

République Algérienne démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique

Université Dr. Moulay Tahar Saida

Faculté des Sciences et de la Technologie



MEMOIRE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE MASTER II EN

BIOLOGIE

Option : **biochimie**

Présenté par : **SADOK wafaa**

Thème :

**Étude des paramètres Hématologiques et Biochimiques
Chez les diabétiques**

Soutenu le : 14 /07/2021

Devant le jury composé de :

-Président : Mr HACHEM Kadda	Prof	Université de Saida
-Examineur : Mme HASSANI Maya	MCB	Université de Saida
-Encadreur : Mr AMMAM Abdelkader	MCA	Université de Saida

Année universitaire 2020-2021



Remerciement

Je tiens tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant de m'avoir donné la volonté et le courage de réaliser ce travail.

J'exprime mon sincère remerciement à mon directeur du travail **M.Ammam AEK** de m'avoir encadré, encouragé et m'orienté quand j'avais besoin, je lui remercie surtout pour ses précieux conseils, sa disponibilité et son aide tout au long de cette démarche. Je souhaite exprimer mes gratitude à **Melle.Dellaoui Hafsa** pour sa patience, sa disponibilité et le temps qu'elle a bien voulu me consacré sans oublier son soutien théorique dont j'ai pu bénéficier et autant de bonnes attitudes surrogatoires dont elle a fait preuve.

J'adresse un remerciement particulier à tous les enseignants qui m'ont accompagné durant mon parcours universitaire et dont le soutien fut très précieux.

Mes chaleureux remerciements vont également aux membres du jury qui m'ont fait l'honneur de lire et d'évaluer ce mémoire de fin d'étude ainsi de participer à cette soutenance.

Je désire vers la fin adressé avec tendresse un grand merci à mes chers parents, mon frère **Toufik**, mes sœurs **Meriem** et **Hafida** et mon cher fiancé **Nabil** Pour leur encouragement et leur soutien inconditionnel qui étaient un indispensable facteur de réussite.

A tous les intervenants je présente mon remerciement, mon respect et ma gratitude.

Résumé

L'objectif de notre étude repose sur l'effet de l'hyperglycémie sur les paramètres biochimiques et hématologiques et d'autre part l'intérêt de ces paramètres dans la prise en charge des diabétiques.

Dans le cadre de notre recherche, nous avons travaillé sur 50 patients atteints du diabète dont 25 femmes et 25 hommes, âgés entre 18 ans et 90 ans, résidés à Saïda et en dehors de la wilaya. Les données sont collectées au niveau EPSP Sid El cheikh à Saïda et traitées selon le profil du patient (l'âge, le sexe, le poids, la taille, le type de diabète, la résidence et les pathologies associées) ainsi que les paramètres sanguins suivants: la glycémie à jeun et post prandiale, l'hémoglobine glyquée (HbA1c), FNS (Hb), le triglycéride, TGO, TGP, l'urée, la créatinine, et la microalbuminurie.

D'après nos résultats, Il s'agit d'une relation étroite entre l'hyperglycémie et les différents paramètres étudiés ; D'abord nous avons noté une corrélation positive avec le bilan rénal (urée, créatinine et microalbuminurie) et le bilan hépatique à savoir les transaminases (TGO et TGP) également le profil lipidique notamment triglycéride d'une part. Et d'autre part nous avons observé un rapport négatif avec l'hémoglobine.

Finalement, nous pouvons déduire que l'hyperglycémie est un facteur de risque qui perturbe les paramètres biochimiques et hématologiques chez les diabétiques particulièrement mal équilibrés. Alors, la prévention est donc un élément incontournable de la prise en charge des patients diabétiques.

Mots clés : Hyperglycémie, Biochimique, Hématologique, Glycémie, HbA1c.

Abstract

The objective of our study is realised with regard to the effect of hyperglycemia on hematology and on the other hand the interest of these parameters in the management of diabetics biochemical parameters and as part of our researche we worked on 50 patiens with diabetes including 25 women and 25 men, aged between 18 and 90 years old, residing in Saida and outside the wilaya.

The data are collected at the EPSP Sid El Cheikh level in Saida and processed according to the patient's profile (age, sex, weight, height, type of diabetes, residence and the following blood pathologies) as well as the following blood parameters: fasting blood sugar and postprandial, glycated haemoglobin (HbA1c), FNS (Hb), triglyceride, TGO, TGP, urea, creatinine and microalbuminurea).

as welle as the parameters according to our results, it's acts a close relationship between hyperglycemia and the various parameters studied ; first we noted a positive correlation with the renal assessment (urea, creatinine, and microalbuminurea) and the hepatic assessment, namely the transaminases (TGO and TGP) , also the lipid profile in particular trigglycerid on the one hand. And on the other hand we observed a negative relationship with hemoglobin.

Finally, we can deduced that hyperglycemia is a risk factor that disrupts the biochemical and haematological parameters in particularly pooly balanced diabetics. so prevention is therefore essential in the management of diabetic patients.

Key words: Hyperglycemia, Biochemical, Hematologic, Glycemia, HbA1c.

ملخص

الهدف من دراستنا يتعلق بتأثير ارتفاع السكر في الدم على المعايير البيوكيميائية والدموية و من ناحية أخرى فائدة هذه المعايير في رعاية مرضى السكر .

في إطار بحثنا ، عملنا على 50 مريضاً بالسكري، من بينهم 25 امرأة و 25 رجلاً ، تتراوح أعمارهم بين 18 و 90 عاماً ، يقيمون في سعيدة وخارج الولاية ، يتم جمع البيانات على مستوى مؤسسة الصحة العامة المحلية بسيد الشيخ ، وتمت معالجة هذه المعايير وفقاً لملف المريض (العمر والجنس والوزن والطول و نوع السكري والإقامة والأمراض المصاحبة) وكذلك معايير الدم التالية (تحليل السكر قبل و بعد الأكل ، الهيموجلوبين المخزن الجلوكوز، اليوري ، الكرياتينين، الألبومينية الدقيقة ، الدهون الثلاثية TGP ، TGO ، ، FNS (Hb) .

وفقاً لنتائجنا ، هناك علاقة وثيقة بين ارتفاع السكر في الدم والمعايير المختلفة التي تمت دراستها ؛ أولاً ، لاحظنا وجود علاقة إيجابية مع الملف الكلوي (اليوري والكرياتينين و الألبومينية الدقيقة) والفحص الكبدي من بينها الترنساميناز وكذلك فحص الدهون بما في ذلك الدهون الثلاثية من ناحية ومن ناحية أخرى ، لاحظنا وجود علاقة سلبية مع الهيموجلوبين.

وأخيراً، يمكننا أن نستنتج أن ارتفاع السكر في الدم هو عامل خطر يعطل المعايير البيوكيميائية والدموية في مرضى السكر ضعيف التوازن بشكل خاص. لذا فإن الوقاية عنصر أساسي في رعاية مرضى السكري .

كلمات الدالة: ارتفاع سكر في الدم، بيوكيمياء، دموية، سكر في الدم، HbA1c .

Liste des abréviations

ADA : American diabète association

ALAT : Alanine AminoTransférase

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

ASAT : Aspartate aminotransférase

ATP : Adenosine Tri-Phosphate

CD4 : Cluster de différenciation 4

CD8 : Cluster de différenciation 8

CE : Cholestérol Estérase

CM : Chylomicrons

CO : Cholestérol Oxydase

DAG : Diacylglycérol

DID : Diabète insulino-dépendant.

DNID : Diabète non insulino-dépendant

DT1 : Diabète type 1

DT2 : Diabète type 2

EDTA : Ethylène diamine tétra-acétique

GAJ : Glycémie à jeun

GLDH : Glutamate déshydrogénase

GLUT2 : Glucose transporter 2

GOD : Glucose oxydase

GR : Globule rouge

Hb : Hémoglobine

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HDL : High density lipoprotein

HGPO : Hyperglycémie provoqué par voie orale

HLA : Human leucocyte antigen

HTA : Hypertension artérielle

IDM : Infarctus du myocarde

IL-10 : Interleukine 10

IL-13: Interleukine 13

IL-2 : Interleukine 2

IL-4 : Interleukine 4

IL-5 : Interleukine 5

INF- γ : Interféron γ

INOS : Inducible nitric oxide synthase

IP3 : Inositol trisphosphate

LDH : Lactate déshydrogénase

LDL : Low density lipoprotein

LP (a) : Lipoprotéine (a)

MAP Kinase : Mitogen-activated protein kinase

MDH : Malate déshydrogénase

NFS : Numération Formule Sanguine

OMS : Organisation mondiale de la Santé

P90RSK : P90 Ribosomal s6 kinase

PEP : Phosphoénolpyruvate

PI3K : Phosphoinositide 3-kinase

PKA : Protéine kinase A

PKB : Protéine kinase B

PLC : Phospholipase C

PNE : Eosinophiles

PNN : Polynucléaires neutrophiles

POD : Peroxydase

RE : Réticulum endoplasmique

SAB : Sérum albumine bovine

SNP : Single nucleotide polymorphisms

TG : Triglycéride

TGO : Transaminase glutamo oxaloacétique

TGP : Transaminase glutamo pyruviqueμ

TH1 : T helper 2

TH1 ; T helper 1

Treg : Les lymphocytes T régulateurs

VLDL : Very low density lipoproteins

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie du pancréas	06
Figure 2 : La structure de l'insuline.....	07
Figure 3 : synthèse de l'insuline et transport cellulaire	08
Figure 4 : La sécrétion d'insuline en réponse au glucose par la voie dépendante des canaux potassiques	09
Figure 5 : La sécrétion d'insuline en réponse au glucose par la voie indépendante des canaux potassiques	10
Figure 6 : Action de l'insuline	12
Figure 7 : Régulation du taux de la glycémie	14
Figure 8 : Illustration schématique de l'aspect immunologique du DT1	18
Figure 9 : Physiopathologie du diabète de type 1	20
Figure 10 : Cause la résistance à l'insuline	22
Figure 11 : Mécanismes biochimiques impliqués dans la lipotoxicité	24
Figure 12 : Physiopathologie de diabète de type 2	26
Figure 13 : Les principales complications du diabète	30
Figure 14 : Illustration des sites et des mécanismes d'action principaux des différentes classes d'antidiabétiques oraux	36
Figure 15 : Localisation géographique de la Wilaya de Saida	56
Figure 16 : Spectrophotomètre SECOMAM visible Prim IMS / 60C10444	58
Figure 17 : Répartition des sujets diabétiques selon le sexe	60
Figure 18 : répartition des patients diabétiques selon le lieu de résidence	60
Figure 19 : Répartition des patients selon les tranches d'âge	61
Figure 20 : Répartition des patients selon les pathologies associée en fonction du sexe.....	61

List des tableaux

Tableau 1: Valeurs normales de la numération en fonction de l'âge et du Sexe.....	41
Tableau 02 : Corrélation entre l'hyperglycémie et Hb	62
Tableau 03 : corrélation entre l'hyperglycémie et TG	63
Tableau 04 : corrélation entre l'hyperglycémie et transaminases	64
Tableau 05 : Corrélation entre l'hyperglycémie et bilan rénal	65
Tableau 06 : Corrélation entre l'hyperglycémie et microalbuminurie	65

SOMMAIRE

Résumé

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction.....02

CHAPITRE I : GENERALITE

I.1 DEFINITION 04

I.1.2 Critères de diagnostic 04

I.2 ANATOMO-HISTOLOGIQUES DU PANCREAS..... 05

I.2.1 Pancréas exocrine 05

I.2.2 Pancréas endocrine 05

I.3 INSULINE 06

I.3.1 Synthèse d'insuline 07

I.3.2 Contrôle de la sécrétion de l'insuline 08

I.3.3 Cycle de la sécrétion d'insuline 08

I.3.4 Action de l'insuline 10

I.3.4.1 Métabolisme glucidique 10

I.3.4.2 Métabolisme lipidique 11

I.3.4.3 Métabolisme protidique 11

I.3.5 Voies de signalisation de l'insuline..... 11

I.4 METABOLISME GLUCIDIQUE 13

I.4.1 Principales voies métaboliques du glucose 13

I.4.2 Régulation hormonale de la glycémie 13

CHAPITRE II : DIABETE

II. 1 CLASSIFICATION DU DIABETE 16

II.1.1 PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE DE TYPE I 16

II.1.1.1 Facteurs favorisants	17
II.1.1.2 Symptômes	20
II.1.2 PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE DE TYPE II	21
II.1.2.1 Etiopathogène du diabète de type II	21
II.1.2.2 Facteurs de risques	24
II.1.2.3 Symptômes	27
II.1.3 COMPLICATION DU DIABETE	27
II.1.3.1 Complications métaboliques aiguës	27
II.1.3.2 Complications métabolique chronique	28
II.1.3.2.1 Micro-angiopathie diabétique	28
II.1.3.2.2 Macro-angiopathie diabétique	29
II.1.4 PATHOLOGIE ASSOCIE AU DIABETE	30
II.1.4.1 Hypertension artérielle	30
II.1.4.2 Dyslipidémie du diabète	31
II.1.4.2.1 Anomalies quantitatives des lipoprotéines plasmatiques	31
II.1.4.2.2 Anomalies qualitatives de composition et de distribution des lipoprotéines plasmatiques	31
II.1.4.3 Insuffisance rénal	32
II.1.4.4 Cardiopathie	33
II.1.4.5 Anémie	33
II.1.4.6 Stéatose hépatique	34
II.1.5 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	34
II.1.5.1 Suivi médicamenteux	34
II.1.5.1.1 Insulinothérapie	34
II.1.5.1.2 Antidiabétiques oraux	35
II.1.5.2 Suivi biologique	37
II.1.5.3 Suivi Diététique	37
II.1.5.4 Activité physique	37
II.1.5.5 Phytothérapie	38
II.1.5.6 Prise en charge psychologique	38

CHAPITRE III : PARAMETRES HEMATOLOGIQUES & BIOCHIMIQUES

III.1 PARAMETRES HEMATOLOGIQUES	40
III.1.1 Hémogramme ou numération formule sanguine (NFS)	40
III.1.2 Principe de mesure des automates	41
III.2 PARAMETRES BIOCHIMIQUES.....	42
III.2.1 Glycémie.....	42
III.2.1.1 Intérêt clinique	42
III.2.1.2 Principe	42
III.2.1.3 Réactifs	43
III.2.1.4 Intervalles de référence	43
III.2.2 Cholestérol total.....	43
III.2.2.1 Intérêt clinique	43
III.2.2.2 Principe	44
III.2.2.3 Réactifs	44
III.2.2.4 Intervalles de référence	44
III.2.3 Triglycérides.....	45
III.2.3.1 Intérêt clinique	45
III.2.3.2 Principe	45
III.2.3.3 Réactifs	45
III.2.3.4 Intervalles de référence	46
III.2.4 Cholestérol-HDL	46
III.2.4.1 Intérêt clinique	46
III.2.4.2 Principe	46
III.2.4.3 Réactifs	46
III.2.4.4 Intervalles de référence	47
III.2.5 Cholestérol-LDL.....	47
III.2.5.1 Intérêt clinique	47
III.2.5.2 Principe	47
III.2.5.3 Réactifs	48
III.2.5.4 Intervalles de référence	48
III.2.6 Créatinémie.....	48
III.2.6.1 Intérêt clinique	48
III.2.6.2 Principe	48
III.2.6.3 Réactifs	49

III.2.6.4 Intervalles de référence	49
III.2.7 Urémie	49
III.2.7.1 Intérêt clinique	49
III.2.7.2 Principe	49
III.2.7.3 Réactifs	50
III.2.7.4 Intervalles de référence	50
III.3 PARAMETRES BIOCHIMIQUES ENZYMATIQUES	50
III.3.1 Aspartate aminotransférase (TGO –ASAT)	50
III.3.1.1 Intérêt clinique	50
III.3.1.2 Principe	51
III.3.1.3 Réactifs	51
III.3.1.4 Intervalles de référence	51
III.3.2 Alanine AminoTransférase (TGP –ALAT).....	51
III.3.2.1 Intérêt clinique	51
III.3.2.2 Principe	52
III.3.2.3 Réactifs	52
III.3.2.4 Intervalles de référence	52
III.3.3 Hémoglobine glyquée (HbA1c).....	52
III.3.3.1 Intérêt clinique	52
III.3.3.2 Principe	53
III.3.3.3 Réactifs	53
III.3.3.4 Intervalles de référence	53
III.4 MICROALBUMINURIE	53
III.4.1 Intérêt clinique	53
III.4.2 Principe	54
III.4.3 Réactifs	54
III.4.4 Intervalles de référence	54

CHAPITRE IV : MATERIEL & METHODE

IV. METHODE DE TRAVAIL	56
IV.1 PRESENTATION DE LA ZONE D’ETUDE	56
IV. 2 METHODOLOGIE DE L’ENQUETE.....	56

IV.2.1 Période et population étudiée	56
IV.2.2 Modalité de recueil des données	57
IV.3 DIFFICULTES RENCONTREES	57
IV.4 ANALYSE STATISTIQUE	57
IV. MATERIELS.....	57
IV.1 SPECTROPHOTOMETRIE	58

CHAPITRE V : RESULTATS & DISCUSSION

V. 1 ETUDE DESCRIPTIVE.....	60
V.1.1 Répartition selon le sexe	60
V.1.2 Répartition selon la localisation.....	60
V.1.3 Répartition selon les tranches d'âge	61
V.1.4 Répartition selon les pathologies associée.....	61
V.2 ETUDE ANALYTIQUE	62
V.2.1 Corrélation entre l'hyperglycémie et Hb	62
V.2.2 Corrélation entre l'hyperglycémie et Triglycérides.....	63
V.2.3 Corrélation entre l'hyperglycémie et bilan hépatique	64
V.2.4 Corrélation entre l'hyperglycémie et bilan rénal	65
CONCLUSION.....	68
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	70
ANNEXE	82

Introduction

INTRODUCTION

Le diabète est un problème majeur de santé publique, une pathologie en pleine croissance et aux lourdes conséquences aussi bien humaines que socio-économiques (**Trivin, 1998 ; Rabasa et al ; 1999**).

L'OMS, (2011) estimait de 220 millions de diabétiques dans le monde et que leur nombre pourrait bien doubler d'ici 2030.

L'essentiel de cette augmentation se produira dans les pays en développement et sera dû à l'accroissement démographique, au vieillissement de la population, à des régimes alimentaires déséquilibrés, à l'obésité et à un mode de vie sédentaire (**Timmermans, 2006**).

La compréhension de la physiopathologie de cette maladie et l'identification précoce des sujets à risque, permettrait de limiter la progression et retarder son évolution (**Wolf, 2005**).

La classification proposée par l'OMS reposant sur l'étiologie de la maladie, les termes DID (diabète insulino-dépendant) et DNID (diabète non insulino-dépendant) ont été supprimés car la notion d'insulino-dépendance repose, au moins en partie, sur le traitement (**El fadl Y, 2010**). L'OMS distingue quatre types de diabètes : le type 1 (anciennement DID), le type 2 (anciennement DNID), le diabète gestationnel, et les « autres types spécifiques de diabètes ». (**El fadl Y, 2010**).

La surveillance biologique est un élément de la prise en charge médicale, afin d'éviter les variations importantes dans son taux de glucose sanguin dans les bilans diabétiques. Il y a deux bilans biochimique et hématologique, (le bilan spécifique pour le bon contrôle glycémique et bilan moins spécifique qui visent à s'assurer du retentissement du diabète sur l'organisme). Dans cette optique qui découle de ce travail qui a été consisté à mettre en lumière; sur l'importance de l'impact de l'hyperglycémie sur les paramètres biochimique et hématologique et d'autre part l'intérêt de ces paramètres dans la prise en charge des diabétiques.

Chapitre I

Généralité

I.1 DEFINITION

Le diabète sucré est aujourd'hui considéré comme une maladie dégénérative majeure dans le monde, menaçant d'une manière croissante, la santé publique (**Saha et al. 2012**).

L'OMS définit le diabète comme une hyperglycémie chronique caractérisé par une perturbation du métabolisme des hydrates de carbone, des lipides et des protéines, et résultant d'un défaut de la sécrétion d'insuline, de l'action de l'insuline, ou de leurs associations (**Saha et al. 2012**).

Cette hyperglycémie chronique liée au diabète est associée à d'importantes séquelles à long terme, particulièrement à des lésions, des anomalies et une insuffisance de divers organes, surtout les reins, les yeux, les nerfs, le cœur et les vaisseaux sanguins (**Saha et al. 2012**).

I.1.2 Critères de diagnostic

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 :

- une glycémie $\geq 1,26$ g/l (7,0 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises (**Péliaba P ; 2006**) ;
- ou la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux) > 2 g/l (11,1 mmol/l) (**Péliaba P ; 2006**).
- ou une glycémie (sur plasma veineux) > 2 g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose (HGPO) (**Péliaba P ; 2006**).
- ou un taux d'HbA1c (« hémoglobine glyquée ») $\geq 6,5\%$ (11,1 mmol/l) quantifié selon des méthodes étalonnées sur des références internationales. Ce paramètre traduit la glycémie moyenne des trois derniers mois (**Péliaba P ; 2006**).

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 pré-diabétique qui serait associé à une augmentation du risque de progression vers le diabète de type 2 (**Romli, M. H. 2016**).

I.2 ANATOMO-HISTOLOGIQUES DU PANCREAS

Le pancréas est un organe profond. Situé dans la partie supérieure de l'abdomen, Il comprend 4 parties : La tête et l'isthme qui s'insèrent dans le cadre du duodénum, le corps et la queue qui se prolongent jusqu'au bord de la rate. Il a une forme grossièrement triangulaire. La tête pancréatique est inscrite dans le cadre duodénal, la queue du pancréas passe en avant du rein gauche. Il est rose, ferme, mesure 15 cm de long, 6 à 7 cm de large, 2 à 3 cm d'épaisseur ; il pèse 60 à 80 g (**London, 1992**). Il est constitué d'un tissu exocrine qui produit les enzymes nécessaires à la digestion, et d'un tissu endocrine qui synthétise et sécrète les principales hormones régulatrices de l'homéostasie énergétique : l'insuline et le glucagon.

I.2.1 Pancréas exocrine

Le pancréas exocrine représente environ 98% du pancréas total. Il est constitué d'acini et de canaux pancréatiques (**King, H et al ; 1998**).

