



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Larbi Tébessi-Tébessa-
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie
Département : Biologie appliquée
MEMOIRE DE MASTER
Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences biologiques
Option : Biochimie et Biologie moléculaire



Thème:

**Variation des paramètres de l'insuffisance hépatique
chez les diabétiques de type II**

Présenté par:

M^{elle} Abbane Hind

M^{elle} Trad Sana

Devant le jury:

**GOUDJIL Tahar
BELAKHAL Amar
ROUABHI Rachid**

**MCB
MAA
Prof**

**Président
Examineur
Promoteur**

Date de soutenance: 25/05/2017

Abstract

Abstract

Diabetes is one of the non transmissible diseases most widespread in the world. It represents a true problem of public health from its increasing frequency, its morbidity, its mortality and its economic cost.

The objective of our work is to make a study retro-futurology on the type 2 of diabetes and the hepatic insufficiency like known and dangerous complication, and to evaluate the biochemical and physiopathological parameters. The present study was related to 100 patients diabetics, who were classified in groups according to the sex, and the hepatic complication. A biological assessment was carried out, this last includes/understands the following blood parameters: the glycemia, urea, creatinin, cholesterol total, triglyceride, the total and direct bilirubine, TGO and TGP.

Our results, 26% of population diabetic are reached hepatic insufficiency, the women represent the majority of the patients with a percentage of 61.53%, and what relates to the biochemical obtained parameters: a significant difference between the standards of the patients and healthy, the glycemy (2.08 ± 0.91 / 0.92 ± 0.18), the creatinine (13.33 ± 2.33 / 10.7 ± 2.26), the triglyceride (2.14 ± 1.24 / 1.00 ± 0.45), the TGO (30.77 ± 19.75 / 19.86 ± 9.35), the TGP (28.37 ± 16.26 / 21.60 ± 9.40) and (8.84 ± 5.00 / 5.51 ± 5.70) for the total bilirubine and (2.88 ± 2.79 / 1.62 ± 0.93) for the direct bilirubine.

For the correlation between the parameters of diabetes and the hepatic insufficiency we note that glycemia has not any effect on the standards of lipidic assessment, but we obtain after the study of correlation of the several relation positive between the parameters such as the triglyceride, creatinin, the total and direct bilirubine, the TGO and the TGP.

Concerning the obtained results, the variation of the biochemical parameters of the hepatic insufficiency at the type two of diabetics is always under the influence of the parameters lipidic and renal which are deteriorated by the hyperglycemia, which confirms that the hepatic insufficiency is a complication of DT2.

Key words: diabetes of the type two, hepatic insufficiency, biochemical parameter.

Résumé

Résumé

Le diabète est l'un des maladies non transmissibles les plus répandues dans le monde. Il représente un véritable problème de santé publique de par sa fréquence croissante, sa morbidité, sa mortalité et son coût économique.

L'objectif de notre travail est de réaliser une étude rétro-prospective sur le diabète de type 2 et l'insuffisance hépatique comme complication connue et dangereuse, et d'évaluer les paramètres biochimiques et physiopathologiques. La présente étude a été portée sur 100 patients diabétiques, qui ont été classés en groupes selon le sexe, et la complication hépatique. Un bilan biologique a été réalisé, ce dernier comprend les paramètres sanguins suivants : la glycémie, l'urée, la créatinine, le cholestérol totale, triglycéride, la bilirubine totale et directe, TGO et TGP.

A travers les résultats trouvés, 26% de notre population sont des diabétiques atteints de l'insuffisance hépatique, les femmes représentent la majorité des patients avec un pourcentage de 61.53%, et ce qui concerne les paramètres biochimiques on obtient: une différence significative entre les normes des patients et des sains, la glycémie (2.08 ± 0.91 / 0.92 ± 0.18), la créatinine (13.33 ± 2.33 / 10.7 ± 2.26), la triglycéride (2.14 ± 1.24 / 1.00 ± 0.45), la TGO (30.77 ± 19.75 / 19.86 ± 9.35), la TGP (28.37 ± 16.26 / 21.60 ± 9.40) et (8.84 ± 5.00 / 5.51 ± 5.70) pour la bilirubine totale et (2.88 ± 2.79 / 1.62 ± 0.93) pour la bilirubine directe.

Pour la corrélation entre les paramètres de diabète et l'insuffisance hépatique on observe que la glycémie n'a aucun effet sur les normes de bilan lipidique, mais on obtient après l'étude de corrélation des plusieurs relations positives entre les paramètres tels que la triglycéride, la créatinine, la bilirubine totale et directe, la TGO et la TGP.

Concernant les résultats obtenus, la variation des paramètres biochimiques de l'insuffisance hépatique chez les diabétiques de types deux est toujours sous l'influence des paramètres lipidiques et rénaux qui sont altérés par l'hyperglycémie, ce qui confirme que l'insuffisance hépatique est une complication de DT2.

Mots clés : diabète de type deux, insuffisance hépatique, paramètre biochimique.

ملخص

ملخص

مرض السكري هو واحد من أكثر الأمراض شيوعاً غير المعدية في العالم. وهو يمثل مشكلة صحية عامة حقيقية لما له من تزايد الوتيرة المرضية والوفيات والتكاليف الاقتصادية. والهدف من عملنا هو تحقيق دراسة رجعية احتمالية للفشل السكري من نوع 2 والقصور الكبدي كأحد المضاعفات المعروفة والخطيرة وتقييم القياسات البيوكيميائية والفيزيولوجية المرضية. وقد أجريت هذه الدراسة على 100 مريض سكري الذي تم تصنيفها إلى مجموعات حسب نوع الجنس، والمضاعفات الكبدية. وقد أجريت على المرضى تحاليل الدم التالية: الجلوكوز، واليوريا، والكرياتينين، الكوليسترول، الدهون الثلاثية، البيليروبين الكلي والمباشر، TGO و TGP.

من خلال النتائج، 26% من الفئة المدروسة لدينا تمثل مرضى السكري الذين يعانون من فشل الكبد، وتشكل النساء الغالبية العظمى من هؤلاء المرضى بنسبة 61.53%، وفيما يتعلق بالتحاليل البيوكيميائية نحصل على فرق كبير بين المعايير عند المرضى والأصحاء، بنسبة السكر في الدم (2.08 ± 0.18 / 0.92 ± 0.91)، الكرياتينين (10.7 ± 2.26 / 13.33 ± 2.33)، والدهون الثلاثية (2.14 ± 1.24 / 1.00 ± 0.45)، TGO (19.86 ± 9.35 / 30.77 ± 19.75)، TGP (21.60 ± 9.40 / 28.37 ± 16.26) و (5.51 ± 5.70 / 8.84 ± 5.00) للبيليروبين العام و (1.62 ± 0.93 / 2.88 ± 2.79) للبيليروبين المباشر.

عند دراسة العلاقة بين القياسات البيوكيميائية المميزة لمرض السكري والأخرى للفشل الكبدي لوحظ أن الجلوكوز ليس له أي تأثير على مستويات الدهون، ولكن يتم الحصول على علاقة إيجابية بعد دراسة الترابط بين عدة قياسات مثل الدهون الثلاثية، و الكرياتينين، البيليروبين الكلي والمباشر، TGO و TGP وفيما يتعلق بتغيرات النتائج في القياسات البيوكيميائية المتعلقة بالقصور الكبدي لدى مرضى السكري الثاني فإن القياسات الكلوية و الليبيدية المتأثرتان بارتفاع نسبة السكر في الدم تغيران القياسات الكبدية، مما يؤكد أن القصور الكبدي من مضاعفات مرض السكري.

الكلمات المفتاحية: السكري نوع 2، القصور الكبدي، القياسات البيوكيميائية.

Remerciements

DIEU merci de nous avoir donné l'énergie, la patience et le courage nécessaire à l'aboutissement de ce travail.

Nous remercions chaleureusement notre encadreur

MONSIEUR: ROUABHI RACHID pour avoir dirigé ce travail. Sa compétence scientifique a largement contribué à la réalisation de ce travail. Nous sommes également très reconnaissantes pour sa confiance qu'il nous a témoignée.

Nous souhaitons vivement associer à ces remerciements ceux pour **Dr. GOUDJIL TAHAR** pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.

Nous sommes très honorées que **Dr BELAKHAL Amar**, ait accepté de siéger à ce jury qu' il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude.

Nous n'oublions pas non plus les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail, et en particulier l'établissement de **Bekkaria (EPSP)**, département de biologie.

Ces remerciements vont inévitablement aussi à nos collègues.

SANA et HIND

Dédicace

A nos très chers parents.

A nos frères et soeurs.

A tous les membres de nos familles.

A tous nos amis

Et a, **billal et kamel. RAIHANA, MANEL**

Listes des figures

Numéro	Titre	Page
01	Estimation de la prévalence de diabète 202500 et 150 dollars/an	05
02	Schéma de la composition de l'insuline en acide amine	06
03	Structure du gène de l'insuline	07
04	Le récepteur de l'insuline	08
05	Principales étapes de sécrétion d'insuline	09
06	Action de l'insuline dans le foie dans les condition Physiologique	10
07	position du foie dans le corps	11
08	Projection sur la paroi abdominal antérieure	12
09	Vue antérieure du foie	13
10	Vue inférieure du foie et de la vésicule biliaire	13
11	vue postérieure du foie	14
12	Schéma des principales fonctions physiologiques du foie	14
13	Homéostasie glycémique Glycémie normale entre 3,9 et 5,6 mmol/l	18
14	Facteurs de risque du développement de la stéatohépatite non alcoolique (non-alcoholc steatohepatitis – NASH)	19
15	Nombre des DT2H dans la région de Tébessa	36
16	Répartition des malades de DT2 ayant une insuffisance hépatique	37
17	Répartition des malades de DT2H par rapport le sexe	37

Liste des tableaux

Numéro	Titre	Page
01	Comparaison de la Glycémie des patients et témoins	38
02	Variation de la concentration de créatinine des patients et témoins	38
03	Variation de la concentration D'urée des patients et témoins	39
04	Variation de la concentration sérique du cholestérol total	39
05	Variation de la concentration des triglycérides chez patients de DT2 et les temoins	40
06	Variation de la concentration des TGO chez patients de DT2 et les témoins	40
07	Variation de la concentration des TGP chez patients de DT2 et les témoins	41
08	Variation de la concentration des bilirubine total chez patients de DT2 et les témoins	41
09	Variation de la concentration des bilirubine direct chez patients de DT2 et les témoins	42
10	Corrélation entre les différents paramètres étudiés chez les patients.	43

Listes des abréviations

- °C : degré
- ADP : adénosine diphosphate
- AGL: acide gras libre
- AGNE: acides gras non estérifiés
- ALAT : Alanine Aminotransférase
- ASAT : Aspartate Aminotransferase
- ATP: adénosine triphosphate
- CHC: carcinome hépatocellulaire
- CO₂ : dioxyde de Carbone
- DMSO: Dimethylsulfoxyde
- DNID: Diabète type 2 ou diabète non insulino-dépendant
- DO: densités optiques
- DPP-4: **Dipeptidyl peptidase-4**
- DT2: diabète de type 2
- DT2H: diabète de type 2 ayant une insuffisance hépatique
- EDTA: éthylène-diamine-tétra-acétate.
- FGF21 : Fibroblast growth factor 21
- FGF21: Fibroblast growth factor 21
- FID: La Fédération internationale du diabète
- g/l : gramme par litre
- g/l: gramme par litre
- g: gramme
- GLP-1: glucagon-like peptide-1
- GLP-1: Glucagon-like peptide-1
- GLUT2: glucose transporter 2
- GLUT4: Glucose transporteur
- H D L: High density lipoproteins.
- H₂O₂: Peroxyde d'hydrogène
- HO₂ : Hydroperoxyl
- I M C : Indice de masse corporelle.
- I M S: Ischémie myocardique silencieuse

- INOS: inducible nitric oxide synthase
- LDL: Low density lipoproteins
- LDH : Lactate Déshydrogénase
- MDH : Malate Déshydrogénase
- mg : milligramme
- mg/dl: milligramme
- MHC: maladie hépatique chronique
- ml : milli litre
- mmol : millimolle
- mmol/l: millimolle par litre
- MODY: maturity onset diabetes of the young (Diabète de maturité survenant chez le jeune)
- MTP: pore de perméabilité de transition
- MVTS: micros vésicules de type synaptique
- NAD: Nicotinamide adénine dinucléotide. NADH:
- NADH: Nicotinamide Adénine Dinucléotide.
- NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease
- NASH: stéatohépatite non alcoolique
- NH₃: Ammoniac
- NO: monoxyde d'azote
- OCT: tomographie en cohérence optique
- OMS: Organisation mondiale de la santé.
- PI 3 K: Phosphatidylinositol-3kinase
- PI 3 K: Phosphatidylinositol-3kinase.
- PAL : Phosphatase alcaline
- PDX1: Pancreatic duodenal homeobox 1.
- PH : potentiel hydrogène
- PI : pro-insuline
- PPI : prépro-insuline
- RBP4 : rétinol-binding protein-4
- RD: rétinopathie diabétique
- ROS: Reactive Oxygen Species.

- T N F- α :Tumornecrosis factor-T N F- α
- TGO : Transaminase Glutamo Oxaloacétique
- TGP : Transaminase GlutamoPyrovique
- TNF- α :TumorNecrosis Factor- α
- UI/L : Unité International par Litre.
- V E G F :Facteur de croissance vasculaire endothéliale.
- VLDL :VeryLowDensityLipoproteins

Table de matière

Abstract

Résumé

ملخص

Remerciement

Dédicace

Liste des figures

Listes des tableaux

Liste des abréviations

Introduction générale..... 01

Partie théorique

Chapitre I :Généralités sur le diabète

1. Diabète..... 03

1.1.Historique..... 04

1.2. Définition de diabète de type deux..... 04

1.3. Epidémiologie du diabète..... 04

2.L'insuline..... 05

2.1.définition..... 05

2.2. Structure..... 06

2.3 Structure du gène de l'insuline..... 06

2.4 Récepteur de l'insuline..... 07

2.5 La sécrétion d'insuline..... 08

3.Effets physiologiques de l'insuline sur les tissus cibles..... 09

3.1 Foie et insuline..... 09

Chapitre II: Généralité sur le foie

1.Le foie..... 11

2.La Morphologie..... 12

3.Les fonctions du foie..... 14

3.1.Fonction métabolique..... 15

3.1.1. Métabolisme hépatique des glucides..... 15

3.1.2. Synthèse hépatique des protéines.....	15
3.1.3. Métabolisme des lipides.....	15
3.2.Stockage.....	16
4.Physiopathologie du foie.....	16
Chapitre III: Diabète et foie	
1.Diabète et foie.....	17
2.Epidémiologie.....	17
3.Physiologie hépatique dans l'homéostasie du glucose.....	17
4.Rôle de la maladie hépatique dans le développement du diabète (diabète hépatogène)	18
5.Rôle du diabète dans le développement du NAFLD, de la NASH et du carcinome hépatocellulaire (CHC)	19
6.Hépatite C résistance à l'insuline et diabète.....	20
7.Prise en charge du diabète associé aux maladies hépatiques chroniques.....	20
7.1.antidiabétiques et maladies hépatiques chroniques.....	21
7.2.Inhibiteurs de la DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) (gliptines).....	21
7.3.Insuline	21

Partie pratique

Chapitre I: Matériel et méthode

1. Objectif de l'étude.....	23
2. Lieu et période de l'étude.....	23
3. Population d'étude.....	23
4. Matériels et méthode.....	23
4.1. Matériels de laboratoire	23
4.2. Méthode	24
4.2.1.Méthode de prélèvement sanguin.....	24
4.2.2.Méthode de dosage des paramètres.....	24
4.2.2.1. dosage de la Glycémie.....	24
4.2.2.2.Dosage de la créatinine.....	25
4.2.2.3.Dosage duré.....	26
4.2.2.4.Dosage du Cholestérol.....	28
4.2.2.5.Dosage des Triglycérides (Méthode enzymatique GPO – PAP).....	29
4.2.2.6. Dosage TGO.....	31

4.2.2.7. Dosage de TGP.....	33
4.2.2.8. Dosage de la bilirubine totale et directe.....	34
Chapitre II: Résultat et discussion	
I. Résultats.....	36
II. discussion.....	44
Conclusion	46
Bibliographie	
Webographie	

INTRODUCTION

Introduction

Le diabète de type 2 est une maladie chronique évolutive, insidieuse qui représente un véritable problème de santé publique. Huit personnes sur dix ont dans leur entourage un proche atteint de diabète. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, le nombre de personnes diabétiques dans le monde devrait passer de 135 millions en 1995 à 300 millions en 2025 (**Grimaldi, 2003**). En Algérie la prévalence du DT2 se situe entre 2 et 7,3% .(**OMS, 2005**).

Le diabète se définit par une hyperglycémie chronique, soit une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L (7 mmol/L) constatée à deux reprises ou une glycémie supérieure à 2 g/L (11,1 mmol/L) à n'importe quel moment de la journée (**Grimaldi, 2003**). En Algérie, on parle de 2,5 à 3 millions de personnes souffrant de cette maladie, qui demeure quatrième cause de mortalité, chez nous (**MALEK., 2012**). On estime que 80% de l'ensemble des diabétiques sont des DNID, 80% d'entre eux étant en surpoids ou obèses .(**Meddour et Boulbina, 2009**).

