



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique



Université de Larbi Tébessi –Tébessa-
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie
Département : Biologie Appliquée

MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences biologiques

Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire

EVOLUTION DES COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES LIÉES AU DIABETE TYPE 2.ROLE DE L'HÉRÉDITÉ

Présenté par :

Mr. MERAH Yaakoub

Mr. IGUER Rostom

Devant le jury:

Mme.TALBI Salima	Pr	Université de Tébessa	Présidente
Mme. SMAALI Sawsene	MCA	Université de Tébessa	Examinatrice
Melle. ZIANI. Sawsene	MAA	Université de Tébessa	Promotrice

Date de soutenance : 05/06/2024

Note :

Mention :

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

ملخص

يعد مرض السكري من النوع الثاني مشكلة صحية عامة كبرى في جميع أنحاء العالم بسبب زيادة خطر الإصابة بمضاعفات القلب والأوعية الدموية. انتشاره أخذ في الازدياد. ويكون تطورها صامتاً وخبيثاً حتى ظهور مضاعفات ذات عواقب وخيمة من حيث الإصابة بالأمراض والوفيات. يرجع ارتفاع السكر في الدم إلى انخفاض امتصاص الجلوكوز، المرتبط بانخفاض حساسية الأنسولين و/أو إفراز الأنسولين. ويحدد زواج الأقارب والوراثة، فضلاً عن ميل المجتمعات إلى تبني أنماط حياة غير صحية، معدلات الإصابة.

الأمراض القلبية الوعائية هي أمراض خطيرة متعددة العوامل تؤثر على نظام القلب والأوعية الدموية مع عوامل الخطر: غير قابلة للتعديل (لا رجعة فيها) (مثل العمر والتاريخ العائلي؛ وقابلة للتعديل) (قابلة للعكس) (مثل السكري نوع 2 والسمنة والنظام الغذائي غير المنتظم عالي الدهون. ويشارك الأخير أيضاً في تطور هذا المرض).

يهدف هذا العمل إلى التعرف على العلاقة بين السكري نوع 2 المرتبطة بحدوث CCV لدى مرضى السكري من النوع 2 من ناحية، ودراسة تأثير الوراثة على ظهور السكري من ناحية أخرى. في هذا السياق، تم إجراء مسح وصفي للحالات والشواهد على 100 مريض من مرضى السكري من النوع 2 والأمراض القلبية الوعائية، و 100 من مرضى السكري نوع 2. تم إجراء هذا المسح على مدى شهرين ببعض المؤسسات الصحية بولاية تبسة.

تظهر نتائجنا أن مرض السكري من النوع الثاني موجود لدى 53% من النساء المصابات بالسكري و 47% من الرجال المصابين بالسكري. الفئة العمرية الأكثر تأثراً بالسكري نوع 2 هي ما بين 60 - 50 سنة (32%). 38% (والأمراض القلبية الوعائية بشكل أكثر دقة احتشاء عضلة القلب (56%).) (وأمراض القلب التاجية (33%).) (في المرضى الذين يعانون من DT2 يؤثر الوزن الزائد على (44%) من السكان المصابين بالسكري مقارنة بمجموعة الغير مصابين. (45%).

وفقاً لتحليل أشجار العائلة، فإن طريقة انتقال السكري هي وراثية جسدية سائدة. نلاحظ أن هناك فرق معنوي بين مجموعتي مرضى السكري والمجموعة الضابطة في بعض المعايير البيوكيميائية مثل: نسبة السكر في الدم، HbA1c، البيبلة الألبومينية الدقيقة، البيبلة البروتينية على مدار 24 ساعة وأيضاً هناك علاقة معنوية بين الزيادة في مستويات البلازما الدهون "الكولسترول LDL والدهون الثلاثية" في الدم، وتطور أمراض القلب والأوعية الدموية.

الكلمات المفتاحية: مرض السكري من النوع الثاني، مضاعفات القلب والأوعية الدموية، عامل الخطر، الوراثة،

قراءة الدم

Résumé

Le diabète de type 2 est un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale à cause de son exposition à un risque accru de complications cardiovasculaires. Sa prévalence est en augmentation. Son évolution est silencieuse et insidieuse jusqu'à l'apparition de complications lourdes de conséquences en termes de morbidité et de mortalité. L'hyperglycémie est due à une réduction du captage du glucose, liées à une diminution de l'insulinosensibilité et/ou de l'insulinosécrétion. Le mariage consanguin et l'hérédité, ainsi que les tendances des sociétés à adopter des modes de vie malsains, déterminent les taux d'incidences.

Les MCV sont des maladies multifactorielles graves, affectant le système cardiovasculaire ayant des facteurs de risque : non modifiables (irréversibles) tels que l'âge et les antécédents familiaux ; et modifiables (réversibles) tels que le DT2 et l'obésité et le régime alimentaire irrégulier riche en graisses. Ces derniers interviennent aussi dans l'évolution de cette maladie.

Ce travail a pour objectif d'identifier la relation entre le DT2 lié à la survenue de CCV chez les diabétiques type 2 d'une part, et d'examiner l'effet de l'hérédité sur l'apparition du DT2 d'autre part. Dans ce contexte, une enquête descriptive de type cas-témoins a été menée sur 100 patients diabétiques de type 2 et atteints de MCV, 100 témoins. Cette enquête a été réalisée durant 2 mois, au niveau de certains établissements sanitaires de la wilaya de Tébessa.

Nos résultats montrent que le diabète de type 2, est présent chez 53 % de femmes diabétiques et 47 % d'hommes diabétiques. La tranche d'âge la plus touchée par le DT2 est comprise entre 50 - 60 ans (32%-38%) et les MCV plus précisément infarctus de myocarde (56%) et les maladies coronariennes (33%) chez les patients ayant un DT2. Le surpoids touche (44%) dans la population diabétique par rapport au groupe témoin (45%).

Selon l'analyse des arbres généalogiques le mode de transmission de DT2 est autosomique dominant. Nous remarquons qu'il existe une différence significative entre les deux groupes diabétiques et témoin dans certains paramètres biochimiques tel que : glycémie, HbA1c, la micro-albuminurie, la protéinurie de 24h et aussi il existe une relation significative entre l'augmentation des taux de lipides plasmatiques " le cholestérol LDL et les triglycérides " dans le sang, et le développement des maladies cardiovasculaires.

Mots clés: Diabète type 2, Complication cardiovasculaire, Facteur de risque, Hérédité, Consanguinité

Abstract

Type 2 diabetes is a major public health problem worldwide due to its increased risk of cardiovascular complications. its prevalence is increasing. Its progression is silent and insidious until the appearance of complications with serious consequences in terms of morbidity and mortality. Hyperglycemia is due to a reduction in glucose uptake, linked to a reduction in insulin sensitivity and/or insulin secretion. Consanguineous marriage and heredity, as well as societies' tendencies to adopt unhealthy lifestyles, determine incidence rates.

CVD are serious multifactorial diseases affecting the cardiovascular system with risk factors: non-modifiable (irreversible) such as age and family history; and modifiable (reversible) such as T2D and obesity and irregular high-fat diet. The latter are also involved in the progression of this disease.

This work aims to identify the relationship between T2D linked to the occurrence of CCV in type 2 diabetics on the one hand, and to examine the effect of heredity on the appearance of T2D on the other hand. . In this context, a descriptive case-control survey was carried out on 100 type 2 diabetic and CVD patients, 100 controls. This survey was carried out over 2 months, at certain health establishments in the willaya of Tébessa.

Our results show that type 2 diabetes is present in 53% of diabetic women and 47% of diabetic men. The age group most affected by T2D is between 50 - 60 years (32%-38%) and CVD more precisely myocardial infarction (56%) and coronary heart disease (33%) in patients with DT2. Overweight affects (44%) in the diabetic population compared to the saint group (45%).

According to the analysis of family trees, the mode of transmission of T2D is autosomal dominant. We note that there is a significant difference between the two diabetic and control groups in certain biochemical parameters such as: blood sugar, HbA1c, micro-albuminuria, 24-hour proteinuria and also there is a significant relationship between the increase in the levels of plasma lipids "LDL cholesterol and triglycerides" in the blood, and the development of cardiovascular diseases. .

Keywords: Type 2 diabetes, Cardiovascular complication, Risk factor, Heredity, Consanguinity

Remerciement

Nous remercions le bon Dieu tout puissant de nous avoir donné santé, courage et surtout patience pour réaliser ce travail.

Nous tenons à remercier profondément et sincèrement tous ceux qui ont participés de près ou de loin à la réalisation de ce travail et particulièrement à nos profonds remerciements s'adressent en premier lieu à notre encadreur **Mme. ZIANI Sawsene** qui a proposé le thème de ce mémoire et pour avoir dirigé ce travail, ses encouragements, ses précieux conseils, sa confiance, sa patience tout au long de la réalisation de ce mémoire.

Pour tout cela, nous tenons à vous exprimer nos sentiments de profonde gratitude.

Nous tenons également à remercier **Dr. TALBI Salima**, vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury.

Nos remerciements s'orientent ensuite vers **Dr. SMAALI Sawsene** qui nous a fait l'honneur d'avoir accepté d'examiner et juger ce travail.

Nous tenons à remercier également tous ceux qui ont participé à la réalisation de ce modeste travail de près ou de loin et surtout aux membres du laboratoire, cadres et personnels médical des hôpitaux et les maisons diabétiques et merci à tous les diabétiques.

"Les seules limites que connaît la réalisation de l'avenir, ce sont nos doutes d'aujourd'hui."

« *Franklin Roosevelt* »

Yaakoub et rostom

Dédicace

Louange à Dieu seul,

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

L'amour, le respect, la reconnaissance...

Je dédie ce travail ...

À MON CHER PAPA TAHAR REPOSE EN PAIX

Il y a des moments dans la vie où l'on aimerait ramener quelqu'un du ciel, passer juste une journée avec, lui faire juste un câlin, l'embrasser ou écouter juste sa voix ou son rire...
Avoir l'occasion de lui dire qu'on l'aime, et lui dire que c'est tellement dur sans sa présence...

J'aurais tant aimé que vous êtes présents aujourd'hui avec moi et donné la force et les conseils.

Que Dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde.

À MA CHER MÈRE FARIDA

Ce modeste travail est dédié spécialement by ma chère maman, ma raison de vivre, en témoignage de ma reconnaissance pour sa patience, son amour et ses sacrifices.

A vous, mes parents, je dis merci d'avoir fait de moi celui que je suis aujourd'hui.
Aucune dédicace ne pourra exprimer mes respects, mes considérations et ma grande admiration
pour vous.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que
jamais je ne vous déçoive.

A MES CHERS ET ADORABLE FRÈRE ET MA SOUER

SARA, la prunelle de mes yeux, **HOUSSEM** mon grand frère que j'adore, que j'aime
profondément.

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

À MA CHER FEMME RANA

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, santé et de réussite

Je te remercie du fond de mon cœur

Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de remerciement et d'amour

**À MES AMIS DE TOUJOURS : IGUER ROSTOM , YAZID, REDOUAN, REZGI
ALA**

En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

YAAKOUB MERAH

Dédicace

En tout premier lieu, je remercie le bon Dieu, tout puissant, de m'avoir donné la force pour survivre, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés afin de réaliser ce modeste travail.

Ce mémoire est le résultat d'un travail de recherche d'une année. En préambule, je veux adresser tous mes remerciements aux personnes avec lesquelles j'ai pu échanger et qui m'ont aidé pour la rédaction de ce mémoire.

En commençant par remercier tout d'abord à mes chers parents A mes chers parents :

Sources de mes joies, secrets de ma force, vous serez toujours le modèle. Papa, dans ta détermination, ta force et ton honnêteté. Maman dans ta bonté, ta patience et ton dévouement pour nous.

Merci pour tous vos sacrifices pour que vos enfants grandissent et prospèrent.

Merci de trimer sans relâche, malgré les péripéties de la vie au bien être de vos enfants.

Merci d'être tout simplement mes parents.

C'est à vous que je dois cette réussite et je suis fière de vous l'offrir.

Je vous remercie du fond de mon cœur pour la patience et l'encouragement qu'ils ont constamment montré, que ce travail soit la récompense de tous leurs sacrifices, ils ont vraiment m'aider pour réaliser un bon travail, que dieu les protège et les garde. Je ne dirais jamais assez pour exprimer mon amour et mes remerciements :

Merci ma très chère mère et mon très cher père.

A ma sœur et mon frère :

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, santé et de réussite

Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de remerciement et d'amour

A mes très chers oncles

Vous avez toujours été présents pour les bons conseils.

*Votre affection et votre soutien m'ont été d'un grand secours au long de ma vie professionnelle
et personnelle.*

Veillez trouver dans ce modeste travail ma reconnaissance pour

Tous vos efforts.

A mes chères tantes

*Mes aimables tantes, un remerciement particulier et sincère pour tous vos efforts fournis. Vous
avez toujours été présente.*

Que ce travail soit un témoignage de ma gratitude et mon profond respect.

A tous les membres de la famille petits et grands

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection.

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous remercier.

A mon binôme **Yaakoub**, nous n'avons pas oublié tous les moments, les difficultés, la
joie et les situations drôles qu'on a passées au cours de notre travail.

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

Enfin mon plus profond respect va tout droit à mes aimables professeurs et enseignants
dans tous les cycles de notre faculté qui m'ont éclairé la voie du savoir pendant ma vie
universitaire.



IGUER ROSTOM

Liste Des Abréviations

AA : Acide Aminé

ACD : Acidocétose Diabétique

ACTH, de l'anglais : Adrénocorticotrophin

ADA, de l'anglais : American Diabetes Association

ADM : Adénosine Mono Phosphate.

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ADN : Acide Désoxyribonucléique complémentaires

ADO : Antidiabétiques Oraux

ADP : Adénosine Diphosphate

4-AF : 4-Aminophénazone

AGL : Acide Gras Libre

AMPc : Adénosine Triphosphate Cyclique

AMP : Adénosine Monophosphate

AOMI: Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

APOE : Apolipoprotéine E

ARN : Acide Ribonucléique

ARNt : Acide Ribonucléique de Transfert

ATP : Adénosine Triphosphate

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

β3AR, de l'anglais : Adrénergique Receptor

CARDS : Collaborative Atorvastatine Diabetes Study.

CE : Cholestérol Estérase

CFTR, de l'anglais : Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

CGRP, de l'anglais : Calcitonin Gene Related Peptide

CO : Cholestérol Oxydase

Cm : centimètre

CM : centi morgane

CPE : Carboxypeptidase E

CSNK1ε : Caséine kinase 1

DA : Dalton

DCCT : Diabète Control and Complications Trial

DDNTP : didésoxyribonucléotide

DNTP : disoxyribonucléotide

DNID : Diabète Non Insulinodépendant.

DPP.IV : Dipeptidyle Peptidase

DT1 : Diabète Type I

DT2 : Diabète de Type II

EASD, de l'anglais : European Association for the Study of Diabetes

ECTIM : Étude cas/témoin de l'infarction de myocarde

EDTA : Éthylènediaminetétraacétique

ENTRED : Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques

FABP 2, de l'anglais : Fatty Acid Binding Protein 2

FID : La Fédération Internationale du Diabète

FNS : Numération et Formule Sanguine

GB : Globules Blanches

GCK : Glucokinase

GHRH, de l'anglais : Growth Hormone–Releasing Hormone

GK: Glycérol Kinase

GLP-1, de l'anglais : Glucagon-Like Peptide-1

GLUT2, de l'anglais : Glucose Transporter 2

G3P : Glycérol-3-Phosphate

GPO : Glycérophosphate Déshydrogénase

GR : Globules Rouges

GWAS, de l'anglais : Genome-Wide Association Studies

HNF1α, de l'anglais : Hepatocyte Nuclear Factor 1 Homeobox α

HNF4α, de l'anglais : Hepatocyte Nuclear Factor 4 Homeobox α

HbA1C : Hémoglobine Glyquée

HDL, de l'anglais : High Density Lipoprotein

HGB : Hémoglobines

HGPO, de l'anglais : Hyper Glycémie Per Os

HLA, de l'anglais : Human Leukocyte Antigen

H₂O₂ : Peroxyde d'Hydrogène

HTA : Hypertension Artérielle

HTC : Hématocrite

IDDM 1 : Insuline Dépendent Diabète Mellitus 1

IDM : Infarctus du Myocarde.

IGT, de l'anglais : Impaired Glucose Tolerance

IMC : Indice de Masse Corporelle

IM : L'insuffisance mitrale

IME : épaisseur intima-média

IP-10 Induced Protein 10 (kimiokine inflammatoire).

IP3 Inositol Tri Phosphate.

IPS : Index de Pression Systolique

IRS-1, de l'anglais : Insulin Receptor Substrate 1

ISP : Institut de Santé Publique

IL-6 : Interleukine-6.

LCAT : Lécithine-Cholestérol Acyltransférase

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LDL, de l'anglais : Low Density Lpoprotein

LPL : Lipoprotéine Lipase

MAPK MAP Kinases = Mitogen-Activated Protein Kinases

MCP-1 Monocyte Chemoattractant Protein-1

MELAS, de l'anglais : Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Strokeliike episodes

MIDDM, de l'anglais : Maternally Inherited Diabetes and Deafness Mellitus

MODY, de l'anglais : Maturity Onset Diabetes of the Young

MT₂, de l'anglais : Melatonine Receptor 2

NABM : Nomenclature des Actes de Biologie Médicale

ND : néphropathie diabétique.

NDM, de l'anglais : Neonatal Diabetes Mellitus

NFKP : Nucleare facteur kinase B.

NGPS : Northern Gateway Public Schools.

NIDDM2, de l'anglais : Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus 2

NO : Monoxyde d'azote.

NPH : Nèvralgie post-herpétique.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAF : Polypose Adénomateuse Familiale.

PAI-1 : Inhibiteur de L'activateur du Plasminogène.

PAS : Pression Artérielle Systolique.

PC1 : Proprotein Convertase 1

PCT : Procalcitonine

Peptide C : Peptide de Connexion

PGI2 : Prostacyclin.

PKC : Protéine Kinase c.

(PP) : Polypeptide Pancréatique

PKA : Primary Knock-on Atom

PLT : Plaquettes

PLTP : Protéine Plasmatique de Transport des Phospholipides

PNDM, de l'anglais : Permanant Neonatal Diabetes Mellitus

POD: Peroxydase

RAD, de l'anglais : Ras Associated with Diabetes

RD : Rétinopathie Diabétique

RFLP : Restriction fragment length polymorphisme

SGLT2 : Inhibiteurs Selective desTransporter-2 Sodium-Glucose.

SHH : Syndrome d'Hyperglycémie Hyperosmolaire

SNPs, de l'anglais : Single Nucleotide Polymorphism

Sre P : Serine Peptide.

SUR, de l'anglais : Sulfonyl Urea Receptor

STH : Somathormone.

TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

TG Triglycéride.

TNDM, de l'anglais : Transistor Neonatal Diabetes Mellitus

TNF α , de l'anglais : Tumor Necrosis Factor α

TOTG : Test Oral de Tolérance au Glucose

Tpa Tissu Plasminogen Activator.

TRH, de l'anglais : Thyrotropin-Releasing Hormone

Tyr P Tyrosine Peptide.

URP : Unfolded Protein Response

VGM : Volume Globulaire Moyen

VIP, de l'anglais : Vasoactive Intestinal Peptide

VLDL, de l'anglais : Very Low Density Lipoproteins

VPM : Volume Plaquettaire Moyen

Liste Des Figures

N	Figure	Page
N01	Pancréas: anatomie fonctionnelle.	06
N02	Structure tridimensionnelle de l'insuline.	07
N03	Production et action de l'insuline	07
N04	Épidémiologie de diabète dans le monde.	10
N05	mécanismes moléculaires de la signalisation et de la résistance à l'insuline	13
N06	Rôle métabolique et endocrine de l'adipocyte	13
N07	Physiopathologie de l'hyperinsulinisme	14
N08	Technique de génotypage de RFLP	17
N09	Technique de génotypage des marqueurs microsatellites	18
N10	Technique du séquençage Sanger.	19
N11	Répartition des gènes du diabète néonatal permanent	20
N12	Répartition des gènes du MODY	21
N13	Classification des gènes du diabète.	22
N14	Localisation des différentes complications micro et macroangiopathiques associées au diabète de type 2	28
N15	Coupe frontale du cœur montrant les quatre cavités principales et les quatre Valves	29
N16	Cœur de chien (face auriculaire)	30
N17	Tissu nodal du ventricule droit et gauche (schématique)	32
N18	Structure d'une artère saine.	35
N19	Coupe schématique d'une artère saine et d'une artère artérioscléreuse : place de l'endothélium vasculaire.	38
N20	dysfonction endothéliale et complications cardiovasculaires du diabète : athérosclérose, néphropathie et rétinopathie.	39
N21	Mécanisme physiopathologique au niveau de la voie de signalisation intra-cellulaire de l'insuline dans les tissus vasculaires.	45
N22	Prévalence du diabète en fonction de l'âge.	19

N23	Facteurs de risque cardiovasculaires.	50
N24	Illustration des sites et des mécanismes d'action principaux des différentes classes d'antidiabétiques oraux.	54
N25	Critères de l'ADA pour le diagnostic du diabète.	64
N26	Symboles des arbres généalogiques.	84
N27	Répartition de la population étudiée selon leur résidence.	87
N28	Répartition de la population étudiée en fonction de l'âge.	88
N29	Répartition de la population étudiée selon le sexe. A:malade B: témoin.	89
N30	Répartition des diabétiques de la population étudiée selon le mode de découverte de la maladie.	90
N31	Répartition de la population étudiée selon le statut marital. A:malade B: témoin.	91
N32	Comparaison entre les 2 groupes de la population étudiée en fonction de l'IMC.	93
N33	Répartition de la population étudiée selon l'infarctus de myocarde. A:malade B: témoin	94
N34	Répartition de la population étudiée selon la maladie coronarienne. A:malade B: témoin.	95
N35	Répartition de la population étudiée selon la maladie rétinopathie.	95
N36	Répartition de la population étudiée selon les pieds diabétiques.	96
N37	Répartition de la population étudiée selon la maladie néphropathie.	96
N38	Répartition de la population étudiée selon l'examen ORL. A:malade B: témoin.	97
N39	Répartition de la population étudiée selon la déshydratation de la peau. A:malade B: témoin.	97
N40	Répartition de la population étudiée selon glande thyroïde. A:malade B: témoin.	98
N41	Répartition de la population étudiée selon hypertension. A:malade B: témoin.	98
N42	Répartition de la population étudiée selon l'anémie. A:malade B: témoin.	99
N43	Répartition de la population étudiée selon des autres maladies. A:malade B: témoin.	99
N44	Répartition de la population étudiée selon l'activité physique.	100
N45	Répartition de la population témoin selon le régime alimentaire.	101

N46	Répartition de la population étudiée selon le tabagisme.	101
N47	Répartition de la population étudiée selon l'équilibre glycémique.	103
N48	Répartition de la population étudiée selon le traitement.	104
N49	L'arbre généalogique du patient P1.	109
N50	L'arbre généalogique du patient P2.	110
N51	L'arbre généalogique du patient P3.	111
N52	L'arbre généalogique du patient P4.	112

Liste Des Tableaux

N	Tableau	Page
N.01	Dyslipoproteinemies familiales monogéniques et formes communes.	42
N.02	Liste de facteurs de risque coronarien.	43
N.03	Classification du risque pour la sante en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC).	50
N.04	Classification de l'IMC selon l'Organisation mondiale de la santé OMS.	62
N.05	Réactifs de la glycémie.	65
N.06	Réactifs de triglycérides.	69
N.07	Mode opératoire pour le dosage de triglycérides.	69
N.08	Les réactifs de Cholestérol Totale.	70
N.09	Mode opératoire pour le dosage de Cholestérol Totale.	71
N.10	Réactifs de l'HDL Cholestérol.	72
N.11	Réactifs de l'LDL Cholestérol.	73
N.12	Mode opératoire pour le dosage de l'LDL Cholestérol.	74
N.13	Réactifs de la créatinine.	75
N.14	Mode opératoire de la créatinine.	75
N.15	Réactifs de la Protéinurie de 24h.	78
N.16	Mode opératoire pour le dosage de la Protéinurie de 24h.	78
N.17	Réactifs de la Micro Albuminurie de 24h.	79
N.18	Mode opératoire de la Micro Albuminurie de 24 h.	80
N.19	Comparaison entre les 2 groupes de la population d'étude en fonction de l'âge.	88
N.20	Comparaison de l'âge d'apparition du diabète.	89
N.21	Comparaison entre les sujets témoin, les personnes atteint du DT2 en fonction de leurs poids.	92
N.22	Comparaison entre les sujets témoin, les personnes atteint du DT2 en fonction de leurs taille.	92

N.23	Comparaison entre les 2 groupes de la population étudiée en fonction de l'IMC.	92
N.24	Comparaison entre les 2 groupes de la population d'étude en fonction de la tension artérielle.	93
N.25	Comparaison entre l'hypoglycémie et l'hyperglycémie dans la population étudiée.	102
N.26	Comparaison de la glycémie à jeun dans la population étudiée.	102
N.27	Comparaison de l'HbA1c dans la population étudiée.	104
N.28	Comparaison du cholestérol de la population étudiée.	105
N.29	Comparaison du triglycéride de la population étudiée.	105
N.30	Comparaison du LDL de la population étudiée.	105
N.31	Comparaison du HDL de la population étudiée.	106
N.32	Comparaison de la glycosurie de la population étudiée.	106
N.33	Comparaison de l'acétonurie de la population étudiée.	106
N.34	Comparaison de la créatinémie de la population étudiée.	107
N.35	Comparaison de la protéinurie de 24h de la population étudiée.	107
N.36	Comparaison de la micro albuminurie dans la population étudiée.	108
N.37	Comparaison des valeurs moyennes de GR, GB, HGB, PLT, VGM, HCT, TMH, CCMH, VPM et PCT, entre les 2 groupes de la population étudié.	108
N.38	Information générale du patient P1.	109
N.39	Information générale du patient P2.	110
N.40	Information générale du patient P3.	111
N.41	Information générale du patient P4.	112
N.42	Information générale du patient P5.	113

Table des matières

ملخص

Abstract

Résumé

Remerciements

Dédicaces

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

INTRODUCTION

I. synthèse bibliographique

I. Le pancréas	05
I.1 Rappel anatomique.....	05
I.2 Rappel physiologique	05
II L'insuline	06
II.1 Structure de l'insuline.....	06
II.2 Mode d'action de l'insuline	07
II.3 Rôle de l'insuline.....	08
III.Le diabète sucré.....	09
III.1 Définition	09
III.2 Aspects épidémiologique	09
III.2.1 Donnés mondial.....	10
III.2.2 Donnés en Algérie.....	10
III.3 Classification.....	11
III.3.1 Diabète de type 1.....	11
III.3.2 Diabète de type 2	11
III.3.3 Diabète gestationnel.....	12
III.3.4 Autres types spécifiques de diabète.....	12
IV : Physiopathologie de diabète de type 02.....	12

IV.1 Insulinorésistance	12
IV.2 Hyperinsulinisme.....	14
IV.3 Insulinodéficience	14
IV.4 Hérité et génétique du diabète de type II	14
IV.4.1 Génétique du diabète de type 2.....	14
IV.4.2 Les outils génétiques	15
IV.5 Lien entre diabète néonatal, MODY et DT2 commun.....	21
IV.6 Complications du diabète de type 2	23
IV.6.1 Complication à court terme (aigües)	23
IV.6.1.1 Coma hyperosmolaire	23
IV.6.1.2 Acidocétose diabétique	23
IV.6.1.3 Acidocétose lactique	23
IV.6.1.4 Hypoglycémie diabétique	24
IV.6.1.5 Hyperglycémie diabétique	24
IV.6.2 Complications à long terme (chroniques)	24
IV.6.2.1 Micro angiopathie diabétique.....	25
IV.6.2.1.1 Rétinopathie diabétique	25
IV.6.2.1.2 Néphropathie diabétique	25
IV.6.2.1.3 Neuropathie diabétique	26
IV.6.2.2 Macro angiopathie diabétique.....	26
IV.6.2.2.1 Pied diabétique.....	27
IV.6.2.2.2 Complications dégénératives.....	27
IV.6.2.2.3 Complications cardiovasculaires.....	28
a. Le cœur	28
a.a Caractères généraux	28
a.a.1 Forme et orientation.....	28
a.a.2 Couleur.....	29
a.a.3 Consistance.....	29
a.a.4 Poids.....	30
a.a.5 Dimension et capacités	30

a.b structure du cœur.....	30
a.b.1 épicarde.....	30
a.b.2 myocarde.....	30
a.b.2.1 Myocarde proprement dit.....	30.
a.b.2.2 Tissu nodal.....	30
a.b.3 endocarde.....	32
b. Cardiopathie ischémique.....	32
c. Artérite des membres inférieurs	33
d. Athérosclérose carotidienne.....	34
IV.6.3 Complications vasculaires et fonction endothéliale.....	35
IV.6.3.1 L'endothélium vasculaire : rôle physiologique.....	35
IV.6.3.2 Dysfonction endothéliale et pathologies vasculaires.....	37
IV.7 Lien entre hérédité et risque de complications cardiovasculaires dans le diabète de type II	39
IV.7.1 Facteurs génétiques de la maladie coronarienne dans la population générale	39
IV.7.2 Limites des études génétiques dans la population générale.....	43
IV.7.3 Diabète de type 2 et/ou le syndrome d'insulinorésistance et complications cardiovasculaire.....	43
IV.8 Facteurs de risque cardiovasculaire de diabète de type 02.....	47
IV.8.1 Age.....	47
IV.8.2 Glycémie.....	47
IV.8.3 Facteurs génétiques	47
IV.8.4 Facteurs environnementaux	47
IV.9 Diagnostique du diabète de type 2.....	50
IV.9.1 Diagnostic du diabète de type 2.....	50
IV.10 Traitement du diabète de type 2	51
IV.10.1 Objectifs du traitement	51
IV.10.2 Alimentation du sujet diabétique de type 2.....	51
IV.10.2.1 Recommandations diététiques.....	51
IV.10.3 Activité physique	52
IV.10.4 Traitement médicamenteux.....	52

IV.10.4.1 Médicaments antidiabétiques.....	52
A. Les antidiabétiques oraux.....	52
➤ Insulinosécreteurs.....	52
➤ Les insulinosensibilisateurs.....	52
B. Insulines.....	54
IV.11 Le suivi.....	54
IV.12 Surveillance.....	55
IV.13 Prévention de DT2	55

II. Matériel et Méthodes

1.1. Objectif de l'étude.....	58
1.2. Cadre de l'étude	58
1.3. Lieu et période de l'étude.....	59
1.4. Echantillonnage.....	59
1.5. Critères étudier.....	60
1.6. Outil de l'enquête.....	61
1.7. Prélèvements sanguins.....	62
1.8. Prélèvements d'urines	63
1.9. Bilans biologiques.....	64
1.10 Arbres généalogique.....	82
1.11. Traitement des données.....	83

III. Résultat

1.1. Présentation des paramètres étudiées.....	86
1.2. Présentation des arbres généalogiques.....	108
IV. Discussion.....	115

V. Conclusion

Références Bibliographiques

Annexe



***Introduction
générale***

Introduction

Le diabète sucré est une affection métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique (taux de glucose dans le sang trop élevé) liée à une déficience soit de la sécrétion de l'insuline, soit de l'action de l'insuline, soit des deux. Il existe différents types de diabète classé selon des caractéristiques spécifiques.

Le diabète type 2 (DT2) est la forme du diabète la plus fréquente dans le monde avec un pourcentage de 90 % par rapport aux autres types du diabète. Il touche plus de 350 millions de personnes, et son incidence n'a cessé d'augmenter durant ces dernières années, lui donnant ainsi le surnom de cauchemar familial. ^[1-2-3]

Le développement du DT2, reste habituellement asymptomatique mais dans certains cas, quelques personnes peuvent présenter de multiples signes tel que : la soif, l'envie fréquente d'urine, une sensation de bouche sèche...etc). L'apparition de cette pathologie peut être due à des multiples causes parmi elles : les habitudes alimentaires plus précisément les repas riches en calories et en graisse, le déséquilibre métaboliques glucidique de l'organisme et la prédisposition génétique qui constitue un facteur de risque majeur vu l'hétérogénéité du DT2. ^[4-5]

La physiopathologie du DT2 peut être défini par un mauvais contrôle de la glycémie, issue de différents troubles perturbant la bio-transformation du glucose dans le sang et les organes cibles. Cette perte d'homéostasie interne peut être accompagnée par plusieurs conséquences qui se traduisent sous forme de complication du DT2, conduisant même à des insuffisances rénales, cécité et problèmes cardiovasculaire. ^[6-7]

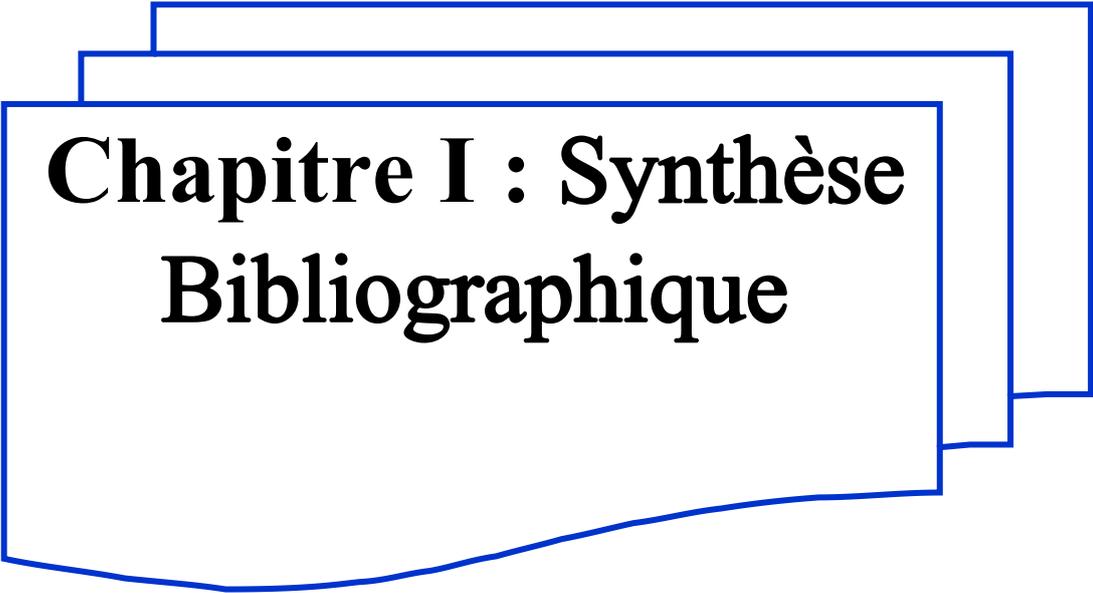
L'Organisation Mondial de la Santé (OMS) définit les maladies cardiovasculaires comme suit : « Les maladies cardiovasculaires (MCV) constituent un ensemble de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins qui comprend les pathologies coronariennes (c'est-à-dire liées aux artères du cœur), cérébro-vasculaires, rhumatismales et d'autres affections ». Les signes cliniques de ces pathologies sont souvent bien connus du grand public. Leurs traitements ont connu une diversification et une amélioration spectaculaire au cours de ces deux dernières décennies.

Les maladies cardiovasculaires, causes les plus importantes de mortalité, provoquent chaque année près de 3 millions de décès en Europe ^[8] et ces chiffres ne cessent d'augmenter^[9].

les maladies cardiovasculaires et en particulier la maladie coronarienne sont un problème majeur de santé publique car elles représentent la principale cause de décès prématurés en Europe et dans le monde. Nous allons nous intéresser dans ce travail aux maladies cardiovasculaires et en particulier l'insuffisance coronaire.

Dans ce travail, nous allons intéresser de étudier une population statistique des patients diabétiques et malades cardiovasculaire pour identifier la relation entre le DT2 lié a la survenu de CCV chez les diabétiques type 2 d'une part, et d'examiner l'effet de l'hérédité sur l'apparition du DT2 d'autre part.. La population cible de l'étude est constituée de deux groupes: le premier est l'ensemble des patients diabétiques hospitalisés au niveau du service de cardiologie et médecine interne au niveau des différents établissements de la willaya et le deuxième groupe sont les témoins. Nous voulions mettre en évidence les différents résultats des deux groupes dans la partie pratique.

FNS, glycosurie, acétonurie) et physiopathologiques tel que l'hypertension artérielle. Dans un second lieu nous nous sommes intéressés à identifier le rôle de l'hérédité et la consanguinité dans les deux groupes étudiés à partir de la réalisation des arbres généalogiques issus des familles de la population choisie.



Chapitre I : Synthèse Bibliographique

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

I. Le pancréas

I.1 Rappel anatomique

Le terme pancréas vient du grec : " pan " qui signifie tout, et " Kreas" qui signifie chair. Le pancréas est une glande molle, rose et de forme triangulaire qui s'étend dans l'abdomen de la rate jusqu'au duodénum, elle fait partie du système endocrinien et digestif ^[10] (**Figure 01**).

Il sécrète le suc pancréatique dans le duodénum pour servir à la digestion « sécrétion externe » qui constitue la glande exocrine. Cependant, environ 1 à 2 % du tissu pancréatique est constitué d'amas dispersés de cellules connus sous le nom d'îlots de Langerhans qui forme la glande endocrine dont la fonction est de maintenir l'homéostasie énergétique^[11].

Le pancréas est une glande volumineuse et double ^[12]. À la fois exocrine et endocrine^[13].

Il a une forme grossièrement triangulaire. La tête pancréatique est inscrite dans le cadre duodénal, la queue du pancréas passe en avant du rein gauche. Il est rose, ferme, mesure 15 cm de long, 6 à 7 cm de large, 2 à 3 cm d'épaisseur ; il pèse 60 à 80g ^[14].

I.2 Rappel physiologique

Le pancréas assure deux fonctions : une fonction endocrine et une fonction exocrine. La fonction exocrine est représentée par les enzymes digestives qui sont responsables de la digestion des aliments ingérés, tandis que la fonction endocrine, par la sécrétion d'hormones telles que : l'insuline sécrété par les cellules bêta , le glucagon sécrété par les cellules alpha et la somatostatine sécrétée par les cellules delta , polypeptide pancréatique sécrété par les cellules PP, modulent tous les autres aspects de la nutrition cellulaire (absorption, stockage et métabolisme des nutriments)^[15]. (**Figure 01**)

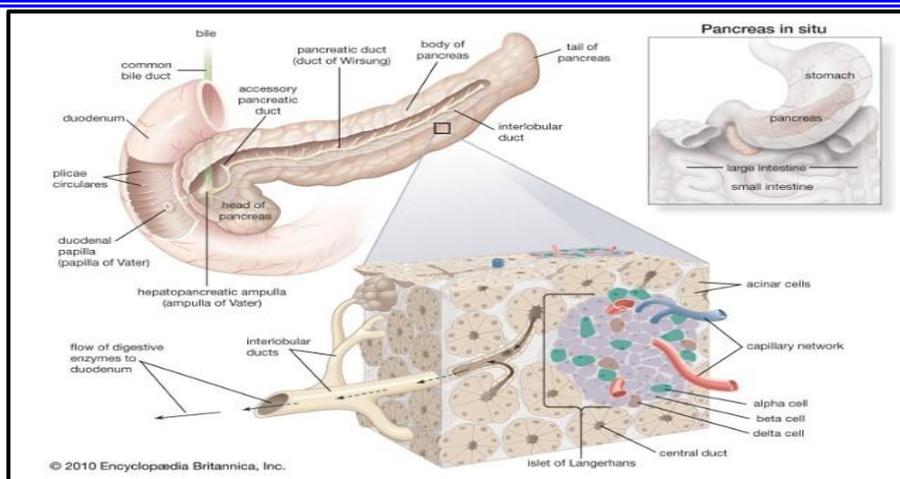


Figure 01 : Pancréas: anatomie fonctionnelle. ^[16]

II. L'insuline

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 ^[17].

II.1 Structure de l'insuline

L'insuline est formée à partir d'un précurseur, la pro-insuline, sous l'effet des protéases. La pro-insuline est un polypeptide mono-caténaire. Sa molécule comprend plus de 80 acides aminés. La pro-insuline représente la molécule d'insuline (fermée) par un peptide qui assure la liaison entre le carboxyle terminal de la chaîne β de l'insuline et la fonction amine terminale de la chaîne α . Ce peptide dit peptide C, rend la molécule d'insuline biologiquement inactive. Sous l'effet des enzymes protéolytiques, le peptide C se détache de la molécule d'insuline, ce qui fait que la molécule de pro-insuline scinde en molécule d'insuline et en peptide C. Ce dernier est formé de 27-33 acides aminés. Sa masse moléculaire est de 3000 Da ^[18].(Figure 02)

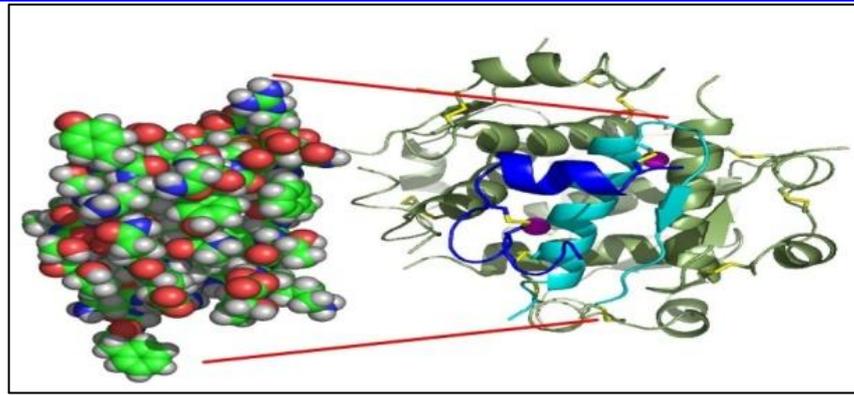


Figure 02 : Structure tridimensionnelle de l'insuline. ^[19]

II.2 Mode d'action de l'insuline

L'insuline agit sur les tissus cibles en se fixant sur des récepteurs membranaires spécifiques appartenant à la classe des tyrosines kinases. Pendant cette étape « insuline – récepteur »; l'insuline stimule l'activité intrinsèque de la tyrosine kinase, aboutissant à l'autophosphorylation du récepteur et à l'adhésion des molécules intracellulaires. Ces molécules activent une série de processus en cascade au niveau intracellulaire de réaction de phosphorylation et de déphosphorylation entraînant l'effet biologique (stimulation du transport de glucose, effets mitogènes, etc.)^[20] (Figure 03).

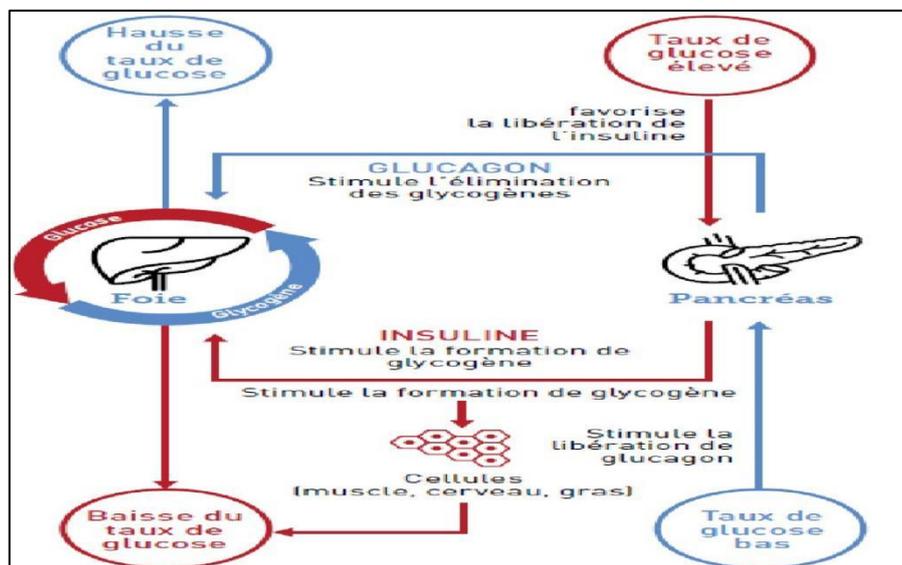


Figure 03 : Production et action de l'insuline^[21]

II.3 Rôle de l'insuline

Les effets physiologiques que l'insuline exerce sont observés presque dans tous les tissus.

1-l'insuline stimule la capture du glucose circulant dans les tissus insulino-dépendants. Lorsque l'insuline est sécrétée en plus grande quantité sous l'effet d'une plus forte administration de glucose, on observe une accélération de la pénétration du glucose dans tous les tissus permettant d'utiliser l'excès de glucose à fin de stockage dans le foie.

2-Elle inhibe l'expression des enzymes spécifiques de la gluconéogenèse hépatocytaire et induit l'expression des enzymes de la glycolyse.

3-l'insuline stimule la glycogénogenèse hépatocytaire et périphérique.

4-L'insuline est le principal verrou de la lipolyse dans les adipocytes. Il diminue le besoin d'utilisation des triglycérides comme source énergétique, elle exerce un des plus puissants effets antilipolytiques et représente le régulateur principal du métabolisme du tissu adipeux^[22].

5-L'insuline, qui n'exerce pas d'action métabolique sur le rein, stimule toutefois directement la réabsorption tubulaire distale du sodium et diminue l'excrétion urinaire de sodium, de potassium et d'eau.

6-La synthèse des protéines dans le foie, le muscle et le tissu adipeux est activée par l'insuline qui stimule la capture des acides aminés par les cellules. En plus de cette action anabolique l'insuline a une action anti-catabolique, en ce sens elle inhibe la protéolyse^[23].

7-L'insuline induit dans le foie les enzymes –clés de la glycolyse et de la biosynthèse du glycogène et il réprime les enzymes de la néoglucogenèse^[22].

8-L'action de l'insuline sur la membrane cellulaire paraît provoquer une baisse de l'AMPC intracellulaire qui favorise le maintien du glycogène synthétase dans sa forme non-phosphorylée, qui induit la conversion du glucose en glycogène et la formation de triglycérides^[17].

III. Le diabète sucré

III.1 Définition

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 résultant d'une insuffisance de la sécrétion ou l'action de l'insuline [24].

Cette hyperglycémie produit les symptômes classiques; polyurie (miction fréquente), polydipsie (soif accrue) et polyphagie (augmentation de la faim)[25].

L'hyperglycémie chronique liée au diabète est associée à d'importantes séquelles à long terme d'ordre cardiovasculaire, rénal, oculaire et neurologique en rapport avec l'équilibre glycémique et la durée du diabète [20-26].

III.2 Aspects épidémiologique

L'épidémiologie des diabètes de type 1 et 2 s'est considérablement développée depuis une vingtaine d'années, grâce en particulier aux efforts de standardisation des protocoles de recherche et au développement des collaborations internationales.

L'enrichissement des connaissances sur ces maladies complexes a permis de mieux en apprécier l'importance en santé publique, de progresser dans l'analyse des facteurs de risque qui y prédisposent et d'ouvrir de solides perspectives de prévention[27].

Le diabète est un problème majeur de santé publique depuis plusieurs années et le terme d'épidémie est souvent appliqué au diabète de type 2 tant sa progression est inquiétante au niveau mondial. Cette pathologie est répandue dans le monde où on dénombre 5 à 7% de la population mondiale[28]. Environ 18 millions d'individus meurent chaque année de maladies cardiovasculaires principalement liées à des facteurs de risque comme le diabète sucré ou l'hypertension artérielle[29]. Il affecte environ 120 millions de sujets de la population adulte dans le monde[30]. Pendant de nombreuses années, le diabète a été considéré comme une maladie touchant essentiellement les pays industrialisés. Ces dernières années, plusieurs rapports ont fait ressortir une forte prévalence de ce type de diabète dans les communautés des pays en voie de développement et dans les minorités ethniques des pays industrialisés[31].

III.2.1 Donnés mondial

Cette dernière décennie, la prévalence du diabète a progressé plus rapidement dans les pays à revenu faible ou intermédiaire que dans les pays à revenu élevé. Le pourcentage des décès imputables à l'hyperglycémie ou au diabète qui surviennent avant l'âge de 70 ans est plus élevé dans les pays à revenu faible ou intermédiaire que dans les pays à revenu élevé [32].

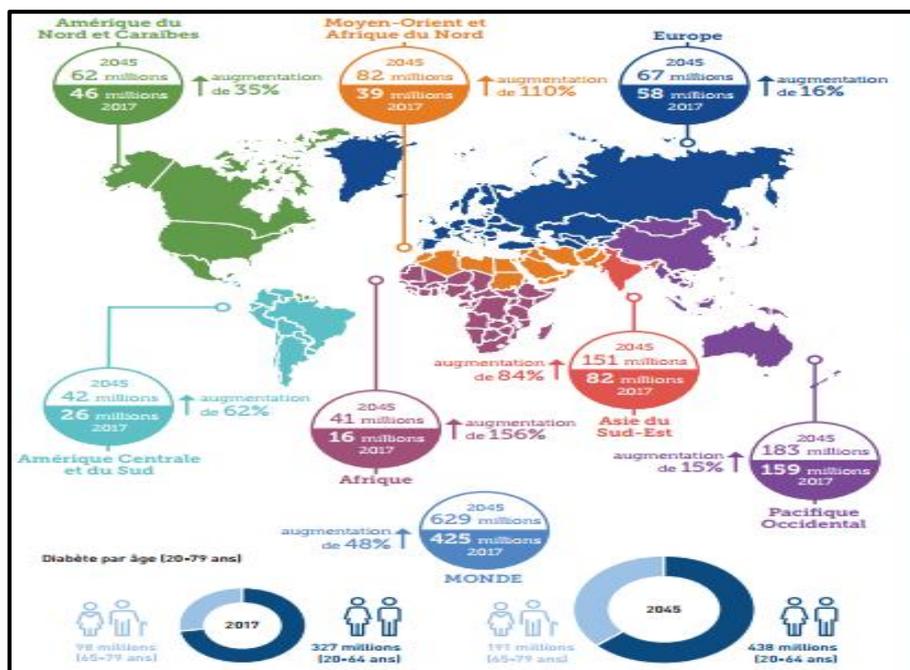


Figure 04 : Épidémiologie de diabète dans le monde. [33]

III.2.2 Donnés en Algérie

La prévalence du diabète a considérablement augmenté en Algérie pour passer de 8% en 1998 à 16% en 2013. Cette hausse inquiétante, prouvée par plusieurs études menées en Algérie durant les 15 dernières années, a incité les spécialistes à tirer la sonnette d'alarme sur la progression inquiétante de cette pathologie qui pose un sérieux problème de santé publique [34].

L'Algérie est en pleine transition épidémiologique et le diabète pose un vrai problème de santé publique par le biais des complications chroniques dominées par les complications cardiovasculaires, le pied diabétique, l'insuffisance rénale chronique et la rétinopathie [35] (Belhadj et al., 2005).

Une étude utilisant l'épreuve (HGPO), dans l'Ouest algérien (région d'Oran) sur un échantillon de 641 sujets a trouvé une prévalence de diabète de 6,8 % pour les sujets âgés de

30 à 64 ans. En 1998, en se basant sur l'HGPO (OMS, 1985) comme méthode diagnostique, parmi un échantillon de 1 457 sujets de 30 à 64 ans, dans l'Est algérien (Sétif), la prévalence du DT2 était de 8,2 %. En 2002, chez les Touaregs du Sud algérien, à Adrar, et sur un échantillon de 1000 sujets, la prévalence était de 1,3 %^[36].

III.3 Classification

La Classification proposée en 1997 repose sur l'étiologie de la maladie et non sur le degré d'hyperglycémie ou son traitement. Cette classification étiologique comporte quatre types de diabète : le diabète de type 1 (anciennement appelé insulino-dépendant), le diabète de type 2 (diabète non insulino-dépendants), le diabète secondaires et le diabète gestationnel^[37].

III.3.1 Diabète de type 1

Autrement appelé diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile, est une maladie majoritairement auto-immune (90% des cas). Elle est le résultat de la destruction des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. Dans de cas rares, ce type de diabète est considéré comme étant idiopathique, où les causes restent encore inconnues. La destruction des cellules β conduit à une carence quasi complète de l'insuline et par conséquent, une élévation de la glycémie sanguine. Lorsque cette hyperglycémie se manifeste cliniquement, près de 80 % des cellules β sont ravagées^[38].

