

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Université de Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou
Faculté des Sciences Biologiques et Sciences Agronomiques
Département de Biochimie Microbiologie



Mémoire de fin d'étude

*En vue de l'obtention de diplôme de Master en science biologie
Spécialité : Biochimie appliquée.*

Thème :

**Suivi des patients atteints du
diabète type 2 au CHU TIZI-
OUZOU unité BELLOUA**

➤ **Présenté par :**

- M^{lle} BECHOUCHE SAMIA

- M^{lle} ZEROUKHI SALIHA

Évalué par le jury composé de

Grade

Lieu d'exercice

Président : P^r. HOUALIKARIM

Professeure

UMMTO

Rapporteur : M^r. BARIZ KARIM

MCB

UMMTO

Co-encadrant : M^r. MAMOU MARZOUK

Professeure

UMMTO

Examinatrice : M^r. MSELAAMINE

MCB

UMMTO

2023

Remerciements

Avant toute chose nous remercions notre Dieu « Allah » le tout puissant qui nous à donné le courage, la volonté et la patience de réaliser ce modeste travail.

Il est sincèrement agréable d'exprimer ma reconnaissance à l'égard de tous ceux qui ont contribué de près où de loin à la réalisation de ce travail.

Nous tenons à remercier vivement M^r Bariz K, Maitre de conférence classe B à l'université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou et P^r Mamou M., Professeur en chimie analytique faculté de médecine _ université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou de nous avoir encadré et dirigé notre travail ainsi que leurs encouragements, soutiens et leurs disponibilités tout au long de l'élaboration de notre travail.

Nous adressons nos sincères remerciements à M^r Houali K., Professeur à l'université de Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence du jury.

Nous voulons adresser nos plus vifs remerciements à M^{re} MSELJA AMINE Maitre de conférence classe B à l'université Mouloud Mammeri l'UMMTO d'avoir accepté d'examiner notre travail.

Nous tenons à remercier plus particulièrement M^r Benssi Said, M^{me} Kaced., M^{me} Defimoune ainsi que tout le personnel que nous avons côtoyé durant notre stage au sein de laboratoire central unité belloua où nous avons effectué notre stage pour l'expérience enrichissante et pleine d'intérêt qu'ils nous ont fait vivre durant notre période de stage.

On remercie également Mr Saoudi B, ETUDIANT en Microbiologie à la faculté des sciences biologiques et des sciences agronomiques de l'université de Tizi Ouzou qui a eu l'amabilité et la gentillesse de nous faciliter les tâches afin d'accomplir notre travail.

Nos remerciements les plus sincères sont surtout adressés à nos parents, nos familles et chers amis qui, sans leur aide et soutien, l'accomplissement de notre travail n'aurait été pas abouti.



Dédicace

*Au nom de dieu le clément et miséricordieux
Je tiens à dédier ce modeste travail pour tous les efforts que vous
avez fourni pour arriver à mon but !*

*A mes très chers parents qui ont toujours été là pour moi, et qui
m'ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance.*

*J'espère qu'ils trouveront dans ce travail toute ma
reconnaissance !*

A vous mes chers frères : Lounis et Youva !

A vous mes chères sœurs : Dalila et Sabrina !

*A toi ma chère copine Souad, qui ma toujours encouragé et
soutenu dans les moments les plus durs, je te souhaite une vie
pleine de bonheur !*

*A tous les membres de l'laboratoire Belloua qui nous ont
apporté leur soutien et leur connaissance : docteur Bensi said,
Madame Kased, Madame dehmoune, Hassina !*

*A vous notre merveilleux « Professeur Mamou » !qui nous a
ouvert les portes de son labo !!!*

*A ma chère binôme Samia Bechouche. Ma sœur de cœur, pour les
moments de bonheur passés ensemble.*

*A tous ce qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de
ce modeste travail merci infiniment !!!!!!!!*

Saliha



Dédicace

Tout d'abord, je tiens à remercier le bon DIEU de m'avoir donné la force et le courage de mener à bien ce modeste travail

J'ai l'honneur de dédie cet humble travail à :

A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur soutien inconditionnel et leurs conseils tout au long de mes études,

A mes chers frères AKLI, RABAH, pour leurs encouragements et leurs soutiens. Que dieu les protège et leur offre tous le bonheur du monde.

A ma petite sœur LYDIA

Sans oublier mon binôme SALIHA, pour sa patience et sa compréhension tout au long de la réalisation de ce mémoire

A tous les membres de la famille

Merci d'être toujours là pour moi

A notre honorable Professeur « Mamou », pour nous avoir aidés et accueillir au laboratoire, MERCI

Encours, je dédie ce travail à toutes personnes de laboratoires de Belloua, Mme Dahmoune et Mme Kaced

A tous les médecins endocrinologues de la polyclinique de nouvelle ville, particulièrement Dr Raham, Dr Hadid

Samia

Liste des abréviations

- DT2 : Diabète type 2
- DT1 : Diabète type 1
- FID : Fédération international de diabète
- DID : Diabète insulino-dépendant
- DNID : Diabète non insulino-dépendant
- ADA : American Diabetes Association
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- MODY : Maturity-onset diabetes of the Young
- HbA1c : Hémoglobine A1C
- J.C : Jesus christ
- XVIe : Sixième siècle
- XVIIIe : Dis huitième siècle
- β : Béta
- α : Alpha
- cm : Centimètre
- % : Pourcent
- g : Gramme
- ER : Réticulum endoplasmique.
- ATP : Adénosine triphosphate
- INS : Gène de l'insuline
- aa : Acides aminées
- GRPP : Glicétylrelatépancréatic peptide
- RER : Réticulum endoplasmique rugueux
- CCVD : Canaux calciques voltage-dépendants
- ISNR : Insuline récepteur
- ADP : Adénosine diphosphate
- IRS-1 : Insuline receptor substrat.
- MCP1 : Chimioattraction des monocytes de protéine 1
- TNF α : Facteur nécrose tumorale alpha
- GAJ : Glycémie à jeun
- HGPO : Hyperglycémie Per Os
- PKA : Protéine kinase A

- KDa : kilos dalton
- GLP-1 : Glucagon-like-peptide
- GIP : Polypeptide insulino-trope glucose-dépendant
- GCCR : Récepteur du glucagon
- IKK- β : Inhibitor of nuclear factor κ B kinase
- JNK : Jun kinase
- PI3K : Phosphoinositide 3-kinase.
- PIP3 : Phosphatidylinositol-3-phosphate.
- PKB : Protéine kinase B.
- AKT : Threonine kinase
- FFA : Fatty free acide.
- PP2A : Protéine phosphatase 2A.
- Acyl-COA: Acyl-coenzyme A.
- Tyr : Tyrosine.
- PKC : Protéine kinase C.
- Ser : Sérine.
- Thr : Thréonine.
- NO : Monoxyde d'azote.
- DAG : Diacylglycérol
- IP3 : Inositol triphosphate
- MAP Kinase : Mitogen-Activated Protein Kinase
- Bcl2 : Lymphome à cellules B. facteur anti-apoptotique
- AGEs : Advanced glycation end products
- IMC : Indice de masse corporelle.
- TG : Triglycéride.
- VLDL : Lipoprotéines de très faible densité.
- AMPK : Protéine kinase AMP dépendante.
- PM : Particules fines.
- SO₂ : Dioxyde de soufre.
- NO₂ : Dioxyde d'azote
- RD : Rétinopathie diabétique.
- ROS : Espèce réactives de l'oxygène.

- γ : Gamma
- δ : Delta
- \geq : Supérieur ou égale
- $>$: Supérieur
- Mg/ dl : Milligramme par décilitre
- ND : Néphropathie diabétique.
- ND : Neuropathie diabétique.
- DPN : Neuropathie périphérique diabétique.
- AVC : Accédant vasculaire cérébrale.
- MAP : Maladies artérielle périphérique.
- ACD : Acidocétose diabétique.
- SGLT : Transporteur glucose sodium.
- HHS : Syndrome hyperglycémiquehypersmolaire.
- AMP : Adénosine monophosphate.
- SGLT2i : Inhibiteurs du cotransporteurs 2 sodium glucose.
- SGLT2 : Sodium glucose dépendent transporteur.
- DPP IVi : Inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4.
- DPP IV : Dipeptidyl-peptidase-4
- TZDs : Thiazolidinédiones.
- SUs : Sulfonylurées.
- PPAR- γ : Récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyosomes.
- SUR1 : Récepteur sulfonylurées 1.
- GLUT-2 : Transporteur de glucose 2.
- TMNB : Tetraméthyl-nitro-bipyrazole.
- AGL : Acides gras libres
- g /l : Gramme par litre
- Mmol/l : Milimol par litre
- ARNm : Acide ribonucléique messenger
- TAG : Triglycérides et des acides gras
- Zn ²⁺ : Zinc
- GS : Glucogène synthétase
- MTOR : Proteinesynthesisautophagy

- LPL : Lipoprotéines lipase
- PC : Prohormones convertases
- GCCR : Recepteur glucagon
- 7TM : 7 domaines transmembranaires
- G α : Sous unité alpha de la protéine G
- G β : Sous unité β de la protéine G.
- PLC : Protéine lipase C.
- H : Heur
- Kg/m² : Kilogramme par mètre carré
- PM : Particules fines.
- CHU : Centre hospitalière universitaire.
- EPSPDBK : Etablissement public de santé de proximité de Draa Ben Khedda.
- EDTA : Acide éthylène diamine tétracétique.
- C° : Degré Celsius
- UV : Ultra-violet
- HPLC : Chromatographie liquide à haute performance
- A : Absorbance
- Mg²⁺ : Magnésium
- Mmol/mol : Mili mol par mol
- GLY : Glycémie
- G-6-P : Glucose -6 phosphate .
- G-6-PDH : Glucose 6-phosphate déshydrogénase.
- NAD⁺ : Nicotinamide adénine dinucléotide.
- NADH : Nicotinamide adénine dinucléotide hydrogéné.
- NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate hydrogène.
- nm : Nanomètre.
- HK : Héxokinase
- EMG : Gaussien exponentiellement modifié
- GLDH : Glutamate désydrogénase
- DFG : Débit de filtration glomérulaire
- pH : Potentiel hydrogène .
- ul : Microlitre.

- HDL : Lipoprotéines de haute densité.
- LDL : Lipoprotéines de faible densité.
- CE : Cholestérol estérase.
- CT : Cholestérol totale.
- 4-AAP : 4-aminoantipyrine, amino-4 phénazone.
- CHE : Cholestérol-estérase.
- CHO : Cholestérol-oxydase.
- POD : Peroxydase.
- DSBmT: N,N-bis (4-sulphobutyl) –m-toluidine-disodium.
- GK : Glycérol-kinase.
- GPO : Glycérol 3- phosphate oxydase
- $\mu\text{mol/L}$: Micro mol par litre
- SGOT : Sérum-Glutamyl-Oxaloacétate-Transférase
- MDH : Malate déshydrogénase
- LDH : Lactate déshydrogénase
- UI/L : Unité international par litre
- SGPT : Sérum-Glutamyl-Pyruvate-Transaminase
- $\mu\text{-ALB}$: Microalbuminurie
- FNS : Numérotation de la formule sanguine complète
- GR : Globules rouges
- GB : Globules blancs
- ASAT : Aspartate -aminotransférases.
- ALAT : Alanine – aminotransférases.
- U / l : Unité par litre.
- m^2 : Mètre carré
- GPT : Glutamyl-pyruvate transaminases.
- MAPK : MitogenactivatedProtein Kinase
- HTA : Hypertension artérielle
- G6Pase : Glucose 6-phosphatase
- PDE3B : Phosphdiestérase -3B
- HSL : Lipase hormono-sensible
- GSV : Vésicules de stockage contennat GLUT4

- Tr/ min : Tour par minute
- CO : Cholesterol oxydase
- \leq : Inférieur ou égal
- RAS : Recrutement des protéines adaptatrices
- AMPc : Adénosinemonophosphate cyclique
- TA : Tension artérielle

LISTE DES FIGURES

Figure N°1: Classification du diabète.....	5
Figure N°2: Fonction exocrine pancréatique implique les cellules acineuses.....	11
Figure N°3 : Structure de l'insuline humaine.....	12
Figure N°4 : Mécanisme cellulaire de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose.....	13
Figure N°5 : Activation de récepteur à l'insuline.....	14
Figure N°6 : Voie de signalisation de l'insuline.....	15
Figure N°7: Mécanisme physiologique de l'insuline	16
Figure N°8 : Cascade de signalisation de l'insuline dans le foie.....	17
Figure N°9 : Cascade de signalisation de l'insuline dans le muscle squelettique.....	18
Figure N°10 : Cascade de la signalisation insulinique dans le tissu adipeux.....	19
Figure N°11 : Structure de glucagon.....	19
Figure N°12 : Biosynthèse de glucagon.....	20
FigureN°13 : Sécrétion de glucagon.....	21
Figure N°14: Structure de récepteur couplée aux protéines G.....	22
Figure N°15 : Mécanismes de signalisation de glucagon.....	23
FigureN°16: Mécanismes moléculaires de glucagon dans les hépatocytes.....	23
Figure N°17 : Inhibition du signal insuline par phosphorylation sur Ser/Thr des protéines IRS.....	25
Figure N°18 : Mécanismes d'inactivation de la PKB/Akt par les céramides.....	27
Figure N°19 : Effets cytotoxiques des acides gras sur la cellule β du pancréas endocrine...	29
Figure N°20 : Rétinographie montrant des hémorragies diffuses intrarétiniennes (<i>flèche</i>) et des micro-anévrismes dans une rétinopathie diabétique non proliférante.....	34

Figure N°21 : Ulcération plantaire surinfectée Erythème, tuméfaction et écoulement purulent.....	35
Figure N°22 : Formation de plaque d'athérome à l'écho-Doppler vasculaire.....	36
Figure N°23 : Accident vasculaire cérébral ischémique.....	37
Figure n°24 : Mécanisme d'action de la metformine via l'AMPK agissant sur le métabolisme du glucose et des lipides.....	40
Figure N°25 : Mécanisme d'action des sulfonyleurée.....	43
Figure N°26 : Structure chimique du Tirzepatide.....	43
Figure N°27 : Prélèvement sanguine.....	48
Figure N°28 : Plateaux de prélèvement.....	49
Figure n°29 : Centrifugeuse UNIVERSAL 320 R.....	50.
Figure n°30 : Analyseur ABX Pentra C400.....	51
Figure N°31 : Bio- RAD D10.....	60
Figure n°32 : Automate Sysmex-XT1800i.....	61
Figure N°33 : Répartition des patients diabétiques selon sexe.....	62
Figure N°34 : Répartition de l'échantillon en fonction du sexe et des tranches d'âge.....	63
Figure N°35 : Répartition des patients selon la glycémie à jeun.....	65
Figure N° 36 : Répartition des patients selon l'HbA1c.....	66
Figure N°37 : Répartition des patients selon le bilan lipidique.....	67
Figure N° 38 : Répartition des patients selon les valeurs de l'urée la créatinine mesurée dans le sang.....	68
Figure N°39 : Répartition de type de diabète selon l'âge et le sexe.....	69
Figure N°40 : Répartition de l'état du diabète selon l'âge et le sexe.....	70
Figure N°41 : Répartition des complications selon l'âge et le sexe	71
Figure N° 42 : Répartition des complications selon les taux d'HbA1c.....	73

Figure N°43: Répartition des patients selon la période du diabète et les complications.....74

Figure N°44: Répartition des patients selon les antécédants personnels.....75

Figure N°45: Répartition des patients selon les antécédants familiaux.....76

LISTE DES TABLEAUX

Table I : Critères pour le diagnostic du diabète.....	39
Table II : facteurs d'inclusions et d'exclusions.....	47

Table des matières

Dédicaces

Remercîment

Liste abrégations

Liste des figures

Liste des tableaux

Résumer

Introduction 1

Synthèse bibliographique

I-1 Historique 3

I-2 Définition du diabète 3

I-3 Epidémiologie du diabète 4

I-4 Classification du diabète..... 5

 I-4-1 Diabète type 1 (DT1) 5

 I-4-2 Diabète type 2 (DT2) 6

 I-4-3 Diabète gestationnel..... 6

 I-4-4 Autres types spécifiques du diabète..... 7

II- Diabète type 2 8

 II-1 Définition de diabète type 2 8

 II-2 Symptomatologie du diabète type II 8

 II-3 Physiologie et métabolisme énergétique..... 9

 II-3-1 Métabolisme énergétique 9

 II-3-2 Physiologie du pancréas 9

 II-3-2-1 Anatomie du pancréas..... 9

 II-3-2-2 Fonction du pancréas 10

 II-3-3 Insuline 11

 II-3-3-1- Structure de l'insuline 11

II-3-3-2- Biosynthèse de l'insuline	12
II-3-3-3 Sécrétion de l'insuline	13
II-3-3-4 Récepteur à l'insuline	14
II-3-3-5 Mode d'action de l'insuline.....	15
II-3-4 Glucagon	19
II-3-4-1 Structure de glucagon.....	19
II-3-4-2 Biosynthèse de glucagon	20
II-3-4-3 Sécrétion du glucagon	20
II-3-4-4 Récepteur de glucagon	21
II-3-4-5 Mode d'action de glucagon	22
II-4 Mécanisme physiopathologique du diabète type 2	24
II-4-1 Insulino-résistance	24
II-4-1-1 Altération de la signalisation insulinique.....	24
II-4-1-2 La résistance à l'insuline dans le muscle	25
II-4-1-3 La résistance à l'insuline dans le foie et le tissu adipeux.....	25
II-4-1-4 Mécanismes de l'insulino résistance.....	26
II-4-2 Insulino-sécrétion.....	27
II-4-2-1 Glucotoxicité.....	28
II-4-2-2 Lipotoxicité.....	28
II-5 Facteurs de risque du diabète type 2	29
II-5-1 Âge	29
II-5-2 Facteurs génétiques	29
II-5-3 Facteurs environnementaux.....	30
II-6 Complications du diabète type 2	32
II-6-1 Complications aiguës.....	32
II-6-1-1 Acédose lactique	32
II-6-1-2 Acidocétose.....	32
II-6-1-3 Syndrome hyperglycémique hypersmolaire (HHS).....	33
II-6-1-4 Hypoglycémie	33
II-6-2 Complications chroniques	33

II-6-2-1 Complications micro-angiopathiques	33
-Rétinopathie diabétique (RD).....	33
-Néphropathie diabétique (ND)	34
-Neuropathie diabétique(ND)	35
-Pied diabétique	35
II-6-2-2 Complications macro-angiopathies	36
-Maladies coronariennes.....	36
-Maladies cérébrovasculaires.....	37
-Maladies artérielles périphériques (MAP)	37
II-7 Critères du Diagnostic du diabète type II.....	38
II-8 Traitement du diabète type 2	39
II-8-1 Traitements médicamenteux	39
II-8-1-1 Biguanides.....	39
II-8-1-2 Agonistes du récepteurs GLP-1	40
II-8-1-3 Inhibiteurs du cotransporteur-2 du sodium-glucose (SGLT-2i)	41
II-8-1-4 Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-IV(DPP-IVi)	41
II-8-1-5 Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase	42
II-8-1-6 Thiazolidinediones (TZDs)	42
II-8-1-7 Sulfonylurées(SUs)	42
II-8-1-8 Tirzepatides.....	43
II-8-1-9 Bypirazole	44
II-8-2 Insulinothérapie	44

Partie Expérimentale

Matériel et méthodes

Objectif d'étude.....	46
Cadre et lieu d'étude	46
Type d'étude	46
Population de l'étude	46
Critères d'inclusion/d'exclusion	46

1-Matériels	47
1-1 Echantillonnage et collecte des données	47
1-2 Prélèvement sanguin	47
1-3 Prélèvement urinaire.....	48
1-4 Matériel de prélèvement.....	48
1-5 Matériel d'analyse	48
1-6 Appareillages.....	49
2- Méthodologies analytiques	49
2-1 Dosages biochimiques.....	49
2-1-1 Dosage de la glycémie à jeun.....	49
2-1-2 Bilan rénale :	50
2-1-3 Bilan lipidique	52
2-1-4 Bilan hépatique.....	55
2-1-5 Microalbuminurie :.....	55
2-1-6 Dosage de l'HbA1c	58
2-2 Numérotation de la formule sanguine	59

Résultats et discussion

2-Analyse et interprétation des résultats	61
2-1 Répartition des patients diabétiques selon le sexe.....	61
2-2 Répartition des patients selon l'âge et le sexe	62
2-3 Répartition des patients selon la glycémie à jeun.....	63
2-4 Répartition des patients selon les taux normaux et anormaux d'HbA1c	64
2-5 Répartition des patients selon le bilan lipidique	65
2-6 Répartitions des patients selon les valeurs d'urée et de créatinine sanguine.....	66
2-7 Répartition du type du diabète selon l'âge et le sexe.....	67
2-8 Répartition de l'état des patients selon l'âge et le sexe	69
2-9 Répartition des complications selon l'âge et le sexe	70
2-10 Répartition des complications selon les taux d'HbA1c	72
2-11 Répartition des patients selon la période et les complications	73

2-12 Répartition des patients selon les antécédents personnels	74
2-13 Répartition des patients selon les antécédents familiaux.....	76
Conclusion.....	79
Références bibliographiques	
Annexes	

Résumé

Le diabète type 2 est une maladie métabolique grave menaçant d'une manière croissante la santé publique dans le monde. Plusieurs études ont été consacrées afin de résoudre cette noble croissance. Dans notre étude, nous avons décrit le profil clinique et suivi l'évolution de l'état générale de 215 patients diabétiques dans la région de Tizi-Ouzou, à l'aide, d'un questionnaire et des dosages biochimiques des marqueurs biologiques. Les résultats ont révélé que la tranche d'âge la plus touchée par le diabète type 2 est celle de 50-60 ans avec une prédominance féminine. Le diabète type 2 est le plus fréquent, et il est déséquilibré dans 77% des patients. La rétinopathie, la néphropathie et la cardiopathie ont été retrouvés chez les patients âgés de (50 à 60 ans), le pied diabétique chez des patients de (60 à 70 ans), tandis que l'anémie touche un âge avancé (>70 ans). Ces complications sont apparues dans une période de 1 à 7 ans. Par ailleurs, l'hypertension artérielle a été retrouvée chez 46% des diabétiques, suivie de la dyslipidémie et le goitre. 67,9% des patients présentait un antécédent familial de diabète et 48,1% avait un antécédent d'hypertension artérielle. Les schémas et les distributions du diabète type 2 ont conduit certains à supposer que la maladie impose un fardeau extraordinaire aux patients. L'apparition précoce de diabète type 2, la survenue de plusieurs complications à court terme, le déséquilibre diabétique marqué chez la plus part des patients font l'objet d'intenses discussions et appellent à de futures recherches. L'activité physique est l'un des piliers du traitement du diabète type 2, et plus globalement l'alimentation saine et le mode de vie sont au centre de la prise en charge du diabète type 2.

Mots clé : Diabète type 2, Hypertension artérielle, complications, métabolique.

Abstract

Type 2 diabetes is a serious metabolic disease that is increasingly threatening public health worldwide. Several studies have been devoted to addressing this noble growth. In our study, we described the clinical profile and monitored the general condition of 215 diabetic patients in the Tizi-Ouzou region, using a questionnaire and biochemical assays of biological markers. The results showed that the age group most affected by type 2 diabetes is between 50 to 60 years, with women predominating. Type 2 diabetes is the most common, and is unbalanced in 77% of patients. Retinopathy, nephropathy and heart disease were found in patients aged between 50 and 60, diabetic foot in patients aged between 60 and 70, and anaemia in patients of advanced age (>70). These complications appeared within a period of 1 to 7 years. Arterial hypertension was found in 46% of diabetics, followed by dyslipidaemia and goitre. 67.9% of patients had a family history of diabetes and 48.1% had a history of hypertension. The patterns and distributions of type 2 diabetes have led some to assume that the disease imposes an extraordinary burden on patients. The early onset of type 2 diabetes, the occurrence of several short-term complications, and the marked diabetic imbalance in most patients are the subject of intense debate and call for future research. Physical activity is one of the pillars of treatment for type 2 diabetes, and more generally healthy eating and lifestyle are central to the management of type 2 diabetes.

Key words: Type 2 diabetes, arterial hypertension, complications, metabolic.

Introduction

Introduction

Introduction

Avec un développement économique rapide, des changements dramatiques dans les modes de vie, une mauvaise alimentation et une population vieillissante, le diabète est devenu une catastrophe mondiale (Yang et *al.* , 2020).

Le Diabète est défini par «l'American Diabètes Association » (ADA) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme un: « Groupe des maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de la sécrétion de l'insuline ou de l'action de l'insuline ou de ces deux anomalies associées». Qui affecte la physiologie de tout le corps, réduisant considérablement la qualité de vie et entraînant de graves conséquences pour notre système de santé (Sanches et *al.* , 2021).

Selon la fédération internationale de diabète FID en 2019 le diabète a causée 4,2 millions de décès ; et 463 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans vivaient avec le diabète, un nombre qui devrait atteindre 700 millions d'ici 2045. En outre, les données épidémiologiques montrent des valeurs alarmantes qui prédisent un avenir projeté inquiétant pour le diabète type2 (Garcia et *al.* , 2023).

Le diabète de type 2 (DT2), précédemment appelé « diabète non insulino-dépendant » ou « diabète de l'adulte » (Robert et *al.* , 2018), représente environ 90% de tout le diabète. Il est souvent observé chez les patient de plus de 45 ans, malgré qu'il est de plus en plus détecté chez les enfants et les adultes, en raison de l'augmentation de l'obésité, l'inactivité physique et la nutrition malsaine (Goyal et *al.* , 2023).

Bien que l'incidence de DT2 est associée de manière prospective à de nombreux facteurs de risques non modifiables au niveau individuel tels que la génétique, l'âge, l'origine ethnique et l'histoire familiale (Pradeepa et *al.* , 2021). Cette maladie est bien connue pour son impact systémique sur un large éventail de complications y compris ; les complications macrovasculaires et microvasculaires, et la mort parmi les résultats les plus redoutées (Pradeepa et *al.* , 2021 ; Emma et *al.*, 2014).

Dans notre travail de recherche nous voulons savoir quel suivi est approprié pour un diabétique ? Comment évaluer le profil diabétique des patients ? Ainsi quelles sont les complications possibles de diabète type 2 et leur évolution ?

Introduction

Cette présente étude consiste à réaliser une étude prospective descriptive au niveau du Laboratoire central du CHU DE TIZI-OUZOU unité BELLOUA, qui vise à établir un suivi biologique des patients atteints de diabète type 2, dans le but de décrire le profil diabétique de ces patients, de vérifier l'équilibre du diabète, ainsi que de déceler l'évolution des complications.

Ce suivi comprend l'aspect clinique des patients qui a été fondé sur un questionnaire, ainsi que des examens biologiques comme : le dosage de l'HbA1c, la glycémie, le bilan lipidique et rénale...

Ce présent manuscrit est composé de deux grands volets :

- Volet théorique : qui présente le diabète type 2 « physiopathologie », ses différents facteurs de risque, les complications, le traitement ...
- Volet pratique : des dosages biologiques sont réalisés, et des questionnaires sont adressés pour les patients diabétiques pour mieux évaluer de son autonomie.

***Synthèse
bibliographique***

Synthèse bibliographique

I-1 Historique

Le diabète a été mentionné pour la première fois en Chine vers 4000 ans avant J.C. On parlait alors d'urine sucrée ou d'urine du miel. À l'époque de l'Antiquité égyptienne en 1550 avant J.C, les premières évocations du diabète sont retrouvées dans le papyrus Ebers. À la même époque, vers 2000 avant J.C, les pères de la médecine indienne Chrraka et Sushruta décrivant plus précisément le diabète et distingue deux types de la maladie qui présentent les mêmes symptômes (Gariani et *al.*, 2009).

Le premier type de cette maladie touche les personnes maigres, et se caractérise par des urines sucrées, tandis que le second type touche plus particulièrement les populations aisées consommant plus de sucre et se caractérise par des urines du miel. La présence de sucre dans les urines est détectée par l'attractivité des mouches et des fourmis vers les urines (Henrin et *al.*, 1955).

Jusqu'au XVIe siècle, le diagnostic de la maladie quel que soit le type était basé sur la présence d'un gout sucré des urines. En 1683, Johann Conard Brunner, médecin suisse mentionne que des perturbations pancréatiques sont à l'origine du diabète. En effet, les symptômes des deux types du diabète sont observés chez l'animal bien après avoir retiré le pancréas de chien. À la fin du XVIIIe siècle, Matthew Dobson confirme la présence de sucre dans les urines et dans le sang et fait la distinction entre un diabète chronique (type 2) et un diabète aiguë (type 1) (Duparsquier., 1955).

I-2 Définition du diabète

Le diabète est une affection métabolique incurable, associé à une hyperglycémie chronique, permanente [glycémie plasmatique à jeune $>1,26$ g/l], définit par un désordre du métabolisme lipidique, glucidique et protéique , qui se développe suite à une carence absolue ou relative en insuline ou anomalie de l'action de l'insuline ou bien l'association des deux (Raccah., 2004).Autrefois, le diabète est définit comme un syndrome en raison des variétés de ses aspects étiologiques physio-patho-géniques et cliniques(Klein .,2009).

Cette hyperglycémie se traduit par un taux élevé de glucose dans le sang, si elle demeure non contrôlée de façon prolongée génère des complications, des dysfonctionnements et des défaillances à long terme relativement susceptibles de provoquer des lésions et des infections touchant divers organes notamment ; les yeux, les reins, les pieds, les nerfs, le

Synthèse bibliographique

cœur, les artères et les vaisseaux sanguins, ainsi qu'un risque accru des maladies cardiovasculaires.

Une prise en charge précoce et appropriée du diabète permettra de retarder ou de prévenir ces complications de santé invalidantes, voire mortelles (Debbab ., 2021).

Une grande corrélation a été établie entre la propagation de l'épidémie de diabète et l'augmentation de la prévalence des facteurs de risques modifiables, qui varient en fonction des populations couvrant ; l'obésité, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, la malnutrition, la sédentarité, l'origine ethnique et les antécédents familiaux liés au diabète Selon OMS en 2016.

La connaissance parfaite de ses aspects cliniques et épidémiologiques, en vue de procéder, non seulement au dépistage mais également à l'élaboration et à la mise en œuvre des programmes visant la prévention collective de la maladie et de ses complications, revêtent un caractère impérieux (Monnier., 2014).

I-3 Epidémiologie du diabète

Le diabète est un problème de santé majeur qui a le potentiel de dévaster la santé publique, et malgré les efforts de prévention, la pandémie se poursuit. L'organisation mondiale de la santé a mené des études récentes qui révèlent des proportions épidémiques qui touchent plus d'un demi-milliard de personnes dans le monde, dont ; les personnes âgées sont les plus touchées, cependant ces taux augmentent également chez les plus jeunes en raison d'une alimentation et d'un mode de vie médiocre.

En 2019, le diabète affecte plus de 463 millions de personnes dans le monde, dont 59 millions en Europe selon Atlas en 2019.

En 2021, le diabète affecte plus 537 millions de personnes dans le monde, dont 61 millions en Europe. 6,7 millions de personnes diabétiques sont décédées ; soit une augmentation de 2,5 millions par rapport à 2019 selon Atlas en 2021.

À l'instar des autres pays, les données nationales suggèrent que la prévalence du diabète continue d'augmenter en Algérie pour atteindre 14,4 % de la population entre 18 et 69 ans, soient environ 4 millions de personnes atteintes de diabète en Algérie en 2018 (Belhadj., 2019).

Synthèse bibliographique

Selon une Enquête de la Commission Européenne, Le DT2 touche plus de 90 % des personnes, cette augmentation spectaculaire du nombre de DT2 est principalement le résultat de la hausse des taux d'obésité et de mode de vie malsain (Dublin., 2023).

En 2022, ATLAS de diabète de la FID a détecté que les personnes atteintes de diabète avaient une forte probabilité d'être exposées aux effets indésirables de la covid-19, dont une augmentation des risques d'hospitalisation et de développement des maladies graves été estimé d'environ 35% à 40% de la population.

I-4 Classification du diabète

La majorité des cas de diabète se répartissent en deux catégories étiopathogéniques distinctes dont les plus fréquents ; le diabète insulino-dépendant (DID), et le diabète non insulino-dépendant (DNID), qui comprend la forme la plus courante. Bien que d'autres types peuvent être inclus particulièrement ; le diabète gestationnel, le diabète monogénique ... (Tenenbaum et al .,2018 ;Goyal et al .,2021).

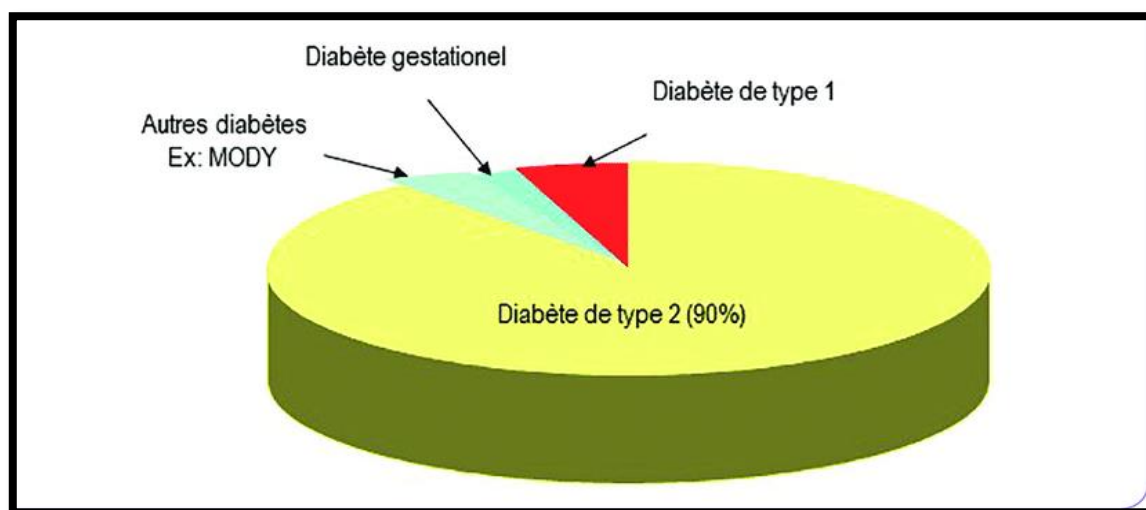


Figure N°1: Classification du diabète (Tenenbaum et al., 2018).

I-4-1Diabète type 1(DT1)

Le diabète type 1 ou insulino-dépendant, il représente environ 5 % à 10% de tous les diabètes connus. La symptomatologie correspond souvent à l'expression des signes cliniques plus ou moins intenses et ceci en fonction des sujets (Yazdanpanah et al .,2017 ; Goyal et al ., 2022).

Ce type de diabète touche préférentiellement les enfants et les adolescents, d'où le nom de diabète juvénile associé à cette maladie (Calop ., 2008 ;Chengshun et al., 2023).

Synthèse bibliographique

Selon la classification de l'American Diabete Association(ADA) on distingue deux sous type :

I-4-1-1 Diabète auto-immun

Est une maladie très fréquente, au cours de laquelle survient une destruction progressive et irréversible de plus 80 % des cellules bêta des ilots de langerhans par le système immunitaire, en particulier par des lymphocytes T auto-réactifs, qui se mettent à identifier les cellules β du pancréas comme des cellules étrangères à l'organisme du patient, puis les éliminer (Drouin et *al.*, 1999 ; Reisman.,2020).

Il est ensuite supposé que la réponse inflammatoire entraîne progressivement l'insulite et l'insulinopénie (Perlemuter et *al.*, 2000 ; Chengshun et *al.* , 2023).

I-4-1-2 Diabète idiopathique

Ce type du diabète est souvent confondu avec le DT1 dans le sens qu'il est marqué par une insulinopénie permanente avec céto-acidose d'origine inconnue. Néanmoins, le diabète idiopathique à forte composante héréditaire est caractérisé par une absence totale d'auto - anticorps, généralement se manifeste chez les sujets noirs originaire d'Afrique subsaharienne et asiatique (Drouinet *al.*, 1999 ; Immunol et *al.*,2021).