Parmi les organes qui ont une grande importance dans le fonctionnement du corps humain, on trouve le foie qui joue un rôle central et multiple dans de nombreux processus physiologiques. Le foie a de nombreuses fonctions vitales endocrines et exocrines. Plusieurs maladies peuvent toucher cet organe .(**Chaouch, 2011**).

Les maladies hépatiques sont celles qui affectent le foie. On en compte près de 100 et la majorité sont associées à la consommation excessive d'alcool. Les plus fréquentes sont les hépatites (inflammation du foie causée par un virus), les cirrhoses et les tumeurs du foie. Outre l'alcoolisme, il existe de nombreux facteurs de risque, notamment les troubles du métabolisme, les affections cardiaques et les infections. Il en existe bien d'autres : invasion du foie par des parasites, infections virales appelées hépatites qui peuvent être aiguës ou chroniques, malformations génétiques... Le foie est l'organe interne le plus volumineux. Sa fonction consiste à métaboliser et à stocker les nutriments, à épurer le sang et à fabriquer des protéines. Son dysfonctionnement peut conduire au décès du patient

Au cours du diabète de type 2, les atteintes hépatiques sont fréquentes. Elles sont dominées par la stéatopathie métabolique, dont on distingue deux formes : la stéatose, qui est la plus fréquente et d'évolution bénigne, et la stéatohépatite, qui peut se compliquer de fibrose, de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire. La stéatopathie

métabolique est également associée aux autres éléments du syndrome métabolique (obésité abdominale, dyslipidémie et hypertension artérielle). Elle est donc souvent considérée comme la manifestation hépatique de ce syndrome, dont le substratum physiopathologique est l'insulino-résistance. Ses aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques sont développés ailleurs dans ce dossier **(El-Serag, 2004)**.

La prévalence de la stéatopathie métabolique chez les patients ayant un diabète de type 2 est mal connue. Elle serait 2 à 5 fois plus élevée que dans la population générale **(El-Serag., 2004)**. Les estimations varient entre 34 % et 74 %. Chez les patients atteints de stéatopathie métabolique, la présence d'un diabète est un facteur prédictif indépendant de fibrose sévère et de mortalité **(Angulo et al., 1999)** Younossi et al. ont rapporté en 2004 le suivi d'une cohorte de patients dont la stéatopathie avait été diagnostiquée entre 1979 et 1987 **(Younossi et al., 2004)**. Chez les patients diabétiques, une cirrhose est survenue dans 25 % des cas, versus 10 % chez les patients non diabétiques. La mortalité a été de 56 % versus 27 %. Après ajustement pour les facteurs confondants (âge, indice de masse corporelle ,existence d'une cirrhose), le risque relatif de décès lié à une maladie du foie était de 22,8 chez les patients diabétiques. **(Marco et al., 1999)**.

Notre travail consiste à rechercher les effets probables de cette maladie sur une autre pathologie qui l'insuffisance hépatique par des dosage sanguins des paramètres biochimique et enzymatique bio-marqueurs de l' insuffisance hépatique selon les facteurs de variation .

Il comprend deux parties, la première partie est une étude bibliographique comportant deux chapitres : -Chapitre I : concerne une généralité sur le diabète et leurs complications. - Chapitre II : généralité sur le foie Deuxième partie : méthodologie expérimentale, résultats et interprétations, portant sur la présentation de nos résultats et leur interprétation en se basant sur ce qui était dit dans la bibliographie.

Partie

bibliographique

Chapitre I

Généralités sur le diabète

I-GENERALITES SUR LE DIABETE

1.Diabète

1.1.Historique

Le diabète a été décrit pour la première fois dans des textes de l'Égypte ancienne, il y a plus de 3500 ans, comme l'existence d'urines très abondantes. Un document turc vieux d'environ 2000 ans rapporte la soif extrême et le volume urinaire très important des personnes ayant un diabète (**Brink et al., 2011**).

Le mot diabète remonte à la civilisation grecque, particulièrement à Aretarus qui donne le mot diabète qui signifie « passer à travers ». Les médecins de cette époque pensaient qu'il existait un conduit entre le tube digestif et la vessie, ce qui pouvait expliquer que les diabétiques buvaient et urinaient tant. Les médecins hindous avaient noté deux types de maladie avec des urines sucrées, l'une chez le jeune enfant qui était rapidement mortelle chez l'adulte obèse qui était plus lentement mortelle. Le nom de diabète mellitus remonte au 16^{ème} ou 17^{ème} siècle lorsque le Dr Thomas Willis, médecin personnel du roi Charles II d'Angleterre, décrivit que l'urine diabétique « était merveilleusement sucrée » comme si elle était imprégnée de miel ou de sucre et à ce moment il ajouta le nom de "diabète mellitus" à l'opposé du diabète salé compatible avec la maladie du diabète insipide qui apporte une grande quantité d'urine plutôt salée (**Tazairt, 2002**).

L'hyperglycémie dans le diabète sucré fut découverte par Ambrosiani 1835 (**Potemkine, 1989**).

En 1869, Paul Langerhans a démontré que le pancréas contient des cellules autres que celles qui sécrètent le suc pancréatique, de fonction inconnue et auxquelles il a donné son nom.

En 1900, le Russe Stobolev et l'Américain Opie ont confirmé que le diabète sucré est provoqué par la destruction des îlots de Langerhans (**Brink et al., 2011**).

En 1889-1900 Sobolev du laboratoire de Pavlov, lorsque la partie exocrine du pancréas était absolument atrophiée à la suite de la ligature de son canal excréteur la diabète

sucré ne se manifestait pas. Sobolev aboutit donc à la conclusion que la ligature du canal excréteur du pancréas permettrait à l'avenir d'obtenir à partir des îlots de Langerhans un moyen de régulation du métabolisme glucidique (**Potemkine, 1989**).

1.2. Définition de diabète de type deux

Le diabète est une maladie métabolique caractérisée par un désordre au niveau de la régulation du métabolisme des glucides des lipides et des protéines entraînant une hyperglycémie chronique (**Grimaldi, 2001**) résultant d'une carence absolue ou relative en insuline, ou de facteurs empêchant l'activité normale de cette hormone (**Duron, 2006**) c'est-à-dire un défaut de la sécrétion de l'insuline ou de l'action de l'insuline ou de ces deux anomalies associées (**Drouin et al., 1999**). Selon l'OMS le diabète sucré se définit comme un état d'hyperglycémie permanente avec une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/l (7mmol) (**Guillausseau, 2003**) à 2 reprises (seuil apparition microangiopathie: rétinopathie) et/ou supérieure à 2 g/l (11,1mmol/l) à n'importe quel moment de la journée (**Garabedian et al., 2010**).

1.3. Epidémiologie du diabète

Plus de 220 millions de personnes sont diabétiques, dans le monde. Selon les estimations de l'OMS, le diabète a tué 1,1 million de personnes en 2005. Près de 80% des décès par diabète se produisent dans des pays à revenus faibles ou intermédiaires. Près de la moitié des décès par diabète se produisent chez les personnes de moins de 70 ans, et 55% d'entre eux touchent des femmes. L'OMS prévoit une croissance mondiale de la prévalence des malades diabétiques, pour l'essentiel du DT2, de 135 millions en 1995 à 300 millions en 2025 (**Hussain et al, 2007**). En Algérie, la prévalence du DT2 est de 2 à 7,3%, et le nombre des diabétiques est passé d'un million de personnes en 1993, à plus de 2 500 000 personnes en 2007, soit 10% de la population, selon les statistiques établies par l'OMS (2005). Ainsi, 25% des jeunes malades sont des diabétiques insulino-dépendants, alors que 10% des citoyens ignorent être atteints par cette maladie (**OMS, 2005**). La Fédération internationale du diabète (FID) estime, quant à elle qu'en Algérie, 8 à 12,39%, soit 1 475 100 sujets sont atteints du diabète, dont 80% sont de type 2, et qu'un diabétique coûte à l'état entre 1

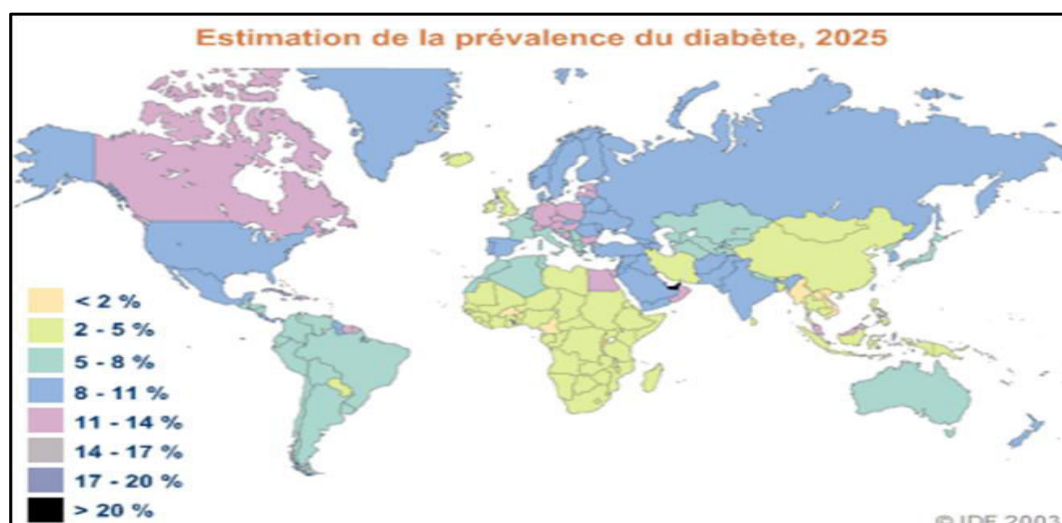


Figure 01: Estimation de la prévalence du diabète 202500 et 150 dollars/an
(Belhadj, 2009).

2.L'insuline

2.1.Définition

L'insuline est une hormone formée dans les îlots de Langerhans. Certain nombre d'études récentes suggèrent que des neurones particuliers, situés dans l'hypothalamus, ont également la capacité d'exprimer le gène et de synthétiser l'hormone (Magnan et Ktorza, 2005). Elle permet au glucose d'entrer dans les cellules et de leur fournir l'énergie dont elles ont besoin. Elle joue un rôle majeur dans le mécanisme du diabète. Quand le niveau de glucose est élevé dans le sang, les cellules du pancréas sécrètent de l'insuline (Fagherazzi, 2011). Il joue un rôle anabolique majeur dans la mise en réserve des substrats glucidiques et lipidiques. Ses effets résultent de sa liaison à un récepteur membranaire spécifique exprimé en priorité sur ses trois tissus cibles(le foie, le muscle et le tissu adipeux) (Capeau, 2003).

2.2. structure

La molécule d'insuline est un polypeptide d'un poids moléculaire de 6 kDa. Composée de deux chaînes polypeptidiques, la chaîne α comporte 21 acides aminés et la chaîne β comporte 30, reliées entre elles par deux ponts disulfures. Un pont disulfure intracaténaire relie les acides aminés 6 et 11 de la chaîne α (Idelman et al., 2000). (figure 2).

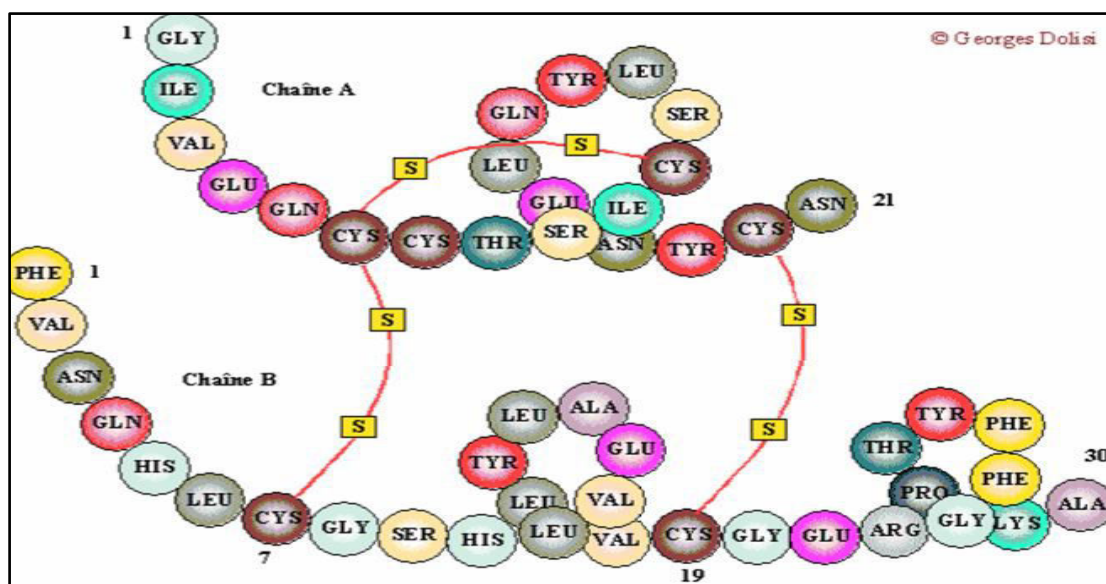


Figure 02: Schéma de la composition de l'insuline en acide aminé (Vincent, 2013).

2.3. Structure du gène de l'insuline

Le gène de l'insuline humaine est situé sur le bras court du chromosome 11, à proximité du gène de (IGF-2). Ce gène contrôle la synthèse d'un précurseur de haut poids moléculaire, la pré-pro-insuline. Il est long de 1355 paires de bases et sa région codante comporte trois exons séparés de deux introns (région non transcrites), qui comportent respectivement 179 et 786 paires de bases. Le premier exon, long de 42 paires de bases, contrôle la synthèse du peptide signal (Magnan et al., 2005).

Le deuxième exon (187 paires de bases) code pour la chaîne β de l'insuline et une partie du peptide connecteur, le troisième exon dont la taille est de 220 paires de bases, code pour la chaîne B et le reste du peptide connecteur (Magnan et al., 2005).

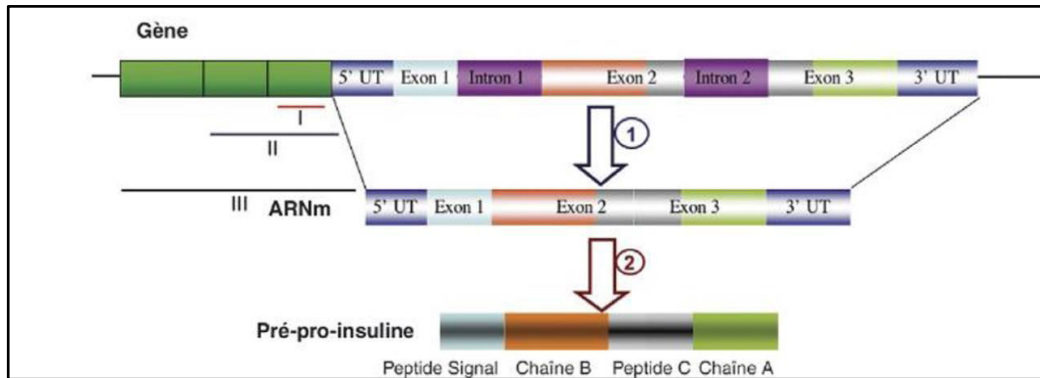


Figure 03: Structure du gène de l'insuline (Magnan et Ktorza, 2005).

2.4. Récepteur de l'insuline

Le récepteur à l'insuline appartient à la famille des récepteurs à Tyrosines Kinases (Vincent, 2013). Il est formé de deux chaînes α , extracellulaire (Vollaïre, 2010). Fixer l'hormone avec une partie glucidique (Vincent, 2013). Reliées par des ponts des disulfures à deux chaînes β , transmembranaire portant l'activité tyrosine kinase (Vollaïre, 2010).

La liaison de l'hormone active le récepteur et entraîne une auto-phosphorylation du récepteur. De plus, la liaison de cette hormone modifie la sous-unité α et active la sous-unité β afin d'activer le de conformation de la sous-unité regroupement des récepteurs (Lakhssassiet *al.*, 2005). Chaque sous-unité α possède un domaine complet de la liaison à l'hormone. Les deux sous-unités β ont chacune un domaine transmembranaire donnant au récepteur une mobilité latérale. En l'absence d'insuline, les sous-unité α exercent une contrainte inhibitrice et maintiennent le récepteur en configuration inactive. La liaison de l'hormone rapproche les deux sous-unités β et entraîne l'activation de récepteur. Chaque sous-unité β port un domaine à activité tyrosine kinase intracellulaire possédant une boucle régulatrice qui occlut le site catalytique tyrosine kinase et le maintient à l'état inactif (Vollaïre, 2010) (figure 4).