C'est une maladie silencieuse qui débute souvent vers le jeune âge (enfance ou adolescence) et se manifeste la plupart du temps vers la vingtaine. Elle est diagnostiquée par une glycémie élevée ainsi que par la présence d'auto-anticorps (contre les îlots pancréatiques et contre l'insuline) dans la circulation sanguine. Le diagnostic de la maladie doit se faire rapidement pour débiter l'insulinothérapie (injection d'insuline exogène) et préserver le maximum et le plus longtemps possible, le peu de cellules β restantes intactes^[39].

III.3.2 Diabète de type 2

Souvent appelé diabète adulte ou insulino-indépendant, le diabète de type 2 est un trouble métabolique qui se caractérise par une glycémie élevée dans le contexte de la résistance à l'insuline et de la déficience relative en insuline, et qui affecte habituellement les adultes âgés de plus de 40 ans. Par contre, de plus en plus de jeunes enfants ayant un surpoids en souffrent également^[40].

L'état de résistance à l'insuline accompagné d'un dysfonctionnement de sécrétion de l'insuline joue un rôle déterminant et causal dans le développement de ce type de diabète. De plus, le diabète de type 2 est très souvent associé à l'obésité^[40]. En effet, plus de 80% des diabétiques de type 2 sont obèses. Bien que le mode de vie et la suralimentation semblent être les principaux facteurs déclencheurs de cette maladie, des éléments génétiques sont aussi impliqués^[41]. En effet, l'hérédité augmente d'environ 2 à 4 fois le risque de contracter ce type de diabète, si un des parents en a souffert^[42].

III.3.3 Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel se caractérise par l'apparition ou la reconnaissance de l'intolérance au glucose observée au cours de la grossesse. Ce diabète, présent dans 2 à 4% des grossesses, peut parfois avoir des conséquences néfastes aussi bien sur le bébé que sur la mère^[43].

III.3.4 Autres types spécifiques de diabète

Diabète secondaire (spécifique) La classe des autres types particuliers de diabètes secondaires est associée à une cause bien définie. Il s'agit des diabètes pancréatiques, endocriniens, diabète insipide ou diabète cortico-induit des formes monogéniques de diabète ou des diabètes associés à un syndrome génétique ou provoqués par des agents chimiques. Toutefois, ces affections sont relativement peu connues. La présente étude vise principalement le diabète de type 2 et il est discuté en détail dans les sections suivantes ^[43].

IV. Physiopathologie de diabète de type 02

IV.1 Insulinorésistance

IV.1.1. Définition

L'insulinorésistance, appelé encore « pré-diabète » *c'est le processus au cours duquel les cellules du corps deviennent résistantes à l'action de l'insuline entraînant dans la majorité des cas l'apparition d'un DT 2.* ^[44]

IV.1.2. Mécanisme

Il s'agit d'une insulinorésistance essentiellement musculaire portant principalement sur la synthèse du glycogène.

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

- Cette insulino-résistance survient sur un terrain génétique puisqu'on la retrouve chez les enfants ayant une tolérance glucidique strictement normale mais ayant deux parents diabétiques non insulino-dépendants.
- Sur le plan métabolique, l'insulino-résistance est secondaire à l'excès de graisses au niveau des muscles et du tissu adipeux viscéral. ^[45]

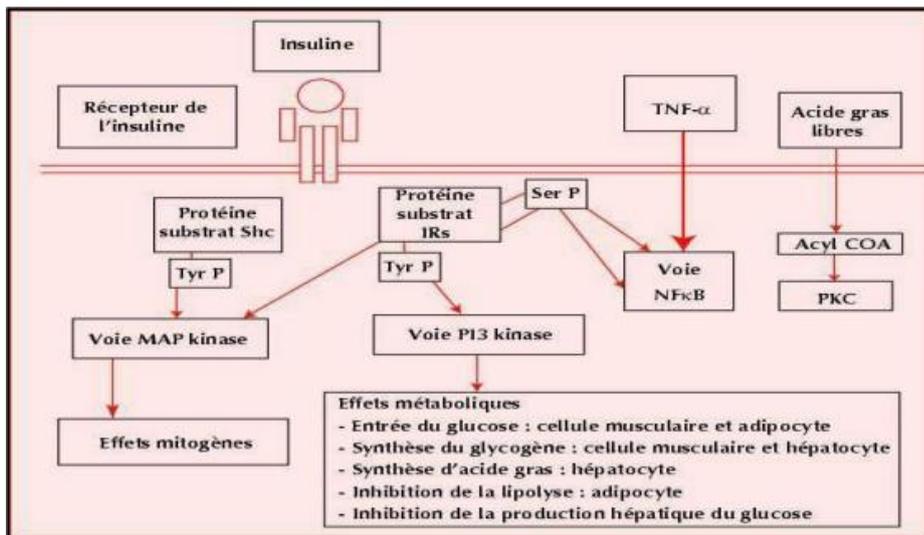


Figure 05 : mécanismes moléculaires de la signalisation et de la résistance à l'insuline^[46].

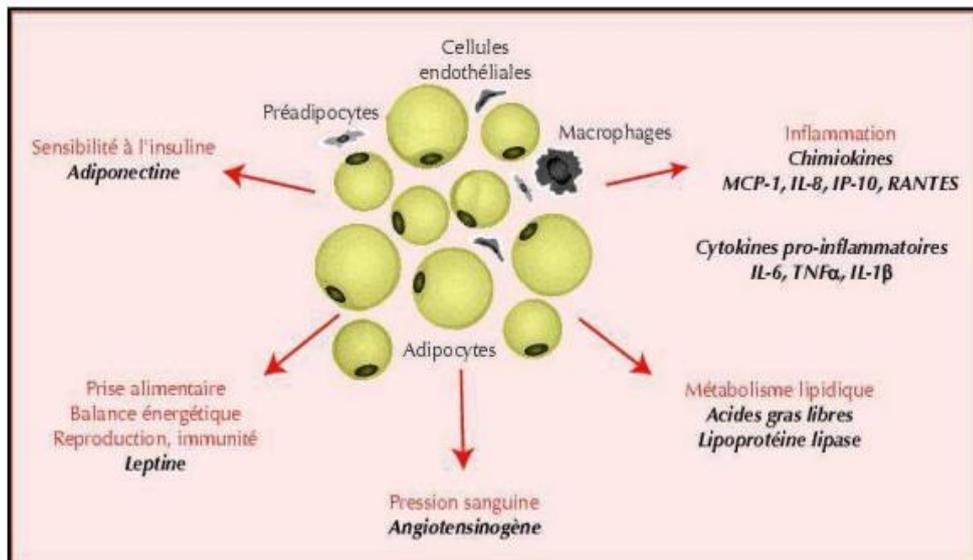


Figure 06 : Rôle métabolique et endocrinien de l'adipocyte^[46].

IV.2 Hyperinsulinisme

La quantité d'insuline produit par le pancréas augmente dans de fortes proportions afin de permettre aux cellules de recevoir le glucose dont elles ont besoin. [47]

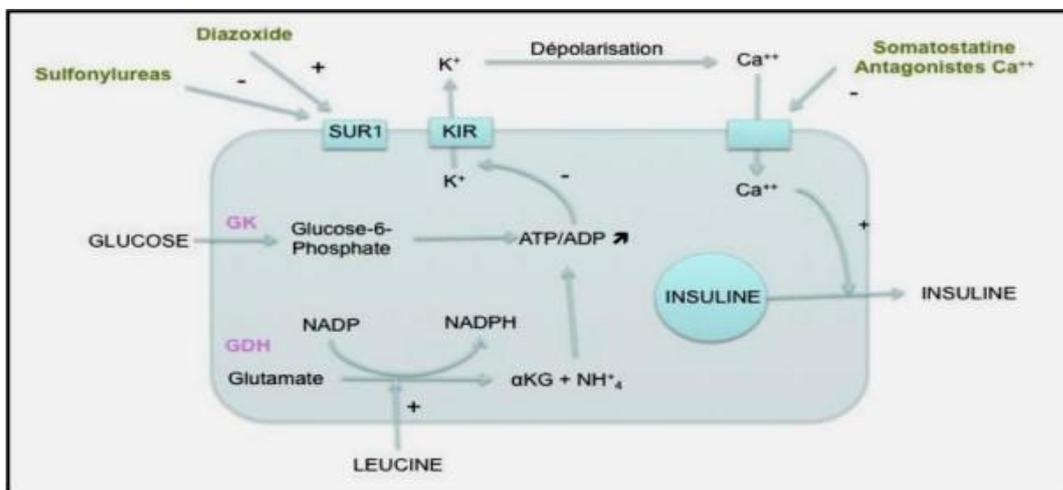


Figure 07 : Physiopathologie de l'hyperinsulinisme [48].

IV.3 Insulinodéficience

L'insulinorésistance décrite précédemment entraîne pendant 10 à 20 ans un hyperinsulinisme permettant pendant des années de maintenir la glycémie à jeun inférieure à 1.20 g/l. [49]

IV.4 Hérité et génétique du diabète de type II

IV.4.1. Génétique du diabète de type 2

Le DT2 peut être causé par des facteurs environnementaux (âge, alimentation, sédentarité...) mais également par des facteurs génétiques. En fonction de son étiologie génétique, on peut le classer en 2 types : les formes monogéniques, provoquées par des mutations d'un seul gène jouant un rôle majeur dans la cellule β pancréatique, et les formes polygéniques, apparaissant quant à elles suite à l'interaction de multiples mutations génétiques au sein de plusieurs gènes avec des facteurs environnementaux [50]. Ces formes seront décrites en détails plus loin.

IV.4.2. Les outils génétiques

Afin de pouvoir identifier les régions du génome, ou plus précisément les gènes impliqués dans l'étiologie de ces différentes formes de diabète, plusieurs stratégies ont été mises en place. Celles-ci utilisent des outils génétiques particuliers, qui se basent principalement sur des techniques de génotypage et de séquençage.

IV.4.2.1 Analyses de liaison familiale

Les analyses de liaison familiale ont été largement réalisées durant les années 1990 afin d'identifier les régions chromosomiques contenant les gènes impliqués dans le développement du DT2. Celles-ci sont réalisées au sein de familles où plusieurs individus sont atteints de la maladie. Ces études supposent qu'il existe des gènes jouant un rôle majeur, et dont les mutations sont transmises sur plusieurs générations, entraînant ainsi le développement de la maladie chez ces individus^[51]. Le but est donc d'identifier s'il existe une coségrégation entre certains marqueurs génétiques et la maladie, afin de pouvoir déterminer la région génétique qui y est associée.

Les études de liaison se basent sur la liaison génétique entre plusieurs loci. La distance génétique entre 2 loci, correspondant à la probabilité selon laquelle ils puissent être séparés par un crossing-over au moment de la méiose, est calculée en centiMorgan (cM), où 1 cM correspond à une fréquence de recombinaison de 1% entre les 2 loci. Au plus cette distance génétique est faible, au plus la probabilité que ces loci soient séparés par un crossing-over diminue : on suppose ainsi que ces loci seront transmis ensemble. Cette distance génétique est calculée sur base de la fréquence de recombinaison génétique dans la descendance : ainsi, si dans la population étudiée, la fréquence de recombinaison génétique est égale à la fréquence de non-recombinaison génétique, on considère que ces loci sont indépendants. Par contre, si la fréquence de recombinaison génétique observée est inférieure à la fréquence de non-recombinaison génétique, on considère que ces loci sont génétiquement liés. La probabilité de transmission simultanée de ces allèles à la descendance permet de calculer un LOD Score Z (logarithm of odds ou logarithme des probabilités), permettant de déterminer si la région génétique définie par ces loci est liée à la maladie. Si ce score est supérieur à 3, on suppose que la région chromosomique est liée à la maladie ; si ce score est inférieur à -2, on considère qu'il n'y a pas de liaison entre les deux.

Les études de liaison familiale sont basées sur le génotypage de plusieurs marqueurs génétiques, espacés d'une certaine distance génétique, chez plusieurs apparentés (sains ou

malades) d'une même famille. Le calcul du LOD score entre ces différents marqueurs permet ainsi d'identifier quelle est la région présentant un pic de liaison, dans laquelle se retrouve le gène associé à la maladie. Ces études ont principalement contribué à la découverte de gènes associés au diabète monogénique, qui présente une forte pénétrance (la présence de l'allèle muté augmente très fortement la probabilité de développer la maladie). Cependant, ce type d'étude a été beaucoup moins efficace dans le cadre de l'investigation du diabète polygénique complexe, dans lequel plusieurs gènes peuvent être impliqués, et qui présente une pénétrance plus faible^[52].

IV.4.2.1.1 Génotypage de restriction fragment length polymorphisms

Les polymorphismes de type restriction fragment length polymorphisms (RFLP) sont définis par la présence de différents sites de restriction de long de l'acide désoxyribonucléique (ADN) génomique des individus. Ce type de polymorphisme peut être utilisé comme marqueur génétique afin d'identifier des variations génomiques entre les individus d'une même famille, grâce à la technique du Southern blot. Brièvement, l'ADN génomique des individus à étudier est fragmenté au niveau des différents sites de restriction par des enzymes. En fonction de la présence ou non de polymorphismes ayant modifié certains sites de restriction, la longueur des fragments peut différer entre les individus. Ces fragments sont ensuite séparés selon leur taille par électrophorèse, puis transférés sur une membrane de nylon, et dénaturés. Les fragments d'ADN peuvent ensuite être révélés par hybridation de ceux-ci à une sonde d'ADN marquée. Les fragments comportant un polymorphisme ayant altéré un site de restriction, n'ayant donc pas été clivé par l'enzyme, seront donc plus grands que les fragments dans lesquels le site de restriction n'a pas été modifié^[53,54] (**figure 08**). La taille des fragments observés permet de ce fait de déterminer si un polymorphisme est présent dans une certaine région chromosomique chez les individus malades ou non, permettant ainsi le calcul du LOD score pour cette région. Cependant, à cause de sa complexité, le génotypage basé sur les RFLP a rapidement été abandonné au profit du génotypage par microsatellites lorsque c'était possible.

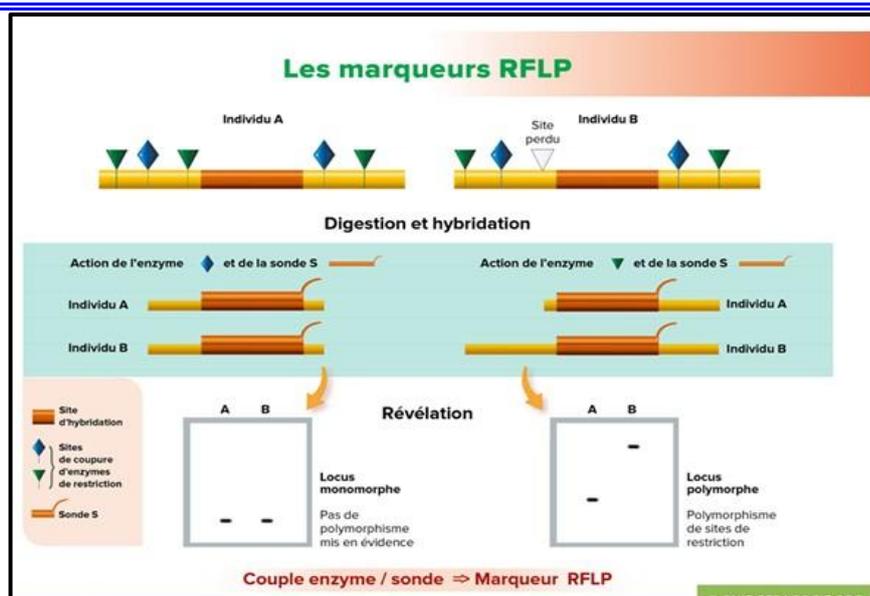


Figure 08 : Technique de génotypage de RFLP^[55]

IV.4.2.1.2 Génotypage des séquences microsatellites

Les séquences microsatellites, également appelées short sequence repeats (SSR), sont de courtes séquences d'ADN de 1 à 4 nucléotides répétées en tandem, hautement polymorphes, et dont le nombre de répétitions varie entre les individus d'une même famille suite aux réarrangements chromosomiques entre les chromosomes parentaux.

Ainsi, une étude du polymorphisme de taille des microsatellites peut être réalisée afin d'identifier les polymorphismes de taille communs entre les individus malades dans une même famille. Le génotypage de séquences microsatellites est réalisé grâce à la technique de polymérase chain reaction (PCR). Concrètement, à partir de l'ADN génomique des individus à étudier, le locus microsatellite est amplifié à l'aide d'amorces ciblant les zones d'ADN en amont et en aval de ce locus, permettant ainsi l'amplification spécifique de cette région.

Les fragments d'ADN amplifiés sont ensuite séparés selon leur taille par électrophorèse^[53,54] (figure 09). Il est alors possible de déterminer si des polymorphismes de taille sont présents dans certaines régions génomiques chez les individus malades par rapport aux individus sains d'une même famille. Le calcul du LOD score permet ainsi de définir si ces régions sont liées au DT2.

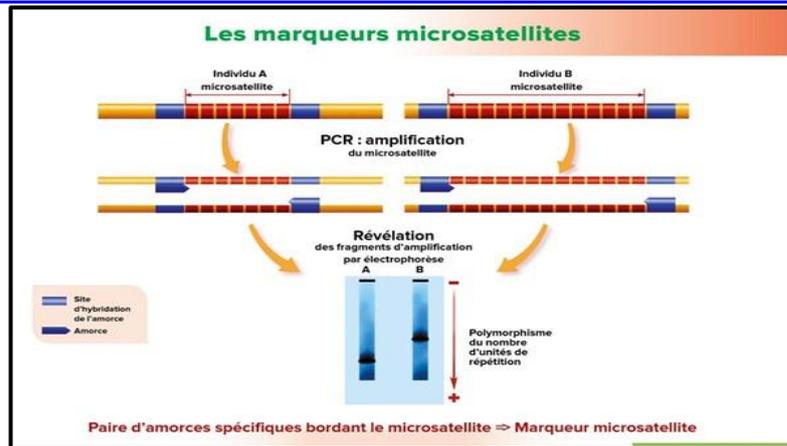


Figure 09 : Technique de génotypage des marqueurs microsatellites [56].

IV.4.2.1.3 Séquençage Sanger

Le séquençage Sanger est une technique de séquençage permettant de vérifier de manière précise la séquence de courtes régions d'ADN (allant jusqu'à 1000 paires de bases) d'un individu, au niveau des pics de liaison. Ainsi, ce type de séquençage permet de séquencer l'ADN génomique des individus étudiés dans les analyses de liaison familiale, uniquement au niveau du pic de liaison déterminé par génotypage, de façon à identifier quelle est la mutation exacte associée au développement de la maladie. Le principe de ce séquençage consiste en une PCR au cours de laquelle des désoxynucléotides (dNTP) ainsi qu'une plus faible concentration en didésoxynucléotides (ddNTPs) fluorescents sont utilisés pour l'extension du brin d'ADN nouvellement formé.

Lorsqu'un ddNTP fluorescent est incorporé dans la séquence d'ADN au lieu d'un dNTP classique, aucun autre dNTP ne peut venir s'y lier et l'extension du brin est interrompue. De cette façon, des amplicons de différentes longueurs, dont le dernier nucléotide est fluorescent, sont obtenus. Ces amplicons sont ensuite séparés en fonction de leur taille par électrophorèse capillaire. La lecture de la fluorescence émise par chaque ddNTP, situé à l'extrémité de ces amplicons, par le séquenceur permet ainsi de définir la séquence du brin d'ADN complémentaire (ADNc) [54] (figure 10). Par alignement sur une séquence de référence, il est alors possible d'identifier les mutations présentes dans la région d'ADN étudiée.

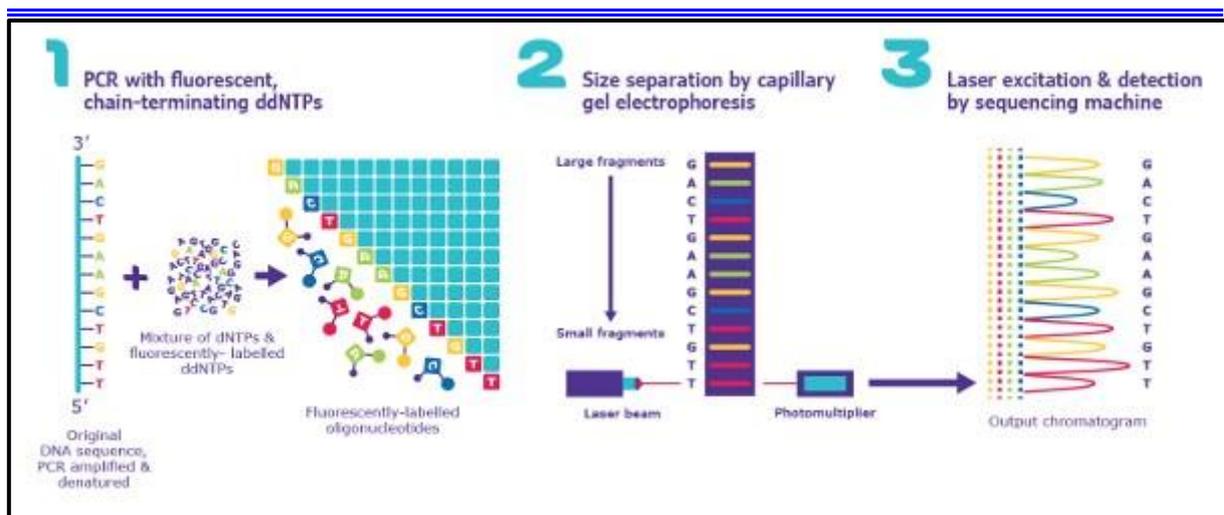


Figure 10 : Technique du séquençage Sanger.^[57]

IV.4.3. Causes génétiques des formes rares

IV.4.3.1 Diabète néonatal

Le diabète néonatal (NDM) est défini comme un diabète seul ou accompagné d'autres symptômes, diagnostiqué durant les 6 premiers mois de la vie. Cette forme de diabète est très rare et touche environ 1/100 000 à 1/250 000 des naissances ^[94].¹⁴² Ce diabète peut être permanent (PNDM) ou transitoire (TNDM) dans le cas où il y a rémission, généralement dans les 18 premiers mois de vie. Dans la plupart des cas de diabète néonatal, les parents ne sont pas diabétiques et cela s'explique par un événement génétique *de novo*, c'est-à-dire uniquement présent chez l'enfant. Cependant dans certains cas, les parents ne sont pas atteints, mais porteurs du même défaut génétique que l'enfant. On connaît à l'heure actuelle une vingtaine de gènes qui peuvent être la cause de diabète néonatal. Les causes les plus fréquentes de PNDM sont des mutations dans les gènes qui codent pour le canal potassique, *ABCC8* et *KCNJ11*, et le gène de la préproinsuline, *INS* (**Figure 11**). Le gène *GCK* qui code pour la glucokinase et le gène *PDX1* qui code pour un facteur de transcription sont les 2 seuls autres gènes connus qui causent uniquement un diabète néonatal. Les autres cas identifiés de diabète néonatal sont des formes très rares qui sont dites syndromiques, car elles ne touchent pas qu'au pancréas et sont la cause de phénotypes complexes avec de nombreuses anomalies : cardiaques, neurologiques, rénales, intestinales, développementales, etc. Les découvertes les plus récentes soulignent la présence de mutations dans des gènes codant pour des facteurs de transcription. Par exemple, les gènes *EIF2AK3*^[58], *GATA4*^[59], *GATA6*^[60],

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

PDX1146^[61], *PTF1A147*^[62] et *RFX6148*^[63] sont mutés chez des patients atteints d'aplasie, d'hypoplasie ou encore d'agénésie du pancréas ce qui souligne un rôle essentiel de ces gènes pour le bon développement et la différenciation du pancréas.

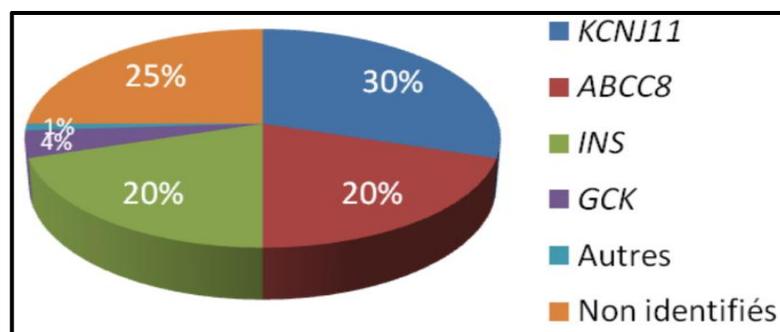


Figure 11 : Répartition des gènes du diabète néonatal permanent. ^[64]

Les mutations présentes dans les gènes *ABCC8* et *KCNJ11* qui conduisent au diabète néonatal sont dites activatrices, car elles conduisent à une suractivité du canal potassique ^[65]. Cependant, les mutations sont parfois délétères et conduisent à une perte de fonction du canal potassique. Cette maladie s'appelle hyperinsulinisme congénital isolé (CHI) et l'hyperinsulinémie implique une hypoglycémie constante qui parfois ne peut être corrigée que par traitement chirurgical.

IV.4.3.2. Diabète MODY

Le terme MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) est né en 1975 lorsque Tattersall décrivit une forme modérée de diabète avec transmission dominante dans 3 familles ^[66]. En effet, les patients qu'il avait observés pouvaient se passer d'insuline et étaient relativement jeunes par rapport à des patients atteints de DT2. En étudiant d'autres familles, le mode de transmission apparaissait comme autosomique. On sait maintenant que ce type de diabète se développe chez l'enfant, l'adolescent ou le jeune adulte. Les études génétiques ont permis de mettre en évidence différents sous-types de MODY qui ont chacun des caractéristiques métaboliques et cliniques particulières. Ce type de diabète est rarement associé à l'obésité et les phénotypes au sein d'une même famille peuvent être extrêmement disparates.

En 1992, deux groupes, celui de Philippe Froguel et celui d'Andrew Hattersley, ont montré de façon indépendante par une étude de liaison qu'un gène du chromosome 7 était probablement en cause dans ce type de diabète ^[67-68]. La même année, des mutations furent identifiées dans le gène de la glucokinase qui a un rôle clé dans la régulation du glucose. En

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

1996, ces deux mêmes équipes ont identifié un autre gène codant pour un facteur de transcription et étant responsable du MODY3. La même année, l'équipe de Graeme Bell identifia une mutation non-sens dans le gène *HNF4A*, codant pour un autre facteur de transcription [69]. Ces deux facteurs de transcription jouent un rôle dans la régulation des cellules du foie, mais ils sont également exprimés dans les îlots pancréatiques et d'autres tissus. En 1997, deux autres facteurs de transcription, *PDX1* et *HNF1B* permettent d'expliquer les formes de MODY 4 et 5 [70-71]. Aujourd'hui, 13 sous-types de MODY sont connus (**Figure 12**).

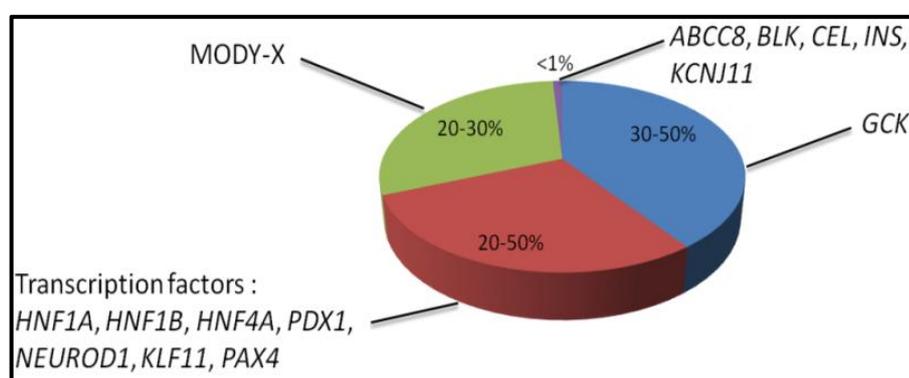


Figure 12 : Répartition des gènes du MODY. [70]

IV.4.3.3. Hérité mitochondriale

Il existe une dernière forme qui est un peu différente du MODY dans le sens où la transmission ne peut-être que maternelle, car elle est liée à des gènes qui touchent la mitochondrie. Cette forme de diabète se développe chez le jeune adulte et est systématiquement accompagnée de surdité neurosensorielle. Il s'agit du syndrome de Ballinger-Wallace qui est dû dans la majorité des cas à une mutation ponctuelle dans le gène mitochondrial *MT-TL1*, qui code l'ARN mitochondrial de transfert de la leucine, et dans de rares cas à des mutations ponctuelles des gènes mitochondriaux *MT-TE* et *MT-TK* qui codent respectivement l'ARN mitochondrial de transfert de l'acide glutamique et de la lysine ou encore du gène *MT-ND6*. [72-73]

IV.5. Lien entre diabète néonatal, MODY et DT2 commun

Bien que classifiés différemment, le diabète néonatal, MODY et le DT2 ont des points en communs (**Figure 13**). En effet, il est intéressant de voir que les gènes *ABCC8*, *GCK*, *KCNJ11* sont responsables d'un large spectre clinique, car ils sont associés au DT2, mais ils

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

sont également la cause de diabète néonatal et MODY ^[74-75]. Il est également important de noter que la plupart des gènes du NDM et du MODY ne sont pas restreints à un seul groupe, mais plutôt partagés entre les différentes étiologies. Cette composante génétique commune ne permet pas d'expliquer toutes les formes de diabète, mais indique que des bases biologiques similaires sont partagées entre les différentes formes. Cette composante est peut-être sous-estimée ou surestimée dans le sens où on référence souvent le gène le plus proche comme étant la cause pour les SNPs associés lors des GWAS. Cependant, une partie des variants agit de façon lointaine en cis et se situent dans des séquences activatrices appelées amplificateurs (ou enhancers) où des facteurs de transcriptions se fixent. Ces séquences forment des domaines de chromatine tridimensionnelle qui peuvent être perturbés par des variants associés au diabète de type 2.^[76] Il est donc difficile de savoir quel gène est impacté par un variant précis sans faire d'études fonctionnelles approfondies.

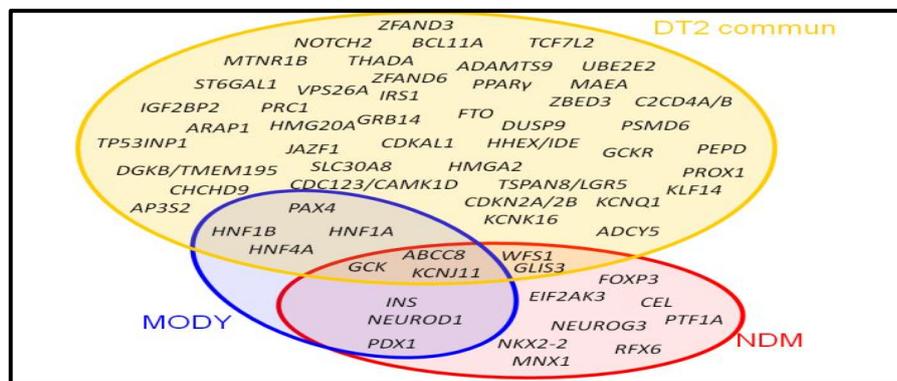


Figure 13 : Classification des gènes du diabète. ^[77]

Même si une composante commune existe entre ces différentes étiologies de diabète, les phénotypes observés sont différents et les mécanismes pour arriver à la maladie différent peut-être aussi. On peut par exemple hypothétiser qu'une lente détérioration de la fonction métabolique avec l'âge conduit à un stade prédiabétique où une légère hypoglycémie produit une dérégulation de gènes critiques pour conduire progressivement au déclin de la cellule β ^[78]. Une étude a tenté de classifier les SNPs associés au DT2 en étudiant les indices de maturation de la proinsuline, de la sécrétion d'insuline et de la sensibilité à l'insuline ^[79].

Il en ressort 5 groupes dont le dernier qui n'est associé à aucun trait glycémique. De façon surprenante, ce groupe contient des gènes connus des formes monogéniques de diabète dont *HNF1A*, *HNF1B*, *WFS1*, et *KCNJ11*. Ce manque d'association avec les traits glycémiques peut être dû à une puissance statistique trop faible ou au fait que les SNPs associés au DT2 ne jouent un rôle que dans le cas où le diabète commence à se développer

^[80].203 Ces résultats soulèvent d'importantes questions mécanistiques qui ne pourront être résolues que par des études ultérieures.

IV.6 Complications du diabète de type 2

IV.6.1 Complication à court terme (aigües)

IV.6.1.1 Coma hyperosmolaire

Une hyperglycémie majeure sans cétose, à l'origine d'une déshydratation sévère à prédominance intracellulaire. C'est une complication grave en particulier pour DT2 survenant le plus souvent chez les diabétiques âgés à l'occasion d'une affection intercurrente ou d'un traitement favorisant la déshydratation ou traduisant une insulino-résistance (diurétiques, corticoïdes...) ^[81].

La mortalité peut atteindre 50%, les symptômes s'installent très progressivement en quelques semaines : trouble de la conscience et déshydratation massive avec perte de poids^[82].

IV.6.1.2 Acidocétose diabétique

Elle se développe chez un patient diabétique qui oublie son injection d'insuline ou pour lequel le nombre d'unités à injecter est inadapté.

Elle résulte d'une carence profonde en insuline à l'origine d'une hyperglycémie, responsable d'une déshydratation et d'une augmentation de la lipolyse, le catabolisme des acides gras libres conduisant à une acidose métabolique par excès de production de corps cétoniques. Cette complication peut être révélatrice du diabète de type 1 ou survenir à l'occasion d'une interruption accidentelle ou volontaire du traitement insulinique ou lors d'une affection intercurrente sévère^[83].

L'acidocétose diabétique est rare chez le diabétique de type 2 et représente le stade extrême d'une déficience en insuline, qui perturbe gravement le métabolisme général de l'organisme. Le diabétique de type 2 est protégé par sa sécrétion résiduelle d'insuline^[84].

IV.6.1.3 Acidocétose lactique

C'est une complication qui se manifeste chez les diabétiques traités par la metformine qui bloque l'élimination de l'acide lactique.

Il s'agit d'une complication extrêmement rare, elle est susceptible de survenir dans un contexte d'intoxication par la Metformine (insuffisance rénale) ou d'une hyperproduction

tissulaire d'acide lactique à l'occasion d'une hypoxémie tissulaire chez un diabétique traité par Metformine. C'est un accident sévère au cours du diabète sucré, seule une réanimation intensive est susceptible d'éviter une évolution fatale^[85].

IV.6.1.4 Hypoglycémie diabétique

C'est la baisse de la concentration de glucose d'une limite actuellement définie par 0,6 g/l (3,3 mmol/l). Les conséquences graves d'une hypoglycémie tiennent à son effet sur le cerveau^[86].

Un diabétique de type 2 fait 20 fois moins d'hypoglycémie sévères pour un même degré d'équilibre glycémique qu'un diabétique de type 1. Il s'agit de la principale complication du traitement par insuline et par sulfamides hypoglycémiant^[87].

L'hypoglycémie est dite sévère lorsque son traitement nécessite l'intervention d'une tierce personne. Les circonstances favorisant de l'hypoglycémie sont un surdosage médicamenteux, un apport glucidique insuffisant ou une utilisation majorée de glucose (exercice physique)^[88].

IV.6.1.5 Hyperglycémie diabétique

L'hyperglycémie est caractérisée par une augmentation importante du glucose dans le sang et se traduit par un dessèchement de la bouche, une soif extrême, un besoin fréquent d'uriner, une somnolence accrue, des nausées et vomissement, associés à une perte de poids. Ces symptômes ont des origines métaboliques^[89].

En effet la destruction des cellules B dans le diabète de type 1 et 2 diminue et inhibe d'insuline et il en résulte une non pénétration du glucose dans les cellules et par conséquent une hyperglycémie^[89].

Malgré la présence du glucose, les cellules doivent donc trouver un autre substrat biologique pour produire de l'énergie. Elles vont alors utiliser les acides gras et les acides aminés, ces derniers vont subir des réactions de désamination et de transamination pour pouvoir entrer dans le cycle de Krebs^[90].

IV.6.2 Complications à long terme (chroniques)

L'hyperglycémie associée aux autres anomalies métaboliques vues précédemment va entraîner lors du diabète de type 2 non traité ou mal équilibré des complications cliniques à court terme (aigues) et à plus ou moins long terme (chroniques), ces dernières étant

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

responsables d'une morbi-mortalité importante : en effet le fait d'être diabétique expose à un risque accru de décès, particulièrement de causes cardiovasculaires (première cause de mortalité du DT2) et par cancer, par comparaison à la population générale non diabétique^[91].

IV.6.2.1 Micro angiopathie diabétique

Les lésions microangiopathiques sont caractérisées par l'épaississement de la membrane basale des capillaires sanguins, ce qui a pour conséquence :

- ♣ D'augmenter la perméabilité capillaire, ce qui provoque un exsudat (épanchement de liquide de nature séreuse);
- ♣ D'augmenter la fragilité du vaisseau et induire des hémorragies;
- ♣ D'obstruer les capillaires ce qui provoque des lésions schématiques.

L'atteinte de petits vaisseaux est diffuse et elle aggrave les lésions causées par la macro angiopathies^[92].

IV.6.2.1.1 Rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique (RD) correspond à l'atteinte des petits vaisseaux de la rétine. C'est une complication fréquente qui touche plus de 50% des diabétiques après 15 ans d'évolution du diabète^[93].

Elle est la conséquence d'une hyperglycémie chronique. On sait sa survenue est corrélée à la durée du diabète et au degré d'équilibre glycémique^[94].

La RD reste une cause importante de malvoyance et la première cause de cécité chez les sujets de 20 à 60 ans. 2 % des diabétiques deviennent aveugles et 10 % deviennent mal voyants dans l'ensemble des pays industrialisés^[95].

Globalement, 2% des diabétiques deviennent aveugles^[96].

IV.6.2.1.2 Néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique (ND) est la première cause d'insuffisance rénale terminale dans la plupart des pays occidentaux. Environ 15% des diabétiques de type 2 développent une insuffisance rénale après 10 à 25 ans d'évolution. Lorsque la fonction du rein est perdue, la médecine fait recours à la dialyse ou à la transplantation rénale^[97].

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

Ses principaux facteurs d'apparition et de progression sont le mauvais équilibre glycémique et l'hypertension. La néphropathie diabétique évolue en plusieurs étapes et débute par une protéinurie discrète, couramment appelée micro albuminurie, qui traduit des défauts anatomiques et biochimiques au niveau des glomérules rénaux. Elle évolue associée à une hypertension en un syndrome œdémateux susceptible d'évoluer vers une insuffisance rénale.

Le patient est alors macro albuminurique et les glomérules rénaux diminuent en nombre et en capacité fonctionnelle. La néphropathie diabétique évolue à terme vers une insuffisance rénale chronique sévère^[98].

IV.6.2.1.3 Neuropathie diabétique

La neuropathie diabétique est la complication la plus fréquente et la plus précoce du diabète sucré. Sa prévalence est très différente selon les études, de 8 à près de 60 %, en relation avec la disparité des critères utilisés. On estime toutefois que 50% des patients ont une neuropathie après 25 ans de diabète et que 7 % des patients présentent une neuropathie symptomatique au moment de la découverte du diabète^[95].

Les personnes atteintes de diabète de type 2 peuvent développer très tôt une neuropathie qui peut se manifester au niveau du système nerveux périphérique ou neurovégétatif selon la durée de l'hyperglycémie, l'IMC et le taux de TG sériques. Un équilibre glycémique est associé à une baisse de sa fréquence^[99].

IV.6.2.1 Macroangiopathie diabétique

La macroangiopathie diabétique est définie comme l'atteinte des artères de moyen et gros calibre. Elle regroupe des atteintes des artères coronaires, des artères à destinée cervicale et celles des membres inférieures. Elle est à l'origine de complications cardiovasculaires qui sont le problème majeur des diabétiques de type 2 puisque près de trois quart d'entre eux vont mourir d'une cause cardiovasculaire.

Le diabète multiplie par 2 à 3 le risque relatif de morbidité et de mortalité cardiovasculaire chez l'homme et par 4 à 5 chez la femme.

Le diabète est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant et le sur-risque associé au diabète varie selon le lit artériel^[100]. La physiopathologie de la macroangiopathie associe un processus accéléré d'athérosclérose lequel est potentialisée par l'hyperglycémie du DT2, ce qui va conduire à un vieillissement de la paroi artérielle (souffrance endothéliale).

Par ailleurs les facteurs de risque classiques de la maladie coronaire (HTA, dyslipidémies, obésité abdominale, tabagisme) se retrouvent avec une fréquence accrue dans le DT2 et leur pouvoir pathogène est supérieur à celui de la population générale ; ce sont l'ensemble de ces facteurs associés à l'hyperglycémie qui conduisent à la macroangiopathie diabétique. On comprend mieux ainsi la notion de prise en charge globale de la pathologie diabétique dont la mesure où il apparaît nécessaire d'intervenir sur l'ensemble des anomalies métaboliques responsables de la survenue de la macroangiopathie facteur de risque majeur de la mortalité liée au DT2 ; certains de ces facteurs de risque cardiovasculaires comme l'HTA , interviennent également dans la survenue de la microangiopathie comme nous le verrons plus loin. D'un point de vue clinique, on distingue plusieurs pathologies cardiovasculaires consécutives à la macroangiopathie^[101].

IV.6.2.1.1 Pied diabétique

Au cours de sa vie 1 diabétique sur 10 subira une amputation de l'orteil. Globalement 15% des diabétiques présenteront une ulcération du pied.

Le pied diabétique est défini, selon le consensus international sur le pied diabétique de 2007, comme une infection, ulcération ou destruction des tissus profonds du pied associée à une neuropathie et/ou une artériopathie périphérique des membres inférieurs chez le diabétique^[102].

4 facteurs de risques principaux sont identifiés :

- ♣ Une neuropathie périphérique (le facteur de risque principal).
- ♣ Une artériopathie des membres inférieurs.
- ♣ Une anomalie biomécanique : Déformations du pied.
- ♣ Des antécédents d'ulcération et d'amputation.

Les lésions observées seront fonction de la présence de la neuropathie et/ou de l'artériopathie^[103].

IV.6.2.1.2 Complications dégénératives

la plupart des patients atteints de diabète sont susceptibles à un ensemble de complications médicales, la plupart des problèmes peuvent être attribués à une susceptibilité particulière aux dommages à l'œil (rétinopathie), les reins (néphropathie), les nerfs

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

périphériques (neuropathie), et les vaisseaux sanguins (athérosclérose). Les trois premières catégories de complication sont relativement spécifiques pour le diabète et sont caractérisées par des changements pathologiques endothéliaux, comme épaissement de la membrane basale et augmentation de la perméabilité vasculaire. Pour cette raison, la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie ont été classées comme complications «microvasculaires» (dû de dommages aux petits vaisseaux sanguins) du diabète entraîne une microangiopathie^[104].

La susceptibilité accrue à l'athérosclérose et ses complications sont classés comme complications «macrovasculaires » (dû à une altération des artères) provoque une Macroangiopathie^[105](Figure 14).

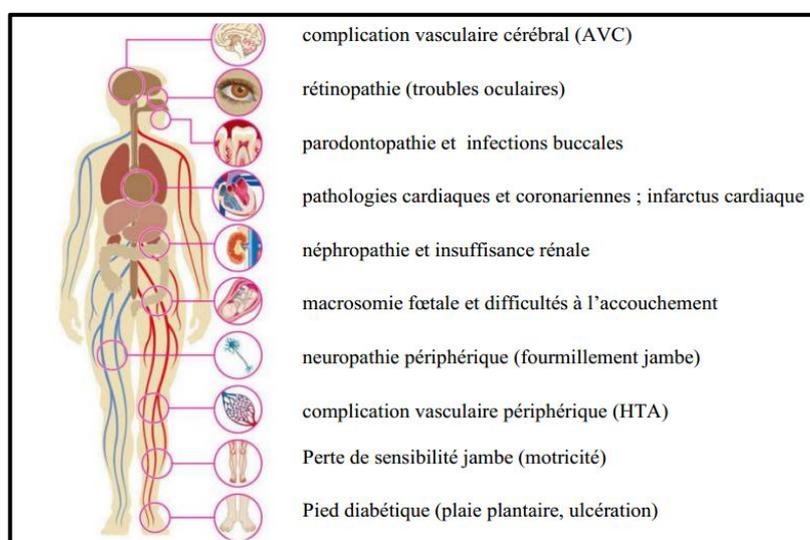


Figure 14: Localisation des différentes complications micro et macroangiopathiques associées au diabète de type 2^[106]

IV.6.2.2.3 Complications cardiovasculaires

a. Le Cœur

a.a Caractères généraux

a.a.1 FORME ET ORIENTATION

Le cœur a la forme d'un cône irrégulier incliné à base dorso-crâniale et à sommet ventro caudal. Son grand axe est oblique en direction ventro-caudale et de droite à gauche.^[107]

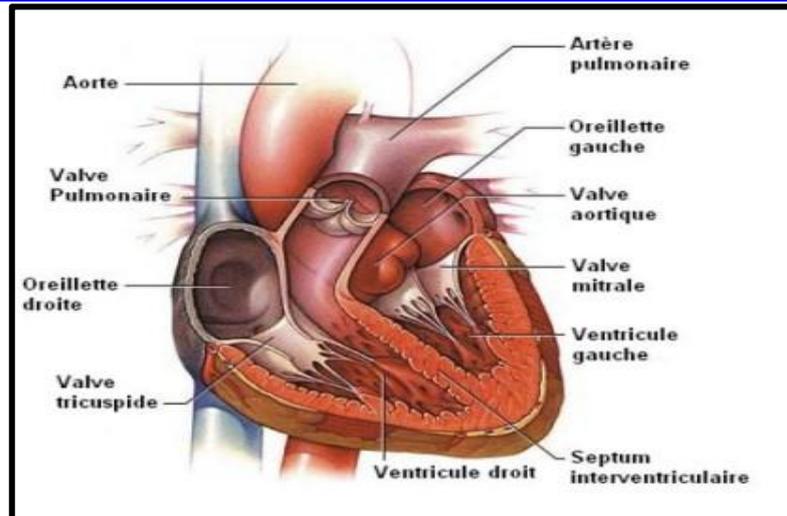


Figure 15 : Coupe frontale du cœur montrant les quatre cavités principales et les quatre Valves^[108]

a.a.2. COULEUR

La couleur du cœur est rouge comme celle des muscles striés, les sillons et les principaux sillons de sa surface sont couverts d'une graisse sous-épicardique dont la teinte et la consistance sont particulières à chaque espèce.^[107]

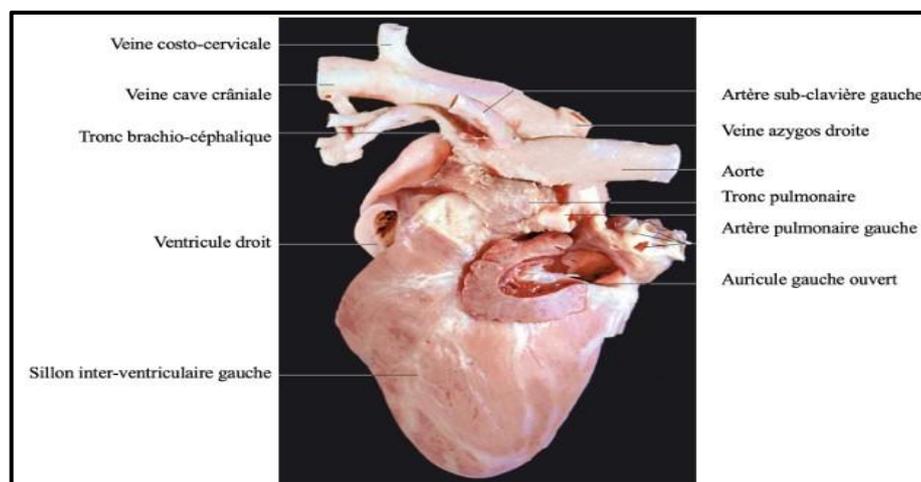


Figure 16 : Cœur de chien (face auriculaire)^[109]

a.a.3 CONSISTANCE

La consistance du myocarde est ferme, mais varie avec l'épaisseur de la paroi, le ventricule droit est dépressible et les atriums plus encore. Le ventricule gauche est ferme.^[107]

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

a.a.4 POIDS

Le poids du cœur varie beaucoup selon les espèces et les individus, il est nettement plus élevé quand l'activité physique est importante.^[107]

a.a.5 DIMENSION ET CAPACITE

Elles sont très variables selon les espèces, les conditions de vie de l'espèce et de santé de l'animal.^[107]

a.b STRUCTURE DU CŒUR

Le cœur est essentiellement constitué par du tissu musculaire strié de type particulier : le myocarde, entre les parties atriales et ventriculaires, s'intercale une grêle charpente fibreuse, la coordination fonctionnelle des diverses parties du myocarde est assurée par un réseau de tissu conducteur (Tissu nodal), l'extérieur est revêtu par l'épicarde, tandis que l'intérieur et les valves sont tapissés par l'endocarde.^[109]

a.b.1 ÉPICARDE

C'est la lame viscérale du péricarde séreux, très adhérent au myocarde.

a.b.2 MYOCARDE

a.b.2.1 Myocarde

proprement dit C'est un muscle strié rouge à contraction rythmique et automatique. Ces faisceaux sont divisés en ventriculaires et atriaux séparés totalement par la charpente fibreuse.^[109]

a.b.2.2 Tissu nodal

Considéré comme une partie du myocarde ayant conservé des aspects embryonnaires, il est constitué de cellules musculaires très spéciales qui possèdent la capacité de conduire l'excitation du myocarde. Il établit chez les mammifères la seule connexion fonctionnelle entre le myocarde atrial et celui des ventricules, par ailleurs complètement séparés par les trigones et les anneaux fibreux.

Il comporte deux parties (**Figure 17**) :^[110]

- ❖ **Partie condensée** : où prend naissance l'excitation, on reconnaît deux nœuds situés dans les parois de l'atrium droit :

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

- **Nœud sinu-atrial** : anciennement (nœud de Keith et Flack), situé dans la crête terminale, en raison de son étroitesse, il ne peut être montré par la dissection que dans les espèces de grande taille et n'est reconnaissable dans les autres que par l'examen microscopique. Ce nœud commande la systole des deux atriums.
- **Nœud atrio-ventriculaire** : anciennement (nœud d'Aschoff-Tawara), situé dans le septum inter-atrial, près de la charpente fibreuse, sous la fosse ovale et près de l'ostium du sinus coronaire, il se continue sans démarcation par le faisceau atrio-ventriculaire.
- ❖ **Partie dispersée** : qui transmet l'influx à l'ensemble du myocarde.
- **Faisceau atrio-ventriculaire** : anciennement (faisceau de His), relie le nœud atrio-ventriculaire au myocarde ventriculaire, il se divise en deux branches, l'une droite et l'autre gauche pour former un réseau qu'on nomme : réseau de Purkinje, situé sous l'endocarde et se distribue en premier lieu aux piliers et à la couche interne du myocarde.

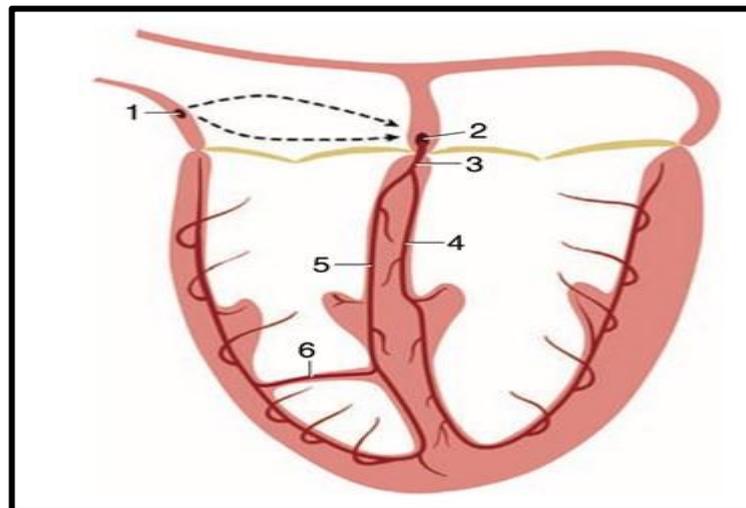


Figure 17: Tissu nodal du ventricule droit et gauche (schématique)
[110] 1. Nœud sinu-atrial. 2. Nœud atrio-ventriculaire. 3. Faisceau atrio-ventriculaire. 4. Branche gauche. 5. Branche droite. 6. Branche gauche traversant la trabécule septo-marginale.

a.b.2.3 ENDOCARDE

Tapisse les cavités internes du cœur et se continue par la tunique interne des artères et des veines.^[110]

Les conséquences les plus importantes du diabète se situent au niveau macro-vasculaire, et en particulier au niveau coronarien, dont l'atteinte conditionne le pronostic vital des patients. Chez les patients diabétiques la principale cause de mortalité est en effet cardiovasculaire (60% de décès)^[111]. En pratique, le diabète multiplie par trois à cinq le risque d'infarctus du myocarde. En 2006 en France, 12 639 personnes diabétiques ont été hospitalisées pour un infarctus du myocarde et 9 % en sont décédées.

