèse]. Mali : université des sciences techniques et des technologies de Bamako ; 2013.

42. Buysschaert M. Diabétologie clinique. 3e éd. Belgique : De Boeck ; 2006. p.33-4.

43. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Recommandations pour la pratique clinique, diabète gestationnel [en ligne]. 2010[consulté le 05/04/2016]. Disponible sur : https://www.cngof.asso.fr/D_TELE/RPC_DIABETE_2010.pdf.

44. Perlemuter L. endocrinologie nutrition en 20 questions. Paris : Edinter ; 1999. p.31-65.

45. Phillipe J, Marini M, Pometta D. Le Diabète Guide du praticien. 1e éd. Genève : Médecine et Hygiène SA ; 1994. p. 15.

46. Chanson P, Young J. Traité d'endocrinologie. Paris : Flammarion Médecine-Sciences ; 2007. p.20-35.

47. Centre de recherche institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec. Complications diabète [en ligne]. [Consulté le 04/04/2017]. Disponible sur : http://obesite.ulaval.ca/obesite/generalites/diabete.php

48. Jean Bergeron MD. Gestion des lipides au cours du diabète de type 2 [en ligne]. [Consulté le 05/04/2017]. Disponible sur : https://www.coeurpoumons.ca/fileadmin/livres/diabete2013/Chapitre_21_-_Gestion_des_lipides__dans_le_diabete_de_type_2.pdf

49. Levy L. syndrome métabolique [en ligne]. 2016 [consulté le 12/04/2017]. Disponible sur : https://m.topsante.com/medeine/votre-sante-vous/sante pratique/syndrome metabolique-612849

50. Boyer F. Stress oxydant et pathologie diabétique Impact de l'hyperglycémie et de l'albumine glyquéesur les cellules cardiaques et adipeuses [thèse]. La réunion : Université de La réunion ; 2016.

51. Bonnefont-Rousselot D.Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition [en ligne]. Disponible sur :http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/9723.pdf

52. QiraouaniBoucetta H. Dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c). [Mémoire]. Fès : Université de Sidi Mohamed Ben Abdellah Fès ; 2015.

53. Gillery P. Dosage de l'HB glyqué et des produits d'amadori en biologie humaine [en ligne]. Université de Reims Chamgane Arden France ; 2014 [consulté le 12/04/2017]. Disponible sur : ttp://www.acadpharm.org/dos_public/Pres_Philippe_GILLERY_22_Janvier_2014.pdf.

54. Wolff SP,Jiang ZY, Hunt JV. Protein glycation and oxidative stress in dibatetes mellitus and ageing free radicbiolmed ; 1991.p.339-52.

55. Bertry R. Les mécanismes toxiques liés à l'hyperglycémie chronique chez le diabétique de type 2 [thése]. Limoges : faculté de médecine et de pharmacie ; 2011.

56. Ronan R. Hyperglycémie et mécanisme des complications vasculaires. La lettre du cardiologue[en ligne]. Mar2009 [consulté le 28/04/2017] ; 23. Disponible sur : http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/15187.pdf.

57. Lecaque J. Place du pharmacien d'officine dans les campagnes de dépistage du diabète de type 2 et dans l'éducation thérapeutique du patient diabétique [thèse]. Nancy : Université Henri Poincare Nancy 1 ; 2011.

58. Bensalem S. Complications aigues du diabète [en ligne]. Université de Constantine ; 2016[consulté le 04/05/2017]. Disponible sur : http://univ.encyeducation.com/uploads/1/3/1/0/13102001/endocrino5an_2016_complications_aigues-du- ds_bensalem.pdf

59. Cavé H, Ronan R. Sémiologie des complications métaboliques du diabète [en ligne]. Paris 7 ; 2011[consulté le 04/05/2017]. Disponible sur : http://l2bichat20112012.weebly.com/uploads/9/1/3/7/9137624/complications_aigues_diabete_hypoglycemie_roussel_l2_ue8_16nov2011.pdf.

60. Hanaire H. Le diabète : Facteur de risque cardiovasculaire [en ligne]. 2005 [consulté le 20/12/2016]. Disponible sur: http://sante-guerir.notrefamille.com/sante-a-z/qu-est-ce-que-l-atherosclerose-o219482.html.

61. Renard C, Fredenich A, Vanobberghen E. Athérosclérose accélérée chez les patients diabétiques. Métabolismes hormones diabète et nutrition [en ligne]. 2004 mai [consulté le 20/12/2016];8(3):[135pages]. Disponible sur:http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/9725.pdf.

