



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

جامعة الإخوة مندوري قسنطينة  
Université des Frères Mentouri Constantine  
كلية علوم الطب البيعة والحياة  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

قسم الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الخلوية والجزيئية  
Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : **Sciences de la Nature et de la Vie**

Filière : **Sciences Biologiques**

Spécialité : **Biochimie moléculaire et santé**

Intitulé :

**Étude de la relation : taux plasmatique de l'homocystéine, et la survenue de complications cardiovasculaires chez le diabétique de type 2 à l'Est Algérien**

Présenté et soutenu par : *KRAM RIMA*

Le : 13/06/2016

*MADACI YAMINA*

**Jury d'évaluation :**

**Président : Mme Kahali Linda** (MAA UFM Constantine)

**Rapporteur : Melle Benlatrèche Moufida** (MAA UFM Constantine)

**Examineur : Melle Klibate Fahima** (UMC UFM Constantine)

*Année universitaire  
2015 - 2016*



## **Remerciements**

*On tient tout d'abord à remercier et en premier lieu **DIEU**, le Tout Puissant et Miséricordieux qui nous a donné la force, la volonté et le courage pour mener à bonne fin ce travail.*

*En préambule à Ce mémoire, nous voudrions exprimer nos sincères remerciements et nos gratitude à toute personne qui nous à apporté l'aide et l'assistance nécessaire à l'élaboration de ce travail et qui nous a contribué de près ou de loin à l'accomplissement de ce travail.*

*Nous avons eu la chance et le plaisir d'effectuer ce travail de recherche à la Faculté des Sciences de la nature et de la vie à l'Université des **Frères MENTOURI-Constantine**.*

*Notre remerciements s'adressent en particulier à M<sup>elle</sup> **BENLATRÈCHE MOUFIDA** encadreur de notre mémoire de master, qui a toujours été à l'écoute, nous la remercions encore pour sa disponibilité tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'elle nous a consacré et sans elle, ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.*

*Nous tenons à remercier les membres du jury qui ont bien voulu accepter d'expertiser Ce travail.*

*Nous tenons à remercier le Pr **Lezzar Al Kassèm** et Dr **Benmohammed Karima** Maître de conférences (A) au service d'Endocrinologie-Diabétologie, Tous les médecins residents au service d'endocrinologie pour leur aide appréciable  
Nous tenons aussi à remercier à tous les Diabétiques*

*Pr **Abadi Noureddine** medecin chef du laboratoire Central de Biochimie, CHUC, Dr **Benemmebarek Karima** Maître des conférences (A) au sein du meme laboratoire, pour son aide précieuse dans la réalisation de dosage.*

*Nous tenons aussi à remercier tout les autres membres du service*

**Merci à tous et à toutes.**

## Dédicace



*Merci mon dieu de m'avoir donné la capacité  
d'écrire et de réfléchir.*

*Je dédie ce mémoire aux êtres les plus chers au monde*

*À mes très chers parents :*

*À Ma mère « Wanasa » pour m'avoir encouragé et écouté,  
pour son dévouement, sa tendresse, sa patience, et tout les bonnes  
qualités humaines qu'elle représente pour moi, Merci maman.*

*À mon père « Massoud » la source du courage, et tout  
ce qu'il représente pour moi sur le plan humain et  
spirituel.*

*À mes frères « Houssam, Badradin, Iyad, Mouhamad »*

*À mes sœurs « Samra , Botyna »*

*À mes amies: Sabah, Hanan, Souad, Choubeila, Hasna, Hadjar et  
tout les amie, avec qui je passé des bons moments*

*À mon mari « Amine »*

*À mon binômes « Madaci Yamina »*

*À Toute La Famille « kram et El aibE »*

*À mon encadreur: M<sup>lle</sup> BENLATRÈCHE MOUFIDA*

*À tous le personnel du service d'endocrinologie et du laboratoire  
de Biochimie et de médecine de travail CHUC*

*À tous les Diabétiques*

*À tous ceux qui m'ont aidé de près ou de  
loin dans la réalisation de ce travail*

**Rima Kram**





## Dédicace



*Merci mon dieu de m'avoir donné la capacité  
d'écrire et de réfléchir.*

*Je dédise ce modeste travail à :*

*Ceux qui m'ont donné la vie, le symbole de tendresse, qui s'est  
scarifiée pour mon bonheur et ma réussite, mes très chers parents  
SAID et KHADOUDJA qui ont toujours été là pour moi, et qui  
m'ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance.  
J'espère qu'ils trouveront dans ce travail toute ma  
reconnaissance et tout mon amour.*

*Je ne pourrai jamais oublier d'exprimer ma profonde gratitude  
à :*

*Ma cher grande mère HAMLAWI ZAHIA*

*Mon cher grand père YUCEF*

*Mon adorable sœur HANAN*

*Mes frères AYOUB , AYMEN, OUSSAMA*

*Pour toute ma famille*

*Mon binôme KRAM RIMA*

*Mes amis intimes AMIRA, SOUFIANE, SAMIHA, LOUBNA,  
SAFIA, ASMA, SARA*

*À mon encadreur, professeur M<sup>lle</sup> BENLATRÈCHE MOUFIDA*

*Tous ceux qui j'aime.*

*À tous qui nous ont aidés à réaliser notre mémoire.*

*Madaci Yamina*



## Résumé

Dans toutes les études de taille suffisante pour se prêter à ce type d'analyse, Il est reconnu que le taux de l'Hcys est significativement corrélé au degré de gravité des complications cardiovasculaires, diabétiques, et surtout responsable de l'augmentation du taux de mortalité.

L'objectif de cette étude a été d'étudier, la relation entre le taux plasmatique de l'Hcys, et les complications du diabète de type 2, dans l'est Algérien. L'Hcys est un paramètre, selon différentes études susceptible, d'être impliquer dans l'apparition des complications cardiovasculaires.

Les résultats de notre étude, montrent que le taux de l'Hcys, chez nos patients demeure toujours élevé, malgré la présence de traitement, ce que confirme que le diabète de type 2, constitue une pathologie insidieuse, parce que dans la majorité des cas, il ne cause aucun signe ni symptôme. Les symptômes apparaissent lorsque les complications commencent à apparaître.

Les résultats de notre étude, ne nous permis pas, de tirer des conclusions en ce que concerne l'implication, du taux de l'Hcys, dans chaque type de complication prise indépendamment des autres

Cela ne signifie pas autant que l'implication du taux de l'Hcys, ne soit pas corrélée à certains d'autres facteurs, par exemple comme le suggèrent certaines études, l'implication de la Génétique, est plus fréquente chez le sujet âgé, et chez le sexe masculin exposé au tabac, et elle est plus frappante dans le nord de globe terrestre, de sorte qu'elle présente un gradient nord sud, c'est-à-dire là où le stress psychosociologique dû à la vie moderne, est vraiment extrême.

Les Travaux doivent se poursuivront ; il nous apparait intéressant d'élargir l'échantillon, en étudians d'autres facteurs, pour qu'on puisse élucider ce type de relations pathologique, et complexe

### **Mots Clés :**

Complications Cardiovasculaires-Diabète de type 2- HCys.

---

## Summary

In all studies of sufficient size to be suitable for this type of analysis, it is recognized that the rate of Hcys is significantly correlated with severity of cardiovascular complications, diabetes, and especially responsible for the increased rate of mortality

The objective of this study was to investigate the relationship between plasma levels of Hcys, and complications of type 2 diabetes, in eastern Algeria. The Hcys is a parameter, according to various studies likely, to be involved in the development of cardiovascular complications.

The results of our study show that the rate of Hcys, our patients still remains high, despite the presence of treatment, which confirms that type 2 diabetes is an insidious disease because in most cases it causes no signs or symptoms. The symptoms appear when the complications start to appear. The results of our study does not allow us to draw conclusions in that regard to the involvement, the rate of Hcys in each type of complication taken independently

This does not mean as much as the involvement of the rate of Hcys, is not correlated with some other factors, such as some studies suggest the involvement of Genetics, is more common in the elderly, and in males exposed to tobacco, and is most striking in the north of the globe, so that it has a north-south gradient, that is to say where the psycho stress of modern life, is really extreme

The work must be continued; Interestingly it appears we expand the sample, other factors students, so that we can solve this type of pathological relations, and complex

### **Keywords :**

Complication Cardio-vascular- HCys- Type 2 diabetes

## المخلص

في كل الدراسات ذات الحجم الكافي و التي تهدف إلى مثل هذا النوع من التحليل تم تبين أن تركيز مماثل السيستيين في الدم يتناسب طرديا مع ظهور مضاعفات على مستوى القلب و الشرايين لدى مرضى السكري نوع 2 . و في نفس الوقت التركيز العالي لمماثل السيستيين مسؤول على ارتفاع نسبة الوفيات عند هؤلاء مرضى السكري نوع 2.

الهدف من عملنا هذا هو دراسة العلاقة بين تركيز مماثل السيستيين و إمكانية ظهور مضاعفات على مستوى القلب و الشرايين لدى مرضى السكري نوع

نتائج دراستنا بينت أن تركيز مماثل السيستيين عند مرضى السكري نوع 2 دوما مرتفعة رغم تعاطيهم لمختلف أنواع العلاج .

كل هذا يبين أن مرضى السكري نوع 2 يمثل مرض خبيث صامت لان ظهوره لا يسبقه أية عوارض .

في نفس الوقت نتائج دراستنا لا تسمح لنا بأية استنتاجات أخرى فيما يخص العلاقة بين مماثل السيستيين و ظهور كل نوع من المضاعفات على حدا . و كل هذا لا يخفي إمكانية وجود علاقة ما بين تركيز مماثل السيستيين و عوامل أخرى مثل الوراثة , العمر , الجنس و التبغ... الخ .

البحث يجب أن يستمر لدا يبدو لنا جليا أهمية تكبير العينة من اجل إمكانية توضيح هذا النوع من العلاقات المعقدة .

## الكلمات المفتاحية

السكري نوع 2- مماثل السيستيين- امراض القلب و الشرايين



**SOMMAIRE**

<b>Partie 1</b>	<b>page</b>
<b>Introduction</b>	<b>01</b>
<b>I. Le diabète</b>	02
<b>1. Définition Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)</b>	02
<b>2. Historique</b>	03
<b>3. Le diabète de type 2 (DT2)</b>	05
<b>4. Epidémiologie</b>	05
<b>5. Physiopathologie de diabète type 2</b>	07
<b>5.1. Physiologie</b>	07
5.1.1. Le pancréas	07
<b>5.2. Mécanismes Physiopathologiques</b>	10
5.2.1. Régulation de la glycémie	11
<b>5.3. Insulinorésistance</b>	15
5.3.1. Influence de l'insulinorésistance sur les cellules cibles	16
<b>6. facteurs de risque de diabète type 2</b>	17
<b>6.1. Les facteurs constitutionnels</b>	17
6.1.1. Les facteurs génétiques	17
6.1.2. L'Age	18
6.1.3. Le sexe	18
<b>6.2. Facteurs environnementaux</b>	18
6.2.1. Obésité	18
6.2.2. La sédentarité	19
6.2.3. L'alimentation	19
6.2.4. Tabagisme	20

6.2.5. Le stress oxydant	20
6.2.6. Hormones et médicaments	21
6.2.7. L'HTA	21
6.2.8. Les dyslipidémies	21
<b>7. Complications de diabète type 2</b>	22
<b>7.1. Complications métaboliques</b>	22
7.1.1. Coma hyper-osmolaire	22
7.1.2. L'acidocétose	22
7.1.3. L'acidose lactique	22
<b>7.2. Complications dégénératives</b>	23
7.2.1. La macro-angiopathie	23
7.2.2. Les complications micro-angiopathie	24
<b>II. Homocystéine</b>	27
<b>1. Définition</b>	27
<b>2. Voies métaboliques de l'homocystéine</b>	27
2.1. La voie de la Reméthylation	27
2.2. La voie de la Transulfuration	28
<b>3. Régulation du taux plasmatique d'homocystéine</b>	29
<b>4. Les différentes formes physicochimiques d'homocystéine circulantes</b>	30
<b>Partie 2</b>	
<b>I. PATIENTS ET METHODES</b>	31
<b>1. Recrutement des sujets</b>	31
<b>2. Prélèvement sanguin</b>	32

<b>3. Questionnaire et Enregistrements</b>	32
<b>4. Dosage de l'homocystéine</b>	33
<b>5. Analyse statistique</b>	34
5.1 Statistique descriptive	34
5.2 L'enquête analytique	35
5.3 Calcul de l'odds ratio	35
5.4 Les intervalles de confiance	36
5.5. Choix de la "p value "	36
<b>II. Résultats et discussion</b>	37
<b>1. Aspect Clinique des patients diabétiques</b>	37
<b>2. Age et Sexe Ratio</b>	39
<b>3. Répartition des diabétiques en tranche d'âge</b>	40
<b>4. Moyennes d'âge</b>	40
<b>5. Complications</b>	41
<b>6. Homocystéine (Hcy)</b>	42
<b>Conclusion</b>	44
<b>Référence bibliographique</b>	45
<b>webographie</b>	55
<b>Annexe</b>	56



## *Liste des Abréviations*

**ADO** : Anti- Diabétique Oroure

**AGE** : Advanced glycation end-stage products

**AGL** : Acides gras libres

**ATCD** : thyroïdite auto-immune

**ATP** : Adénosine 5'-triphosphate

**AVC** : accident vasculaire cérébral

**BHMT** : bétaine-homocystéine méthyle transférase

**CBS** : cystathionine  $\beta$  synthase

**CoA** : Coenzyme A

**DNID** : diabète non insulino dépendant

**DPP-4** : dipeptidyl-peptidas-4

**DT2** : Diabète type 2

**DTT**: dithiothréitol

**EDTA**: Ethylene diamine tetraacetic acid

**ESSB** : Etablissements de Soins de Santé de Base

**FPLA** : Polarisation de Fluorescence

**GIP** : Glucose-dépendent insulintropic polypeptide

**GLP-1** : Glucagon like peptide-1

**GLUT2** : glucose transporteur 2

**GLUT4** : glucose transporteur 4

**H2O2**: peroxyde hydrogène

**HbA1C:** Hémoglobine glyquée A1C

**Hcy:** Homocystéine

**HHcyt:** hyperhomocystéinémie

**HDL:** high density lipoprotein

**HGPO :** d'hyperglycémie provoquée orale

**HTA :** hypertension artérielle

**IDF :** fédération internationale du diabète

**INVS :** l'Institut National de Veille Sanitaire

**IRC :** insuffisance rénale chronique

**KDa :** kilo Dalton

**LADA :** Lantent Auto-immun diabète in adults

**LDL:** low density lipoprotein

**MAT:** méthionine adénostyl-transférase

**MS :** méthionine Synthase

**MTHFR:** méthylènetétrahydrofolate- réductase

**ND :** néphropathie diabétique

**OMS :** l'Organisation Mondiale de la Santé

**RD :** rétinopathie diabétique

**RER :** Réticulum endoplasmique rigoureux

**ROS :** Réactive Oxygène Spécies

**SAH :** S-adénosyl-L-homocystéine

**SAM:** S-adénosyl-L-méthionine.

**TA :** Tension artérielle

**TAHINA** : Transition and Health Impact in North Africa

**UKPDS** : United Kingdom Prospective Diabetes Study

**VLDL**: very low density lipoprotein

## Liste des tableaux

<b>N° :</b>	<b>Nom du tableau</b>	<b>Page</b>
Tableau 1	les estimations des diabétiques entre 2000 et 2030	7
Tableau 2	répartition des sujets (témoins, et diabétiques) selon le sexe	38
Tableau 3	Répartition des diabétiques en Tranche d'âge	39
Tableau 4	Moyenne d'âge des Diabétiques	40
Tableau 5	Comparaison des Moyennes de l'homocystéine chez les malades et Chez les témoins	42



## LISTE DES FIGURES

<b>N° :</b>	<b>Nom de figure</b>	<b>page</b>
<b>Figure 1</b>	Les deux parties exocrines et endocrines de pancréas	<b>08</b>
<b>Figure 2</b>	Disposition de différentes cellules constituant les îlots de Langerhans	<b>10</b>
<b>Figure 3</b>	Régulation normale de la glycémie	<b>11</b>
<b>Figure 4</b>	schéma de la molécule d'insuline	<b>12</b>
<b>Figure 5</b>	Biosynthèse de l'insuline	<b>13</b>
<b>Figure 6</b>	Stimulation de la sécrétion de l'insuline par le glucose	<b>14</b>
<b>Figure 7</b>	Les mécanismes de l'insulinorésistance	<b>17</b>
<b>Figure 8</b>	structure de l'homocystéine	<b>27</b>
<b>Figure 9</b>	Métabolisme de l'homocystéine	<b>29</b>
<b>Figure 10</b>	Répartition des DNID selon le sexe	<b>38</b>
<b>Figure 11</b>	Répartition des témoins selon le sexe	<b>39</b>
<b>Figure 12</b>	Répartition des diabétiques en tranche d'âge des patients	<b>40</b>



## Introduction

Plus de 100 millions de personnes sont atteints dans le monde de diabète de type 2 (DT2, ou DNID) [1].

Sa physiopathologie est encore loin d'être élucidée, mais il est à présent reconnu que le déséquilibre glycémique des patients diabétiques de type 2 est la résultante de deux anomalies interdépendantes:

- une altération de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose par les cellules  $\beta$  du pancréas endocrine, et
- une diminution de la sensibilité tissulaire (muscles squelettiques, tissu adipeux blanc et foie aux effets de l'insuline (insulino résistance).

Le diabète et les complications associées représentent un problème de santé publique croissant à travers le monde. Le traitement du diabète ne restaure que rarement un équilibre glycémique parfait.

Les complications oculaires, rénales, cardiovasculaires et la neuropathie liées aux diabètes sont pour l'essentiel consécutives au déséquilibre glycémique persistant.

L'homocystéine est reconnue comme un facteur de risque cardiovasculaire ; elle est plus élevée chez les diabétiques non insulino dépendants (DNID) non compliqués que dans la population générale.

Au moment où ce travail a débuté, en 2016, il était connu que l'accumulation de l'homocystéine dans le sang à des concentrations très importantes provoque les complications vasculaires chez le diabétique de type 2 (DNID).

C'est dans ce contexte que nous avons tracé comme objectif pour notre étude :

- Déterminer la relation entre la concentration plasmatique de l'homocystéine et la survenue de complications dégénératives du DT2

## 1. le diabète

### 1.1. Définition Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

D'après l'*Organisation Mondiale de la Santé*, « Le diabète sucré est un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de sécrétion ou d'action de l'insuline ou de ces deux anomalies associées Le diabète sucré provoque chez l'homme de graves lésions affectant de nombreuses parties du corps, en particulier les nerfs et les vaisseaux sanguins » [2].

Il est défini par l'élévation chronique de la concentration de glucose dans le sang (hyperglycémie) [3].

Il s'accompagne de complications apparaissant à long terme. Il entraîne souvent des modifications fonctionnelles et structurales permanentes et irréversibles des cellules du corps, notamment celles du système vasculaire, conduisant au développement d'entités cliniques bien définies appelées «Complications du diabète» qui typiquement concernent l'œil, le rein, les systèmes nerveux et cardiovasculaire. [4]

L'hyperglycémie est elle-même définie de manière chiffrée avec précision comme la glycémie à partir de laquelle apparaissent les complications chroniques du diabète, et en particulier la rétinopathie [5].