Les atteintes macro-vasculaires touchent les carotides, l'aorte, les artères des membres inférieurs, et surtout les coronaires^[112].

b. Cardiopathie ischémique

La cardiopathie ischémique est la première cause de mortalité au niveau mondial : sur 50 millions de décès, ceux par ischémie myocardique représentent 6,3 millions^[113].

Dans l'étude ENTRED 2001, 17 % des patients diabétiques déclaraient avoir eu une complication ischémique cardiaque (angor, IDM, ou revascularisation coronaire), et 20% des médecins déclaraient une complication macro-vasculaire chez leurs patients (angor, IM, revascularisation coronaire ou AVC)^[114].

L'étude Framingham a montré que les hommes diabétiques ont 2 fois plus de pathologies cardiaques et les femmes diabétiques 3 à 5 fois plus que les non diabétiques.

Certaines études tendent également à montrer que le taux d'évènements cardiaques chez le diabétique est aussi élevé que chez le patient non diabétique en ayant déjà eu un évènement cardiovasculaire^[115].

Plusieurs phénomènes peuvent expliquer l'augmentation du risque d'infarctus chez les sujets diabétiques et le fait que le pronostic soit plus péjoratif :

- l'état d'hypercoagulabilité associé au diabète,
- une athérosclérose souvent plus diffuse que chez un patient non diabétique,
- une altération de la structure des vaisseaux, ce qui rend la revascularisation plus difficile,
- un dysfonctionnement métabolique empêchant les mécanismes compensatoires d'être efficaces^[116].

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

L'atteinte cardiaque chez le diabétique peut se manifester de différentes manières : ischémie myocardique silencieuse, angor ou infarctus. L'action préventive repose sur un traitement médicamenteux intensif, permet tant une réduction du risque d'évènement : par un contrôle glycémique (par exemple l'étude UKPDS a montré que la diminution de 1% du taux d'hémoglobine glyquée s'accompagnait d'une baisse de 14% du risque d'IDM), par un contrôle de l'hypertension artérielle (cette même étude UKPDS a démontré une baisse de 15% de la mortalité liée au diabète pour toute diminution de la pression artérielle systolique (PAS) de 10 mm Hg)^[117], par une maîtrise des dyslipidémies (dans l'étude CARDS, les patients diabétiques sous 10 mg d'atorvastatine, hypolipémiant inhibiteur de l'HMG CoA-reductase, ont une diminution de 37% des événements cardiovasculaires et de 27% de la mortalité)^[118].

c. Artérite des membres inférieurs

L'atteinte des artères périphériques des membres inférieurs (AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs) a une incidence de 0,12% dans la population générale et environ 3 fois plus élevée chez les diabétiques (soit 0,4%). C'est un facteur prédictif dépendant de mortalité et d'atteinte des artères cérébrales et coronariennes^[119].

L'artérite se manifeste cliniquement par une claudication intermittente. Chez les patients asymptomatiques, elle se dépiste par la mesure de l'indice de pression systolique (IPS). L'IPS se mesure en faisant le rapport entre la pression artérielle de la cheville et du bras. En cas d'artériopathie, l'IPS est inférieur à 0,9. Une fois identifiée, la prise en charge des patients repose sur un traitement médicamenteux intensif avec une correction des facteurs de risque^[120]:

- ✧ un arrêt définitif du tabagisme,
- ✧ une statine,
- ✧ un inhibiteur de l'enzyme de conversion,
- ✧ un traitement inhibiteur de l'agrégation plaquettaire (qui réduit le risque d'évènement cardiovasculaire sévère),
- ✧ un β -bloquant en cas de cardiopathie.

Un programme de réhabilitation à l'exercice est de plus fortement recommandé. En cas de claudication interférant gravement sur le style de vie, ou d'ischémie mettant en jeu le

pronostic du membre inférieur, une revascularisation par angioplastie, ou pontage vasculaire est alors nécessaire, afin d'éviter le traitement radical qu'est l'amputation^[121].

d. Athérosclérose carotidienne

Sa principale complication est l'AVC. L'AVC est la deuxième cause de mortalité à travers le monde chez les personnes de plus de 60 ans (5,5 millions en 2002). Il existe différents types d'AVC : l'accident ischémique transitoire, ischémique constitué, l'hémorragie intraparenchymateuse, l'hémorragie méningée. L'AVC ischémique est la conséquence de l'athérosclérose carotidienne. Celle-ci reste longtemps asymptomatique.

Le premier signe d'athérosclérose est une augmentation de l'épaisseur intima-média (IMT).

Chez le diabétique, l'IMT est plus importante que chez le non diabétique, indépendamment de tous les autres facteurs de risque. Elle est d'autant plus élevée que le diabète est mal contrôlé (HbA1c élevée) et dure depuis longtemps. La résistance à l'insuline chez ces patients est un facteur de risque de développer une athérosclérose carotidienne. Vient ensuite la formation de plaques athéroscléreuses, pouvant provoquer des sténoses et se compliquer en accident vasculaire.^[122]

Les lésions endothéliales des macros vaisseaux chez le diabétique sont la conséquence des atteintes dues:

- ❖ aux autres facteurs de risque cardiovasculaire: hypertension artérielle, dyslipidémie, tabagisme, hypercoagulabilité, activation plaquettaire,
- ❖ à des phénomènes propres au diabète : désulfatation des glycosaminoglycanes de la matrice vasculaire, activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, stress oxydatif, inflammation de l'endothélium, secondaire à la glycémie élevée, à l'insuline et ses précurseurs, ainsi qu'aux produits liés à la glycation et à leurs récepteurs^[123].

IV.6.3 Complications vasculaires et fonction endothéliale

IV.6.3.1 L'endothélium vasculaire :

rôle physiologique L'endothélium vasculaire constitue une couche de cellules tapissant l'intérieur des vaisseaux sanguins. Il joue un rôle central dans le maintien de l'homéostasie vasculaire de par sa position à l'interface des éléments circulants et du muscle lisse vasculaire^[124] (Figure 18).

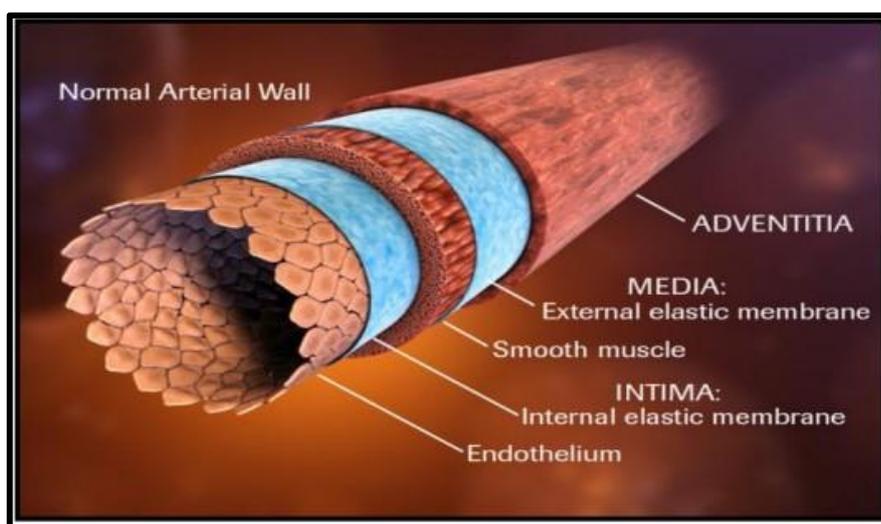


Figure 18: Structure d'une artère saine.^[125]

L'endothélium est premièrement le régulateur du tonus vasculaire grâce à sa capacité à libérer des substances vaso-actives, notamment le monoxyde d'azote (NO) et la prostacycline (propriétés vasodilatatrices) ainsi que l'endothéline et la thromboxane A2 (propriétés vasoconstrictives)^[126].

En ce qui concerne le NO il est libéré en réponse aux forces de cisaillement de l'endothélium. Par ailleurs le NO atténue la réponse contractile à différents vasopresseurs comme la noradrénaline, l'angiotensine II et l'endothéline. Ces agonistes activent en effet des récepteurs endothéliaux et, par ce biais, stimulent la production de NO.

En cas d'anomalie de la fonction endothéliale, la libération de NO est diminuée, avec pour résultat une montée tensionnelle plus importante pendant la systole et un effet vasoconstricteur accru de la noradrénaline, de l'angiotensine II et de l'endothéline. Quant à l'endothéline, elle est libérée par les cellules endothéliales soumises à un cisaillement ou stimulées par exemple par la thrombine, l'angiotensine II et les lipoprotéines à basse densité (LDL) oxydées^[127].

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

Le système nerveux autonome régule également le tonus vasculaire par le biais de l'endothélium. En effet, l'acétylcholine provoque une vasorelaxation en libérant du NO de l'endothélium. Cette substance induit par contre une vasoconstriction lorsqu'elle agit directement sur la musculature des vaisseaux sanguins. Ainsi, en cas de dysfonction endothéliale, l'effet vasodilatateur de l'acétylcholine est diminué, voire aboli ou remplacé par un effet vasoconstricteur.

L'endothélium, en raison de sa localisation à l'interface entre le sang et les constituants de la paroi vasculaire, est impliqué également de manière très importante dans les processus d'hémostase, ceci en libérant des facteurs à action anticoagulante aussi bien que des facteurs à action pro-coagulante. Dans les conditions normales la couche endothéliale assume une fonction anticoagulante prédominante, mais en cas d'atteinte de l'endothélium, la contribution des facteurs menant à la thrombose prend le dessus^[128].

La cellule endothéliale intervient dans les phénomènes de régulation de l'hémostase. L'action anticoagulante de l'endothélium comporte^[127]:

- ❖ la libération de l'activateur du plasminogène tissulaire (tPA) qui conduit à la formation de plasmine activée et, en conséquence, à une dégradation de la fibrine,
- ❖ la libération de NO et de prostacycline (PGI₂) qui diminuent l'agrégabilité plaquettaire,
- ❖ la présence à la surface cellulaire d'une protéine (thrombomoduline) capable de lier la thrombine, entraînant ainsi une activation de la protéine C et, par ce mécanisme, une inactivation des facteurs V et VIII activés
- ❖ la présence à la surface endothéliale d'ectonucléotidases capables de dégrader l'ADP libéré lors de l'agrégation plaquettaire et, par ce biais, de limiter le

processus d'agrégation induit par l'ADP. Quant à la fonction pro-coagulante de l'endothélium, elle met en jeu³⁸ :

- ❖ la libération du facteur tissulaire qui active la voie extrinsèque de la coagulation, la libération de thromboxane A₂ et du «platelet activating factor» (PAF) qui augmentent l'agrégabilité plaquettaire,
- ❖ la libération de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1),

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

- ❖ la libération du facteur de von Willebrand qui facilite l'adhésion des plaquettes au tissu lésé et, tout en transportant le facteur VIII, ralentit sa dégradation^[126].

L'endothélium joue également un rôle essentiel dans la régulation du passage des monocytes sanguins dans la paroi vasculaire. Ces monocytes jouent, entre autre, un rôle important dans la pathogenèse de l'athérosclérose. Ils sont attirés dans l'intima par les LDL oxydées et le «monocyte chemotactic-protein-1» (MCP-1), un facteur dont la libération à partir de l'endothélium est augmentée par l'endothéline et diminuée par le NO. Le monocyte une fois localisé dans l'intima devient un macrophage qui possède beaucoup de récepteurs capables de fixer les LDL oxydées, ce qui l'amène à capter une grande quantité de ces lipoprotéines et à devenir une cellule spumeuse. Le passage des monocytes est facilité par les molécules d'adhésion présentes à la surface des cellules endothéliales. Leur expression est accrue par l'endothéline, et diminuée au contraire par le NO^[127].

IV.6.3.2 Dysfonction endothéliale et pathologies vasculaires

La caractéristique principale de la dysfonction endothéliale est une réduction de la biodisponibilité en NO associée à la perte de ses propriétés antiathérogènes et antithrombotiques^[128]. C'est pourquoi la dysfonction endothéliale est impliquée de façon précoce dans la physiopathologie de l'athérosclérose (**Figure 19**) prédictif de la mortalité et morbidité cardiovasculaire^[129].

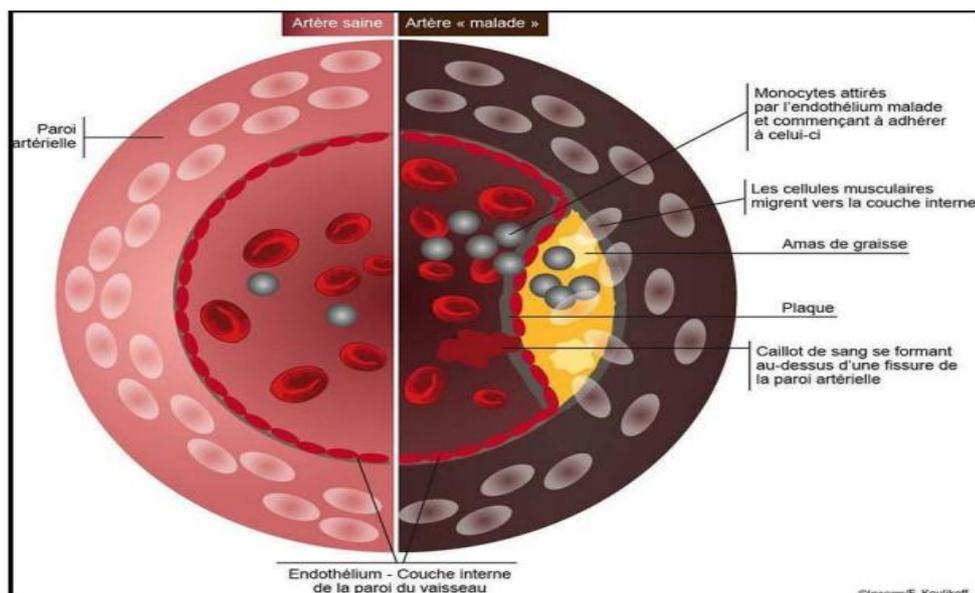


Figure 19 : Coupe schématique d'une artère saine et d'une artère artérioscléreuse : place de l'endothélium vasculaire ^[130].

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

Bien que la pathophysiologie de la dysfonction endothéliale soit complexe et implique de multiples mécanismes, la diminution de la biodisponibilité du NO pourrait avoir quatre origines :

- ❖ l'augmentation de la capture ou de la dégradation du NO par les radicaux libres; la réduction de l'expression et / ou de l'activité de la eNOS; le « découplage » de la eNOS (en l'absence du substrat l-arginine ou du cofacteur BH4);
- ❖ l'altération de la transmission des événements signalétiques initiés par le NO.

Étant donné le rôle majeur de la dysfonction endothéliale dans la maladie cardiovasculaire, on comprend pourquoi elle est rapidement apparue comme une cible préventive et thérapeutique prioritaire^[131].

La présence de dysfonction endothéliale, définie comme une diminution de la réponse vasodilatatrice à l'acétylcholine, a été démontrée dans différents territoires vasculaires, que ce soit chez des malades connus pour être coronariens ou des malades présentant un facteur de risque cardiovasculaire (hypertension, hypercholestérolémie, diabète, tabagisme)^[128]. Les études ont montré qu'il est possible d'améliorer la fonction endothéliale grâce au traitement antihypertenseur, aux hypolipémiants et aux hypoglycémiantes.

Il est dès lors tentant de spéculer que la mise en évidence d'une dysfonction endothéliale chez un malade donné indique l'existence d'un processus athérosclérotique sous-jacent, associé à un risque anormalement élevé de présenter une complication cardiovasculaire à moyen ou long termes^[132](Figure 20).

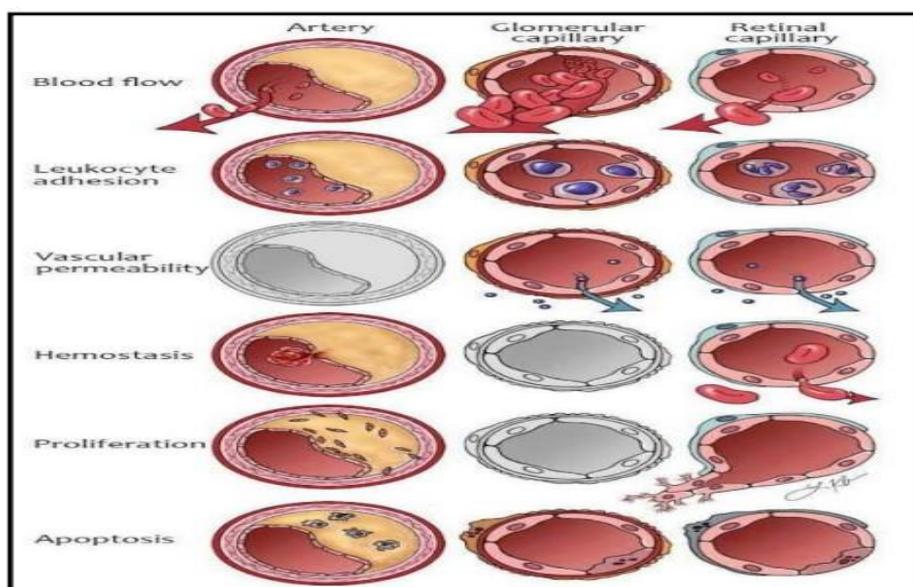


Figure 20: dysfonction endothéliale et complications cardiovasculaires du diabète : athérosclérose, néphropathie et rétinopathie^[132].

IV.7 Lien entre hérédité et risque de complications cardiovasculaires dans le diabète de type II

IV.7.1 Facteurs génétiques de la maladie coronarienne dans la population générale

Actuellement, de nombreux polymorphismes de gènes candidats ont été démontrés affecter la variabilité interindividuelle des facteurs de risque coronarien et des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la pathologie coronarienne. La plupart de ces gènes ont été identifiés par un groupe travaillant sur de grandes cohortes. Il s'agit de l'étude ECTIM (Etude Cas/Témoin de l'infarctus du myocarde). Quatre échantillons de populations couvertes par des registres de cardiopathies ischémiques.

L'étude ECTIM permet donc la comparaison entre patients ayant survécu à un IM et témoins, et entre populations à haut et bas risque.

L'ApoE est une protéine impliquée dans le transport et le métabolisme des lipoprotéines dans le plasma. Elle est présente dans les VLDL et HDL, possède une grande affinité pour divers récepteurs hépatiques et périphériques et a un rôle dans la conversion des VLDL en LDL par la LPL. L'ApoE constitue donc un élément clé dans le catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides^[133]. Il existe 3 isoformes majeures de l'ApoE, issues du gène ApoE localisé sur le chromosome 19 (19q13.2). Elles se distinguent par l'existence de 2 polymorphismes fréquents (Cys112Arg et Arg158Cys). Ces polymorphismes génèrent 3 allèles appelés 22, 23 (les plus fréquents) et 24. La fréquence de ces allèles varie entre les populations et selon l'emplacement géographique^[134]. Ainsi, la fréquence de l'allèle e4 est plus importante dans les populations noires en Afrique et aux USA (30%) et dans le Nord de l'Europe (20-25%). Par ailleurs, le polymorphisme de l'ApoE affecte le métabolisme et modifie le profil des lipoprotéines athérogènes. Les différents allèles présentent des capacités de liaison variables à leurs récepteurs. L'allèle e2 se lie moins bien que l'allèle e3 et e4. La forme e4 induit un métabolisme rapide des grosses particules lipoprotéiques riches en triglycérides. Mais, l'entrée massive de cholestérol dans les cellules entraîne une réduction du nombre des récepteurs des LDL et une diminution de la clairance des LDL athérogènes dont la concentration augmente dans le plasma.

En présence d'ApoE2, un nombre plus important de récepteurs est produit, ce qui induit une meilleure clairance des LDL athérogènes. Ce processus amène à considérer comme protectrice la forme e2 qui est la moins efficace fonctionnellement. La forme "hyper-

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

fonctionnelle" 24, étant au contraire celle qui expose à une augmentation du risque coronarien. Le polymorphisme d'ApoE est par ailleurs un élément régulateur important dans la clairance des lipides provenant de l'alimentation^[135], Le polymorphisme de l'ApoE semble ainsi favoriser des voies métaboliques différentes dont aucune ne peut être dans l'absolu considérée comme plus défavorable qu'une autre. C'est seulement le contexte nutritionnel ou génétique qui va déterminer le caractère défavorable ou non d'un allèle particulier.

Dans l'étude EC TIM^[135], l'effet protecteur de 22 et L'effet délétère de 24 ont été retrouvés sans ambiguïté. La présence de l'allèle 24 a ainsi été associée à un risque accru de maladie coronarienne, avec un risque relatif de 1,33 comparé à un risque relatif de 0,73 pour l'allèle 2. Récemment, un autre polymorphisme situé dans la région régulatrice du gène ApoE a été associé et à un risque élevé de maladie coronarienne, indépendamment de la présence des autres variants génétique 2, 23 et 24. De plus, la présence de l'allèle délétère dans le promoteur était corrélée à une diminution des concentrations plasmatiques d'ApoE de manière dose-dépendante^[136].

La susceptibilité à l'athérosclérose a également été étudiée pour le cluster de gènes ApoAI/CIII/AIV Ces études d'association relatives à ce cluster comme pour le gène ApoE ont cependant montré des résultats contradictoires^[137]. D'autres gènes codant des protéines intervenant dans le métabolisme lipidique ont également été impliqués dans le développement de la maladie coronarienne. Ainsi, des anomalies plasmatiques de lipides ont été corrélées à un risque augmenté de CHD et associées à des mutations des gènes ApoB^[138], CETP^[139], LPL^[140-141].

L'inhibiteur 1 de l'activateur du plasminogène (PAI-1), sécrété par les cellules endothéliales, les hépatocytes, les plaquettes et les cellules musculaires lisses, est un facteur primaire de la fibrinolyse L'allèle 4G du polymorphisme 4G/3G de la région promotrice du gène est responsable de l'augmentation des concentrations plasmatiques de PAI-1 et a été associé au développement de maladie coronarienne^[142-143-144].

En effet, les 2 allèles permettent la fixation d'un activateur transcriptionnel, tandis que l'allèle 5G seul permet la liaison d'une protéine répressive. En absence de cette dernière, le taux basal de transcription du gène PAI-1 est ainsi augmenté. Chez les individus porteurs de l'allèle 4G, l'activité fibrinolytique est ainsi diminuée avec, pour conséquence, un risque accru de thrombose. Des mutations de facteurs de la coagulation comme le β -fibrinogène ^[145-146] et

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

le FVII^[147-148] ont elles aussi été associées au développement de l'athérosclérose à travers la variabilité de leurs taux plasmatiques.

Une autre façon de "disséquer" le trait complexe "CHD" consiste à identifier et à étudier de manière spécifique les formes les plus héréditaires, dont la transmission peut être monogénique. C'est ainsi que plusieurs groupes se sont intéressés à l'étude de maladies syndromiques, comme les dyslipidémies familiales ou relatives à l'hypertension artérielle, conférant aux individus atteints un risque accru d'athérosclérose.

Le diagnostic de dyslipidémie, basé sur la confrontation des données cliniques et du bilan lipidique standard (cholestérol total, triglycérides, HDL cholestérol), a permis de déterminer différentes classes de lipidémies qui recouvrent des entités pathogéniques très différentes. Les dyslipoprotéïnémies monogéniques ne sont pas rares (**Tableau 01**), elles compteraient pour 50 à 60% des dyslipidémies observées chez les coronariens^[149], les formes polygéniques ne comptant que pour environ 30% et les formes sporadiques pour moins de 20%. L'hétérogénéité est reflétée par l'absence de relations simples entre les « phénotypes » de dyslipidémie et le métabolisme des lipoprotéines, témoignant de la multiplicité des facteurs génétiques et d'environnement qui en déterminent la pathogénèse. La plupart des dyslipidémies sont héréditaires et se présentent donc comme des maladies familiales, mais leur mode de transmission n'est pas univoque.

Tableau 01: Dyslipoprotéïnémies familiales monogéniques et formes communes

Formes monogéniques	Dyslipoprotéïnémies familiales	Hérédité	Gène (QTL)	Localisation chromosomique	Fréquence
	Hyperlipidémies Hyperchylomicronémie Familiale Hypercholestérolémie Familiale Défiance Familiale en ApoB100 Dysbétalipoprotéïnémie Familiale Hyperlipidémie Familiale Combinée (FCHL)	AR AD AD AD, PLG AD, PLG	LPL ; ApoCII LDLR ApoB ApoE LPL ? (Triglycérides) (Cholestérol) (ApoB) Pepsinogène	8p22 ; 19q13.2 19p13.2 2p24 19q13.2 8p22 1q21-q23, 11p2q31, 10p11.2, 10q11.2-10qter, 21q21, 11q13	1/10 ⁶ 1/500 1/500 1/10 ⁴ 3-5/10 ³ 2/10 ³
	Hypertriglycéridémie Familiale Déficit en CETP (Hyperalphalipidémie)	AD AD	ApoAI, ApoCIII CETP	11q23-q24 16	très rare
	Hypobétalipidémies Hypobétalipoprotéïnémie Abétalipoprotéïnémie Hypoalphalipidémies Déficit en LCAT Déficit en ApoAI Maladie de Tangier	AD AR AR AD AD AR	ApoB MTTP LCAT ApoAI ABCI ;	2p24 4q24 16 11q23-q24 9q22-q31	8/10 ³ très rare très rare très rare très rare
Formes communes (population générale)	Phénotype ALP Hypertriglycéridémie Hypoalphalipidémie (défiance en HDL)	? 	LDLR ; ATHS ? CETP SOD1 ApoAI/CIII/AIV (Triglycérides) (HDL) : (ApoAI/CIII/AIV, ApoB, lipase, LPL, LDLR) ABCI	19p13.2, 16, 6, 11q23-q24, 15q11.2-q13.1, 9q22-q31	? ? ?

AR : autosomale récessive ; AD : autosomale dominante ; PLG : polygénique ; ATHS : atherosclerosis susceptibility ; en gras : gènes candidats ou QTL suggérés par les études familiales de liaison avec des marqueurs microsatellites

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

IV.7.2 Limites des études génétiques dans la population générale

De nombreux gènes peuvent donc être pertinents de la pathologie et du développement de l'athérosclérose. Cependant, son étude reste complexe en raison de la diversité clinique et génétique entre populations, et individus d'une même population. Par exemple, prenons le cas de l'étude Cas/Témoin du gène TNF α , codant une cytokine pouvant intervenir dans le processus inflammatoire de l'athérosclérose: l'étude ECTIM n'a pas détecté d'association significative entre ce gène et le risque coronarien dans des populations générales à haut risque de Belfast et de France. Cependant, un allèle d'un polymorphisme du promoteur de ce gène était plus fréquent à Belfast qu'en France et les patients porteurs de cet allèle étaient plus fréquemment obèses que les non porteurs^[150].

Or, récemment, une étude a démontré une association génétique entre le phénotype FCHL et les particules petites et denses de LDL^[151]. Les auteurs ont conclu que les déterminants génétiques de la taille des particules LDL étaient, au moins en partie, partagés entre les familles FCHL et les populations plus générales à risque élevé de CHD.

Par ailleurs, la difficulté de l'étude génétique de l'athérosclérose provient des nombreux facteurs de risque présents dans la population générale. Le tableau 5 les résume, de façon non exhaustive.

Ces facteurs de risque coronarien sont le plus souvent utilisés lors d'études épidémiologiques et génétiques^[152].

Tableau 02: Liste de facteurs de risque coronarien

Facteurs de risque coronarien établis	Facteurs de risque coronarien proposés
Age	Isoformes de l'ApoE
Sexe mâle	Lipoprotéine(a)
Histoire familiale de maladie coronarienne précoce	Hyperinsulinémie
Tabagisme	Taux plasmatiques réduits d'ApoA1
Obésité	Oxydation des particules lipoprotéiques
Hypertension	Sous-espèces de particules lipoprotéiques
Inactivité physique	Récepteur du LDL
Diabète	Fibrinogène
Taux plasmatiques élevés de cholestérol total et de LDL-cholestérol	Facteur VII
Taux plasmatiques bas de HDL-cholestérol	Plasminogène, PAI-1
	Hyperhomocystéinémie
	Angiotensine et ACE
	Cytokines

La survenue de pathologies cardiovasculaires est habituellement reliée à des différences d'exposition à l'environnement, l'alimentation étant le principal facteur incriminé.

En effet, ces pathologies sont quasi inexistantes dans certaines populations où les apports alimentaires de graisses saturées ou de sel sont faibles.

Il est, par ailleurs, établi que lorsque des populations à bas risque modifient leur mode de vie et adoptent une alimentation proche de celle des pays occidentaux industrialisés, de nombreux individus développent des troubles métaboliques affectant le dépôt des graisses, le métabolisme des lipides et des hydrates de carbone qui favorisent le développement de l'athérosclérose et de ses complications.

Les patients diabétiques ont un risque cardiovasculaire 2 à 3 fois supérieur à celui de la population générale^[153]. Or, le diabète est une pathologie complexe où facteurs environnementaux et génétiques sont étroitement associés.

IV.7.3 Diabète de type 2 et/ou le syndrome d'insulinorésistance et complications cardiovasculaires

IV.7.3.1 Aspects physiopathologiques et génétiques:

Le diabète type 2 est en règle générale précédé par différentes anomalies (anomalies lipidiques, tensionnelles et de la fibrinolyse) qui sont en relation avec une résistance cellulaire à l'action de l'insuline, elle même compensée par une hyperinsulinémie jusqu'à un certain niveau qui empêche l'élévation glycémique.

Au delà de ce niveau, l'hyperglycémie, puis le diabète, se développent^[154-155]. A côté des marqueurs prédéterminés que sont l'hérédité, le poids de naissance et l'âge, il existe des facteurs de risque liés à l'environnement et au comportement^[156-154], facteurs bien mis en évidence par les études de migrants.

Il en est de même pour les dyslipoprotéinémies, l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie et l'hypertension artérielle^[157-158]. L'afflux d'acides gras libres a de nombreuses conséquences métaboliques qui s'articulent autour du phénomène d'insulinorésistance, concept popularisé par Reaven^[154] sous le terme de syndrome X plurimétabolique.

L'élévation modérée de la glycémie et celle de l'insulinémie, en particulier à jeun, est également prédictive de diabète type 2 traduisant un état d'insulinorésistance.

De plus, le diabète type 2 est souvent considéré comme un modèle d'athérosclérose prématurée. En effet, le diabète type 2 associé aux éléments du syndrome X

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

d'insulinorésistance expose les patients à un risque de 300% par rapport à la population générale d'avoir un infarctus du myocarde^[159]. Si les diabétiques ont les mêmes facteurs de risque de mortalité précoce que les sujets normo-glycémiques, l'hyperinsulinisme et l'obésité prédisposent particulièrement à un décès prématuré chez les hommes diabétiques type 2.^[160]

L'insuline exerce une action vasodilatatrice propre. Les sujets intolérants au glucose ou atteints de DT2 récent présentent souvent un hyperinsulinisme lié à l'insulino-résistance. Chez ses patients, l'action vasodilatatrice de l'insuline est altérée précocement, mais également lorsque le diabète est installé depuis plusieurs années^[161].

Par ailleurs, l'insuline peut provoquer une stimulation du système sympathique responsable d'une augmentation de flux sanguin, du rythme cardiaque et de la pression pulsée et peut donc contribuer à l'élévation de la pression artérielle. Celle-ci peut alors favoriser la formation de la plaque d'athérome, en particulier par augmentation de la perméabilité pariétale.

Enfin, la vasodilatation périphérique induite par l'insuline favorise l'extraction du glucose par le muscle squelettique. Chez l'obèse et le diabétique type 2, le défaut de vasodilatation peut contribuer au défaut de l'activité métabolique de l'insuline^[162].

L'insulino-résistance vasculaire pourrait donc participer à l'insulino-résistance métabolique. Ainsi, un mécanisme physiopathologique (**Figure 17**) a été proposé au niveau de la voie de signalisation intra-cellulaire de l'insuline dans les tissus vasculaires^[163].

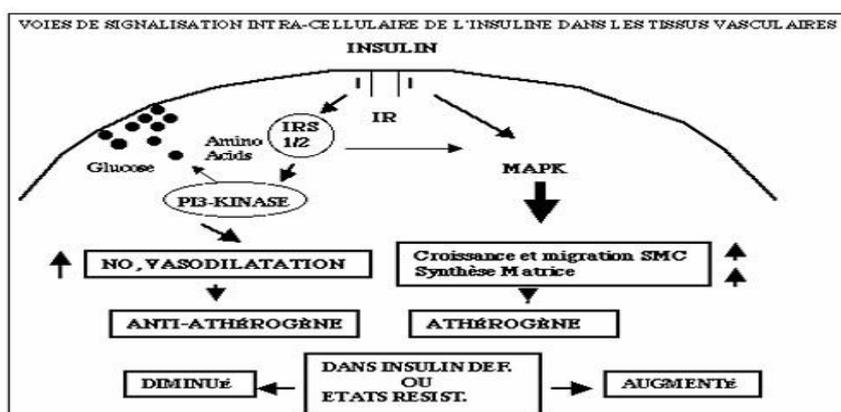


Figure 21: Mécanisme physiopathologique au niveau de la voie de signalisation intra-cellulaire de l'insuline dans les tissus vasculaires

Dans ces tissus, l'insuline présente deux types d'activité: anti-athérogène et athérogène. L'activité anti-athérogène est la capacité d'augmenter la production de NO (à travers l'activation précoce de la NOS ou de l'augmentation de l'expression de la NOS endothéliale),

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

responsable de la vasodilatation et du retard de migration et de croissance des cellules artérielles musculaires lisses. La perte de cet effet dans les états d'insulino-résistance pourrait contribuer au développement de l'athérosclérose. Cependant, si l'hyperinsulinémie existe, celle-ci pourrait être impliquée dans le processus athérogénique en stimulant la croissance et la production de la matrice extracellulaire, qui nécessite généralement des concentrations élevées d'insuline.

Un autre mécanisme par lequel l'insuline perd ses effets métaboliques, mais non ses effets de croissance repose sur l'insulino-résistance sélective dans la voie de transduction du signal insuline, en raison d'un nombre important de récepteurs à l'insuline de forte affinité. Ces récepteurs peuvent activer deux voies de transduction différentes: la P13-Kinase et la MAP kinase. Ainsi, dans l'insulino-résistance, l'activité de l'insuline sur la voie de la P13-Kinase est perdue, impliquant par conséquent un risque augmenté d'athérosclérose. A cet égard, les souris KO pour IRS1 développent une hypertension et une hypertriglycémie, dévoilant pour IRS1 un nouveau rôle probable dans le développement des maladies cardiovasculaire^[164].

L'HTA contribue à la majoration de l'adhésion cellulaire endothéliale. Ainsi, la E-sélectine plasmatique a été trouvée circulante à des taux élevés chez les hypertendus. Il semble donc que les forces de tiraillement soient responsables de la stimulation cellulaire endothéliale. Par ailleurs, le lien entre HTA et insulino-résistance a été mis en évidence par les travaux du groupe Ferranini^[165].

En effet, lorsque l'on compare des sujets témoins et des sujets atteints d'une HTA, appariés pour l'âge et le poids, les sujets hypertendus présentent une résistance à l'action de l'insuline lors de clamps euglycémiques hyperinsulinémiques par rapport aux sujets témoins. La nature de ce lien reste à préciser. Certains arguments sont en faveur d'un lien physiologique entre hyperinsulinémie et HTA, faisant intervenir l'activité de la pompe à sodium proton, la natriurese et le tonus sympathique^[166-167].

On retrouve ces 3 facteurs témoins d'une hypofibrinolyse dans le DT2 où ils sont fortement liés au syndrome métabolique d'insulino-résistance et plus spécifiquement aux facteurs de risque de cardiopathies ischémiques. Une étude^[168] a démontré en effet des corrélations entre d'une part une hypofibrinolyse (activité et taux de PAI-1, taux de t-PA), et d'autre part, la glycémie et l'insulinémie à jeun, les triglycérides, le cholestérol HDL, la pression artérielle systolique et la répartition androïde des graisses (Rapport Taille/Hanches).

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

La concentration d'antigène t-PA, de plus, n'est pas seulement liée à l'insulino-résistance comme les concentrations de PAI-1 mais aussi à l'inflammation et aux lésions des cellules endothéliales, son augmentation pouvant jouer un rôle dans le développement de maladies cardiovasculaires avant l'apparition du diabète de type 2, et donc à un stade précoce d'insulino-résistance. Plusieurs variants génétiques de facteurs de la fibrinolyse ont été associés à la maladie coronarienne chez les diabétiques type 2 un allèle du polymorphisme G455A du fibrinogène et le variant 4G du polymorphisme 4G/5G du promoteur du PAI-1^[169-170].

Outre les anomalies qualitatives présentes dans le diabète type 2, des anomalies quantitatives sont également retrouvées. En effet, l'hyperinsulinémie chronique qui accompagne l'insulino-résistance est à l'origine d'une dyslipidémie couramment retrouvée, avec une élévation des VLDL, lipoparticules véhiculant principalement les triglycérides dans le sang, et une diminution du taux de HDL, qui assurent principalement le transport inverse du cholestérol de la périphérie, en particulier des parois artérielles, vers le foie où il est catabolisé.^[171]

Dans le syndrome d'insulino-résistance avec hyperinsulinémie, il existe une diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase et donc une diminution d'une des sources de production des HDL^[172]. Des facteurs génétiques sont aussi susceptibles d'intervenir dans le développement des troubles du métabolisme des lipides, notamment au niveau de leur oxydation. L'activité PON limite l'accumulation de lipides peroxydés en détruisant les lipides biologiquement actifs des LDL oxydés^[173-174].

Le rôle anti-athéromateux de la paraoxonase a été aussi montré par l'étude d'un modèle de souris exprimant très peu PON, et qui développe des lésions vasculaires^[175]. Il existe au moins 3 gènes de la paraoxonase, tous situés sur le chromosome 7q. L'allèle Arg du polymorphisme Glu191 Arg du gène PON1 a été associé à un risque accru de maladie coronarienne dans la population diabétique française et japonaise^[176-177].

L'anomalie majeure observée dans l'insulino-résistance est un dysfonctionnement du métabolisme des acides gras qui entraîne l'augmentation des concentrations d'acides gras libres et freine la réponse insulinique.^[178]

Les récepteurs PPARS (Peroxisome Proliferator Activated Receptors) α , γ_1 , γ_2 et γ_3 font partie de la superfamille des récepteurs nucléaires^[178]. Ils sont fortement suspectés dans le mécanisme de la prise de poids, de l'insulino-résistance et l'athérosclérose. En effet, ces

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

facteurs de transcription régulent trois grandes fonctions contrôlées par l'insuline: l'expression des gènes des enzymes clefs de l'homéostasie lipidique, l'adipogénèse, et probablement aussi le transport du glucose^[179]. Les récepteurs PPARs représentent donc des gènes candidats potentiels au développement de l'insulino-résistance et de ces complications métaboliques et coronariennes associées.

IV.8 Facteurs de risque cardiovasculaire de diabète de type 02

Type de facteur de risque	Description
Age	Quel que soit la population étudiée, la prévalence du diabète de type 2 augmente avec l'âge ^[180] .
Glycémie	Des études prospectives ont montré que les individus ayant des glycémies tant à jeun qu'après HGPO, juste en dessous du seuil définissant le diabète avaient un risque considérablement accru de devenir diabétiques ^[182] .
Facteurs génétiques	La présence d'un diabétique de type 2 dans une famille augmente le risque de survenue du diabète chez les autres membres de cette famille, ce qui est en faveur d'une participation génétique dans l'apparition du diabète de type 2 ^[183] .
Facteurs environnementaux	
Obésité	L'existence d'une obésité est un facteur de risque important de développer un DNID chez un sujet génétiquement prédisposé (80% des diabétiques de type 2 sont obèses ou en surpoids, particulièrement lorsqu'il s'agit d'une obésité abdominale liée à l'augmentation

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

	du tissu gras viscéral) ^[184] (Tableau 03).
Sédentarité	L'exercice physique habituel est un facteur protecteur d'un DNID où la sédentarité peut altérer l'interaction entre l'insuline et son récepteur. ^[186]
Alimentation	Une alimentation hypercalorique ne participe à l'éclosion d'un diabète de type 2 que lorsqu'elle provoque une obésité, donc le régime alimentaire contribue au développement du DNID de deux manières : ^[187] (Bernard et al., 2013). à travers l'apport de calories et l'obésité qui peut en résulter, et si l'activité physique est réduite. la constitution des aliments semble intervenir dans le déclenchement du DNID chez des individus génétiquement prédisposés, indépendamment de l'obésité. ^[188]
Stress	Différents stress (infarctus du myocardique, chirurgie, infection, brûlures étendues et traumatismes) peuvent s'associer à un trouble de la tolérance glucidique lié aux hormones libérées (STH, catécholamine ...) influençant la sécrétion et l'action de l'insuline ^[189] .
Hormones et médicaments	Plusieurs endocrino-pathies peuvent s'associer à un diabète : hypercholestérolémie et hyperthyroïdie. Aussi la prise de certains médicaments tels que les pilules contraceptives,

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

corticoïdes et diurétiques^[190] .

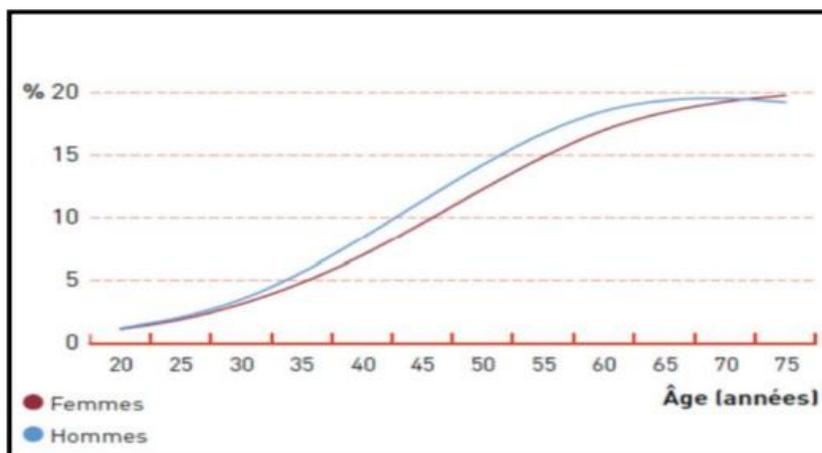


Figure 22: Prévalence du diabète en fonction de l'âge^[181].

Tableau 03 : Classification du risque pour la santé en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC)^[185].

Classification	Catégorie de l'IMC (kg/m ²)	Risque de développer des Problèmes de santé
Poids insuffisant	< 18,5	Accru
Poids normal	18,5-24,9	Moindre
Excès de poids	25,0-29,9	Accru
Obésité, classe I	30,0-34,9	Elevé
Obésité, classe II	35,0-39,9	Très élevé
Obésité, classe III	>= 40,4	Extrêmement élevé

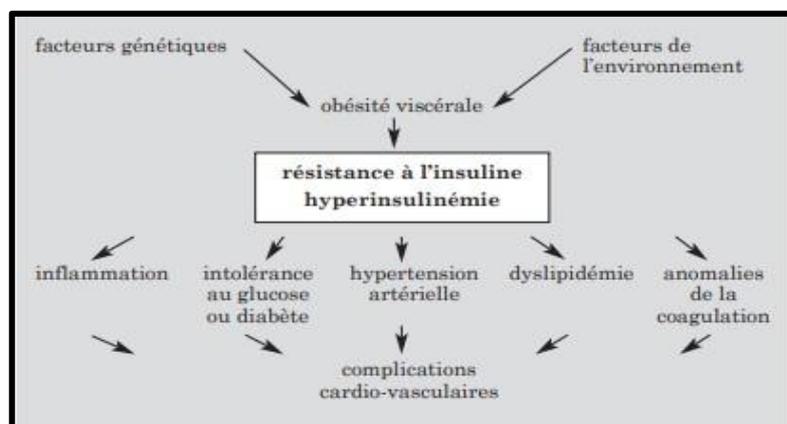


Figure 23: Facteurs de risque cardiovasculaires.^[191]

IV.9 Diagnostique du diabète de type 2

IV.9.1 Diagnostic du diabète de type 2

Le diabète de type 2 représente plus de 90 % des cas de diabète, il survient souvent chez l'adulte et est associé au surpoids.

Il se caractérise par un état d'insulinorésistance couplée à une carence relative ou absolue de la sécrétion d'insuline endogène.

Il faut distinguer un authentique diabète de type 2 d'un état pré diabétique dont le diagnostic se fait par un dépistage chez les patients présentant des facteurs de prédisposition au diabète de type 2.

Le diabète de type 2 s'accompagne rarement de symptômes à ses débuts, aussi sa découverte est faite dans la moitié des cas de façon fortuite au cours d'un examen médical de routine^[192].

Le diagnostic est affirmé dans l'un des 4 cas suivants :

1- Glycémie à jeun (prélèvement de sang veineux) $\geq 1,26$ g/l (6.9 mmol/l), réalisée après au moins 8h de jeûne.

2- En cas de symptômes cliniques d'hyperglycémie avec glycémie $\geq 2,00$ g/l (11 mmol/l).

3- Glycémie $\geq 2,00$ g/l (11 mmol/l), 2 heures après ingestion de 75 g de glucose par voie orale (HGPO non recommandée en pratique clinique).

4- HbA1C supérieure ou égale à 6,5% (réalisée avec la méthode NGPS standardisée par rapport au test DCCT).

Il faut préciser que le dosage de l'insulinémie ou du peptide C sont inutiles au diagnostic.

Par ailleurs, le diabète de type 2 doit être différencié des autres anomalies du métabolisme du glucose :

Intolérance au glucose :

- Glycémie à jeun $< 1,26$ g/l

- et glycémie 2 heures après repas (ou HGPO) $\geq 1,40$ g/l et $< 2,00$ g/l **Hyperglycémie**

à jeun :

- Glycémie à jeun $\geq 1,10$ g/l et $< 1,26$ g/l

- et glycémie 2 heures après repas (ou HGPO) $< 1,40$ g/l

État de pré diabète :

- HbA1c entre 5,7% et 6,4%(1, 3, 4)^[193].

IV.10 Traitement du diabète de type 2

La prise en charge commence par des recommandations diététiques, associés à un exercice physique régulier. Ces deux mesures, qui améliorent la réponse des tissus à l'insuline, peuvent suffire, au mois au début de la maladie, à atteindre les objectifs glycémiques désirés. Quand ce n'est plus le cas, il faut recourir à des traitements médicamenteux^[194].

IV.10.1 Objectifs du traitement

- ❖ Corriger le déséquilibre glycémique,
- ❖ Normalisation de l'HbA1C ($< 6,5$ %),
- ❖ Éviter la survenue de complications,
- ❖ Corriger les désordres métaboliques associés,
- ❖ Assurer une bonne qualité de vie^[195].

IV.10.2 Alimentation du sujet diabétique de type 2

Le principe est celui d'adopter une alimentation variée et équilibrée, dans le respect d'un rythme alimentaire le plus régulier possible tant sur le plan des horaires que de la structure des repas.

Chez le diabétique l'alimentation doit être répartie dans la journée, en commençant par un petit déjeuner suffisant pour apporter de l'énergie pendant la matinée et éviter l'hypoglycémie^[196].

IV.10.2.1 Recommandations diététiques Actuellement

les principes majeurs sont les suivants :

- ❖ Une restriction calorique modérée : 500 à 1000 calories au-dessous de la valeur habituelle.
- ❖ Recherche d'un équilibre se situant à 55% de glucides, 30% de lipides et 16% de protéines.
- ❖ La notion de sucre d'absorption rapide ou lente a été remplacée par la notion d'index glycémique, c'est-à-dire la capacité d'un glucide à faire monter la glycémie. Il faut consommer des aliments à index glycémique bas, sauf en cas d'accident hypoglycémique.^[197]

IV.10.3 Activité physique

L'activité physique est essentielle pour lutter contre l'hyperglycémie chronique du diabète sucré correctement équilibré et retarde l'apparition de certaines complications vasculaires.

Il est recommandé d'exercer une activité physique relativement intense trois à cinq fois par semaine pendant une durée de 20 à 50 minutes. Un bilan préalable pourra déterminer quel type d'activité physique est adapté^[198].

IV.10.4 Traitement médicamenteux

Les objectifs du traitement médicamenteux, comme ceux du traitement diététique, visent : D'une part à maintenir l'équilibre glycémique et tensionnel pour prévenir ou retarder la macroangiopathie. D'autre part, à lutter contre les différents facteurs de risque vasculaire qui jouent un rôle déterminant dans la constitution de la macroangiopathie (HTA, dyslipidémie, tabagisme, déséquilibre glycémique)^[199].

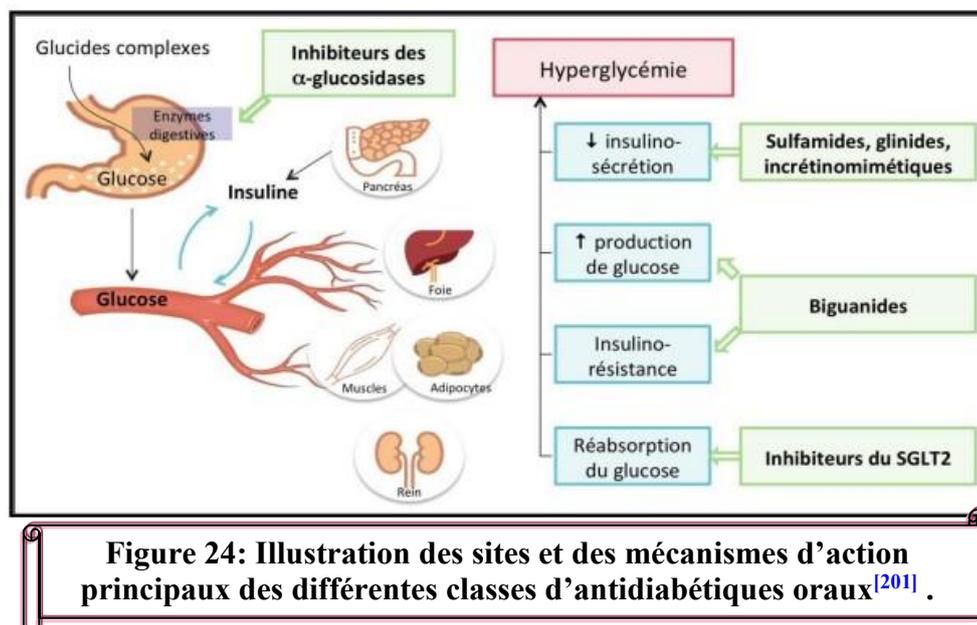
IV.10.4.1 Médicaments antidiabétiques

A. Les antidiabétiques oraux

Ils constituent la première ligne thérapeutique dans le DT 2 en cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques. Il existe différentes classes d'antidiabétiques oraux. Cinq d'entre elles sont envisagées ici : les Biguanides, les Glitazones, les Sulfamides, les Glinides et les Inhibiteurs des α -glucosidases. Les deux premiers diminuent l'insulinorésistance ; alors que les trois derniers stimulent l'insulinosécrétion.

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

Le traitement de diabète de type 2 doit toujours commencer en monothérapie. Mais si la maladie est insuffisamment contrôlée en monothérapie, il faut passer à la bithérapie puis à la trithérapie.^[200] (Figure 24).