I.2.2 Pancréas endocrine

Il représente environ 2% du pancréas total. Les cellules endocrines sont regroupées en amas compacts et sphériques appelés îlots de Langerhans, Les méthodes classiques d'histologie ont permis de révéler 4 types cellulaires principaux au sein des îlots en fonction de leur affinité tinctoriale (**King, H et al ; 1998**) :

- *les cellules β (ou B) sécrétrices d'insuline, seule hormone hypoglycémiante, représentent la majorité des cellules de l'îlot (environ 80%). Les cellules β sécrètent également l'acide γ -aminobutyrique (GABA) et l'amyline (isletamyloidpolypeptide-IAPP) (**King, H et al ; 1998**).*
- *les cellules α (ou A) sécrétrices de glucagon, hormone hyperglycémiante, représentent 15 à 20 % de la masse tissulaire (**King, H et al ; 1998**).*
- *les cellules λ (ou D) sécrétrices de somatostatine hormone inhibitrice de la sécrétion de l'insuline et de glucagon, représentent 2 à 5% de l'îlot (**King, H et al ; 1998**).*
- *les cellules PP sécrétrices du polypeptide pancréatique (PP) dont le rôle physiologique est encore mal connu, ne représentent que 1% du pancréas endocrine (**King, H et al ; 1998**).*

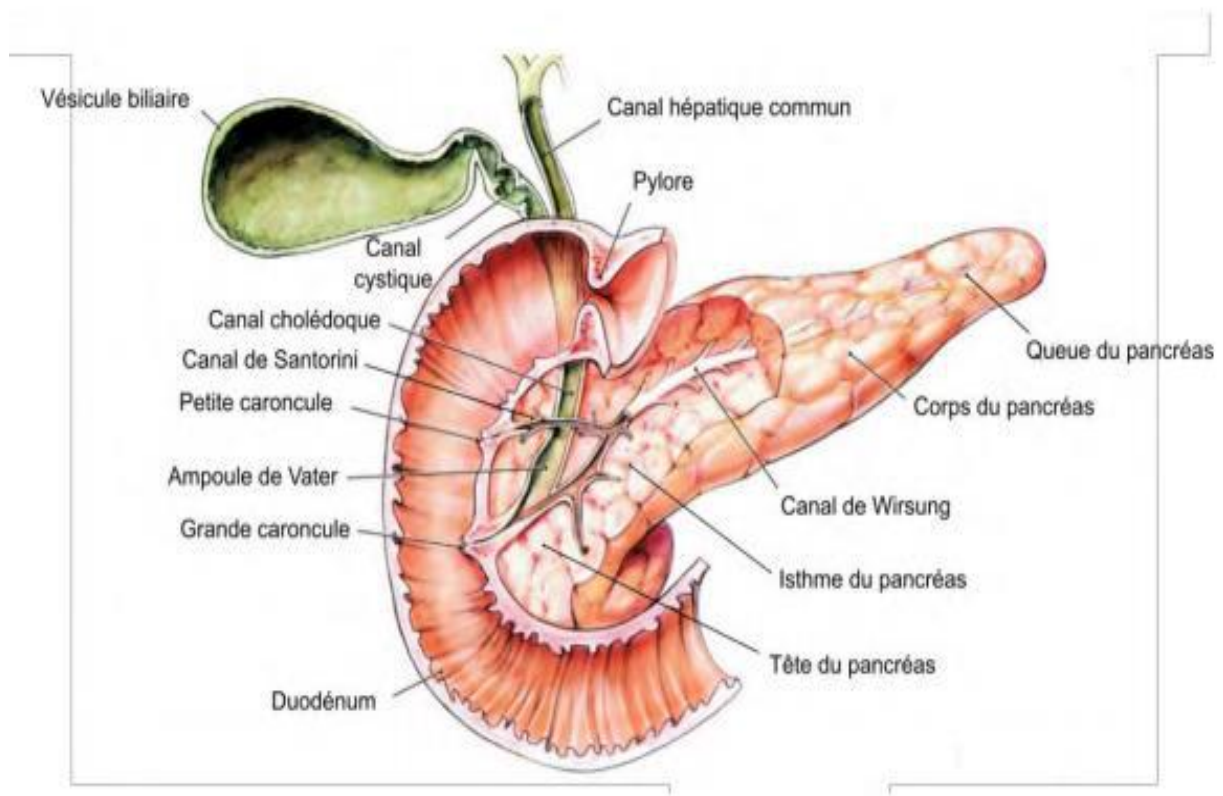


Figure 1 : Anatomie du pancréas (Müller, 2016).

I.3 INSULINE

L'insuline est une petite hormone peptidique produite dans les cellules bêta pancréatiques, impliqués dans des processus tels que la croissance cellulaire, la différenciation cellulaire, le transfert membranaire des nutriments et le métabolisme (CORREIA et al. 2012). Elle assure le transport du glucose depuis la circulation sanguine vers les cellules de l'organisme, où il est converti en énergie (Cho NH et al. 2017).

Dans presque toutes les espèces, y compris l'homme, il a 51 acides aminés et un poids moléculaire d'environ 6 000 Da. La molécule d'insuline humaine est constituée de deux chaînes polypeptidiques, une chaîne A et une chaîne B, contenant respectivement 21 et 30 résidus d'acides aminés. Les deux chaînes sont liées ensemble par inter-chaînes S-S (CysA7 CysB7 et CysA20 CysB19) et un S-S supplémentaire relie CysA6 et CysA11 dans la chaîne A (CORREIA et al., 2012).

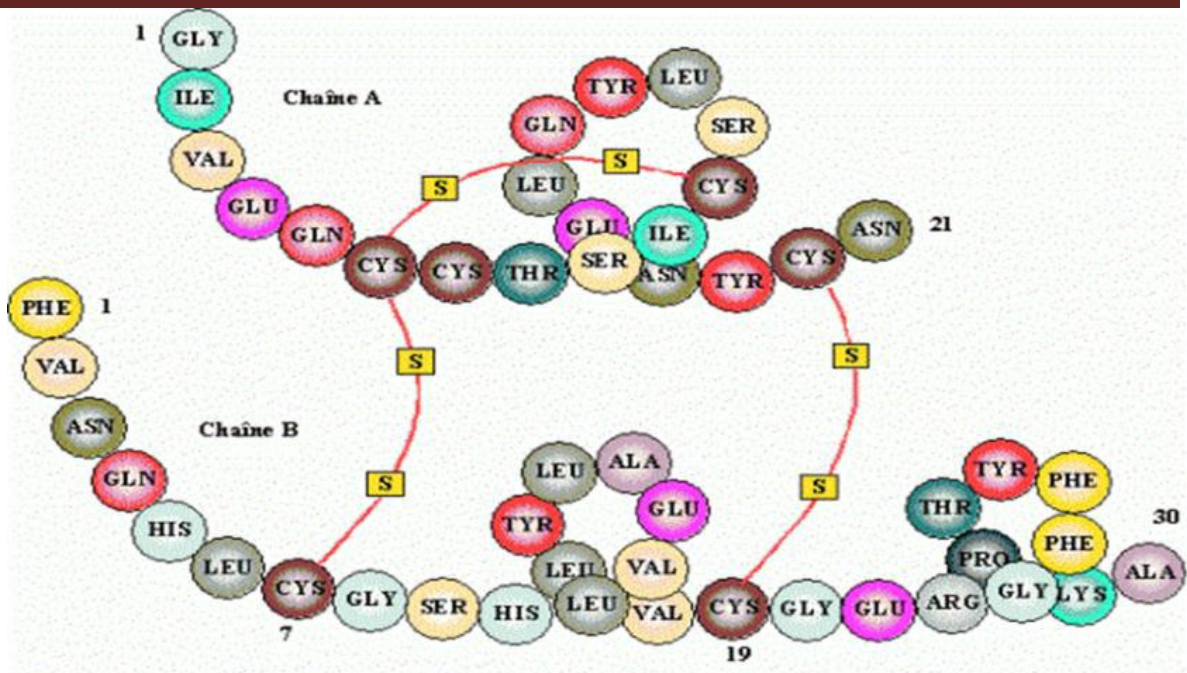


Figure 2 : La structure de l'insuline (Sanger.1955).

I.3.1 Synthèse d'insuline

La traduction de l'ARNm aboutit à la formation de la pré-pro-insuline, polypeptide de 11,5 kDa. La partie N-terminale comporte une séquence de 25 acides aminés, majoritairement hydrophobes, le peptide-signal, qui favorise le passage du peptide en formation dans la lumière du réticulum endoplasmique (RER), (MAGNAN et KTORZA, 2005) où le peptide signal de la préproinsuline est clivé par une peptidase signal pour produire de la proinsuline. Cette dernière est alors transportée dans l'appareil de Golgi où les proconvertases 2 et 3 ainsi que la carboxypeptidase permettent l'élimination du peptide C.

Simultanément, l'insuline qui a une faible solubilité, Co précipite avec des ions zinc pour former des microcristaux contenus dans les vésicules de sécrétion. L'insuline et le peptide C contenus dans les mêmes vésicules sont sécrétés de façon équimolaire (Karaca, Ü et al, 2014).

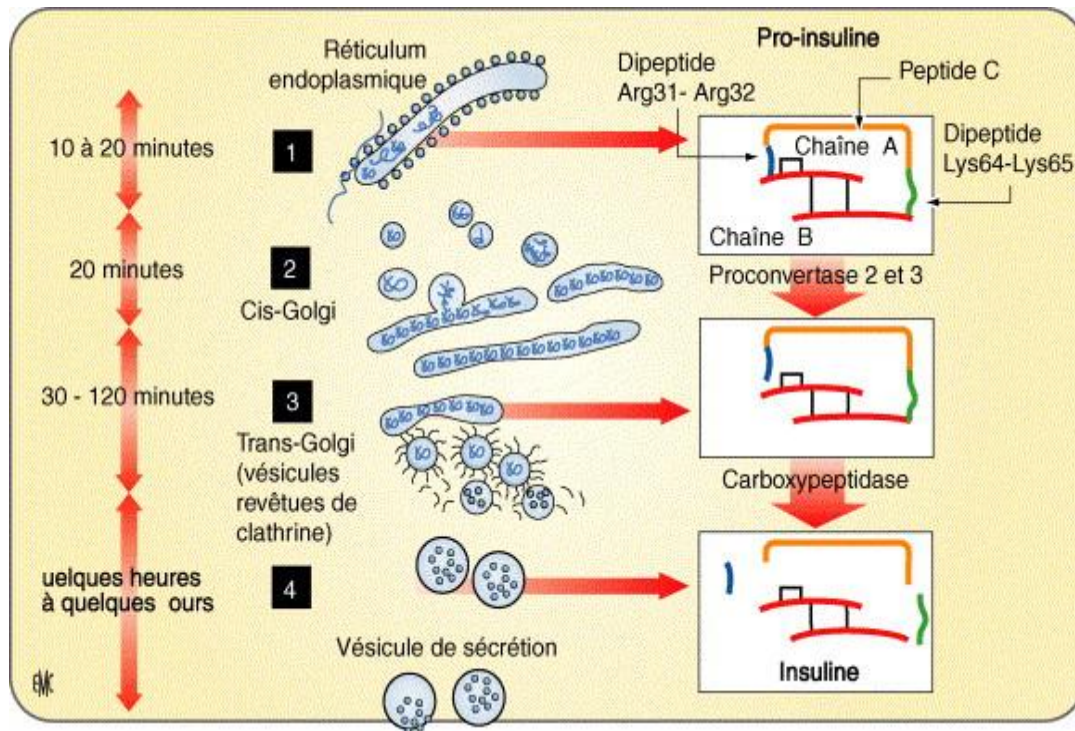


Figure 3: synthèse de l'insuline et transport cellulaire (GRIMALDI, 1993).

I.3.2 Contrôle de la sécrétion de l'insuline

La sécrétion d'insuline dans le compartiment vasculaire s'effectue par exocytose sous l'effet de stimuli divers (Cacan ,2008):

- L'hyperglycémie, le signal principal.
- L'augmentation de la concentration d'acides aminés libres dans le sang.
- Certaines hormones gastro-intestinales comme la sécrétine.

I.3.3 Cycle de la sécrétion d'insuline

Il existe deux voies de signalisation différentes pour induire une libération d'insuline en réponse au glucose. L'une implique des canaux potassium ATP-dépendants et l'autre est une voie secondaire dite amplificatrice qui n'utilise pas ces canaux potassium (Masik, 2017).

La voie majoritaire est celle *dépendante* des canaux potassium ATP dépendants (Figure 4). Tout d'abord, le glucose entre dans la cellule via le transporteur GLUT-2. Ce glucose, si sa concentration est importante, est métabolisé en G6P par la glucokinase, qui est ensuite oxydé dans les voies de la glycolyse et de la respiration oxydative pour produire, via la génération de pyruvate, de l'ATP. Cette augmentation d'ATP induit une fermeture des canaux potassiques

Chapitre I : Généralité

ATP dépendants, entraînant une dépolarisation membranaire et une ouverture des canaux calciques voltage dépendants. Cela a pour conséquence une entrée massive de calcium dans le cytoplasme qui stimule l'exocytose des vésicules d'insuline. En parallèle, le pyruvate ainsi que le PEP mitochondrial, produits à partir d'oxaloacétate par une PEP carboxykinase mitochondriale, stimulent l'adénylate cyclase qui convertit l'ATP en AMPc (adénosine monophosphate cyclique). L'AMPc active la protéine kinase A (PKA) qui potentialise l'exocytose des vésicules d'insuline (Masik, 2017).

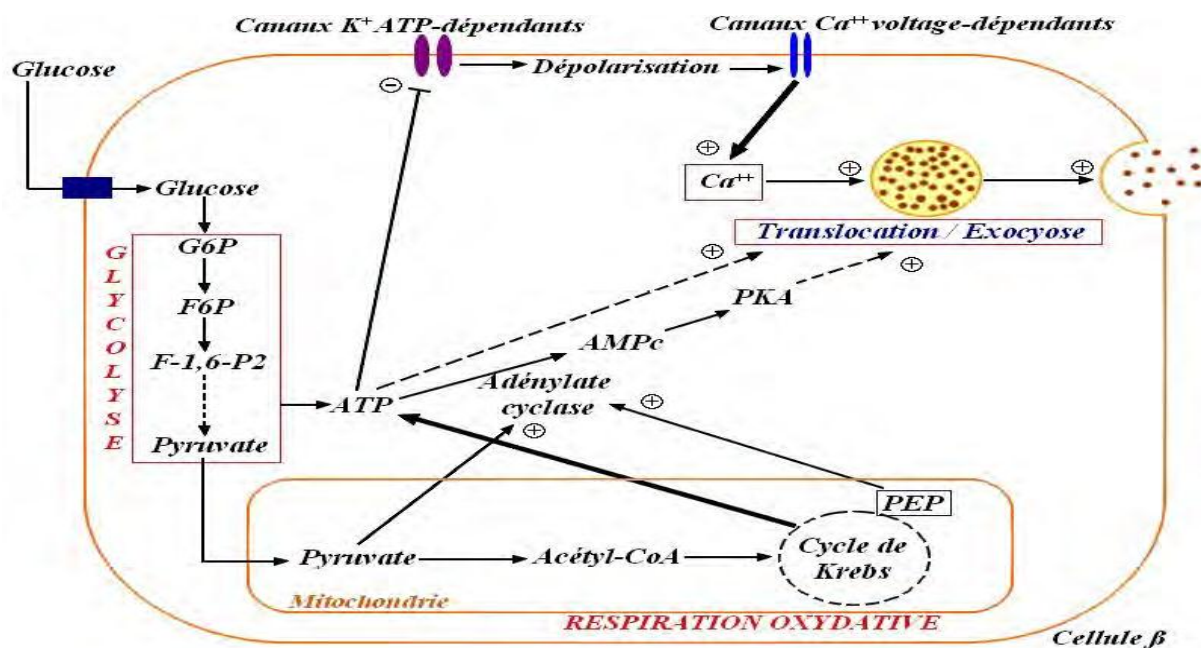


Figure 4 : La sécrétion d'insuline en réponse au glucose par la voie dépendante des canaux potassiques (Grimaldi A, 2009).

La seconde voie est *la voie indépendante* des canaux potassium (Figure 5). Le glucose, en stimulant la phospholipase C (PLC), induit la production d'inositol triphosphate (IP3) et de diacylglycérol (DAG). L'IP3 va favoriser la libération des réserves de calcium contenues dans le RE. Le DAG, quant à lui, active la protéine kinase C (PKC) qui favorise la sécrétion d'insuline (Masik, 2017).

Par ailleurs, le glutamate, produit par l'intermédiaire du cycle de Krebs, sensibilise les vésicules d'insuline au calcium (Masik, 2017).

Chapitre I : Généralité

On parle pour ce mécanisme de voie amplificatrice car il est impliqué dans la prolongation de la sécrétion d'insuline lorsque l'hyperglycémie reste trop élevée malgré un premier pic d'insuline (Masik, 2017).

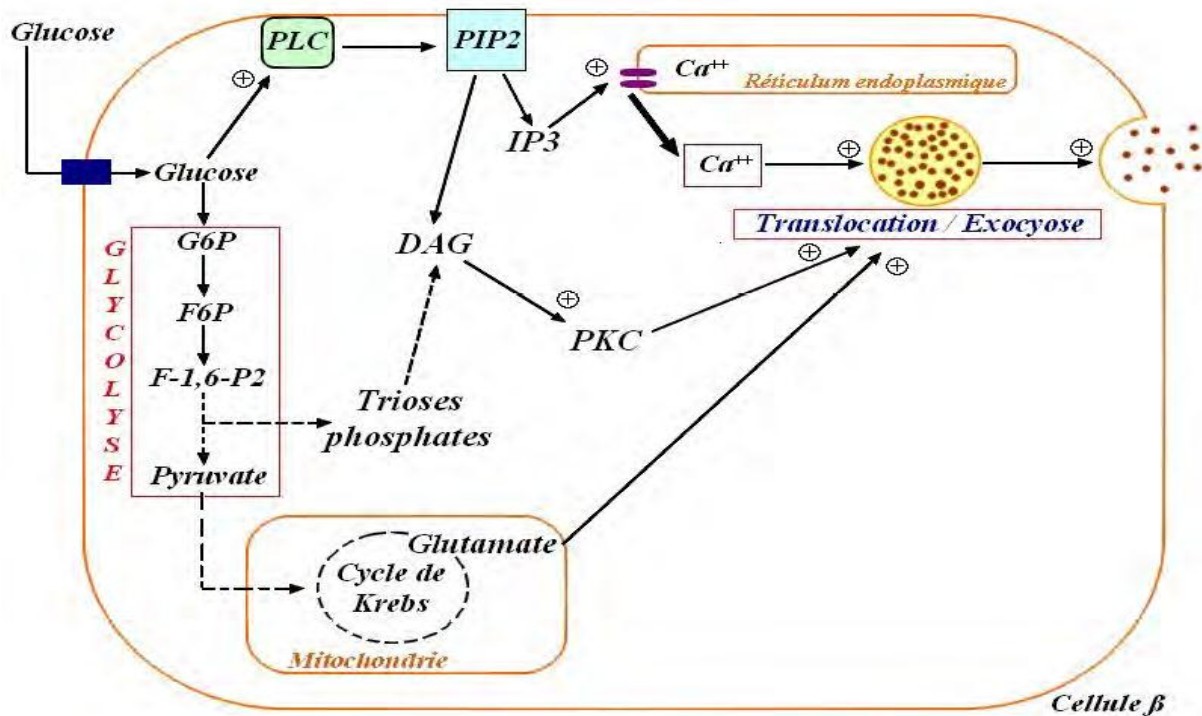


Figure 5 : La sécrétion d'insuline en réponse au glucose par la voie indépendante des canaux potassiques (Grimaldi A, 2009).

I.3.4 Action de l'insuline

L'insuline exerce une action différente sur le métabolisme glucidique, lipidique et protéique.

I.3.4.1 Métabolisme glucidique

L'insuline est une hormone anabolisante par excellence, en phase d'absorption alimentaire, la sécrétion d'insuline s'accroît facilitant la pénétration du glucose sanguin dans les muscles, le foie et le tissu adipeux. Dans ces cellules, l'insuline produit les effets suivants (Brunner et al, 2007):

- Stimule le transport du glucose à travers la membrane plasmique et sa transformation en énergie.

Chapitre I : Généralité

➤ Incite le foie et le muscle à mettre le glucose en réserve sous forme de glycogène (glycogénogénèse) en activant le glycogène synthétase et en inhibant le glycogène phosphorylase.

- Empêche la libération du glucose par le foie en inhibant la néoglucogénèse.
- Inhibe également la dégradation du glycogène en glucose.

I.3.4.2 Métabolisme lipidique

L'insuline fait baisser la concentration d'acides gras dans le sang en favorisant le stockage des triglycérides (Sherwood et Lockhart, 2006) :

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

I.3.4.3 Métabolisme protidique

L'insuline fait baisser la concentration d'acides aminés dans le sang et stimule la synthèse des protéines (Sherwood et Lockart, 2006) :

- Favorise le transport actif d'acides aminés du sang vers les cellules musculaires et vers d'autres tissus.
- Stimule la machinerie de la synthèse des protéines à partir des acides aminés dans les cellules.
- Inhibe le catabolisme protéique, diminution de la synthèse d'urée et de la gluconéogenèse à partir d'acides aminés glucoformateurs.

I.3.5 Voies de signalisation de l'insuline

Le récepteur de l'insuline est une glycoprotéine tétramérique, formée de deux sous-unités α extra-cellulaires et de deux sous-unités β transmembranaires contenant un domaine tyrosine kinase, ainsi dénommée parce que la partie intracellulaire du récepteur comporte un module enzymatique qui phosphoryle les chaînes latérales tyrosines de divers substrats intracellulaires, déclenchant les cascades de signalisation (De Meyts, 2005).

Chapitre I : Généralité

L'insuline se lie à un récepteur transmembranaire comportant deux types de sous-unités : la sous-unité α , qui lie l'insuline, la sous-unité β qui transduit le signal insulinaire dans la cellule. Après liaison de l'insuline sur la sous-unité α , la sous-unité β s'autophosphoryle sur des résidus tyrosine. Cette autophosphorylation du récepteur est l'étape clef du signal insulinaire (Andreelli et al. 2006).

La stimulation du récepteur de l'insuline est à l'origine de l'activation de deux grandes voies de signalisation, la voie des MAP kinases et de la PI-3 kinase qui conduisent respectivement aux effets mitogéniques et métaboliques de l'hormone (Grimaldi, 1993).

➤ La première voie conduit à l'activation de la cascade des MAP kinases qui aboutit, par l'activation de facteurs de transcription, aux effets prolifératifs mais aussi, par l'activation de p90RSK, à des effets métaboliques (inhibition de la glycogénolyse et activation de la glycogénogenèse) et à la stimulation de la synthèse des protéines.

➤ La seconde conduit à l'activation de la PKB appelée aussi AKt. Cette dernière est responsable des effets sur le transport du glucose, de certains effets métaboliques (effet antilipolytique, augmentation de la glycogénogenèse), d'effets transcriptionnels (augmentation de la glycolyse et de la lipogenèse par activation de SREBP-1-c et diminution de la gluconéogenèse par inhibition de FoxO). PKB est également responsable de la majorité des effets conduisant à une augmentation de la synthèse des protéines et de l'effet anti-apoptotique.

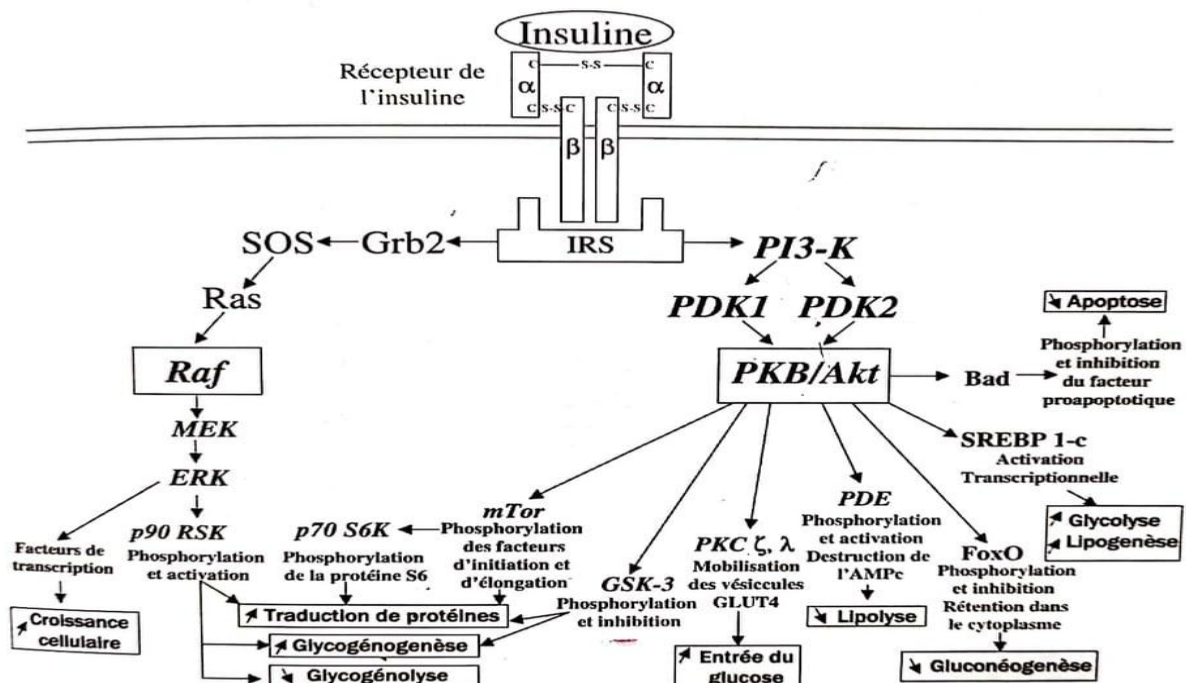


Figure 6 : Action de l'insuline (cacan, 2008).