L'OMS, dans sa révision des critères diagnostiques de 1999 [6], indique que le diagnostic de diabète peut être retenu dans trois situations différentes :

1. glycémie à jeun supérieure ou égale 1,26 g/l (7,00mmol/l) sans apport calorique depuis au moins 8 heures, sur deux prélèvements différents ;
2. Présence de symptômes du diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) avec une glycémie supérieur ou égale à 2 g/l (11,1mmol/l) à n'importe quel moment de la journée.
3. glycémie, deux heures après ingestion de 75 g de glucose (test d'hyperglycémie provoquée orale HGPO) supérieur ou égale à 2,00 g/l (11,1mmol/l).

## 2. Historique (diabète)

Les premiers signes du diabète ont été décrits il y a plus de 3000ans en Egypte par un scribe qui avait noté sur un papy-sur que certaines personnes se mettaient subitement à boire et à uriner abondamment .une centaine d'années avant notre ère, le nom de diabète fut pour la première fois prononcé par un médecin grec (arrêtee de Cappadoce).le terme de diabète qui vient des grecs diabètes 'passer à travers', était destiné à caractériser des personnes ayant une maladie dramatique qui entérinait une mort rapide chez des sujets jeunes ainsi était décrite 100ans avant Jésus-Christ(JC)une maladie qui est connue aujourd'hui comme étant le diabète de type 1.ce n'est que 1500ans après JC qu'un médecine européen (Paracelse) mit en évidence dans les urines des diabétiques une substance qui se présentait comme une poudre blanche. À cette époque, cette substance qui était du glucose fut confondue avec du sel. Cent ans plus tard (1600 après JC), on découvrit que les urines des diabétiques avaient un gout sucré. Le terme de diabète sucré (diabètes Mellitus) fut utilisé pour la première fois .il fallut une centaine d'années supplémentaires (1700 après JC) pour que thomas Crawley découvre que la substance présente en 1800 après JC, langerhases découvre en Allemagne les ilots pancréatiques qui porteront ultérieurement son nom. Au moment de la découverte de ces petites structures tissulaires dont la masse totale ne dépasse pas 2g, soit l'équivalent du volume d'un demi-dé à coudre, langerhans n'en identifia pas la fonction. Ce n'est que plusieurs décennies plus tard que Von Mering et Minkowski démontrèrent que l'exérèse totale du pancréas entraînait le diabète. En1902, Eugène opie découvre que les diabétiques sont porteurs d'une dégénérescence des ilots pancréatiques à partir de cette date, le rythme des découvertes ne cesse de s'accélérer :

-en 1916, Hopman découvre que les ilots de langerhans sont le site de la sécrétion insulinique ;

- en 1921, Banting et Best, à Toronto, extraient une substance du pancréas. Ils l'appellent « l'insuline » et l'utilisent pour la première fois pour traiter un patient atteint de diabète insulino-dépendant ;

- en 1936, la Danois Hagedorn met au point le procédé de fabrication des insulines retards en ajoutant à l'insuline de la protamine et du zinc ;

- en 1943, Montpellier les propriétés hypoglycémiantes des sulfamides, médicaments qui sont toujours d'actualité dans le traitement du diabète sucré ;

- en 1950, Berson et Yallow, aux Etats-Unis, mettent au point le dosage radio-immunologique de l'insuline. Cette découverte permettra ultérieurement de faire un bond considérable dans la compréhension de la physiopathologie des états diabétique ;
- en 1955, Sanger, à Chicago, identifie la structure complexe de l'insuline ;
- dans 1970, on découvre que le diabète est une maladie auto-immune ;
- en 1975 sont mises en évidence les relations entre diabète de type 1 et gènes du système d'histocompatibilité majeur (système HLA).Le diabète de type 1 apparait comme une maladie déclenchée par des facteurs d'environnement (agression virale) survenant chez des sujet génétiquement prédisposés ;
- en 1977sont mis au point les premiers dosages de l'HbA1c (hémoglobine A glyquée). La technique sera ultérieurement améliorée pour utilise en routine pour la surveillance de l'équilibre glycémique des diabétique ;
- en 1979, les premières insulines produites par génie génétique sont développées. En quelques années ces insulines vont remplacer les insulines d'origine animale (de bœuf ou de porc) qui étaient utilisées jusqu'alors ;
- dans les années 1990, commence la production d'analogues de l'insuline à vie courte d'abord, puis à action prolongée ;
- au cour des dernières années, après une longue période de stagnation, de nouvelles, le inhibiteurs de DPP-4(dipeptidyl-peptidas-4) et les analogues du GLP-1 (Glucagon-like peptide-1). Ces médicaments, dont le positionnement dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 n'est pas encore totalement défini, sont venus compléter notre arsenal thérapeutique qui se limitait, en dehors de l'insuline, à la metformine et aux sulfamides hypoglycémiant pour les antidiabétiques oraux [7].

### 3. Le diabète de type 2 (DT2)

- **Définition**

Le « diabète de type 2 » [8] ou « diabète non insulino-dépendant DNID » [9], [10] ou « Diabète de la maturité » [11], (aussi appelé « diabète gras » ou « diabète insulino-résistant », apparaît plus particulièrement chez les adultes de plus de 40 ans [10]. c'est la forme de diabète la plus répandue représentant près de 90% des cas diagnostiqués. Ce type de diabète se manifeste communément à l'âge adulte [12].

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique [10] liée à une déficience, soit de la sécrétion de l'insuline (insulinosécrétion) [13],[14], soit de l'action de l'insuline (insulinorésistance) [13],[14] soit les deux anomalies associées [13], provoquant à terme un diabète sucré [15]. Le diabète de type 2 dans sa forme «Commune» est une maladie chronique souvent héréditaire, hétérogène et surtout multifactorielle qui résulte de la conjonction de facteurs génétiques et environnementaux. [16]

### 4. Epidémiologie

Le DT2 représente un problème de santé publique majeure dont l'ampleur grandit d'année en année en raison de la transformation du mode de vie et de l'allongement de l'espérance de vie [14].Le diabète est présent dans tous les pays du monde et, à défaut de programmes de prévention et de gestions efficaces, le fardeau continuera de croître au niveau mondial [17]. Quand on évoque la prévalence du diabète à l'échelle planétaire on peut parler d'épidémie mondiale voire de pandémie. Sa prévalence est très élevée, sur le plan mondial, il représente 90% des patients diabétiques, et ce chiffre doit passer de 135 à 330 millions entre 1995 et 2025 selon les estimations de la fédération internationale du diabète (IDF) et l'organisation mondiale de la santé (OMS) [18].

Selon l'International Diabètes Fédération (IDF) le nombre de décès imputables au diabète est de 3,2 millions par an et pourrait augmenter de 50 % dans les 10 prochaines années. [19], Sa prévalence est très variable d'un pays à l'autre, et d'un groupe ethnique à l'autre : 2 à 5 % en Europe, 7 % aux États-Unis, 15 % à l'île Maurice, 20 % de la population des aborigènes d'Australie, 35 % de la population des Indiens Pima en Arizona [20]. 7,4 % en Belgique [21], En Chine, un pays où 2.7% de la population adulte souffre actuellement du diabète de type 2, le nombre de personnes atteintes risque de dépasser 50 millions dans les 25 années à venir [22].

La maladie est en augmentation constante, dans le monde, les estimations de l’OMS étaient de 30 millions en 1985[23], et en 2000 on comptait environ 171 millions de diabétiques dans le monde, soit une prévalence de 2,8% [24], puis 177 millions En 2001 sont évaluait par l’IDF [2]. En 2003, la Fédération Internationale du Diabète estimait que 194 millions de personnes étaient atteintes de diabète [25].En 2007 le nombre de personnes diabétiques dans le monde était estimé à 246 millions ce qui représente 5,9% de la population âgée de 20 à 80 ans, En 2010, le nombre de diabétiques est estimé par l’OMS a 285 millions d’individus, soit 4.2% de la population mondiale (estimée 6.8% milliards d’individus en 2010) [26] l’OMS estime en effet à plus de 346 millions le nombre de personnes diabétiques dans le monde en 2011. [24] De son côté, l’Organisation mondiale de la santé (OMS) prévoit une population de 366 millions de diabétiques pour 2030[27].

En France, la prévalence du diabète traité a progressé entre 2000 et 2009 de 2,6% à 4,4% et le nombre de diabétiques traités est passé de 1,6 à 2,9 millions [28], Selon l’Institut National de Veille Sanitaire (INVS) le taux de prévalence atteint 4.5 % en 2011 soit un peu moins de 3 millions de personnes concernées. [29] Parmi eux on retrouve 92 % de diabétiques de type 2 avec un taux de croissance annuel de 5.7 %. Les spécialistes estiment que plus de 500 000 français sont diabétiques sans le savoir [30].

Au Maroc, la situation est préoccupante, le diabète représente un réel problème de santé publique. Une étude réalisée en 2000 par le Ministère de la Santé Estimait à 6,6%, ce qui Représentait près d’un million de personnes [31]. En 2005, ce nombre a connu une Augmentation exponentielle pour atteindre près de 2 millions. L’étude Épidémiologique réalisée en 2008, a estimé une Prévalence du diabète au Maroc à environ 10%. [31] Le nombre de patients diabétiques pris en charge A augmenté ces dernières années pour atteindre 350000 en 2009. Aujourd’hui, le nombre de malades atteints de diabète est estimé à plus de 3Millions, dont 100 000 à 150 000 sont insulino dépendants. 326000 diabétiques Sont suivis au niveau des Etablissements de Soins de Santé de Base (ESSB) soit 26% Par rapport aux diabétiques prévus par l’enquête de 2000 et 155000 diabétiques insulino traités.

En Algérie le diabète de type2 occupe la quatrième place parmi les maladies non transmissibles. D’après le registre national du diabète de l’année 2005, le nombre des diabétiques est passé d’un million de personnes en 1993, à plus de 2 500 000 personnes en 2007, soit 10% de la population en 2010. Avec une prévalence de 7,3% en 2007 et atteindra d’ici à 2025, 8,9% [18].

**Tableau N° 1: les estimations des diabétiques entre 2000 et 2030, d'après [27]**

Position	2000		2030	
	Pays	Nombre de diabétiques (millions)	Pays	Nombre de diabétiques (millions)
1	Inde	31,7	Inde	79,4
2	Chine	20,8	Chine	42,3
3	États-Unis	17,7	États-Unis	30,3
4	Indonésie	8,4	Indonésie	21,3
5	Japon	6,8	Pakistan	13,9
6	Pakistan	5,2	Brésil	11,3
7	Russie	4,6	Bangladesh	11,1
8	Brésil	4,6	Japon	8,9
9	Italie	4,3	Philippines	7,8
10	Bangladesh	3,2	Égypte	6,7

## 5. Physiopathologie de diabète type 2

Le diabète type 2 c'est un problème de sécrétion hormonale au niveau de pancréas.

### 5.1. Physiologie

**5.1.1. Le pancréas :** est rétro-péritonéal, profondément enchâssé dans l'abdomen, situé en avant des gros vaisseaux pré vertébraux et du rein gauche. Son poids est de 70 à 80 g, sa longueur est d'une quinzaine de centimètres, avec une hauteur de 6-7 cm, et une épaisseur de 2-3 cm. [32] C'est la deuxième glande la plus grosse en volume après le foie. Le pancréas comporte deux parties distinctes tant au niveau anatomique que fonctionnel : une partie exocrine et une partie endocrine (Figure 1) [33]

**1. Le pancréas exocrine [34] :** Le pancréas exocrine est l'organe qui sécrète la grande quantité d'enzymes par rapport à sa masse ; ces enzymes responsables de la dégradation des aliments en éléments simples (oligopeptides; oligosaccharides et monoglycérides) qui peuvent être digérés et absorbés par l'intestin.

La suppression de cette fonction entraîne des désordres graves de la digestion et de l'absorption intestinale, le pancréas exocrine représente 90% de la masse parenchymateuse comme les glandes salivaires ; il est composé de cellules glandulaires groupées en acini à l'intérieur des lobules. Ces cellules zymogènes responsables de sécrétion des enzymes pancréatiques.

Le produit de sécrétion est déversé dans des canaux excréteurs (cellules canalaire responsables de la majeure partie de sécrétion hydro électrolytiques du pancréas) dont le principal est celui de Wirsung qui se jette dans le duodénum.

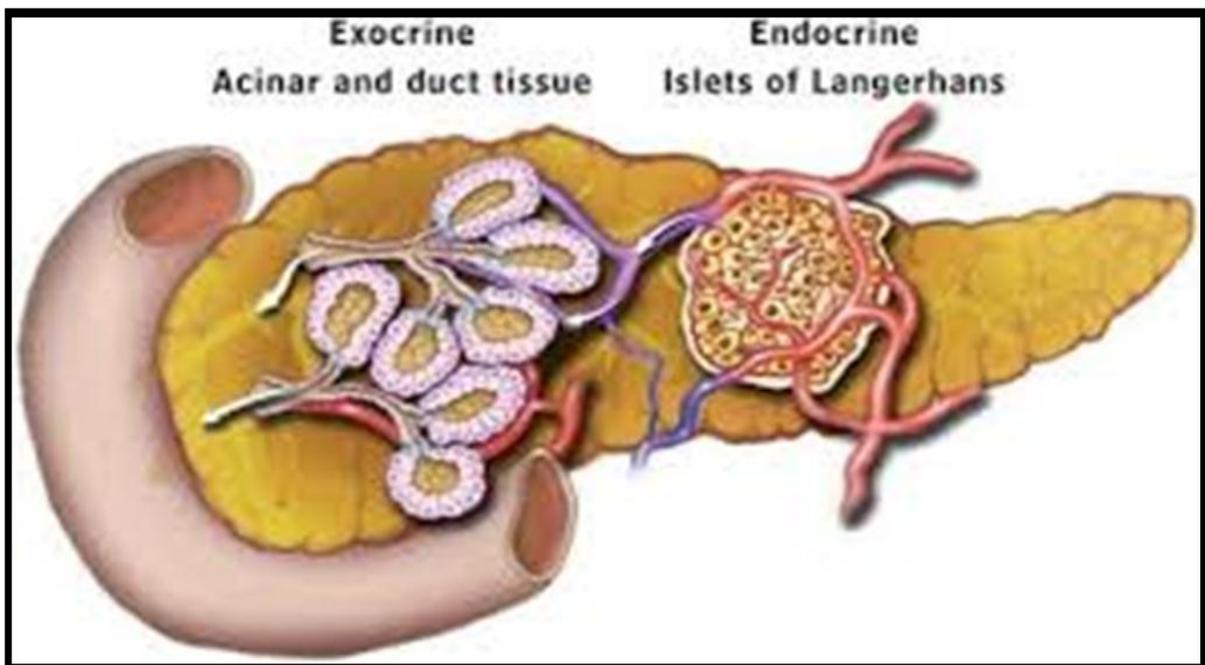
## 2. Le pancréas endocrine

Langerhans a décrit les îlots pour la première fois en 1869 :c'est un amas de cellules polygonales d'aspect homogène. Mais c'est l'histologiste français LAGUESSE qui en a montré le rôle endocrine (1893) [35].

## 3. Histologie [36]

Le rôle endocrine du pancréas est dévolu à des amas de cellules disséminés dans l'organe, les îlots de Langerhans.

Chaque îlots, de forme plus ou moins sphérique, mesure environ 200 à 400  $\mu\text{m}$  de diamètre et contient plusieurs milliers de cellules. Le pancréas contient environ un million d'îlots dispersés dans toute la glande, mais plus nombreux dans la queue de l'organe



**Figure N° 1: les deux parties exocrines et endocrines de pancréas**

#### 4. les cellules des ilots de langerhans

Il existe quatre type cellulaire chacun est spécialisé pour la synthèse d'une hormone donnée.ces type cellulaires peuvent être distingués les uns des autres par les différences de taille des cellules, leurs situation dans les ilots et la structure interne des granulations sécrétoires (figure 2) [37], [38].

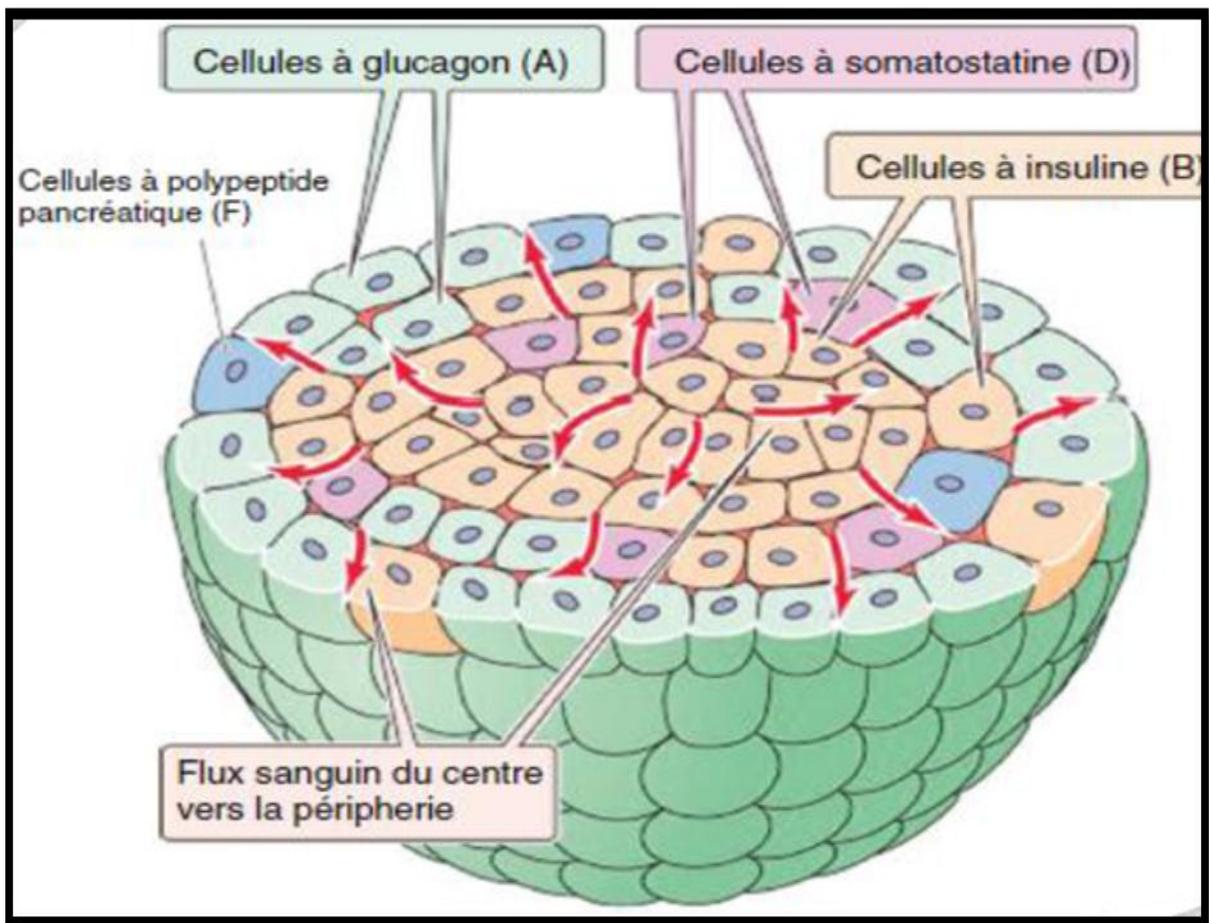
\***Les cellules  $\alpha$**  : représentent de 20% des cellules pancréatique elles sécrètent une hormone polypeptidique nommée glucagon, sont situées essentiellement à la périphérie des ilots pancréatique, près des capillaires, ont un diamètre de 12 à 15 microns et elles constituent des grosses granulations arrondies et ovulaires [37],[38],[39],[40],[41].