I-4-2 Diabète type 2 (DT2)

Le diabète de type 2 est l'une des maladies chroniques les plus répandues, il représente environ 90 % de l'ensemble des cas de diabète dans le monde (Chengshun et *al.* , 2023).

Dans le cas du DT2, initialement, les cellules sont moins sensibles à l'insuline, ce qui provoque une hyperglycémie dû à un mécanisme d'insulino-résistance du tissu hépatique, musculaire et adipeux, d'où le nom diabète non insulino-dépendant (Yazdanpanah et *al.* ,2017 ; Ptersen et *al.* , 2023).

I-4-3 Diabète gestationnel

Ce type de diabète a été défini par l'ADA et par l'OMS comme tout degré d'intolérance glucidique ayant débuté ou ayant été mise en évidence pour la première fois durant la grossesse, qui varie de 1 % à 30 % (Chengshun et *al.*, 2023).

Cette définition englobait en fait deux entités différentes (Padh et *al.* , 2020) :

- Un diabète patent (type 2), existant avant la grossesse mais mis en évidence

Synthèse bibliographique

seulement à ce moment et persistant après l'accouchement.

- Une détérioration transitoire de la tolérance glucidique apparaissant durant la grossesse, généralement dans la seconde moitié et se résolvant au moins, temporairement durant la période du post partum (Sweeting et al., 2022).

Le diabète sucré gestationnel est associé à des risques excessifs d'issues maternelles et néonatales indésirables, y compris ; la pré-éclampsie, l'accouchement prématuré, la mortinaissance, la taille importante pour l'âge gestationnel et l'hyperinsulinémie néonatale (Yeet al., 2022).

I-4-4 Autres types spécifiques du diabète

Ils comprennent une grande variété de troubles relativement peu courants, surtout des formes de diabète d'origine génétique ou associées à d'autres maladies, ou à l'usage de certains médicaments (Anonyme.,2022).

I-4-4-1 Diabète monogénique

Le diabète monogénique est une forme de diabète la plus rare, concerne 1% à 4% de tous les cas de diabète, il se déclare généralement chez des adolescents de poids normal (Goyal et al., 2022).

Le maturity-onset diabetes of the Young (MODY), c'est une forme de diabète monogénique, transmis de manière autosomique dominante, qui se manifeste dès l'enfance ou l'adolescent (Goyal et al.,2022).

Ce type est caractérisé souvent par une anomalie de la sécrétion d'insuline, due à des mutations hétérozygotes sur l'un des gènes impliqués dans la gestion de la glycémie, qui empêchent le bon fonctionnement de la cellule bêta, mais parfois le pancréas ne se développe pas et par conséquent pas d'insuline, pour cela des injections d'insulines sont indiqués pour les bébés dès leur naissance (Timsitet al., 2016).

I-4-4-2 Diabète pancréatique

Diabète pancréatique récemment appelé diabète « pancréoprivique », se déclare lorsque plus de 80% des ilots ont été détruites par diverses affections, qui contribuent à la perte structurelle et fonctionnelle de la sécrétion d'insuline. Notamment, il peut s'agir de ; pancréatite chronique, cancer du pancréas, pancréatectomie et traumatismes du pancréas, mucoviscidose, hémochromatose, diabète fibrocalculeux (Anonyme.,2022)..

II-Diabète type 2

II-1 Définition du diabète type 2

Autrefois appelé diabète non insulino-dépendant (DNID) et parfois appelé « diabète gras » du fait de son lien étroit avec l'obésité (Bruinsma et al., 1959 ; Ptersen et al., 2023).

Il est défini comme étant pathologie insidieuse et multifactorielle, caractérisée par une hyperglycémie chronique. Cette maladie survient préférentiellement chez les personnes âgées, néanmoins, il est de plus en plus observé chez des enfants, des adolescents et des adultes plus jeunes (Gudrunet al., 2022 ; Goyal et al., 2023).

À la différence du DT1 qui survient brutalement, le DT2 s'installe très progressivement, et parmi les facteurs qui contribuent à l'apparition de cette dernière sont surtout ; l'excès de poids, la sédentarité, l'âge et le antécédent de diabète dans la famille (Bilkan., 2017 ; Lipsombe et al., 2018).

La pathogenèse de DT2 apparaît lorsque coexistent deux anomalies fondamentales : une « insulino-résistance » progressive de l'organisme, couplée à une « insulino-pénie » de la suite à un dysfonctionnement pancréatique. Ce défaut fonctionnel serait ensuite accompagné par une réduction de la masse totale des cellules bêta, ce qui participerait au développement de la maladie (Tenenbaum et al., 2018).

II-2 Symptomatologie du diabète type 2

Les symptômes de DT2 sont rarement détectables sans effectuer une analyse sanguine. Le plus souvent, le diagnostic se fait par hasard, à l'occasion d'une analyse de sang ou lors d'un dépistage du diabète (Procopiou., 2005).

Selon OMS, des signes ou des symptômes classiques semblables à celles du diabète type 1 peuvent apparaître progressivement après plusieurs années, parmi elles (Goyal et al., 2021) :

- La polydipsie : caractérisée par une soif intense ;
- L'hyperphagie : faim incessante accompagnée d'une absence de sensation de satiété ;
- La polyurie : trouble génito-urinaire, caractérisé par des urines abondantes ;
- Les maux de tête : sont souvent modérés à sévères et peuvent survenir fréquemment ;
- La paresthésie des extrémités : les picotements des pieds et des mains ;
- La fatigue ;

Synthèse bibliographique

- L'obésité ;
- La vision floue ;
- Des gencives douloureuses et tendres.

II-3 Physiologie et métabolisme énergétique

II-3-1 Métabolisme énergétique

Le glucose est un substrat catabolique qui représente la principale source d'énergie pour le bon fonctionnement de l'organisme, principalement pour certains organes et cellules, il peut être utilisé soit pour la production d'ATP, soit stocké sous forme de glycogène (Girard., 2009 ; Ben Abbes .,2013).

L'homéostasie glucidique est un terme qui englobe l'ensemble des mécanismes physiologiques, cellulaires, et moléculaires, qui ajustent étroitement la concentration en glucose dans le sang, et permet de mieux appréhender les fluctuations des apports énergétiques par l'établissement des réserves d'énergie lors des épisodes d'apport énergétiques, et de faciliter l'accès aux substrats énergétiques lors des périodes de jeûne ou d'exercice (Bonfond ., 2011 ; Suarez .,2012).

Cette régulation est centrée essentiellement sur le pancréas, qui est responsable de la sécrétion de nombreuses hormones et enzymes telles que le glucagon, l'insuline, l'adrénaline et d'autres molécules, dont le rôle est déterminant dans l'hémostase énergétique (Ben Abbes ., 2013).

Le maintien de la glycémie s'effectue dans des intervalles de valeurs précises (Fischer et al., 2021) :

- Entre 1 g/l à 1,40 g/l en période post-prandiale ;
- Entre 0,7 g/l et 1,1 g/l en période postabsorptive et en début de période de jeûne.

II-3-2 Physiologie du pancréas

II-3-2-1 Anatomie du pancréas

Le pancréas est un organe vital et multifonctionnel, connu pour son rôle majeur dans la correction de la glycémie. Il mesure environ entre 15 et 25 cm de long pour une masse allant

Synthèse bibliographique

de 100 à 150g. Du point de vue anatomique, cette glande rétropéritonéal situé dans la partie supérieure de l'abdomen, entouré d'une fine capsule fibreuse qui divise son parenchyme en lobes et lobules distincts, séparés par du tissu conjonctif, Il est de consistance ferme, mais elle est particulièrement friable et fragile (Concepción et *al.*,2023).

II-3-2-2 Fonction du pancréas

Le pancréas est une glande amphicrine, qui régule le métabolisme et la digestion par plusieurs mécanismes endocriniens et exocrines qui sont étroitement régulés et interdépendants (Fischer et *al.* , 2021) :

- Glande digestive

La glande exocrine représente 95% de la masse totale du pancréas, est regroupée en acinus qui produit le suc pancréatique indispensable au processus de digestion. Cet organe est parcouru par deux canaux excréto-sécréteur majeurs mesurant entre 2 et 4 millimètres de diamètre : les canaux Wirsung et Santorini déversent dans l'intestin le suc pancréatique, dont les enzymes dégradent les lipides, les glucides, les protides ... (Beaugerie et *al.* , 2014).

L'acinus est constitué par divers cellules notamment : des cellules acineuses, des cellules centro-acinaires, des cellules canalaire et des cellules stellaires. Il regroupe ces cellules en « grappe de raisin » centrée autour de son canalicule qui draine la sécrétion des hormones néo-synthétisées (Perlumeur et *al.*, 2010 ; Lafitte ., 2013).

- Glande hormonale

Les cellules de la portion endocrine du pancréas forment des îlots de Langerhans qui représentent 1 à 2 % de la masse pancréatique, et chaque îlot contient environ 300 cellules (Li et *al.* , 2023).

Cette glande est responsable de la sécrétion des hormones indispensables au maintien de la glycémie, qui sont libérées dans la circulation sanguine où ils vont agir à distance vers les cellules cibles, dont on distingue (Figure N°2) (Li et *al.*, 2023) :

- Les cellules α produisent une hormone hyperglycémiant « glucagon », qui représente environ 20% de chaque îlot ;
- Les cellules β produisent une hormone hypoglycémiant « insuline », qui représente environ 75% de chaque îlot ;

Synthèse bibliographique

- Les cellules δ produisent l'hormone peptidique « la somatostatine », qui représente environ 4% des cellules des îlots ;
- Les cellules PP produisent l'hormone polypeptidique pancréatique, représente 1% des cellules des îlots, joue le rôle dans la régulation des sécrétions pancréatiques exocrine et endocrine.

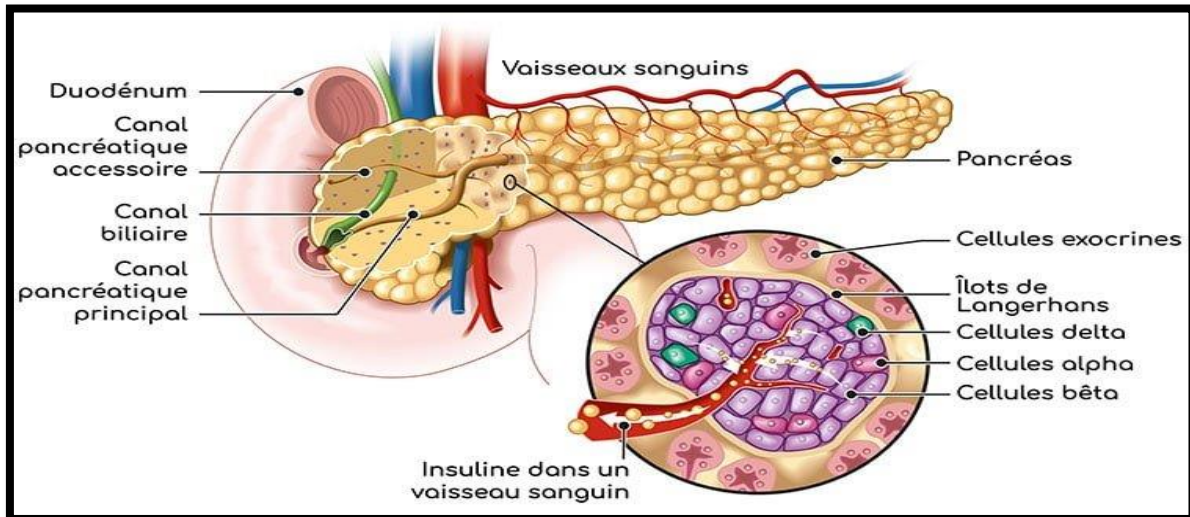


Figure N°2 : Fonction exocrine pancréatique implique les cellules acineuses (Daziano ..,2022).

II-3-3 Insuline

II-3-3-1- Structure de l'insuline

L'insuline est une hormone polypeptidique globulaire de 51 acides aminés et d'un poids moléculaire de 5000 daltons, formée par deux chaînes A et B réunies entre elles par deux ponts disulfures (Li et *al.*,2022), le premier pont disulfure est situé entre les deux cystéines des chaînes A et B en position 7, le second pont est situé entre une cystéine 20 de la chaîne A et une cystéine 19 de la chaîne B (Concepción et *al.*,2023).

La chaîne A contient 21 acides aminés, dont le premier la glycine et le dernière l'asparagine, elle renferme aussi un pont disulfure interne entre la cystéine 6 et cystéine 11. La chaîne B est constituée de 30 acides aminés dont le premier la phénylalanine et le dernier est thréonine (Figure N°3) (Danilo., 2004).

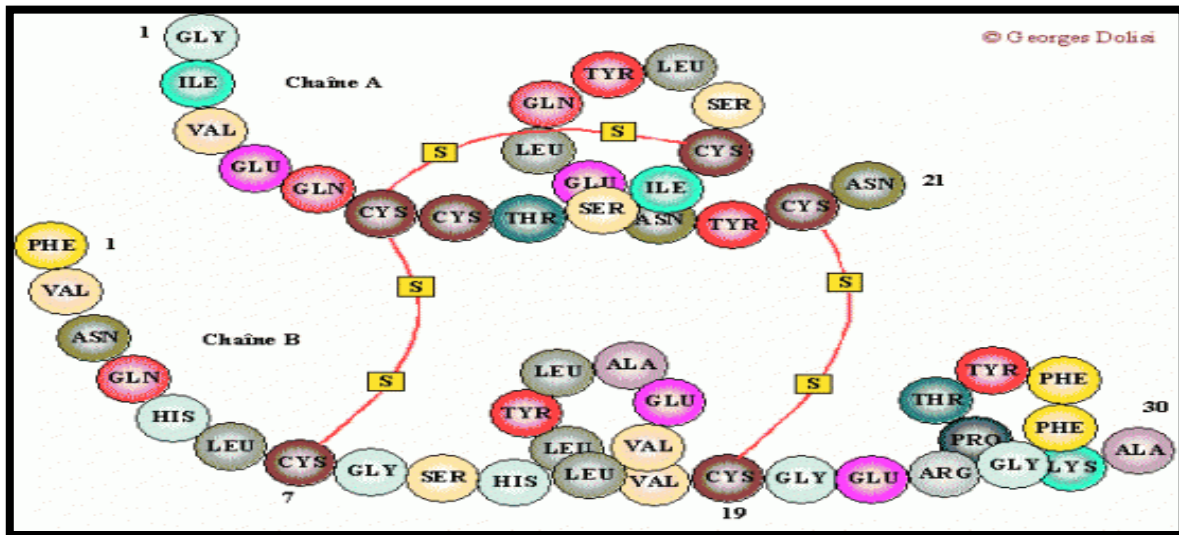


Figure N°3 : Structure de l'insuline humaine (Danilo et al., 2004).

II-3-3-2- Biosynthèse de l'insuline

L'expression de gène INS humain de chromosome 11 et la biosynthèse de l'insuline sous la forme d'une pré-pro-insuline, sont localisées exclusivement dans les cellules bêta du pancréas endocrine, cette expression est induit suite à une réponse à des niveaux élevés de glucose (Tokarz et al., 2018).

La dépolarisation membranaire provoqué par l'augmentation intra cellulaire des niveaux d'ATP, déclenchent une cascade de signalisation responsable de la biosynthèse de L'insuline (Concepción et al., 2023).

La pré-proinsuline est une macromolécule de 110aa, représente le produit de traduction d'ARNm de l'insuline, qui comprend un peptide signal de transport nucléaire jouant le rôle dans la translocation de la pré-proinsuline vers les citernes du RE (Concepción et al., 2023).

Cette orientation permet au site de clivage du peptide signal d'être exposé à la peptidase signal sur le côté luminal, générant « la pro-insuline » de 86 aa, qui se stabilise en configuration tridimensionnel en reliant les chaînes A et B par la formation de trois ponts disulfures. La pro-insuline est ensuite transférée du RER vers l'appareil de Golgi, via des granules de sécrétion, où il s'amorce sa conversion en insuline (Kaufman et al., 2011 ; Mosbah et al., 2012).

Notamment, en milieu acide et en présence de Zn^{2+} , les acides aminés hydrophobes interagissent et s'assemblent en hexamères, ce qui permet le stockage de grandes quantités

d'insuline mature (Concepción et al.,2023).

II-3-3-3 Sécrétion de l'insuline

La sécrétion de l'insuline est stimulée en grand partie par les variations des concentrations plasmatiques en glucose et d'autres nutriments notamment, (les acides aminés, les acides gras, et les corps cétoniques), en augmentant le métabolisme des cellules β . Ces cellules sont définies comme étant des « détecteurs métaboliques », traduisent les fluctuations de la glycémie en signaux chimiques et biophysiques qui contrôlent la libération des granules d'insuline (Lytrivi et al ., 2020 ; Arora et al .,2021).

En revanche, le mécanisme de sécrétion de l'insuline se traduit par la liaison d'un stimulus extracellulaire « le glucose » à un récepteur membranaire, qui induit une réponse spécifique en modifiant la production des messagers intracellulaires (Pierre et al.,2005 ; Vaulont al .,2000).

Le glucose pénètre dans la cellule β via le transporteur GLUT-2 où va subir une phosphorylation par la glucokinase, induisant ainsi l'élévation du ratio ATP / ADP dans le cytosol par la phosphorylation oxydative, ce qui va contribuer à la fermeture des canaux potassiques K^+ ATP-dépanadant, et l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants (CCVD), ce qui entraîne l'exocytose des vésicules contenant d'insuline (Figure N°4) (Chang et al.,2004 ; Lytrivi et al .,2020).

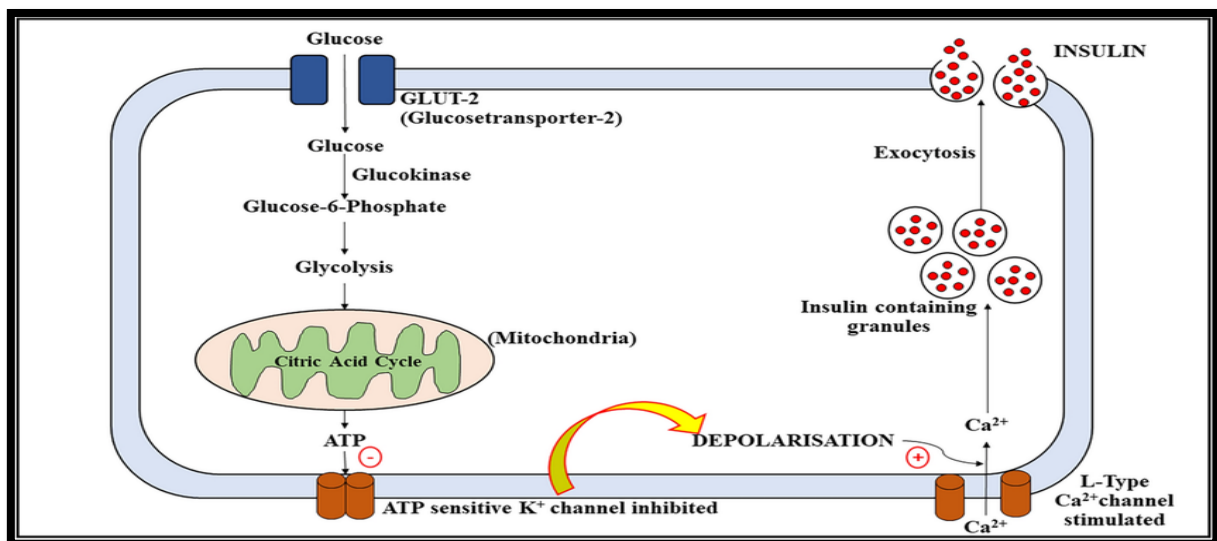


Figure N°4 : Mécanisme cellulaire de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose (Arora et al ., 2021).

II-3-3-4 Récepteur à l'insuline

L'insuline est une hormone peptidique endocrinienne, sa présence dans la circulation est très fugace. Elle se fixe sur des récepteurs spécifiques exprimés à la surface des cellules cibles essentiellement (Foie, tissu adipeux, muscle squelettique), dans le but d'orchestrer une réponse anabolique intégrée à la disponibilité des nutriments (Tokarz et al., 2018).

Le récepteur à l'insuline « ISNR » est une glycoprotéine de 400KDa, possède une unité fonctionnelle enzymatique tyrosine kinase, absolument nécessaire à la transmission des effets biologiques. Ils sont composés de deux chaînes α extracellulaires de 135KDa assurent la fixation de l'hormone grâce à son partie glucidique, reliée par des ponts disulfures à deux chaînes β de 95KDa transmembranaires, formant un hétérodimère préassocié dans la membrane (Petersen et al., 2023).

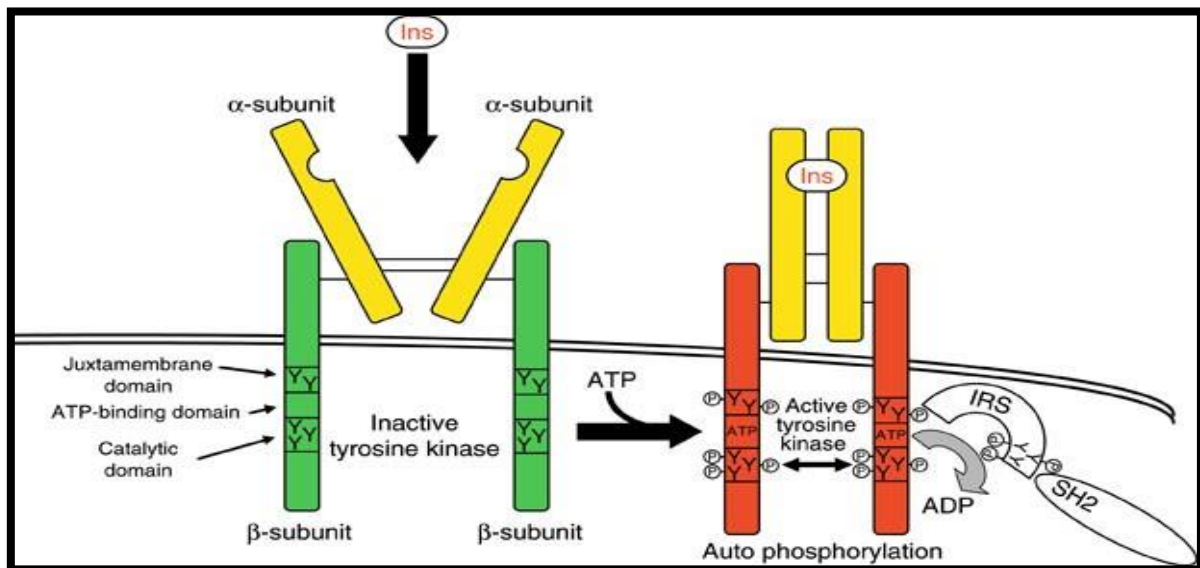


Figure N°5 : Activation de récepteur à l'insuline (Barthel et al., 2008).

L'interaction hormone-récepteur conduit à un changement de conformation du récepteur permettant l'approche des deux sous-unités β , et par conséquent va avoir l'activation de la fonction catalytique du récepteur par l'autophosphorylation, en entraînant la phosphorylation des résidus tyrosines présentes sur la chaîne β . Le récepteur activé phosphoryle à son tour plusieurs protéines intracellulaires qui régulent les activités métaboliques de l'insuline, la croissance cellulaire et l'expression des gènes liés à la différenciation cellulaire (Rahman et al., 2021).

Synthèse bibliographique

Cette interaction est ensuite contributive à l'activation subséquente de deux voies de signalisation dont (Rahman *et al.*, 2021) :

- La phosphoinositide3-kinase (PI3K)/protéine kinase B (Akt), implique la fixation des protéines IRS (Insuline Receptor Substrat), qui vont interagir avec le domaine kinase du récepteur, et ainsi phosphoryle des résidus tyrosines sur les IRS, permettant l'activation de cette voie (Arneth *et al.*, 2019) ;
- La voie MAPK (Mitogen activated protein kinase), l'activation de cette voie implique les protéines IRS ou le recrutement des protéines adaptatrices (RAS), ainsi stimule la translocation d'un transporteur membranaire insulino-dépendant (GLUT) permettant l'entrée du glucose dans la cellule (Figure N°6) (Lin *et al.*, 2023).

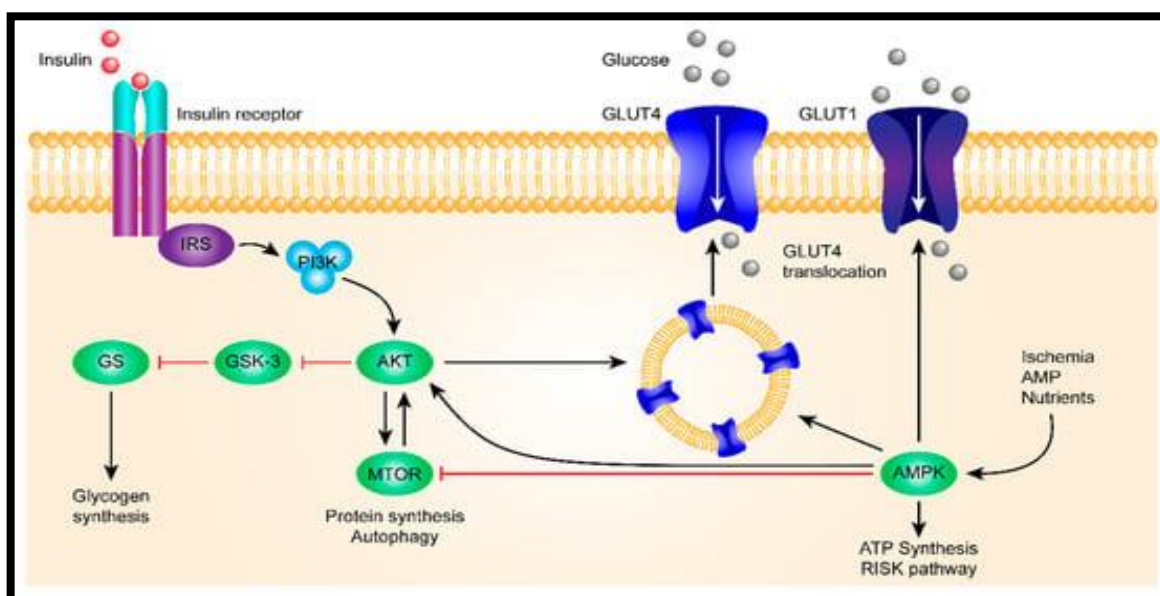


Figure N°6 : Voie de signalisation de l'insuline (Arneth *et al.*, 2019).

II-3-3-5 Mode d'action de l'insuline

L'insuline présente des propriétés et des effets multiples et profondes, elle engendre des fonctions vitales dans le métabolisme et la croissance. Elle favorise globalement le stockage ou l'utilisation des glucides dans différents organes spécialisés afin de diminuer leur concentration dans le sang et de rétablir la glycémie (Figure N°7) (Primavera *et al.*, 2020).

Cette hormone est sécrétée en réponse à une hyperglycémie, permettant le transport du glucose intracellulaire vers les cellules et les tissus insulino-dépendants, tels que le foie, les muscles et le tissu adipeux. Bien que leur fonction est exercée après sa fixation sur le

Synthèse bibliographique

récepteur membranaire, en déclenchant ainsi plusieurs processus enzymatiques et métaboliques (Rahman et *al.*, 2021).

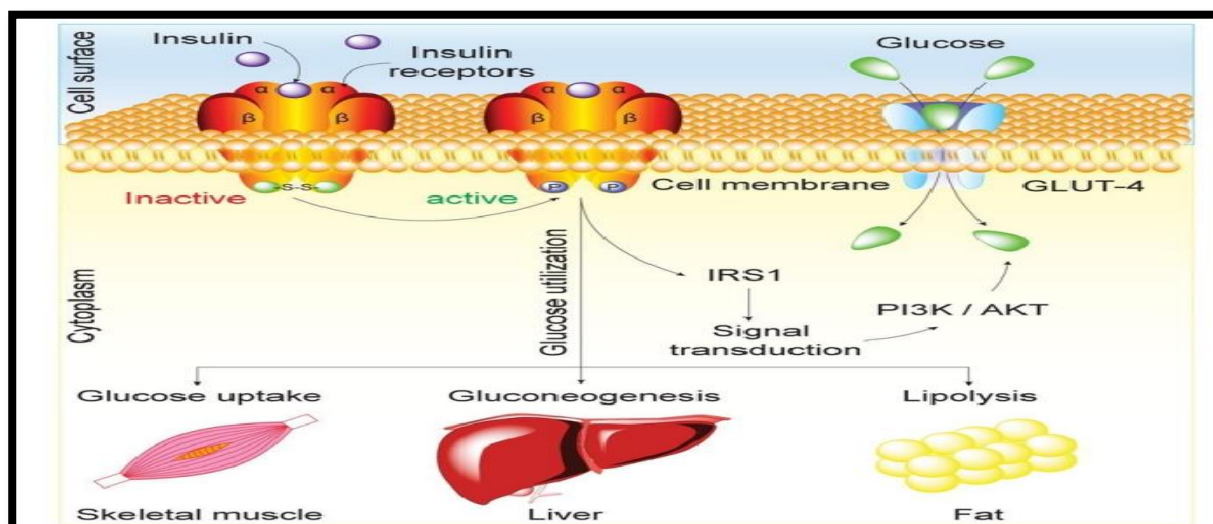


Figure N°7 : Mécanisme physiologique de l'insuline (Primavera et *al.*, 2020).

- Action de l'insuline sur le foie

Le foie est le principal siège d'action d'insuline, présent diverses ramifications anaboliques, illustrées par la cascade hépatique de signalisation de l'insuline, qui joue le rôle d'une hormone hypoglycémiante (Pierre et *al.*, 2005).

La formation de complexe récepteur-insuline se traduit en second messager l'AMPc au sein de la cellule, en augmentant la pénétration du glucose par le transporteur GLUT2. L'insuline ainsi stimule la synthèse de glucokinase spécifique du foie, favorisant la formation de glucose-6-phosphate et sa transformation en glycogène (glycogénogenèse), ou son utilisation (glycolyse) en stimulant la synthèse de l'hexokinase (HK), phosphofructokinase et pyruvate kinase (Vaulont ., 2000).

Ainsi elle stimule la lipogenèse hépatique par la conversion de l'excès de glucose en acides gras et triglycérides précurseurs (TAG) (Patersan et *al.*, 2023), qui est basée sur des mécanismes impliquant des phosphorylations/déphosphorylations d'enzymes spécifiques (Foufelle et *al.*, 2001), et inhibe l'effet cétogène du glucagon, elle possède également une action anabolique sur les protéines, essentiellement par réduction de la protéolyse en favorisant la captation des acides aminés par les tissus, et leur conversion en sucre (Patersan et *al.*, 2023).

Synthèse bibliographique

En même temps l'insuline ralentit la néoglucogenèse en réprimant la synthèse des enzymes clés la phosphoénolpyruvate carboxykinase, ainsi que le fructose 1,6 bisphosphatase et la G6Pase (Figure N°8) (Perlemuter et *al.*, 2000).

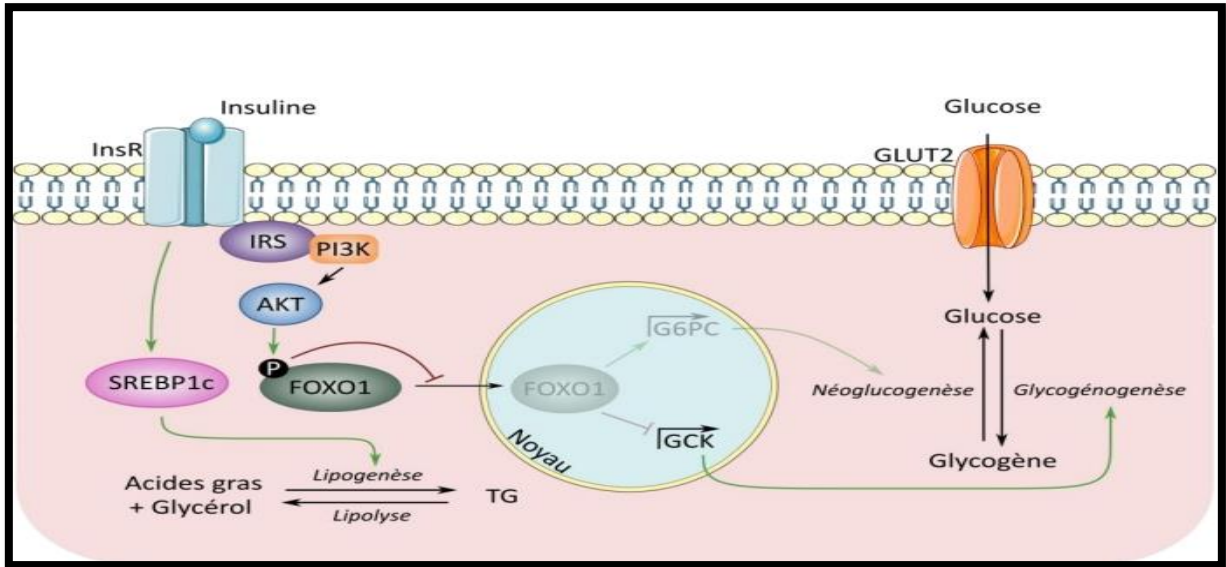


Figure N°8 : La cascade de signalisation de l'insuline dans le foie (Patersan et *al.*, 2023).

- Action de l'insuline sur le muscle squelettique

Contrairement au foie qui représente l'organe de stockage du glucose, le muscle squelettique utilise le glucose afin de produire de l'énergie nécessaire notamment ; lors d'une l'activité physique, ainsi des concentration limitée du glucose apporté par l'alimentation est stocké sous forme de glycogène (glycogénèse) (Figure N°9) (Patersan et *al.*, 2023).

-Durant l'état postprandiale : l'insuline augment le taux de transport du glucose principalement après la fixation de l'insuline sur INSR qui entraine la phosphorylation des IRS1, suivie par l'activation de la voie médie par PI3K, qui favorise la translocation des vésicules de stockage contenant GLUT4 (GSV) vers la membrane plasmique et d'activer les enzymes responsables de la synthèse de glycogène (glycogène synthase) (Capeau et *al.*,2003).

Permettant ainsi la captation cellulaire du glucose plasmatique vers les myocytes, par la suit le glucose est converti en lactate et libéré par le muscle afin d'être absorbé par le foie, ainsi converti en glycogène (Rahman et *al.*.,2021).

- Durant l'état de jeûne : l'insuline augmente le taux de la glycolyse en augmentant le

Synthèse bibliographique

transport du glucose par les transporteurs GLUT1, et en régulant l'activité de l'hexokinase et de la 6-phosphofructokinase (Petersen et al., 2023).

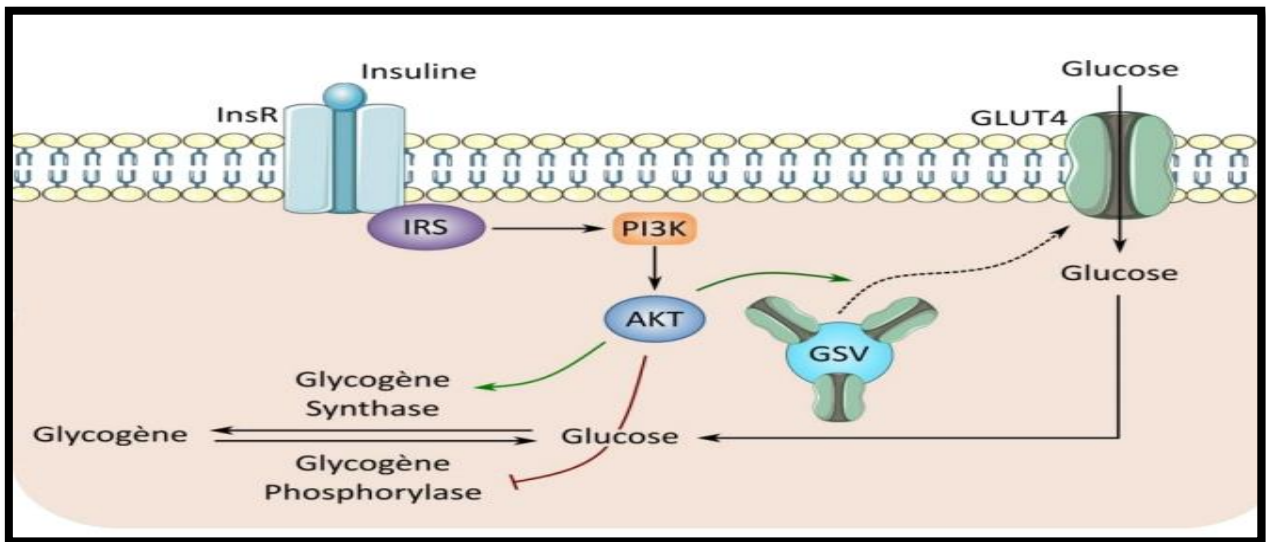


Figure N°9 : Cascade de signalisation de l'insuline dans le muscle squelettique (Petersen et al., 2023).