I.4 METABOLISME GLUCIDIQUE

Les glucides sont les plus familiers en tant que constituants principaux de nos régimes alimentaires quotidiens sous forme de sucres, de fibres et d'amidon, ils y fonctionnent comme des systèmes de stockage de l'énergie chimique : ils seront en effet catabolisés en eau et en dioxyde de carbone avec libérations de chaleur ou de toute autre forme d'énergie. Le glucose également connu sous le nom de dextrose, sucre sanguin ou sucre de raisin. Il appartient à la classe des aldo-hexoses, on le trouve à l'état naturel dans nombreux fruits et plantes de même que dans le sang humain à des concentrations allant de 0,75 à 1,5 g/l (Fagour, C et al.2008).

I.4.1 Principales voies métaboliques du glucose

Le foie reçoit le glucose issu de l'alimentation et plus précisément de la veine porte hépatique, son rôle est de retenir le glucose excédentaire après un apport important et de le libérer lors de périodes de jeun alimentaire, afin que la glycémie reste constante et égale à sa valeur normale. Pour ce faire, le foie régule la production et le stockage de glucose grâce à trois voies métabolique (Charpentier et all., 2006) :

- La glycogénogénèse: elle permet le stockage de glucose dans le foie sous forme de glycogène, cette synthèse est sous le contrôle du glycogène synthétase par sa forme active déphosphorylée.
- La glycogénolyse: libère le glucose sous forme de glucose-1-phosphate par Phosphorylation du glycogène.
- La néoglucogénèse: produit le glucose à partir du lactate, du pyruvate, du glycérol ou en dernier recours d'acides aminés. Elle est déclenchée par une baisse de la glycémie associée à un épuisement de réserve de glycogène.

De plus il existe une autre voie c'est La glycolyse qui consiste en l'oxydation à 6 carbones en deux molécules de pyruvate à 3 carbones. La glycolyse a pour but de transférer et libérer une partie d'énergie de glucose (Hecketsweiler, 2004).

I.4.2 Régulation hormonale de la glycémie

Plusieurs systèmes de régulation hormonale interviennent pour maintenir la glycémie dans l'intervalle de normalité. En considérant, l'importance de glucose dans le métabolisme cérébrale, on comprend qu'il est essentiel que la glycémie ne diminue pas trop. Toutes les hormones qui agissent sur le métabolisme glucidique sont hyperglycémiantes, sauf l'insuline.

Chapitre I : Généralité

Ces hormones hyperglycémiantes comprennent le glucagon, les catécholamines (adrénaline et noradrénaline) et les glucocorticoïdes (Principalement le cortisol...). A l'opposé, une seule hormone joue un rôle clé dans l'hémostase glucidique et dans la captation de glucose par les tissus (Pocock, Richards Cd., 2004).

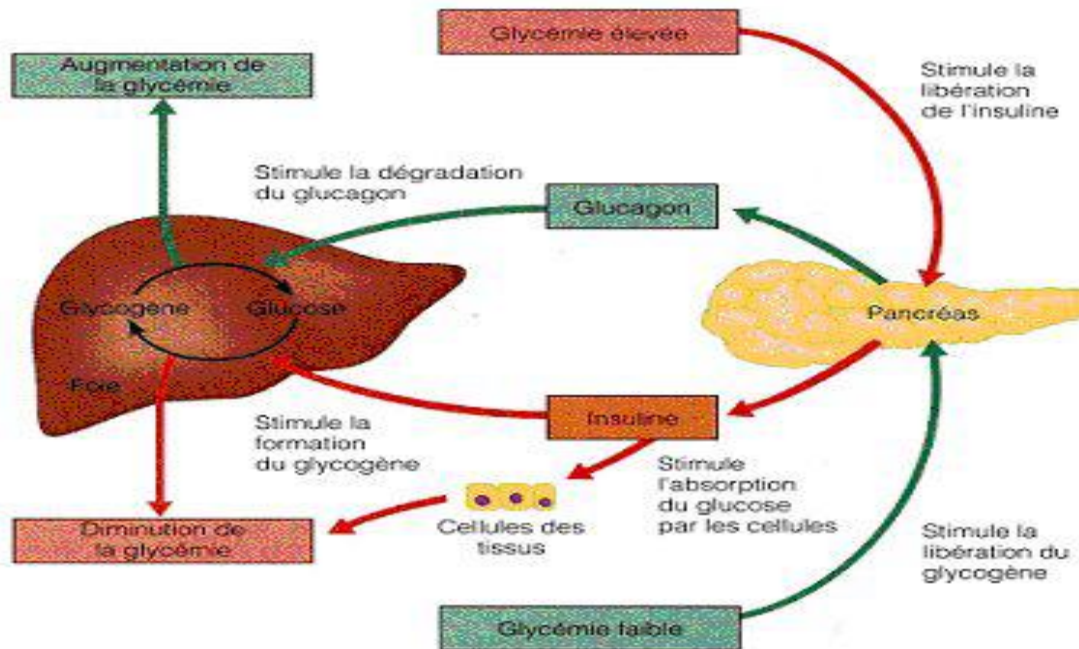


Figure 7 : Régulation du taux de la glycémie (Marieb, E. N et al. 2005).

Chapitre II

Diabète

CHAPITRE II : Diabète

II. 1 CLASSIFICATION DU DIABETE

Une fois le diagnostic du diabète sucré est confirmé, le problème de sa classification va se poser. Dans ses rapports (1980/1985), l'OMS distinguait deux principaux types de diabètes : *le diabète insulino dépendant (DID)* et *le diabète non insulino dépendant (DNID)* ; bien que d'autres types, peuvent être inclus (**Zerdoudi ,2018**), il s'agit du diabète gestationnel, le diabète lié, à la malnutrition, l'intolérance au glucose. La nouvelle classification proposée repose sur l'étiologie de la maladie et non sur le degré d'hyperglycémie ou son traitement (**Nahali, 2020**). Cette, classification étiologique comporte de nombreux types de diabète, dont les plus fréquents sont le diabète de type1 et le diabète de type2 (**Mesmoudi, A**).

II.1.1 PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE DE TYPE I

Anciennement, diabète *insulinodépendant* (DID) ou diabète juvénile, ce dernier correspond à la destruction des cellules β , que l'origine soit *idiopathique* ou *auto-immune* (**Gourdy et al. 2008**). La conséquence est un déficit en insuline. La destruction des cellules β est essentiellement due à une infiltration des îlots par des lymphocytes T CD4 Helper et des lymphocytes T CD8 Cytotoxiques. Ce processus se déroule en silence pendant plusieurs années et à ce moment, des auto-anticorps dirigés contre certains antigènes pancréatiques se produisent (**Grimaldi., 2000 ; Dubois., 2010**). Il touche environ 10% des diabétiques (**Journo, 1977**).

Le diabète de type 1 représente 10% des cas de diabète. Il apparait le plus souvent pendant l'enfance, à l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Il se caractérise par l'absence totale de l'insuline suite à la destruction auto immune des cellules insulino-sécrétrices dites cellules β des îlots de Langerhans pancréatiques.

Le processus auto-immun responsable d'une « insulite » pancréatique évolue sur de nombreuses années (5 à 10 ans avant l'apparition du diabète). L'hyperglycémie apparait lorsque 10 à 20% seulement des cellules β sont fonctionnelles (**Grimaldi et al, 2000**).

CHAPITRE II : Diabète

II.1.1.1 Facteurs favorisants

L'étiopathogénie de cette maladie est complexe et multifactorielle. Très probablement, la présence de nombreux facteurs initiant ou modulant la réponse immunitaire conduit au développement de la maladie (Krzewska et Ben-Skowronek, 2016).

a. Facteur immunologique

Ce facteur est considéré comme l'un des principales causes de déclenchement d'alarme de la réaction auto-immune. La destruction de la cellule β des îlots dans le DT1 est le résultat d'une interaction complexe entre plusieurs acteurs du système immunitaire inné et adaptatif (American Diabètes Association, 2017). Les voies moléculaires de l'immunité innée liées au développement du DT1 restent à élucider. L'immunité adaptative est connue pour jouer un rôle critique dans la destruction des cellules β dans le développement du DT1 (Weng et al, 2008).

Deux sous-ensembles de lymphocytes T, $CD4^+$ et $CD8^+$ sont tous deux impliqués dans le développement du DT1 (Knip et Siljander, 2008). Après avoir rencontré des antigènes, il se différencie en sous-ensembles fonctionnels à savoir Th1 sécrétant IL-2, INF- γ , et IFL- α et Th2 sécrétant IL-4, IL-5, IL-10 et IL-13 (Weng et al, 2008).

Les cellules Th1 peuvent directement provoquer la destruction des cellules β ou en sécrétant des cytokines (INF- γ) pour recruter et activer les macrophages et les lymphocytes T $CD8^+$ qui exercent des fonctions toxiques. En revanche, Th2, par la sécrétion de la cytokine IL-4, est généralement considéré comme protecteur. Bien qu'il existe des preuves que Th2 joue un rôle dans l'endommagement des cellules β , c'est par IL-10 au lieu d'IL-4 (Weng et al, 2008).

Le rôle majeur des Treg est de stopper les processus immunitaires mis en place par les cellules T à la fin d'une réaction immunitaire et de supprimer les cellules T auto-réactives qui échappent au processus de sélection négative dans le thymus (Lebailly, 2015).

Il y a des études ont prouvés l'existence de quelques auto anticorps circulent dans le sang chez les patients atteint de diabète de type I, à savoir :

- Anticorps anti-îlots (islet cell anti body : ICA) : les plus fréquents chez l'enfant, ils sont présents dans 90 % des cas au moment du diagnostic clinique.

CHAPITRE II : Diabète

- Anticorps anti-GAD (glutamate acide décarboxylase) : Ces anticorps sont dirigés contre une enzyme ubiquitaire responsable de la synthèse du GABA Ils sont présents très tôt dans le pré-diabète.
- Auto-anticorps anti-insuline : ils sont plus fréquents chez l'enfant de moins de 15 ans, essentiellement chez les moins de 5 ans.
- Anticorps anti-IA2 : dirigés contre une phosphatase membranaire des cellules β , ils sont présents dans 38 à 51 % des cas.
- Anticorps anti Zn T-8 : nouvel anticorps retrouvé dans 60 à 80 % des cas de diabète de type 1 dirigé contre le Zn T-8 ou Slc30A8, un transporteur qui contrôle les mouvements du zinc ce qui joue sur la stabilisation de la molécule d'insuline. (Coulibaly, 2014).

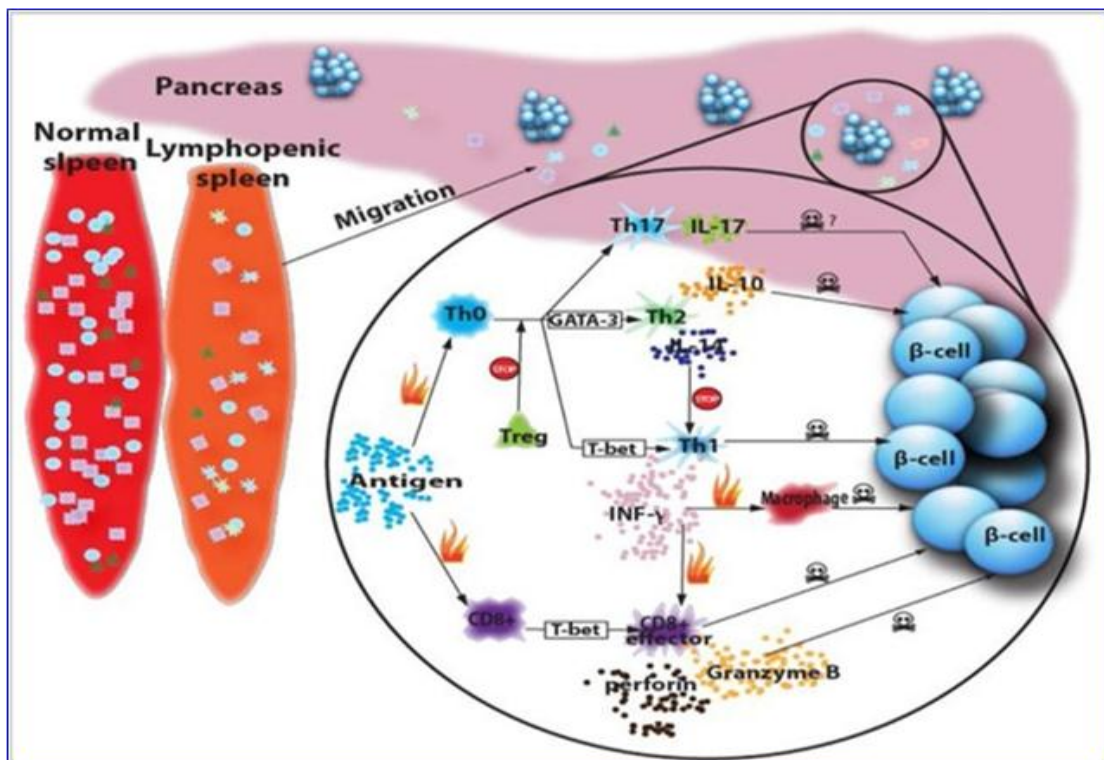


Figure 8 : Illustration schématique de l'aspect immunologique du DT1 (Gilmore, 2008).

CHAPITRE II : Diabète

b. Facteurs génétiques

Comme rapporté par la littérature, les facteurs génétiques ont un effet crucial sur le développement du DT1. Le diabète type 1 représente une maladie hétérogène dont l'hérédité est polygénique. Des associations de gènes différents et interagissant entre eux (épistasie) contribuent à la prédisposition chez des individus différents (**Bouhours et al. 2005**).

Les polymorphismes nucléotidiques (SNP) du DT1 les plus connus sont ceux localisés dans les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité, (HLA-DR3 et HLA-DR4) (**Tenenbaum et al., 2018**). Le risque relatif atteint 20 à 40% lorsque les deux antigènes DR3 et DR4 sont associés, ce qui veut dire que l'association DR3 et DR4 est fréquente dans la population diabétique alors qu'elle est exceptionnelle dans la population non diabétique (**Langlois, 2008**).

Le risque peut être potentialisé par la présence d'autres SNP, plus de 50 SNP sur plus de 50 gènes. Certains gènes tels que PTPN22 et STAT3 codent des protéines impliquées dans la réponse immunitaire. D'autres, comme HIP14, GLIS3 et TNFAIP3, jouent un rôle dans le contrôle de la survie de la cellule bêta pancréatique (**Tenenbaum et al. 2018**).

c. Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux jouent un rôle important dans l'apparition et l'expression clinique de la maladie. Il a été démontré que l'absence d'exposition à des organismes pathogènes au cours de la période d'enfance, limite la maturation du système immunitaire et augmente la susceptibilité à développer une maladie auto-immune (**Kukreja et Maclaren, 2002**).

d. Virus

Le rôle de l'infection virale dans certaines formes du diabète de type 1 a été prouvé par des études dans lesquelles des particules ou auto-immunes des cellules β , ont été isolées du pancréas. Plusieurs virus ont été impliqués, dont le virus de la Rubéole, le virus d'Epstein Barr et le cytomégalovirus (**Dubois., 2000 ; Boudera., 2008**).

e. Régime alimentaire

Des facteurs diététiques peuvent dans certaines circonstances influencer le développement du diabète de type 1. Le Sérum Albumine Bovine (SAB) a été impliqué dans le déclenchement du diabète de type 1 (**Williams, 2009**); Il a été montré que des enfants nourris au lait de vache au

CHAPITRE II : Diabète

début de leur vie risquent plus de développer un diabète de type 1, que ceux nourris au sein (Stuebe, 2014). La SAB peut franchir la paroi intestinale du nouveau-né et faire apparaître des anticorps qui peuvent présenter des réactions croisées avec des constituants des cellules β et les léser. Divers nitrosamines, et le café ont été proposés comme facteurs potentiellement diabétogènes (Williams, 2009). Il en est de même pour diverses protéines alimentaires (le gluten par exemple.) qui peuvent aussi jouer un rôle dans l'expression du diabète de type 1. (Knip et al, 2010).

f. Stress

Le stress peut avancer le développement du diabète de type 1 en stimulant la sécrétion d'hormones hyperglycémiantes, et possiblement en modulant l'activité immunologiques (Friedman et al, 1996 ; Vialettes et al, 2013).

Différents stress (traumatismes, infection, chirurgie, brûlures et IDM) peuvent s'associer à un trouble de la tolérance glucidique lié aux hormones libérées (somathormone, catécholamines...) influençant la sécrétion et l'action de l'insuline (Lefebvre, 1988).

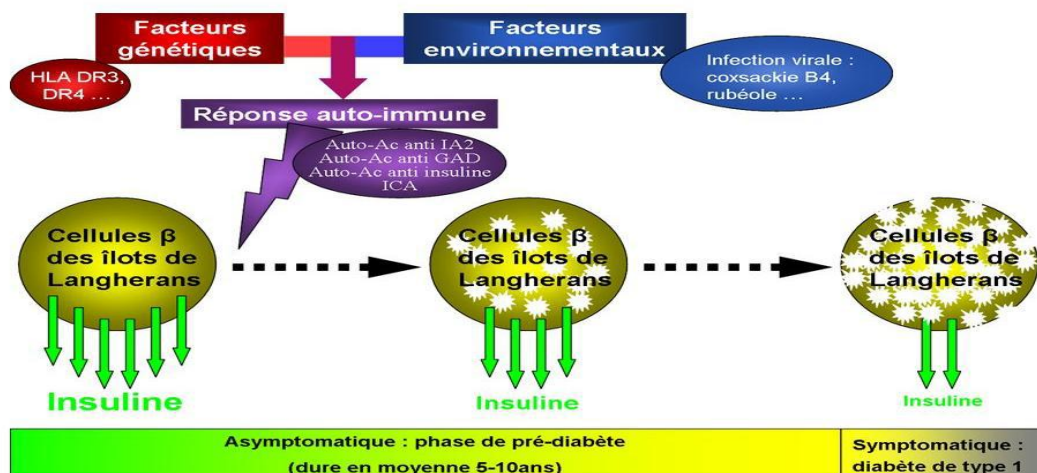


Figure 9 : Physiopathologie du diabète de type 1 (Nedelec, 2012).

II.1.1.2 Symptômes

Les symptômes du diabète type 1 dans sa forme typique sont (Tair, 2019) :

- ✓ Une soif vive (polydipsie) ;
- ✓ Des urines abondantes (polyurie) ;
- ✓ Une fatigue ;
- ✓ Un amaigrissement ;

CHAPITRE II : Diabète

- ✓ Des douleurs abdominales ;
- ✓ Des infections.

II.1.2 PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE DE TYPE II

Anciennement dénommé diabète *non insulino dépendant* ou diabète de la maturité (**Evans, 2000**). Dont plus des 90% des patients diabétiques sont atteints (**Lefèbvre, 2008**). Le diabète de type 2 est une maladie très hétérogène. Secondaire à une Insulino-résistance associée. Un déficit relatif de l'insulino-sécrétion. Bien qu'il se manifeste généralement vers l'âge de 40ans, il atteint aujourd'hui des personnes de plus en plus jeunes, il affecte d'avantage les personnes obèses, il est plus courant chez les personnes qui ont des antécédents familiaux du diabète. Comme cette maladie s'accompagne rarement de symptômes à ses débuts (**Grimaldi, 2004**).

II.1.2.1 Etiopathogène du diabète de type II

Trois principales anomalies métaboliques conduisent à l'hyperglycémie chez le diabète *non insulino dépendant* (DNID) ou diabète de type 2 : insulino-pénie relative, résistance périphérique à l'action de l'insuline, augmentation de la production hépatique de glucose (**Sacoun, 2011**).

a. Résistance à l'insuline

L'insulino-résistance se définit comme la nécessité d'un excès d'insuline pour obtenir une réponse à l'hormone quantitativement normale. Elle se traduit par une moindre efficacité de l'insuline sur ces tissus cibles au cours du diabète de type 2. Elle concerne le foie et les tissus périphériques insulino-dépendant (muscle squelettique et tissus adipeux), au niveau hépatique, elle se traduit par une augmentation de la production hépatique de glucose, et au niveau des tissus périphériques par une moindre capacité de l'hyperinsulinémie à stimuler l'utilisation de glucose (**Girard., 2008**). Le mécanisme cellulaire de l'insulino-résistance peut se situer à différents niveaux (**Grimaldi., 2004**).

- Anomalie de la liaison de l'insuline à son récepteur : une réduction de la liaison de l'insuline avec son récepteur par diminution du nombre de récepteur « down régulation».
- Anomalie de la transduction du signal insulinique : une diminution de l'activité tyrosine kinase du récepteur d'insuline a été mise en évidence dans le tissu adipeux, le

CHAPITRE II : Diabète

muscle et le foie des sujets diabétiques de type 2. Plusieurs études récentes montrent l'existence de molécules qui pourraient inhiber l'action de l'insuline chez les diabétiques de type 2 (Grimaldi., 2004).

- Anomalie de système effecteur : plusieurs anomalies des transporteurs spécifiques de glucose au sein du tissu adipeux et particulièrement au sein des muscles squelettiques (GLUT4). Elles portent sur la synthèse, la translocation ou la fonction de ces récepteurs (Grimaldi., 2004).

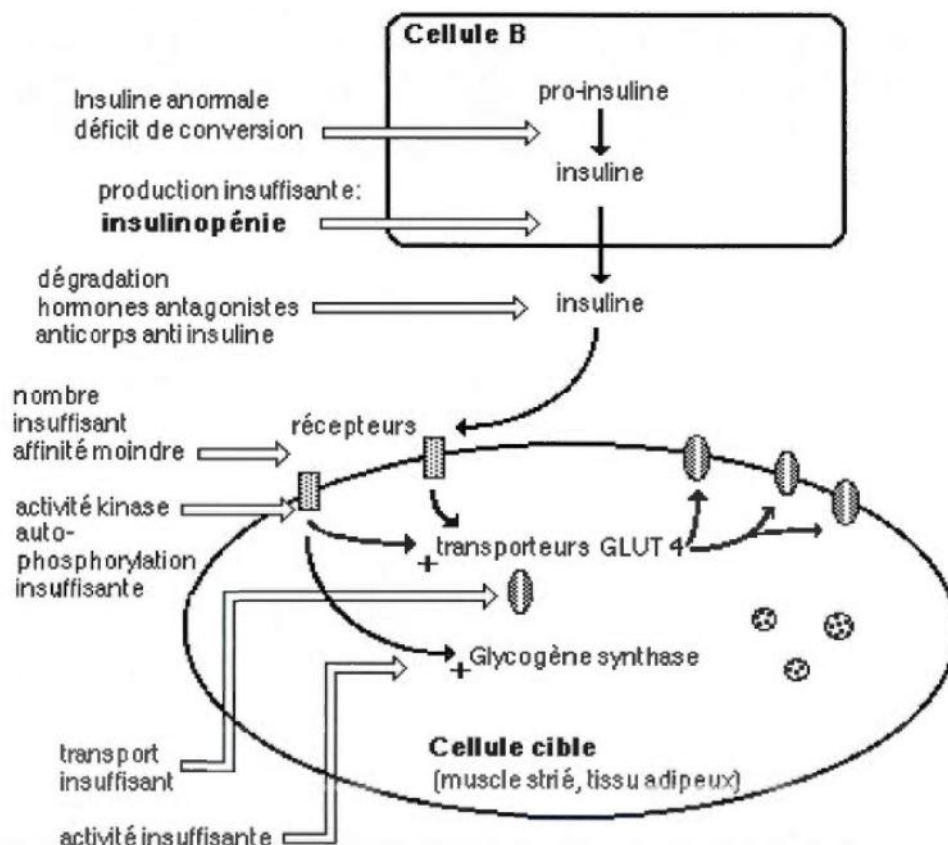


Figure 10 : Cause la résistance à l'insuline (Fex, 2013).

b. Déficit insulino-secretoire

L'insulino-résistance ne suffit pas à expliquer l'apparition d'un diabète de type 2. Après une surproduction compensatoire d'insuline par les cellules β apparaissent des anomalies plus ou moins sévères de l'insulino-sécrétion sur le plan quantitatif et qualitatif. Le diabète de type 2 se caractérise par la perte de la phase précoce de la sécrétion insulinaire en réponse au glucose, par la perte du caractère pulsatile de la sécrétion d'insuline et par l'augmentation du pourcentage de pro-insuline circulante dans le plasma ; dix fois moins active que l'insuline.