\* **Les cellules  $\beta$**  : sont les plus nombreuses (75 %), plus petites, elles occupent le centre de l'îlot [2].elles sécrètent une protéine nommée insuline, leur diamètre est d'environ 12 microns elles occupent la partie centrale des ilots de langerhans et sont les plus abondantes. Ces cellules possèdent un réticulum endoplasmique granuleux bien développé, un important appareil de Golgi et de nombreuses vésicules sécrétoires d'environ 300nm de diamètre [38],[39], [40],[41].

\***Les cellules  $\gamma$**  : représentent de 5 à 10% des cellules pancréatique, elles produisent la somatostatine, une hormone polypeptidique qui inhibe la sécrétion du glucagon et de l'insuline et qui ralentit l'absorption des nutriments dans le tube digestif .elles ont la même topographie que les cellules A, mais sont moins nombreuses .leurs granulation sécrétoires sont peu denses et en général sont plus volumineuses [37], [38],[39],[40],[41].

\* **Les cellules F(PP)** : représentent de 1 à 2% des cellules pancréatique, elles sécrètent le polypeptide pancréatique ; une hormone inhibitrice de la sécrétion de la somatostatine, des contractions de la vésicule biliaire et des exocrine du pancréas.

Ces cellules comparativement peu nombreuses lorsqu'on examine un bloc de pancréas pris au hasard, prédominent dans le lobe postérieur du pancréas, au niveau de la tête et du corps et leurs granulations cytoplasmiques sont petites. Elles sont également dispersées dans les parois des canaux avec des vacuoles sécrétrices sphériques. [37], [39], [40].



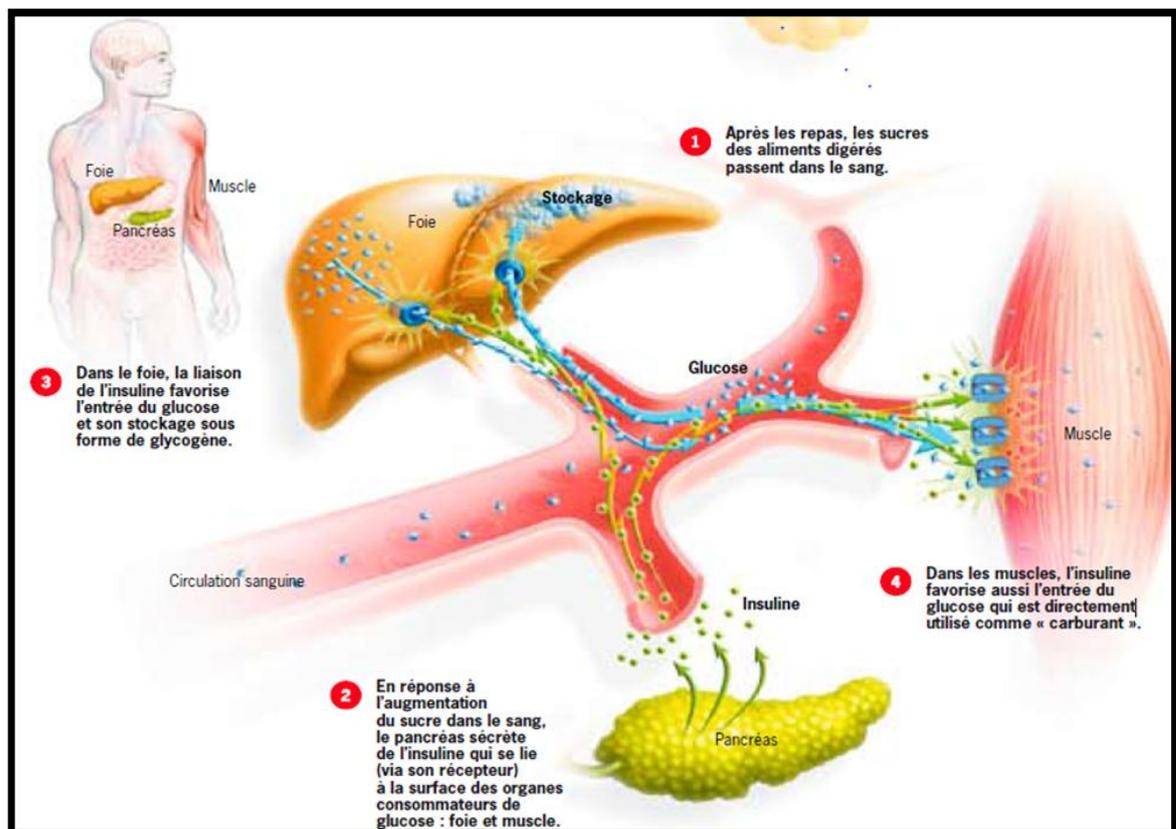
**Figure N°2 : Disposition de différentes cellules constituant les îlots de Langerhans [32]**

## 5.2. Mécanismes Physiopathologiques

La physiopathologie du diabète de type 2 est complexe, associant deux mécanismes distincts : l'insulinorésistance (par diminution de l'action de l'insuline au niveau des tissus périphériques) et la carence insulinique (par déficit de la sécrétion de la cellule  $\beta$  pancréatique [42]). Le rôle de l'insuffisance de la sécrétion pancréatique dès le début de la maladie est évoqué [43]. Trois principales anomalies métaboliques conduisent à l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 : insulinopénie relative, résistance périphérique à l'action de l'insuline et augmentation de la production hépatique de glucose. Chacune de ces altérations est actuellement bien caractérisée. Leur part relative est éminemment variable selon les patients ce qui souligne l'extrême hétérogénéité physiopathologique de diabète de type 2 [44], [45].

### 1. Régulation de la glycémie [46].

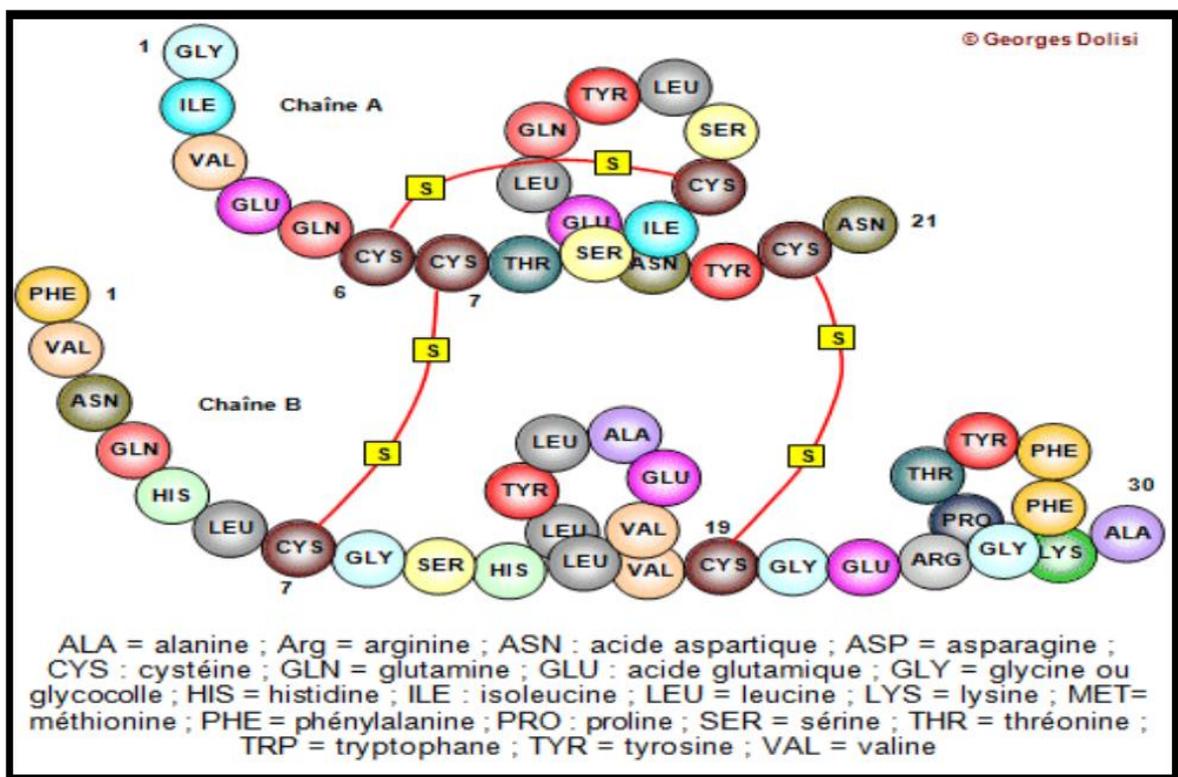
La régulation glycémique normale dépend d'une balance entre la production hépatique de glucose, la consommation par les tissus périphériques (essentiellement le muscle et le tissu adipeux) et la production d'insuline par la cellule bêta ( $\beta$ ). Chez le sujet normal Après un repas, une réponse hormonale complexe se déclenche, dont le but est notamment de réduire les variations de la glycémie grâce à une stimulation appropriée du captage de glucose au niveau hépatique, musculaire et adipeux. L'activité insulinosécrétoire des cellules  $\beta$  du pancréas joue un rôle majeur dans cette réponse. Bien que l'augmentation du glucose sanguin soit le stimulus principal de l'insulinosécrétion, des hormones intestinales, libérées par des cellules endocrines de l'épithélium intestinal lors du passage de nutriments, jouent un rôle important de potentialisation de l'effet du glucose sur les cellules  $\beta$  pancréatiques. Ces hormones, les gluco-incrétines, sont principalement le GLP-1 (glucagon like peptide-1) et le GIP (glucose-dépendent insulintropic polypeptide) L'insuline sécrétée ensuite se lie sur un récepteur membranaire spécifique au niveau des cellules musculaires, des adipocytes et des hépatocytes, entraînant divers effets : stimulation du transport du glucose, lipogenèse (foie et tissu adipeux), glycogénogénèse et glycolyse (muscles et foie).



**Figure N°3 : Régulation normale de la glycémie [47]**

### 1.1. l'insuline

- ✓ **Structure de l'insuline [48]** : La molécule d'insuline, dont la séquence primaire en acides aminés a été établie en 1955 par le groupe de Sanger, est un polypeptide de taille assez modeste d'un poids moléculaire d'environ 6 KDa (kilo Dalton). C'est un hétéro dimère constitué de deux chaînes polypeptidiques, la chaîne A et la chaîne B, reliées entre elles par deux ponts disulfures et un pont disulfure intra chaîne dans la chaîne A. La chaîne A est formé de 21 acides aminés et une chaîne B de 30 acides aminés. Il y a six cystéines, toutes liées par des ponts disulfures, un dans la chaîne A, les deux autres entre les deux chaînes



**Figure N° 4 : Schéma de la molécule d'insuline [49]**

L'insuline est produite dans les cellules  $\beta$  qui constituent 75% des îlots de Langerhans du pancréas [50]. C'est la seule hormone hypoglycémisante de l'organisme, elle favorise la disparition du glucose du milieu extracellulaire ainsi que sa captation par les tissus.

Les perturbations de sa sécrétion entraînent une intolérance aux glucides et conduit au diabète [51]

### ✓ La biosynthèse de l'insuline

La biosynthèse de l'insuline s'effectue dans les cellules  $\beta$  (îlots de Langerhans) en trois phases illustrées dans la figure ci-dessous.

#### Phase01 : synthèse de la pré-pro-insuline :

C'est le produit de transcription du gène de l'insuline sur le bras court du chromosome 11, il est constitué de pro-insuline, allongé à l'extrémité aminé de la chaîne  $\beta$  par une séquence « signal » de 2500Da, qui dirige la chaîne peptidique vers le réticulum endoplasmique, il est composé de 104AA, avec un poids moléculaire de 11500Da [40],[52],[54],[56].

#### Phase02 : synthèse de la pro-insuline :

Lorsque le peptide signal, rempli son rôle, il est clivé dans le RER par une endopeptidase. dans le RER (réticulum endoplasmique rigoureux) se constituent les ponts disulfures, essentiels pour la fonction hormonale, par l'intervention de peptide c, et en arrive à une molécule avec un poids moléculaire de 9000Da [52],[53],[54],[55],[56]

#### Phase03 : synthèse de complexe insuline-zinc :

La conversion de la pro-insuline en insuline s'effectue dans l'appareil de Golgi et se poursuit dans les granules [56].

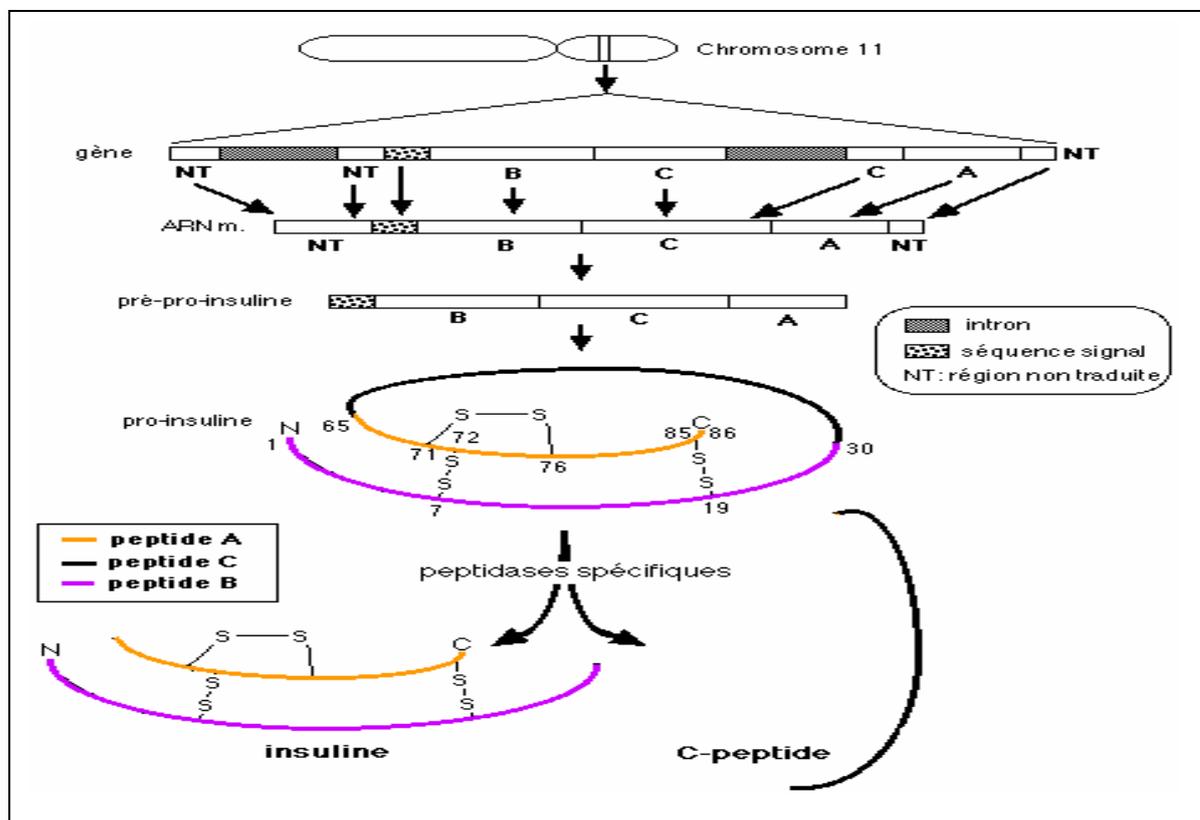
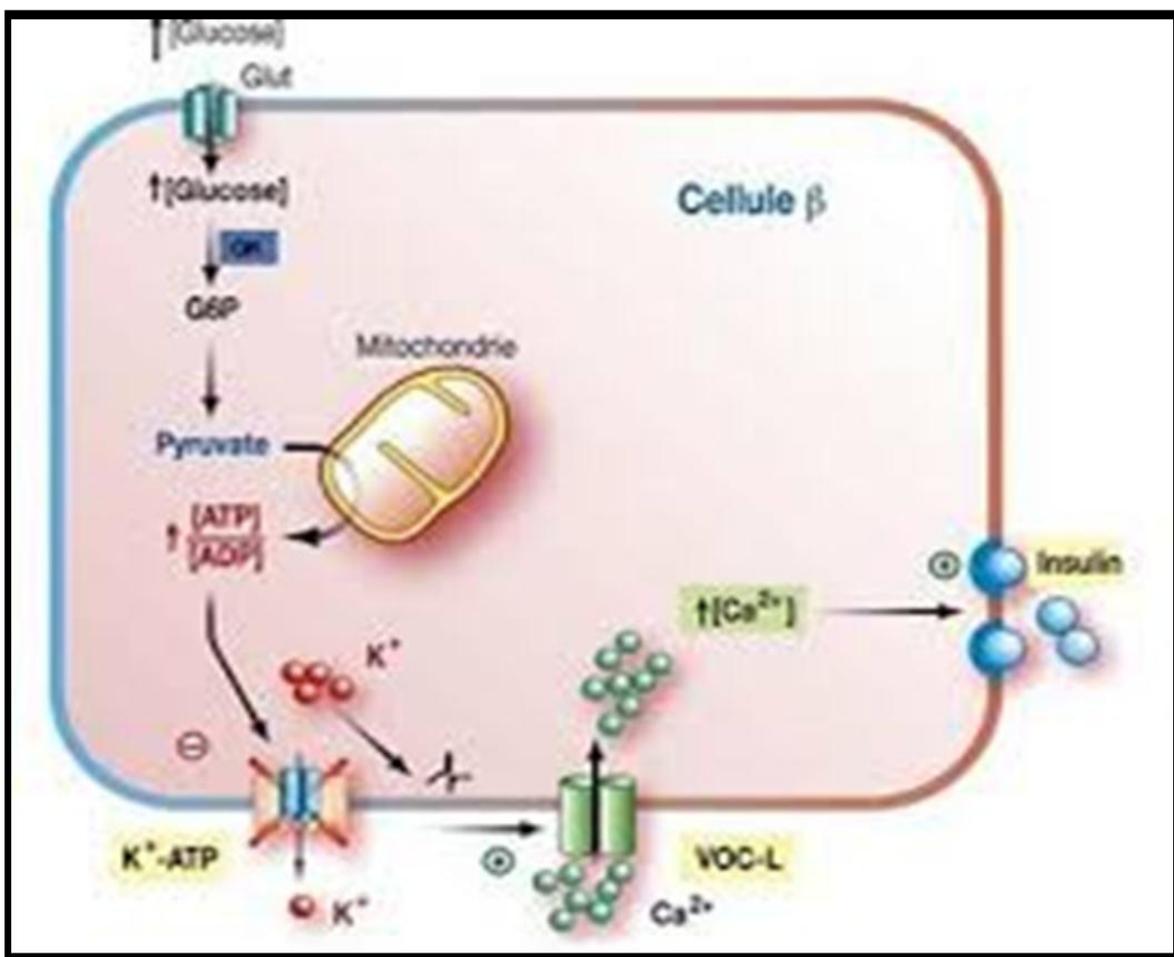


Figure N° 5: Biosynthèse de l'insuline [57]

✓ **Stimulation de la sécrétion de l'insuline par le glucose**

Le glucose pénètre dans la cellule  $\beta$  par l'intermédiaire d'un transporteur spécifique (GLUT-2), il est phosphorylé en glucose-6-phosphate par la glucokinase puis utilisé principalement par la voie de la glycolyse et de la respiration oxydative. Le métabolisme du glucose dans la cellule  $\beta$  est à l'origine d'une production d'ATP. La libération d'ATP conduit à l'inactivation des canaux  $K^+$ /ATP, entraînant une dépolarisation membranaire et l'ouverture de canaux  $Ca^{++}$  voltage-dépendants, aboutissant finalement à l'augmentation massive de la concentration cytosolique du calcium et stimulation de l'exocytose des granules de sécrétion d'insuline [58]



**Figure N° 6 : Stimulation de la sécrétion de l'insuline par le glucose [59].**

### ✓ Effets de l'insuline sur les différents métabolismes

L'insuline est essentielle pour maintenir l'homéostasie du glucose et réguler le métabolisme des lipides et des protéines, en effet l'insuline est le seul facteur hypoglycémiant face à l'arsenal copieux des hormones et des neurotransmetteurs hyperglycémiant. L'effet de l'insuline sur le métabolisme glucido-lipidique porte en priorité sur les trois tissus cibles de l'hormone (foie, muscle et tissu adipeux) [58]. (Métabolisme glucidique, Métabolisme lipidique, Métabolisme protéique).

