



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université Larbi Tébessi-TEBESSA

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Appliquée

MEMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Option : Biologie moléculaire et cellulaire

THÈME :

Syndrome métabolique et diabète type II

Présenté et soutenu par :

- **MESSAAD Wahiba**
- **SOLTANI Chaima**
- **AMRI Hadil**

Devant le jury :

Dr. Abla Khalida	MCB	Université de Tébessa	Président
Dr. Taleb salima	Pr	Université de Tébessa	Président
Mme. Ziani Sawsene	MAA	Université de Tébessa	Promotrice

Date de soutenance :08 juin 2022

Note :.....

Mention :.....



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



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

MEMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Option : Biologie moléculaire et cellulaire

THÈME :

Syndrome métabolique et diabète type II

Présenté et soutenu par :

- **MESSAAD Wahiba**
- **SOLTANI Chaima**
- **AMRI Hadil**

Devant le jury :

Dr. Abla Khalida	MCB	Université de Tébessa	Président
Dr. Taleb salima	MCA	Université de Tébessa	Président
Mme. Ziani Sawsene	MAA	Université de Tébessa	Promotrice

Date de soutenance 07 juin 2021

Note :.....

Mention :.....

ملخص

يعتبر مرض السكري من النوع الثاني الشكل الأكثر شيوعا في العالم، عرفت منظمة الصحة العالمية مصطلح السكري بأنه إضطراب في الوظيفة الأيضية أو الإختلال الاستقلابي الذي يتميز بارتفاع معدل السكر في الدم، والذي يمكن اسناده الى انخفاض اواليهما مع اطراح الانسولين او الى حركة الانسولين

ارتفاع نسبة التحلون المزمن والذي يرتبط مع السكري ويصاحب ذلك مضاعفات تؤثر على الشعيرات الدموية الدقيقة ، علالمدى البعيد تؤثر على العينين، الكلى، الأعصاب مع خطر الإصابة بأمراض القلب

عند مرضى السكري من النوع الثاني تكون الأنسجة المستهدفة لعمل الأنسولين اقل حساسية للرسالة التي تنقلها خلل وظيفي

مقاومة الأنسولين تخص الأنسجة المستهدفة لعمل الأنسولين وهي العضلات، الكبد، النسيج الدهني، وخلايا الجهاز الهضمي.

ان مقاومة الأنسولين تخلق حاجة دائمة للأنسولين -نقص الأنسولين- اي ان مريض سكري ذو النوع الثاني يعاني دائما من نقص الأنسولين النسبي، لأنه غير قادر على تكيف مستوى إفرازه مع درجة مقاومة الأنسولين لديه

ومرض السكري الأولي او بداية الإصابة بداء السكري والسكري من النوع الثاني تعد مظهرا من المظاهر الاوسع انتشارا بما

في ذلك متلازمة الأيض وهي اختلال شائع ومتعدد المظاهر يتميز بمجموعة من الاضطرابات التي تسبب سمته البطن، ارتفاع ضغط الدم الشرياني، وجود دهون في الدم ويسمى عسر شحميات الدم الكوليسترول الغير نافع، وارتفاع نسبة التحلون

في الدم، السكر مرتفع. وذلك ما يسبب وجود متلازمة اضطراب الأيضي مما يرفع خطر الإصابة بأمراض القلب والشرايين إن العلاقة التي تربط متلازمة الأيض ومرض السكري من النوع الثاني قوية جدا مما يؤدي الى الإصابة باضطرابات القلب وامراض الشرايين

يكون خطر الإصابة بداء السكري 2 عدد الأشخاص المصابين بمتلازمة الأيض هم بالضرورة مصابين بداء السكري من النوع 2 مضاعف ثلاثة مرات عند الأشخاص الذين يعانون من بدانة في منطقة البطن

ان متلازمة الأيض تنتج عنها ارتفاع في معدل السمته وانتشارها الكبير. هذه الاخيرة تقترن مع الاختلال الاستقلابي، غالبا ما تكون هذه الاضطرابات ذات أصل سكري او دهني في الأوعية الدموية والتي ترتبط بزيادة في الوزن فتعتبر السمته من العوامل القوية التي تسبب داء السكري ذو النوع 2

وبالتالي مقاومة الأنسولين تتطلب بالضرورة وجود اضطراب في الأيض فقد اكدت الأحداث السريرية بأن مقاومة الأنسولين ATP III . تزيد من التصلب الشرياني وارتباط الاضطراب الايضي بالطاقة

مما يسبب خطر الإصابة بأمراض القلب وانسداد الأوعية الدموية الوجود المتزامن لمتلازمة الأيض ومقاومة الأنسولين تعتبر مقاومة الأنسولين احد الأسباب الرئيسة للإصابة ب متلازمة الأيض ٢يشكلان خطر الإصابة بمرض السكري والعمل المهيم لمرض السكري من النوع الثاني

الكلمات المفتاحية: السكري من النوع الثاني. متلازمة الأيض. مقاومة الانسولين. السمته

Abstract

Type 2 diabetes is the most common form in the world; WHO defines the term Diabetes is a metabolic disorder characterized by the presence of hyperglycemia Attributable to reduced insulin secretion or both.

Diabetes-related chronic hyperglycaemia is associated with microvascular complications a Long term affecting, eyes, kidneys, nerves and CVD risk.

In type 2 diabetics, the target tissues of insulin action mainly concern Muscles, both, and fatty tissue, and digestive tract cells, insulin resistance Creates an increased need for insulin (hypoinsulinaemia).

Any type 2 diabetic patient is always in relative hypo-insulinism by what he is Incapable of adapting his level of blinded secretion to his insulin resistance.

Pre-diabetes and T2D are often manifestations of an underlying disorder that is much More pomp, including metabolic syndrome, a very common disorder with multiple Facets hyperglycemia in the presence of SM and CVD risk is high.

The links between SM and T2D are even stronger than those with the disorders Many metabolic syndrome patients already have MS

The risk of developing diabetes has a relative risk of around 3, particularly in subjects with abdominal obesity.

The metabolic syndrome results from the high prevalence of obesity, it is characterized by the Combination of disorders, often moderate, of carbohydrate, lipid or vascular origin Associated with overweight, which will act in synergy, cause type 2 diabetes And predispose to atherosclerosis and its clinical events.

The SM the risk of diabetes independent of insulin resistance. The SM according to ATP III criteria may require insulin resistance to increase CVD risk.

The simultaneous presence of SM and insulin resistance identifies an individual particularly high risk.

Insulin resistance appears to be one of the key elements of SM and one of the major factors of Predisposition to type 2 diabetes.

Keywords: type 2 diabetes, metabolic syndrome, insulin resistance, obesity.

Resumé

Le diabète type 2 est la forme la plus fréquente dans le monde,;OMS définit le terme

Diabète est un trouble métabolique caractérisé par la présence d'une hyperglycémie

Attribuable à une réduction de la sécrétion d'insuline ou les deux.

L'hyperglycémie chronique liée au diabète est associée à des complications microvasculaires à

Long terme touchant, les yeux, les reins, les nerfs et risque de MCV.

Chez les diabétiques type 2 les tissus cibles à l'action de l'insuline concernent principalement

Les muscles, le foie, et les tissus adipeux, et les cellules du tube digestif, la résistance à l'insuline

Crée un besoin accru en insuline (hypo-insulinémie).

Tout patient diabétique type 2 est toujours en hypo-insulinisme relatif par ce qu'il est

Incapable d'adapter son niveau d'insuline sécrétion à son d'insulinorésistance.

Le pré-diabète et le DT2 sont souvent des manifestations d'un trouble sous-jacent beaucoup

Plus vaste, y compris du syndrome métabolique, trouble très courant et ayant de multiples

Facettes l'hyperglycémie en présence du SM et risque de MCV est élevé.

Les liens entre le SM et DT2 sont même plus forts que ceux avec les troubles

Cardiovasculaires de nombreuses patients de syndrome métabolique soit déjà atteintes du SM

Le risque de développer le diabète de risque relatif de l'ordre de 3 en particulier chez les sujets présentant une obésité abdominale.

Le syndrome métabolique résulte de la prévalence élevée de l'obésité, il est caractérisé par la

Conjonction de troubles, souvent modérés, d'origine glucidique, lipidique ou vasculaire

Associés à une surcharge pondérale, qui vont agir en synergie, provoquer un diabète de type 2

Et prédisposer à l'athérosclérose et à ses événements cliniques.

Le SM le risque de diabète indépendamment de la résistance à l'insuline. Le SM selon les

critères ATP III peut nécessiter une résistance à l'insuline pour augmenter le risque de MCV.

La présence simultanée d'un SM et d'une résistance à l'insuline identifie un individu

particulièrement à haut risque.

L'insulinorésistance paraît être l'un des éléments clés du SM et l'un des facteurs majeurs de

Prédisposition au diabète de type 2.

Mots clés : diabète type 2, syndrome métabolique, La résistance à l'insuline, obésité,.

Dédicaces

A la lumière de ma vie à mes parents :

« Mon père » pour son tendresse, son encouragement et l'homme qui présent pour moi l'ensemble de sacrifice, et qui mon aide toujours et durant ma carrière des études. Tu as été pour moi durant toute ma vie le père exemplaire, le premier, le grand et le seul ami et toujours de bon conseil. Que dieu, tout puissant, te garde, te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin.

« Ma mère » source d'amour, de tendresse, bijoux de ma vie, et la femme qui m'a encouragée, aidée et guidée dans le chemin de la vie, Je remercie infiniment le Tout Puissant ALLAH de m'avoir donné une mère comme toi. tu as veillé sur mon éducation et mon bien être avec amour, tendresse, dévouement et perfection. Ce jour est aussi le tien et bien sûre, il est l'aboutissement de tout ce que tu as enduré pour nous élever. Je dédie ce travail en gage de mon amour et mon respect les plus profonds.

A mes frères : yassine, ali , ET ziyed afin de m'aider et de me motiver en permanence sans oublier ma sœur samia pour son soutien continu, Que Dieu vous protège et vous donne un brillant avenir avec une vie pleine de joie, de bonheur et de Succès.

un grand merci à toutes les personnes qui encourage durant mon parcours surtout :mon cher djou Qui m'a accompagné toutes ces belles années, surtout la dernière période je te souhaite plein de succès et de bonheur dans ta vie

HIBA

Dédicaces

*Je dédie ce travail à mes très chers, respectueux et
Magnifiques parents Adele et Farida qui m'ont protégé et soutenu depuis
mon*

*Premier cri de vie et qui m'ont aidé à réaliser mon rêve, que
Dieu les protège et leur prête santé et longue vie.*

*Maman et papa bien-aimés merci pour tout amour considération, souffrance
et fatigue, merci pour le moral et la force que vous m'avez donné.*

*Merci beaucoup d'être a cote de moi quand J'étais malade Vous m'avez
incité et vous avez fait tous vos efforts et tant de choses, et grâce à dieu, je
suis guéri et remercie dieu.*

*Je dédie ce travail a tous ceux que j'aime pour leur courage et moral, et leur
amour et leur confiance*

A mes trois frères, je vous souhaite le meilleur dans votre vie

Et a mes grands-parents Ali et Abdallah miséricorde de dieu

*A mes grands-mères, Lwiza et Hania que dieu te préserve et les protèges et
leur prête santé et longue vie*

*Et mes amis et sœurs, Donia, wahiba, Lwiza et wafa, je vous souhaite le
meilleur et bonheur.*

*A ma meilleure amie Aya, ma chérie, je te souhaite plaisir et succès dans ta
vie.*

Chaima

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail accompagné
D'un grand amour et reconnaissance à :

Celui qui m'a donne une grande confiance à moi même et qui m'a toujours aidé,
dirigé , encourage à prendre les bonnes décisions concernant mon avenir il s'agit
de mon défunt oncle Slimane Daï paix à son âme

A la lumière de ma vie à mes parents :

« Mon père » "Saha" pour son tendresse, son encouragement et l'homme qui
présent pour moi l'ensemble de sacrifice, et qui mon aide toujours et durant ma
carrière des études. Tu as été pour moi durant toute ma vie le père exemplaire, le
premier, le grand et le seul ami et toujours de bon conseil. Que dieu, tout puissant,
te garde, te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu demeures le
flambeau illuminant mon chemin.

« Ma mère » " Hafidha " source d'amour, de tendresse, bijoux de ma vie, et la
femme qui m'a encouragée, aidée et guidée dans le chemin de la vie, Je remercie
infiniment le Tout Puissant ALLAH de m'avoir donné une mère comme toi. tu as
veillé sur mon éducation et mon bien être avec amour, tendresse, dévouement et
perfection. Ce jour est aussi le tien et bien sûre, il est l'aboutissement de tout ce
que tu as enduré pour nous élever. Je dédie ce travail en gage de mon amour et
mon respect les plus profonds.

À ma soeur Sabrina et mes frères mouhamed et Abdel Hamid qui n'ont cessé de
m'encourager tout le long de mes études

A ma tante Nadia et mon oncle Moussa qui toujours soutenu et aidé à avancer
dans mes études

À ma cousine Mariem et mon cousin redha qui m'ont soutenu de près ou de loin
de mon parcours .

À mes chères amies Amira ziadi , Amira grib , Rayen , sondess , ,Amani avec
lesquelles j'ai passé mes plus belles années de l'université

HADIL

Remerciement

Tout d`abord nous tenons à remercier ALLAH le tout puissant et le tout miséricordieux, de nous avoir donné la force, la santé, la volonté, le courage et la patience pour accomplir ce modeste travail, mener à terme notre mémoire, et pouvoir réaliser ce travail de recherche.

Nous nous remercions de l`effort et de la fatigue, Et notre capacité à résister et compléter ce travail grâce à nos efforts.

*Nous adressons nos vifs remerciements à notre encadreur,
« Madame.Ziani.S. » qui a guidé judicieusement ce travail de recherche et pour l`aider, tout le long de cette étude par ses Orientations et ses précieux conseils.*

En fin, nous tenson à remercier également les membres du jury qui nous ont fait l`honneur d`accepter et d`évaluerce

Mémoire .

« Grand merci à tous et à toutes »

Liste des tableaux

Tableau I.1: Prévalence du diabète chez les sujets de 30 à 64 ans dans différents groupes ..	20
Tableau I.2: Diagnostic de pré diabète.....	28
Tableau II.1 : :Définition harmonisée du syndrome métabolique.....	44
Tableau II.3 : Prévalence du SM en France selon différents groupes d'études.....	60
Tableau II.3 : profil observe dans le syndrome métaboliques.....	60
Tableau II.4 : Les facteurs de risques cardiovasculaires	71
Tableau III.1 : Caractéristiques de base selon le syndrome métabolique ATP III et la catégorie de résistance à l'insuline.....	83
Tableau III.2 : composante de syndrome métabolique	84
Tableau III.3 : Variation des paramètres du statut anthropométrique chez l'obèse versus témoin.....	89
Tableau III.4 : Variation des paramètres du statut anthropométrique en fonction des traitements antidiabétiques chez le patient diabétique de type 2.....	89
Tableau III.5. Paramètres de l'exploration de la glycorégulation et de l'insulinorésistance en fonction des traitements antidiabétiques chez le patient diabétique de type 2.....	93
Tableau III.6. Paramètres de l'exploration du bilan lipidique en fonction des traitements antidiabétiques chez le patient diabétique de type 2.....	93
Tableau III.7. Variation des sécrétions hormonales des axes corticotrope et somatotrope fonction des traitements antidiabétiques chez le patient diabétique de type 2.....	91
Tableau III.8 : Fréquence d'association des critères du syndrome métabolique dans la population de patients diabétiques de type 2 étudiée (critères de la définition de la Fédération internationale du diabète, FID)	96
Tableau III.9 : Variables du syndrome métabolique (SM), selon le sexe, dans la population de patients diabétiques de type 2 étudiée (critères de la Fédération internationale du diabète	97

Liste des figures

Figure I.1: Anatomie du pancréas.....	05
Figure I.2 : mécanismes moléculaires de la signalisation et de la résistance à l'insuline...	09
Figure I.3 : rôle métabolique et endocrine de l'adipocyte.....	10
Figure I.4 : histoire naturelle du diabète de type 2.....	12
Figure I.5 : répartition mondiale du diabète selon la Fédération Internationale du Diabète..	23
Figure I.6 : pied cubique de charcot avec inversion de la voute plantaire compliqué d'un mal perforant plantaire.....	32
Figure II.1 : production et action de l'insuline.....	46
Figure II.2 : Rôles des hormones pancréatiques dans la régulation de l'homéostasie du glucose. (insuline et glucagon).....	49
Figure II.3 : Métabolisme des lipides chez l'Homme.(Bruno 2007).....	52
Figure II.4 : Principaux sites d'action de l'insuline dans le métabolisme des lipides.....	54
Figure II.5 : Représentation schématique des anomalies métaboliques dans le DT2.....	57
FigureII.6: Principales anomalies lipidiques au cours du diabète de Type 2.....	62
FigureIII 1 : Taux d'incidence annualisés du diabète de type 2 (DM ;panneau de gauche) ou MCV (panneau de droite) par l'ATP III (-), IDF (F), ou EGIR (p) syndrome métabolique...	84
Figure III.2 : Prévalence du syndrome métabolique 56 dans la cohorte des patients diabétiques de type 2 (n=272).....	114

Liste des abréviations

- **ABCA1** : ATP binding cassette transporter A1
- **AGL** : Acides gras libres.
- **AMPK** : Adénosine monophosphate kinase.
- **AOMI** : L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.
- **B/E rec.** : Récepteur B/E (LDL récepteur).
- **BAT** : Brown Adipose Tissue.
- **BIF** : Basal Insulin FC.
- **CETP** : Cholesteryl ester Transfer protein.
- **CRP** : La protéine C-réactive.
- **D.E.S.I. R** : Données Épidémiologiques sur le Syndrome d'Insulino Résistance
- **DG** : Diabète gestationnel
- **DID** : Diabète insulino-dépendant
- **DNID** : Diabète Non Insulino-dépendant
- **DQA** : Gène A De Système HLA
- **DQB** : Gène B De Système HLA
- **DT2** : Diabète type 2
- **ENNS** : Étude Nationale Nutrition Santé.
- **ETP** : L'éducation thérapeutique des patients.
- **FID** : La fédération Internationale du Diabète.
- **FMC** : Formation médicale continue
- **GAD** : Anti glutamate décarboxylase
- **GIP** : Glucose Dépendent Insulinotropic Peptide
- **GLP** : Le glucagon-like peptide
- **GLUT4** : transporteurs membranaires du glucose
- **HDL** : High Density Lipoprotein.
- **HGPO** : Hyperglycémie provoquée par voie orale
- **HL** : Hépatique lipase
- **HLA** : Human leucocyte antigen
- **HTA** : L'hypertension artérielle.
- **IA-2** : Anti-tyrosine phosphatase
- **IDL** : Intermediate Density Lipoprotein.
- **IMC** : L'indice de masse corporelle.
- **IR** : Gène Régulant a L'insuline
- **IRS** : Insulin Receptor Substrate, (Substrat 1 du récepteur de l'insuline)
- **IRSA** : Institut inter Régional de la Santé.
- **Isl-1** : Lim domain homeobox gene.
- **J.C.** : Jésus-Christ.
- **L'ADA** : Association américaine du diabète

Introduction

- **L`AMPc** : L'adénosine mono phosphate cyclique (ou AMP cyclique ou AMPc)
- **L'UPR** : Unfolded Proteine Response
- **LCAT** : Lecithin-cholesterol acyl transferase.
- **LDL** : Low Density Lipoprotein
- **L'HbA1c** : hémoglobine A glyquée.
- **LPL** : Lipoprotéine lipase.
- **LRP** : LDL-receptor related protein.
- **MAP kinases** :Mitogen-Activated Protein Kinase
- **MCV** : maladie cardiovasculaire.
- **MG** : Un médecin généraliste
- **MNT** : Maladies non transmissibles
- **MONICA** : Monitoring of trends and determinants in Cardiovascular disease.
- **NCEP** : ATPIII :National Cholesterol Education Program : Adult Treatment Panel III
- **NFkB** : Nuclear factor-B
- **NFKB** :L'inflammation médiée par le facteur de transcription
- **OMS** : Organisation mondiale de la santé.
- **PI3** :kinase phosphatidylinositol-3-OH kinase, (Phosphatidyl inositol 3 kinase.)
- **PIP2** : Phospho-inositol biphosphate
- **PIP3** : Phospho-inositol triphosphate
- **PKC** : protéine kinase C
- **RP30** : gène Apm-1, gène de l'adiponectine.
- **Ser P** : Serine peptid
- **SM** : Syndrome métabolique
- **TG** : triglycérides.
- **TNF α** : Tumor Necrosis Factor – facteur de nécrose tumorale
- **Tyr P** : Tyrosine Peptid
- **VLDL** : Very Low Density Lipoprotein.
- **WAT** : White Adipose Tissue.

Sommaire

ملخص

Abstract

Resumé

Dédicaces

Remerciement

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Sommaire

Introduction

CHAPITRE I : diabète type II

I.1.Historique de diabète	1
I.2.Définitions du diabète et du pré diabète	2
I.3.Physiologie du pancréas	3
I.3.1.Anatomie	4
I.3.2.Suc pancréatique.....	5
I.3.3.Les Enzymes Pancréatique.....	5
I.4.Pathogenèse du diabète de type.....	7
I.4.1.Insulino résistance	7
I.4.2.Sécrétion insulinique.....	10
I.5.Classification de diabète	12

Introduction

I.5.1. Le diabète de type 1	12
I.5.3.Le diabète de type 2	13
I.5.4.Les diabètes de type MODY	13
I.5.5.Le diabète gestationnel	14
I.5.6. Les autres types particuliers	14
I.6.Facteurs de risque de diabète type II	14
I.7.Epidémiologie de diabète type 2	18
I.7.1.Dans le monde	18
I.7.2.Dans l'Algérie	23
I.8.Diagnostique de diabète type 2	25
I.8.1.Clinique (Symptôme).....	25
I.8.2. Biologiques.....	26
I.9.Complication de diabète type 2.....	28
I.9.1.Hyperglycémie	28
I.9.2. Inflammation de bas-grade.....	29
I.9.3.Insuline-résistance	29
I.9.4.Athérosclérose accélérée	29
I.9.5.Risque cardiovasculaire	29
I.9.6.Cœur et diabète.....	29
I.9.7.Cardioopathie ischémique.....	30
I.9.8.Insuffisance cardiaque	30
I.9.9.Artériopathies périphériques	30
I.9.10.Atteinte cérébraux vasculaire	30
I.9.11.Rétinopathie.....	30
I.9.12.Insuffisance rénale	30
I.9.13.Neuropathies diabétiques	31

Introduction

I.9.14.Mono-neuropathies	31
I.9.15.Neuropathies douloureuses	31
I.9.16.Neuropathie végétative ou autonome.....	31
I.9.17.Complications des complications : le modèle du pied diabétique	31
I.10.Traitements de diabète type 2	32
I.10.2.Traitement médicamenteux	34
I.10.2.2.Insulinothérapie	35
I.10.2.4.Nouvelle thérapie de diabète type 2.....	35
Chapitre II : le syndrome métabolique.....	39
II.1.Définition de syndrome métabolique	40
II.2.Épidémiologie	41
II.3.Physiopathologie de syndrome métabolique	43
III.3.1.Rappels des tissus, hormones et réaction impliqués dans le métabolisme	43
II.3.2. Rappel sur le métabolisme des lipoprotéines.....	46
II.3.3. Rôle de l'insuline sur le métabolisme des lipoprotéines	49
II.4.Implication des différents facteurs de risques dans le SM.....	55
II.4.1.Obésité abdominale	55
II.5.Résistance a l'insuline	56
II.6. La dyslipidémie du syndrome métabolique	56
II.7.hypertension.....	63
II.9.Complications du syndrome métabolique	66
II.10.La prise en charge de syndrome métabolique.....	73
II.10.1.Prévention de syndrome métabolique.....	73
II.10.2.Traitement de Syndrome métabolique	74
II.10.3.Activité physique.....	74

Introduction

Chapitre III : étude d'articles.....	77
III.1.Diagnostic et prévalence du syndrome métabolique chez les diabétiques suivis dans un contexte de ressources limitées : cas du Burkina-Faso.....	78
III.2. Impact de la résistance à l'insuline sur le risque de diabète de type 2 et de maladie cardiovasculaire chez les personnes atteintes du syndrome métabolique.....	80
III.3.Prévalences du syndrome métabolique et des facteurs de risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2 vus au service d'endocrinologie, Antananarivo	85
III.4.Syndrome métabolique et interaction hormonale chez le sujet obèse et le patient diabétique de type 2 algérien.....	87
III.4.1.Les résultats d'étude anthropométrique	88
III.4.2.Etude métabolique.....	89
III.4.3.Etude hormonale	91
III.5.Prévalence et association des différents critères du syndrome métabolique dans une population de Diabétique de type 2 , en Guinée	94
CONCLUSION	96
REFERENCES.....	100

Introduction

Introduction

Le diabète de type 2 (DT2) est la forme la plus répandue, représentant près de 90 % des formes diagnostiquées de diabètes. Actuellement, elle est devenue un véritable problème de santé publique, non seulement à cause de sa forte prévalence, en constante progression, mais aussi en raison des pathologies associées (**Scheen et Paquot, 2012**).

Le syndrome métabolique (SM) consiste en l'association, chez le même sujet, de différents facteurs métaboliques et hémodynamiques, en une seule entité augmentant le risque de diabète de type 2 (DT2) et/ou de maladies cardiovasculaires (**Andreelli et Ziegler, 2005**).

Des habitudes alimentaires inadaptées associées à un manque d'activité physique sont les déterminants majeurs de son apparition et de son aggravation sur un terrain génétique prédisposant (**TOUMI, B., & Er-romayssa CHOUAKRI, C. (2019)**).

Le concept de SM existe depuis au moins 100 ans. Cette constellation d'anomalies métaboliques a été décrite pour la première fois dans les années 1920 par Kylin, un médecin suédois, qui décrivait à cette époque un syndrome défini comme étant l'association d'anomalies métaboliques comme l'hyperglycémie et de la goutte associée à l'hypertension artérielle (**Kylin, 1923**). Plus tard, en 1947, Vague attirait l'attention sur l'adiposité de la partie supérieure du corps (obésité « androïde » ou « masculine ») comme étant le phénotype de l'obésité le plus souvent associé aux anomalies métaboliques, au diabète de type 2 et aux maladies cardiovasculaires (**Vague, 1956**). Par la suite, Reaven a regroupé sous le terme de syndrome X ou syndrome d'insulinorésistance un ensemble de facteurs de risque cardiovasculaire incluant une résistance à l'insuline, un hyperinsulinisme, une intolérance au glucose ou un diabète, une hypertension artérielle et une hypertriglycémie (**Reaven, 1988**).

Introduction

La prévalence du syndrome métabolique dépend de sa définition, de l'année de l'étude, de l'âge et du sexe de la population, ce qui complique les analyses entre pays et entre continents (**Cameron AJ, et al, 2004**). En constante augmentation, elle pose un problème majeur de santé publique et représente un fardeau socio-économique pour les systèmes de santé. La prévalence du syndrome métabolique augmente également dans les pays concernés par des problèmes de malnutrition et d'accès à une information médicale de qualité. Fortement dépendante de l'âge de la population étudiée, elle risque également de progresser avec l'allongement de l'espérance de vie.

Le diabète de type 2 et l'obésité sont les deux acteurs principaux du développement récent du syndrome métabolique. On estime à 194 millions le nombre d'individus diabétiques dans le monde, avec une projection de 334 millions à l'horizon 2025. (**Junquero, D., & Rival, Y.,2005**)

L'obésité, première maladie non infectieuse de l'histoire, est quant à elle une priorité de l'OMS en termes de prévention et de prise en charge. Au niveau mondial, 300 millions d'individus sont obèses, avec une incidence dans les pays industrialisés d'environ 15 % à 30 % de la population. Comme pour le diabète de type 2, la prévalence infantile, alarmante, atteint 15 % à 16 % des sujets américains ou européens âgés de 6 à 17 ans. De plus, la gravité chez l'enfant est sous-estimée, car un nombre important de jeunes, s'ils ne sont pas obèses, sont en surcharge pondérale et présentent donc un risque accru de développer une obésité à l'âge adulte. (**Junquero, D., & Rival, Y.,2005**).

Vue que l'ambiguïté concernant la relation entre le diabète type 2 et le syndrome métabolique et l'interaction entre les facteurs de risque, Malgré que le taux d'incidence est en augmentation au cours des dernières années pour les deux sexes, avec un taux de létalité très important

Notre objectif de recherche est

- exploiter les différentes informations sur le diabète type 2 et le syndrome métabolique et retenir l'attention sur l'évolution des chiffres de ces deux affections.
 - Étude de la relation entre le diabète de type 2 et le syndrome métabolique
- .- déterminer l'association entre les facteurs de risque à partir de la comparaison des résultats des différentes études portées sur l'actualité de diabète type 2 et le syndrome métabolique.

Introduction

Ce mémoire sera dispatché en 3 parties principales :

□ La première chapitre comporte un rappel bibliographique sur le diabète de type 2

Le deuxième chapitre comporte une rappel bibliographique sur le syndrome métabolique

□ La troisième chapitre comporte une analyses des articles sur le diabète de type 2 et leur interaction avec le syndrome métabolique

CHAPITRE I :

diabète type II

[Chapitre I : Diabète type II]

I.1. Historique de diabète

Les premiers signes du diabète ont été décrits il y a plus de 3000 ans en Egypte, par un scribe qui avait noté sur un papyrus que certaines personnes se mettaient subitement à boire et à uriner abondamment. Une centaine d'années avant notre ère, le nom de diabète fut pour la première fois prononcé par un médecin grec (Arrêtée de Cappadoce). (Monnier. L, Colette. C. 2014).

Le terme de diabète qui vient du Grec diabètes « passer à travers », était destiné à caractériser des personnes ayant une maladie dramatique qui entraînait une mort rapide chez des sujets jeunes. Ainsi était décrite 100 ans avant Jésus-Christ (J.-C.) une maladie qui est connue aujourd'hui comme étant le diabète de type 1. (Monnier .L , Colette. C. 2014)

Ce n'est que 1500 ans après J.-C. qu'un médecin européen (Paracelse) mit en évidence dans les urines des diabétiques une substance qui se présentait comme une poudre blanche. A cette époque, cette substance qui était du glucose fut confondue avec du sel. Cent ans plus tard (1600 après J.-C.), on découvrit que les urines des diabétiques avaient un goût sucré. (Monnier .L , Colette. C. 2014)

Le terme de diabète sucré (diabète mellitus) fut utilisé pour la première fois. Il a fallu une centaine d'années supplémentaires (1700 ans après J.-C.) pour que Thomas Crawford découvre que la substance présente en abondance dans l'urine des diabétiques était un sucre.

(Monnier .L, Colette. C. 2014)

En 1800 après J.-C., Langerhans découvre en Allemagne les îlots pancréatiques qui porteront ultérieurement son nom. Au moment de la découverte de ces petites structures tissulaires dont la masse totale ne dépasse pas 2 g, soit l'équivalent du volume d'un demi dé à coudre Langerhans n'en identifia pas la fonction, ce n'est que plusieurs décennies plus tard que Von Mehring et Minkowski démontrèrent que l'excision totale du pancréas entraînait le diabète.

(Monnier .L, Colette. C. 2014)

En 1902, Eugene Opine découvre que les diabétiques sont porteurs d'une dégénérescence des îlots pancréatiques. A partir de cette date, le rythme des découvertes ne cesse de s'accroître.

En 1916, Hop man découvre que les îlots de Langerhans sont le site de la sécrétion insulinaire.

En 1921, Banting et Best, à Toronto, extraient une substance du pancréas, ils l'appellent (l'insuline) et l'utilisent pour la première fois pour traiter un patient atteint de diabète insulinaire.

Dépendant.

[Chapitre I : Diabète type II]

En 1936, le Danois Hagedorn met au point le procès de de fabrication des insulines retards en ajoutant a l'insuline de la protamine et du zinc.

En 1943, Marcel Janbon et Auguste Loubatieres découvrent a Montpellier les propriétés hypoglycémiantes des sulfamides, médicaments qui sont toujours d'actualité dans le traitement du diabète sucre.

En 1950, Berson et Yallow, aux Etats-Unis, mettent au point le dosage radio-immunologique de l'insuline. Cette découverte permettra ultérieurement de faire un bond considérable dans la compréhension de la physiopathologie des états diabétiques.

En 1955, Sanger, a Chicago, identifie la structure complexe de l'insuline ans les années 1970 on découvre que le diabète est une maladie auto-immune.

En 1975 sont mises en évidence les relations entre diabète de type 1 et gènes du système d'histocompatibilité majeur (système HLA).

En 1977 sont mis au point les premiers dosages de l'HbA1c (hémoglobine A glyquée).