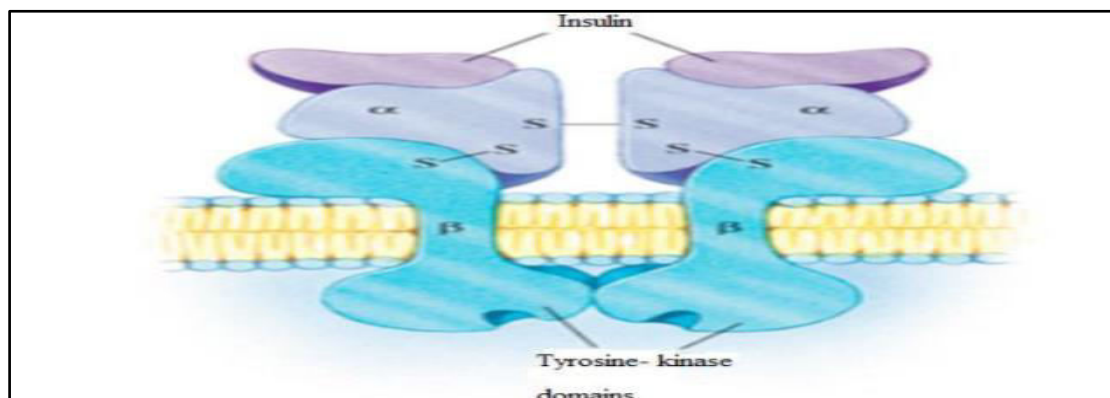


Figure 04: Le récepteur de l'insuline (Vollaire, 2010).

Lors de l'activation du récepteur, la liaison d'une molécule d'ATP sur son site consensus permet le dépliement de cette boucle et l'autophosphorylation de sous-unité β . Le domaine tyrosine kinase est alors complètement activé et peut phosphoryler d'autres tyrosines présentes sur les chaînes β , mais aussi sur des protéines substrats (Vollaire, 2010).

2.5. La sécrétion d'insuline

La sécrétion d'insuline est un mécanisme rapide enclenché par la cellule bêta suite à une élévation de la glycémie. Lorsqu'il y a une augmentation de la concentration du glucose sanguin, ce dernier est rapidement capté par le récepteur GLUT2 (glucose transporter 2) à la surface de la cellule pancréatique bêta (Cindy, 2011).

Une fois à l'intérieur de la cellule, le glucose est phosphorylé par la glucokinase, l'enzyme limitante du métabolisme du glucose. Après avoir subi la glycolyse, le glucose est transformé en pyruvate, lequel est pris en charge par la mitochondrie pour mener à la formation d'ATP (adénosine triphosphate). L'ATP constitue l'énergie nécessaire pour effectuer le relâchement de l'insuline et il est aussi impliqué dans la dépolarisation de la membrane (Cindy, 2011).

Lorsque le ratio ATP/ADP (adénosine diphosphate) augmente, il y a activation du récepteur SUR1 qui va entraîner la fermeture des canaux potassiques. Cela va altérer le potentiel de la membrane cellulaire et va causer l'ouverture des canaux calciques, pour finalement mener à la libération des granules d'insuline (Cindy, 2011).

L'insuline exerce par la suite divers effets dans le corps. Entre autres, elle réduit la libération de glucose par le foie, induit la captation du glucose par le muscle squelettique et finalement supprime le relâchement d'acides gras par le tissu adipeux (Cindy,

2011). L'insuline, comme plusieurs autres hormones, démontre plusieurs variations quant à sa concentration dans le plasma sanguin, avec des pics de sécrétion toutes les 5-10 minutes et de plus grandes oscillations toutes les 60-120 minutes. Chez les patients atteints de diabète de type 2, une réduction ou même une absence des pics de sécrétion de l'insuline ont été observés (Guillausseau, 2008).

De plus, ces anomalies sont présentes dès le début de la maladie. Cela suggère donc que la première phase de la sécrétion de l'insuline est une étape pivot dans la transition d'un état de jeûne à un état de prise alimentaire. Cette phase comporte différentes fonctions: supprimer la production de glucose hépatique, supprimer la lipolyse et traverser la barrière endothéliale pour préparer les cellules cibles à l'action de l'insuline (Guillausseau, 2008) (figure5).

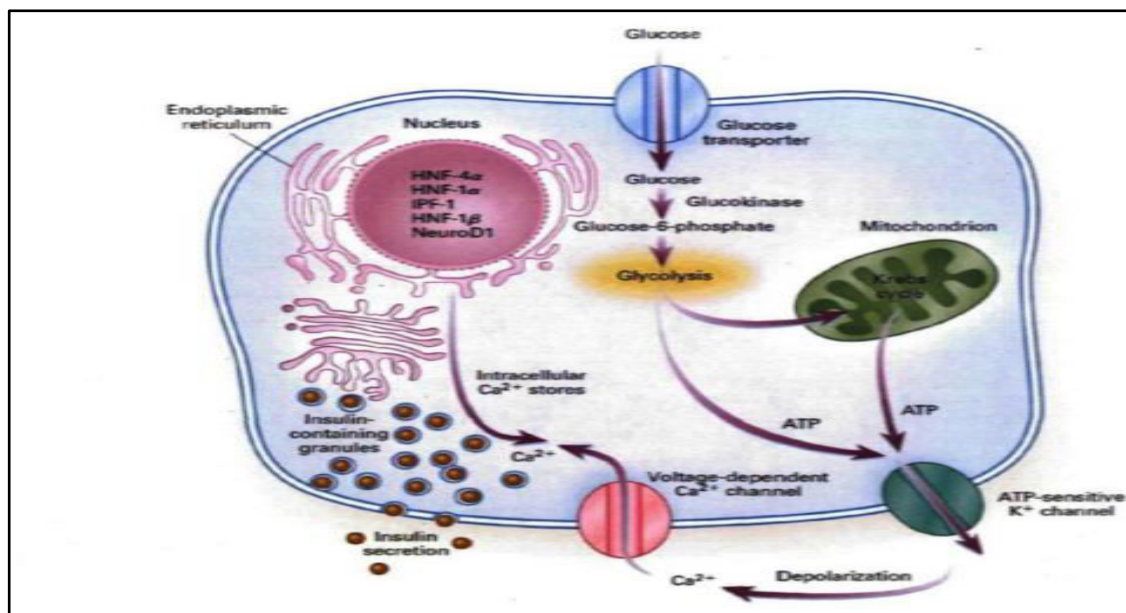


Figure 05: Principales étapes de sécrétion d'insuline (Cindy, 2011).

3.Effets physiologiques de l'insuline sur les tissus cibles

3.1.Foie et insuline

L'insuline stimule la glycogénèse permettant le stockage du glucose dans le foie sous forme de glycogène (Vincent, 2013). Les enzymes clés qui sont activées et stimulées par l'insuline sont les glucokinases, qui phosphorylent le glucose en glucose-6-phosphate, et la glycogène-synthétase pour former le glycogène (Khelif, 2011).

Parallèlement, elle inhibe la néoglucogénèse (Vincent, 2013). (Glucose-6- phosphatase, fructose 1-6 diphosphate phosphatase, pyruvate carboxylase et phosphoenolpyruvatecarboxykinase) (Khelif, 2011). En bloquant la fabrication du glucose à partir de précurseurs non glucidiques comme les protéines (Vincent, 2013). Elle inhibe également la glycogénolyse hépatique en bloquant l'action de la phosphorylase du glycogène (Ford et al.,2006).En activant la phospho-fructo-kinase et la pyruvate-kinase, l'insuline stimule la glycolyse d'une infime partie du glucose en excès dans la cellule (Martin et al., 2003).

Simultanément, l'insuline diminue les concentrations intra-hépatocytaires d'acides α - aminés et inhibe les enzymes responsables de la gluconéogenèse afin de limiter la concentration cellulaire en glucose (Martin et al., 2003).

Quand la quantité de glucose excède les besoins métaboliques et la capacité de stockage, l'insuline stimule la conversion du glucose excédentaire en acides gras et triglycérides (lipogenèse), en inhibant la carnitineacyl-transferase (enzyme clé du catabolisme intramitochondrial des acides gras permettant leur transfert dans la mitochondrie) (Martin et al., 2003) (figure 06).

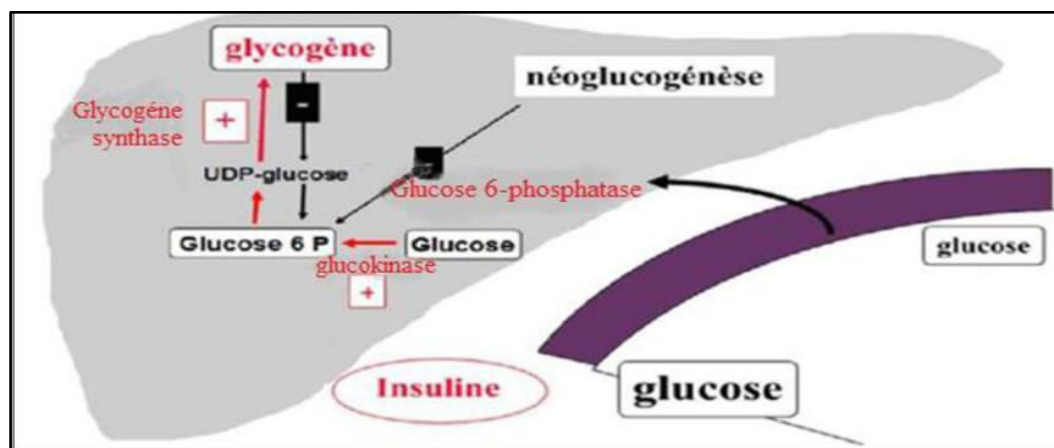


Figure 06: Action de l'insuline dans le foie dans les conditions physiologique

(Boden., 2004)

Chapitre II

Généralités sur le foie

GENERALITES SUR LE FOIE

1.Le Foie

Le foie est l'organe la plus volumineuse des glandes annexes du tube digestif. Il est situé à la partie supérieure et droite de la cavité abdominale (Bouchet et Cillert, 1983), Il a des fonctions métaboliques complexes indispensables à la vie (figure 7). (Casing et Veilhan, 2008).

Le foie est constitué des cellules hépatiques (hépatocytes) organisée en travées sinusoïdes (Jakson et al., 1995) et toute lésion chronique des hépatocytes est la conséquence de la cirrhose, quelle qu'elle soit la cause (hépatite virale chronique B et C, alcool, autres).

Le diagnostic de référence de la cirrhose demeure l'examen anatomopathologique sur biopsie la définition de la cirrhose est histologique (Gondouet et al., 2004).

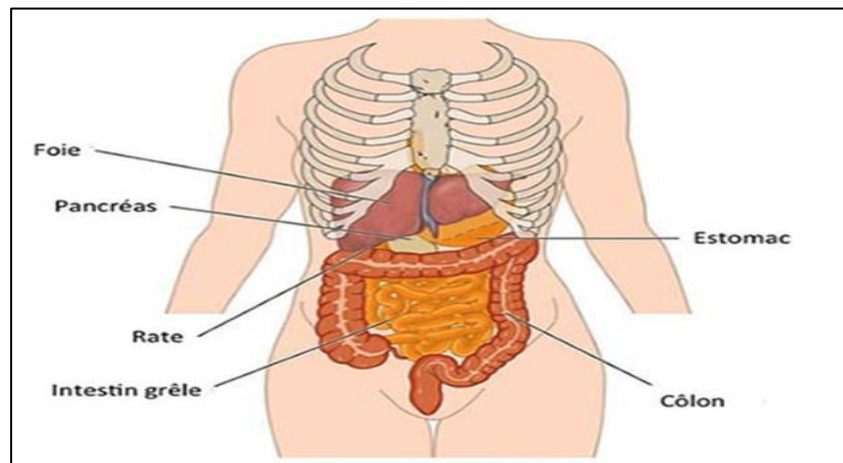


Figure 08: position du foie dans le corps (Oriana Ciaccio et Denis Castaing, 2015).

Le foie est un organe abdominal unique et asymétrique situé (Figure 08) dans l'hypochondre droit (Bari et al., 2010), d'un poids moyen de 1400 à 1600g et mesure une dizaine de centimètre dans sa plus grande hauteur (Deugnier, 2005).

Le foie est enveloppé d'une capsule de tissu conjonctif appelé capsule de Glisson, surmontée de péritoine viscéral. C'est donc un organe intra péritonéal jusqu'à l'area nuda,

(zone nue) non péritonéaux du foie centrée sur la veine cave inférieure, en contact avec la glande surrénal droite et adhérente au diaphragme par du tissu conjonctif de sorte que le foie est ancré dans la cavité péritonéale. L'area nuda est limitée par les deux feuillettes du ligament coronaire qui converge en ligament triangulaire droit (Goslinget *al.*, 2003).

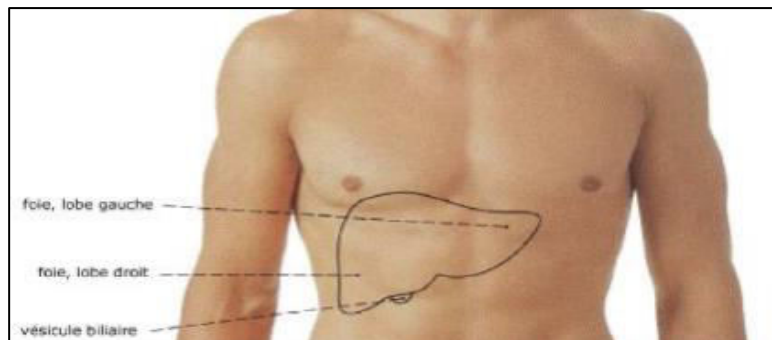


Figure09: Projection sur la paroi abdominale antérieure (Goslinget *al.*,2003).

Chaque lobe du foie est divisé en segments; on compte 8 segments en tout. Ces divisions anatomiques sont importantes pour les interventions chirurgicales : lorsqu'une partie du foie est endommagée et doit être extraite, la résection suit souvent ces contours anatomiques.(Oriana et Denis, 2015).

2.La Morphologie

Il est classique de décrire 03 faces au foie : Supérieur, inférieur et postérieur.

✓ La face supérieure ou diaphragmatique:

Il est moulé sur le diaphragme, large dans sa partie droite, progressivement effilé vers la gauche, il présente, à l'union de ses deux tiers droites et de son tiers gauche(figure 16), l'insertion du ligament suspenseur on falciforme repli péritonéal sagittale qui relie le foie au diaphragme. (Langman et Sadler,1991).

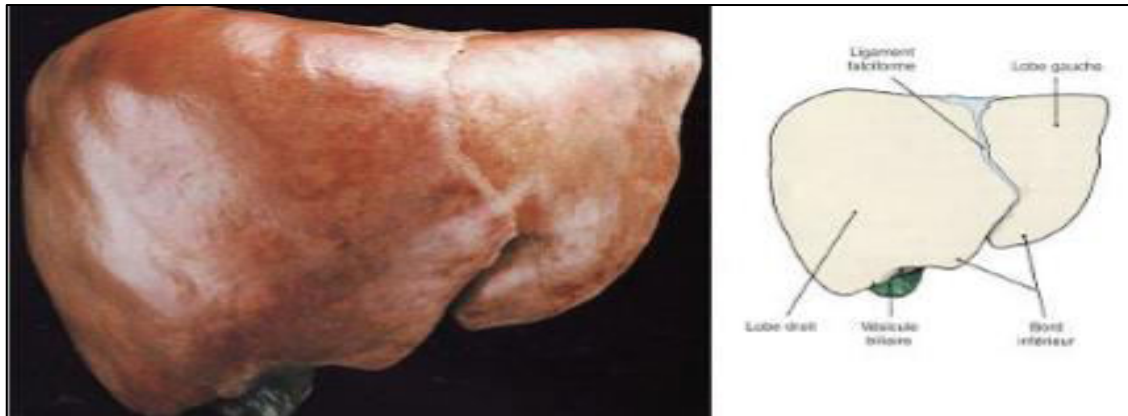


Figure 10: Vue antérieure du foie (Goslinget *al.*, 2003).

✓ **La face inférieure ou viscérale**

Elle est parcourue par trois sillons qui dessinent grossièrement la lettre H (figure 11), ces trois sillons divisent la face inférieure du foie en quatre zones:

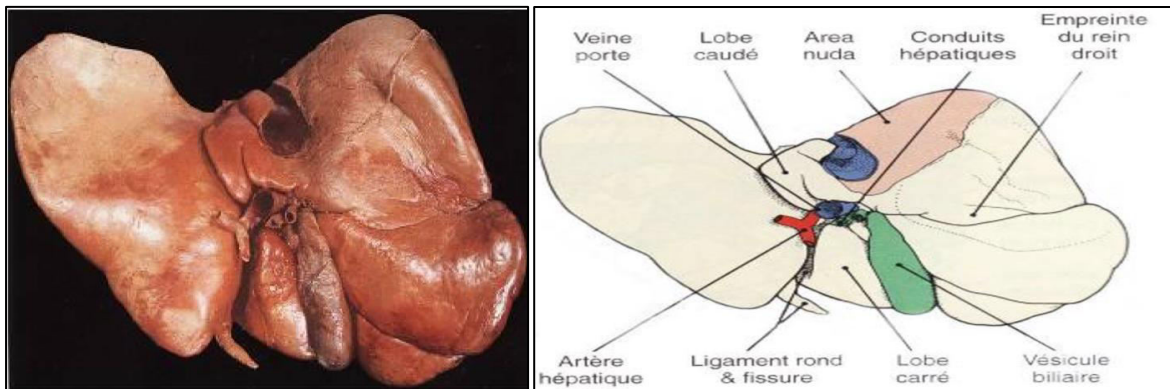


Figure 11: Vue inférieure du foie et de la vésicule biliaire (Goslinget *al.*, 2003).