Les anomalies de la sécrétion d'insuline observées chez les patients atteints de diabète de type 2, se caractérisent par une réduction progressive de la sécrétion d'insuline parallèlement à l'importance de l'hyperglycémie (glucotoxicité) et à l'ancienneté de la maladie. Une diminution de l'action de l'insuline ou insulino-résistance est observée chez les diabétiques de type 2, et concerne principalement son action sur le muscle squelettique et le foie [60].

### 5.3. Insulino-résistance

Insulino-résistance est une réponse biologique *in vivo* à l'insuline expliquée par une sécrétion réduite ou par son action défectueuse [61], [62]

En parallèle, il existe un déficit de l'insulinosécrétion lié à une atteinte des cellules de Langerhans. Ces cellules, qui permettent la sécrétion d'insuline, ont perdu en moyenne 50% de leur masse au moment du diagnostic du diabète tout d'abord, une insulino-résistance qui siège au niveau des tissus périphériques et du foie. Cette insulino-résistance se traduit dans les tissus périphériques par une diminution de la sensibilité des récepteurs à l'insuline et une diminution de la réponse de ces récepteurs une fois que l'insuline s'y est fixée [63], donc on a Les mécanismes moléculaires de la signalisation par lesquels l'insuline régule la captation de glucose et son stockage sont initiés par la liaison insuline-récepteur qui conduit normalement à une autophosphorylation de ce récepteur et à une activation de l'insulin-receptor-tyrosin kinase[64], qui situe à différents niveaux du métabolisme insulinique, Puisque l'insuline permet de faire rentrer le glucose dans les cellules, cette insulino-résistance entraîne une augmentation de la concentration sanguine en glucose soit une hyperglycémie. Cette insulino-résistance n'est pas responsable du diabète si elle est isolée (pas de déficit d'insulinosécrétions) comme c'est le cas chez de nombreux patients obèses qui présentent uniquement un hyperinsulinisme réactionnel témoignant de la compensation du pancréas. [63]

Il est maintenant reconnu que l'insulino-résistance tissulaire dépend en partie de la présence de lipides déposés de manière anormale au sein des tissus cibles. En effet, habituellement, les adipocytes stockent les lipides disponibles ; au cours de l'insulino-résistance, on observe au

contraire une accumulation des lipides hors des adipocytes, directement dans les tissus cibles de l'insuline ; ce sont les acides gras libres (AGL), qui auraient pour origine le tissu adipeux abdominal. [65]

Cette perte de fonction de la cellule  $\beta$ , probablement aussi génétiquement programmée, est aggravée par ces phénomènes de glucotoxicité et lipotoxicité.

Le diabète de type 2 est à l'origine d'un cercle d'auto-aggravation, véritable cercle vicieux, résultant de la conjonction de l'insulinosécrétion et de l'insulinorésistance [66].

### 1. Influence de l'insulinorésistance sur les cellules cibles

#### ✓ Les hépatocytes

L'insulinorésistance hépatique se traduit avant tout par une moindre capacité de l'insuline à inhiber la production hépatique de glucose. Celle-ci est augmentée en période postprandiale chez le diabétique de type 2 par augmentation de la néoglucogénèse et non de la glycogénolyse.

Deux facteurs peuvent contribuer à l'augmentation de la néoglucogénèse :

- \* Une hyperglucagonémie chronique qui augmente la synthèse des enzymes responsables de la néoglucogénèse,
- \* Des concentrations élevées d'acides gras dont l'oxydation fournit les cofacteurs (ATP, acétyl CoA, NADH...) nécessaire à la néoglucogénèse. [67].

#### ✓ Les adipocytes

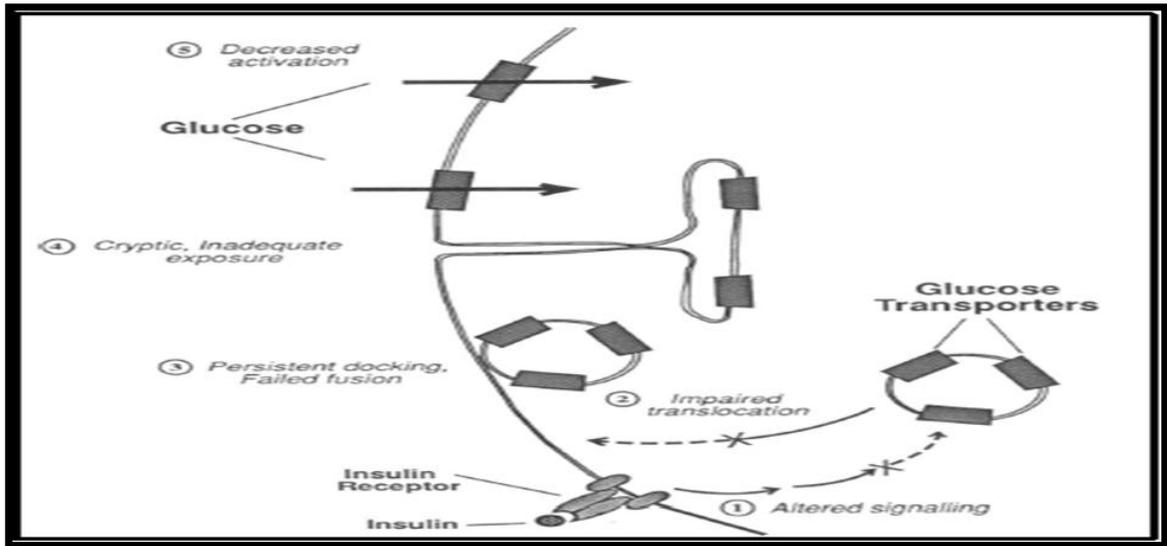
Le tissu adipeux ne contribue que de façon quantitativement mineure à l'utilisation globale du glucose. La masse adipeuse est un facteur reconnu souvent associé à l'insulinorésistance et au diabète de type 2 [68]. Le tissu adipeux induit un excès d'acides gras libres circulants qui sont directement délétères pour la signalisation de l'insuline. D'autre part, le tissu adipeux contribue également à la mise en place d'une inflammation chronique de bas grade qui sera délétère pour les tissus cibles de l'insuline tels que le foie et les muscles [67].

L'action de l'insuline sur le transport du glucose est, comme au niveau musculaire, diminuée dans les adipocytes isolés des diabétiques de type 2. Contrairement aux myocytes, le nombre de transporteurs GLUT4 est dans l'adipocyte diminué de 50 %, et leur activité fonctionnelle serait également modifiée [67]

#### ✓ Les cellules musculaires striées

Le principal tissu impliqué dans le déficit d'utilisation périphérique du glucose est le muscle squelettique [67]. Chez le diabétique, il y a diminution de la synthèse du glycogène et de l'oxydation du glucose dans le muscle. Signalisation déficiente, (2) translocation affaiblie, (3)

fusion échouée, (4) fusion partielles exposition au milieu extracellulaire inadéquate, or (5) réduction de l'action de l'activation des transporteurs de glucose (figure7)



**Figure N° 7 : Les mécanismes de l'insulinorésistance [69]**

## 6. facteurs de risque de diabète type 2

Le risque peut être considéré comme la probabilité d'une issue sanitaire défavorable [6]. Ces facteurs peuvent être divisés en deux grands groupes : les facteurs constitutionnels et les facteurs environnementaux.

### 6.1. Les facteurs constitutionnels

#### 6.1.1. Les facteurs génétiques

L'existence d'une prédisposition génétique est très probable, l'histoire familiale et l'appartenance à un groupe ethnique sont des facteurs de risque majeurs pour développer un diabète type 2 [8]. Au début des années soixante, selon le généticien James Neel, le mécanisme proposé implique l'insulinorésistance qui autorise une meilleure disponibilité, pour les organes consommateurs, du précieux glucose durant les périodes de disette [70].

Les facteurs génétiques ont pu être incriminés grâce aux études familiales avec une concordance allant de 60 à 100% chez les jumeaux homozygotes [71], [72]. Toutes les études concluent unanimement à dire que le diabète est une maladie polygénique et plusieurs gènes sont incriminés comme : le TCF7L2, le PPAR $\gamma$  et le HHEX [73].

### 6.1.2. L'Age

Le vieillissement des populations constitue un facteur de risque supplémentaire du diabète de type 2 [74] du fait à la fois d'une augmentation de la résistance à l'insuline et d'une réduction de la sécrétion d'insuline [75].

Dans les pays en développement, le plus grand nombre de personnes atteintes de diabète sont dans la tranche d'âge 45 à 64 ans, tandis que dans les pays développés le plus grand nombre se trouve dans les 65 ans et plus. Ces différences reflètent en grande partie les différences de la structure d'âge de la population entre les pays développés et en voie de développement. Les taux sont similaires à travers le monde chez les hommes et les femmes, même si elles sont légèrement plus élevées chez les hommes inférieur à 60 ans et chez les femmes, supérieur à 65 ans [76].

### 6.1.3. Le sexe

La plupart des études montrent une nette prédominance féminine du diabète de type 2. Cette prédominance féminine 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 [77]. Cette prédominance féminine n'est pas spécifique à l'Algérie. En effet, une série d'aspects sociaux, culturels et économique du fardeau discriminatoire du diabète pèse sur les femmes dans quasiment toutes les régions du monde. [78]

## 6.2. Facteurs environnementaux

### 6.2.1. Obésité

L'obésité est définie comme « Une accumulation anormale ou excessive de graisse dans les tissus adipeux, pouvant engendrer des problèmes de santé » [79]

L'existence d'une l'obésité est un facteur de important de développer un DNID chez un sujet génétiquement prédisposé (80% des diabétiques de type 2 sont obèses ou en surpoids [40],[80],[81], L'obésité de répartition abdominale prédominante (objectivée par la mesure du tour de taille ou le rapport tour de taille/tour de hanches), est reconnue comme un important facteur de risque des maladies métaboliques et cardiovasculaires depuis les travaux de Jean Vague dans les années 1950 [82]. Ceci s'explique par l'afflux majeur des acides gras libres dans la veine porte en cas d'obésité abdominale, entraînant une hyperinsulinémie, une

insulinorésistance, des anomalies de la tolérance au glucose pouvant aller jusqu'au DT2, une augmentation des VLDL triglycérides et une baisse du HDL-cholestérol. Toutes ces anomalies métaboliques auxquelles s'ajoute souvent l'hypertension artérielle semblent s'articuler autour du phénomène d'insulinorésistance, popularisé sous le terme de syndrome X ou syndrome métabolique [83].

Il faut aussi noter que les rapports entre obésité et DT2 sont plus complexes que l'on est tenté de le croire car à côté de la vision orthodoxe considérant que l'obésité favorise l'apparition du DT2 et sur laquelle sont fondés les principes fondamentaux de son traitement, ils existent d'autres points de vue selon lesquels diabète et obésité seraient tous deux conséquences directes d'une prédisposition génétique [84].

### 6.2.2. La sédentarité

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 [85], par contre la sédentarité peut altérer l'interaction entre l'insuline et son récepteur [86], [87] donc l'exercice physique habituel est un facteur protecteur d'un DNID.

### 6.2.3. L'alimentation

L'alimentation est une production sociale et un système de comportements et de représentations de la vie sociale [88], Les facteurs alimentaires les plus incriminés dans la genèse du diabète sont la forte consommation d'acides gras saturés, d'aliments à index glycémique élevé et une faible consommation de produits céréaliers complets [89]

Une alimentation hypercalorique ne participe à l'éclosion d'un diabète de type 2 que lorsqu'elle provoque une obésité [90] donc le régime alimentaire contribue au développement du DT2 de deux manières :

- à travers l'apport de calories et l'obésité qui peut en résulter, et si l'activité physique est réduite.

- la constitution qualitative des aliments semble intervenir dans le déclenchement du DT2 chez des individus génétiquement prédisposés, indépendamment de l'obésité. La controverse persiste toujours concernant le rôle de la consommation du sucre pur dans l'induction du DNID par contre la relation inverse entre la ration des fibres alimentaires et le diabète paraît mieux établie [91]. Selon l'enquête TAHINA, « les Algériens mangent mal », la consommation alimentaire quotidienne ne respecte pas les recommandations internationales

de santé [92]. Elle est jugée faible en fruits et légumes (0,6 fruit par jour au lieu des 2 portions recommandées et 0,8 légume par jour au lieu des 3 portions recommandées). En revanche, la consommation des produits gras et sucrés dépassent les normes (2,7 portions-jour contre 1 portion recommandée). L'alimentation n'est pas seulement la satisfaction d'un besoin physiologique, elle est un acte complexe qui renvoie à des réalités psychologiques, sociales et culturelles [93].

#### 6.2.4. Tabagisme

Au cours des dix dernières années, plusieurs Études ont démontré que la cigarette pouvait réduire considérablement la Sensibilité à l'insuline, tant chez les personnes atteintes de diabète de type 2 que chez celles non diabétiques [94],[95].

Il interviendrait dans la genèse de l'insulinorésistance selon trois mécanismes. Tout d'abord par l'intermédiaire des catécholamines dont il stimule la sécrétion de la nicotine, par activation d'un récepteur situé à la surface des cellules lipolytiques, stimule la lipolyse entraînant une augmentation du taux d'acides gras libres dans le Sang ce qui a un effet négatif sur l'insulinosensibilité et même sur l'insulinosécrétion [95].

#### 6.2.5. Le stress oxydant

L'utilisation du glucose par les cellules se fait de façon aérobie grâce à des réactions d'oxydoréductions. ces réaction font intervenir des oxydant (ou accepteurs d'électron) et des réducteurs (ou donneur d'électron) et se déroulent au niveau de la chaîne de transport d'électron des mitochondries. Après une cascade d'oxydoréduction, l'oxygène est l'accepteur final d'électron quatre électronvolt alors se fixer sur cet d'oxygène, conduisant à la production d'eau.

Cependant, 2à 3% de d'oxygène n'est pas réduit en eau. Il est dévié pour former des Réactive Oxygène Spécies(ROS) [96]. Ces ROS sont physiologiquement maintenus en équilibre par de nombreux systèmes antioxydants lorsque déséquilibre apparait entre les molécules pro et anti-oxydantes, en faveur des entités oxydantes, on parle de stress oxydant [97]. suite à une hyperglycémie, il y a augmentation de l'utilisation du glucose par les cellules et donc augmentation de la production de ROS. Ces dernier perturbent et inhibent l'insulinosécrétion en inhibant la traduction du signal du glucose dans les cellules  $\beta$  [98]. les ROS sont impliqués dans l'insulinorésistance par l'inhibition de la translocation du signal de l'insuline, elles empêchent l'autophosphorylation du récepteur à l'insuline. la translocation du récepteur Glut-4 est inhibée doc ne permette pas l'entrée du dans la cellule [99].

### 6.2.6. Hormones et médicaments

Plusieurs endocrinopathies peuvent s'associer à un diabète : hypercholestérolémie et hyperthyroïdie. Aussi la prise de certains médicaments tels que les pilules contraceptives, corticoïdes et diurétiques [87], [55].

-Il existe d'autres facteurs de risques cardiovasculaires qui sont souvent associés au diabète de type 2 et qui doivent également être pris en charge comme le montre l'étude UKPDS que nous avons citée ci-dessous.

### 6.2.7. L'HTA

Selon les études, environ 60 à 80% des patients sont hypertendus. D'après l'UKPDS [100], 39% des patients sont hypertendus au moment de la découverte du diabète. Cette étude montre également qu'il existe une corrélation importante entre le niveau de pression artériel et la survenue de complications micro-angiopathiques (rétinopathie et néphropathie) mais avec un effet cependant moins fort que pour le contrôle glycémique.

Le contrôle tensionnels (TA <14/8) permet de diminuer de 25% le risque de complications micro-angiopathiques, de 15% le risque d'infarctus et de 13% la mortalité toutes causes confondues. Le risque de complications macro-vasculaires augmente de manière linéaire et continue avec l'augmentation des chiffres tensionnels. La tension artérielle recommandée pour les patients diabétiques est inférieure à 130/80 mmHg. D'après l'étude Entred [101], seuls 14% des patients atteindraient cet objectif, 45% auraient entre 130-80 et 140-90 et environ 35% auraient des chiffres tensionnels supérieurs à 140-90

### 6.2.8. Les dyslipidémies

Toujours d'après l'étude Entred [101], 40% des patients sont traités pour une dyslipidémie. Le taux moyen de LDL est estimé à 1.06 g/l, le HDL à 0.52g/l et les triglycérides à 1.52g/l. De nombreuses études ont montré l'intérêt de l'utilisation de statine pour abaisser le taux de LDL cholestérol pour réduire le risque de pathologies cardiovasculaires

## 7. Complications de diabète type 2

### 7.1. Complications métaboliques

#### 7.1.1. Coma hyper-osmolaire

Il s'agit de sujets très âgés, diabétiques de type 2 qui à l'occasion d'une situation favorisant la déshydratation (infection, grande chaleur, faible accès aux apports hydriques) majorent leur glycémie de façon très sévère, sans signe de cétose ou d'acidose, le diagnostic n'est pas fait, L'hyperglycémie dépasse généralement 25 mmol/l (5 g/l), les troubles de conscience s'installent, la mortalité est très élevée (20 à 40 %). Cette situation est majorée par la administration de diurétiques, les troubles de la soif, à l'inverse elle est prévenue par la mise à l'insuline plus précoce des diabétiques insulino-requérants en particulier âgés [102].