(Monnier.L, Colette.C.2014)

I.2.Définitions du diabète et du pré diabète

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit le terme « diabète » est un trouble métabolique caractérisé par la présence d'une hyperglycémie attribuable à une réduction de la sécrétion d'insuline ou de l'action de l'insuline, ou les deux. L'hyperglycémie chronique liée au diabète est associée à des complications micro vasculaires à long terme assez spécifiques touchant les yeux, les reins et les nerfs, ainsi qu'à un risque accru de maladie cardiovasculaire (MCV), donc les critères diagnostiques du diabète sont fondés sur les seuils de glycémie associés aux maladies micro vasculaires, la rétinopathie en particulier. **(Punthakee. Z.et all 2018).**

Le diabète de type 2, non insulino-dépendant, résulte de l'incapacité de l'organisme à réagir correctement à l'action de l'insuline produite par le pancréas. Elle entraîne sur le long terme des lésions, des dysfonctionnements et des insuffisances de divers organes. **(Romali.H.2016)**

De point de vue biologique, les critères proposés par la Société américaine de diabétologie (ADA) et reconnus par l'OMS pour diagnostiquer le diabète sont :

[Chapitre I : Diabète type II]

- Une glycémie $> 1,26$ g/l (7,0 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux Reprises.
- Ou la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à Une glycémie (sur plasma veineux) > 2 g/l (11,1 mmol/l)
- Ou une glycémie (sur plasma veineux) > 2 g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge Oral de 75 g de glucose (HGPO).
- Ou un taux d` HbA1c ("*hémoglobine glyquée*") $\geq 6,5\%$ (11,1 mmol/l) quantifié selon des Méthodes étalonnées sur des références internationales. (**Romali.H.2016**)

Ce paramètre traduit la glycémie Moyenne des trois derniers mois. Des niveaux intermédiaires d'hyperglycémie (Glycémie à jeun entre 1,1 et 1,25 g/l, HGPO entre 1,4 et 1,99 g/l et HbA1c entre 5.7 et 6.4%) sont aussi observés. Ils définissent un stade d'un pré-diabète qui serait associé à une augmentation du risque de progression vers le diabète de type 2. (**Romali.H.2016**).

Le terme « pré diabète » désigne une anomalie de la glycémie à jeun, une intolérance au glucose ou une hémoglobine glycolyse (HbA1c) comprise entre 6,0 % et 6,4 %, lesquelles exposent les personnes à un risque élevé. (**Punthakee .Z. 2018**).

I.3. Physiologie du pancréas

Le pancréas est un organe allongé, aplati situé au niveau de la face postérieure de l'estomac et dont la tête est insérée dans le cadre duodénal. Sa partie allongée comprend anatomiquement la tête, le col, le corps et la queue (figure 1). (**Bessaguet .F, et Desmoulière.A.2021**)

Il pèse entre 60 et 80 g, et mesure 12 à 15 cm de long et 2 à 4 cm de large (**Bessaguet.F. et Desmoulière.A. 2021**).

Responsables en communication directe avec le tube digestif sa fonction exocrine est indispensable pour la digestion de tous les aliments et sa fonction endocrine est à l'origine de la synthèse des principales hormones qui contrôlent la glycémie de l'organisme. (**Bessaguet.F. et Desmoulière.A. 2021**).

[Chapitre I : Diabète type II]

Des dysfonctions de cet organe sont à l'origine de pathologies graves, comme le diabète, les pancréatites et l'adénocarcinome pancréatique .(Bessaguet .F. et Desmoulière.A. 2021).

I.3.1. Anatomie

Le pancréas possède une double activité de tissu, on a exocrine et endocrine le tissu exocrine synthétise le suc pancréatique, indispensable pour la digestion. Il constitue la plus grande partie de l'organe (environ 95 % de l'ensemble des cellules).(Bessaguet.F, et Desmoulière.A. 2021).

La synthèse du suc pancréatique s'effectue au niveau de lobules constitués d'acini, qui sont drainés par des canaux excréteurs. Le conduit principal, ou conduit de Wirsung, Rejoint le conduit cholédoque au niveau de l'ampoule hépato pancréatique et permet la libération des sécrétions Pancréatiques dans le duodénum, au niveau de la papille duodénale majeure.(Bessaguet.F, et Desmoulière.A. 2021).

L'ouverture de cette Papille est sous le contrôle d'un sphincter lisse appelé sphincter d'Ordi. Le conduit pancréatique accessoire, Ou conduit de Santorin, déverse ses sécrétions au niveau de la papille duodénale mineure (figure I.1).(Bessaguet.F, et Desmoulière .A.2021).

Le pancréas endocrine correspond aux îlots de Langerhans répartis au sein du tissu. Ils sont environ 1 à 2 millions et permettent notamment la production des principales hormones régulant a glycémie (insuline et glucagon). (Bessaguet.F ,et Desmoulière.A . 2021).

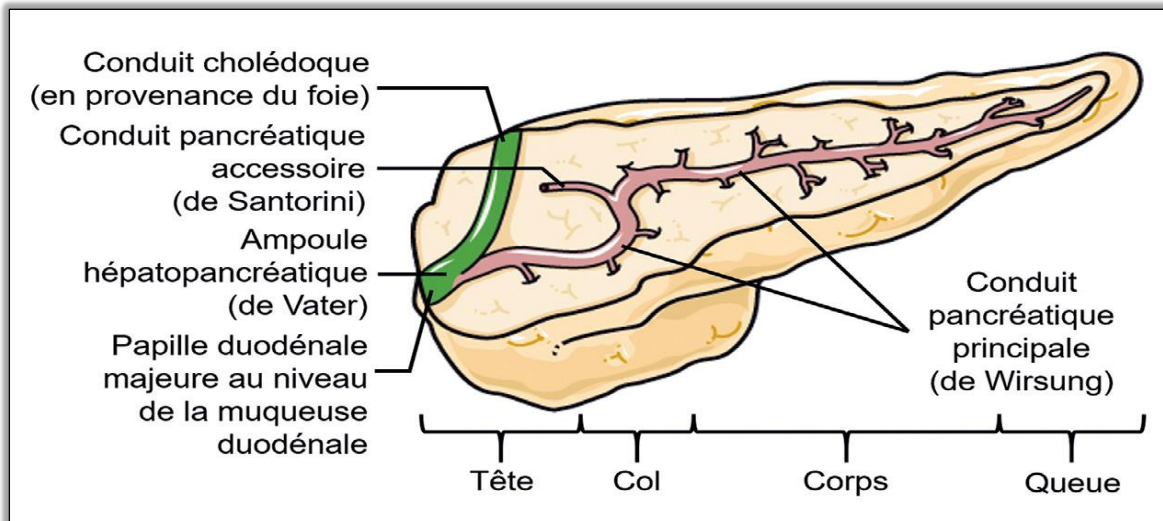


Figure I.2: Anatomie du pancréas. (Bessaguet .F, et Desmoulière .A. 2021)

I.3.2. Suc pancréatique

Le suc pancréatique permet la bonne digestion de nombreux aliments grâce à sa composition riche en enzymes. Il est incolore, non visqueux, de pH neutre ou peu alcalin selon le débit de sécrétion. Cela permet de tamponner le pH acide du duodénum à la sortie de l'estomac et favorise l'activité optimale des enzymes (Bessaguet .F, et Desmoulière .A. 2021).

I.3.3. Les Enzymes Pancréatique

L'insuline et le glucagon, hormones toutes deux pancréatiques, contrôlent la glycémie en occupant des récepteurs spécifiques localisés à la surface de l'hépatocyte et en produisant des signaux biochimiques antagonistes. (Authier .F, Posner. BI, et al. 1994)

Les complexes hormone/récepteur sont interalliés et s'accumulent dans le compartiment endosmotique de l'hépatocyte. (Authier .F, Posner. BI, et al. 1994)

Alors que le récepteur de l'insuline accède à l'endosome sous une forme active, le récepteur du glucagon interalliés est découplé de son système de transduction, qui reste à la surface cellulaire, et perd sa capacité à engendrer son second messenger (l'AMPc). (Authier. F, Posner BI, et al. 1994)

I.3.3.1. L'insuline

L'insuline une hormone essentielle à la régulation de la glycémie, est normalement Produit par des cellules spécialisées du pancréas les cellule β des îlots de Langerhans Son rôle est d'assurer le transport du glucose depuis la circulation sanguine vers les Muscle le foie ou le

[Chapitre I : Diabète type II]

tissu adipeux le déficit en insuline ou l'incapacité des cellules de l'organisme à y répondre correctement

(**Baudeau .A , Baumier .E , et all 2013**)

C'est un polypeptide formé d'une chaîne A de vingt et un acides aminés et d'une chaîne B de trente acides aminés reliées par deux ponts disulfures inter chaînes la chaîne A est également dotée d'un pont disulfure intra chaîne. (**Bessaguet.F, et Desmoulière.A.2021**).

Elle induit une surexpression des transporteurs membranaires du glucose appelés GLUT 4 dans le Muscle squelettique et les adipocytes. (**Bessaguet.F. et Desmoulière.A. 2021**).

Stockage énergétique du glucose (inhibition de la glycogénolyse, glycogénèse, et Gluconéogenèse à partir des acides aminés –muscle et foie)

- son utilisation tissulaire (carburant - muscle et foie)

- la lipogenèse

- l'inhibition de la lipolyse

- l'activation de la synthèse des protéines

- la croissance cellulaire (régulation de la transcription – différenciations –multiplication)

Ce système hormonal interagit avec d'autres systèmes hormonaux pour réguler notamment

La composition corporelle.

Glycorégulation, liporégulation, anabolisme et catabolisme sont étroitement liés. Un taux d'insuline basale permet de maintenir l'équilibre métabolique en l'absence de repas. Stimulée par la prise alimentaire, sa sécrétion se déroule en deux phases, perturbées dans le diabète de type 2 : la réponse est soit insuffisante, soit retardée (anomalie de la sécrétion et/ou de la pulsatilité).(Fagherazzi-Pagel.H.2002).

L'insuline présente une action anabolisante importante. Elle facilite la captation des acides aminés sanguins, stimule la synthèse protéique cellulaire et inhibe la protéolyse Elle induit une hypokaliémie qui doit être pris.

En compte lors du traitement des hyperglycémies Elle agit comme un facteur de croissance cellulaire et tissulaire par stimulation de la synthèse et de la sécrétion (insuline-like growth factor).(Bessaguet .F , et Desmoulière.A. 2021).

[Chapitre I : Diabète type II]

I.3.3.2. Le glucagon

Le glucagon est une hormone (peptide de vingt-neuf AA) qui est sécrétée en cas d'hypoglycémie. Les cellules A fabriquent du pré-pro-glucagon qui, au niveau intestinal, donne différents peptides par action protéolytique. En effet, le clivage du pré-pro-glucagon accentue la production de GLP 1 et 2 et de glycentine qui forme par la suite le glucagon et le (glycentine related pancreatic peptide). **(Bessaguet.F, et Desmoulière.A. 2021).**

Il circule de façon non liée à des protéines plasmatiques et sa demi-vie est courte (quelques minutes). Son élimination est principalement hépatique et rénale. Le glucagon est la principale hormone hyperglycémisante de l'organisme et son action s'oppose à celle de l'insuline.

.(Bessaguet.F, et Desmoulière.A. 2021).

Au niveau hépatique, il stimule la glycogénolyse, la néoglucogenèse et la production de corps cétoniques. Il inhibe aussi la synthèse du glycogène. Dans les adipocytes, il augmente la synthèse d'acides gras libres par activation de la lipolyse. De façon moins importante, le glucagon présente une action natriurétique et stimule la contraction cardiaque. La glycémie est le principal facteur qui régule la production de glucagon. **(Bessaguet.F, et Desmoulière.A 2021).**

Lors d'une hypoglycémie, sa synthèse est augmentée tandis que lors d'une hyperglycémie

Elle diminue. Plus précisément, un repas riche en alanine et en arginine augmente la synthèse de glucagon, sauf si ce repas contient des glucides. Le glucagon est fabriqué en grande quantité lors d'un jeûne, d'une activité physique, d'un stress ou d'une STI vagale. Néanmoins, le GLP 1 et la sécrétine inhibent sa production **(Bessaguet.F, et Desmoulière.A. 2021).**

I.4. Pathogenèse du diabète de type

I.4.1. Insulino résistance

Chez les diabétiques de type 2, les tissus cibles à l'action de l'insuline sont beaucoup moins sensibles au message qu'elle véhicule. Cette résistance à l'action de l'insuline concerne principalement le muscle, le foie et le tissu adipeux, et les cellules du tube digestif depuis que

[Chapitre I : Diabète type II]

l'on a impliqué les incrétines (GIP : *Glucose Dependent Insulinotropic Peptide* et GLP-1: *Glucagon-Like Peptide-1*) parmi les facteurs et/ou marqueurs du diabète sucré. **(Romali.H.2016)**

Des niveaux normaux ou même élevés d'insuline ne sont plus suffisants pour que l'action attendue soit effectuée parfaitement. La résistance à l'insuline crée un besoin accru en insuline ce qui provoque une hyper insulinémie transitoire .Le récepteur de l'insuline appartient à la famille des récepteurs de facteurs de croissance intracellulaire qui possèdent une activité tyrosine kinase. L'activation du récepteur conduit à son autophosphorylation et ensuite à la phosphorylation sur tyrosine des protéines substrats, particulièrement des IRS (*Insulin Receptor Substrate*). **(Romali.H.2016)**

Les effets métaboliques de la signalisation insulinaire sont en priorité transmis par voie de la Phosphatidylinositol 3 (PI3) kinase. La deuxième voie, dite mitogénique, aboutit à l'activation des enzymes MAP kinases (*Mitogen-Activated Protein Kinases*). L'arrêt du signal insuline ou la résistance à l'hormone mettent en jeu plusieurs mécanismes et déclenchent de nombreux autres (figure2).**(Romali.H.2016)**

Au niveau du muscle, le glucose est relativement moins capté. Le foie continue à fournir anormalement le glucose. Aussi devant l'incapacité de l'insuline à inhiber correctement la lipolyse, les cellules adipeuses enrichissent le sang en acides gras libres.**(Romali.H.2016)**

Cet excès d'acides gras en retour concourt à diminuer encore la captation de glucose par le muscle.

[Chapitre I : Diabète type II]

TNF : Tumor necrosis tumoral

IRs : Substrat 1 du récepteur de l'insuline,

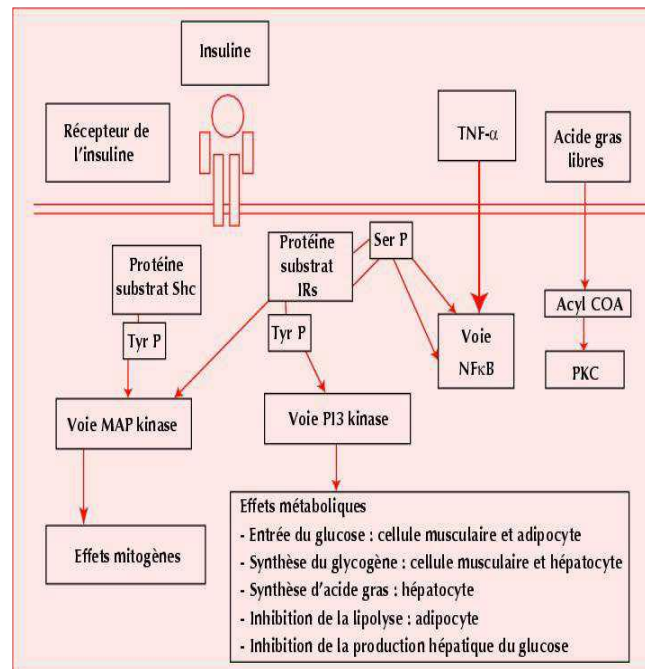
Ser P : Serine peptid

Tyr P : Tyrosine Peptid

NFκB : Nuclear factor-_B

PI3 kinase phosphatidylinositol-3-OH kinase,

PKC : protéine kinase C.



FigureI. 2: mécanismes moléculaires de la signalisation et de la résistance à l'insuline.

.(Romali.H.2016)

Les tissus adipeux viscéral joue un rôle plus significatif que le tissu adipeux sous-cutané puisqu'il a un accès direct à la circulation porte .En raison de cette adiposité, les diabétiques gagnent en poids et tendent vers une obésité androïde.(**Romali.H.2016**)

Les adipocytes sont entouré au sein du tissu adipeux de préadipocytes, de cellules endothéliales de fibroblastes et de macrophages qui participent aux sécrétions de cytokines et chimiokines (figure 3). En fonction de son état physiologique, le tissu adipeux module son spectre sécrétoire Ainsi, dans des situations pathologiques, comme l'obésité, le tissu adipeux recrute des monocytes qui se transforment en macrophages et sécrètent un ensemble de cytokines inflammatoires créant un état inflammatoire chronique qui participe à la résistance à l'insuline

[Chapitre I : Diabète type II]

L'insulino-résistance est souvent rapportée lors de grossesses, de traitements par les glucocorticoïdes ou en présence de cytokines (TNF- α : *Tumor Necrosis Tumoral* et IL-6 *Interleukine-6*) et de protéine C réactive renseignant sur des états inflammatoires parfois tumorales. Ces situations favorisent l'installation du diabète de type 2. (Romali.H.2016)

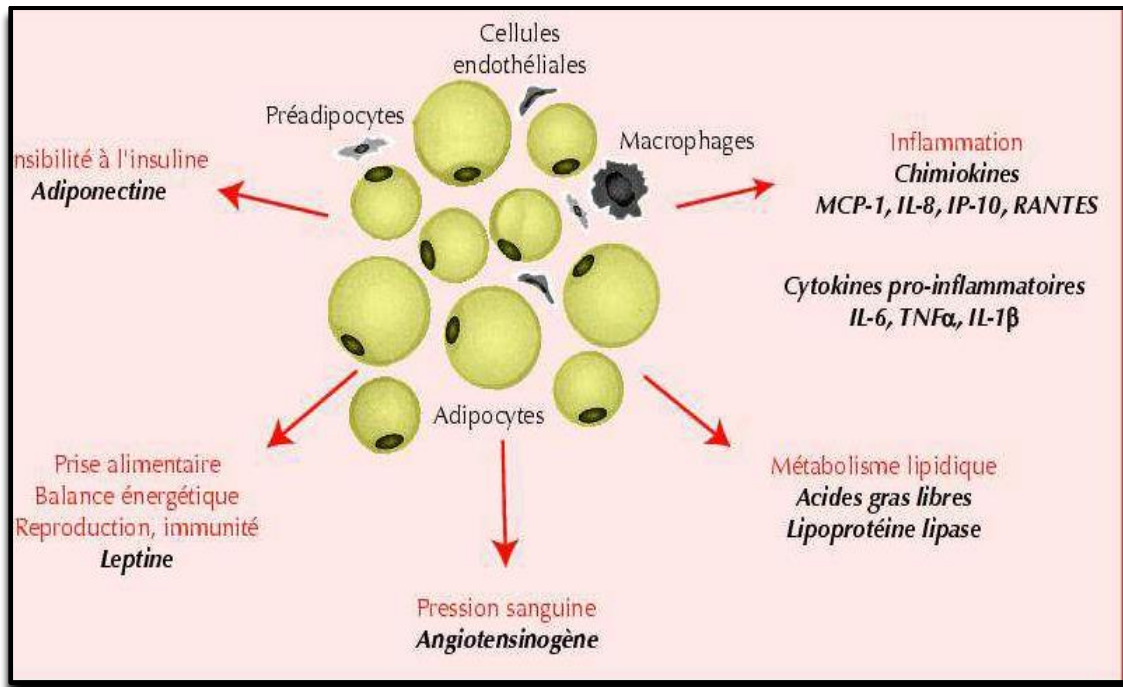


Figure I.3 : rôle métabolique et endocrine de l'adipocyte. (Romali.H.2016)

Récemment un débat concernant l'intervention d'un mécanisme mitochondrial a été initié. Les auteurs rapportent que la résistance à l'insuline dans les muscles serait induite par un dysfonctionnement mitochondrial dû à l'accumulation des lipides interférant avec la signalisation de l'insuline. Il a été montré que le contenu mitochondrial a été réduit de 30% mais continue toutefois à assurer parfaitement la fonction intrinsèque (respiratoire).

(Romali.H.2016)

L'évaluation quantitative *in vivo* de la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline est réalisée au moyen de la technique du clamp hyper insulinémique eu glycémique devenue possible depuis 1980. (Romali.H.2016)

I.4.2.Sécrétion insulinaire

[Chapitre I : Diabète type II]

Au moment du diagnostic du diabète 2, le sujet est en général en état d'hyperinsulinisme absolu. Pourtant, la capacité relative de la sécrétion insulinaire est diminuée de moitié par rapport à celle d'un sujet normal. Ceci indique que tout patient diabétique de type 2 est toujours en hypo-insulinisme relatif parce qu'il est incapable d'adapter son niveau d'insuline à son degré d'insulino-résistance. **(Romali.H.2016)**

A produire et à libérer chroniquement plus d'insuline dans la circulation n'est plus suffisante pour assurer la normoglycémie, en particulier lors des états d'hyperglycémie et/ou d'excès d'acides gras libres et chez les pré-diabétiques (- 5 à -10 ans). Ceci conduit à l'épuisement fonctionnel des cellules β survivantes (figure 3). L'aggravation de l'hypo-insulinisme aboutie à long terme (10 à 15 ans) à un état de déficit insulinaire ré-activable puis non réactivable limitant l'efficacité des insulino-sécrétagogues oraux au profit de l'insulinothérapie. Cette aggravation est liée à une perte massive des cellules β (de - 40 à - 61 %) et un renforcement des phénomènes d'apoptose sans compensation accrue de la néoformation de ces cellules .

Les facteurs impliqués dans l'évolution pathologique sont d'ordres génétiques environnementaux (sédentarité, alimentaire, ...). Récemment, des études pangénomiques ont permis de mettre en évidence des polymorphismes génétiques associés au risque de DT2. Les diabétiques seraient le siège de phénomènes de glucotoxicité et de lipotoxicité, associés à des états inflammatoires. La réaction au stress du réticulum endoplasmique, l'UPR (*unfolded protein response*) est le dénominateur commun de ces toxicités. **(Romali.H.2016)**

[Chapitre I : Diabète type II]

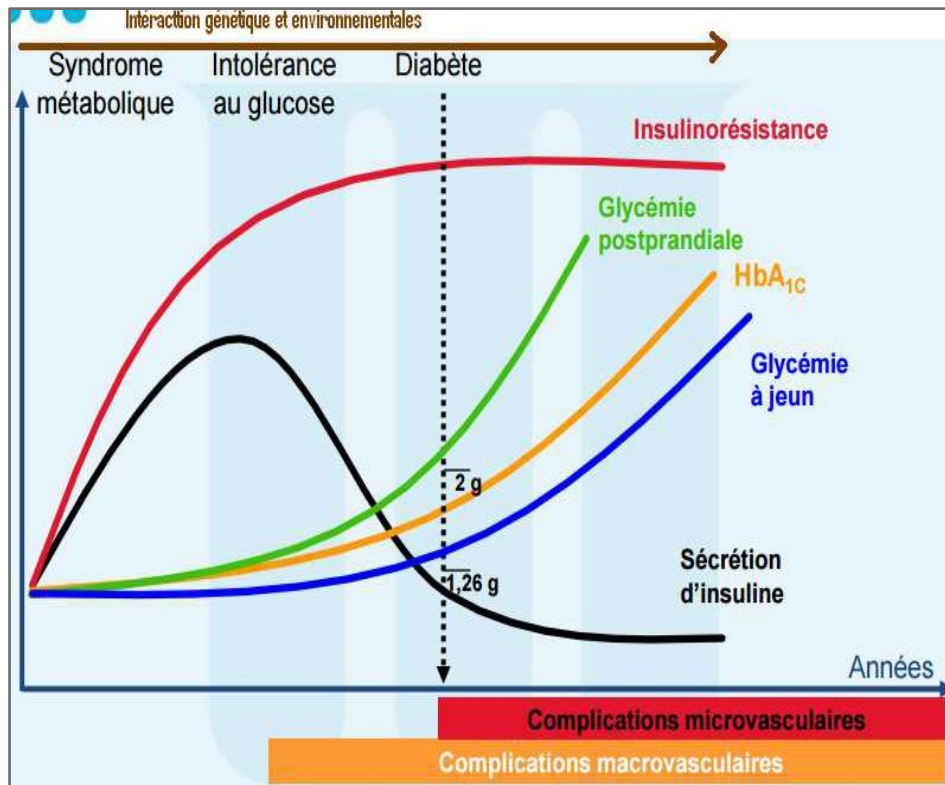


Figure I.4 : histoire naturelle du diabète de type 2.(2016)Romali.H.

S'agissant d'une maladie hétérogène, l'état diabétique de type 2 correspond à un éventail de combinaisons des degrés d'altération de ses deux traits phénotypiques majeurs : l'insulinorésistance et l'insulinodéficience.(Romali.H.2016).

I.5.Classification de diabète

La classification des diabètes proposée par l'ADA et l'OMS. Cette classification actualise en fonction des données scientifiques récentes, celle du National Diabetes Data Group (National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucos intolerance.Diabetes.1979)

Les termes de diabète de type 1 et de type 2 (chiffres arabes) remplacent les termes DID et DNID. (P. Drouin 1999)

I.5.1. Le diabète de type 1

Il correspond à la destruction de la cellule b aboutissant habituellement à une carence absolue en insuline. Il est divisé en 2 sous types :

[Chapitre I : Diabète type II]

I.5.1.1. Diabète Auto -immun

Au cours duquel la destruction des cellules b par un processus auto-immun est authentifiée par la présence d'anticorps anti-cellules d'îlots, anti-insuline, anti-glutamate décarboxylase (GAD) anti-tyrosine phosphatase IA-2 et IA 2 b. Cette forme est fortement associée aux gènes DQA et DQB du système HLA et influencée par les gènes DRB. Ici, la destruction des cellules b peut être rapide (enfants et adolescents) ou plus lente (adultes), d'autres affections auto-immunes peuvent être associées (maladie de Basedow, thyroïdite de Hashimoto, maladie d'Addison, vitiligo, maladie de Biermer). Survenant généralement chez le sujet jeune (enfants adolescents) diabète auto-immun peut apparaître à tous les âges, y compris après 70 ans. **(P. Drouin 1999).**

I.5.1.2. Diabète idiopathique

Correspond à une minorité de sujets. Certains présentent une insulino pénie permanente avec céto-acidose d'origine inconnue, cette forme à forte composante héréditaire est plus fréquente chez les sujets d'origine africaine ou asiatique. Chez les Africains, une forme voisine se caractérise par une cto-acidose révélatrice après laquelle l'insulinothérapie n'est pas indispensable. **(P. Drouin 1999).**

I.5.3. Le diabète de type 2

Il correspond à l'ancienne terminologie de diabète non insulino-dépendant et associe une insulino-résistance dominante avec insulino-pénie relative, ou une diminution prédominante de l'insulino-sécrétion associée ou non à une insulino-résistance. Il est par ailleurs rappelé le rôle majeur de l'obésité et de la graisse abdominale dans la genèse de l'insulino-résistance, la prédisposition familiale probablement d'origine génétique, le risque élevé de complications macro et micro-vasculaires, l'augmentation du risque de développer un diabète de type 2 avec l'âge, l'obésité, la sédentarité et sa survenue plus fréquente chez les femmes ayant présenté un diabète gestationnel et les sujets hypertendus ou dyslipidémiques. **(P. Drouin 1999)**

I.5.4. Les diabètes de type MODY

Ont été à juste titre séparés du diabète de type 2 et individualisés grâce à leurs caractéristiques génétiques et moléculaires. La catégorie des diabètes de la malnutrition est supprimée, la pancréatopathie fibro-calculuse est classée parmi les diabètes pancréatiques **(P. Drouin 1999).**

[Chapitre I : Diabète type II]

I.5.5.Le diabète gestationnel

L'absence de consensus demeure. L'ADA persiste à recommander hyperglycémie provoquée par voie orale à 100 g de glucose selon O'Sullivan après dépistage à l'aide d'une charge de 50g. L'OMS recommande une hyperglycémie provoquée par voie orale classique à 75 g de glucose avec prélèvements à jeun et à 2 h. Chez les patientes qui présentent des niveaux glycémiques de type diabète ou intolérance au glucose, on portera le diagnostic de diabète sucré gestationnel une hyperglycémie provoquée par voie orale de contrôle devra être pratiquée 6 semaines au moins après l'accouchement. Un dépistage sélectif du diabète gestationnel est recommandé plutôt qu'une recherche systématique. **(P. Drouin 1999)**

Résulte d'une intolérance au glucose qui se manifeste ou est dépistée pour la première fois pendant la grossesse. **(Punthakee.Z.et all 2018).**

I.5.6. Les autres types particuliers

Comprennent une grande variété de troubles relativement peu courants, surtout des formes de diabète d'origine génétique ou associées à d'autres maladies, ou à l'usage de certains médicaments Y compris le diabète auto-immun latent chez l'adulte, terme utilisé pour décrire le petit nombre de personnes qui présentent un diabète de type 2 apparent et chez qui il semble y avoir une perte de cellules bêta du pancréas à médiation immunitaire 5 **(Punthakee.Z.2018).**

I.6.Facteurs de risque de diabète type II

I.6.1.Facteurs de prédisposition

I.6.1.1.Gènes de susceptibilité

Il n'y a pas à ce jour de gène majeur de susceptibilité majeur au diabète de type 2. C'est une maladie dont l'origine serait une interaction de prédispositions avec un environnement «diabétogène».

Le nombre de gènes candidats s'accroît, les progrès de la génomique vont permettre d'identifier de nouveaux facteurs de risque génétique. Les chromosomes 1, 2, 3, 10, 20 semblent comporter des gènes de susceptibilité (analyses de liaisons génétiques à partir de banques d'ADN issu de familles atteintes en cours). **(Fagherazzi-Pagel.H.2002)**

[Chapitre I : Diabète type II]

I.6.1.2. Gènes de l'obésité

Lors de recherche sur les gènes de susceptibilité à l'obésité, on s'intéresse au diabète. Outre la découverte d'une mutation du gène de la leptine, induisant une obésité morbide, on s'est penché récemment sur des mutations du gène Apm-1, gène de l'adiponectine (ACRP30), une hormone produite par le tissu adipeux qui représenterait le « chaînon manquant » entre obésité abdominale et diabète et multiplierait le risque de diabète par deux ou quatre ,le gène Isl-1 « Lim domain homeobox gene » est un gène candidat à l'obésité morbide en France (augmentation de la leptinémie) ; sa proximité avec des gènes de susceptibilité au diabète est recherché sur le chromosome 5 .Le gène du récepteur adrénergique bêta-3 jouerait un rôle dans la thermogénèse, l'obésité, l'hyper insulinémie, l'hypertension artérielle.(**Fagherazzi-Pagel.H.2002**)

I.6.1.3.Gènes et insuline

La résistance à l'insuline pourrait être due à des anomalies génétiques « à chaque étape de la Cascade de signalisation de l'insuline ».Les variants génétiques des gènes des récepteurs à l'insuline (IR) sont des gènes candidats plausibles .Chez le sujet sain, les gènes régulant l'insulino-sécrétion et la sensibilité à l'insuline sont étudiés. Des recherches portent sur le gène PPAR gamma (les récepteurs activés par les inducteurs de la prolifération des peroxyosomes gamma ,mais aussi sur le gène du facteur de nécrose tumorale bêta (TNF-bêta, site de restriction NcoI) : une association de son polymorphisme avec la glycorégulation et la liporégulation chez le sujet sain est constatée .(**Fagherazzi-Pagel.H.2002**)

I.6.2.Facteur environnementaux

I.6.2.1.Alimentation

L'accroissement rapide de la prévalence et de l'incidence du diabète de type 2 chez les populations qui ont vécu une transition rapide vers un mode nutritionnel à l'occidentale est l'un des plus importants arguments en faveur du rôle majeur que peut jouer l'alimentation dans l'étiologie du diabète de type 2.(**Romali.H.2016**)

[Chapitre I : Diabète type II]

1.6..2.2.Obésité

L'Organisation mondiale de la santé définit l'obésité comme étant « une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui représente un risque pour la santé ». L'outil le plus accessible et le plus utilisé pour mesurer ce paramètre est l'indice de masse corporelle(IMC), qui consiste à comparer le poids d'une personne à sa taille selon une formule simple : le poids (en kg) divisé par le carré de la taille (en mètre). Un IMC sain se situe entre 18,5 et 25 kg/m². Une personne sera considérée en surpoids si elle présente un IMC entre 25 et 30 kg/m², et obèse si son IMC est supérieur à 30 kg/m².(**Romali.H..2016**)

1.6..2.3.Tabac

Le tabagisme est un facteur de risque pour de nombreuses maladies et l'un des principales causes de décès évitables dans le monde.(**Romali.H..2016**)

L'exposition à la fumée secondaire est courante dans de nombreux pays, mais l'ampleur du problème dans le monde entier est mal décrit. Beaucoup d'études ont signalé une association positive entre le tabagisme actif ou passif et le diabète de type 2. Suite à la propagation des habitudes de fumer, le taux de diabète ne cesse d'augmenter chez les adultes qu'il s'agit d'hommes ou de femmes.(**Romali.H..2016**).

