

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE ABOU BEKR
BELKAÏD



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي
جامعة أبو بكر بلقايد

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

La prévalence de la dyslipidémie chez les diabétiques de type 2 et les facteurs qui influencent le profile lipidique

Présenté par : KOUCHIH Nadjat et KRID Latifa

Soutenu le 21 octobre 2020

Le Jury

Président :

Dr. BOUKLI Hacéne Mohamed Nasssim

Maitre assistant en pharmacie clinique

Membres :

Dr.Haddou Maroua

Maitre assistante en biochimie

Dr.DOUAHI Omar

Maitre assistant en microbiologie

Encadreur

Dr.KLOUCHE Yacine

Maitre assistant en biochimie

Remerciements

Louanges à Allah seigneur des mondes

Et

Que la paix soit sur Mohammed le dernier de mes messagers.

Nous

KOUCHIH Nadjat et KRID Latifa

Nous remercions nos parents pour leurs sacrifices, leurs générosités et leur soutien moral

L'encadreur de mémoire ; Docteur KLOUCHE Yacine ;

Nous vous remercions d'avoir accepté de diriger notre mémoire. Merci pour votre disponibilité, vos conseils, pour le temps que vous avez nous consacré pour la rédaction de ce travail. Nous sommes sincèrement reconnaissantes.

Les membres de jury

Nous vous remercions d'avoir accepté de lire et corriger notre travail.

Le personnel

Nous adressons nos vifs remerciements et notre reconnaissance à Dr. BOUKLI Hacéne Mohamed Nasssim Dr.Haddou Maroua Dr.DOVAHI Omar Qu'ils trouvent ici l'expression de notre respect et de notre admiration pour l'intérêt qu'ils portent à leurs étudiants.

Les patients dont on a récolté les données qui sont le cœur de notre étude.

Nous remercions Toute personne qui a contribué à la réalisation de ce travail, de proche ou de loin.



Je dédie ce mémoire

A nos chers parents

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que nous vous porte, ni la profonde gratitude que nous vous témoignons pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour notre instruction et notre bien-être.

C'est à travers vos encouragements que nous avons opté pour cette noble profession, et c'est à travers de vos critiques que nous sommes réalisées.

Que dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie.

***Latifa** : A mes chères sœurs Meriem Warda Nadjia, mon cher frère Fath Allah, mon cher mari Chakib, en signe d'amour, de reconnaissance et de gratitude pour le dévouement et les sacrifices dont vous avez fait toujours preuve à mon égard. Que dieu vous garde pour moi.*

A mes chères amies Zineb, Soumia, Meriem, Sarra, Merci pour votre soutien durant les moments difficiles, et sans oublier ma chère sœur et binôme Nadjat je vous aime tous.

***Nadjat** : A mon frère Mohammed, qui était à côté de moi pendant les 6 ans d'études je lui dis merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, que dieu te protège, te donne la santé et le bonheur*

A mes sœurs et frère : Hanane, Nawal, Nacira, Bilal que dieu vous garde pour moi

A mes chères : Iman, Assma, Sarra merci à vous pour votre soutien psychique, je vais garder avec vous que les belles souvenirs, que dieu vous protège pour moi