✓ **La face postérieure**

Elle est pratiquement verticale et se moule sur la face antérieure (figure 11) et la veine cave et sur la convexité de la colonne vertébrale (Casing et Veilhan, 2008).

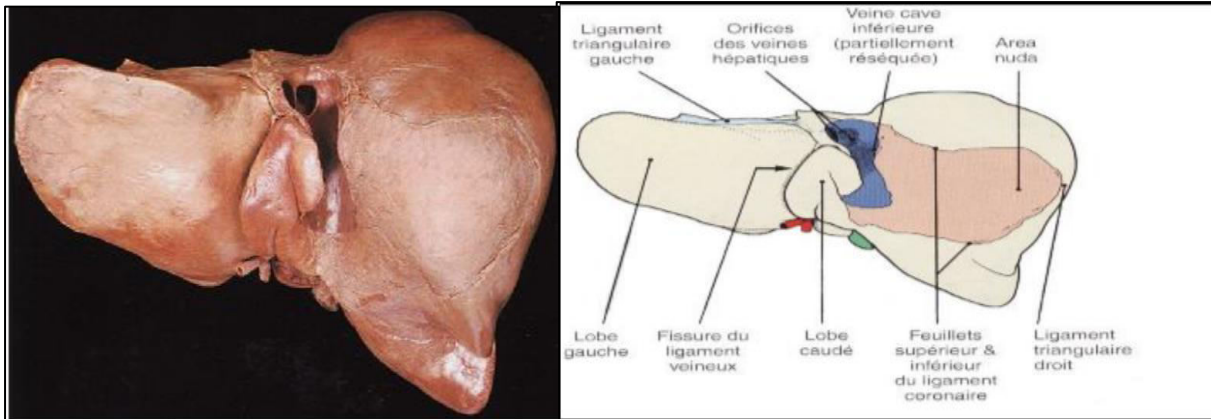


Figure 12: vue postérieure du foie (Goslinget, 2003).

3. Les fonctions du foie

le foie exerce des fonctions multiples endocrines et exocrines. il assure plusieurs fonctions métaboliques et régulatrices en plus d’être une partie vitale du système digestif(Zidani, 2011).

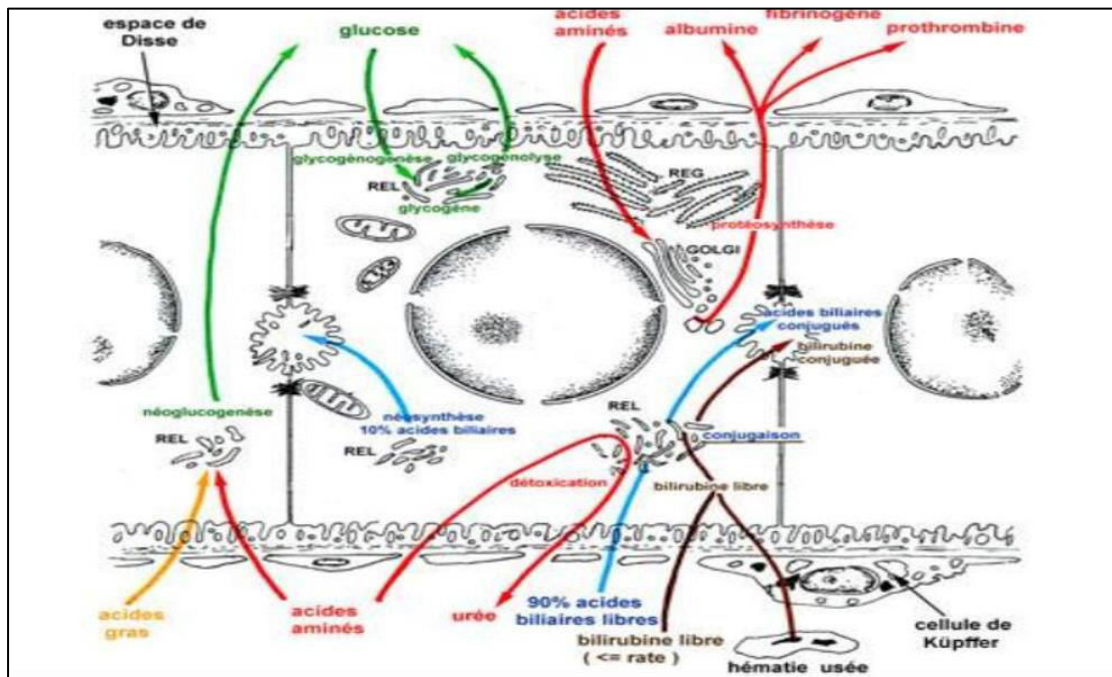


Figure13: Schéma des principales fonctions physiologiques du foie(Zidani, 2011).

3.1.Fonction métabolique

3.1.1.Métabolisme hépatique des glucides

Les hépatocytes jouent un rôle important dans le métabolisme des glucides en assurant le maintien d'une glycémie normale. Pour cela, lorsque la concentration sanguine en glucose atteint un niveau trop élevé, celui-ci est converti en glycogène (glycogénèse) et emmagasiné dans les hépatocytes; quand, au contraire, cette concentration devient trop faible, les cellules hépatocytaires dégradent en glucose les réserves intra-hépatiques de glycogène (glycogénolyse) (Deugnieret *al.*, 2014). Également, les hépatocytes peuvent synthétiser le glycogène à partir des lipides ou des protides (néoglucogénèse), et convertir en glucose différentes substances non glucidiques telles que des acides aminés (gluconéogénèse) (Laurent, 2010).

3.1.2.Synthèse hépatique des protéines

A partir des acides aminés puisés dans les capillaires, les hépatocytes synthétisent de façon continue la plupart des protéines du plasma sanguin, y compris l'albumine et la majorité des globulines autres que les gammaglobulines. L'albumine est une protéine sérique synthétisée exclusivement par les hépatocytes, et il s'agit de la plus abondante du système sanguin. Quant aux globulines, elles comprennent des facteurs de coagulation dépendants (prothrombine ou facteur II, facteurs VII, IX et X) ou indépendants (facteur V) de la vitamine K. Le foie s'avère de plus le siège du catabolisme des acides aminés en urée. Durant ce processus, appelé cycle de l'urée, l'ammoniaque, produit du métabolisme de l'azote et possible neurotoxine, est utilisé et par conséquent détoxiqué (Laurent, 2010).

3.1.3.Métabolisme des lipides

Les hépatocytes se montrent très actifs dans le métabolisme des lipides. Ils captent ainsi les acides gras et les estérifient en triglycérides qu'ils emmagasinent, et synthétisent du cholestérol, des phospholipides et des lipoprotéines plasmatiques. Ces dernières s'avèrent composées des lipides ainsi que d'apolipoprotéines. Les hépatocytes servent, de plus, de lieu d'emmagasinage des vitamines et d'oligo-éléments (ex: fer, cuivre), et sont impliqués dans le métabolisme de certaines hormones (Deugnieret *al.*, 2014).

3.2. Stockage

le foie stocke le glycogène, les vitamines A, D et B12 ainsi que le fer au sein d'une structure protéique multimérique appelée la ferritine. **(Deugnieret *al.*, 2014).**

4. Physiopathologie du foie

Parmi les maladies les moins fréquents (<1%) qui peuvent se développer au niveau du foie sont : La cirrhose hépatique (liée à la mise en place d'une fibrose dans le tissu hépatique gênant la fonction hépatique), la cirrhose biliaire primitive (maladie auto-immune chronique des voies biliaires), l'hépatite alcoolique aigue qui entraîne une cirrhose (affection sévère du foie liée à la toxicité indirecte de l'alcool qui entraîne une mort cellulaire brutale et plus ou moins étendue). **(Koniaris ,et *al.*, 2003).**

Les hépatites virales (regroupent les infections provoquées par des virus se développant aux dépens du tissu hépatique). L'hémochromatose (maladies autosomique récessive se caractérisant par une surcharge de fer dans l'organisme). La stéatose hépatique (augmentation du taux des triglycérides dans le foie : foie gras). Le syndrome de Budd-Chiari (due à l'obstruction de la veine hépatique) et les maladies de Gilbert (due à une anomalie génétique du métabolisme de la bilirubine), Les maladies les plus fréquents sont :

L'angiome, également appelé hémangiome, est une tumeur bénigne (non cancéreuse) des cellules qui tapissent les vaisseaux sanguines. **(Koniaris ,et *al.*, 2003).**

L'adénome solitaire du foie est une tumeur bénigne rare du foie survient généralement chez femmes entre 20 et 40 ans, elle est due à un traitement contraceptif fortement dosé en œstrogènes l'hyperplasie nodulaire focale, elle est peut être associée à des adénomes mais ne se complique jamais. **(Koniari set *al.*, 2003).**

Chapitre III

Diabète et foie

1. Diabète et foie:

Les effets du diabète sur le foie sont multiples. Chacun connaît l'association entre diabète de type 2 et stéatopathie métabolique, mais il existe également des atteintes spécifiques du diabète de type 1. Des données récentes ont par ailleurs permis de mieux apprécier l'impact pronostique du diabète sur la cirrhose et son rôle dans la survenue du carcinome hépatocellulaire. Enfin, les traitements médicamenteux du diabète peuvent être hépatotoxiques. (Arnaud, 2009).

La présence d'une maladie hépatique chronique (MHC) limite drastiquement l'utilisation des antidiabétiques. Les MHC augmentent la résistance à l'insuline et dans certains groupes à risque favorisent le développement du diabète. Le traitement antidiabétique doit alors tenir compte de la sévérité de l'atteinte hépatique. Le diabète, notamment associé à l'obésité et la dyslipidémie, participe au développement de la stéatose hépatique et dans un deuxième temps, à la stéatohépatite non alcoolique qui peut progresser vers la cirrhose, elle-même pouvant se compliquer d'un carcinome hépatocellulaire. (Jaafaret al., 2014).

2. Epidémiologie

En 2013, la Fédération internationale du diabète avançait le chiffre de 382 millions de patients diabétiques, diagnostiqués dans le monde, avec un chiffre prédit en 2035 à 592 millions. La stéatose hépatique non alcoolique (Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) reste la plus fréquente des maladies hépatiques chroniques (MHC) dans le monde, et sa prévalence augmente avec l'épidémie d'obésité et de diabète. D'autres causes fréquentes de MHC sont les hépatites virales (B et C), l'alcool et l'hémochromatose. Nonante-six pour cent des patients cirrhotiques peuvent avoir une intolérance au glucose et jusqu'à 30% d'entre eux peuvent développer un diabète. (Hickman et Macdonald, 2007).

3. Physiologie hépatique dans l'homéostasie du glucose

L'une des fonctions principales du foie est de synthétiser du glycogène sous l'effet de l'augmentation d'insuline sécrétée après la prise alimentaire. Durant le jeûne, le foie libère du glucose sous l'effet de la diminution de sécrétion d'insuline et l'augmentation de sécrétion du glucagon, soit par la glycogénolyse, soit dans un deuxième temps par la néoglucogenèse (Sherwin, 1980).

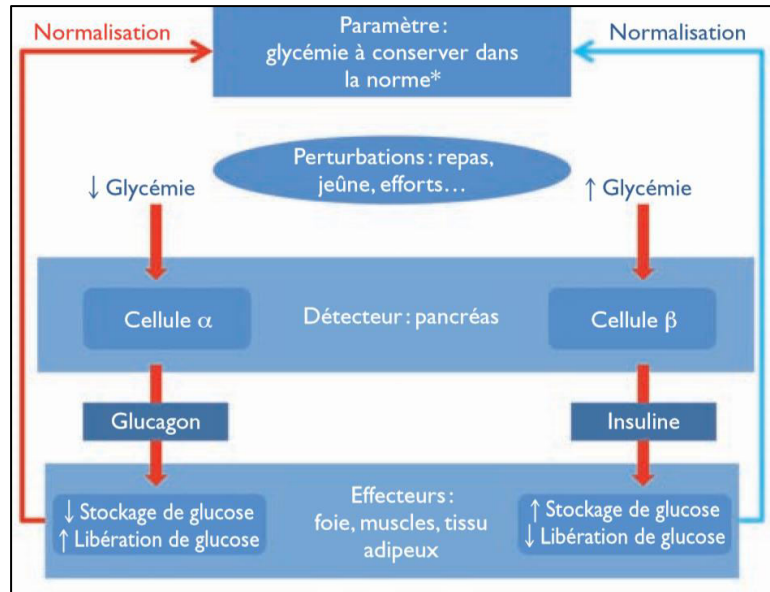


Figure 13. Homéostasie glycémique Glycémie normale entre 3,9 et 5,6 mmol/l. (Jaafaret *al.*, 2014).

4. Rôle de la maladie hépatique dans le développement du diabète (diabète hépatogène)

Le diabète de type 2 résulte d'une baisse progressive de la sécrétion d'insuline, associée à une résistance hépatique et musculaire à l'insuline. (Petrides *et al.*, 1994) Le «diabète hépatogène» se développe comme complication d'une maladie hépatique chronique. (Gundling *et al.*, 2012) Dans ce cas, la résistance à l'insuline dans les tissus périphériques (adipeux et musculaires) joue un rôle central dans la perturbation de l'homéostasie glucidique. D'autres mécanismes, comme une diminution de la clairance de l'insuline et une augmentation des hormones contre-régulatrices (glucagon, hormone de croissance) et des cytokines pro inflammatoires, sont impliqués. (Petrides *et al.*, 1994) (figure 13),

5. Rôle du diabète dans le développement du NAFLD, de la NASH et du carcinome hépatocellulaire (CHC)

Le NAFLD se définit par une accumulation de lipides dans au moins 5% des hépatocytes en l'absence d'une consommation d'alcool significative (20 g/jour pour la femme et 30 g/jour pour l'homme). Le NAFLD englobe un spectre allant de la simple stéatose hépatique jusqu'à la stéatohépatite non alcoolique (non-alcoholicsteatohepatitis, NASH), la fibrose et la cirrhose hépatique. (Smith et Adams, 2011).

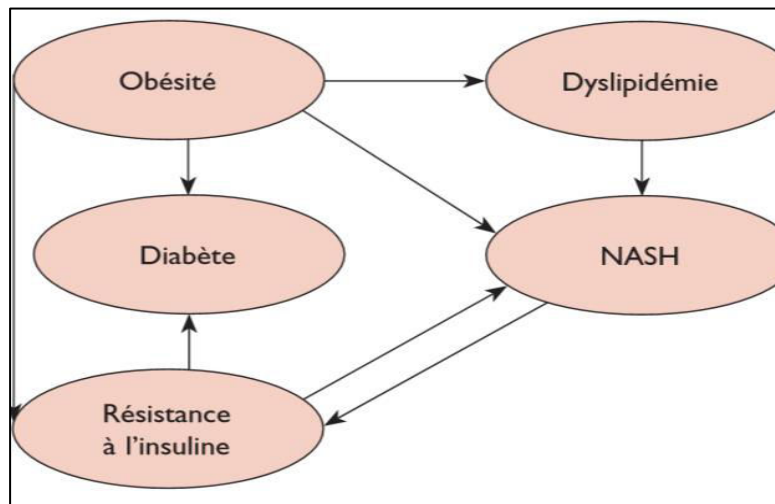


Figure 14: Facteurs de risque du développement de la stéatohépatite non alcoolique (non-alcoholicsteatohepatitis – NASH). (Jaafaret *al.*, 2014).

La résistance à l'insuline dans le diabète de type 2 et l'obésité favorisent la libération d'acides gras libres (AGL) du tissu adipeux. Les AGL s'accumulent dans les cellules hépatiques, un processus favorisé par la lipogenèse de novo. La sécrétion réduite de VLDL (VeryLowDensityLipoproteins) par les cellules hépatiques renforce encore l'accumulation de graisse dans le foie, produisant ainsi la stéatose. Le stress oxydatif mitochondrial est alors augmenté par l'excès des AGL intracellulaires et sous l'influence des adipokines (TNF α ...). L'excès de stress oxydatif produit des radicaux libres qui, à leur tour, induisent une inflammation et une nécrose cellulaire. L'inflammation tissulaire stimule les cellules stellaires du foie à produire du collagène, favorisant la fibrose, marque histologique de cirrhose qui devient un terrain pour le développement de CHC.9,10 Le rôle délétère de l'obésité, de l'insulino-résistance et du diabète de type 2 sur la NAFLD et la NASH (stéatohépatite non alcoolique), premiers stades des MHC, a bien été démontré par les effets bénéfiques obtenus

suivant un amaigrissement tel celui important, observé après chirurgie bariatrique.(Luyckx *et al.*, 2000).

6.Hépatite C résistance à l'insuline et diabète

Le virus de l'hépatite C (VHC) serait directement impliqué dans la genèse de l'insulino-résistance retrouvée chez les patients atteints d'une hépatite C chronique, et cette insulino-résistance pourrait évoluer vers un diabète apparenté au diabète de type 2, surtout chez les patients âgés, obèses, ou avec une maladie hépatique avancée. Il est d'ailleurs intéressant de remarquer que l'infection par le VHC est un facteur de risque indépendant de développer un diabète après transplantation hépatique ou rénale (Seirafiet, 2008).