Les gros fumeurs (plus d'une boîte de cigarettes par jour) sont plus prédisposés à contracter la maladie dans les deux à trois ans qui succède à l'arrêt du tabac.(**Romali.H.2016**)

1.6.3.Facteurs de risques liés à l'état métabolique

1.6.3.1.Diabète gestationnel

La parenté physiopathologique entre le diabète gestationnel (DG) et le diabète de type2 est actuellement établie. Un antécédent de diabète gestationnel augmente 7 fois le risque de diabète de type 2, jusqu'à 5 fois le syndrome métabolique et de 1,7 fois les maladies cardiovasculaires. Le DT2 peut apparaître dès le post-partum comme il peut être retardé durant 25 ans.(**Romali.H..2016**)

Les femmes ayant donné naissance à un enfant de poids de naissance élevé sont classiquement identifiées comme ayant un risque élevé de développement de diabète. Les

[Chapitre I : Diabète type II]

enfants ayant connus un retard de croissance intra-utérin court aussi le risque du diabète de type 2. (**Romali.H.2016**)

I.6.3.2.Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique est une association de plusieurs anomalies métaboliques manifesté par une hyperglycémie, une hypertension artérielle, une dyslipidémie un taux élevé en triglycérides avec un faible taux de C-HDL et une obésité abdominale. Selon la Fédération Internationale du Diabète (FID), ce groupe de facteurs constitue le moteur de la double épidémie mondiale de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires. (**Romali.H.2016**)

I.6.4.Autres types de facteurs de risques

Beaucoup d'autres facteurs de risques peuvent être mentionnés :

- l'acanthosis nigricans.
- Les infections transmissibles.
- Le syndrome des ovaires polykystique.
- l'âge adulte avancé.
- la corticothérapie.
- le traitement antiretroviral du VIH/SIDA ...etc. (**Romali.H.2016**)

A titre indicatif, dans certains pays en développement notamment africains, où les infections transmissibles persistent comme problèmes majeurs de santé publique, les liens entre infections et diabète ne peuvent être ignorés. L'association du diabète à la tuberculose est la plus documentée. Il est établi que la prévalence de l'infection est plus élevée chez les sujets diabétiques et la tuberculose se déclare plus sévère. (**Romali.H.2016**)

Etant, aussi un facteur d'insulinorésistance, l'infection peut donc entraîner une hyperglycémie transitoire, accélérer la progression vers le diabète avéré des sujets prédisposés ou décompenser des diabètes établis .(**Romali.H.2016**)

[Chapitre I : Diabète type II]

I.7.Epidémiologie de diabète type 2

I.7.1.Dans le monde

L'épidémie de diabète type 2 qui a émergé au cours du XXe siècle et qui continue de progresser de manière alarmante, s'inscrit dans le contexte de la transition épidémiologique du développement des maladies chroniques dans les pays développés associé à la modernisation et peut ainsi s'expliquer notamment par le vieillissement de la population plus exposée aux maladies chroniques qu'aux maladies infectieuses, et par l'augmentation de l'incidence de ces maladies liée à des facteurs de risque aggravants Est marquée par l'installation des maladies dégénératives et l'augmentation exponentielle des taux de mortalité liés aux maladies chroniques chez les adultes et les personnes âgées remplaçant les décès et incapacités qui étaient, auparavant, imputables à des maladies transmissibles, maternelles ou périnatales Le diabète, principalement celui de type 2 (ou Type 2 Diabetes Mellitus), représente un problème de santé préoccupant, en progression dans presque toutes les régions du monde.(**Imbert.G. 2008**)

Même si les données épidémiologiques sont incomplètes dans un certain nombre de pays, une étude prédictive de l'évolution de l'épidémie du diabète de type 2 dans le monde a permis de dresser une courbe inflationniste du nombre de diabétiques qui passera de 135 millions en 1995 à 300 millions en 2025. Les pays les plus touchés seront l'Inde, la Chine et les États-Unis 75 % de ces personnes vivant dans les pays en développement les projections de l'évolution de cette épidémie conduisent à affirmer l'urgente nécessité de procéder à la surveillance du diabète à l'échelle planétaire en amont de sa prévention et de son contrôle. À l'instar du diabète de type 2 qui est la partie émergée de l'iceberg constitué par le syndrome métabolique L'épidémie mondiale du diabète de type 2 représente précisément l'extrémité des problèmes sociaux considérables que sont en train d'affronter les pays en développement, mais aussi les minorités ethniques et les communautés défavorisées dans les pays développés. Il est ainsi recommandé à l'Organisation Mondiale de la Santé et à ses dirigeants, d'adopter une vision pragmatique du problème du diabète de type 2 en tant que symptôme d'un processus mondial en respectant son importance sociale, culturelle, économique et politique. (**Imbert.G.2008**)

[Chapitre I : Diabète type II]

Ensuite, il faut être capable d'identifier son type. Comme nous allons le voir, en théorie, la première condition est remplie (1, 2), mais, dans la pratique, les critères diagnostiques de diabète sont très difficiles à appliquer. En effet, le DT2 étant le plus souvent asymptomatique il est nécessaire de recourir à des mesures glycémiques pour le reconnaître. De plus, si on veut appliquer intégralement les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), il faut réaliser une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) et mesurer la glycémie 2 heures après la prise de 75 g de glucose. Quant à l'identification du type de diabète, il faudrait en toute rigueur s'aider de dosages coûteux et de pratique peu courante (insulinémie, peptide C, anticorps anti -GAD, anti-IA2...) pour procéder avec une certitude absolue. **(Dr dominique S.2010.)**

Il est évident que ces méthodes sophistiquées ne sont pas compatibles avec la réalisation d'études épidémiologiques. Cela explique qu'on ne dispose pratiquement d'aucune donnée d'incidence du DT2, en dehors de quelques populations très particulières, car il est difficile de répéter des mesures glycémiques systématiques chez des sujets ne se plaignant de rien. On doit donc se contenter presque uniquement de données de prévalence. De plus, il faut souligner que les comparaisons temporo-spatiales de prévalence du DT2 sont rendues difficiles du fait de l'hétérogénéité des méthodes employées pour poser le diagnostic (utilisation de la glycémie à jeun et/ou de l'HGPO) et du fait des modifications assez fréquentes des critères diagnostiques. Les données sur l'épidémiologie du DT2 que nous allons présenter doivent donc être accueillies avec une certaine dose d'esprit critique. **(Dr dominique .S.2010.)**

Du fait de l'écrasante proportion du DT2, qui représente plus de 90 % de l'ensemble des diabètes à l'échelle de la planète, la prévalence du DT2 peut être assimilée en première approximation à la prévalence du diabète tous types confondus ; chez les sujets âgés de 20 ans et plus, cette prévalence était de 4,0 % en 1995, avec une prévision d'augmentation à 5,4 % en 2025, sensiblement identique dans les pays industrialisés et dans les pays en développement. En nombre de diabétiques, le chiffre doit passer de 135 millions à 300 millions entre 1995 et 2025. Il faut souligner que ces projections de l'OMS sont sans doute très sous-estimées car elles ne tiennent compte que de l'évolution démographique attendue sans rendre en considération l'évolution de l'obésité. **(Dr dominique .S.2010.)**

[Chapitre I : Diabète type II]

Tableau 1 : Prévalence du diabète chez les sujets de 30 à 64 ans dans différents groupes ethniques et diverses régions du monde. (Dr Dominique .S.2010.)

La prévalence est plus élevée actuellement dans les pays industrialisés et elle le restera, mais L'accroissement du nombre de diabétiques proviendra surtout des pays en développement, où

Chinois	Daqing (Chine continentale)	Singapour	Île Maurice	
Indiens (d'Inde)	Inde du sud (rurale)	Dar-es-Salaam (Tanzanie)	Madras Durban (Afrique du Sud) Singapour Île Maurice	Îles Fidji
Amérindiens	Mapuches (Chili)	Pimas (Mexique)		Pimas (Arizona)
Mélanésiens	Îles Fidji (ruraux)	Îles Fidji (urbains)		
Micronésiens		Kiribati (ruraux)	Kiribati (urbains)	Nauru

une augmentation de 171 % est attendue (de 84 à 228 millions de diabétiques), alors que les pays industrialisés devraient connaître une augmentation de 41 % seulement (de 51 à 72 millions). (Dr Dominique. S.2010.)

En 2025, plus de 75 % des diabétiques résideront dans les pays en développement, contre 62 % en 1995. Dans ces pays, la plupart des diabétiques sont âgés de 45 à 64 ans, alors que dans les pays développés, la majorité des diabétiques a plus de 65 ans. Les pays comprenant le plus

[Chapitre I : Diabète type II]

grand nombre de diabétiques sont, dans l'ordre : l'Inde, la Chine et les États-Unis, La situation en Asie est particulièrement préoccupante et la notion de diabète épidémique y correspond à une réalité, avec un DT2 qui débute à un âge relativement jeune, chez des sujets ayant un indice de corpulence plutôt bas, mais avec une répartition abdominale de la graisse plus prononcée que chez les Caucasiens à indice de corpulence égal. **(Dr Dominique. S.2010.)**

Les données de prévalence du DT2 à travers le monde (*tableau*) indiquent d'énormes différences entre les groupes ethniques et, à l'intérieur d'une même ethnie, suivant le lieu d'implantation géographique Ces comparaisons soulignent le rôle des facteurs génétiques et environnementaux dans la prédisposition au DT2 et montrent qu'il y a moins de diabétiques à la campagne qu'à la ville dans toutes les ethnies. **(Dr dominique .S.2010.)**

Le taux d'incidence du diabète s'avère particulièrement difficile à obtenir étant donné le caractère asymptomatique de la maladie ,En revanche, le taux de prévalence du diabète de type 2 est évalué à 7 % aux États-Unis, à 3,8 % en France , et au moins au double dans les départements et territoires d'outre-mer . Au Canada, la situation est particulièrement inquiétant surtout dans les collectivités autochtones où les taux de diabète de type 2 sont trois à cinq fois plus élevés que dans la population canadienne où celui-ci est estimé à 4,8%. Dans les communautés d'Aborigènes d'Australie, le taux de prévalence du diabète varie de 10 à 30 % et évolue dramatiquement vers des complications rénales nécessitant la dialyse provoquant 22 % de mortalité chez ces diabétiques.**(Imbert .G.2008)**

La prévalence du diabète relevée aux Etats-Unis chez les groupes minoritaires et les communautés ethniques incluant les Africains-Américains, les Hispaniques et les Amérindiens – qui sont affectés de façon disproportionnée– est généralement 2 à 4 fois plus grande que dans la majorité de la population .Les communautés du Pacifique ne sont pas épargnées, bien au contraire, par le développement des maladies non transmissibles (MNT), entre autres par celui du diabète de type 2 dont le taux de prévalence serait « le plus élevé au monde » . Dans leur revue de littérature sur l'obésité et le diabète de type 2 chez les insulaires du Pacifique, Okihiro & Harrigan évoquent les hypothèses du changement rapide du mode de

[Chapitre I : Diabète type II]

vie associé à l'urbanisation et à la migration, et qualifient finalement les causes de ce phénomène pathologique d'« obscures ».(**Imbert.G. 2008**)

Une étude comparative réalisée auprès de Mélanésiens vivant en zone urbaine et en zone rurale a permis de souligner l'effet délétère de la vie occidentale dans la population mélanésienne soumise à Une modernisation rapide. On constate que la répartition de l'épidémie du diabète dans ces communautés du Pacifique s'avère très disparate Ainsi, dans certaines zones rurales de la Papouasie-Nouvelle-Guinée, le taux de prévalence du diabète serait pratiquement inexistant, alors que sur l'île de Nauru par exemple, ce taux, le plus élevé est estimé à 40 %.(**Imbert.G. 2008**).

En 1992, un programme impliquant de nombreux partenaires (organisationnels, politiques, associatifs académiques et hospitaliers) a été signé pour prévenir les complications à long terme du diabète – cécité diabétique, insuffisance rénale – et obtenir ainsi une diminution des amputations de 50 % dans les 5 à 10 ans à venir. L'American Public Health Association a invité les professionnels de santé à prendre conscience du besoin d'un suivi régulier spécifique des groupes minoritaires, et à promouvoir leur management interdisciplinaire pour réduire l'incidence de la cécité et des amputations liées au diabète.(**Imbert.G.2008**).

Plus récemment, en mai 2004, l'OMS a approuvé la Stratégie mondiale pour l'alimentation, l'exercice physique et la santé. Parmi les principes fondateurs de l'élaboration de cette stratégie, on relève avec intérêt la reconnaissance de « l'importance socio-économique des pratiques traditionnelles en matière d'alimentation et d'exercice physique, y compris celles des peuples autochtones, et les avantages que ces pratiques peuvent comporter pour la santé », ainsi que la prise en compte « des traditions culturelles en matière d'alimentation ». (**Imbert.G .2008**).

[Chapitre I : Diabète type II]

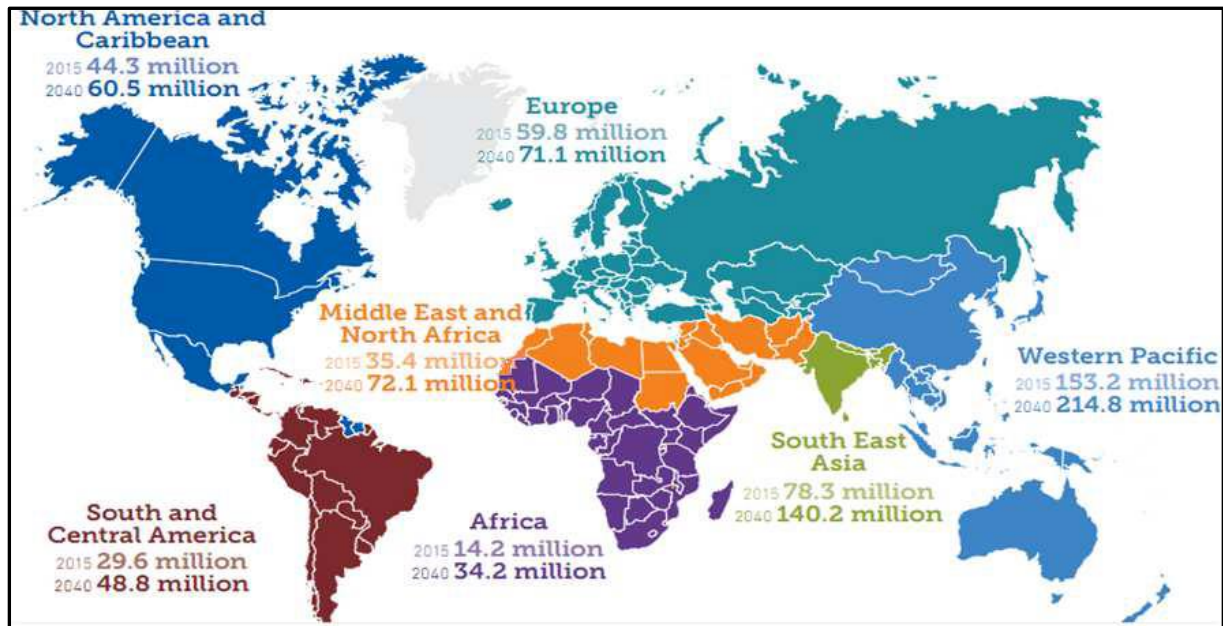


Figure I.5: répartition mondiale du diabète selon la Fédération Internationale du Diabète

I.7.2. Dans l'Algérie

L'Algérie n'est pas épargnée par l'épidémie mondiale du diabète. En s'appuyant sur les différents résultats, on situe la prévalence du diabète entre 8,8 et 12 %.(Malek.R. et al. 2015)

La fédération internationale du diabète (International Diabetes Federation, IDF/FID), dans son Atlas du diabète, publie régulièrement les estimations de la prévalence mondiale du diabète et entre autres, celles de l'Algérie.(Malek.R. et al. 2015)

Une étude réalisée au niveau de la ville d'Oran par l'équipe Houti et Ouhaïbi de l'Université d'Oran, rapporte que la prévalence du diabète de type 2 qui était de 7,1% en 1998, est passée à 10,5% en 2007-2009. Une autre étude (2007) ciblant la population de Tlemcen, annonce une prévalence de 15,3% en milieu urbain et 12,9% en milieu rural. R. Malek (CHU Sétif) rapporte que le diabète est la seconde cause de mortalité en Algérie et la 5ème dans le monde. Le nombre de diabétiques en Algérie est passé d'un million de personnes en 1993 à plus de 2,5 millions en 2007, soit 10% de la population selon l'INSP. Les équipes de Sétif et de Mostaganem, ont adopté l'approche Steps de l'OMS et ont montré que les facteurs de risque pour le diabète étaient essentiellement l'âge, le niveau de vie, la sédentarité, l'obésité et l'hypercholestérolémie (OMS 2005).

[Chapitre I : Diabète type II]

L'Enquête Nationale Santé Algérie, TAHINA menée en 2005 sur 16 wilaya tirées au sort avec un échantillon de 4818 ménages âgés de 35 à 70 ans, rapporte que 12,33 % de la population de l'échantillon souffrirait de diabète. Cette morbidité touche 13,6% de la population masculine et 11,39% de la population féminine. Cette pathologie chronique arrive en seconde position juste après l'HTA qui a touché 24,58 % des personnes enquêtées.

En 2011, l'Atlas du diabète plaçait l'Arabie Saoudite en tête des pays les plus touchés avec 19.6 % de la population versus 6.9% pour l'Algérie.

- La prévalence du diabète de type 2 est considérable en Algérie, et va s'accroître ; le médecin généraliste est le pivot dans sa prise en charge. **(Malek.R.et al. 2015)**

- Sa formation postuniversitaire (formation médicale continue [FMC]) est essentielle. Elle a été entreprise initialement dans la région de Sétif.

- Son succès a été si important qu'elle concerne maintenant tout le pays, et déborde même sur l'ensemble du Maghreb et l'Afrique sub-Saharienne.

- Au total, 817 médecins ont été formés en 10 années, pour 2 496 demandeurs.

- Plusieurs évaluations post-formation réalisées se sont avérées très favorables. **(Malek.R.et al. 2015)**

Dans une enquête, menée en 2012 auprès de 500 MG formés, quelques indicateurs ont été évalués, dont les résultats ont été satisfaisants : l'examen des pieds est fait chez 75,5 % des patients ; – l'ECG chez 80,9 % des patients ; le fond d'œil dans 77 % des cas. Quant au dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA 1c) et de la micro-albuminurie, ils sont réalisés chez 96,0 % et 76,8 % des patients, respectivement ; il est à souligner que 73,6 % des patients n'ont plus de trois dosages d'HbA 1c par an. Sur le plan de la thérapeutique, la prescription des biguanides est retrouvée dans 76,9 % des cas, suivie par celle des sulfamides hypoglycémiantes dans 59,5 % des cas, et de l'insuline basale dans 37,7 % des cas, en 1 ère, 2 ème et 3 ème intention respectivement. Dans cette enquête, la majorité des MG ont insisté sur le manquement de l'éducation thérapeutique des patients(ETP) et de leur entourage. **(Malek.R. et al. 2015)**

Grâce à la collaboration des MG formés, une grande enquête de dépistage du diabète a été réalisée à l'échelle nationale. Elle a permis, au niveau de la région Est de l'Algérie, grâce à la collaboration des MG formés, la coordination du protocole au niveau de chaque wilaya, et la réalisation de plus de 86 785 tests chez des sujets âgés de 30 ans et plus, dans 18 wilayas

[Chapitre I : Diabète type II]

D'autres constatations ont été relevées, telles que la diminution significative des acidocétoses diabétiques, ainsi que l'amélioration de la prise en charge des patients DT2 dans les structures hospitalières autour du CHU et au niveau des consultations publiques et privées. . (Malek.R. et al. 2015)

I.8.Diagnostique de diabète type 2

I.8.1.Clinique (Symptôme)

Les symptômes du diabète de type 2 sont discrets et il est le plus souvent diagnostiqué à l'occasion d'une prise de sang. Les symptômes des complications du diabète de type 2 sont une difficulté à cicatriser, une perte de sensibilité au niveau des pieds, des troubles de la vision, une insuffisance rénale.

Besoin fréquent d'uriner (même la nuit) (polyurie).

Une soif excessive (polydipsia).

Toujours être très faim (polyphagie).

La peau sèche.

Démangeaison de la peau.

Vision floue.

Perte de poids.

Infection de la peau et infections fréquentes des gencives, de la vessie, du vagin, de la vulve et du prépuce.

Guérison lente des coupures.

Sensation de fatigue et de faiblesse.

Engourdissement ou picotements dans les pieds (Facteurs de risque du diabète type 2 chez les individus non obèses (2021).)

[Chapitre I : Diabète type II]

I.8.2. Biologiques

I.8.2.1 définition biologique de diabète type 2

Elévation de glycémie (appelée aussi taux de sucre ou taux de glucose dans le sang) au-delà de normes à deux reprises et estimation d'anomalies de la glycorégulation recommandées par l'organisation mondiale de la santé (OMS, 1999). (Savchenko.V.G, et al. 1992)

Le diagnostic de diabète peut être établi de trois façons différentes, qui, en l'absence d'une hyperglycémie évidente devront être confirmées par une deuxième mesure :

1- symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement inexplicable, somnolence voire coma), et glycémie quelle que soit l'heure $\geq 2,00$ g/L (11,1 mmol/L)

2- glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/L (7,00 mmol/L).

3- glycémie 2 h après une charge de 75 g de glucose lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale $\geq 2,00$ g/L (11,1 mmol/L). (P. Drouin 1999).

1.8.2.2. La glycémie

La glycémie est la concentration de glucose dans le sang, ou plus exactement dans le plasma sanguin, une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26g/l signe un diabète, de même si elle est supérieure à 2g/l après une dose de charge (2h), en postprandial, ou au hasard. L'American Diabetes Association émet quelques recommandations supplémentaires. (Savchenko.V.G, et al. 1992)

La glycémie postprandiale prédit la glycémie à jeun, et la tendance est de réaliser une glycémie à jeun dans des conditions strictes. Si elle est supérieure à 1,10g/l, avec une valeur à 1,4g/l en post charge, la recherche d'une anomalie de la tolérance au glucose d'un état pré-diabétique (d'une d'insulino-résistance) est recommandée (la triglycéridémie et la lipoprotéinémie HDL sont de bons marqueurs). (Savchenko.V.G, et al. 1992).

L'estimation de la sécrétion d'insuline, (insulinémie peptide-C libéré par la pré-hormone), des variations de la glycémie dans le temps (fructosamines et hémoglobine glyquée (HbA1c) marqueurs rétrospectifs) permettent d'explorer le métabolisme du sujet et son suivi. Une approche chrono biologique pourrait s'avérer utile. (Savchenko.V.G, et al. 1992).

[Chapitre I : Diabète type II]

Chez un sujet présentant une obésité morbide, ou bien chez les enfants, les explorations s'avèrent plus délicates le dépistage est également recommandé chez les adolescentes avec un syndrome de Stein-Leventhal, sachant qu'une prévention du diabète pourrait être aujourd'hui instaurée. (Savchenko.V.G, et al. 1992).

I.8.2.3.La HbA1c

Le taux d'HbA1c, utilisé comme critère diagnostique, doit être mesuré au moyen d'un test validé qui respecte la norme du NGSP-DCCT (National Glycohemoglobin Standardization Program – Diabetes Control and Complications Trial). (Punthakee .Z , et al. 2018)

Il importe de noter que le taux d'HbA1c peut être trompeur chez les individus présentant diverses hémoglobinopathies, une anémie hémolytique ou ferriprive, une carence en fer sans anémie, ou encore une maladie hépatique ou rénale grave, même si certaines données probantes indiquent que, chez les personnes non diabétiques, ces troubles n'ont aucune incidence sur l'HbA1c. (Punthakee .Z , et al. 2018)

En outre, des études auprès de différents groupes ethniques indiquent que les Afro-Américains, les Amérindiens, les Hispaniques et les Asiatiques ont des valeurs d'HbA1c jusqu'à 0,4 % plus élevées que celles des Caucasiens non hispaniques pour des glycémies similaires ce qui laisse entendre que le taux de dépistage du diabète parmi ces groupes ethniques sera plus élevé si les critères actuels de l'HbA1c sont utilisés. (Punthakee .Z , et al. 2018)

D'autres recherches sont nécessaires pour déterminer si les taux d'HbA1c diffèrent chez les Canadiens de descendance africaine ou les peuples autochtones. Chez les Afro-Américains, la fréquence de la rétinopathie commence à augmenter à des taux d'HbA1c plus faibles que chez les Caucasiens ; ce qui indique qu'un seuil plus bas est peut-être nécessaire pour poser un diagnostic de diabète chez les personnes de descendance africain, tandis qu'un seuil de 6,5 % a été validé comme prédicteur de la rétinopathie dans de vastes cohortes de Japonais et d'Asiatiques. (Punthakee .Z , et al. 2018)

Tableau I.2 : Diagnostic de pré diabète. (Punthakee .Z , et al. 2018)

[Chapitre I : Diabète type II]

Épreuve de laboratoire	Résultat	Catégorie de prédiabète
Glycémie à jeun (mmol/L)	6,1 à 6,9	Anomalie de la glycémie
Glycémie 2 heures après l'ingestion de 75 g de glucose (mmol/L) (HGPO)	7,8 à 11,0	Intolérance au glucose
HbA1c (%)	6,0 à 6,4	Pré diabète

Les valeurs normales d'HbA1c sont généralement comprises entre 4 et 6 %. La valeur cible proposée chez le patient diabétique de type 2 pour limiter le risque de complications notamment micro Angiopathiques, a fait l'objet de Discussions : tandis que l'ADA proposait une valeur < 7 % , l'EASD Et l'Alfediam (Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques) recommandaient un objectif plus strict, < 6,5 %, dans l'espoir d'encore améliorer le pronostic notamment en termes de complications cardiovasculaires (puisque les études épidémiologiques ont bien montré qu'une hyperglycémie, même modérée, est délétère de ce point de vue) . (Scheen .A.J ,et Paquot.N. 2009).

I.9.Complication de diabète type 2

Le diabète de type 2 expose à de nombreuses complications qui procèdent de mécanismes complexes associant hyper- glycémie, insu lino résistance, inflammation de bas-grade et athérogènes accélérée. (Schlienger.J-L ,2013)

I.9.1.Hyperglycémie

Il existe une relation forte et indiscutable entre l'hyperglycémie et la micro angiopathie. Les données épidémiologiques et expérimentales confortées par les résultats des grands essais d'intensification thérapeutique ont clairement montré, dans le augmentation de l'adhésion des

[Chapitre I : Diabète type II]

cellules inflammatoires responsables, à terme, de macro angiopathie L'hyperglycémie participe à la génèse de l'inflammation de bas-grade.(Schlienger.J.L ,2013)

I.9.2. Inflammation de bas-grade

L'inflammation métabolique qui débute lors de la génèse de l'obésité viscérale produit des cytokines qui activent la voie cellulaire de l'inflammation médiée par le facteur de transcription NFkB. Il en résulte un état inflammatoire chronique inducteur d'autres cytokines pro-inflammatoires, promoteur de stress du réticulum endoplasmique avec dans son sillage, la production de chimiokines, de molécules d'adhésion et de bien d'autres facteurs impliqués dans la physiopathologie des complications vasculaires, rénales et hépatiques.(Schlienger.J.L,2013)

I.9.3. Insuline-résistance

Les cytokines contribuent à induire une insuline résistance par un mécanisme complexe mettant en jeu un réseau de phosphatases et de protéines kinases qui agissent de concert pour bloquer la voie de signalisation du récepteur de l'insuline. L'augmentation des acides gras non estérifiés contribue à l'insuline résistance par compétition de substrat.(Schlienger.J.L,2013)

I.9.4. Athérosclérose accélérée

Au-delà de ces mécanismes, la macro angiopathie est aussi le témoin d'un processus athéromateux dégénératif favorisé par l'hypertension artérielle si fréquente et encore trop méconnue, la dyslipidémie marquée par une hypertriglycémie et une diminution du HDL-cholestérol et l'hyper agrégabilité plaquettaire, tous facteurs qui sont aussi, en l'occurrence, des facteurs de confusion.(Schlienger.J.L.2013)

I.9.5. Risque cardiovasculaire

Être diabétique de type 2 depuis quelques années projette dans la zone de haut risque cardiovasculaire. (Schlienger.J.L.2013)

I.9.6. Cœur et diabète

L'hypertension artérielle, la maladie coronaire et l'insuffisance cardiaque grèvent le pronostic du diabète de type 2. La prévalence des événements cardiovasculaires s'élève à plus de 20 % après 65 ans. Dans la cohorte de Framingham, après 20 ans de suivi, le nombre d'infarctus pauci symptomatiques et de morts subites est multiplié par 3 chez les diabétiques.(Schlienger.J.L,2013)

[Chapitre I : Diabète type II]

I.9.7. Cardiopathie ischémique

Toutes choses étant égales par ailleurs, la cardiopathie ischémique du patient diabétique présente un certain nombre de particularités. Les lésions coronaires sont plus sévères, plus diffuses et plus souvent silencieuses. (Schlienger.J.L.2013)

I.9.8. Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque est deux fois plus fréquente chez les hommes et cinq fois plus fréquentes chez les femmes atteintes de diabète. (Schlienger.J.L,2013)

I.9.9. Artériopathies périphériques

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) se singularise par l'inconstance des symptômes classiques – abolition des pouls périphériques et claudication intermittente peuvent être absents – en raison d'une atteinte distale des artères de petit calibre. L'AOMI est un facteur de risque majeur des troubles trophiques du pied. (Schlienger.J.L.2013)

I.9.10. Atteinte cérébraux vasculaire

Le risque d'AVC ischémique est augmenté de 2 à 5 fois dans le diabète, davantage chez la femme que chez l'homme, L'hémoglobine glyquée et l'hyperglycémie sont des facteurs de risque indépendants. (Schlienger.J.L.2013)

I.9.11. Rétinopathie

La rétinopathie diabétique est la quatrième cause de perte de l'acuité visuelle chez les diabétiques de plus de 65 ans. Sa prévalence précise est mal connue. Selon les données d'ENTRED, 7,9 % des diabétiques de type 2 présenteraient une rétinopathie relevant d'un traitement et 3,9 % auraient une atteinte sévère de l'acuité visuelle d'un œil. (Schlienger.J.L.2013)

I.9.12. Insuffisance rénale

Le diabète s'est hissé à la première place des causes d'insuffisance rénale chronique terminale. La néphropathie est avant tout la conséquence de la micro angiopathie. En France 31 % des patients en dialyse étaient atteints d'un diabète de type 2 et seulement 4 % d'un diabète de type 1. (Schlienger.J.L.2013)

Aujourd'hui le diabète de type 2 est la première cause d'entrée en dialyse en Europe. Les mécanismes de l'insuffisance rénale du diabète de type 2 sont complexes, intriqués et souvent incertains puisqu'une biopsie rénale n'est effectuée que dans 20 % des cas. (Schlienger.J.L.2013)

[Chapitre I : Diabète type II]

I.9.13.Neuropathies diabétiques

Cette complication est estimée de façon variable selon les critères utilisés pour la définir. Sa prévalence serait d'environ 50 % après 65 ans. Comme pour la rétinopathie l'hyperglycémie et la durée d'évolution du diabète sont les deux fact Jean-Louis Schlienger, leurs déterminants principaux mais il peut exister des neuropathies sans rétinopathie. **(Schlienger.J.L.2013)**

I.9.14.Mono-neuropathies

Les mono-neuropathies uniques ou multiples représentent moins de 15 % des neuropathies diabétiques. **(Schlienger.J .L.2013)**

I.9.15.Neuropathies douloureuses

Les neuropathies douloureuses touchent 20 % des diabétiques de type 2 et sont quatre fois plus fréquentes que dans le diabète de type 1. **(Schlienger.J .L.2013)**

I.9.16.Neuropathie végétative ou autonome

L'atteinte du système nerveux autonome est fréquente mais souvent méconnue. **(Jean-Louis Schlienger,2013)**

I.9.17.Complications des complications : le modèle du pied diabétique

Le pied est une cible privilégiée du diabète du fait des microtraumatismes par contrainte avec macération et attrition qu'il cubique du pied avec inversion de la courbure plantaire **(figure)**le pied diabétique est devenu un symbole des dégâts que peut occasionner le diabète de type 2 parce qu'il n'est pas inéluctable. **(Schlienger.J.L.2013)**

La décharge du pied, une ortho plastie de protection ou de comblement et une prise en charge globale métabolique, lésionnelle, anti-infectieuse créant les conditions de la cicatrisation.