62. Bayard. Athérosclérose [en ligne]. 2017 [consulté le 01/01/2017]. Disponible sur:http://sante-guerir.notrefamille.com/sante-a-z/qu-est-ce-que-l-atherosclerose-o219482.html.

63. Langlois A. Optimisation de la revascularisation des îlots pancréatiques au cours de la transplantation: approche génétique ou pharmacologique? [thèse]. Starsbourg : Université Louis Pasteur Strasbourg ; 2008.

64. néphropathie diabétique [en ligne]. Université de Toulouse. [consulté le 04/05/17]. Disponible sur :http://www.medecine.upstlse.fr/dcem3/module14/diabetologie/Chap10_NEPHROP_DIAB.pdf.

65. PedgriftKrzywicki C. L'impact médical hospitalier de la prise en charge du pied diabétique [mémoire]. Lausanne : université de Lausanne ; 2011.

66. Dekkar O. Education thérapeutique du patient diabétique [mémoire]. Maroc : Université Sidi Mohammed Ben Adellah ; 2012.

67. Ouhdouch F, Errajiraji A, Diouri A. diabete et metabolisme. Paris: ELSEVIER MASSON ; 2009. p.89.

68.VergèsB. La Revue de Médecine Interne. Paris: ELSEVIER ; 1991. p.277-281.

69. Moulin P. Endocrinologie-Nutrition. Paris : Encyclopédie Médico-Chirurgicale ; 2001. p. 369.

70. Brun JM, Drouin P, Berthezene F, Jacottot, B,Pometta D. Dyslipidémies du Patient Diabétique [en ligne]. [consulté le 08/04/2017]. Disponible sur : http://www.fmc-tourcoing.org/PROGRAMME_FMC/DIABETE_10_00/DIABETEFMI/alfediam-lipides.html.

71. Zendjabil M. L'hémoglobine glyquée : indication, interprétation et limites[en ligne]. 2015 [consulté le 24/04/2017]. Disponible sur : http://zeze.sci-hub.cc/fa04a20204a5c4f8a32b9d8c35d8d482/zendjabil2015.pdf.

72. Alioune C. Facteurs associés au mauvais contrôle glycémique dans une population de diabétiques de type 2 de l'Afrique subsaharienne [thèse]. Rennes : université de rennes ; 2014.

73. Naudin C. Hémoglobine glyquée HbA1c [en ligne]. 2009[consulté le 27/02/2017]. Disponible sur :

http://moscow.sci-hub.cc/f80bca1ccb955458ba425d5d7b059a87/naudin2009.pdf

74. Remache A. Néphropathie diabétique et microalbuminurie[en ligne]. 2010[consulté le 24/04/2017].Disponiblesur :http:// www.santetropicale.com/santemag/algerie/comscien_pdf/fmc_oebouaghi_2010/14.pdf.

75. Bricaire L, Lamazou F. Endocrinologie Diabétologie. Paris : Masson. p. 33-35.

76. Traitement de diabète de type 2[en ligne]. [consulté le : 24/04/2017]. Disponible sur :

77. Jean Bergeron MD. Gestion des lipides au cours du diabète de type 2 [en ligne]. [consulté le 05/04/2017]. Disponible sur : https://www.coeurpoumons.ca/fileadmin/livres/diabete2013/Chapitre_21_-_Gestion_des_lipides__dans_le_diabete_de_type_2.pdf.

78. Bauduceau B.Education thérapeutique du diabétique de type 2 insuliné : au-delà de l'HbA1c [en ligne]. 2011[consulté le 05/04/2017]. Disponible sur : http://www.realites-cardiologiques.com/2011/11/21/education-therapeutique-du-diabetique-de-type-2-insuline%E2%80%89-au-dela-de-lhba1c-2/#prettyPhoto.

79. Assurance maladie.Surveillance du diabète [en ligne]. 2013[consulté le 05/04/2017] disponible sur : https://www.ameli-sophia.fr/diabete/mieux-connaitre-diabete/diagnostic-et-surveillance-du-diabete/surveillance-du-diabete/surveillance-du-diabete-les-fondamentaux.html.

80. Institut national de santé publique. Transition épidémiologique et enquête de santé[en ligne]. 2005[consulté le 05/06/2017]. Disponible sur : www.sante.dz/enquete_tahina.pdf.