Les insulinosécréteurs	
Les sulfamides hypoglycémiant	Ils stimulent la sécrétion d'insuline après les repas et dans l'intervalle des repas en se fixant sur des récepteurs spécifiques des cellules bêta du pancréas, par un processus analogue à celui de la stimulation par le glucose. Exemple : glibenclamide, gliclazide, glimépiride).
Les glinides :	le répaglinide Leur mécanisme d'action est également celui de la stimulation de la sécrétion d'insuline, mais contrairement aux sulfamides, ils agissent même s'il n'y a pas d'élévation de la glycémie.
Les insulinosensibilisateurs	
Les biguanides :	la seule forme commercialisée en France et au Mali est la Metformine.

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

Les glitazones	(roziglitazone et pioglitazone).
Autres	
Les inhibiteurs d'alpha glucosidases	(exemple : acarbose (GLUCOR), miglitol).
Inhibiteurs de la DPP.IV	(sitagliptine et vildagliptine).
Agoniste du GLP-1	(Pramlintide) ^[202] .

B. Insulines

Le traitement à l'insuline est indiqué dans tous les cas de diabète de type 1, en cas de grossesse (dans toutes les formes de diabète) ; dans le diabète de type 2 mais dans les circonstances suivantes : décompensation hyperosmolaires, affection intercurrente, médicament diabétogène, contre indication au traitement oral, échec du traitement oral chez les malades non obèses.

a. Les insulines rapides : Actrapid humaine (HM), Umuline rapide.

b. Les insulines semi-rétard (exemple : insulatard (NPH).

c. Les analogues d'insulines : rapide (exemple : novorapid, humalog, apidra...).

d. Les intermédiaires premelangées (novomix- 30, novomix-50, mixtard-30). e. Les analogues retard (lantus, levemir...)^[203].

IV.11 Le suivi

- Un bon contrôle glycémique du DT2 est recommandé pour retarder, voire prévenir, la survenue et/ou ralentir la progression des complications dites micro vasculaires (recommandation de grade A).
- Un bon contrôle glycémique du DT2 est recommandé pour prévenir la survenue des complications cardiovasculaires (recommandation de grade B).
- Le suivi du contrôle glycémique du DT2 doit reposer sur le dosage de l'HbA1c effectué tous les 3 à 4 mois.
- Les objectifs glycémiques se traduisent en objectifs de l'HbA1c. Ils doivent être individualisés en fonction de l'âge du patient, des comorbidités et du contexte psychosocial. Les critères suivants doivent être pris comme référence : ^[176]

- ❖ L'objectif optimal à atteindre est une valeur d'HbA1c $\leq 6,5$ %
- ❖ Lorsque l'HbA1c est $\leq 6,5$ %, il n'y a pas lieu de modifier le traitement.
- ❖ Lorsque l'HbA1c se situe entre 6,6 % et 8 % sur deux contrôles successifs, une modification du traitement peut être envisagée en fonction de l'appréciation par le clinicien du rapport avantages / inconvénients du changement de traitement envisagé.
- ❖ Lorsque la valeur de l'HbA1c est > 8 % sur deux contrôles successifs, une modification du traitement est recommandée (accord professionnel).
- L'autosurveillance glycémique ne doit pas être recommandée de principe pour le suivi du DT2 traité par le régime et/ou les hypoglycémifiants oraux car son intérêt dans cette indication n'est pas actuellement démontré (grade B). ^[204]

IV.12 Surveillance

La prise en charge de la surveillance du sujet diabétique de type 2 est faite par le médecin traitant et si nécessaire par un endocrinologue spécialisé en diabétologie.

La prévention des complications liées au diabète est assurée par :

- ❖ Le contrôle glycémique.
- ❖ La surveillance de l'atteinte des organes cibles (cœur, vaisseaux, rein, œil, pied, système nerveux, dents).
- ❖ La recherche des comorbidités pouvant aggraver le pronostic évolutif de la maladie et/ou le pronostic vital du sujet diabétique. ^[205]

IV.13 Prévention de DT2

La prévention du diabète repose sur l'éducation nutritionnelle et une amélioration de l'hygiène de vie (activité physique, alimentation équilibrée réduite en graisses, réduction pondérale) et l'obtention d'un changement durable de ces comportements.

- Les résultats des essais de prévention du diabète sont concordants et apportent des arguments forts en faveur de la possibilité de prévenir ou de retarder la survenue d'un diabète de type 2 chez des sujets à haut risque.
- Les études ayant associé une réduction de poids et une augmentation de l'activité physique concordent vers une diminution de la prévalence du diabète de type 2.

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

- La réduction de la consommation de graisses animales, en particulier d'acides gras saturés, et l'augmentation des apports en fibres alimentaires permettent un meilleur contrôle du poids.^[206]

Chapitre II : *Matériels* ***Et Méthodes***

II. Chapitre II : MATERIEL ET METHODES

1. Matériel biologique

1.1. Objectifs de travail réalisé

Les principaux objectifs dans notre travail sont :

- Rechercher l'effet de l'hérédité sur l'apparition des CCV en réalisant des arbres généalogique des cas suivis au cours de ce travail.
- Identifier les facteurs de risque et les complications du DT2 par l'analyse de quelques paramètres biochimiques (glycémie, l'hémoglobine glyquée, cholestérol total, triglycéride, HDL-Cholestérol, LDL-Cholestérol, créatinine, FNS, ainsi que la chimie des urines...) et les paramètres physiopathologiques tels que le poids, la taille, l'hypertension artérielle...
- Étudier la relation entre le DT2 et les maladies cardiovasculaires par l'étude des paramètres biochimiques afin de connaître l'influence de ces paramètres sur l'apparition d'autres pathologies et leurs évolutions médicamenteuses.

1.2. Cadre de l'étude

On a choisi de mener notre étude à la willaya de Tébessa car :

- La Willaya de Tébessa est notre ville de résidence.
- Une prévalence de DT2 est presque 30.02 % de la population de cette région, ce qui signifie une prévalence plus élevée que celles des autres willayas de l'Est d'Algérie.
- Parmi les cas vus au niveau de la willaya de Tébessa, 34% présentent des complications liées au DT2, les complications cardiovasculaires représentent 22% de ces complications vues à l'échelle régionale, c'est une prévalence plus ou moins élevée en comparaison avec celles des autres complications liés au DT2 dans la région Est.
- Le temps imparti à l'étude compte tenu de l'engagement vis-à-vis du dépôt du mémoire.
- Le registre de la direction de santé et de la maison des diabétiques de la willaya de Tébessa, notifie que la prévalence des néphropathies enregistrée entre les années (2019-2023) est la plus élevée par rapport aux années précédentes au niveau de la région, en sachant que les cardiovasculaire liées au DT2 représentent 23,11% de toutes les cardiovasculaire enregistrées, donc à cause de cette augmentation notofiable due au DT2 on a décidé de mettre en évidence cette complication.

- Les registres de la (DRH) au niveau de l'établissement hospitalier Alia Saleh n'a enregistré que 5.03 % des diabétiques type 2 soumis à des amputations des membres ou des doigts pendant l'année 2023 au niveau de bloc opératoire orthopédique de l'établissement.

2. Matériel

2.1. Lieu et période de l'étude

Cette étude a été réalisée dans la willaya de Tébessa de 17-02-2024 à 30-04-2024 au niveau des différents établissements :

- Service de médecine interne (Hommes et Femmes), service de PTS et le laboratoire central de l'établissement hospitalier Bouguerra Boulaares-Bekkaria.
- Le laboratoire central et le service orthopédique de l'établissement hospitalier Alia Saleh.
- Maison Diabétique-Cité de Skanska de Tébessa.

2.2. Population d'étude

2.2.1. Population de référence

Notre population de référence étant les diabétiques de type 2 vus et inscrits au niveau du registre des diabétiques dans les maisons des diabétiques et des établissements hospitalier de soins de santé de base de la willaya de Tébessa. Il s'agit d'une étude cas/témoins extensive menée entre 17 février et 30 avril.

Les patients se présentant au niveau des différents établissements visités pour motif de DT2 et les maladies cardiovasculaires ont été tous inclus dans l'étude, ils étaient classée selon leur appartenance en 2 groupes : (DT2, témoinsain) ont été exclus de l'étude tous les patients atteint de cancer ainsi que les patient qui ne pourraient pas répandre efficacement à notre questionnaire. Les patients qui habite hors de la Wilaya de Tébessa et ceux qui manque de support d'information ont été également exclus de l'étude.

2.3. Echantillonnage

2.3.1. Taille d'échantillon

Notre étude est fondue sur 200 individus (sains et diabétiques de type 2 et atteints de différents maladies cardiovasculaires), ces individus viennent de différentes communes de la wilaya de Tébessa (Tébessa, El-Hammamet, Chéria, El-Maa-Lobiodh, Negrin, Bir El-Ater,

Bir Mekaddem, Bekkaria, El-Aouinet, El-Ogla, Ouenza, Gauastel, Boulhef, Boukhadhra, Ein Zarga, Ferkane, Morset, Safsaf El Ouessra).

Les 200 personnes sont divisées en 2 groupes:

- Groupe témoins sains (100 individus qui ne sont pas touchés par DT2).
- Groupe affecté par le DT2 + maladies cardiovasculaires (100 individus).

2.3.2. Support des données

Les informations et données cliniques ou biologiques ont été recueillies à partir d'un questionnaire (**voir annexe**) visé aux populations étudiées (concernant l'âge, le sexe, la date et le mode de découverte de la maladie, le mode de traitement, les complications les antécédents familiaux...).

Des prélèvements sanguins et des analyses biochimiques ont été principalement effectués au niveau des laboratoires, des maisons diabétiques et les hôpitaux.

Des mesures anthropométriques (poids, taille, la TA...) ont été effectués au niveau des services hospitaliers et des maisons des diabétiques.

2.4. Critères étudiées

- Existence d'une complication (cardiovasculaire, comas acido-cétosique et hypoglycémique, rétinopathie, pied diabétique, néphropathie, coronaropathie, accident vasculaire cérébrale, HTA, autres).
- Socio-démographiques : Age, sexe, taille, poids, IMC.
- Antécédents personnels et familiaux.
- Type de cas (ancien cas, nouveau cas).
- Type de traitement (ADO, Insuline).
- Suivi du patient.

2.5. Considérations éthiques

Les informations ont été collectées et gardés de manière confidentielle. Au cours de la saisie, de l'analyse des données et lors de la communication et la publication des résultats.

L'anonymat a été respecté et les noms des patients n'ont pas été mentionnés, chaque cas a été représenté par un numéro unique.

2.6. Outil de l'enquête

Les données sont collectées par un support (questionnaire) ou au niveau des dossiers médicaux (**Voir Annexe**):

- Dossier médical du diabétique au niveau des maisons des diabétiques et des établissements hospitaliers.
- Registre du diabète et des maladies cardiovasculaires de la commune de Tébessa.

3. Méthodes

3.1. Paramètres physiopathologiques

3.1.1. Taille

La mesure de la taille (la hauteur du patient) a été faite à l'aide d'un mètre-ruban de couturière. Bien sûr, après avoir l'autorisation du patient ou elle est prise à partir de son dossier médical fait au niveau de l'hôpital ou chez le médecin dans le 3-6 derniers mois. ^[207]

3.1.2. Poids

Les mesures du poids ont été faites à l'aide d'une pesée personne utilisée au niveau des hôpitaux, ou au niveau des maisons diabétiques. ^[207]

3.1.3. Indice de Masse Corporelle ou IMC

L'indice de masse corporelle ou IMC est une grandeur qui permet d'estimer la corpulence d'une personne. Il se calcule en fonction de la taille et de la masse. Elle de masse corporelle permet d'estimer l'excès de masse grasse dans le corps et de définir la corpulence.

Elle est utilisée comme un outil de dépistage pour identifier les problèmes de poids possible pour les personnes atteintes de DT2. Plus l'IMC augmente et plus les risques liés à l'obésité sont importants. ^[208]

$$\text{IMC (Kg/m}^2\text{)} = \text{Poids (Kg)}/\text{Taille (m)} \times \text{Taille.}$$

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) fournit une interprétation en fonction de la valeur obtenue de l'IMC. Cette interprétation est la suivante:

Tableau 4 : Classification de l'IMC selon l'Organisation mondiale de la santé OMS. ^[208]

IMC (kg·m ⁻²)	Interprétation
---------------------------	----------------

Moins de 16,5	Dénutrition ou anorexie
16,5 à 18,5	Maigreux
18,5 à 25	Poids idéal
25 à 30	Surpoids
30 à 35	Obésité modérée
35 à 40	Obésité sévère
Plus de 40	Obésité morbide ou massive

3.1.4. Infarctus du myocarde (IDM):

➤ Description

Destruction de tissu cardiaque en raison d'une interruption prolongée du flux sanguin vers le cœur.^[209]

➤ Symptômes

Douleur intense dans la poitrine, sensation de pression, douleur irradiant dans les bras, le cou, la mâchoire ou le dos, essoufflement, sueurs.

3.1.5. Maladies coronariennes:

➤ Description^[209]

La maladie coronarienne est une maladie qui touche les artères ayant pour fonction d'alimenter le cœur en sang (artères coronaires). Elle est souvent causée par l'athérosclérose, une accumulation de plaques à l'intérieur de la paroi des artères. Cette accumulation rétrécit peu à peu l'intérieur des artères et ralentit le flot de sang.

3.1.6. Prélèvement sanguin

Après avoir obtenu des réponses à toutes les questions, et après de réaliser les mesures anthropométriques il est important de prélever des échantillons du sang de la population étudiée pour réaliser les dosages des paramètres biochimiques. Les prélèvements sanguins sont faits le matin à jeun, sur la veine du pli du coude, dans les tubes secs qui ont été centrifugés par la suite, afin de récupérer le sérum à partir duquel des dosages sériques des paramètres biochimiques ont été effectués, ainsi dans les tubes avec anticoagulant (EDTA) pour l'hémogramme (FNS).

Tous ces tubes sont étiquetés et répertoriés de manière précise. Aussi, nous avons consulté les dossiers médicaux des patientes au sein des archives pour récupérer et vérifier les résultats des consultations des années passées. ^[210]

3.1.7. Prélèvement d'urine

Les premières gouttes d'urine de matin sont prélevées dans un flacon stérile ou dans un tube à essai stérile, afin de réaliser quelques paramètres biochimiques tels que la chimie des urines (glycosurie, acétonurie). Les tubes et les flacons de prélèvement portent des étiquettes indiquant le numéro du patient. [211]

3.2. Paramètres quantifiables (paramètres biochimiques) [212]

Les paramètres concernés sont :

3.2.1. Les paramètres hématologiques (FNS)

3.2.2. Les paramètres biochimiques

- Glycémie à jeun.
- HbA1C.
- Cholestérol totale.
- Triglycéride.
- Cholestérol-HDL.
- Cholestérol LDL.
- Créatinine.
- Glycosurie et acétonurie.
- Protéinurie de 24 heures.
- Micro albuminurie de 24 heures.

Les analyses ont été effectuées au sein du laboratoire des analyses médicales (les hôpitaux, les maisons diabétiques,). Leur détermination est faite grâce aux kits de dosage BIOMAGREB ou SPINREACT.

3.2.2.1. Paramètres glucidiques [213]

	HbA1c (en%)	Glycémie à jeun (en g/l)	HGPO (en g/l)
Diabète	≥ 6,5	≥ 1,26	≥ 2
Prédiabète	5,7 à 6,4	1 à 1,25	1,4 à 1,99
Normal	≤ 5,7	≤ 0,99	≤ 1,39

Figure 25 : Critères de l'ADA pour le diagnostic du diabète. [213]

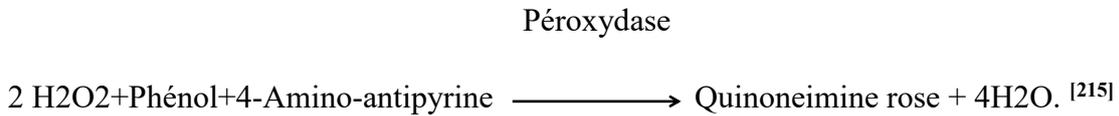
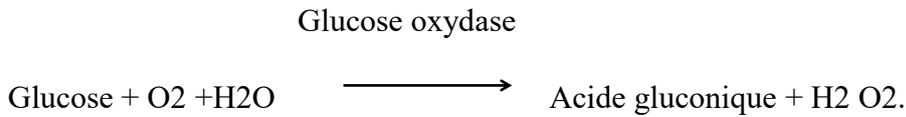
Chapitre II : Matériels et Méthodes

A. Dosage du Glucose ou glycémie (BIOMAGHREB)

- a. **Définition** : La glycémie représente le taux de glucose dans le sang.
- b. **Glycémie normale** : Comprise entre 0,70 et 1,10 g/l.
- c. **Méthode** : Colorimétrique. ^[214]

d. Principe :

Détermination enzymatique du glucose selon les réactions suivantes :



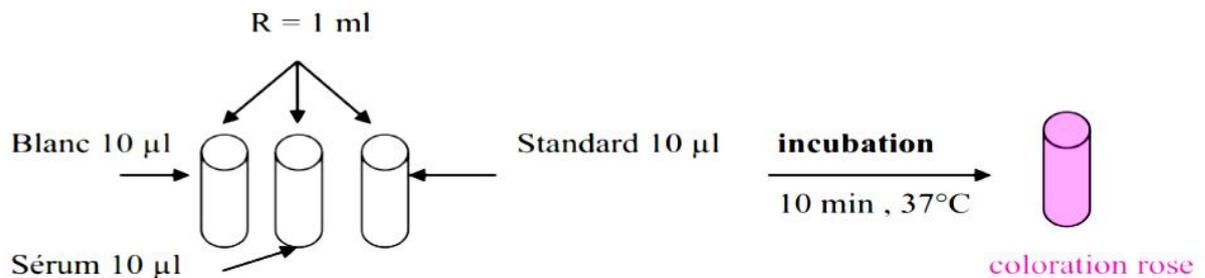
e. Réactifs : ^[216]

Tableau 05 : Réactifs de la glycémie. ^[216]

➤ Réactif 1 :	✓ Tampon tris pH=7	❖ 100 mmol/l
➤ Solution tampon	✓ Phénol	❖ 0,3 mmol/l
➤ Réactif 2 :	✓ Glucose oxydase	❖ 10000 U/l
➤ Enzymes	✓ Peroxydase	❖ 1000 U/l
	✓ Amino 4-antipyrine	❖ 2,6 mmol/l
➤ Réactif 3 :	✓ Glucose	❖ 100 mg/l
➤ Standard		❖ 1 g/l
		❖ 5,56 mmol/l

Protocole de dosage :

Échantillon : 10 µl de sérum.



g. Mode opératoire :

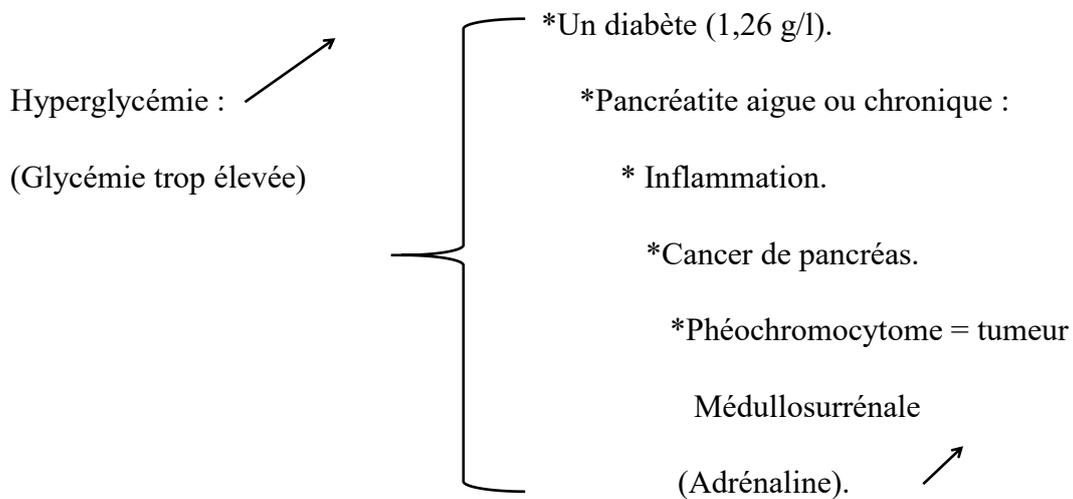
- $\lambda = 505 \text{ nm}$.
- Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur le blanc réactif.

h. Calcul :

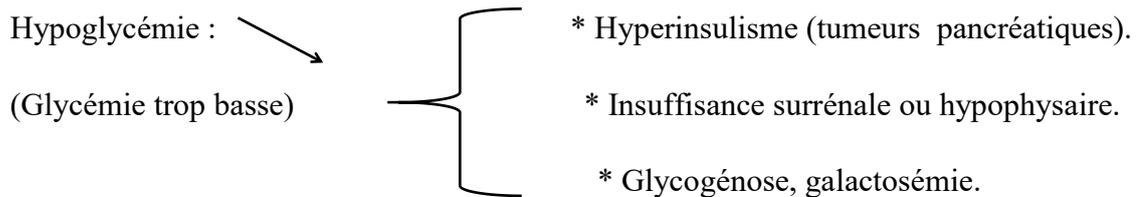
$$\text{Glucose} = \frac{\text{D.O échantillon} \times n}{\text{D.O standard}} \quad n = 1 \text{ g/l}$$

i. Résultat pathologique : ^[217]

Les signes peuvent être :



Les signes peuvent être :



B. Dosage d'HbA1C (SPINREACT) ^[218]

Le dosage a été effectué à l'aide d'une chromatographie à résine échangeuse de cations. La formation de l'HbA1c dans les érythrocytes se fait de manière irréversible et progressive tout au long de leur durée de vie normale (120 jours).

Etant stable pendant toute la durée de vie de l'érythrocyte, la concentration de l'HbA1c est le reflet du taux moyen de glucose dans le sang pour les 4 à 6 semaines antérieures au dosage.

a. Principe

Chapitre II : Matériels et Méthodes

Le sang a été mélangé avec un agent lysant contenant un détergent et une grande concentration en ions borate. L'élimination de la base labile de Schiff a été ainsi achevée durant l'hémolyse. Le sang hémolysé a été mélangé pendant 5 mn, à une faible résine échangeuse de cations. Durant ce temps, l'HbA0 est reliée à la résine. Après avoir mélangé l'ensemble, un séparateur spécial a été utilisé pour éliminer la résine du surnageant qui contient l'HbA1.

La proportion de HbA1 est donnée en pourcentage de l'Hb totale dans l'échantillon et ceci par le dosage de la fraction d'HbA1 et de l'Hb total à 415 nm en comparaison avec le dosage du standard de l'HbA1 obtenu au cours de la réaction.

b. Mode opératoire

Etape 1 : préparation de la lyse

Pipeter 100 µl dans des CUP (ou tube sec) étiqueté pour chacun échantillon (sang total), standard (STD), contrôle de l'Hb normale (GCN) ou contrôle de l'Hb pathogène (GCA) et ajouter 0,5 ml de la lyse (avant l'emploi bien mélanger) dans chaque tube en suite mélanger et incuber à 15 - 25°C pendant 5 min.

Etape 2 : détermination de l'HbA1

Pipeter 100 µl de l'hémolysat de l'étape 1 dans RGT étiqueté (micro-colonne contient 2,5 ml de la résine). Insérer SEP (micro-colonne vide) de manière à ce que le caoutchouc soit environ à 1 cm au dessus du niveau de la suspension de résine, agiter dans un agitateur hématologique pendant 5 mn. Pousser SEP au bas jusqu'à ce que la résine soit fermement tassée. Verser le surnageant dans une cuve. Lire l'absorbance à 415 nm de l'HbA1 STD/échantillon/ contrôle.

Etape 3 : détermination de l'Hb totale

- Pipetter 20 µl de l'hémolysat de l'étape 1 dans des tubes étiquetés.
- Ajouter 5 ml de l'eau distillée et mélanger soigneusement.
- Lire l'absorbance A Hb total STD/ échant/ contrôle.

c. Calcul

$$\text{HbA1c} = \text{D O échantillon} / \text{D O standard} \times \text{Echantillon} = \text{HbA1c (Mal)}.$$

Valeur Normale : [4.2 % - 6.2 %]

3.2.3. Paramètres lipidiques

3.2.3.1. Dosage de Triglycérides (SPINREACT) ^[219]

a. Principe

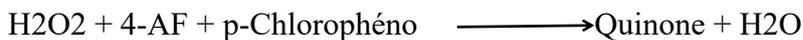
Les triglycérides incubés avec de la lipoprotéinlipase (LPL) libèrent du glycérol et des acides gras libres. Le glycérol est phosphorylé par du glycérophosphate déshydrogénase (GPO) et de l'ATP en présence de glycérol kinase (GK) pour produire du glycérol-3-phosphate (G3P) et de l'adénosine-5-di phosphate (ADP). Le G3P est alors transformé en dihydroxiacétone phosphate (DAP) et en peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) par le GPO. Au final, le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) réagit avec du 4-aminophénazone (4-AF) et du p-chlorophénol, réaction catalysée par la peroxydase (POD), ce qui donne une couleur rouge:



GPO



POD



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de triglycérides présents dans l'échantillon testé.

b. Signification clinique

Les triglycérides sont des graisses qui fournissent à la cellule son énergie. Tout comme le cholestérol, ils sont transportés vers les cellules de l'organisme par les lipoprotéines du sang. Un régime fort en graisses saturés ou en carbohydrates peut élever les niveaux de triglycérides.

Leur augmentation est relativement neutre. Diverses maladies, telles que certaines dysfonctions hépatiques (cirrhose, hépatite, obstruction biliaire) ou diabète mellitus, peuvent être associées à des hausses de triglycérides [3, 6, 7]. Le diagnostic clinique doit tenir compte des données cliniques et de laboratoire.

c. Réactifs

Tableau 06 : Réactifs de triglycérides. ^[219]

R 1	GOOD pH 7,5	50 mmol/l
Tampon	p-Chlorophénol	2 mmol/l
R 2	Lipoprotéine lipase (LPL)	150000 U/l
	Glycérol kinase (GK)	500 U/l
	Glycérol-3-oxydase (GPO)	2500 U/l
	Peroxydase(POD)	440 U/l
	4 – Aminophénazone (4-AF)	0,1 mmol/l
	ATP	0,1 mmol/l
TRIGLYCERIDES CAL	Patron primaire de détection de triglycérides 200 mg/dl	

d. Échantillon

- Sérum ou plasma héparinisé ou EDTA 1.
- Stabilité de l'échantillon : 5 jours à 2- 8°C.

e. Procédure

1. Régler le spectrophotomètre sur zéro en fonction de l'eau distillée.
2. Pipeter dans une cuvette:

Tableau 07 : Mode opératoire pour le dosage de triglycérides. ^[219]

	Blanc	Modèle	Echantillon
RT (ml)	1,0	1,0	1,0
Modèle (Remarque 1, 2) (µl)	----	10	----
Echantillon (µl)	----	----	10

3. Mélanger et incubé 5 minutes à 37°C ou 10 min. à température ambiante.
4. Lire l'absorbation (A) du patron et l'échantillon, en comparaison avec le blanc du réactif. La couleur reste stable pendant au moins 30 minutes.

f. Calcul :

$$(A)\text{Echantillon}/(A)\text{Modèle} \times 200 (\text{modèle conc}) = \text{mg/dl de triglycéride dans l'échantillon}$$

Valeur Normale : [0.40 g/l -1.50 g/l]

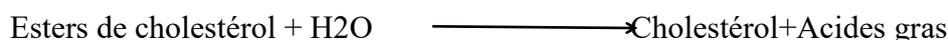
3.2.3.2. Dosage de Cholestérol Totale (BIOMAGHREB)

a. Principe

Le cholestérol est mesuré après hydrolyse enzymatique puis oxydation. L'indicateur quinoneimine est formé à partir du peroxyde d'hydrogène et de l' amino 4 antipyrines en présence de phénol et de peroxydase.

Détermination enzymatique selon les réactions suivantes :

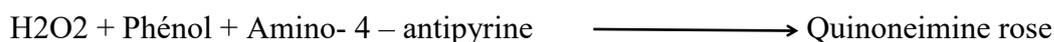
Cholestérol estérase



Cholestérol oxydase



Péroxydase



La quantité de quinoneimine formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol.

b. Réactifs

Tableau 08 : Les réactifs de Cholestérol Totale. ^[220]

➤ Réactif 1	❖ Pipes pH 6.9	✓ 90 mmol/l
➤ Solution tampon	❖ Phénol	✓ 26 mmol/l
➤ Réactif 2	❖ Cholestérol oxydase	✓ 300 U/l
	❖ Peroxydase	✓ 1250 U/l
	❖ Cholestérol estérase	✓ 300 U/l
	❖ Amino-4-antipyrine	✓ 0.4 mmol/l
➤ Réactif 3		✓ 200 mg/dl
➤ Standard		✓ 2 g/l
		✓ 5.1 7 mmol/l

c. Echantillon

- Sérum.
- Plasma recueilli sur héparine. ^[220]

d. Mode opératoire

Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur le blanc réactif. ^[221]

Tableau 09 : Mode opératoire pour le dosage de Cholestérol Totale. ^[221]

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

▪ Mélanger, lire les densités optiques après une incubation de 5 min. à 37° C.

▪ La coloration est stable 30 minutes.

e. Calcul

Cholestérol = D.O. Standard/ D.O. Echantillon x n

- mg/dl : n = 200
- g/l : n = 2
- mmol/l : n = 5,17

f. valeurs usuelles ^[222]

Sérum, plasma :	3,6 à 5,7 mmol/l
	1,4 à 2,2 g/l
	140 à 220 mg/dl

3.2.3.3. Dosage d'HDL et de LDL cholestérol (SPINREACT)

A. HDL Cholestérol ^[223]

a. Principe

Les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et faible densité (LDL) du sérum ou plasma se précipitent avec le phosphotungstate en présence d'ions magnésium. Après leur centrifugation, le surnageant contient les lipoprotéines de haute densité (HDL). La fraction de cholestérol HDL est déterminée employant le réactif de l'enzyme cholestérol total.

b. Signification clinique

Le cholestérol transporté par les lipoprotéines à haute densité (HDL) est souvent appelé « bon cholestérol », vu que des niveaux élevés sont liés à un moindre risque cardiovasculaire.

Un niveau bas de cholestérol HDL est considéré comme l'un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire. Le diagnostic clinique doit être réalisé en tenant compte de toutes les données cliniques et de laboratoire.

c. Réactifs

Tableau 10 : Réactifs de l'HDL Cholestérol. [223]

Réactif précipitant	Acide de phosphotungstate	14 mmol/l
	Chlorure de magnésium	2 mmol/l
Optionnel	Cholestérol	

d. Échantillon

- Sérum ou plasma.
- Ne pas utiliser d'échantillons hémolysés. Séparer le sérum des hématies le plus tôt possible. Stabilité de l'échantillon : 7 jours à 2-8°C.

e. Procédure

1. Doser dans des tubes à centrifuger :

$$R(l) = 100$$

$$\text{Échantillon (ml)} = 1.0$$

2. Mélanger et laisser reposer 10 minutes à température ambiante.

3. Centrifuger 20 min à 4 000 r.p.m. ou 2 min à 12 000 r.p.m.

4. Recueillir le surnageant et transformer selon s'indique sur la détermination de cholestérol total.

f. Calcul

Procéder selon les instructions détaillées dans les instructions de travail de Cholestérol total.

B. LDL Cholestérol ^[224]

a. Principe

Méthode directe avec détergents sélectifs, sans prétraitement du spécimen. Au cours de la première phase seules les lipoprotéines non-LDL sont solubilisées par le détergent. Le cholestérol ainsi généré, Soumis à l'action de cholestérol oxydase(CO) et du cholestérol Estérase (CE) produit un composé incolore. Au cours de la seconde phase, le détergent 2 solubilise le cholestérol LDL.

Le couple chromo-génique développe une réaction colorée proportionnelle à la concentration en cholestérol LDL. La lecture s'effectue à 546nm (520-580).

b. Réactifs

Tableau 11 : Réactifs de l'LDL Cholestérol. ^[224]

R1 Enzymes	-	OOD	pH	7.0	(20°C)
		50 mmol/l			
	-	holestérol	estérase		(CHE)
		380U/l			
	-	holestérol	oxydase		(CHOD)
	380 U/l				
	-	atalase			
		400 U/ml			
	-	-(2-hydroxy	3sulfopropyl)-3,5-		
		0.45 mmol/l dimethoxyaniline (TODS)			
R2 Enzymes	-	OOD	PH	7.0	
		50 mmol/l			
	-	-	Aminoantipyrine		(4-AA)
		1.00 mmol/l			

Chapitre II : Matériels et Méthodes

	- Peroxydase 1000 U/l (POD)
R3 Calibrateur	- DLc/LDLc sérum Humain lyophilisé

c. Préparation

Les réactifs R1 et R2 sont prêt à l'emploi Reconstituer le flacon du calibrateur par 1 ml d'eau distillé. Puis homogénéiser le contenu du flacon doucement. Attendre 30 minutes avant utilisation.

d. Prélèvement et préparation de l'échantillon

- Patient prélève après au moins 12-14h de jeûne.
- Ne pas utiliser d'oxalate, fluorure, citrate ou héparine.
- Plasma : Prélevé sur EDTA et séparé par centrifugation des cellules sanguines dans les 3 heures. Sérum : Séparé par centrifugation des cellules sanguines dans les 3 heures. Le cholestérol-LDL est stable dans le spécimen : 7 jours à 2-8°C.

e. Mode opératoire

Zéro de l'appareil : eau distillé.

Tableau 12 : Mode opératoire pour le dosage de l'LDL Cholestérol.

	Blanc	Calibrateur	Calibrateur
Réactif R1	300 µl	300 µl	300 µl
Calibrateur		4 µl	
Echantillon			4 µl
Bien mélanger, laisser reposer 5 minutes à 37°C			
Ajouter	Blanc	Calibrateur	Dosage
Réactif R2	100 µl	100 µl	100 µl
Bien mélanger, laisser reposer 5 minutes à 37°C.			
Enregistrer les absorbances (A) Contre le blanc réactif			

f. Calcul

$$A (\text{échantillon}) / A (\text{calibrateur}) \times \text{Conc Calibrateur} = \text{mg/dl LDLc.}$$

$$\text{Direct : mg/dl} \times 0,02586 = \text{mmol/l}$$

Valeurs Normales: LDLc: $\geq 0.55\text{g/l}$ HDLc: $< 01.50\text{ g/l}$

3.2.4. Paramètre de la fonction rénale

3.2.4.1. Dosage de la Créatinine ou créatinémie (BIOMAGHREB) [225]

a. 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.

b. Réactif

Tableau 13 : Réactifs de la créatinine. [225]

Réactif 1	Hydroxyde de sodium	1.6 mol/l
Réactif 2	Acide picrique	17.5 mmol/l
Réactif 3	créatinine	2 mg/dl 20 mg/l
Standard		176,8 $\mu\text{mol/l}$

c. Échantillon

- Sérum, plasma recueillis sur héparine.
- Urine diluée au 1/20 dans l'eau distillée (tenir compte de la dilution pour le calcul).

d. Mode opérateur

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

Tableau 14 : Mode opératoire de la créatinine. [225]

	Standard	Echantillon
Standard	100 μl	----
Echantillon	----	100 μl
Réactif de travail	1 ml	1 ml
Mélanger et lire les densités optiques DO1 après 30 sec.		
Lire ensuite DO2 exactement 1 minute après.		

e. Calcul

Calculer $\Delta DO = DO_2 - DO_1$ pour le standard et les échantillons.

$$\text{Créatinine} = \Delta D O \text{ Echantillon} / \Delta D O \text{ Standard} \times n$$

$$\text{mg/dl:} \quad n = 2 \quad \text{mg/l:} \quad n = 20 \quad \mu\text{mol/l:} \quad n = 176.8$$

3.2.4.2. Détermination de glycosurie et d'acétonurie ^[226]

La glycosurie désigne la présence de glucose dans les urines. Une situation inhabituelle, qui survient généralement en cas d'hyperglycémie (autrement dit d'une concentration de glucose dans le sang trop importante) et/ou quand le niveau de réabsorption rénale est dépassé.

Rappelons que le glucose est un sucre simple qui est la source d'énergie principale pour les cellules de l'organisme. Issu de l'alimentation, une partie de glucose est utilisé pour fournir de l'énergie, l'autre est stocké sous forme de glycogène dans le foie et les muscles. Il peut être mobilisé en cas de besoin.

a. But de l'analyse

Le médecin prescrit l'examen pour surveiller l'évolution du diabète. Notons que le dosage du glucose dans le sang (glycémie) est un test plus adapté et plus souvent utilisé pour détecter le diabète et suivre son évolution. Cependant, le test de la glycosurie reste utile car il permet de détecter spécifiquement une glycosurie rénale. Il s'agit une affection dans laquelle le glucose est excrété dans les urines malgré une glycémie normale.

b. Mode opératoire

Pour mesurer la quantité de glucose dans les urines, le patient doit uriner dans un récipient prévu à cet effet. Il est conseillé de laisser couler une petite quantité d'urine dans les toilettes puis de remplir le flacon à mi-parcours du jet urinaire. La fin de la miction peut se faire dans les toilettes.

Il suffit ensuite au personnel médical de tremper une bandelette urinaire dans l'échantillon pour détecter le glucose présent. Le médecin peut aussi demander que l'analyse soit faite dans des urines de 24 heures. Il est possible que la prise de certains médicaments ait

une influence sur le taux de glucose retrouvé dans les urines. Il est donc conseillé d'en parler au personnel médical, sans toutefois arrêter de prendre un quelconque traitement.

c. Définition de l'acétone ^[227]

Issus du métabolisme des graisses, les corps cétoniques participent à la libération de nouvelles sources énergétiques lorsque le taux de sucre sanguin est trop bas. Dans le langage médical, on parle alors d'hypoglycémie.

Si l'acétone est naturellement éliminée par voie naturelle, il arrive parfois qu'elle s'accumule dangereusement au sein de l'organisme et occasionne une acidocétose, c'est-à-dire une acidification toxique du sang pouvant entraîner un coma.

On retrouve principalement ce type de complication dans le cadre de la pathologie diabétique. Elle se manifeste par une soif intense, des mictions abondantes, des crampes musculaires, des troubles de la vision ou encore des troubles gastro-intestinaux.

Le dosage normal de l'acétone : Le taux d'acétone dans le sang total doit être inférieur à **0,85 mmol/l** et à **2 mmol/24 heures** pour l'acétonurie.

3.2.4.3. Dosage de la Protéinurie de 24 heures (SPINREACT) ^[228]

a. Principe

Les protéines présentes dans l'échantillon réagissent e milieu acide avec le rouge pyrogallol et le molybdate, en formant un complexe coloré. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de protéines dans l'échantillon testé.

b. Signification clinique

L'urine des personnes sains ne contient pas de protéines, ou en contient en petites quantités; normalement, le glomérule évite le passage de ces protéines du sang au filtre glomérulaire.

Chapitre II : Matériels et Méthodes

Les altérations glomérulaires provoquent l'augmentation de la perméabilité des protéines plasmatiques, ce qui entraîne la protéinurie, qui indique la présence de protéines dans l'urine. La présence importante de protéines indique une maladie rénale. Des concentrations élevées de protéines dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) peuvent être dues à des infections ou à une pression intracrânienne élevée.

Le diagnostic clinique doit prendre en compte les données de laboratoire et les données cliniques.

c. Réactifs

Tableau 15 : Réactifs de la Protéinurie de 24h. [228]

Réactif	<ul style="list-style-type: none">- Rouge pyrogallol 50 mmol/l.- Molybdate de sodium 0,04 mmol/L.
PROTEIN U & CSF CAL	<ul style="list-style-type: none">- Patron primaire de détection d'albumine/globuline 1000 mg/l.

d. Préparation

- Réactif prêt à l'emploi.

e. Procédure

1. Régler le spectrophotomètre sur zéro en fonction de l'eau distillée.
2. Pipeter dans des tubes à essai:

Tableau 16: Mode opératoire pour le dosage de la Protéinurie de 24h. [228]

	Blanc	Modèle	Echantillon
R (ml)	1,0	1,0	1,0
Modèle (µl)	----	20	----
Echantillon (µl)	----	----	20

4. Mélanger et incuber 5 min à 37°C ou 10 min à température ambiante (15-25°C).

5. Lire l'absorption (A) du patron et l'échantillon, en comparaison avec le blanc du réactif.

- La couleur reste stable pendant au moins 30 minutes.

f. Calcul

- **Urine 24 h :**

$$(A)_{\text{Echantillon}} / (A)_{\text{Modèle}} \times 1000 \times \text{vol. (L) urine 24h} = \text{mg protéines /24 h}$$

- **LCR :**

$$(A)_{\text{Echantillon}} / (A)_{\text{Modèle}} \times 1000 (\text{modèle conc.}) = \text{mg/l de protéines.}$$

3.2.4.4. Dosage du Micro Albuminurie de 24 heures (BIOMAGHREB) ^[229]

a. intérêt clinique

La néphropathie diabétique, s'accompagne des dommages irréversibles du rein et d'une protéinurie persistante, elle est la cause majeure de décès des patients insulino-dépendants atteints du diabète mellitus. Un des signes précurseurs de la néphropathie diabétique est une légère sécrétion d'albumine dans les urines, c'est pourquoi la détection précoce de micro albumine est importante pour mettre en évidence les dommages rénaux (glomérulaires) avant qu'ils ne soient irréversibles.

b. Principe

Mesure photométrique du trouble amené par la réaction antigène-anticorps en méthode point final à 340 nm.

c. Réactifs

Tableau 17 : Réactifs de la Micro Albuminurie de 24h. ^[229]

Réactif 1 :	
Saline	Conc final
Enhancer	9g/l

Sodium azide	0,095%
Réactifs 2 :	
Micro albumine Anti body Reagent Polyclonal goat-human Albumin antibody	Variable
Sodium azide	0,095%
Réactif 3 :	Calibrateur

d. Présentation des réactifs

- Réactifs liquides, prêt à l'emploi.

e. Prélèvement et préparation du spécimen

- Urine de 24h l'urine reste stable 2 jours à température ambiante ou à 2-8°C pendant maximum 14 jours.
- Centrifuger l'urine avant utilisation.
- Congélation unique.

f. Mode opératoire (manuel)

- Procédure sans dilution d'échantillon.
- Échantillon /contrôles : prêt à l'emploi.

Courbe de calibration : utiliser un calibrant Haut en micro albumine en faisant une série de dilution 1/2 dans l'eau physiologique et ceci pour réaliser la courbe d'étalonnage, ou bien utiliser le kit calibrant à 5 niveaux A utiliser 0,9% d'eau physiologique comme point zéro.

Tableau18 : Mode opératoire de la Micro Albuminurie de 24 h. ^[229]

	Calibrateur	Echantillon ou contrôle
R1 Tampon	900µl	900µl

Chapitre II : Matériels et Méthodes

Cal/ctrls/échantillons	20µl	20µl
Mélanger lire les absorbances A1 de calibrant, contrôles et échantillons à 340 nm ensuite ajouter		
R2 Anti body Reagent	100µl	100µl
Mélanger laisser 5 minutes à 37°C ; lire Abs.		
A2 de calibrant, contrôles et échantillons calculer $\Delta A = (A2-A1)$		

Procédure sans dilution d'échantillon : pour une haute sensibilité d'échantillon / contrôle : prêt à l'emploi. A utiliser la même procédure que précédemment sauf que le volume de R2 Anti body Reagent sera de 150 µl ou lieu de 100 µl

g. Calcul

Le résultat est déterminé d'après la formule suivante :

- Calculer $\Delta A = A2-A1$ de calibrant, contrôles et échantillons.
- Tracer la courbe de calibration : concentration = f(ΔA)
- Lire les concentrations des contrôles et échantillons sur le graphe.

Valeur Normale: [0 mg/24h - 20 mg/24h].

3.2.1. Numération de la formule sanguine (FNS) ^[230]

L'hémogramme ou numération de la formule sanguine (FNS) permet de comptabiliser tous les éléments du sang : globules rouges (hématies), globules blancs (leucocytes) et plaquettes.

Les globules rouges transportent l'oxygène grâce à l'hémoglobine. Les globules blancs protègent l'organisme contre les infections. Les plaquettes jouent un rôle essentiel dans la coagulation puisqu'elles combler les brèches provoquées par des coupures ou des plaies justes après qu'elles se produisent et avant que les autres facteurs de coagulation ne se déclenchent.

a. Blancs (globules blancs) ^[231]

Cellules qui défendent le corps contre les infections causées par des bactéries, des virus ou des parasites et peuvent nous défendre contre des particules et des tissus étrangers.

1. **Neutrophiles** : Ils forment plus de la moitié de la population des globules blancs (50-70%). Ils sont les premiers à « arriver sur place » lors d'une infection bactérienne. C'est donc la catégorie de globules blancs la plus importante.
2. **Lymphocytes** : Ils forment de 20 à 40% des globules blancs. Ils ont un rôle à jouer dans les infections virales et à champignons et sont responsables de la réaction immunitaire spécifique.
3. **Monocytes** : Ils forment de 2 à 8% des globules blancs. Ils ont un rôle à jouer dans les infections chroniques comme la tuberculose et la mononucléose.
4. **Éosinophiles** : Ils forment de 1 à 4% des globules blancs. Ils jouent un rôle dans les allergies et les infections parasitaires.
5. **Basophiles** : Ils forment de 0,5 à 1% des globules blancs. Ils libèrent l'histamine qui contribue aux réponses inflammatoires, mais leur rôle est peu connu. Ils contiennent également de l'héparine, un anticoagulant naturel.

b. Rouges (globules rouges)

Enveloppe de l'hémoglobine qui transporte l'oxygène (O₂) des poumons vers les cellules du corps (ou tissus) et le dioxyde de carbone (CO₂) des tissus vers les poumons.

c. Dosage d'un hémogramme ^[232]

L'hémogramme est obtenu grâce à un prélèvement sanguin, en général au pli du coude.

1. Préparation

- Il n'est pas indispensable d'être à jeun
- Amenez l'ordonnance de prescription, la Carte Vitale et la carte de mutuelle.

Outre le nombre total des leucocytes (ou globules blancs), l'hémogramme permet également de quantifier les différents sous-types de ces cellules de l'immunité: polynucléaires neutrophiles, polynucléaires éosinophiles, polynucléaires basophiles, lymphocytes et monocytes.

2. Hémoglobine (HGB) ^[233]

L'hémoglobine est une protéine qui se trouve dans les globules rouges. Elle prend l'oxygène des poumons et le transporte vers les cellules de notre corps. La molécule d'hémoglobine contient du fer, un minéral essentiel qu'on puise dans notre alimentation.

Certains paramètres liés à ces éléments sont mesurés (taux d'hémoglobine, volume globulaire moyen = **VGM**) et d'autres sont calculés (hématocrite, teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine = **TCMH**, concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine = **CCMH**). D'autres indices (Indice de distribution des globules rouges ou des plaquettes) peuvent également être calculés par les automates de numération. ^[234]

- Les valeurs normales des paramètres hématologiques sont :
- Globules blancs (GB) : $4.00 \times 10^9 /l$ - $10.00 \times 10^9 /l$
- Globules rouges (GR) : $3.50 \times 10^{12}/l$ – $5.50 \times 10^{12}/l$
- Plaquettes (PLT) : $150 \times 10^9 /l$ – $400 \times 10^9 /l$
- Hémoglobines (HGB) : 110 g/l – 160 g/l
- HCT : 37.0% - 54.0 %
- VGM : 80.0 fl - 100 fl
- TCMH : 27.0 pg – 34.0 pg
- CCMH : 320 g/l – 360 g/l
- VMP : 6.5 fl – 12 fl
- PCT : 1.08 ml/l – 2.82 ml/l

3.3. Dessin d'arbres généalogiques

Un arbre généalogique est une représentation graphique de la généalogie ascendante ou descendante d'un individu, dit de cujus (celui sur lequel porte la généalogie). Par abus de

Chapitre II : Matériels et Méthodes

langage, cette représentation structurée des liens familiaux entre les personnes est souvent appelée arbre à l'image de l'arbre végétal mais il existe également d'autres représentations par exemple circulaire ou semi-circulaire. Par extension, ce type de schéma peut être utilisé pour les taxons de tout type d'être vivant, même si on parle plutôt de généalogie pour les humains et de pedigree pour les animaux.

Grâce au questionnaire destiné aux patients au cours de l'enquête, certaines informations concernant les histoires familiales ont été collectées pour faire tracer les arbres généalogiques qui permettent d'étudier la distribution familiale du DT2 pour une personne concernée.

- Nous avons tracé les arbres généalogiques en utilisant les symboles montés dans la figure suivante:

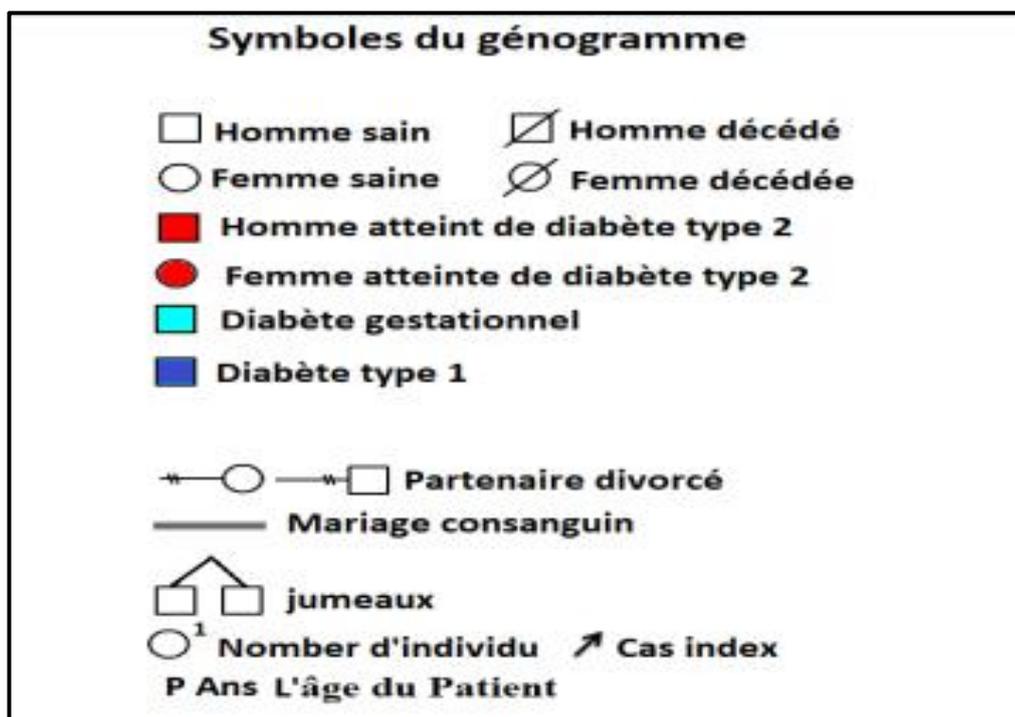


Figure 26 : Symboles des arbres généalogiques.

3.4. Analyses statistiques

Le traitement des données fait appel à des méthodes statistiques, graphiques, et des analyses pour les arbres généalogiques. L'ensemble des résultats obtenus ont été réalisés avec les logiciels :

- statistica version 14 (pour réaliser les différents tests statistiques).

Chapitre II : Matériels et Méthodes

Différents tests statistiques sont utilisés pour tester la signification:

Chapitre III : Résultats

III. Résultats

Des études comparatives du profil cardiaques, socio-démographique, clinique et biochimique ... ont été établies entre des individus sains (groupe témoin), des individus atteints du DT2 où leur maladie provoque des maladies cardiovasculaires.