Figure I.6 : pied cubique de charcot avec inversion de la voute plantaire compliqué d'un mal perforant plantaire .(Schlienger.J.L.2013)

[Chapitre I : Diabète type II]

I.9.17.1.Infections

Le diabète de type 2 prédispose aux infections. L'hyperglycémie exerce de nombreux effets délétères sur l'immunité innée et adaptative en perturbant, entre autres, la fonction cellulaire des leucocytes, la production des cytokines et les lignes de défense locales et générales. On admet que l'augmentation de 1 mmol/L de la glycémie basale expose à un risque supplémentaire de pneumopathie de 6 à 10 % mais ce sont les infections urinaires qui sont les plus fréquentes. (Schlienger.J.L.2013)

I.9.17.2.Les Complications aiguës

Les émaillant l'évolution du diabète de type 2 sont plus anecdotiques. L'hypoglycémie ne peut être tenue pour une complication du diabète puisqu'elle est iatrogène mais, dans sa forme sévère, elle peut être à l'origine de séquelles cognitives permanentes et d'une augmentation du risque d'infarctus du myocardiue, de troubles du rythme et d'AVC. L'acidose lactique aussi exceptionnelle que gravissime est avant tout secondaire au non-respect des contre-indications de la metformine Seule véritable complication aiguë du diabète de type 2.(Schlienger.J.L.2013)

I.10.Traitements de diabète type 2

Les choix thérapeutiques sont décidés au cas par cas, suivant la prédominance de l'un ou l'autre des troubles physiopathologiques. Le traitement du diabète type 2 repose toujours sur deux éléments primordiaux : le régime alimentaire et l'activité physique L'utilisation quasi-systématique de plusieurs classes médicamenteuses est une autre règles.(Fagherazzi-Pagel.H.2002)

En France, le rapport de mars 2000 de l'ANAES est une référence pour les conduites à tenir Néanmoins, les diabétologues encouragent une remise en question plus fréquente des traitements, en fonction des résultats des différents essais cliniques dans le monde (Fagherazzi-Pagel.H.2002)

[Chapitre I : Diabète type II]

I.10.1.Traitements hygiéno-diététiques

Les recommandations sont valables en prévention primaire, secondaire, ou tertiaire, les descendants de personnes diabétiques prenant en compte les recommandations d'hygiène de vie auraient moins de risque de développer la maladie..(Fagherazzi-Pagel.H.2002)

I.10.1.1.L'exercice physique

Il diminuerait la mortalité. C'est la durée de l'exercice plutôt que son intensité qui compte(Comme pour tout entraînement). Pour mesurer les distances parcourues,l'utilisation d'unPodomètre est un moyen d'auto surveillance simple. Les modifications de la capacité d'oxydation des lipides musculaires, plutôt que leur quantité, sont étudié.(Fagherazzi-Pagel.H.2002)

I.10.1.2.Traitement diététique

Un diabétique de poids supérieur à la normale a des besoins quantitatifs réduits : un régimehypocalorique est alors nécessaire pour perdre du poids L'alimentation du diabétique de type 2 est une alimentation équilibrée, riche en légumes et produits frais, avec une teneur en sel raisonnable. (Schlienger.J.L.2013)

I.10.1.3.Suppléments diététiques

On peut citer les mûres, le glucomannane de konjac, le ginseng, le « Melon de Malabar »(*Cucurbita ficifolia*), qui auraient peut-être des effets intéressants, de même que l'huile dePoisson, avec des études contradictoires sur sa possible toxicité par une teneur en mercureTrop élevée. (Schlienger.J.L.2013)

Certains oligoéléments comme le chrome et le zinc, trouvés en quantité importante dans des Plantes médicinales antidiabétiques portugaises, mais aussi le vanadium, auraient des effets Hypoglycémiants..(Fagherazzi-Pagel.H.2002)

On note l'intérêt de supplémentations en fibres (mucilages comme le psyllium, qui sont le Plus souvent laxatives)C.ertains antioxydants sont étudiés pour prévenir les complications . (Fagherazzi-Pagel.H.2002)

[Chapitre I : Diabète type II]

I.10.2.Traitement médicamenteux

I.10.2.1.Antidiabétiques oraux

I.10.2.1.1.Les sulfonylurées

Ils sont secrétagogues. Le tolbutamide et le chlorpropamide sont les précurseurs. La deuxième génération est caractérisée par une activité à faible dose : la glibenclamide, le gliclazide et le glipizide. Leur action sur la cellule bêta se fait par le biais de l'inhibition des canaux potassiques et de l'activation des canaux calciques aboutissant à l'insulino-sécrétion. (Fagherazzi-Pagel.H.2002)

I.10.2.1.2.Les glinides ou méglitinides

Cette famille d'insulino-sécrétants est représentée par la répaglinide et la nateglinide. Ils agissent comme les sulfonylurées mais leur action plus rapide en fait d'excellents médicaments pour « décapiter » le pic d'hyperglycémie postprandiale (avec moins d'hypoglycémies), La bithérapie avec les glitazones est possible. (Fagherazzi-Pagel.H.2002)

I.10.2.1.3.Les biguanides

La seule metformine représente cette famille d'antidiabétiques dont le mode d'action se situe au niveau du foie et des tissus cibles de l'insuline (diminution de la production hépatique de glucose et augmentation de la sensibilité périphérique à l'insuline). (Fagherazzi-Pagel.H.2002)

I.10.2.1.4.Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase

L'alpha-glucosidase est une enzyme située dans l'intestin grêle. Elle transforme les polysaccharides en monosaccharides. L'inhibition de cette enzyme ralentit la digestion des glucides et diminue leur absorption, aboutissant à une baisse des glycémies post-prandiales et de l'HbA1c. (Fagherazzi-Pagel.H.2002)

I.10.2.1.5.Les glitazones ou thiazolidinediones

[Chapitre I : Diabète type II]

Les glitazones ou thiazolidinediones sont une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux agissant comme insulino-sensibilisateurs. Les deux glitazones utilisées dans le traitement du diabète type 2, récemment en Europe, sont la rosiglitazone et la pioglitazone (Fagherazzi-Pagel.H.2002)

I.10.2.2. Insulinothérapie

Un diabète de type 2 ne devient pas toujours insulino-requérant à moyen terme, notamment chez les personnes âgées. Une médiocre observance thérapeutique aux antidiabétiques oraux ne semble pas précipiter le passage à l'insulinothérapie (mais augmente les risques de complications). (Fagherazzi-Pagel.H.2002)

Au bout de 15 à 20 ans, il semble que la sécrétion d'insuline s'épuise. Une étude montre qu'environ 6% des diabétiques de type 2 deviennent insulino-nécessitants chaque année. L'insulinothérapie est donnée en association avec d'autres anti-diabétiques oraux, en cas d'obésité morbide, et en cas de carence insulinaire (maladie évoluée). (Fagherazzi-Pagel.H.2002)

I.10.2.3. Poly chimio thérapie

En monothérapie, bithérapie, trithérapie, un jour peut-être en quadrithérapie (il n'y a pas d'essais cliniques en cours), les antidiabétiques sont prescrits avec d'autres médicaments anti hypertenseurs, hypo lipémifiants, antiagrégants plaquettaires. (Fagherazzi-Pagel.H.2002)

I.10.2.4. Nouvelle thérapie de diabète type 2

I.10.2.4.1. La nouvelle insuline qui ne s'injecte qu'une fois par semaine

Cette nouvelle insulinothérapie hebdomadaire permet aux patients diabétiques de type 2 d'atteindre un contrôle de la glycémie similaire à l'insuline quotidienne, conclut cette étude (ENDO.2021).

Du National Research Institute de Los Angeles. Ces résultats, d'essais cliniques de phase II présentés lors de l'ENDO 2021, la réunion annuelle de l'Endocrine Society, montrent un nombre réduit d'épisodes d'hypoglycémie et une sécurité comparable. Un espoir pour les patients diabétiques sous insulinothérapie, avec, à la clé, une meilleure qualité de vie. (ENDO.2021).

[Chapitre I : Diabète type II]

Il s'agit d'une nouvelle insuline, à injecter à un rythme hebdomadaire, et qui démontre, selon cet essai clinique de phase II, une efficacité et une sécurité similaires et un taux inférieur d'épisodes d'hypoglycémie par rapport à une insuline basale quotidienne. **(ENDO.2021)**.

L'étude a comparé un médicament expérimental appelé insuline basale Fc (BIF : basal insulin Fc) à l'insuline déglude, une insuline à injection quotidienne disponible depuis plusieurs années. L'essai montre que le « BIF » se révèle très prometteur en tant qu'insuline basale à injecter une fois par semaine. **(ENDO.2021)**.

L'auteur principal, le Dr Juan Frias, directeur médical du National Research Institute de Los Angeles, rappelle que réduire le nombre d'injections permet d'améliorer l'observance de l'insulinothérapie, donc d'obtenir de meilleurs résultats chez les patients. **(ENDO.2021)**.

Une administration hebdomadaire est également un argument pour amorcer une insulinothérapie lorsque les médicaments oraux seuls ne permettent plus un contrôle satisfaisant de la glycémie. L'essai clinique mené sur une durée de 32 semaines auprès de 399 patients diabétiques de type 2, déjà utilisateurs d'insuline basale associée à des médicaments antidiabétiques oraux (ADO). **(ENDO.2021)**.

Les patients ont été répartis de manière aléatoire dans 3 groupes de traitement : des injections hebdomadaires de BIF avec 2 dosages différents ou des injections standard d'insuline déglude une fois par jour. L'objectif de glycémie à jeun pour les patients recevant du BIF était de 140 milligrammes par décilitre (mg / dL) ou moins et de 120 mg / dL ou moins, et pour l'insuline déglude de 100mg / dL ou moins. **(ENDO.2021)**.

Par rapport à l'insuline déglude, les patients prenant du BIF par injection hebdomadaire ont obtenu un contrôle de la glycémie à long terme similaire, tel que mesuré par l'hémoglobine glyquée (HbA1C) ; l'amélioration moyenne de HbA1C s'élève à 0,6% pour l'insuline BIF et à 0,7% pour l'insuline déglude ; L'utilisation du BIF a permis de réduire de manière significative les taux d'hypoglycémie ou de sucre dans le sang ; L'utilisation du BIF montre une action plus stable et plus prévisible que les insulines basales quotidiennes, l'insuline BIF a le même profil de sécurité que l'insuline déglude. D'autres essais cliniques sont déjà en cours avec l'insuline BIF chez des patients atteints de diabète de type 1 et d'autres groupes spécifiques de patients atteints de diabète de type 2. **(ENDO.2021)**.

[Chapitre I : Diabète type II]

I.10.2.4.2.Un espoir dans le traitement du diabète de type 2 : la protéine ALMS

Une équipe de chercheurs vient d'identifier une nouvelle cible thérapeutique contre le diabète de type 2. **(Baptiste G.2020).**

La protéine ALMS1 a été mise en évidence grâce à l'étude d'une maladie rare, le syndrome d'alström, Cette protéine aurait un rôle dans la régulation de la glycémie qui pourrait être exploité pour traiter les patients atteints de diabète de type 2. **(Baptiste G.2020).**

I.10.2.4.2.1.Un nouvel espoir pour le diabète de type 2

L'obésité et le diabète de type 2 sont intimement liés. En effet, près de 80% des personnes obèses développent un diabète de type 2. Pour le moment, les raisons de ce lien ne sont pas clairement connues. Afin d'éclaircir ce point, une équipe de chercheurs s'est intéressée au syndrome d'Alström. **(Baptiste G.2020).**

Cette maladie touche plusieurs organes et entraîne à la fois une obésité et un diabète de type 2 Elle est provoquée par une mutation du gène ALMS1 qui code pour une protéine à la fonction encore mal connue. Les chercheurs ont découvert que c'est la perte de cette protéine ALMS1 qui entraînait un diabète de type 2 chez les personnes atteintes de cette maladie. **(Baptiste G.2020).**

Ils ont donc souhaité étudier cette protéine afin d'exploiter sa fonction dans le traitement du diabète de type 2. **(Baptiste G.2020).**

I.10.2.4.2.2.ALMS1 : une nouvelle cible du diabète de type 2

En étudiant cette protéine ALMS1 dans un modèle animal ayant le syndrome d'Alström, les chercheurs ont découvert qu'en restaurant la production de cette protéine, les animaux retrouvaient leur équilibre glycémique. Cette protéine agirait par divers mécanismes et augmenterait l'absorption du glucose par les adipocytes (cellules de stockage des lipides). **(Baptiste G.2020).**

La chercheuse Marion Vincent explique qu'« en empêchant les adipocytes d'absorber le glucose la perte de fonction d'ALMS1 est directement responsable d'un diabète de type 2, ce qui en fait une cible thérapeutique très intéressante » **(Baptiste. G.2020).**

Les chercheurs ont ainsi trouvé une nouvelle cible thérapeutique dans le traitement du diabète de type 2. Il serait donc possible d'améliorer le contrôle de la glycémie en identifiant une molécule qui ciblerait cette protéine ALMS1 chez les personnes atteintes de diabète de type 2

[Chapitre I : Diabète type II]

Cela permettrait donc de contrôler la glycémie indépendamment du taux d'insuline circulante. L'équipe a annoncé qu'une molécule était en cours de développement, les essais précliniques sont actuellement en cours chez l'animal et des essais cliniques chez l'Homme devrait débuter en 2021. A terme, si cette molécule se montre efficace et sûre d'utilisation, elle pourrait être prescrite seule ou en association avec d'autres médicaments du diabète ciblant d'autres mécanismes **(Baptiste .G.2020)**.

Cette découverte est révolutionnaire pour les malades atteints de diabète de type 2 car il n'existe aucun autre traitement similaire. Elle permettrait un grand bond en avant dans le traitement de ces patients et des patients réfractaires aux traitements par insuline. **(Baptiste. G.2020)**.

La société ALMS Therapeutics, fondée par la chercheuse Marion Vincent, est en charge de valoriser cette découverte. Elle souhaite proposer aux patients un traitement plus souple, plus efficace et avec moins d'effets indésirables **(Baptiste .G.2020)**.

Chapitre II : le syndrome métabolique

[Chapitre II : Syndrome métabolique]

II.1.Définition de syndrome métabolique

Le pré diabète et le diabète de type 2 sont souvent des manifestations d'un trouble sous-jacent beaucoup plus vaste, y compris du syndrome métabolique, trouble très courant et ayant de multiples facettes, caractérisé par une constellation d'anomalies, dont l'obésité abdominale l'hypertension, la dyslipidémie et l'hyperglycémie. En présence du syndrome métabolique, le risque de MCV est élevé. **(Punthakee. Z. et Katz 2018)**

Le syndrome métabolique et le diabète de type 2 se manifestent souvent de façon concomitante mais les personnes non diabétiques qui sont atteintes du syndrome métabolique présentent un risque élevé de développer le diabète. Il existe à l'heure actuelle des données probantes justifiant la prise de mesures énergiques pour diagnostiquer et traiter non seulement l'hyperglycémie, mais aussi les facteurs de risque cardiovasculaire associés au syndrome métabolique, comme l'hypertension, la dyslipidémie et l'obésité abdominale, dans l'espoir de réduire considérablement la morbidité et la mortalité cardiovasculaires. **(Punthakee.Z. et Katz 2018)**

Divers critères diagnostiques ont été proposés pour le syndrome métabolique une définition harmonisée reposant sur la présence obligatoire d'au moins trois critères a été établie en 2009.

Tableau II.1: Définition harmonisée du syndrome métabolique : le diagnostic nécessite la présence d'au moins trois critères : **.(Punthakee.Z. et Katz 2018)**

<i>Mesure</i>	Seuils, par catégorie	
	Hommes /	Femmes
Tour de taille (cm) élevé (seuils par population et par pays) :		
Canada; États-Unis.	≥ 102	≥ 88
Populations d'origine européenne, moyenne-orientale, subsaharienne ou méditerranéenne.	≥ 94	≥ 80
Populations d'origine asiatique, japonaise, sud-américaine ou centraméricaine.	≥ 90	≥ 80
Hypertriglycémie (mmol/L) [un traitement		

[Chapitre II : Syndrome métabolique]

spécifique de ce trouble peut aussi servir d'indicateur†].	$\geq 1,7$
Faibles taux de C-HDL (mmol/L) [un traitement spécifique de ce trouble peut aussi servir d'indicateur†]	$< 1,0$ $< 1,3$
Hypertension (mmHg) [un traitement antihypertenseur chez une personne ayant des antécédents d'hypertension peut également servir d'indicateur.	TA systolique ≥ 130 ou TA diastolique ≥ 85
Glycémie à jeun élevée (mmol/L) [un traitement spécifique de l'hyperglycémie peut aussi servir d'indicateur	≥ 8 $\geq 5,6$

II.2.Épidémiologie

Étant donné l'absence de définition universellement acceptée du syndrome métabolique, il demeure difficile de comparer les prévalences du SM estimées pour différentes populations. En effet, la prévalence du SM varie selon la définition appliquée pour le diagnostic ainsi que des nombreux autres paramètres considérés : sélection de l'échantillon, âge, sexe de la population ethnique, niveau social et économique. (**Thinhanane .H. 2019**)

Cependant, quelle que soit la définition considérée, la prévalence du SM est en augmentation dans le monde, et en particulier dans les pays développés, en raison des modifications du style de vie liées à l'industrialisation au cours des dernières décennies. Aux Etats-Unis, le SM tel qu'il est décrit par l'IDF (*International Diabetes Federation*) touche 39 % de la population contre 34,5 % selon les critères du NCEP-ATPIII. En Europe, la prévalence du SM est moindre mais reste très variable selon les pays : elle atteint 16 % au Danemark contre 21 % en Irlande.(**Thinhanane .H. 2019**)

TableauII. 2 :Prévalence du SM en France selon différents groupes d'études

[Chapitre II : Syndrome métabolique]

Groupe d'étude	n	Age (années)	NCEP : ATP III	IDF
D.E.S.I.R (2003)	5,199	30-64	13,5 %	---
IRSA (2002-2004)	39,000	20-74	9,5 %	19 %
ENNS (2006-2007)	1,856	18-74	14,6 %	20,3 %
MONICA (2003)	3,400	35-65	26 % Lille 16 % Toulouse	---

D'après Eschwège and Balkau, 2003 ; Balkau *et al.*, 2007 ; Vernay *et al.*, 2013 ; Gomila and Dallongeville, 2003.(thèse hosine : (**Thinhinane .H. 2019**))

En France, quelques données permettent d'apprécier la prévalence du SM, notamment grâce aux études D.E.S.I.R, ENNS, MONICA ainsi que l'étude menée par l'IRSA (Tableau II2).

En 2003, l'étude D.E.S.I.R (Données Épidémiologiques sur le Syndrome d'Insulino Résistance) qui utilise la définition de NCEP-ATP III, montre une prévalence du SM de 10 % chez les femmes et 17 % chez les hommes. (**Thinhinane. H.2019**).

Une seconde étude, menée par l'Institut inter Régional de la Santé (IRSA) entre 2002 et 2004 révèle une prévalence de 9,5 % selon les critères NCEP-ATP III et de 19 % selon la définition de l'IDF. (**Thinhinane,H. 2019**).

L'étude de Al-Thani en 2016, a montré que 28% des citoyens adultes du Qatar présentent Un SM, qui augmente considérablement avec l'âge (**Al-Thani et al., 2016**).

[Chapitre II : Syndrome métabolique]

En Algérie, une Analyse récente, réalisée en 2014, sur 828 patients, a montré que la prévalence de SM (NCEP/ATP III, 2001) était de 44,66% chez une population urbaine de la ville d'Oran avec Un âge moyen de 44 ans. Chez cette population la prévalence du SM augmentait avec l'âge, Avec une plus forte prévalence 61,1% parmi les femmes âgées de 60 à 64 ans (**Houti et al., 2016**).

D'autre part, une étude prospective menée en 2008 dans la ville de Tlemcen a révélé la Présence du SM chez 19,6% des femmes et 14,5% des hommes selon (NCEP/ATP III, 2001) (**Yahia-Berrouiguet et al., 2011**).

En Tunisie, une prévalence de 50% (IDF, 2009) a été observée chez les femmes âgées de Plus de 18 ans en 2014 (**Gannar et al., 2015**).

II.3.Physiopathologie de syndrome métabolique

III.3.1.Rappels des tissus, hormones et réaction impliqués dans le métabolisme

Le syndrome métabolique se définit actuellement comme l'association complète ou partielle d'une hypertrophie du tissu adipeux abdominal, viscéral en premier lieu mais aussi sous-cutané d'une résistance à l'insuline, de troubles de la tolérance au glucose, d'une dyslipidémie et d'une élévation de la pression artérielle. Sa physiopathologie privilégie le rôle causal du tissu adipeux dans plusieurs de ces anomalies. Ce tissu, outre ses fonctions importantes dans le métabolisme lipidique, joue un rôle endocrine majeur et est impliqué, en particulier, dans le contrôle de la sensibilité à l'insuline et le métabolisme hépatique et musculaire. (**Capeau.J.et all.2006**).

Les adipocytes secrètent de l'adiponectine qui favorise l'utilisation des acides gras au niveau hépatique et musculaire et l'effet de l'insuline. En situation d'hypertrophie des adipocytes, la sécrétion locale de chimio kines et de cytokines pro-inflammatoires induit un recrutement de cellules macro phagiques qui vont amplifier leur sécrétion (TNF- α , IL-6, IL-1 β en particulier). Le tissu adipeux présente alors un état inflammatoire chronique qui va induire une résistance à l'insuline des adipocytes, diminuer la sécrétion d'adiponectine et augmenter la production d'acides gras libres. Ces modifications se répercutent au niveau hépatique, conduisant à une stéatose favorisant l'évolution vers une stéato hépatite (NASH) et au niveau du muscle une accumulation intra myocytaire de triglycérides et une résistance à l'insuline. **.(Capeau.J.et all.2006)**).

[Chapitre II : Syndrome métabolique]

Ces modifications favorisent également une hyperproduction hépatique de VLDL, des modifications du HDL- et LDL-cholestérol dans le cadre d'une dyslipidémie athérogène. Dans la paroi artérielle, les anomalies lipidiques et des cytokines, soit circulantes, soit produites localement par le tissu adipeux péri vasculaire, participent aux atteintes vasculaires et au processus d'athérogenèse. Les pistes thérapeutiques proposées reposent en partie sur la prise en compte de ces différents mécanismes physiopathologiques (Capeau.J et al.2006).

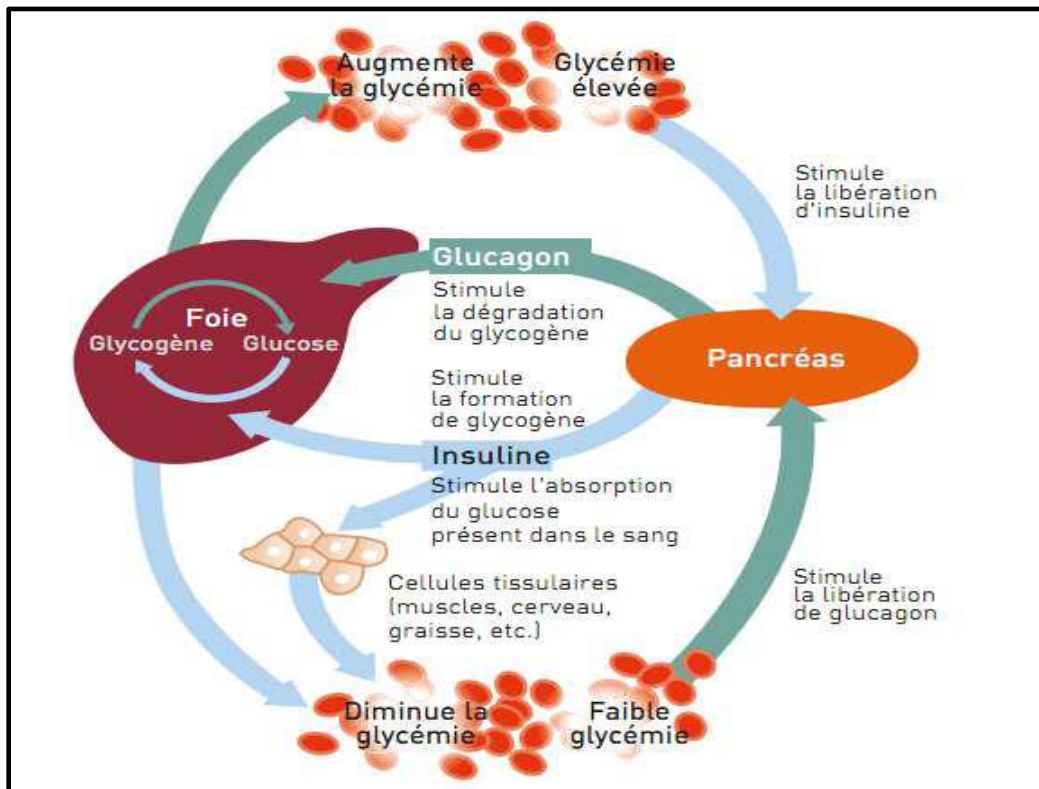


Figure II.2: production et action de l'insuline.(Thinhinane .H .2019)

II.3.1.Le foie

Le rôle du foie est fondamental dans l'homéostasie du glucose, En périodes postprandiales lorsque la glycémie est élevée ou stable, le foie va stocker le glucose en synthétisant le glycogène (glycogénogenèse). Lorsque les stocks de glycogène sont saturés au niveau du foie, ce dernier utilise le glucose pour produire des triacylglycérols (TAG) sécrétés dans la circulation sanguine (lipogenèse). À l'état post-absorptif, le foie produit du glucose à partir de l'hydrolyse du glycogène (glycogénolyse). Si le jeûne se prolonge, la production de glucose s'effectue via une synthèse de novo (néoglucogenèse) à partir de substrats non-glucidiques comme les acides aminés, le lactate, et le glycérol. (Thinhinane .H .2019)

[Chapitre II : Syndrome métabolique]

II.3.2. Le muscle squelettique

Le muscle squelettique est la plaque tournante du métabolisme énergétique. De par son volume et son activité, il représente le principal compartiment d'utilisation du glucose en réponse à l'insuline, afin de permettre son fonctionnement correct. (**Thinhanane .H .2019**).

C'est le seul organe qui assure le travail biomécanique de la locomotion, et possède la capacité de transformer l'énergie chimique, l'ATP, en énergie mécanique, la contraction musculaire

Il est également capable de générer des réserves énergétiques. (**Thinhanane .H. 2019**).

II.3.3. Le tissu adipeux

Il existe deux catégories de tissus adipeux : le tissu adipeux brun (*Brown Adipose Tissue*, BAT) et le tissu adipeux blanc (*White Adipose Tissue*, WAT). Le BAT, qui est composé d'adipocytes bruns, a longtemps été considéré comme un organe seulement capable de dissiper l'énergie sous forme de chaleur. Cependant, outre sa fonction thermogénique, il contribue également de manière significative à l'homéostasie énergétique de l'organisme. Lorsqu'il est activé, le BAT présente un bénéfice physiologiquement significatif pour l'homéostasie des acides gras et du glucose, ainsi que pour la sensibilité à l'insuline chez les mammifères. (**Thinhanane .H 2019**)

Ainsi, le BAT activé est impliqué dans le métabolisme des triglycérides chez les rongeur et le glucose absorbé par l'adipocyte brun peut également être converti en acide gras par la lipogenèse *de novo*. Ces études suggèrent que dans les adipocytes bruns activés, la glycogénèse et la lipogenèse sont régulées positivement pour stocker / restaurer les substrats énergétiques

(**Thinhanane.H. 2019**).

Le WAT, tout comme le foie, est capable de stocker des réserves énergétiques, en partie par l'utilisation du glucose. Étant un tissu très plastique, le WAT est capable de s'hypertrophier en période postprandiale en accumulant des lipides sous forme de triglycérides (TGL) (lipogenèse) ou au contraire de diminuer en volume en restituant des TGL à destination d'autres organes (lipolyse) dans des conditions de jeûne. (**Thinhanane .H .2019**).

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

[Chapitre II : Syndrome métabolique]

dysfonctionnement du pancréas résulte en de nombreuses pathologies comme le diabète, la pancréatite et le cancer. (Thinhinane .H .2019).

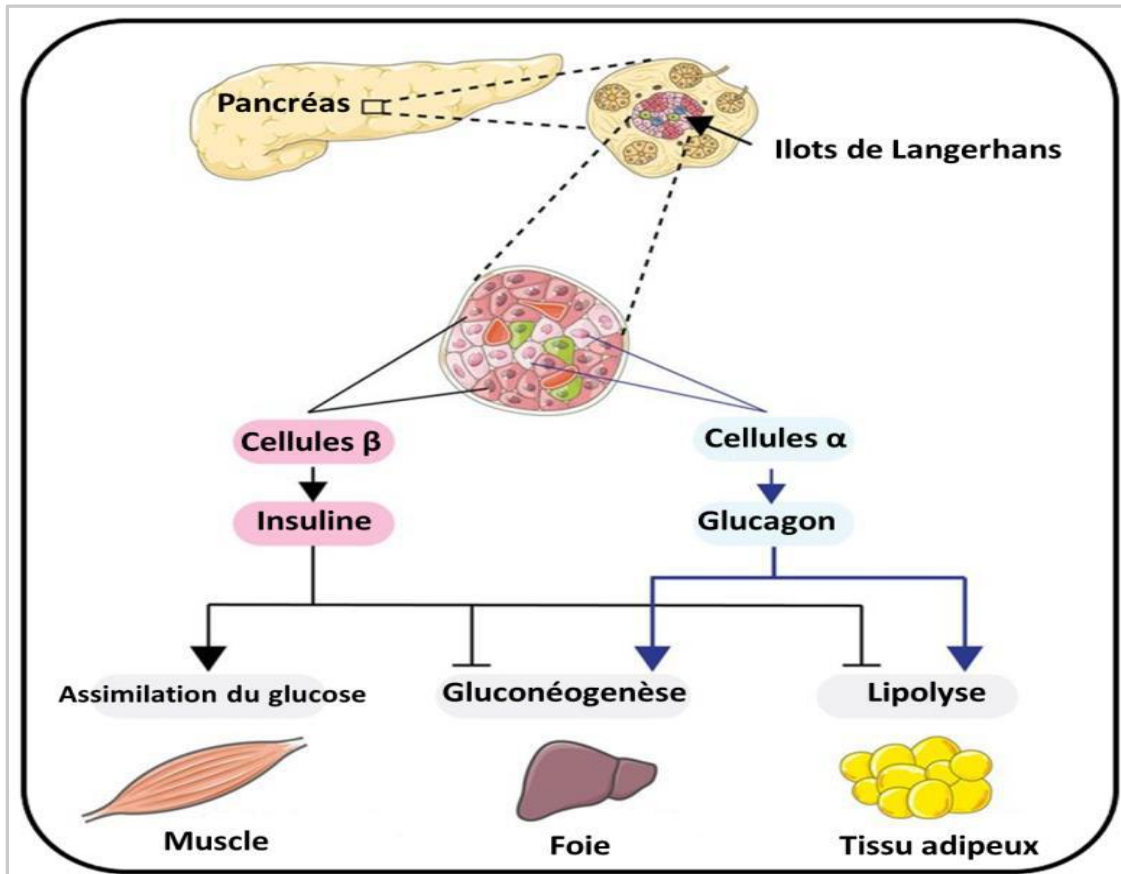


Figure II.2 : Rôles des hormones pancréatiques dans la régulation de l'homéostasie du glucose. (insuline et glucagon). (Thinhinane .H .2019).