A ma chère binôme Latifa

Table des matières

<i>I</i>	<i>Introduction :</i>	15
<i>II</i>	<i>Diabète sucré :</i>	19
II.1	<i>Epidémiologie du diabète :</i>	19
II.1.1	<i>Définition :</i>	23
II.1.2	<i>Classification :</i>	23
II.1.3	<i>Diabète type 2 :</i>	24
II.1.4	<i>Physiopathologie de diabète type 2 :</i>	24
II.1.5	<i>Marqueurs de diagnostic de diabète :</i>	27
II.1.6	<i>Facteurs de risques de diabète de type 2 :</i>	30
II.1.7	<i>Les complications de diabète type 2 :</i>	32
II.1.8	<i>Stratégie thérapeutique :</i>	33
<i>III</i>	<i>Dyslipidémie :</i>	38
III.1	<i>Les lipoprotéines :</i>	38
III.1.1	<i>Structure :</i>	38
	Figure 08 : structure de lipoprotéine (36)	38
III.1.2	<i>La Classification :</i>	38
	La classification des lipoprotéines se fait selon la densité, la mobilité électrophorétique et leur composition en lipides	38
III.2	<i>Les Apolipoprotéines :</i>	39
III.2.1	<i>Rappel sur le métabolisme des lipoprotéines :</i>	41
III.2.2	<i>Rôle de l'insuline dans le métabolisme des lipoprotéines :</i>	43
III.3	<i>Types de dyslipidémie :</i>	44
III.4	<i>Diagnostic des Dyslipidémies :</i>	45
<i>IV</i>	<i>Dyslipidémie diabétique :</i>	47
IV.1	<i>Physiopathologie en cause dans la dyslipidémie du diabète type 2 :</i>	47
IV.1.1	<i>Rôle majeur de l'insulinorésistance :</i>	47
IV.1.2	<i>Physiopathologie de la dyslipidémie du diabète de type 2 (Nouvelles perspectives):</i>	50
IV.1.3	<i>Rôle de stress oxydatif :</i>	51
IV.1.4	<i>Relation entre l'hémoglobine glyquée et la dyslipidémie :</i>	52
IV.2	<i>Rôle de la dyslipidémie dans l'augmentation du risque cardiovasculaire au cour du diabète de type 2 :</i>	52
IV.2.1	<i>Mécanisme d'athérosclérose :</i>	53
IV.2.2	<i>Les Lipoprotéines et l'athérosclérose :</i>	53
IV.2.3	<i>L'athérosclérose chez les diabétiques :</i>	54
IV.3	<i>La prise en charge de dyslipidémie diabétique :</i>	55

IV.3.1	<i>Les hypolipémiants utilisés dans le traitement de dyslipidémie :</i>	57
IV.3.2	<i>Objectifs thérapeutiques :</i>	58
V	<i>Matériel et méthode :</i>	63
V.1	<i>Type d'étude :</i>	63
V.2	<i>Lieu et période d'étude :</i>	63
V.3	<i>Population d'étude :</i>	63
V.4	<i>Protocole d'étude :</i>	63
V.5	<i>Méthode de recueil de données :</i>	64
V.6	<i>La réalisation :</i>	65
V.6.1	<i>Analyses biochimiques :</i>	65
VI	<i>Résultat :</i>	73
VI.1	<i>Répartition de la population selon les caractéristiques Sociodémographiques :</i>	73
VI.1.1	<i>Répartition de la population selon le sexe :</i>	73
VI.1.2	<i>Répartition de la population selon l'âge :</i>	73
VI.2	<i>Répartition de la population selon les données cliniques :</i>	74
VI.2.1	<i>Répartition de la population selon les antécédents personnels et familiaux :</i>	74
VI.2.2	<i>Répartition de la population selon la date de découverte de diabète :</i>	75
VI.3	<i>Répartition de la population selon les données anthropométriques :</i>	76
VI.3.1	<i>Répartition de la population selon la classe d'IMC :</i>	76
VI.4	<i>Répartition de la population selon les habitudes alimentaires et les habitudes de vie :</i>	77
VI.4.1	<i>Répartition de la population selon la prise des légumes :</i>	77
VI.4.2	<i>Répartition de la population selon la prise des fruits :</i>	77
VI.4.3	<i>Répartition de la population selon la prise des fritures :</i>	78
VI.4.4	<i>Répartition de la population selon la prise des sels :</i>	78
VI.4.5	<i>Répartition de la population selon la prise d'alcool :</i>	79
VI.4.6	<i>Répartition de la population selon le tabagisme :</i>	79
VI.4.7	<i>Répartition de la population selon l'activité physique :</i>	80
VI.5	<i>Répartition de la population selon les données biologiques :</i>	80
VI.5.1	<i>Glycémie à jeun :</i>	80
VI.5.2	<i>Cholestérol total :</i>	81
VI.5.3	<i>Triglycérides :</i>	81
VI.5.4	<i>HDL cholestérol :</i>	82
VI.5.5	<i>LDL cholestérol :</i>	82
VI.5.6	<i>La créatinine :</i>	83
VI.5.7	<i>L'hémoglobine glyquée :</i>	83