- Action de l'insuline sur le tissu adipeux

Le tissu adipeux est responsable du stockage des lipides, dont la captation du glucose par ce tissu représente 5% à 10% de la captation totale, ce qui le rend le faible organe consommateur de glucose (Rahman et al., 2021).

L'insuline régule plusieurs aspects du développement fonctionnel et de la différenciation des cellules adipeuses, joue notamment un rôle crucial dans le métabolisme des lipides, intervenant à plusieurs niveaux dont ; il freine la lipolyse adipocytaire (libération d'acide gras libres, et le glycérol) via la stimulation de la phosphodiesterase-3B (PDE3B), qui assure l'inhibition de l'activité de la protéine kinase A (PKA), ce qui permet de diminuer le taux de phospho-HSL (lipase hormono-sensible) et de la périlipine (PLIN) dans les adipocytes et par conséquent la libération plasmatique d'acide gras et de glycérol (Petersen et al., 2023).

En revanche, l'insuline favorise la lipogénèse tout en déclenchant la synthèse de la lipoprotéine lipase (LPL), qui assure le clivage des graisses circulantes dans le sang sous forme de lipoprotéine à très basse densité (VLDL) en acide gras et en glucose (Figure N°10) (Danja et al., 2023).

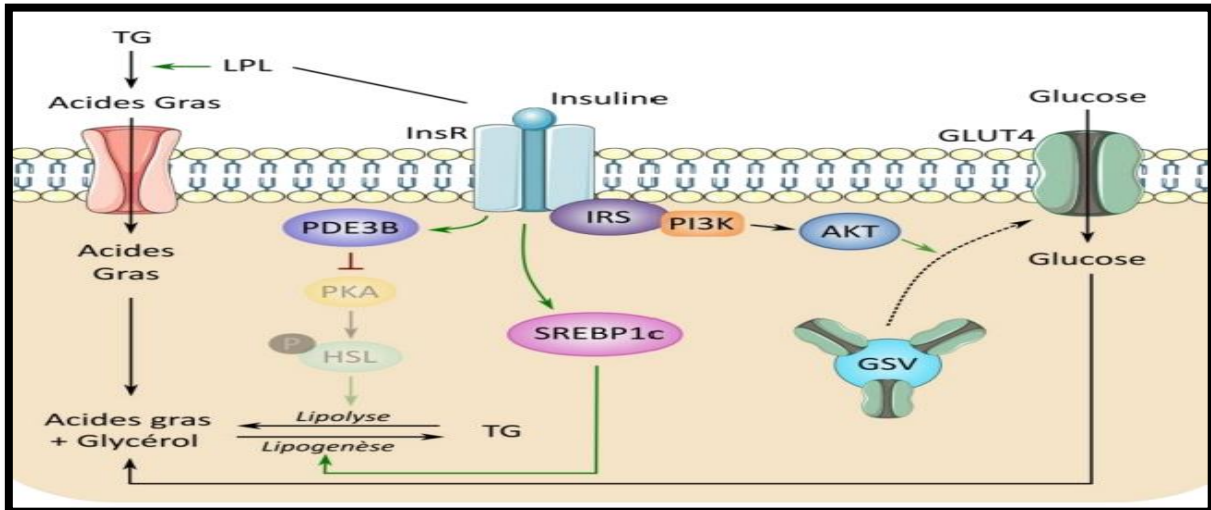


Figure N°10 : la cascade de la signalisation insulinaire dans le tissu adipeux simplifiée par (Patersan et al., 2023).

II-3-4 Glucagon

II-3-4-1 Structure de glucagon

Le glucagon représente la deuxième principale hormone pancréatique, impliquée dans le maintien de la normo-glycémie dans les conditions physiologiques (Galsgaard et al., 2019), dont le rôle est connu comme une hormone antagoniste de l'insuline et donc hyperglycémiant (Finan et al., 2020).

Cette molécule est de structure simple, composée d'une seule chaîne polypeptidique de 29 acides aminés (Yong et al., 2021), organisée sous forme d'une chaîne monocaténaire, dépourvue des ponts des sulfures, et qui présente un poids moléculaire de 3,5KDa, avec une structure secondaire formée principalement d'une seule hélice alpha (Figure N°11) (La Sala et al., 2021).

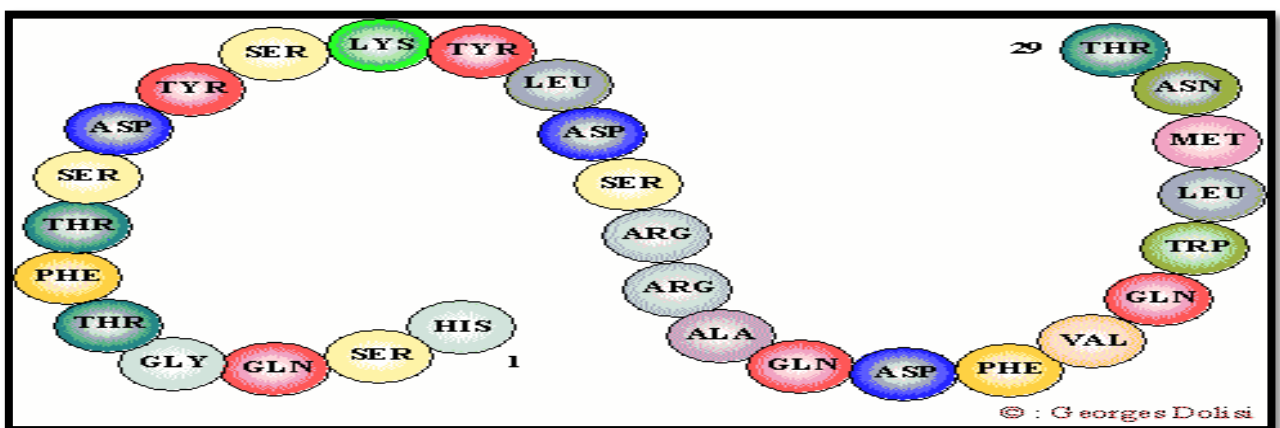


Figure N°11 : Structure de glucagon

Synthèse bibliographique

(http://s2.e-monsite.com/2010/02/27/06/resize_550_550//Insuline111.gif).

II-3-4-2 Biosynthèse de glucagon

Le glucagon est une hormone intestinale générée à la suite de modification post-traductionnelle au cours du traitement du proglucagon dans le pancréas (Finan et al., 2020).

Lors des conditions hypoglycémiantes, la biosynthèse de glucagon est stimulée dans le pancréas humain, en aboutissant à un ARNm qui code pour un peptide inactif du 160aa « le proglucagon ». Cette molécule est exprimée principalement dans les cellules α du pancréas et les cellules entéro-endocrines L de l'intestin, sa maturation en fonction du tissu, implique deux prohormone convertase PC1, PC3 ou PC2 (Rix et al.,2019).

Dans le pancréas la maturation du proglucagon va se faire suite au clivage par PC2 pour former le glucagon, bien que dans l'intestin et le cerveau le proglucagon est clivé en GLP-1 (glucagon-like-peptide) et GLP-2 et Glicentine par PC1, la glicentine qui est-elle même est découpée en GRPP (glicentin-related-pancreatic-peptide)et en oxyntomoduline, et rapidement le glucagon est retrouvé au niveau de la veine porte pour agir au niveau hépatique (Figure N°12)(Guénard et al.,2001 ; Sandoval et al .,2015)

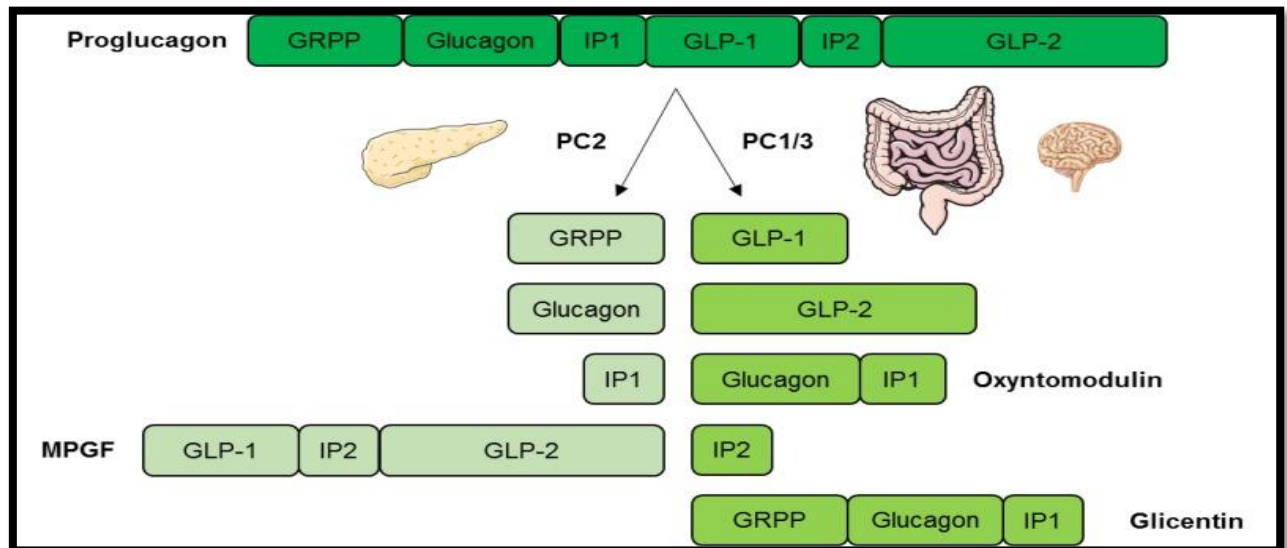


Figure N°12 : Biosynthèse de glucagon (Rix et al .,2019).

II-3-4-3 Sécrétion du glucagon

La sécrétion de glucagon est stimulée en réponse à des multitudes signaux métaboliques en citant ; l'abaissement des concentrations en glucose notamment, pendant l'état de jeune de long durée ou d'une activité physique, l'ingestion des protéines et certaine

Synthèse bibliographique

acide gras, ainsi le stress et les stimulations vagues (Questada et *al.*,2008 ; Marron et *al.*,2019).

Le changement de potentiel membranaire provoquée par une diminution du rapport ATP/ADP induit lors d'une hypoglycémie (Questada et *al.*,2008), va stimuler la sécrétion de glucagon par la fermeture des canaux potassique K^+ ,entraînant une activité accrue dépendante de la tension des canaux calciques qui favorise l'exocytose des granules de sécrétion de glucagon(Figure N°13) (Janah et *al.*, 2019).

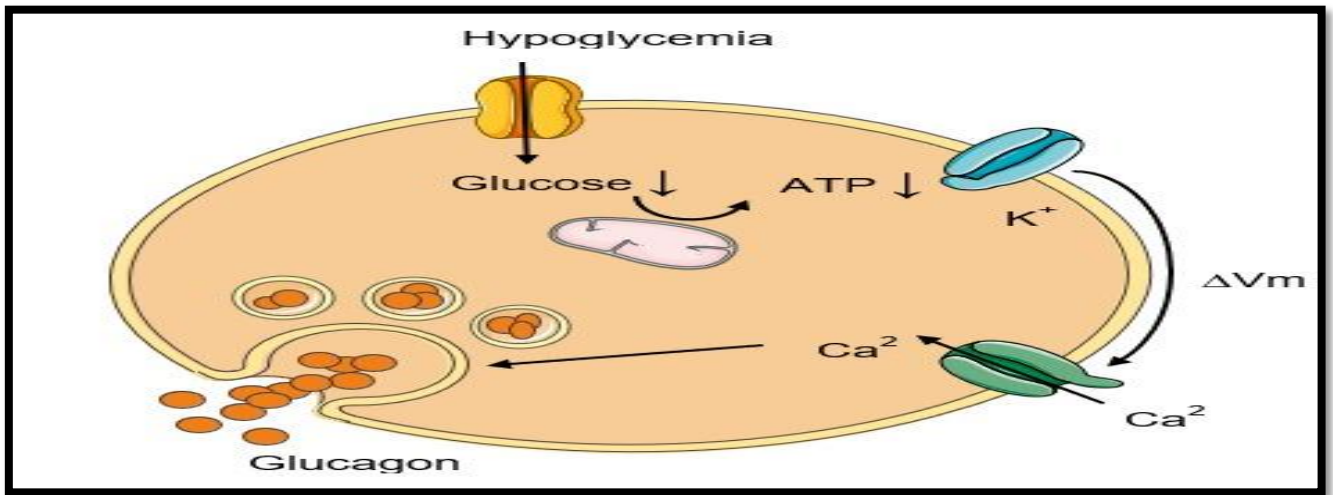


Figure N°13 : Sécrétion de glucagon (Rix et *al.* , 2019).

II-3-4-4 Récepteur de glucagon

Le récepteur du glucagon GCCR est une protéine de 62 kDa , comporte sept domaines transmembranaires (7TM) traversant sept fois la membrane cellulaire sous forme de six boucles ; trois boucles extracellulaires interagissant avec des molécules de ligand , trois boucles intracellulaires couplés aux protéines G (Figure N°14) (Demir et *al.* ,2021).

Le GCCR est abondamment exprimés dans le foie et les reins, avec des quantités moindres dans le cœur , le tissu adipeux , la rate , le thymus , les glandes surrénales , le pancréas , le cortex cérébral et le tractus gastro-intestinal (Demir et *al.*,2021 ; Kulina *etal.*, 2016).

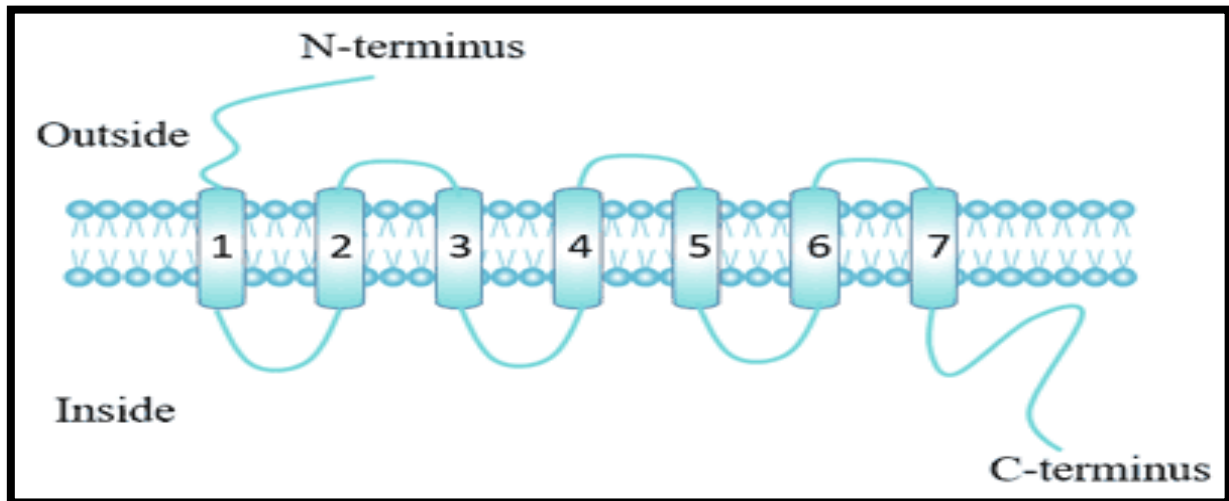


Figure N°14 : Structure de récepteur couplée aux protéins G (Strader et *al.*, 1994).

II-3-4-5 Mode d'action de glucagon

La stimulation du récepteur du glucagon, entraîne l'activation de deux voies de signalisations en favorisant le catabolisme à travers l'activation d'une protéine G, qui existe sous différents types dont ; G_{α} et G_q (La Sala et *al.*, 2021) :

- L'activation de la voie protéine kinase A dépendante d'AMPc : la transduction du signal est assurée par l'activation de la protéine G_{α} , qui va entraîner l'activation de l'adénylate cyclase membranaire, qui à son tour favorise la production de l'AMPc qui va se fixer sur la PKA. L'activation de la PKA favorise par phosphorylation et en présence d'ATP plusieurs enzymes impliquées dans la glycogénolyse telles que le glycogène phosphorylase.
- L'activation de la voie du canal phospholipase C-inositol triphosphate (indépendante de l'AMPc) : Cette voie est stimulée par l'activation de la protéine G_q , qui produit du DAG et IP3 à partir de PIP, le clivage de phospholipide par la phospholipase C de la membrane plasmique provoque la libération de Ca^{2+} intracellulaire lorsque ces canaux calciques sont liés par IP (Figure N°15).

Synthèse bibliographique

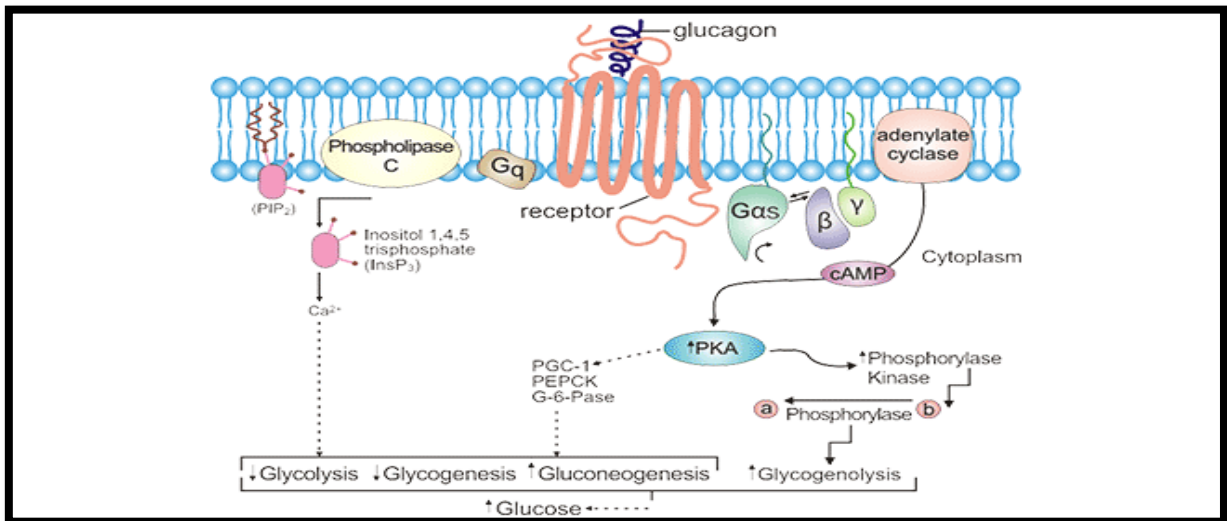


Figure N°15 : Mécanismes de signalisation de glucagon (Wilson et *al.*, 2014) .

- L'action de glucagon sur le foie

Dans des conditions hypoglycémiantes provoquées lors d'une activité physique ou de jeûne, le glucagon exerce son effet en augmentant la production hépatique de glucose, via certain nombre de mécanismes cellulaires (La Sala et *al.*, 2021).

En revanche, la fixation du glucagon sur son récepteur hépatique induit l'activation de deux voie de signalisation ; la voie médiée par l'adénylate cyclasse et la PKA ,et la voie phospholipase C-inositol triphosphate ,impliquant la suppression de la glycogénèse par la diminution de l'activité de glycogène synthase, et l'inhibition des enzymes impliquées dans la glycolyse, bien qu'il stimule celle de la glycogénolyse et la gluconogénèse (Figure N°16) (Janah et *al.*, 2019 ; La Sala et *al.*,2021) .

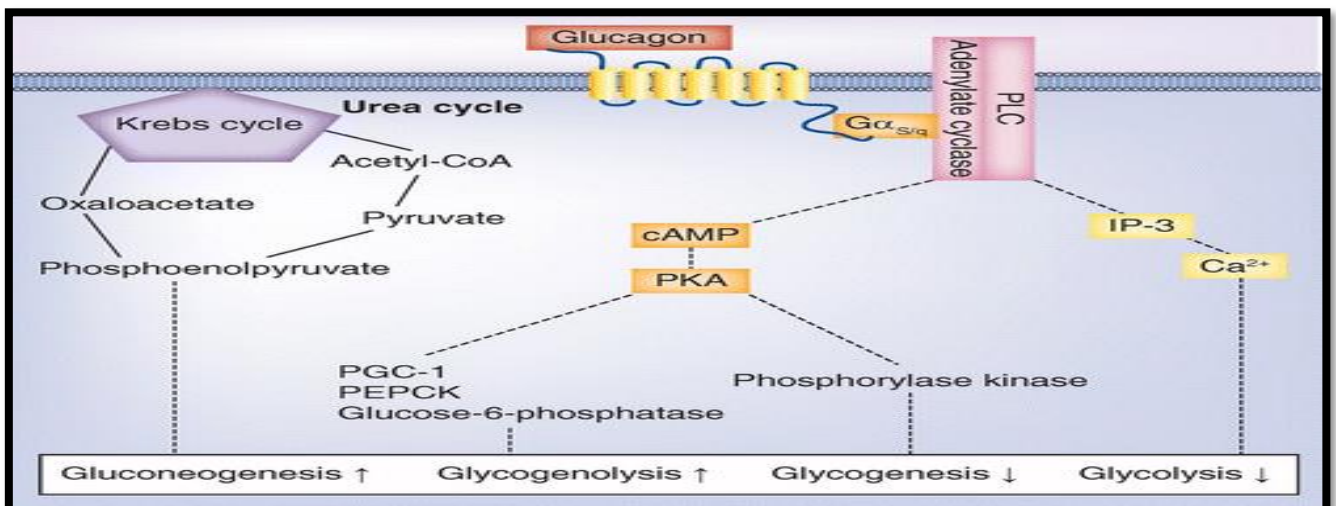


Figure N°16: Mécanismes moléculaires de glucagon dans les hépatocytes (Janah et *al.*, 2019).

II-4 Mécanisme physiopathologique du diabète type 2

Le diabète type 2 est une maladie multifactorielle complexe affectant l'interaction entre plusieurs voies métaboliques, sa pathogénicité est caractérisée par deux types d'anomalies qui s'installent en deux temps : « l'insulino-résistance » et « l'insulino-sécrétion » (Georges et *al.*, 2005 ; Garcia et *al.*, 2023).

II-4-1 Insulino-résistance

Dans le DT2, la physiologie intégrée de la résistance à l'insuline se traduit par une action défectueuse de l'insuline au niveau des cellules cibles (Marrano et *al.*, 2023). Cependant, cette résistance décrit une situation où les cellules deviennent moins sensibles à cette hormone, une circonstance qui provoque à la suite l'accumulation d'insuline et du glucose dans le sang, connus sous le nom d'une « hyperinsulinémie » et une « hyperglycémie » (Chen et *al.*, 2020).

De nombreuses études épidémiologiques ont conclu que l'insulino-résistance est fortement corrélée à l'obésité, qui se caractérise par des niveaux élevés des cytokines et des acides gras, dont 80% des personnes obèses sont susceptibles de développer un diabète type 2 (Rachdaoui., 2020).

II-4-1-1 Altération de la signalisation insulinique

Les défauts de la signalisation insulinique peuvent tout d'abord résider au niveau du récepteur de l'insuline lui-même (Capeau ., 2003).

Des études ont montré une réduction de l'activité tyrosine kinase du récepteur à l'insuline chez les sujets obèses et diabétiques de type 2. En effet, l'accumulation de lipides dans le muscle squelettique et le foie, induit à la fois l'inhibition de la phosphorylation de la tyrosine de l'IRS-1 et la liaison et l'activation de la PI3-kinase, médié par divers mécanismes interviennent dans la phosphorylation des résidus sérine et/ou thréonine, notamment les sérine kinases, qui peuvent être stimulées par l'accumulation d'intermédiaires lipidiques, ainsi que des intermédiaires inflammatoires tels que ; La kinase IKK- β (inhibitor of nuclear factor κ B kinase), la MAP-kinase et la Jun kinase (JNK) ,et TNF- α (Figure N°17)(Lin et *al.*, 2023 ; Patersen et *al.*, 2023 ; Capeau., 2003).

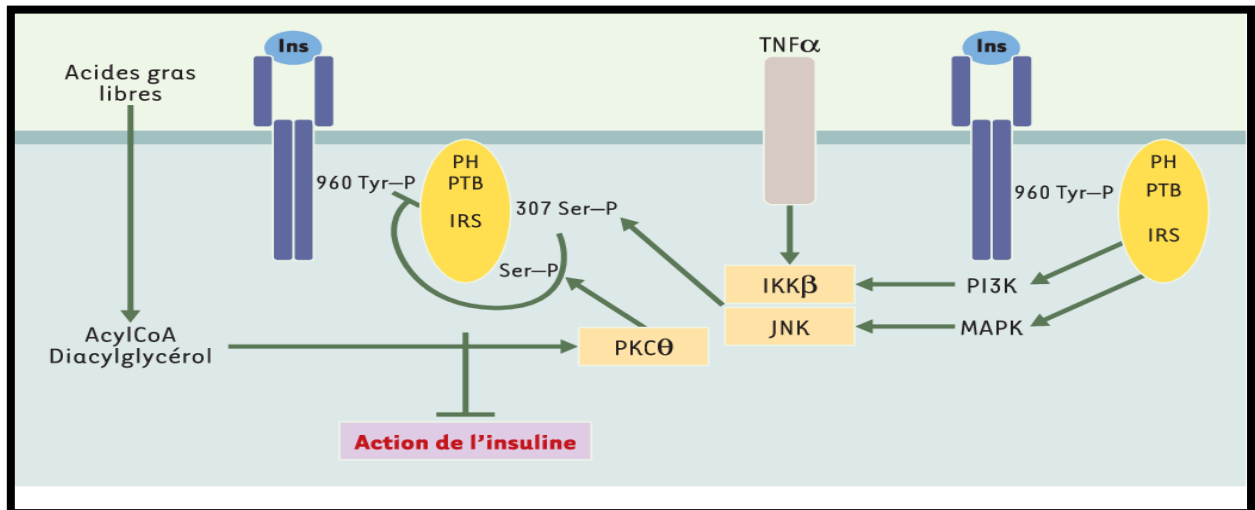


Figure N°17 : Inhibition du signal insuline par phosphorylation sur Ser/Thr des protéines IRS (Capeau ., 2003).

Cependant, cette phosphorylation sur les résidus sérines peut également provenir de l'accumulation d'acyl-CoA et de diacylglycérol toute en stimulant une protéine kinase C qui phosphoryle IRS sur des résidus sérines, ce qui conduit à la diminution de la cascade de signalisation insulinaire (Girard et *al.*, 2006).

II-4-1-2 La résistance à l'insuline dans le muscle

La résistance à l'insuline musculaire pourrait affecter le métabolisme du corps entier. Cependant, plusieurs études ont montré que l'absorption de glucose musculaire stimulée par l'insuline est très sensible à la résistance à l'insuline attribuée à une altération de translocation GLUT4, ce qui est traduit d'une anomalie de la voie de signalisation de l'insuline, dans les activités IRTK, IRS1, PI3K et AKT sont diminuées dans le muscle squelettique résistant à l'insuline (Lee et *al.*, 2022).

II-4-1-3 La résistance à l'insuline dans le foie et le tissu adipeux

Chez les patients atteints du DT2 l'insuline n'arrive pas à réguler la synthèse de glycogène hépatique, en effet l'augmentation des AGL circulantes, favorisent l'augmentation de la néoglucogenèse hépatique et la production du glucose, qui constitue la première cause d'hyperglycémie à jeûne (Barquissau et *al.*, 2011 ; Lee et *al.*, 2022).

En revanche, la réduction hépatique de la gluconéogenèse est largement associée aux défauts de lipolyse dans le tissu adipeux en cas de l'obésité. De plus, l'augmentation des AGL

Synthèse bibliographique

créés un désordre adipocytaire et un dérèglement des adipokines, ainsi la sécrétion des marqueurs inflammatoires et une diminution remarquable d'activité tyrosine kinase du récepteur adipeux de l'insuline au cours de cette résistance (Lin et *al.*, 2023).

II-4-1-4 Mécanismes de l'insulino résistance

Les mécanismes sous-jacents au développement de la résistance à l'insuline sont divers dont on distingue (Scheen., 2005) :

- Les acides gras et la résistance à l'insuline

L'insulino-résistance se manifeste d'abord par une réduction d'absorption du glucose par les cellules musculaires. Au niveau des adipocytes favorisent la lipolyse, ce qui entraîne une augmentation des acides gras libres dans le plasma, ce qui aggrave les anomalies de l'insulinosécrétion (Chen et *al.*, 2020).

Le défaut d'oxydation des acides gras conduit à une synthèse hépatique accrue de triglycérides, en stimulant la néoglucogenèse hépatique par l'apport de cofacteurs tels que : l'acétyl-CoA, l'ATP et le NADH qui contribue en retour à la diminution de la voie de signalisation insulinique, on parle alors de la « lipotoxicité » (Chen et *al.*, 2020 ; Marrano et *al.*, 2023) .

- Céramides et l'insulino-résistance

Le céramide est un sphingolipide issu d'un acide gras intracellulaire et de la sphingosine, joue un rôle crucial dans la résistance à l'insuline induit par les lipides. Ils peuvent être à la fois lipides de signalisation, mais aussi précurseurs d'autres sphingolipides bioactifs. Les céramides altèrent la PKB/Akt au niveau musculaire via l'un des deux mécanismes non exclusifs (Figure N°18) (Vaulont et *al.*, 2020 ; Sanches et *al.*, 2021) :

- Le premier mécanisme implique l'activation de la PP2A qui est une sérine/thréonine phosphatase cytoplasmique, contribuant à l'empêchement de l'activation de la PKB/Akt en réponse à l'insuline, en déphosphorylant les sites sérine 473 et thréonine 308 (Clermont et *al.*, 2011).
- Le second mécanisme implique une famille de PKCs : l'activation des PKC atypiques par les céramides induit une phosphorylation de la PKB/Akt sur son résidu thréonine 34/sérine 34, rendant ainsi impossible la liaison à ce domaine des PIP3 produits par la PI3K en réponse à l'insuline (Chen et *al.*, 2020).

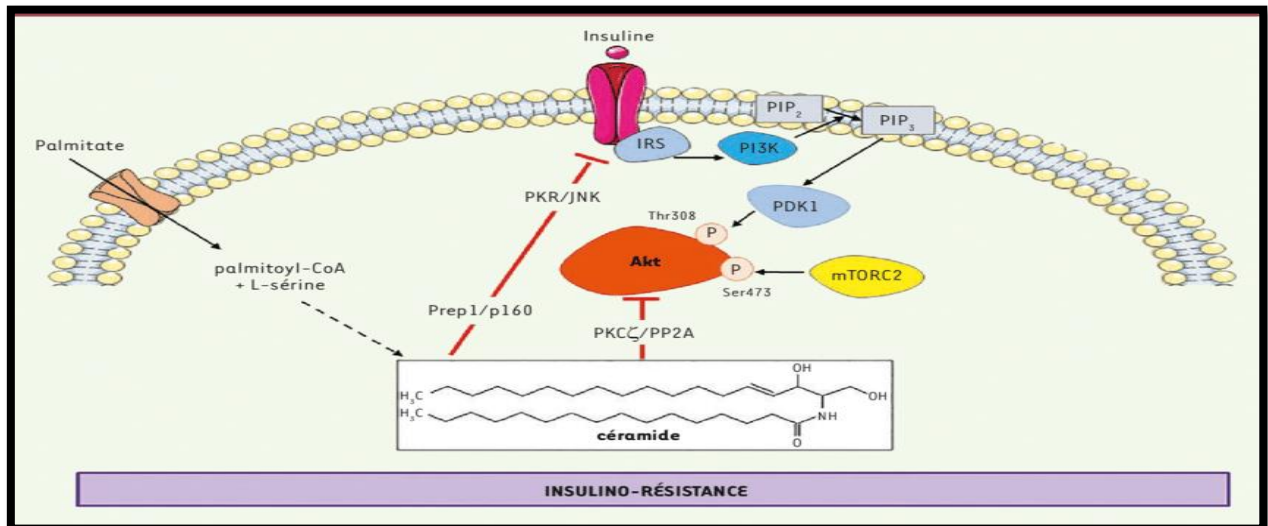


Figure N°18 : Mécanismes d'inactivation de la PKB/Akt par les céramides (Chen et al ,2020).

- Obésité et l'inflammation

l'obésité constitue un facteur clé dans l'apparition de l'inflammation chronique à bas bruit, liée à l'infiltration du tissu adipeux par des macrophages qui peuvent constituer jusqu'à 40 % des cellules dans les dépôts adipeux de sujets obèses ,cette réponse inflammatoire systémique est caractérisée par la production de cytokines telles que le facteur nécrose tumorale alpha (TNF α) sécrété par les macrophage en raison d'une surexpression de MCP1 ,cette TNF médié par JNM1 phosphoryle la serine 307 de IRS1 ,ainsi elle active l'inhibiteur des facteurs nucléaires (Sanches et al .,2021 ;Lin et al., 2023 ; Marcos et al.,2023).

En revanche l'inflammation chronique exacerbe indirectement une modification du profil sécrétoire du tissu adipeux, qui pourrait contribuer à l'insulinorésistance musculaire associée à l'obésité (Clermont et al., 2011).

II-4-2 Insulino-sécrétion

La détérioration qualitative et quantitative de la sécrétion de l'insuline est remarquée au fur et à mesure de l'évolution de la maladie. En effet chez les diabétique de type 2 l'augmentation initiale de la production d'insuline en réponse à l'insulino-résistance conduit à l'épuisement progressif du pancréas, donc ne parvient plus à sécréter les quantités d'insuline nécessaires au maintien du l'homéostasie glucidique (Lytrivi et al ., 2020) .

L'altération de la pulsabilité insulinosécrétrice de l'îlot et la diminution de la capacité sécrétoire, ont expliquée par plusieurs hypothèses, entre autres « la lipotoxicité », « la glucotoxicité » (Gupta., 2022).

II-4-2-1 Glucotoxicité

La notion de « glucotoxicité » fait recourir au phénomène d'altération des cellules bêta lors d'une exposition prolongée à des concentrations élevées en glucose (Gupta., 2022).

En revanche, la pathogénicité de l'hyperglycémie chronique se traduit par divers mécanismes : l'auto-oxydation du glucose, l'activation de la protéine kinase C, la formation de méthylglyoxal, la glycation, la production d'AGEs, le métabolisme de l'hexosamine et la formation de sorbitol (Tesauro et al., 2020 ; Gupta., 2022).

De plus, la glucotoxicité accroît les réponses de stress dans les cellules bêta pancréatiques incluant : un dysfonctionnement mitochondrial, une inflammation et un flux autophagique altéré, le stress oxydatif avec une production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) (Lytrivi et al., 2020 ; Marrano et al., 2023), conduisant ainsi à la mort cellulaire des cellules β par la diminution de l'intégrité de la membrane mitochondriale, qui favorise la fuite de cytochrome C dans le cytosol (Tesauro et al., 2020).

II-4-2-2 Lipotoxicité

La lipotoxicité est observée généralement lorsque les îlots de Langerhans sont exposés de manière prolongée à des concentrations élevées d'acides gras non estérifiés, notamment le palmitate, d'où le nom d'une « hyperlipidémie » (Lionel., 2014 ; Lytrivi et al., 2020), ce qui provoque l'accumulation des triglycérides dans les cellules bêta, entraînant l'augmentation des taux de céramides synthétisées, contribuant ainsi à l'augmentation de monoxyde d'azote (NO) (Girard., 2003).