II.3.2. Rappel sur le métabolisme des lipoprotéines

Les lipoprotéines, en charge du transport des lipides insolubles, cholestérol et triglycérides dans le plasma, sont des particules sphériques dont le cœur hydrophobe est composé d'esters de cholestérol et de triglycérides et dont la surface est constituée de phospholipides, de cholestérol libre et d'apolipoprotéines. Les lipoprotéines sont en règles définies selon leur densité en chylomicrons, VLDL (Very Low Density Lipoprotein), IDL (Intermediate Density Lipoprotein), LDL (Low Density Lipoprotein) et HDL (High Density Lipoprotein) (Fig. II.2).(Bruno .2007)

II.3.2.1.Chylomicrons

[Chapitre II : Syndrome métabolique]

Les chylomicrons sont les lipoprotéines les plus larges, en charge du transport des triglycérides et du cholestérol d'origine alimentaire. Les chylomicrons sont composés de triglycérides (85–90 %), d'esters de cholestérol, de phospholipides et d'apolipoprotéines (essentiellement apoB48 mais aussi apoA-I et apoA-IV) .**(Bruno 2007)**

La formation des chylomicrons a lieu dans l'enterocyte, au sein desquels l'association des composants lipidiques (triglycérides, esters de cholestérol, phospholipides) à l'apoB48 est réalisée par la MTP (Microsomal Transfer Protein). Les chylomicrons sont sécrétés dans la lymphe d'où ils rejoignent la circulation sanguine. Dans le plasma, les triglycérides des chylomicrons sont rapidement hydrolysés sous l'effet d'une enzyme, la lipoprotéine lipase donnant naissance à des particules résiduelles appauvries en triglycérides appelées chylomicronsremnants. Ces dernières sont captées par le foie principalement à l'aide du récepteur LRP (LDL-Receptor Related Protein) .**(Bruno.V. 2007)**

II.3.2.2.VLDL et IDL

Les VLDL, sécrétés par le foie, sont composées majoritairement de triglycérides (55 à 65 %) Elles contiennent aussi du cholestérol, des phospholipides et des apolipoprotéines (apoB-100, apoC, apoE). Dans l'hépatocyte, la formation des VLDL se déroule en deux étapes. **(Bruno.V. 2007)**

La première, qui se produit dans le réticulum endoplasmique granuleux, est caractérisée par la lipidation de l'apoB sous l'action de la MTP (Microsomal Transfer Protein), donnant naissance aux pré-VLDL. **(Bruno.V. 2007)**

Au cours de la seconde étape, les pré-VLDL sont converties en VLDL dans le réticulum endoplasmique lisse sous l'action de l'ADP ribosylation factor-1 (ARF-1) et de la phospholipase D, Dans la circulation, les triglycérides des VLDL sont hydrolysés sous l'action de la lipoprotéine lipase. Au cours de cette hydrolyse progressive des triglycérides une partie de la surface des VLDL (comprenant des phospholipides et des apolipoprotéines. C et E) est transférée aux HDL,cette cascade métabolique donne naissance aux IDL, lipoprotéines de plus petite taille et moins riches en triglycérides. Ces dernières vont soit être captées par le foie par l'intermédiaire des récepteurs B/E, voire des récepteurs LRP, soit subir la poursuite de l'hydrolyse des triglycérides aboutissant ainsi à la formation des LDL. **(Bruno.V. 2007)**

[Chapitre II : Syndrome métabolique]

II.3.2.3.LDL

Les LDL représentent le produit final de la cascade métabolique VLDL-LDL-LDL. Elles sont responsables du transport de 65 à 70 % du cholestérol. Chaque particule LDL comprend une molécule d'apolipoprotéine B-100, qui joue un rôle essentiel dans le métabolisme des LDL. En effet, la clearance des LDL se fait après leur fixation par l'intermédiaire de l'apolipoprotéine B-100, sur des récepteurs B/E spécifiques localisés sur les hépatocytes (70 %) et sur les autres cellules de l'organisme (30 %) .(**Bruno.V. 2007**)

II.3.2.4.HDL

Les HDL sont secrétées par le foie sous forme de particules discoïdales (HDL naissantes) pauvres en cholestérol. Dans la circulation les HDL reçoivent des apolipoprotéines (A, C et E) et des phospholipides issus de l'hydrolyse des chylomicrons et des VLDL. Les HDL vont capter du cholestérol libre au niveau des différentes cellules de l'organisme. Le transfert du cholestérol intracellulaire vers les particules HDL fait intervenir un transporteur spécifique ABCA1 (ATP binding cassette transporteur A1). Les particules HDL en se chargeant en cholestérol vont ainsi progressivement augmenter de taille donnant naissance aux HDL3, puis au HDL2 (HDL de grande taille). Au sein des HDL, la LCAT (Lecithin Cholesterol AcylTransferase) transforme le cholestérol libre en cholestérol estérifié qui migre au centre de la lipoprotéine. Les HDL2 chargées en cholestérol estérifié vont être captées au niveau du foie par l'intermédiaire d'un récepteur SR-B1 (Scavenger Receptor class B type1) .((**Bruno.V. 2007**)

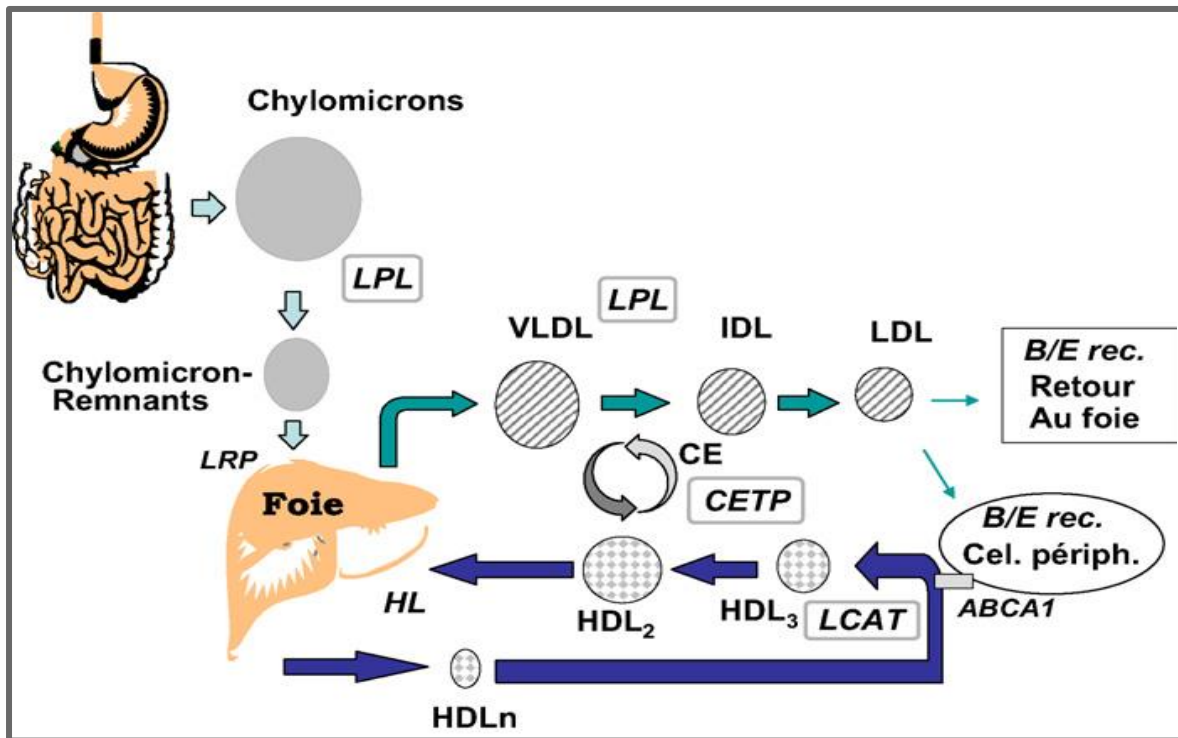


Figure II.3 : Métabolisme des lipides chez l'Homme. (Bruno.V. 2007)

II.3.3. Rôle de l'insuline sur le métabolisme des lipoprotéines

L'insuline joue un rôle essentiel dans la régulation du métabolisme lipidique. Les principaux sites d'action de l'insuline sur le métabolisme des lipoprotéines sont indiqués sur la Fig II.4. (Bruno.V. 2007)

Au niveau du tissu adipeux, l'insuline inhibe la lipase hormonosensible. Elle a ainsi un effet antilypolitique favorisant le stockage des triglycérides dans l'adipocyte et réduisant le déversement d'acides gras libres dans la circulation. Au niveau hépatique, l'insuline inhibe la production de VLDL. (Bruno.V. 2007)

L'effet inhibiteur de l'insuline sur la production hépatique de VLDL a clairement été mis en évidence in vivo. C'est ainsi que chez le sujet sain, il est observé sous l'effet de l'insuline une inhibition de la production de VLDL-triglycérides (-67 %) et de la production d'apoB des VLDL (-52 %). L'insuline apparaît réduire la production de VLDL, non seulement en diminuant le taux des acides gras libres dans la circulation (limitant ainsi les substrats nécessaires à la formation des VLDL), mais aussi par un effet inhibiteur direct dans l'hépatocyte (Bruno.V. 2007)

[Chapitre II : Syndrome métabolique]

L'insuline, par son action stimulatrice de la lipoprotéine lipase, favorise le métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides (chylomicrons, chylomicron-remnants, VLDL et IDL)

Il a été montré que l'insuline augmentait directement l'activité de la lipoprotéine lipase.

(Bruno.V. 2007)

Par ailleurs, il est observé sous l'effet de l'insuline une augmentation de l'ARN messager de la lipoprotéine lipase dans le tissu adipeux, témoignant d'un effet positif direct de l'insuline sur sa synthèse. **(Bruno.V. 2007)**

Par ailleurs, l'insuline favorise le catabolisme des LDL. En effet, il est observé sous insuline une augmentation d'activité des LDL récepteurs. **(Bruno.V. 2007)**

L'insuline intervient dans le métabolisme des HDL. Elle active la LCAT (Lecithin Cholesteryl Acyl Transferase), responsable de l'estérification du cholestérol au sein des particules HDL participant ainsi à la métamorphose des HDL 3 et des HDL 2. En outre, l'insuline apparaît moduler l'activité de la lipase hépatique, enzyme en cause dans le catabolisme des HDL. **(Bruno.V. 2007)**

L'insuline semble intervenir dans l'activité des protéines de transfert des lipides. Des études in vivo, réalisées chez des sujets sains et des patients diabétiques de type 2, attestent d'un effet inhibiteur de l'insuline sur la PLTP. En outre, l'insuline réduit l'activité plasmatique de la CETP. Mais cette action passerait essentiellement par la réduction des acides gras libres plutôt que par un effet direct de l'insuline sur la CETP. **(Bruno.V. 2007)**

[Chapitre II : Syndrome métabolique]

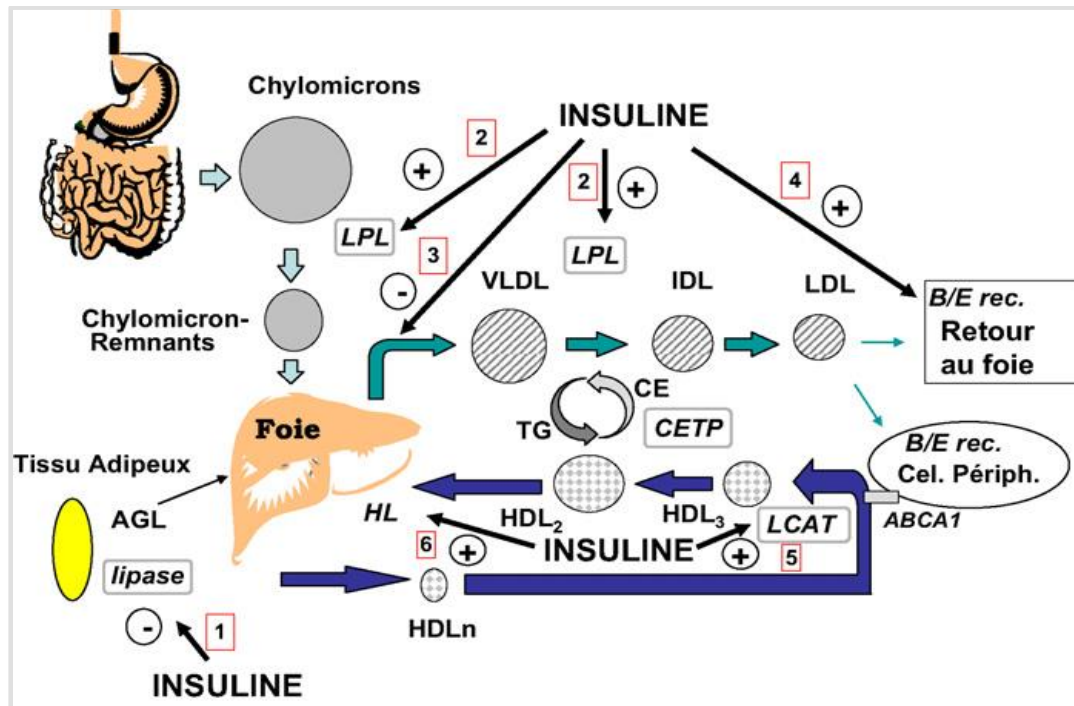


Figure II.4 : Principaux sites d'action de l'insuline dans le métabolisme des lipides.
(Bruno.V. 2007) VLDL : Very Low Density Lipoprotein

- IDL : Intermediate Density Lipoprotein.
- LDL : Low Density Lipoprotein .
- HDL : High Density Lipoprotein .
- LPL : lipoprotéine lipase
- HL : hépatique lipase
- CESTP : Cholesteryl ester Transfer protein
- LCAT : lecithin-cholesterol acyl transferase
- AGL : acides gras libres
- LRP : LDL-receptor related protein
- B/E rec. : récepteur B/E (LDL récepteur)
- ABCA1 : ATP binding cassette transporteur A1. (Bruno 2007)

II.3.3.1. Les étapes

- 1 : l'insuline inhibe la lipase hormone-sensible.
- 2 : l'insuline active la LipoProtéine Lipase (LPL).

[Chapitre II : Syndrome métabolique]

- 3 : l'insuline inhibe la Production hépatique de VLDL.
- 4 : l'insuline augmente l'expression des récepteurs LDL (B/E rec).
- 5 : l'insuline active la LCAT.
- 6 : l'insuline active l'hépatique Lipase (HL).
- II.3.4.Déséquilibre métabolique (**Bruno.V. 2007**)

II.3.4.1.Développement du DT2 : dérégulation du métabolisme glucidique

L'apparition et le développement du DT2 sont des processus complexes et multifactoriels.

Les facteurs environnementaux ont été les premiers à être suspectés dans son développement.

Un lien entre sédentarité, alimentation, obésité et DT2 a été clairement établi depuis plusieurs années. (**Thinhinane .H .2019**)

En effet, le régime alimentaire par une consommation accrue d'aliments riches en glucides ou en acides gras saturés (acide palmitique) ou trans-insaturés. ainsi que les comportements sédentaires sont associés à une augmentation du risque. (**Thinhinane .H .2019**)

D'autre part, plus de 80 % des cas précoces de DT2 présentent une obésité, ce qui aligne l'obésité abdominale au rang de facteur de risque le plus marqué chez les personnes diabétiques.

(**Thinhinane.H .2019**)

Le surpoids entraîne un épuisement du pancréas qui doit fournir beaucoup plus d'insuline pour réguler la glycémie, que chez un malade dont l'indice de masse corporel (IMC) est normal.

(**Thinhinane.H .2019**)

La sécrétion d'insuline, dans des conditions physiologiques, conduit à l'inhibition de la lipolyse dans les adipocytes et donc à la diminution de la concentration plasmatique en acides.

(**Thinhinane .H .2019**)

[Chapitre II : Syndrome métabolique]

Gras libres (AGL). Parallèlement à cela, une augmentation de la captation de glucose et l'activation d'enzymes impliquées dans le métabolisme glucidique se produit dans le muscle squelettique. L'exposition des cellules β pancréatiques à l'excès de glucose et aux acides gras circulants engendre une glucotoxicité et une lipotoxicité, et ceci est impliqué dans le développement du DT2 (**Thinhinane .H.2019**)

La lipotoxicité est une accumulation ectopique de triglycérides dans le muscle squelettique et le foie(**Thinhinane .H .2019**)

Elle débute par l'accumulation d'adipocytes qui secrètent dans l'organisme un ensemble d'éléments tels que les AG suite au processus de lipolyse lorsque les triglycérides sont hydrolysés. Les AG sont captés par les hépatocytes et entraînent la surproduction de glucose. (**Thinhinane .H .2019**)

Les adipocytes vont également sécréter des cytokines (IL-6, TNF- α ...) qui s'accompagne de l'augmentation et l'activation de la protéine SOCS-3 (Suppressor Of Cytokine Signaling-3) capable d'arrêter la signalisation de la leptine et de l'insuline, dont résulte une sécrétion d'insuline diminuée. (**Thinhinane .H .2019**)

Une étude menée sur des rats nourris avec un régime hyperlipidique suggère que l'accumulation ectopique de lipides est un meilleur indicateur de l'insulinorésistance que ne l'est la masse de tissu adipeux, Dans les cellules musculaires, les AGL sont utilisés préférentiellement vis-à-vis du glucose, le laissant ainsi dans la circulation sanguine, ce qui aboutit à une hyperglycémie (glucotoxicité). (**Thinhinane .H .2019**)

Des études ont démontré qu'une élévation importante de la glycémie est délétère pour la sécrétion d'insuline chez l'homme.(**Thinhinane .H.2019**)

En effet, les cellules β réagissent aux taux élevés de glucose en surproduisant le récepteur GLUT2 (*glucose transporter 2*) à leur surface, ce qui conduit à une surproduction de l'insuline (hyperinsulinisme) à l'origine d'une entrée massive du glucose dans la cellule. (**Thinhinane .H .2019**)

[Chapitre II : Syndrome métabolique]

Après plusieurs années, le pancréas s'épuise ce qui se traduit par une insulino-déficience.

Le développement du DT2 a donc pour cause différents facteurs, et il est la conséquence de la somme de ces différentes anomalies métaboliques .(**Thinhinane .H .2019**)

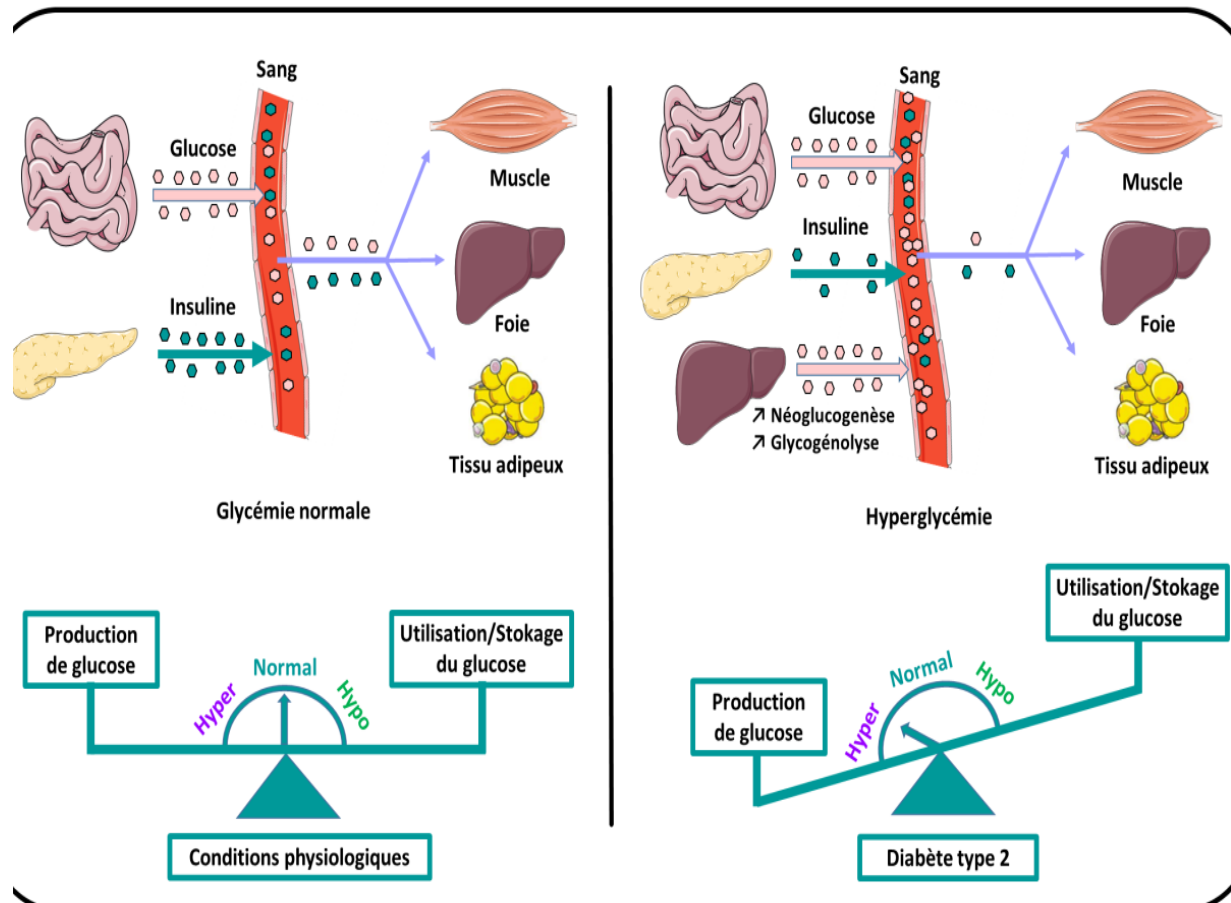


Figure II.5:Représentation schématique des anomalies métaboliques dans le DT2.

(**Thinhinane .H .2019**)

Les molécules de glucose sont représentées sous forme d'hexagones roses et l'insuline sous forme d'hexagones verts. Le DT2 est caractérisé par une augmentation de la production du glucose hépatique, résultant de la lipo toxicité. La gluco toxicité (hyperglycémie) résulte de la baisse d'utilisation et de stockage du glucose par le muscle et le tissu adipeux. Après plusieurs années, le pancréas s'épuise ce qui se traduit par une diminution de la production d'insuline (insulino déficience).(**Thinhinane .H .2019**)

[Chapitre II : Syndrome métabolique]

II.4.Implication des différents facteurs de risques dans le SM

II.4.1.Obésité abdominale

II.4.1.1.Risque de diabète de type 2

Les liens entre le syndrome métabolique et le diabète de type 2 sont même plus forts que ceux avec les troubles cardiovasculaires. De nombreuses personnes atteintes du syndrome métabolique sont déjà atteintes de diabète de type 2. Pour les personnes atteintes du SM, le risque de développer le diabète de (risque relatif de l'ordre de 3, en particulier chez les sujets présentant une obésité abdominale. **((Lameira.D.et all 2008))**

II.4.1.2.Physiopathologie du syndrome métabolique (sujet obèse)

Bien que la base moléculaire sous-tendant le syndrome métabolique demeure incomplètement élucidée, la mise en évidence récente de multiples sécrétions peptidiques par le tissu adipeux a permis de placer l'adipocyte au centre du processus aboutissant à l'expression clinique des différents désordres de ce syndrome Le sujet obèse, de par sa plus grande masse adipeuse, sera par conséquent prédisposé à une dysfonction sécrétoire de l'adipocyte. **((Lameira.D.et all 2008))**

Plusieurs gènes responsables du surpoids ont été récemment identifiés : cette prédisposition génétique est amplifiée par des facteurs environnementaux dont l'importance croissante au sein des différents groupes de populations explique la progression du syndrome métabolique dans de nombreux pays du monde. Ces facteurs associent une alimentation hypercalorique riche en matière grasse et en sucres d'absorption rapide avec une activité physique insuffisante. **((Lameira.D.et all 2008))**

II.4.1.3. Rappel de obésité abdominale

La topographie de distribution des masses grasses joue un rôle important dans l'apparition des risques métaboliques et cardiovasculaires chez l'homme. En effet, c'est l'obésité abdominale (obésité androïde) qui est associée à ce risque contrairement à l'obésité des hanches (obésité gynoïde) Ceci a été confirmé par de nombreuses études épidémiologiques au cours des dix dernières années. **((Lameira.D.et all 2008))**

[Chapitre II : Syndrome métabolique]

Parmi les adipocytes abdominaux, ce sont les adipocytes omentaux (adipocytes de l'épiploon) qui sont les plus concernés. Ainsi, la mesure du tour de taille devient une mesure anthropométrique très utile en plus de l'index de masse corporelle (IMC). **(Lameira.D.et all 2008)**

La dysrégulation du métabolisme lipidique induite par l'accumulation de tissu adipeux conduit au développement d'une insulino-résistance, dont les conséquences métaboliques sont au cœur du processus évolutif du syndrome métabolique. **(Lameira.D.et all 2008)**

II.5.Résistance a l'insuline

La résistance à l'insuline se définit comme un état de diminution de la réponse cellulaire et tissulaire à l'hormone en présence d'une concentration normale d'insuline ou comme une réponse normale au prix d'une insulinémie élevée. En effet, tant que la sécrétion bêta pancréatique est suffisante pour contrer la résistance à l'insuline, la glycémie reste normale ou modérément altérée. Ainsi, le syndrome métabolique se traduit biologiquement par une hyperinsulinémie et une altération de la tolérance au glucose dont l'évolution se fait vers un diabète de type 2 lorsque les capacités sécrétoires du pancréas sont dépassées.**(Lameira.D.et all 2008)**

Cet état de résistance à l'insuline, au premier plan dans le syndrome métabolique, a été proposé comme étant l'altération centrale responsable, non seulement des troubles de la tolérance au glucose, mais également des autres anomalies métaboliques touchant en premier lieu le foie et les muscles. **(Lameira.D.et all 2008)**

II.6. La dyslipidémie du syndrome métabolique

La dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2 est caractérisée par la présence d'anomalies quantitatives et qualitatives des lipoprotéines, toutes potentiellement athérogènes. **(Bruno.V.2007)**

Les principales anomalies quantitatives sont représentées par l'hypertriglycéridémie secondaire à une augmentation de la production hépatique des VLDL et à un ralentissement du catabolisme des VLDL et IDL (dans le diabète de type 2), et la diminution du taux

[Chapitre II : Syndrome métabolique]

plasmatique de HDL-cholestérol, liée à l'augmentation du catabolisme des HDL. **(Bruno .2007)**

Les principales anomalies qualitatives comprennent la présence de VLDL de grande taille (VLDL1), relativement riches en triglycérides, de LDL petites et denses et un enrichissement en triglycérides des LDL et HDL. Par ailleurs, il est observé, au cours du diabète de type 2, une glycation des apo lipoprotéines et une augmentation de l'oxydation des LDL. **(Bruno V.2007)**

En outre, bien que le niveau de LDL-cholestérol plasmatique soit en règle normal, chez les patients diabétiques de Type 2, il est observé des modifications significatives de la cinétique des LDL, en particulier un ralentissement de leur turn over, potentiellement délétère. **(Bruno.V.2007).**

L'accumulation de graisse abdominale est probablement à l'origine de la dyslipidémie. En cas d'IR l'adipocyte est plus sensible à l'action lipolytique des glucocorticoïdes et de l'adrénaline entraînant un relargage d'acide gras libres (AGL) dans le système porte. **(P. Lavallée.2003)**

Les VLDL produits par le foie augmentent et activent la CETP : les HDL s'appauvrissent en cholestérol et s'enrichissent en triglycérides alors que les LDL s'enrichissent en cholestérol. Les LDL deviennent petites et denses avec un fort pouvoir athérogène **(P. Lavallée .2003)**

Tableau II.3 : profil observé dans le syndrome métaboliques (P. Lavallée. 2003)

Hyperapolipoprotéïnémie B, hypertriglycéridémie, augmentation des LDL
Diminution du taux de HDL-cholestérol.
Taux de LDL-cholestérol le plus souvent normal, mais les particules sont petits et denses.

II.6.1.Lipoprotéines riches en triglycérides

L'hypertriglycéridémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2, est essentiellement due à une augmentation des VLDL et à un moindre degré des IDL. Soixante-dix pour cent de l'accroissement des triglycérides sont liées à une augmentation du nombre de lipoprotéines riches en triglycérides. **(Bruno.V. 2007)**

[Chapitre II : Syndrome métabolique]

Par ailleurs, il est observé une augmentation de la taille des VLDL avec une prédominance des sous fractions VLDL1, riches en triglycérides. **(Bruno.V. 2007)**

Un des mécanismes en cause dans cette hypertriglycémie est une augmentation de la production hépatique des VLDL, et plus particulièrement des VLDL1 (Fig. 6). Celle-ci apparaît liée à plusieurs facteurs dont une augmentation des substrats de la biosynthèse des triglycérides (acides gras libres), à une résistance de l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production et la sécrétion des VLDL et éventuellement à une augmentation de la lipogenèse de novo dans L'effet inhibiteur direct de l'insuline sur la production des VLDL est actuellement bien documenté. Il a été montré que l'insuline diminuait le taux de traduction de l'ARN messenger de l'apo-B Via l'activation de la phospho-inositide-3 kinase, l'insuline inhibe la sécrétion de l'apo-B et la transformation, dans l'hépatocyte, des pré-VLDL en VLDL. **(Bruno.V. 2007)**

En effet, normalement l'insuline via l'activation de la phosphoinositide 3-kinase (PI 3 kinase) stimule la transformation de PIP2 (Phospho-inositol biphosphate) en PIP3 (Phosphoinositol triphosphate). La diminution de PIP2, induite par l'insuline, a pour conséquence une diminution d'activité d'ARF-1 et de la phospholipase D, impliqués dans la transformation des pré-VLDL en VLDL . Par ailleurs, l'insuline réduit au sein de l'hépatocyte la microsomal triglycéride transfer protein (MTP) intervenant dans l'assemblage des VLDL et une augmentation de la MTP est observée chez les hamsters insulino-résistants. **(Bruno.V. 2007)**

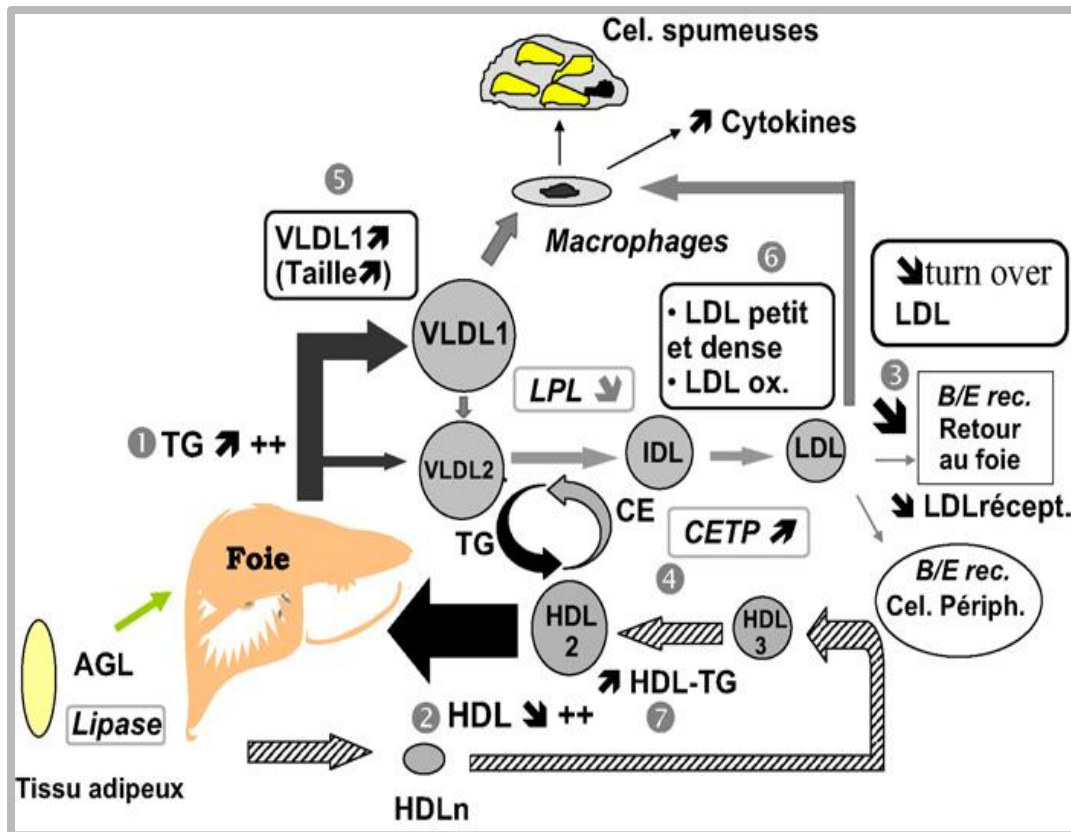


Figure II.6: Principales anomalies lipidiques au cours du diabète de Type 2. (Bruno.V. 2007)

- **VLDL** : Very Low Density Lipoprotein,
- **IDL** : Intermediate Density Lipoprotein.
- **LDL** : Low Density Lipoprotein.
- **HDL** : High Density Lipoprotein.
- **LPL** : lipoprotéine lipase.
- **HL** : hépatique lipase.
- **CETP** : Cholesteryl ester Transfer protein.
- **LCAT** : lecithin-cholesterol acyl transferase.
- **AGL** : acides gras libres.
- **LRP** : LDL-receptor related protein.
- **B/E rec.** : récepteur B/E (LDL récepteur).
- **ABCA1** : ATP binding cassette transporteur A1
- **TG** : triglycérides. (Bruno .V.2007)

[Chapitre II : Syndrome métabolique]

Les étapes :

- **1** : hypertriglycéridémie (augmentation de la production des VLDL, diminution du catabolisme des lipoprotéines riches en TG (par réduction d'activité de la LPL).
- **2** : diminution du HDL-cholestérol (par augmentation du catabolisme des HDL).
- **3** : ralentissement du turn over des LDL (diminution des récepteurs LDL).
- **4** : augmentation de l'activité CETP (transfert accru de triglycérides des lipoprotéines riches en TG vers les LDL et HDL).
- **5** : augmentation de la production de VLDL de grande taille (VLDL1), captés de façon préférentielle par les macrophages.
- **6** : augmentation des LDL petites et denses (riches en TG) et des LDL oxydés, captés de façon préférentielle par les macrophages.
- **7** : augmentation du contenu en TG des HDL. **(Bruno.V. 2007)**

II.6.1.1.LDL

Si le taux plasmatique de LDL-cholestérol est le plus souvent normal au cours du diabète de type 2, il est observé en revanche des modifications importantes de son métabolisme. En effet il a été montré *in vivo*, chez les patients diabétiques de type 2 ayant un taux de LDL-cholestérol identique à celui d'une population normale, une diminution de 28 % du catabolisme des LDL compensée par une réduction de leur production. **(Bruno.V. 2007)**

C'est ainsi que malgré un taux plasmatique normal, les LDL des patients diabétiques présentent un ralentissement de leur catabolisme, c'est-à-dire une augmentation de leur temps de résidence plasmatique, susceptible de les rendre plus athérogènes. Ce ralentissement du catabolisme des LDL semble en partie lié à une réduction du nombre des récepteurs LDL, comme cela a été montré *in vivo*. **(Bruno.V. 2007)**

Cette diminution du nombre des récepteurs LDL apparaît secondaire à la carence « relative » en insuline. En effet, l'insuline est un facteur induisant l'expression des récepteurs LDL et le traitement par insuline, chez les diabétiques de type 2, restaure un nombre normal de récepteurs LDL. Par ailleurs, il n'est pas exclu que les modifications qualitatives des LDL (telle la glycation de l'apo-B) puissent réduire leur affinité pour leur récepteur. **(Bruno.V. 2007)**

[Chapitre II : Syndrome métabolique]

II.6.1.2.HDL

Le syndrome métabolique et le diabète de type 2 sont associés à une diminution du taux plasmatique d'HDL-cholestérol, prédominant sur la sous fraction HDL2, qui apparaît étroitement corrélée à l'hypertriglycéridémie d'une part, et à l'obésité d'autre part .La réduction du HDL-cholestérol est liée à l'accroissement de son catabolisme , en partie favorisé par une augmentation de l'activité de la lipase hépatique, enzyme en cause dans le catabolisme des

HDL. **(Bruno.V. 2007)**

L'augmentation des lipoprotéines riches en triglycérides, observée au cours du syndrome métabolique et du diabète de type 2, favorise via la CETP le transfert des triglycérides vers les HDL et les particules HDL, ainsi enrichies en triglycérides, deviennent d'excellents substrats pour la lipase hépatique avec pour conséquence un accroissement de leur catabolisme. À coté de l'enrichissement en triglycérides, la diminution du taux plasmatique d'adiponectine pourrait aussi intervenir directement dans l'accélération du catabolisme des HDL. En effet, il a récemment été rapporté une corrélation négative très forte entre le catabolisme de l'apoA-I des HDL et le taux plasmatique d'adiponectine, indépendamment de l'obésité abdominale de la sensibilité à l'insuline de l'âge, du sexe et des lipides plasmatiques. **(Bruno.V. 2007)**

D'après les données de cette étude, la diminution du HDL-cholestérol observée au cours du syndrome métabolique et du diabète de type 2 serait expliquée par la réduction du taux plasmatique d'adiponectine pour 43 % et par l'enrichissement des HDL en triglycérides pour 19 %.**(Bruno.V. 2007)**

Il est, par ailleurs, observé des modifications qualitatives des particules HDL telles leur enrichissement en triglycérides et la glycation de l'apoA-I, susceptibles de réduire l'efficacité de la voie de retour du cholestérol, dans le diabète de type 2. **(Bruno.V. 2007)**

II.6.2.Protéines de transfert

[Chapitre II : Syndrome métabolique]

Au cours du diabète de type 2, l'activité CETP ex vivo a été retrouvée augmentée, ou diminuée selon les études. Ces divergences sont vraisemblablement dues aux différentes méthodes de dosage utilisées. Cependant, l'enrichissement en triglycérides des LDL et des HDL témoigne d'un transfert lipidique accru entre les différentes lipoprotéines, in vivo, très vraisemblablement via la CETP. Le principal facteur en cause dans l'augmentation du transfert des triglycérides.