La guérison de l'hépatite C chronique sous antiviraux est associée à une réduction du score d'insulinorésistance par rapport aux valeurs retrouvées avant le traitement. De plus, l'incidence de l'intolérance au glucose est diminuée par rapport à celle observée chez les patients qui n'ont pas répondu au traitement.(Romero-Gómez *et al.*, 2008).

Les niveaux intrahépatiques des substrats du récepteur à l'insuline (IRS-1 et IRS-2) avant et après traitement antiviral augmentent en cas de guérison d'une hépatite C, confirmant ainsi une interaction directe entre VHC et signalisation de l'insuline.(Kawaguchi *et al.*, 2007).

De plus, une corrélation positive est notée entre le score d'insulino-résistance et la virémie en l'absence d'obésité ou de fibrose significative, ce qui suggère que la réplication virale exerce une influence directe sur le développement d'une insulino-résistance. (Moucariet *et al.*, 2008).

Il est à noter également que la résistance à l'insuline et le diabète de type 2 figurent parmi les facteurs impliqués dans une fibrogenèse accélérée au cours d'une hépatite C chronique, et qu'ils sont aussi des facteurs prédictifs d'une mauvaise réponse au traitement antiviral au cours d'une hépatite C chronique.(Seirafiet Negro ,2008)

7.Prise en charge du diabète associé aux maladies hépatiques chroniques

Le traitement du diabète en cas de MHC est complexe en raison de l'atteinte hépatique et de l'hépatotoxicité potentielle de certains médicaments antidiabétiques ou d'événements indésirables favorisés par les MHC.(Khan *et al.*,2012;Scheen, 2014).

Le score de Child-Pugh, qui est un score de sévérité de l'atteinte hépatique, est utilisé dans ce cas.(**Pugh *et al.*, 1973**). La présence d'un syndrome hépatorénal requiert une considération supplémentaire pour l'insuffisance rénale dans le choix thérapeutique.

7.1. antidiabétiques et maladies hépatiques chroniques

La metformine constitue la première ligne thérapeutique dans le diabète de type 2. Elle n'est pas métabolisée ou excrétée par le foie, ce qui suggère que sa pharmacocinétique n'est pas influencée par l'insuffisance hépatique ; toutefois, il n'y a pas d'étude chez les diabétiques avec MHC.(**Scheen *et al.*, 2013**). Néanmoins, en cas d'augmentation significative des taux d'acide lactique avec troubles hémodynamiques et hypoperfusion hépatique, la clairance de la metformine peut être diminuée, ce qui peut contribuer à aggraver l'acidose lactique. Des études observationnelles récentes ont suggéré que la metformine pouvait réduire l'incidence et le risque de développer un CHC, surtout en cas d'hépatite C ; ces résultats doivent être confirmés dans des essais d'intervention spécifiques(**Scheen *et Paquot*, 2013**).

7.2. Inhibiteurs de la DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) (gliptines)

Les gliptines agissent sur le système des incrétines en inhibant la dégradation du GLP-1 (glucagon-like peptide-1) endogène. Elles améliorent le contrôle de la glycémie, sans induire d'hypoglycémie ni de prise pondérale. Un document récent suggère que la DPP-4 peut être un acteur clé dans les MHC, une découverte qui pourrait ouvrir de nouvelles perspectives pour l'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 chez les patients atteints de MHC.(**Itou *et al.*, 2013**). Cependant, aucune étude clinique d'une administration chronique d'un inhibiteur de la DPP-4 chez des patients atteints de MHC n'est encore disponible. Du point de vue pharmacocinétique, il n'est pas nécessaire de réduire les doses de gliptine chez les patients avec dysfonctionnement hépatique léger ou modéré, y compris la linagliptine qui est éliminée par voie biliaire plutôt que par voie rénale.(**Graef *et al.*, 2012**).

7.3. Insuline

Chez les patients avec MHC décompensée, le besoin en insuline peut être diminué en raison de la réduction de la néoglucogenèse et d'une diminution de la dégradation hépatique de l'insuline (risque d'hypoglycémie). Cependant, les patients présentant une insuffisance hépatique compensée peuvent avoir des besoins accrus en insuline pour compenser la résistance à son action. (**Letiexhe *et al.*, 1993**).

En fin Les effets du diabète sur le foie ont été longtemps sous-estimés. Une littérature de plus en plus importante montre que le diabète favorise la progression de la fibrose au cours de la stéatopathie métabolique, aggrave le pronostic de la cirrhose, favorise la survenue du carcinome hépatocellulaire. Les mécanismes sous-jacents sont encore mal compris. En particulier, les rôles respectifs de l'insulinorésistance et de l'hyperglycémie doivent être précisés. Alors que l'épidémie de diabète s'étend, un nouveau champ d'investigation s'est ouvert qui pourrait élargir notre compréhension de la pathologie hépatique.

Les patients diabétiques de type 2 ont fréquemment une stéatose hépatique ou d'autres MHC. Par ailleurs, 30% des patients cirrhotiques ont un diabète. Le diabète participe à l'évolution de certaines MHC, comme la NAFLD, la NASH et le CHC. Les MHC augmentent la résistance à l'insuline et compliquent la prise en charge thérapeutique du diabète. Les interventions visant à améliorer les anomalies métaboliques chez les patients diabétiques de type 2 (perte pondérale, contrôle glycémique...) sont aussi bénéfiques pour la stéatose hépatique.(**American Diabetes Association, 2014**). Il n'y a pas de restriction à l'utilisation de l'insuline chez les patients atteints de MHC de n'importe quel degré, qui reste donc le traitement de choix en cas de diabète avec une maladie hépatique avancée. Dans la majorité des cas, l'utilisation d'autres antidiabétiques est contre-indiquée ou n'a pas fait l'objet de suffisamment d'études cliniques. L'utilisation des agonistes du GLP-1 et des inhibiteurs de la DPP-4 pourrait être une alternative ou une combinaison intéressante à l'insuline dans le futur.(**Jaafaret al., 2014**).

Partie

pratique

Matériel
et
méthodes

1. Objectif de l'étude

- Evaluation des fréquences de DT2 dans une population d'adultes.
- Etablir la relation entre le DT2 et ces paramètres biochimiques à fin de connaître son influence sur l'apparition d'insuffisance hépatique et leurs évolutions médicamenteuses.

2. Lieu et période de l'étude

Nous avons réalisé notre étude au sein du laboratoire des analyses médicale de l'hôpital de Bougera boulaaras ,la commune de bakarya ,willaya de Tébessa. La période était de quatre mois(du 20/01/2017 au 01/04/2017).

3. Population d'étude

Notre étude descriptive et analytique est portée sur 100 patients hospitalisés atteints de diabète de type deux contenant des sujets ayant une insuffisance hépatique avec 100 sujets témoins, les deux sexes sont inclus. L'échantillon est constitué de manière aléatoire à partir des malades venus de différentes régions de la wilaya de Tébessa consultant au niveau de l'hôpital. Des prélèvements sanguins avec des mesures anthropométriques (poids, taille) ont été effectués

4.materiel et methode

4.1. Matériels de laboratoire :

- Une centrifugeuse de marque (Nuve NF200)
- Un spectrophotomètre de marque (Biosystème)
- Des réactifs chimiques
- des portoirs
- Des compresses
- Un bain marine
- un réfrigérateur
- seringue
- les gants
- des tubes à essais

-micropipettes

-Coton secs et coton alcoolé(désinfectants).

-L'eau distillé

4-2-Méthodes :

4.2.1.Méthode de prélèvement sanguin :

Le sang est recueilli par voie veineuse au niveau du pli du coude de l'avant bras ou les veines sont plus accessibles, plus rarement dans celle du bras ou des jambes, dans des tubes secs ou des tubes contenant un anticoagulant. Le prélèvement sanguin doit être pratiqué le matin après 12 heures de jeun .

4.2.2.Méthode de dosage des paramètres :

4.2.2.1. dosage de la Glycémie :

4.2.2.1.1.Principe :

Le dosage se fait sur le plasma par une méthode enzymatique. L'échantillon de plasma contenant le glucose est mis au contact du réactif contenant le glucose oxydase (GOD). Il se produit alors les réactions suivantes:

Glucose +O₂+H₂O $\xrightarrow{\text{Glucose oxydase}}$ Acide gluconique + H₂O₂

H₂O₂ + Phénol + 4-Amino-Antipyrine $\xrightarrow{\text{Peroxydase}}$ Quinonéimine rose + 4 H₂O

4-2-2-1-2-Réactifs :

Réactif 1: Tampon Tris..... pH 7..... 100 mmol/l

Solution tampon Phén.....0,3 mmol/l

Réactif 2: Glucose oxydase10 000 U/l

Enzymes Peroxydase1000 U/l

Matériel et méthodes

Amino 4 -Antipyrine2,6 mmol/l

Réactif 3: Glucose..... 100 mg/dl

Standard1g/l

4-2-2-1-3-Mode opératoire :

Longueur d'onde :.....505 nm (492-550)

Température :.....37° C (20-25°C)

Cuve :.....1 cm d'épaisseur

Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur le blanc réactif..

	Blanc	Standard	Echantillon
standard		10 µL	
Echantillon			10 µL
Réactif de travail	1 mL	1 mL	1 mL

Mélanger, lire les DO après une incubation de 10 min à 37 °C ou 30 min à 20-25°C. La coloration est stable 30 min.

Calcule

(A) Echantillon/(A)Standard× 100 (Standard conc.) =mg/dl. glycémie dans échantillon.

Valeur usuelle: mg/dl × 0.0555= mmol/l.

4.2.2.2.Dosage de la créatinine :

S'effectue à partir d'un prélèvement de sang veineux avec ou sans anticoagulant prélevé sur tube sec ou sur tube héparine, Le dosage de la créatinine sérique ou plasmatique sur un échantillon prélevé durant ces 24 heures.

4.2.2.2.1.Principe :

La créatinine forme en milieu alcalin un complexe coloré avec l'acide picrique. La vitesse de formation de ce complexe est proportionnelle à la concentration de créatinine.

4.2.2.2.2. Réactifs :

Réactif 1:

hydroxyde de sodium 1.6 mol/l

Réactif 2: Acide picrique..... 17.5 mmol/l

Réactif 3:

créatinine 2 mg/dl Standard 20 mg/l..... 176.8 μ mol/l

4.2.2.2.3.Mode opératoire :

Langueur d'onde492 nm (490-510)

Température.....25-30 ou 37°C

Cuve 1 cm d'épaisseur

Ajuster le zéro du spectrophotomètre sure l'air ou l'eau distillée.

	standard	Echantillon
standard	100μ	--
Echantillon	--	100μ
Réactif de travail	1 ml	1 ml

Mélanger et lire les densités optiques DO1 après 30 sec.

Lire ensuite DO2 exactement 1 minute après.

4.2.2.3.Dosage de l'urée:

Pour la réalisation du dosage, une prise de sang veineux doit être faite à jeun. Le sang est prélevé de préférence sur l'héparine, Il est conseillé aussi, d'éviter le traitement des échantillons hémolysés, contaminés ou ayant subi plus d'une décongélation.

4.2.2.3.1.Principe :

L'urée est dosée en cinétique selon la réaction suivante :



Les ions ammonium, en présence de salicylate et d'hypochlorite de sodium réagissent en formant un composé de couleur verte (Dicarboxylindophenol) dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en urée.

4.2.2.3.2.Réactifs:

Réactif 1: Tampon

Réactif 2:

EDTA.....	2 mmol/l
Salicylate de sodium	60mmol/l
Nitroprussiate de sodium	32mmol/l
Uréase.....	30000 µ/l
Phosphate	pH6.7 60mmol/l

Réactif 3 :

Etalon urée	0.50g/l
.....	8.325mmol/l

Réactif 4:

Hypochlorite de sodium	40mmol/l
10× [] Hydroxyde de sodium	150mmol/l

4.2.2.3.3.Mode opératoire :

Longueur d'onde.....	590 nm (578Hg)
Température	25-30-37°C
Cuve.....	1cm d'épaisseur

Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur le blanc réactif.

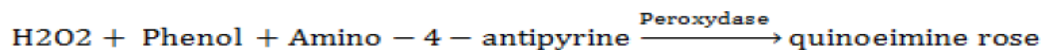
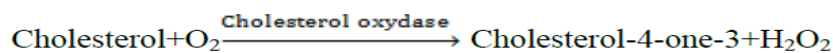
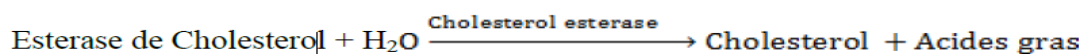
	Blanc	Etalon	Echantillon
Etalon	-	10µl	-
Echantillon	-	-	10µl
Réactif de travail A	1ml	1ml	1ml
Mélanger, incuber 5min .à 37°C ou 10min. à 20°-25°C			
Ajouter ensuite.			
Réactif 4	1ml	1ml	1ml
Mélanger, incuber 5min .à 37°C ou 10min. à 20°-25°C			
Lire contre le blanc.			
Stabilité de la coloration (Verte) 2 heures à l'abri de la lumière			

4.2.2.4.Dosage du Cholestérol:

Pour dosé le cholestérol dans le sérum humain, une prise de sang veineux (à jeun depuis au moins 12 h) prélevé sur tube héparine, l'EDTA, ou l'oxalate.

4.2.2.4.1.Principe:

Le cholestérol est mesuré après hydrolyse enzymatique puis oxydation. L'indicateur quioneimine est formé à partir du peroxyde d'hydrogène et du amino 4 antipyrine en présence de phénol et peroxydase. Détermination enzymatique selon les reactions suivant :



La quantité de quioneimine formé est proportionnelle à la concentration de cholestérol.

4.2.2.4.2.Réactifs :

Réactifs 1:

Solution tampon pipes..... PH 6.9 90 mmol /l

Matériel et méthodes

Phenol 26 mmol/l

Réactifs 2:

Cholesterol oxydase..... 300 µ/l

Peroxydase 1250 µ/l

Cholesterolesterase..... 300 µ/l

Amino-4-antipyrine..... 0.4 mmol/l

Réactifs 3:

Standard..... 200mg/dl

..... 2g/l

..... 5.17mmol/l

4.2.2.4.3.Mode opératoire:

Longueur d'onde.....505nm (500-550)

Température..... 37°C

Cuve 1cm d'épaisseur

Ajuster la zéro spectrophotomètre sur le blanc réactif.

	Blanc	Standard	Echantillon
Standard	--	10µl	--
Echantillon	--	--	10µl
Réactif de travail	1ml	1ml	1ml

Mélanger, lire la densité optiques une incubation de 5 min. à 37°C

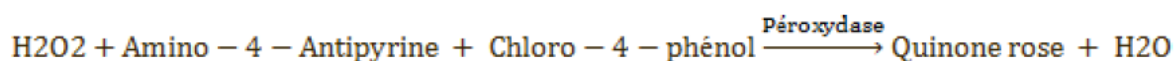
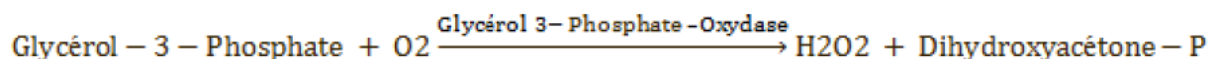
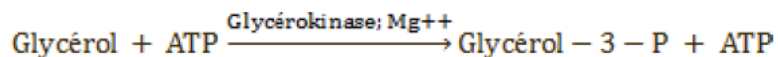
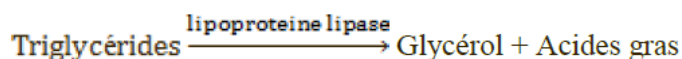
La coloration (Rose) est stable 30 minutes.

4.2.2.5.Dosage des Triglycérides (Méthode enzymatique GPO – PAP) :

Pour quantifier les triglycérides dans le sérum ou le plasma humain, une prise de sang veineux (à jeun depuis au moins 12 h) prélevé sur tube héparine ou l'EDTA. **I.2.2.7.1.Principe:**

Matériel et méthodes

Par une méthode colorimétrique enzymatique, qui se fait par les réactions suivantes :



4.2.2.5.2. Réactifs:

Réactif 1

Tampon pipesPH 7.2 50 mmol /l

Solution tampon chloro-4-phénol 2 mmol /l

Réactif 2

lipoprotéine lipase 150000 µ /l

Enzymes Glycérokinase 800 µ/l

Glycérol 3-P-Oxydase 4000 µ/l

Péroxydase 440 µ/l

Amino-4-antipyrine 0.7 mmol/l

ATP 0.3 mmol/l

Réactif 3

Standard glycérol 200 mg/dl

Standard (en trioléine)2 g/l
.....2.28 mmol/l

5.2.2.5.3.Mode opératoire

Longueur d'onde505 nm (490-550)

Température37°C

Cuve1 cm d'épaisseur

Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur le blanc réactif.