Ce phénomène engendre ensuite une multitude d'anomalies : l'inhibition de la sécrétion d'insuline, la lésion toxique des cellules bêta et des tissus périphériques, détériorant ainsi leur fonction par apoptose après la diminution du facteur anti-apoptotique Bcl2 (Georges et al., 2005).

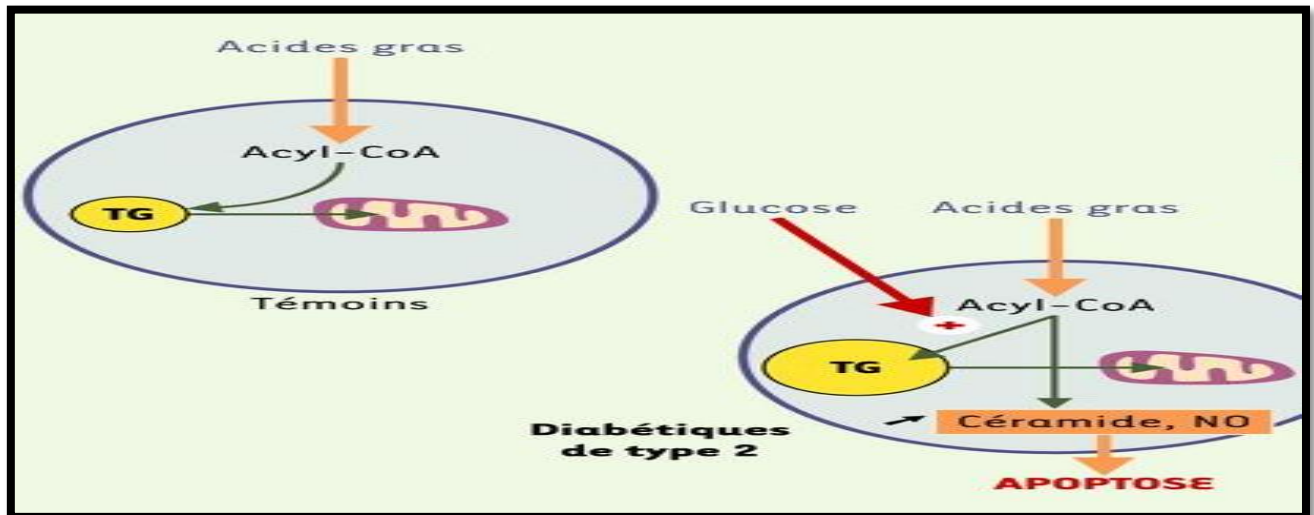


Figure N°19 : Effets cytotoxiques des acides gras sur la cellule β du pancréas endocrine (Girard., 2003).

II-5 Facteurs de risque du diabète type 2

L'étiopathologie du diabète type 2 est relativement complexe et reste imparfaitement connue. Son étiologie est caractérisée par une interaction combinant entre des facteurs génétiques et environnementaux (Girard., 2006).

II-5-1 Âge

Les études observationnelles prospectives ont généralement considéré l'âge comme facteur de risque important dans l'apparition de diabète type 2, et pratiquement attribué à l'allongement de l'espérance de vie de la population, qui souvent se manifeste à partir de l'âge de 40 ans. Hors que récemment est très remarquable chez les enfants et les adolescents (Leyet *al.*, 2015).

Cependant, ce facteur entraîne physiologiquement une réduction progressive de la sécrétion d'insuline, d'une réduction de la masse maigre utilisatrice de glucose et ainsi la diminution de la sensibilité à l'insuline qui stimule l'expression de la maladie (Lang ., 2017).

II-5-2 Facteurs génétiques

Le DT2 est fortement héréditaire et sa présence dans une famille augmente le risque de sa transmission vers les autres membres de cette famille, ce qui est en faveur d'une participation génétique dans l'apparition de cette maladie (Reed ., 2021 ; Garcia et *al.*., 2023).

Synthèse bibliographique

En effet, plusieurs études suggèrent que la probabilité de développer un DT2 chez les jumeaux homozygotes est de 58 à 80%, bien qu'elle présente une concordance de (17 % à 40 %) pour les jumeaux dizygote (Cantley ., 2015 ; Lang ., 2017).

II-5-3 Facteurs environnementaux

II-5-3-1 Surpoids et l'obésité

L'obésité est définie selon l'OMS par une accumulation anormale et excessive de graisse corporelle, et un stockage abondant couplé à une dépense énergétique insuffisante, entraînant une prise de poids, qui paraît un « accélérateur » crucial qui influence la prévalence du DT2, ce qui a conduit à utiliser le terme « diabésité », dont 90% des cas de DT2 dans le monde sont causés par un excès pondéral (Lang ., 2017).

En effet, l'indice de masse corporelle (IMC) est une mesure du poids par rapport à la taille couramment utilisée pour estimer le surpoids (supérieur ou égale à 25kg/m^2) et l'obésité (supérieur ou égal supérieur à 30kg/m^2) (Edorh et *al.*, 2022).

Il est bien établi qu'il existe une relation généralement proportionnelle entre IMC et l'insuline à jeun et postprandiale, une relation similaire existe également entre l'IMC et le degré de résistance à l'insuline (Reed et *al.*, 2021 ; Garcia et *al.*, 2023).

II-5-3-2 Tabagisme et l'alcool

La consommation excessive d'alcool est considérée comme étant un facteur de risque potentiel d'incidences du DT2 (Leyet *al.*, 2015), responsable de dysfonctionnement des cellules bêta du pancréas par l'augmentation du niveau d'apoptose de ces cellules, limitant ainsi sa capacité à fabriquer suffisamment d'insuline, et provoque ainsi la résistance à l'insuline dans le foie et le muscle squelettique (Durlach et *al.*, 2022 ; Theabaut et *al.*, 2023)

En outre, un lien entre le tabagisme et le diabète est clairement établi, notamment chez le DT2, comme chez le DT1 le tabagisme actif constitue le principal facteur de risque de mortalité par l'action directe de la nicotine sur différents récepteurs cellulaires, favorisant l'apparition de l'insulino-résistance et le diabète de type 2 (Theabaut et *al.*, 2023).

II-5-3-3 Sédentarité

La sédentarité est l'un des facteurs de risques modifiables les plus importants, contribuant à l'obésité et le survenue de DNID (Bernad et *al.*, 2013 ; Garcia et *al.*.,2020).

Notamment, cette dernière se définit par le temps cumulé que vous passez en position assise ou allongé devant (les smartes, la télévision), qui devient néfaste pour la santé en cas il dépasse 7à 8H, et souvent caractérisé par une très faible dépense énergétique (Ley et *al.*, 2015).

Au cour de DT2, une activité physique régulière participe au maintien de l'équilibre glycémique, et entraine une diminution de l'hémoglobine glyquée et ceci grâce à la captation du glucose par le muscle squelettique, la sensibilité à l'insuline est donc préservée et moins de glucose est détourné vers des dépôts métaboliquement défavorables (TG, Triacylglycérols) (Kelly et *al.*,2018).

II-5-3-4 Alimentation

Une alimentation hypercalorique riche en aliments transformés et des graisses saturés et trans, a démontré un risque important dans l'apparition de DT2 suit à l'altération de la fonction des cellules bêta, et l'aggravation du mécanisme de l'insulino-résistance (Ley et *al.*., 2015).

En revanche, L'American Heart Association a démontré qu'un régime à base de plantes riche en grains entiers, fruits, légumes, légumineuses et noix, réduit le risque de diabète et améliore le contrôle de la glycémie chez les personnes souffrant du diabète (Scheen et *al.*, 2012).

II-5-3-5 Stress

Les situations de stress propres au diabète ou encore des conflits psychologiques tout à fait extérieurs au diabète peuvent affecter l'équilibre glycémique des personnes diabétiques, en provoquant une résistance accrue à l'insuline (Hackett et *al.*,2017).

II-5-3-6 Pollution

Récemment, des études ont montré que l'exposition à long terme à la pollution d'air notamment les concentrations élevées de particules fines (PM) et de dioxyde d'azote (NO₂)et le SO₂(Wu et *al.*, 2021 ; Zhang et *al.*,2021), participent à la création de stress oxydatif et

d'inflammation, en provoquant la perturbation de système de production d'insuline et de régulation de la glycémie (Claessens et al., 2021).

II-6 Complications du diabète type 2

Le DT2 est une condition médicale courante, qui engendre diverses complications graves voire mortelles, qui revient généralement à des mécanismes complexes, notamment l'hyperglycémie, l'insulino-résistance, l'inflammation de bas-grade et l'athérogénèse accélérée (Rigalleau et al., 2010).

En effet, plusieurs parties et fonctions du corps humain peuvent être affecté en citant : le cœur, les vaisseaux sanguins, les yeux, les reins, les nerfs et les dents. Traditionnellement les complications du DT2 sont classées en deux grandes classes : les complications aiguës (hyperglycémie, acidocétose, acidose lactique), et les complications chroniques qui comprennent les affections microvasculaires et macrovasculaires (Tomic et al., 2022).

II-6-1 Complications aiguës

II-6-1-1 Acidose lactique

L'acidose lactique est une acidose métabolique organique, due à une accumulation d'acide lactique par augmentation de sa production ou diminution de son utilisation (Taieb et al., 2018). En effet l'acidose lactique est diagnostiquée en présence d'une acidose métabolique organique couplée à une lactatémie supérieure à 5 mmol/L (Orban., 2008 ; Taieb et al., 2018). Cette dernière touche les diabétiques type 2 traités par les biguanides et plus particulièrement par la metformine (Orban., 2008).

II-6-1-2 Acidocétose

Le terme acidocétose diabétique (ACD) est le témoin d'une carence absolue ou relative en insuline, sa présentation classique est celle d'une triade associant hyperglycémie, acidose métabolique et forte concentration de corps cétonique (Ayed et al., 2015).

L'ACD est fréquemment couplée à une hypersécrétion des hormones de contre-régulation glycémique (hyperglycémiantes et céto-gènes), notamment la lipase hormono-sensible responsable de la lipolyse, conduisant à la production des grandes quantités des corps

Synthèse bibliographique

cétoniques (acéto-acétate et acide 3-hydroxybutyrate), suit à l'oxydation de glycérol et d'acides gras libres dans le mitochondrie hépatique (Orban et *al.*, 2008). L'inhibition non spécifique de la famille des transporteurs SGLT pourrait également diminuer la clairance rénale des corps cétoniques et augmenter la cétonémie (Soccorsia et *al.*, 2017).

II-6-1-3 Syndrome hyperglycémique hypersmolaire (HHS)

Le syndrome hyperglycémique hypersmolaire anciennement appelé coma hypersmolaire est l'une des complications métaboliques les plus sévères, qui affecte généralement les personnes diabétiques type 2 (Amichi et *al.*, 2015).

Cependant, la physiopathologie de la HHS est définie par une déshydratation profonde induite par la diurèse osmotique, lors des conditions d'hyperglycémie sévère et d'hyperinsulinisme (Scott et *al.*, 2022).

II-6-1-4 Hypoglycémie

L'hypoglycémie est une baisse anormale du taux de glucose en dessous de 0.5-0.6 g/L, elle est considérée comme un obstacle primordial à l'obtention d'un équilibre glycémique optimal dans le diabète, peuvent être parfois mortelle et souvent la cause de morbidité (Ruiz et *al.*, 2013). Il s'agit donc de la principale complication du traitement par l'insuline et par les sulfamides hypoglycémisants (Ruiz et *al.*, 2013).

II-6-2 Complications chroniques

II-6-2-1 Complications micro-angiopathiques

- Rétinopathie diabétique (RD)

La plupart des personnes atteintes de DT2 développeront une atteinte oculaire, provoquant une vision réduite ou la cécité des microanévrismes, des hémorragies rétiniques ponctuées et en taches, des exsudats durs, des nodules cotonneux, un œdème maculaire et une dilatation veineuse (Figure N°20) (Mehta et *al.*, 2022 ; Shukla et *al.*, 2023).

La RD a été classée comme la complication microvasculaire la plus documentée pour les patients diabétiques (Aikaeli et *al.*, 2022), cependant le risque de développer cette

Synthèse bibliographique

forme de maladie s'est avéré être associés à la fois à la gravité de l'hyperglycémie et à une pression artérielle élevée, ainsi à l'augmentation des taux de cholestérol (Mehta et al., 2022).

Il existe plusieurs mécanismes pathologiques par lesquels le DT2 peut conduire à l'apparition de la rétinopathie notamment ; L'aldose réductase responsable de l'accumulation de sorbitol dans les cellules et ceci par la conversion du glucose en alcool dans la voie de polyols, induisant un stress osmotique, de plus les concentrations élevées en glucose favorisent la formation des produits finaux glycosylés avancés (AGE) provoquant la lyse des cellules par ces glycoprotéines. Le stress oxydatif peut également jouer un rôle important dans les lésions par la production de radicaux libres et la formation d'espèces réactives de l'oxygène(ROS) (Michael et al., 2008).



Figure N°20 : Rétinographie montrant des hémorragies diffuses intrarétiniennes (*flèche*) et des micro-anévrysmes (Scott et al., 2014).

- Néphropathie diabétique (ND)

La néphropathie diabétique représente la principale cause d'insuffisance rénale chez les sujets diabétiques (Jiang et al., 2023), dont la prévalence est d'environ 20 à 30 % chez les DT2 (O'Brien et al., 2021).

La physiopathologie de la ND, commence par différents degrés de perturbations dans les fonctions de néphrons, tout en provoquant des dommages aux petits vaisseaux sanguins dans les reins, entraînant une perte d'efficacité ou une défaillance totale des reins, la vasoconstriction glomérulaire suivie par des lésions graves des glomérules, la formation de

Synthèse bibliographique

microanévrismes, la formation de nodules mésangiaux (Aikaeli et al .,2022 ; Bashir et al ., 2022).

- Neuropathie diabétique(ND)

La neuropathie diabétique est parmi les complications les plus courantes qui touchent les personnes atteints de DT2, englobant un large spectre de différents affections neuropathiques notamment ; les neuropathies périphériques(DPN) (Busui et al .,2022) .Dans les conditions élevées en glycémie et en tension artérielle provoque un dysfonctionnement des fibres nerveuses périphériques et des microvaisseaux (Kammounet al., 2023) ,et parmi les zones les plus touchées figurent les extrémités, en particulier les pieds (Bril et al .,2018).

Souvent la DPN se manifeste sous plusieurs formes différentes ; La polyneuropathie, La neuropathie sensorielle et Les mononeuropathies (Aikaeli et al ., 2022) .

- Pied diabétique

Les infections du pied diabétique sont des complications fréquentes et potentiellement dévastatrices de la maladie diabétique (Bril et al ., 2018), qui se définit par l'invasion et la multiplication de micro-organismes induisant une réponse inflammatoire allant jusqu'à une ulcération ou une destruction du tissu du pied(Figure N°21), infecté ou non, due à la neuropathie périphérique (Nicodème et al .,2015).



Figure N°21 : Ulcération plantaire surinfectée Erythème, tuméfaction et écoulement purulent (Nicodème et al ., 2015).

II-6-2-2 Complications macro-angiopathies

Le mécanisme pathologique central des maladies macrovasculaires, se définit comme toute atteinte des grosses artères qui due à un processus d'athérosclérose, conduisant à un rétrécissement des parois artérielles appelé « plaque d'athérome ». En revanche, la rupture de cette plaque déclenche l'inflammation et la formation des caillots sanguins qui provoque des crises cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux, l'infarctus de myocarde (Michael et *al.* ,2008 ; Aikaeliet *al.* , 2022).

- Maladies coronariennes

La maladie coronarienne est une maladie multifactorielle dérivée de l'athérosclérose coronarienne, qui se manifeste par des douleurs dans la poitrine (angine de poitrine).

La macroangiopathie intervient notamment dans le survient des complications cardiovasculaires en aggravant l'athérome développé dans certaines conditions d'hyperinsulinisme, dyslipidémies et d'hyperglycémie (Figure N°22), qui sont à l'origine d'infarctus de myocarde, accident vasculaire cérébrale, ainsi qu'une altération de la fonction cardiaque principalement dysfonction diastolique (Sanabria et *al.*,2022).

En effet, le blocage de ces artères prive le cœur d'oxygène entraînant donc la mort d'une partie du muscle cardiaque. Notamment ; plusieurs études suggèrent que le diabète augmente le risque de survenue des complications cardiovasculaires de 2 à 3 chez l'homme et de 4 à 5 chez la femme tous facteurs de risque confondus (Erika et *al.* ,2022).

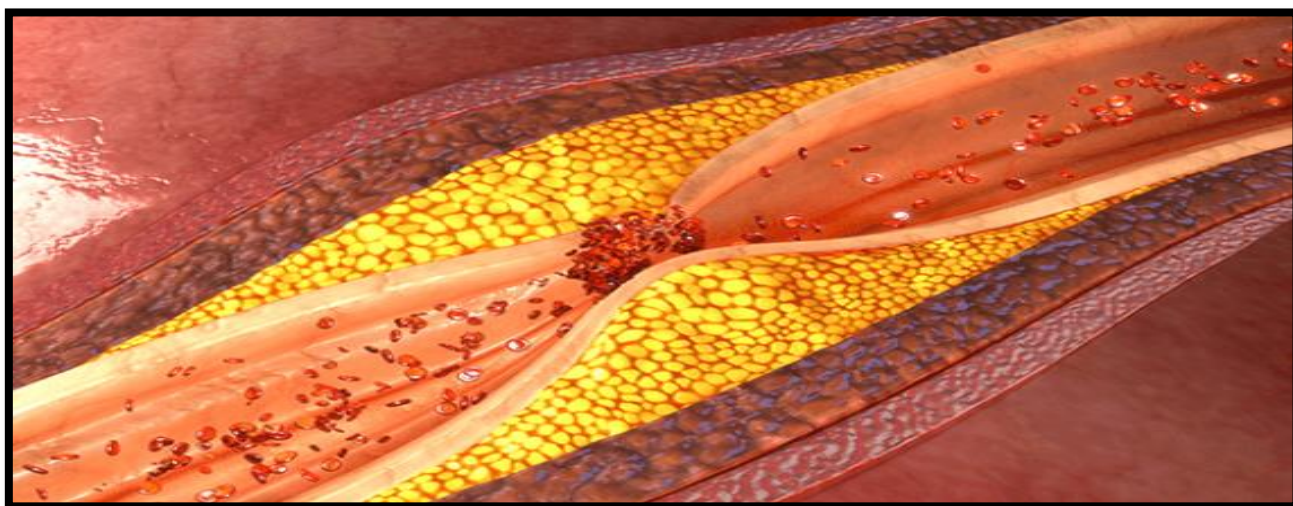


Figure N°22 : La formation de plaque d'athérome à l'écho-Doppler vasculaire (Emmanuelle et *al.* , 2019).

Synthèse bibliographique

- Maladies cérébrovasculaires

Le DT2 est un facteur de risque important dans les accidents vasculaires cérébraux, communément appelé « attaque cérébrale », et cliniquement caractérisées par l'apparition d'un déficit neurologique brutal consécutif à un problème vasculaire tel l'obturation d'une artère ou d'une veine, à l'origine d'un dysfonctionnement ou une perte soudaine d'une ou plusieurs fonctions du cerveau appelé « AVC », telles que AVC ischémiques et AVC hémorragiques (Schlienger *et al.*, 2013 ; Chong., 2020).

Une hyperglycémie prolongée ainsi qu'une dyslipidémie peut fragiliser les parois des artères, contribuant à la formation d'une plaque d'athérome qui se dépose sur ces parois. Cependant, la perturbation soudaine du flux sanguin normal prive le cerveau d'oxygène, et cela lorsque la partie du cerveau alimentée par cette artère ne reçoit plus assez de sang et donc conduit à la mort de cerveau (Chong., 2020).

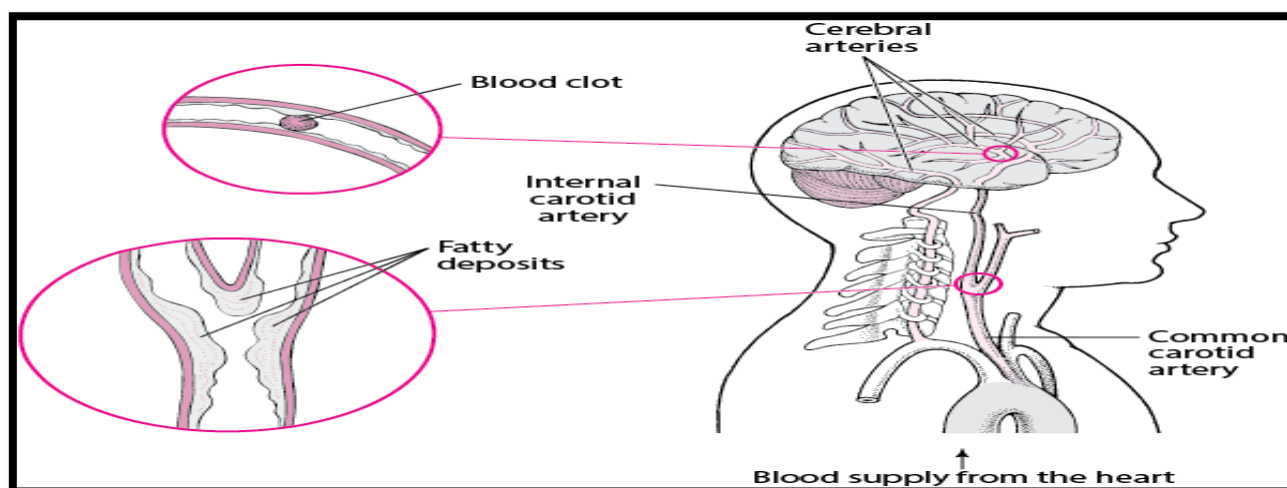


Figure N°23 : Accident vasculaire cérébral ischémique (Chong *et al.*, 2020).

- Maladies artérielles périphériques (MAP)

Les patients diabétiques développent souvent une maladie artérielle périphérique, qui se définit par une obstruction partielle ou complète d'une ou plusieurs artères périphériques causée par l'athérosclérose (Aikaeli *et al.*, 2022).

Les MAP sont associées à un risque accru substantiel de décès et d'événement cardiovasculaires et cérébrovasculaires non mortelles, en raison de multiples aberrations métaboliques dans le DT2 (Kamilet *et al.*, 2019), tels que les produits finaux de glycation

Synthèse bibliographique

avancée, le cholestérol des lipoprotéine de basse densité et le stress oxydatif anormal (Sanabria *et al.*,2022).

II-7 Critères du diagnostic du diabète type II

Un diagnostic précoces et cohérent est particulièrement important en cas de diabète, permettant une meilleure prise en charge, par l'identification des symptômes ainsi l'analyse des causes liée à cette maladie, plus une personne vit longtemps avec le diabète non diagnostiqué et non traité, plus sa situation sanitaires est endommagée (Bonnet ., 2013).

En règle générale, une glycémie à jeun de 7.0 mmol/l est en corrélation étroite avec une glycémie de 11.1 mmol/l ou plus mesurée 2 heures après un apport caloriques de 75 g (Goyal *et al.*.,2022). Ainsi chacune de ces mesures permet de prévoir le développement d'une rétinopathie (Anonyme .,2022).

À condition qu'une méthode de mesure standardisée soit utilisée et que les mise en garde soient present en compte, l'association ADA a validé l'utilisation de la mesure de l'hémoglobine glycolyses HbA1c (reflet des valeurs de la glycémie dès 5 à 12 semaines) comme option pour l'établissement de diagnostic et le contrôle glycémique du diabète. Il est préconisé d'obtenir deux mesures consécutives de même test permettant de confirmer le diagnostic du diabète.

Dans ces cas où l'HbA1c perd son intérêt, les mines de fructose constituent une bonne alternative. Les fructosamines représentent l'ensemble des protéines plasmatiques glyquées et non pas le produit de glycation d'une seule molécule. Ce marqueur est le reflet de l'équilibre glycémique sur une durée de 2 à 3 semaines (Zendjabil *et al.* ., 2017).

Les critères diagnostiques du diabète type II sont fondés sur l'analyse de sang veineux et des méthodes de dosage très simple et moins couteux, résumés dans le tableau I.

Synthèse bibliographique

Tableau I: Critères pour le diagnostic du diabète (Anonyme., 2022).

HbA1c $\geq 6,5$ (≥ 48 mmol/L) pour une période de 120 jours
Glycémie à jeun (GAJ), réaliser après un jeûne de 8 heures ≥ 126 mg / dl (7.0mmol/l) (en absence des symptômes la GAJ doit être confirmée par un second test)
Glycémie plasmatique ≥ 200 mg /dl (11.1mmol/L), 2h après l'ingestion du 75g de glucose (Hyperglycémie Per Os (HGPO))
Glycémie aléatoire (à n'importe quel moment de la journée) ≥ 200 mg/dl (11.1mmol/L)
Glycosurie pour la recherche de l'albumine et le sucre dans les urines ($\geq 1,80$ g/L pour que la bandelette soit positive)

II-8 Traitement du diabète type 2

Les personnes atteintes du diabète type 2 nécessitent une surveillance régulière et un traitement continu, qui consiste à maintenir le taux de sucre dans le sang. Le traitement comprend la modification de style de vie et une alimentation saine et équilibrée et la pratique d'une activité physique pour favoriser la perte de poids, ainsi des mesures d'auto-soins et parfois des médicaments, qui peuvent réduire le risque du diabète et des complications cardiovasculaire et cérébrovasculaire (Alqudah et al., 2023).

II-8-1 Traitements médicamenteux

II-8-1-1 Biguanides

La metformine (diméthylbiguanide) est l'antidiabétique orale de première intention lors de la prise en charge thérapeutique du diabète type 2 (Thrasher et al., 2017 ; Fellner., 2016).

Cette molécule consiste à réduire le taux d'HbA1c, principalement par la suppression de la gluconéogenèse hépatique (Fellner., 2016), en activant la protéine kinase activée par l'AMP du foie (AMPK). L'AMPK réduit également la lipogenèse hépatique et la stéatose hépatique, tout en améliorant la sensibilité hépatique à l'insuline et l'oxydation des FFA.

Synthèse bibliographique

La metformine améliore également le transport du glucose au niveau des cellules musculaires et diminue la production hépatique de glucose (Lin et al., 2023 ; Alqudah et al., 2023).

En effet ce médicament montre un effet bénéfique sur les complications cardiovasculaires, ainsi dans la réduction de LDL-cholestérol et les triglycérides. Concernant les effets secondaires, la metformine produit jusqu'à 63% de troubles gastro-intestinaux (Figure N°24)(Spada et al., 2008).

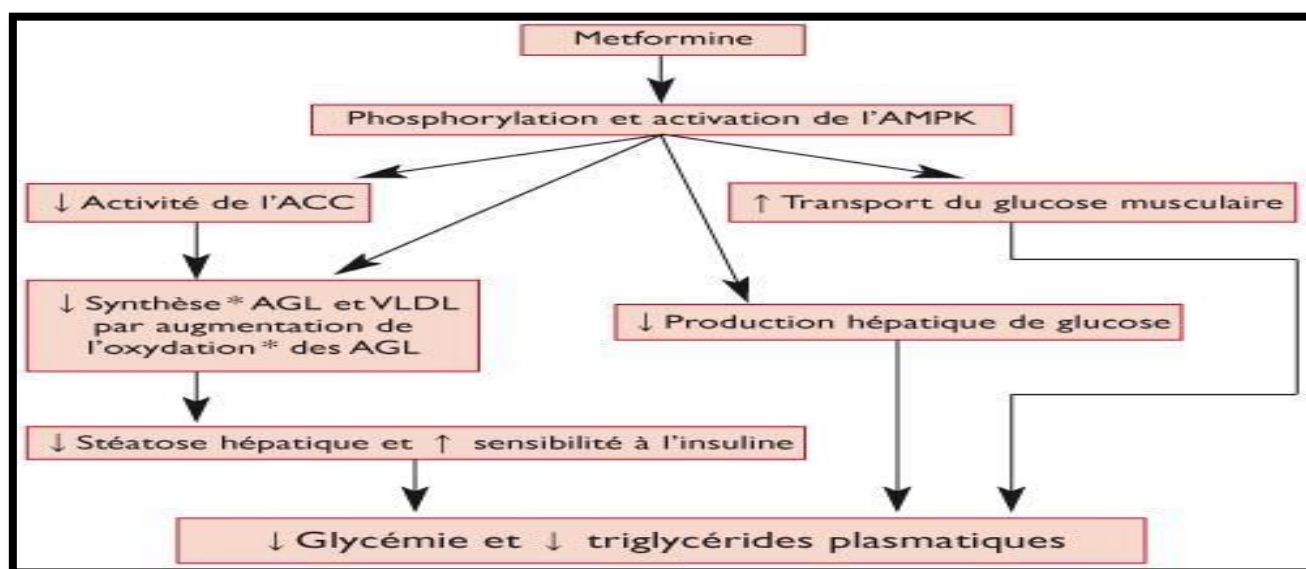


Figure n°24 : Mécanisme d'action de la metformine via l'AMPK agissant sur le métabolisme du glucose et des lipides (Spada et al., 2008).

II-8-1-2 Agonistes du récepteurs GLP-1

Le glucagon-like peptide 1 (GLP-1) est une hormone synthétisée essentiellement par les cellules L de l'intestin grêle, est sécrétée à l'occasion d'une prise alimentaire en réponse aux glucides, il peut stimuler la sécrétion d'insuline d'une manière glucose dépendante (Andreadi et al., 2023 ; Lin et al., 2023).

Cette approche thérapeutique est connue par une efficacité extrême chez les diabétiques type 2, en termes de contrôle glycémique, perte de poids, réductions de la tension artérielle et d'événements cardiovasculaires et l'amélioration du profil lipidique (Scheen et al., 2018 ; Alqudah et al., 2023).

Ces agonistes sont des peptides synthétiques, dont la séquence polypeptidique est proche de celle du GLP-1, sont administrés par injection sous-cutanée deux fois par

Synthèse bibliographique

jour(Andreadi et *al* 2023), contribuant à l'augmentation de la libération de l'insuline, après leur fixation sur les récepteurs au GLP-1, ainsi ils inhibent la libération inappropriée de glucagon après le repas et favorisent la perte d'appétit et la sensation de satiété via le système nerveux central, après une prise alimentaire (Buysschaert et *al*.,2008 ; Reed et *al* ., 2021).

II-8-1-3 Inhibiteurs du cotransporteur-2 du sodium-glucose (SGLT-2i)

Les SGLT2 (sodium glucose dépendent transporteur) sont principalement présentes du côté apical des cellules tubulaires rénales proximales, et rend possible la réabsorption du glucose filtré par le glomérule qui transporte de façon conjointe le Na⁺ et le glucose en utilisant le gradient transmembranaire créé par la pompe Na-K ATPase (Andreadi et *al*., 2023).

Les SGLT-2 inhibiteurs c'est la classe la plus récente de médicaments approuvés en tant qu'agents hypoglycémisants pour le traitement du DT2, notamment appelé « gliflozine », y trouvent une place de choix en absence de contre-indications, au stade de bithérapie (en association avec la metformine). L'inhibition du SGLT2 entraîne une réduction de l'hémoglobine glyquée HbA1c et la gluconéogenèse, en diminuant la réabsorption du glucose filtré par les tubules rénaux, ce qui provoque une glycosurie et améliore l'hyperglycémie par un mécanisme indépendant de l'insuline, ont également un effet diurétique en diminuant la réabsorption du sodium (Andréet *al*.,2019 ; Lin et *al* .,2023).

Cependant, ils sont associés à une réponse accrue au glucagon et à une libération d'insuline extrême, également présentent un avantage considérable pour les patients notamment ; la perte significative du poids corporel, la réduction moyenne de la tension artérielle, et la lutte contre le stress oxydatif par la réduction des radicaux libres (Andreadi et *al*., 2023 ; Tahmina et *al* .,2023).

II-8-1-4 Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-IV(DPP-IVi)

La dipeptyl-Peptidase-4 (DPP-4) est une enzyme intestinale, appartient à la famille des gliptines, qui joue un rôle pro-inflammatoire et son activité augmente dans le plasma des patients diabétiques et obèses (Andreadi et *al*., 2023).

Les inhibiteurs de la DPP-IV ou gliptines, est une nouvelle famille des médicaments hypoglycémisants, abaissent le taux de sucre dans le sang en augmentant la libération

Synthèse bibliographique

d'insuline par le pancréas en réponse à un repas et diminuer la production du glucose par le foie, en conséquence la libération du glucagon est réduite, Le blocage de cette protéase réduit la dégradation enzymatique des hormones incrétines : le GLP-1 (Thrasher et al., 2017 ; Andreadi et al., 2023).

II-8-1-5 Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase

Les inhibiteurs de l'alpha glucosides comme leur nom indiquent, en inhibant de manière compétitive les alphas galactosidases intestinales. Cette classe pharmacologique hypoglycémiant se caractérise par leur efficacité dans la réduction d'hyperglycémie postprandiale sans augmenter le taux d'insuline, et la diminution de taux de HbA1c (Lin et al., 2023).

L'administration de L'acarbose réduit efficacement le risque de surviens d'événements cardiovasculaire et d'hypertension (Lin et al., 2023).

II-8-1-6 Thiazolidinediones (TZDs)

Les thiazolidinediones ou glitazones, sont des agonistes des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR) du facteur de transcription nucléaire. PPAR- γ favorise l'absorption et le stockage des AGL dans le tissu adipeux, ainsi ils augmentent la sensibilité à l'insuline, dans le muscle en stimulant l'utilisation du glucose, et dans le foie en diminuant le contenu de graisse intrahépatique (Lin et al., 2023).

Les TZDs offrent l'opportunité d'une protection cardio-vasculaire particulièrement importante chez les patients DT2 exposés à la maladie coronarienne et aux accidents vasculaires cérébraux (Scheen., 2007).

II-8-1-7 Sulfonylurées (SUs)

Les sulfamides également appelée les sulfonylurées sont des sécrétagogues qui représentent une des principales classes d'antidiabétique oraux, contiennent une structure phényl-sulfonyl-urée qui exerce l'effet hypoglycémiant (Costello et al., 2023).

Les SUs stimulent l'insulinosécrétion en se liant à un récepteur membranaire spécifique ou SUR1 exprimé sur les membranes des cellules bêta, cette liaison va induire la dépolarisation cellulaire tout en inhibant les canaux potassiques sensibles à l'ATP (K). En

Synthèse bibliographique

conséquence, la dépolarisation membranaire provoque l'ouverture des canaux calciques, entraînant un afflux de calcium et une augmentation du calcium intracellulaire, ce qui va stimuler l'exocytose des vésicules d'insuline (Figure N°25) (Al-Saleh et al.,2021 ; Costello et al .,2023 ;Lin et al .,2023).

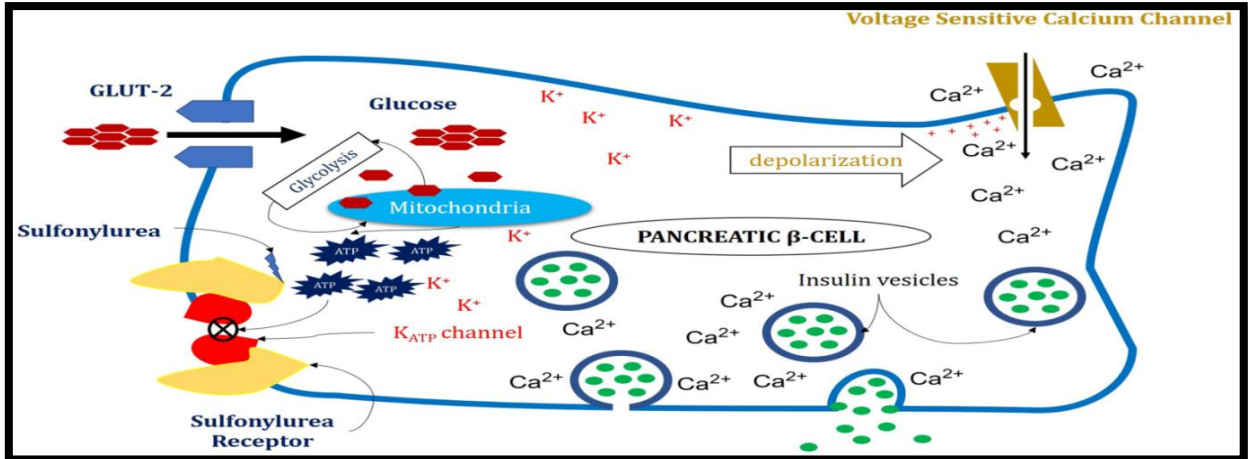


Figure N°25 : Le mécanisme d'action des sulfonylurie (Al-Saleh et al.,2021).