(Bruno.V. 2007).

Entre les lipoprotéines riches en triglycérides, d'une part, et les LDL et HDL, d'autre part, est l'augmentation du pool des lipoprotéines riches en triglycérides (VLDL principalement) qui active directement l'activité de la CETP. Les données sur la PLTP, au cours du diabète sont encore peu nombreuses, mais une hausse de son activité et de sa masse a été rapportée chez les patients diabétiques de type 2. Nous ne connaissons pas encore les conséquences de cette augmentation de PLTP. **(Bruno.V. 2007)**

II.6.3.Principaux facteurs physiopathologiques de la dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2

Comme nous l'avons vu, la résistance à l'insuline et la carence relative en insuline jouent un rôle majeur dans les anomalies lipidiques observées au cours du syndrome métabolique et du diabète de type 2. **(Bruno .V.2007)**

À côté des désordres de l'insuline, le tissu adipeux pourrait, aussi, être un facteur important de la dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2. En effet, il est actuellement reconnu que le tissu adipeux a un rôle métabolique actif authentifié par la production d'adipocytokines, dont les niveaux plasmatiques sont modifiés au cours du syndrome métabolique et du diabète de type 2. **(Bruno .V.2007)**

Plusieurs adipocytokines, telle l'adiponectine ou le TNF α influencent le métabolisme lipidique et pourraient, ainsi, jouer un rôle dans les anomalies lipidiques observées chez les patients atteints de syndrome métabolique ou de diabète de type 2 **(Bruno 2007).**

Le taux plasmatique d'adiponectine, qui est réduit au cours du syndrome métabolique et du diabète de type 2, est corrélé positivement avec le HDL-cholestérol et négativement avec les triglycérides, indépendamment du statut d'insulinorésistance. **(Bruno.V. 2007).**

[Chapitre II : Syndrome métabolique]

Un rôle direct de l'adiponectine sur le métabolisme des lipides apparaît probable au vu des résultats d'études cinétiques récentes ayant mis en évidence, de façon indépendante, une corrélation positive entre le taux plasmatique d'adiponectine et le catabolisme de l'apoB des VLDL, et une corrélation négative entre l'adiponectinémie et le catabolisme de l'apoA-I des HDL. **(Bruno .V.2007).**

Les mécanismes d'action de l'adiponectine sur le métabolisme lipidique ne sont pas encore connus. La production de TNF α par le tissu adipeux est augmentée au cours du syndrome métabolique et du diabète de type 2. Le TNF α favorise la lipolyse et réduit la production de lipoprotéine lipase ainsi que d'acetylCoA synthetase **(Bruno.V. 2007).**

Cependant, un rôle du TNF α dans la physiopathologie des anomalies lipidiques du syndrome métabolique et du diabète de type 2 n'est pas certain dans la mesure où aucune corrélation entre les taux plasmatiques de TNF α et les constantes lipidiques n'ont été objectivées. **(Bruno.V. 2007).**

Par ailleurs, l'hyperglycémie est un facteur physiopathologique des anomalies lipidiques au cours du diabète de type 2, puisqu'elle favorise la glycation des apolipoprotéines et l'oxydation des lipoprotéines. **(Bruno.V. 2007)**

II.7.hypertension

L'hyper insulinémie secondaire à l'insulino résistance stimule le système nerveux sympathique entraînant une vasoconstriction, une augmentation du volume d'éjection systolique et une augmentation de la réabsorption rénale du sodium. Il en résulte une toxicité endothéliale, un état d'hypercoagulabilité (diminution de la synthèse de PAI-1) et un état pro-inflammatoire.

(P. Lavallée.2003)

II.8.Participation des différentes adipokines dans le syndrome métabolique

Le tissu adipeux, l'endothélium vasculaire et les cellules inflammatoires des espaces sous-endothéliaux produisent plusieurs peptides appelés adipokines (cytokines, facteurs de croissance, hormones). Ces peptides, sécrétés dans la circulation, jouent un rôle local auto-paracrine. Un nouvel éclairage sur la physiopathologie du syndrome X est apporté par la

[Chapitre II : Syndrome métabolique]

découverte de l'effet physiologique de ces peptides. Il s'agit en particulier de la leptine, du *tumornecrosis factor-* (TNFa), de l'interleukine 6, de l'adiponectine et de la résistine. D'autres adipo kines, telles que l'angiotensino gène ou l'inhibiteur 1 anti-activateur du plasminogène (PAI-1), font l'objet de nombreuses recherches mais leur impact sur l'inflammation et l'insulino résistance reste à préciser. **(John Libbey-E-2008)**

II.8.1.La leptine

Son expression varie en fonction du site adipeux considéré. Elle est plus importante dans le tissu adipeux, sous cutané par rapport au tissu adipeux viscéral chez l'homme. **(Libbey2008)**

Les concentrations plasmatiques de leptine et l'expression de son ARNm dans le tissu adipeux sont étroitement associées au degré d'obésité, ce qui fait de la leptine un véritable indicateur de la masse adipeuse ,essentiellement sous-cutanée (80 %) Bien que l'effet biologique principal de la leptine intervienne au niveau du système nerveux central dans le contrôle de la prise alimentaire, il existe une relation entre la leptinémie et un état sub-inflammatoire chronique dans l'obésité, ce qui suggère d'autres effets biologiques périphériques possibles de l'hormone associés à sa nature, apparentée à celle des cytokines. **(Libbey.J.2008)**

II.8.2.L'adiponectine

C'est une hormone adipocytaire qui joue un rôle important dans la pathogenèse de l'insulino-résistance. L'adiponectine réduit l'insulino-résistance en favorisant la réduction de la teneur en triglycérides du foie et des muscles par l'intermédiaire de molécules qui augmentent l'utilisation des lipides par les tissus. Il a été montré qu'une expression réduite de l'adiponectine est corrélée à l'insulinorésistance chez les souris obèses et que l'administration conjointe d'adiponectine et de leptine permettrait de faire disparaître l'insulino-résistance induite par l'obésité . De plus, l'adiponectine active deux types de récepteurs appelés AdipoR1 présents dans la plupart des cellules, mais particulièrement au niveau du muscle squelettique et AdipoR2 présents au niveau du foie. La stimulation de ces récepteurs active, entre autres, la voie de signalisation de l'adénosine monophosphate kinase (AMPK) qui elle-même stimule l'utilisation de glucose par les tissus périphériques et diminue sa production hépatique. **(Libbey.J.2008)**

[Chapitre II : Syndrome métabolique]

L'adiponectine agirait sur la production hépatique de glucose, en diminuant l'expression des ARNm de deux enzymes essentielles de la néoglucogenèse : la phosphoénol pyruvate carboxy kinase et la glucose-6-phosphatase.(Libbey.J.2008)

De plus, elle pourrait contribuer à diminuer la réponse inflammatoire induite par le TNF α . En revanche, le TNF α et l'IL-6 diminuent l'expression de l'adiponectine dans les adipocytes. Libbey.J.2008)

Le taux d'adiponectine circulant est réduit chez l'obèse et chez les patients ayant un diabète de type 2 avec des pathologies coronariennes. Elle est corrélée négativement avec l'IMC. Libbey.J.2008)

II.8.3.Le tumor necrosis factor- α (TNF α)

Il est extrêmement faible dans le tissu adipeux quel que soit le tissu considéré, et il n'est pas modifié en cas d'obésité. D'après des travaux récents, des macrophages accumuleraient dans le tissu adipeux au cours du développement de la masse grasse chez l'homme avant l'apparition de l'insulino-résistance. Ils pourraient contribuer, par leur activité sécrétoire, représentée en particulier par le TNF α et d'autres cytokines, à la genèse de l'insulino-résistance. Parmi les effets métaboliques de cette cytokine, ont été rapportés une hyperglycémie et une augmentation des AGL et des TG ainsi qu'une augmentation de l'ACTH et des catécholamines.(Libbey.J.2008)

Le TNF α pourrait être à l'origine d'une résistance à l'insuline en entraînant une phosphorylation anormale de l'*insulin receptor substrate* (IRS-1). II.8.4(Libbey.J.2008).L'interleukine-6 (IL-6)

C'est une hormone sécrétée par le tissu adipeux viscéral. Sa production augmente avec l'IMC et diminue après une perte de poids, L'IL-6 produite est délivrée directement au foie, via la veine porte. Elle pourrait contribuer au syndrome métabolique en augmentant la production de VLDL et la synthèse de protéines de la phase aiguë de l'inflammation(Libbey.J.2008)

[Chapitre II : Syndrome métabolique]

II.8.5.La résistine

C'est une hormone sécrétée par les adipocytes. Il a été démontré que cette hormone est impliquée dans l'insulino-résistance chez les rongeurs et qu'elle inhibe la captation du glucose dans le muscle squelettique de certains modèles animaux.(**Libbey.J.2008**)

Chez l'homme, les taux de résistine plasmatique sont corrélés aux taux des marqueurs de l'inflammation, indépendamment de la protéine C-réactive (CRP). Sa contribution dans l'insulinorésistance est encore débattue.(**Libbey.J.2008**)

II.8.6.-Le plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)

Inhibiteur physiologique de l'activation du plasminogène, il joue un rôle essentiel dans le contrôle du système fibrinolytique. L'expression accrue de PAI-1 est un facteur de risque cardiovasculaire, en particulier chez les patients insulino-résistants. Sa synthèse est modulée par divers agents tels que le TNF α , l'IL-1 et l'angiotensinogène II .

II.8.7.L'angiotensinogène

Il est exprimé dans l'adipocyte. Le tissu adipeux, plus particulièrement omental, semble exprimer des taux élevés d'angiotensinogène, en particulier chez les obèses, ce qui expliquerait l'activation du système rénineangiotensine et l'hypertension artérielle observée chez ces patients(**Libbey.J.2008**)

II.9.Complications du syndrome métabolique

Le syndrome métabolique présente deux complications majeurs, les atteintes cardiovasculaires et l'évolution vers un diabète de type 2, qui va lui-même aggraver ces atteintes.

II.9.1.Maladies chroniques

Les anomalies métaboliques ont des conséquences sur les voies de signalisations endocrines paracrines ou autocrines. Des maladies peuvent évoluer plus vite ou s'associer au syndrome métabolique. Le syndrome métabolique est corrélé positivement avec le psoriasis et le

[Chapitre II : Syndrome métabolique]

syndrome des ovaires poly kystiques, des changements hormonaux dont le taux d'insuline semble agir sur le développement de ces maladies. (Maitre.CH.2019)

Parmi les hormones endocrines, certaines ont des effets sur l'inflammation ou l'immunité et sont liées au métabolisme directement. L'insuline module la synthèse d'autres hormones et la quantité de lipide favorise la production de cytokines inflammatoires et des hormones sexuelles. Le diabète est une des maladies endocrines les plus fréquentes et très liée avec le syndrome métabolique.

II.9.2.Diabète de type II

L'insulino résistance ou l'intolérance au glucose sont des signes précurseurs du diabète de type 2. A la fois un des critères du syndrome métabolique, le diabète de type 2 peut également apparaître après en association aux autres troubles. Cette pathologie se présente chez des patients souvent en surpoids, qui consomme beaucoup de lipides. L'organisme n'arrive plus à équilibrer la glycémie car les tissus adipeux, les muscles et le foie notamment ne répondent plus à l'hormone hypoglycémiant qu'est l'insuline. Pour répondre à cette demande accrue d'insuline, les cellules pancréatiques en produisent plus jusqu'à épuisement. La production d'insuline devient insuffisante et le glucose s'accumule dans le sang.

L'utilisation des glucides, l'environnement et la génétique ont un rôle mais le patient peut agir sur d'autres facteurs : l'alimentation, la perte de poids et l'activité physique. L'hyperglycémie qui caractérise le diabète de type 2 est due à une réduction du captage du glucose et une hyperproduction hépatique. L'insulino sensibilité diminuée s'ajoute à l'insulino sécrétion réduite créant une insulino-pénie. L'insulino-pénie est causée par la perte du pic sécrétoire en réponse à une glycémie qui augmente en postprandial et ou la perte de la sécrétion basale pulsatile. Dans la majorité des cas l'incapacité des cellules pancréatiques à compenser l'insulinorésistance marque le départ physiopathologique du diabète. Le reste des diabètes de type 2 sont dus à des mutations génétiques qui créent une insulino-pénie seule par diminution de la sécrétion d'insuline. Comme le syndrome métabolique, il est lié aux modes de vie et aux facteurs socio-économiques

C'est le diabète le plus fréquent : 90% des cas de diabète selon l'INSERM. Le diabète de type 2 est découvert la plupart du temps chez des personnes en surpoids et âgées de plus de 40 ans parfois des complications sont déjà présentes. L'hyperglycémie à jeun fait partie du syndrome métabolique, même si selon certaines définitions les personnes déjà diabétiques sont exclues

[Chapitre II : Syndrome métabolique]

du diagnostic, la présence du syndrome métabolique accroît le risque d'apparition d'un diabète de type 2 (<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/diabete-type-2>)

II.9.3. Maladies cardiovasculaires

Les facteurs de risques cardiovasculaires dont la consommation de tabac, l'hypertension artérielle, l'hyperglycémie, l'hypercholestérolémie, le surpoids, la sédentarité et la consommation excessive d'alcool, selon la fédération française de cardiologie sont communs pour la plupart avec les critères du syndrome métabolique. En prenant en compte l'âge et le sexe du patient, leurs accumulations potentialisent les risques. Bien qu'asymptomatique au début, le syndrome métabolique peut entraîner des conséquences irréversibles. Le tableau montre une classification des facteurs de risques cardiovasculaires selon l'action de prévention que l'on peut appliquer dessus.

Tableau II.4 : Les facteurs de risques cardiovasculaires

Facteurs de risque sur lesquels nous ne pouvons pas agir	Age, Sexe, Antécédents familiaux
Facteurs de risque liés au comportement	Alcool, Tabac, Sédentarité
Facteurs de risque biologiques et cliniques sur lesquels nous pouvons agir	Glycémie, Cholestérolémie, Tension artérielle, Obésité

(<https://www.fedecardio.org/Je-m-informe/Reduire-le-risque-cardio-vasculaire/lesfacteurs-de-risque-cardio-vasculaires>)

Les critères du syndrome métabolique correspondent en grande partie avec les facteurs de risques cardiovasculaires ou des facteurs influençant le syndrome métabolique et son évolution. Toutefois, les seuils de l'hypertension ne sont pas exactement égaux, l'hypertension artérielle est considérée avérée si elle dépasse 140/90 mm de Hg dans un cabinet médical alors que pour une automesure à domicile ne doit pas atteindre plus de 135/85 mm de Hg. (Nutrition Bichat.2015)

[Chapitre II : Syndrome métabolique]

L'hypertension et l'hypercholestérolémie augmentent le risque athéromateux au niveau vasculaire qui peut causer des artériopathies des membres inférieurs, des accidents coronaires ou du myocarde, voire un AVC. De nombreuses études affirment le lien causal entre syndrome métabolique et troubles cardiovasculaires. (**Nutrition Bichat.2015**)

Une étude française menée sur 60000 personnes suivies pendant 3 ans et demi en moyenne atteste le risque de sur mortalité. Plus les symptômes du syndrome métabolique sont 43 présents plus le risque augmente. La triade la plus néfaste comprend un tour de taille supérieur à la normale associée à une hyperglycémie et soit une hypertension artérielle soit une hypertriglycéridémie. (**Lameira et al. 2008**)

Les variations du risque découlent du nombre des facteurs associés mais aussi de la population étudiée. Le sexe, la génétique, l'environnement sont des facteurs qui interfèrent avec l'association du risque cardiovasculaire et les constituants du syndrome métabolique. (**Lameira et al. 2008**)

II.9.4. Athérosclérose

L'OMS définit l'athérosclérose comme une variation de l'intima des artères des gros et moyens calibres par une accumulation locale de lipides, glucides complexes, produits sanguins, tissus fibreux et dépôt calcaire, accompagnée d'une modification de la media artérielle. (**Crell.JF.**)

L'athérosclérose est un facteur de risque cardiovasculaire qui peut s'ajouter au syndrome métabolique. Les plaques d'athérome se forment sur une longue durée en évoluant elles peuvent créer des sténoses obstruant la lumière artérielle, se calcifier et devenir instables (**Duriez.P.**)

Le premier stade est la pénétration de LDL-cholestérol dans la paroi, au niveau de l'intima. Cette lésion ou strie lipidique est suivie d'une oxydation enzymatique du LDL-cholestérol, ce qui active le recrutement de cellules immunitaires dans les monocytes. Les monocytes s'infiltrent et deviennent des macrophages qui se chargent en LDL oxydés. (**Nicoletti, et all 2012**)

[Chapitre II : Syndrome métabolique]

Des cellules spumeuses : les macrophages pleins de gouttelettes lipidiques et de cholestérol forment la lésion fibro lipidique qui représente la plaque initiale. Les cellules musculaires spumeuses isolent le cœur lipidique de la lumière du vaisseau avec une chape fibreuse faite de cellules musculaires lisses, de collagène et de matrice extracellulaire afin de stabiliser l'ensemble. Le remodelage endothélial compense la perte de lumière par épaissement vers l'extérieur de la paroi. L'évolution peut s'arrêter ou se compliquer. Au niveau de la média, l'inflammation accélère la migration de cellules immunes en quantité excessives. L'endothélium ne répond plus aux stimuli de vasodilatation et une vasoconstriction au niveau des coronaires peut apparaître. Quand le remodelage est dépassé, la sténose silencieuse est ressentie, c'est l'angor d'effort quand l'ischémie se trouve au niveau du myocarde. L'accumulation de cellules au niveau de la plaque peut causer des hémorragies si elle rompt. La rupture de plaque est le premier risque avant l'évolution vers la thrombose. **(Nicoletti, et al.2012)**

L'évolution se fait sur des années mais reste imprévisible. Chaque élément du syndrome métabolique augmente individuellement le risque de syndrome métabolique augmente le risque d'athérosclérose selon les différents critères et l'association d'autres facteurs chez un même patient. **(Valmy.P. 2007)**

II.9.5.Maladies lithiasiques

La suralimentation conduit à des maladies de surcharge dont l'obésité, le diabète de type 2 et le syndrome métabolique. Ces pathologies sont liées aux lithiases urinaires, l'insulino résistance des cellules rénales perturbe l'amnio genèse en la réduisant ce qui acidifie l'urine et facilite la formation de cristaux d'acide urique. L'acide urique est le produit final du catabolisme des purines qui est filtré par transport actif, réabsorbé et sécrété au niveau des tubules rénaux. Chez les personnes obèses l'excrétion d'acide urique est diminuée ce qui augmente sa quantité **(Taylor, et al. 2005)**

sanguine. L'hyper uricémie s'explique aussi par l'inflammation et le stress oxydatif présents. L'excrétion urinaire accrue d'oxalates, urates de sodium et potassium, qui augmente la formation de cristaux serait liée à un IMC plus élevé. **(Siener et al. 2004)**

[Chapitre II : Syndrome métabolique]

L'hyperglycémie perturbe le métabolisme du calcium en augmentant la calciurie, ce qui favorise les cristaux d'oxalate de calcium. L'obésité est très liée à l'augmentation du risque de lithiase. Selon l'alimentation, différents cristaux peuvent se former. (Traxer, et al. 2008)

Le syndrome métabolique augmente le risque d'apparition de lithiases composées d'acide urique. Par rapport à des témoins, les patients avec un syndrome métabolique ont une hyperuricémie plus élevée et la résistance à l'insuline est l'une des causes de la survenue des lithiases.

Les lithiases sont dues à un ensemble de facteurs dont l'alimentation : la consommation importante de protéines, le manque d'apport hydrique, le surpoids et la résistance à l'insuline. Chez les personnes atteintes de syndrome métabolique, la recherche de lithiases doit être envisagée et chez les personnes souffrant de lithiase, les critères du syndrome métabolique doivent être explorés. (<https://www.urofrance.org/base-bibliographique/syndrome-metabolique-etlithiase-urinaire-une-notionnouvelle-pour-lurologue>)

II.9.6. Cancers

L'obésité et l'insulino résistance du syndrome métabolique qui découle des modes de vies alimentaires et comportementaux sont liées à l'augmentation du risque de nombreux cancers. Les facteurs de risques d'apparition d'un cancer sont proches de ceux pour un syndrome métabolique : âge, sexe, tabac, alcool, stress, génétique, environnement. La présence du syndrome métabolique augmente le risque de cancer sans qu'il y ait un mécanisme spécifique par cancer. Des études et des méta-analyses ont identifié la masse corporelle comme un des facteurs en lien avec un certain nombre de cancers, dont celui du sein, de l'endomètre, de l'ovaire, de la prostate, du colon, de l'œsophage, du pancréas, du foie, du rein, de la vessie, des leucémies et lymphomes mais il n'est pas le seul. Le mécanisme reliant l'obésité aux cancers n'est pas clairement identifié mais l'hyper insulinémie, l'inflammation du tissu adipeux, la diminution de l'adiponectinémie et tous les changements hormonaux sont hypothétiquement en cause. (Reeves, et all.2007)

C'est l'accumulation chez une même personne et selon le temps qui semble déclencher le processus cancéreux. Le syndrome métabolique modifie la physiologie, ce qui pourrait jouer un rôle dans le risque de développer un cancer du sein, du foie ou colorectal selon l'étude de

[Chapitre II : Syndrome métabolique]

COWEY. Plus le nombre de symptômes chez le patient avec un syndrome métabolique est important, plus le risque d'apparition d'un cancer augmente. **(Berdah.S.2010)**

Selon les entités du syndrome métabolique, certains organes semblent plus fréquemment atteints. Le tour de taille élevé est plus retrouvé dans les cancers du côlon, le taux de HDL-cholestérol bas chez la femme ménopausée est lié aux cancers du sein, alors que l'hyperglycémie à jeun est associée aux cancers du foie et de l'endomètre. **(Berdah.S.2010)**

L'obésité souvent présente dans le syndrome métabolique explique le lien avec les cancers les plus fréquents qui sont étudiés et dont le mécanisme commence à être connu en partie.

Le tissu graisseux viscéral et ses sécrétions endocrines à l'origine des troubles métaboliques augmentent le risque de cancer par le syndrome inflammatoire chronique, l'insulinorésistance et le déséquilibre hormonal.

Les cytokines pro-inflammatoires (TNF et IL-6) des adipocytes et autres cellules immunitaires infiltrées dans le tissu adipeux favorisent l'insulinorésistance.

L'hyper-insulinémie réactionnelle bloque les voies métaboliques en induisant la croissance cellulaire et diminuant l'apoptose.

La croissance anarchique des cellules est une des causes du cancer. La leptine et le PAI-1 du tissu adipeux stimule les enzymes de la matrice extracellulaire qui servent à l'invasion et la propagation métastatique des cellules cancéreuses. **(Linaret.C, et Cacheux.W. 2011)**

Au contraire l'adiponectine pro apoptotique et anti angiogénique est réduite dans l'obésité donc elle n'a plus d'effet bénéfique antitumoral. La surcharge pondérale est associée à une augmentation des concentrations en hormones sexuelles (androgènes et œstrogène) qui participent au risque de cancers hormonaux, notamment gynécologiques. **(Linaret.C, et**

Cacheux.W. 2011)

Une étude longitudinale chez des femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans suivies pendant 4 ans conclut à une association entre le syndrome métabolique et les cancers du côlon et colorectaux. Les femmes diabétiques étaient exclues de l'étude, tous les paramètres du syndrome métaboliques ont été analysés, ainsi qu'un questionnaire rempli tous les 6 mois. La majorité des cancers mis en évidence étaient au niveau du colon chez des femmes dont l'hyperglycémie et l'hypertension étaient plus élevées que chez les témoins. **(Kabat ,et al**

[Chapitre II : Syndrome métabolique]

2012).

Le syndrome métabolique est lié au risque d'apparition de stéatose hépatique non alcoolique par plusieurs mécanismes associant l'obésité, le diabète, l'insulino résistance, les dyslipidémies.

II.10.La prise en charge de syndrome métabolique

Le syndrome métabolique qui associe une obésité abdominale, une insulino résistance avec ou sans hyperglycémie, une dyslipidémie et une hypertension artérielle est présent chez plus d'un quart des adultes français de plus de 40 ans. Il prédispose fortement aux maladies cardiovasculaires et au diabète de type 2. L'ensemble des composants du syndrome métabolique participe mutuellement à l'altération des fonctions vasculaires. **(F.Illouz,et all.2007)**

La prise en charge thérapeutique repose avant tout sur la modification du style de vie, en associant une alimentation moins riche en graisses saturées et une activité physique régulière. Les thérapeutiques efficaces sur la réduction de l'insulino résistance et la prévention du risque vasculaire sont souvent associées. **(F.Illouz,et all.2007)**

Les glitazones chez les diabétiques ont des effets pléiotropes tant sur le métabolisme que sur l'inflammation associée au syndrome métabolique. Les thérapeutiques futures cibleront également ces composantes mais s'intéresseront aussi au comportement alimentaire des sujets à risque. Cependant les traitements pharmacologiques ne seront pleinement efficaces que s'ils sont intégrés dans une prise en charge hygiéno-diététique globale dont l'objectif est de diminuer la graisse intra-abdominale et donc d'agir à la source même du syndrome métabolique et du risque vasculaire **(F.Illouz,et all.2007)**

II.10.1.Prévention de syndrome métabolique

La prévention repose sur l'association de mesures diététiques visant à prévenir ou à réduire l'obésité, et de l'activité physique. **(Delarue, Allain, et Guillermin 2006)**

Il est démontré que la perte de poids améliore la sensibilité à l'insuline, bien que cela ne permette pas le retour à une sensibilité normale si le poids n'est pas revenu dans les limites de la normale. Les patients insulino-résistants ont la même capacité à perdre du poids que ceux qui ne le sont pas contrairement à une idée répandue. Il a été montré par le groupe de Reaven qu'un marqueur pertinent, bien que non parfait, de l'insulino-résistance et du risque CV était un rapport TG/HDL (g/L) supérieur ou égal à 3. **(Delarue, J, et all.2006)**

[Chapitre II : Syndrome métabolique]

La perte de poids s'accompagne aussi d'une baisse du taux de triglycérides et de CRP considérée comme un marqueur de risque CV. Sur le plan diététique, la réduction de l'apport lipidique au profit de l'apport glucidique (60 %) aggrave le SM. L'alimentation que l'on peut

recommander est celle de type méditerranéen. **(Delarue. J, et all.2006)**

La prévention du DT2 chez les sujets intolérants au glucose bénéficie beaucoup plus de l'association exercice physique plus réduction pondérale que de la mise en œuvre d'une seule de ces mesures. L'association de ces deux mesures permet de réduire jusqu'à 58 % le risque de DT2, **(Delarue. J, et all.2006)**

II.10.2. Traitement de Syndrome métabolique

Au plan pharmacologique, la pioglitazone et le rimonabant (antagoniste du récepteur cannabinoïde-1) améliorent les paramètres constitutifs du SM. Les glitazones diminuent par ailleurs la graisse viscérale au profit de la graisse sous-cutanée. Elles n'ont pas d'AMM pour le SM sans DT2. Le rimonabant n'a pas encore d'AMM. Les recommandations de l'AHA concernant le traitement de la dyslipidémie au cours du SM sont de traiter d'abord le LDLc puis dans un second temps de prendre en compte le taux de triglycérides et enfin celui du HDL. Néanmoins, l'étude d'Helsinki et l'étude VA-HIT montrent un intérêt tout particulier des fibrates en prévention secondaire chez les patients avec hypertriglycéridémie et HDL bas, en particulier chez ceux avec insulino-résistance. Très récemment, il a aussi été montré que le bezafibrate protège du risque de développement de l'insulino-résistance. **(Delarue. J, et all.2006)**

Les acides gras polyinsaturés à longue chaîne n-3 sont aussi susceptibles d'avoir un effet préventif et thérapeutique du SM. Leurs effets sur la sensibilité à l'insuline, leurs effets hypotriglycédémiant, le stress et sur la fonction endothéliale et chez le rat sur la masse grasse viscérale. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ces potentialités chez l'homme. **(Delarue. J, et all.2006)**

II.10.3. Activité physique

[Chapitre II : Syndrome métabolique]

L'activité physique L'activité physique des actions avantageuses des règles hygiéno-diététiques Sur le syndrome métabolique et ses Complications :

_Diminution de Masse grasse

_Augmentation de sensibilité à l'insuline

_Augmentation de tolérance

_Diminution de LDL cholestérol

_Augmentation HDL cholestérol

_Diminution de triglycérides

_Diminution de pression artérielle

_Diminution de état pro thrombotique

_Diminution de inflammation systémique de bas grade

_Augmentation fonction endothéliale artérielle (**Lakka et al.2007**)

Chapitre III : étude d'articles

III.1. Diagnostic et prévalence du syndrome métabolique chez les diabétiques suivis dans un contexte de ressources limitées : cas du Burkina-Faso

Une étude réalisée par **Marceline, Y. T., et al. (2014)**. Sur le Diagnostic et la prévalence du syndrome métabolique chez les diabétiques suivis dans un contexte de ressources limitées: cas du Burkina-Faso. et publiée dans le journal de *The Pan African Medical Journal*,

Dans cette étude transversale descriptive sur un échantillon de 388 diabétiques consentants, et recrutés de façon continue. L'enquête a concerné les diabétiques ayant au moins un an d'ancienneté du diabète et suivis au CHU de Bobo-Dioulasso. Les critères de la Fédération internationale du diabète (FID) 2009 ont été utilisés pour la définition du syndrome métabolique [**Alberti KG, et al., 2009**], c'est-à-dire la présence de 3 au moins des 5 critères suivants : - une obésité abdominale : correspondant à un tour de taille supérieur ou égal à 94 cm chez l'homme et 80 cm chez la femme ; - une triglycéridémie supérieure ou égale à 1,50 g/l (ou 1,7 mmol/l) et/ou la prise d'un traitement hypolipémiant spécifique ; - un taux de HDL-cholestérol inférieur ou égal à 0,40 g/l (1,03 mmol/l) chez l'homme et 0,50 g/l (1,29 mmol/l) chez la femme et/ou la prise d'un traitement hypolipémiant spécifique ; - une HTA, définie par une pression artérielle supérieure ou égale à 130 / 85 mm Hg et/ou la prise d'un traitement antihypertenseur ; - une glycémie à jeun élevée, supérieure ou égale à 1 g/l (5,6 mmol/l) ou traitement antidiabétique. Étant entendu que tous nos patients étaient diabétiques, le diagnostic du syndrome métabolique a été porté en présence de deux au moins des quatre autres critères (obésité abdominale, HTA, triglycérides élevées, cholestérol-HDL bas). Une fiche individuelle a permis la collecte des données cliniques et paracliniques. Un questionnaire, portant sur la connaissance des autres facteurs de risque cardiovasculaire et la pratique d'une activité physique régulière, a également été inclus dans la fiche et administré à chaque diabétique par interview. L'analyse a consisté en la production de statistiques descriptives. Le test du chi² a été utilisé au seuil de signification de 5%

Les résultats montrent que l'âge moyen des 388 patients était de 53,5±13,5 ans. Les diabétiques de 40 ans et plus représentaient 86,1% des cas. Les femmes au nombre de 225, représentaient 58,0% de l'effectif, soit un sex ratio de 0,7. Sur le plan de la profession, on distinguait, 153 femmes au foyer (39,4%), 69 travailleurs salariés (17,8%), 47 commerçants (12,1%), 46

[Chapitre III : Etude des articles]

cultivateurs/bergers (11,8%), 46 retraités (11,8%), 6 élèves/étudiants (1,8%) et 20 sans-emploi (5,2%). Seuls 6 diabétiques (1,5%) bénéficiaient d'une assurance maladie. Les diabétiques scolarisés représentaient 43,6% des cas (n=169) et ceux résidant en milieu urbain 85,6% (n=332). Les critères cliniques Deux cent cinquante-deux diabétiques (64,9%) avaient une obésité abdominale. Cette obésité touchait plus souvent les femmes (88,4%) que les hommes (32,5%),

Le syndrome métabolique a été dépisté chez 48,9% des diabétiques avec une prédominance chez les sujets de 30 ans et plus, les femmes et les résidents en milieu urbain. Enfin seulement 27,4% (n=104) des diabétiques savaient que d'autres facteurs de risque cardiovasculaire tel l'âge, la sédentarité, l'HTA, la dyslipidémie et l'obésité pouvaient être associés au diabète.