81. Rouamba F.Les complications dégénératives du diabète au Mali [Thèse]. Bamako ; 1986.

82. Zaoui S, Biement C, Meguenni K**.** Approche épidémiologique du diabéte [en ligne]. Mar2007 [consulté le 10/06/2017] :1(17): [1521]. Disponible sur : http://www.jle.com/download/san-275691-approche_epidemiologique_du_diabete_en_milieux_urbain_et_rural_dans_la_region_de_tlemcen_ouest_algerien_--WU2VD38AAQEAADhULbMAAAAL-a.pdf.

83. Grimaldi A**.** Type 2 diabetes of the adult. Rev Prat [en ligne]. 2007 [consulté le 10/06/2017]:5(57). Disponible sur : https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:_nVDqdSDaMsJ:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/17583140/+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=dz.

84. Decode study group.Glucose Tolerance and Cardiovascular MortalityComparison of Fasting and 2-Hour Diagnostic Criteria. Arch Intern Med [en ligne]. Feb2001[consulté le 10/06/2017]: 3(161). Disponible sur :http://jamanetwork.com/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/intemed/11978/ioi00172.pdf&routename=jamainternalmedicine.

85. Malek R , Belateche F, Laouamri S, Hamdi-Cherif M, Touabti A, Bendib A,*et al.*Prévalence du diabète de type 2 et de l'intolérance au glucose dans la région de Sétif (Algérie)[en ligne]. 2001[consulté le 10/06/2017]. Disponible sur : http://www.em-consulte.com/en/article/79991.

86. Ogden CL, Carrol MD, Curtin LR, McDowell M., Tabac CJ, Flegal KM..Prevalece of overweight and obesity in the united states [enligne]. 2004 [consulté le 12/06/2016]. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16595758.

87. Saaristo T, Barengo NC, Korpi-hyvlti E, OKsa H, Poulijki H, Saltevo J, *et al*.High prevalence of obesity, central obesity and abnormal glucose tolerance in the middle-aged Finnish population [en ligne]. 2008[consulté le 10/06/2017]. Disponible sur : https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-8-423.

88. Carenity. Le diabète est-il héréditaire ?[en ligne]. [Consulté le 10/06/2017]. Disponible sur:https://www.carenity.com/infos-maladie/diabete-de-type-2/le-diabete-est-il-hereditaire-340.

89. Racine MD. L'hypertension artérielle chez le patient diabétique : comment l'évaluer et la traiter ? [en ligne]. 2003[consulté le : 20/05/2017]. Disponible sur :http://www .stacommunications.com/journals/pdfs/clinicien/pdfclinicienfeb03/DrRacinehpertension.pdf.

90. Ntyonga-Pono M.P. L'hypertension artérielle chez le diabétique[en ligne].1996 [consulté le : 01/06/2017]. Disponible sur : htpp://www.santetropicale.com

91. Hypertension et ménopause [en ligne]. Consulté le : 02/06/2017. Disponible sur : https://menopause.ooreka.fr/astuce/voir/314632/hypertension-et-menopause.

92. Fédération française des diabétiques. L'HbA_1c ou l'hémoglobine glyquée [en ligne]. [Consulté le 10/06/2017]. Disponible sur : https://www.federationdesdiabetiques.org/information/glycémie/hba1c

93. Tichet J, Gusto G, Vol S, Born C, Balkau B, Lamy J, *et al*.Évolution de l'HbA1cen fonction de l'âge et du sexedans une population franc¸aisede sujets sans diabète connu âgés de6à79ans.Ann Biol Clin[en ligne]. 2011[consulté le 21/05/2017]. 69 (5). Disponible sur : http://www.jle.com/download/abc-290030-evolution_de_lhba_1c_en_fonction_de_lage_et_du_sexe_dans_une_population_francaise_de_sujets_sans_diabete_connu_ages_de_6_a_79_ans--WU7wwX8AAQEAADbMl3wAAAAB-a.pdf.

94. Maitrejean M, Deom A. Glucose et hémoglobine glyquée HbA1C : mesure et référence [en ligne]. 2008[consulté le 10/06/2017]. Disponible sur : http://www.cscq.ch/SiteCSCQ/FichierPDF_FR/FT-Glucose-HbA1c.pdf.

95. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ.Translating the A1c assay into estimated average glucose values[enligne]. 2008[consulté le 10/06/2017]. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18540046.

96. Tanguy B,Aboyans V. Dyslipidémie et diabète. Métabolisme [en ligne]. 2014 octobre [consulté le 20/05/2017]. Disponible sur : https://www.realites-cardiologiques.com.