1. Description de la population étudiée selon l'origine géographique

La figure suivante représente la répartition de la population étudiée selon l'origine géographique dans la wilaya de Tébessa :

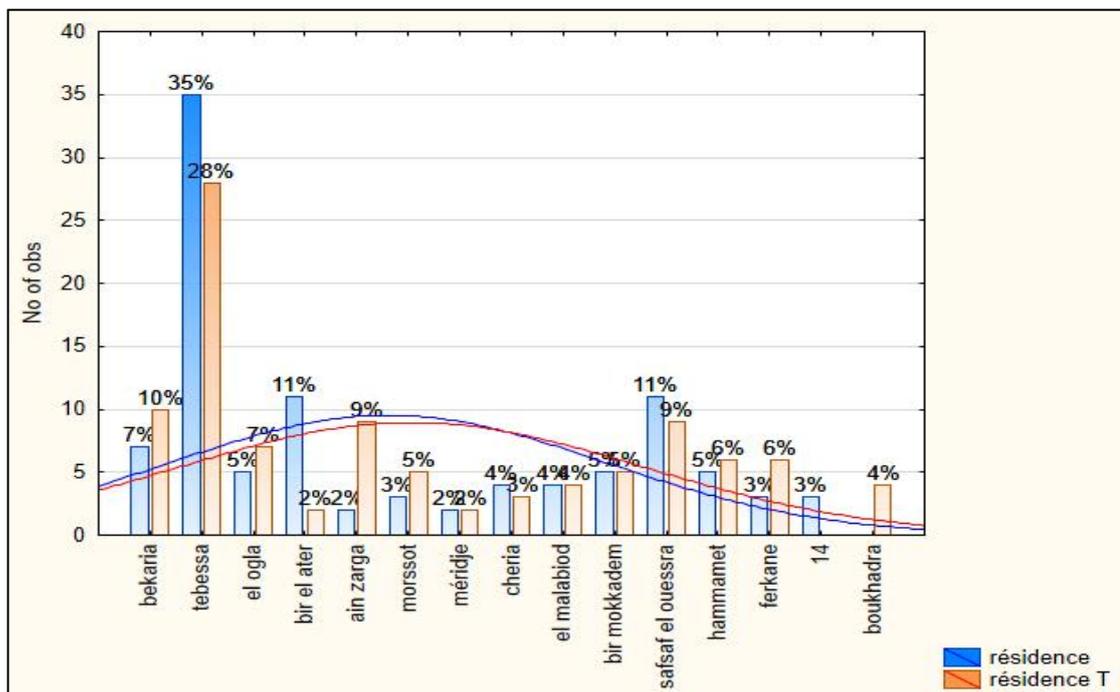


Figure 27 : Répartition de la population étudiée selon leur résidence.

- Les malades atteints du DT2 originaires de Tébessa sont les plus nombreux avec un taux de 35 % (puis les malades originaires de la ville de Safsaf El-Ouessra et bir el ater avec un taux de 11 %).
- 28% des sujets témoin sont d'originaire de Tébessa, 10% d'originaire de la ville de bekaria.
- Les régions qui représentent les pourcentages les plus faibles pour le groupes diabétique sont morsot ; El meridj ; ferkane, en raison de l'absence des maisons diabétiques (Les diabétiques étaient majoritairement citadins).

2. Description de la population étudiée selon l'âge

Le premier groupe (groupe témoin) renferme 100 sujets (regroupe les deux sexes hommes et femmes), de l'âge 19 ans à 102ans.

- Le deuxième groupe renferme 100 individus affectés par le DT2 de l'âge 22 ans à 90 ans.

Le tableau suivant représente la comparaison entre les trois groupes de la population étudiée selon leurs âges:

Tableau 19 : Comparaison entre les 2 groupes de la population d'étude en fonction de l'âge.

Groupe	DT2	Témoin	T	P
N	100	100	T = 8.73	p = 0,000
Age	63.72 ± 12.71	44.82 ± 17.49		

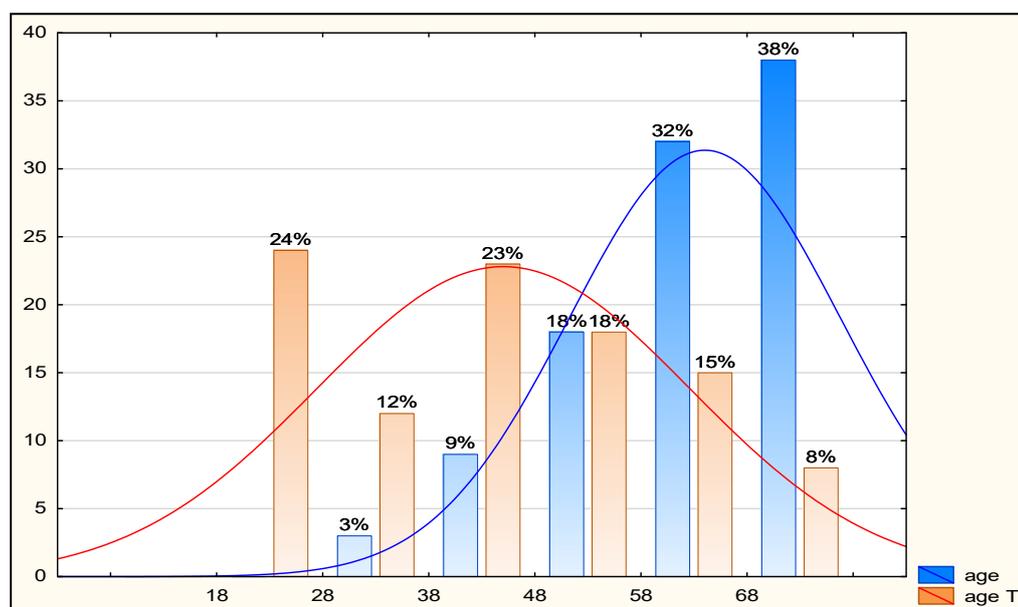


Figure 28 : Répartition de la population étudiée en fonction de l'âge.

A partir du tableau et la figure ci-dessus, on constate que:

- Il y a une différence significative entre l'âge de groupes du DT2 et les sujets sains, avec un ($p < 0.05$).
- la plupart des personnes affectées par le DT2 ont contractés la maladie à l'âge de 50 ans à 60 ans et plus (32% et 38%), avec une faible proportion était affectée par la maladie à un âge inférieur à 38ans. L'apparition de la maladie a un âge supérieur à 38 ans à 48 ans (3%) avec un pourcentage supérieur (18%) par rapport a la tranches d'âges de [28-38[.

3. Description de la population étudiée selon sexe

La figure suivante représente la répartition des 2 groupes de la population de notre étude (sujets sains, diabétiques) en fonction de leur sexe:

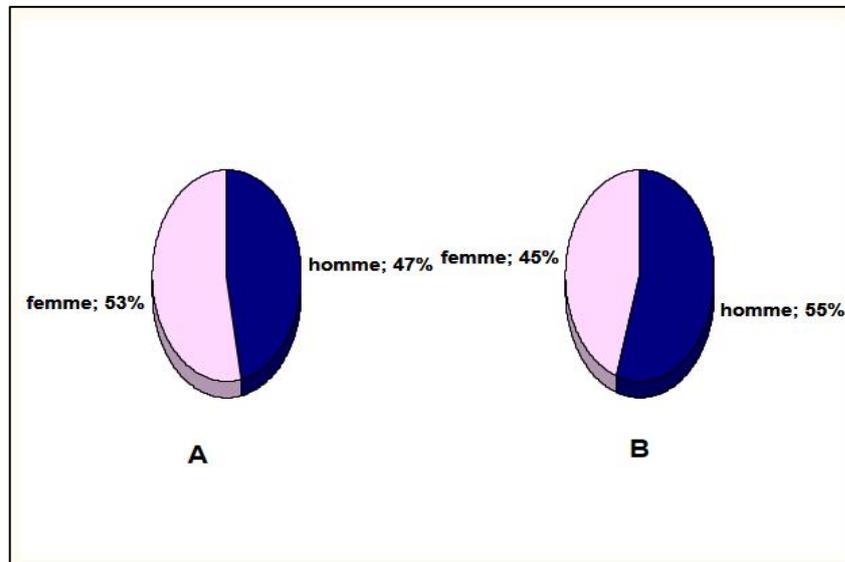


Figure 29 : Répartition de la population étudiée selon le sexe. A:malade B: témoin

A partir de cette figure on remarque que:

- ❖ Le pourcentage des femmes atteintes du DT2 est 53% alors que le pourcentage des hommes est seulement 47 %.
- ❖ Le pourcentage des hommes témoin est 55% par contre le pourcentage des femmes est 45 %.

4. Description de l'âge d'apparition du DT2 chez les malades de la population étudiée

Le tableau suivant représente la comparaison de l'âge d'apparition du diabète type 2:

Tableau 20 : Comparaison de l'âge d'apparition du diabète.

Groupes	DT2	T	P
N	100	T = 43.66	p = 0,000
Age d'apparition	47.45 ± 10.86		

- Il y a une différence significative entre l'âge d'apparition de la maladie chez le groupe diabétique, avec un ($p < 0.05$).

5. Description du mode de découverte de la maladie chez les sujets diabétiques de la population étudié

Les différents modes de découverte du diabète de type 2 sont représentés dans la figure suivante:

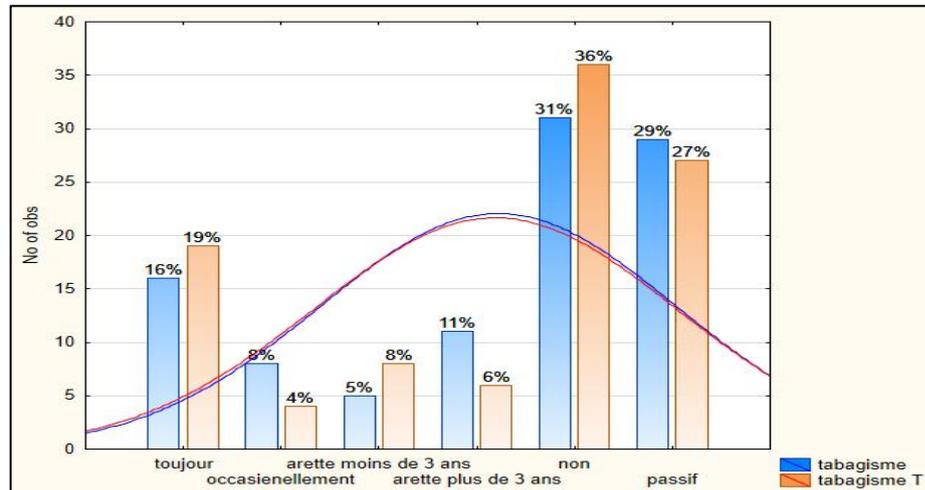


Figure 30 : Répartition des diabétiques de la population étudiée selon le mode de découverte de la maladie.

A partir de la figure ci-dessus on remarque que :

- la plupart des personnes affectées par le DT2 ont découvert la maladie par coma diabétique avec un taux de 26% et par envie d'uriner avec un taux de 25% .
- Le pourcentage de problème de cœur représente 19% par contre le faible taux représente 2% des autres mode de découverte de la maladies des DT2.

6. Description de la population étudiée selon le status marital:

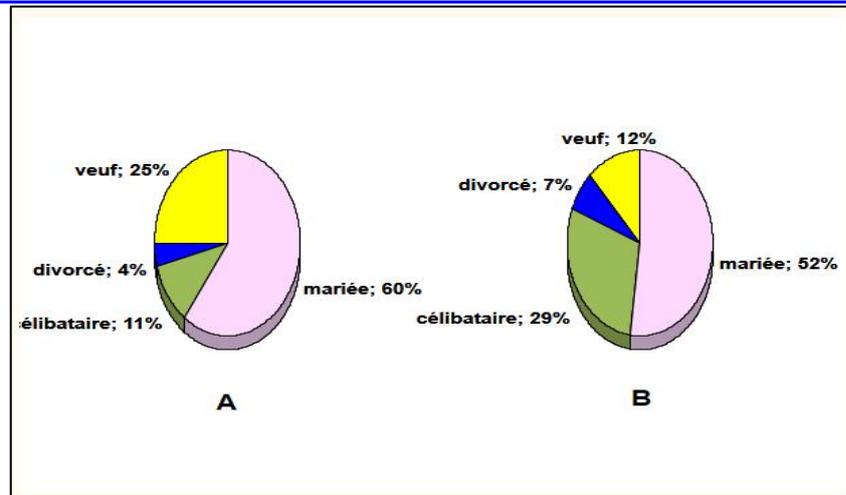


Figure 31 : Répartition de la population étudiée selon le statut marital. A:malade B: témoin

A partir de la figure ci-dessus on remarque que :

- ♣ Les malades mariée atteints du DT2 sont les plus nombreux avec un taux de 60 % (puis les malades veuf et célibataire avec un taux de 25 % et 11%).
- ♣ 52% des sujets témoin sont mariée, 29%célibataire et 12% sont veuf.
- ♣ Le status qui représentent les pourcentages les plus faibles pour les 2 groupes diabétique et témoin sont divorcé avec un taux de 4%,7%.

7. Examen physiques

Une étude comparative de quelques mesures anthropométriques (Poids, Tailles, IMC et Tensions artérielles) a été établie entre les 2 groupes (témoins, DT2).

7.1. Paramètres anthropométriques

7.1.1. Description de la population étudiée selon le poids

Le tableau suivant représente la répartition des 2 groupes de la population étudiée (groupe témoin, groupe affecté par le DT2) selon leurs poids:

Chapitre III : Résultats

Tableau 21 : Comparaison entre les sujets témoin, les personnes atteintes du DT2 en fonction de leurs poids.

Groupe	DT2	Témoin	T	P
N	100	100	T = 0,67	p = 0,498
Poids	73,34 ± 13.61	72,09 ± 12.42		

A partir du tableau ci-dessus, on constate que :

- ✓ Il n'y a pas une différence significative entre le poids des personnes atteintes du DT2 et les sujets sains, avec un ($p > 0.05$).

7.1.2. Description de la population étudiée selon la taille

Le tableau suivant représente la comparaison entre les 2 groupes de la population étudiée (groupe témoin, groupe affecté par le DT2) selon leurs tailles :

Tableau 22 : Comparaison entre les sujets témoin, les personnes atteintes du DT2 en fonction de leurs taille.

Groupe	DT2	Témoin	T	P
N	100	100	T = -1,33	p = 0,182
Taille	1,69 ± 0.09	1,71 ± 0.11		

A partir du tableau ci-dessus, on constate que :

- ♣ La valeur moyenne de la taille montre Il n'y a pas une différence significative entre les personnes atteintes du DT2 et les sujets sains, avec un ($p > 0.05$).

7.1.3. Description de la population étudiée selon l'IMC

7.1.3.1. Étude de la différence entre les 2 groupes de la population étudiée selon l'IMC

Tableau 23 : Comparaison entre les 2 groupes de la population étudiée en fonction de l'IMC.

Groupe	DT2	Témoin	T	P
N	100	100	T = 1,61	p = 0,108
IMC	25,39 ± 4.13	24,46 ± 4.03		

A partir du tableau ci-dessus, on constate que :

- ❖ Il n'y a pas une différence significative entre l'IMC des diabétiques de type 2 et les sujets sains, avec un ($p > 0.05$).

Chapitre III : Résultats

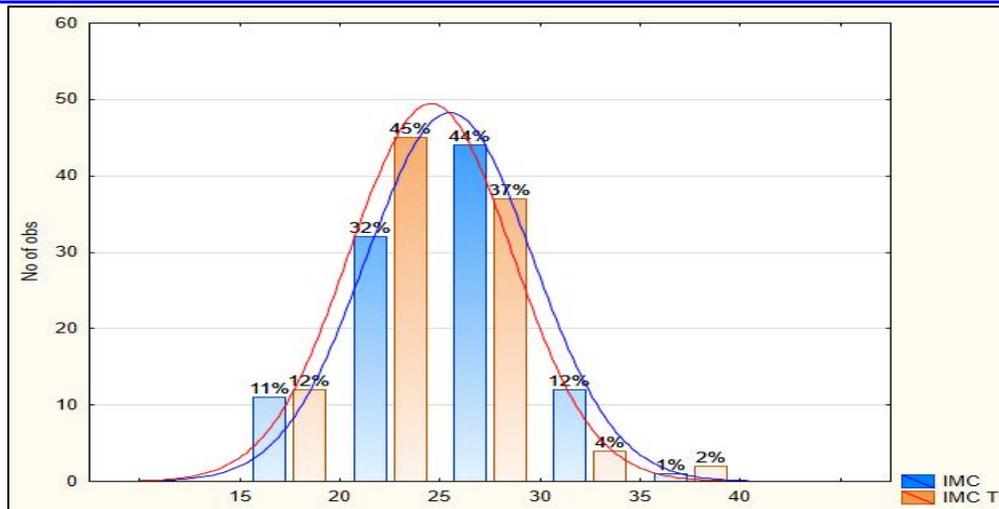


Figure 32 : Comparaison entre les 2 groupes de la population étudiée en fonction de l'IMC.

A partir de cette figure, on constate que :

- ❖ Il y a une proportion de 11% de la population diabétique qui présente une Maigreur dans l'intervalle de [16.5-18.5[par rapport au sujet sain 12%.
- ❖ la majorité des sujet diabétique (44%) sont en surpoids dans l'intervalle de [25-30[par rapport au sujet sain (45%) sont en poids idéal [18.5-25[.

7.2. Description de la population étudiée selon la tension artérielle.

La tension artérielle était précisée dans tous les cas. La comparaison entre les 2 groupes de la population étudiée selon la tension artérielle a été représentée dans le tableau suivant :

Tableau 24 : Comparaison entre les 2 groupes de la population d'étude en fonction de la tension artérielle.

Groupe	DT2	Témoin	T	P
N	100	100		
Tension Artérielle Systolique	13,35 ± 2.54	11,99 ± 1.69	T = 4,44	p = 0,000
Tension Artérielle Diastolique	7.53 ± 1.54	6,81 ± 0.95	T = 3,97	p = 0,000

A partir du tableau ci-dessus, on constate que :

- Il y a une différence significative entre la tension artérielle des personnes affectées par le DT2 et les sujets sains (Tension Artérielle systolique $p < 0.05$, Tension Artérielle diastolique ($p < 0.05$)).

7.3. Description de l'aspect clinique chez la population cible

7.3.1. Répartition de la population étudiée selon les complications cardiovasculaires

Dans cette étude nous avons remarqué que la plupart des personnes atteintes du DT2 sont affectées par différent complication cardiovasculaire qui ce résulte par l'évolution du DT2 au cours du temps.

Les différents type de complication cardiovasculaire chez la population étudiée sont représentées dans les figures suivantes:

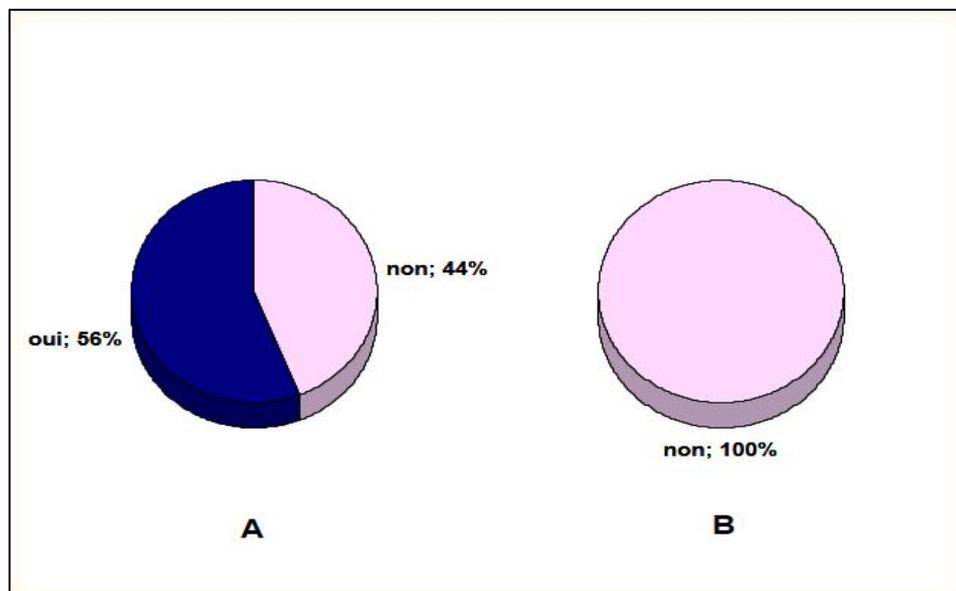


Figure 33 : Répartition de la population étudiée selon l'infarctus de myocarde. A:malade B: témoin

A partir de la figure on remarque que :

- L'infarctus de myocarde touche le groupe du DT2 (56%) d'une manière plus élevée par rapport le groupe du sains (0%).

7.3.2. Répartition de la population étudiée selon les maladies coronarienne:

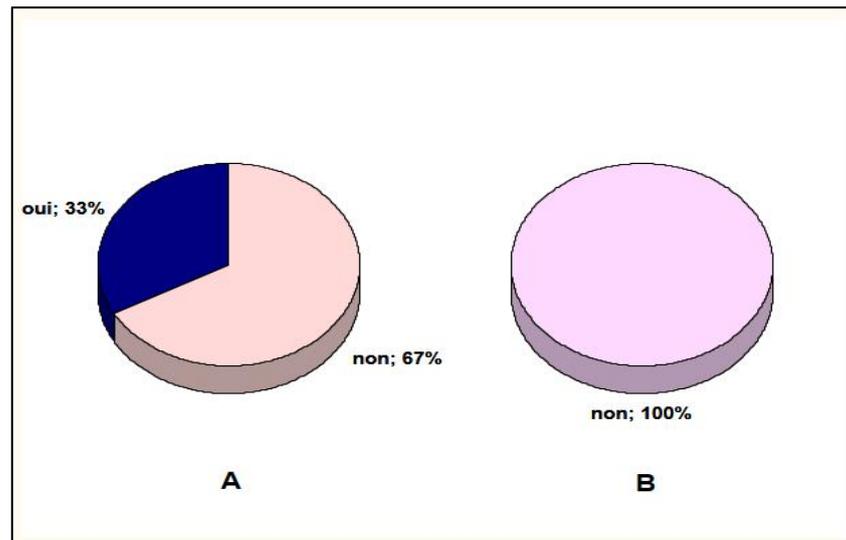


Figure 34 : Répartition de la population étudiée selon la maladie coronarienne. A:malade B: témoin

A partir de la figure on remarque que :

- le groupe du DT2 atteint des maladies coronarienne (33%) d'une manière élevée par rapport le groupe du sains (0%).

7.3.3. Répartition de la population étudiée selon la rétinopathie:

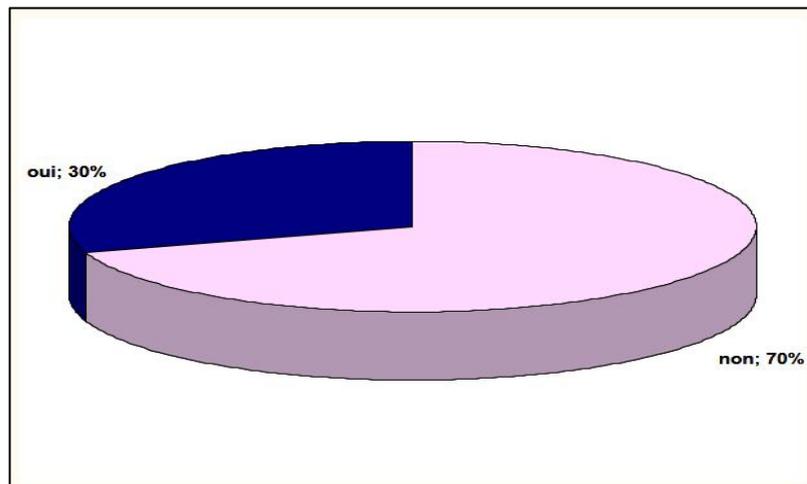


Figure 35 : Répartition de la population étudiée selon la maladie rétinopathie.

7.3.4. Répartition de la population étudiée selon les pieds diabétiques:

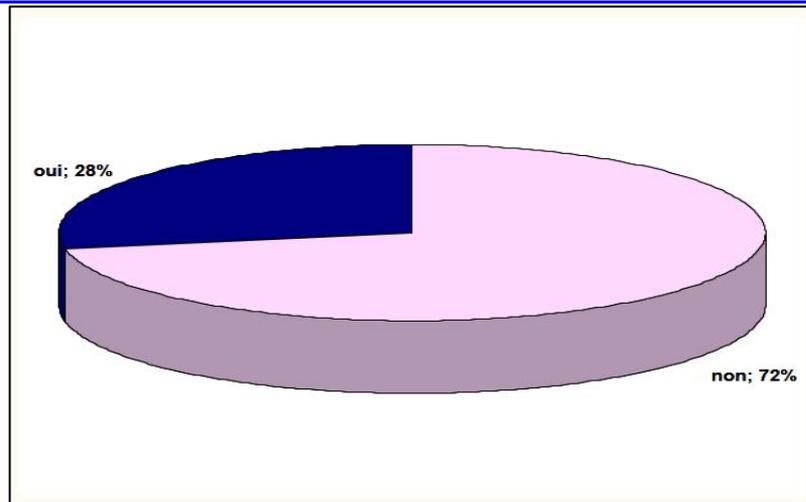


Figure 36 : Répartition de la population étudiant selon les pieds diabétiques.

7.3.5. Répartition de la population étudiée selon la néphropathie:

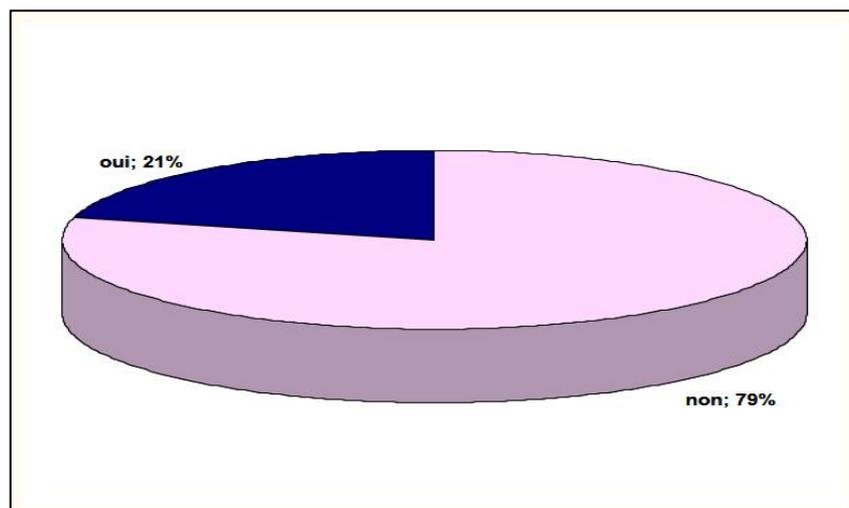


Figure 37 : Répartition de la population étudiant selon la maladie néphropathie.

A partir les figures précédentes on remarque que :

- La complication rétinopathie chez le groupe du DT2 évaluée avec un taux de (30%).
- La complication de pied diabétique chez le groupe du DT2 évaluée avec un taux de (28%).
- La complication néphropathie chez le groupe du DT2 évaluée avec un taux de (21%).

Chapitre III : Résultats

7.3.6. Étude de la différence entre les deux groupes du DT2 et témoin selon la présence de quelques maladies:

La comparaison de quelques maladies entre les 2 groupes (DT2 et témoin) donne les résultats présentés dans les figures suivantes :

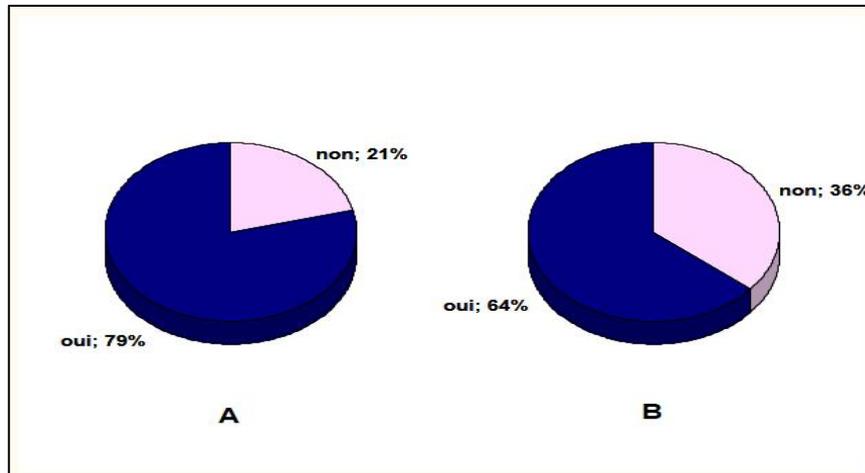


Figure 38 : Répartition de la population étudiant selon l'examen ORL. A:malade B: témoin

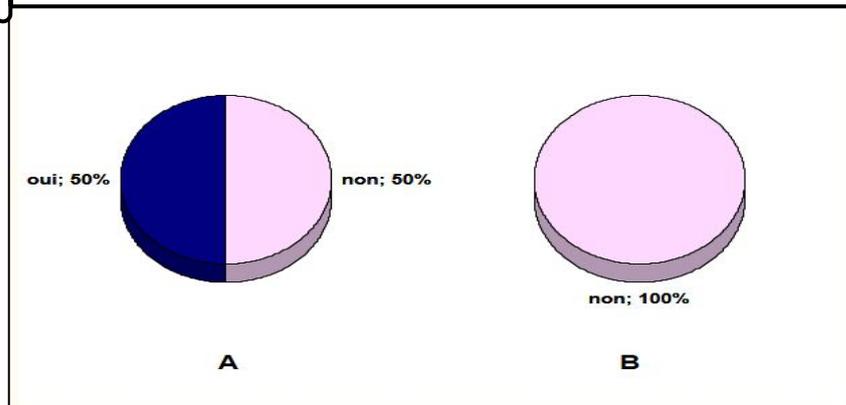


Figure 39 : Répartition de la population étudiant selon la déshydratation de la peau. A:malade B: témoin

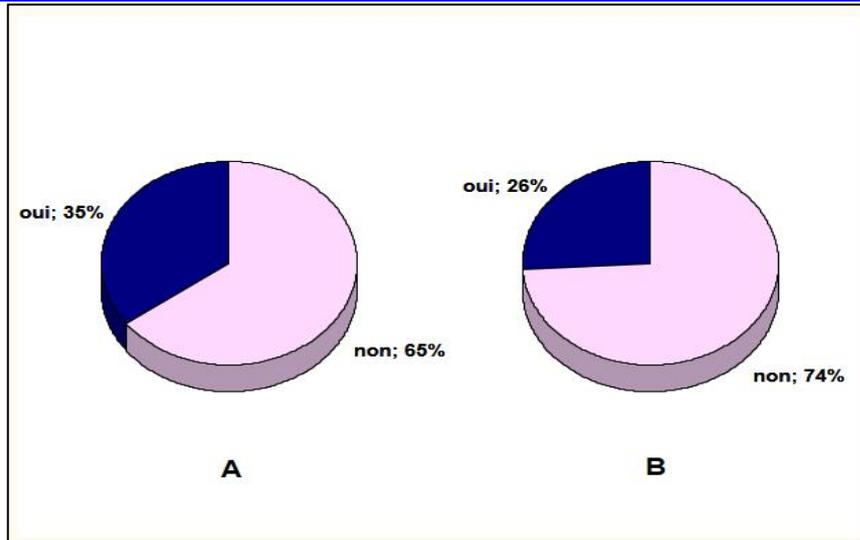


Figure 40 : Répartition de la population étudiant selon glande thyroïde. A:malade B: témoin

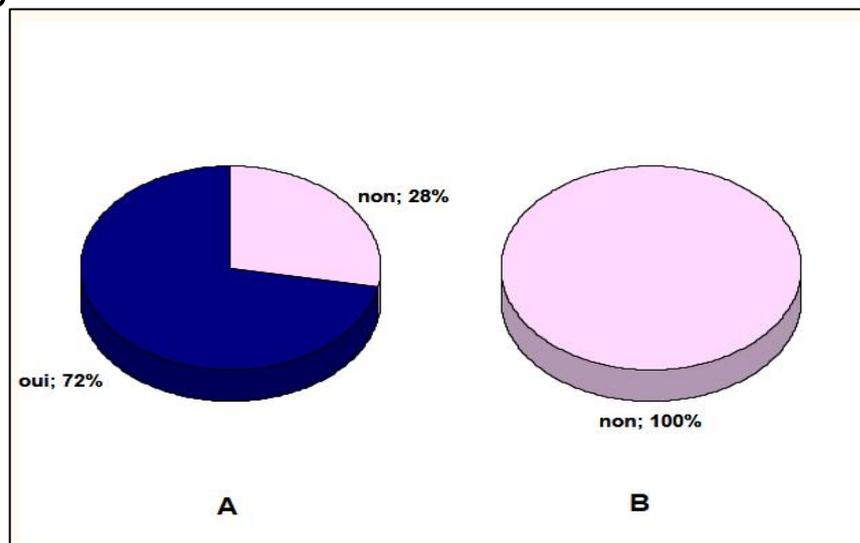


Figure 41 : Répartition de la population étudiant selon hypertension. A:malade B: témoin

Chapitre III : Résultats

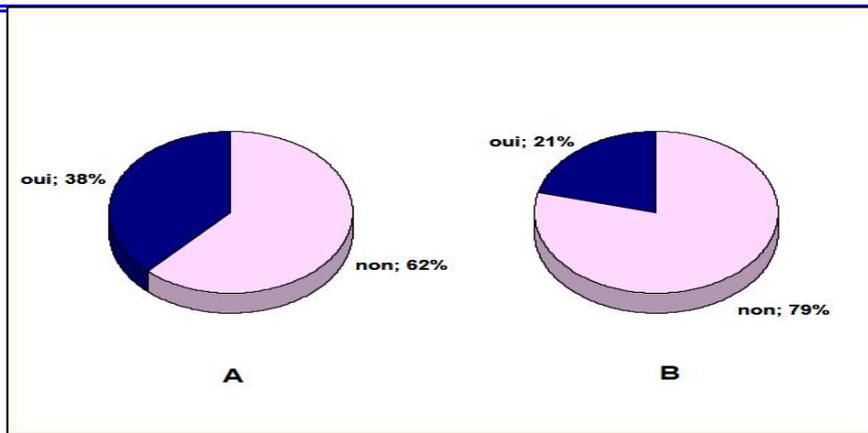


Figure 42 : Répartition de la population étudiant selon l'anémie. A:malade B: témoin

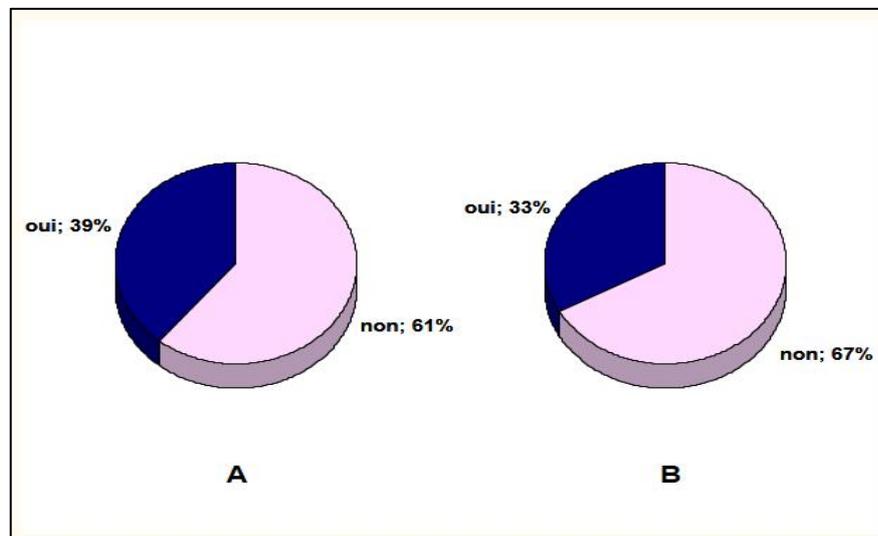


Figure 43 : Répartition de la population étudiant selon des autres maladies. A:malade B: témoin

A partir des figure on remarque que :

- L'examen ORL touche le groupe du DT2 (79 %) d'une manière plus élevée par rapport le groupe témoin (64%).
- La déshydratation de la peau touche le groupe du DT2 (50%) par contre ne touche pas le groupe témoin (0%).
- La glande thyroïde atteint chez le groupe DT2(32%) d'une manier moine élevée par rapport le groupe témoin (26%).
- L'hypertension touche le groupe du DT2 (72%) d'une manière plus élevée par rapport le groupe témoin (0%).

- L'anémie touche le groupe du DT2 (38%) d'une manière élevée par rapport le groupe témoin (21%).
- Les autres maladies touche le groupe du DT2 (39%) d'une manière faible par rapport le groupe témoin (33%).

8. Description de l'aspect thérapeutique chez les sujets diabétiques la population cible:

8.1. Description de la population étudiée selon l'activité physique:

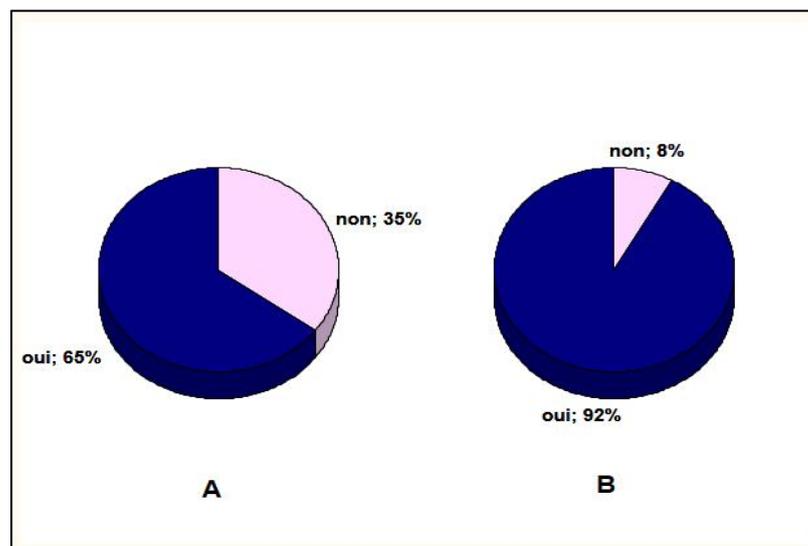


Figure 44 : Répartition de la population étudiée selon l'activité physique.

A partir de cette figure on remarque que :

- Les sujets sains font les activités physiques (92 %) d'une manière élevée par rapport le groupe diabétique (65%).

Chapitre III : Résultats

8.2. Description de la population étudiée selon le régime alimentaire:

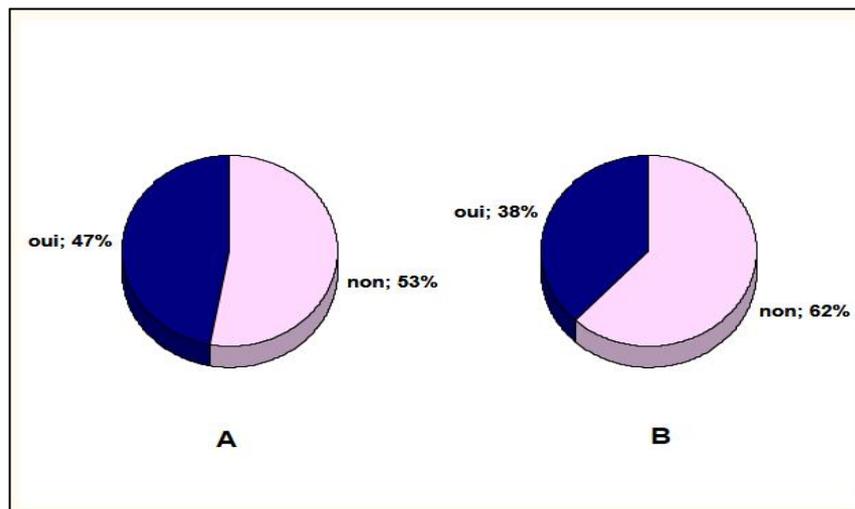


Figure 45: Répartition de la population étudiant selon le régime alimentaire.

A partir de cette figure on remarque que :

- Les groupe de DT2 suivi un régime alimentaire (47%) d'une manière moins élevée par rapport le groupe diabétique (38%).

8.3. Description de la population étudiée selon le tabagisme:

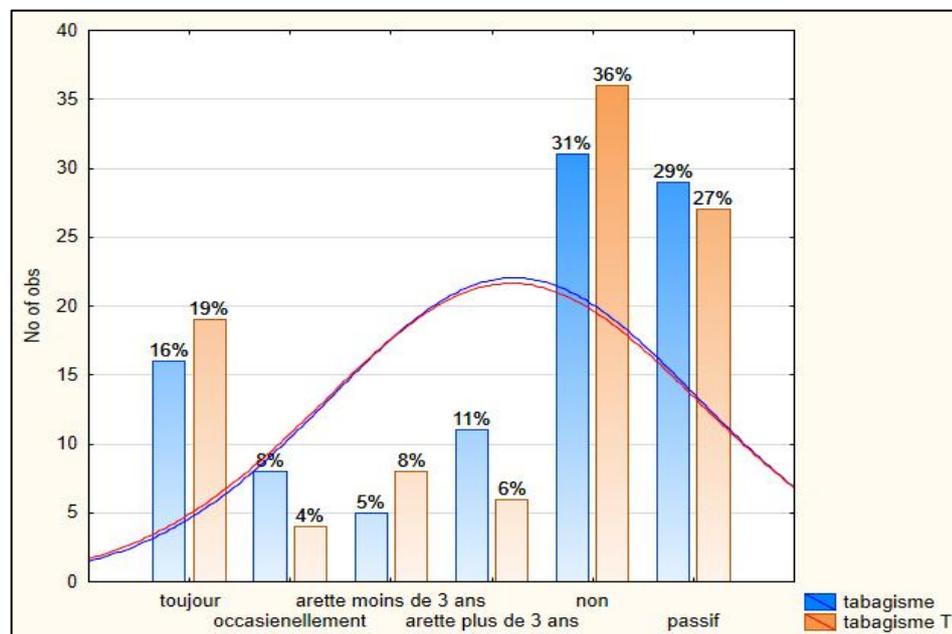


Figure 46 : Répartition de la population étudiant selon le tabagisme.

A partir de cette figure on remarque que :

Chapitre III : Résultats

- ✚ La plupart des malades atteints du DT2 ne consomme pas le tabac (31%).
- ✚ 29% des sujets de DT2 consomme le tabac passivement avec un faible taux (5%) arrête moins de 3 ans .
- ✚ 36 % des sujets saint ne consomme pas le tabac avec un faible taux (4%) arrête occasionnellement .

9. Examens de laboratoires

9.1. Comparaison de l'hypoglycémie et hyperglycémie des patients dans la population étudiée

9.1.1. Paramètres glucidiques

9.1.1.1. Glycémie à jeun

Le taux de la glycémie chez les malades atteints de DT2 reste une valeur non constante, qui varie selon les habitudes quotidiennes. Une étude comparative a été faite et les résultats sont les suivants (Tableau 25) :

Tableau 25 : Comparaison entre l'hypoglycémie et l'hyperglycémie dans la population étudiée.

Groupe	DT2	T	P
N	100	T = 26.53	p = 0,000
l'hypoglycémie	0.50 ± 0.19		
l'hyperglycémie	5.44 ± 1.79	T = 30.30	p = 0,000

Depuis les résultats, on peut dire qu'il y a une différence significative entre l'hypoglycémie et l'hyperglycémie ($p < 0,05$).

a. Comparaison de la glycémie à jeun de la population étudiée

Une étude comparative entre les 2 groupes a été faite et les résultats sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 26) :

Tableau 26: Comparaison de la glycémie à jeun dans la population étudiée.

Groupe	DT2	Témoin	T	P
N	100	100	T = 9.50	p = 0,000
glycémie à jeun	1.85 ± 0.97	0.19 ± 0.18		

Depuis le tableau :

- ✓ Il y a une différence significative entre la glycémie à jeun du groupe diabétique et les personnes saines, avec un ($p < 0,05$).

b. Description de la population étudiée selon l'équilibre glycémique

Les diabétiques de la population étudiée consultent le médecin chaque trois mois pour suivre leur maladie, surveiller leurs états et effectuer les analyses nécessaires afin de déterminer le développement du diabète. La figure suivante représente la répartition des diabétiques selon leur équilibre glycémique.

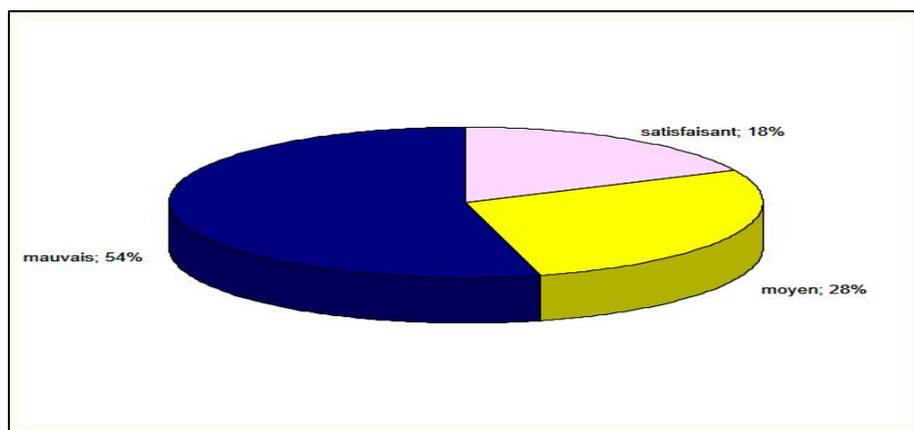


Figure 47 : Répartition de la population étudiée selon l'équilibre glycémique.

La figure précédente montre que la plupart des patients ont un équilibre glycémique mauvais (54 %), alors qu'une petite proportion d'entre eux ont un équilibre moyen (28 %) ou satisfaisant (18 %).

9.2. Description de la population étudiée selon le traitement

Au cours de ce travail et grâce au questionnaire, nous avons remarqué que le traitement varie d'un patient à l'autre. Certains sont traités uniquement par un régime ou un antidiabétique oral et certains sont traités aussi par l'insuline. La figure suivante représente la répartition des diabétiques de la population étudiée selon le traitement utilisé par les malades:

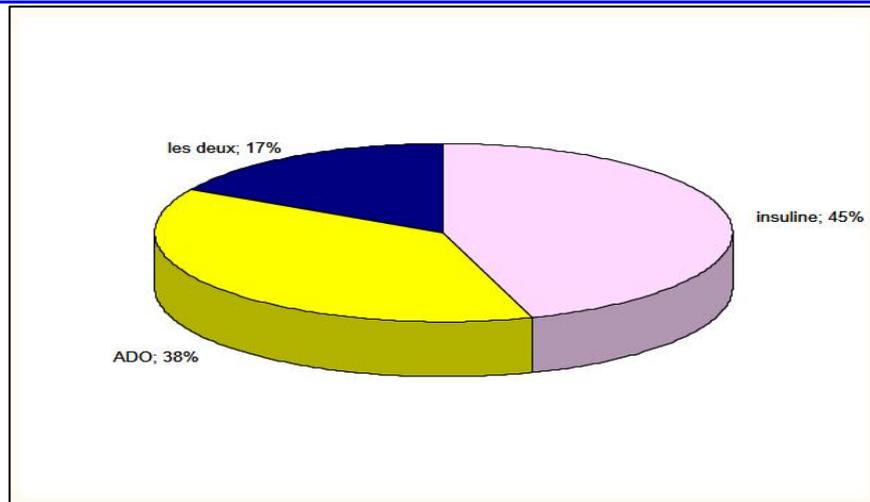


Figure 48: Répartition de la population étudiée selon le traitement.

En ce qui concerne le traitement, la figure précédente a montré que la plupart des diabétiques sont traités avec l'insuline (45 %), une petite proportion d'entre eux sont traités uniquement par ADO et l'insuline (17%).

9.3. Comparaison de l'HbA1c de la population étudiée

Une étude comparative faite sur l'HbA1c des 2 groupes à l'aide du test de student et le résultat a été le suivant :

Tableau 27 : Comparaison de l'HbA1c dans la population étudiée.

Groupe	DT2	Témoin	T	P
N	100	100	T = 7.12	p = 0,000
HbA1c	7.99 ± 1.15	6.87 ± 1.06		

Depuis le tableau:

- ✓ Il y a une différence significative entre l'HbA1c des deux groupes (DT2, témoin) avec un ($p < 0,05$).

9.4. Paramètres lipidiques

9.4.1. Comparaison du cholestérol de la population étudiée

Le tableau suivant représente une comparaison entre les valeurs du cholestérol des 2 groupes de la population (témoin, DT2), et les résultats sont les suivants :

Tableau 28 : Comparaison du cholestérol de la population étudiée.

Groupe	DT2	Témoin	T	P
N	100	100	T = 5.00	p = 0,000
cholestérol	1.60 ± 0.59	1.22 ± 0.46		

Depuis les résultats :

- ✓ Il y a une différence significative entre les témoins et les patients atteints de diabète type 2, avec un ($p < 0,05$).

9.4.1.1. Comparaison du tri-glycéride de la population étudiée

Le tableau suivant représente une comparaison entre les valeurs du tri-glycéride des trois groupes de la population (témoin, héréditaire, acquis), et les résultats sont les suivants :

Tableau 29 : Comparaison du triglycéride de la population étudiée.

Groupe	DT2	Témoin	T	P
N	100	100	T = 4.28	p = 0,000
triglycéride	1.31 ± 0.92	0.88 ± 0.35		

Depuis les résultats:

- ✓ Il y a une différence significative entre les témoins et les patients atteints de diabète type 2, avec un $p < 0,05$.

9.4.1.2. Comparaison de LDL de la population étudiée

Le tableau suivant représente une comparaison entre les valeurs de LDL des 2 groupes de la population (témoin, DT2), et les résultats sont les suivants :

Tableau 30 : Comparaison du LDL de la population étudiée.

Groupe	DT2	Témoin	T	P
N	100	100	T = 5.62	p = 0,000
LDL	1.35 ± 0.53	1.02 ± 0.27		

Depuis le tableau :

- ✓ Il y a une différence significative entre LDL des deux groupes (DT2, témoin), avec un $p < 0,05$.

Chapitre III : Résultats

9.4.1.3. Comparaison de HDL de la population étudiée

Le tableau suivant représente une comparaison entre les valeurs de l'HDL des 2 groupes de la population (témoin, DT2), et les résultats sont les suivants :

Tableau 31 : Comparaison du HDL de la population étudiée.

Groupe	DT2	Témoin	T	P
N	100	100	T = -4.13	p = 0,000
HDL	0.48 ± 0.18	0.58 ± 0.18		

Depuis le tableau :

- ✓ Il y a une différence significative entre HDL des deux groupes (DT2, témoin), avec un ($p < 0,05$).

9.4.2. Paramètre de la fonction rénale

9.4.2.1. Comparaison de la glycosurie dans la population

Une étude comparative faite sur la glycosurie des 2 groupes à l'aide du test de student et le résultat a été le suivant :

Tableau 32 : Comparaison de la glycosurie de la population étudiée.

Groupe	DT2	Témoin	T	P
N	100	100	T = 5.07	p = 0,000
glycosurie	0.38 ± 0.38	0.17 ± 0.17		

Depuis le tableau :

- ✓ Il y a une différence significative entre la glycosurie des deux groupes (DT2, témoin), avec un ($p < 0,05$).

9.4.2.2. Comparaison de l'acétonurie dans la population

Une étude comparative faite sur l'acétonurie des 2 groupes à l'aide du test de student et le résultat a été le suivant :

Tableau 33 : Comparaison de l'acétonurie de la population étudiée.

Groupe	DT2	Témoin	T	P
N	100	100	T = 3.76	p = 0,000
l'acétonurie	0.68 ± 1.31	0.18 ± 0.13		

Chapitre III : Résultats

Depuis le tableau :

- ✓ Il y a une différence significative entre l'acétonurie des deux groupes (DT2, témoin), avec un $p < 0,05$.

9.4.2.3. Comparaison de la créatinémie dans la population

Une étude comparative faite sur la créatinémie des 2 groupes à l'aide du test de student et le résultat a été le suivant :

Tableau 34 : Comparaison de la créatinémie de la population étudiée.

Groupe	DT2	Témoin	T	P
N	100	100	T = 4.38	p = 0,000
créatinémie	12.93 ± 9.40	8.74 ± 1.59		

Depuis le tableau :

- ✓ Il y a une différence significative entre la créatinémie des deux groupes (DT2, témoin), avec un ($p < 0,05$).