II-8-1-8 Tirzepatides

Le tirzepatide est un nouvel agoniste du récepteur du polypeptide insulinothéropé dépendant du glucose/ du récepteur du peptide de type glucagon 1 (GLP-1). Cette analogue de GIP humaine est additionné d'un diacide gras C20 : Deux unités d'acide (2-(2-aminoéthoxy)éthoxy)acétique et une d'acide glutamique, lient la chaîne latérale de l'acide aminé lysine au composant diacide gras (acide eicosanedioïque) (Figure N°26) (Rouchan et al .,2022).

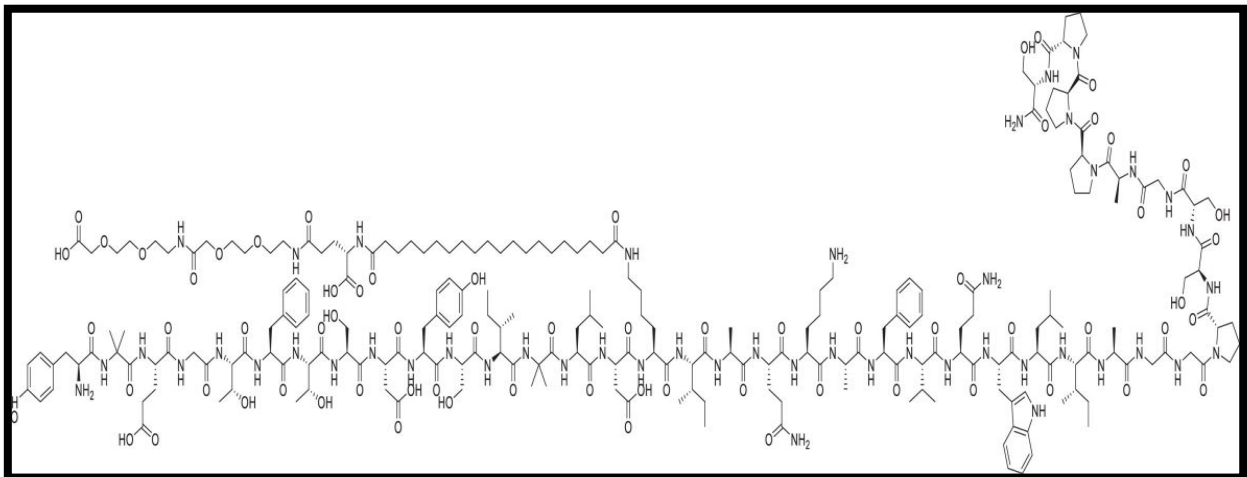


Figure N°26 : Structure chimique du Tirzepatide (Rouchan et al ., 2022).

Synthèse bibliographique

En effet, le tirzepatide imite les effets du GIP endogène au niveau du récepteur GIP, dont il réduit plus efficacement l'hyperglycémie, et il augmente le niveau d'adiponectine impliquée dans la régulation du métabolisme des lipides et du glucose (Rouchan et *al.*, 2022),

L'utilisation du tirzepatide dans les études cliniques a été associée à des réductions marquées de l'hémoglobine glyquée, du poids corporel, de consommation alimentaire chez les patients atteints de DT2, ainsi qu'une réduction des paramètres couramment associées à un risque cardio-métabolique comme ; la tension artérielle, l'adipocyte viscérale et les triglycérides circulantes (De Block et *al.*, 2023).

II-8-1-9 Bypirazole

Le 2',3,3,5'-Tetramethyl-4'-nitro-2'H-1,3'-bipyrazole (TMNB) est parmi les nouveaux agents hypoglycémiantes les plus utiles dans le traitement de DT2, en raison de ses effets multifactoriels, dont il améliore la résistance à l'insuline et le profil lipidique, ainsi il provoque la réduction systématique du stress oxydatif et de l'inflammation (Alqudah et *al.*, 2023).

Du plus, le TMNB est capable d'augmenter l'expression de l'AMPK et le nombre des transporteurs GLUT4 dans le muscle squelettique et le tissu adipeux, ce qui suggère que le TMNB peut améliorer l'absorption du glucose par la voie AMPK –GLUT4 (Alqudah et *al.*, 2023).

II-8-2 Insulinothérapie

L'insuline est l'agent hypoglycémiant le plus puissant, en particulier pour les patients avec des niveaux d'HbA1c très élevée (Thrasher et *al.*, 2017).

En effet cette insulinothérapie est indiquée souvent dans le cadre d'un déficit sévère d'insulinosécrétion chez les diabétiques type 2, et souvent initiée après des mesures hygiéno-diététiques et des antidiabétiques non insuliniques, dont elle entraîne l'inhibition de la néoglucogenèse hépatique, et stimule la glycogénèse et le transport de glucose dans le foie, le muscle et le tissu adipeux. Ces effets secondaires sont les hypoglycémies et une prise pondérale (Spada et *al.*, 2008).

L'insulinothérapie chez les diabétiques a montré un avantage important dans la réduction des complications microangiopathiques oculaires et rénales (Thrasher et *al.*, 2017).

Synthèse bibliographique

Cependant, son introduction est recommandée en cas de diabète mal équilibré malgré une escalade thérapeutique bien maîtrisée mais aussi en cas de déséquilibre aigu. L'introduction de l'insulinothérapie nécessite une éducation du patient et une surveillance étroite par l'équipe soignante (Vuignier et *al.*, 2021).

Partie Expérimentale

Matériels et méthodes

- Objectif d'étude

L'objectif fondamental de notre étude est d'établir une étude analytique descriptive et prospective d'une population atteinte du diabète type 2, en prenant en compte l'âge, le sexe. Ainsi, de décrire le profil de ces patients diabétiques hospitalisés et non hospitalisés, et de déceler l'équilibre diabétique et déterminer l'évolution des complications générales chez cette population.

- Cadre et lieu d'étude

Cette présente étude porte sur le suivi des patients atteints du diabète type 2, qui sera mené au sein de centre hospitalo universitaire Sidi BELLOUA CHU de Tizi-Ouzou, en collaboration avec les diabétologues de la polyclinique nouvelle ville les frères Martyrs MARAR SAID -AHMAR-SI AMAR (Etablissement public de santé de proximité de Draa Ben Khedda EPSPDBK), Tizi-Ouzou. Etalée sur une période de 3 mois allant du 05 mars au 05 juin 2023.

- Type d'étude

Cette présente recherche, s'inscrit dans le type d'étude descriptive analytique portant sur l'exploitation des données biologiques particulières et des caractéristiques concernant notre population diabétique de la région Tizi-Ouzou, en utilisant des fiches de renseignements comportant toutes les informations nécessaires.

- La population de l'étude

La population étudiée est constituée de 215 patients diabétiques des deux sexes Femme/Homme, demeurant dans la région de Tizi-Ouzou.

- Critères d'inclusion/d'exclusion

Les sujets de la région Tizi-Ouzou recrutés pour ce travail doivent répondre aux certains critères pour lesquelles ces patients sont inclus ou non (Tableau N°2)

Tableau II : Les facteurs d'inclusions et d'exclusions.

Les critères d'inclusion	Les critères d'exclusion
Tous les patients diabétiques quelle que soit l'âge et le sexe.	Les patients non diabétiques.
Tous les patients présentent des fiches.	Les patientes qui n'ont pas de fiches.

1-Matériels

1-1 Echantillonnage et collecte des données

Nôtre étude a été portée sur un effectif de 215 patients souffrant du diabète, qu'elle est subdivisée en deux parties distinctes :

La première partie s'est au niveau de laboratoire centrale de BELLOUA pour l'analyse des paramètres biologiques des patients diabétiques, et la deuxième partie qui s'appuie sur la consultation des patients atteints du diabète type 2, qui aura lieu au niveau de service de BELLOUA d'endocrinologie diabétologie, ainsi au niveau de polyclinique nouvelle ville (EPSPDBK), tout en visant l'aspect clinique de ces patientes. Au parallèle un questionnaire (fiche de renseignement) a été distribué aux patients diabétiques suivis au niveau de ces centres qui contiennent toutes les données nécessaires pour le déroulement de cette étude notamment (âge, sexe, complications...) voire l'annexe 1.

1-2 Prélèvement sanguin

La phase « pré-analytique », est en effet une étape cruciale dans la réalisation des analyses de biologie clinique, d'anatomie pathologique et de génétique, qui englobe la préparation du patient, le prélèvement, le traitement préalable, le stockage, le transport de l'échantillon ainsi que la manipulation au laboratoire avant d'effectuer les analyses.

En effet, le prélèvement sanguin est effectué par prélèvement veineuse en générale au pli du coude, tout en utilisant des tubes Héparines pour les dosages biochimiques (Gly,urée,créat,ASAT/ALAT...), et des tubes EDTA pour les dosage immobiologiques (HbA1c, FNS). Et cela nécessite le respect des précautions d'hygiène et de sécurité telle que ;

propreté des boîtes de prélèvement, désinfection du site de prélèvement, utilisation de matériel stérile à usage unique, port de gants.

Le jeûne obligatoire de 12 heures avec une abstinence d'alcool chez les alcooliques pendant 24h, et plus longtemps constitué une condition incontournable du prélèvement pour le bilan lipidique et la glycémie, par contre, il est à noter que pour la mesure d'HbA1c, il n'est pas nécessaire que le sujet soit à jeûne puisque le jeûne n'influence pas le résultat de l'analyse.



Figure N°27 : Prélèvement sanguine.

1-3 Prélèvement urinaire

Le prélèvement urinaire (la microalbuminurie) est effectué sur un cycle de 24 heures, en raison des variations importantes de l'élimination de nombreux composés observés durant le nyctémère (les électrolytes), ainsi l'activité et l'état de sujet.

Le patient alors, doit se vider de sa vessie le matin à jeun, ensuite dans un récipient calcifié fourni par le laboratoire, faudra garder toutes les urines de la journée jusqu'au lendemain matin.

1-4 Matériel de prélèvement

- Épicrânienne ; - Alcool chirurgical à 90° ;
- Gants ;
- Sparadraps ;
- Portoir ;
- Tubes de prélèvement sanguins ;
- Garrot à clic ;
- Coton ;
- Seringue.



Figure N°28 : Plateaux de prélèvement.

1-5 Matériel d'analyse

- Micropipette ;
- Eppendorf ;
- Embouts ;
- Tubes secs ;
- Portoir ;
- Cupules ;
- Etiquettes ;
- Marqueurs.

1-6 Appareillages

- Centrifugeuse réfrigéré UNIVERSAL 320 R ;
- Analyseur ABX Pentra C400 ;
- Bio- RAD D10 ;
- Automate Sysmex-XT1800i.

2- Méthodologies analytiques

Avant de procéder aux étapes de dosages par les différents automates, une étape de centrifugation est recommandée dans le but de séparer les composantes cellulaires (Globules rouges, globules blanc et plaquettes) de la composante non cellulaire du sang (sérum ou plasma).

Les échantillons sont alors séparés à l'aide d'une centrifugeuse de paillasse HETTICH UNIVERSAL 320R, qui est à la fois compact, polyvalent et indispensable grâce à ses

performances avec gamme complète d'accessoires, dont la vitesse maximale est de 15000 tr/min et une température qui peut être réglée entre -20C° et +40C°.



Figure n°29 : Centrifugeuse UNIVERSAL 320 R.

2-1 Dosages biochimiques

2-1-1 Dosage de la glycémie à jeun

La glycémie et la glycosurie sont les paramètres fondamentaux du diagnostic, du pronostic et de la surveillance du traitement lors de l'étude évolutive du diabète, très fréquent quelle que soit la forme clinique, La glycémie peut également refléter certaines affections pancréatiques, métaboliques ou endocriniennes.

Le glucose est dosé quantitativement in vitro dans le sérum, le plasma et l'urine humains, à l'aide d'automate « ABX Pentra C400 », qui est basé sur une méthode spectrophotométrie- colorimétrie dans UV-visible en fonction de la longueur d'onde (400-800). Le dosage colorimétrique est possible lorsqu'une réaction chimique ou enzymatique donne des composés colorés (chromogènes), et souvent l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration de l'élément à doser.

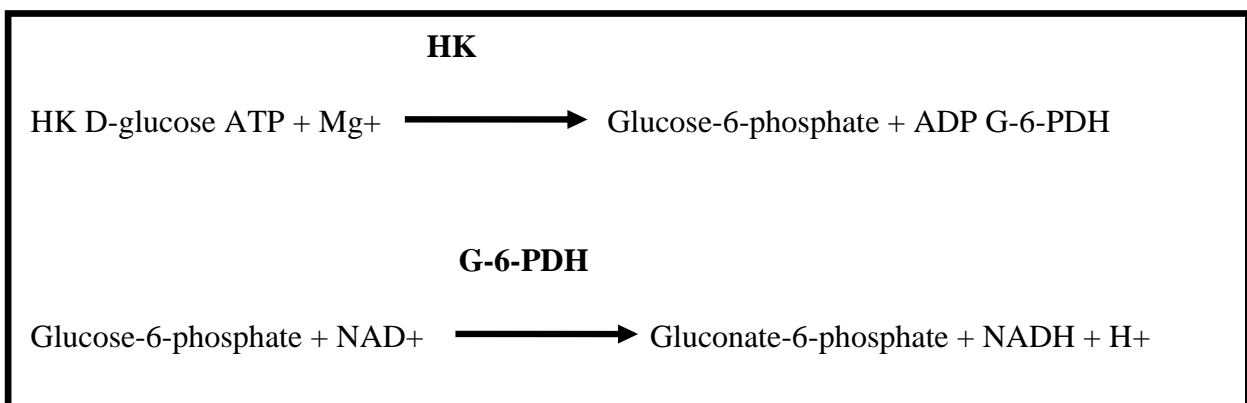
ABX pentra réalise ce dosage colorimétrique en se basant sur l'action de l'hexokinase qui est une enzyme, qui catalyse la phosphorylation du glucose en présence de l'adénosine triphosphate (ATP) et de Mg^{2+} , nécessaire pour la production du glucose-6-phosphate (G-6-P) et de l'adénosine diphosphate (ADP). Le glucose 6-phosphate déshydrogénase (G-6-PDH) catalyse la réaction de G-6-P en 6-phosphogluconate et la réduction de nicotinamide adénine dinucléotide (NAD^{+}) en NADH.

La concentration de NADPH formé est directement proportionnelle à la concentration du glucose, qui va être déterminée par l'augmentation de l'absorbance à (340 et 383 nm).



Figure n°30: Analyseur ABX Pentra C400.

- Le dosage du glucose à l'aide d'une méthode enzymatique :



Les résultats sont ensuite présentés sous forme d'une courbe d'étalonnage, dont l'absorption est en fonction des concentrations de composé formé ($A = \text{concentration}$).

- Lecture et interprétation :

La glycémie est considéré anormale si les résultats obtenus sont exclus de cet intervalle : $0.7 \leq \text{Glycémie} \leq 1.15 \text{ g/L}$.

2-1-2 Bilan rénale

- Dosage de l'urée

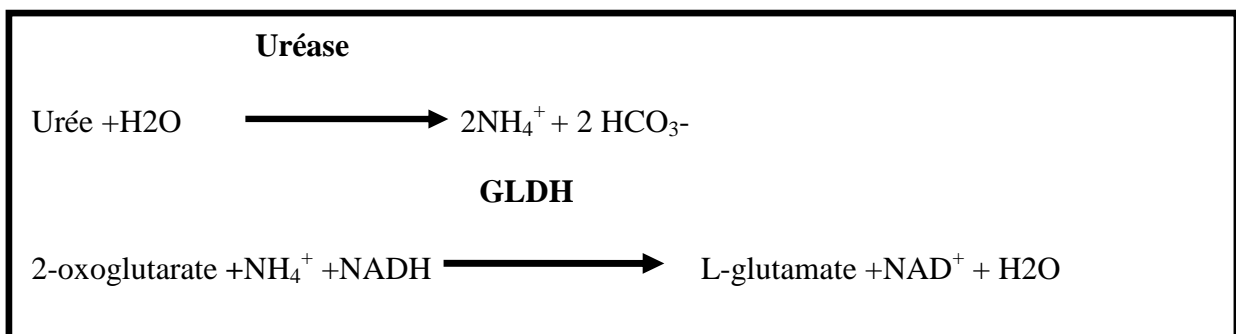
L'urée est le produit final contenant d'azote de la dégradation des protéines, qui est éliminé par les urines. L'hyperurémie ou d'azotémie sont donc un reflet de la fonction rénale, et dans certaines conditions de l'apport alimentaire en protéines ainsi que du fonctionnement du foie.

En effet, dans certains cas de maladies rénales les concentrations d'urée sont élevées lorsque le taux de filtration glomérulaire est sensiblement réduit et que l'apport protéique est supérieur à 200g/jour.

Le dosage de l'urée à l'aide d'ABX Pentra est basé sur une réaction d'hydrolyse catalysée par l'uréase en produisant des ions ammonium et carbonate. Les ions ammonium formés réagissent avec l'alpha-cetoglutarate par l'action du glutamate déshydrogénase, en oxydant le NAD⁺.

La concentration d'urée dans l'échantillon est proportionnelle à la diminution de la concentration de NADH dans la réaction.

-Dosage de l'urée à l'aide des réactions suivantes :



- Lecture et interprétation :

Les valeurs dites normales du taux d'urée sanguine varient entre : 0,10 à 0,55 g/l.

- Créatinémie :

La créatinine est un déchet de l'organisme, provient de la dégradation de phosphate de créatine musculaire, qui va être éliminée par les reins.

Le dosage de la créatinine et le calcul de la clairance autrement appelée débit de filtration glomérulaire (DFG) qui doit être supérieure 90 ml/min/1,73m², sont indispensables au dépistage de la maladie rénale qui évolue le plus souvent de façon silencieuse jusqu'à un stade avancé. Et généralement les résultats sont variables suivant le régime alimentaire, l'âge le sexe ou l'exercice physique.

Le dosage quantitatif in vitro de la créatinine dans le sérum et le plasma humains par ABX Pentra est basé sur une méthode cinétique utilisant un picrate alcalin (méthode de Jaffé). À un pH alcalin, la créatinine réagit avec le picrate pour former le complexe Janovsky. Le taux d'augmentation de l'absorbance à 510 nm dû à la formation du complexe rouge « créatinine-picrate » est directement proportionnel à la concentration de créatinine présente dans l'échantillon.



- Lecture et interprétation :

Les résultats doivent se situer entre 6 à 11 mg/l chez la femme et de 7 à 14 mg/l chez l'homme.

2-1-3 Bilan lipidique

- Cholestérol totale

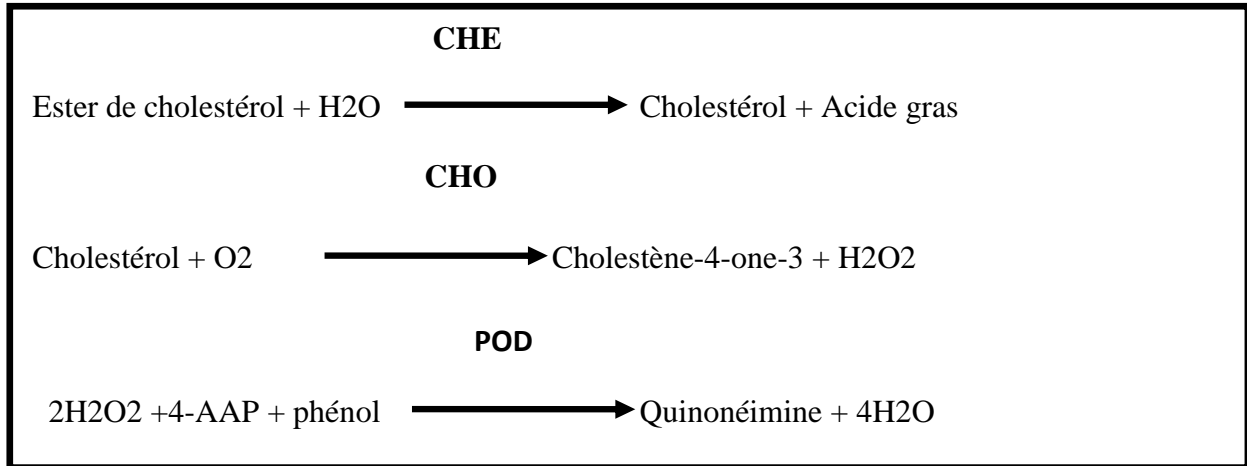
Le cholestérol est une substance grasse, présente dans toutes les cellules de l'organisme, qui fait partie de bicouche lipidique constituant la membrane cellulaire. Dont il joue un rôle dans la stabilisation et la rigidité de cette dernière, ainsi considérée comme un précurseur des hormones stéroïdiennes et des acides biliaires.

Le cholestérol est transporté dans le plasma par l'intermédiaire des lipoprotéines, notamment ; les lipoprotéines de haute densité (HDL) qui absorbent le cholestérol dans les cellules, et les lipoprotéines de faible densité (LDL) interviennent dans le transport du cholestérol vers les cellules périphériques, les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et les chylomicrons.

Le dosage de cholestérol est basé sur une méthode enzymatique colorimétrique (réaction selon Trinder), tout en utilisant l'appareil « ABX Pentra ».

La cholestérol estérase (CE) hydrolyse les esters du cholestérol pour former du cholestérol libre et des acides gras. Dans une réaction ultérieure catalysée par la cholestérol-oxydase le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène en cholestène-4-one-3 avec formation d'eau oxygénée : En présence de peroxydase, l'eau oxygénée formée réagit avec

l' amino-4 phénazone (4-AAP) et le phénol aboutit à la formation d'indicateur colorimétrique qui est la quinonéimine. L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 512 nm.



-Lecture et interprétation :

On considère que le taux de cholestérol total normal chez l'adulte si la valeur trouvée est inférieure à 2g/l.

- Dosage de LDL/ HDL

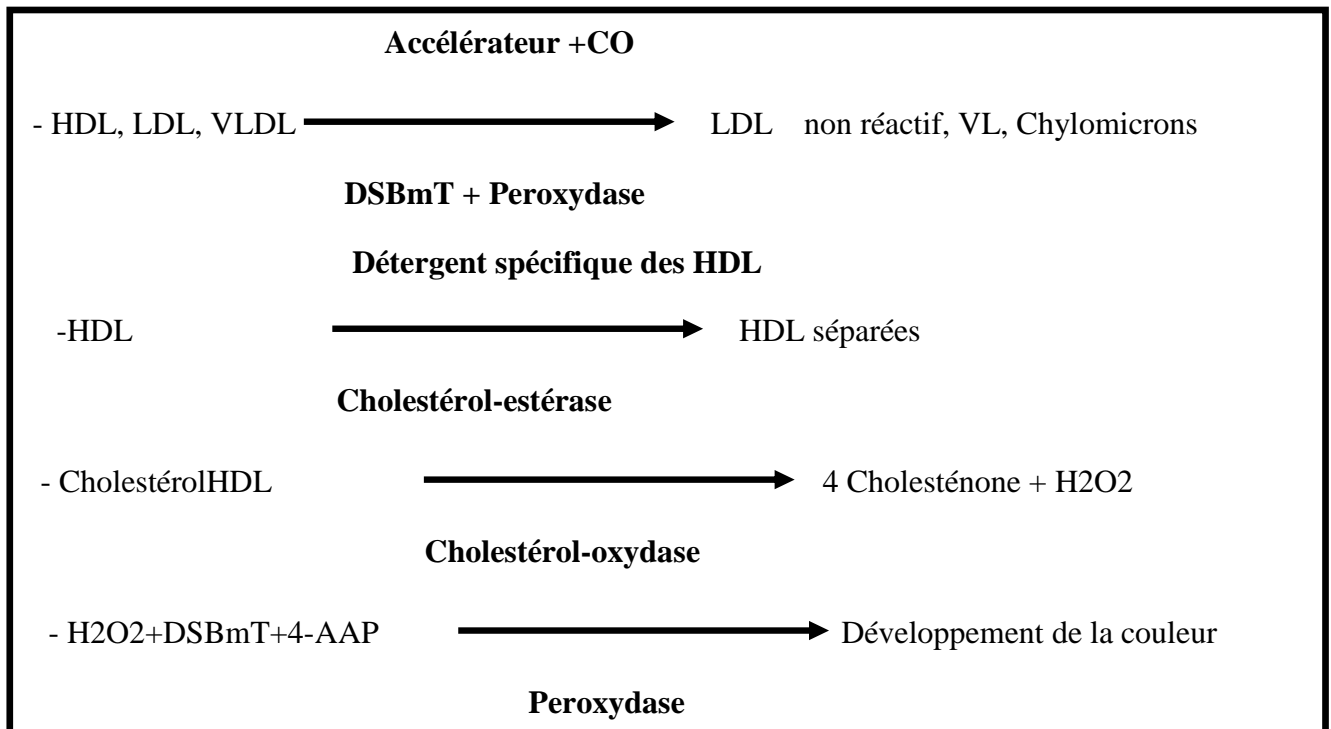
Les lipoprotéines plasmatiques (LDL/HDL) sont des particules sphériques contenant des quantités variables de cholestérol, de triglycérides, de phospholipides et de protéines.

- Dosage de HDL

Le dosage de HDL fait référence à une méthode colorimétrique enzymatique, avec méthodologie « détergent sélectif et accélérateur » en phase homogène. Le dosage quantitatif de cholestérol HDL par « ABX Pentra » est réalisé à l'aide de deux réactifs accélérateurs de la réaction de la cholestérol-oxydase (CO) avec le cholestérol non estérifié non-HDL et la dissolution des HDL de manière sélective.

Dans le premier réactif, le cholestérol non estérifié non-HDL subit une réaction enzymatique et le peroxyde généré est consommé par une réaction de la peroxydase avec le DSBmT, donnant un produit incolore. Le deuxième réactif contient un détergent capable de dissoudre les HDL de manière spécifique, la cholestérol-estérase (CE) et le coupleur chromogène, permettant la transformation du cholestérol en présence d'oxygène en

4Cholesténoneavec formation d'eau oxygénée, en effet le développement de la couleur est proportionnel à la quantité de cholestérol HDL dosée.



-Lecture et interprétation :

La valeur de HDL-C est comprise entre 0,40g/l et 0,60g/l.

- Dosage de LDL

Les taux de cholestérol LDLest quantifier suivant deux méthode distinct : une méthode enzymatique similaire à celle de dosage de HDL, et une méthode basée sur le calcule de taux de LDL en suivant la formule de FRIEDWALD,dans le cas où le taux des triglycérides est inférieur ou égal à 3,9mmol/l.

La formule de FRIEDWALD :

$$\text{LDLc (mmol/L)} = \text{CT} - \text{HDLc} - \text{TG}/2.2$$

$$\text{LDLc (g/L)} = \text{CT} - \text{HDLc} - \text{TG}/5$$

- Lecture et interprétation :

Un taux de cholestérol LDL est considéré comme normal lorsqu'il est inférieur à 1,6g/l.

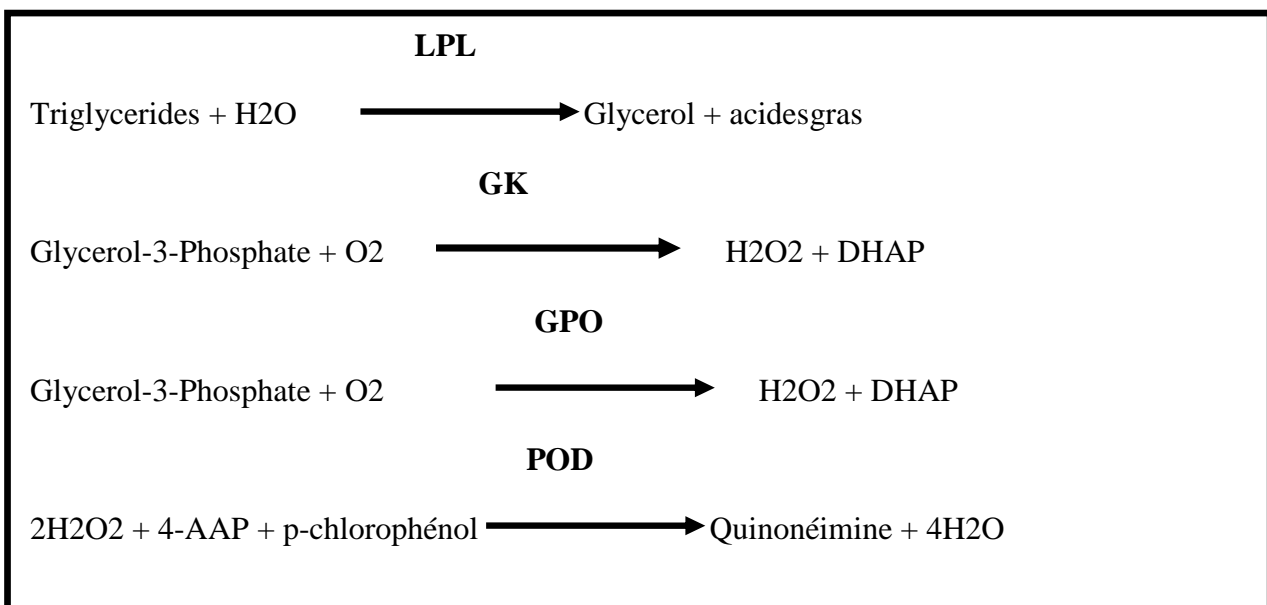
- **Triglycérides :**

Le triglycéride constituant 95% de la graisse stocké dans le tissu et son rôle principale est de fournir l'énergie aux cellules.

Le dosage de triglycéride est destiné pour le diagnostic des patients souffrant de diabète sucré, de néphrose, d'obstruction hépatique, d'autres maladies impliquant le métabolisme des lipides, ou de divers troubles endocriniens.

L'hydrolyse enzymatique par ABX Pentra des triglycérides en glycérol et en acides gras est assuré par la lipoprotéine-lipase (LPL). Le glycérol-3-phosphate formé lors de phosphorylation de glycérol par la glycérol-kinase (GK), est oxydé par la glycérol-phosphate-oxydase (GPO) pour former du di-hydroxy-acétone-phosphate et de l'eau oxygénée (H₂O₂). En présence de peroxydase (POD), l'eau oxygénée formée entraîne le couplage du chloro-4 phénol et de l' amino-4-phénazone pour former un dérivé coloré quinonéimine rouge qui est mesuré à 512 nm.

-Détermination enzymatique des triglycérides selon les réactions suivantes :



-Lecture et interprétation :

Le taux normal de triglycéride est compris entre 2g/l et 2,5g/l, et des taux dangereux lorsqu'il dépasse 5 g/l.

2-1-4 Bilan hépatique

Dosage de l'ASAT/ALAT :

Les transaminases ou les aminotransférases (ALAT et ASAT) sont des enzymes localisées à l'intérieur des cellules. Elles interviennent dans une multitude de réactions biologiques, notamment ; la conversion des α -céto-acides en amino-acides par le transfert de groupe amino. Par conséquent la mesure parallèle de l'ALAT et de l'ASAT permet de différencier les atteintes du muscle cardiaque ou squelettique ainsi que les lésions hépatiques.

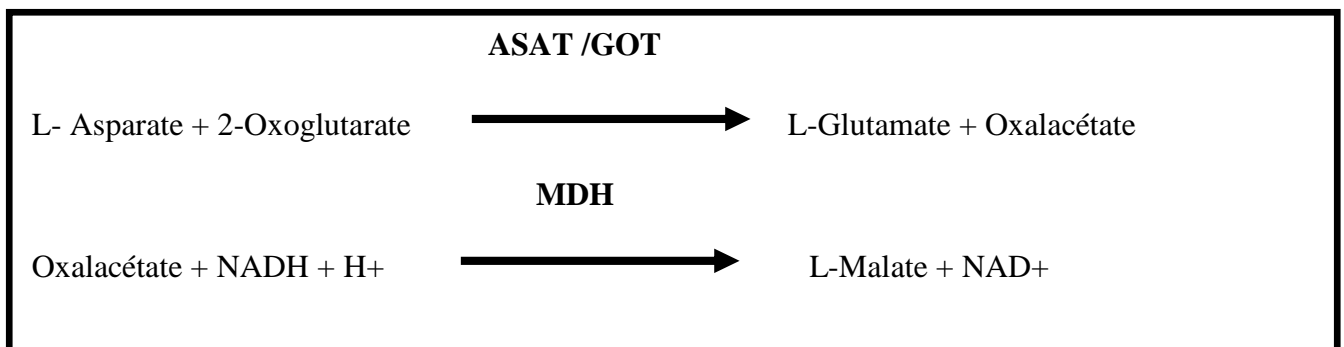
On distingue deux types de transaminases :

- ASAT :

ASAT (aspartate-aminotransférases), ou SGOT (Sérum-Glutamyl-Oxaloacétate-Transférase), surtout présentes dans le foie, les muscles, le cœur, les reins, le cerveau et le pancréas. Le dosage quantitatif de l'ASAT par ABX Pentra est focalisé sur un test UV, utilisant le L-aspartate et le 2-oxoglutarat.

L'Aspartate-aminotransférase catalyse le transfert du groupement amine de l'Aspartate à l'oxoglutarate, contribuant à la formation du glutamate et de l'oxalacétate. Ensuite l'intervention d'une autre enzyme, Malate déshydrogénase (MDH), le glutamate et l'oxalacétate sont réduits en Malate, en présence du nicotinamide adénine di nucléotide (NADH) réduit.

La réaction mesurée cinétiquement à 340 nm par la diminution de l'absorbance résultant de l'oxydation de la NADH en NAD⁺ est proportionnelle à l'activité enzymatique d'ASAT présente dans l'échantillon.



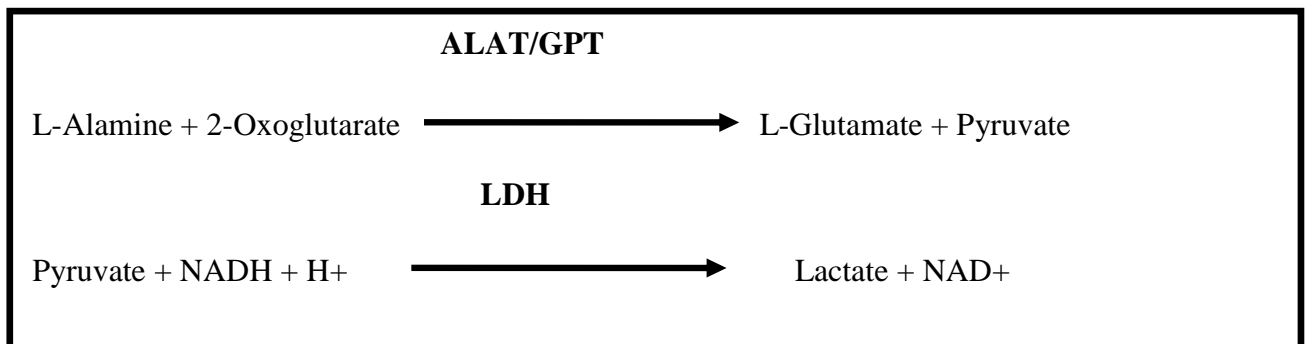
- Lecture et interprétation :

Le taux normal de l'ASAT se situe entre 8 à 30 UI/L pour les hommes, et de 6 à 25 UI/L pour les femmes.

- ALAT

L'ALAT (alanine aminotransférases), ou SGPT (Sérum-Glutamyl-Pyruvate-Transaminase), relativement spécifiques du foie. La détermination de l'activité de transaminase (ALAT) par méthode cinétique colorimétrique (ABX Pentra) se fait selon les réactions suivantes :

L'Alamine-aminotransferase (ALAT/GPT) catalyse le transfert réversible du groupement amine de l'Alamine à l'oxoglutarate avec formation du glutamate et du pyruvate.