#### 7.1.2. L'acidocétose

Elle se définit de façon arbitraire par un PH < 7,2 et une hyperglycémie  $\geq 3$  g/l (16,7 m Mole/L), cette acidose étant en rapport avec une concentration excessive de corps cétoniques [91].

Elle est rare chez le diabétique de type 2, elle doit faire discuter le cadre nosologique (type 1 lent LADA ou pseudo type 2), elle est le plus souvent consécutive à un facteur précipitant : stress majeur, traumatisme, infarctus du myocarde, corticothérapie, infection grave [102].

#### 7.1.3. L'acidose lactique

Les critères diagnostiques sont :

- \* Un taux de lactate artériel dans le sang total supérieur à 5-6 mmol/l ;
- \* et un pH artériel égal ou inférieur à 7,35[91].

Il s'agit d'une complication exceptionnelle mais redoutable. Elle requiert l'existence d'une situation d'hypoxie tissulaire grave (insuffisance cardiaque, hépatique, voire rénale) et d'autres facteurs dont la prise de Biguanide. Ceci contre indique l'administration de cette famille d'antidiabétiques oraux, en cas d'insuffisance cardiaque ou hépatique importante et d'insuffisance rénale [102].

## 7.2. Complications dégénératives

Les complications sont liées à l'hyperglycémie chronique et aux facteurs de risques cardiovasculaires associés [103]. Elles sont nombreuses et touchent plusieurs organes, suite à une micro ou macro-angiopathie. Cependant, certains patients sont protégés malgré un mauvais contrôle glycémique [62] distingue deux types de complications principales, les complications micro-vasculaires touchant les petits vaisseaux et les complications macro-vasculaires touchant les grands vaisseaux. Les complications, qu'elles soient micro- ou macro-vasculaires, justifient la prise en compte de leur gravité comme une priorité de santé publique. En effet, ces complications représentent la 1ère cause de cécité acquise, d'insuffisance rénale terminale, de neuropathie, d'amputation de membre non-traumatique et 25 à 35% des accidents vasculaires-cérébraux et des coronaropathies [104].

### 7.2.1. La macro-angiopathie

Les conséquences les plus importantes se situent au niveau macro-vasculaire, et en particulier au niveau coronarien, dont l'atteinte conditionne le pronostic. Chez les patients diabétiques la principale cause de mortalité est cardiovasculaire (60% de Décès) [105], donc Le diabète est associé à une athérosclérose se dernière est devenue la première cause de décès des diabétiques, Il s'agit de complications macro vasculaires ; une atteinte des artères de calibre supérieur à 200  $\mu\text{m}$ . La macroangiopathie s'aggrave quand le diabète est associé à une hypertension artérielle et une dyslipidémie. Elle concerne le cœur (Infarctus du myocarde), le cerveau et les membres inférieurs avec l'artérite [106].

La pathogénèse des macros complications met en 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 procoagulant) et des modifications pariétales (épaississement et perte de complaisance de la paroi vasculaire) [107].

- **Insuffisance cardiaque**

L'insuffisance cardiaque doit être considérée comme une complication à part entière. Elle peut survenir même en l'absence de coronaropathie. À ce titre, elle nécessite d'être prévenue, dépistée avant même d'être traitée. Le risque d'insuffisance cardiaque est multiplié par deux chez l'homme diabétique et par cinq chez la femme diabétique dans la cohorte de Framingham. À l'opposé, on considère que 25 à 30 % des patients en insuffisance cardiaque sont diabétiques. Les facteurs de risque de cette complication sont l'âge, la durée d'évolution

du diabète, le recours à une insulinothérapie, l'existence d'une atteinte coronaire et une élévation de la créatininémie.

La qualité du contrôle glycémique joue un rôle puisqu'on considère qu'une élévation de l'HbA1c d'un point augmente le risque ultérieur d'insuffisance cardiaque de 18 à 19 %. La présence d'une hypertension est aussi un facteur de risque. L'existence d'une micro-albuminurie est aussi associée à une probabilité accrue de développer une insuffisance cardiaque. [108]

### 7.2.2. Les complications micro- angiopathie

Elles sont spécifiques au diabète. L'hyperglycémie atteint essentiellement les micro-vaisseaux de la rétine, du rein et du système nerveux [40]. Elle associe une modification structurale de la lame basale endothéliale à une augmentation de la perméabilité pariétale à l'origine de la fuite des protéines plasmatiques [109], L'apparition de ces complications est corrélée à la durée d'exposition à l'hyperglycémie chronique et à son taux. L'étude UKPDS [110]. Montre que l'incidence des complications micro-vasculaires est exponentielle selon le taux d'HbA1c avec une valeur seuil à 7%.

Les complications les plus importantes sont

- **Rétinopathie diabétique**

La rétinopathie diabétique reste encore la première cause des cécités acquises de l'adulte avant l'âge de 50 ans dans les pays industrialisés. Même si de nombreux signaux annoncent que cette complication recule, elle doit rester une préoccupation des médecins prenant en charge des diabétiques. Il s'agit d'une altération des capillaires de la rétine marquée par des phénomènes d'occlusion vasculaire. Ces anomalies circulatoires génèrent d'une part des zones d'ischémie rétinienne responsables d'une réaction angiogénique anarchique et d'autre part des dilatations capillaires locales (les micro-anévrysmes) ou généralisées causant des phénomènes de suffusion œdémateuse (les exsudats) ou hémorragique (les microhémorragies).

Deux formes graves peuvent menacer le pronostic visuel. La première est la rétinopathie proliférante (ou proliférative). Elle est liée à la prolifération de néovaisseaux au contact des zones d'ischémie rétinienne. Ces néovaisseaux sont fragiles et peuvent facilement saigner conduisant à des hémorragies du vitré et des décollements rétiens par traction. L'extension de ces néovaisseaux dans la chambre antérieure et au niveau de l'iris (rubéose irienne) peut conduire au glaucome néovasculaire. On comprend que le traitement préventif et curatif de

ces formes proliférantes repose sur la photocoagulation au rayon laser des zones d'ischémie rétinienne de la périphérie pour limiter la production de facteurs pro-angiogénique.

L'autre forme sévère est représentée par l'œdème maculaire. Le siège de cet œdème est critique puisque la macula est la zone de vision des couleurs, des reliefs et des détails. Cet œdème, au début réversible, peut s'organiser par la formation de logettes et devenir beaucoup moins sensible au traitement. On parle d'œdème cystoïde.

Les mécanismes physiopathologiques qui relie l'hyperglycémie chronique à la rétinopathie diabétique restent encore assez mal connus. On incrimine la voie des polyols, l'accumulation d'AGE (*advanced glycation end-stage products*), l'activation de la protéine-kinase C et la voie de la glucosamine. Mais aucune de ces hypothèses n'a permis d'identifier à ce jour un traitement spécifique efficace. En revanche, les mécanismes de l'œdème sont mieux appréhendés et des traitements locaux à visée anti-inflammatoire ou anti-angiogénique ont déjà prouvé leur efficacité [111].

- **Néphropathie diabétique (ND)**

Elle se définit comme l'ensemble des manifestations rénales spécifiques du diabète, quel que soit son type, à l'exclusion des autres néphropathies pouvant survenir chez un diabétique, la ND est un ensemble anatomo-clinique et fonctionnel dont l'évolution continue vers l'insuffisance rénale terminale peut être freinée par une prise en charge adéquate du diabète [112].

- **Neuropathie diabétique**

Elle peut se traduire par de multiples manifestations cliniques ou demeurer infra-cliniques. Elle est considérée comme la plus fréquente des complications majeures du diabète. La prévalence passe de 7,5 % à la découverte du diabète à 50 % après 25 années. Elle est constituée par : les poly neuropathies symétriques, les mono et multinévrites et la neuropathie autonome (hypotension orthostatique, tachycardie de repos, gastroparésie et impuissance [113].

- **Sensibilité aux infections**

L'élévation de la glycémie et la fatigue parfois engendrée par la maladie, rendent les diabétiques plus à risque d'infections épisodiques parfois difficiles à guérir, notamment des infections de la peau, des gencives, des voies respiratoires, du vagin ou de la vessie. En outre, les troubles de la circulation sanguine peuvent avoir pour effet de ralentir le processus de cicatrisation après une blessure, ce qui peut causer des infections récalcitrantes dans les plaies [114].

- **Pied diabétique**

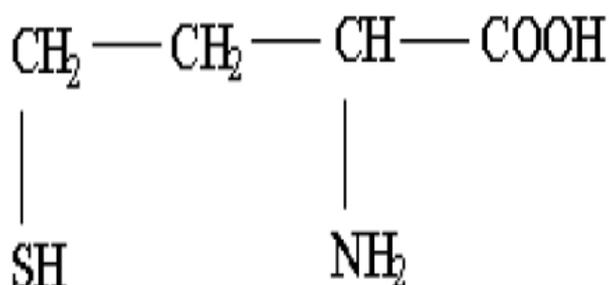
Les personnes atteintes de diabète peuvent développer divers problèmes au niveau des pieds, à la suite de lésions nerveuses et vasculaires. Ces problèmes peuvent rapidement provoquer une infection et une ulcération, lesquelles augmentent le risque d'amputation. Les personnes atteintes de diabète sont exposées à un risque d'amputation jusqu'à plus de 25 fois supérieur à celui des personnes non atteintes de cette maladie. Toutefois, si le diabète est bien géré, une grande partie des amputations peut être évitée. Même en cas d'amputation, la jambe restante, et la vie de la personne, peuvent être sauvées grâce à un suivi de qualité assuré par une équipe multidisciplinaire spécialisée dans les soins du pied. Les personnes atteintes de diabète doivent inspecter régulièrement leurs pieds [115].

## II.L'homocystéine (Hcy)

### 1. Définition

C'est un acide aminé soufré formé au niveau intracellulaire à partir de la méthionine apportée par l'alimentation. L'Hcy n'est pas codée génétiquement. Elle est synthétisée par toutes les cellules de l'organisme. Le foie et les reins sont les deux organes où l'Hcy est principalement catabolisée, ceci se fait à travers l'une des deux voies : la voie de la reméthylation et la voie de la trans-sulfuration (Figure 9) [116].

Dans le plasma, 70 % de l'homocystéine circule sous une forme liée aux protéines par des ponts disulfure. L'homocystéine dite "libre" (30%) est essentiellement représentée par les disulfures mixtes homocystéines cystéine [117]



**Figure N° 8 : Structure de l'homocystéine [118]**

### 2. Voies métaboliques de l'homocystéine

L'homocystéine est normalement catabolisée par 2 voies essentiellement hépatiques et d'égale importance sur le plan quantitatif

#### 2.1. Reméthylation

Dans la voie de reméthylation, deux réactions enzymatiques distinctes assurent la reméthylation de l'Hcy en méthionine qui constitue un système de conservation de celle-ci et qui peut être assurée par deux voies métaboliques distinctes :

- une voie mineure, localisée essentiellement dans le foie, catalysée par la bétaine-homocystéine méthyle transférase (BHMT) : celle-ci utilise la bétaine comme donneur de méthyle et libère la diméthyle-glycine ;

- une voie majeure, ubiquitaire, catalysée par la méthionine Synthase (MS), dont le cofacteur est la vitamine B12.

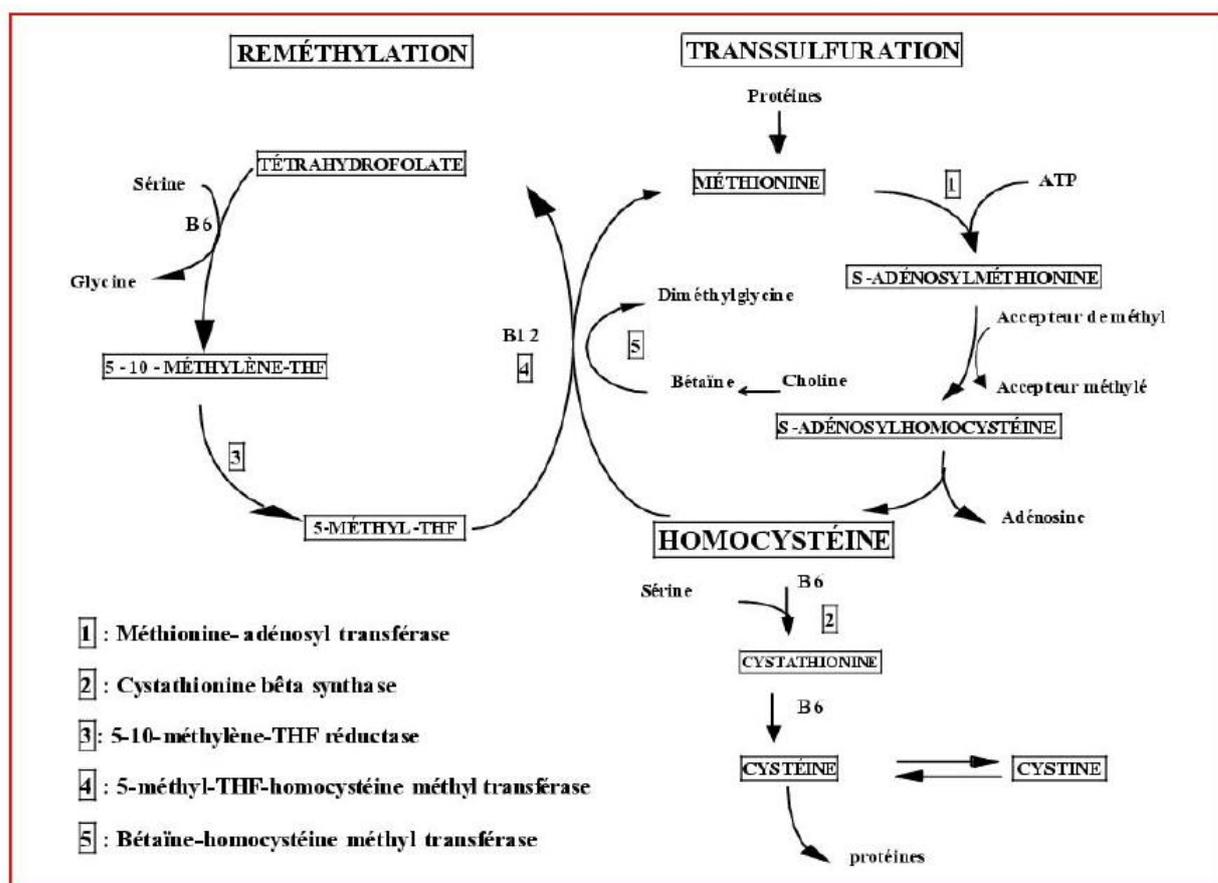
Cette enzyme synthétise la méthionine en fixant sur l'homocystéine un groupement méthyle fourni par le 5-méthyl-tétrahydrofolate (5-méthyl-THF). Le tétrahydrofolate (THF) libéré au cours de cette réaction est au centre d'un cycle de réactions passant par le 5-10-méthylène-THF, puis le 5-méthyl-THF. Il est apporté à l'organisme par l'alimentation, sous la forme d'acide folique rapidement réduit en THF. Le 5 méthyl-THF est recyclé en permanence sous l'action de l'enzyme méthylènetétrahydrofolate- réductase (MTHFR), qui exerce donc une action indirecte mais déterminante dans la reméthylation de l'homocystéine [117].

## 2.2. La voie de la Transulfuration

La majorité de l'homocystéine n'est pas reméthylée mais catabolisée en cystéine par la voie de la Transulfuration. Cette voie permet à la méthionine d'apporter un atome de soufre pour la formation de la cystéine. L'activation de la méthionine en S-adénosyl-L-méthionine (SAM) se fait sous l'influence de la méthionine adénosyl-transférase (MAT) et en présence d'ATP. La SAM, principal donneur de groupe méthyl de l'organisme, cède ensuite son groupement méthyl à un accepteur, pour donner naissance à la S-adénosyl-L-homocystéine.

Donc dans cette voie l'homocystéine se condense avec la sérine pour donner la L-cystathionine sous l'action de la cystathionine  $\beta$  synthase (CBS). La L-cystathionine est ensuite hydrolysée en cystéine et  $\alpha$ -cétobutyrate par la  $\gamma$ -cystathionase [119]. Ces deux réactions nécessitent la présence d'un cofacteur, le pyridoxal 5' phosphate ou vitamine B6. Cette dernière voie ne se déroule qu'au niveau du foie, du rein, de pancréas et d'intestin [117].

Elle est irréversible, contrairement aux autres voies métaboliques, ce qui a pour conséquence que la cystéine ne peut être un précurseur pour la synthèse de méthionine. Ce fait revêt surtout une importance dans le cadre de recommandations diététiques [120], [121].



**Figure N° 9 : Métabolisme de l'homocystéine [122]**

### 3. Régulation du taux plasmatique d'homocystéine

Les activités de reméthylation et de transsulfuration sont coordonnées : quand une voie ne fonctionne pas, l'autre prend le relais : cela évite une accumulation d'homocystéine lorsqu'une voie métabolique est altérée.

Lors d'une alimentation normale, le métabolisme de l'homocystéine chez des sujets sains se divise entre la transsulfuration et la reméthylation. Lorsque l'apport en méthionine est normal, la molécule d'homocystéine est recyclée environ deux fois par la voie de reméthylation avant d'être catabolisée par la voie de la transsulfuration. La capacité de l'organisme à adapter l'utilisation de l'homocystéine en fonction de l'apport en méthionine implique l'existence d'une régulation commune aux deux voies. Cette régulation commune va se faire par la SAM, qui en fonction de sa concentration, peut inhiber ou non la MTHFR, orientant ainsi l'homocystéine vers la voie de la transsulfuration ou de la reméthylation.

Lorsque l'apport en méthionine est élevé, il va en résulter une augmentation de la concentration, intracellulaire de SAM ce qui inhibe la MTHFR et active la CBS pour permettre la dégradation de l'homocystéine.

À l'opposé, lorsque l'apport en méthionine est faible, la concentration en SAM pour inhiber la MTHFR. La voie de reméthylation est alors favorisée et la CBS n'est pas stimulée [123].

Un autre mécanisme pour maintenir l'homocystéine basse dans la cellule est l'export de l'homocystéine à l'extérieur de la cellule, entraînant une hyperhomocystéinémie et une hyperhomocystéinurie

#### **4. Les différentes formes physicochimiques d'homocystéine circulantes**

Du fait de sa cytotoxicité, l'Hcy est rapidement éliminée *via* le plasma. Ce mécanisme d'élimination hors des cellules, complète le catabolisme de l'Hcy par la voie de la trans-sulfuration permettant de maintenir des concentrations intracellulaires basses et précisément régulées inférieures à 1  $\mu\text{mol/L}$ . [124]

Le plasma humain contient des quantités oxydées et réduites (98 % et 1 à 2 %, respectivement) d'homocystéine [120] L'homocystéine constitue la forme dimériques oxydée (pont disulfure) de l'homocystéine présente de manière permanente dans les milieux biologiques, car l'oxydation est spontanée et rapide. La forme réduite s'appelle homocystéine. Les formes du bisulfure existent également avec de la cystéine et avec des protéines contenant les résidus réactifs de cystéine (homocystéine liée aux protéines). Les dernières formes oxydées sont désignées sous le nom des disulfides mélangés. Notre organisme synthétise environ 20 mmol par jour d'homocystéine, mais très peu comparativement se retrouve dans le sang. Elle existe soit sous forme libre (30 %), soit liée aux protéines (70 %) principalement l'albumine [125] Le devenir de l'Hcy plasmatique n'est pas bien connu. Chez les sujets sains, l'excrétion rénale est faible, compte tenu de la concentration d'Hcy libre. Il est possible que l'Hcy plasmatique soit captée par les cellules et ensuite métabolisée [124].