VI.6	<i>Essentielles caractéristiques sociodémographiques anthropométriques et biochimiques des participants :</i>	84
VI.7	<i>La prévalence de différents formes de dyslipidémie chez les diabétiques de type 2 :</i>	85
VI.7.1	<i>La prévalence de dyslipidémie selon le sexe des patients diabétiques :</i>	85
VI.7.2	<i>La prévalence de dyslipidémie selon la glycémie :</i>	86
VI.7.3	<i>La prévalence de la dyslipidémie selon le taux d'hémoglobine glyquée :</i>	87
VII	<i>Discussion :</i>	91
VIII	<i>Conclusion :</i>	96
IX	<i>Résumé</i>	104
X	<i>Annexes</i>	106

Liste des abréviations

ABCA1	Transporteur de cholestérol de la famille ABC
ADA	American diabétique association
ADN	Acide désoxyribonucléase
AG	Acide gras
AGL	Acide gras libre
AOMI	Artériopathie oblitérant des membres inférieurs
Apo	Apolipoprotéine
ATP	Adénosine triphosphate
AVC	Accident vasculaire cérébral
CE	Cholestérol estérifié
CH	Cholestérol
CETP	Protéine de transfert des esters de cholestérol
CM	Chylomicron
DT1	Diabète type 1
DT2	Diabète type 2
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4
EAL	Entreprise à administration en ligne
ECG	Electrocardiogramme
ERN	Espèces réactifs d'azote
ERO	Espèces réactifs d'oxygène
ESC	European society of cardiology
ETC-1002	Acide bempédoïque
FID	Fédération international du diabète
FFAR	Free fatty acid receptors
GIP	Glucose-dependent insulintropic polypeptide

GLP1	Glucagon-like peptide-1
HAS	Haute autorité de santé
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HDL	High density lipoprotein
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
H ₂ O ₂	Peroxyde d'hydrogène
IDL	Lipoprotéine de densité intermédiaire
IDM	Infarctus du myocarde
IMC	Indice de masse corporelle
LCAT	Lecithine cholesterol acyl transferase
LDL	Low density lipoprotein
LP	Lipoprotéine
LPL	Lipoprotéine lipase
LRP	Lipoprotein receptor-related protein
MTP	Mesure technique de protection
NADH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
OMS	Organisation mondiale de la santé
PCSK9	Protéine convertase sérique subtilisine kexine de type 9
PI3-Kinase	Phospho-inositide-3-kinase
PPAR	Proliferator proliferator-activated receptors
rbp4	Retinol binding protein-4
RIA	Radio-immuno-aissy
ROS	Reactive oxygen species
SGLT1	Sodium glucose cotransporter 1
SGLT2	Sodium glucose cotransporter 2
SOPK	Syndrome des ovaires polykystiques
SREBP-1c	Sterol regulatory element-binding transcription factor 1c
TCFL2	Transcription factor 7-like2
TG	Triglycerides
VLDL	Very low density lipoprotein

Liste des tableaux

Tableau I : La prévalence de diabète dans les pays arabes (20 à 79 ans) 2019	18
Tableau II : valeurs de la glycémie au cour d'une HGPO et classification des sujets.....	22
Tableau III : classification du diabète selon l'OMS	22
Tableau IV : les principales antidiabétiques et Leurs caractéristiques.....	34
Tableau V : Propriétés physicochimiques et composition des principales lipoprotéines...	38
Tableau VI : les principales apolipoprotéines et leurs caractéristiques	39
Tableau VII : classification de dyslipidémie selon Frédérikson	43
Tableau VIII : dyslipidémie secondaire	43
Tableau IX : Niveaux de risque cardiovasculaire selon l'outil Systematic Coronary Risk Estimation (Score) de l'European Society of Cardiology (ESC)	55
Tableau X : les objectifs thérapeutiques du LDL proposés par L'HAS.....	58
Tableau XI : tableau récapitulatif des paramètres sociodémographique et biochimiques des patients diabétiques.....	83
Tableau XII : répartition de profil lipidiques des diabétiques de type 2 selon leur sexe	84
Tableau XIII : pourcentage de différentes formes de dyslipidémie selon le taux de glycémie des participants.....	85
Tableau XVI : pourcentage de différentes formes de dyslipidémie selon l'HbA1c.....	86
Tableau XV : corrélation entre différents variables anthropométriques, des habitudes alimentaires, habitudes de vie et la dyslipidémie chez les diabétiques de type 2.....	87