CHAPITRE II : Diabète

Une autre anomalie du pancréas endocrine observée chez les sujets diabétiques de type 2 est une hyper- glucagonémie (**Grimaldi, 2004**).

Le défaut de la sécrétion d'insuline est lié à une mauvaise reconnaissance du glucose comme signal direct et comme agent potentialisateur de l'insulino sécrétion par les cellules β pancréatiques .Les hypothèses pathologiques de ce cas sont (**Grimaldi, 2004**) :

- ❖ Diminution de la captation de stimulus glucose par les cellules par diminution du nombre de transporteurs de glucose spécifiques GLUT2.
- ❖ Mutation du gène de la glucokinase.
- ❖ Le déficit en clivage de la pro-insuline en insuline, les anomalies de l'exocytose des granules sécrétoires, la production excessive d'amyline et son accumulation dans les cellules β pourrait être impliqué dans le défaut d'insu lino- sécrétion.

Chez les sujets diabétiques, une diminution de la masse des cellules β a été mise en évidence de l'ordre de 50% par rapport à des sujets normaux d'âge et de poids comparable.

Cette diminution est due à la présence de dépôts amyloïdes dans les îlots. On estime qu'au moment du diagnostic de diabète, il existe une perte d'environ 50% de la sécrétion d'insuline (**Buyschaert et al, 2006**).

c. Glucotoxicité et lipotoxicité

La production hépatique de glucose peut-être mesurée l'aide de glucose marqué par un isotope radioactif. Normalement, le foie produit dans les conditions de base 1,8 à 2,2 mg/kg.mn de glucose. Chez le diabète de type 2, lorsque la glycémie dépasse 8 mmol/l (1,40 g/l) la production de glucose est significativement augmentée d'environ 0,5 mg/kg/mn (**Broussolle,et al,1990**). Alors, l'hyperglycémie chronique peut contribuer à l'installation d'un cercle vicieux dans le diabète de type 2. Elle aggrave l'insulinorésistance et accroît le défaut d'insulinosécrétoire, celle-ci a comme conséquence, une diminution du nombre de transporteurs GLUT 2 et GLUT4et elle entraîne également un défaut de production de seconds messagers du processus insulino-sécrétoire au sein des cellules β (**Grimaldi., 2004**).

D'autre part, l'augmentation de la concentration des triglycérides au cours de diabète de type2 entraîne un phénomène de lipotoxicité ; l'accumulation de triglycérides dans les îlots de langerhans entraînerait une augmentation de la synthèse de céramide, ce dernier augmente l'expression de la forme inductible de la mono-oxygénase synthase (iNOS), ce qui se

CHAPITRE II : Diabète

traduirait par une surproduction de monoxyde d'azote (NO) qui se fixe sur le site de liaison de l'oxygène sur la cytochrome C oxydase, ce qui entraîne une inhibition de la chaîne respiratoire. L'ouverture du pore de perméabilité de transition (MTP) s'accompagne d'un découplage des phosphorylations oxydatives. La mitochondrie se gonfle et libère du cytochrome C qui active des protéases cytoplasmique, les caspases, responsables de l'apoptose des cellules. Les îlots de langerhans perdent 50% des leurs cellules β par apoptose (Girard, 2003).

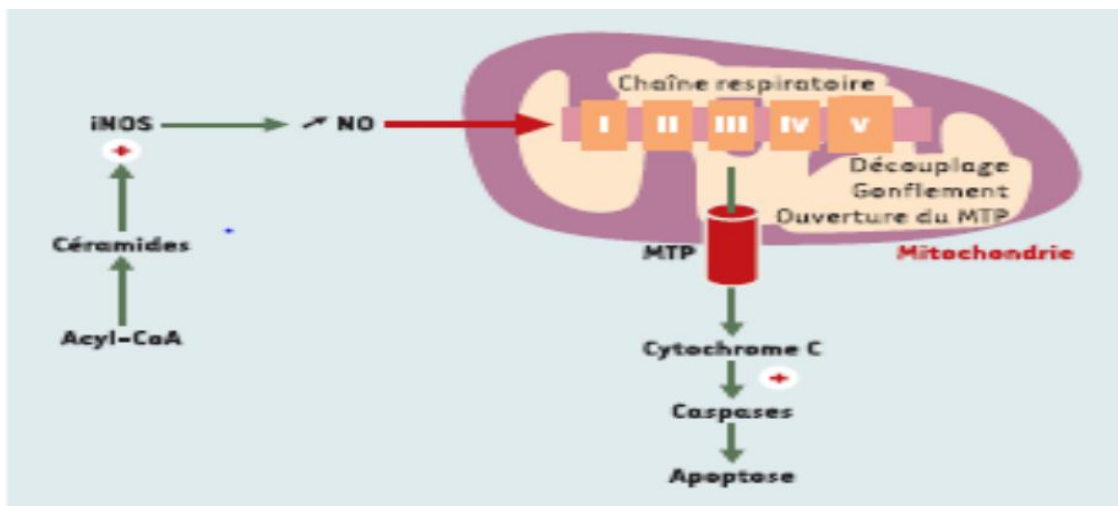


Figure 11 : Mécanismes biochimiques impliqués dans la lipotoxicité (Girard., 2003).

II.1.2.2 Facteurs de risques

Plusieurs facteurs de risque de développer un diabète de type 2 sont actuellement identifiés. L'interaction entre certains de ces facteurs d'ordre endogène, biologique et/ou exogènes (facteurs environnementaux), ne fait qu'accélérer la prédisposition des individus (Caussy, 2020).

❖ Facteur génétique

La contribution génétique à l'étiologie du diabète de type 2 est très importante comme en témoigne le taux élevé (60-90%) de concordance chez les jumeaux homozygotes et l'agrégation familiale de cette maladie (Féry et Paquot, 2005).

On estime que le risque de développer un diabète est d'environ 30 % si l'on a un parent diabétique et approche les 70 % si les 2 parents sont diabétiques. La partition génétique semble donc jouer un rôle capital, supérieur à celui observé dans le diabète de type 1. En

CHAPITRE II : Diabète

pratique, l'existence d'antécédents familiaux de diabète de type 2 est un facteur de risque primordial (**Gourday et al, 2008**).

❖ Mode de vie

Le facteur le plus puissant prédisposant au diabète de type 2 est l'obésité, particulièrement à répartition abdominale, puisque 80% des personnes atteintes de ce type de diabète présentent un excès pondéral .L'obésité est capable d'induire ou d'aggraver une *insulinorésistance*, imposant au pancréas une hypersécrétion permanente d'insuline (**Alexis, 2014**). Pour la majorité des personnes obèses le pancréas sera capable de s'adapter et de maintenir une glycémie dans les valeurs normales mais pour un tiers d'entre eux les capacités de compensation s'épuiseront et ils développeront un diabète de type 2 (**Camara, 2020**).

La sédentarité, de plus en plus présente dans nos sociétés industrialisées, est également mise en cause dans l'apparition de la maladie, puisque l'activité physique améliore la sensibilité des tissus à l'insuline et donc présente un effet protecteur.

Selon une large cohorte qui s'est déroulée pendant 14 ans et ayant intéressé 5990 hommes, le risque de développer un diabète diminue de 6% chez des individus qui pratiquaient une activité physique modérée régulièrement (**Helmrich S et al. 1991**).

Enfin la qualité de la composition du régime alimentaire, notamment la présence d'un index glycémique élevé : alimentation riche en acides gras et pauvre en fibres double le risque de diabète (**Goldstein ,1992**).

❖ Tabagisme

Le tabagisme est fréquemment associé à un mode de vie globalement délétère qui contribue à l'installation des troubles métaboliques. Il provoque une insulino-résistance chez les sujet sains comme chez les patients diabétiques avec pour une conséquence une augmentation du risque de diabète de type 2 chez les fumeurs et aggravation des complications macro-vasculaires chez les patients diabétiques (**Chastang , 2009**).

❖ Age et sexe

L'étude statistique menée entre 1998 et 2000 par (**Ricordeau et al, 2000**) a montré que la prévalence du diabète croît de manière régulière entre 0 à 79 ans, mais que c'est vraiment à

CHAPITRE II : Diabète

partir de 40 ans que sa fréquence dépasse les 1% (0,68% dans la classe d'âge 35-39 ans et 1,27% dans la classe d'âge 40-44 ans puis jusqu'à 13,96% dans la classe d'âge 75-79 ans).

Chez le sujet âgé, il y a une baisse de l'insulino-sécrétion et une augmentation de l'insulino-résistance. Lorsque l'organe a atteint ses limites de production, le diabète se manifeste (Campagna *et al*, 2010).

La plupart des études montrent une nette prédominance féminine du diabète type 2. Cette prédominance féminine est de 12.54 % en Algérie, le service de diabétologie du centre hospitalo-universitaire d'Oran, a confirmé que les femmes sont les plus exposées au diabète. Les causes principales sont liées à l'obésité qui influe à 70 % sur la santé des femmes et les exposent aux complications du diabète ensuite les facteurs liés aux troubles psychiques (Kourta *et al*, 2008).

❖ Autres

- Un traumatisme physique : Un accident ou une blessure peut détruire le pancréas, où l'insuline est normalement produite (Popelier, 2006).
- Médicaments : Les médicaments prescrits pour une autre condition peuvent démasquer le Diabète (Cortisone et certains médicaments contre l'hypertension) (Blain, 2015).

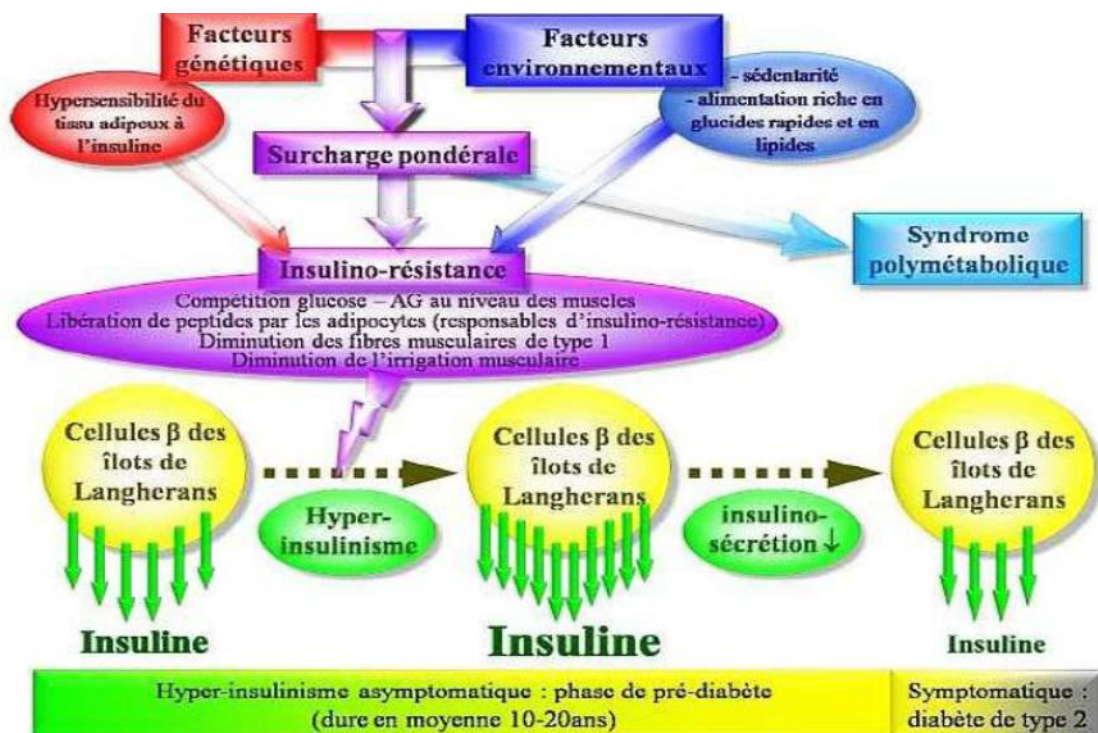


Figure 12 : Physiopathologie de diabète de type 2 (Nedelec, 2012).

CHAPITRE II : Diabète

II.1.2.3 Symptômes

À ses débuts, le diabète de type 2 entraîne peu ou pas de symptômes (Scheen, 2015). Il peut donc passer inaperçu durant plusieurs années, certaines personnes peuvent toutefois présenter des symptômes causés par l'hyperglycémie, tels que (Tair, 2019) :

- ❖ Un besoin de boire et de manger accru;
- ❖ Un besoin fréquent d'uriner (polyurie);
- ❖ Une diminution de la sensibilité ou un engourdissement des mains et des pieds;
- ❖ Un état de faiblesse générale;
- ❖ De fréquentes infections de la vessie et du vagin;
- ❖ L'impuissance (une dysérection);
- ❖ Un ralentissement de la cicatrisation, des coupures ou des lésions;
- ❖ Une sécheresse de la peau accompagnée d'une démangeaison;
- ❖ Une vue trouble.

II.1.3 COMPLICATION DU DIABETE

II.1.3.1 Complications métaboliques aiguës

Elles sont l'un des motifs les plus fréquents d'admission aux urgences et en réanimation. Leurs physiopathologies étant très proches, on distingue 04 urgences métaboliques aiguës graves menaçant le patient diabétique.

a. Accident hypoglycémique

L'hypoglycémie est une complication indissociable du traitement du diabète. Elle se définit par une glycémie inférieure à 0,5 g/l et elle serait responsable de 0,2 à 0,3% des décès chez le diabétique (Lena D, 2006).

b. Acidocétose diabétique

C'est un désordre métabolique qui traduit la carence relative ou absolue en insuline; empêchant ainsi la pénétration cellulaire du glucose, associée à une élévation des hormones de la contre régulation glycémique (glucagon, catécholamines, cortisol et hormone de croissance) et à des perturbations du métabolisme lipidique. Elle peut mettre en jeu le pronostic vital (Grimaldi, 2009).

c. Coma hyperosmolaire

Le coma hyperosmolaire constitue une forme grave de décompensation du diabète sucré caractérisé par une déshydratation massive. Il se définit par une osmolarité supérieure à 350 mmol/l due à une hyperglycémie majeure (dépassant 5 g/l) avec trouble de la conscience sans cétose (Halimi, 2006) ; (Ouled Zain ,2011).

- ❖ Forme grave de décompensation du diabète sucré ;
- ❖ 10 fois moins fréquente que l'acidocétose diabétique, mais de mauvais pronostic.

d. Acidocétose lactique

L'acidose lactique est une acidose métabolique organique due à une accumulation d'acide lactique par augmentation de sa production ou diminution de son utilisation [66]. Elle est définie par des taux plasmatiques de lactates > 7mmol/l et un PH artériel < 7,25 (Perlemuter, 2011).

Les symptômes habituels sont les nausées et l'hyperventilation. Le taux de mortalité est de plus de 50% lorsqu'il y a un problème circulatoire ou un choc septique associé (Chous, 2012).

II.1.3.2 Complications métabolique chronique

Le diabète sucré peut être responsable de multiples complications dégénératives ou chroniques qui sont liées à l'hyperglycémie, en particulier la micro-angiopathie et le macro-angiopathie.

II.1.3.2.1 Micro-angiopathie diabétique

La micro-angiopathie touche les petits vaisseaux (artérioles, veinules et capillaires de diamètre inférieur à 30 µm) (Rawambya, 2020), Elle concerne indifféremment tous les tissus et organes, mais ses manifestations cliniques ne deviennent sensibles qu'au niveau des fibres nerveuses (neuropathie), des microvaisseaux rénaux (néphropathie) et rétiniens (rétinopathie) (Geoffroy, 2005).

a. Neuropathie (ND)

La neuropathie est la complication la plus fréquente du diabète. Elle peut toucher le système nerveux périphérique et le système nerveux autonome ou végétatif. (Monnier et al , 2010). Elle prédomine aux niveaux des membres inférieurs en raison de la plus grande fragilité des

CHAPITRE II : Diabète

fibres longues sensibles peu myélinisés (**Gourdy et al , 2008**). Par ailleurs, des patients ayant un bon contrôle métabolique peuvent présenter une neuropathie invalidante précocement après le diagnostic du diabète. Cela suggère l'existence de facteurs indépendants de l'état d'hyperglycémie. Ces derniers pourraient être génétiques mais également liés à l'environnement et notamment nutritionnels (**Raccah, 2004**).

b. Néphropathie

La néphropathie touche préférentiellement les diabétiques de type 1 : 50% des malades en sont atteints (**Weekers ,2005**). Ses principaux facteurs d'apparition et de progression sont le mauvais équilibre glycémique et l'hypertension (**Guérin,2014**).La néphropathie diabétique évolue en plusieurs étapes et débute par une protéinurie discrète, couramment appelée micro-albuminurie, qui traduit des défauts anatomiques et biochimiques au niveau des glomérules rénaux. Elle évolue associée à une hypertension en un syndrome œdémateux susceptible d'évoluer vers une insuffisance rénale. Le patient est alors macro albuminurique et les glomérules rénaux diminuent en nombre et en capacité fonctionnelle. La néphropathie diabétique évolue à terme vers une insuffisance rénale chronique sévère (**Guérin, 2014**).

c. Rétinopathie

La rétinopathie est une complication fréquente qui touche plus de 50% des diabétiques après 15 ans d'évolution du diabète. Fortement liée à l'hyperglycémie et la durée du diabète, elle se traduit par diverses lésions observables lors d'un examen du fond d'œil : micro-anévrismes rétiniens, hémorragies rétiniennes punctiformes, exsudats et œdèmes rétiniens, et œdème maculaire. Elle est responsable, à terme, de cécité (**Guérin, 2014**). L'atteinte de la rétine doit être un souci constant même si les formes sévères sont moins fréquentes que dans le type 1, (2% de rétinopathie proliférante après 15 ans contre 30 à 50% dans le type 2 (**Guérin, 2014**).

II.1.3.2.2 Macro-angiopathie diabétique

L'athérosclérose est devenue la première cause de décès des diabétiques, il s'agit de complications macro vasculaires ; une atteinte des artères de calibre supérieur à 200µm. Le diabète est associé à une athérosclérose apparaissant généralement de manière précoce. La macro angiopathie s'aggrave quand le diabète est associé à une hypertension artérielle et une dyslipidémie. Elle concerne le cœur (infarctus du myocarde), le cerveau (AVC ischémique qui est 2 à 5 fois plus fréquents que dans la population non diabétique) et les membres inférieurs avec l'artérite (**Chevenne., 2004**). La pathogenèse des macro-complications met en

CHAPITRE II : Diabète

jeu trois facteurs principaux : des anomalies lipidiques (en particulier des modifications quantitatives et qualitatives des lipoprotéines), des anomalies de l'hémostase (hyperactivité plaquettaire et état de pro coagulant) et des modifications pariétales (épaississement et perte de compliance de la paroi vasculaire) (Geoffroy., 2005).

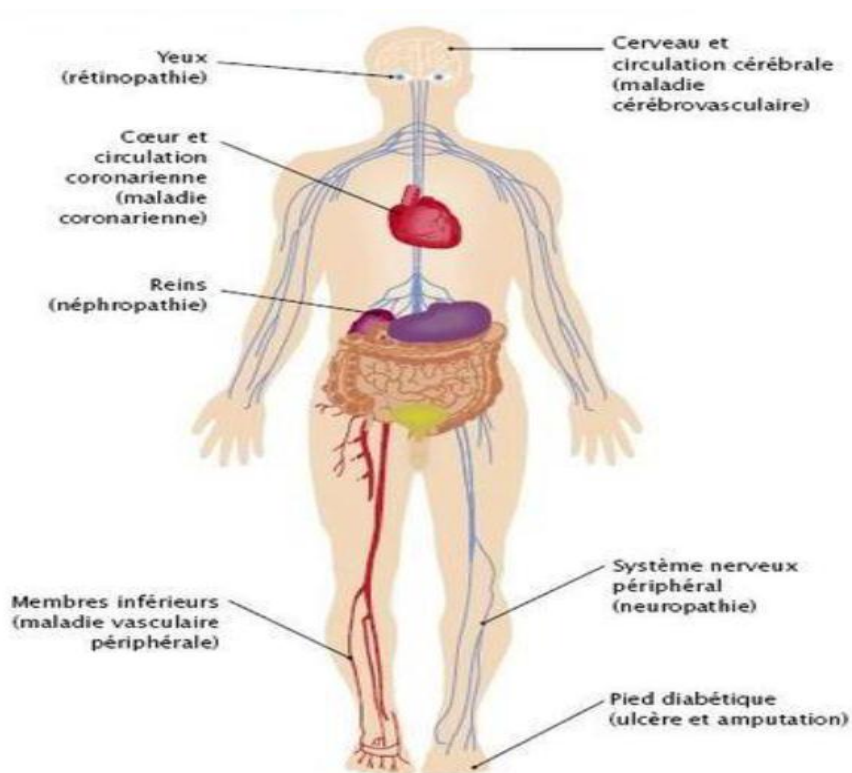


Figure 13 : Les principales complications du diabète (Nam et al , 2013).

II.1.4 PATHOLOGIE ASSOCIE AU DIABETE

II.1.4.1 Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est donc cette augmentation de la pression du sang dans les artères par rapport à une valeur dite « Normale » établie par nombreux comités scientifiques à travers le monde (Vallée, 2019). Le diabète est souvent associé à l'hypertension (HTA) : près de 75 % des diabétiques de type 2 sont hypertendus, et 15 % des hypertendus sont diabétiques. L'HTA est un facteur de risque 3 fois plus fréquent chez les patients diabétiques de type 2 que chez les patients non diabétiques. La présence d'une HTA chez un diabétique augmente le risque de survenue d'athérosclérose et de maladies cardiovasculaires, avec un risque 2 fois plus élevé de mortalité et d'AVC, et 3 fois plus élevé de maladie coronarienne par rapport aux diabétiques non hypertendus. La présence d'une HTA accélère la progression de la rétinopathie, de la néphropathie et de la neuropathie diabétique (Krzyszinski, 2005).

CHAPITRE II : Diabète

II.1.4.2 Dyslipidémie du diabète

La dyslipidémie se définit comme étant une anomalie du taux des lipides dans le sang (**Doumbia ,2018**). C'est une pathologie primaire ou secondaire correspondant à une modification qualitative ou quantitative d'un ou plusieurs lipide(s) sérique(s). A part quelques exceptions, les lipides sont le plus souvent accrochés à des protéines et donnent dans ce cas des lipoprotéines (CM, VLDL, IDL, LDL, HDL, Lp (a) (**Brun et al ,1995**). Contrairement au diabète type 1 qui est modérément bien contrôlé et au cours duquel ne sont rencontrées que les anomalies qualitatives, on reconnaît le diabète type 2 qui fait observer des anomalies quantitatives et qualitatives des lipoprotéines [41]. Par rapport à l'insuline qui joue un rôle essentiel sur plusieurs enzymes-clés du métabolisme des lipoprotéines. Ainsi la carence en insuline (diabète type 1) ou l'insulino-résistance (diabète type 2) causent le désordre lipidique (**Brun et al ,1995**).