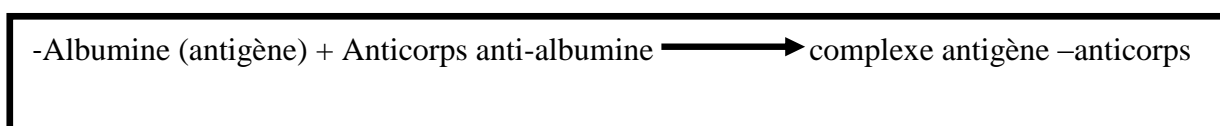
- Lecture et interprétation :

Le taux normal d'ALAT se situe entre 8 à 45 UI/L pour les hommes, 6 à 35 UI/L pour les femmes.

2-1-5 Microalbuminurie

La microalbuminurie (μ -ALB) correspond à une excrétion urinaire d'albumine comprise entre 30 et 300 mg/24h pour une diurèse normale ou entre 20 et 200 μ g/min dans un échantillon d'urines du matin. Il s'agit donc de la détermination précise des concentrations en μ -ALB dans l'urine par automate « ABX Pentra » qui repose sur une méthode immunoturbidimétrique, dans le but de diagnostiquer l'existence d'une néphropathie diabétique.

Le principe de l'immunoturbidimétrie est basé sur l'action des anticorps anti-albumine qui réagissent avec l'antigène de l'échantillon, contribuant à la formation de complexe anticorps-antigène. L'agglutination qui en résulte est mesurée par turbidimétrie.



- **Lecture et interprétation :**

L'excrétion urinaire d'albumine compris entre 30 à 300mg d'albumine par 24h.

2-1-6 Dosage de l'HbA1c

L'hémoglobine est une protéine qui se trouve dans les globules rouges et dont le rôle est de transporter l'oxygène vers les cellules. L'hémoglobine A1 constituée de différents types en fonction des différents types de sucres attachés aux protéines, tels que HbA1a, HbA1b et HbA1c. L'hémoglobine glyquée (HbA1C) est la part de l'hémoglobine qui se fixe sur le glucose quand le taux de sucre dans le sang est trop élevé dans le sang. L'HbA1c constitue un paramètre biologique pour la surveillance de l'équilibre glycémique des deux derniers mois chez les diabétiques, dont la durée de vie de l'HbA1c est estimée à environ 90 à 120 jours.

L'HbA1c est le résultat d'une réaction générale connue sous le nom de glycation non enzymatique des protéines et qui se traduit par la fixation du glucose sur l'extrémité N-terminale de la valine de la chaîne de la globine entraîne une augmentation de la charge négative par diminution de la charge positive du groupement amine.

Cette propriété est mise à profit dans la technique chromatographique liquide à haute performance (HPLC) avec résine échangeuse de cations séparent les diverses fractions de l'hémoglobine donnant des pics correspondant à chaque fraction sur le chromatogramme.

Un système chromatographique doté d'une pompe double piston, une vanne et une boucle d'injection de 25ul, une enceinte thermostatée contenant la colonne échangeuse d'ions, un détecteur (diode électroluminescente).

Les échantillons sont automatiquement dilués sur le D-10 et injectés dans la cartouche analytique, le D-10 fournit un gradient de tampon programmé de force ionique croissante à la cartouche, où les hémoglobines sont séparées en fonction de leurs interactions ioniques avec le matériau de la cartouche ; la fraction labile A1(0) est éliminée, l'hémoglobines sont retenues sur la résine d'interchangeur cationique, puis l'A1c est éluée de manière spécifique après avoir éliminé par lavage l'hémoglobine A1_{a+b}, ces dernières passent ensuite à travers la cellule d'écoulement du photomètre à filtre, où le changement d'absorbance à 415 nm sont mesurés.

La surface de pic A1c est calculée à l'aide d'un algorithme gaussien exponentiellement modifié (EMG) qui permet d'exclure la surface des pics dus à l'HbA1c labile et à l'Hbcarmabylée de la surface de pic A1.



Figure N°31 : Bio- RAD D10.

- Lecture et interprétation :

Une HbA1c sérique élevée ($> 6,2 \%$) indique un état glycémique irrégulier, tandis qu'une baisse des taux sur trois mois consécutifs ($< 6,2 \%$) reflète un contrôle glycémique positif. Ces valeurs peuvent varier sensiblement d'un laboratoire à l'autre.

2-2 Numérotation de la formule sanguine complète (FNS)

L'hémogramme ou numérotation de la formule sanguine complète (FNS) est l'une des analyses les plus courantes en laboratoire médicale. Elle fournit des renseignements importants sur le type, le nombre, et d'autres caractéristiques des cellules qui se trouvent dans le sang : GR, GB et les plaquettes...

Cette numération a été effectuée par l'automate « Sysmex XT-1800i », qui est un analyseur automatique d'hématologie qui porte sur l'utilisation d'un bloc détecteur photosensible, dont le fonctionnement repose sur le principe de la cytométrie en flux pour le comptage du nombre total des leucocytes, et cela suit au passage des cellules devant une source lumineuse (laser à semi-conducteur).

Les taux des érythrocytes et des plaquettes sont analysés par un compteur qui emploie la méthode de focalisation hydrodynamique spécialisée dans le typage cellulaire. Ainsi cette appareil utilise la spectrophotométrie pour l'analyse de l'hémoglobine tout en utilisant un réactif « lyse » responsable de la lyse des globules rouges, afin de fournir des résultats pour nombreux paramètres tels que : GR, Hb, GB...



Figure n°32: Automate Sysmex-XT1800i.

- Lecture et interprétation :

Cette analyse de sang permet de poser le diagnostic d'anémie, lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur aux valeurs normales : 13(g/dl) chez l'homme ;(12g/l) chez le femme.

Résultats et discussion

2-Analyse et interprétation des résultats

Il s'agit d'une étude prospective descriptive qui a concerné 215 patients diabétiques (109 patients ont bénéficié d'un bilan complet en étude prospective et 106 patients ont été interrogés lors de la consultation de diabétologie, des informations de leurs bilans biologiques ont été consultées sur dossier). Les résultats ont permis de faire les répartitions suivantes :

2-1 La répartition des patients diabétiques selon le sexe

La figure N°33 représente la distribution des patients diabétiques selon le sexe. Dans notre étude, les résultats montrent qu'il existe une prédominance des sujets féminins soit 54% de l'effectif total par rapport aux sujets masculins qui représentent 46%.

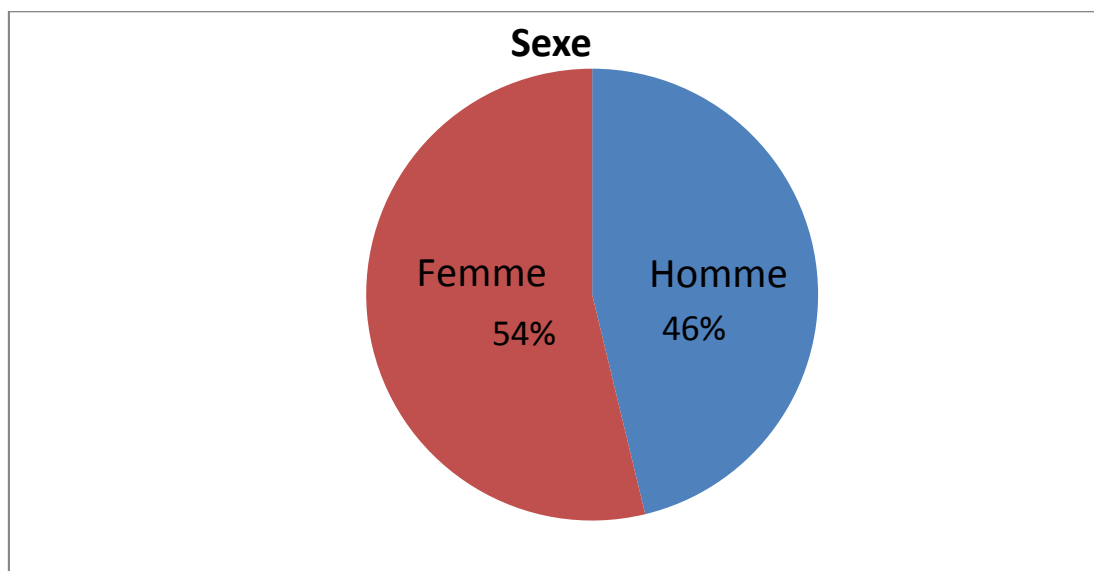


Figure N°33 : Répartition des patients diabétiques selon le sexe.

D'après cette étude, la prévalence du diabète est de l'ordre de (54%) chez le sexe féminin par rapport au sexe masculin (46%). En effet, cette prédominance du sexe féminin dans la population diabétiques a été révélée par plusieurs études récentes, à l'instar de celle de Alexander en 2018 où il a été montré que la prévalence du diabète est presque la même dans les deux sexes avec une légère prédominance féminine.

Ce résultat pourrait être expliqué par la plus grande fréquence d'obésité observée chez les femmes que les hommes, ce qui est associé à de nombreux facteurs notamment ; le risque métabolique groupé y compris la sensibilité à l'insuline augment de manière dose-réponse avec la diminution de l'activité physique provoquent la dérégulation glycémique chez les jeunes (Wilmot et al .,2014 ; Willer et al .,2018).Du plus les personnes les plus obèses qui

présentent de faible connaissance sur la gestion de cette maladie, et qui fumaient davantage et avaient un moins bon contrôle glycémique, ce qui augmente le risque de diabète type 2 (Zheng *et al.*, 2017 ; Robert *et al.*, 2018). Par ailleurs une étude prospective a montré que le diabète sucré gestationnel est généralement le résultat d'un dysfonctionnement des cellules β pancréatiques chez les femmes présentant une résistance à l'insuline préexistante, ces carences peuvent évoluer, ce qui a prédit une augmentation marquée des taux de diabète type 2 après la grossesse (Mary *et al.*, 2022).

2-2 Répartition des patients selon l'âge et le sexe

La figure N°34 représente les patients diabétiques répartis en Sept tranches d'âge. L'âge moyen de l'effectif global était de 60 ans, avec un âge minimal à 30 ans, un âge maximal à 92 ans.

D'après ces résultats on a déduit une augmentation spectaculaire du diabète dans la tranche d'âge de 40 à 80 ans chez les deux sexes, atteignant les taux les plus élevés chez les femmes très âgées. Néanmoins, la minorité des patients sont présentés dans la tranche d'âge 30 à 50, dont il existe une dominance féminine à l'âge 40 à 50 et une dominance masculine à l'âge de 30 à 40 ans.

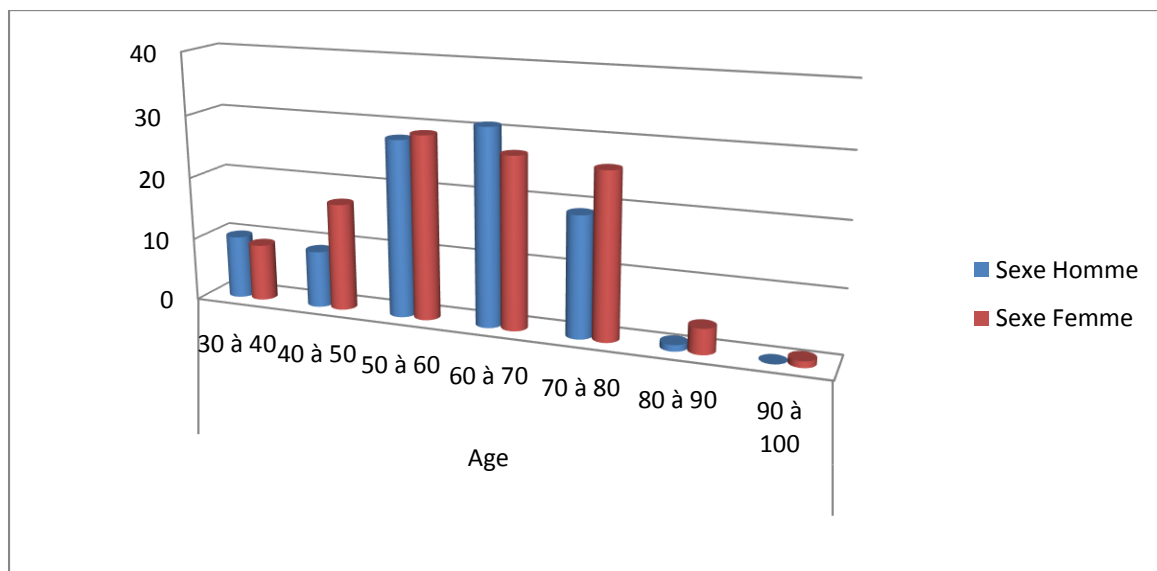


Figure N° 34 : Répartition des patients en fonction du sexe et des tranches d'âge.

L'étude portée par Ke en 2019 a révélé une augmentation importante du diabète type 2 après l'âge de 40ans chez les deux sexes, avec une dominance féminin ce qui complète notre résultats.

La déférence entre les sexes dans la prévalence du diabète est très remarquable, dans laquelle y a plus des femmes diabétiques après l'âge de ménopause et dans la vieillesse (50 à 80) en raison de la sédentarité des femmes qui sont pour la plupart des femmes au foyer ,et de la fragilité engendrée par le cumule des effets de vieillissement, et la perte des hormones ovariennes qui accompagne la ménopause, en particulier l'œstrogènes qui présente un effet protecteur vis-à-vis du diabète type 2 via une action sur des hormones majeurs impliquées dans l'hémostasie glycémique : le glucagon et GLP-1 , en effet le perte de cette hormone présente un effet sur les taux plasmatiques des principales hormones telle que : une diminution de l'insuline ,une augmentation du glucagon et une diminution de GLP-1 (hormone induisant une libération d'insuline et une inhibition de la production de glucagon) ce qui augmente le risque de DT2 (Bilkan et *al* .,2017 ; Catalifaud ,2018 ; Ciarambino et *al* ., 2022).

Selon les études de Cambra en 2016 et Willer en 2018 à un âge plus jeune les hommes sont plus à risque du diabète que les femmes, ce qui établi un lien directe avec les résultats apportées par notre étude, qui montre une dominance masculine à l'âge de 30ans. Cette tendance s'explique en partie par une augmentation de l'automatisation et une diminution du travail physique, ainsi une consommation excessive d'alcool et du tabac ,duquel une méta analyse a trouvé une relations dose –réponse entre le nombre de cigarette fumée et le risque de diabète type 2 , les fumeurs sont plus susceptibles d'avoir une accumulation centrale de graisse, ainsi le tabagisme connu pour induire la résistance à l'insuline et réponses compensatoire de sécrétion d'insuline, ce qui pourrait expliquer le risque accru de diabète type 2 chez les fumeurs (Willer et *al*., 2016 ; Zheng et *al*., 2017 ; Robert et *al*.,2018).

2-3 Répartition des patients selon la glycémie à jeun

La figure suivante représente la distribution de la glycémie à jeun chez les patients diabétiques type 2.Dans la population globale 81% des sujets présentent une hyperglycémie, 17% des sujets ont une glycémie normale, et 2% présentent une hypoglycémie.

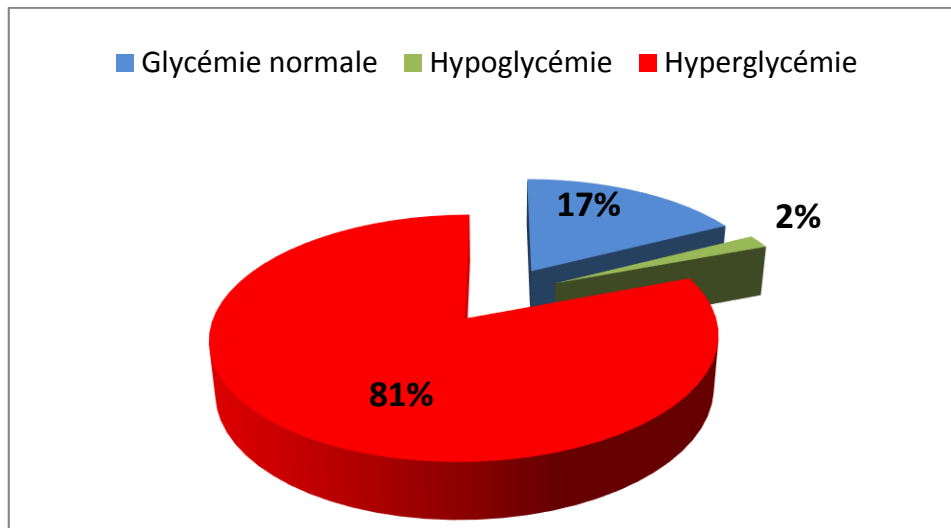


Figure N° 35: Répartition des patients selon la glycémie à jeun.

Nos résultats s'accordent avec l'étude de Yang en 2020 et Yazdanpanah en 2017 et Cardoso en 2018 qui ont marqué un état déséquilibré chez la majorité des sujets diabétiques.

Selon Rigalleau en 2022 l'hyperglycémie peut donc résulter de multiples processus pathologiques, qui altèrent les mécanismes de la régulation glycémique et souvent l'état nutritionnel. jusqu'à 2g/l, elle entraîne pas de signes clinique immédiats, mais les cellules endothéliales, les plus directement exposées au glucose en excès, ont un fonctionnement métabolique altéré, générateur de lésions vasculaires à long terme ; Au delà de 2g/l les cellules du tube contourné proximal rénal qui assurent normalement la réabsorption active du glucose traversant le filtre glomérulaires, sont débordées dans leur tâche entraînent une glycosurie, la polyurie osmotique ...

2-4 Répartition des patients selon les taux d'hémoglobine glyquée

La figure ci-dessus montre la distribution de 109 patients diabétiques selon le taux d'HbA1c, une proportion des patients ont été exclue en raison de manque de bilan d'HbA1c ce qui explique leur suivie inapproprié.

D'après ces résultats, on remarque que 77% de sujets diabétiques ont montré un taux d'HbA1c très élevées, et 23% des sujets sont normaux, en faisant référence aux normes attribuées par l'laboratoire.

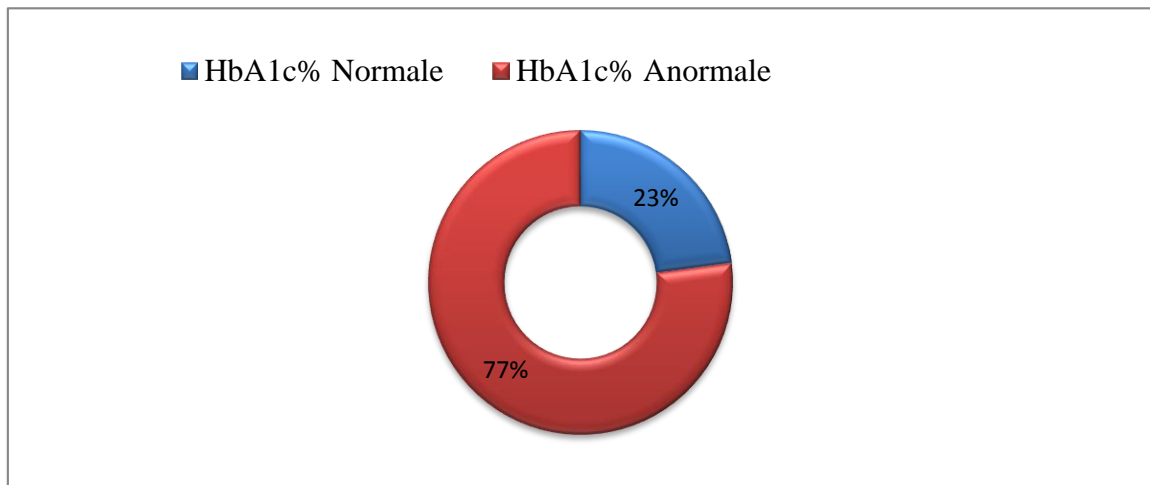


Figure N°36 : Répartition des patients selon l'HbA1c.

Ces résultats montrent que la majorité des patients (77%) étudiés ont un diabète non équilibré, cela s'explique par l'intervention de plusieurs facteurs : le non-respect des prescriptions hygiéno-diététique, la perception d'une mauvaise observance du régime alimentaire et de l'insuline, l'absence de soins médicaux privés et l'absence de mesure des taux d'HbA1c dans l'année précédente (Andrade et *al.*.,2017).Du plus, cette augmentation est également pourrait être liée en grand partie à un stress physique, et une baisse d'activité physique qui est un moyen pour l'amélioration du contrôle glycémique, entraînant une diminution cliniquement significative de 0,6 % des taux d'HbA1c même en l'absence de perte de poids (Cloix et *al.*., 2014 ; Sherwani et *al.*.,2016)

2-5 Répartition des patients selon le bilan lipidique

L'histogramme suivant représente la distribution en pourcentage de cholestérol totale, de cholestérol HDL/ LDL, et le triglycéride pour 109 sujets diabétiques. Les valeurs reportées montre une légère diminution des taux de cholestérol HDL (bonne cholestérol) de l'ordre de 4,7%, ainsi une élévation des taux de cholestérol totale, cholestérol LDL (mauvaise cholestérol), et de triglycéride respectivement ; 4,2% 5,1% 15,9%.

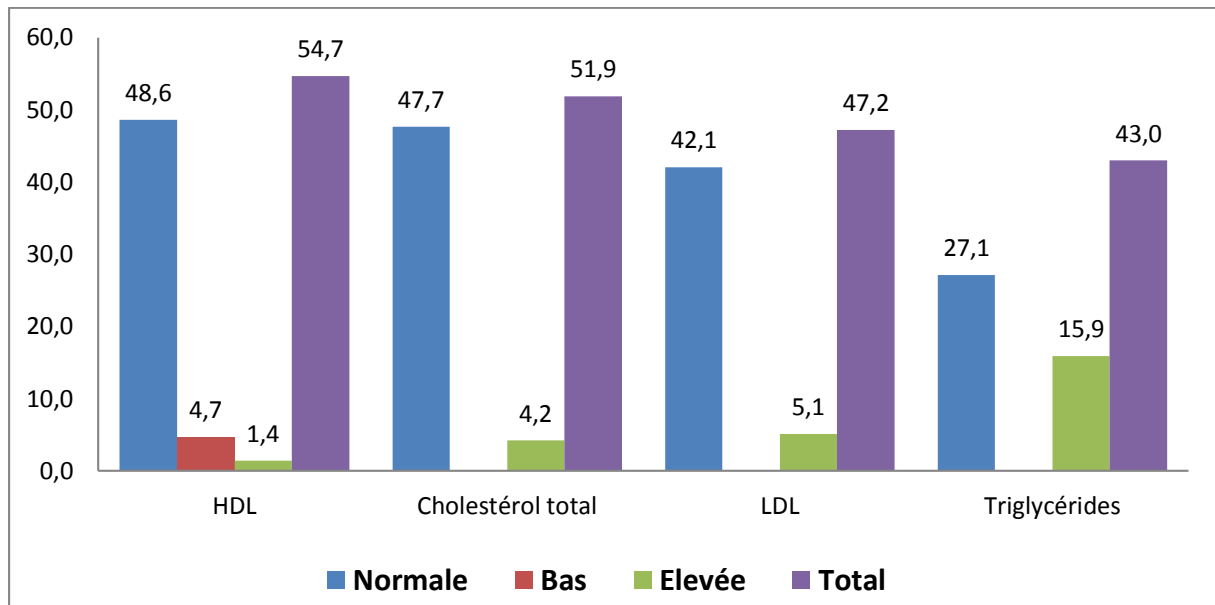


Figure N°37 : Répartition des patients selon le bilan lipidique.

D'après cette description on peut déduire que la majorité des patients présente des taux normaux (HDL/LDL/TG/Chol) ce qui est corrélée avec les antécédents personnels des patients présentés par la fiche de renseignement. Cependant une minorité de cette population présente une augmentation des taux de cholestérol total, de cholestérol LDL, et de triglycéride, ainsi qu'une diminution des taux de bon cholestérol (HDL), ce qui reflète le bilan perturbé des patients.

Ces résultats ne concordent pas avec l'étude de Frank en 2013 qui a montré des anomalies lipidiques importantes (hypercholestérolémie, diminution du cholestérol HDL, l'augmentation du cholestérol LDL et TG), ce qui suggère une faible utilisation de thérapie visant à corriger cette dyslipidémie, c'est-à-dire l'association de mesures hygiéno-diététiques et des statines. Cependant il est actuellement reconnu que malgré une réduction convenable de la concentration de LDL, il subsiste chez le sujet diabétique un risque résiduel inacceptablement élevé de développer une complication cardiovasculaire. L'amélioration de leur prise en charge, notamment par une utilisation plus fréquente des hypolipémiants et des antioxydants (Abessolo et al., 2021).

2-6 Répartitions des patients selon les valeurs d'urée et de créatinine sanguine

L'histogramme représente la distribution des valeurs d'urée et de la créatinine mesurées dans le sang. 37,4% de nos patients ont un taux normal d'urée sanguine (0,15 à 0,39 mg/l), tandis que 3,3 % ont un taux supérieur à la normale (>0,39 mg/l).

33,2 % de nos patients ont un taux normal de la créatinine (6-13 mg/L), tandis que (7,5 %) ont un taux supérieure à la normale (>13 mg/L).

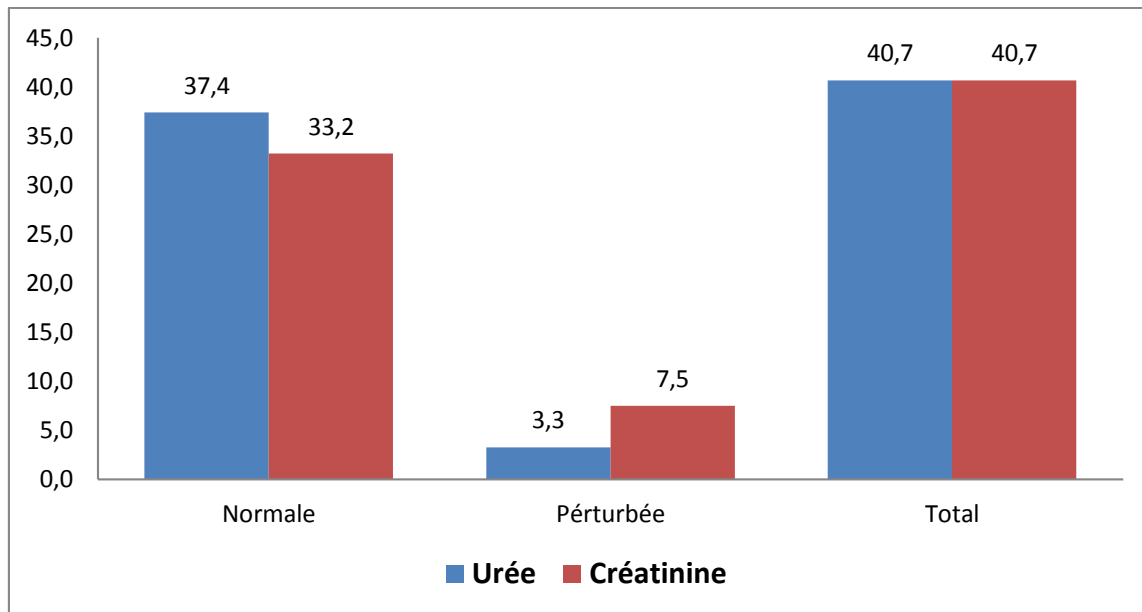


Figure N°38 : Répartition des patients selon les valeurs de l'urée la créatinine mesurée dans le sang.

Les résultats présentés par ce graphique concordent avec les résultats de l'étude de Shrestha en 2008 où environ 47 échantillons avaient un taux d'urée normale et 48 échantillons avaient un taux d'urée normale, d'autre part 18 sujets diabétiques sur 103 présentaient un taux d'urée élevée et 11 sujets avaient une augmentation des niveaux de créatinémie.

Chez les diabétiques la présence d'urée et de créatinine avec des concentrations élevées dans le sang indiquent une atteinte rénale progressive, du fait que ces deux paramètres représentent les marqueurs de l'infiltration glomérulaire (Bamanikar et al., 2016).

2-7 Répartition du type du diabète selon l'âge et le sexe

L'histogramme ci-dessus représente la distribution du type du diabète selon l'âge et le sexe. Dans notre population, le diabète type 2 occupe un total d'effectif de 179 patients, et le diabète type 1 occupe un effectif de 34 sujets de la population globale. On remarque que le DT2 se manifeste après l'âge de 40 ans, dont la prévalence est maximale entre 50 à 70 ans.

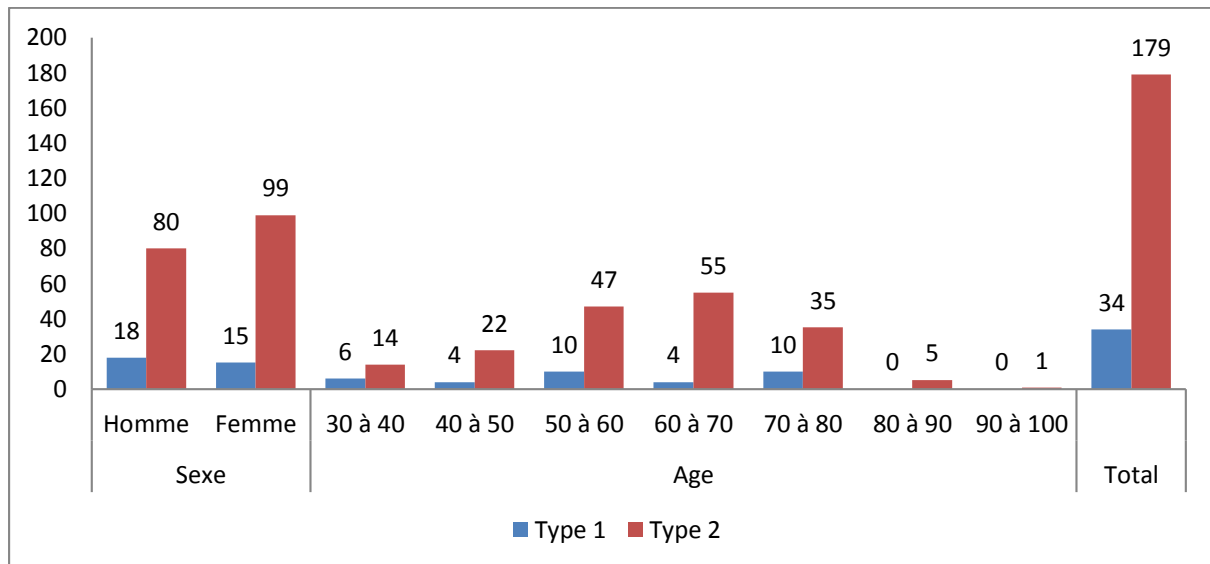


Figure N°39 : Répartition du type diabète selon l'âge et le sexe.

Par ailleurs, la prévalence du diabète type 2 est très élevée par rapport au diabète type 1 dans les deux sexes et à différents âges. D'autres travaux ont rapporté des résultats similaires, en effet l'étude de Wilmot en 2014 a montré une croissance de plus en plus répandue du diabète type 2 à apparition précoce que le diabète type 1. En outre selon l'étude de Willer en 2012 la prévalence du DT1 et de DT2 est à peu près égale chez les deux sexes, avec une prédominance féminine dans le cas de DT2, ce qui reflète donc nos résultats. Ainsi une étude américaine a fourni des estimations de référence sur la prévalence de DT1 et DT2 qui ont été représentées respectivement ; 5.6%, 91.2% (Guifeng et al., 2018).

Ces résultats sont expliqués par une relation significative entre la prévalence du diabète type 2 et l'exposition accrue à des influences spécifiques de l'environnement, notamment la pollution d'air ambiant qui est considérée comme un facteur émergent pour le DT2, et de l'urbanisation qui elle-même provoque une diminution des espaces verts ce qui contribue à l'inactivité physique et l'obésité, ainsi des attitudes à l'égard des traitements antihypertenseurs tels que : les thiazides et les bêtabloquants qui induisent une élévation de la glycémie à jeun à forte dose (Girerd X et al., 2006 ; Willer 2016 ; Gassasse et al., 2017 ; Zehang et al., 2017).

Une étude récente a déclaré l'effet des formes différentes de la nutrition dans la survenue de DT2, notamment un régime alimentaire hypercalorique, des graisses et des glucides de haute qualité (pauvre en acide gras trans, riche en acide gras polyinsaturés, faible indice glycémique), plutôt des graisses et des glucides de mauvaise qualité est plus important que la quantité relative de ces nutriments pour la prévention de DT2, ainsi l'apport alimentaire

a été fortement lié à l'obésité, à titre d'exemple les boissons gazeuses light contenant des produits chimiques glyqués qui augmentent considérablement la résistance à l'insuline (Zheng *et al.*, 2017 ; Sami *et al.*, 2017).

2-8 Répartition de l'état des patients selon l'âge et le sexe

L'histogramme suivant représente la distribution de l'évolution du diabète selon l'âge et le sexe, dont il montre un état déséquilibré pour la totalité des patients, dont 73 des sujets féminins sont en état déséquilibré par rapport aux sujets masculins avec un effectif de 56. Par contre elle montre un état équilibré chez les deux sexes avec la même distribution.

Les patients âgés entre 40 ans à 80 ans présentent un diabète déséquilibré, dont il atteint son maximum à partir de 60ans, et un état équilibré des patients à l'âge de 30 et 80 ans.

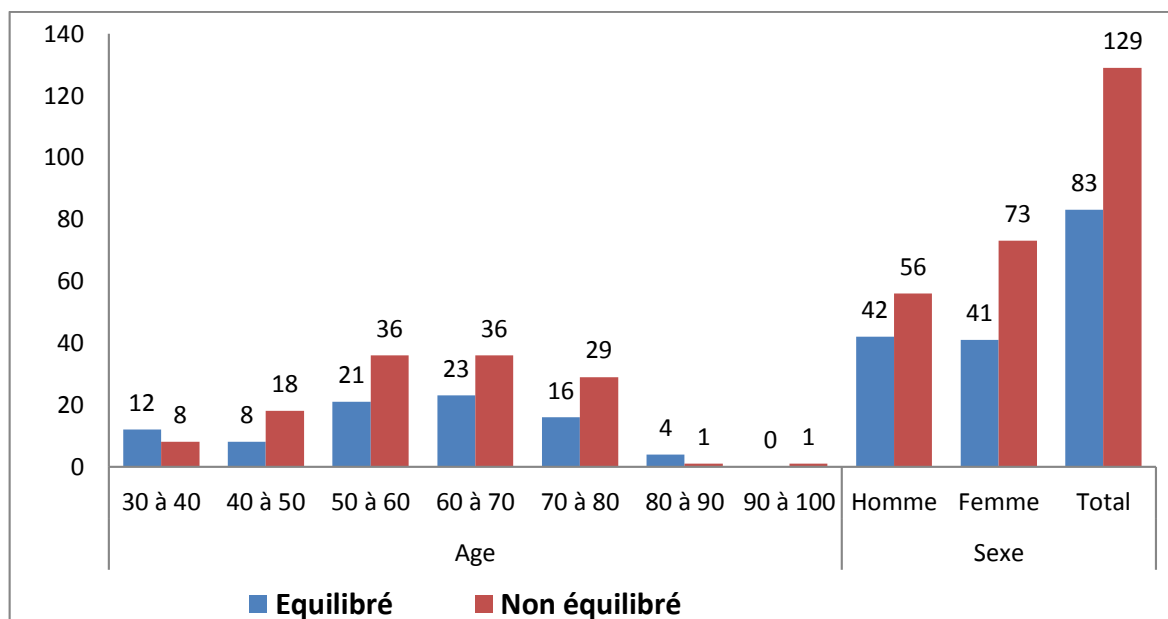


Figure N°40 : Répartition de l'état du diabète selon l'âge et le sexe.

L'état du diabète est de plus en plus déséquilibré chez les deux sexes en faveur des femmes notamment dans la tranche d'âge comprise de (50 à 80).