Liste des figures

Figure 1 : Prévalence des décès de diabète en fonction de l'âge selon FID en 2019.....	19
Figure 2 : nombre d'adulte (20 à 79 ans) atteints de diabète dans le monde selon l'Atlas du diabète de FID 9 ème édition.....	22
Figure 3 : Classification de diabète selon L'OMS.....	24
Figure 4 : perturbation du métabolisme dans le diabète type 2	25
Figure 5 : rôle des acides gras libres dans le développement du diabète de type 2.....	26
Figure 6 : impact des anomalies de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité dans le diabète de type 2.....	27
Figure 7 : La stratégie thérapeutique par étapes proposées au cours de traitement du diabète de type 2. . Toute remontée de l'HbA1c entre 6,5 et 7 % correspond à un échec relatif du traitement en cour.....	36
Figure 8 : structure de lipoprotéine.....	38
Figure 9 : électrophorèse des lipoprotéines.....	38
Figure 10 : métabolisme des lipoprotéines.....	41
Figure 11 : la voie métabolique du HDL	42
Figure 12 : les sites d'action de l'insuline.....	43
Figure 13 : Un schéma récapitulatif des anomalies des lipoprotéines au cour de DT2	47
Figure 14 : différents stades d'athérosclérose.....	53
Figure 15 : Un schéma récapitulatif des facteurs intervenant dans le processus d'athérosclérose chez les diabétiques.....	55
Figure 16 : estimation de risque de décès cardiovasculaire « Equation de risque SCORE »	57

Figure 17 : prélèvement veineuse	65
Figure 18 : Une centrifugeuse HumanHuMax 14K®	66
Figure 19 : aspect du sérum.....	67
Figure 20 :L'automate ADVIA® 1800 chemistry systemes.....	67
Figure 21 : Analyseur HPLC Biorad® D-10.....	68
Figure 22 : répartition de la population selon le sexe.....	73
Figure 23 : Répartition de la population selon les tranches d'âge	73
Figure 24 : répartition de la population selon les antécédents médicaux	74
Figure 25 : répartition de la population selon les antécédents chirurgicaux.....	74
Figure 26 : répartition de la population selon les antécédents familiaux	75
Figure 27 : répartition de la population selon la durée du diabète.....	75
Figure 28 : répartition de la population selon la classe d'IMC	76
Figure 29 : répartition de la population par classe d'IMC selon le sexe	76
Figure 30 : répartition de la population selon la prise de légumes.....	77
Figure 31 : répartition de la population selon la prise des fruits	77
Figure 32 : répartition de la population selon la prise des fritures.....	78
Figure 33 : répartition de la population selon la prise des sels.....	78
Figure 34 : répartition de la population selon la prise d'alcool.....	79
Figure 35 : répartition de la population selon la prise de tabac.....	79
Figure 36 : répartition de la population selon l'activité physique.....	80
Figure 37 : la répartition de la population selon la glycémie à jeun.....	80
Figure 38 : Répartition de la population selon le taux du cholestérol.....	81
Figure 39 : répartition de la population selon le taux de triglycérides.....	81
Figure 40 : répartition de la population selon le taux de HDL cholestérol.....	82
Figure 41 : répartition de la population selon le taux de LDL.....	82

Figure 42: répartition de la population selon le taux de créatinine.....	83
Figure 43: Répartition de la population selon le taux d'Hb1c.....	83
Figure 44: la prévalence de dyslipidémie selon le sexe des patients diabétiques	85
Figure 45 : la prévalence de la dyslipidémie selon la glycémie des patients diabétiques.	86
Figure 46: La prévalence de la dyslipidémie selon le taux d'HbA1c.....	87

Introduction

I Introduction :

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont la principale cause de décès dans de nombreux pays développés et en cours de développement dans le monde y compris l'Algérie (1) (2). Cela affecte les hommes et les femmes pour presque la même étendue (3). Il a été démontré que la présence de certains facteurs de risque tels que des taux élevés de triglycérides sanguins, LDL, VLDL, hémoglobine glyquée (HbA1c), microalbuminurie, hypertension, faible concentration de HDL et augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) sont associés à la maladie coronarienne (CAD) (4).