	Blanc	Standard	Echantillon
Standard	--	10µl	--
Echantillon	--	--	10µl
Réactif de travail	1ml	1ml	1ml

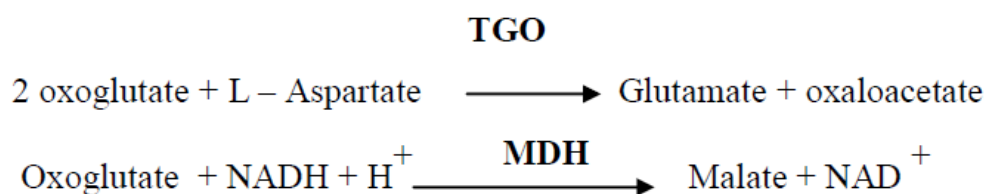
Mélanger et lire les DO après incubation de 5 min à 37 °C ou de 10 min à 20-25°C.

La coloration(Rose) est stable 30 minutes.

4.2.2.6. Dosage TGO

4.2.2.6.1.Le principe

Détermination cinétique de l'activité aspartateaminotransférase . La réaction est initiée par addition de l'échantillon du patient au réactif selon l'équation suivante :



Le taux de diminution de la concentration en NADH est directement proportionnel à l'activité aspartate amino transférase dans l'échantillon (ANONYME,2008) .

4.2.2.6.2. Réactif

Pour le test TGO :

Réactif 1: Tampon Tris PH 7.8 à 30°C.....	80 mmol/l
Solution Tampon L – aspartate.....	200 mmol/l
Réactif 2 : NADH	0,18 mmol /l
LDH	800 U/l
MDH.....	600 U/L
Oxoglutarate	12 mmol/l

4.2.2.6.3. Mode opératoire

On prépare deux tubes

Tube 1: contient 1000 µl de réactif du TGO

Tube 2 : contient 1000 µl de réactif du TGO avec 100µl de sérum du malade

On met les deux tubes dans un bain marie pendant 1 minute

On met les deux tubes dans bain marie pendant 1 minute

Puis on mesure la DO durant 3 min (après avoir Ajuster le Spectrophotomètre à zéro

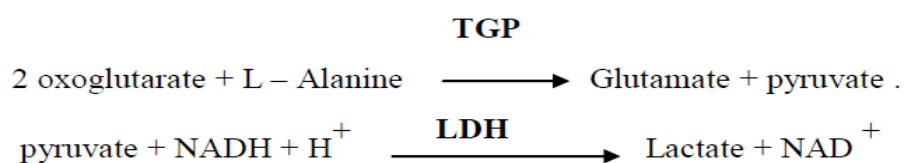
par de l'eau distillée). En fin, on calcule la différence de la DO entre les trois valeurs, ensuite

le résultat est multiplié par 1750 (ANONYME ,2008).

4.2.2.7. Dosage de TGP

4.2.2.7.1. Le principe

Détermination la cinétique de l'activité Alanine amino transférase. La réaction est initiée par l'addition de sérum du patient au réactif selon l'équation suivante :



Le taux de diminution de la concentration en NADH est directement proportionnel à l'activité alanine transférase dans l'échantillon (ANONYME ,2008) .

4.2.2.7.2. Réactif :

Pour le test TGP:

Réactif 1: Tampon Tris PH 7.8 à 30°C.....	80 mmol/l
Solution Tampon Alanine	500 mmol/l
Réactif 2 : NADH.....	0,18 mmol /l
LDH.....	1200 UII
Oxoglutarate.....	15 mmol/l

4.2.2.7.3. Mode opératoire

On prépare deux tubes

Tube 1: contient 1000 µl de réactif du TGP

Tube 2 : contient 1000 µl de réactif du TGP avec 100µl de sérum du malade

Matériel et méthodes

On met les deux tubes dans bain marie pendant 1 minute

Puis on mesure la DO durant 3 min (après avoir Ajuster le Spectrophotomètre à zéro

par de l'eau distillée). En fin, on calcule la différence de la DO entre les trois valeurs, ensuite

le résultat est multiplié par 1750 (ANONYME ,2008) .

	TGO/ASAT	TGP/ALAT
Réactif 1	1000 µl	-
Réactif 2	-	1000 µl
Incuber 5 minutes à 37°C au bain mari		
Sérum	200µl	200µl
Mélanger et mettre à 37°C :	Exactement 1heure (60 minutes)	Exactement 30 min.
Réactif 3	1000µl	1000µl
Mélanger, laisser incuber 20 min. à la température ambiante		
NaOH 0,4N	10ml	10ml
Mélanger, lire après 5 minutes au spectrophotomètre		

4.2.2.8. Dosage de la bilirubine totale et directe : selon la fiche technique *Spinreact*.

4.2.2.8.1. Principe

La bilirubine se couple avec l'acide sulfaniquediazoté pour donner l'Azobilirubine coloré. Le

dosage de la bilirubine indirecte se fait en présence de Dimethylsulfoxyde (DMSO).L'intensité

de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de la bilirubine.(LAYACHI, 2013)

4.2.2.8.2. Mode opératoire

	Blanc	Bilirubine totale	Blanc	Bilirubine Directe
Réactif 1 (D) (ml)	--	--	1.5	1.5
Réactif 1 (T) (ml)	1.5	1.5	--	--
Réactive 3 (µl)	--	50	--	50
Echantillon (µl)	100	100	100	100

Mélanger, incuber pendant 5 min à 37°C, ou 15-20 min à une température ambiante lire les

absorbances des échantillons et de l'étalon contre le blanc réactif à 555 nm.

- Calcul de la concentration :

Bilirubine totale (mg/dl) = [(A) Echantillon – (A) blanc de l'échantillon] x 19.1

Bilirubine directe (mg/dl) = [(A) Echantillon – (A) blanc de l'échantillon] x 14

*RESULTS ET
DISCUSSION*

I. Résultats :

Notre étude s'est déroulée au service de médecine interne à l'hôpital Bouguerra Boulaares (Bekkaria à Tébessa). Nous avons réalisé une étude descriptive et statistique de quelques paramètres biochimiques de la maladie et ces complications qui incluent les moyennes et l'écarttype des variables quantitatives, en utilisant logiciel Statistica 2010

Dans notre étude à l'aide des éléments suivants:

NS: variation non significative $P > 0.05$

*****: variation significative $P < 0.05$

******: variation hautement significative $P < 0.01$

*******: variation très hautement significative $P < 0.001$

1. L'aspect épidémiologique et anthropométrique

1.1. Nombre de DT2 ayant une insuffisance hépatique dans la région de Tébessa : (2011- 2016)

Selon les données de la DDS de Tébessa, le nombre des DT2H est en croissance chaque année (Figure 15).

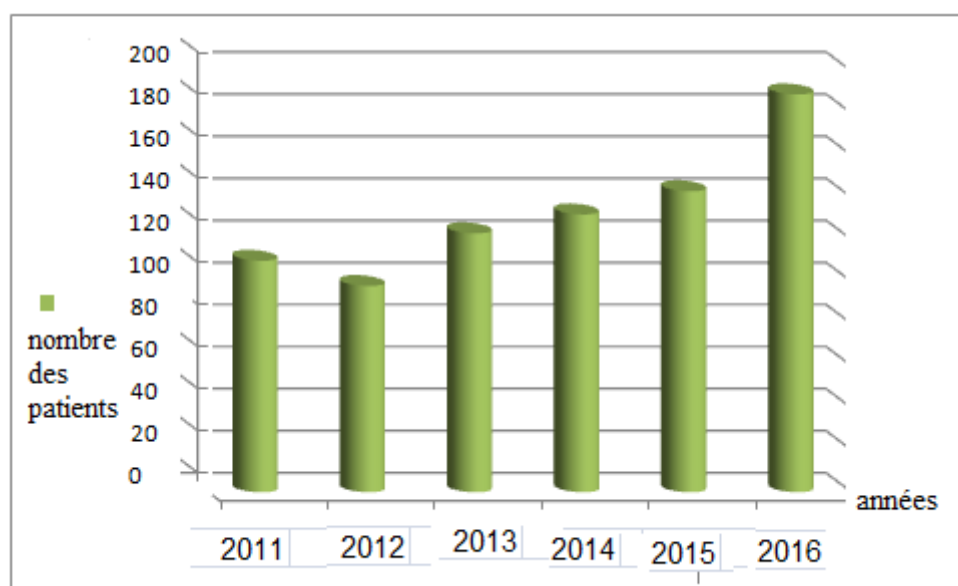


Figure 15: Nombre des DT2H dans la région de Tébessa (2011- 2016)

DT2H: diabète de type deux avec une insuffisance hépatique

1.2. Répartition des malades de DT2 ayant une insuffisance hépatique

La figure suivante représente la répartition des malade de DT2 ayant une insuffisance hépatique par rapport au malade de DT2:

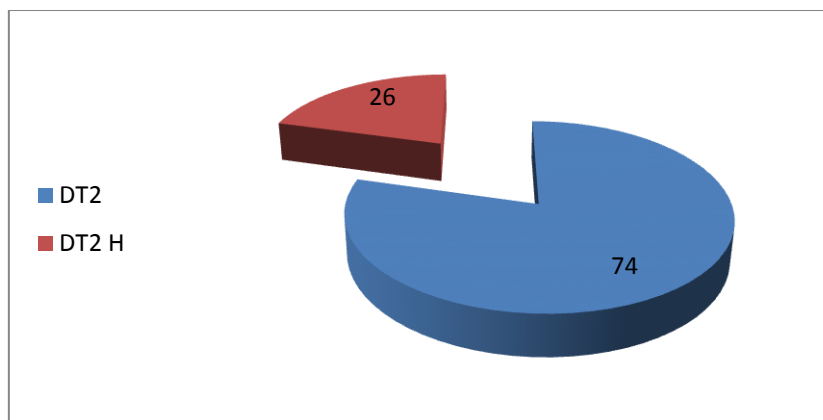


Figure 16: Les malades de DT2 ayant une insuffisance hépatique

DT2:diabète de type deux, DT2H: diabète de type deux avec une insuffisance hépatique.

Dans cette population on observe que les malades de DT2 non atteints d'insuffisance hépatique représentent le nombre le plus élevé (74%) que les malades de DT2 ayant une insuffisance hépatique (26%).

3.Répartition des malades de DT2H ayant une insuffisance hépatique par rapport le sexe

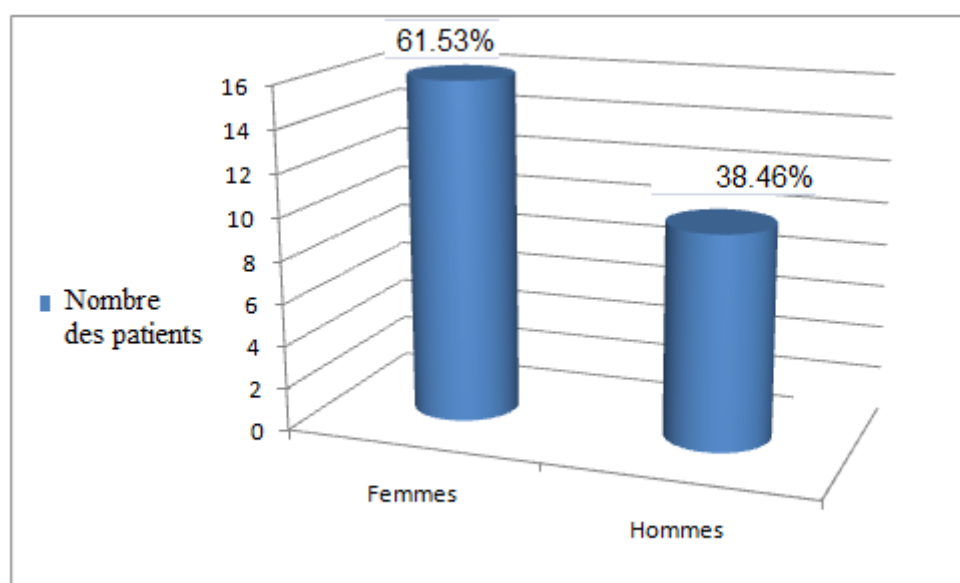


Figure 17: Répartition des malades de DT2H par rapport le sexe

DT2H: diabète de type deux avec une insuffisance hépatique.

Dans cette population on observe que le sexe masculin représente le nombre le plus moins des malades atteints du DT2 avec une insuffisance hépatique par rapport aux nombre des femmes. Ces nombres sont significativement différents avec un $P=0.003$

2. L'aspect métabolique et physiopathologique

2.1. La Variation de glycémie:

Le tableau suivant montre une comparaison des valeurs de la Glycémie, des patients et des témoins:

Tableau 01 :Comparaison de la Glycémie des patients et témoins

	Glycémie moyen (g/l)		
	Patients	Témoins	P
Hommes	2.23 ±0.94	0.89 ±0.12	P=0.000* * *
Femmes	1.94 ± 0.87	0.94 ±0.23	P=0.000* * *
Total	2.08 ±0.91	0.92 ±0.18	P=0.000* * *

-L'analyse du tableau 1 montre une augmentation de la glycémie très hautement significative ($p \leq 0.001$) chez les femmes, les Hommes et le total des diabétiques de type 2 par rapport au groupe témoin normal.

2.2. La Variation de créatinine:

Le tableau suivant montre une comparaison entre les valeurs de la créatinine des patients et des témoins :

Tableau 2 : Variation de la concentration de créatinine des patients et témoins:

	Créatinine moyen (mg/l)		
	Patients	Témoins	P
Hommes	13.92±2.60	10.9±2.28	P=0.000* * *
Femmes	12.75±1.88	10.49±2.30	P=0.000* * *
Total	13.33±2.33	10.7±2.26	P=0.000* * *

L'analyse du tableau 2 montre une augmentation de créatinine très hautement significative avec ($p \leq 0.001$) chez les femmes, les hommes et le total des diabétiques de type 2 par rapport aux témoins.

2.3. La Variation D'urée :

Le tableau suivant montre une comparaison entre les valeurs de l'urée des patients et des témoins.

Tableau 3 : Variation de la concentration D'urée des patients et témoins:

	Urée moyen (g/l)		
	Patients	Témoins	P
Hommes	0.3±0.17	0.29±0.12	P=0.662
Femmes	0.31±0.21	0.28±0.12	P=0.607
Total	0.30±0.19	0.29±0.12	P=0.527

L'analyse du tableau 3 montre une variation d'urée non significative avec ($P > 0.05$) chez les femmes, les hommes et le total des diabétiques de type 2, par rapport aux témoins.

2.4. La Variation du Cholestérol:

Le tableau suivant montre une comparaison entre les valeurs du Cholestérol des patients et des témoins.

Tableau 4 : Variation de la concentration sérique du cholestérol total:

	Cholestérol moyen (g/l)		
	Patients	Témoins	P
Hommes	2.05±0.47	2.04±0.51	P=0.96
Femmes	2.09±0.55	2.09±0.32	P=0.98
Total	2.07±0.51	2.07±0.42	P=0.96

L'analyse du tableau 4 montre une variation du cholestérol total non significative avec ($P > 0.05$) chez les femmes, les hommes et le total des diabétiques de type 2, par rapport aux témoins.

2.5. La Variation de triglycéride :

Le tableau suivant montre une comparaison entre le taux de triglycéride des patients et témoins :

Tableau 5: Variation de la concentration des triglycérides chez patients de DT2 et les témoins:

	Triglycéride moyen (g/l)		
	Patients	Témoins	P
Hommes	1.5±1.05	0.97±0.31	P=0.000* * *
Femmes	2.77±1.08	1.03±0.56	P=0.000* * *
Total	2.14±1.24	1.00±0.45	P=0.000* * *

L'analyse du tableau 5 montre une augmentation des triglycérides très hautement significative avec ($p \leq 0.001$) chez les femmes .les hommes et le total des diabétiques de type par rapport aux témoins.

2.6. La Variation du TGO:

Le tableau suivant montre une comparaison entre le taux de TGO des patients et témoins :

Tableau 6: Variation de la concentration des TGO chez patients de DT2 et les témoins

	TGO moyen (mg/l)		
	Patients	Témoins	P
Hommes	34.52±10.09	19.53±8.85	P=0.000* * *
Femmes	30.77±19.75	19.86±9.35	P=0.000* * *
Total	32.64±15.06	19.69±9.15	P=0.000* * *

L'analyse du tableau 6 montre une variation des TGO très hautement significative avec ($p \leq 0.001$) chez les femmes.les hommes et le total des DT2 , par rapport aux témoins.

2.7. La Variation du TGP:

Le tableau suivant montre une comparaison entre le taux de TGP des patients et témoins :

Tableau 7: Variation de la concentration des TGP chez patients de DT2 et les témoins

	TGP moyen (mg/l)		
	Patients	Témoins	P
Hommes	27.18±15.86	10.49±2.30	P=0.000* * *
Femmes	29.56±16.73	20.00±9.63	P=0.000* * *
Total	28.37±16.26	21.60±9.40	P=0.000* * *

L'analyse du tableau 7 montre une variation du TGP très hautement significative avec ($p \leq 0.001$) chez les femmes, les hommes et le total des diabétiques de type 2, par rapport aux témoins.