Cette étude a montré que le syndrome métabolique touchait au moins 48,9% des diabétiques suivis au CHU de Bobo-Dioulasso.

L'obésité abdominale serait le déterminant de cette forte prévalence Dans notre étude, 64% des diabétiques en souffraient et plus particulièrement les femmes (88,4% des cas). On observait en effet une prédominance du syndrome métabolique chez les femmes, le risque cardiovasculaire étant avéré. En effet, l'hyperglycémie n'est pas seule en cause dans l'augmentation du risque cardiovasculaire chez le diabétique : aussi bien l'HTA que la dyslipidémie et l'insulinorésistance sont impliquées [**Marks JB, Raskin P,2000**]. Cela explique la nécessité de dépister les différentes composantes de ce syndrome afin d'assurer une prise en charge globale des comorbidités diagnostiquées, notamment les facteurs de risque modifiables Cette prise en charge, outre les différents traitements médicamenteux (antidiabétiques, hypolipémiants, antihypertenseurs),

[Chapitre III : Etude des articles]

III.2. Impact de la résistance à l'insuline sur le risque de diabète de type 2 et de maladie cardiovasculaire chez les personnes atteintes du syndrome métabolique

Une étude réalisée par (**Meigs, J.B., et al.,2007**) testé l'hypothèse selon laquelle le syndrome métabolique confère un risque avec ou sans résistance concomitante à l'insuline chez 2 803 sujets de l'étude Framingham Offspring suivis jusqu'à 11 ans pour un nouveau diabète (135 cas) ou une MCV (240 cas).

les sujets classé en fonction de la présence d'un syndrome métabolique (selon les critères du National Cholesterol Education Program [NCEPs] Third Adult Treatment Panel [ATP III], de la Fédération internationale du diabète [IDF] ou du Groupe européen pour l'étude de la résistance à l'insuline [EGIR]) et résistance à l'insuline (évaluation par le modèle d'homéostasie de la résistance à l'insuline ≥ 75 e centile) et utilisé des modèles de facteurs de risque séparés - risques proportionnels ajustés pour estimer les risques relatifs (RR) de diabète ou de MCV en utilisant comme référents ceux sans résistance à l'insuline, syndrome métabolique ou sans les deux.(**Meigs, J.B., et al.,2007**)

La Framingham Offspring Study est une étude observationnelle prospective communautaire sur les maladies cardiovasculaires et leurs facteurs de risque (14). Au cours du cinquième cycle d'examens (l'examen de base, 1991-1995), 3 799 participants ont jeûné pendant la nuit et ont subi un examen médical standardisé comprenant un test oral de tolérance au glucose (OGTT) de 2 heures. Sur 3 799 participants, nous avons exclu les personnes atteintes de diabète prévalent (n=429), maladies cardiovasculaires courantes (n=269), ou des informations manquantes sur les covariables (n=298), qui laissait 2 803 sujets à analyser. Les sujets ont été suivis depuis le départ sur une moyenne de 6,8 ans pour les nouveaux cas de diabète et une moyenne de 11,6 ans pour les premiers événements cardiovasculaires. Le comité d'examen institutionnel de l'Université de Boston a approuvé le protocole d'étude, et tous les sujets ont donné leur consentement éclairé écrit à chaque examen.

Les tests χ^2 ou ANOVA utiliser pour tester les différences dans les caractéristiques de base par syndrome métabolique et catégories de résistance à l'insuline. la statistique utilisé pour évaluer le niveau d'accord entre les définitions du syndrome métabolique, où un mauvais

[Chapitre III : Etude des articles]

accord est considéré - 0,20 ; équitable, - 0,21– 0,40 ; modéré, 0,60 ; substantiel, très bon accord, - 0,41– - 0,61 à 0,80 ; et 0,80 (20). Sous

Les sujets suivis depuis le début jusqu'au septième examen (1998-2001) pour le diabète et jusqu'en décembre 2004 pour les événements cardiovasculaires. Le risque de diabète ou de MCV a été examiné dans des analyses distinctes. les taux d'incidence du diabète ou des maladies cardiovasculaires a été calculé comme le nombre d'événements de diabète ou de maladies cardiovasculaires divisé par les années-personnes de suivi dans chaque catégorie. Pour l'incidence du diabète, la date de la visite d'examen à laquelle un nouveau cas de diabète a été identifié comme date de diagnostic. Pour les événements cardiovasculaires, la date réelle de l'événement utilisé comme date de diagnostic et, pour les sujets sans événement, la date de leur dernier examen de suivi comme date de censure les rapports de risque des modèles de régression à risques proportionnels (tenant compte de la censure des intervalles pour les événements diabétiques) utilisé pour estimer les risques relatifs (RR) et les IC à 95 % pour le diabète incident ou les MCV conditionnés par le syndrome métabolique de base ou les catégories de résistance à l'insuline. Les modèles ont été ajustés en fonction de l'âge et du sexe et ont utilisé les personnes sans syndrome métabolique ni résistance à l'insuline comme groupes de référence. Des modèles multivariés ont été ajustés pour les principaux facteurs de risque de maladie au-delà de ceux comprenant le syndrome métabolique. Les modèles prédisant le diabète incident comprenaient des covariables pour l'âge, le sexe, les antécédents parentaux de diabète, l'IMC (calculé comme le poids en kilogrammes divisé par le carré de la taille en mètres) et l'IGT. Les modèles multivariés prédisant l'incident cardiovasculaire comprenaient des covariables pour l'âge, le sexe, le taux de cholestérol LDL et le tabagisme. Les termes d'interaction de premier ordre entre le sexe et le syndrome métabolique n'étaient pas significatifs (en partie parce qu'il y avait trop peu d'événements dans certains sous-groupes pour calculer des estimations stables du risque spécifique au sexe) ; ainsi, nous n'avons pas effectué d'analyses spécifiques au sexe. Par exemple, même dans l'analyse combinée selon le sexe, dans les plus petits groupes (pas de syndrome métabolique mais avec résistance à l'insuline), nous n'avons que 30 à 40 % de puissance pour détecter une différence dans les proportions observées à - 0,05. les aires sous la courbe caractéristique de fonctionnement du récepteur (AROC) utilisé pour comparer la capacité du syndrome métabolique et/ou de la résistance à l'insuline à discriminer le risque futur de diabète ou de MCV. L'AROC est interprété comme la probabilité que le ou les phénotypes modélisés

[Chapitre III : Etude des articles]

discriminent correctement les sujets développant des points finaux de ceux sans points finaux, où 0,5 est une discrimination aléatoire et 1,0 est une discrimination parfaite. le pourcentage de risque attribuable à la population (PAR) estimé pour le diabète ou les maladies cardiovasculaires associé aux catégories d'exposition (par exemple, le syndrome métabolique ATP III et résistance à l'insuline) en pourcentage PAR - {proportion de cas dans la catégorie d'exposition.

Les résultats montre que L'âge moyen de la population étudiée dans son ensemble était de 54 ans (fourchette de 26 à 82 ans) et 55 % étaient des femmes. Les caractéristiques de base des sujets de l'étude sont présentées dans le **tableau III.1**. Les niveaux de facteurs de risque de diabète et de MCV étaient généralement plus défavorables chez les personnes présentant une résistance à l'insuline que celles sans résistance à l'insuline et les plus défavorables chez celles avec syndrome métabolique et résistance à l'insuline. Parmi 2 803 personnes, la prévalence du syndrome métabolique ATP III était de 27,8 %, du syndrome métabolique IDF 34,2 %, et du syndrome métabolique EGIR 19,1 %. Par définition, la prévalence de la résistance à l'insuline était de 25 %. Parmi les personnes atteintes du syndrome métabolique ATP III, la prévalence de la résistance à l'insuline était de 56,4 %, parmi celles atteintes du syndrome métabolique IDF, de 52 % et, par définition, de 100 % parmi celles atteintes du syndrome métabolique EGIR. La prévalence de la résistance à l'insuline chez les personnes sans syndrome métabolique ATP III était de 12,8 % et chez celles sans syndrome métabolique IDF de 11,0 %. Il y avait un accord substantiel dans la classification du syndrome métabolique par ATP III versus critères IDF (statistique 0,77 globale ; femmes, 0,81 ; hommes, 0,71) et concordance modérée entre les critères IDF et EGIR ou ATP III (IDF versus EGIR, statistique 0,50 ; EGIR versus ATP III, statistique 0,53). Les taux d'incidence du diabète stratifiés selon la présence ou l'absence de syndrome métabolique et de résistance à l'insuline étaient généralement similaires pour les trois définitions de syndrome métabolique (**Fig. III.1**).

[Chapitre III : Etude des articles]

Tableau III.1-Caractéristiques de base selon le syndrome métabolique ATP III et la catégorie de résistance à l'insuline

	Pas de MetS ATPIII		MetS ATPIII		P
	Pas d'infrarouge	Pas d'infrarouge	Pas d'infrarouge	Pas d'infrarouge	
N	1 764	259	340	440	
Années d'âge)	52.3	53.1	56,6	56.2	
Sexe (% féminin)	60,7	40,5	54.1	40,9	- 0,0001
Tour de taille (cm)	86	96	98,3	105,5	- 0,0001
Pression artérielle systolique (mmHg)	119	124	135	137	- 0,0001
Pression artérielle diastolique (mmHg)	72	76	79	80	- 0,0001
Cholestérol HDL (mmol/l)	1,45	1.24	1.12	1.04	- 0,0001
Triglycérides (mmol/l)	1.08	1.39	2.02	2.13	- 0,0001
Glycémie à jeun (mmol/l)	5.1	5.4	5.4	5.7	- 0,0001
Glycémie HGPO 2h (mmol/l)	5.4	6.1	6.3	6.9	- 0,0001
IMC (kg/m ²)	25.3	28,5	29	31,8	- 0,0001
Antécédents parentaux de diabète (%)	15.2	22,8	16.8	21.8	- 0,0001
Cholestérol LDL (mmol/l)	3.2	3.4	3.6	3.4	- 0,0006
Tabagisme (%)	18.9	14.7	22.1	16.6	- 0,0001
					0,08

Les taux d'incidence du diabète étaient considérablement plus élevés chez les personnes atteintes à la fois du syndrome métabolique et de la résistance à l'insuline par rapport aux autres catégories. Des relations similaires étaient apparentes pour l'incidence des MCV. Les modèles de régression ont confirmé que les trois définitions du syndrome métabolique conféraient un risque généralement similaire de diabète incident (tableau 2). Sur les trois, le syndrome métabolique de la FID était associé à un RR ajusté selon l'âge, le sexe et le facteur de risque pour le diabète (4,6) peut-être légèrement supérieur à celui du syndrome métabolique ATP III (3,5) ou du syndrome métabolique EGIR (3,3) ; tous avaient un RR un peu plus élevé pour le diabète que pour la résistance à l'insuline (2,6). Dans les modèles entièrement ajustés, la résistance à l'insuline sans syndrome métabolique (quelle que soit la définition) n'était pas associée à un risque significativement accru de diabète, mais il s'agissait du sous-groupe le plus rare contribuant au moins d'événements (Fig. III.1). Le syndrome métabolique sans résistance à l'insuline était associé à un risque multiplié par trois environ.

(Meigs, J.B., et al,2007)

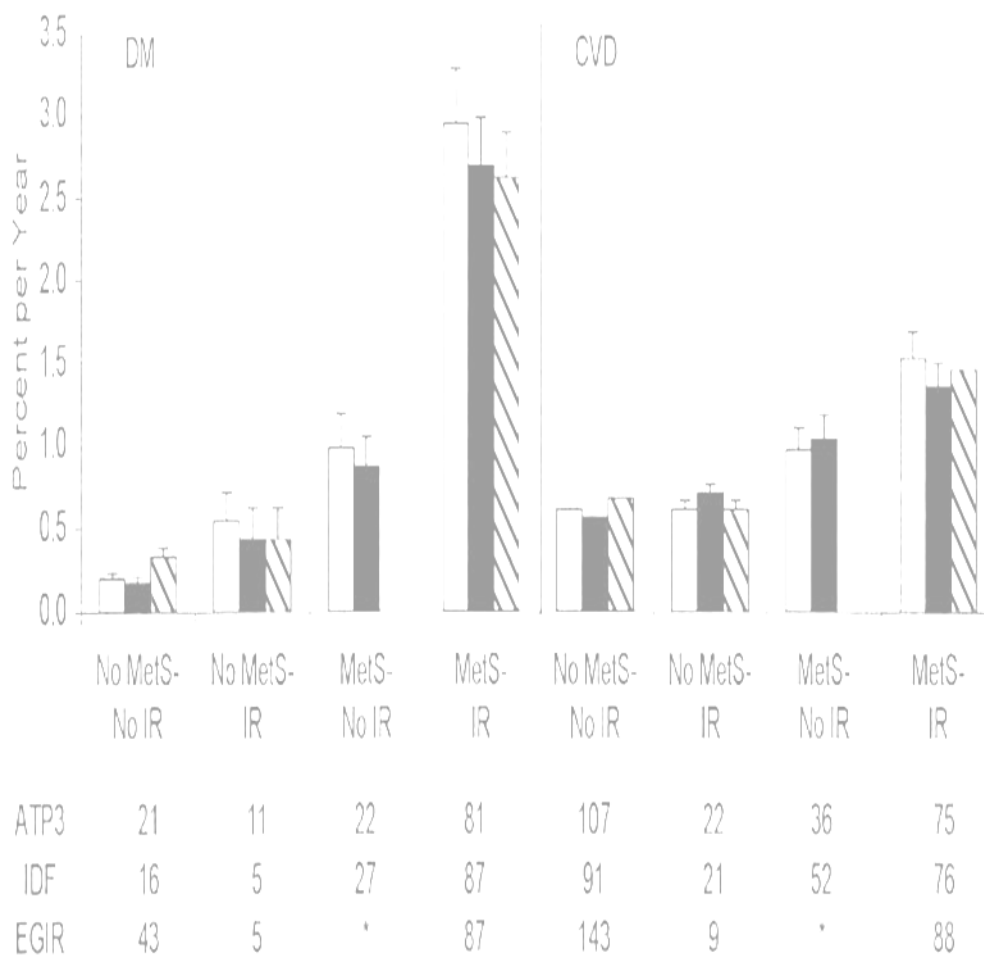


Figure III 1-Taux d'incidence annualisés du diabète de type 2 (DM ;panneau de gauche) ou MCV (panneau de droite) par l'ATP III (-), IDF (F), ou EGIR (p) syndrome métabolique (MetS) avec ou sans résistance à l'insuline (RI). Le nombre d'événements liés au diabète de type 2 ou aux maladies cardiovasculaires est indiqué sous chaque catégorie. *Par définition, tous les sujets atteints du syndrome métabolique EGIR présentaient une résistance à l'insuline.

[Chapitre III : Etude des articles]

III.3.Prévalences du syndrome métabolique et des facteurs de risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2 vus au service d'endocrinologie, Antananarivo

Une étude transversale descriptive, réalisée au sein de Service d'Endocrinologie du Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta de Befelatanana (CHU-JRB), Antananarivo et publiée dans le journal de **Pan African Medical Journal (Raharinavalona, S. A., et al. (2020))**. L'étude a été menée sur une période de 7 mois (novembre 2016 au mai 2017). Pour être inclus dans l'étude, les patients ont dû être diabétiques de type 2 connus ou nouvellement diagnostiqués, hospitalisés dans le site d'étude, acceptant de participer à l'étude. Le diagnostic du diabète et leur typage étaient établis selon les critères de l'American Diabetes Association (ADA) 2010 [Ginsberg, H. N., & MacCallum, P. R. (2009)]. Le diagnostic du SM était posé selon les critères du consensus d'harmonisation de l'IDF en 2009 dont la présence de 3 au moins des 5 critères suivants [Alberti, K. G., et al. (2009)]: une obésité abdominale: correspondant à un tour de taille supérieur ou égal à 94 cm chez l'homme et 80 cm chez la femme ; une triglycémie supérieure ou égale à 1,50 g/l (ou 1,7mmol/l) et/ou une prise d'un traitement hypolipémiant spécifique ; un taux de HDL-cholestérol inférieur ou égal à 0,40g/l (1,03 mmol/l) chez l'homme et 0,50 g/l (1,29 mmol/l) chez la femme et/ou une prise d'un traitement hypolipémiant spécifique ; une pression artérielle supérieure ou égale à 130/85 mmHg ou une hypertension artérielle (HTA) sous traitement ; une glycémie à jeun élevée, supérieure ou égale à 1 g/l (5,6 mmol/l) ou une prise d'un traitement antidiabétique.

Les données ont été recueillies à l'aide d'une fiche préétablie et exploitées par le Logiciel R avec un test significatif p value $< 0,05$. Tous les patients concernés par l'étude avaient consenti à y participer et avaient signé une fiche de consentement éclairé.

219 patients diabétiques de type 2 retenus dont 189 avaient présenté un SM donnant une prévalence de 86,30%. Leur âge moyen était de 58,58 ans avec une prédominance féminine (55,88%). Leur diabète évoluait, en moyenne, depuis 4,36 ans. A part l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle était la composante du SM la plus observée, suivie de l'hypoHDLémie, de l'obésité abdominale et l'hypertriglycémie chez les deux genres. Les autres FDR CV associés au diabète le plus observés étaient la dyslipidémie, suivie de la

[Chapitre III : Etude des articles]

surcharge pondérale ou l'obésité, de l'albuminurie et du tabagisme. Seul le surpoids ou l'obésité était le FDR CV corrélé significativement avec le SM. La prévalence du SM était très élevée chez nos diabétiques de type 2 qui cumulaient plusieurs autres FDR CV. Une prise en charge adéquate de ces différents FDR sera donc nécessaire pour réduire le SM et ses conséquences afin d'améliorer leur survie.

Tableau III.2 : composante de syndrome métabolique

omposantes du SM	Total (N = 219)	Homme (n = 101)	Femme (n = 118)	p value
Hyperglycémie n (%)	219 (100%)	101 (100%)	118 (100%)	---
Hypertension artérielle n (%)	155 (70,78%)	72 (71,29%)	83 (70,34%)	< 0,001*
HypoHDLémie cholestérol n (%)	135 (61,64%)	54 (53,47%)	81 (74,58%)	0,015*
Obésité abdominale n (%)	127 (57,99%)	50 (49,50%)	77 (65,25%)	< 0,001*
Hypertriglycéridémie n (%)	110 (50,23%)	52 (51,49%)	58 (49,15%)	0,011*

SM: syndrome métabolique, HDL: High-density lipoprotein. *p significatif < 0,05

[Chapitre III : Etude des articles]

III.4.Syndrome métabolique et interaction hormonale chez le sujet obèse et le patient diabétique de type 2 algérien

Les troubles du comportement alimentaire (TCA) sont le plus souvent impliqués dans cet excès de consommation. En Algérie, on constate de plus en plus de déviations dans les mœurs alimentaires, passant du type méditerranéo-crétois au type fast-food américain.

Une étude réalisée par (Koceïr, E. A., et al, 2009).

Pour le but de rechercher des interactions entre les TCA, certaines sécrétions hormonales et les paramètres du syndrome métabolique. Méthodes : la présente étude a été menée sur une cohorte algérienne composée de 30 sujets obèses, 70 patients diabétiques de type 2 et 30 sujets témoins. Les TCA ont été évalués par les tests du TFEQ et du DEBQ. Les paramètres anthropométriques (tour de taille, IMC), métaboliques (glucose, triglycérides, HDL-C et LDL-C) et hormonaux (insuline, peptide C, ACTH, cortisol, GH) ont été déterminés par biométrie, spectrophotométrie et radio-immunologie, respectivement.

Cette investigation a porté sur 130 sujets adultes répartis en trois grands groupes appariés selon l'âge et le sexe. Les sujets recrutés sont des habitants d'Alger et ses environs. Nous avons répertorié : 70 patients diabétiques de type 2 non atteints de complications cardiovasculaires, dont la moyenne d'âge est de 55 ± 5 ans ; 30 sujets obèses caractérisés par un indice de masse corporelle (IMC) excédent 30 kg/m^2 , âgés de 45 ± 7 ans ; 30 sujets témoins apparemment sains âgés de 47 ± 3 ans. L'ensemble des sujets de l'étude a été suivi dans le service de diabétologie de l'hôpital universitaire central des armées de Ain-Naadja, Alger. Tous les sujets tabagiques et sous traitement médical qui peut altérer le comportement alimentaire ont été exclus de cette étude. Tous les patients étaient suivis en consultation externe et soumis à une éducation diabétologique et diététique en hôpital de jour. Les patients non compliqués ont été répartis en 4 sous-groupes : diabétiques traités à l'insuline (Ins) ; diabétiques traités à la metformine seule (Met) à raison de 1 à 3 g/24h ; à l'association sulfamides+metformine (Met+Sul) à raison de $400 \pm 32 \text{ mg/24h}$, en 1 à 3 prises/24h ; et à l'association insuline+metformine (Ins +Met). La bithérapie est instituée en cas d'échec de la monothérapie à dose maximale. Les posologies médicamenteuses étaient stables depuis 3 mois au moins. L'insulinothérapie était instituée après échec des antidiabétiques oraux. La dose d'insuline exogène injectée aux malades varie selon l'équilibre glycémique des patients, elle oscille entre 22 et 44 UI/jour. Tous les patients non compliqués étaient en situation clinique et métabolique plus ou moins stable. Durant toute l'étude aucune infection microbienne n'a été relevée chez ces derniers. La durée du diabète était variable, entre 5 ans et 15 ans. (Koceïr, E. A., et al, 2009).

Une fiche de renseignements a été établie pour chaque sujet afin de déceler l'existence de pathologie cardiovasculaire sous-jacente (microangiopathies, HTA) dans la population des diabétiques. Parmi les sujets obèses, il a été répertorié les antécédents familiaux de diabète et d'obésité. Un formulaire de consentement éclairé a été signé par l'ensemble des sujets de

[Chapitre III : Etude des articles]

l'étude. Le protocole clinique fut accepté par le comité d'éthique du ministère de la Santé publique algérienne selon la déclaration d'Helsinki.

En hôpital de jour, les prélèvements sanguins ont été réalisés après une nuit de jeûne (10 à 12 heures). Ils ont été effectués sur le sang veineux (pli du coude) entre 8 et 9 heures du matin. Sur sérum, il a été dosé le glucose, les triglycérides, le cholestérol total, les lipoprotéines HDL et LDL par des techniques spectrophotométriques à l'analyseur Cobas (réactifs Roche, Meylan, France). La fructosamine est déterminée par méthode colorimétrique selon la technique de Flückiger [11] (réactifs Roche, Meylan, France). Sur plasma, il a été évalué l'insuline, le peptide C, le cortisol, l'ACTH (adrenocorticotropin hormone) et l'hormone de croissance. Les dosages hormonaux ont été réalisés par des techniques radioimmunologiques. Les trousse de dosage sont des produits Coatria (bioMérieux, France). Les mesures anthropométriques ont concerné la mesure du poids corporel sur un pèse-personne, le tour de taille et le tour de hanche à l'aide d'un ruban-mètre couturière et la taille sur toise. L'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé selon la formule de Quetelet : $IMC = \text{poids (kg)}/\text{taille(m}^2\text{)}$. L'insulinorésistance a été évaluée selon le modèle Homa, déterminée selon la formule : $\text{insuline (mU/L)} \times \text{glycémie (mmole/L)} / 22,5$. (Koceir, E. A., et al, 2009).

Le test (t) de Student a été utilisé pour les comparaisons de moyennes. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm erreur standard à la moyenne (ESM), avec un seuil de significativité $p < 0,05$.

III.4.1. Les résultats d'étude anthropométrique

III.4.1.1. la comparaison des sujets avec le témoin

Montre que Les sujets obèses. Que ce soit chez les femmes ou les hommes, l'IMC dépasse les 30 kg/m² (tableau 1). La différence est hautement significative par rapport au sujet témoin de l'étude (***) $p < 0,001$.

Le paramètre du tour de taille est en faveur d'une adiposité abdominale franche chez l'ensemble des obèses et ceci quel que soit le sexe (tableau III.3). Les données enregistrées sont rehaussées de 17 et 23 %, respectivement chez les hommes et chez les femmes (***) $p < 0,001$.

III.4.1.2. Pour la comparaison des sujets Diabétique versus témoin

Si l'on se réfère à la valeur de l'IMC, les patients diabétiques présentent une obésité modérée, car nous n'avons observé qu'un surpoids chez les patients, en particulier les femmes. Chez les hommes diabétiques, il apparaît qu'ils sont normopondéraux et leur IMC est normal à l'exception du groupe traité par l'association metformine-insuline qui présente un surpoids (tableau III.4). En revanche, si on se rapporte au tour de taille, on constate que ce paramètre

[Chapitre III : Etude des articles]

anthropométrique est en faveur d'une nette adiposité abdominale chez l'ensemble des diabétiques. Chez la femme diabétique, l'exacerbation du tissu adipeux dans la région abdomino-pelvienne varie en fonction du traitement antidiabétique oral (ADO). En effet, le tour de taille est augmenté de 17 %, 20 %, 22 % et 23 %, respectivement dans les groupes : Ins+Met, Ins, Met et Met+Sul. Concernant les diabétiques hommes, nous avons aussi relevé une élévation du tour de taille, cette augmentation n'étant cependant pas aussi importante que celle des femmes diabétiques. Elle n'est augmentée que de 4 à 9 % par rapport aux sujets témoins.

III.4.2. Etude métabolique

III.4.2.1. Exploration de la glycorégulation

Les données mentionnées dans le tableau 3 dévoilent que comparativement aux sujets témoins, le sujet obèse est normoglycémique malgré sa surcharge pondérale (tableau III.3). En revanche, chez le patient diabétique, traité aux ADO et à l'insuline, l'hyperglycémie à jeun persiste supérieure à 7 mmol/L. Cette observation a été notée chez l'ensemble des patients diabétiques, hommes et femmes. avons enregistré une augmentation de 53 %, 50 %, 45 % et 37 % respectivement dans les groupes : association Sul+Met, Met, Ins et Ins+Met. La fructosamine suit la même évolution que la glycémie chez le patient diabétique. Elle reste supérieure à 0,31 mmol/L (limite normale selon les valeurs usuelles) dans tous les groupes traités. Cette situation reflète l'état chronique de l'hyperglycémie. En revanche, chez le sujet obèse, les concentrations en fructosamine sont normales, concomitantes à la normoglycémie à jeun (tableau III.5).

Tableau III.3 : Variation des paramètres du statut anthropométrique chez l'obèse versus témoin.

Paramètres	Témoins		Obèses	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Poids (kg)	77±5	59±1	99±1	89±5
IMC (kg/m ²)	27±2	23±1	31±1 ***	34±1 ***
Tour de taille (cm)	79±3	75±2	109±1 ***	105±3 ***

Les valeurs moyennes sont affectées de l'erreur standard à la moyenne ($X \pm \text{ESM}$). Le degré de significativité est calculé pour un risque d'erreur $\alpha = 5\%$ pour les paramètres du statut anthropométrique pour les sujets obèses versus sujets témoins. *** $p < 0,001$: hautement significative.

III.4.2.2.Exploration de l'insulinorésistance

La valeur du tour de taille peut nous informer sur l'état d'insulinorésistance (IR) des sujets obèses et patients diabétiques, néanmoins cette évaluation de l'IR ne se limite pas uniquement à une approche trophique de l'accroissement du tissu adipeux purement abdominal, elle est également retrouvée à l'échelle systémique (actions de l'insuline sur les tissus insulinodépendants). Dans notre étude, l'IR a été évaluée par trois paramètres : insulinémie, peptide C (capacités insulinosécrétoires du pancréas) et l'index Homa. Le calcul de cet index reflète fidèlement l'insulinorésistance, car une corrélation positive a été établie entre les résultats de cet index et ceux du clamp euglycémique-hyperinsulinémique. D'après les données mentionnées dans le tableau 3, nous remarquons d'emblée que les sujets obèses et les patients diabétiques présentent un état d'hyperinsulinisme franc comparativement aux sujets témoins. En effet les taux d'insuline circulants sont exacerbés, ils sont augmentés de 68 % et 76 % respectivement. Cette hypersécrétion d'insuline est positivement corrélée aux concentrations circulantes du peptide-C et à sa sécrétion. En effet, nous notons un rapport équimolaire entre les taux d'insuline sécrétés et ceux du peptide-C dans le groupe des obèses. Ce rapport est augmenté de 37 % et la différence est hautement significative (***) $p < 0,001$ versus témoin. Le test du Homa nous a permis de mettre en évidence un état d'insulinorésistance à la fois chez le sujet obèse et diabétique. Les données obtenues portées dans le tableau III.5 montrent que l'IR est surélevée de 66 % chez le sujet obèse et de 87 % chez le patient diabétique. La différence est hautement significative (***) $p < 0,001$ versus témoin.

III.4.2.3.Exploration du statut lipido-athérogène

Les données consignées dans le tableau III.4 dévoilent que la dyslipidémie est présente à la fois chez l'obèse et chez le diabétique traité comparativement au témoin. Nous avons enregistré une augmentation de 38 % chez le sujet obèse. Chez le diabétique, les pourcentages sont rehaussés de 33 à 42 % par rapport aux sujets témoins. Toutefois, il semble que l'association Ins+Met normalise la dyslipidémie à triglycérides. Les chiffres tensionnels ont été trouvés normaux comparativement au témoin de l'étude et aux normes de l'OMS, que ce soit pour la pression artérielle systolique (PAS) ou la pression artérielle diastolique (PAD), que ce soit chez les femmes ou les hommes obèses et diabétiques.

[Chapitre III : Etude des articles]

Tableau III.4 :Variation des paramètres du statut anthropométrique en fonction des traitements antidiabétiques chez le patient diabétique de type 2.

Paramètres	Met		Met + Sul		Ins		Ins+Met	
	Hom	Fem	Hom	Fem	Hom	Fem	Hom	Fem
Poids (kg)	73±1	72±3	72±4	68±5	73±1	72±1	76±8	73±6
IMC (kg/m ²)	25±1	28±2	25±1	26±3	24±1	28±1	26±3	27±2
Tour de taille (cm)	99±2	103±4***	97±5	104±5***	94±2	100±1***	96±7	97±4**

Met : metformine ; Sul : sulfamides ; Ins : insuline ; Hom : hommes ; Fem : femmes. Les valeurs moyennes sont affectées de l'erreur standard à la moyenne ($X \pm \text{ESM}$). Le degré de significativité est calculé pour un risque d'erreur $\alpha = 5\%$ pour les paramètres du statut anthropométrique pour les patients diabétiques versus sujets témoins (tableau 1). *** $p < 0,001$: hautement significative ;** $p < 0,01$: très significative

III.4.3.Etude hormonale

III.4.3.1.Etude du profil de sécrétion du cortisol et de l'ACTH

Le profil hormonal sérique en cortisol, ACTH (adrenocorticotropin hormone) et GH (growth hormone) semble être modifié chez le sujet obèse et diabétique comparativement aux témoins de l'étude. En effet, si l'on considère le niveau de la cortisolémie du sujet témoin, on s'aperçoit que cette dernière est relativement élevée. Cette observation a été notée à la fois chez l'obèse et le diabétique traité. Nous avons enregistré une augmentation de 18 % chez l'obèse et de 42 à 47 % chez le diabétique

(tableau III.7). Les diabétiques du groupe traités à l'insuline ont retenu notre attention. En effet, la sécrétion de cortisol semble ne pas être soumise au mécanisme de rétrocontrôle hormonal. Dans notre situation, la cortisolémie est plus élevée que celle du témoin de l'étude,

[Chapitre III : Etude des articles]

elle est augmentée de 47 %. Ce résultat devrait nous conduire normalement à observer une chute relative des concentrations en ACTH par rapport au témoin, ce qui n'est pas le cas. Les taux d'ACTH sont augmentés de 17 %. En revanche, chez les diabétiques traités par l'association Ins+Met, les taux d'ACTH sont diminués par rapport aux témoins. Ceci nous laisse supposer que la metformine exerce une régulation positive sur l'axe corticotrope (comme dans les groupes Met et Met+Sul), ce que l'insuline exogène ne semble pas atteindre, voire même une interaction négative sur cet axe. Il s'avère que chez le diabétique insulinotraité strict, les effets délétères de l'insulinorésistance s'aggravent davantage au niveau cellulaire, en particulier dans le tissu adipeux (tissu hautement insulinodépendant). L'insuline exogène pourra interférer avec les voies de signalisation de sécrétion de cortisol au sein de ce tissu adipeux, en particulier le viscéral.

Tableau III.7. Variation des sécrétions hormonales des axes corticotrope et somatotrope fonction des traitements antidiabétiques chez le patient diabétique de type 2.