97. Mansourati L. Le cholestérol [en ligne]. [Consulté le 10/06/2017]. Disponible sur : https://www.sante-brest.net/IMG/LE_CHOLESTEROL_Pr_mansourati_L_S_21_03_05.pdf.

98. Verges B. Traité de diabétologie. 2e éd. Paris : Flammarion ; 2009.p. 667-75.

99. Farnier M. la dyslipidémie chez les diabétiques. Diabète et obésité [en ligne]. 2011 [consulté le 20/05/2017]. Disponible sur : https://www.diabeteetobesite.fr.

100. Khan HA, Sobki SH, Khan SA. Association between glycaemic control and serum lipids profile in type 2 diabetic patients : HbA1c predicts dyslipidaemia[enligne].2007[consulté le 20/05/2017]. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17380302.

101. Anne Z, Anne C, Nelly P, Michel B, Menno P. Insuffisance rénale et diabète: le**s** précautions à prendre [en ligne]. 2014 [consulté le 01/06/2017]. Disponible sur :http://www.diabetevaud.ch/wpcontent/uploads/2016/05/Insuffisance_renale_et_diabete_Forum_Medical_Suisse_Zanchi_et_al._2014.pdf

102. Dioufi N, Lo G, Show-Ndoy,Djité M, DiéganeTine JA, Diatta A. Evaluation du profil lipidique et de la microalbuminurie chez le diabetique de type 2 [en ligne]. 2015 [consulté le 12/06/2017].Disponible sur : htpp://www.amub.be/revue-medicale-bruxelles/download/ 1063.

103. Mimran A., Ribstein J. Microalbuminuria inessential hypertension [en ligne]. 1996 [consulté le 20/05/2017]. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9004090

ANNEXE I : Fiche d'exploration

République Algérienne démocratique et populaire

Ministère de la santé et des réformes hospitalières

Centre hospitalo-universitaire Nedir Mouhamed de Tizi-ouzou

Laboratoire de biochimie

Fiche d'exploration

- **Nom :……..**
- **Prénom :……..**
- **Sexe :……..**
- **Age :……**
- **Taille :……. ……**
- **Tour de taille :…….**
- **Poids :…….**
- **IMC :……**
- **Age du diabète :……..**
- **Traitement anti diabétique : oui** ☐ **non** ☐
  Si oui lequel :……
- **Traitement hypolipémiant : oui** ☐ **non** ☐
  Si oui lequel :……
- **Régime alimentaire : ……**

Antécédents personnels

Paramètre	oui	non
HTA		
IDM		
AVC		
Insuffisance rénale		
Dyslipidémie		
Contraception		
Tabac		
alcool		
Obésité		
Activité physique		

antécédents familiaux

Paramètre	oui	non
diabète		
HTA		
IDM		
AVC		
Dyslipidémie		
Insuffisance rénale		

ANNEXE II : calcul de l'IMC et ses correspondances (OMS)

L'indice de corpulence souvent appelé « indice de masse corporelle » ou IMC permet de définir le statut pondéral.

$$\text{IMC} = \frac{\text{poids (en kg)}}{\text{taille}^2 \text{ (en m)}}$$

Tableau de correspondance d'IMC		
IMC inférieur à 16	Maigreur extrême	Risque de maladie accrue
IMC compris entre 16 et 19	Maigreur	Risque de maladie élevé
IMC compris entre 20 et 25	Corpulence normale	Risque de maladie faible
IMC compris entre 25 et 30	Embonpoint	Risque de maladie accrue
IMC compris entre 30 et 35	Obésité de classe I	Risque de maladie élevé
IMC compris entre 35 et 40	Obésité de classe II	Risque de maladie très élevé
IMC supérieur à 40	Obésité de classe III	Risque de maladie extrêmement élevé

ANNEXE III : Calcul de coefficient de corrélation de Bravais-Pearson

Le coefficient de corrélation linéaire de Bravais-Pearson

Ce coefficient permet de détecter la présence ou l'absence d'une relation linéaire entre deux caractères quantitatifs continus. Pour calculer ce coefficient il faut tout d'abord calculer la covariance. La covariance est la moyenne du produit des écarts à la moyenne**.**

$$Cov(X,Y) = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\left(X_i - \overline{X}\right) . \left(Y_i - \overline{Y}\right)$$

ou

$$Cov(X,Y) = \left(\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} X_i \ . \ Y_i\right) - \left(\overline{X} \ . \ \overline{Y}\right)$$

Le coefficient de corrélation linéaire de deux caractères X et Y est égal à la covariance de X et Y divisée par le produit des écarts-types de X et Y

$$r(X,Y) = \frac{Cov(X,Y)}{\sigma_X . \sigma_Y}$$

Remarque : lorsque deux caractères sont standardisés, leur coefficient de corrélation est égal à leur covariance puisque leurs écarts-types sont égaux à 1.