II.1.4.2.1 Anomalies quantitatives des lipoprotéines plasmatiques

Chez le diabétique insulino-dépendant bien contrôlé, le cholestérol total et les triglycérides sont généralement normaux, ou à la limite supérieure de la normale. Le HDL-cholestérol est normal ou légèrement augmenté (**Brun et al ,1995**). Les diabétiques insulino-dépendants déséquilibrés peuvent avoir des taux de cholestérol et de triglycérides augmentés. Le diabétique non insulino-dépendant a le plus souvent des triglycérides augmentés et un HDL-cholestérol bas, notamment la fraction HDL2, le LDL-cholestérol est normal ou légèrement augmenté (**Brun et al ,1995**). Des anomalies similaires sont observées chez les intolérants au glucose et parfois chez les obèses, mais les obèses diabétiques ont des anomalies lipidiques beaucoup plus nettes que les obèses non diabétiques. Les taux élevés de triglycérides sont corrélés au taux bas de HDL-cholestérol, au degré d'obésité centrale ou abdominale et à la glycémie. L'amaigrissement permet une diminution nette des taux de triglycérides. Il ne semble pas y avoir de différence importante des taux de Lp (a) entre les diabétiques et les sujets non diabétiques (**Brun et al ,1995**).

II.1.4.2.2 Anomalies qualitatives de composition et de distribution des lipoprotéines plasmatiques

Les diabétiques mal équilibrés, en particulier les diabétiques non insulino-dépendants, ont une augmentation des VLDL de grande taille, riches en triglycérides, une augmentation des lipoprotéines de densité intermédiaire, une modification de la composition des LDL qui sont

CHAPITRE II : Diabète

denses et de petite taille. Les études expérimentales ont montré par ailleurs que les lipoprotéines sont modifiées par des phénomènes de glycation, d'oxydation, de formation de produits avancés de glycosylation et par des phénomènes d'agrégation. Les LDL oxydées et glyquées ont in vitro une clairance réduite de 10 à 25 %, leur épuration par les macrophages est responsable de la formation de cellules spumeuses qui initient le processus d'athérogènes **(Brun et al ,1995)**.

Les anomalies lipidiques du diabète non insulino-dépendant semblent faire partie intégrante d'un syndrome d'insulinorésistance. Les mêmes anomalies sont retrouvées chez les sujets insulinorésistants non encore diabétiques. Ces sujets ont un excès de graisse intra-abdominal, une augmentation de leur production de VLDL par augmentation du flux des acides gras libres et du glucose, leur activité lipoprotéine-lipase et hépatique-lipase est diminuée, leurs triglycérides sont élevés, leur HDL est bas par augmentation de la clairance et par augmentation du transfert de cholestérol ester sur les particules riches en triglycérides. Leur LDL sont petites et denses **(Brun et al ,1995)**.

II.1.4.3 Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale caractérise un état pathologique durant lequel les reins ne peuvent plus assurer leur travail de filtration sanguine **(Jungers, 2011)**. Cela s'accompagne de déséquilibres en eau et en minéraux dans l'organisme, pouvant mener à une situation mortelle. L'insuffisance rénale peut être aiguë (temporaire et réversible) ou chronique **(Lacour, 2013)**.

Le diabète est la première cause d'insuffisance rénale terminale, il peut endommager les vaisseaux sanguins dans les reins. Le premier signe de problème rénal est la présence d'albumine ; un type de protéine dans l'urine. Une analyse d'urine sensible à une très faible quantité d'albumine ; micro albuminurie, permet de détecter des dommages aux reins à un stade précoce chez les diabétiques. Plus tard, la fonction rénale peut diminuer. La fonction rénale est vérifiée par l'estimation de débit de filtration glomérulaire d'après les résultats de dosage de créatinine dans le sang. Lorsque les reins sont endommagés, ils ne peuvent pas bien nettoyer le sang et les déchets s'accumulent dans le sang. Le corps fait plus de rétention d'eau et de sel que nécessaire, ce qui peut provoquer une prise de poids et le gonflement des chevilles **(Fonfrède, 2013)**.

CHAPITRE II : Diabète

II.1.4.4 Cardiopathie

Toute maladie du cœur, quelle qu'en soit l'origine. Les cardiopathies se divisent en deux grands groupes (**Marie.2004**) :

a. Cardiopathies congénitales

Il s'agit de malformations du cœur, présentes à la naissance et résultant d'un défaut de développement survenu pendant la vie embryonnaire (**Marie.2004**).

b. Cardiopathies acquises

Il s'agit de différentes anomalies cardiaques apparaissant au cours de la vie. Trois quarts des diabétiques décèdent de complications cardiaques, c'est donc une population à très haut risque cardiovasculaire. L'évaluation de ce risque peut a priori être affinée en considérant la néphropathie, l'équilibre glycémique, la durée du diabète, la rétinopathie mais aussi, pour les complications cardiovasculaires, la neuropathie autonome cardiaque et l'ischémie myocardique silencieuse (**Marie.2004**).

II.1.4.5 Anémie

L'anémie est un état pathologique dans lequel le nombre des hématies est insuffisant pour répondre aux besoins physiologiques de l'organisme, altérant ainsi la capacité de transport d'oxygène(**Vert.2019**). Elle se définit classiquement selon les critères de l'OMS de 1968 par une concentration d'hémoglobine inférieure (**Vert.2019**) :

- à 12 g/dL chez la femme,
- à 13 g/dL chez l'homme,
- à 11 g/dL chez la femme enceinte,
- à 11 g/dL chez l'enfant de 6 à 59 mois, à 11,5 g/dL chez l'enfant de 5 à 11 ans, à
- 12 g/dL chez l'enfant de 12 à 14 ans.

La metformine est l'antidiabétique oral de première ligne le plus largement utilisé dans le traitement du diabète type2. L'administration de metformine s'accompagne d'une diminution du taux de vitamine B12, et induisant le patient à des risques de déficit en cette vitamine suite à son utilisation prolongée, avec des conséquences potentielles telles l'anémie, la neuropathie, et la démence (**Coll et al, 2020**) ; (**Vanita, 2020**).

CHAPITRE II : Diabète

II.1.4.6 Stéatose hépatique

La stéatose hépatique qui correspond à une accumulation excessive de lipides dans le parenchyme hépatique est une entité très fréquente chez les diabétiques de type 2 avec une prévalence d'environ 60 à 75 % selon les études. Elle se traduit sur le plan anatomo-pathologique par une accumulation lipidique macro vacuolaire avec de larges vacuoles intracytoplasmiques, refoulant le noyau en périphérie (**Bonnet, 2019**).

La prévalence de la stéatose est plus importante chez le patient diabétique de type 2 que chez le diabétique de type 1 ou dans la population non diabétique. En effet, l'insulinorésistance (périphérique mais aussi hépatique), qui constitue une entité très fréquente dans le diabète de type 2, est un élément physiopathologique clé du développement de la stéatose hépatique (**Bonnet, 2019**).

La stéatose hépatique peut aussi précéder la survenue d'un diabète de type 2 et être considérée comme un marqueur de risque de diabète, indépendamment des facteurs traditionnels comme l'indice de masse corporelle, le tour de taille, l'âge, etc. De plus, l'aggravation de la stéatose au cours du temps s'accompagne d'une augmentation du risque de diabète de type 2, ce qui suggère l'implication directe de l'accumulation intra-hépatique de graisses dans l'aggravation de l'insulinorésistance et le développement de l'hyperglycémie, avec une augmentation de la néoglucogenèse, une diminution de la synthèse de glycogène et des altérations de la signalisation moléculaire de l'insuline (**Bonnet, 2019**).

II.1.5 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

L'objectif principal du traitement du diabète est de maintenir le taux sanguin de sucre dans les valeurs normales et prévenir l'apparition de complications du diabète (œil, rein, pied, systèmes nerveux et cardio-vasculaire), de maintenir l'HbA1c à moins de 7,5 % (glycémie considérée comme bien équilibrée, à moduler par le spécialiste selon les patients et les situations particulières) en prenant en compte le risque hypoglycémique.

II.1.5.1 Suivi médicamenteux

II.1.5.1.1 Insulinothérapie

Le traitement à l'insuline est indiqué dans tous les cas de diabète de type 1, en cas de grossesse (dans toutes les formes de diabète) ; dans le diabète de type 2 mais dans les circonstances suivantes : décompensation hyperosmolaires , affection intercurrente,

CHAPITRE II : Diabète

médicament diabéto-gène, contre-indication au traitement oral, échec du traitement oral chez les malades non obèses. On distingue deux grands types d'insulines selon leur durée d'action (**Delpech, 2015**) :

- Les analogues rapides (produits dès 1997) : ils agissent plus rapidement que l'insuline humaine mais ils ont aussi une durée d'action plus courte. Ils sont généralement administrés avant les repas en vue d'éviter un pic hyperglycémique. par exemple citer l'Humalog® (Lispro) ou la NovoRapid® (Aspart) (**Delpech, 2015**).
- Les analogues intermédiaires ou lents (mis au point en 2003) : ils vont agir moins rapidement mais auront une durée d'action régulière et prolongée dans le temps, qui peut aller jusqu'à 24h. On appelle couramment « basales » ces insulines qui s'injectent 1 à 2 fois par jour afin de stabiliser la glycémie tout au long de la journée. Parmi les intermédiaires il existe l'Umuline NPH® ou l'Insulatard®, tandis que, pour les lentes, on connaît la Lantus® (Glargine), l'Apidra® (Glulisine) et le Levemir® (Detemir). (**Delpech Romain, 2015**)

D'autre part, Les insulines pré mixées associent soit une insuline rapide et une insuline intermédiaire, soit un analogue rapide et un analogue rapide protaminé qui peut être nécessaires dans certains cas. Ces insulines peuvent être utilisées selon les besoins en une, deux ou trois injections quotidiennes (**Monnier et al , 2014**).

II.1.5.1.2 Antidiabétiques oraux

Ils constituent la première ligne thérapeutique dans le diabète de type 2 en cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques. Il existe différentes classes d'antidiabétiques oraux. Cinq d'entre elles sont envisagées ici : les Biguanides, les Glitazones, les Sulfamides, les Glinides et les Inhibiteurs des α -glucosidases. Les deux premiers diminuent l'insulinorésistance ; alors que les trois derniers stimulent l'insulinosécrétion (**Klein, 2009**). Le traitement de diabète de type 2 doit toujours commencer en monothérapie. Mais si la maladie est insuffisamment contrôlée en monothérapie, il faut passer à la bithérapie puis à la trithérapie. Et quand l'hyperglycémie n'est plus maîtrisée par un traitement oral maximal ou quand il est contre indiqué, il faut passer à l'insuline (**Batina, 2018**).

a. Insulinosécréteurs

- *Les sulfamides hypoglycémiantes* , Ils stimulent la sécrétion d'insuline après les repas et dans l'intervalle des repas en se fixant sur des récepteurs spécifiques des cellules bêta

CHAPITRE II : Diabète

du pancréas, par un processus analogue à celui de la stimulation par le glucose. Exemple : glibenclamide, gliclazide, glimépiride) (Camara, 2014).

- *Les glinides* : le répaglinide, leur mécanisme d'action est également celui de la stimulation de la sécrétion d'insuline, mais contrairement aux sulfamides, ils agissent même s'il n'y a pas d'élévation de la glycémie (Camara, 2014).

b. Insulinosensibilisateurs

Les biguanides : la seule forme commercialisée en France et au Mali est la metformine. Les *glitazones* (roziglitazone et pioglitazone) (Camara, 2014).

c. Autres

Les inhibiteurs *d'alpha glucosidases* (exemple : acarbose (GLUCOR), miglitol). Inhibiteurs de la *DPP.IV* (sitagliptine et vildagliptine). *Agoniste* du GLP-1 (Pramlintide) (Camara, 2014).

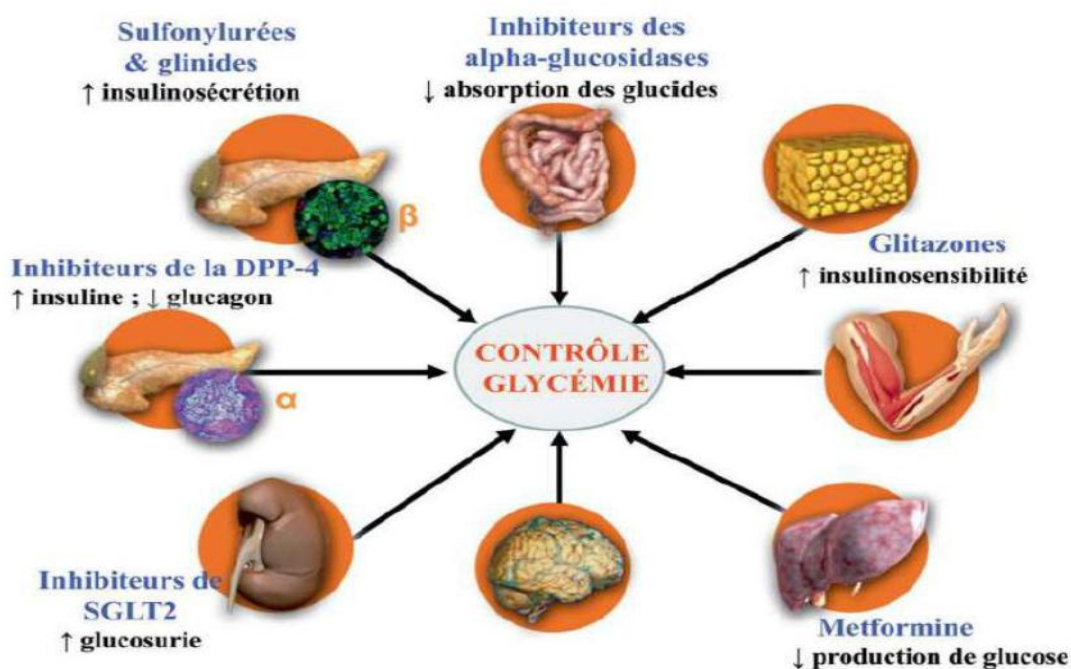


Figure 14 : Illustration des sites et des mécanismes d'action principaux des différentes classes d'antidiabétiques oraux (Scheen, 2015).

CHAPITRE II : Diabète

II.1.5.2 Suivi biologique :

- HbA1c suivi systématique (4 fois par an).
- Glycémie veineuse à jeun (contrôle de l'auto surveillance glycémique, chez les patients en auto surveillance glycémique, une fois par an).
- Bilan lipidique (CT, HDL-C, TG, calcul du LDL-C) une fois par an.
- Micro albuminurie, une fois par an.
- Créatininémie à jeun, une fois par an.
- Calcul de la clairance de la créatinine (formule de Cockcroft), une fois par an.
- Auto surveillance urinaire : La recherche de corps cétoniques dans les urines est essentielle dans les situations suivantes : (Au cours d'un stress, Au cours d'une infection intercurrente ; Si glycémie $> 2,5$ g/l ; En cas de grossesse ; En présence de symptômes évoquant une acidocétose diabétique (Nausées, vomissements, douleurs abdominales) .La présence de corps cétoniques et d'une glycosurie abondante témoigne d'une cétose ou cétoacidose qui nécessite une prise en charge médicale urgente(**Slama,2000**).

II.1.5.3 Suivi Diététique

La prise en charge diététique reste incontournable dans le traitement du diabète, quel que soit son type. Les objectifs de la diététique du sujet diabétique ont considérablement évolué depuis 50 ans. Ils visent actuellement à assurer un apport nutritionnel équilibré et adapté aux conditions physiologiques, à limiter les fluctuations glycémiques tant en ce qui concerne les périodes d'hyperglycémies (qui conduisent à l'installation des complications dégénératives) que les épisodes d'hypoglycémies (néfastes pour le système nerveux central en particulier), à participer au contrôle des facteurs de risque vasculaire (surpoids, HTA, lipoprotéines plasmatiques) et à la prévention des complications micro vasculaires, en particulier rénales(**Schlienger,2017**).

II.1.5.4 Activité physique

L'activité physique joue un rôle primordial pour favoriser la santé et prévenir les maladies. Elle participe au contrôle de la glycémie chez le diabétique de type 2, aussi elle améliore la dyslipidémie en augmentant les HDL et en diminuant les triglycérides. L'activité physique consiste en des modifications réalistes du mode de vie quotidien et autant que possible repose sur trois fois 45 minutes par semaine d'activité plus intensive adaptée au profil du patient.

CHAPITRE II : Diabète

Elle entretient l'appareil ostéo-articulaire et permet le maintien d'une masse musculaire satisfaisante, et contribue à l'hygiène de vie générale. L'exercice physique doit être régulier, adapté, prescrit après une évaluation cardiovasculaire et Représenter une certaine détente pour le patient (**Marouan, 2011**).

II.1.5.5 Phytothérapie

Malgré la présence de médicaments antidiabétiques connus sur le marché pharmaceutique, les remèdes à base de plantes médicinales sont utilisés avec succès pour traiter cette maladie (**Kooti et al, 2016**). De nombreux traitements traditionnels contre le diabète sont utilisés dans le monde entier. Les médicaments à base de plantes et les formulations à base de plantes sont souvent considérés comme moins toxiques et ont moins d'effets secondaires (**Annapurna et al, 2001**), et pendant des millénaires, les plantes médicinales ont été une source précieuse d'agents thérapeutiques, et beaucoup de médicaments d'aujourd'hui sont des produits naturels à base des plantes ou de leurs dérivés (**Atanasov et al, 2015**).

II.1.5.6 Prise en charge psychologique

Le diabète est une maladie chronique qui impose des contraintes tout au long de la vie, au patient comme à ses proches. Pour un meilleur suivi du traitement et un meilleur contrôle de la glycémie à long terme, il est essentiel qu'un soutien psychologique soit assuré lorsque le besoin s'en fait sentir. Pouvoir parler de ses difficultés ou de son sentiment de ras-le-bol contribue à réduire le stress (qui semble avoir des effets négatifs sur le contrôle de la glycémie) (**Blicklé, 2013**).

Chapitre III

paramètres

Hématologiques

& Biochimiques

Chapitre III : Paramètres Hématologiques & Biochimiques

III.1 PARAMETRES HEMATOLOGIQUES

III.1.1 Hémogramme ou numération formule sanguine (NFS)

Classiquement dénommé "Numération Formule Sanguine". L'hémogramme est le premier examen biologique utilisé pour dépister, explorer et suivre la plupart des hémopathies. Il s'agit donc d'un diagramme sanguin qui analyse le nombre, la proportion, la morphologie et les variations des éléments figurés du sang. Ses indications sont très nombreuses et dépassent largement le cadre des pathologies hématologiques. Il est réalisé à partir d'un échantillon de sang prélevé par ponction veineuse et recueilli dans un tube contenant un anticoagulant sec de type EDTA (**Ardouni S, 2013**).

On peut pratiquer un prélèvement par micro méthode au talon chez le nouveau-né, au bout du doigt chez les patients dont il convient de protéger le capital veineux (chimiothérapie, insuffisance rénale...).

L'hémogramme est un examen automatisé. Il a pour but d'apporter des informations quantitatives sur les cellules sanguines mais également des informations qualitatives. Il comprend :

- examen quantitatif on entend :
 - Numération des éléments figurés du sang: érythrocytes (globules rouges ou hématies), leucocytes (globules blancs) et thrombocytes (plaquettes) (**Ardouni S, 2013**).
 - Détermination de la formule leucocytaire, c'est-à-dire la répartition des leucocytes en sous-population.
 - Détermination de l'hématocrite (pourcentage relatif du volume des cellules circulant dans le sang par rapport au volume total du sang) et le dosage de l'hémoglobine.
 - L'examen qualitatif consiste en une étude morphologique des cellules sanguines.
 - Enfin le calcul des indices érythrocytaires nécessite la connaissance de l'hématocrite et de l'hémoglobine afin de déterminer les trois paramètres suivants : le volume globulaire moyen, la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine et la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (**Bouffard, A. 2020**).

Les valeurs normales de l'hémogramme varient en fonction de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique (tableau 1).

Chapitre III : Paramètres Hématologiques & Biochimiques

	Nouveau-né	Femme	Homme	Enfant <10 ans
Hématies (million/mm ³)	4,5 - 5,9	4 - 5,4	5,5 - 6	3,3 - 4
Hématocrite (%)	40 - 54	37 - 47	50 - 54	32 - 40
Hémoglobine (g/dl)	13 - 18	12 - 16	13 - 17	10 - 13
GB (/mm ³)	4000 - 10000	4000 - 10000	4000 - 10000	5000 - 11000
PNN (/mm ³)	2000 - 7500	2000 - 7500	2000 - 7500	2000 - 7500
PNE (/mm ³)	30 - 500	30 - 500	30 - 500	30 - 500
PNB (/mm ³)	10 - 100	10 - 100	10 - 100	10 - 100
Lymphocytes (/mm ³)	1500 - 8000	1500 - 4500	1500 - 4500	1500 - 8000
Monocytes (/mm ³)	200 - 800	200 - 800	200 - 800	200 - 800
Plaquettes (/mm ³)	150000 - 400000	150000 - 400000	150000 - 400000	150000 - 400000

Tableau 1: Valeurs normales de la numération en fonction de l'âge et du sexe (Rahali, 2018).

III.1.2 Principe de mesure des automates

Les compteurs d'hématologie ou automates d'hématologie sont des appareils plus ou moins complexes utilisés pour la réalisation d'une formule sanguine complète (quantitative et qualitative) (Branger et al ,2014) (Ardouni, 2013).

Il comprend la détermination des nombres absolus des globules rouges, des plaquettes; le dosage de l'hémoglobine; la mesure de l'hématocrite; le calcul des constantes érythrocytaires: VGM, teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) et concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH); pour certains, la numération des réticulocytes (Branger et al ,2014) (Ardouni, 2013).

Et il permet l'établissement pour les globules blancs de la formule leucocytaire donnant les pourcentages des différents types des leucocytes: PNN, PNE, polynucléaires basophiles, lymphocytes et les monocytes (Branger et al ,2014) (Ardouni, 2013).

Chapitre III : Paramètres Hématologiques & Biochimiques

III.2 PARAMETRES BIOCHIMIQUES

III.2.1 Glycémie

III.2.1.1 Intérêt clinique

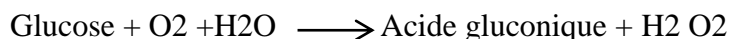
La concentration en glucose sanguin est maintenue à l'intérieur de limites relativement étroites dans différentes situations (absorption de nourriture, jeûne ou exercice intense) par des hormones régulatrices comme l'insuline, le glucagon ou l'épinéphrine. Le dosage du glucose est un des tests les plus fréquemment réalisés au laboratoire d'analyses médicales, conjointement avec d'autres tests de tolérance (épreuve d'hyperglycémie provoquée, glycémie post-prandiale...). Le désordre du métabolisme des carbohydrates sanguins le plus couramment rencontré est l'hyperglycémie due au diabète mellitus. (**Burtis C A et al ., 1999**) Une hyperglycémie supérieure à 3,0 g/L (16,5 mmol/L) peut conduire à une céto-acidose et un coma hyperosmolaire. Toute hypoglycémie durable, inférieure à 0,30 g/L (1,7 mmol/L), est susceptible d'entraîner des lésions encéphaliques graves et irréversibles. (**Bernard S, 1989**).

III.2.1.2 Principe

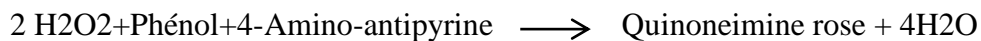
Méthode de Trinder. Le glucose est oxydé par la GOD en acide gluconique et H₂O₂ qui réagit en présence de POD avec le chloro-4- phénol et le PAP pour former une quinonéimine rouge. L'absorbance du complexe coloré, proportionnelle à la concentration en glucose dans le spécimen est mesurée à 500 nm. (**Farrance I., 1987**).