Paramètres	T	O	Met	Met + Sul	Ins	Ins+Met
GH (mU/L)	1,46±0,11	0,68±0,02***	1,06±0,08**	1,60±0,02	0,63±0,08***	1,25±0,07
Cortisol (nmol/L)	189±3	231±9***	330±7***	351±2***	357±5***	337±9***
ACTH (pg/mL)	48±0,80	28±7***	19±1,20***	30±1,35**	58±5**	22±5,49***

T : témoin ; O : obèse ; Met : metformine ; Sul : sulfamides ; Ins : insuline. GH : growth hormone ou hormone de croissance. ACTH : adrenocorticotropin hormone. Les valeurs moyennes sont affectées de l'erreur standard à la moyenne ($X \pm \text{ESM}$). Le degré de significativité est calculé pour un risque d'erreur $\alpha = 5\%$ pour les paramètres hormonaux entre obèses et patients diabétiques versus sujets témoins. *** $p < 0,001$: hautement significative ; ** $p < 0,01$: très significative

III.4.3.2. Etude du profil de sécrétion de la GH

Le profil de sécrétion de l'hormone de croissance ou GH (growth hormone) dans tous les groupes est normal. Les données de cette partie de l'étude sont mentionnées dans le tableau 5. Néanmoins, le sujet obèse semble montrer une déplétion en GH comparativement aux sujets témoins. une diminution enregistrée de 53 %, la différence est très significative. De même le diabétique insulinotraité montre une chute de concentration en GH par rapport aux sujets témoins, les concentrations en GH sont réduites de 56 %. La différence est très significative

[Chapitre III : Etude des articles]

dans ce groupe de diabétiques. Dans les autres groupes, la différence est non significative par rapport aux sujets témoins. Il faut rappeler que dans notre étude, tous les patients diabétiques présentaient une hyperglycémie dépassant les 7 mmol/L, chez qui les concentrations de GH chutent énormément, de l'ordre de 55 %.

Tableau III.5. Paramètres de l'exploration de la glycorégulation et de l'insulinorésistance en fonction des traitements antidiabétiques chez le patient diabétique de type 2.

Paramètres	T	O	Met	Met + Sul	Ins	Ins+Met
Glycémie (mmol/L)	4,88±0,01	5,27±0,01	9,83±0,04***	10,5±0,01***	8,94±0,04**	7,77±0,02**
Fructosamine (mmol/L)	0,19±0,08	0,23±0,01	0,35±0,01***	0,39±0,01***	0,33±0,03**	0,32±0,01**
Insulinémie (mU/L)	8±1	25±3***	34±1***	33±3***	-	-
Peptide C (ng/L)	1,71±0,05	3,11±0,07***	1,68±0,11*	2,69±0,96**	2,72±0,52**	2,23±0,16**
Index Homa	2±0,1	6±0,4***	15±1,2***	16±1,1***	-	-

T : témoin ; O : obèse ; Met : metformine ; Sul : sulfamides ; Ins : insuline. Homa : Homeostasis Model Assessment Les valeurs moyennes sont affectées de l'erreur standard à la moyenne ($X \pm \text{ESM}$). Le degré de significativité est calculé pour un risque d'erreur $\alpha = 5\%$ entre obèses et patients diabétiques versus sujets témoins. *** $p < 0,001$: hautement significative ; ** $p < 0,01$: très significative. Pour les patients insulinotraités avec ou sans association avec la metformine, l'insulinémie n'a pas été évaluée, car elle ne représente que l'insuline exogène injectée. Il est évident que le Homa ne peut pas être calculé pour ce groupe insulinotraités.

Tableau III.6. Paramètres de l'exploration du bilan lipidique en fonction des traitements antidiabétiques chez le patient diabétique de type 2.

Paramètres	T	O	Met	Met + Sul	Ins	Ins+Met
Triglycérides (mmol/L)	0,99±0,22	1,60±0,17***	1,72±0,17***	1,49±0,06***	1,51±0,33***	1,06±0,06
Cholestérol total (mmol/L)	2,88±0,30	5,05±0,77***	5,18±0,30***	4,46±0,28***	5,60±0,30***	4,92±0,36***
Cholestérol-HDL (mmol/L)	1,05±0,44	1,09±0,22	0,79±0,14***	0,71±0,12***	0,84±0,22**	0,87±0,22**
Cholestérol-LDL (mmol/L)	2,32±0,80	2,99±0,22**	3,69±1,02***	4,09±0,22***	3,11±0,22**	3,25±0,22***

[Chapitre III : Etude des articles]

Cette étude multifocale permis de corrélér différents paramètres biologiques intégrés à la physiologie métabolique et comportementale. Les résultats les plus marquants qui se dégagent de cette investigation montrent que le sujet obèse et le patient diabétique de type 2 algérien sont exposés aux mêmes facteurs de risque de morbidité cardiovasculaires que nos voisins méditerranéens. Ces facteurs sont essentiellement d'ordre nutritionnels liés à un changement du comportement alimentaire en rapport direct avec la vie socioprofessionnelle de nos jours. Ils sont devenus délétères lorsque les régimes du genre Crétois français ont été abandonnés au profit d'une alimentation de densité nutritionnelle faible et densité calorique élevée. Cette surconsommation alimentaire (de type fast-food) entraîne une surcharge pondérale. Ces prises alimentaires anarchiques peuvent être considérées comme un facteur d'agression métabolique. Cet excès calorique perturbe la régulation du métabolisme énergétique de l'organisme qui n'arrive plus à ajuster ses besoins et ses dépenses. Dans notre étude, ces perturbations métaboliques conduisent certaines glandes endocrines (pancréas, hypophyse, surrénale) à rester en hyperactivité en hypersécrétant certaines hormones (insuline, GH, ACTH, cortisol) pendant une période déterminée sous l'effet du stress nutritionnel. Les tissus cibles (adipeux, musculaire, hépatique) stockent cet excès d'énergie sous forme de réserves (glycogène, graisse) pendant que la glycémie doit être protégée et maintenue constante après chaque phase post prandiale. Chroniquement, l'organisme s'incline de plus en plus vers l'obésité massive sous les effets de l'insulinorésistance et selon la prédisposition génétique vers l'hyperglycémie patente qui inaugure le diabète de type 2. (Koceir, E. A., et al, 2009)

III.5.Prévalence et association des différents critères du syndrome métabolique dans une population de Diabétique de type 2 , en Guinée

Une étude transversale, conduite au CHU de Conakry (République de Guinée) réalisé sur une cohorte de 272 patients DT2 reçus en consultation de diabétologie montre une prévalence du syndrome métabolique (présence de trois critère ou plus selon la définition de fédération internationale du diabete 56 retrouvé chez 152 patients(Diallo, A. et al, 2012).

. Ces critères comprennent une obésité abdominale, définie par un tour de taille > 80 cm chez la femme et > 94 cm chez l'homme et/ou un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 kg/m², et

[Chapitre III : Etude des articles]

associée à au moins deux des critères suivants : – une glycémie à jeun $> 1,00$ g/l ; – une pression artérielle (PA) $\geq 130/85$ mm Hg

des triglycérides $> 1,50$ g/l ; – un HDL-cholestérol (HDL-C) $< 0,40$ g/l chez l'homme et $< 0,50$ g/l chez la femme. Les patients ont été classés en trois groupes, selon le nombre de critères du syndrome métabolique présents : – groupe 1 = trois critères – groupe 2 = quatre critères ; – groupe 3 = cinq critères. Un examen clinique systématique et un électrocardiogramme ont été réalisés chez tous les patients, de même qu'un recueil des traitements antidiabétiques en cours. Les dosages du cholestérol et des triglycérides ont été réalisés par méthode enzymatique. **(Diallo, A. et al, 2012).**

Dans Cette étude on trouve que La prévalence du syndrome métabolique chez les patients diabétiques de type 2 (DT2) est élevée en Afrique l'urbanisation sub-saharienne. Elle s'accroît en raison des changements du mode de vie traditionnel et de croissante

Les résultats dans cette étude montre que un âge moyen de $56,0 \pm 9,8$ (23-82) ans ; – un sex-ratio (H/F) de 0,28 ; – une glycémie à jeun moyenne de $1,54 \pm 0,71$ g/l (extrêmes : 0,58-3,89 g/l). La durée moyenne d'évolution du diabète était de $5,0 \pm 4,8$ années (extrêmes : 0-23 années). La répartition des patients selon les critères du syndrome métabolique et les moyennes des différentes variables en fonction du sexe sont présentées dans les tableaux I et II. Au total, 57 % des patients étaient traités par antidiabétiques oraux (ADO), 19 % par insuline, 20 % par une association insuline + ADO et 4 % étaient sous traitement traditionnel. Des complications macro-angiopathiques ont été rapportées : 22 % d'insuffisance coronaire et 12 % d'artériopathie des membres inférieurs. Une hypertrophie ventriculaire gauche était associée chez 9 % des patients

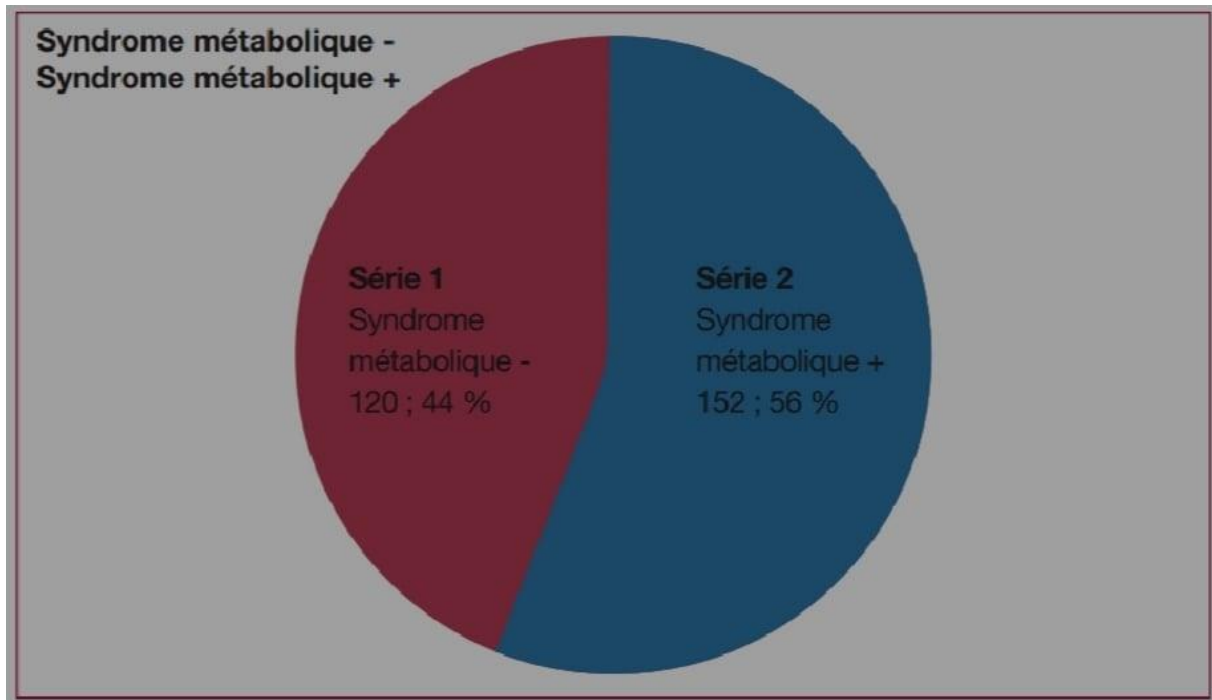


Figure III.2 : Prévalence du syndrome métabolique 56 dans la cohorte des patients diabétiques de type 2 (n=272)

Le syndrome métabolique évolue avec l'urbanisation croissante affectant les pays de développement, Ces pays exposent les populations à l'émergence des maladies cardiovasculaires, regroupées dans le concept de syndrome métabolique. Le diabète apparaît, au cœur de ce syndrome L'obésité abdominale-HTA sont également décrites au cours du syndrome métabolique chez les adultes au Cameroun et en Tunisie La prévalence retrouvée dans notre étude semble faible, en relation avec les méthodes de dépistage, peu sophistiquées, utilisées (électrocardiogramme de repos et palpation des pouls périphériques). Dans une étude italienne, il a été rapporté une corrélation positive de l'ischémie myocardique silencieuse avec le syndrome métabolique chez des patients DT2](Diallo, A. et al, 2012).

cette étude à montré que La prévalence de 56 % de syndrome métabolique retrouvée dans notre étude est proche de celle retrouvée en Côte d'Ivoire Ce taux est relativement faible comparé aux données retrouvées en Belgique l'HTA était l'élément le plus déterminant dans la prévalence du syndrome métabolique et ce dans les deux sexes (tableaux III.8 et III.9)

[Chapitre III : Etude des articles]

Tableau III.8 : Fréquence d'association des critères du syndrome métabolique dans la population de patients diabétiques de type 2 étudiée (critères de la définition de la Fédération internationale du diabète, FID) (Alberti KG, et al ;2005)

<i>Critères FID du syndrome métabolique</i>	<i>Nombre</i>	<i>%</i>
Trois critères	76/152	50,0
_diabète ,Tour de taille, HTA	58/152	38,2
_diabète ,tour de taille, Triglycérides	12/152	7,9
_diabète ,tour de taille , HDL-C	6/152	3,9
Quatre critères	64/152	42,1
_diabète,tour de taille , HTA,triglycérides	28/152	18,4
_diabète ,tour de taille, HTA,HDL-C	21/152	13,8
_diabète ,tour de taille, triglycérides, HDL-C	15/152	9,9
Cinq critères (diabète,tour de taille,HTA ,triglycérides ,HDL-C)	12/152	7,9
Total	152/152	100

HTA : hypertension artérielle ; HDL-C : HDL-cholestérol .

[Chapitre III : Etude des articles]

Tableau III.9 : Variables du syndrome métabolique (SM), selon le sexe, dans la population de patients diabétiques de type 2 étudiée (critères de la Fédération internationale du diabète

Variable du SM	Moyenne \pm écart type (extrêmes)
IMC (kg/m)	28,4 \pm 3,8 (22-42)
_Total	29,5 \pm 3,0 (25-40)
_Hommes	28,0 \pm 3,7 (22-42)
_Femmes	
Tour de taille (cm)	3,6 \pm 9,0 (80-129)
_Total	103,5 \pm 4,8 (94-129)
_Hommes	92,1 \pm 8,2 (80-118)
_Femmes	
PAS (mm Hg)	140,0 \pm 24,5 (90-200)
_Total	152,0 \pm 99,0 (90-200)
_Hommes	139,0 \pm 23,6 (100-200)
_Femmes	
PAD(mm Hg)	82,0 \pm 11,5 (50-120)
_Total	81,4 \pm 12,6 (50-100)
_Hommes	82,1 \pm 11,1 (50-120)
_Femmes	
HDL-C (g/l)	0,47 \pm 0,40 (0,12-0,86)
_Total	0,47 \pm 0,41 (0,15-0,86)
_Hommes	0,47 \pm 0,39 (0,12-0,79)
_Femmes	
Triglycérides (g/l)	1,39 \pm 0,60 (0,63-5,11)
_Total	1,37 \pm 0,59 (0,63-2,86)
_Hommes	1,40 \pm 0,69 (0,66-5,11)
_Femmes	

IMC : indice de masse corporelle ; PAS : pression artérielle systolique ;

PAD : pression artérielle diastolique ; HDL-C : HDL-cholestérol

le syndrome métabolique chez les patients diabétiques de type 2 en Guinée, montre une prévalence élevée (56 % en trouve que L'obésité (obésité abdominale, principalement, et/ou un IMC \geq 30 kg/m²) et l'HTA sont les critères les plus fortement associés au diabète de type 2 , La prévalence de la dyslipidémie semble faible mais ne doit pas être négligé. **(Diallo, A. et al, 2012).**

CONCLUSION

Le syndrome métabolique résulte de la prévalence élevée de l'obésité. Malgré l'intérêt scientifique croissant suscité par ce syndrome, notamment en raison du problème majeur de santé publique qu'il soulève, lié au vieillissement de la population et à l'évolution des modes de vie, ses mécanismes physiopathologiques ne sont pas élucidés, et sa définition comme ses critères diagnostiques encore non harmonisés. Malgré cette coexistence de plusieurs définitions qui compliquent son diagnostic, il est caractérisé par la conjonction de troubles, souvent modérés, d'origine glucidique, lipidique ou vasculaire, associés à une surcharge pondérale, qui vont agir en synergie, provoquer un diabète de type 2 et prédisposer à l'athérosclérose et à ses événements cliniques.

Les données recueillies de notre étude ont permis de mettre la lumière sur un ensemble de facteurs de risque qui sont à l'origine de syndrome métabolique et diabète de type 2. Dans cette étude, on a conclu que les résultats de certains de ces facteurs nous ont permis de déduire quelle est la relation entre le syndrome métabolique et le diabète de type 2 et les mécanismes des différentes complications de ces deux affections tel que les complications cardiovasculaires.

Le syndrome métabolique augmente le risque de diabète indépendamment de la résistance à l'insuline. Le syndrome métabolique selon les critères ATP III peut nécessiter une résistance à l'insuline pour augmenter le risque de MCV. La présence simultanée d'un syndrome métabolique et d'une résistance à l'insuline identifie un individu particulièrement à haut risque. (Meigs, J.B., et al., 2007)

La prévalence du SM est particulièrement élevée chez les patients porteurs d'un diabète de type 2. Elle dépend surtout de l'origine ethnique de la population d'étude et du critère de diagnostic retenu; Ces patients porteurs de DT2 cumulent généralement d'autres facteurs de risques cardiovasculaires (FDR CV). (Raharinalona, S. A., et al. (2020)).

Le DT2 était associé à d'autres FDR CV dans la majorité de cas; seuls, le surpoids ou l'obésité était corrélé significativement à la présence du SM. (Raharinalona, S. A., et al. (2020)).

Néanmoins, une prise en charge globale des différents FDR CV modifiables serait toujours nécessaire pour réduire le SM chez les DT2 et ses conséquences. (Raharinalona, S. A., et al. (2020)).

[Conclusion]

Très fréquent dans la population générale adulte, le syndrome métabolique évolue et s'accroît avec l'urbanisation croissante et les modifications du mode de vie affectant de plus en plus les pays en développement. Le diabète de type 2 apparaît au cœur de ce syndrome comme la « face émergée de l'iceberg », les autres facteurs, tout aussi délétères, sont peu pris en compte dans la pratique courante(Diallo, A. M., et all 2012).

L'insulinorésistance ou l'intolérance au glucose sont des signes précurseurs du diabète de type 2. A la fois un des critères du syndrome métabolique, le diabète de type 2 peut également apparaître après en association aux autres troubles. Cette pathologie se présente chez des patients souvent surpoids, qui consomme beaucoup de lipides. L'organisme n'arrive plus à équilibrer la glycémie car les tissus adipeux, les muscles et le foie notamment ne répondent plus à l'hormone hypoglycémisante qu'est l'insuline. Pour répondre à cette demande accrue d'insuline, les cellules pancréatiques en produisent plus jusqu'à épuisement. La production d'insuline devient insuffisante et le glucose s'accumule dans le sang(Ribot, 2015)

L'insulinorésistance paraît être l'un des éléments clés du syndrome métabolique et l'un des facteurs majeurs de prédisposition au diabète de type 2, partie émergée de l'iceberg des troubles de la glycorégulation. De l'énergie dépensée par les acteurs sanitaires (et par les patients) dépendra en grande partie l'évolution ou non vers le diabète. Outre la lutte contre la sédentarité et les progrès de la diététique quotidienne, des choix thérapeutiques adaptés au niveau du risque cardiovasculaire et métabolique de chacun devront sans doute faire appel à des classes pharmacologiques curatives mais aussi préventives du diabète de type 2 au cours du syndrome métabolique.(Krivitzky, A. 2004)

En France Le syndrome métabolique a une prévalence de 10 % en France. Il associe, chez le même individu, une obésité centrale, une hypertriglycémie, une baisse du HDL cholestérol, une HTA, une intolérance au glucose. Il multiplie par trois le risque cardiovasculaire et par neuf le risque de diabète de type 2. Sa physiopathologie n'est pas univoque. Le stress psychologique, l'insulino-résistance, l'obésité centrale sont impliqués.(Delarue, J., et all. 2006).

En Algérie on constate de plus en plus de déviations dans les mœurs alimentaires, passant du type méditerranéo-crétois au type fast-food américain, une étude multifocale nous a permis de corréler différents paramètres biologiques intégrés à la physiologie métabolique et comportementale. Les résultats les plus marquants qui se dégagent de cette investigation montrent que le sujet obèse et le patient diabétique de type 2 algérien sont exposés aux mêmes facteurs de risque de morbidité cardiovasculaire que nos voisins méditerranéens. Ces facteurs sont essentiellement d'ordre nutritionnel lié à un changement du comportement alimentaire en rapport direct avec la vie socioprofessionnelle de nos jours. Ils sont devenus délétères lorsque les régimes du genre Crétois français ont été abandonnés au profit d'une alimentation de densité nutritionnelle faible et densité calorique élevée. Cette surconsommation alimentaire (de type fast-food) entraîne une surcharge pondérale.

[Conclusion]

Ces prises alimentaires anarchiques peuvent être considérées comme un facteur d'agression métabolique. Cet excès calorique perturbe la régulation du métabolisme énergétique de l'organisme qui n'arrive plus à ajuster ses besoins et ses dépenses. Ces perturbations métaboliques conduisent certaines glandes endocrines (pancréas, hypophyse, surrénale) à rester en hyperactivité en hypersécrétant certaines hormones (insuline, GH, ACTH, cortisol) pendant une période déterminée sous l'effet du stress nutritionnel. Les tissus cibles (adipeux, musculaire, hépatique) stockent cet excès d'énergie sous forme de réserves (glycogène, graisse) pendant que la glycémie doit être protégée et maintenue constante après chaque phase post prandiale. Chroniquement, l'organisme s'incline de plus en plus vers l'obésité massive sous les effets de l'insulinorésistance et selon la prédisposition génétique vers l'hyperglycémie patente qui inaugure le diabète de type 2. (Koceïr, E. A., et al, 2009)

En effet, l'hyperglycémie n'est pas seule en cause dans l'augmentation du risque cardiovasculaire chez le diabétique : aussi bien l'HTA que la dyslipidémie et l'insulinorésistance sont impliquées (Marks JB, Raskin P, 2000). Cela explique la nécessité de dépister les différentes composantes de ce syndrome afin d'assurer une prise en charge globale des comorbidités diagnostiquées, notamment les facteurs de risque modifiables. Cette prise en charge, outre les différents traitements médicamenteux (antidiabétiques, hypolipémiants, antihypertenseurs),

La prévalence du syndrome métabolique, élevée quel que soit l'âge, est en forte progression chez les jeunes. Au-delà des interventions hygiéno-diététiques, la plupart des traitements actuels sont focalisés sur un seul facteur de risque, et ne satisfont pas réellement le besoin médical : certaines classes d'antidiabétiques, d'hypolipémiants ou d'antihypertenseurs ont prouvé leur efficacité en prévention secondaire, contre la survenue d'événements cardiovasculaires, mais dans leurs indications respectives, et non spécifiquement chez les patients présentant un syndrome métabolique. Cependant, pour que le syndrome métabolique puisse être une indication thérapeutique spécifique, il faudrait identifier ses mécanismes physiopathologiques, harmoniser sa définition, démontrer l'efficacité clinique de certaines molécules et, probablement, développer de nouvelles entités dotées d'un mécanisme d'action multimodal. (Junquero, D., & Rival, Y. 2005)

REFERENCES

Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr ; Groupe de travail sur l'épidémiologie de la Fédération internationale du diabète et prévention, Institut national du cœur, des poumons et du sang Circulation. 2009 ; 120 (16) : 1640-1645.

Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, et coll. Syndrome métabolique défini par le NCEP, diabète et prévalence des maladies coronariennes chez les participants à la NHANES III 50 ans et plus. Diabète. 2003 ;52 :1210–1214

Andreelli, F., & Ziegler, O. (2005, April). Comment prendre en charge le syndrome métabolique?. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 66, No. 2, pp. 36-45). Elsevier Masson.

Athyros VG, Ganotakis ES, Elisaf M, et al. La prévalence du syndrome métabolique en utilisant le National Cholesterol Educational Definitions du Programme et de la Fédération Internationale du Diabète. *Opinion actuelle de la rés. méd.* 2005 ;21:1157–1159.

Ariane Beaudeau, Émilie Beaumier, Sophie Bodson, Sylvie Brivet, Mahnaz Khorramian Léonore Robieux, Expert-relecteur Serge Sultan Dans *Les interventions en psychologie de la santé* (2013), pages 127 à 148.

Baptiste G. (Nov 2020), "un espoir dans le traitement de diabète de type 2 : la protéine ALMS1", info diabète. Site web <https://infos-diabete.com/espoir-traitement-diabete-2-proteine-alms1/> . consulter le 13/03/2022

Berdah, S. « La femme et le syndrome métabolique » réalités en nutrition et en diabétologie p.23-27, Juin 2010

Bruno, Vergès. 2007. « Physiopathologie de la dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2 ». *Nutrition Clinique et Métabolisme* 21 (1): 9-16.

<https://doi.org/10.1016/j.nupar.2007.01.011>.

Cours » http://campus.cerimes.fr/anatomiepathologique/enseignement/ana_path-4/site/html/4.html.

Christin-Maitre, S. « Syndrome des ovaires polykystiques et insulino-résistance », vol 7, p.4 2019 .109

Crell, JF. « Athérosclérose : Historique et définition », *L'anatomiste* s. d., p. 33.

Delarue, Jacques, Gwenola Allain, et Sophie Guillerm. 2006. « Le syndrome métabolique ». *Nutrition Clinique et Métabolisme* 20 (2) : 114-17.
<https://doi.org/10.1016/j.nupar.2006.04.007>.

(« Diabète de type 2 » Inserm -la science pour santé <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/diabete-type-2>)

Diallo, A. M., Diallo, M. M., Baldé, N. M., Diakité, M., Baldé, T. A., Bah, A., ... & Lokrou, A. (2012). Prévalence et association des différents critères du syndrome métabolique dans une population de diabétiques de type 2, en Guinée. *Médecine des maladies Métaboliques*, 6(6) 542-545

D'Agostino RB Jr, Hamman RF, Karter AJ et al. Les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires prédisent le développement du diabète de type 2 : l'étude sur l'athérosclérose résistante à l'insuline. *Soins du diabète* 2004 ; 27 : 2234-40.

Duriez, P. « Mécanismes de formation de la plaque d'athérome ». *La revue de médecine interne*, vol 25, n° S1, p. 3-6.

Dr. Dominique Simon.2010. (Où en est l'épidémiologie du diabète de type 2 Epidémiologie features of type 2diabetes) (en *Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition - Vol. XIV - n° 3*)

ENDO 2021 21-Mar-2021, DIABÈTE de type 2 : La nouvelle insuline qui ne s'injecte qu'une fois par semaine site web : <https://www.santelog.com/actualites/diabete-de-type-2-la-nouvelle-insuline-qui-ne-sinjecte-quune-fois-par-semaine>. Consulté le 11/03/2022.

Facteurs de risque du diabète type 2 chez les individus non obèses (2021). (Mémoire).

Fait national Feuille, 2005. Disponible à <http://www.Diabetesorg/diabetes-statisticsjsp>. Accédé 16 septembre 2005.

FEDECARDIO | Les facteurs de risque cardiovasculaires <https://www.fedecardio.org/Je-m-informe/Reduire-le-risque-cardio-vasculaire/lesfacteurs-de-risque-cardio-vasculaires>.

Ford ES, Giles WH, Dietz WH. La prévalence de le syndrome métabolique chez les adultes américains : conclusions du troisième National Health and Enquête sur l'examen nutritionnel. *JAMA*. 2002 ; 287 :356–359

[Jacqueline Capeau](#), [Jean-Philippe Bastard](#), Corinne Vigouroux .2006).Syndrome métabolique et insulino-résistance : physiopathologie Volume 2, numéro 2, Mars-Avril 2006.

John Libbey.2008. « Metabolic syndrome : Pathophysiology and impact on lithogenesis »

Article in Annales de Biologie Clinique · January 2008 DOI : 10.1684/abc.2008.0187 ·
Source : Pub Med.

Junquero, D., & Rival, Y. (2005). Syndrome métabolique : quelle définition pour quel (s) traitement (s) ? *Médecine/sciences*, 21(12), 1045-1053.

Haffner SM, Lehto S, Ronnema T et al. Mortalité par maladie coronarienne chez les sujets atteints de diabète de type 2 et chez les sujets non diabétiques avec et sans infarctus du myocarde antérieur. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 229-34

Hajar Romali.2016. (Prise en charge et traitement du diabète de type 2) THESE N° : 43-194 page

Hélène Fagherazzi-Pagel. Actualités sur le diabète de type 2 : dossier de synthèse documentaire. [Rapport de recherche] Institut de l'Information Scientifique et Technique (INIST-CNRS). 2002, 70 p., figures, références bibliographiques p. 29 à 70. Hal-01456812

Harz Allah F, Alberti H, Ben Khalifa F. Le syndrome métabolique dans une population arabe un premier regard sur le nouveau International Diabetes Critères de la fédération. *Diabète méd.* 2006 ;23 :441–444

Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, et al. Prévalence du syndrome métabolique et sa relation avec la mortalité toutes causes confondues et cardiovasculaire chez les hommes et les femmes européens non diabétiques. *Arch Stagiaire Med.* 2004 ;164 :1066–1076



Université Larbi Tébessi- Tébessa
Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie
Département de ...Biologie... Appliquée
Filière : ...Science Biologique
Année universitaire 2021/2022



Déclaration sur l'honneur de non-plagiat (A joindre obligatoirement avec le mémoire)

Je, soussigné(e)

Nom et prénom :

Messâd Wahiba

Régulièrement inscrit (e) :

Master 2 Biologie appliquée

N de carte d'étudiant :

171734022072

Année universitaire :

2021/2022

Domaine :

Science de La nature et La vie

Filière :

Science Biologique

Spécialité :

BMC

Intitulé :

Atteste que mon mémoire est un travail original et que toutes les sources utilisées ont été indiquées dans leur totalité, je certifie également que je n'ai ni copié ni utilisé des idées ou des formulations tirées d'un ouvrage, article ou mémoire, en version imprimée ou électronique, sans mentionner précisément leur origine et que les citations intégrales sont signalées entre guillemets.

Sanctions en cas de plagiat prouvé :

L'étudiant sera convoqué devant le conseil de discipline, les sanctions prévues selon la gravité de plagiat sont :

- L'annulation du mémoire avec possibilité de refaire sur un sujet différent.
- L'exclusion d'une année de Master.
- L'exclusion définitive.



Fait à Tébessa, le :

Signature de l'étudiant (e)



Université Larbi Tébessi - Tébessa
Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie
Département de *Biologie appliquée*
Filière : *Sciences Biologiques*
Année universitaire 2021/2022



Déclaration sur l'honneur de non-plagiat (A joindre obligatoirement avec le mémoire)

Je, soussigné(e)

Nom et prénom : *Soltani Chaïma*
Régulièrement inscrit (e) : *Master 2 Biologie appliquée*
N de carte d'étudiant : *171734021839*
Année universitaire : *2021/2022*
Domaine : *Science de la nature et de la vie*
Filière : *Sciences Biologiques*
Spécialité : *BMC*

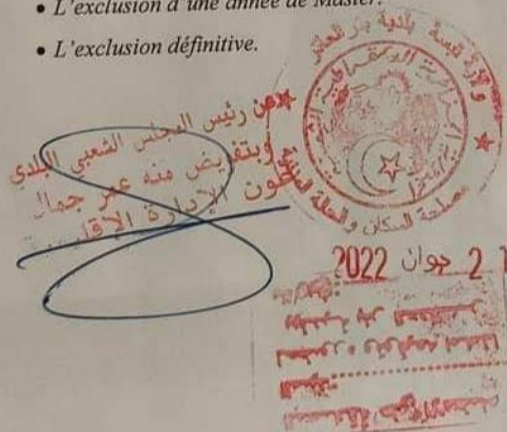
Intitulé :

Atteste que mon mémoire est un travail original et que toutes les sources utilisées ont été indiquées dans leur totalité, je certifie également que je n'ai ni copié ni utilisé des idées ou des formulations tirées d'un ouvrage, article ou mémoire, en version imprimée ou électronique, sans mentionner précisément leur origine et que les citations intégrales sont signalées entre guillemets.

Sanctions en cas de plagiat prouvé :

L'étudiant sera convoqué devant le conseil de discipline, les sanctions prévues selon la gravité de plagiat sont :

- L'annulation du mémoire avec possibilité de refaire sur un sujet différent.
- L'exclusion d'une année de Master.
- L'exclusion définitive.



Fait à Tébessa, le :

Signature de l'étudiant (e)

Ch. Soltani



Déclaration sur l'honneur de non-plagiat
 (à joindre obligatoirement au mémoire, remplie et signée)

Je soussigné(e),
 Nom, Prénom : AMRI Hadil
 Régulièrement inscrit(e) en **Master** au département : Appliqué
 N° de carte d'étudiant : 16634019396
 Année universitaire : 2021-2022
 Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
 Filière : Sciences biologiques
 Spécialité : Biologie moléculaire et cellulaire
 Intitulé du mémoire : Syndrôme métabolique et diabète Type II

Atteste que mon mémoire est un travail original et que toutes les sources utilisées ont été indiquées dans leur totalité. Je certifie également que je n'ai ni recopié ni utilisé des idées ou des formulations tirées d'un ouvrage, article ou mémoire, en version imprimée ou électronique, sans mentionner précisément leur origine et que les citations intégrales sont signalées entre guillemets.

Sanctions en cas de plagiat prouvé :

L'étudiant sera convoqué devant le conseil de discipline, les sanctions prévues selon la gravité du plagiat sont :

- L'annulation du mémoire avec possibilité de le refaire sur un sujet différent ;
- L'exclusion d'une année du master.
- L'exclusion définitive.

Fait à Tébessa, le 26/06/2022

Signature de l'étudiant(e)

(Handwritten signature and red official stamp)