Propriétés et interprétation de r(XY)

On peut démontrer que ce coefficient varie entre -1 et +1. Son interprétation est la suivante :
- si *r* est proche de 0, il n'y a pas de relation linéaire entre X et Y
- si *r* est proche de -1, il existe une forte relation linéaire négative entre X et Y
- si *r* est proche de 1, il existe une forte relation linéaire positive entre X et Y

Le **signe** de *r* indique donc le sens de la relation tandis que la valeur absolue de *r* indique l'**intensité** de la relation c'est-à-dire la capacité à prédire les valeurs de Y en fonctions de celles de X.

Résumé

L'objectif de notre travail est de réaliser une étude descriptive sur le profil biochimique du diabétique de type 2 dans la région de Tizi-Ouzou et les corrélations éventuelles entre les différents paramètres.

Dans le cadre de notre enquête épidémiologique et dans une première phase, nous avons recruté 100 patients âgés de 34 à 85 ans. A l'aide d'un questionnaire, nous avons pu les classer selon l'âge, le sexe, l'IMC, l'ancienneté du diabète, présence d'antécédents personnels d'HTA, d'IR et de dyslipidémie et présence d'antécédents familiaux du diabète.

Dans la deuxième phase de notre étude, nous avons réalisé un bilan biologique comprenant les paramètres sanguins suivants : la glycémie, l'hémoglobine glyquée, le cholestérol total, le HDL-cholestérol, le LDL-cholestérol, les triglycérides et la microalbuminurie.

Au regard de nos résultats, nous avons trouvé que le nombre des femmes diabétiques est supérieur à celui des hommes avec un âge moyen de la population de 59 ans. La moitié des patients (50 %) sont en surpoids, 43 % des diabétiques sont hypertendus et 79 % présentent des antécédents de diabète familial.

En ce qui concerne le profil biochimique, nous avons constaté que la majorité des patients sont en équilibre glycémique (56 %) même si la moyenne globale de l' HbA_1c est de 7,20 % et la glycémie moyenne est de 1,33 g/l. De plus, une corrélation statiquement significative a été montrée entre ces deux paramètres. La microalbuminurie quant à elle, a été dosée chez 47 diabétiques et a révélé une préservation de la fonction rénale (70 % des diabétiques ont une microalbuminurie inferieure à 30 mg/24h).

Le bilan lipidique a montré une augmentation modérée des triglycérides, une baisse des HDL et une légère augmentation des LDL. La corrélation entre le profil lipidique et les valeurs de l'HbA1c s'est révélé positive mais statiquement non significative.

Mots-clés : diabète / hémoglobine glyquée / glycémie / profil lipidique / cholestérol

Abstract

The objective of our work is to carry out a descriptive study on the biochemical profile of type 2 diabetic in the Tizi-Ouzou region, and the possible correlations between the different parameters.

As a part of our epidemiological investigation, and in a first phase, we recruited 100 patients aged between 34 to 85 years. Using a questionnaire, we were able to classify them according to age, sex, BMI, age of diabetes, presence of a personal history of hypertension, IR, dyslipidemia and presence of family history of diabetes.

In a second phase, we carried out a biological check-up with the following blood parameters: blood glucose, glycated hemoglobin, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides and microalbuminuria.

Based on our findings, we found that the number of diabetic women is higher than that of men with an average age of the population of 59 years. Half of the patients (50 %) are overweight, 43% of diabetics are hypertensive, and 79% have a history of familial diabetes.

Regarding the biochemical profile, we found that the majority of patients are in glycemic control (56 %) even though the overall average of HbA_1c is 7.20 % and the mean blood glucose is 1.33 g / l. In addition, a statically significant correlation was shown between these two parameters. Microalbuminuria was assayed in 47 diabetics and revealed a preservation of renal function (70% of diabetics have microalbuminuria less than 30 mg / 24h).

The lipid balance showed a moderate increase in triglycerides, a decrease in HDL and a slight increase in LDL. The correlation between lipid profile and HbA1c values was positive but statically insignificant.

Keywords: diabetes / glycated hemoglobin / glucose / lipid profile / cholesterol