Détermination enzymatique du glucose selon les réactions suivantes : (**Trinder P, 1969**)

Glucose oxydase



Peroxydase



Chapitre III : Paramètres Hématologiques & Biochimiques

III.2.1.3 Réactifs (selon la fiche technique Biomaghreb)

Réactif 1	Tampon Tris pH= 7	100 mmol/l
Solution tampon	Phénol	0,3 mmol/l
Réactif 2	Glucose oxydase	10 000 U/l
Enzymes	Péroxydase	1000 U/l
	Amino 4 -Antipyrine	2,6 mmol/l
Réactif 3	Glucose	100 mg/dl
Standard		1g/l
		5,56 mmol/l

III.2.1.4 Intervalles de référence (Tietz ,2006)

Dans le sérum ou le plasma :	g/L	[mmol/L]
Nouveau-né, 1 jour	0,40-0,60	[2,2-3,3]
Nouveau-né > 1 jour	0,50-0,80	[2,8-4,4]
Enfant	0,60-1,00	[3,3-5,6]
Adulte	0,74-1,06	[4,1-5,9]
60-90 ans	0,82-1,15	[4,6-6,4]
> 90 ans	0,75-1,21	[4,2-6,7]

III.2.2 Cholestérol total

III.2.2.1 Intérêt clinique

L'hypercholestérolémie peut être rencontrée dans le cas de déséquilibre alimentaire, d'une atteinte hépatique ou thyroïdienne, d'un diabète, d'un syndrome néphrétique, d'une pancréatite, d'un myélome ou d'une hypercholestérolémie familiale. L'hypercholestérolémie peut être isolée ou associées à une hypertriglycéridémie (hyperlipémie). Un taux abaissé en cholestérol peut être un signe de carences ou malnutrition, cancer, hyperthyroïdie (Fasce C.F.1982).

Chapitre III : Paramètres Hématologiques & Biochimiques

III.2.2.2 Principe

Ce test quantitatif permet de déterminer la quantité de cholestérol total dans le sérum ou le plasma humain. Le cholestérol est mesuré après hydrolyse enzymatique puis oxydation. L'indicateur quinoneimine est formé à partir du peroxyde d'hydrogène et de l' amino 4 antipyrine en présence de phénol et de peroxydase (**Fasce C.F.1982**).

Détermination enzymatique selon les réactions suivantes :

Cholestérol estérase

Esters de cholestérol + H₂O —————> Cholestérol+Acides gras

Cholestérol oxydase

Cholestérol + O₂ —————>Cholestène- 4-one - 3 + H₂O₂

Péroxydase

H₂O₂ + Phénol + Amino- 4 – antipyrine ———> Quinoneimine rose

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

III.2.2.3 Réactifs (selon la fiche technique Biomaghreb)

Réactif 1 Solution tampon	Pipes pH 6.9	90 mmol/l
	Phenol	26 mmol/l
Réactif 2	Cholesterol oxydase	300 U/l
	Peroxydase	1250 U/l
	Cholesterol esterase	300 U/l
	Amino-4-antipyrine	0.4 mmol/l
Réactif 3 Standard		200 mg/dl
		2 g/l
		5.17 mmol/l

III.2.2.4 Intervalles de référence (Tietz , 2006)

Sérum ou plasma	g/L	[mmol/L]
Valeur recommandée	< 2	[< 5,18]
Risque modéré	2,00-2,39	[5,18-6,19]
Risque élevé	> 2,4	[> 6,22]

Chapitre III : Paramètres Hématologiques & Biochimiques

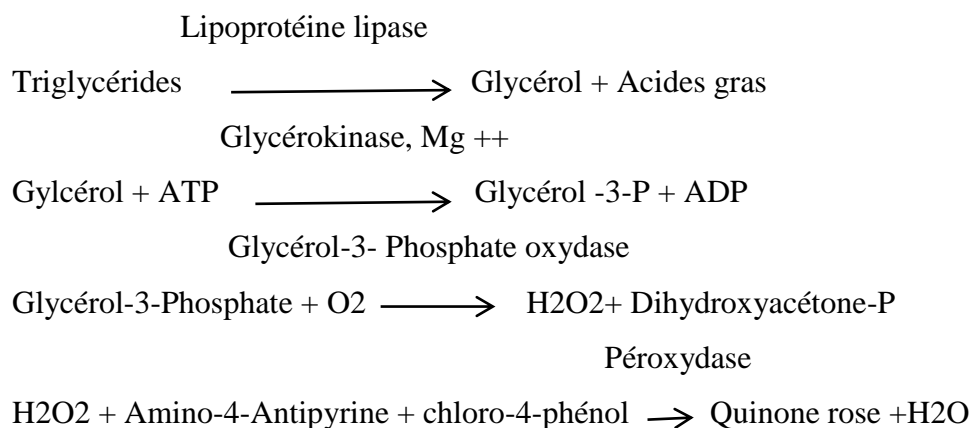
III.2.3 Triglycérides

III.2.3.1 Intérêt clinique

La mesure de la concentration en triglycérides sanguins est importante dans le diagnostic et le suivi des hyperlipidémies. Son augmentation peut être d'origine génétique ou secondaire à d'autres désordres métaboliques tels que : le diabète mellitus, les hyper et hypothyroïdies, les maladies hépatiques, les pancréatites aiguës et chroniques, les néphroses. Une élévation des triglycérides est aussi un facteur de risque athérogène. Elle est responsable de l'opalescence, voire la lactescence du sérum. Des traitements aux corticoïdes et aux oestroprogestatifs peuvent également induire une augmentation de la triglycéridémie (Ashwood et al ,1999).

III.2.3.2 Principe

Les triglycérides sont déterminés selon les réactions suivantes (Fossati P, 1982) :



III.2.3.3 Réactifs (selon la fiche technique Biomaghreb)

Réactif 1	Tampon pipes pH 7,2	50 mmol/l
Solution tampon Chloro-4-phénol		2 mmol/l
Réactif 2	Lipoproteine lipase	150000 U/l
Enzymes	Glycérokinase	800 U/l
	Glycérol 3-P-Oxydase	4000 U/l
	Péroxydase	440 U/l
	Amino-4-antipyrine	0,7 mmol/l
	ATP	0,3 mmol/l
Réactif 3	Standard glycérol	200 mg/dl
Standard	(en trioléine)	2 g/l 2,28 mmol/l

Chapitre III : Paramètres Hématologiques & Biochimiques

III.2.3.4 Intervalles de référence (tietz n.w, 1999)

Triglycérides	g/L	[mmol/L]
Valeur recommandée	0,35-1,60	[0,40-1,82]

III.2.4 Cholestérol-HDL

III.2.4.1 Intérêt clinique

On considère que le rôle majeur des lipoprotéines de haute densité (HDL) est le transfert du cholestérol depuis les tissus périphériques vers le foie. Les HDL exercent un effet protecteur vis à vis de l'athérosclérose en général et en particulier de l'athérosclérose coronarienne. La diminution du taux de Cholestérol-HDL est donc un indicateur de risque athérogène. L'augmentation du rapport Cholestérol Total/Cholestérol-HDL, est significative d'une augmentation du risque athérogène (**Badimon L et al, 1999**).

III.2.4.2 Principe

Méthodologie « détergent sélectif et accélérateur » Méthode directe, sans pré-traitement du spécimen. Au cours de la première phase, les particules LDL, VLDL, et Chylomicrons libèrent du Cholestérol libre qui, soumis à une réaction enzymatique, produit du peroxyde d'hydrogène, lequel est dégradé sous l'effet de la réaction avec la POD et le DSBmT. Aucun dérivé coloré n'est formé. Au cours de la seconde phase, un détergent spécifique solubilise le cholestérol-HDL. Sous l'action combinée de la CO et CE, le couple POD + 4-AAP développe une réaction colorée proportionnelle à la concentration en cholestérol-HDL. La lecture s'effectue à 600 nm (**Warnick, G et al, 1995**).

III.2.4.3 Réactifs (selon la fiche technique Biomaghreb)

Réactif	Acide phosphotungstique	13,9 mmol/l
précipitant	MgCl ₂ 6H ₂ O	490mmol/l
	pH 6,2	

Chapitre III : Paramètres Hématologiques & Biochimiques

III.2.4.4 Intervalles de référence (Warnick, G et al ,1995)

Cholestérol-HDL	g/L	[mmol/L]
Taux faible (facteur de risque)	< 0,40	< 1,0
Taux élevé (facteur protecteur)	> 0,60	> 1,5

III.2.5 Cholestérol-LDL

III.2.5.1 Intérêt clinique

Les lipoprotéines de faible densité (LDL), sont synthétisées dans le foie sous l'action de différentes enzymes lipolytiques sur les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) riches en triglycérides. De nombreuses études cliniques et épidémiologiques ont montré qu'une augmentation du Cholestérol-LDL sérique peut être significative d'une augmentation du risque d'athérosclérose et de maladies des artères coronaires. D'autres études ont montré qu'une diminution du Cholestérol-LDL sérique peut être corrélée avec une régression des lésions athérosclérotiques (Gotto A.M, 1988) .

III.2.5.2 Principe

Méthode directe avec détergents sélectifs, sans pré-traitement du spécimen. Au cours de la *première phase*, seules les lipoprotéines non-LDL sont solubilisées par le détergent 1. Le cholestérol ainsi généré, soumis à l'action de la cholestérol Oxydase (CO) et de la cholestérol Estérase (CE), produit un composé incolore. Au cours de la *seconde phase*, le détergent 2 solubilise le cholestérol- LDL. Le couple chromogénique développe une réaction colorée proportionnelle à la concentration en cholestérol-LDL. La lecture s'effectue à 546 nm (520-580) (Gotto A.M, 1988).

Chapitre III : Paramètres Hématologiques & Biochimiques

III.2.5.3 Réactifs (selon la fiche technique Biomaghreb)

R1 GOOD	pH 7.0 (20°C)	50 mmol/L
Enzymes	Cholesterol esterase (CHE)	380U/L
	Cholesterol oxydase (CHOD)	380 U/L
	Catalase	400 U/mL
	N- (2-hydroxy-3sulfopropyl)-3,5-dimethoxyaniline (TODS)	0.45 mmol/L
R2	GOOD PH 7.0	50 mmol/L
Enzymes	4- Aminoantipyrine (4-AA)	1.00 mmol/L
	Peroxydase (POD)	1000 U/L
R3		
Calibrateur HDLc/LDLc sérum Humain lyophilisé		

III.2.5.4 Intervalles de référence (Bachorik P. S. et al, 1995)

Cholestérol-LDL	g/L	[mmol/L]
Valeurs recommandées	< 1,30	[< 3,36]
Risque faible	1,30-1,59	[3,36 – 4,11]
Risque élevé	> 1,60	[> 4,13]

III.2.6 Créatinémie

III.2.6.1 Intérêt clinique

L'interconversion de la phosphocréatine et de la créatine est un trait particulier du métabolisme de la contraction musculaire. La phosphocréatine et la créatine sont partiellement dégradés en créatinine. Ainsi, la quantité de créatinine produite chaque jour est fonction de la masse musculaire (et du poids du corps), de l'âge, du sexe, de l'alimentation ou de l'exercice, et varie peu d'un jour à l'autre (Tietz n.w, 1999).

III.2.6.2 Principe

La créatinine forme en milieu alcalin un complexe coloré avec l'acide picrique. La vitesse de formation de ce complexe est proportionnelle à la concentration de créatinine. Ce dosage permet de mesurer la quantité de créatinine présente dans le sérum et le plasma humain ou les urines(Larsen K, 1972).

Chapitre III : Paramètres Hématologiques & Biochimiques

III.2.6.3 Réactifs (selon la fiche technique Biomaghreb)

Réactif 1	Hydroxyde de sodium	1.6 mol/l
Réactif 2	Acide picrique	17.5 mmol/l
Réactif 3	créatinine	2 mg/dl
Standard		20 mg/l 176,8 µmol/l

III.2.6.4 Intervalles de référence (Tietz n.w, 1999)

Sérum ou plasma	µmol / L	mg / L
Homme	80-115	9 à 13
Femme	53-97	6 à 11

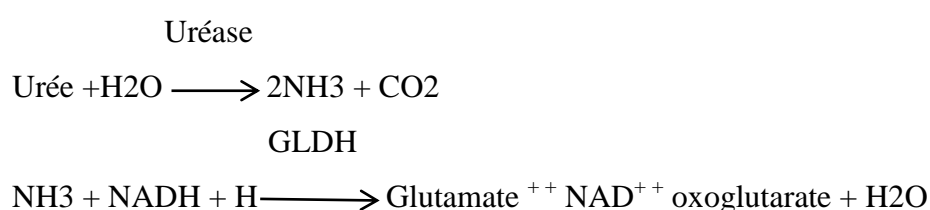
III.2.7 Urémie

III.2.7.1 Intérêt clinique

Plus de 90% de l'urée est éliminée par les reins dans les urines. La mesure de la concentration plasmatique ou sérique en urée est souvent considérée comme un indicateur de la fonction rénale. Cependant certains facteurs non rénaux influencent également la concentration en urée. L'urémie est augmentée, entre autre, dans les cas de catabolisme accéléré des protéines, brûlures, traumatismes, infarctus du myocarde... Le taux d'urée est abaissé au stade terminal de grande insuffisance hépatique et s'accompagne alors d'une augmentation de l'ammoniémie. Le taux d'urée est généralement étudié conjointement au taux de créatinine (ratio urée/créatinine) pour affiner le diagnostic d'une azotémie post-rénale ou pré-rénale (Bernard S ,1989).

III.2.7.2 Principe

Méthode enzymatique basée sur la réaction décrite par Talke et Schubert et optimisée par Tiffany et al qui ont montré que la concentration en urée est proportionnelle à la variation d'absorbance mesurée à 340 nm pendant un temps donné. Le schéma de la réaction est le suivant (Talke H et al, 1965) :



Chapitre III : Paramètres Hématologiques & Biochimiques

III.2.7.3 Réactifs (selon la fiche technique Biomaghreb)

Réactif 1 Tampon	Tampon Tris pH 8,0	80 mmol/l
Réactif 2 Enzymes	Uréase GLDH NADH	> 10 000 U/L 16 000 U/L 0,30 mmol/l
	oxo-2 glutarate	15 mmol/l
Réactif 3 Standard	Standard urée	50 mg/dl 8,325 mmol/l

III.2.7.4 Intervalles de référence ((Tietz n.w, 1999)

Dans le sérum ou le plasma	Urée (g/L)	[mmol/L]
18-60 ans	0,13-0,43	[2,1-7,1]
60-90 ans	0,17-0,49	[2,9-8,2]
> 90 ans	0,21-0,66	[3,6-11,1]

III.3 PARAMETRES BIOCHIMIQUES ENZYMATIQUES

III.3.1: Aspartate aminotransférase (TGO –ASAT)

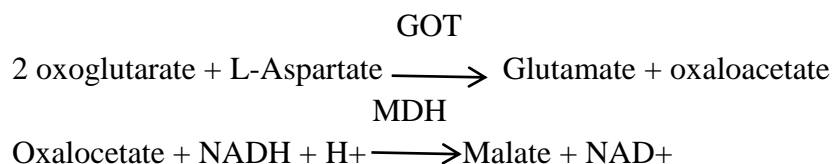
III.3.1.1 Interet clinique

L'ASAT est rependue dans tous les tissus du corps, mais la plus forte activité est mesurée dans le foie, le coeur, les muscles squelettiques et dans les érythrocytes. Dans la peau, les reins et le pancréas, on mesure une activité plus faible. Bien que l'activité de l'ASAT et de l'ALAT dans le sérum soient augmentée dans tous les cas où l'intégrité des cellules hépatiques est atteinte (hépatite virale, nécrose hépatique, cirrhose), une augmentation de l'activité ASAT dans le sérum ou le plasma apparaît après un infarctus du myocarde dans 97% des cas. Une activité ASAT élevée (et occasionnellement ALAT) peut être rencontrée dans des cas de dystrophie musculaire progressive, embolie pulmonaire, pancréatite aigüe (Tietz n.w, 1999).

Chapitre III : Paramètres Hématologiques & Biochimiques

III.3.1.2 Principe

Détermination cinétique de l'activité aspartate aminotransférase. La réaction est initiée par addition de l'échantillon du patient au réactif. Le schéma réactionnel est le suivant (Bergmeyer H, 1976):



Le taux de diminution de la concentration en NADH est directement proportionnel à l'activité aspartate amino transferase dans l'échantillon.

III.3.1.3 Réactifs (selon la fiche technique Biomaghreb)

Réactif 1	Tampon Tris PH 7.8 à 30°C	80 mmol/l
Solution Tampon	L- aspartate	200 mmol/l
Réactif 2	NADH	0.18 mmo/l
Substrat	LDH	800 U/l
	MDH	600 U/l
	Oxoglutarate	12 mmol/l

III.3.1.4 Intervalles de référence (Tietz ,2006)

UI/L	à 30°C	à 37°C
Adulte	8-20	13-31

III.3.2 Alanine AminoTransférase (TGP –ALAT)

III.3.2.1 Intérêt clinique

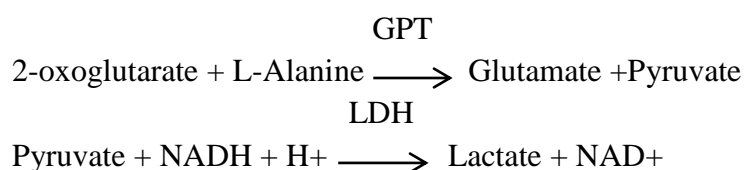
L'ALAT est très largement répandue dans les tissus hépatiques et rénaux, et dans une moindre mesure dans le muscle squelettique et cardiaque. Bien que l'activité ALAT et ASAT augmentent dans le sérum quelque soit l'atteinte des cellules hépatiques, l'ALAT est l'enzyme la plus spécifique. Une augmentation importante de l'activité ALAT dans le sérum ou le plasma est rarement observée dans d'autres conditions qu'une atteinte hépatique (cirrhose, carcinome, hépatite, ictère par obstruction biliaire ou congestion hépatique). De

Chapitre III : Paramètres Hématologiques & Biochimiques

plus l'élévation de l'activité ALAT persiste plus longtemps que celle de l'ASAT. La mesure conjointe de l'activité ALAT et ASAT présente un intérêt pour différencier une hépatite d'autres lésions parenchymateuses (Tietz n.w, 1999).

III.3.2.2 Principe

Détermination cinétique de l'activité Alanine amino transférase. La réaction est initiée par addition de l'échantillon du patient au réactif. Le schéma réactionnel est le suivant (Bergmeyer H, 1978):



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

III.3.2.3 Réactifs (selon la fiche technique Biomaghreb)

Réactif 1	Tampon Tris PH 7.5 à 30°C	100 mmol/l
Solution Tampon Alanine		500 mmol/l
Réactif 2	NADH	0.18 mmo/l
Substrat	LDH	1200 UI
	Oxoglutarate	15 mmol/l

III.3.2.4 Intervalles de référence (Tietz, 2006)

IU/L	à 30°C	à 37°C
Hommes	7-28	10-40
Femmes	5-25	7-35

III.3.3 Hémoglobine glyquée (HbA1c)

III.3.3.1 Intérêt clinique

Le dosage de l'HbA1c est communément utilisé pour le suivi glycémique des patients diabétiques. Les valeurs d'HbA1c fournissent une indication des valeurs de la glycémie au cours des 4-8 dernières semaines. Une élévation du taux d'HbA1c indique un mauvais contrôle glycémique. Les limites de la méthode sont connues : elles sont liées à une durée de

Chapitre III : Paramètres Hématologiques & Biochimiques

vie modifiée des globules rouges, une hémolyse physiologique ou un taux d'hémoglobine total insuffisant qui peut invalider le résultat du dosage (Trivelli L et al ,1971).

III.3.3.2 Principe

L'HbA1c enzyme est un test enzymatique dans lequel des spécimens de sang lysé sont soumis une digestion globale avec la protéase de Bacillus sp. Ce processus libère des acides aminés comprenant des valines glyquées issues des chaînes bêta de l'hémoglobine. Les valines glyquées servent ensuite de substrats pour une enzyme, la fructosyl valine oxydase (FVO) recombinante spécifique, produite par E. coli. Cette enzyme scinde spécifiquement les parties N-terminales de valines et produit du peroxyde d'hydrogène. Celui-ci est ensuite mesuré par une réaction catalysée par la peroxydase (POD) de raifort et un chromogène approprié. La mesure est ainsi directe (il n'est pas nécessaire de mesurer séparément l'Hémoglobine totale). La concentration de l'HbA1c est exprimée directement en % HbA1c par utilisation d'une courbe d'étalonnage approprié utilisant 2 calibrants avec des taux différents d'HbA1c %.(Gonen B, 1978).

III.3.3.3 Réactifs (fiche technique bio labo)

Réactif 1	HbA1c Enzyme Kit de calibration
Réactif 2	HbA1c Kit de contrôle

III.3.3.4 Intervalles de référence (Trivelli L, 1971)

	HbA1c (mmol/mol Hb)
Non-diabétique	42
Contrôle de glycémie de patients diabétiques	53

III.4 MICROALBUMINURIE

III.4.1 Intérêt clinique

La néphropathie diabétique, s'accompagne de dommages irréversibles du rein et d'une protéinurie persistante, elle est la cause majeure de décès des patients insulino-dépendants atteint de Diabète Mellitus. Un des signes précurseurs de la néphropathie diabétique est une légère sécrétion d'albumine dans les urines, par exemple. C'est pourquoi, la détection précoce de microalbumine est importante pour mettre en évidence les dommages rénaux (glomérulaires) avant qu'ils ne soient irréversibles (Tietz n.w, 1999).

Chapitre III : Paramètres Hématologiques & Biochimiques

III.4.2 Principe

Mesure photométrique du trouble amené par la réaction antigène anticorps en méthode point final à 340 nm (Tietz n.w, 1999).

III.4.3 Réactifs (fiche technique bio labo)

Réactif 1 (tampon) Solution NaCl Accélérateur Azide de Sodium	9 g/L 0.95 g/L
Réactif 2 Tampon phosphate, NaCl Anti MAL humaine polyclonale (Chèvre) Azide de Sodium	(variable) 0.95 g/L
Réactif 3	MAL Calibrant Super Haut

III.4.4 Intervalles de référence (Hofmann W ,1989)

Urines de 24 h :

< 20 mg/L (0,304 µmol/L).

< 30 mg/24h (0,456 µmol/24h).

Chapitre IV

Matériel & Méthode

Chapitre IV: Matériel & Méthode

L'objectif de ce travail est porté sur une étude de la relation entre l'hyperglycémie et quelques paramètres biologiques (hématologiques, biochimiques) chez des patientes diabétiques du type 1 et 2 au sein polyclinique de Sidi cheikh, Laboratoire diabétologie.

IV. METHODE DE TRAVAIL

IV.1 PRESENTATION DE LA ZONE D'ETUDE

Notre étude est menée sur les patients diabétiques de la commune de Saida. Cette Wilaya est localisée au Nord-Ouest de l'Algérie, elle est limitée au Nord par la wilaya de Mascara, au Sud par celle d'El Bayadh, à l'Est par la wilaya de Tiaret et à l'Ouest par la wilaya de Sidi bel Abbés (**figure 14**).



Figure 15: Localisation géographique de la Wilaya de Saida (**Conservation des forêts, 2008**).

IV. 2 METHODOLOGIE DE L'ENQUETE

IV.2.1 Période et population étudiée

L'étude s'est déroulée en période de 3 mois au niveau de l'annexe de laboratoire diabétologie (Centre d'archive) *Sidi-chiekh*- Saida. Cette enquête a été réalisée sur une population de 50 patients (n=50) âgés de 18 à 90 ans avec une moyenne d'âge de 54 ans, dont 25 femme et 25 homme, résidant à Saida et ses environs.

IV.2.2 Modalité de recueil des données

Chapitre IV: Matériel & Méthode

Dans cette partie, nous avons opté pour le questionnaire comme technique d'investigation. Ce questionnaire qui contient 14 questions. Une fiche d'enquête a été utilisée dans (**annexe1**) réparties comme suit:

- Variables anthropométrique (taille, poids, sexe) ;
- Type de diabète
- Pathologie associé
- Paramètres hématologiques et biochimiques.