9.4.2.4. Comparaison de la protéinurie de 24h dans la population

Une étude comparative faite sur la protéinurie de 24h des 2 groupes à l'aide du test de student et le résultat a été le suivant :

Tableau 35 : Comparaison de la protéinurie de 24h de la population étudiée.

Groupe	DT2	Témoin	T	P
N	100	100	T = 5.42	p = 0,000
protéinurie de 24h	68.89 ± 12.07	60.85 ± 8.59		

Depuis le tableau :

- ✓ Il y a une différence significative entre la protéinurie de 24h des deux groupes (DT2, témoin), avec un ($p < 0,05$).

9.4.2.5. Comparaison de la micro albuminurie dans la population

Une étude comparative faite sur la micro albuminurie des 2 groupes à l'aide du test de student et le résultat a été le suivant :

Chapitre III : Résultats

Tableau 36 : Comparaison de la micro albuminurie dans la population étudiée.

Groupe	DT2	Témoin	T	P
N	100	100	T = 5.52	p = 0,000
micro albuminurie	39.81 ± 25.98	24.94 ± 6.90		

Depuis le tableau :

- ✓ Il y a une différence significative entre la micro albuminurie des deux groupes (DT2, témoin), avec un ($p < 0,05$).

9.4.3. Paramètres hématologiques (FNS)

Le tableau suivante représente quelques paramètres hématologiques (GR, GB, HGB, PLT, VGM, HCT, TMH, CCMH, VPM et PCT) ont été comparés entre les 2 groupes de la population étudiée. Les résultats de la comparaison sont présentés dans les Tableaux suivant:

Tableau 37 : Comparaison des valeurs moyennes de GR, GB, HGB, PLT, VGM, HCT, TMH, CCMH, VPM et PCT, entre les 2 groupes de la population étudié.

Groupe	DT2	Témoin	T	P
N	100	100	/	/
GR	3.96 ± 0.89	4.23 ± 0.76	T = -2.32	p = 0,02
GB	9.12 ± 4.74	8.19 ± 3.41	T = 1.59	p = 0,11
HGB	114.95 ± 25.50	134.03 ± 28.26	T = -5.01	p = 0,00
PLT	229.88 ± 114.85	282.87 ± 97.01	T = -3.52	p = 0,00
VGM	90.34 ± 16.01	89.13 ± 10.50	T = 0.63	p = 0,52
HCT	37.10 ± 7.63	38.63 ± 8.36	T = -1.34	p = 0,17
TMH	30.39 ± 10.78	28.68 ± 3.11	T = 1.52	p = 0,12
CCMH	310.73 ± 47.63	327.92 ± 23.14	T = -3.24	p = 0,00
VPM	9.90 ± 2.03	9.34 ± 1.45	T = 2.25	p = 0,02
PCT	2.20 ± 0.92	1.88 ± 0.64	T = 2.85	p = 0,00

A partir des tableaux ci – dessus, on constate

Chapitre III : Résultats

- Qu'il y a une différence significative entre les valeurs moyennes de GR, HGB, PLT, VPM, PCT, CCMH chez les diabétiques du par rapport aux groupe témoin, Avec ($p < 0.05$).
- Qu'il n'y a pas une différence significative entre les valeurs des moyennes de GB, VGM,, HCT, TMH chez les diabétiques par rapport au groupe témoin, ($p > 0.05$).

10. L'hérédité du DT2

10.1. Description de la population d'étude selon le mode de transmission de DT2

Nous avons établi le profil de 5 personnes atteints de diabète type 2 de différente tranche d'âge et des deux sexes, divisé en deux groupes (patient avec diabète vs patient avec diabète ET MCV), afin de savoir le mode de transmission de DT2.

Deux caractères ont été étudiés : l'hérédité, la consanguinité.

10.1.1. L'arbre généalogique de patient P1

Tableau 38: Information générale du patient P1.

Code du patient	L'âge	Sexe	L'ancienneté de diabète de type 2
P1	66 ans	Femme	16ans

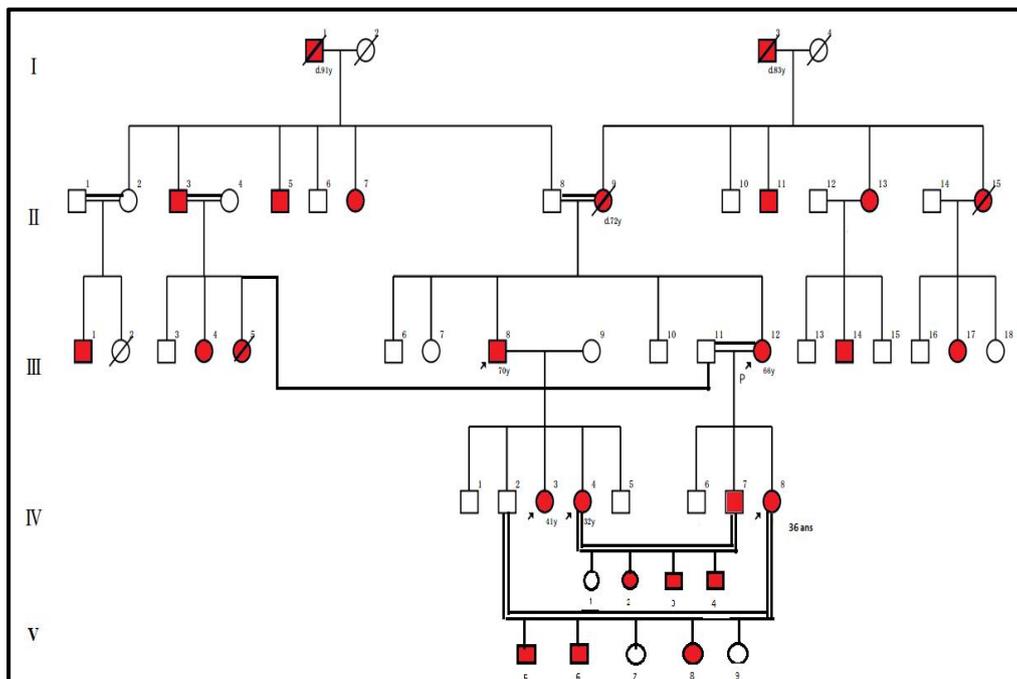


Figure 49: L'arbre généalogique du patient P1.

Chapitre III : Résultats

A partir de l'arbre ci-dessus on constate que :

- L'individu III8 (66 ans) est une femme atteinte de diabète type 2 diagnostiquée à l'âge 50 ans (2003) avec l'existence du mariage consanguin (06 mariages consanguins sein de cette familles).
- Les apparentés du premier degré du malade : sa mère (II9), son frère (III8), sa sœur (III7) a été décédée à cause du diabète type 2 .Sa fille (IV8), son fils (IV7), ses petits-fils (V3, V4, V5, V6) et ses deux petites-filles (V2, V8) sont des diabétiques type 2.
- Les apparentés du deuxième degré : son oncle maternel (II11), ses oncles paternels (II3, II5), sa tante paternelle (II7), ses tantes maternelles (II13, II15), son grand-père maternel (I3), son grand-père paternel (I1) sont des diabétiques type 2.
- Les apparentés du troisième degré : ses cousins et cousines (III1, III4, III5, III14,III17) sont des diabétiques type 2.
- ❖ Dans ce pédigrée, on peut constater que le diabète type2 est héréditaire au sein de cette famille. Et très probablement la transmission correspond bien à une transmission autosomique dominante.

10.1.2. L'arbre généalogique de patient P2

Tableau 39 : Information générale du patient P2.

Code du patient	Age	Sexe	L'ancienneté du diabète type 2
P2	62 ans	Homme	9 ans

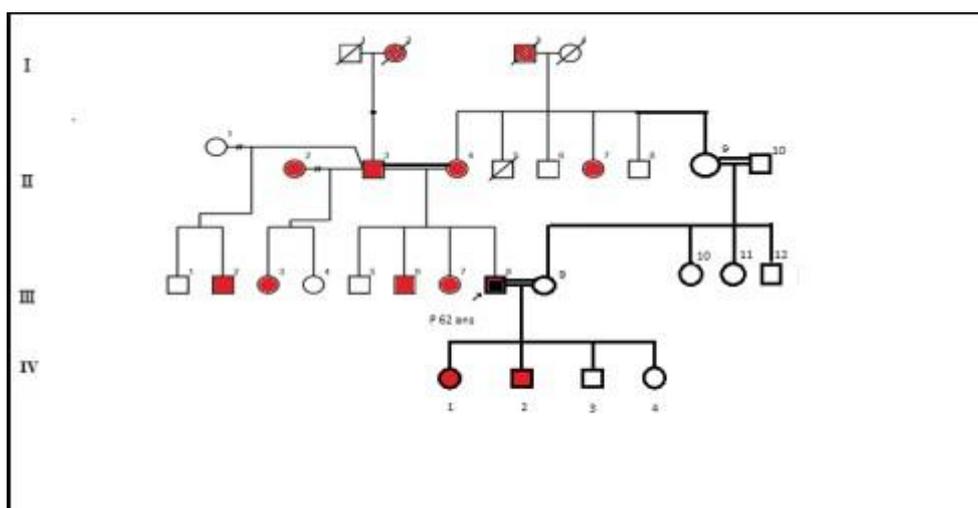


Figure 50: L'arbre généalogique du patient P2.

Chapitre III : Résultats

A partir de l'arbre ci-dessus on constate que :

- L'individu III8 (62 ans) est un homme malade de diabète type 2 diagnostiqué à l'âge 53 ans (2010) qui a une MCV avec l'existence du mariage consanguin (03 mariages consanguins au sein de cette familles). avec la présence de l'hérédité familiale.
 - Les apparentés du premier degré du malade : a mère (II 4), son père (II3) et ses enfants (IV1, IV2) sont des diabétiques type2.
 - Les apparentés du deuxième degré : sa belle-mère(II2), son demi-frère (III2), sa demi-sœur (III3), son frère (III6), sa sœur (III7), sa tante maternelle (II7), sa grand-mère paternelle (I2) et son grand-père maternel sont des diabétiques type2.
- ❖ Dans ce pédigrée, on peut constater que le diabète type2 est héréditaire au sein de cette famille. Et très probablement la transmission correspond bien à une transmission autosomique dominante.

10.1.3. L'arbre généalogique de patient P3

Tableau 40: Information générale du patient P3.

Code du patient	Age	Sexe	L'ancienneté du diabète type 2
P3	47 ans	Homme	4 ans

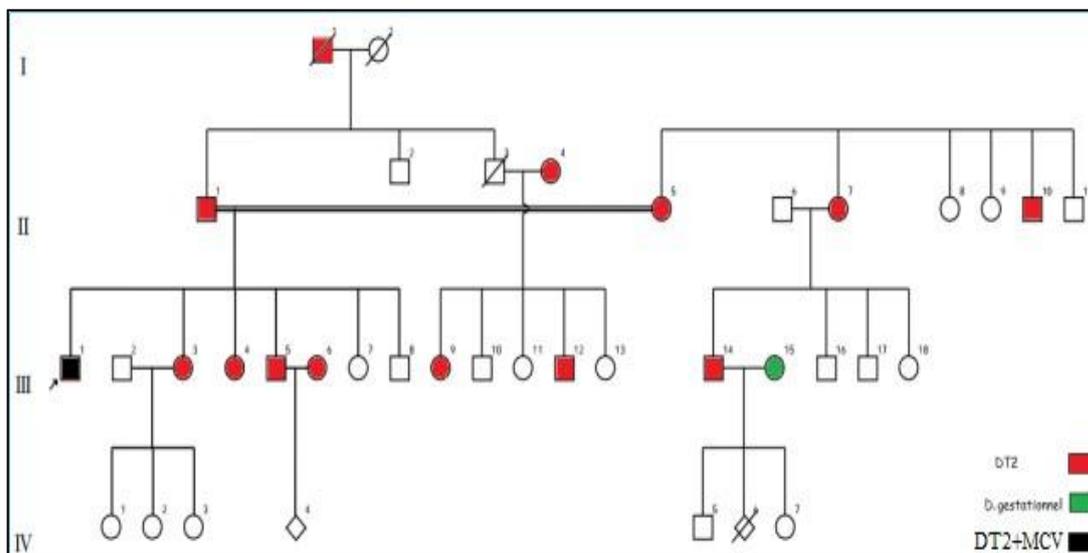


Figure 51: L'arbre généalogique du patient P3.

A partir de l'arbre ci-dessus on constate que :

Chapitre III : Résultats

- ✚ L'individu III1 (47ans) est un homme atteint de diabète type 2 qui a une MCV, son DT2 été diagnostiquée à l'âge 43 ans.
- ✚ Les apparentés du premier degré du malade : son père(II 1) et sa mère (II 5) ses deux sœurs (III3, III4) aussi que son frère (III5) sont atteints au DT2.
- ✚ Les apparentés du deuxième degré : Son oncle maternel (II10) et sa tante maternelle (II7) sont des diabétiques de type 2 ainsi était son décès grand-père paternel (II1)
- ✚ Les apparentés du troisième degré : son neveux (III 14) est un diabétique type 2.
- ✚ Après l'analyse de ce pédigrée, on peut dire que le DT2 est héréditaire dans cette famille. Avec une transmission autosomique dominante

10.1.4. L'arbre généalogique de patient P4

Tableau 41: Information générale du patient P4.

Code du patient	Age	Sexe	L'ancienneté du diabète type 2
P4	61 ans	Femme	7 ans

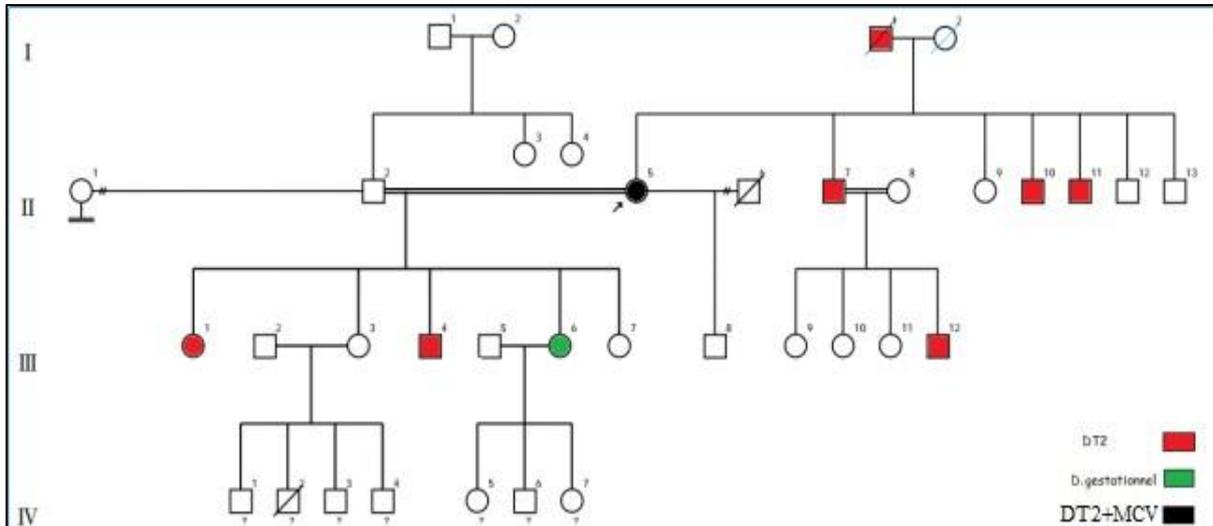


Figure 52: L'arbre généalogique du patient P4.

A partir de l'arbre ci-dessus on constate que :

- ✚ L'individu II 5 (61ans) est une femme atteinte au diabète type 2 qui avait une MCV, son DT2 été diagnostiquée à l'âge 54 ans.

Chapitre III : Résultats

- ✚ Les apparentés du premier degré du malade : Son père(I3) ses frères (II7, II10, II11), sa fille (III1), aussi que son fils (III4) sont des diabétiques de type 2 alors que sa fille (III6) est atteinte au diabète gestationnel.
- ✚ Les apparentés du troisième degré du malade : son neveu (III12) est un diabétique de type 2.
- ✚ Le DT2 n'est pas présente dans la famille de son mari.
- ✚ Après l'analyse de ce pédigrée, on peut dire que le DT2 est héréditaire dans cette famille. Avec une transmission autosomique dominante.

10.1.5. L'arbre généalogique de patient P5

Tableau 42: Information générale du patient P5.

Code du patient	Age	Sexe	L'ancienneté du diabète type 2
P5	62 ans	Femme	19 ans

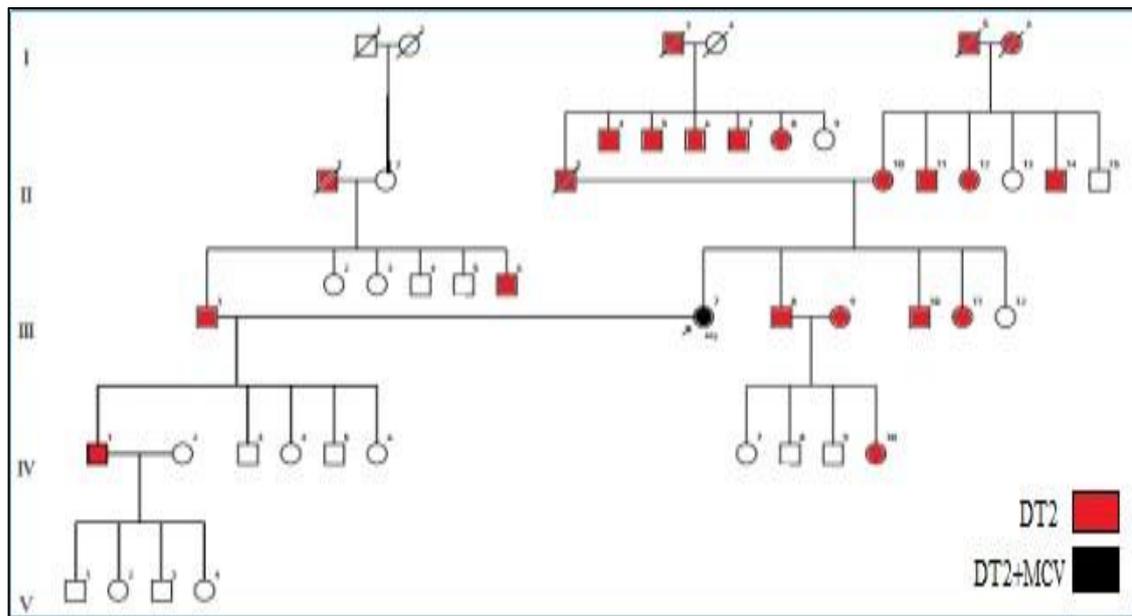


Figure 53: L'arbre généalogique du patient P5.

A partir de l'arbre ci-dessus on constate que :

- ✚ L'individu II7 (62ans) est une femme atteinte au diabète type 2 qui a une MCV, son DT2 été diagnostiquée à l'âge 43ans.

Chapitre III : Résultats

- ✚ Les apparentés du premier degré du malade : son père(II3) sa mère(II10) ses deux frères (III8, III10) sa sœur(III11) et son fils(IV1) sont atteints au DT2.
- ✚ Les apparentés du deuxième degré du malade : sa grand-père paternel (I3) ses grand parents maternel (I5, I6) ses oncles et tante paternel (II4, II5, II6,II7, II8) et ses oncles et tante maternel (III1, II12, II14) sont des diabétiques de type 2 .
- ✚ Les apparentés du troisième degré du malade : sa nièce (IV10)
- ✚ Le DT2 est présente dans la famille de son marie.
- ✚ Après l'analyse de ce pédigrée, on peut dire que le DT2 est héréditaire dans cette

Chapitre IV :
Discussion

IV. discussion

1. Répartition selon la région (milieu rural et urbain)

Dans cette étude, il existe une disparité géographique très importante dans 15 différentes communes de la wilaya de Tébessa en ce qui concerne le DT2, il apparaît clairement en considérant Tébessa comme valeur de référence, qu'un individu habitant dans la commune de Tébessa (milieu urbain) a plus de chance d'avoir le DT2 35% comparé à un individu habitant dans les autres communes.

Selon (Vallée M et al, 2008) ^[235] l'étude menée à Ouagadougou révèle une situation inquiétante. Une étude hospitalière à Ouagadougou en 2010 sur un échantillon de 821 patients, rapportait une prévalence de 5,8%.

Cette forte prévalence a été observée dans plusieurs pays Africains en situation de transition épidémiologique. Kimbaly à Brazzaville (Kimbally KG et al, 2004) ^[236], Yahia en Algérie (Zabsonré P et al, 2009) ^[237] et Kane au Sénégal (Kane A et al, 2011) ^[238] trouvaient respectivement 6,8%, 7% et 10,5% en milieu urbain.

Une grande variabilité existe avec les données de certaines études où des prévalences plus importantes ont été rapportées. (Longo-Mbenza, 2008)^[239] à Kinshasa trouvait une prévalence de 16% en milieu urbain, (Zaoui, 2007) ^[240] à Tlemcen en Algérie, 15,3% en milieu urbain et 12,9% en milieu rural, (Baldé, 2006) ^[241] en Guinée 15% en milieu urbain et 3% en milieu rural tandis qu'elle était de 19,5% à l'île Maurice chez les sujets d'âge moyen.

2. Aspects sociodémographiques

2.1. Age

Les résultats de notre enquête montrent que la plupart des personnes affectés par le DT2 soit héréditaire ou acquis ont contracté la maladie à l'âge de 50 ans à 60ans, avec une faible proportion était atteinte par la maladie à un âge inférieur à 38ans.

(Malek.R, 2001)^[242] montre que la tranche d'âge la plus touchée est celle des 55-59 ans, avec une prévalence de 16,8 %.

(Detournay. B et al, 1998) ^[243] ont trouvés que l'âge moyen des patients atteints de diabète de type 2 (diagnostiqué) se situe entre 60 et 65 ans et dans ces différentes enquêtes transversales le début de la maladie est estimé remonter en moyenne à 10 ans. La fréquence de cette forme de diabète augmente rapidement à partir de 45 ans et culmine entre 55 et 75 ans. 43 % des patients sont âgés de plus de 65 ans.

(**Doucet et al, 2009**)^[244] ont dit que la prévalence du DT2 chez les personnes âgées s'accroît: un patient diabétique sur deux a 65 ans ou plus.

(**Stengel et a, 2003**)^[245] qui ont montré que l'âge avancé représente un facteur favorisant l'apparition du DT2.

Il existe une différence non significative entre l'âge d'apparition de la maladie chez les diabétiques, avec un ($P < 0.05$).

Aussi (**Bonaldi et al, 2006 ; Malek et al, 2001**)^[246] ont montré que le DT2 touche plus fréquemment les personnes âgées. La comparaison des différentes tranches d'âge ne montre pas de différence statistiquement significative de la prévalence du diabète. Par contre elle augmente significativement avec l'âge [test de tendance significatif ($p < 0,001$)].

2.2. Sexe

Selon les résultats obtenus dans cette étude on a comparé entre les patients diabétiques et les témoins selon le sexe . Le pourcentage des femmes atteintes du DT2 est estimé de 53% alors que le pourcentage des hommes est seulement 47% .

Selon (**Manoudi et al, 2012**)^[247] chez les patients marocains (85,6 %) sont des femmes. Ce constat est expliqué par la prédominance féminine dans notre échantillon (57,5 %). Le sexe féminin est l'un de ces facteurs largement étudié mais dont le rôle semble discutable d'après les auteurs. En effet, il existe une l'association entre le DT2 et le sexe.

(**Andrade F, 2009**)^[248] a mené une étude en 2000 dans sept grandes villes a retrouvé, à Bridgetown (La Barbade) et à Montevideo (Uruguay), une prévalence de diabète plus élevée chez les femmes que chez les hommes, respectivement de 23,6 % vs 18,7 % et de 14,5 % vs 12,4%. À La Havane (Cuba), la différence était plus significative, 20 %chez les femmes vs 7,3 % chez les hommes. La prédominance est reste significativement féminine.

Selon (**Pouwer et al, 2001**)^[249] il semblait être lié de manière significative au sexe des patients diabétiques.

Le sexe féminin représentait 62,9%. Cette prédominance féminine concorde avec le RGPH-2009 qui a trouvé 50,4% des femmes (**RGPH-2009**)^[250].

2.3. Statut marital:

Selon les résultats obtenus dans cette étude on a comparé entre les patients diabétiques et les témoins selon le statut marital . Les patients atteintes du DT2 est estimé de 60% mariée et 25% veuf(ve) et 11% célibataires alors que le pourcentage des sujet sain test estimé de 52% mariée et 12% veuf(ve) et 11% célibataires est 29% .

Selon (Hallab.A et al, 2012)^[251] une étude, réalisée sur la population marocains sur les caractéristiques socio-économiques des patients DT2, 68 % étaient mariés et 24 % célibataires. 52% de ces DT2 n'avaient aucune scolarité, environ 10 % avaient étudié à l'université et 38 % avaient atteint un niveau primaire ou secondaire, ou le lycée. 66% des sujets étaient de bas niveau socio-économique et 34 % de niveau moyen. 26% bénéficiaient d'une couverture mutualiste. Alors que selon notre étude 42.6% des sujets diabétiques sont veufs, 34,20% des diabétiques mariés et seulement 15,90% des DT2 sont célibataires, l'explication tenant toujours par le changement de mode de vie et aussi par la surcharge de la responsabilité familiale, dépressions ou stress, vieillissement, cette liaison est significative.

Selon (Calixte et Hebane, 2016)^[252] Les veufs sont pour la plupart des sujets âgés, ils vivent en solitude, ils sont stressés, anxieux et tristes. Les sources de stress peuvent être externes tel que le manque de reconnaissance. Tous ces facteurs ainsi que les stress familiaux augmentent le risque de coronaropathies

Selon (Guize et al., 2008)^[253], les sujets en situation de précarité pâtissent d'une incidence accrue du diabète avec complication CCV. Des scores de stress-anxiété et de dépression, le risque (Odds ratio) d'être diabétique chez les sujets en situation de précarité est de 3,5 chez les hommes et 2,2 chez les femmes. .

3. Aspects cliniques

3.1. IMC et son relation avec l'obésité et la taille et le poids:

Nous avons trouvé une augmentation hautement significative de DT2 chez les patients présentant un surpoids. Selon nos résultats Il n y a pas une différence significative entre l'IMC des diabétiques de type 2, avec un ($P > 0.05$). Ce qui signifie que l'augmentation du de l'IMC favorise l'apparition de la maladie même sans l'intervention de l'hérédité.

(Hallab.A et al, 2012) ^[254] le DT2 est largement prédominant dans toutes les séries issues d'Afrique subsaharienne. Ce diabète de type 2 peut être associé ou non à un excès de poids. Dans sa forme la plus répandue, il est associé à une surcharge pondérale caractérisée par l'augmentation de l'index de masse corporelle ($IMC > 25 \text{kg/m}^2$), l'élévation du périmètre abdominal et l'ensemble des éléments caractérisant le syndrome métabolique.

Dans notre cas d'étude la répartition de DT2 est aussi associée directement à l'élévation de l'IMC. Le taux le plus élevé 44 % représente le surpoids, 32 % pour la corpulence normale, 12 % pour l'obésité et 11 % pour les maigreurs.

Selon (Fagot-Campagna.A et al, 2007) ^[255] il y a une corrélation positive entre la fréquence de DT2 et IMC avec un $p=10^{-3}$. Ses résultats sont cohérents avec les résultats de l'étude ENTRED à partir des données déclarées par les patients, 39 % des diabétiques avaient un IMC compris entre 25 et 29 kg/m² et 41 % avaient un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m² ; la part des diabétiques en surpoids ou obèses a augmenté entre les études ENTRED 2001 et 2007.

Selon (Qiang et al., 2014) ^[256] l'obésité soit associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires et mortalité toutes causes confondues, des études récentes ont montré que les patients obèses avec CVD survivent plus longtemps que leurs homologues de poids normal avec CVD. Cette phénomène a été appelé le paradoxe de l'obésité, qui a conduit à la confusion.

3.2. HTA:

Au cours de notre étude on considère la tension artérielle en tant qu'un paramètres très importants chez les patients ayant un DT2, parce qu'elle a une forte association avec le syndrome métabolique qui est capable d'augmenter le risque cardiovasculaire chez les malades. Dans le but de comprendre la physiopathologie du DT2, l'hypertension artérielle (HTA) est l'une des principales complications qu'elle peut survenir aux différents grades de DT2. Nous avons trouvé par la comparaison de (HTA) montre que la différence est significative entre les deux groupes du DT2 et témoin, avec ($P < 0.05$).

(Lokrou.A, 2010) ^[257] a trouvé que l'hypertension artérielle l'une des complications souvent associées au DT2. Ainsi, le contrôle tensionnel est un des objectifs majeurs dans le suivi des patients diabétiques.

D'après l'étude de (Chami. M.A et al, 2015) ^[258] 33,50% des diabétiques ayant une hypertension artérielle (HTA) avec une différence significative ($p < 0,05$), L'hypertension artérielle était le facteur de risque cardiovasculaire le plus fréquemment associé au DT 2 (78,0 % des cas).

(Diallo. MM, 2010) ^[259] a dit que la prévalence de l'hypertension artérielle était de 76,82 % chez les patients ayant un DT2, avec un niveau moyen de pression artérielle pour l'ensemble de la population de $152,89 \pm 25,32$ (110-235) mmHg pour la systolique et $90,01 \pm 12,48$ (60-130) mmHg pour la diastolique.

4. Les complications liées aux DT2

4.1. Cardiopathie

4.1.1. Infarctus de myocarde

Dans notre étude la prévalence des patient ayant une infarctus de myocarde est estimé de 56 % des personnes atteint du DT2 qui souffrent de cette cardiopathie, un pourcentage élevé a été remarqué chez les diabétiques par rapport au groupe témoin (100% saints). Ces résultats sont

inférieurs à celle des résultats montrés par **(Paquot et Scheen, 2003)**^[260] (trouve 80% de ces patients ont la cardiopathie).

Les résultats d'une enquête prospective réalisée par **(Berrouiguet et al, 2009)**^[261] ayant pour but d'identifier les risques cardiovasculaires liés au diabète indiquent une prévalence de 36,2% avec une différence significative entre les deux groupe ($p = 0,001$).

Selon **(Jacoby RM et al, 1992)**^[262] et **(Barret-connor E et al, 1985)**^[263] le risque d'IDM (infarctus de myocarde) est nettement augmenté chez les diabétiques par rapport aux non-diabétiques et explique environ 30 % de décès dans cette population.

Selon **(Turner RC et al, 1998)**^[264] chez le diabétique, l'association de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires a été décrite. En effet la dyslipidémie, l'hypertension artérielle et l'obésité sont fréquentes chez le diabétique.

Selon **(Richman PB et al, 1999)**^[265] la clinique de l'IDM chez le diabétique n'est pas différente de celle du sujet non diabétique.

Selon **(Ôunpuu S et al,2001)**^[266] dans l'étude INTERHEART, le diabète était l'un des trois facteurs de risque particulièrement associés à l'infarctus du myocarde prématuré (âge inférieur à 60 ans) chez les patients natifs d'Asie du Sud, les 2 autres facteurs étant un rapport taille / hanche élevé et une dyslipidémie.

4.1.2. maladie coronarienne

Dans notre étude la prévalence des patient ayant une infarctus de myocarde est estimé de 33 % des personnes atteint du DT2 qui souffrent de cette cardiopathie, par rapport au groupe témoin (100% saints).

(Bauduceau et al, 2011)^[267] disent que la fréquence des complications cardiovasculaires a augmenté, passant de 47 % à l'inclusion à 67 %pendant les 5 dernières années. Parmi celles-ci, les plus fréquentes étaient l'atteinte coronarienne (passant de 31 à 41 %), et l'atteinte vasculaire cérébrale (passant de 15 à 26 %). L'insuffisance cardiaque, même si elle était assez rare en chiffre absolu, a vu sa fréquence doublée durant le suivi (passant de 9 à 20 %).

Selon **(Stamler J et al, 1993)**^[268] Le diabète constitue un déterminant de la sévérité de la maladie coronaire et potentialise les autres facteurs de risque cardiovasculaires.

Selon **(Rodier M, 2001)**^[269] la gravité du pronostic est attribuée en premier plan aux caractères extensif, diffus et distal des lésions coronaires auxquels s'ajoutent des anomalies de la coagulation et une dysfonction endothéliale, et par conséquent une fréquence élevée de récurrence l'IDM chez le coronarien diabétique .

Selon (Fox KAA et al, 2010)^[270] et (Bartnik M, 2004)^[271] La prévalence du diabète se situe entre 15 et 30% selon le risque respectivement faible ou élevé lors de l'admission pour un syndrome coronarien aigu selon le registre international GRACE. Le registre Euro Survey rapporte, quant à lui, un taux de 31% de diabétiques.

Selon (Granger CB et al, 1993)^[272] dans l'essai TAMI, par rapport aux non diabétiques, les patients diabétiques significativement plus avaient élevée une de incidence maladie pluritrunculaire (66 contre 46 %) et un plus grand nombre de vaisseaux malades (57). L'incidence de l'atteinte pluri trunculaire a été rapportée chez 45,3% des diabétiques contre 32,4% pour les nondiabétiques, dans l'essai GUSTO-IIb (Mcguire DK et al, 2000)^[273]. Dans une analyse post-hoc de plusieurs essais TIMI, ces proportions étaient même plus élevées avec 56,5% des diabétiques (vs 45,4%) dans le sous-groupe SCA ST+ (Hasdai D et al, 2000)^[274] et (Donahoe SM et al, 2007)^[275].

(Diyane et al,2013)^[276] au Maroc dans une étude sur une population de sujets âgés diabétiques rapportaient une coronaropathie chez 29% des patients. Ce résultat semble proche des données de (Diédhiou et al,2017)^[277].

(Bringer J et al,2009)^[278] rapportaient une coronaropathie dans 32,8%. en France ont trouvé des fréquences moindres de 12,7%.

4.2. rétinopathie

Le DT2 est responsable de micro angiopathiesy compris l'œil. Cette micro angiopathie appelée aussi la rétinopathie « qui est due à une lésion des petits de la rétine » responsable de mal vision ou perte de vue d'un ou des deux yeux.

(Rodriguez, 2008)^[279] a dit que la rétinopathie diabétique (atteinte de la rétine de l'œil). Elle est souvent asymptomatique jusqu'à l'apparition des complications. Son incidence et sa gravité augmente progressivement avec la durée de DT2, elle est également plus grave si le diabète et mal maîtrisé. La rétinopathie diabétique est associée autant au DT2 (80%).

Selon nos résultats 30 % des patients ayant un DT2 ont évoluent une rétinopathie au cours de leur diabète.

(Gain et Thuret, 2003)^[280] a trouvé qu'environ 30% des diabétiques sont porteurs d'une rétinopathie, dans le DT 2, 20 % des diabétiques de type 2 ont une RD dès la découverte de leur diabète. Après 15 ans d'évolution, 60% d'entre eux ont une rétinopathie diabétique. Le risque à longs terme des diabétiques de type 2 est moins celui d'une rétinopathie proliférante que celui d'un œdème maculaire.

Nos résultats concernant la rétinopathie est estimé de 30 % donc ils sont inférieurs à celle de **(Monabeka et al, 1998)** ^[281] (avec prévalence de 37.73%) et supérieurs de **(Lengani et al, 1996)** ^[282] (avec une prévalence de 20,57%).

La rétinopathie semble être un facteur de risque lié à la survenue des CCV.

L'étude de **(Debressy, 2013)** ^[283] a montré que la progression de la rétinopathie pouvait être corrélée au risque d'événements cardio-cérébro-vasculaires : comparé à celui de sujets diabétiques sans rétinopathie, le risque passe de 1,49 à 2,35 en cas de rétinopathie sévère.

Selon **(Diédhiou et al,2017)** ^[284] la prévalence de la rétinopathie dans notre population d'étude à 25,13% reste sous-estimée. Dans l'évaluation d'une activité de diabétologie par le médecin généraliste, Diédhiou et coll.

4.3. pieds diabétiques

Un taux de 28 % des cas ayant un DT2 présente un pied diabétique qui est similaire au résultat de **(Azgaou, 2013)** ^[285] une étude descriptive longitudinale prospective, incluant 18 patients présentant des lésions du pied a montré que la complication coronaropathique est présente avec un pourcentage de 29,57 % chez les cas .

Le pourcentage du pied diabétique dans les groupes du DT2 est compatible avec celui d'une étude réalisée par **(Tchakonté et al, 2005)** ^[286]. Nos résultats concernant le pied diabétique sont inférieurs à celui de l'étude de **(Varroud, 2005)** ^[287] qui montre que 48 % des sujets diabétiques ont cette complication. Sont inférieur aussi à celui de l'étude de **(Monabeka et Kibangou, 2001)** ^[288] qui ont trouvé que le pied diabétique a été observé dans 86.2% des cas diabétiques de type 2 et inférieur du même aux résultats de **(Krziesinski,J-M. 2005)** ^[289], (25 à 35 %) des diabétiques ayant un DT2.

Selon **(Belhadj et al,2010)** ^[290] l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs a été noté en Algérie 8,5% alors qu'en France, une prévalence de 5,9% est rapportée par **(Bringer J et al,2009)** ^[291]. Ce marqueur est connu pour être un puissant facteur d'ulcère du pied **(Diédhiou D et al,2012)** ^[292].

4.4. néphropathie

On a trouvé que 21% des patients présentent une néphropathie (insuffisance rénale de différents stades, greffe rénal et/ou dialyse), ce pourcentage inclut dans l'étude de **(Wens et al, 2007)** ^[293] voit que le DT 2 est la première cause d'insuffisance rénale terminale en Europe (12 à 30 %) ; aux États-Unis, il représente plus de 50 % cas. Cette proportion de patients diabétiques dans les centres de dialyse va en croissant, du fait de l'augmentation de la prévalence du DT 2 et de

l'espérance de vie prolongée des diabétiques, grâce à une meilleure prévention cardiovasculaire primaire et secondaire.

Selon **(Charles et al,2008)^[294]** rapportaient 32% d'atteinte rénale à l'Hôpital Principal de Dakar. Cette fréquence, augmentant avec la durée d'évolution du diabète, est d'autant plus grande que l'équilibre glycémique et tensionnel est mauvais.

La néphropathie diabétique survient inexorablement dans environ un tiers des cas de diabète sucré, et constitue à son tour un facteur d'accroissement du risque cardiovasculaire **(Charles et al,2008)^[294]**.

Une étude rétrospective comparative de **(Errajaji et al., 2009)^[295]** entre deux groupes diabétiques : 53 patients ayant une néphropathie diabétique contre 60 diabétiques montre que 35% des patients du groupe néphropathie avait une cardiopathie ischémique contre 15 % dans le groupe témoin ($p < 0,01$).

Selon **(Ouhoumane, 2010)^[296]**, la néphropathie est 10 à 13 fois plus fréquente chez les personnes diabétiques que chez les non diabétiques.

(Kei Fukami, 2018)^[297] dit que les diabétiques de type 2 représentent trois quarts des diabétiques dialysés. Pour des raisons essentiellement génétiques, tous les diabétiques ne sont pas concernés.

(Halimi et al, 2005)^[298] la présence d'un DT2 multiplie le risque de la néphropathie par 10 par rapport aux sujets sains.

4.5. La déshydratation de la peau

En ce qui concerne la déshydratation de la peau, la proportion des diabétiques qui ont une déshydratation de la peau a estimé de 50%.

Selon **(F. Jeu, 2012)^[299]** de nombreux diabétiques ont une peau à tendance sèche. Il est donc très important qu'ils prennent soin de leur peau.

(Tremblay Louise, 2014)^[300] a dit que plusieurs personnes diabétiques éprouvent des problèmes d'assèchement de la peau. Ce problème est plus fréquent chez les personnes dont le DT2 mal contrôlé, parce qu'en hyperglycémie, le corps « soutire l'eau », faisant uriner davantage. La peau se déshydrate et devient sèche.

La peau peut également être plus sèche en raison d'une insuffisance circulatoire ou d'une atteinte du système nerveux pouvant entraîner une diminution des glandes responsables de la transpiration.

Enfin, d'autres facteurs, non spécifiques à la personne diabétique, tels l'exposition au soleil et l'utilisation de produits irritants ou parfumés peuvent contribuer à l'assèchement de la peau.

(Malmenäs M, et al, 2013)^[301] voit que le DT2 peut causer des changements dans les petits vaisseaux sanguins ce qui peut engendrer des problèmes de peau : c'est la dermopathie diabétique.

(Bouchard JR et al, 2013)^[301] une autre maladie qui peut être causée par des changements dans les vaisseaux sanguins est la nécrose lipoïdique des diabétiques. Cette affection provoque des taches similaires à la dermopathie diabétique, mais elles sont moins nombreuses, plus grandes et plus profondes. La couleur de la peau est souvent jaune et cireuse et les taches sont entourées d'un contour violet.

5. Traitement

Pour le traitement utilisé, notre étude montre que le pourcentage le plus élevée dans le groupes du diabète type 2 concerne l'insuline 45% .

Selon (Peyrotet al, 2013)^[302] a dit dans son étude portant sur 500 patients ayant un DT2 ont mis en évidence que (77 %) d'entre eux rapportent une omission intentionnelle de l'injection d'insuline. le fait qu'il s'agisse d'un DT2, un mauvais suivi des mesures hygiéno-diététiques, et des inconvénients liés à l'insuline (douleurs, gêne dans la vie courante, sport...) et, très significativement, le nombre d'injections à réaliser quotidiennement, donc la complexité du schéma insulinique.

Concernant la prise des ADO 38% pour le groupe du DT2.

L'étude de (Balkrishnan R et al, 2012)^[303] a évaluée l'effet de l'observance aux traitements des antidiabétiques oraux sur le recours au système de soins et son impact économique. Cette étude, menée aux États-Unis, a suivi une cohorte de 775 patients DT2 âgés de plus de 65 ans recrutés de façon continue pendant 1 à 5 ans. Cette étude a menée à un taux de 75 % des patients ayant un DT2 qui utilisent plus ou moins les ADO.

Le pourcentage le plus faible observé chez un nombre restreint des patients qui utilisent à la fois des ADO et l'insuline régulier estimé de 17% pour le groupe du DT2.

Selon (HirschIB, 2016)^[304] des recours aux associations fixes d'antidiabétiques implique de tenir compte des besoins médicamenteux propres à chaque patient DT2 et de l'évolution de

ces besoins. Le recours à une bithérapie (ADO et insuline) permet à la fois de cibler plusieurs mécanismes pathogéniques du DT2, accroissant l'efficacité thérapeutique par rapport à une monothérapie poussée à des doses élevées, évitant ainsi l'escalade des posologies de certaines monothérapies et leurs effets indésirables liés aux doses.

Selon notre étude on a remarqué que l'utilisation des différents modes soit d'utilisation des ADO et l'insuline on a trouvé que cette utilisation peut provoquées les maladies cardiovasculaires.

Selon **(Roussel et al., 2008)**^[305] trouve que l'analyse de patients diabétiques traités aux suites d'un infarctus du myocarde montrait que l'insulinothérapie doublait le risque de décès.

Une étude a été menée par **(Pressl-wenger et al, 2016)**^[306], chez 12 537 participants à haut risque cardiovasculaire avec diabète de type 2 et a comparé l'insuline glargine à une prise en charge standard. Il n'y a eu aucune différence sur la mortalité d'origine cardiovasculaire entre la glargine et les autres traitements. A noter que l'insuline glargine est donc considérée comme neutres sur le plan cardiovasculaire.

6. Habitudes de vie

6.1. Activité physique

D'après nos résultats, la majoritaire groupe saint (92%) pratique de l'activité physique par rapport au personnes diabétiques (65%).

Selon **(Helmrich et al., 1991)**^[307] l'activité physique protège de la survenue du diabète de type 2. Des études ont mis en évidence, que pour chaque augmentation de 500 Kcal de dépenses énergétiques par semaine, Il y'a une diminution de 10% de risque de diabète de type 2 .

Selon **(Sachon et al., en 2010)**^[308], l'importance de l'activité physique est essentielle dans le traitement du diabète non insulino dépendant. En effet, le tissu musculaire est quantitativement le tissu le plus important pour le métabolisme des glucides, l'activité physique, augmente également la masse musculaire, en particulier le pourcentage des fibres musculaires au métabolisme gluco-oxydatif insulinosensibles (fibres oxydatives de type I) et donc la capacité totale à utiliser le glucose.

(Ghroubi Set al, 2009)^[309] la pratique d'une activité physique était faible chez 82,6 % des participants. Cette faible pratique pourrait s'expliquer par des facteurs socioculturels : la majorité (70,0 %) des participants étaient des femmes relativement âgées et sans profession.

(Rochereau B, 2009)^[310] a dit qu'il est possible d'ajouter la méconnaissance de l'effet bénéfique de l'activité physique dans la prise en charge du diabète et de l'obésité, **(Baillot A et**

al . , 2009)^[311], ainsi que le temps moyen passé devant la télévision (180 ± 19 min/jour) et sur internet (30 ± 9 min/jour). De plus, 44 % des patients déclaraient faire une sieste de plus de 20 min par jour

Selon (Hallab.Aet al, 2012)^[312] une autre étude a estimé que 68,40% des diabétiques pratiquent la marche par une durée de moins de 30minutes/jour (24,60% des DT2 obèses pratiquent la marche par une durée <30 minutes vs14, 90 % des DT2 normo-pondéraux).

6.2. Régime alimentaire

Notre enquête démontre que la majorité de nos patients, soit (47%) suivent le régime alimentaire prescrit par le médecin par rapport au groupe saint (38%). Selon nos résultats sur le régime alimentaire, il ressort que la majorité des patients ne suivent pas un régime alimentaire régulier. Par conséquent, ces résultats indiquent que la mauvaise nutrition est l'un des facteurs contribuant aux maladies cardiovasculaires, et l'une des observations concerne spécifiquement un déséquilibre des taux de graisse corporelle dans la population étudiée.

D'autre part (Bray, GA et al,2004)^[313] et (Schulze, MB et al,2004)^[314] ont montré, dans leurs études, que la consommation de sucres simples, notamment dans les boissons sucrées, est associée à un risque élevé d'obésité et de diabète de type II, qui sont des facteurs de risque majeurs pour les maladies cardiovasculaires. De plus, les études menées par (Faeh, D. et al,2005)^[315] et (Dickinson, S. et al,2005)^[316] ont révélé que les charges élevées de sucre peuvent également favoriser un profil sanguin proathérogénique en induisant une augmentation des triglycérides et une diminution du HDL-cholestérol.

Selon (Paccaud, F. et al,2005)^[317], même de légères modifications alimentaires au sein de la population peuvent avoir des répercussions significatives sur la prévalence et la sévérité des maladies cardiovasculaires. D'autre part, il est bien établi que les risques cardiovasculaires sont étroitement liés à l'alimentation. De plus, les travaux de (Gordon, T.1988)^[318], démontrent que la médecine établit un lien entre l'alimentation et le développement des MCV, ce qui fait de la modification alimentaire une composante essentielle des stratégies de gestion de ces affections.

L'étude de (Mimouni-Zerguini, en 2008)^[319], révèle que le régime alimentaire et une bonne hygiène de vie joue un rôle essentiel dans le contrôle du diabète de type 2. En effet, un régime alimentaire bien équilibré permet de diminuer l'insulino-résistance en réduisant la surcharge pondérale. Généralement, les régimes diététiques sont personnalisés et varient avec

le poids d'autres variantes du diabétique. Le régime alimentaire doit contenir des graisses, des protéines et des glucides, le sucre peut également être ajouté au régime à condition qu'il se combine avec une bonne activité physique quotidienne afin d'atteindre l'objectif du traitement et d'équilibrer la glycémie afin de prévenir au mieux les complications associées au diabète de type 2.

6.3. le tabagisme

Nos résultats ont montré que il y a (31%) des diabétique qui ne consomme pas le tabac et (29%) passivement .

Selon (Carlsson S et al,2019)^[320] et (Carlsson S et al,2017)^[321] et (Östenson CG et al,2012)^[322] certaines données suggèrent que l'usage intensif ou la forte consommation de tabac sans fumée augmente le risque de développer un diabète de type 2.

Ces données réalisé par (Patel P et al, 2019)^[323] et (Mushtaq N et al, 2019)^[324] confirment que la consommation de tabac sans fumée entraîne une dépendance à la nicotine et que la nicotine contenue dans le tabac sans fumée contribue à l'apparition du diabète de type 2 et des affections connexes.

Selon (Cambou JP,2007)^[325] la prévalence des diabétiques tabagiques y était de 10%. Les séries européennes retrouvaient une prévalence entre 15% et 19%.

Dans l'étude DiabCare de (Mbaye M N et al,2011)^[326] Sénégal un taux de tabagisme était retrouvé dans 5,3%.

7. Bilan biochimique

7.1. Bilan glucidique

Nous avons essayé de soulever la voile sur les paramètres biochimiques glucidiques, tels que la glycémie à jeun et l'hémoglobine glyquée, chez les diabétiques et les témoins. Nous avons montré que les diabétiques de notre population enquêtée possèdent des pourcentages élevés de la glycémie à jeun et l'hémoglobine glyquée.

Concernant la glycémie à jeun il y a une différence significative entre la glycémie à jeun du groupe diabétique et les témoins, avec un ($P < 0,05$).

On a trouvé qu'il existe une différence significative entre l'HbA1c des deux groupe diabétiques et témoins, avec un ($p < 0,05$).

Selon les données déclarées par (Houti.Let al, 2016)^[327] il existe toujours une différence significative concernant la glycémie à jeun chez les patients diabétiques qui n'ayant pas des antécédents familiaux et ceux ayant déjà une histoire familiale de la maladie.

Selon la recherche réalisé par **(Nuria-Alcubierre et al, 2016)** ^[328] la glycémie à jeun (60%) et hémoglobine glyquée (56,84%) sont plus élevés avec un ($p < 0,001$) chez les diabétiques en comparaison avec les personnes saines.

Selon **(Bouزيد et al, 2012)** ^[329] la fréquence de l'IMS augmente significativement avec le taux de l'HbA1c. En effet, une IMS est notée chez un diabétique sur trois ayant un mauvais équilibre glycémique ($HbA1c \geq 8\%$) vs 3 % chez ceux dont l'HbA1c est inférieur ou égal à 7 % avec $p = 0,01$.

(Girard St, 2009) ^[330] à réaliser une étude sur 5 102 avec DT2, suivi 8 ans. Ces auteurs ont noté une diminution de 0,9 % d'HbA1c entraînant une diminution du nombre d'IDM de 16 % ($p = 0,052$). L'étude a également permis de suivre 3 277 patients pendant 9 ans et a montré une réduction d'HbA1c équivalente à une diminution de 15 % des IDM ($p = 0,01$).

7.2. Bilan lipidique

En ce qui concerne la variation des paramètres lipidiques il y a une différence significative entre les témoins et les patients diabétiques, avec un ($p < 0,05$), par contre. Nos résultats sont en accord avec l'étude menée par **(Chami. M-A et al, 2015)**, ^[331] où ils ont montré que le cholestérol total était supérieur à 2 g/l dans 24,8 % des cas chez les diabétiques avec un taux plus élevé estimé de 34 % par rapport au sujets sains.

Selon **(Mbaye et al, 2011)** ^[332] qui ont constaté une hypercholestérolémie totale chez 36,3 % des cas diabétique avec complication CV.

En fin pour le tri-glycérade nous n'avons pu montrer une différence significative entre le tri-glycérade des deux groupes des diabétiques et les témoins, avec un ($P < 0,05$).

Nos résultats concernant la moyenne de triglycérides chez les diabétiques sont confirmés par **(Slama- Chaudhry A, 2013)** ^[333] qui a trouvé que la moyenne du taux de triglycérides était de $1,35 \pm 0,86$ g/l. Le nombre de patients ayant des triglycérides $> 1,5$ g/l était 25 % des cas 2 fois plus que chez les personnes non diabétiques.

Selon **(Benabdelaziz A et al, 2007)** ^[334] chez les patients diabétiques de type 2, la substitution de glucides au profit de lipides mono insaturés pouvait abaisser la glycémie postprandiale et le niveau des triglycérides plasmatiques, améliorer la sensibilité à l'insuline, réduire la graisse viscérale.