Plusieurs recherches ont montré que les hormones sexuelles affectent différemment la vie des hommes et des femmes. Par exemple une proportion équilibrée entre les œstrogènes et les androgènes joue un rôle important dans le maintien du métabolisme énergétique de la composition corporelle, la diminution de taux de testostérone chez les jeunes avec l'âge a été associée à une augmentation de l'obésité viscérale, à une glycémie élevée et à la résistance à l'insuline, mais aussi à une mauvaise régulation du glucose indépendamment de l'obésité,

cela met l'accent sur la survenue importante du diabète chez les hommes âgés. Par contre chez les femmes les niveaux élevés d'androgènes entraînent une augmentation du poids corporelle et de la graisse viscérale. Ainsi le facteur de stress augmente les perturbations neuroendocriniennes chez les femmes par rapport aux hommes, ce qui explique la tendance des femmes à présenter un DT2 non équilibrée (Yang et al .,2017 ; Willer et al .,2017).

2-9 Répartition des complications selon l'âge et le sexe

L'histogramme suivant montre la distribution des complications selon l'âge et le sexe. D'après notre étude on a constaté que le diabète à entrainer diverses complications touchant les principaux organes, avec une fréquence qui augmente avec l'augmentation d'âge, dont ils présentent un pic dans la tranche d'âge (50-60ans). Dont en remarque que la rétinopathie, la néphropathie présentent un seuil maximale à l'âge de 50à60ans, ainsi une prévalence élevée du pied diabétique à l'âge de 60à70ans, tandis que l'anémie apparait plus à l'âge de 70à 80. A l'âge inférieur à 50ans la prévalence de ces complications est moins importante.

D'après cette distribution nous notant que la majorité des complications (la rétinopathie, le pied diabétique, la cardiopathie) sont élevées chez les hommes, Alors que la néphropathie est prédominante chez les femmes.

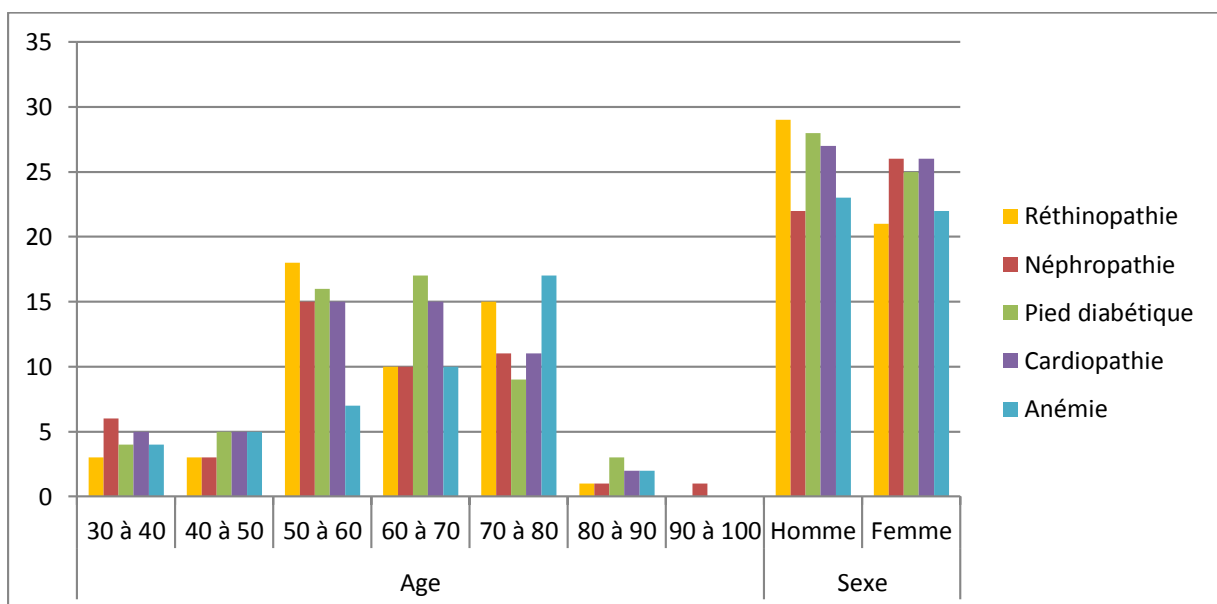


Figure N°41 : Répartition des complications selon l'âge et le sexe.

Ces complications touchent de manière clairement perceptible les sujets masculins comme le montre plusieurs études notamment celles de Willer en 2018 et Bilkan

en 2017. Selon l'étude de Wilmot en 2014 le DT2 à apparition précoce peut être associée à une rétinopathie prématurée qui est plus sévère et est significativement plus élevée chez les jeunes adultes de 35 ans, ce qui a été associé à l'hyperglycémie chronique, à une pression artérielle élevée, et au stress oxydatif qui peuvent endommager les minuscules vaisseaux sanguins de la rétine (Willer *et al.*, 2017 ; Robert 2018).

En effet, l'augmentation de la néphropathie chez ces sujets diabétiques peut être expliquée par la croissance de la consommation de tabac qui favorise la microalbuminurie diabétique, suggérant une atteinte de l'endothélium qui peut entraîner une accélération du déclin de la fonction rénale et exacerbe la néphropathie, ainsi l'exposition à ce fumé de tabac secondaire aggrave le risque d'apparition de certaines complications en raison d'une élévation importante de la dyslipidémie et de la résistance à l'insuline, notamment vers l'âge de plus de 50 ans (Chang *et al.*, 2012 ; Robert *et al.*, 2018).

Selon l'étude de Tiaziana en 2022 et Vanherwegen en 2023 les hommes développeront un syndrome de pied diabétique et subissent plus fréquemment des amputations des membres inférieurs due à la neuropathie diabétique à l'âge plus précoce que les femmes. Et cela implique qu'il peut y avoir une composante génétique ou environnementale sous-jacente à la différence entre les sexes, ainsi que le non-respect des conditions d'hygiène (Bilkan *et al.*, 2017).

Dans l'ensemble, la cardiopathie présente une incidence similaire chez les deux sexes. L'étude de Robert en 2018 a montré une élévation importante de la cardiopathie chez les deux sexes, dont ils ont établi un lien entre cette prévalence avec l'augmentation accrue d'anomalie lipidique, ce qui est fortement corrélé à l'athérosclérose qui contribue à des risques élevés de maladies cardiovasculaires. La cardiopathie est liée également à la diminution de niveau de testostérone avec l'âge, qui est considéré comme un protecteur cardiovasculaire (Bilkan *et al.*, 2017).

La prévalence de l'anémie est très élevée dans la population générale, l'étude d'Aldallal en 2018 a été montrée une prévalence significative de l'anémie chez les femmes diabétiques. L'anémie correspond à une diminution anormale du taux d'hémoglobine (< 12) dans le sang, présente dans les globules rouges, cette protéine assure le transport de l'oxygène à destination des organes et des muscles, quand l'anémie survient, cette fonction de HB est considérablement affaiblie, ce qui peut entraîner divers problèmes de santé chez ces patients notamment la rétinopathie, la néphropathie, et les manifestations de la cardiopathie

ischémique .Ainsi cette anémie est plus souvent une conséquence des complications du diabète, en particulier de la maladie rénale, mais elle peut être la conséquence de traitements (inhibiteurs du système rénine-angiotensine, antiagrégants plaquettaires, metformine)(Arsène et al .,2015 ; Larger et al.,2021).

2-10 Répartition des complications selon les taux d'HbA1c

Le diagramme suivant représente la distribution des complications selon les taux d'HbA1c, d'après laquelle on observe que la plupart des patients diabétiques ayons développées ces complications (rétinopathie, néphropathie, pied diabétique, cardiopathie, anémie), présentent des taux d'HbA1c anormaux respectivement (20,4%, 24,8%, 22,9%, 28,4%, 12,8%), ce qui reflète leurs états diabétiques déséquilibrés.

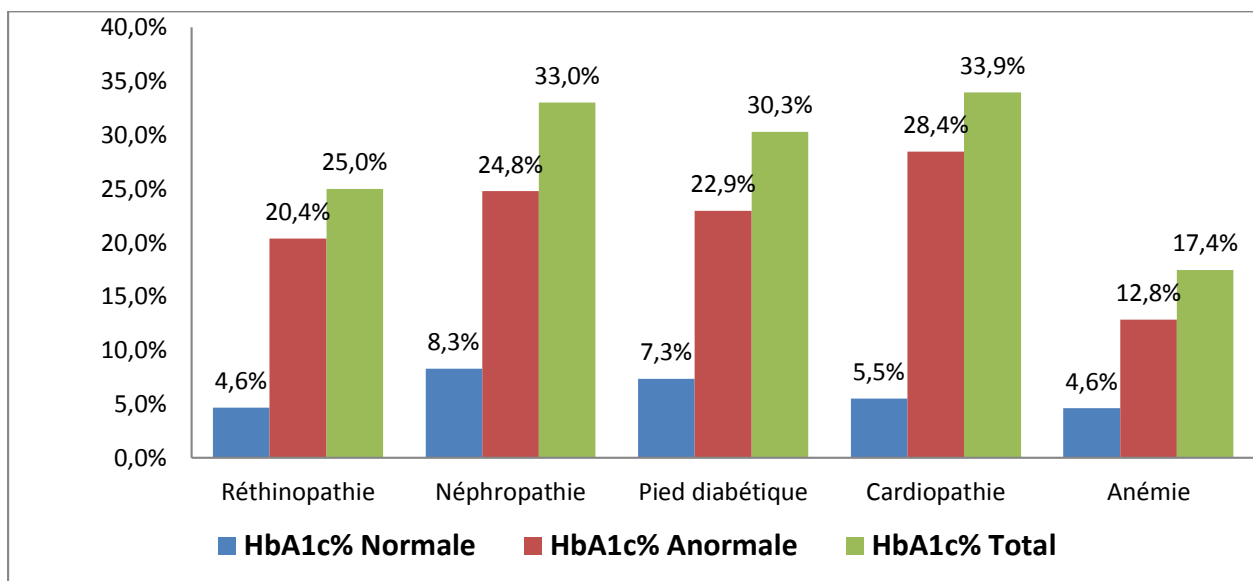


Figure N°42: Répartition des complications selon les taux d'HbA1c.

D'après ces résultats on constate que le développement des complications est fortement corrélé avec le déséquilibre glycémique présenté par les taux d'HbA1c anormale, qui représente le meilleur indicateur de l'équilibre glycémique chez les sujets diabétiques au cours de 120 jours. Selon l'étude de Sherwani en 2016 et Zendjabil en 2015 l'HbA1c fournit non seulement une mesure fiable de l'hyperglycémie chronique, mais est également bien corrélé avec le risque des complications à long terme du diabète.

Les taux d'HbA1c élevés sont liés à la diminution de la sécrétion de l'insuline et la sensibilité de celle-ci, entraînant un déplacement de métabolisme du glucose exogène de

la voie glycolytique normale aux voies mineurs de sorbitol et de la glycation. Les produits cumulés de ces voies causent un stress oxydant et l'inflammation des cellules et des parois des vaisseaux sanguins, ce qui entraînent un dysfonctionnement des cellules beta et l'athérosclérose systémique, provoquant le développement de diverses complications (Flegal., 2009).

2-11 Répartition des patients selon la période et les complications

L'histogramme suivant représente la distribution de notre population selon la période et les complications. En remarque que la majorité des complications apparaissent durant une période très précoce qui compris entre 1 ans à 7ans, avec une prévalence presque pareil (11%). Dans l'intervalle de 7 à 14 ans l'apparition des complications est plus au moins importante, et à partir de 14 ans les complications sont de plus en plus réduites.

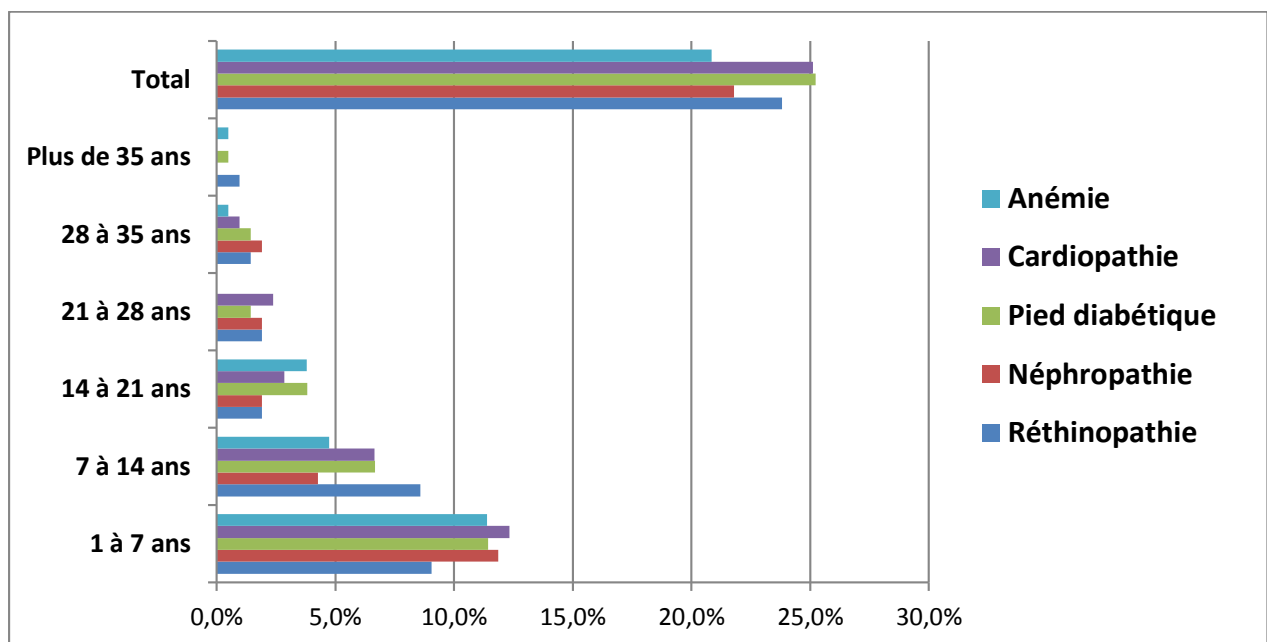


Figure N°43 : Répartition des patients selon la période du diabète et les complications

D'après le constat de cette étude le survienne précoce des complications au bot de 7ans a été cité par plusieurs recherches, celle de Régalleau en 2021 montre que les complications microangiopathiques spécifique, comme la rétinopathie, apparaissent en 6 à 7 ans lorsque la glycémie à jeun atteint 1,26g/l ce qui s'accordent avec notre résultats. Et celle de Wilmot en 2014a montré que les sujets diabétiques type 2 ont un risque accru de développer des complications souvent à un stade plus précoce. Ainsi celle de Laxar en 2017 qui a prouvé que le diabète type 2 d'apparition précoce à un phénotype de maladie agressif entraînant le développement prématuré des complications avec des effets néfastes sur la

qualité de vie évoquant la possibilité d'une future catastrophe de santé publique. Et l'étude de Roberte en 2018 qui démontre que chaque augmentation de 5 ans de durée de DT2 chez les adultes, le risque d'événement des complications augmente.

Cet état a été lié avec des attitudes négatives de certains sujets citant : le contrôle non stricts de leurs maladies, l'alimentation malsains, le tabac, l'obésité, l'inactivité physique et le suivi irrégulier de traitement (Yazdanpanah *et al.*, 2017 ; Bilkan *et al.*, 2017 ; Cardoso *et al.*, 2018).

2-12 Répartition des patients selon les antécédents personnels

La figure ci-dessus montre la répartition des sujets diabétiques selon les antécédents personnels. Parmi les 215 sujets enquêtés, 46% des sujets présentent un antécédent personnel d'hypertension artérielle, suivie de 31% des sujets avec une dyslipidémie, et 23% de cas de goitre chez ces diabétiques.

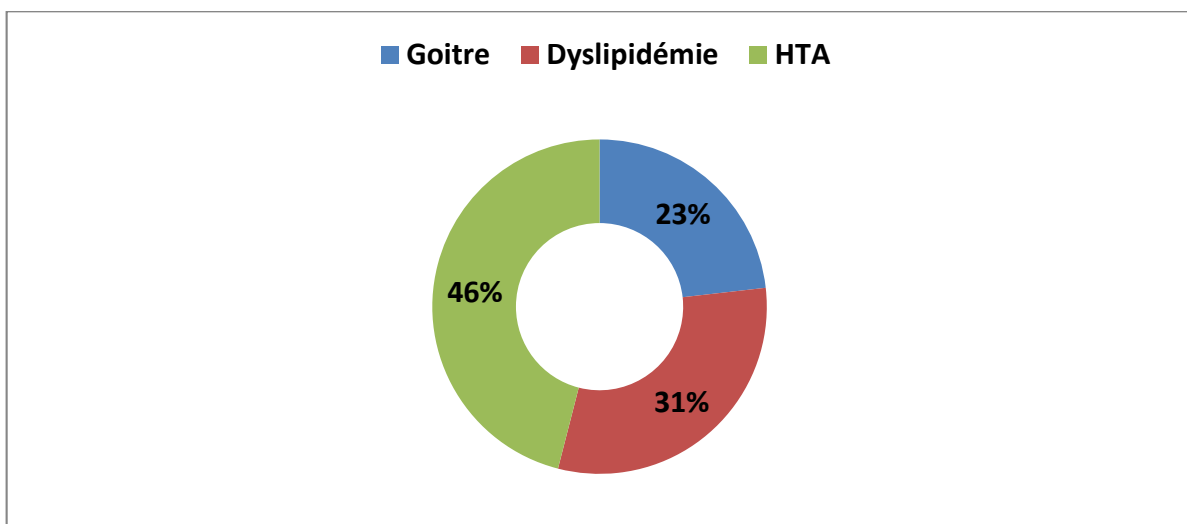


Figure N°44 : Répartition des patients selon les antécédents personnels.

L'HTA occupe un pourcentage élevé (46%) des antécédents, ce qui confirme les résultats de l'étude de Tsimihodimos en 2018 et Rosario en 2017 dont lesquelles l'HTA touche environ 16 – 46% des sujets diabétiques. Par conséquent, l'hypertension est un principal facteur contributif de l'insuffisance rénale et des maladies oculaires chez les diabétiques. Les diabétiques qui n'obtiennent pas un contrôle de la TA ont un taux de mortalité et de morbidité plus élevé (Cambell *et al.*, 2011).

Selon l'étude de Vergès en 2019 la dyslipidémie présente une relation importante avec le DT2, et la survenue des maladies cardiovasculaires, elle est probablement provoquée suite à

une augmentation du flux d'acide gras libres secondaire à la résistance à l'insuline, et à la diminution des concentrations d'HDL et l'augmentation de cholestérol LDL et les triglycérides (Bilkan et al .,2017 ;Vergès .,2019).

Une relation positive a été établie entre le DT2 et les troubles de la thyroïde (Goitre) de l'ordre de 23% .Les études de Santana en 2013 et Wang en 2019 confirme cette relation d'où ils ont montré que les patients sous traitement par la metformine ont montré une augmentation significative du risque de goitre, et que l'hyperthyroïdie et l'hypothyroïdie peuvent influencer le métabolisme de l'insuline et d'induire une résistance à l'insuline (Rong et al .,2021).

2-13 Répartition des patients selon les antécédents familiaux

L'histogramme ci-dessus représente la distribution des antécédents familiaux chez la femme et l'homme.

D'après cette répartition, nous avons relevé que plus de la moitié de la population globale ont des antécédents familiaux de diabète (67,9%), et d'HTA (48,1%) avec une prévalence respectivement similaire chez les deux sexes. La dyslipidémie est de (23,1%) avec une dominance féminine (12,7%) par rapport au sexe masculin (10,4%). La cardiopathie suivie du goitre avec des taux respectivement faible : 10,8% , 6,6%.

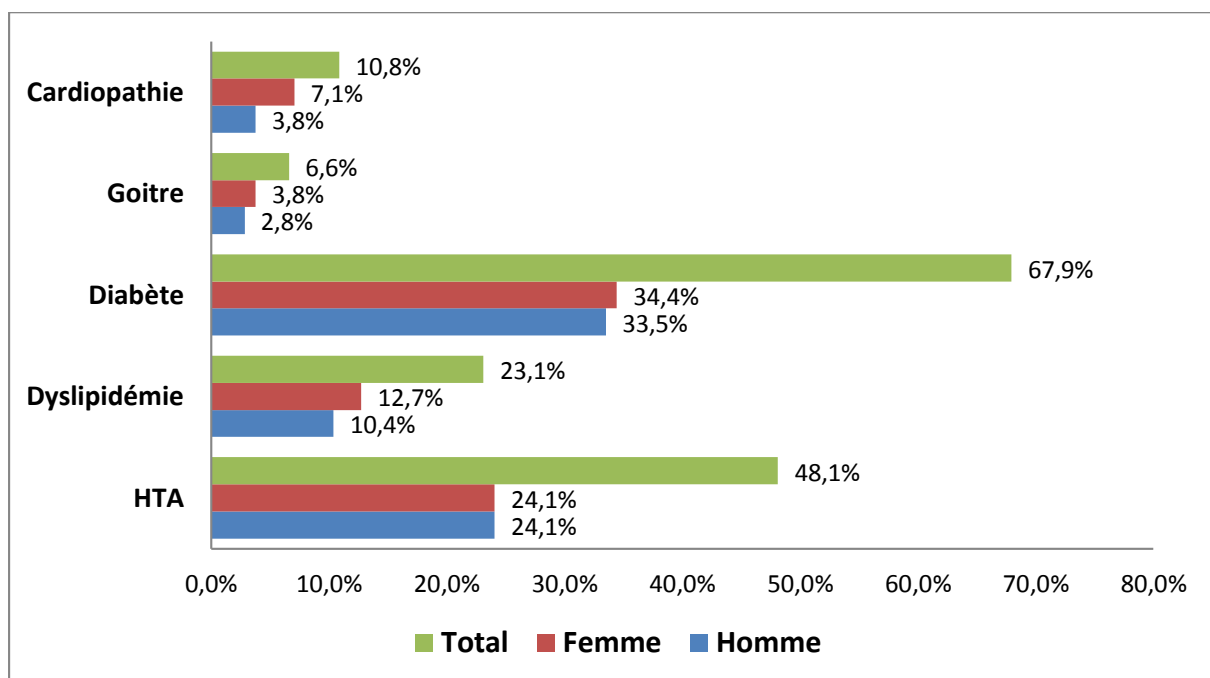


Figure N°45: Répartition des patients selon les antécédents familiaux.

Il a été observé que le diabète familial est retrouvé chez la plupart des malades rencontrés lors de notre enquête, 67,9 % ont des antécédents familiaux de diabète, 48,1% ont des antécédents familiaux de HTA, comme il est rapporté par l'étude de Ismail en 2021 qui a signalé que les antécédents familiaux sont fortement liées à l'incidence du diabète type 2.

D'autres études notamment celle de Wilmot en 2014 et celle de Barbara en 2002 ont discuté cette présente relation d'où ils ont montré que les facteurs de risque génétiques, environnementaux et métaboliques sont interdépendants et contribuent au développement du diabète sucré de type 2, ainsi une forte histoire familiale de diabète sucré, l'âge, l'obésité et l'inactivité physique identifient les personnes les plus à risque. Bien que les facteurs de développement précoces (tels que les expositions intra-utérines) jouent également un rôle dans la susceptibilité au diabète type 2 plus tard dans la vie (Zheng ., 2017).

Conclusion

Conclusion

Conclusion

Au cours des trois dernières décennies, le diabète type 2 et ses complications ont atteint des niveaux épidémiques, en particulier dans les pays en développement et en voie de développement. Le DT2 est une crise mondiale qui menace la santé et l'économie du monde. Son étiologie est complexe et est associée à de nombreux facteurs de risques réversibles tels que l'alimentation, l'activité physique et le tabagisme, et des facteurs irréversibles l'âge et la génétique.

Cette étude, consistait à décrire le profil clinique des patients diabétiques type 2 issus de la région de Tizi-Ouzou, voir les antécédents familiaux et personnels, les complications développées et l'état du diabète, ainsi que, de diagnostiquer l'atteinte de certains organes, notamment, les reins, le foie et le cœur, grâce, à l'analyse de marqueurs biologiques (bilan lipidique...).

D'après l'analyse des résultats nous concluons que :

- l'âge moyen est de 60 ans dont le sexe féminin est prédominant avec 54%, ce qui a été expliqué par la grande tendance de l'obésité et de l'inactivité physique chez les femmes ;
- À partir de l'âge de 40 ans, le diabète marque un taux élevé où la ménopause et le vieillissement joue un rôle important ;
- la majorité des patients présentent un état diabétique non équilibré ce qui met en relief les taux d'HbA1C élevé (77%) ;
- Cette perturbation a été associée à l'apparition de plusieurs complications, notamment, la rétinopathie, néphropathie, pied diabétique, cardiopathie et l'anémie ;
- L'apparition de ces complications à un stade plus précoce de (1 à 7 ans) a été liée aux attitudes négatives de certains sujets diabétiques comme, le contrôle non strict de leurs maladies, l'alimentation malsaine, et l'obésité ;
- Le diabète type 2 est associé en général à l'historique familial des patients, dont les antécédents du diabète, d'HTA, et de la dyslipidémie ont été retrouvés chez ces sujets.

Conclusion

Un nombre croissant des preuves issues de vastes études observationnelles indiquent que de nombreux cas de diabète type 2 pourraient être évités en maintenant un poids corporel normal, en mettant l'accent sur le maintien de l'équilibre énergétique, en pratiquant une activité physique régulière et en adoptant une alimentation saine. Ainsi des soins médicaux continus avec une stratégie multifactorielle de réduction des risques basés sur le contrôle de la glycémie et d'HbA1c sont nécessaires pour la bonne gestion du diabète type 2.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUE

- **ABESSOLO O.F., BEKALE S., JOSE F., MOUTSINGA F ., MILAMA N.E.(2012).** Profil lipidique, cinétique d'apparition des diènes conjugués et activité paraoxonase-1 chez le diabétique de type 2. *Int. J. Biol.Chem. Sci.* 6(2): 572-581.
- **Aikaeli F., Njim T., Gissing S., Moyo F., Alam U., Mfinanga S.G., et al.(2022).** Prevalence of microvascular and macrovascular complications of diabetes in newly diagnosed type 2 diabetes in lowand-middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLOS Glob Public Health* 2(6): e0000599.
- **AJ Scheen. (2005).** Diabetes mellitus in the elderly: insulin resistance and/or impaired insulin secretion?. Vol.31 Spec No 2, pp. 5S27-5S34.
- **Albrechtsen N.J., Kuhre R.E, Pedersen J., Knop F ., Holst J.(2016).** The biology of glucagon and the consequences of hyperglucagonemia ,10(11), 1141–1151. ISSN 1752-0363.
- **AIDallal S.M., Jena N. (2018).** Prevalence of Anemia in Type 2 Diabetic Patients. *J Hematol.* 2018 May;7(2):57-61.
- **Al-Khawlani Y., Atef Z.A., Al-Ans A.(2010).** Macrovascular complications and their associated risk factors in type 2 diabetic patients in Sana'a city,vol 16 ,No 8.
- **Alqudah A ., Qnais EY., Wedyan M A., Altaber S .,Abudalo R.,Gammoh O.,Alkhateeb H., Bataineh S., Athamneh R Y., Oqal M ., et al.(2023).** New Treatment for Type 2 Diabetes Mellitus Using a Novel Bipyrazole Compound. *Cells*, 12, 267.
- **Al-Saleh Y ., SabicoS .,Al-Furqani A .,Jayyousi A .,Alromaihi D .,Ba-Essa E., Alawadi F., Alkaabi J., Hassanein M ., Al-Sifri S ., Saleh S.,Alessa T .,Al-Daghri NM.(2021).**Sulfonylureas in the Current Practice of Type 2 Diabetes Management: Are They All the Same? Consensus from the Gulf Cooperation Council (GCC) Countries Advisory Board on Sulfonylureas ,12:2115–2132.
- **Amichi L., Andronikof M. (2015).**Coma hypersmolaire. Services d'Urgences adultes, GHU-Paris Sud, Hôpital AntoineBéclère, 157, rue de la Porte de Trivaux, 92140 Clam.
- **Andrade C.S., Ribeiro G.S., Santos C.A.S.T., Neves R.C.S., Moreira E.D .Jr.(2017).** Factors associated with high levels of glycated haemoglobin in patients with type 1 diabetes: a multicentre study in Brazil. *BMJ Open* ;7(12):e018094.
- **ANDRÉ J., SCHEEN. (2019).** Combinaison « inhibiteur des SGLT2– agoniste des récepteurs du GLP-1 » pour traiter le diabète de type 2. *Revue Médicale Suisse*; 15 :

1436-41 .

- **Andreadi A., Muscoli S., Tajmir R., Meloni M., Muscoli C., Ilari S., Mollace V., Della Morte D., Bellia A., Di Daniele N., et al. (2023).** Recent Pharmacological Options in Type 2 Diabetes and Synergic Mechanism in Cardiovascular Disease.*Int. J. Mol.Sci*, 24, 1646.
- **Andreelli F., Girard J. (2009).** Régulation de l'homéostasie glucidique.Traité de Diabétologie (tome1), chapter (2), Métabolisme énergétique et physiologie In Grimaldi, A. *Flammarion Médecine Science*, pages 22–40.
- **Ansari P., Tabasumma N., Snigdha N., Siam N., Panduru R., Azam S., HannanJ ., Yasser H.(2022).**Rétinopathie diabétique : un aperçu des mécanismes, de la physiopathologie et de la pharmacothérapie,3(1), 159-175.
- **Arneth B., Arneth R., Shams M.(2019).** Metabolomics of Type 1 and Type 2 Diabetes .*Int. J. Mol. Sci.*(20), 2467.
- **Arora A., Sehgal A.B., Sharna N.,Chigurupati S.,Kaur R.,Bhatia S.,Al-harrasi A.,De la cruz V.C.,Bungau.(2021).** Free fatty acid receptor 1 : aray of hope inth etherapy of type 2 diabetes mellitus .*Inflammopharmacology*.India ,29:1625–1639.
- **Arsène K.T., Richie K.K., Jacques M.M.J.,Glauber M.K .,Rachel M.K., Zet K L.,Albert L.O. (2015)** .Evaluation de l'état anémique des diabétiques de type 2, cas de la ville de lubumbashi.*LA TUNISIE MEDICALE* ; Vol 93 (11).
- **Ayed S., Boughuerba A., Barchazs J., Boukari M., Goldgran-Toledano D., Bornstain C.,Vincent F .(2015).** les Pièges de l'acétoacédose diabétique. *SRLF et Lavoisière SAS*.
- **(Anonym.,2022).**Diagnosis and classification of diabete mellitus. standards of Medical. Care in Diabetes. *American Diabetes Association* .Volume 45 S17- S38.
- **(Anonym.,2021).**Classification and Diagnosis ofDiabetes.Standards of MedicalCare in Diabetesd ;44(Suppl. 1):S15–S33.
- **Bamanikar S.A .,Bamanikar A.A., Arpora Un (2016)** . Etude de l'urée sérique et de la créatinine chez des patients diabétiques et non diabétiques dans un hôpital d'enseignement tertiaire *JMR2*(1) : 12-15.
- **Barquissau V., Morio Ba.(2011).**Nutrition clinique et métabolisme :Revue générale Physiopathologie de l'insulinorésistance dans le muscle squelettique et implication des fonctions mitochondriales.*Unité de nutrition humaine*,.(2) ; 114–130.

- **BASHIR S., OSMAN O., ZAKR M., ABOONQ M., MIRDAD M., KHALIL K., MORSY M.(2022)** .Acacia senegal inhibits diabetic nephropathy ultrastructure alteration and renal biomarkers changes in rats. *Int. J. Morphol.*, 40(3):808-816.
- **Beaugerie L., Sokol H.(2014)**. Les fondamentaux de la pathologie digestive. *Elsevier Masson* ,(1):262.
- **Belhadj M., Arbouche Z., Brouri M., Malek R., Semrouni M., Zekri S., Nadir D., Abrouk S.(2019)**. BAROMÈTRE Algérie : enquête nationale sur la prise en charge des personnes diabétiques.
- **Ben Abbes I.(2013)**. Développement d'un nouveau modèle dédié à la commande du métabolisme glucidique appliqué aux patients diabétiques de type 1". Thèse de doctorat de supélec.
- **Bernard C., Zuana D.O., Ktorza A.(2013)**. Diabète: approches thérapeutiques émergentes Interaction entre facteurs d'environnement et fonds génétique dans le diabète de type 2. L'apport des modèles animaux. Division de recherche sur les maladies métaboliques, n° 8-9, vol. 29 : 791-9.
- **Bilkan C.B (2017)**. Différences entre les sexes dans les complications micro- et macro-vasculaires du diabète sucré *Sciences cliniques* ;131 833–846.
- **Bilous R., FRCP., Donnelly R., PHD., FRCP., FRACP.(2014)**. Handbook of Diabetes, 4e édition, extrait n° 4 : Physiologie normale de la sécrétion et de l'action de l'insuline.
- **BOITARD C.(2020)**. Diabetes & Metabolism, a bimonthly publication, is the official journal of the French Society of Diabetes (SFD), p. 33-38, vol 28, N° 6-sup.
- **Bonnefond.(2011)**. Etude génétique du contrôle glycémique. *Médecine humaine et pathologie*.
- **Bonnet F. (2013)**. Diabète type 2: données épidémiologique et physiologique, critères diagnostique .Diabète ; ce que le cardiologue doit savoir. *Réalité cardiologie* .vol 296 ,(1).
- **Brathel A., Joost h.(2008)**. Insulin Receptor. *Encyclopedia of Molecular Pharmacology*, pp 632-636.
- **Bril V., Breiner A., Bruce A., Perkins., Zochodne D.(2018)**. Lignes directrices de pratique clinique 2018 : Neuropathie Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada. *Can J Diabetes* 42 ; S217–S2214.