IV.3 DIFFICULTES RENCONTREES

Etant donnée la situation épidémique qu'a connue l'Algérie suite à la propagation du Covid 19, nous n'avons pas pu faire des entretiens avec les enquêtés pour pouvoir expliquer leur l'état de santé et sur le plan de mesure de prévention de Covid-19 notre université arrêta d'offrir l'autorisation de stage pour les étudiants. Cela dit, nous avons eu des problèmes majeurs pour la constitution de notre recherche.

IV.4 ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse des données collectées s'est fait grâce au programme SPSS version 21 qu'on nous a permis de calculer la validité de nos résultats. Nous nous sommes utilisés le test de corrélation pour évaluer une association (dépendance) entre deux variables quantitatives basés sur les principes de la méthode Pearson pour montrer le rapport entre l'effet de l'hyperglycémie et les paramètres biologiques, et la détermination de la valeur de (p) est souvent utilisée dans les tests d'hypothèses, ces dernières nous permettent de rejeter, ou non, une hypothèse nulle. Elle représente la probabilité de faire une erreur de type 1, ou de rejeter l'hypothèse nulle si elle est vraie.

IV. MATERIELS

Le matériel qui est au niveau de laboratoire biochimique malheureusement insuffisant pour réaliser tous les bilans à savoir les réactifs et les appareils sauf spectrophotométrie. Le patient se trouve obligé de faire les tests comme (FNS, Hba1c, Microalbuminurie, TGO, TGP) hors de service.

IV.1 SPECTROPHOTOMETRIE

Chapitre IV: Matériel & Méthode

La spectrophotométrie (figure16) est une méthode d'analyse qui permet de déterminer l'absorbance des molécules testée en solution par mesure de l'absorption d'un rayonnement lumineux monochromatique (UV visible) par ces molécules. Elle permet de doser de nombreux paramètres sérique ou plasmique les principaux sont le glucose, urée, créatinine et, bilirubine conjuguée et non conjuguée, HDL, LDL et TG.



Figure 16 : Spectrophotomètre SECOMAM visible Prim IMS / 60C10444

Chapitre V

Résultats & Discussion

V. 1 ETUDE DESCRIPTIVE

V.1.1 Répartition selon le sexe

L'étude a été menée sur un total de 50 patients diabétiques sélectionnés aléatoirement dont (50% femme) et (50% homme).

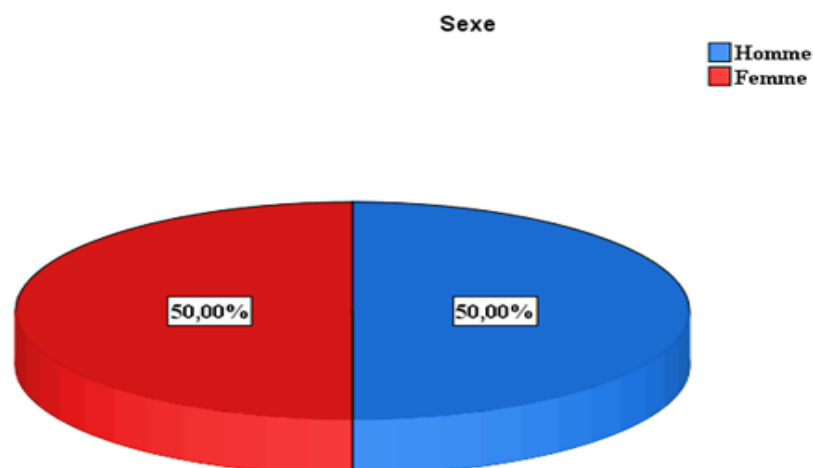


Figure 17 : Répartition des sujets diabétiques selon le sexe

V.1.2 Répartition selon la localisation

La Figure 18 montre une répartition des malades diabétiques selon le lieu de résidence, nous avons observé que 74 % de la population questionnée résident dans la wilaya de Saïda plus que les patients résident hors Saïda.

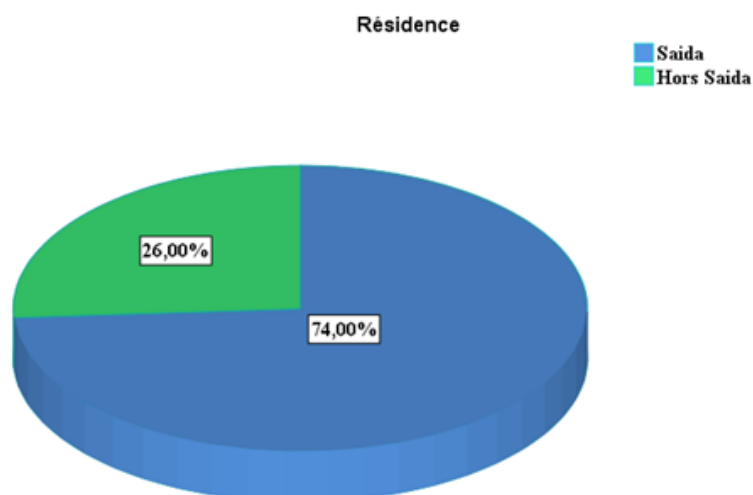


Figure 18 : répartition des patients diabétiques selon le lieu de résidence

Chapitre V : Résultats & Discussion

V.1.3 Répartition selon les tranches d'âge

Dans notre population étudiée, la moyenne d'âge des diabétiques est représentée 54 ans allant de 18 ans à 90 ans. La tranche d'âge la plus touchée dans notre série à partir de 41 ans et plus.

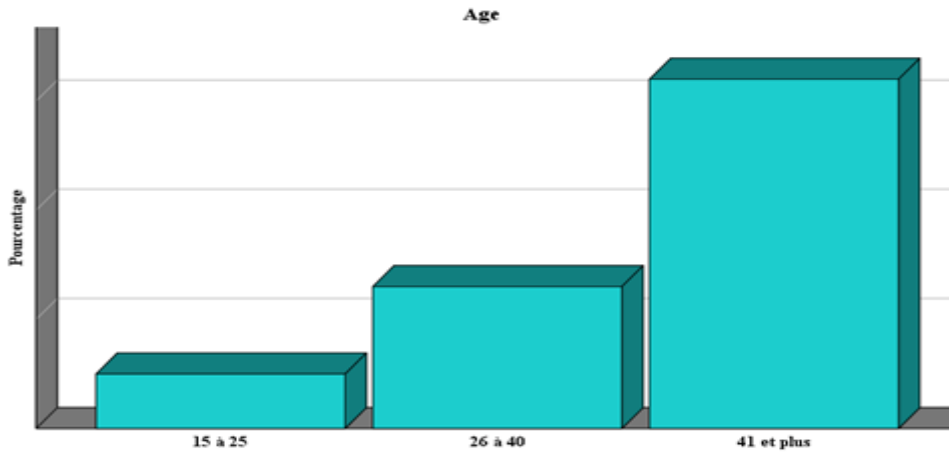


Figure 19 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

V.1.4 Répartition selon les pathologies associée

D'après notre résultat est mentionné dans la figure 20 ci-dessous indique que HTA touche les deux sexes avec une prédominance féminine. Cependant, la dyslipidémie est fréquente chez les femmes que les hommes. En revanche, l'incidence de la néphropathie chez les hommes plus marqué par rapport aux femmes.

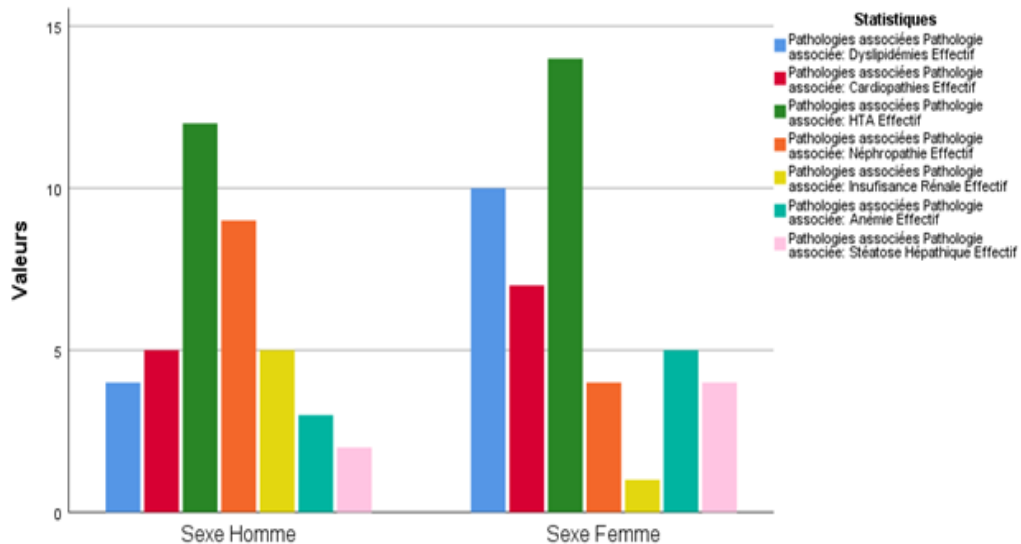


Figure 20 : Répartition des patients selon les pathologies associée en fonction du sexe

Chapitre V : Résultats & Discussion

V.2 ETUDE ANALYTIQUE

V.2.1 Corrélation entre l'hyperglycémie et Hb

Dans cette partie d'étude, le test de corrélation entre l'hyperglycémie et l'hémoglobine est résumé dans le tableau 02 ci-dessous. Ce tableau montre une augmentation significative de taux HbA1c à ($p \leq 0.01$) par rapport aux taux de la glycémie à jeun avec une corrélation ($r=0.907$). Cependant, une corrélation négative a été retrouvée entre l'hyperglycémie et (FNS) Hb.

Tableau 02 : Corrélation entre l'hyperglycémie et Hb

	Glycémie à jeun (GAJ)	Hémoglobine glyquée (HbA1c)	FNS (Hb)
Glycémie à jeun (GAJ)	-	0.907**	-0.004
Hémoglobine glyquée (HbA1c)	0.907**	-	-0.123

****.** La corrélation est significative au niveau ($p \leq 0.01$)

Les résultats que nous avons obtenus au terme de cette étude montrent une corrélation négative entre la GAJ ou Hba1c et Hb cela signifie que l'augmentation de l'hyperglycémie entraîne une diminution du taux d'hémoglobine qui se traduit par une carence en fer ou L'anémie. Plusieurs recherches ont réalisé des études de la détermination caractéristiques biologiques de l'anémie chez les diabétiques (**Kabamba T et al., 2015**) montrent la même résultats que nous avons trouvé. Ils indiquent que l'anémie est l'anomalie hématologique la plus fréquente chez le diabétique, son étiologie semble être dominée par la présence de la néphropathie diabétique, au cours de laquelle Une hyperglycémie chronique pourrait endommager la paroi des petits vaisseaux qui alimentent les reins et induit un défaut de production de l'érythropoïétine qui est une hormone principalement sécrétée par le cortex rénal et elle stimule la synthèse des globules rouges au niveau de la moelle osseuse. En conséquence le nombre de GR devient insuffisant, ce qui provoque une faible concentration d'hémoglobine et l'anémie (**Moreno F et al., 1996 ; Loannidis L., 2014**).

En revanche, Le traitement des patients diabétique par les antidiabétiques oraux tels que les metformines est également augmente le risque de carence en vitamine B12, déficit susceptible d'entraîner une anémie (**Vanita. R et Coll., 2020**).

Chapitre V : Résultats & Discussion

V.2.2 Corrélation entre l'hyperglycémie et Triglycérides

Les résultats obtenus dans le tableau 03 ci-dessous indiquent une corrélation positive entre (GAJ et TG) avec coefficients "r" est de 0,681. En outre, élévation significative de TG par rapport à l'HbA1c avec un coefficient qui représente ($r = 0.669$). $p \leq 0,01$

	Glycémie à jeun (GAJ)	Hémoglobine glyquée (HbA1c)	Triglycéride (TG)
Glycémie à jeun (GAJ)	-	0,901**	0,681**
Hémoglobine glyquée (HbA1c)	0,901**	-	0,669**

***. La corrélation est significative au niveau ($p \leq 0.01$)*

Dans le profil lipidique nous avons observé une relation significative entre l'hyperglycémie (HbA1c et GAJ) et triglycérides. Ce résultat est concorde avec (**Manirakiza M., 2011**). Les diabétiques mal équilibrés en particulier de type 2 résultent un métabolisme défectueux des lipoprotéines plasmatiques telles que LDL ,HDL, ainsi les VLDL riche en triglycérides et cela due à la résistance des tissus cible (foie, tissus adipeux) envers l'insuline donnant en conséquence une hypertriglycéridémie (**Brun et al ,1995**). Nous pouvons déduire que l'incapacité de la fixation de l'insuline sur ses récepteurs entraine une inhibition de lipoprotéine lipase au niveau de tissu adipeux qui se produit une élévation de taux de TG plasmatique. Alors la carence en insuline (diabète type 1) ou l'insulino-résistance (diabète type 2) causent le désordre lipidique.

Chapitre V : Résultats & Discussion

V.2.3 Corrélation entre l'hyperglycémie et bilan hépatique

Le tableau 04 illustre la corrélation hautement positive entre GAJ et bilan hépatique (TGO et TGP) avec un degré qui est égale de 0,437 et 0,576 respectivement ($p \leq 0,01$). Concernant TGO et TGP par rapport à l'HbA1c sont toutes les deux bien corrélées avec $r = 0,396$ et $0,498$ respectivement.

Tableau 04 : corrélation entre l'hyperglycémie et transaminases				
	Glycémie à jeun (GAJ)	Hémoglobine glyquée (HbA1c)	TGO	TGP
Glycémie à jeun (GAJ)	-	0,901**	0,437**	0,576**
Hémoglobine glyquée (HbA1c)	0,901**	-	0,396**	0,498**

***.* La corrélation est significative au niveau 0.01.

Concernant le profil des transaminases, les données sont prouvées une liaison fréquente entre l'hyperglycémie et les transaminases (TGO, TGP). Dans les études antérieures, (**Ghennai, A, 2014**) ont montré que l'hyperglycémie peut induire une perturbation de l'activation des transaminases et l'autres (**El Oudi, M et al ,2009**) ont rapportés une relation étroite entre le dépôt de graisse au niveau des hépatocytes et de l'obésité abdominale. Dans la littérature, L'aggravation de l'hyperglycémie chronique sur le patient diabétique est causée par l'insulinopénie ou l'insulinorésistance. Cette dernière constitue une entité très fréquente dans le diabète de type 2 par rapport au diabète type 1 et considère comme un élément physiopathologique clé du développement de la stéatose hépatique qui correspond à une accumulation anormale de la concentration des triglycérides à l'intérieur des hépatocytes. En concomitance, l'augmentation des transaminases sériques (**Bonnet, 2019**).

Chapitre V : Résultats & Discussion

V.2.4 Corrélation entre l'hyperglycémie et bilan rénal

Les résultats du tableau 05 mettent en évidence une relation significative entre GAJ et le bilan rénal (urée et créatinine) avec une corrélation d'ordre 0,473 et 0,432 ($p \leq 0,01$). De plus, nous avons observé les paramètres rénales sont significativement augmentés ($p \leq 0,05$) par rapport à l'HbA1c avec une faible corrélation de 0,351 et 0,287.

Tableau 05 : Corrélation entre l'hyperglycémie et bilan rénal				
	Glycémie à jeun (GAJ)	Hémoglobine glyquée (HbA1c)	urée	créatinine
Glycémie à jeun (GAJ)	-	0,901**	0,473**	0,432**
Hémoglobine glyquée (HbA1c)	0,901**	-	0,351*	0,287*

***. La corrélation est significative au niveau 0.01.*
**. La corrélation est significative au niveau 0.05.*

Dans cette série, Le test de corrélation a été montré dans le tableau 06 qui révèle l'association significative entre l'hyperglycémie (GAJ et HbA1c) et la microalbuminurie avec une corrélation positive qui représente 0,532 et 0,436 respectivement. ($p \leq 0,01$).

Tableau 06 : Corrélation entre l'hyperglycémie et microalbuminurie			
	Glycémie à jeun (GAJ)	Hémoglobine glyquée (HbA1c)	microalbuminurie
Glycémie à jeun (GAJ)	-	0,901**	0,532**
Hémoglobine glyquée (HbA1c)	0,901**	-	0,436**

***. La corrélation est significative au niveau 0.01.*

En parlant des biomarqueurs de la fonction rénal, les résultats ont été illustrés une corrélation étroite entre l'hyperglycémie et le bilan rénal tel que (urée, créatinine et microalbuminurie) et ces données sont pareilles avec les études de (**Chase HP, 1989 ; Vanholder, 2003; Bouattar et al., 2009**). L'urée et créatinine sont considérées comme des biomarqueurs pour contrôler l'état de la fonction rénale chez les diabétiques. Mais cette analyse doit être associée à d'autres paramètres intéressants comme la mciroalbumunurie qui permet de rechercher

Chapitre V : Résultats & Discussion

précocement une complication rénale (néphropathie diabétique) ce bilan est particulièrement prescrit pour la surveillance de la fonction des glomérules rénaux.

Conclusion

CONCLUSION

Dans la présente étude, nous avons déterminé la corrélation entre le diabète et des paramètres biochimiques et hématologiques (TGO, TGP, Urée, Créatinine, Microalbuminurie et FNS) chez 50 patients atteints du diabète.

Nos résultats concernant l'état anémique, nous avons évalué une baisse de taux de l'hémoglobine dans le sang. Alors, cette diminution se traduit par l'apparition d'une altération de la fonction rénale et augmentation du risque cardiovasculaire. Ces manifestations sont couramment rencontrées chez les diabétiques. C'est pour cela, le diagnostic de la maladie par l'analyse et le suivi des paramètres reste toujours une priorité primordiale, surtout dans un stade précoce qui débute l'atteinte hépatorénale.

Selon nos résultats à travers à notre étude, ont montré que l'élévation de bilan rénal ainsi que bilan hépatique comme l'urée, la créatinine, la micro albuminurie et transaminases sont associé à l'hyperglycémie (GAJ et HbA1c) surtout chez les patients mal équilibré.

A la suite de notre travail obtenu, d'autres examens complémentaires seront réalisés, notamment triglycérides du a une hyperglycémie qui est un facteur physiopathologique des anomalies lipidiques au cours du diabète et particulièrement de type 2.

Nous concluons, que le contrôle régulier et permanent de la glycémie (viser un taux d'HbA1c de 7% ou moins), de la tension artérielle, du régime alimentaire ainsi qu'une prise en charge thérapeutique adéquate est une solution pour mieux vivre avec le diabète

Références

Références

Bibliographiques

Référence bibliographiques

Alexis G-D.2014, Etude des modifications structurales et fonctionnelles de l'albumine dans le diabète de type 2 : identification de biomarqueurs de glycoxydation et de facteurs de risque de complications vasculaires, UNIVERSITE DE LA REUNION, p170.

Andreelli, F., Jacquier, D., & Troy, S. (2006). Molecular aspects of insulin therapy in critically ill patients. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 9(2), 124-130.

Annapurna, A., Mahalakshmi, D. K., & Krishna, K. M. (2001). Antidiabetic activity of a poly herbal preparation (tincture of panchparna) in normal and diabetic rats.

Ardouni S. « HEMOGRAMME: AVANCEES ACTUELLES », thèse, UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUSSI FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE, casablanca, 2013.

Ashwood, W.B. Saunders (1999) p. 809-857.

Atanasov, A. G., Waltenberger, B., Pferschy-Wenzig, E. M., Linder, T., Wawrosch, C., Uhrin, P., ... & Stuppner, H. (2015). Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review. *Biotechnology advances*, 33(8), 1582-1614.

Bachorik P. S. et al., National Cholesterol Education Program Recommendations for Measurement of Low Density Lipoprotein Cholesterol ; Executive summary, *Clinical Chemistry*, (1995), Vol.41, n°10. p.1414-1420.

Badimon L. L., Badimon L., Fuester V., Regression of atherosclerotic lesions by HDL plasma fraction in the Cholesterol-fed rabbit, *Journal of clinical investigation*, (1990), 85, p.1234-1241.

Bates H. M., *Lab. Mang.*, vol 16 (Jan 1978).

Batina, A ,Mande, B. G.. S., Alworong'a, O. J., & Ngbonda, D. N. (2018). Neonatal Diabetes Mellitus: A Case Report and Literature Review. *Asian Journal of Research and Reports in Endocrinology*, 1-4.

Bergmeyer H. Schaibe and Walefeld. *Clin. Chem.* 24 58 - 73 (1978).

Bergmeyer H; Bower and Cols. *Clin. Chim Acta* 70,(1976).

Bernard S. *Bioch. clin. Diagnostics médicaux chirurgicaux* 2ème éd. p.143- 144. Ed. Maloine PARIS (1989).

BERNARD S., *Biochimie clinique*, 2cde éd.,Edition Maloine Paris (1989), p.165-167.

Blain, H., Rambourg, P., Le Quellec, A., Ayach, L., Biboulet, P., Bismuth, M., ... & Millat, B. (2015). Bon usage des médicaments chez le sujet âgé. *La revue de médecine interne*, 36(10), 677-689.

Blicklé, J. F. (2013). Prise en charge du diabète du sujet âgé à la lumière des nouvelles recommandations de la Haute Autorité de santé. *Les cahiers de l'année gérontologique*, 5(3), 225-233.

Bonnet, F. (2019). Diabète et complications hépatiques. In *Diabetologie* (pp. 345-351).

Bouattar T., Ahid S., Benasila S., Mattous M., Rhoo H., et al., (2009) : .Les facteurs de progression de la néphropathie diabétique : prise en charge et évolution. *Néphropathie et Thérapeutique*. 5 :181-87.

Boudera, Z. (2008). Le diabète de type 1 chez l'enfant, généralités diagnostic et traitement. 5^{ème} Cours régional de FMC, Diabète et maladies métaboliques. Sétif. Algérie.

Bouffard, A. (2020). Établissement des intervalles de référence des variables hématologiques mesurées par l'analyseur SYSMEX XN-1000V TM chez le cheval: Étude expérimentale (Doctoral dissertation).

Bouhours-Nouet, N., & Coutant, R. (2005). Clinique et diagnostic du diabète de l'enfant. *EMC-Pédiatrie*, 2(3), 220-242.

Branger, Marine, « Démarche qualité en hématologie: application à la maîtrise du processus analytique de la numération formule sanguine », Université de Nantes. Unité de Formation et de Recherche de Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, France, 2014.

Broussolle, C., Orgiazzi, J., & Noël, G. (1990). Physiopathologie du diabète non insulino-dépendant: données actuelles et conséquences thérapeutiques. *La Revue de médecine interne*, 11(2), 142-148.

Brun, J. M., Drouin, P., Berthezene, F., Jacotot, B., & Pometta, D. (1995). Dyslipidémies du patient diabétique. *Diabète et métabolisme (Paris)*, 21(1), 59-62.

Brunner, Y., Coute, Y., Iezzi, M., Foti, M., Fukuda, M., Hochstrasser, D. F., ... & Sanchez, J. C. (2007). Proteomics analysis of insulin secretory granules. *Molecular & Cellular Proteomics*, 6(6), 1007-1017.

Buyschaert, M. Hermans, M. P., Gala, J. L., & (2006). The MTHFR C677T polymorphism confers a high risk for stroke in both homozygous and heterozygous T allele carriers with Type 2 diabetes. *Diabetic medicine*, 23(5), 529-536.

Cacan R, 2008, Régulation métabolique (gènes, enzymes, hormones, et nutriments). Ellipses, Normandi, France ,356p.

Camara, B. D. (2014). Les accidents vasculaires cérébraux au cours du diabète de type 2 dans le service de médecine interne CHU-PG.

Camara, D. (2020). Aspects cliniques et Epidémiologies du profil lipidique chez les patients diabétiques de type 2 (Doctoral dissertation, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako).