## PATIENTS ET METHODES

L'étude que nous avons entreprise est de type transversale cas-témoins a durée 03 mois, et elle a porté sur une population de 50 patients présentent un diabète de type 2, et 60 témoins supposés sains.

### 1. Recrutement des sujets

-50 sujets des deux sexes atteints d'un diabète de type 2 âgés entre 30 et 80 ans admis au niveau du centre Hospitalier universitaire de Constantine (CHUC) essentiellement au niveau du service d'Endocrinologie-Diabétologie, et 60 témoins supposés sains, recrutés au niveau du service de médecine du travail CHUC, et choisis par appariement aux patients diabétiques.

Des critères d'inclusions et d'exclusion ont été établis pour les diabétiques et pour la population témoins.

#### • *Critères d'inclusion*

- *Pour les témoins* : sujets sains des deux sexes résidents à Constantine et âgé de 30 à 80 ans.

- *Pour les diabétiques* : sujets diabétiques de type 2 âgé de 30 à 80 ans présentent ou non des complications dégénératives de diabète.

#### • *Critères d'exclusions*

##### - *Pour les témoins*

\* infection urinaire (provoque une élévation de la micro albuminurie)

\* Antécédents familiaux d'atteinte cardiovasculaire, de néphropathies, de rétinopathies, tabagisme, et la prise des médicaments ayant comme effet secondaire une hyperhomocystéinémie).

##### -*Pour les diabétiques*

\* Infection urinaire, traitements causant une hyperhomocystéinémie.

Les critères de détermination de la rétinopathie diabétique sont standardisés par les cliniciens.

## 2. Prélèvement sanguin

Le prélèvement sanguin est effectué systématiquement à chaque hospitalisation d'un patient pour cause de DT2.

Avant le prélèvement, il est demandé au sujet de se placer en position semi assise pendant quelques minutes de façon à limiter les effets hémodynamiques sur les taux de lipides, la position debout augmente la valeur de la cholestérolémie, tout comme une occlusion veineuse prolongée avec un garrot.

Dans nos prélèvements l'utilisation du garrot est proscrite parce qu'une augmentation de 2,8% de la concentration plasmatique d'homocystéine totale a été rapportée après application d'un garrot pendant 3 min [126]

Ainsi pour l'homocystéine il est conseillé d'utiliser un anticoagulant plutôt qu'un tube sec compte tenu du relargage en continu de l'homocystéine par les cellules. L'anticoagulant le plus utilisé est l'EDTA. C'est pour cette raison qu'on a opté pour l'utilisation de tubes EDTA pour le dosage de l'homocystéine [127], [128]

- Acheminements au laboratoire dans les plus brefs délais.

## 3. Questionnaire et Enregistrements

### 3.1. Questionnaire

Un recueil de données a été effectué au niveau du service d'hospitalisation concerné ; en plus du dossier médical du (patient) malade un interrogatoire du patient est mené par nous même. (Annexe N° 1).

### 3.2. Enregistrement

Tous les prélèvements recrutés sont étiquetés soigneusement, portant le nom et prénom des sujets associés à la numérotation 1, 2, 3, 4... sur chaque questionnaire, est mentionnés le numéro de dossier et le lieu de prélèvement, ainsi que le numéro d'enregistrement de chaque sujet correspondant à celui sur notre registre.

#### 4. Dosage de l'homocystéine

Les valeurs normales sont plus faibles chez les enfants et augmentent avec l'âge. Les valeurs inférieures chez la femme rejoignent celles de l'homme après la ménopause. Ces variations physiologiques sont faibles. En l'absence d'une erreur innée du métabolisme par déficit enzymatique (homocystinurie), l'homocystéine plasmatique est augmentée en cas de déficit en vitamines B6, B12 ou folates et dans l'insuffisance hépatique ou rénale et lors des traitements par les antifoliques.

L'hyperhomocysteinémie est positivement corrélée à l'augmentation du risque de maladie coronarienne athéromateuse, d'accidents cérébrovasculaires et d'artériopathies périphériques.

Pour son dosage et Pour obtenir ces données de façon standardisée un jeun de 12 heures est nécessaire.

Prélèvement de sang (capillaire ou de sang veineux) et le plasma obtenu par centrifugation du sang total recueilli en présence d'héparinate de lithium ou d'EDTA et immédiatement centrifugé ou placé dans de la glace fondante

L'emploi du citrate acide comme anticoagulant permet de s'affranchir de l'utilisation de glace si la séparation plasma/globules ne peut-être immédiate.

L'utilisation de citrate acide permet une stabilisation des taux plasmatiques d'homocystéine à température ambiante. Mais selon l'anticoagulant utilisé il existe une variabilité des résultats qui impose de déterminer dans chaque laboratoire des normes en fonction des conditions pré analytiques retenues (anticoagulants, délai et température de stockage avant centrifugation).

La conservation : après centrifugation et séparation du culot la conservation du plasma est excellente quel que soit l'anticoagulant - à température ambiante 4 jours, à +4°C 2 semaines, à -20°C 8 mois [129].

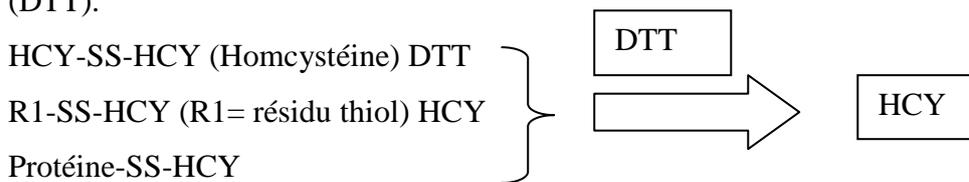
Un grand nombre de méthodes sont actuellement disponibles pour déterminer l'homocystéine plasmatique totale (tHcys). Des trousse pour immunodosages, plus faciles à utiliser, commencent à supplanter les méthodes classiques. Dans notre étude, l'homocystéine a été déterminé suivant un dosage immunologique (AxSYM Homocystéine) par polarisation de fluorescence (FPIA) pour la mesure quantitative de la L-homocystéine totale dans le sérum ou le plasma humain sur l'AxSYM (autoanalyseur).

- **Principes Biologiques de la méthode**

Le dosage AxSYM Homocystéine est basé sur la technologie immunologique par polarisation de fluorescence (FPIA).

L'homocystéine liée (forme oxydée) est réduite en homocystéine libre, qui est à son tour convertie enzymatiquement en S-adénosyl-L-homocystéine (SAH) comme décrit ci-dessous :

L'homocystéine, ses formes disulfures ainsi que les formes mixtes protéines-HCY présentes dans l'échantillon sont réduites en HCY libre sous l'action du dithiothréitol (DTT).



- **Reproductibilité**

La reproductibilité du dosage a été déterminée selon la méthode décrite dans le protocole EP5-T2 du National committee for clinical laboratory Standarts (NCCLS) [130]

## 5. Analyse statistique

### 5.1 Statistique descriptive

Vu que notre étude est transversal cas-témoins, nous avons opté, pour utilisés la statistique Descriptive.

- Le calcul de la moyenne arithmétique, et l'écart type

$$\bar{X} = \sum (ni \cdot xi) / n \text{ si } n > 30$$

$$\bar{X} = \sum (ni \cdot xi) / (n - 1) \text{ si } n \leq 30$$

Pour l'écart type de la moyenne

$$\text{L'écart type} = \delta = \sqrt{\text{Variance}} = \sqrt{\sum (X^- - X)^2 / N - 1} \text{ si } n \leq 30$$

$$\text{L'écart type} = \delta = \sqrt{\text{Variance}} = \sqrt{\sum (X^- - X)^2 / N} \text{ si } n > 30$$

Les variables quantitatives sont décrites par la moyenne  $\pm 1$  écart type, sauf exception qu'on précisera dans le texte.

### 5.2 L'enquête analytique

Dans l'enquête analytique : pour étudier la relation entre un facteur d'exposition et la maladie, nous avons :

- Comparé la moyenne de la variable mesurant l'exposition chez les malades et les non malades.

Nous avons crée des classes et utilisé des méthodes qualitatives .Ces méthodes permettent de décrire la relation entre le facteur d'exposition et la maladie de manière plus concrète et permet l'utilisation de méthodes statiques plus simples [131]. Le test utilisé dans ces conditions est le  $\chi^2$ .

### 5.3 Calcul de l'odds ratio

Pour calculer l'odds ratio nous avons établi un tableau de contingence :

Il est présenté sous forme de tableau croisé 2x2. Le statut malade/non malade des sujets de l'étude est présenté en colonne et le caractère exposé/non exposé en ligne.

	<b>Malades</b>	<b>Témoins</b>	<b>Total</b>
<b>Exposée (E+)</b>	<b>a</b>	<b>B</b>	<b>a + b</b>
<b>Non exposés (E-)</b>	<b>c</b>	<b>D</b>	<b>C + d</b>
<b>Total</b>	<b>a + c</b>	<b>b + d</b>	<b>a+ b +c+ d</b>

La mesure de la cote d'un événement est un concept différent du taux ou de survenue de cet événement. La cote est le rapport entre la probabilité de survenue d'un événement et celle de la survenue d'un autre événement en général opposé au premier.

Dans notre enquête on ne peut pas calculer directement le taux de maladie, pas plus que la cote correspondante, puisque les nombres de la maladie sont fixés arbitrairement.

Cependant on peut calculer :

- La cote d'être exposé (Exposure Odds ; EO) pour les cas EO malades =  $a/c$ , pour les témoins EO témoins =  $b/d$
- Le rapport des cotes d'exposition qui est l'Odds ratio (Exposure Odds ratio)

$$\text{OR} = a \times d / b \times c$$

L'Odds ratio représente une mesure d'association épidémiologique entre un facteur et une maladie, en particulier lorsque la maladie est rare parmi la population (Prévalence <5%). Dans ce cas l'Odds ratio peut être une bonne approximation du risque relatif que donnerait une enquête de cohorte pour la population.

Pour déterminer s'il existe une stabilité épidémiologique, on a utilisé trois tests statistiques, en cherchant à tester l'hypothèse nulle  $H_0$  selon laquelle il n'y aurait pas d'association entre la maladie et le facteur de risque l'hypothèse nulle et formulé d'une seule manière qui est ( $H_0$ : OR=1).

#### 5.4 Les intervalles de confiance

Les intervalles de confiance : ont été calculés par la méthode de Cornfield. L'approche estimative de l'analyse statistique vise à quantifier l'effet étudié et le degré de Certitude de cette estimation grâce à un intervalle de confiance, qui identifie généralement une fourchette de valeurs situées de part et d'autre de l'estimation et l'on peut être sûr à 95% de trouver la valeur réelle.

La notion d'un intervalle de confiance repose sur l'idée suivante : Si la même étude était réalisée sur un échantillon différent de patients, les résultats ne seraient pas identiques, mais seraient proches du résultat véritable qui reste inconnu. L'intervalle de confiance estime cette variation due à l'échantillon [132]. L'intervalle de confiance pour les Odds ratio a été calculé à partir de l'approximation de Fieller.

#### 5.5. Choix de la "p value "

Le seuil critique a priori est de 0.05 (risque  $\alpha$ ). Si la valeur de p calculée à posteriori est inférieure à ce seuil, la différence entre les paramètres est déclarée statistiquement significative pour apparemment arbitraire est nécessaire pour l'homogénéité de la présentation des résultats.

L'usage a retenu de manière consensuelle l'ensemble des seuils (0.05, 0.01, 0.001) qui représentent des risques raisonnables pour prendre une décision.

Le seuil 0.01 doit être choisi lorsqu'en complément d'une étude épidémiologique descriptive, on teste le lien entre deux variables sans que l'on puisse a priori argumenter quand il existe une relation logique entre ces variables.

## Résultats et discussion

Notre étude est une observation transversal cas-témoins, qui a porté, sur 110 sujets, recrutés, au niveau du centre Hospitalier universitaire de Constantine (CHUC) dont 50 sont atteints d'un diabète de type 02, admis, au niveau de service d'endocrinologie-Diabétologie, et 60 témoins sains recrutés au niveau du service de médecine du travail.

### 1. Aspect Clinique des patients diabétiques

Nos patients sont de diabétiques de type 2, présentant des complications (tout type confondu), avec des degrés de sévérité différentes, et présentant des pathologies associées comme les Rhumatismes articulaires, HTA, hyperthyroïdisme, des maladies gastriques non précisées, sclérose en plaque, des hernies discales étagées, et beaucoup d'autres.

Il ressort de nos enquêtes que les causes de ces états de sévérité sont multiples et additionnelles :

- la première cause est le diabète de type 2 lui-même du fait qu'il est asymptomatique pendant des périodes prolongées, la maladie s'installe de manière insidieuse, pendant des années, sans créer d'inconfort, de douleurs, ou même la sensation que « quelque chose ne va pas ». Le diabète de type 2 est souvent découvert par hasard, et en moyenne sept ans entre la découverte du diabète et son début réel, période suffisante pour le développement des lésions des petits et des gros vaisseaux sanguins, d'où l'installation des complications invalidantes.
- les diabétiques Algériens, ne sont pas disciplinés en matière d'hygiène de vie, on a remarqué ainsi chez nos patients le manque d'acceptation de réaliser de manière répétée un ensemble d'actions recommandées dans un objectif de santé à long terme.
- le refus de la maladie elle-même chez la majorité d'entre eux. Il s'agit d'une constatation d'un état de fait qui demande à être amélioré par une promotion de l'éducation thérapeutique et par un effort visant à remplacer une médecine centrée autour de la maladie par une médecine centrée autour du patient, en s'intéressant à toutes les dimensions bio-psycho-sociale et éducationnelle, et surtout, de passer de la théorie à la pratique.

### 2. Age et Sexe Ratio

L'âge de nos patients est entre 30 et 80 ans.

- Les sujets témoins sont au nombre de 60 répartis en 60 % de sexe masculin, et 40% de sexe féminin.

-Les DT2 sont au nombre de 50 représentent 45,45 % de total de sujets, répartis en 62 % de sexe masculin, et 38% de sexe féminin. Parmi ces diabétiques 23,07 % présentant comme complication une rétinopathie, répartis en 66,67 % femmes et 33,33 % hommes.

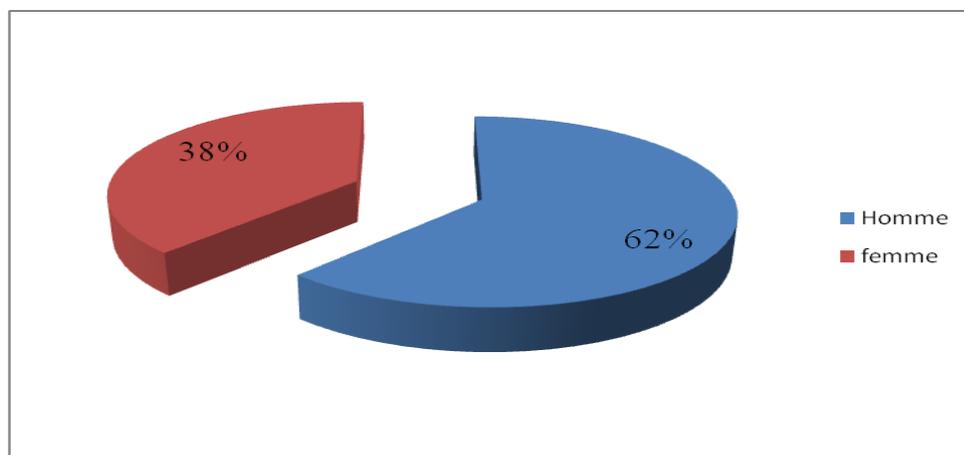
Cet échantillonnage est réalisé au hasard (Tableau 2, Figure 10). Selon certaines études le DT2 montre un effet prononcé d'excès de femmes dans toutes les populations avec cependant des évidences d'une prépondérance masculine dans l'âge moyen. Les femmes ont une probabilité accrue de transmettre le DT2 à leur descendance [133]

Dans notre échantillon des diabétiques le nombre des hommes été supérieur par rapport à celui de femmes avec une proportion de 1,6 %, ceci est due peut être :

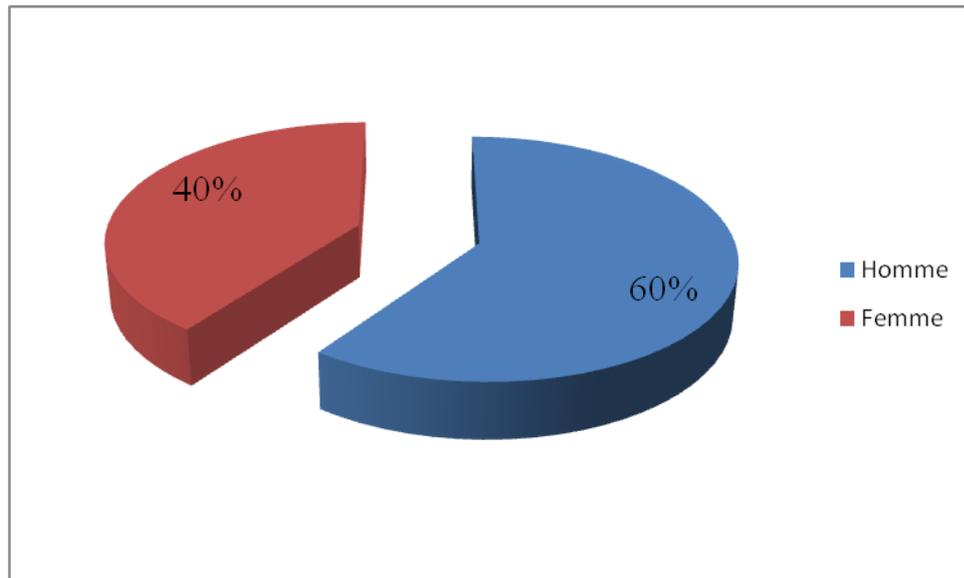
1- au tabagisme : le tabagisme provoque une insulino-résistance [133] chez les sujets sains comme chez les diabétiques, avec pour conséquences une augmentation du risque de diabète de type 2 chez les fumeurs et une aggravation des complications macrovasculaires chez les diabétiques. Le tabagisme aggrave également les complications microangiopathiques, notamment néphrologiques, et neuropathiques, du fait d'une augmentation du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c), mais surtout par un effet propre du tabac (effet rénaux vasculaires, rôle de l'hypoxie et du stress oxydatif) [133] Tous nos patients de sexe masculin étaient de tabagique ou des anciens tabagique ayant commencé à un bas âge. Il serait nécessaire d'inciter les diabétiques fumeurs à arrêter de fumer.