Les patients atteints de diabète ont un risque deux à quatre fois plus élevé de coronaropathie (1). Soins médicaux continus et autogestion continue des patients sont nécessaires pour prévenir les complications aiguës et réduire le risque de complications à long terme (5).

Le rapport de la fédération internationale du diabète a révélé que le diabète affecte plus de 415 millions d'habitants avec un taux de prévalence de 9% chez les adultes dans le monde. Environ 90% du total des cas de diabète étaient de type 2 Diabète. En plus de cela, ce rapport prédit que ce nombre passera à 642 millions d'ici 2040 (6).

Les patients atteints de diabète de type 2 présentent un risque accru d'athérosclérose et de mortalité prématurée (7). Les dyslipidémies peuvent clairement contribuer à l'athérosclérose accélérée. De légers degrés de dyslipidémie peut augmenter considérablement le risque de coronaropathie en présence d'autres facteurs de risque de coronaropathie tels que le diabète (8). Une fonction endothéliale anormale liée à une augmentation du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-C) chez les patients atteints de DT2 (9). La Maladie de l'artère carotide subclinique (augmentation de l'épaisseur de l'intima média carotidienne et de la plaque) est plus prévalent chez le patient diabétique par rapport à un témoin sain (10).

Selon l'American Diabetes Association (ADA), les taux de lipides optimaux chez les adultes et les enfants atteints de DT2 sont LDL-C <100 mg /dl, cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL-C) > 35 g / dL et TG <150 mg / dL (11, 12). De nombreuses études ont montré qu'un mauvais contrôle glycémique est associé à une augmentation du CT chez les patients atteints de DT2 [12]. Parmi eux, 35% avaient un TC élevé (> 200 mg / dL), 27% un Le LDL-C (> 130 mg / dL) et 12% avaient une TG élevée (> 200 mg / dL) [15]. Il a été trouvé que la dyslipidémie reste largement non diagnostiquée et sous-traitée dans les populations à haut risque telles que les patients de diabétiques de type 2 (11).

En 2017, il a été constaté que la prévalence du diabète de type II parmi les Algériens était de 12,2% .Ce pourcentage devrait atteindre 20,8% et 60,18% d'ici les années 2020 et 2040 respectivement.

En raison de la fréquence croissante du diabète et des dyslipidémies en Algérie, et le manque d'études sur ces aspects, nous avons mené cette étude qui vise à déterminer la prévalence de différents types de dyslipidémie chez les patients atteints de diabète de type 2 et pour identifier les marqueurs sanguins du profil lipidique sérique associé à un diabète sucré de type 2 mal contrôlé.



Synthèse

Bibliographique

II Diabète sucré :

II.1 Epidémiologie du diabète :

Epidémiologie mondiale :

Les dernières estimations de la Fédération Internationale du Diabète (FID) indiquent que l'épidémie mondiale du diabète a explosé pour atteindre en 2019, 463 millions de personnes, Si ce phénomène se poursuit d'ici au 2030, 578 millions de personnes environ seront diabétiques, soit une augmentation de 51% , ainsi que le diabète touche les personnes de tous âges avec une prévalence typiquement élevée lorsque l'âge augmente entre 60 et 69 ans ,soit une personne sur 5 de plus de 65 ans est atteint de diabète