Une étude prospective parisienne de **(Hanaire, 2005)** ^[335] a montré que l'élévation des triglycérides était un facteur de risque indépendant de la maladie coronarienne dans le DT2.

Selon nos résultats il y a une différence significative entre HDL des deux groupes (diabétique, témoin), avec un $P < 0,05$.

(Nuria-Alcubierreet *al* 2016)^[336] a dit que La moyenne du taux de HDL-C était de 0,46 ± 0,12 g/l ; 31 patients avaient un HDL-C < 0,40 g/l, soit 29,5 % des cas.

De même, (Oulahian *et al*, 2011)^[337] ont confirmé que le diabète s'accompagne d'une incidence élevée d'anomalies des lipoprotéines. Leur participation au développement accéléré de l'athérosclérose, ils ont réalisé une étude prospective intéressant 120 patients diabétiques de type 2, une hypoHDLémie est retrouvée dans 45 % des cas (HDL moyen de 0,32 g/l).

(Hanaire, 2005)^[338] a constaté que le diabète de type 2 s'accompagne fréquemment de concentrations basses de HDL-cholestérol et d'une élévation des triglycérides (augmentation de la synthèse des V LDL, et diminution de leur épuration par déficit d'action de la lipoprotéine lipase).

Concernant LDL, les résultats de cette étude montre que une augmentation significative du LDL avec un (P < 0.05), entre le témoin et un diabétique type 2.

(Chami.M-Aet *al*, 2015)^[258] autre étude mentionne que les niveaux du cholestérol et de ses fractions (HDL et LDL cholestérol) ne sont pas similaires dans les deux groupes diabétique et non diabétique.

(Tadmori *et al*, 2015)^[339] ont montré dans une étude rétrospective descriptive concernant 385 diabétiques (126 type 1/259 type 2) pour étudier le profil lipidique et leur risque sur les CCV, que l'hypertriglycémie et l'hypoHDLémie caractérisent le profil lipidique des diabétiques type 2. Cependant, l'hyperLDLémie reste le principal facteur de risque cardiovasculaire avec LDLc > 1 g/L dans 41,31 ± 3,05 % chez type 2 (p = 0,014).

7.3. Bilan rénal

La néphropathie diabétique peut être présente dès le premier diagnostic de DT2 et évolue au cours du temps, elle fait partie des complications de la micro angiopathie, et dont la première manifestation clinique est l'augmentation de la micro albuminurie de 24h, la protéinurie de 24h, la créatinine, la glycosurie et l'acétonurie.

Concernant l'acétonurie et la glycosurie et la micro albuminurie de 24h, la protéinurie de 24h il y a une différence significative entre les deux groupes des (diabétiques, témoins), avec un (P < 0,05), nos résultats sont d'accord a ceux de (Dubois-Laforgue D, 2007).^[340]

Selon (Ritz E, 2011)^[341] ils restent actuellement une option intéressante en cas de protéinurie de 24h non contrôlée en adjonction à une néphropathie diabétique, sous réserve d'un taux protéinurie normal et bien suivi et d'une clairance supérieure à 30 ml/min au moins.

La présence d'acétone témoigne d'une carence grave en insuline. Par manque d'insuline, le glucose ne pénètre plus dans les cellules. L'organisme va utiliser les acides gras du tissu graisseux pour fournir de l'énergie. Une partie des acides gras est transformée en corps

cétoniques, responsables de la cétose puis de l'acidose. Ils sont éliminés dans les urines sous forme d'acétone. **(Marédia, maison régionale du diabète 2016).**^[342]

(Charles et al, 2000)^[343] ont rapporté que parmi 840 personnes diabétiques, 20,5% avaient une protéinurie (suivis pendant 12 ans). Les personnes souffrant de protéinurie avaient un risque significativement plus élevés de mortalité cardiovasculaire (risque relatif = 2,61 avec IC95%= 1,99-3,43).

Une protéinurie supérieure à la norme soit associé à des dommages rénaux, il représente un facteur non traditionnel de CCV tant chez les patients diabétiques que non diabétiques. Sa physio pathogénie n'est pas entièrement élucidée et pourrait correspondre à un marqueur de lésions endothéliales **(Meier et al., 2003)**^[344].

Aussi nos résultat concernant la micro albuminurie de 24h est d'accord avec les résultats de **(Claude Garceau, 2014)** ^[345] qui a dit que l'augmentation de pression sur le « filtre rénal » constitue la toute première manifestation d'insuffisance rénale. Cette hyper filtration peut mener à une fuite anormale de protéines dans l'urine, appelée micro albuminurie (de 30 à 300 mg d'albumine dans l'urine/24h). Au début, la quantité de protéines se révèle minime, mais avec le temps et selon l'ampleur de l'atteinte rénale, la micro albuminurie peut augmenter de façon considérable. Elle peut atteindre jusqu'à 300 mg d'albumine dans l'urine par 24h, ce que l'on appelle la macro-albuminurie.

(Bendriss et al.,2012)^[346] rapportent que l'incidence des événements cardiovasculaires était significativement plus élevée dans le groupe avec microalbuminurie en comparaison avec le groupe sans microalbuminurie. Les facteurs de risque cardiovasculaire non traditionnels étaient plus fréquemment observés chez les sujets ayant un diabète de type 2.

(Ben Ahmed et al.,2014)^[347] ont trouvé une microalbuminurie chez 27,5 % des diabétiques et 6,9 % des témoins (OR = 5,1 ; p = 0,001). Sur un suivi de 4 à 5 ans, le risque relatif de survenue d'un événement cardiovasculaire majeur (après ajustement sur les autres facteurs de risque cardiovasculaire) est de 1,97 (IC95 % = 1,6–2,31) lorsqu'il existe une microalbuminurie.

7.4. FNS

Concernant les paramètres hématologiques (FNS), nous avons trouvé une différence significative entre les valeurs moyennes de GR, HGB,PLT, VPM, PCT, CCMH chez les diabétiques (anémie 38 %) par rapport au groupe témoin, Avec (P < 0.05) quel que soit l'âge ou le sexe. Aussi une différence no significative entre les valeurs des moyennes de GB, VGM,, HCT, TMH chez les diabétiques par rapport au groupe témoin, (P > 0.05). C'est-à-dire que ses caractères évolutifs semblent être liés au diabète type 2.

Selon (Nicola O'Connell, 2003)^[348] a confirmé que l'une des causes de l'anémie chez les personnes atteintes de diabète est la néphropathie. Ces résultats sont en accord avec notre résultat montre que 21% des diabétiques présentent des complications néphropathiques.

Selon (Kehailou.F. Z et al, 2003)^[349] dans notre population de diabétiques, 20,44% présentent une anémie. Il serait prudent de faire une surveillance hématologique régulière, notamment chez les femmes et les insuffisants rénaux, afin de dépister précocement l'anémie et de minimiser les risques de complications cardiaques.

Dans nos résultats les différentes variations des taux des éléments de l'hémogramme chez les diabétiques de type 2 révèlent sans doute l'impact hématologique du DT2, il y a des patients ayant un DT2 souffre d'une anémie plus ou moins sévère selon leurs états diabétique.

(Hosseini et al, 2016)^[350] a montré que les environnements hyperglycémiques chez les diabétiques sont à la base de beaucoup des conséquences dont les altérations de la structure, de la forme et de la fonction des globules rouges. Ceci expliquer par le fait que l'hyperglycémie augmente le niveau de sorbitol dans les globules rouges, ce qui nuit à la pompe Na⁺/K⁺-ATPase, et par conséquent un déséquilibre osmotique s'installe et conduit à la mort cellulaire.

Au cours de notre étude on a trouvé quelques patients thrombopéniques qui souffrent d'une baisse plus ou moins grave de plaquette de sang.

(Hosseini et al, 2014)^[351] les modifications dans la répartition des plaquettes du sang pourraient être associées à la stimulation du développement de la plaque à la physiopathologie de DT2. Toutefois, les cas de baisse des plaquettes qui ont été manifestes chez nos patients sont révélateurs bien entendu de quelques complications.

Les investigations de (Persson et al, 1998)^[352] avaient montrés que les taux des monocytes diminuaient souvent chez les diabétiques de type 2 connaissant l'athérosclérose. Quelques cas des diabétiques avaient présentés un volume globulaire moyen inférieur à 80 fentolitre et d'autres avaient un taux dans la marge normale; ces résultats corroborent ceux de qui avaient trouvés lors de leur étude qu'environ un tiers des patients atteints de diabète de type 2 avaient une anémie normocytaire et d'autres une anémie microcytaire.

8. Aspect héréditaire

D'après les résultats obtenus au cours de cette étude on a établi des profils des sujets diabétiques de type 2 à haut risque, on a divisé les sujets malades de différentes tranche d'âge et des deux sexes en deux groupes :

- Patients 100% diabétiques mais quelques patient ataint des MCV .
- Patients 100% saints.

Les caractères retenus significativement liés au DT2 pour les deux groupes sont : la consanguinité, l'hérédité.

8.1. Transmission héréditaire

Nos résultats montrent que parmi les arbres généalogiques étudiées (vérifiés dans 1, 2, 3, 4, et 5 générations consécutives) 100% ont des diabétiques héréditaires à un mode de transmission très probablement autosomique dominante du DT2, le risque d'un diagnostic de diabète est presque plus élevé chez une personne dont un parent ou un frère ou une sœur est diabétique que chez une personne n'ayant pas ce genre d'antécédents familiaux.

(Grundy, 2004)^[353] dit que l'étude des familles de diabétiques est en faveur d'un mode de transmission autosomique dominant.

Selon (Dali-Sahi.M et al, 2012)^[354] il existe un facteur héréditaire indéniable dans la transmission du DT2 d'après les études familiales, 30% des diabétiques de type 2 ont au moins un parent diabétique dans leur famille.

(Perle Muter et la, 2000)^[355] trouvent au cours de ses études que des jumeaux monozygotes ont montré du facteur héréditaire ou dans une paire de jumeaux, si l'un présente un DT2 dans 90% des cas, l'autre aussi est diabétique ou le deviendra, d'autre part, 26% des frères ou sœurs d'un diabétique de type 2 sont seront diabétiques. Il est intéressant de noter qu'elle n'est pas liée au surpoids et que la période qui sépare l'apparition du diabète chez les jumeaux concordants est inférieure à 5 ans.

Parmi les 3430 arbres généalogiques avec diabète héréditaire, 8.15% ont des diabétiques dans 3 générations consécutives, et 1.19% présentent la maladie dans 4 générations consécutives. Ces observations constitueraient un argument direct en faveur de la transmission dominante vraie du diabète sucré (Pavel et Pieptea, 1966)^[356].

Selon (Froguel et al., 1994)^[357] une délétion de plus de 10 kb de l'ADN mitochondrial a été décrite dans une famille qui présentait un diabète insulino-dépendant à transmission maternelle.

8.2. Consanguinité

On note que le diabète est plus fréquent chez les patients atteints de DT2 héréditaire ayant une consanguinité du différent degré que chez les patients atteints de DT2.

Cependant, l'interprétation des arbres généalogiques montre que la consanguinité pose un problème en tant qu'un facteur de risque qui augmente la fréquence des diabétiques ayant des antécédents familiaux au sein des familles surtout s'il existe plus d'un mariage consanguin.

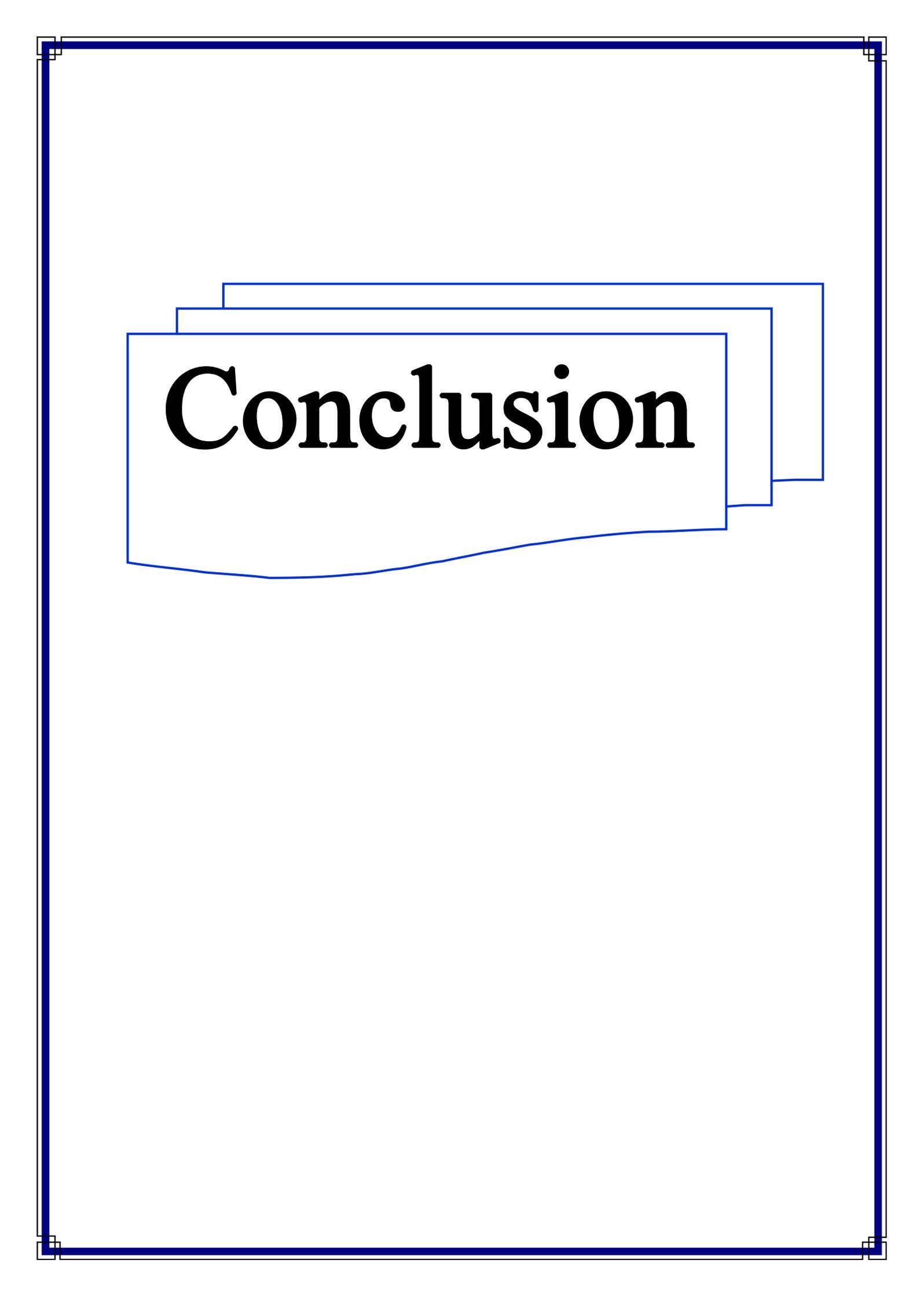
Une étude cas-témoins menée par **(Dali-Sahi et Benmansour,2014)**^[358], porté sur un échantillon de 1138 en 2011. Les résultats de cette étude ont considérés que l'étude de la consanguinité est liée au diabète dans cette population, soit un facteur de risque avec (OR= 3.4; IC95%= 1.81 - 6.43, seuil de signification $P < 0.001$ très significative).

Selon **(Tuomi, 2005)** ^[359] il existe une consanguinité indéniable dans l'aspect héréditaire du DT2 d'après les études familiales, 30% des diabétiques de type 2 ont au moins un mariage consanguin dans leur famille.

(Khalt et Halabi, 1986 ; Denic, 2003)^[360-361] ont montrés que la consanguinité n'a pas été soigneusement recherchée dans toutes les études concernant le DT2. Pour mettre en évidence une relation entre le DT2 et la consanguinité, on a eu recours à la méthode la plus communément utilisée dans ce type d'études.

Au cours de l'étude faite par **(Bittle, 2001)** ^[362] les résultats prennent alors la forme d'une table de contingence où les individus échantillonnés sont ventilés selon les modalités de deux variables, (sain ou atteint) et le niveau de consanguinité (pour les études les plus simples les modalités sont consanguins et non consanguins). Dans ce cas, on a créé deux niveaux pour la consanguinité. Une liaison très significative avec le DT2 est notée, en ce qui concerne les consanguins du deuxième degré. Une étude similaire menée en Palestine sur la population arabo-palestinienne, rapporte l'implication de la consanguinité dans le diabète sucré et l'infarctus du myocarde.

Chapitre IV : Discussion



Conclusion

Conclusion

Notre étude avait pour but d'identifier la relation entre DT2 et la survenue des complications CV dans la région de Tébessa, mais aussi de savoir son mode de transmission, car nous avons pu analyser les antécédents familiaux de chaque individu recruté ainsi que ces rapports biochimiques donc on a pu voir l'effet de hérédité sur le profil lipidique et glucidique chez les diabétiques type 2.

Nous avons inclus dans cette étude 200 patients dont 100 sont des diabétiques avec CCV et 100 témoins. À l'issue de cette étude nous avons pu conclure que :

À l'issue de cette étude nous avons conclu que :

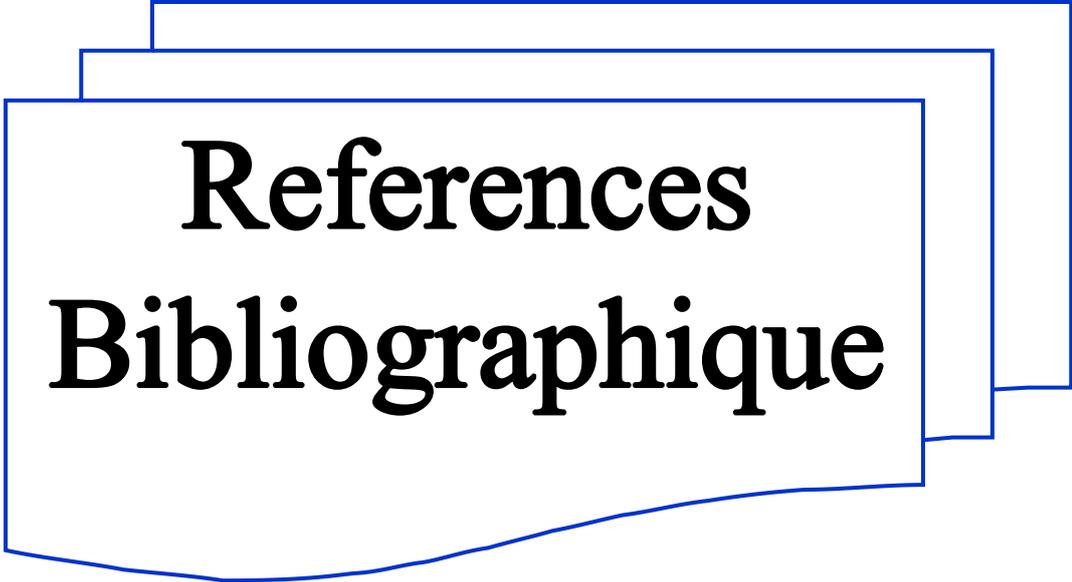
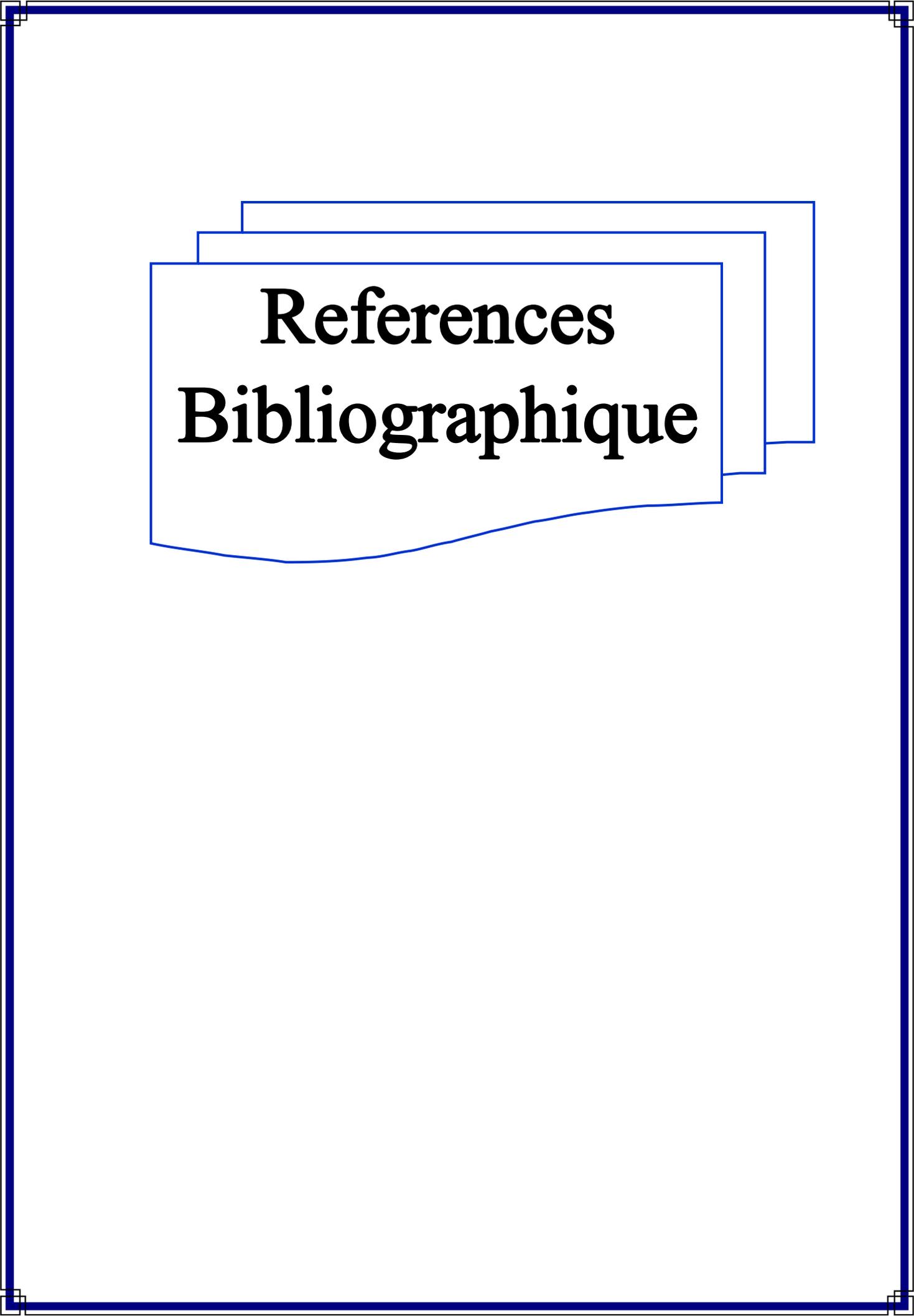
- dans notre population d'étude, la majorité des malades avaient des problèmes cardiovasculaires, hypertension, suivi de trouble des yeux et enfin, sans oublier les autres troubles avec un faible pourcentage.
- La plupart des patients étaient du sexe féminin avec un pourcentage de 53, % par rapport à 47 % pour le sexe masculin, leur âge était compris entre 50 ans et 60 ans.
- Nous avons pu recueillir notre échantillon à partir des communes de la région de Tébessa, et nous avons constaté que celle qui était la plus touchée par le DT2 est celle de Tébessa (35 %).
- Parmi les pathologies fortement associées aux CCV nous avons pu dégager le DT2 et l'hypertension artérielle.
- La principale maladie cardiovasculaire associée au DT2 c'est l'infarctus de myocarde et la maladie coronarienne.
- Les analyses statistiques ont montré que plusieurs paramètres diffèrent significativement entre les diabétiques atteints de CCV et les témoins : Glycémie à jeun, HbA1c, LDL, protéinurie de 24 h...etc.
- L'analyse des arbres généalogiques issus des familles recrutées durant l'étude, a permis de déterminer le mode de transmission le plus probable du DT2 qui est autosomique dominant. Alors que, la présence de la consanguinité augmentée le risque de la transmission de la maladie vers la descendance, mais aussi la fréquence d'apparition des cas malades.

Le présent travail est une première approche pour l'évaluation de la relation entre DT2 et les maladies cardiovasculaires dans la wilaya de Tébessa. D'après notre étude, l'équilibre glycémique possède un impact sur le bon développement du DT2, plus précisément l'HbA1c,

ainsi des stratégies de prévention primaires et secondaires rigoureuses et des programmes d'éducation sont nécessaires surtout chez les patients qui ont déjà développé une complication telle que la CV et l'HTA...

Il a été établi que les perturbations des concentrations lipidiques et glycémique dans le plasma sont étroitement liées à l'apparition et au développement des maladies cardiovasculaires et le DT2. Cette relation met en évidence l'importance des lipides plasmatiques en tant qu'indicateurs diagnostiques pour ces affections. De plus, ces données ont été récoltées après un intervalle de temps de 2 mois. Aussi, l'utilisation des méthodes de génie génétique pourrait être un moyen pour éclaircir le mystère de l'hérédité du diabète type 2. Le diabétique meurt le plus souvent du cœur mais la prise en charge actuelle des syndromes coronariens aigus et de l'infarctus myocardique. L'insuffisance cardiaque systolo-diastolique évoluée de causes multiples (hypertension, maladie coronaire, cardiomyopathie diabétique) est sévère avec une mortalité trois fois supérieure à deux ans à l'insuffisance cardiaque des non diabétiques.

D'autant plus, le manque de sensibilisation et de moyen d'intervention précoce des malades CV et DT2 pourraient constituer un risque sans égale dans l'augmentation de l'incidence du DT2 et ces complications cardiovasculaires. Alors pourrait-on voir un jour une amélioration de ce côté ?



References

Bibliographique

[1] : The international expert committee. International expert committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009 : 32(7): 1327-1334.

[2] : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation de santé (Anaes). Stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 à l'exclusion de la prise en charge des complications. *Diabetes Metab* 1999 : 25.

[3] : Palitzsch K-D, Bollheimer C. Pathophysiologie des Diabetes mellitus Typ 2. In: Böhm BO, Palitzsch K-D, Rosak C, Spinass GA, Hrsg. *Klinische Diabetologie*. Berlin: Springer; 2016, S.31-48.

[4] : DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev* 2005;5: 877-94.

[5] : Kahn BB. Type 2 diabetes: when insulin secretion fails to compensate for insulin resistance. *Cell* 1998;92: 593-6.

[6] : Randle PJ. Regulatory interactions between the lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes Metab Rev* 2000;14:263-83.

[7] : International Diabetes Federation. *Diabetes atlas*, third edition. Delice Gan Eds. Brussels. 2006.

[8] : Wilkins, E, Wilson, L, Wickramasinghe, K, Bhatnagar, P, Leal, J, Luengo-Fernandez, R, Burns, R, Rayner, M & Townsend, N 2017, "European Cardiovascular Disease Statistics- 2017 Edition", Susanne Logstrup, European Heart Network.

[9] : Benjamin, E, Blaha, M, Chiuve, S, Cushman, M, Sandeep, R, Rajat, D, Ferranti, S, Floyd, J, Fornage, M, Gillespie, C, Isasi, C, Jiménez, M, Chaffin Jordan, L, Judd, D, Lackland, S, Lichtman, J, Simin Liu, L, Longenecker, C, Mackey, R, Matsushita, K, Mozaffarian, D, Mussolino, M, Nasir, K, Neumar, R, Palaniappan, L, Pandey, D, Thiagarajan, R, Reeves, M, Ritchey, M, Rodriguez, C, Roth, G., Rosamond, W, Sasson, C, Towfighi, A, Tsao, C, Turner, M, Virani, S, Voeks, J, Willey, J & Wilkins J, mars 2017, « Heart disease and stroke statistics – 2017 update », chapitre 15, p.269.

[10-22] : Horn F., Lindenmeier G., Grillhosl C., Moc I., Berghold S., et al. (2005). *Biochimie humaine*. Ed. Médecine- Sciences Flammarion, Paris- France.

- [11] : Voet D. et Voet J.G. (2005). Biochimie. Ed. De Boeck Université. 2ème édition, Bruxelles, Belgique.
- [12] : Lacaine F., Sauvanet A., Delpero J. R., Létoublon C., Partensky C., et al. (2009). Chirurgie du pancréas et de la rate. Cancéro digest, 3.
- [13] : Validire P. et Validire C. P. (2001). Histologie Fonctionnelle. Ed. De Boeck Université. Bruxelles, Belgique: 283- 424.
- [14] : London J. (1992). Le monde du vivant. Ed: Sciences Flammarion. Paris- France: 778-1223.
- [15] : Haumaitre C. (2011). Régulation épigénétique du développement du pancréas: rôle des histones désacétylases. Correspondances en MHDN, 15(8): 276-283.
- [16] : Encyclopaedia Britannica, (<https://www.britannica.com/science/organ-biology#/media/1/623962/68636>), consulté le 1er août 2021. 2010
- [17] : Magnan C. et Ktorza A. (2005). Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique. EMC-Endocrinologie, 2(4): 241-264.
- [18] : Girard J. (2004). Acides gras et résistance à l'insuline. Métabolisme, Hormones, Diabète et Nutrition, 8(1): 14-20.
- [19] : Masse molaire calculée d'après « Atomic weights of the elements 2007 » [archive], sur www.chem.qmul.ac.uk.
- [20] : Saltiel A. R. et Kahn C. R. (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. Nature, 414: 799-8.
- [21] : Dorsemans Anne-Claire. September 2018. Diabète, inflammation et stress oxydatif : impact sur la barrière hémato-encéphalique, la neurogenèse et la réparation cérébrale. https://www.researchgate.net/publication/330409637_Diabete_inflammation_et_stress_oxydatif_impact_sur_la_barriere_hematoencephalique_la_neurogenese_et_la_reparation_cerebrale/references
- [23] : Lacquemant C., Vasseur F., Leprêtre F., Froguel, P. (2003). Cytokines d'origine adipocytaire, obésité et développement du diabète. médecine/sciences, 19(8) : 809-817.
- [24] : Grimaldi A. (2001). Guide pratique du diabète. Ed. Masson, Paris-France: 415.

- [25] : Aouacheri O., Saka S., Krim M., Messaadia A., Maldi I. (2015). The investigation of the oxidative stress-related parameters in type 2 diabetes mellitus. Canadian journal of diabetes, 39(1): 44-49.
- [26] : Furtado L. M., Somwar R., Sweeney G., Niu W. Klip A. (2002). Activation of the glucose transporter GLUT4 by insulin. Biochemistry and Cell Biology, 80(5): 569-578.
- [27] : Fontbonne A. (2019). Épidémiologie des états diabétiques. In Diabetologie :3-11.
- [28] : Maamri A. (2015). Données épidémiologiques sur le cancer dans le monde et au Maroc Revue bibliographique. Annales des sciences de la santé, 1(1): 20-29.
- [29] : Gning S. B., Thiam M., Fall F., Ba-Fall K., Mbaye P. S. et al. (2007). Le diabète sucré en Afrique subsaharienne. Aspects épidémiologiques, difficultés de prise en charge. Médecine tropicale, 67(6): 607-611.
- [30] : Arbouche L. (2007). Les effets du traitement substitutif post ménopausique chez le diabétique de type 2 sur le métabolisme des lipoprotéines et le métabolisme glucidique. Thèse de doctorat. Université d'Alger. Alger-Algérie.
- [31] : Malek R., Belateche F., Laouamri S., Hamdi-Cherif, M., Touabti A. (2001). Prévalence du diabète de type 2 et de l'intolérance au glucose dans la région de Sétif (Algérie). Diabetes&metabolism, 27(2): 164-171.
- [32] : OMS : Organisation Mondiale de la Santé.2016.
- [33] : BARBIER, C., janvier 2018. Le diabète : une urgence sanitaire à l'échelle mondiale. Fédération Internationale du Diabète (FID) : www.idf.org. Numéro 340.
- [34] : Dali-Sahy M., Benmansour D., Aouar A., Karam N. (2012). Type 2 dans des populations endogames de l'ouest algérien. Lebanese Science Journal, 13(2): 17.
- [35] : Belhadj M., Malek R., Aribi S., Arrada M., Ayad F., et al. (2005). Guide de diabétologie. Comité Médical National de Diabétologie. 7ème édition, Alger : Algérie.
- [36] : Malek R. et Bendib W. (2008). Hamdi-CM, Épidémiologie du diabète en Algérie. Revue de Médecine Métabolique, 3(2): 1-5.
- [37] : Gourdy P. (2011). Diabète de type 2 et insuffisance rénale: une situation à haut risque cardiovasculaire!. Médecine des maladies métaboliques, 5: 31-36.

- [38] : Pirot P., Cardozo A. K., Eizirik D. L. (2008). Mediators and mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 diabetes. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia Metabologia*, 52(2): 156-165.
- [39] : Collette F. (2013). Comment vivre mieux plus longtemps?. Liège U, 17 : 25-28.
- [40] : Amor L. B., et Lachal J. (2019). Rôle de l'impulsivité dans la relation entre surpoids et TDAH chez l'enfant: étude exploratoire des caractéristiques cliniques, neuropsychologiques et neurobiochimiques. *L'Encéphale*, 45(6): 494-500.
- [41] : Risérus U., Willett W.C., Hu F.B. (2009). Dietary fats and prevention of type 2 diabetes. *Lipid Research*, 48: 44-51.
- [42] : Stumvoll M., Goldstein B. J., Van Haeften T. W. (2005). Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *The Lancet*, 365: 1333-1346.
- [43] : OMS : Organisation Mondiale de la Santé.1999.
- [44] : <https://diabete.ooreka.fr>.
- [45] : Grimaldi. Pr. A. 1999 – 2000. Diabétologie Questions d'internat.Université Pierre et Marie Curie.p23-22/142.
- [46] : Capeau J., Bastard J.P., Vigouroux C. (2006). Syndrome métabolique et insulino-résistance: physiopathologie. *Médecine Thérapeutique: Cardiologie*,2(2):155-164.
- [47] : Girard J. (2001). Diabète de type 2 physiopathologie. *La revue de praticien*. N 49.p.-22.
- [48]: De Lonlay P., Saudubray J.M. (2006). Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. Ed. Heilderberg, Springer, 4ème édition: 143-149.
- [49] : LAHRECHE IKRAM., CHIHA KAHINA., 2016. Incidence de diabète de type 2 comportement alimentaire glucidique et lipidique, Université des Frères Mentouri Constantine Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie : p18-19.
- [50] : Bonnefond, A. & Froguel, P. Rare and Common Genetic Events in Type 2 Diabetes: What Should Biologists Know? *Cell Metab.* 21, 357–368 (2015).
- [51] : Ali, O. Genetics of type 2 diabetes. *World J. Diabetes* 4, 114–123 (2013).
- [52] : Génétique.
- http://www.edu.upmc.fr/sdv/masselot_05001/polymorphisme/rflp.html.

- [53]** : Les marqueurs moléculaires. Semence Pédagogie
<https://www.gnispedagogie.org/sujet/marqueurs-moleculaires/>.
- [54]** : Sanger Sequencing Steps & Method.
<https://www.sigmaaldrich.com/BE/en/technicaldocuments/protocol/genomics/sequencing/sanger-sequencing>.
- [55]** : <https://www.gnis-pedagogie.org/sujet/marqueurs-moleculaires/>.
- [56]** : <https://www.gnis-pedagogie.org/sujet/marqueurs-moleculaires/>.
- [57]** : web <https://www.sigmaaldrich.com/BE/en/technicaldocuments/protocol/genomics/sequencing/sanger-sequencing>.
- [58]** : Kanakatti Shankar, R. et al. Permanent neonatal diabetes mellitus: prevalence and genetic diagnosis in the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatric diabetes* 14, 174-180, doi:10.1111/pedi.12003 (2013).
- [59]** : Rubio-Cabezas, O. et al. Wolcott-Rallison syndrome is the most common genetic cause of permanent neonatal diabetes in consanguineous families. *J Clin Endocrinol Metab* 94, 41624170, doi:10.1210/jc.2009-1137 (2009).
- [60]** : Shaw-Smith, C. et al. GATA4 mutations are a cause of neonatal and childhood-onset diabetes. *Diabetes*, doi:10.2337/db14-0061 (2014).
- [61]** : Lango Allen, H. et al. GATA6 haploinsufficiency causes pancreatic agenesis in humans. *Nat Genet* 44, 20-22, doi:10.1038/ng.1035 (2012).
- [62-63]** : Stoffers, D. A., Zinkin, N. T., Stanojevic, V., Clarke, W. L. & Habener, J. F. Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human IPF1 gene coding sequence. *Nat Genet* 15, 106-110, doi:10.1038/ng0197-106 (1997).
- [64]** : Smith, S. B. et al. Rfx6 directs islet formation and insulin production in mice and humans. *Nature* 463, 775-780, doi:10.1038/nature08748 (2010).
- [65]** : Thomas, P. M. et al. Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science* 268, 426-429 (1995).
- [66]** : Boonen, S. E. et al. Transient neonatal diabetes, ZFP57, and hypomethylation of multiple imprinted loci: a detailed follow-up. *Diabetes Care* 36, 505-512, doi:10.2337/dc12-0700 (2013).

- [67] : Tattersall, R. B. & Fajans, S. S. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes* 24, 44-53 (1975).
- [68] : Hattersley, A. T. et al. Linkage of type 2 diabetes to the glucokinase gene. *Lancet* 339, 1307-1310 (1992).
- [69] : Froguel, P. et al. Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 356, 162-164, doi:10.1038/356162a0 (1992).
- [70] : Yamagata, K. et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature* 384, 458-460, doi:10.1038/384458a0 (1996).
- [71] : Stoffers, D. A., Ferrer, J., Clarke, W. L. & Habener, J. F. Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1. *Nat Genet* 17, 138-139, doi:10.1038/ng1097-138 (1997).
- [72] : Johansson, S. et al. Exome sequencing and genetic testing for MODY. *PLoS One* 7, e38050, doi:10.1371/journal.pone.0038050 (2012).
- [73] : Reardon, W. et al. Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet* 340, 1376-1379 (1992).
- [74] : Bannwarth, S. et al. A novel unstable mutation in mitochondrial DNA responsible for maternally inherited diabetes and deafness. *Diabetes Care* 34, 2591-2593, doi:10.2337/dc111012 (2011).
- [75] : Bonnycastle, L. L. et al. Common variants in maturity-onset diabetes of the young genes contribute to risk of type 2 diabetes in Finns. *Diabetes* 55, 2534-2540, doi:10.2337/db060178 (2006).
- [76] : S, B. et al. Vol. 29 OC3.1 (ed Endocrine Abstracts) (2012).
- [77] : Weir, G. C. & Bonner-Weir, S. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes* 53 Suppl 3, S16-21 (2004).
- [78] : Dimas, A. S. et al. Impact of type 2 diabetes susceptibility variants on quantitative glycemic traits reveals mechanistic heterogeneity. *Diabetes* 63, 2158-2171, doi:10.2337/db13-0949 (2014).
- [79-80] : Frayling, T. M. & Hattersley, A. T. Physiology helps GWAS take a step closer to mechanism. *Diabetes* 63, 1836-1837, doi:10.2337/db14-0130 (2014).

- [81] : Buyschaert M. (2012) .Diabétologie clinique. Ed. De Boeck. 4 ème édition, ParisFrance: 9-34.
- [82] : Tranchant C. (2011). La maladie de Niemann-Pick de type C. Pratique NeurologiqueFMC, 2(4): 229-236.
- [83] : Roche C., Nau A., Peytel É., Moalic J. L., Oliver M. (2011). Acidose lactique sévère par intoxication accidentelle à la metformine: à propos de 3 observations. Annales de Biologie Clinique, 6(69): 705-711.
- [84] : Hermans M. P. (2016). Atteindre les objectifs glycémiques en prévention cardiovasculaire. Louvain médical, 135- 328.
- [85] : Jornayvaz F. R., Raguso C. A., Philippe J. (2007). Diabète sucré et conduite automobile. Revue médicale suisse, 114 : 1437.
- [86] : Akrich M., et Méadel C. (2002). Prendre ses médicaments/prendre la parole: les usages des médicaments par les patients dans les listes de discussion électroniques. Sciences sociales et santé, 20(1): 89-116.
- [87] : Latrech H., El Aziz S., Ajdi F., Seqat M., Sadik J. (2017). Contrôle glycémique avec insuline glargine: étude observationnelle menée au Maroc auprès de patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par metformine, seule ou en association avec un sulfamide hypoglycémiant et/ou une insuline basale. Médecine des Maladies Métaboliques, 11(2): 183- 187.
- [88] : Slama G. (2011). Hypoglycémies réactionnelles ou fonctionnelles: Reactive or functional hypoglycemias. Médecine des Maladies Métaboliques, 5(4): 371-376.
- [89] : Brassier A., M.C., CompainL ., Coutant C., Lapidus N.,Minot G.S. (2008). Endocrinologie diabétologie Nutrition .S-édition ,129 .
- [90] : Auberval N, (2010). Thèse de 3 èmecycle .prévention du stress oxydant dans le diabète et ses complications par des antioxydants d'origine naturelle. Université de Strasbourg, 32 - 35.
- [91] : Romon I, Jouglà É, Weill A et al. (2009). Description de la mortalité et des causes de décès dans une cohorte d'adultes diabétiques, en France métropolitaine – Étude Entred 2001. Bull Épidémiol Hebd (BEH); 42-43:469-72.
- [92] : Kessler L., Moreau F., Degot T., Kessler R. (2012). Le poumon: une cible du diabète. Médecine des Maladies Métaboliques, 6(4): 317-322.

- [93] : Cavan D. (2016). Santé Oculaire. Santé, 13(17).no pages.
- [94] : Bouldjadj R. (2009). Mémoire de magister. Étude de l'effet antidiabétique et antioxydant de l'extrait aqueux lyophilisé Artemisia herba alba Asso chez des rats sains et des rats rendus diabétiques par streptozotocine .université Mentouri Constantine (Algérie) ,15 -17
- [95] : Monnier L. (2014). Diabétologie . Edition Masson, Italie :408
- [96] : Ahsan H. (2015). Diabetic retinopathy–biomolecules and multiple pathophysiology. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 9(1): 51- 54.
- [97] : Fougere É. (2020). La néphropathie diabétique. Actualités Pharmaceutiques, 59(594), 55-56.
- [98] : Schlienger J. L. (2013). Complications du diabète de type 2. La Presse Médicale, 42(5): 839-848.
- [99] : Tesfaye S., Chaturvedi N., Eaton S., Ward J.d., Manes C., et al. (2005). Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy. New England Journal of Medicine, 352: 341-350 .
- [100] : Bertolino J., Scafi M., Benyamine A., Aissi K., Boufi M., et al. (2019). Atteintes macrovasculaires de la sclérodémie: état de la question en 2019. Journal de Médecine Vasculaire, 44(6): 400-421.
- [101] : El Boukhrissi F., Bamou Y., Ouleghzal H., Safi S., Balouch L. (2017). Prévalence des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires et du syndrome métabolique chez les femmes de la région de Meknès, Maroc. Médecine des Maladies Métaboliques, 11(2): 188- 194.
- [102] : Van G. H. (2014). Le pied diabétique. Revue du rhumatisme monographies, 81(3): 192-197.
- [103] : Ducos, J. (2012). L'offre d'éducation thérapeutique pour diabétiques adultes en Île-deFrance: un défi à l'équité. Pratiques et Organisation des Soins, 43(1): 1-7.
- [104] : Cloppet-Fontaine A., Dib F., Fernet C., Lazimi J., Delpierre S., et al. (2016). Prévalence de la dénutrition chez 274 sujets âgés diabétiques évalués dans les différentes structures de la filière gériatrique. Nutrition Clinique et Métabolisme, 30(3): 226.
- [105] : Paquot N. (2015). De la médecine factuelle à la médecine personnalisée: l'exemple du diabète de type 2. Revue Médicale de Liège, 70(5-6): 299-305.

- [106] : Rosenstock J., Kahn S. E., Johansen O. E., Zinman B., Espeland M. A., et al. (2019). Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *Jama*, 322(12): 1155- 1166.
- [107] : Barone R., 1996. Chapitre I : Coeur. In: Anatomie comparée des mammifères domestiques, Tome 5, Angiologie (Ed. VIGOT E.). pp. 5-97.
- [108] : Pironet, A. (2011). Méthodes d'identification des paramètres dans un modèle du système cardiovasculaire.
- [109] : König H.E., Liebich H.-G., 2020. Organs of the cardiovascular system (systema cardiovasculare). In: *Veterinary Anatomy of Domestic Animals*. GEORG THIEME VERLAG. STUTTGART. NEW YORK. pp. 471-500
- [110] : Baljit S., 2016b. The thorax. In: *Saunders veterinary anatomy flash cards*.
- [111] : Chesne S., Rondeau P., Armenta S., Bourdon E. (2006). Effects of oxidative modifications induced by the glycation of bovine serum albumin on its structure and on cultured adipose cells. *Biochimie*, 88(10): 1467-1477.
- [112] : Atukeren P., Aydin S., Uslu E., Gumustas M., Cakatay U. (2010). Redox homeostasis of albumin in relation to alpha-lipoic acid and dihydrolipoic acid. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 3(3): 206-213.
- [113] : Ramful D., Tarnus E., Rondeau P., Robert Da Silva C., Bahorun T., et al. (2010). Citrus fruit extracts reduce advanced glycation end products (AGEs)-and H₂O₂-induced oxidative stress in human adipocytes. *Journal of agricultural and food chemistry*, 58(20): 11119-11129.
- [114] : Ogino T., et Okada S. (1995). Oxidative damage of bovine serum albumin and other enzyme proteins by iron-chelate complexes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1245(3): 359-365.
- [115] : Vetri V., et Militello V. (2005). Thermal induced conformational changes involved in the aggregation pathways of beta-lactoglobulin. *Biophysical chemistry*, 113(1): 83-91.
- [116] : Militello V., Vetri V., Leone M. (2003). Conformational changes involved in thermal aggregation processes of bovine serum albumin. *Biophysical chemistry*, 105(1): 133-141.
- [117] : Girodon F., Blache D., Monget A. L., Lombart M., Brunet-Lecompte P., et al. (1997). Effect of a two-year supplementation with low doses of antioxidant vitamins and/or minerals in

elderly subjects on levels of nutrients and antioxidant defense parameters. *Journal of the American College of Nutrition*, 16(4): 357-365.

[118] : Ou B., Hampsch-Woodill M., Prior R. L. (2001). Development and validation of an improved oxygen radical absorbance capacity assay using fluorescein as the fluorescent probe. *Journal of agricultural and food chemistry*, 49(10): 4619-4626.

[119] : Huang D., Ou B., Hampsch-Woodill M., Flanagan J. A., Prior R. L. (2002). Highthroughput assay of oxygen radical absorbance capacity (ORAC) using a multichannel liquid handling system coupled with a microplate fluorescence reader in 96-well format. *Journal of agricultural and food chemistry*, 50(16): 4437-4444.

[120] : Francoz C., et Durand F. (2007). Encéphalopathie hépatique: comment optimiser la prise en charge en réanimation?. *Réanimation*, 16(6): 498-503.

[121] : Stephan D., Cordeanu M., Heitz M., Lambach H., Cavaro A. C., et al. (2019). Ischémie critique menaçante des membres inférieurs: ce qui a changé. *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux-Pratique*, 2019(282): 14-18.

[122] : Faure P., Troncy L., Lecomte M., Wiernsperger N., Lagarde M., et al. (2005). Albumin antioxidant capacity is modified by methylglyoxal. *Diabetes & metabolism*, 31(2): 169-177.

[123] : Carballal S., Alvarez B., Turell L., Botti H., Freeman B. A., et al. (2007). Sulfenic acid in human serum albumin. *Amino acids*, 32(4): 543-551.

[124] : Del Castillo M. D., Ames J. M., Gordon M. H. (2002). Effect of roasting on the antioxidant activity of coffee brews. *Journal of agricultural and food chemistry*, 50(13): 3698-3703.

[125] : Fortier A., Gullapalli V., Mirshams R. A. (2014). Review of biomechanical studies of arteries and their effect on stent performance. *International Journal Of Cardiology Heart And Vessels*, 4(1): 12-18.

[126] : Woffenden H. M., Ames J. M., Chandra S., Anese M., Nicoli M. C. (2002). Effect of kilning on the antioxidant and pro-oxidant activities of pale malts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(17): 4925-4933.

[127] : Zhang Q., Ames J. M., Smith R. D., Baynes J. W., Metz T. O. (2009). A perspective on the Maillard reaction and the analysis of protein glycation by mass spectrometry: probing the pathogenesis of chronic disease. *Journal of proteome research*, 8(2): 754-769.

[128] : Nah S. S., Choi I. Y., Yoo B., Kim Y. G., Moon H. B., et al. (2007). Advanced glycation end products increases matrix metalloproteinase-1,-3, and-13, and TNF- α in human osteoarthritic chondrocytes. FEBS letters, 581(9): 1928-1932.

[129] : Rasheed Z., Akhtar N., Haqqi T. M. (2011). Advanced glycation end products induce the expression of interleukin-6 and interleukin-8 by receptor for advanced glycation end product-mediated activation of mitogen-activated protein kinases and nuclear factor- κ B in human osteoarthritis chondrocytes. Rheumatology, 50(5): 838-851.

[130] : Cohen M. P., Shea E., Chen S., Shearman C. W. (2003). Glycated albumin increases oxidative stress, activates NF- κ B and extracellular signal-regulated kinase (ERK), and stimulates ERK-dependent transforming growth factor- β 1 production in macrophage RAW cells. Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 141(4): 242-249

[131] : Stolzing A., Widmer R., Jung T., Voss P., Grune T. (2006). Degradation of glycated bovine serum albumin in microglial cells. Free Radical Biology and Medicine, 40(6): 1017- 1027.

[132] : Thornalley P. J., Battah S., Ahmed N., Karachalias N., Agalou S., et al. (2003). Quantitative screening of advanced glycation endproducts in cellular and extracellular proteins by tandem mass spectrometry. Biochemical Journal, 375(3): 581-592.