2.8. La Variation du bilirubine total:

Le tableau suivant montre une comparaison entre le taux de bilirubine total des patients et témoins :

Tableau 8 : Variation de la concentration des bilirubine total chez patients de DT2 et les témoins

	Bill T moyen (mg/l)		
	Patients	Témoins	P
Hommes	7.87 ±4.93	4.66±2.48	P=0.000* * *
Femmes	9.08±5.05	6.35±7.62	P=0.03
Total	8.84±5.00	5.51±5.70	P=0.000* * *

L'analyse du tableau 8 montre :

- Une augmentation du bilirubine total hautement significative chez les hommes et le total avec un ($P < 0.001$) de DT2 , par rapport aux témoins.
- Une augmentation du bilirubine total significative chez les femmes des DT2 avec un ($p \leq 0.05$) par rapport aux témoins.

2.9. La Variation du bilirubine direct :

Le tableau suivant montre une comparaison entre le taux de bilirubine direct des patients et témoins :

Tableau 9: Variation de la concentration des bilirubine direct chez patients de DT2 et les témoins

	Bill D moyen (mg/l)		
	Patients	Témoins	P
Hommes	2.75±2.70	1.56±1.04	P=0.000* * *
Femmes	3.01±2.90	1.67±0.82	P=0.002* *
Total	2.88±2.79	1.62±0.93	P=0.000* * *

L'analyse du tableau 9 montre :

- Une augmentation du bilirubine direct très hautement significative chez les hommes et le total avec un ($P < 0.001$) de DT2 , par rapport aux témoins.
- Une augmentation du bilirubine direct hautement significative chez les femmes des DT2 avec un ($p \leq 0.01$) par rapport aux témoins.

2.10. Etude de la corrélation des différents paramètres :

Les résultats suivants sont obtenus après l'étude de la corrélation entre les différents paramètres étudiés :

Tableau 10 : Corrélation entre les différents paramètres étudiés chez les patients.

variable	CLY	CREA	TRIG	CHOL	UREE	BIL T	BIL D	TGO	TGP
CLY	0.0495	0.4490	0.5668	0.0389	0.2963	0.0307	0.1374	0.2102	0.676
	P=0.784	P=0.010	P=0.001	P=0.830	P=0.094	P=0.865	P=0.446	P=0.240	P=0.709
CREA	0.4490	1.000	0.5268	0.1208	0.2139	0.2055	0.0054	0.1314	0.0713
	P=0.010	P=.....	P=0.002	P=0.503	P=0.232	P=0.251	P=0.976	P=0.466	P=0.693
TRIG	0.5668	0.5268	1.000	0.0104	0.3333	0.0510	0.1782	0.4409	0.590
	P=0.010	P=0.002	P=.....	P=0.954	P=0.058	P=0.778	P=0.321	P=0.010	P=0.744
CHOL	0.389	0.1208	0.0104	1.0000	0.1496	0.0219	0.0087	0.610	0.6999
	P=0.830	P=0.503	P=0.954	P=.....	P=0.406	P=0.904	P=0.962	P=0.736	P=0.699
UREE	0.2963	0.2139	0.3333	0.1496	1.0000	0.1698	0.0239	0.0169	0.1178
	P=0.094	P=0.232	P=0.058	P=0.406	P=.....	P=0.345	P=0.895	P=0.926	P=0.514
BIL T	0.0307	0.2055	0.0510	0.219	0.1698	1.000	0.6590	0.1928	0.5781
	P=0.865	P=0.251	P=0.778	P=0.904	P=0.345	P=.....	P=0.000	P=0.282	P=0.000
BIL D	0.1374	0.0054	0.1782	0.0087	0.239	0.6590	1.000	0.3908	0.5607
	P=0.446	P=0.976	P=0.321	P=0.962	P=0.895	P=0.000	P=.....	P=0.025	P=0.001
TGO	0.2102	0.1314	0.4409	0.0610	0.0169	0.1928	0.3908	1.0000	0.1903
	P=0.240	P=0.466	P=0.010	P=0.736	P=0.926	P=0.282	P=0.025	P=.....	P=0.289
TGP	0.676	0.713	0.590	0.0699	0.1178	0.5781	0.5607	0.1903	1.0000
	P=0.709	P=0.693	P=0.744	P=0.699	P=0.514	P=0.000	P=0.001	P=0.289	P=.....

- On observe une relation positive significative entre la glycémie et la créatinine (r : 0.449/p : 0.010) .
- Une relation positive significative est observée après l'étude de la corrélation entre la glycémie et la triglycéride.
- L'étude de la corrélation entre la glycémie et la créatinine et la triglycéride chez les patients a montré qu'il y a une relation positive significative (r : 0.526/p : 0.002) ce qui signifie que l'augmentation de la créatinine est associée à une croissance de taux de la triglycéride.
- On observe une relation positive entre la TGO et la triglycéride (r : 0.440/p : 0.010) et une autre aussi positive avec la bilirubine directe (r : 0.390/p : 0.025)
- L'étude a montré une relation positive entre la bilirubine totale et directe (r : 0.659/p : 0.000)

- Une relation positive entre la TGP et la bilirubine totale ($r : 0.578/p : 0.000$) et la TGP avec la bilirubine directe ($r : 0.560/p : 0.001$) .

II. Discussion

Le diabète sucré est considéré parmi les maladies les plus fréquentes de notre population, il provoque plusieurs maladies parmi eux l'insuffisance hépatique, qui est définie comme une diminution de la masse fonctionnelle du foie. Cette diminution peut être consécutive à une destruction des cellules du foie appelées hépatocytes. L'insuffisance hépatique peut être aiguë, comme dans les intoxications brutales au paracétamol par exemple, ou plus souvent d'installation chronique comme dans l'évolution des hépatites virales, les cirrhoses du foie ou les cancers. www.hon.ch/HONcode/Conduct_f.

Pour les nombres des patients diabétiques ayant l'insuffisance hépatique, on observe une progression croissante chaque année et ce phénomène est due aux mauvais contrôle des malades et la présence de l'hépatite C viral comme un facteur favorisant (*Ndisang,2009*).

Dans notre étude on a fixé un nombre égal pour les deux sexes a fin d'avoir une bonne comparaison.

L'insuffisance hépatique était observé chez les femmes plus que les hommes, et c'est à cause de l'hygiène de vie de la femme de notre population qui ne suivent aucun régime alimentaire et ne font jamais du sport; et ce résultat concorde avec une autre de l'enquête décennale santé (**EDS, 2002-2003**) qui a trouvé que les femmes d'origine maghrébine vivantes avaient un risque d'insuffisance hépatique deux fois supérieur à celui des femmes d'origine française .

Dans notre population les malades de DT2 non atteints d'insuffisance hépatique représentent le nombre le plus élevé que les malades de DT2 ayant une insuffisance hépatique avec une pourcentage de 26% , l'étude de (**Pauwels, 2004**).a montré qu' au cours du diabète de type 2, les atteintes hépatiques sont fréquentes. La prévalence de l'insuffisance chez les patients ayant un diabète de type 2 est mal connue, Les estimations varient entre 34% et 74%.

D'après les résultats de l'analyse glycémique chez 100 patients diabétiques et 100 patients sains pendant la période d'étude , on à noté une glycémie non équilibrée chez les patients diabétiques par rapport les patients sains , cet élevé est due à la dysfonction du pancréas qui est responsable de sécrétion des hormones(insuline, glucagon) l'augmentation du glucose est généralement à cause des résultats auto-immun on prédisposition génétique et des facteurs environnementaux. (**William et al., 2005**).

On a constaté que le taux de la créatinine est élevée dans le sang chez les DT2 par rapport aux sains cela signifie que la fonction rénale (filtration du sang par les reins) chez les DT2 n'est plus suffisante c'est -à- dire plus de la moitié des néphrons sont non fonctionnels (**Ludivine , 2002**).

Une différence non significative existe entre les patient de DT2 et les témoins pour le taux de l'urée et qui peut être expliquer par un bon contrôle chez les patients hospitalisés de cette population par contre aux résultats cités par plusieurs auteurs comme (**Molnar et al 2000, Shichiri et al.,1999**).montrent que les anomalies de la fonction rénale chez les diabétiques donnent des différences significatives pour les deux sexes.

la cholestérol est une composante biologique importante dans l'athérosclérose, un processus pathogénique qui progresse avec l'âge(**Guebre et Fouque, 2006**). La mesure de la concentration des triglycérides sanguins est importante dans le diagnostic et le suivi de l'hyperlipidémie, facteur de risque vasculaire notamment chez les diabétiques(**Oulahiane et al., 2011**). Dans notre étude, nous remarquons que le taux de triglycérides et du cholestérol sont augmentés chez les DT2 par rapport aux groupes sains. Comme des études réalisées en Tunisie : $1,95 \pm 1,02$ g/L (**Kamoune et al., 2010**). et au Congo : $1,18 \pm 0,94$ g/L(**Katchunga et al.,2010**).Plusieurs d'autres étudesont montré que les triglycérides ne sont plus des marqueurs de risque indépendants(**Tolonenet al., 2009 ; Goudi, 2008**).Cette hyper-triglycéridémie est expliquée d'une part, par l'augmentation de la production hépatique des VLDL et d'autre part, par la réduction du catabolisme des VLDL par diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase selon (**Adelr et al., 2000**).

La variation des normes de la TGO et TGP sont élevées chez les diabétiques par rapport aux témoins ,comme les résultats de (**Marco et al., 1999**), et on peut dire que l'influence de la déséquilibre des paramètres était la cause de la complication du foie qui était observée dans l'altération des normes des bilirubines totales et directes et ça concorde avec les études de (**Ndisang, 2009**).

Pour la corrélation entre les paramètres de diabète et l'insuffisance hépatique l'étude de corrélation montre des plusieurs relation positives entre les paramètres tels que la glycémie ,la triglycéride ,la créatinine, la bilirubine totale et directe , la TGO et la TGP et ça peut être expliquer par l'influence indirecte de la glycémie déséquilibre des patients diabétiques ayant l'insuffisance hépatique , comme l'étude de (**Kwon, 2011**).

Conclusion

Conclusion

Le diabète sucré est une pathologie humaine plus fréquente est considérée comme un problème de santé, c'est pour ça, nous avons réalisé une étude de l'effet de diabète sur quelques paramètres biochimiques.

Les résultats obtenus à travers notre étude, ont montré que la glycémie qui est souvent utilisée comme bio-marqueur de dysfonction du pancréas dans le milieu hospitalisé, est un test simple et efficace mais il doit être associé à d'autres tests biologiques classiques tels que les dosages de créatinine ,TGP ,TGO, et cholestérol à temps précoce.

Lorsque nous comparons les paramètres biochimiques chez des DT2 ayant une insuffisance hépatique par rapport les sains, on a trouvé que les taux de la créatinine, TGP.TGO,bilirubine totale, directe, dans le sang sont très élevées par rapport aux sains.

Notant finalement que le contrôle de la glycémie est insuffisant dans notre population, car ce sont des facteurs de risque primordiaux. Nous avons constaté que certains patients sont loin des normes pour un équilibre glycémique et les chiffres restent trop élevés par rapport à d'autres études étrangères. Il est clair que le mauvais contrôle d'hygiène de vie ainsi que le manque de connaissances des risques liés au diabète sont responsables de l'état de santé de nos diabétiques. Un contrôle régulier et permanent de la glycémie, du régime alimentaire ainsi qu'une prise en charge thérapeutique adéquate est une solution pour mieux vivre avec le diabète.

D'après les résultats obtenus nous pouvons dire que le diabète à un effet indirecte sur l'altération et le dysfonction du foie. On peut dire que d'après l'étude de la variation de la concentration de certains paramètres biochimiques on peut diagnostiquer l'insuffisance hépatique.

Cette étude reste préliminaire et nécessite d'autres études approfondies pathologiques et épidémiologiques.

Références

bibliographiques

Références bibliographiques

1. **Alami O, 2010.** Effet de la consommation subchronique de la tartrazine sur la structure histologique des reins. du foie et du cerveau chez la souris Swiss. memoire de magister. Université d'Oran Es- senia.p 99.
2. **American Diabetes Association, 2014.**Standards of medical care in diabète, Diabetes Care. 37 (Suppl. 1): S14-80.
3. **Armstrong MJ., Barton D., Gaunt P., et al, 2000.** Liraglutide efficacy and action in non-alcoholic steatohepatitis (LEAN) : Study protocol for a phase II multicentre, double-blinded, randomised, controlled trial. Trial registration : clinicaltrials.gov NCT01237119.
4. **Attia M, 2008.** Gestion du diabète au travail. Thèse doctorat: médecine. Paris: UPD.
5. **Bajt ML., Lawson JA., Vonderfehrit SL., et al, 2000.** Protection against fa respormediated apoptosis in hepatocytes and non parenchymal cells by a capase 8 inhibitor in vivo: evidence for a postmitochondrial processing caspase -8 toxical. Sci. 58:109-117.
6. **Bari B., Pointean Y., Rio E ., et al, 2010.** Dose tolérance à l'irradiation des tissus sains : le foie. EMC –Radiothérapie- cancer. 344-349.
7. **Barthel A., Schmoll D., 2003.** Novel concepts in insulin regulation of hepatic gluconeogenesis. Am J Physiol Endocrinol Metab. 285: E685-92.
8. **Belhadjma, 2009.** Journées Internationales de diabétologie de Constantine. Université Mentouri Constantine. Faculté de médecine.
9. **Ben ammar E., Chatouanih., 2009.** L'insulinothérapie chez les diabétiques de type 2. Thèse doctorat. Grenoble. FPG. p205.
10. **Benhamou JP., Erlinger S., 2008.** Maladie du foie et des voies biliaires 5ème édition. Paris : Flammarion médecine science, p220.
11. **Bianchi G., Marchesini G., Zoli M ., et al, 1994.** Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. Hepatology. 20: 119-25.
12. **Blendea MC., Thompson MJ., Malkani S., 2010.** Diabetes and chronic liver disease : Etiology and pitfalls in monitoring. Clinical Diabetes. 28: 139-44.
13. **Boden G, 2004.** Glucogenesis and glycogenolysis in health and diabetes. J Investig Med. vol. 52(6) : 375-378.
14. **Bories T, 2012.** Prise en charge thérapeutique des patients diabétiques de type 2 par les médecins généralistes de L'EURE. Thèse doctorat en médecine. Rouen. FMMPR. p110.

15. **Bouchet A., Cillert J., 1983.** Anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle. Lyon : SIMEP. p 213.
16. **Brink S J., Wei-Rhen-Warren L., Kubendran P Et Line K., 2011.** Le diabète de l'enfant et de l'adolescente. Ed. Novo Nordisk, Danemark. p195.
17. **Buyschaert M., Vandeleene B., Parus I et Hermans M.P., 1999.** Le diabète sucré d'une réalité d'aujourd'hui à un défi de demain. Louvain Med.vol. 118(11): 189-195.
18. **Camma C., Filice G., 2004.** Correlation between FIB4, liver stiffness and metabolic. 92: 248–254.
19. **Capeau J, 2003.** Voies de signalisation de l'insuline : mécanismes affectés dans l'insulinorésistance. médecine sciences. vol. 19(8-9): p834-839.
20. **Casing D., Veilhan L., 2008.** A -Anatomie du foie et des voies biliaires. EMC ; Hépatologie, 7-001-A-10.
21. **Casting D; Adam R; Azonlay P., 2006.** Chirurgie du foie et de l'hypertension portale, ISBN 22940-14979.
22. **CbetaII J, 2001 .**Chem Activator of protein kinase. 282: p8110–8122.
23. **Cindy H, 2011.** Le rôle de ST18 dans la cellule pancréatique Bêta. Mémoire Science. Laval. p66.
24. **Court FG., Wemys-holden SA., Dennison AR., et al, 2002.** The myster of liver regeneration .Br.j. surg, 89:1089-1095.
25. **De Marco R., Locatelli F., Zoppini G., Verlato G., Bonora E., Muggeo M., 1999.** Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. Diabetes Care. 22:756-61
26. **Deugnier Y, 2005.** Anatomophysiologie du foie. Univ-Rennes1- Doy copié médecine M2. Semiologie du foie et des voies biliaires.
27. **Deugnier Y, 2014.** Polycopié Hépatologie. p35-38.
28. **Drouin P., Blicke JF., Charbonnel B., Eschwege E., Guillausseau PJ., Plouin PF., Daninos J., Balarac N., Sauvan JP., 1999.** Diagnostic et classification du diabète sucre les nouveaux critères. Diabétologie. vol. 25(1): 72- 83.
29. **Drouin R, 1997.** Augmentation de la sensibilite du foie au glucagon chez des sujets entraines en endurance. Mémoire. p112.
30. **Dubios M, 2007.** Glucotoxicity inhibits late steps of insulin exocytosis. Endocrinology. vol. 148: 1605-1614

31. **Dubois M., Kerr C.J., 2004.** Nonesterified fatty acids are deleterious for human pancreatic islet function at physiological glucose concentration. *Diabetologia*. Vol. 47(3): 463-9.
32. **Duron F, 2006.** *Endocrinologie*. Ed. Université pierre et marie curie VI, Paris. p311.
33. **Fagherazzi G, 2011.** Facteurs alimentaires, composantes du syndrome métabolique et risques de cancer du sein et de diabète de type II dans la cohorte E3N. Thèse doctorat: *Épidémiologie*. Paris: UPXI. p256.
34. **Fansto N., Campbell JS., 2003.** The role of hepatocytes and oval cells in liver regeneration and repopulation. *Mech develop*, 120:117-130.
35. **Fausto N, 2001.** Liver regeneration from laboratory to clinic. *Liver transplant*, 7 : 835-844.
36. **Flageul M, 2009.** mise au point d'une thérapie génique de la maladie de crigler-najjar de type 1 par des aav 8 recombinants. thèse doctorat. université de nantes. p147.
37. **Fong DS., Aiello LP., Ferris Fl., Klein R., 2004.** Diabetic retinopathy. *diabetes care*. vol. (34) : 1318-2553.
38. **Ford PJ., Gemmell E., Chan A., Carter Cl., Welker Pj., 2006.** Inflammation, heat shock proteins and periodontal pathogens in atherosclerosis: an immunohistologic study. *Oral Microbiol Immunol*. vol. (21) : 206-211.
39. **Foussard F., Salle A., 2004.** Nutrition et diabète. *Nutrition clinique et métabolisme*. 92-102.
40. **Gaglio PG., Liu H., DASHs., et al, 2002.** Liver regeneration investigation in a nonhuman primate model, 37 :625-632.
41. **Garabedian CH., Deruelle PH., Borson CF., Boumaud C., Brac A., Crand A., Cugnet CH., Moret M., Moulin PH., Peretti N., Raverot G., Simone CH., Villar-Fimbel S., 2010.** *Gynécologie endocrinologie nutrition*. Ed. Pradel. France, p243.
42. **Gariani K., Philippe J., Jornayvaz FR., 2012.** Diabète et stéatose hépatique non alcoolique. *Rev Med Suisse* 8:1211-4.
43. **GILLES CÔTÉ MD, 2013.** Le diabète en omnipratique. 3e édition. Ed. Québec, Canada. p65.
44. **Girard J, 2003.** Rôle des acides gras libres dans la sécrétion et l'action de l'insuline : mécanisme de la lipotoxicité. *Médecine/Sciences*. vol. (19) : 827-33.
45. **Gosling JA., Harris PF., Whitmon I., et al, 2003.** *Anatomie humaine atlas en couleurs* : 2ème édition française : de boeck, P377.
46. **Graefe-Mody U., Rose P., Retlich S., et al, 2012.** Pharmacokinetics of linagliptin in subjects with hepatic impairment. *Br J Clin Pharmacol*. 74:75-85.