**Tableau N° 2: répartition des sujets (témoins, et diabétiques) selon le sexe.**

	Homme	Femme	Total
DT2	62 %	38%	50
Témoins	60 %	40%	60



**Figure N° 10 : Répartition des DNID selon le sexe**

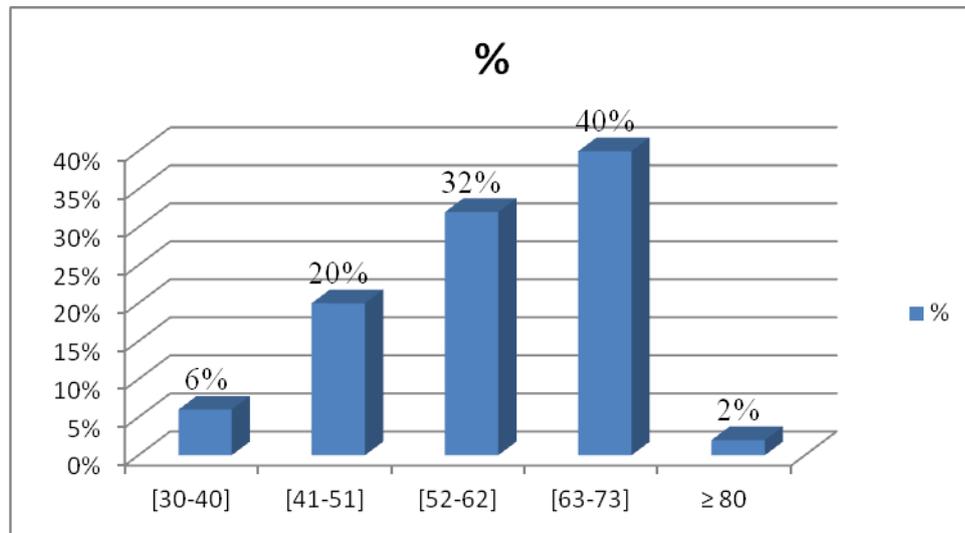


**Figure N° 11 : Répartition des témoins selon le sexe**

### 3. Répartition des diabétiques en tranche d'âge

**Tableau N° 3: Répartition des diabétiques en Tranche d'âge**

Classe	N	%
[30-40]	03	06 %
[41-51]	10	20 %
[52-62]	16	32 %
[63-73]	20	40 %
≥ 80	1	2 %
Total	50	100 %



**Figure.Nº 12 : Répartition des diabétiques en tranche d'âge des patients**

Pour ce qui est de la répartition en tranche d'âge le Tableau 3 et la Figure 12 ci-dessus montrent que l'apparition du DT2 augmente avec l'âge, et c'est ce qui a été démontré par de nombreuses études [134]

#### 4. Moyennes d'âge

**Tableau Nº 4 : Moyenne d'âge des Diabétiques**

	Hommes	Femmes	Total
<b>Moyenne d'âge</b>	62,57 ± 18,54	67,8 ± 18,58	64,75± 21,41

La moyenne d'âge de diabétiques est de 64,75± 21,41 Ce que concorde avec des nombreuses études qui montrent que le DT2 s'observe indépendamment de sexe dans la plupart des cas après l'âge de 50 ans, et ne suit aucune répartition géographique ou ethnique particulière [135]

## 5. Complications

Les infections représentent la première cause d'hospitalisation des patients diabétiques. La raison d'hospitalisation pour les femmes était un DT2 non équilibré, par contre la majorité des hommes présentent une artériopathie chronique des membres inférieurs, et un certain nombre d'entre eux avaient un pied diabétique ou une amputation. Et ceci concorde avec les données internationales, où le sexe ratio pour l'artériopathie diabétique est de 02 hommes pour une femme, alors que chez le patient non diabétique le rapport est de 10 hommes pour une femme [133]

Ainsi nous avons constaté au cours de notre enquête, dans la répartition des sujets selon les complications et le sexe, que les femmes présentant une rétinopathie, sont plus nombreuses que les hommes.

La rétinopathie diabétique est une maladie du capillaire rétinien qui dévie anormal et va avoir un comportement responsable de la pathologie oculaire. Souvent asymptomatique, la rétinopathie se caractérise par des changements au niveau des vaisseaux sanguins qui alimentent la rétine. Sa prévalence augmente avec la durée du diabète et le niveau de l'hyperglycémie chronique.

La rétinopathie semble toucher beaucoup plus les femmes (66,67 %) par rapport aux hommes (33,33%), plusieurs paramètres peuvent entrer en considération:

1- L'hypertension artérielle (HTA), Dans notre population de diabétiques, le nombre des femmes présentent une HTA est plus grand que le nombre d'hommes, selon les données de la littérature, dans la population générale, le sexe masculin est plus atteint par l'HTA que les femmes à travers le monde. Et l'HTA chez les diabétiques de type2 est responsable de rétinopathie exsudative [133]

2- les diabétiques de sexe masculin dans notre étude sont des tabagique, c'est peut être la raison pour laquelle ils sont moins atteints de rétinopathie par rapport au femme, les différentes études recherchant un lien entre la RD et tabagisme sont le plus souvent négatives. Le peu d'études publiées ne montrent pas d'association entre tabac et RD chez les sujets diabétiques de type 2, voire une diminution du risque de RD avec le tabagisme [133] En effet, il n'est pas rare que le DT2 évolue silencieusement pendant plusieurs années avant d'être découvert, et qu'une RD soit présente à la découverte du diabète.

Dans l'UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) chez 2964 patients diabétiques de type 2 dont le diabète venait d'être découvert, la prévalence de la RD était de 39 % chez les hommes et de 35 % chez les femmes au moment du diagnostic du diabète [136]. Résultat qui ne concorde pas avec le notre.

## 6. Homocystéine (Hcy)

**Tableau 5 : Comparaison des Moyennes de l'homocystéine chez les malades et Chez les témoins.**

	Homme	Femme	Total
DT2	17,74 ± 5,99*	19,44 ± 10,47*	18,39 ± 8,41**
Témoins	12,11 ± 6,97	14,16 ± 9,44	12,77 ± 7,36

\* p< 0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p< 0.001

Selon les Kits de l'AxSYM, avec lesquelles nous avons dosés l'homocystéine la valeur normale est définie dans l'intervalle [5-15 µmol / l]. Nos patients présentent une hyperhomocystéinémie légère (16 - 30 µmol / l), et une hyperhomocystéinémie modérée (31 - 100 µmol / l) mais pas d'hyperhomocystéinémie sévère > 100 µmol / l.

Le tableau 5 représente une comparaison des moyennes de l'homocystéine chez les deux Groupes, diabétiques et témoins. L'élévation de l'homocystéine, est considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire, indépendant des autres facteurs de risque.

Cependant, la valeur consensuelle du seuil pathologique n'est pas définie ; une des raisons pourrait être le manque de standardisation des conditions pré-analytiques et analytiques [128]

Plusieurs facteurs déterminent le taux d'homocystéine dans le sang. Le métabolisme normal de l'homocystéine est contrôlé en partie par les vitamines B6, B12 et l'acide folique dans l'alimentation. Même de très légères déficiences de ces vitamines, qui peuvent être dues à une consommation alimentaire insuffisante ou à l'incapacité de l'organisme à les absorber, peuvent entraîner une augmentation des taux d'homocystéine.

Parmi les autres facteurs, on retrouve l'âge, le sexe (taux plus élevé chez les hommes), la prédisposition génétique (exemple la mutation C677T de la MTHFR), la fonction rénale [137], et le style de vie tel que la prise de café. La consommation de café est franchement associée à la concentration de l'homocystéine dans la plupart des études. La caféine pourrait être le facteur qui augmente la concentration de l'homocystéine. En plus de l'acide chlorogénique, un polyphénol

qui est présent dans le café dans la même quantité que la caféine, peut être également en partie responsable de cette augmentation [138], alors que d'autres études montrent que la réponse au café peut aussi être modulée par les facteurs génétiques [139]

On trouve aussi parmi les autres facteurs le tabagisme qui est associés à l'augmentation de La concentration de l'homocystéine. Le mécanisme exact derrière ce phénomène n'est pas Identifié [140]

On remarque que nos résultats sont significatifs, et que l'hyperhomocystéinémie est liée aux complications diabétique (tout type confondu). Et ceci concorde avec d'autres résultats réalisés par d'autres études cliniques, épidémiologiques et expérimentales, suggèrent que l'hyperhomocystéinémie est associé au diabète de type2 ainsi qu'aux ses complications micro et macroangiopathiques [141], [142]

Dans notre échantillon la moyenne de l'homocystéinémie est élevée chez les femmes par rapport au sexe masculin et dans les deux groupes témoins et diabétiques ; chez les diabétiques, ceci peut être expliqué par la présence marqué d'une HTA dans le sexe féminin, de rhumatisme articulaire, et d'hyperthyroïdisme, selon différentes études l'élévation de la concentration de l'homocystéine est associée à ces facteurs.

Dans la population témoin la recherche des causes est nécessaire pour élucider des relations avec cette élévation de l'homocystéine. Cette différence de répartition entre femmes et hommes ne concorde pas avec l'ensemble de la littérature. Habituellement à âge égal, l'homocystéinémie est plus élevée de 1  $\mu\text{mol/l}$  chez l'homme que chez la femme, au moins jusqu'à 70 ans. Les causes possibles pourraient être une interférence des hormones féminines avec le métabolisme de l'homocystéine, une fonction rénale meilleure, et une masse musculaire moins importante chez les femmes [143]. Lors de la grossesse, l'homocystéinémie diminue de plus d'un tiers.

## Conclusions et perspectives

Notre étude sur des diabétiques de type 2 poly compliqués a révélé une association significative à l'Hyperhomocystéinémie.

Ces données soulignent l'importance d'un dépistage précoce, systématique et plus efficace par un dosage de la glycémie à jeun, afin de prévenir la survenue du diabète chez les personnes à risque, soit celles qui constituent la fratrie, la descendance de chaque patient atteint d'un diabète de type 2 déjà connu et traité. Pour les personnes atteintes un suivi permet de contrôler le risque de complications micro et macroangiopathiques. De plus il est nécessaire de mettre en place une campagne de sensibilisation des populations à risque et une prise en charge plus efficace de lutte contre les facteurs de risque des complications potentielles.

Nos résultats montrent que le DT2 continue à poser un problème majeur de santé publique, aux conséquences socio-économiques très lourdes, c'est un véritable gouffre financier. Avec tous les moyens mobilisés pour sa prise en charge notamment aux USA et en EUROPE, les résultats sont décevants alors qu'en est-il pour les pays en voie de développement et spécialement pour l'Algérie, où cette affection représente 20% du total des maladies chroniques.

Ce chiffre ne cesse d'augmenter en matière de prévalence et de fréquence ; ceci nous laisse toujours penser : par qui et comment sont suivis nos diabétiques ? Alors que c'est à toutes les structures de prise en charge qu'incombe la tâche d'assurer au diabétique une longévité dans les meilleures conditions et si possible sans complications.

## Référence bibliographique

---

- [1] : **Philippe Froguel**. Gènes de prédisposition au diabète, une belle avancée! Inserm, Actualités N° 207 Novembre, décembre, 2007.
- [2] : WHO. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: Report of World Health Organization / International Diabetes Federation, 2006 ; WK 810.
- [3] : **Michel R**. Endocrinologie CHU. Nîmes Médecine Nucléaire, Imagerie fonctionnelle et métabolique , 2001 : vol.25 ; n2°.
- [4] : **Hasslett C., Edwin R., Boon N., Colledj N R., Hunter J A A**. Davidson, Médecine interne, principe et pratique, traduit de la 19 édition anglaise. Edition Aloïne. ISBN, 2005 ; 2-224-02789-3 , p : 578-682.
- [5] : **Pierre J G**. Vivre et comprendre le diabète de type 2, 2003 : 9-13
- [6] : Report of a world health organization consultation Définition, diagnoses and classification of diabète mellitus and its complications. World Health Organisation, Departement of non communicable disease surveillance. Geneva, WHO Publications, 1999 : 59.
- [7] : **Monnier L., Colette C**. Définitions et classifications des états diabétique, document téléchargé, 2010 ; 284614 : 37
- [8] : **Delzenne NM., Cani PD., Neyrinck AM**. « Modulation of glucagon-like peptide 1 and energy metabolism by inulin and oligofructose: experimental data. », 2007, J Nutr, vol. 137, no 11 Suppl, p : 2547S-2551S
- [9] : **Berrington de Gonzalez A., Hartge P., Cerhan JR. et al**. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults, N Engl J Med, 2010 ; 363 : 2211-2219.
- [10] : **Prospective Studies Collaboration**. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies Lancet, 2009 ; 373:1083-1096.
- [11] : **Grimaldi A., Hartemann-heurtier A., Jacqueminet S. et al**. Guide pratique Du diabète. Edition MASSON, Paris, 2005 ; 33.
- [12] : **Organisation Mondiale de la Santé**. Diabète sucré. Aide-mémoire, 2002; N°138.
- [14] : **Grimaldi A**. Traité de diabétologie, 2<sup>ème</sup> Edition. Ed. Médecine- Sciences, Flammarion, 2009.
- [15] : **MELLITUS D**. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care, 2011 ; 27: p. S5-S10.

- [16] : **Grimaldi A.** Diabète de type 2. PARIS : ELSEVIER, 2004.
- [17] : **Prentki M., Nolan CJ.** Isletcellfailure in type 2 diabetes. J. Clin. Invest, 2006 ; 116: 1802–1812.
- [18] : **Institut National de Santé Publique** (Alger). 2009. Enquête diabète
- [20] : **Lefévre P.** Le diabète hier, aujourd’hui et demain. L’action de la Fédération Internationale du Diabète. Revu Med Liège ,2005 ; 60 : 5-6: 273-277
- [22] : **Idf** Diabetes Atlas fifth edition ,2012.
- [23] : **IDF** Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes.Brussels: International Diabetes Federation, 2005 ; 45-7.
- [24] : **La Fédération Internationale du Diabète International** Working Group on the Executive Office Diabetic Foot Avenue Emile de Mot, Bruxelles, Belgique.
- [25] : **IDF** Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes.Brussels : International Diabetes Federation.2005.<http://www.eatlas.idf.org/>
- [26] : **Wild S., Roglic G., Green A. et al.** Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care, 2004 ; 27:1047-53. [http://www.who.int/diabetes/facts/world\\_figures/en/](http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/)
- [27] : Le diabète de type 2. Site GSK, 2011. <http://www.glaxosmithkline.fr/gsk/votresante/diabete/epidemio.html>
- [28] : Organisation Mondiale de la Santé (en ligne) : OMS, 2011 [http://www.who.int/topics/diabetes\\_mellitus/fr/](http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/fr/).
- [29] : **Gérard R.** Diabète sucré de types 1 et 2 de l’enfant et de l’adulte. Institut la conférence Hippocrate, 2005.
- [30] : **Zitouni M.** Diabète : l’épidémie silencieuse, 2012 ; Off 90.
- [31] : **Institut National de Veille Sanitaire.** Diabète traité en France. Un taux de prévalence proche de 4% et des disparités géographiques croissantes. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 2008 nov. 12;
- [32] : **Wemeau J L.** Pancréas endocrine. in Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien. Elsevier Masson SAS, 2014 : 157-162
- [33] : **Papin J.** Bases moléculaires des défauts sécrétoire des cellules  $\beta$ -pancréatiques lors de la glucotoxicité. Thèse de Doctorat, université bordeaux 1. 2009. 9.
- [34] : **Elazzouzi O., Elhami H.** La fonction exocrine du pancréas. Q.29.
- [35] : **Stolokowski J.** Endocrinologie des vertébrés. Librairie Vuibert. Paris, 1969 : 40 p.
- [36] : **Dadoune J P.** Histologie. Flammarion médecine sciences. Paris, 1990 :309 p

- [37] : **Lowe J., Stevens A.** Histologie humaine, Edition Elsevier, 3<sup>ème</sup> Edition, paris, 2007 : 299-301.
- [38] : **Fawcett Don W., jensh R.** Histologie : l'essentiel, Edition maloine, paris, 2002 :345-351
- [39] : **Campbell NA., Reece JB.** Biologie, Edition de Boeck, 2<sup>ème</sup> édition, Bruxelles, 2004 : 56,5, 1058,1055.
- [40] : **Lefebvre,** Révision accélérée en maladies métaboliques de l'adulte, 3<sup>ème</sup>Edition. Paris,1988 : 5-13,22-29,50-99.
- [41] : **Marieb EN.** Biologie humaine principes d'anatomie et de physiologie, Edition pearson Education, 8<sup>ème</sup>édition, canada, 2008 : 354-356.
- [42] : **KHELIF N.** Implication de l'inflammation dans la physiopathologie du Diabète de type 2, thèse de magistère, université - el hadj lakhder - Batna, 2011 ; p : 10- 12.
- [43] : **Benlatrèche M.** Étude de la relation entre le polymorphisme de la méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) et la survenue des complications dégénératives chez les diabétique type 2(DNID), these de magister en génétique moléculaire option de pathologies humaines, UMC, 2008 ; p :10
- [44]: **Broussolle C., Orgiazzi J., Noël G.**Physiopathologie du diabète non insulino-dépendant: données actuelles et conséquences thérapeutiques. La Revue de Médecine Interne, 1990; XI (2): 143- 148.
- [45] : **Bastard JP., Hainque B.** Mécanismes d'action cellulaire de l'insuline et insulino-résistance périphérique. Sang Thromb Vaiss,1995 ; 7 : 365-374.
- [46] : **Bernard Thorens.** « Incrétines, sécrétion d'insuline et diabète ». Médecine/Sciences Médecine/Science , 2003 ; n° 8-9 : vol. 19, 860-863
- [47]: **Michel M.** Diabetes type 2, recherché et santé, Paris, 2008; n16.
- [48] : **Steinerd S., Oyerp E.** The biosynthesis of insulin and à probable precursor of insulin by a human is let cell adenoma. Pro. Nath. Acad. Sci. (wash), 1967 ;57 : 473.
- [50] : **Sambo M H.,** Etude du traitement traditionnel du diabète par une recette et les écorces de tronc de *Manilkara multinervis* Dub (Sapotaceae). Thèse de Doctorat. Université de Bamako,2005.
- [51] : **Amadou A.** Étude d'une recette traditionnelle, des écorces de tronc de *Sclerocarya birrea* hosch et de *Uapaca togoensis* pax utilisées dans le traitement du diabète. Thèse de Doctorat. Université de Bamako, 2006.
- [52] : **Murray R-K., Granner D-K., Mayes P-A., Rodwell V-W.** Biochimie de harper, Edition de Boeck, Belgique, 2003 :610-625.