- **Bruinsma A.H., Waard D.F. (1959).** Oestrogenic activity at menopausal age in women with diabetes mellitus (diabete gras). *European Journal of Endocrinology*, XXXII(II), 233–242.
- **Busui P.R., Ang L., Boulton A., Eva L., Feldman M.D, Robin L., Marcus P.T., Stout M.K., Singleton R., Ziegler D.(2022).** Diagnosis and Treatment of Painful ; Diabetes Peripheral Neuropathy . *American Diabetes Association*.
- **Buyschaert M.(2008).**The antihyperglycemic therapy of type 2 diabetes takes account of the cardiovascular risk ; review of the American Diabetes Association guidelines New guidelines for the treatment of type 2 diabetes ,278-279.
- **Calop J., Limat S., Frnandez C.(2008).** pharmacie clinique et thérapeutique , 3ème Ed. Masson, Elsevier Masson, Paris. pp.417-427.
- **Cambra K., Galbete A., Forga L., et al.(2016).** Sex and age differences in the achievement of control targets in patients with type 2 diabetes: results from a population-based study in a South European region. *BMC Fam Pract* **17**, 144.
- **Campbell R.C., Gilbert R.E., Leiter L.A .,Larochelle P.,Tobe S.,Ward R.,Morris D.,Tsuyuki R.T.,HarrisS.B.(2011).**L'hypertension chez les diabétiques de type 2. *Can Fam Physician*.57(9).
- **Cantley J., Ashcroft FM.(2015).** Q&A: insulin secretion and type 2 diabetes: why do β -cells fail? *BMC Biology* 13:33.
- **Capeau J.(2003).** Voies de signalisation de l'insuline: mécanismes affectés dans l'insulino-résistance. *M/S : Médecine Sciences*, 19(8-9), 834–839.7.
- **Cardoso C.R.L., Leite N.C.,Moram C.B.M et SallesG.F.(2018)** .Variabilité glycémique à long terme d'une visite à l'autre en tant que facteur prédictif des complications micro- et macrovasculaires chez les patients atteints de diabète de type 2.Brésil. *Diabétol cardiovasculaire*,17:33.
- **Catalifaud C.(2018).**Diabète de type 2 :le role protecteur des oestrogènes passe par la régulation de l'hormone GLP-1.*Diabétologie-endocrinologie*.
- **Chang L ., Chiang SH., Saltiel., A.R.(2004).** Insulin signaling and the regulation of glucose transport. *Life Sciences Institute* 48109-2216, 10, pp. 65-71.
- **Chen T.S., Bourron O.,Hajduch E.(2020).** Céramides, acteurs cruciaux dans le développement de l'insulinorésistance et du diabète de type 2, *Diabétologie et Maladies Métaboliques*, n° 5, vol.36 : 497-503.
- **Chong J .,Cornell W.(2020).** Accident vasculaire cérébral ischémique. *Medical*

College revue

- **Ciarambino T., Crispino P., Gaetano L., Mastrolorenzo E., Para O., Giordano M. (2022).** Influence of Gender in Diabetes Mellitus and Its Complications. review international journal, *Molecular Sciences*.(23),8850.
- **Claessens J. (2021).** Le diabète de type 2 et les polluants chimiques de l'environnement à effet. *Rev Med Liege* ; 76: 2: 105-110, 06, page 3.
- **Cloix L., et al. (2014).** Activité physique à domicile, pendant les loisirs, dans les transports et au travail chez des adultes français atteints de diabète de type 2 : l'étude ENTRED sur l'activité physique. *Diabetes Metab*.
- **Concepción C .B., Cortez Y.A.F., Bonilla M.I.B., Bello J.M. M., Rojo M.E. (2023).** Insulin: A connection between pancreatic β cells and the hypothalamus. Molecular and Genomic Biology Laboratory, Faculty of Chemical-Biological Sciences, Autonomous. *World Journal of Diabetes*. ISSN 1948-9358, 14(2) : 76-91.
- **Costello R.A., Nicolas S., Shivkumar A. (2023).** Sulfonylureas. *Treasure Island*.
- **Danja J., Hartogh D., Vlacheski F., Tsiani E. (2023).** Muscle Cell Insulin Resistance Is Attenuated by Rosmarinic Acid: Elucidating the Mechanisms Involved. *Int. J. Mol. Sci.*(24), 5094.
- **Dansinger M, (2023).** Type 2 Diabetes. *Medically Reviewed*.
- **Daziano G. (2021).** Rôle du propeptide de la sortiline et de ses dérivés dans les mécanismes de survie de la cellule bêta pancréatique. *Biologie cellulaire*.
- **De Block C., Bailey C., Wysham C., Hemmingway A., Allen S E., Peleshok J. (2023).** Tirzepatide for the treatment of adults with type 2 diabetes: An endocrine perspective. *Diabetes Obes Metab* ; 25:3–17.
- **Debbab L. (2021).** Le diabète de type 2 à l'île de la Réunion ; un enjeu majeur de santé publique. *Sciences pharmaceutiques*. 2021. ffdumas-03164732.
- **Demir., Nawroth P., Herzig S., Üstünel B.E. (2021).** Emerging Targets in Type 2 Diabetes and Diabetic Complications *Sevgican*.8(18).
- **Dimitriadis G., Boutati E., Sotirios A., Raptis. (2005).** Une approche génétique et moléculaire ; L'hypothèse de la lipotoxicité et de la glucotoxicité dans le syndrome métabolique et le diabète de type 2, pages 271-282.
- **Drouin P. et al. (1999).** Diagnostic et classification du Diabète sucré Les nouveaux critères. Article scientifique. *Diabetes et Metabolisme* .Paris ,25,72-83.
- **Dublin. (2023).** Globe newswire .Le rapport « France Diabetes Market, Size, Forecast

2023-2028, By Insulin Pump, CGM, Self-Monitoring Blood Device and Company Analysis ».

- **Dupasquier E.(1955).** Historique du diabète .*Bulletin de la Société Fribourgeoise des Sciences Naturelles* ,45.
- **Durlach V., Vergès B., Al-Salameh A., Bahougne T.,Benzerouk F., Berlin I., Clair C., Mansourati J., Rouland A., Vannobel S.G., Gaudy I., Thomas D., Thuillier P., Phirmis L.,Chaumeil C., Tramunt B., Le Faou A.(2022).**Tabagisme et diabète : le temps de l'action // smoking and diabetes: time for action.
- **Emile D. (1955).** Contributions à l'étude de la théorie du diabète.Bulletin de la société fribou. *Rgeoise des sciences Naturelles*, vol 45, pp 9-70.
- **Emmanuelle MS., Emmaneul M.(2019).**Conduite à tenir devant le dépistage de plaque d'athérome à l'écho-doppler vasculaire .*Cardiologie pratique*.
- **Erika F., Brutsaert. (2022)** .Complications du diabète sucré. *New York Medical College*.
- **Feldman E., Callaghan B., Busui R.P et al.(2019).** Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*, 5, 41.
- **Fellner C.(2016).** Novel Treatments Target Type-2 Diabetes .A peer-reviewed journal for managed care and hospital formulary management; 41(10): 650–653.
- **Finan B., Megan E., Capozzi.,Jonathan E., Campbell.(2020).** Repositioning Glucagon Action in the Physiology and Pharmacology of Diabetes Diabetes.*Division of Endocrinology* ;(69):532–541.
- **Fischer K L., Jaffredo M., Lang J., Raoux M.(2021).** Cellules α et β du pancréas : Meilleures ennemies ou partenaires pour la vie? 37 (8-9), pp.752-758.
- **Flegel K (2009).** La maîtrise des complications du diabète: une question de sucre. *CMAJ*. 181(6-7):E106–7. French.
- **Foufelle F.,Ferré P.(2001).** Régulation du métabolisme glucidique par l'insuline : rôle du facteur de transcription SREBP-1c dans les effets transcriptionnels hépatiques de l'hormone .*Journal de la Société de Biologie*, 195 (3), 243-248.
- **Frank M., Sacks M.D.,Michel P .(2013).**Association entre les triglycérides plasmatiques et la haute densité Cholestérol lipoprotéique et maladie rénale microvasculaire et rétinopathie dans le diabète sucré de type 2.
- **Galsgaard K.D., Pedersen J.,Knop F.K., Holst J., Nicolai J.,Albrechtsen W. (2019).**Glucagon Receptor Signaling and Lipid Metabolism .*Biomedical*

Sciences. Volume 10.

- **Garcia G.U., Vicente B.A., Jebari S., Sebal L.A., Siddiqi H., Uribe K.B., Ostolaza H., Martín C.(2023).**Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.*;21(17):6275.
- **Gariani K., Traub H.I .(2009).** Diabète de type 1 ou 2? ou autre?. *Revue Médicale Suisse* .(5) : 1248-53 .
- **Gassassa Z., Smith D., Finer S., Gallo V. (2017).**Association entre urbanisation et diabète type 2 : une étude écologique. *BMJ Global Health*.23;2(4):e000473. doi: 10.1136/bmjgh-2017-000473.
- **Girard J.(2003).**Rôle des acides gras libres dans la sécrétion et l'action de l'insuline : mécanismes de la lipotoxicité.Inserm, 19,Number **8-9**:827-833.
- **Girard J.(2006).** Physiopathologie du diabète de type 2 : Roles respectifs de l'insulinorésistance et du déficit en insuline.
- **Girerd X.C.,Hansel B.D.(2006).**Prévention du diabète de l'hypertendue.*Réalités Cardiologique*.N°214.
- **Goyal R ., Jalal I .(2023).** Type 2 Diabetes. Lady Hardinge Medical College, New Delhi, India.*Treasure Island (FL)*.
- **GoyalR., Jialal I.(2022)** .Diabetes Mellitus Type 2 .
- **Guénard H.(2001).** Glandes endocrines .Paris : Pradel . *In : Physiologie humaine*;p .466-72 .
- **Gupta A .(2022).** Understanding Insulin and Insulin Resistance. Département de physiologie et de biochimie ; Chapitre 3 - Biosynthèse de l'insuline. Pages 71-133.
- **Habegger K., Kristy M.. Heppner.,Geary N., Timothy J., Bartness., Marchi R .,Tschöp M.H.(2010).** The metabolic actions of glucagon revisited.*Nat Rev Endocrinol* . ; 6(12): 689–697.
- **Hackett R., Steptoe A.(2017)** . Type 2 diabetes mellitus and psychological stress : a modifiable risk factor. *Nat Rev Endocrinol* 13, 547–560.
- **Henrin D., DELLUC G., DELLUC B.. ROQUES M.(2003).** La nutrition préhistorique. *In Bulletin de la société préhistorique française*, Tome 92, (3),1995 .pp.280-281.
- **Höskuldsdóttir G., Franzén S., Olofsson E.K., Eliasson B .(2022).** Risk trajectories of complications in over one thousand newly diagnosed individuals with type 2

diabetes .*Scientific Reports* ,12:11784.

- (Anonym.,2023).http://s2.emonsite.com/2010/02/27/06/resize_550_550/Insuline111.gif .2023 à 12h .
- **Huang D., Refaat M., Mohammedi K.,Jayyousi A.,Suwaidi J., Khalil C.A.(2017).** Review Article Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *BioMed Research International* , p(9).
- **Idelman S., Verdetti J.(2000).** Endocrinologie et communications cellulaires, éditions *EDP Sciences*.
- **Immunol D., Corcos N., Culina S., Deligne C., Lavaud C., You S., Mallone R.(2021).** Tolérance et Régulation Immunologiques ; Oral Fc-Coupled Preproinsulin Achieves Systemic and Thymic Delivery Through the Neonatal Fc Receptor and Partially Delays Autoimmune Diabetes,volume 12.
- **Janah L ., Kjeldsen S., Galsgaard K.D .,Sørensen W.M ., Stojanovska E., Pedersen J.,Knop F., Holst J.,Nicolai.(2019).** Review Glucagon Receptor Signaling and Glucagon Resistanc. *International Journal of Molecular Sciences*; (20), 3314.
- **Jiang S., Fang J., Li W.(2023).**Protein restriction for diabetic kidney disease. *Database of Systematic Reviews* .Issue 1,p(2).
- **Kamil S ., Thomas S.G .,Sehested ., Carlson N., Houliind K ., Jens F., Bang C.N., Dominguez H., Christian T ., Pedersen ., Gunnar H.(2019) .** Diabetes and risk of peripheral artery disease in patients undergoing first-time coronary angiography between 2000 and 2012 – a nationwide study .*BMC Cardiovascular Disorders*,19:234 .
- **Kammoun F ., Anoun J.,HssinB.I., Bouguila E., Karmani M., Ben Fredj I., Mzabi A., Laouani C.(2023).** Impact de la neuropathie diabétique sur la qualité de vie des patients âgés .*Annales d'Endocrinologie*. Volume 84, Issue 1, Page 202 PB-318.
- **Kasimova T., Ismailov S I., Nasirova H K., Narimova G Zh.(2023).**Treatment of Type 2 dm with new class drugs: I DPP-4, A GLP-1, AND SGLT-2 .*Science and innovation international scientific journal*,volume 2, ISSUE 1: 8.2 , 2181-3337.
- **Kaufman R.J.(2011).** Beta-Cell Failure, Stress, and Type 2 Diabetes.*CAN Engl, J Med*, 365, 1931– 1933.
- **Ke C et al .(2019).**Excess Burden of mental ilnes and Hospitalization in Young-Onest Type 2Diabetes :APopulation-Based Cohort Study.*Ann Intern Med*.5,170(3) :145-154.

- **Kelly A., Davies B., Victoria S., Sprung., Juliette A., Norman A., Thompson A., Katie L., Mitchell C., Jason C., Halford A., Jo A., Harrold P., John P.H., Wilding J., Graham J., Kemp J., Daniel J., Cuthbertson. (2018).** Short-term decreased physical activity with increased sedentary behaviour causes metabolic derangements and altered body composition: effects in individuals with and without a first-degree relative with type 2 diabetes. *61:1282–1294.*
- **Klein M.(2009).** Relation entre le diabète sucré de type II et l'amyloïdose chez le chat.Thèse d'état en vitrine. Univ de toulouse, France.17-88.
- **Kulina G.R., Ray F.,E J.(2016).**The role of Glucagon in the Pathophysiology and Management of Doiabete .*National Clinical Research Center for Metabolic Diseases, 22,612-621.*
- **La Sala L ., Pontiroli A.E.(2023).** New Fast Acting Glucagon for Recovery from Hypoglycemia, a Life-Threatening Situation: Nasal Powder and Injected Stable Solutions. *Int. J. Mol. Sci, 24, 5625.*
- **Lafitte M. (2012).** Adénocarcinome canalaire pancréatique mécanisme moléculaire et approche thérapeutique. Thèse de doctorat ; génétique. Bordeaux. Université Bordeaux Segalen, 220.
- **Lang J .(2017).** The user has requested enhancement of the downloaded. Étiologie et physiopathologie du diabète de type 2 *Endocrinologie - Nutrition :10-366-D-10.*
- **Larger E., Brière M., Pachéco A., Heymann A.L.,Paul M.,Tiercelin C., Laforgue D.D.(2021).** Anémie et diabète.France. *Médecine des Maladies Métaboliques.*Volume 15, Issue 6, Pages 612-618 .
- **Larger E.,Paul M .,Heyman A.L.(2021).** Les nouvelles thérapeutiques du diabète .*Elsevier.*
- **Laxar N.,Brownj.,Pattison H.,Barnet A.H .,Bailey J.C.,Bellay S .(2017).** Diabète type 2 chez les adolescents et les jeunes adultes. *Lancet Diabetes Endocrinol ;6(1):69-80.*
- **Lee C.Y ., Choi H., Parc E.J., Nguyễn L.T T., Maeng H.J. , Lee K.M., juin H.S., Shin D.(2021).**Synthèse et anti-activité diabétique de nouveaux biphényl-sulfonamides comme antagonistes des récepteurs du glucagon .*Chem Biol Drug Des.*2021;98:733–750.
- **Lee S.H., Park S.Y .,Choi C.H .(2022).**Insulin Resistance: From Mechanisms to

Therapeutic Strategies . *Diabetes Metab J* ;46:15-37.

- **Ley S., Hivert M., James B., Meigs., Frank B et al.(2015).** Risk factors for type 2 diabetes. *DIABETES IN AMERICA*, 3rd Edition.
- **Li M.,Chi X.,Wang Y.,Setrerrahmane S.,Xie W.,Xu H.(2022).**Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. *REVIEW ARTICLE OPEN*.
- **Li W., Peng Y.F.(2023).** Advances in microfluidic chips based on islet hormone-sensing techniques..*World J Diabetes* ; 14(1): 17-2.
- **Li W., Chi X., Wang Y., Setrerrahmane S., Xie W., Xu H.(2022).**Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic.
- **Lidsky D., Malacarne S., Mavromati M.,Ballan B.K.,Philippe J.(2014)** .Service d'endocrinologie, diabétologie et nutrition .*Rev Med Suisse*, 41213 (Vol.0), p. 36–40.
- **Lin W.R., Liu K.H., Ling T.C., Wang M.C., Lin W.H.(2023).**Rôle des agents antidiabétiques chez les patients diabétiques de type 2 atteints d'insuffisance rénale chronique, Division de néphrologie. *World J Diabetes* ; 14(4): 352-363.
- **Lionel H., Opie.(2014).**Pathobiologie cellulaire et moléculaire des maladies cardiovasculaires ; Chapitre 2 - Métabolisme cardiaque dans la santé et la maladie, pages 23-36.
- **Lipsombe L., Booth G., Butalia S., Dasgupta K., et al.(2018).** Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Appendix 2 Etiologic Classification of Diabetes Mellitus. *Can J Diabetes* ; 42 (S1): S308.
- **Lliya I.A., Mohammed B., Akuyam S.A.,Nok A.J.,Bauchi Z.M., Tanko M.,Timbuak J.A.,Yusuf B .(2016).** Mécanismes moléculaires de la ségnalisation de l'insuline. *J Med*, tome : 3,(1), page : 3-7.

- **Lönnrot M., Korpela K., Knip M., et al.(2000).** Enterovirus infection as a risk factor for beta-cell autoimmunity in a prospectively observed birth cohort: the Finnish Diabetes Prediction and Prevention Study. *Diabetes* ;49:1314-8. **Lytrivi M., Castell A.L., Poitout V., Cnop M.(2020).** Connaissances récentes sur les mécanismes de la lipo- et glucolipotoxicité des cellules β dans le diabète de type 2 .*J Mol Biol* ; 432(5) : 1514-1534.
- **Lytrivi M., Castell A.L., Poitout V., Cnop M.(2020).**Connaissances récentes sur les mécanismes de la lipo- et glucolipotoxicité des cellules β dans le diabète de type 2.*J Mol Biol* ; 432(5) : 1514-1534.
- **Marrano N., Biondi G., Borrelli A., Rella M., Zambetta T., Di Gioia L., Caporusso M., Logroscino G., Perrini S, Giorgino F, Natalicchio A .(2023).** Diabète de type 2 et maladie d'Alzheimer : le rôle émergent de la lipotoxicité cellulaire.*Biomolécules* ; 13(1): 183.
- **Max C., Petersen., Gerald I., Shulman.(2023).**Mechanisms of insulin action and insulin resistance.*The American Physiological Society* , 98(4): 2133–2223.
- **Mehta S.(2022).**Rétinopathie diabétique:Vitreoretinal Diseases and Surgery Service. Metabolic Syndrome and Obesity: *Targets and Therapy Diabetes*,:14 3567–3602.
- **Michael J., MacDonald., Leonard A., Fahien.(2000).** "Glutamate is not a messenger in insulin secretion."Childrens Diabetes Center and . *J Biol Chem* 275: 34025-7.
- **Mizuno A., Lolachi S., Pernet L. (2017).**Acidocétose euglycémique ;une complication des inhibiteurs du SGLT2.*Rev Med Suisse* ; 13 : 1164-7.
- **MONNIER L. (2014).** Diabétologie. France : *Elsevier Masson S.A.S.*
- **Mosbah H., Andreelli F.(2012).** Physiologie de la sécrétion d'insuline: Physiology of insulin secretion. *Médecine des Maladies Métaboliques*. Volume 6, Issue 3, Pages 215–219.
- **Müller D.(2016).** Conséquences traductionnelles de la perte de 4E-BP1 dans l'adénocarcinome pancréatique. Thèse de doctorat ; Cancérologie. Toulouse. Université Toulouse 3 Paul Sabatier, 222.
- **MustafaO G., Haq M., DashoraU., Castro E., Dhatariya K .(2023).** The Management of Hyperosmolar Hyperglycaemic State (HHS) in Adults ; An updated

guideline from the Joint British. *Care Group* ;40(3):e15005. (Scott A.,2022.)

- **Nicodème E.,Paulin M.N., Zingg I., Uçkay S.,Malacarne D., Suva .(2015)** .Pied diabétique infecté: du diagnostic à la prise en charge J.-D. *Rev Med Suisse* ; 11 : 1238-41.
- **O'Brien F.(2021)**. Néphropathie diabétique.MD, Washington University in St.
- **Orban J.,Ichai C.(2008)**.Complications métaboliques aiguës du diabète Acute metabolic complications of diabetes mellitus ; *Réanimation médicochirurgicale*, 1624-0693.
- **Padh S ., Nayak A.K.,Behera A.(2020)**. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics.*Technology Business Incubator* ; 131.110708.
- **Perlemuter L., Colline G. (2003)** .Diabète et maladies métaboliques, 3 ème édition p4 , Masson, Paris.
- **Perlemuter L.,Colline G.,Sélam J.L.(2000)**. Diabète et maladies métaboliques, 3 ème édition p4, Masson,Paris 1987-2000.
- **Perlumeur L., Perlemuter G.(2010)**. Cycle de la vie et grandes fonctions .Edition *Elsevier Masson* .Paris : 342p.
- **Petersen M.C., Shulman G.(2023)**.Mechanisms of insulin action and insulin resistance .*Physiol Rev*.98: 2133–2223.
- **Philippe P.(2019)**.Un diabète de type 2 ayant démarré avant 40ans expose à un risque plus élevé de pathologie Psychiatriques.
- **Pierre P.F., Marie C .(2005)**. Action et sécrétion de l'insuline Double jeu pour les canaux potassiques.M/S , n° 8-9, vol. 21.
- **Pradeepa R .,Mohan V.(2021)**.Epidemiology of type 2 diabetes in India.*Indian J Ophthalmol*; 69(11): 2932–2938.
- **Primavera R .,Kevadiya B.D., Swaminathan G., Wilson R.J.,Pascale A.D.,Decuzzi P.,Thakor A.S.(2020)** .Review Emerging Nano- and Micro-Technologies Used in the Treatment of Type-1 Diabetes .*Nanomaterials* 2020, 10, 789.
- **Primavera R., Kevadiya BD.,Swaminathan G., Wilson R J., Pascale A., Paolo Decuzzi.,Thakor A S .(2020)**. Emerging Nano- and Micro-Technologies Used in the Treatment of Type-1 Diabetes Nanomaterials. *Interventional Regenerative Medicine and Imaging*,10(4), 789.
- **Procopiu M .(2005)**. Dépistage et diagnostic du diabète de type 2 .*Revue Médicale*

Suisse; 1 : 1480-4.

- **Punthakee Z., MSc., FRCPC., Goldenberg R ., FRCPC., FACE., Katz P. MD., FRCPC.(2018).** Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome.*Can J Diabetes* ; volume 42, S10–S15.
- **Questada I., Tuduri E., Ripoll C., Nadal A .(2008).** Physiology of the pancreatic alpha-cell and glucagon secretion :role in glucose homeostasis ans diabetes.*J Endocrinol* ;199 :5-19.
- **Raccah D. (2004).** Epidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. *EMC-Endocrinologie*. 1(1): 29-42.
- **Rachdaoui N.(2020)** .Review Insulin: The Friend and the Foe in the Development of Type 2 Diabetes Mellitus .
- **Rahman S MD , Hossain SK , Das S , Kundu S , Adegoke E O , RahmanA MD , Md. Abdul H, Uddin J MD , Pang MG .,2021.** Review Role of Insulin in Health and Disease..*Int. J. Mol. Sci.*(22), 6403.
- **Raquel S.,Fontana C.G.,Salvatierra G.S.,Vera A.F.,Heredia M.L.,Fontana G.B., Torres T.M.(2022).**La contribution de la signalisation Wnt aux complications vasculaires du diabète sucré de type 2.*Int. J. Mol. Sci*, 23 (13), 6995.
- **Reed J., Bain S ., Kanamarlapudi V.(2021).** Metabolic Syndrome and Obesity ; Targets and Therapy Dovepress Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity. A Review of Current Trends with Type 2 Diabetes Epidemiology, Aetiology, Pathogenesis.*Treatments and Future Institute of Life Science*:14 3567–3602 3567 .
- **Reed J.,Bain S., Kanamarlapudi V.(2021).**A Review of Current Trends with Type 2 Diabetes Epidemiology, Aetiology, Pathogenesis, Treatments and Future Perspectives.
- **Reisman E.B .(2020).**Le diabète de type 2 chez l'enfant et l'adolescent.
- **Rigalleau V.(2011).**Évaluer l'atteinte rénale chez un patient diabétique : microalbuminurie, créatinine. *Diabetologie pratique*.N(1).
- **Rigalleau V., Lang J., Gin H . (2010).** Etiologie et physiologie du diabète de type 2.*Rev ; Endocrino –Nut* ,n°10 -366-D-10 , EMC,3p.
- **Rigalleau., Monlun V., Foussard M., Blanco N.,Mohammedi L .(2021).** Diagnostic du diabète ; traité de médecine AKOS 2022, vol 24, (1) page 1-7.
- **Riveline J.P., Hanaire H.(2017).**Instabilité glycémique : démarche diagnostique et thérapeutique.*MCED* n°86.

- **Rix I., Larsen N.C., Bergmann N.C., Lund A and Knop F.K. (2019).**Glucagon Physiology . Denmark. *In:Endotext [Internet]*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.;
- **Rouchan A ., Virendra S A.,Pooja A C. (2022).**Cahots et bosses dans le succès de Tirzepatide en tant que premier agoniste des récepteurs GLP1 et GIP .*ISF College of Pharmacy,*
- **Ruiz J.(2013).**Hypoglycémie et traitement du diabète de type 2 Le retour à une normoglycémie n'est pas nécessairement la meilleure stratégie thérapeutique.*Rev Med Suisse*; 9 : 1182-5 .
- **Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., Unwin N., et al.(2019)** . Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation *Diabetes Atlas*, 9th edition.
- **Sala L ., Antonio E., Pontiroli.(2021).** New Fast Acting Glucagon for Recovery from Hypoglycemia, a Life-Threatening Situation: Nasal Powder and Injected Stable Solutions, *Int. J. Mol. Sci.* (22), 10643.
- **Sami W., Ansari T., Butt N.S., Hamid M.R.A.(2017).** Effect of diet on type 2 diabetes mellitus: A review. *Int J Health Sci (Qassim)*.11(2):65-71.
- **Sanabria-de la Torre R ., Fontana G .C., Salvatierra G .S., Vera A.F., Heredia M.L., Fontana G.B., Torres M.(2022)** .The Contribution of Wnt Signaling to Vascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int. J. Mol. Sci.*, 23, 6995.
- **Sanches J.M.,Zhao L.N.,Salehi A.,Wollheim C.B.,Kaldis P.(2021).**Pathophysiology of type 2 diabetes and the impact of altered metabolic interorgan crosstalk .*Federation of European Biochemical Societies*, 290,620–648.
- **Sandoval D.A., D'Alessio D.A.(2015).** Physiologie des peptides proglucagon : rôle du glucagon et du GLP-1 dans la santé et la maladie. *Rev*;95(2):513-48.
- **Santana D.M.V., O'Brien K.M., Park Y.M., Sandler D.P., Weinberg C.R .(2023).**Persistence of Risk for Type 2 Diabetes After Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2022 Apr 1;45(4):864-870.
- **Scheen A.J., Paquot N.(2012).** le diabète type 2 :voyage au cœur d'une maladie complexe .*Revue médicale de liège* 67 :5-6 :326-331.

- **Scheen A.J., Paquot N.(2018).** Inhibiteur du SGLT2 ou agoniste du récepteur du GLP-1 chez un patient diabétique de type 2 avec maladie cardiovasculaire. *RévMedSuisse* .22; 14(615):1460-1465.
- **Schlienger J.L. (2013).** Type 2 diabetes complications. France. *Presse Med*;42(5):839-48.
- **Scott I.U., Flynn H.W., Smiddy W.E. (2014).** Maladies vasculaires rétinienne : la rétinopathie diabétique: Past, Present, and Future Therapies. 2nd ed. *Ophthalmology Monographs* 14..
- **Sherwani S.I., Khan H.A., Ekhzaimy A., Masood A., Sakharkar M.K.(2016).** Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomark Insights*. 2016 Jul 3;11:95-104.
- **Shrestha S., Gyawali P., Shrestha R., Poudel B., Sigdel M., Regmi P., Shrestha M., Yadav K.B.(2008).** Urée sérique et créatinine chez les diabétiques et sujets non diabétiques. *Journal of nepal association for Medical laboratory Science*. N(1), volume 9.
- **Shukla UV., Tripathy K.(2023).** Diabetic Retinopathy. *Treasure Island (FL)*.
- **Soccorsia T., Ruiza J., Taganb D.(2017).** Aidocétose diabétique euglycémique et inhibiteurs du SGLT-2. *Swiss medical forum – forum médical* ;17(33):698–700.
- **Spada A., Philippe J. (2008).** Place de la metformine dans le traitement du diabète de type 2 .Service d'endocrinologie, diabétologie et nutrition HUG, 1211 Genève 14 *Rev Med Suisse* ; 4 : 1392-7.
- **Strader C.D., Fong T.M, Tota M.R., et al.(1994).** Structure et fonction des récepteurs couplés aux protéines G [J]. *Revue annuelle de biochimie*, 63(1): 101-132.
- **Suarez R.K.(2012).** Energie et Métabolisme .*Société physiologique Américaine*. Tome 2 ,2527.
- **Sweeting A., Wang J., Murphy H .R., Ross G.R.(2022).** Une mise à jour clinique sur le diabète sucré gestationnel. ; 43(5):763-793.
- **Taieb A., Cheikh A .B., Hasni Y., Maaroufi A., Kacem M., Chaieb M., Ach k.(2018).** Study of acute inaugural ketosis-prone diabetes in a Hospital in Central Eastern Tunisian. Tunisie .*Pan African Medical Journal – ISSN*.(31):134.1937- 8688 .

- **Tenenbaum M., Bonnefond A., Froguel P., Abderrahmani A.(2018).** Physiopathologie du diabète, *Revue francophone des laboratoires*, 504, 26-32.
- **Tesauro M., Mazzotta F A. (2020).** Transplantation, bio-ingénierie et régénération du pancréas endocrinien. Chapitre 3 - Physiopathologie du diabète, volume 1 , Pages 37-47 .
- **Thébaud JF., Namur A., Phirmis L., Atta D., Durlach V., Gautier JF., Chaumeil C., Roux B.(2023).** Diabète et tabagisme : la Fédération française des diabétiques met en lumière ce facteur de risque méconnu Diabetes and smoking. *Médecine des Maladies Métaboliques*, volume 17, Issue 2, Pages 141-146.
- **Thrasher J. (2017).** Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes Mellitus ; Available Therapies. *The American Journal of Cardiology*, vol. 120, Issue 1S.
- **Timar B., Timar R., Gaită L., Oancea C., Levai C., Lungeau D . (2016) .** The impact of Diabetic Neuropathy on Balance and on the Risk of Falls in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus : A Cross-Sectional Study . *PLoS ONE* 11(4) : e0154654.
- **Timsit J., Martin C M., Laforgue D.D., Chantelot C.B.(2016).** À la recherche du diabète de maturité chez les jeunes (MODY) : quand et pour quoi faire ?. *Diabète Can J*;40(5):455-461.
- **Tokarz V .L., Mac Donald P. E., Klip A. (2018).** The cell biology of systemic insulin function. Cell Biology Program, The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada. Vol 217,(7), : 2273–2289.
- **Tomic D., Jonathan E., Shaw and Dianna J.(2022).** The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus Magliano. *Endocrinology*, volume 18 ,525.
- **Tsimihodimos V., Gonzalez-Villalpando C., Meigs J.B., Ferrannini E.(2018).** Hypertension and Diabetes Mellitus: Coprediction and Time Trajectories. *Hypertension* ;71(3):422-428.
- **Unnati V., Shukla U.V., Tripathy K.(2023).** Diabetic Retinopathy.
- **Vanherwegen A.S., Lauwers P., Lavens A., Doggen K., Dirinck E.(2023).** Initiative for Quality Improvement and Epidemiology in multidisciplinary Diabetic Foot Clinics (IQED-Foot) Study Group. Sex differences in diabetic foot ulcer severity and outcome in Belgium. *PLoS One*.16;18(2):e0281886.
- **Vaulont S., Cognet V.M., Kahn A.(2000).** Glucose Regulation of Gene Transcription. *Institut INSERM*. Vol. 275, No. 41, pp. 31555–31558.

- **Verge D.(2004).** Insulinothérapie Nouvelles molécules et voies d'administration. *International Medical Manager*.(11) ,vol 20.
- **Vergès B.(2019).**Physiopathologie de la dyslipidémie du diabète de type 2 :nouvelles perspectives .*Médecine des maladies Métaboliques*, volume 13,Issue2,p 140-146.
- **Vuignier Y., RoukaïnA., KosinskiC., WojtusciszynA.(2021).** Insulinothérapie basale chez les patients diabétiques de type 2 .2;17(741):1078-1082.
- **Willer A.K., Harreiter J., Pacini J(2012).**Différences entre les sexes et les genres dans le risque, la physiopathologie et les complications du diabète sucré de type 2 .*l'Endocrine* .Doi : 10.1210/er.2015-1137.
- **Willer A.K., Harreiter J., Weitgasser R.,Fasching P., Hoppichler F.,Lechleitner M. (2012).**Aspects de genre pour la clinique Pratique dans le prédiabète et le diabète sucré .*Clinique hebdomadaire de Vienne*.124 [Suppl 2]:91–96.
- **Willer A.K., Harreiter J.,Abrahamian H.,Weitgasser R.,Fasching P., Hoppichler F.,Lechleitner M.(2018).**Aspects sexo spécifiques du prédiabète et Diabète sucré - Recommandations cliniques. *Clinique hebdomadaire de Vienne* .(Mise à jour 2019).
- **Willer K., Harreiter J.,Pacini G., (2016).** Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews*, 37(3), 278–316.
- **Wilmot E, Idris I.(2014).** Early onset type 2 diabetes: risk factors, clinical impact and management. *Ther Adv Chronic Dis*;5(6):234-44.
- **Wilson C .,Jieru E .,Lin P., Adam E., Gong S.,Sato T., Liu C.,Melanie A.,Rui H.,Hyslop T.,Scott A.,Waldman.(2014).**L'hormone paracrine du supprimeur de tumeur GCGR, la guanyline, est universellement perdue dans le cancer colorectal ; *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 23,11: 2328-2337, p10.
- **Wu C.,Yan Y.,Chen X.I., Gong J., Guo Y., Zhao Y., Yang N., Dai J., Zhang T., Xiang H.(2021).**Pollution environnementale ; Exposition à court terme à la pollution de l'air ambiant et mortalité due au diabète de type 2 : une étude de séries chronologiques basée sur la population.Tome 289 , 117886.
- **Yang C., Su P.F., Hung J.H., Ou H.T., Kuo S. (2020).**Comparative predictive ability of visit-to-visit HbA1c variability measures for microvascular disease risk in type 2 diabetes. *Cardiovasculaire Diabétique* ; 19:105.
- **Yazdanpanah S., Rabiee M.,Tahriri M., Abdolrahim M.,Rajab A., Hossein E., Jazayeri & Lobat Tayebi.(2017).**Evaluation of glycated albumin (GA) and

GA/HbA1c ratio for diagnostic of diabetes and glycemic control .*Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 54:4, 219-232, DOI : 10.1080/10408363.2017.1299684

- **Ye W.,Luo C.,Huang J.,Li C .,Liu Z.,Liu F.(2022).**Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes :systematic review and meta-analysis .*bmj* ,25 ;377.
- **Zendjabil.M.(2015).**L'hémoglobine glyquée : indication, interprétation et limites .*Annales Pharmaceutiques Françaises* :73, 336—339.
- **Zhang J., Wang Y., Li L., Zhang R., Guo R., Li H., Liu F. (2018).** Diabetic retinopathy may predict the renal outcomes of patients with diabetic nephropathy. *Renal Failure*, 40(1), 243–251. doi:10.1080/0886022x.2018.1456453
- **Zhang S .,Mwiberi S., Pickford R., Breitner S, Huth C., Koenig W., MDet coll. (2021).**Longitudinal associations between ambient air pollution and insulin sensitivity :results from the KORA cohort study .*Lancet Planete Health* ;5(1) :39-49.
- **Zhang X.X.,Kong J.,Yun K.(2020).**Prevalence of Diabetic Nephropathy among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in China: A Meta-Analysis of Observational Studies .*Journal of Diabetes Research* Volume 2020,p(11).
- **Zheng Y.,Lamoureux E.L.,Ikram M.K.,Mitchell P.,Wang J.J.,Younan C.,Anuar A.R.,Tai E.S.,Wong T.Y.(2012).**Impact of migration and acculturation on prevalence of type 2 diabetes and related eye complications in Indians living in a newly urbanised society .*Plos one* ,7(4).

Annexes

Annexe 1 : Fiche de renseignement.

Centre Hospitalo- Universitaire de Tizi- Ouzou Unité de BELLOUA - Laboratoire central	
Demande de bilan Biologique pour diabétiques	
Nom:	Prénom:
Age : ans	Sexe : Service
Type de diabète : <input type="checkbox"/> DT1 <input type="checkbox"/> DT2 <input type="checkbox"/> Autre	
Diabète suivi depuis	Date du dernier bilan
Diabète est-il bien équilibré <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Antécédents personnels :	
<input type="checkbox"/> HTA <input type="checkbox"/> Dyslipidémie	
<input type="checkbox"/> Autres	
Présence de complications diabétiques : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui (précisez)	
.....	
Antécédents familiaux :	
<input type="checkbox"/> HTA <input type="checkbox"/> Diabète <input type="checkbox"/> Dyslipidémie	
<input type="checkbox"/> Autres	
PARAMETRES DEMANDES	
<input type="checkbox"/> Glycémie	<input type="checkbox"/> Microalbuminurie
<input type="checkbox"/> HbA1C	
<input type="checkbox"/> Urée – Créatinine	Autres paramètres (Justifier la demande)
<input type="checkbox"/> Cholestérol total	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> HDL – LDL	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Triglycérides	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> FNS	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> ASAT / ALAT	Motif :

Le médecin	Accord du laboratoire