Campagna, A., Boini, S., Erpelding, M. L., Fagot-, Mesbah, M., Chwalow, J., Penfornis, A., ... & Briançon, S. (2010). Factors associated with psychological and behavioral functioning in people with type 2 diabetes living in France. *Health and quality of life outcomes*, 8(1), 1-8.

Caussy, C. (2020). La stéatopathie dysmétabolique ou NASH: faut-il dépister les patients à haut risque atteints de diabète de type 2 ou d'obésité?. *Nutrition Clinique et Métabolisme*.

Charpentier, C, Audibert, G. & Mertes, P. M. (2006, July). Apport de la microdialyse cérébrale en pratique clinique. In *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation* (Vol. 25, No. 7, pp. 741-747). Elsevier Masson.

Chastang, J, 2009. DOCTORAT EN MEDECINE.

Chevenne, D., Druet, C., Baltaksé, V., Dabbas, M., Sebag, G., Dorgeret, S., Hankard, R., ... & Levy-Marchal, C. (2004). O0057 OBESE CHILDREN WITH HIGH RISK OF DIABETE HAVE A REAL INSULIN RESISTANCE (IR) BUT NO DETERIORATION OF GLUCOSE TOLERANCE. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 39, S29.

Cho NH, Shaw JE, Huang Y, da Rocha Fernandez JD, Ohirogge AW, Malanda B. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projection for 2045. *Diabete Res Clin Pract* 2018;138:271–81.

Chous P, Tina R, et Donald M. Le diabète, ça n'affecte pas que les yeux 2012.N3 .P.24- 25.

Clinical Guide to Laboratory Test, 4th Ed., N,W, TIETZ (2006) p, 154-159

Clinical Guide to Laboratory Test. 4th Ed.. N.W. TIETZ (2006) p. 444-451.

Coll et A, "Faut-il doser et substituer la vitamine B12 chez les patients sous métformine? " <https://www.revmed.ch> 1 page. Consulté le 28 Mai 2020.

Conservation des forêts de Saïda. (2008) - Schéma directeur d'aménagement des forêts urbains de Madinet El Ogbane. Saïda, Mission --II--, 90 p.

CORREIA, Magna Isabel Alves. Sistemas de monitorização contínua da glicose na diabetes mellitus. 2012. Thèse de doctorat. 00500:: Universidade de Coimbra.

Coulibaly, F. (2014). Problématique de l'insulinothérapie chez les diabétiques de type 1 de 5 à 25 ans dans le service de Médecine et d'endocrinologie de l'hôpital du MALI.

De Meyts, P. (2005). The insuline receptor: structure and function. *Revue medicale de Liege*, 60(5-6), 286-290.

Delpech, R. (2015). Etat des lieux passé et actuel de l'insuline (thérapies et procédés) et perspectives d'évolution (Doctoral dissertation, Université Toulouse III-Paul Sabatier).

Doumbia, M. (2018). La dyslipidémie chez les patients diabétiques de type 2 (Doctoral dissertation, Thèse Pharm: Université de Bamako: 2018, 18P38).

DUBOIS-LAFORGUE, D. (2010). PROGRÈS PNYSIOPATNOLOGIQUES DANS LE DIABÈTE DE TYPE 1. La Revue du praticien (Paris), 60(2), 165-169.

Dubois-Laforgue, D., & Timsit, J. (2000). Diabète de type 1 et environnement.

El Fadl, Y. (2010). Dépistage de la néphropathie diabétique avérée dans la région Fès-Boulemane (à propos de 1029 cas).

El Oudi, M., Ouertani, H., Aouni, Z., Mazigh, C., Zidi, B., & Machghoul, S. (2009). Effet de l'insulinorésistance sur la fonction hépatique chez les diabétiques de type 2. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 24(3), 121-125.

Ellman GL (1959). Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys* ;82:70–7., Cet article est extrait de l'ouvrage « Larousse Médical ». cardio.

Evans JM, Newton RW, Ruta DA, et al. Socio-economic status, obesity and prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 2000; 17: 478–80.

Fagour, C., Sorel, G., Inamo, J., & Couffinhal, T. (2008, November). Anomalies du métabolisme glucidique au décours d'un syndrome coronarien aigu: une étude comparative de deux groupes ethniques français. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 69, No. 5, pp. 433-439). Elsevier Masson.

FARRANCE I., *Clin, Biochem. reviews* (1987), 8, p.55 à 68.

Fasce C.F., *Clin. Chem.* 18901 (1982).

Fery, F., & Paquot, N. (2005). Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Revue Médicale de Liège*, 60(5-6), 361-8.

Fex, A. (2013). Effets d'un entraînement par intervalle sur un appareil elliptique sur la santé métabolique et composition corporelle chez des individus âgés pré-diabétiques ou diabétiques de type 2.

Fonfrède, M. (2013). Diabète et rein. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2013(455), 45-50.

Fossati P., Prencipe I., *Clin. Chem.* 28, 2077 (1982).

Friedman, N. Tan, J. S., M., Hazelton-Miller, C., Flanagan, J. P., & File Jr, T. M. (1996). Can aggressive treatment of diabetic foot infections reduce the need for above-ankle amputation?. *Clinical infectious diseases*, 23(2), 286-291.

Geoffroy, K. (2005). Rôle des sphingolipides endogènes dans les modifications de la prolifération des cellules mésangiales rénales en réponse aux produits avancés de glycation (AGE): implication dans le développement de la néphropathie diabétique (Doctoral dissertation, Lyon, INSA).

GHENNAI, A. Relation hyperglycémie-activités des transaminases chez le Psammomys obesus, modèle du diabète de type 2.

- Gilmore, J. Sanmartin, C., & (2008). Diabète—Prévalence et pratiques en matière de soins. *Rapports sur la santé*, 19(3), 63-68.
- Girard, J. (2003). *Cellule β -pancréatique, glitazones et diabète de type 2*. Masson Thérapeutique Diabétologie.
- Girard, J. (2008). The incretins: from the concept to their use in the treatment of type 2 diabetes. Part A: incretins: concept and physiological functions. *Diabetes & metabolism*, 34(6), 550-559.
- Goldstein DJ. 12. Goldstein D Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J ObesRelatMetabDisord J IntAssoc Study Obes*. juin 1992;16(6):397-415.
- Gonen B. and Rubenstein A. H., *Diabetologia*,15, 1 (1978).
- Gotto, A.M., Lipoprotein metabolism and the ethiology of hyperlipidemia, *Hospital Practice*, 23 ; Suppl. 1, 4 (1988).
- Gotto, A.M., Lipoprotein metabolism and the ethiology of hyperlipidemia, *Hospital Practice*, 23 ; Suppl. 1, 4 (1988).
- Gourdy, P, Valéra, M. C., & Sixou, M. (2008). Diabète et maladies parodontales. *Métabolismes, hormones, diabètes et nutrition*, 12(4-5), 178-182.
- Grimaldi A. (éd.). *Traité de diabétologie*. Paris, France : Flammarion, 2009. xxix+1044 p. ISBN : 978-2-257-00028-6.
- Grimaldi A. *Traité de diabétologie*. 2ème éd. Paris, France: Médecine Sciences Flammarion; 2009.
- Grimaldi A., 1993- *Traité de diabétologie (médecine s)*. Paris.
- GRIMALDI, A. (2004). Diabète de type 2: quelle stratégie thérapeutique?. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux. Pratique*, (133), 19-21.
- Grimaldi, A., & Hartemann-Heurtier, A. (2000). Diabète insulino-dépendant: Etiologie, physiopathologie, diagnostic, complications, traitement. *La Revue du praticien (Paris)*, 50(13), 1473-1481.
- Grimaldi, A., Grange, V., Allannic, H., Passa, P., Rodier, M., Cornet, P., ... & Eschwège, E. (2000). Epidemiological analysis of patients with Type 2 diabetes in France. *Journal of Diabetes and its Complications*, 14(5), 242-249.
- Guérin-Dubourg, A. (2014). *Étude des modifications structurales et fonctionnelles de l'albumine dans le diabète de type 2: identification de biomarqueurs de glycoxydation et de facteurs de risque de complications vasculaires (Doctoral dissertation, Université de la Réunion)*.

Halimi S, Grimaldi A, Gerson M, et Rostoker G. Traitement médicamenteux du diabète type 2. Haute Autorité De santé. (2006) P. 10.

Hecketsweiler, B., & Hecketsweiler, P. (2004). Voyage en biochimie: circuits en biochimie humaine, nutritionnelle et métabolique. Elsevier.

Helmrich, S. P., Ragland, D. R., Leung, R. W., & Paffenbarger Jr, R. S. (1991). Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New England journal of medicine*, 325(3), 147-152.

Hofmann W, Guder WG. A diagnostic program for quantitative analysis of proteinuria. *J Clin Chem Clin Biochem* 1989;27:589-600.

Journo, K. R. (1977). Place de la neuropathie pénienne dans la dysfonction érectile chez le patient diabétique (Doctoral dissertation, Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en médecine (univ. Paris 12). 2008, 11-13).

Jungers, P., Man, N. K., Joly, D., & Legendre, C. (2011). L'insuffisance rénale chronique: prévention et traitement. Lavoisier.

Karaca, Ü., Schram, M. T., Houben, A. J. H. M., Muris, D. M. J., & Stehouwer, C. D. A. (2014). Microvascular dysfunction as a link between obesity, insulin resistance and hypertension. *Diabetes research and clinical practice*, 103(3), 382-387.

King, H., Aubert, R. E., & Herman, W. H. (1998). Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes care*, 21(9), 1414-1431.

Klein, F. (2009). Relations entre le diabète sucré de type 2 et l'amyloïdose chez le chat: étude bibliographique (Doctoral dissertation).

Knip, M., & Siljander, H. (2008). Autoimmune mechanisms in type 1 diabetes. *Autoimmunity reviews*, 7(7), 550-557.

Knip, M., Korhonen, S., Kulmala, P., Veijola, R., Reunanen, A., Raitakari, O. T., ... & Åkerblom, H. K. (2010). Prediction of type 1 diabetes in the general population. *Diabetes care*, 33(6), 1206-1212.

Kooti, W., Farokhipour, M., Asadzadeh, Z., Ashtary-Larky, D., & Asadi-Samani, M. (2016). The role of medicinal plants in the treatment of diabetes: a systematic review. *Electronic physician*, 8(1), 1832.

Krzyszinski, J. M., & Weekers, L. (2005). Hypertension et diabète. *Revue médicale de Liege*, 60(5-6, May-Jun), 572-577.

Krzewska, A., & Ben-Skowronek, I. (2016). Effect of associated autoimmune diseases on type 1 diabetes mellitus incidence and metabolic control in children and adolescents. *BioMed research international*, 2016.

- Kukreja, A., & Maclaren, N. K. (2002). NKT cells and type-1 diabetes and the "hygiene hypothesis" to explain the rising incidence rates. *Diabetes technology & therapeutics*, 4(3), 323-333.
- Kurta, B., Kurta, Y., Karshioğlu, Y., Topala, T., Erdamar, H., Korkmaz, A., ... & Gunhana, O. (2008). Effects of hyperbaric oxygen on energy production and xanthine oxidase levels in striated muscle tissue of healthy rats. *Journal of Clinical Neuroscience*, 15, 445-450.
- Lacour, B., & Massy, Z. (2013). Diagnostic, suivi biologique de l'insuffisance rénale chronique et prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale. *Revue francophone des laboratoires*, 2013(451), 59-73.
- Langlois, A., Bietiger, W., Seyfritz, E., Mandes, K., Maillard, E., Belcourt, A., ... & Sigrist, S. (2008). O70 Approche pharmacologique ou génique pour la surexpression du VEGF par les îlots pancréatiques au cours de la transplantation?. *Diabetes & Metabolism*, 34, H31-H32.
- Langlois, M. F. (2008). Diabète Estrie: évaluation comparative de l'efficacité de deux ressources disponibles en Estrie pour la prévention du diabète Type 2. Centre hospitalier université de Sherbrooke. Centre de recherche clinique Étienne-Le Bel.
- Larsen K., *Clin. Chim. Acta* 66, 209 (1972).
- Lebailly, B. (2015). Implication du gène Arntl2 lié au rythme circadien dans le diabète de type 1 (Doctoral dissertation, Université Pierre et Marie Curie-Paris VI).
- Lefebvre J. Révision accélérée en maladies métaboliques de l'adulte, Edition maloine, Paris (1988) : 5-13,22-29,50-99.
- Lefebvre, P. (2008). La pandémie de diabète: un fléau cardiovasculaire et une menace pour les systèmes de santé et l'économie mondiale. *Médecine des maladies Métaboliques*, 2(2), 169-179.
- Lena D, Orban J-C, Bonciu M, Grimaud D, et Ichai C. Complications métaboliques de diabètes du diabète. (2006). Elsevier Masson SAS. P. 471-480.
- Loannidis L. Diabetes treatment in patients with renal disease: Is the Landscape clear enough? *World J Diabetes* 2014; 5:651-8.
- London, J. (1992). *Le monde du vivant*, Ed : Sciences Flammarion. Paris. P : 778/1223.
- Magnan, C., & Ktorza, A. (2005). Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique. *EMC-Endocrinologie*, 2(4), 241-264.
- Marieb, E. N., Hoehn, K., Moussakova, L., & Lachaine, R. (2005). *Anatomie et physiologie humaines* (4e éd.). Saint-Laurent: Éditions du Renouveau Pédagogique Inc.
- Marie-P, L, 2004, Larousse médical, centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-vingts, Paris ,1219 p.

- Marouan, P. F. (2011). la prise en charge du diabète dans les pays émergents. les troubles du comportement alimentaire à l'adolescence, 6(48), 155.
- Masik, C, 2017, Le rôle des mesures hygiéno-diététiques dans la prévention et le traitement du diabète de type 2. UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER ,196p.
- Masik, C, 2017, Le rôle des mesures hygiéno-diététiques dans la prévention et le traitement du diabète de type 2. UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER ,196p.
- MESMOUDI, A. Contribution à l'étude de quelques paramètres biochimiques et du stress oxydatif chez des diabétiques de type 2 dans la région de Tlemcen (Doctoral dissertation).
- Monnier, L., & Colette, C. (2010). Les thérapeutiques hypoglycémiantes en association avec l'insuline dans le diabète de type 2: lesquelles sont souhaitables, facultatives ou peu conseillées?: The use of hypoglycemic agents in combination with insulin in type 2 diabetes: Recommended, optional or poorly pertinent. Médecine des maladies Métaboliques, 4(4), 448-455.
- Monnier, L., & Colette, C. (2014). Insulines lentes aujourd'hui et demain: pour quels besoins non ou mal couverts?. Médecine des Maladies Métaboliques, 8(2), 133-140.
- Moreno F, Aracil FJ, Perez R, et al. Controlled study on the improvement of quality life in elderly hemodialysis patients after correcting end-stage renal disease-related anemia with erythropoietin. Am J Kidney Dis 1996; 27:548-56.
- Müller, D. (2016). Conséquences traductionnelles de la perte de 4E-BP1 dans l'adénocarcinome pancréatique (Doctoral dissertation, Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier).
- NAHALI, M. (2020). Étude physicochimique des complexes de coordination de l'antidiabétique commercialisé gliclazide avec le zinc.
- Nam, M., Yang, S. J., Kim, T. N., Baik, S. H., Kim, T. S., Lee, K. W.,... & Kim, S. H. (2013). Insulin secretion and insulin resistance in Korean women with gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. The Korean journal of internal medicine, 28(3), 306.
- Nedelec, A. (2012). Diabète sucré. Consulté le Mai 15, 2020, sur Memobio: https://www.memobio.fr/html/bioc/bi_did_ph.html.
- Organisation mondiale de la Santé, O. (2011). Organisation mondiale de la Santé: rapport d'activités 2011, 1er septembre 2010-31 Août 2011 (No. FAC17. 5). Programme Africain de Lutte contre l'Onchocercose.
- Ouled Zain A, Ouled Zein V, ould Ishagh E, Lemine. Coma hyperosmolaire inaugural d'un diabète type 2. (2011) Elsevier Masson SAS. Vol. 37, N 1s1. P. 301.
- Péliaba, P. (2006). Facteurs de Risques Cardio-vasculaires en enquête de masse dans le district de Bamako de novembre à décembre 2002 (Doctoral dissertation, Thèse Med, Bamako).

Perlemuter LG, Collin De L'hortet JL. Complications Métaboliques Aigues. 2011 ; (8). 125-148.

Pocock, G., & Richards, C. D. (2004). Physiologie humaine: les fondements de la médecine. Elsevier Masson.

Popelier, M. (2006). Le diabète (Vol. 125). Le Cavalier Bleu.

Rabasa-Lhoret, R., Avignon, A., Monnier, L., & Chiasson, J. L. (1999). L'impact socio-économique du diabète sucré de type 2. Sang Thrombose Vaisseaux, 11(8), 587-95.

Raccach, D. (2004). Epidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. EMC-Endocrinologie, 1(1), 29-42.

Rahali f. « Guide d'hématologie clinique à l'usage de l'étudiant en médecine en stage hospitalier », FMPM, marrakech, 2018.

Rawambya, L. G. (2020). PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE DE LA RETINOPATHIE DIABETIQUE PROLIFERANTE COMPLIQUEE (Doctoral dissertation).

Ricordeau, P., Weill, A., Vallier, N., Bourrel, R., & Fender, P. (2000). L'épidémiologie du diabète en France métropolitaine. Diabetes & metabolism, 26, 11-24.

Romli, M. H. (2016). Prise en charge et traitement du diabète de type 2. Rhumatologie.

Sacoun, E. (2011). Des traitements adaptés à la physiopathologie du diabète de type 2. Option/Bio, 22(455), 9-12.

Saha S k, Haque E, Islam D, Matiar Rahman, Islam R, Parvin A, Rahman S., (2012).

Sanger, S., (1955). Epidémiologie de la neuropathie périphérique a propos de 37 cas dans le service de médecine interne CHU point G.

Scheen, A. J. (2015). Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2: perspectives historique et médico-économique. Médecine des maladies Métaboliques, 9(2), 186-197.

Scheen, A. J. (2015). Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2: perspectives historique et médico-économique. Médecine des maladies Métaboliques, 9(2), 186-197.

Schlienger, J. L. (2017). Diabète de type 2 et obésité. Diabetologie: 50 Cas Cliniques en Pratique Médicale Courante: Améliorer le Diagnostic et les Stratégies Thérapeutiques, 245.

Sherwood, L., & Lockhart, A. (2006). Physiologie Humaine. 2 e éd. Belgique: De Boeck, 692, 565-6.

Slama, G. (2000). Prise en charge du diabète de type 2 non insulino-dépendant. John Libbey Eurotext.

- Stuebe, A. M., Wise, A., Nguyen, T., Herring, A., North, K. E., & Siega-Riz, A. M. (2014). Maternal genotype and gestational diabetes. *American journal of perinatology*, 31(1).
- Tair, I., 2019, le diabète sucré, ses complications chroniques et le rôle du pharmacien d'officine dans leur prévention. UNIVERSITE MOHAMED V DE RABAT, p226.
- Talke H. Schubert G. E., *Klin. Wochschr.*, 19, (1965), 43, p.174.
- Tenenbaum, M., Bonnefond, A., Froguel, P., & Abderrahmani, A. (2018). Physiopathologie du diabète. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2018(502), 26-32.
- TIETZ N.W. *Text book of clinical chemistry*, 3rd Ed. C.A. Burtis, E.R.
- TIETZ *Textbook of clinical chemistry*, 3rd Ed. C.A. Burtis, E.R. Ashwood, W.B. Saunders (1999) p. 750-785.
- Timmermans N, (2006). Prevention of Disabilities Linked to Chronic Diseases: Report. Council of Europe.
- TRINDER P., *Ann. Clin. Biochem.*(1969), 6, p.24-27.
- Trivelli, L. A., Ranney, H. M. and Lai, H.T. *New Eng. Med.* 284, 353 (1971).
- Trivelli, L. A., Ranney, H. M. and Lai, H.T. *New Eng. Med.* 284, 353 (1971).
- Trivin, F. (1998). Rôle des produits de Maillard dans les complications chroniques du diabète sucré. Applications biocliniques. In *Annales pharmaceutiques françaises* (Vol. 56, No. 5, pp. 193-196).
- Trivin. (1998) : Vers plus de diabétiques. *Annales biologie clinique*. Vol. 56(4). 385-86.
- Vallée, A., Safar, M. E., & Blacher, J. (2019). Hypertension artérielle permanente essentielle: définitions et revue hémodynamique, clinique et thérapeutique. *La Presse Médicale*, 48(1), 19-28.
- Vanholder R., (2003). Uremic toxins. *Nephrology*: vol. 24 No. 07: 373-76.
- Vanita. R et Coll, "Long-term Metformine use and vitamine B12 deficiency in the diabets prevention program outcomes study" <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> 1 page. Consulté le 28 Mai 2020.
- Vert, C, 2019, Prise en charge de l'anémie par carence martiale chez des patients bénéficiant d'une chirurgie colorectale carcinologique, UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER, p123.
- Vialettes, B., & Dubois-Léonardon, N. (2013). Le syndrome de Wolfram: une maladie «orpheline» que les diabétologues ne peuvent pas ignorer. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 7(6), 513-519.

Warnick, G. Russel, Wood, Peter D., National Cholesterol Education Program Recommendations for Measurement of High-Density Lipoprotein Cholesterol : Executive Summary, *Clinical Chemistry*, Vol. 41, No 10, 1427- 1433 (1995).

Weekers, L., & Krzesinski, J. M. (2005). La néphropathie diabétique. *Revue Médicale de Liège*, 60(5-6, May-Jun), 479-486.

Weng, J., Li, Y., Xu, W., Shi, L., Zhang, Q., Zhu, D., ... & Cheng, H. (2008). Effect of intensive insulin therapy on β -cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *The Lancet*, 371(9626), 1753-1760.

Williams, G. C., Patrick, H., Niemiec, C. P., Williams, L. K., Divine, G., Lafata, J. E., ... & Pladevall, M. (2009). Reducing the health risks of diabetes. *The Diabetes Educator*, 35(3), 484-492.

Wolf, G. (2005). Mécanismes moléculaires de l'atteinte rénale d'origine diabétique. *Actualités néphrologiques Jean Hamburger*, 205-216.

Wu, Y. L., Ding, Y. P., Gao, J., Tanaka, Y., & Zhang, W. (2013). Risk factors and primary prevention trials for type 1 diabetes. *International journal of biological sciences*, 9(7), 666.

ZERDOUDI, T. (2018). Les principales pathologies auto-immunes «Cas du diabète de type 1».

Annexe

**République Algérienne Démocratique Et Populaire Ministère De
L'enseignement Supérieure Et De La Recherche Scientifique**

Université Dr. Tahar Moulay - Saïda -

Département De Biologie

Questionnaire destiné aux patients diabétiques au niveau de
polyclinique Sidi Cheikh _ Saïda _ Service laboratoire diabétologie.

La date :/...../2021

patient : n°

A/ Profil du patient :

Sexe :

Homme femme

Age :

De 15 à 25 de 26 à 40 de 41 et plus

Résidence : Saïda hors Saïda

Type de diabète :

Type I type II

Pathologie associé :

Dyslipidémies Cardiopathies HTA

Néphropathie Anémie Insuffisance rénal

Stéatose Hépatique

Poids :..... (Kg) taille : (cm)

B/ Les paramètres hématologiques et biochimiques (bilan) :

FNS (formule numération sanguine)

GB GR Hémoglobine (Hb)
Plaquettes

Bilan lipidique

Cholestérol total Triglycérides
HDL-C LDL-C

Glycémie

Glycémie à jeun Glycémie post prandiale

Hémoglobine glyquée (HbA1c)

Bilan hépatique

TGO (ASAT) TGP (ALAT)

Bilan rénal

Urée sanguine Créatinine sanguine

C/ Examen des urines :

Micro albuminurie