[133] : Mahley RW. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. Science, 1988, 240, 622-630

[134] : Gerdes LU, Klausen IC, Sihm I, Faergeman O. Apolipoprotein E polymorphism in a Danish population compared to findings in 45 other study populations around the world. Genet Epidemiol, 1992, 9, 155-167

[135] : Weintraub MS. Eisenberg S, Breslow JL. Dietary fat clearance in normal subjects is regulated by genetic variation in apolipoprotein E. J Clin Invest, 1987, 80, 1571-1577

[136] : Lambert JC, Brousseau T. Defosse V, Evans A, Arveiler D. Ruidavets JB, Haas B, Cambou JP, Luc G. Ducimetiere P. Cambien F, Chartier-Harlin MC, Amouyel, P. Independent association of an APOE gene promoter polymorphism with increased risk of myocardial infarction and decreased APOE plasma concentrations. The ECTIM study. Hum Molec Genet, 2000,9,57-61

- [137] : Ordovas JM, Schaefer EJ. Genetic determinants of plasma lipid response to dietary intervention: the role of the APOA1/C3/A4 gene cluster and the APOE gene. *Br J Nutr*, 2000, 83, 127-136
- [138] : Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Meinertz H, Schnohr P, Nordestgaard BG. Association of mutations in the apolipoprotein B gene with hypercholesterolemia and the risk of ischemic heart disease. *N Engl J Med*, 1998, 338, 1577-1584
- [139] : Kuivenhoven JA, Jukema JW, Zwinderman AH, de Knijff P, McPherson R, Bruschke AVG, Lie KI, Kastelein JJP. The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*, 1998, 338, 86-93
- [140] : Mattu RK, Needham EW, Morgan R, Rees A, Hackshaw AK, Stocks J, Elwood PC, Galton DJ. DNA variants at the LPL gene locus associate with angiographically defined severity of atherosclerosis and serum lipoprotein levels in a Welsh population. *Arterioscler Thromb*, 1994, 14, 1090-1097
- [141] : Jemaa R, Fumeron F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Arveiler D, Lue G, Cambou JP, Bard JM, Fruchart JC, et al. Lipoprotein lipase gene polymorphisms: associations with myocardial infarction and lipoprotein levels. The ECTIM study. *J Lipid Res*, 1995, 36, 2141-2146
- [142] : Dawson SJ, Wiman B, Hamsten A, Green F, Humphries S, Henney AM. The two allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene respond differently to interleukin-1 in HepG2 cells. *J Biol Chem*, 1993, 268, 10739-10745
- [143] : Eriksson P, Kallin B, van t'Hooft FM, Bavhenolm P, Hamsten A. Allelic-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction. *Proc Nat Acad Sci*, 1995, 92, 1851-1855
- [144] : Margaglione M, Cappucci G, Colaizzo D, Giuliani N, Vecchione G, Grandone E, Pennelli O, Di Minno G. The PAI-1 gene locus 4G/5G polymorphism is associated with a family history of coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vase Biol*, 1998, 18, 152-156
- [145] : Humphries SE, Cook M, Dubowitz M, Stirling Y, Meade TW. Role of genetic variation at the fibrinogen locus in determination of plasma fibrinogen concentrations. *Lancet*, 1987, 1, 1452-1454

- [146] : Behague I, Poirier O, Nicaud V, Evans A, Arveiler D, Luc G, Cambou JP, Scarabin PY, Bara L, Green F, Cambien F. Beta fibrinogen gene polymorphisms are associated with plasma fibrinogen and coronary artery disease in patients with myocardial infarction. The ECTIM Study. Etude Cas-Temoins sur l'Infarctus du Myocarde. *Circulation*, 1996, 93, 440-449
- [147] : Lane A, Green F, Scarabin PY, Nicaud V, Bara L, Humphries S, Evans A, Luc G, Cambou JP, Arveiler D, Cambien F. Factor VII Arg/Gln353 polymorphism determines factor VII coagulant activity in patients with myocardial infarction (MI) and control subjects in Belfast and in France but is not a strong indicator of MI risk in the ECTIM study. *Atherosclerosis*, 1996, 119, 119-127
- [148] : Humphries S, Temple A, Lane A, Green F, Cooper J, Miller G. Low plasma levels of factor VIIc and antigen are more strongly associated with the 10 base pair promoter (-323) insertion than the glutamine 353 variant. *Thromb Haemost*, 1996, 75, 567-572
- [149] : Genest JJ Jr, Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH, Silberman SR, Wilson PW, Salem DN, Schaefer EJ. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation*, 1992, 85, 2025-2033
- [150] : Herrmann SM, Ricard S, Nicaud V, Mallet C, Arveiler D, Evans A, Ruidavets JB, Luc G, Bara L, Parra HJ, Poirier O, Cambien F. Polymorphisms of the tumour necrosis factor- α gene, coronary heart disease and obesity. *Eur J Clin Invest*, 1998, 28, 59-66
- [151] : Allayee H, Aouizerat BE, Cantor RM, Dallinga-Thie GM, Krauss RM, Lanning CD, Rotter JJ, Lusis AJ, de Bruin TWA. Families with familial combined hyperlipidemia and families enriched for coronary artery disease share genetic determinants for the atherogenic lipoprotein phenotype. *Am J Hum Genet*, 1998, 63, 577-585
- [152] : Peyser AP. Genetic epidemiology of coronary artery disease. *Epidemiologic Reviews*, 1997, 19, 80-90
- [153] : Kannel WB, Mac Gee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors the Framingham study. *Circulation*, 1979, 59, 8-13
- [154] : Reaven GM. The fourth musketeer... From Alexandre Dumas to Claude Bernard. *Diabetologia*, 1995, 38, 3-13.
- [155] : Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Charles MA, Bennett PH. A two-step model for the development of non-insulin-dependent-diabetes. *Am J Med*, 1991, 90, 229-235.

[156] : Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical deterioration ? JAMA, 1990, 263, 2893-2898.

[157] : DeFronzo RA. Insulin resistance a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidaemia and atherosclerosis. Neth J Med, 1997, 50, 191-197.

[158] : Haffner SM. Epidemiology of hypertension and insulin resistance syndrome. J. Hypertens, 1997, 15, 25-30.

[159] : DeFronzo RA, Ferranini E. Insulin resistance a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care, 1991, 14, 173-194.

[160] : Balkau B, Eschwege E, Papoz L, Richard JL, Claude JR, Warnet JM, Ducimetiere P. Risk factors for early death in non-insulin-dependent diabetes and men with known glucose tolerance status, BMJ, 1993, 307, 295-299.

[161] : Stehouver CDA, Lambert J, Donker AJM, Van Hinsberg VWM. endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. Cardiovasc Res, 1997, 34, 55-68.

[162] : Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Impaired insulin-mediated skeletal muscle blood in patients with NIDDM. Diabetes, 1992, 41, 1076-1083.

[163] : King GL., Wakasaki H. Protein kinase C activation and the formation of diabetic vascular complications. In Insulin resistance, metabolic diseases and diabetic complications, G Gaetano, A Tiengo and S Del Prato, eds, Elsevier Science B.V., 1999, 61-73.

[164] : Abe H, Yamada N, Kamata K, Kuwaki T, Shimada M, Osuga J, Shionoiri F, Yahagi N, Kadowaki T, Tamemoto H, Ishibashi S, Yazaki Y, Makuuchi M. Hypertension, hypertriglyceridemia, and impaired endothelium-dependent vascular relaxation in mice lacking insulin receptor substrate-1. J Clin Invest, 1998, 101, 1784-1788.

[165] : Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, Pedrinelli R, Brandi L, Bevilacqua S. Insulin resistance in essential hypertension. N Engl J Med, 1987, 317,350-357.

[166] : Rawe JW, Young JB, Minaker KL, Stevens AL, Pallota J, Landsberg L. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. Diabetes, 1981, 30,219-225.

[167] : DeFronzo RA. The effect of insulin on renal sodium metabolism. *Diabetologia*, 1981, 21, 165-171.

[168] : Charles MA, Morange P, Eschwege E, André P, Vague P, Juhan Vague I on behalf of the BIGPRO Study Group. Effect of weight change and metformin on fibrinolysis and the von Willebrand factor in obese non diabetic subjects. *Diabetes Care*, 1998, 11, 1967-1972.

[169] : Carten AM, Mansfield MW, Stickland MH, Grant PJ. Beta-fibrinogen gene-455 G/A polymorphism and fibrinogen levels. Risk factors for coronary artery disease in subjects with NIDDM *Diabetes Care*, 1996, 19, 1265-1268.

[170] : Mansfield MW, Stickland MH, Grant PJ. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) promoter polymorphism and coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetes. *Thrombosis & Haemostasis*, 1995, 74, 1032-1034.

[171] : Howard BV, Lipoproteine metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res*, 1987, 28, 613-628.

[172] : Verges B, Brun JM, Farnier M, Fambert PH, Vaillant G. The low high density lipoprotein subfraction 2 level in type 2 (non insulin dependent) diabetes and its relationship with hyperglyceridemia and obesity. *Diabetologia*, 1989, 32:552A.

[173] : Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraonase prevents accumulation of lipoperoxydes in low-density lipoprotein, *FEBS Lett*, 1991, 286, 152-154.

[174] : Watson AD, Berliner JA, Hama SY, La Du Bn, Faull KF, Fogelman AM, Navab M. Protective effect of high density lipoprotein associated paraonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidised low density lipoprotein. *J Clin Invest*, 1995, 96: 2882-2891.

[175] : Shih DM, Gu L, Hama S, Xia YR, Navab M, Fogelman AM, Lusis AJ. Genetic-dietary regulation of serum paraonase expression and its role in atherogenesis in a mouse model. *J Clin Invest*, 1996, 97, 1630-1639.

[176] : Ruiz J, Blanché H, James RW, Blatter Garin MC, Vaisse C, Charpentier G, Cohen H, Morabia A, Passa P, Froguel P. Gin192 Arg polymorphism of paraonase and coronary heart disease in type 2 diabetes. *Lancet*, 1995, 346, 869-872.

[177] : Odawara M, Tachi Y, Yamashita K. Paraonase polymorphism Gln192Arg is associated with coronary heart disease in Japanese non insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82, 2257-2260.

- [178] : Kahn BB, Rossetti L. Type 2 diabetes-who is conducting the orchestra ? Nat Genet, 1998, 20, 223-225.
- [179] : Djouadi F, Weinheimer CJ, Saffitz JE, Pitchford C, Bastin J, Gonzalez FJ, Kelly DP. A gender-related defect in lipid metabolism and glucose homeostasis in peroxisome proliferator-activated receptor-deficient mice. J Clin Invest, 1998, 102, 1083-1091.
- [180] : Druet C., Bourdel-Marchasson I., Weill A., Eschwege E., Penfornis A., et al. (2013). Le diabète de type 2 en France: épidémiologie, évolution de la qualité de la prise en charge, poids social et économique. La Presse Médicale, 42(5): 830-838.
- [181-185] : Hirst M., 2013. ATLAS du Diabète de la FID. Ed. Fédération Internationale du Diabète. 6ème édition.13-47.
- [182] : Guedjati M. R., Maamar B., Gacem H., Ahmane A., Dallal T. A., et al. (2020). Effets des combinaisons glycémie 1 heure supérieure à 1,55 g/L avec des profils glycémiques normaux après une HGPO chez des femmes obèses. Batna Journal Of Medical Sciences, 7(2): 87-91.
- [183] : Duclos M., Oppert J. M., Vergès B., Coliche V., Gautier J. F., et al. (2012). Activité physique et diabète de type 2: Référentiel de la Société francophone du diabète (SFD), 2011. Médecine des maladies Métaboliques, 6(1): 80-96.
- [184] : Mnif F., Kallel N., Feki M. M., Elleuch M., Rekik N., et al. (2010). P213 Renal cysts and diabetes syndrome (RCAD syndrome) à propos de deux familles tunisiennes. Diabetes & Metabolism, 36: 88-89.
- [186] : Perrine A. L., Lecoffre C., Blacher J., Olié V. (2019). L'hypertension artérielle en France: prévalence, traitement et contrôle en 2015 et évolutions depuis 2006. Revue de Biologie Médicale, 347.
- [187] : Bernard C., Della Zuana O., Ktorza, A. (2013). Interaction entre facteurs d'environnement et fonds génétique dans le diabète de type 2-L'apport des modèles animaux. médecine/sciences, 29(8-9): 791-799.
- [188] : Schlienger J. L. (2017). Turbulences autour des édulcorants intenses. Médecine des Maladies Métaboliques, 11(4): 353-358.
- [189] : Chaibdraa A., Medjellekh M. S., Bentakouk M. C. (2009). Electrification. Annals of Burns and Fire Disasters, 22(1): 22.

- [190] : Licitsyna O., Anseau M., Pitchot W. (2011). Dysfonctions sexuelles et antidépresseurs. *Revue Médicale de Liège*, 66(2): 69-74.
- [191] : Diabetes in America. 2nd ed. Bethesda. National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1995.
- [192] : Tiguert R. (2002). La place de la néphrectomie partielle dans le traitement des cancers du rein. In *Annales d'urologie*, 365: 295-300.
- [193] : Chevalier N., et Fenichel P. (2016). Obésité, diabète de type 2 et perturbateurs endocriniens. *La Presse Médicale*, 45(1): 88-97.
- [194] : Boccara F., Capeau J. (2021). Lipodystrophies acquises associées au VIH et à son traitement et complications cardiovasculaires associées (de la physiopathologie à la prise en charge). *Médecine des Maladies Métaboliques*, 15(2): 179-186.
- [195] : Djellas Y. B., Meillet L., Schillo F., Penfornis A., Vergès et al. (2015). Neuropathie induite par la thérapie chez les patients diabétiques: ne pas traiter trop vite!. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 9(7): 677-679.
- [196] : Radermecker R. P., Systemans S., Bekka S., Kaux J. F. (2019). Diabète de type 1 et sport de haut niveau/professionnel. *Science & Sports*, 34(6): 374-380.
- [197] : Bouché C., Fetita L. S., Gautier J. F. (2009). Comment évaluer la sensibilité à l'insuline chez l'homme?: How to assess insulin sensitivity in humans?. *Médecine des maladies métaboliques*, 3(3): 287-293.
- [198] : Morell S., Gross, T. (2018). L'exercice physique pour prévenir ou traiter l'ostéoporose. In *Forum Médical Suisse* 18 (05): 99-104.
- [199] : Schlienger J. L. (2019). Modifications thérapeutiques du mode de vie et prévention cardiovasculaire chez les sujets diabétiques de type 2. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 13(1): 27-35.
- [200] : Hassoune S., Badri S., Nani S., Belhadi L., Maaroufi A. (2013). Évaluation de la prise en charge des diabétiques par le médecin généraliste dans la province de Khouribga (Maroc). *Eastern Mediterranean Health Journal*, 19(1): 52.

- [201]** : Scheen A. J. (2015). Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2: perspectives historique et médico-économique. *Médecine des maladies Métaboliques*, 9(2): 186-197.
- [202]** : Mancini A. D., Poitout V. (2013). Les récepteurs membranaires des acides gras de la cellule β -De nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement du diabète de type 2?. *médecine/sciences*, 29(8-9): 715-721.
- [203]** : Dembélé K. M. (2006). Les diabètes secondaires dans le service de médecine interne de l'Hôpital du Point G. Th.: médecine, 302.
- [204]** : Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343.
- [177]** : Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowfer SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393.
- [205]** : Actualisation du référentiel de pratiques de l'EPS. Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète. p36.
- [206]** : Blank A, Grave G, Metzger BE, Effects of gestational diabetes on perinatal morbidity reassessed: report of the International Workshop on Adverse Perinatal Outcomes of Gestational Diabetes Mellitus, December 3-4, 1992. *Diabetes Care* 1995; 18: 127-9.
- [207-212]** : Syed, I. A. Glycated haemoglobin; past, present, and future are we ready for the change. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association* 61, 383-388 (2011).
- [208]** : Recommandations de bonne pratique - Surpoids et obésité de l'adulte. Prise en charge médicale de premier recours. HAS, 2011.
- [209]** : THYGESEN, Kristian, ALPERT, Joseph S., WHITE, Harvey D., et al. Universal definition of myocardial infarction. *circulation*, 2007, vol. 116, no 22, p. 2634-2653
<https://www.ottawaheart.ca/fr/patients-et-visiteurs/outils-et-ressources/guides-1%26%23039%3Bintention-des-patients/maladie>
- [210]** : Martin Dittmann ; 2009. Techniques de prélèvement sanguin : Guide et notices explicatives pour le prélèvement sanguin veineux : 6ième édition.

[211] : FICHE TECHNIQUE Modalités de prélèvement des urines en microbiologie .2015. Laboratoire de biologie médicale. Oloron : Version:1 / 2015.P:1/5.

[213] : Paramètres biologiques du laboratoire de biologie médicale Institut Pasteur d'Algérie, annexe El Hamma. <https://www.pasteur.dz/images/docs/Liste-des-Paramtres-el-hamma.pdf>

[214] : Dineon B., Ann. Biol. Clin. 33,3 (1975).

[215] : Lott J.A. Clin. Chem. 21. 1754 (1975).

[216] : Trinder P. Ann. Clin. Biochem 6,24 (1969).

[217] : <http://www.biomaghreb.com/files/pdf/Glucose.pdf> FT Fr 25 Déc 2007.

[218] : Mr Habi Mohammed Amine ; 2014 – 2015. Dosage de l'hémoglobine glyquée dans une population de Tlemcen : Étude transversale. Faculté des Sciences et de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers Département de Biologie. Université Aboubekr Belkaid-Tlemcen.p19.

[219] : SPINREACT, S.A./S.A.U. Ctra.Santa Coloma, 7 E-17176 SANT ESTEVE DE BAS (GI) ESPAGNE Tel. +34 972 69 08 00. Fax +34 972 69 00 99. E-mail: spinreact@spinreact.com.

[220] : Fossati P., Prencipe I., Clin. Chem. 28, 2077 (1982).

[221] : Young D., Pestaner L., Clin. Chem., 21,5 (1975).

[222] : BIOMAGHREB.FT Fr 27 Jan 2014.p20.

[223] : SPINREACT, S.A. /S.A.U. Ctra.Santa Coloma, 7 E-17176 SANT ESTEVE DE BAS (GI) SPAIN Tél. +34 972 69 08 00 Fax +34 972 69 00 99. E-mail : spinreact@spinreact.com. BSIS12-F 12/09/13.

[224] : BIOMAGHREB.FT Fr 48 Jan 2014.p31.

- Kaplan A et al. Lipoprotein.Clin Chem the C.V. Mosby Co.St Louis. Okada M. et al. Low-density lipoprotein cholesterol can be .

- Chemically measured J. Lab. Clin.Mad., 1998 ; 132, 195-201.

- Young Ds. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC Press, 1995.

- Young DS.Effects of disease on Clinical lab.Tests, 4th ed AACC 2001. 5- Burtis A et al. Clinical Guide to laboratory tests, 3rd ed AACC 1995.

[225] : Henry J.B., Clinical Diagnosis and management 17th édition, Saunders Publisher 1984.

- Larsen K., Clin. Chim. Acta 66, 209 (1972).

- BIOMAGHREB.FT Fr 24 Jan 2014.p32.

[226] : Henry J.B., Clinical Diagnosis and management 17th édition, Saunders Publisher 1984.

- Larsen K., Clin. Chim. Acta 66, 209 (1972).

- BIOMAGHREB.FT Fr 24 Jan 2014.p32.

[227] : Le 29 mars 2017 à 12:28. Maxime Lambert
https://www.maxisciences.com/acetone/acetone-definition-role-comment-analyser-les-resultats_art39331.html.

[228] : L. Orsonneau JL et al. An improved Pyrogallol Red-Molybdate Method for Determining Total Urinary Protein. Clin Chem 1989; 35:2233-2236.

2. Koller A. Total serum protein. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1316-1324 and 418.

3. Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC Press, 1995.

4. Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC 2001.

5. Burtis A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACC 1999. 6. Tietz N W et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACC 1995.

[229] : 1. Mount . J.N J. Clin Pathology, 22, (1988) 12.

2. Schmtdtz A et al. Diabetic 5 (1988) 126.

3. Rosenstock, j, et al, diabetes care 9 (1986) 259.

4. Viberti, G, et al lancet 1 (1982) 1430.

[229] : [1-2-3-4] : BIOMAGHREB.FT Fr 51 Jan 2014.p55.

[230-232-234]:Annabelle

Iglesias ;http://www.doctissimo.fr/html/sante/analyses/sa_675_mme.htm.

- Guide pratique des analyses médicales de Pascal Dieusaert – 6^e édition - Editions Maloine – avril 2015.

- Guide pratique des analyses médicales de Pascal Dieusaert – 5^e édition - Editions Maloine - mai 2009.

[231] : Comprendre la formule sanguine complète (FSC) : Document élaboré par le CSSS Champlain—Charles-Le Moyne et adapté par le CSSS du Suroît. 150, rue Saint-Thomas Salaberry-de-Valleyfield (Québec) J6T 6C1 Téléphone : 450 371-9920 Sans frais: 1 800 694-9920 www.santemonteregie.qc.ca/suroit .p4-5-6.

[233] : © 2019 La Société canadienne du sang.<https://blood.ca/fr/sang/puis-je-donner/lab-c-de-ladmissibilite/lhemoglobine>.

[234] : Organisation Mondiale de la Santé 2005. Mesure des facteurs de risque des maladies nontransmissibles dans deux villages pilotes en Algérie, approche STEPwise de l’OMS.OMS, Alger.

[235] : Vallée M, Leenen FH, Dumais J, McInnis NH, Turton P. Results of the Ontario survey on the prevalence and control of hypertension, Faculté de médecine Université de Montréal. CMAJ. 2008;178(11):441–9.

[236] : Kimbally KG, Bolanda D, Gokaba O, Ngampo S, Nzoutani L. Ministère de la santé et de la population; Hypertension artérielle et les autres Facteurs de risques cardiovasculaire à Brazzaville; 2004. Rapport d'enquête STEPS OMS.

[237] : Zabsonré P, Sanou G, Avanzini F, Tognoni G. Connaissance et perception des facteurs de risque cardiovasculaire en Afrique subsaharienne. Arch Mal Coeur Vais. 2009;95:23–2.

[238] : Kane A, Ndour MM. Etude sur les maladies cardiovasculaires en milieu urbain de la ville de St Louis: L'implacable progression. 2010 <http://www.lagazette.sn/Actualités/Santé>. Consulté le 22 Mars 2011.

[239] : Longo-Mbenza B, Vangu N D, Nahimana D, Dominique MM. Screen detection and the WHO STEPwise approach to the prevalence and risk factors of arterial hypertension in Kinshasa. Eur J Cardio Rehab. 2008;15(5):503–508.

[240] : Zaoui S, Biemont C, Meguenni K. Approche épidémiologique du diabète en milieu urbain et rural dans la région de Tlemcen (Ouest alger) Cahiers santé. 2007;17(1):15–21.

[241] : Baldé AM, Traore S, Toure M, Diallo D, K'Eita Hypertension artérielle en Guinée: épidémiologie et place de la phytothérapie dans la prise en charge dans les zones urbaine et rurale de Fria, Boke, Forecariah (basse Guinée) Pharm Méd Trad Afr. 2006;12:19–43.

[242] : Malek, R. Prévalence du diabète de type 2 et de l'intolérance au glucose dans la région de Sétif (Algérie). 2001, Elsevier Masson SAS, Tous droits réservés.

[243] : Detournay, B. Vauzelle-Kervroedan, F. Charles, M.A. Forhan, A. Fagnani, F. Fender, P. Eschwege. Épidémiologie, prise en charge et coût du diabète de type 2 en France en 1998. vol25, n 4, 1999, P358-359.

[244] : Doucet. J, Bauduceau. B, Le Floch. J. P, Verny. C, Médecine des maladies Métaboliques, 2009, 3 (2), 203-206.

[245] : Stengel. B, Billon.S, Dijk. P. C, Jager.K. J, Nephrol. Dial. Transplant, 2003, 18 (9), 1824-1833.

[246] : Bonaldi.Ch, Romon.I, Anne Fagot-campagna BEH, 2006, 10, 69-71.

- Malek.R, Belateche. F, Laouamri.S, Hamdi. M. Ch, Diabètes. Metab, 2001, 27, 164-71.

[247] : Manoudi F, Chagh R, Benhima I, et al. Les troubles dépressifs chez les patients diabétiques du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech au Maroc. Encéphale 2012;38(5):404—10.

[248] : Andrade F. Estimating diabetes and diabetes-free life expectancy in Mexico and seven major cities in Latin America and the Caribbean. Rev Panam Salud Publica 2009;26 :9-16.

[249] : Pouwer F, Snoek FJ. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabet Med 2001;18(7):595—8. 14.

[250] : Recensement général de la population et de l'habitat de 2009 (RGPH-2009) <https://ireda.ceped.org/inventaire/ressources/mli-2009-rec>

rapport_analyse_%20RGPH2009_urbanisation.pdf Consulté le 04.02.2022

[251] : Hallab, M., Berg, A., Garwers, U., Schröder, J., & Keul, J. (2012). "The metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in different ethnic groups." *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 28(6), 451-463. DOI:10.1002/dmrr.2318.

[252] : Calixte, A., & Hebane, B. (2016). *Les impacts du veuvage sur la santé mentale et physique des sujets âgés*. *Revue de Psychologie Sociale*, 45(3), 123-145.

[253] : Guize, L., Thomas, F., Pannier, B., Bean, K., Jégo, B., & Benetos, A. (2008). Prevalence of metabolic syndrome and its components in a French population. *Diabetes & Metabolism*, 34(5), 497-503.

<https://doi.org/10.1016/j.diabet.2008.05.006>

[254] : Hallab, A. Chadli, A., Nsame, D., Elaziz, S., El Ghomari, H., Farouqi, A. Croyances et pratiques alimentaires chez les diabétiques de type 2 obèses marocains. *Médecine des maladies*, p245-247.

[255] : Fagot (A ; Romon I., Fosse S. et roudier C. (2010). Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. Institut de veille sanitaire. P. 1

[256] : Qiang, Y., Xue, H., Wang, C., Sun, M., Wang, J., & Wang, C. (2014). Obesity and cardiovascular diseases: The role of adipokines and the obesity paradox. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 74, 110-115.

<https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.05.001>

[257] : Lokrou. A., Diallo. MM, *Diabetes Metab* 2010, 36, A40-A109.

[258] : Chami, M-A. Zemmour, L. Midoun, N. Belhadj, M. Diabète sucré du sujet âgé : la première enquête algérienne. *Médecine des maladies Métaboliques*, Mars 2015, Vol. 9, N°2, p212-213.

[259] : Diallo F. (2002). Intérêt du dosage de la microalbuminurie chez les diabétiques. Université Cheik Anta Diop De Dakar. N15. P. 18.

[260] : Paquot. N, Scheen. F, *Revue Médicale de Liège*, 2003, 60 (5-6), 361-368.

[261] : Berrouiguet- Yahia A., Benyoucef M., Meguenni K., Brouri M. (2011). Enquête sur la prévalence des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires à Tlemcen (Algérie). *Médecine des Maladies Métaboliques*. Volume 5, Issue 4, Supplement 1, August, Pages 42-48. [Doi.org/10.1016/S1957-2557\(11\)70071-2](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(11)70071-2).

[262] : Jacoby RM, Nesto RW. Acute myocardial infarction in the diabetic patient: pathophysiology, clinical course and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 20: 736-44.

[263] : Barret-connor E, Orchard T. Insulin dependent diabetes and ischemic heart disease. *Diabetes Care*. 1985; 865-70.

[264] : Turner RC, Millns H, Neil H. Risk factors for coronary artery disease in non insulin dependant diabetes millitus: UPKDS 23. *BMJ*. 1998; 16: 823-8.

[265] : Richman PB, Brogan GXjr, Nashed AN. Clinical characteristics of diabetic vs non diabeticpatients who “rul in” for acute myocardial infarction. *Acad Emerg Med*. 1999; 6: 719-23.

[266] : Ôunpuu S, Negassa A, Yusuf S. INTER-HEART: A global study of risk factors for acute myocardial infarction. *American Heart Journal*. 2001;141(5):711-21.

[267] : Bauduceau B, Le Floch JP, Halimi S, et al; SFD/ SFGG Intergroup. Cardiovascular complications over 5 years and their association with survival in the GERODIAB cohort of elderly French patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2018;41:156-62.

[268] : Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD. Diabetes, other risk factor and 12 year mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care*. 1993;16: 434-44.

[269] : Rodier M. Cardiopathie ischémique chez le diabétique. *EMC, cardiologie*, 2001; 11-030-R-30.

[270] : Fox KAA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary 24 syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *European Heart Journal*. 2 nov 2010;31(22):2755-64. 37.

[271] : Bartnik M. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across EuropeThe Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *European Heart Journal*. nov 2004;25(21):1880-90.

[272] : Granger CB, Califf RM, Young S, Candela R, Samara J, Worley S, et al. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. *Journal of the American College of Cardiology*. mars 1993;21(4):920-5.

[273] : Mcguire DK, Emanuelsson H, Granger CB, Magnus Ohman E, Moliterno DJ, White HD. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO-IIb study. *GUSTO IIb Investigators European heart journal*. 2000;21(21).

[274] : Hasdai D, Granger CB, Srivatsa SS, Criger DA, Ellis SG, Califf RM. Diabetes mellitus and outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction: lessons from the GUSTO-IIb angioplasty substudy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(6).

[275] : Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, et al. Diabetes and Mortality Following Acute Coronary Syndromes. *JAMA*. 15 août 2007;298(7):765

- [276] : Diyane Kh, Ansari N, El Mghari G Karim A, Mohamed C. Caractéristiques de l'association diabète de type 2 et hypertension artérielle chez le sujet âgé de 65 ans et plus. The Pan African Medical Journal. 2013; 14:100. doi:10.11604/pamj.2013.14.100.188 0
- [277] : Diédhiou D, Sow D, Diallo IM et al. Decentralized management of diabetes mellitus by general patrician. Open Journal of Internal Medicine, 2017, 7, 2535.
- [278] : Bringer J, Fontaine P, Detourney B, Nachit Ouinekhf, Brami G, Eschwege E. Prevalence of diagnosed type 2 diabetes mellitus in the french general population: the Instant study. Diabetes and Metab 2009; 35: 25-30.
- [279] : Rodriguez. N, 2008. Définition et classification du diabète. Médecine Nucléaire. Vol. 25, N2.
- [280] : Gain P.et thuret G. (2003).œil et diabète université jean Monnet.
- [281] : Monabaka. H. G, Kibangou, N. N. Bull Soc Pathol Exot, 2001, 94 (3), 246-248.
- [282] : LenganiR, Venditti E, Jakicic JM, Polley BA, Lang W. Lifestyle intervention in overweight individuals with a family history of diabetes. Diabetes Care 1996;21:350–9.
- [283] : Debressy, C. (2013). La corrélation entre la progression de la rétinopathie et le risque d'événements cardio-cérébro-vasculaires chez les patients diabétiques. Revue de Médecine Interne, 34(2), 123-130. doi:10.1016/j.revmed.2013.01.015
- [284] : Diédhiou D, Sow D, Diallo IM et al. Decentralized management of diabetes mellitus by general patrician. Open Journal of Internal Medicine, 2017, 7, 25- 35.
- [285] : Azgaou, I. (2013). Évaluation du risque cardiovasculaire chez des patients diabétiques avec ulcération neuropathique du pied. Diabetes & Metabolism. Volume 39, Supplement 1, 26–29 March, Pages A110-A111.Doi.org/10.1016/S1262-3636(13)72095-0.
- [286] : Tchakonté. J. M, Weekers. L, Revue medicale de Liege, 2005, 60 (5-6, May-Jun), 572-577.
- [287] : Varroud-Vial.M, Simon.D, Detournay.B, Attali.C, Charbonnel. B, Campagna.F. A, ECODIA2, 2005.
- [288] : Monabaka. H. G, Kibangou.N. N, Bull Soc Pathol Exot, 2001, 94 (3), 246-248.
- [289] : Krzesinski.J. M, Weekers.L, Revue medicale de Liege, 2005, 60 (5-6, May-Jun), 572-577.
- [290] : Belhadj M, Malek R, Boudiba A, et al. DiabCare Algérie. Med Maladies Metab 2010; 4: 88-92.

- [291] : Bringer J, Fontaine P, Detourney B, Nachit Ouinekhf, Brami G, Eschwege E. Prevalence of diagnosed type 2 diabetes mellitus in the french general population: the Instant study. *Diabetes and Metab* 2009; 35: 25-30.
- [292] : Diédhiou D, Sarr A, Lèye MMM, NdourMbaye M, Diouf SM, Ka-Cissé M, Diop SN. Ulcères du pied chez le sujet diabétique : aspects épidémiologiques, étiologiques et évolutifs cliniques, au centre hospitalier Abass Ndao. *Dakar Med.* 2012; 57(3): 154-161.
- [293] : Wens. P, Weekers L, Scheen AJ, Lefèbvre PJ. — Comment j'explore ... la néphropathie diabétique. Première partie: micro- et macro-albuminurie. *Rev Med Liège*, 2007, 53, 494-495.
- [294] : Charles D, Guèye P.M., B. Wade. Diabète du sujet âgé. *Dakar Médical* 2008; 10 : 513518.
- [295] : Errajraji A., Ouhdouch F., Diouri A. (2009). P114 Néphropathie diabétique et risque cardio vasculaire en cas de DT2. *Diabetes & Metabolism*, Volume 35, Supplement 1, Page A55. Doi.org/10.1016/S1262-3636(09)71912-3.
- [296] : Ouhoumane N. (2010). Impact du diabète sur la mortalité a la suite d'une hospitalisation pour un premier infarctus aigu du myocarde au Québec. Thèse présentée à la Faculté des études supérieures de l'Université Laval dans le cadre du programme de doctorat en épidémiologique pour l'obtention du grade de Philosophiae Doctor.
- [297] : Kei Fukami, .An Overview on Diabetic Nephropathy.Kurume University School of Medicine, Fukuoka, Japan.2018p125-127.
- [298] : Halimi S., Grimaldi A., Gerson M. et Rostoker G. (2006). Traitement médicamenteux dudiabète type 2. Haute Autorité De santé. P. 10
- [299] : Jeu. F, en. Prévention des complications du diabète, *Rev Med Suisse* 2012 : p :1092.
- [300] : Tremblay Louise, M.Éd., infirmière (2014), Pour une peau saine, même en été Plein Soleil, Diabète Québec, p. 32. (Mise à jour Janvier 2019).
- [301] : Malmenäs M, Bouchard JR, Langer J. Retrospective real-world adherence in patients with type 2 diabetes initiating once-daily liraglutide 1.8 mg or twice-daily exenatide 10 µg. *Clin Ther* 2013;35:795-807.
- [302] : Peyrot M, Rubin RR, Kruger DF, Travis LB. Correlates of insulin injection omission. *Diabetes Care* 2010;33:240-5.
- [303] : Balkrishnan R, Rajagopalan R, Camacho FT, Huston SA, Murray FT, Anderson RT. Predictors of medication adherence and associated health care costs in an older population with

type 2 diabetes mellitus: a longitudinal cohort study. *Clin Ther.* 2003 Nov;25(11):2958-71. doi: 10.1016/s0149-2918(03)80353-2.

[304] : Hirsch IB. Changing Cost of Insulin Therapy in the U.S. American Diabetes Association (ADA) 63rd Annual Advanced Postgraduate Course, Cleveland, OH, March 6, 2016. https://professional.diabetes.org/files/media/Changing_Cost_Insulin.pdf.

[305] : Roussel R., Mohammedi K., Leye A. (2008). Insulinothérapie et prévention des complications cardiovasculaires : quel rationnel ? *Médecine des maladies Métaboliques Suppl. 2.*

[306] : Pressl W., Aline R., Jornayvas R. (2016). Sécurité cardiovasculaire des antidiabétiques. *Revue Médecine Suisse* 12 : 1084-8.

[307] : Helmrigh, S.P., Ragland, D.R., Leung, R.W., Paffenbarger, R.S. Jr. 1991. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*; 325: 147-52.

[308] : Sachon, C., Grimaldi, A., Heurtier. 2010. Complication du diabète. *Encyclopédie de pratique de médecine* 3.0850.5.

[309] : Ghroubi S, Elleuch H, Chikh T, et al. Le réentraînement à l'effort associé à la diététique dans la prise en charge de l'obèse adulte. Comparabilité de deux protocoles. *Ann Phys Rehabil Med* 2009 ; 52 : 394-413.

[310] : Rochereau B. Comportement alimentaire de l'adolescent obèse : doit-on prendre en charge les parents ? *Cah Nutr Diét* 2009 ; 44 : 144-7.

[311] : Baillot A, Vibarel-Rebot N, Lecoq AM, Chadenas D. Le test de marche de six minutes chez les femmes obèses : reproductibilité, intensité relative et relation avec la qualité de vie. *Science & Sports* 2009 ; 24 : 1-8.

[312] : Hallab, A. Chadli, A., Nsame, D. Elaziz, S. El Ghomari, H. Farouqi, A. Croyances et pratiques alimentaires chez les diabétiques de type 2 obèses marocains. *Médecine des maladies*. p245-247.

[313] : Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr* 2004;79(4):537-43.

[314] : Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA* 2004;292(8):927-34.

[315] : Faeh D, Minehira K, Schwarz J-M, Periasami R, Seongsu P, Tappy L. Effect of fructose overfeeding and fish oil administration on de novo lipogenesis and insulin sensitivity in healthy males. *Diabetes* 2005; in press.

[316] : Dickinson S, Brand-Miller J. Glycemic index, postprandial glycemia and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2005;16(1):69-75.

[317] : Paccaud, F., & Föh, D. (2005). Evolution des habitudes alimentaires et leur impact sur les facteurs de risque et l'incidence des maladies cardiovasculaires en Suisse. []: Eichholzer M, Camenzind-Frey E, Matzke A, A-madž R, Ballmer PE et al. Fünfter Schweizerischer Ernährungsbericht. Bern: Bundesamt für Gesundheit, 493-512.

[318] : Gordon T. The diet-heart idea. Outline of a history. *Am J Epidemiol* 1988;127(2):220-25.

[319] : Mimouni-Zerguini Safia. 2008. « le diabète sucré », a l'usage des étudiants en médecine et des médecins praticiens, 2008, 53p.

[320] : Carlsson S, Kuja-Halkola R, Magnusson C, Lagerros YT, Andersson T. Tobacco and type 2 diabetes: is the association explained by genetic factors? *Int J Epidemiol*. 2019; 48(3):926–33 (<https://doi.org/10.1093/ije/dyz002>, consulté le 5 octobre 2023).

[321] : Carlsson S, Andersson T, Araghi M, Galanti R, Lager A, Lundberg M et al. Smokeless tobacco (snus) is associated with an increased risk of type 2 diabetes: results from five pooled cohorts. *J Intern Med*. 2017; 281 (4):398–406 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28164394/>, consulté le 5 octobre 2023).

[322] : Östenson CG, Hilding A, Efendic S, Grill V. High consumption of smokeless tobacco ('snus') predicts increased risk of type 2 diabetes in a 10-year prospective study of middle-aged Swedish men. *Scand J Public Health*. 2012; 40(8):730–7. doi:10.1177/1403494812459814.

[323] : Patel P, Rupani M, Gajera A. Dependence on smokeless tobacco and willingness to quit among patients of a tertiary care hospital of Bhavnagar, Western India. *Indian J Psychiatry*. 2019; 61(5):472–9 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6767818/>, consulté le 5 octobre 2023).

[324] : Mushtaq N, Huque R, Beebe LA, Shah S, Siddiqi K. Evaluation of tobacco dependence measures in South Asian smokeless tobacco users. *Drug Alcohol Depend*. 2019; 203:66–71 (<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.05.034>, consulté le 5 octobre 2023).

[325] : Cambou JP. Tabagisme. In: *Cardiologie et maladies vasculaires*. Société française de cardiologie. Paris Masson 2007: 106-109.

[326] : Mbaye M N, Sarr A, Diop SN et al. DiabCare Sénégal : Une enquête sur la prise en charge du diabète au Sénégal. *Med maladies Metab* 2011 ; 5(1) : 85-89

[327] : Houti, L. Ouhaibi-Djellouli, H, Hamani-Medjaoui I, LardjamHetrafi, S.

Goumide, L. Humbel R.L. (2002). Maladies auto-immunes des glandes endocrines. Association Geal info. Laboratoire de biochimie et – immuno-pathologie. Centre Hospitalier Luxembourg. N 5. P. 2.

[328-336] : Nuria Alcubierre, Montserrat Martinez-Alonso, Joan Valls, Esther Rubinat, Alicia Traveset, Marta Hernández, Maria Dolores Martínez-González, Minerva Granado Casas, Carmen Jurjo, Jesus Vioque, Eva Maria Navarrete-Muñoz, and Didac Mauricio. Relationship of the adherence to the Mediterranean diet with health-related quality of life and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes mellitus: a post-hoc analysis of a cross-sectional study. Alcubierre et al, Health and Quality of Life Outcomes, 2016,14:69, p. 40.

[329] : Bouzid K., Ben Mami F., Hassine M., Kalai E., Ben Ahmed H., Boujnah R., Achour A., Bahlous A., Abdelmoula J. (2012). Étude des facteurs de risque cardiovasculaire chez le diabétique de type 2 Tunisien récemment découvert. Annales de Cardiologie et d'Angiologie 61 81–87.

[330] : Girard St. (2009). Hyperglycémie et risque cardiovasculaire dans le diabète de type 2. La revue de Médecine Médicale. Volume 20, Issues 418–419, May, Pages 10-11. Doi.org/10.1016/S0992 5945(09)70125-4.

[331] : Chami, M-A. Zemmour, L. Midoun, N. Belhadj, M. Diabète sucré du sujet âgé : la première enquête algérienne. Médecine des maladies Métaboliques, Mars 2015, Vol. 9, N°2, p212-213.

[332] : Mbaye N., Niang K., Sarr A., Mbaye A., Diedhiou D., Ndao D., Kane D., Pessinaba S., Diack B., Kane M., Ka-Cissé S., Diao M., Diop N., Kane A. (2011). Aspects épidémiologiques du diabète au Sénégal : résultats d'une enquête sur les facteurs de risque cardiovasculaire dans la ville de Saint-Louis. Médecine des Maladies Métaboliques. Volume 5, Pages 659-664. Doi.org/10.1016/S1957-2557(11)70343-1.

[333] : Slama- Chaudhry A. Prise en charge des maladies chroniques en médecine générale. Geneve : Université de Genève ; 2013.

[334] : Benabdelaziz A, Thabet H, Soltane I, Gaha K, Gaha R, Tlili H et al. Connaissances des patients diabétiques de type 2 sur leur maladie à Sousse, Tunisie. Eastern Mediterranean Health journal. 2007 ; Vol.13 N°3 :505-14.

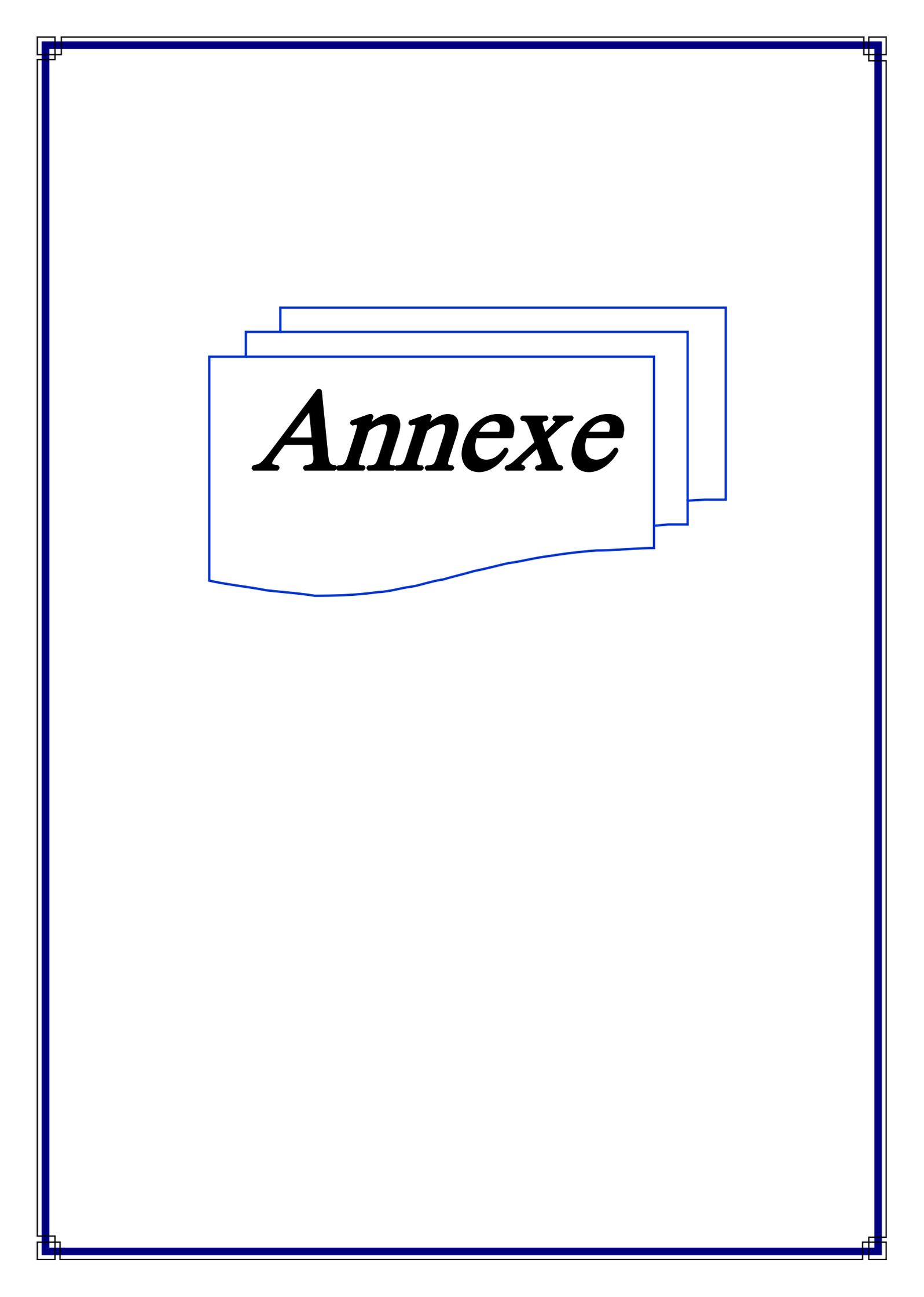
[335] : Hanaire H. (2005). Le diabète : facteur de risque cardiovasculaire. Diabete FDR Item129-3.PDF.

- [337] : Oulahiane N., El Haddad Z., El Mazouni H., Iraqi M., Gharbi A. (2011). Dyslipidémie et risque cardio-vasculaire chez le diabétique de type 2. *Diabetes & Metabolism*. Volume 37, Issue 1, Supplement 1, Page A78. Doi: [org/10.1016/S1262-3636\(11\)70811-4](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(11)70811-4).
- [338] : Chami, M-A. Zemmour, L. Midoun, N.Belhadj, M. Diabète sucré du sujet âgé : la première enquête algérienne. *Médecine des maladies Métaboliques*, Mars 2015, Vol. 9, N°2, p212-213.
- [339] : Tadmori A., Ouahabi H., Ajdi F. (2015). P180 Profil lipidique chez les diabétiques: étude comparative entre les diabétiques de type 1 et de type 2. *Diabetes & Metabolism*. Volume 41, Supplement 1, Page A78. Doi:[org/10.1016/S1262-3636\(15\)30293-7](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(15)30293-7).
- [340] : Dubois-Laforgue D.2007. *Etiologie et physiopathologie de diabète type 1*. Elsevier Masson SAS. P. 18.
- [341] : Ritz E. Limitations and future treatment options in type 2 diabetes with renal impairment. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl. 2):S330-4.
- [342] : Marédia, maison régionale du diabète. 2016. Ile Lacroix 20 rue Stendhal.76100 Rouen.
<http://www.maredia.fr>.
- [343] : Charles T., Valmadrid R., Scot E et al. (2000). The Risk of Cardiovascular Disease Mortality Associated With Microalbuminuria and Gross Proteinuria in Persons with Older-Onset Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med*. 2000;160(8):1093-1100. doi:10.1001/archinte.160.8.1093.
- [344] : Meier P., Saudan P., Burnier M., Martin P. (2003). Comorbidité et facteurs de risque cardiovasculaire liés à l'insuffisance rénale chronique. *Revue Medicin Suisse*; volume -1. 22862.
- [345] : Claude Garceau, 2014.Evaluation de la prise en charge des diabétiques par le médecin généraliste .*Revue de santé de la Méditerranée*.
- [346] : Bendriss, L., Lebbaq, A., Jallal, H., Mrani, S., Khatouri, A., (2012). Intérêt de la micro albuminurie au sein du syndrome métabolique dans la prédiction des évènements cardiovasculaires. Étude prospective à propos de 78 cas. *Annales de Cardiologie et d'Angiologie*. Volume 61, Issue 1, Pages 15-19. Doi:[org/10.1016/j.ancard.2011.04.011](https://doi.org/10.1016/j.ancard.2011.04.011).
- [347]:Ben Ahmed, H., Bouzid, K., Hassine, M., Saadi, O., Bahlous, A., Abdelmoula, J., Baccar, H., Ben Mami, F. (2014). Prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire non conventionnels chez les sujets diabétiques tunisiens. *La Presse Médicale*. Volume 43, Issue 1, Pages e9-e16. Doi:[org/10.1016/j.lpm.2013.07.019](https://doi.org/10.1016/j.lpm.2013.07.019).
- [348] : Nicola O'Connell, diabètes Voice. Août 2003, Volume 48.

- [349] : Kehailou.F. Z., Jabari.M., Labriji.A., El Mbarki.B.,Sougatte.R.,Mestaghanmi.H.(25-26 Avril, 2019).Étude de la prevalence de l’anémie chez une population de diabétiques suivis au service d’hygiene de l’arrondissement sidi-othmane,Casablanca,maroc.p88.
- [350] : Hosseini, A., Khoshpey, B., Djazayeri, S., Amiri, F., Malek, M., F., Hosseini, S., Shidfar, F. (2016). Effect of Royal Jelly Intake on Serum Glucose, Apolipoprotein A-I (ApoA-I), Apolipoprotein B (ApoB) and ApoB/ApoA-I Ratios in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial Study. *Canadian Journal of Diabetes*, 40(4), 324.
- [351] : Hosseini M.S., Rostami Z., Saadat A., Saadatmand S.M., Naeimi E. Anemia and Microvascular complications in patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Nephro Urol Mon.* 2014 july; 6(4): e19976.
- [352] : Persson S.U., Larsson H., Odeberg H. Reduced number of circulating monocytes after institution of insulin therapy--relevance for development of atherosclerosis in diabetics? *Angiology.* 1998 Jun; 49(6):423-3.
- [353] : Grundy. M. L., Thèse pour le Doctorat en Médecine (Diplôme d’Etat), Université Paris 7 – Denis Diderot Faculté de Médecine Xavier Bichat, Paris (France), 2004.
- [354] : Dali-Sahî, MD. Benmansour, A. Aouar et Karam, N. Étude de l’épidémiologie du diabète de type 2 dans des populations endogames de l’ouest algérien. *Lebanese science journal*, vol.13, no. 2, 2012, p21.
- [355] : Perlemuter. L, Collinde L’hortet .G, Diabète et maladies métaboliques, Edition Masson, 3édition Paris (2000) : 79-84,149-176-,196, 197.
- [356] : Pavel I., Pieptea R. (1966). Étude sur le diabète héréditaire au cours de 3 et 4 générations successives. *Diabetologia* volume 2, pages281–285.
- [357] : Froguel P., Passa P. (1991). Diabète et hérédité. *La Revue de Médecine Interne.* Volume 12, Issue 2, Pages 123-127. Doi.org/10.1016/S0248-8663(05)81375-X.
- [358] : Dali-Sahî M., Benmansour D. (2014). Evaluation du risque de survenue du diabète de type 1 dans une population consanguine de la population de l’Ouest Algérien. *Lebanese Science Journal*, Vol. 15, No. 2.
- [359] : Tuomi, T. 2005. Type 1 and type 2 diabetes: what do they have in common? *Diabetes*, 54: 40-45.
- [360] : Khalt, M., Halabi, S. 1986. Modernization and consanguineous marriage in Beirut. *Journal of Biosocial Science*, 18(4): 489–495.

[361] : Denic, S. 2003. Consanguinity as risk factor for cervical carcinoma. *Medical Hypotheses*, 60:321–324.

[362] : Bittle, A.H. 2001. Consanguinity and its relevance to clinical genetics. *Clin. Genet.*, 60: 89-98.



Annexe

16. Traitement médical :

1. **Oui** 2. **Non** Si oui lequel :.....

17. Un médecin vous a-t-il dit que vous aviez trop de cholestérol ou de triglycérides (graisses) dans le sang ?

1. **Oui** 2. **Non** 3. **Je ne sais pas**

C. Vos yeux

18. Rétinopathie diabétique : 1. **Oui** 2. **Non**

D. Vos pieds

1. **Pied diabétique :** 1. **Oui** 2. **Non**

E. Vos reins

1. **Néphropathie diabétique ?** 1. **Oui** 2. **Non**

2. **Examen ORL..... Déshydratation de la peau..... Glande Thyroïde..... Hypertension..... Autres maladies (ou infections)..... Anémie.....**

F. Les traitements du diabète

3. **Actuellement, êtes-vous traité(e) pour le diabète par injections d'insuline ?**

1. **Oui** A l'âge de |__|__| ans

2. **Non, je suis traité(e) uniquement par ADO.**

4. **Au cours des 12 derniers mois, avez-vous fait une (des) hypoglycémie(s) et/ou hyperglycémie(s) sévères(s) ?.....**

(hypoglycémie(s)).....

(hyperglycémie(s)).....

5. **Est-ce votre glycémie est régulière ?**

1. **Satisfaisant** 2. **Moyen** 3. **Mauvais**

G. Examen de laboratoire

Glycémie à jeun	Hb A1c	Cholestérol T	Triglycéride	HDL	LDL

Chimie des urines		Créatinémie	Protéinurie de 24h	Micro albuminurie
Glycosurie	Acétonurie			

FNS									
GR	GB	HGB	PLT	VGM	HCT	TMH	CCMH	VPM	PCT

Partie 2 : Les activités de la vie quotidienne et le bien-être

A. Les activités de la vie quotidienne

1. Pratique de l'activité physique ? **Oui** **Non**
2. Régime alimentaire ? **Oui** **Non**
3. Fumez-vous actuellement, ne serait-ce que de temps en temps?.....
4. L'arbre généalogique :