- [53] : **Horn F., Lindenmeier G., Grillhosl C., Moc I., Berghld S., Schneider N., Munster B.** Biochimie humaine, Edition Médecine; Science Flammarion, Paris, 2005 :350-360,507.
- [54] : **Baulieu E-E ., Corvol P ., Desbuquois B., Frychrt P., Hanoune J., Jard S., Labrie F., Lissitzky S., Menard J., Milgron E ., Royer P.** Hormones : aspects fondamentaux et physiopathologique, Edition Hermann, Paris, 1985 :122-147.
- [55] : **Valdiguie P.** Biochimie clinique, Editions Médicales internationales, Paris, 1995 :163-187
- [56] : **Koolman J., Rohn KH.** Atlas de poche de biochimie, Edition Medicine Science Flammarion, Paris, 2004 :76,77, 120, 121, 160-380-389.
- [57]: **Idelman S., Verdetti J.** Chapitre 7: Le pancreas endocrine, In: IDELMAN S., VERDETTI J., Endocrinologie et communications cellulaires, Les Ulis: EDP science, 2000 ; 277-327
- [58] : **Ladouri A., Harkouk Y .** Effet du décocté de *Zygophyllum album* Cos sur le diabète et le stress oxydant associé. Thèse de Doctorat. Université d'Alger, 2012.
- [60] : **Adnaoui M., Ajdi F., DrAlaoui R., et al.** Recommandations de Bonnes Pratiques Médicales, Diabète de type 2 CIM 10: E 11 Code ANAM : H 011, 2013 ; p : 10
- [61] : **Buyschaert M., Vandeleene B., Parus I., Hermans MP.** Le diabète sucré d'une réalité d'aujourd'hui à un défi de demain, 1999 ; *Louvain Med.*118: S189-S195
- [62] : **Raccah D.** Epidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. *EMC-Endocrinology*, 2004; 1(1): 29-42.
- [63] : **Thomas B.** Prise en charge thérapeutique des patients diabétiques de type 2 par les medecins en réalistes de l'Eure. *Human health and pathology*, 2012 ; dumas-00713666 :page 29-30.
- [64] : **KROOK A. et al.** Characterization of signal transduction and glucose transport in skeletal muscle from type 2 diabetic patients. *Diabetes*, 2000 ; 49: 284-292
- [65] : **Aurore A.** Macrobiote intestinal et diabète type 2 , thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, 2015 ; p :23
- [66] : **Ghodbane A., Bahloul W.** Profil nutritionnel chez des sujets diabétiques de type 2 obèses, 2014 ; p :34

- [67] : **KHELIF N.** Implication de l'inflammation dans la physiopathologie du Diabète de type 2 ;thés magistère, UNIVERSITE - EL HADJ LAKHDER – BATNA ,2011 ;p :11
- [68] : **Keller U.** "From obesity to diabetes." *Int J Vitam Nutr Res* ,2006 ;76(4): 172-177.
- [69] : **Kahn BB.** Facilitative glucose transporters: regulatory mechanisms and dysregulation in diabetes. *J Clin Invest.*, 1992; 89: 1367-71.
- [70]: **Neel J.** Diabetes mellitus a "thrifty genotype rendered detrimental by progress", 1962; *Bull World Health.*1999; 77: 694-703.
- [71] : **Clément K., Vaisse C., Lahlou L., Cabrol S., Pelloux V., Cassuto D.** Amutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*, 1998; 392: 398-401.
- [72]: **Clement K., Ferre P.** Genetics and the pathophysiology of obesity. *Pediatr.Res.*, 2003;53: 721–25.
- [73]: **Lyssenko V., Jonsson A., Almgren ., Pulizzi N., Isomaa B., Tuomi T.** Clinical Risk Factors, DNA Variants, and the Development of Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 2008 ; 359 (21): 2220-32.
- [74]: **Wild S., Roglic G., Green A.** Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care*, 2004 ; 27: 1047-1053.
- [75]: **Annette M., Chang and Jeffrey B., Halter.** Aging and insulin secretion. *American physical society. Endocrinology and metabolism*, 2003.
- [77] : **Kourta D.** Vaste opération de dépistage au profit des patients de l'ouest El watan, 2008; 6.
- [78]: **Henrichs H.** la surprenante diversité des aspects du diabète liés au genre. *Diabetes Voice*, 2009 ;54:3.
- [79] : **Organisation Mondiale de la Santé.** Obésité: Prise en charge et Prévention de l'Epidémie Mondiale. OMS. Genève, 2003: s. n. p. 300, Rapport Technique. 924220894 9/0373 3998.
- [80]: **Carey D G., Jenkins AB., Campbell LV., Freund J., Chisholm DJ.** Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM, 1996; **45:633-235.**
- [81]: **Arner p.** The adipocyte in insulin :Key molecules and the impact of the thiazolidinediones,2003;**14:137-145.**
- [82]: **Vague J.** The degree of masculine differentiation of obesities determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous. *Am J Clin Nutr*, 1956; 4 (20-34).

- [83]: **François R.** The Role of Muscle Insulin Resistance in the Pathogenesis of Atherogenic Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease Associated with the Metabolic Syndrome. Annual Review of Nutrition. August, 2010;Vol. 30: 273-290
- [84]: **Meyre D., Froguel P.** ENPP1, premier exemple d'un déterminant génétique commun à l'obésité et au diabète de type 2. Médecine/Sciences, 2006 ; (22):308-12.
- [85] : **Helmrich S., Ragland D., Leung R., Paffenbarger R.** Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med, 1991; 325: 147-52
- [86] : **Campbell PN., Smith AD.,** biochimie illustrée, 2<sup>ème</sup> édition, Paris 2006 :11,249,251.
- [87] : **Tchobroutsky G., Slama G., Assan R., Freychet P,** Traité de diabétologie, Edition Bradel, Paris, 1990:182-185,329-346.
- [88]: **Garabuau-Moussaoui I., Palomares E., Desjeux D.** Alimentation contemporaines L'Harmattan, 2002.
- [89]: **Steyn N., Mann J., Bennett P., Temple N., Zimmet P., Tuomilehto J.** Diet, nutrition and the prevention of type 2 diabetes. Public Health Nutr , 2004; 7:147-165.
- [90]: **Perlemuter, Collin de l'hortet G.** Diabetes et maladies métaboliques, Edition Masson, 3<sup>ème</sup> édition, Paris, 2000:79-84,149-176,196,197???
- [100]: **Strutton D., et al.** Increased Coronary Heart Disease.
- [91]: **Benlatreche M.** Étude de la relation entre le polymorphisme de la méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) et la survenue des complications dégénératives chez les diabétiques type 2 (DNID), thèse de magister en génétique moléculaire option de pathologies humaines, UMC, 2008:4-79.
- [92] : **Kourta D.** Enquête nationale sur la santé, Les algériens mangent mal. El watan, 2006; p 6.
- [93] : **Lahlou S.** Penser manger. Psychologie sociale, 1998 ; 239.
- [94] : **Steyn N., Mann J., Bennett P., Temple N., Zimmet P., Tuomilehto J. et al.** Diet, Nutrition and the prevention of type 2 diabetes. Public Health Nutr, 7:147-165 reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med, 2004; 325: 147-52
- [95]: **Sakaue S., Nishihira J., Hirokawa J., Yoshimura H., Honda T., Aoki K., Tagami S., Kawakami Y.** Regulation of macrophage migration inhibitory factor (MIF) expression by glucose and insulin in adipocytes in vitro. Mol Med, 1999; 5:361-71.
- [96]: **Koppenol WH.** the Haber cycle-70 years later. Redox.Rep, 2001; 6 : 229-234

[97]: **Sies H.** Rôle of reaction oxygen species in biological processes. *Klin Wochenschr*, 1991; 69:965-68.

[98]: **Hansen L L., Ikeda y., Olsen GS.** Evidence for a role H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in tumor necrosis factor alpha-mediated insulin resistance. *J Biol Chem*, 1999 ;274 :25078-84.

[99]: **Krippeit-Drews P., Lang F., Haussinger D., Drews G.** H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> induced hyperpolarization of pancreatic Bcells. *pflugers Arch*, 1994 ;426 :552-54.

[101] : **Fagot-Campagna A., Fosse S., Roudier C., Romon I., Penfornis A., Lecomte P.** Caractéristiques, risque vasculaire et complications chez les personnes diabétiques en France métropolitaine : d'importantes évolutions entre Entred 2001 et Entred; 2007. *BEH* 2009 ; N°42-43 : 450-455

[103]: **Stratton IM., Kohner EM., Aldington SJ., Turner RC.** UKPDS 50: Risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis: *Diabetologia*, 2001 ; 44: 713-22.

[104]: **Fowler MJ.** Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes*, 2001 ; 29:116-122

[105] : **Fagot-Campagna A., Romon I., Fosse S., et al.** Prevalence et incidence du diabete, et mortalite liee au diabete en France. *Synthese epidemiologique*. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, Nov 2010 ; 12p

[106] : **Boussaid I., Bouzenir D., Boulaiche S.** Diabète de type 2 et phytothérapie: plantes hypoglycémiantes les plus utilisées par des sujets diabétiques, 2014 ; p9.

[107] : **Geoffrey K.** Rôle des sphingolipides dans la modification de la prolifération des cellules mésangiales rénales en réponse au produit avancé de glycation (AGE) : implication dans le développement de la néphropathie diabétique. Thèse Doctorat en biochimie, Université Paris VII, 2005 ; Denis Didero. 3.

[108] : **Pignone M., Alberts MJ., Colwell JA., Cushman M., et al.** Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes : a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010 ; 121 : 2694–701.

[109]: **Redouane S A.** Etude de quelques paramètres biologiques et physiologiques de la Néphropathie Diabétique, 2011 ; 1-97.

- [110] : **UKPDS** group. Intensive blood glucose with sulphonyrueas or insulin comparated with conventinal traitement and risk of complication with type 2 diabetes. UKPDS 33; Lancet 1998 ; 352 : 837-853
- [111] : **Diabetic Retinopathy Study Group**. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy : the second report of diabetic retinopathy study findings. Ophthalmology, 1978 ; 85(1) : 82–106
- [112] : **Grange J D**. La rétinopathie diabétique. 1ère édition Paris. Masson, 1995 ; p28
- [113] : **Grange J D**. La rétinopathie diabétique. 1ère édition Paris. Masson, 1995 ; p46.
- [114] : Optimisation de la revascularisation des îlots pancréatiques au cours de la transplantation: approche génétique ou pharmacologique? pour l'obtention du grade de Docteur de l'Université Louis Pasteur Strasbourg I par Allan Langlois, 2008; p 24
- [115]: **Fédération Internationale du Diabète**, 2013 ; p26.
- [116] : **Peyrin B**. Déterminants génétiques et nutritionnels de l'homocystéine au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales, Thèse pour obtenir le grade de Docteur, Université Henri Poincaré- Nancy-I, biologie moléculaire,2008; p 22.
- [117] : **Gillery Ph**. Métabolisme de l'homocystéine, Laboratoire central de biochimie, hôpital Robert-Debré, Reims, Le Courrier de l'Arcol (1), juin1999 ; n° 2.
- [118] : **Delattre J., Durand G., Jardillier J C**. Biochimie pathologique, aspects moléculaires et cellulaire, 2003 ;Ed Médecines ;Flammarion.317.
- [119] : **Blacher J., Czernichow S., Horellou MH., Conard J., David P, Chadefaux-Vekemans B., Ankri A., Galan P., Hercberg S., Ducimetiere P**. Homocystéine, acide folique, vitamines du groupe B, et risque cardiovasculaire. Arch Mal Coeur Vaiss, 2005; 98: 145-52.
- [120] :**McCully KS and Wilson RB**. Homocysteine theory of arteriosclerosis. Atherosclerosis, 1975; 22: 215-27
- [121] : **De Bree A., Verschuren WM., Kromhout D., Kluijtmans LA., Blom HJ**. Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease. Pharmacol Rev ,2002 ; 54: 599-618.
- [122] : **Blacher J M**. Homocystéine, vitamine du groupe B et pathologies cardiovasculaire, 2007.
- [123] :**Stipanuk MH, Ueki I**. Dealing with methionine/homocysteine sulfur: cysteine metabolism to taurine and inorganic sulfur. J Inherit Metab Dis, 2011 Feb;34(1):17-32. PubMed PMID: 20162368; PubMed Central PMCID: PMC2901774

- [124] : **Zittoun J.** Homocystéine et pathologie vasculaire. *Revue Hématologie*, 1998; 4: 7-16.
- [125] : **Mouchabac S.** Homocystéine, hyperhomocystéinémie et dépression. *Neuropsychiatrie: Tendances et Débats*, 2008; 32: 9-18.
- [126] : **Médecine/Science Mars**, 2007 ; Volume 23 : n° 3.
- [127] : **Rasmussen K., Moller J., Lyngbak M.** Within-person-variation of plasma homocysteine and effects of posture and tourniquet application. *Clin Chem* ,1999 ; 4 :1850-5.
- [128] : **Ducros V. et al.** Dosage de l'homocystéine plasmatique : étude des facteurs de variation préanalytiques sur la concentration en homocystéine plasmatique totale, *Ann Biol Clin*, 2001 ;59 :33-9.
- [129] :**Diop S et al.** Evaluation du risque thrombotique dans le diabète de type2, *Dakar Médical* ,2002 ; 47 :2 ; 247-251.
- [130] : **National Committee for Clinical laboratory Standarts.** Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices-Second Edition; Tentative Guideline. NCCLS Document EP5-T2. Villanova, PA: NCCLS, March ,1992.
- [131] :**Rumeau-Rouquette C., Blondel B., Kaminski M., Bréart G.** *Epidémiologie : méthodes et pratique.* Flammarion-Médecine, Paris, 1993.
- [132] : **FRANCOIS D., DRUCKER J., MOREN A.** *Epidémiologie d'intervention.* Editions Arnette ,1992 :589.
- [133] : **André Grimaldi et al.** *Traité de Diabétologie.* (Ed) Flammarion, 2005: 1-522.
- [135] : **Delahantly L M. et al.** For the DPP Reseach Group, Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin, *N Engl J Med* 2002 ;346 :393-403.
- [136] : **KOHNER E. et al.** United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30. Diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin dependent diabetes mellitus and associated risk factors. *Arch Ophthalmol*, 1998; 116: 297-303.)
- [137] : **DAVID Cole et al.** L'homocystéine et les maladies cardiovasculaires, Santé Canada, juin 2000.
- [138] : **Nygaard O et al.** Coffee consumption and plasma total homocysteine: the Hordaland Homocysteine study,1997 *Am J Clin Nutr* 65: 136-143
- [139] : **Stein Emil Vollset et al.** Coffee and homocysteine; *Am J Clin Nutr*, 2000; 71:403-4.
- [140] : **Bergmark C et al.** Redox status of plasma homocysteine and related aminothiols in smoking and nonsmoking young adults,1997 ; *Clin Chem* 43: 147-157.
- [141] : **OUDI M., AOUNI Z., MAZIGH C. et al.** Homocystéinémie et polymorphisme C677T du gène de la MTHFR chez les diabétiques de type 2, *Feuillets de biologie* ISSN 0428-2779, 2006 ; vol. 47, no271, pp. 37-41.

**[142] : Benmerabet S., Candito M., Staccini P., Sadoul J-L.,** L'homocystéine chez le DNID : déterminants et corrélations avec les complications micro/macroangiopathiques, Annales de biologie clinique, volume 58 Number 2, mars-avril2000 : 212-26.).

**[143] : DE BREE A et al.** Lifestyle factors and plasma homocystéine concentrations in a general population sample. Am J Epidemiol 154:150-154.



## Webographie

---

[13] : **PAPE G.** Diabète de type 2 : une thérapeutique progressive. In Impact-santé [en ligne] Disponible sur: [http://www.impactsante.fr/Pharmacie/Dossiers\\_medicaux/Diabete de type 2 une thérapeutique progressive/10/9889](http://www.impactsante.fr/Pharmacie/Dossiers_medicaux/Diabete_de_type_2_une_therapeutique_progressive/10/9889) (consultée le 25/07/2010) ; 21.

[19] : **International Diabetes Fédération** (en ligne) : <http://www.idf.org/media-events>

[21] : **Idf** Diabetes Atlas fifth edition.

<http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/fr/diabete?language=fr> (Accédé le 07/12/2012).

[49]: Adapté de <http://www.medicopedia.net>

[76]: **Genetics and Diabetes, World Health Organization, 2012:**

<http://www.who.int/genomics/about/Diabetis-fin>

[102] : <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/>

[134] : **Serge HALIMI**, le diabète de type 2 ou DNID Avril 2005 ; <http://www-sante.uifgrenoble.fr/sante/>).

**Annexe 1 : Le questionnaire:**

**Etude DNIDMTHFR**

Date :

Nom : ..... Prénom..... Sexe :

N°=

Age :  Poids :  Taille :  Tour de taille :

Situation familiale Marié (e) :  Célibataire :  Autre :

Niveau d'étude : Primaire :  Secondaire :  universitaire :  Autre : ...

Fonction : .....

Origine ethnique :  A  C  K  M

Autres : .....

Fumeur :  Oui  Non Nbre/J :  Café :  Nbre/J :

Chique :  Alcool :

Tension artérielle : Systolique :  Diastolique :

Contraceptifs : Types de contraceptifs : .....

Age de diabète :

Pathologies associées :

Antécédents Personnels	Antécédents Familiaux

Diagnostic : .....

Examens complémentaires : .....

Traitements : .....

Chol : ... TG : ... HbA1c :  $\mu$ Alb : ... Hcy : ... Glycémie : ... Autre :

**Étude de la relation : taux plasmatique de l'homocystéine (Hcys), et la survenue de complications cardiovasculaires chez le diabétique de type 2 dans l'Est Algérien**

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en : **Biochimie**

**Résumé**

Dans toutes les études de taille suffisante pour se prêter à ce type d'analyse, Il est reconnu que le taux de l'Hcys est significativement corrélé au degré de gravité des complications cardiovasculaires, diabétiques, et surtout responsable de l'augmentation du taux de mortalité.

L'objectif de cette étude a été d'étudier, la relation entre le taux plasmatique de l'Hcys, et les complications du diabète de type 2, dans l'est Algérien. L'Hcys est un paramètre, selon différentes études susceptible, d'être impliquer dans l'apparition des complications cardiovasculaires.

Les résultats de notre étude, montrent que le taux de l'Hcys, chez nos patients demeure toujours élevé, malgré la présence de traitement, ce que confirme que le diabète de type 2, constitue une pathologie insidieuse, parce que dans la majorité des cas, il ne cause aucun signe ni symptôme. Les symptômes apparaissent lorsque les complications commencent à apparaître.

Les résultats de notre étude, ne nous permis pas, de tirer des conclusions en ce que concerne l'implication, du taux de l'Hcys, dans chaque type de complication prise indépendamment des autres

Cela ne signifie pas autant que l'implication du taux de l'Hcys, ne soit pas corrélée à certains d'autres facteurs, par exemple comme le suggèrent certaines études, l'implication de la Génétique, est plus fréquente chez le sujet âgé, et chez le sexe masculin exposé au tabac, et elle est plus frappante dans le nord de globe terrestre, de sorte qu'elle présente un gradient nord sud, c'est-à-dire là où le stress psychosociologique dû à la vie moderne, est vraiment extrême.

Les Travaux doivent se poursuivront ; il nous apparait intéressant d'élargir l'échantillon, en étudiants d'autres facteurs, pour qu'on puisse élucider ce type de relations pathologique, et complexe

**Mots clés :** Complications Cardiovasculaires-Diabète de type 2- HCys

**Laboratoire de recherche :** Laboratoire Centrale de Biochimie

Jury d'évaluation :

**Président du jury :** Mme Kahali Linda (MAA UFM Constantine)

**Rapporteur :** Melle Benlatrèche Moufida (MAA UFM Constantine)

**Examineur :** Melle Klivate Fahima (UMC UFM Constantine)

**Date de soutenance :** 13/06/2016