47. **Greco AV., Mingrone G., Mari A., et al, 2002.** Mechanisms of hyperinsulinaemia in Child's disease grade B liver cirrhosis investigated in free living conditions. *Gut* 51:870-5.
48. **Grimaldi A, 2001.** Guide pratique du diabète. Ed. Masson, Paris. p415.
49. **Guillausseau pJ., Laloi-michelin M., 2003.** Physiopathologie du diabète de type 2. *Med Int.* vol. 24 (11) : 730-737
50. **Gundling F., Schepp W., Schumm-Draeger PM., 2012.** Hepatogenous diabetes in cirrhosis : Academic sport or a neglected disease ? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 120:469-71.
51. **Hamza N, 2011.** Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisé dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime «high fat» chez la souris. Thèse doctorat. Constantine. UMC. p139.
52. **Heidelbaugh JJ., Bruderly M., 2006.** Cirrhosis and chronic liver failure : part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician*;74:756.
53. **Hickman IJ., Macdonald GA., 2007.** Impact of diabetes on the severity of liver disease. *Am J Med.* 120:82934.
54. **Higgins GM., Mederson R., 1931.** Experimental pathology of the liver. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal, 12:186-203.
55. **Hussain P., Kavar B., El nahas M., 2007.** Obesity and diabetes in the developing world-a growing challenge. *N Engl J Med.* vol. (356) : 213-5.
56. **Idelman S., Verdetti J., 2000.** Endocrinologie et communications cellulaires. Les Ulis: EDP science. (277-327).
57. **Itou M., Kawaguchi T., Taniguchi E., et al, 2013.** Dipeptidyl peptidase-4 : A key player in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*;19:2298-306.
58. **Jaafar B., Kalbermatten J., Philippe A., Scheen FR., Jornayvaz., 2014.** Maladies hépatiques chroniques et diabète *Revue Médicale Suisse*; 10 : 1254-60.
59. **Jakson A., Tenhaken RK., Roberston JM., et al, 1995.** Analysis of chemical complication data for radiation hepatitis using a parallel architecture model. *Int J Radiat Oncol biol phys*, 31: 833-91.
60. **Kaneto H, 2008.** PDX-1 and MaFA play a crucial role in pancreatic beta- cell differentiation and mature beta cell function. *Endocr J.* vol. (55) : 235-52.
61. **Kannampilly JJ, 2010.** Role of continuous subcutaneous insulin infusion (insulin pump) in reducing blood glucose in four patients with type 2 diabetes and cirrhosis : A case series. *Diabetes Technol Ther.* 12:543-5.
62. **Kanzler S., Galle PR., 2000.** Apoptosis and the liver. *Semin cancer biol.* 10 :173-184.

- 63. Kawaguchi T., Ide T., Taniguchi E., et al, 2007.** Clearance of HCV improves insulin resistance, beta-cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2. *Am J Gastroenterol*;102:570-6.
- 64. Khan R., Foster GR., Chowdhury TA., 2012.** Managing diabetes in patients with chronic liver disease. *124*:130-7.
- 65. Khelif N, 2011.** Implication de l'inflammation dans la physiopathologie du diabète de type 2. Mémoire magister. Batna. HLB. p91.
- 66. Kim MG., Choi WC., 2006 .**Differential diagnosis of diabetes mellitus caused by liver cirrhosis and other type 2 diabetes mellitus. *Korean J Hepatol.* 12:524-9.
- 67. Koniaris LG., Mckillop IH., Schwanz SI., et al, 2003.** Liver regeneration. *J.Am.Coll.Surg.* 197:634-659.
- 68. Kupcova V., Arold G., Roepstorff C., et al, 2014.**Insulin degludec : Pharmacokinetic properties in subjects with hepatic impairment. *Clin Drug Investig.* 34:127-33.
- 69. Kwon KM., Kam JH., Kim MY., Chung CH., Kim JK., Linton JA., Eom A., Koh S B., Kang HT., 2011.** Inverse association between total bilirubin and metabolic syndrome in rural Korean women. *J.WomensHealth* 20, 963–969.
- 70. Lakhssassi N, 2005.** Antimicrobial susceptibility variation of 50 anaerobic periopathogens in aggressive periodontitis: an interindividual variability study. *Oral Microbiol Immunol.* vol. (20) : 244-252.
- 71. Langman J., Sadler TW., 1991.** Embryologie médicale. Paris : Masson, p272-4.
- 72. Laurent V, 2010.** Stratégie de vectorisation d'acides nucléiques et de drogues anticancéreuses dans les cellules hépatiques en culture. Thèse doctorat. UNIVERSITE DE RENNES. p260.
- 73. Leevy CB, 1998.** Abnormalities of liver regeneration: a review. *Digest. Dis.*16: 88-98.
- 74. Letiexhe MR., Scheen AJ., Gerard PL, et al, 1993.** Insulin secretion, clearance, and action on glucose metabolism in cirrhotic patients. *J Clin Endocrinol Metab*;77: 1263-8.
- 75. Lillioja SD., Mott BV., Howard PH., Bennett H., Yki JD., Freymond BL., Nyomba F., Zurlo B., Swinburn C., 1988.** Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action. Longitudinal and cross-sectional studies in Pima Indians. *N Engl J Med.* Vol. 318(19): 1217-1225.
- 76. Lutchman G., Modi A., Kleiner DE., et al, 2007.** The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 46:424-9.

77. **Luyckx FH., Lefèbvre PJ., Scheen AJ., 2000.** Non-alcoholic steatohepatites : Association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabetes Metab.* 26:98-106.
78. **M Molnar., Wittmann I., Nagy J., 2000.** Prévalence, course and risk factors of diabetic nephropathy in type-2 diabetes mellitus. *Med Sci Monit ;* 6(5):929-3.
79. **M Molnar., Wittmann I., Nagy J., 2000.** Prévalence, course and risk factors of
80. **Magnan C., Ktorza A., 2005.** Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique. Ed. Elsevier SAS, France. p264.
81. **Majno G., Joris I., 1995.** Apoptosis oncosis and necrosis. An overview of cell death. *Am. Pathol,* 146 :3-15.
82. **Malik K., Selden C., Hedgson H., 2002.** The role of non-parenchymal cells in liver growth. *Cell develops biol,* 13:425-331.
83. **Mannucci E., Monami M., Lamanna C., Gori F., Marchionni N., 2009.** Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* vol. 19(9) : 604 -612
84. **Marilyne S, 2008.** etude de la toxicite des medicaments posicor et mfntezol en culture primaire d'hepatocytes. memoire.p174.
85. **Martin Pa., Crump Mh., 2003.**The Endocrine Pancreas. In: PINEDA M., DOOLEY M.P., Mc Donald's Veterinary endocrinology and reproduction .5e edition. Ed. Iowa State University Press. 141-163. 62
86. **Monnier L., Colette C., Dunseath GJ., Owens DR., 2007.**The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care.* Feb. 30(2):263-9.
87. **Morita Y., Ueno T., Sasaki N., et al, 2005.** Nateglinide is useful for nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients with type 2 diabetes. *Hepatogastroenterology*ufh;52: 1338-43.
88. **Moucari R., Asselah T., Cazals-Hatem D., et al, 2008.** Association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology.* 134:416-23.
89. **Muoio Dm., Newgard Cb., 2008.** Molecular and métabolic mechanisme of insulin resistance and b-cell failure in type 2 diabetes. *Nat Mol cell Biol.* vol. 9(3) : 193-205.
90. **Nagy P., Teramoto T., Factor VM., et al, 2001.** Reconstitution of livrer mass via cellular hypertrophy in the rat. *Hepatology,* 33:339-345.
91. **Natter FH, 2004.** Atlas d'anatomie humaines 3ème édition paris. Masson, p542.

- 92. Ndisang JF., and Jadhav A., 2009.** Up-regulating the heme oxygenase system enhances insulin sensitivity and improves glucose metabolism in insulin-resistant diabetes in Goto-Kakizaki rats. *Endocrinology* 150, 2627–2636.
- 93. Noubel J, 2009.** Prise en charge des patients diabétiques dans un groupement interprofessionnel de santé territoriale Evaluation de 52 patients du groupement des professionnels de santé du pays Beaunois. Thèse doctorat. Dijon. FMD. p69.
- 94. Nygren A., Adner N., Sundblad L., et al, 1985.** Insulin uptake by the human alcoholic cirrhotic liver. *Metabolism*. 34:48-52.
- 95. Ohkawara K., Tanaka S., Miyachi M., Ishikawa-Takata K., Tabata I., 2007.** A dose response relation between aerobic exercise and visceral fat reduction : systematic review of clinical trials. vol. (31) : 1786-1797.
- 96. Ohki T., Isogawa A., Iwamoto M., et al, 2012.** The effectiveness of liraglutide in nonalcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus compared to sitagliptin and pioglitazone. *Scientific World Journal*. 496453.
- 97. Organisation Mondiale de la santé, 2005.** Mesure de facteurs de risque des maladies non transmissibles dans deux villages pilotes en Algérie, approche STEP wise de l'OMS. OMS. Alger. p163.
- 98. parameters in patients with HIV and hepatitis C virus co-infection.** *Digestive and liver*
- 99. Potemkine V, 1989.** *Endocrinologie*. Ed. Mir Mouscou, Paris. p383.
- 100. Prentki M, 2006.** Malonyl-coA signaling lipid partitioning and glucolipotoxicity : role in beta-cell adaptation and failure in the etiology of diabetes. *Diabetes*. vol. (51) : 405-13.
- 101. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al, 1973.** Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 60:646.
- 102. Rabehi H, 2011.** Impact des règles hygiéno-diététiques sur le risque cardiovasculaire et le statut redox, chez des patients diabétiques de type 2 sous antidiabétiques oraux seuls, après 3 mois de suivi. Mémoire magister. Oran. UOES. p92.
- 103. Raccah D., Janand DB et Vague P., 1999.** Diabète non insulinodépendant. *La Revue du Praticien*. vol. 49(8): 629-634.
- 104. Raderstein E., Bucher S., Guo Z., et al, 2003.** Protection of rat hepatocytes from apoptosis by inhibition of C-jun-N-terminal Kinase *Surgery*, 137:280-285.
- 105. Richalopoulos GK., De Frances M., 1997.** *Liver regeneration science*, 276 :60-66.
- 106. Rigalleau V., Lang J., Gin H., 2007.** Etiologie et physiopathologie du diabète de type 2, In : *Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Endocrinologie-Nutrition*. Ed. Elsevier Masson, Paris. p366.

- 107. Romero-Gómez M., Fernández-Rodríguez CM., Andrade RJ., et al, 2008.** Effect of sustained virological response to treatment on the incidence of abnormal glucose values in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 48:721-7.
- 108. Sanogo M, 2007.** Etude des abcès amibiens du foie dans le service de chirurgie « a » du chu du point g. Thèse de doctorat. UNIVERSITE DE BAMAKO. p103.
- 109. Scheen AJ., Paquot N., 2013.** Metformin revisited : A critical review of the benefit/risk balance in «at risk» patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*;39: 177-90.
- 110. Scheen AJ, 2014.** Pharmacokinetic and toxicological considerations for the treatment of diabetes in patients with liver disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*;10:839-57.
- 111. Schinkel M., Shunte E., Schumacher M., 2007.** Atlas d'anatomie Prométhée: cou et organe interne. Paris : Malouine, p370.
- 112. Schwabe RF., Bradham C., Uehara T., et al., 2003.** C-jun-N-terminal Kinase cyclin D1 expression and proliferation during liver regeneration. *Hepatology*, 37: 824-832.
- 113. Seirafi M., Negro F., 2008.** Hépatite C et résistance à l'insuline. *Rev Med Suisse* 4:1859-62.
- 114. Sherwin RS, 1980.** Role of the liver in glucose homeostasis. *Diabetes*;3:261-5. Petrides AS, Vogt C, Schulze-Berge D, et al. 1994 Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology*;19:616-27.
- 115. Simcox JA., McClain DA., 2013.** Iron and diabetes risk. *Cell Metab*;17:329-41.
- 116. Simpson GE., Finckh E., 1963.** The pattern of regeneration of rat liver repeated partial hepatectomies. *Path*, 86:361-370.
- 117. Smith BW., Adams LA., 2011.** Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus : Pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 7:456-65.
- 118. Stevens A., Lowe J., 2006.** Histologie humaine 3ème édition. Paris : Elsevier, p459.
- 119. Strainchamps-Nicolas G, 2011.** Etude des marqueurs prédictifs de risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2. Thèse doctorat en médecine. Paris 5. FMPD. p59.
- 120. Tazairt Cb, 2002.** Qu'est-ce que le diabète. Ed. El Marrifa, Alger. p110.
- 121. VALIDIRE P, 2006.** Histologie et Biologie Cellulaire (Une introduction à l'anatomie pathologique). ISBN 2-804149102. Paris. 618p. *Virologie*. 12: 453-464.
- 122. Vincent B, 2013.** Relation moléculaire bidirectionnelle entre diabète et maladie parodontale. p117.
- 123. Vollaire J, 2010.** Développement d'une nouvelle technique de mesure de la résistance à l'insuline avec un traceur du transport du glucose, le [125I] 6-Déoxy-6Iodo-D-Glucose : Etude réalisée chez le rat. Thèse doctorat. UG. p174.

- 124. Vons C., Loux N., Simon L., et al, 2001.** Transplantation of hepatocytes in non human primates: a preclinical model for the treatment of hepatic metabolic diseases transplantation, 72 :811-818.
- 125. Waeber G., Vollenweider P., Marques-Vidal PM., 2013.** Hyper ferritinémie associée au syndrome métabolique : une nouvelle cible thérapeutique ? Rev Med Suisse 2013; 9:2002-7.
- 126. Wens J., Sunaert P., Nobels F., Fayen L., Van Crombruggen P., Bastiaens H., Van Royen P., 2007.**Recommandations de bonne pratique diabète sucré de type 2. société scientifique de médecine générale 2005. (02-20).
- 127. Yamagishi S., Nakamura K., Inoue H., 2005.** Acarbose is a promising therapeutic strategy for the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). Med Hypotheses. 65:377-9.
- 128. Yates T., Khunti K., Bull F., Gorely T., Davies Mj., 2007.** The role of physical activity in the management of impaired glucose tolerance: a systematic review. Diabetologia. vol. (50) : 1116-1126.
- 129. Zidani A, 2011.** Diagnostic biologique, histologique et physiopathologie de l'hépatite C chez des malades de la région de BATNA. MAGISTER. UNIVERSITE- EL HADJ LAKHDER- BATNA.p83.

1webographie

130.https://www.hon.ch/HONcode/Conduct_f.html?HONConduct663548. Validité du certificat: 12 Jun 2013 - Jun 2015. Certificat de conformité Santé Médecine - Le journal des femmes.