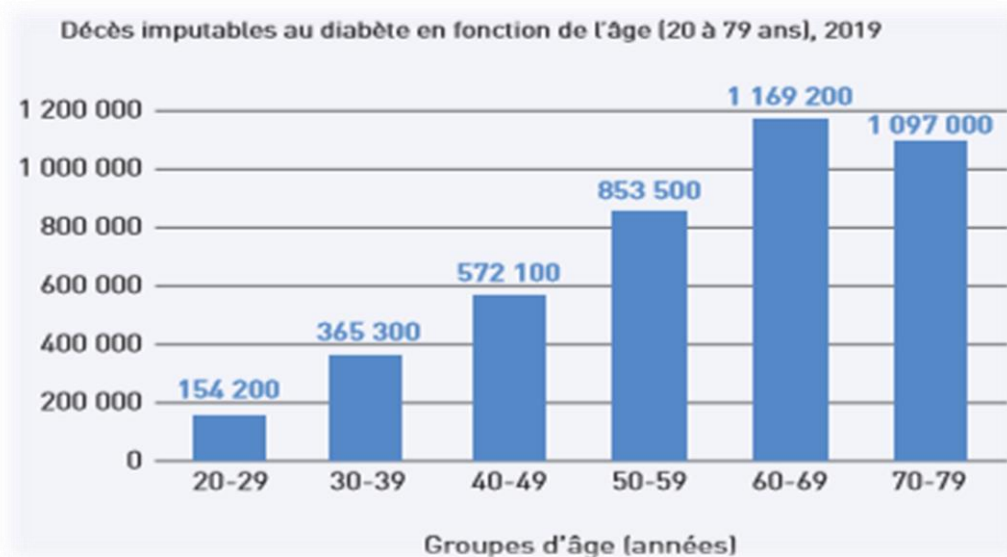


Figure 1 : Prévalence de décès de diabète en fonction de l'âge selon FID en 2019 (13)

Europe :

En Europe , on compte aujourd'hui 59 millions de diabétiques, avec une prévision de 66 millions en 2030, et elle peut atteindre 68 en 2045 soit une augmentation de 15 % , 1 adulte sur 10 est atteint du diabète ; l'Europe est classée au troisième rang parmi les pays où les dépenses liées au diabète sont les plus importants soit 21 % des dépenses mondiales , l'Allemagne ,la fédération de Russie ,L'Italie ,Turquie et l'Espagne sont les top pays en nombre d'adulte atteint du diabète .(13)

Epidémiologie en France :

D'après l'épidémiologie du FID en 2019 ,3480 millions de personnes atteint de diabète en France ,soit 7,6 % du population adulte ,ce qui provoque un décès de 18656 de personne .ainsi qu'il y a 37,6 % de personnes vivent avec un diabète non diagnostiqué (13)

Dans l'Afrique :

Selon les derniers statistiques de FID 19 millions de personnes sont atteints de diabète en Afrique, ce chiffre peut augmenter en 2045 par une augmentation de 143%, soit 47 millions de personnes, c'est la plus fortes augmentation prévue par rapport aux autres régions selon FID.

L'Afrique est la Région qui compte la plus forte proportion de personnes vivant avec le diabète non diagnostiqué - 3 personnes sur 5 vivant avec le diabète ne savent pas qu'elles sont atteintes de cette pathologie. Le diabète provoque un décès de 366.200 de personnes dans l'Afrique en 2019, soit 3 décès sur 4 dus au diabète concernaient des personnes de moins de 60 ans

L'Afrique du sud présente le nombre le plus élevé des adultes atteints de diabète par 4,6 millions des diabétiques (13)

Dans les pays arabes : 2019

La prévalence de diabète dans les pays arabes en est présentée dans le tableau selon la fédération international de diabète.

Tableau I : La prévalence de diabète dans les pays arabes (20 à 79 ans) 2019 (13)

Pays	Prévalence
Jordanie	9,9%
Irak	7 ,6%
Bahreïn	16,3%

Maroc	7,4%
Tunisie	10,2%
Libye	9,7%
Egypte	15,2%
Yémen	3,9%
Soudan	17,9%
Koweït	22%
Arabie saoudite	18,3 %

En Algérie : 2019

La pathologie du diabète est classée en deuxième position derrière l'hypertension artérielle en Algérie, leur prévalence est atteinte le 7,2 % de population adulte (20 à 79 ans) soit 1 904,7 personnes diabétique selon Atlas du diabète de la fédération internationale de diabète 9 ème édition 2019 , un adulte sur 14 vit avec le diabète en Algérie ce qui provoque un décès de 12657 de personne .ainsi on estime 65,8 % de personnes vivant avec le diabète non diagnostiqué (13)

Aperçu MONDIAL

Nombre d'adultes (20 à 79 ans) atteints de diabète dans le monde

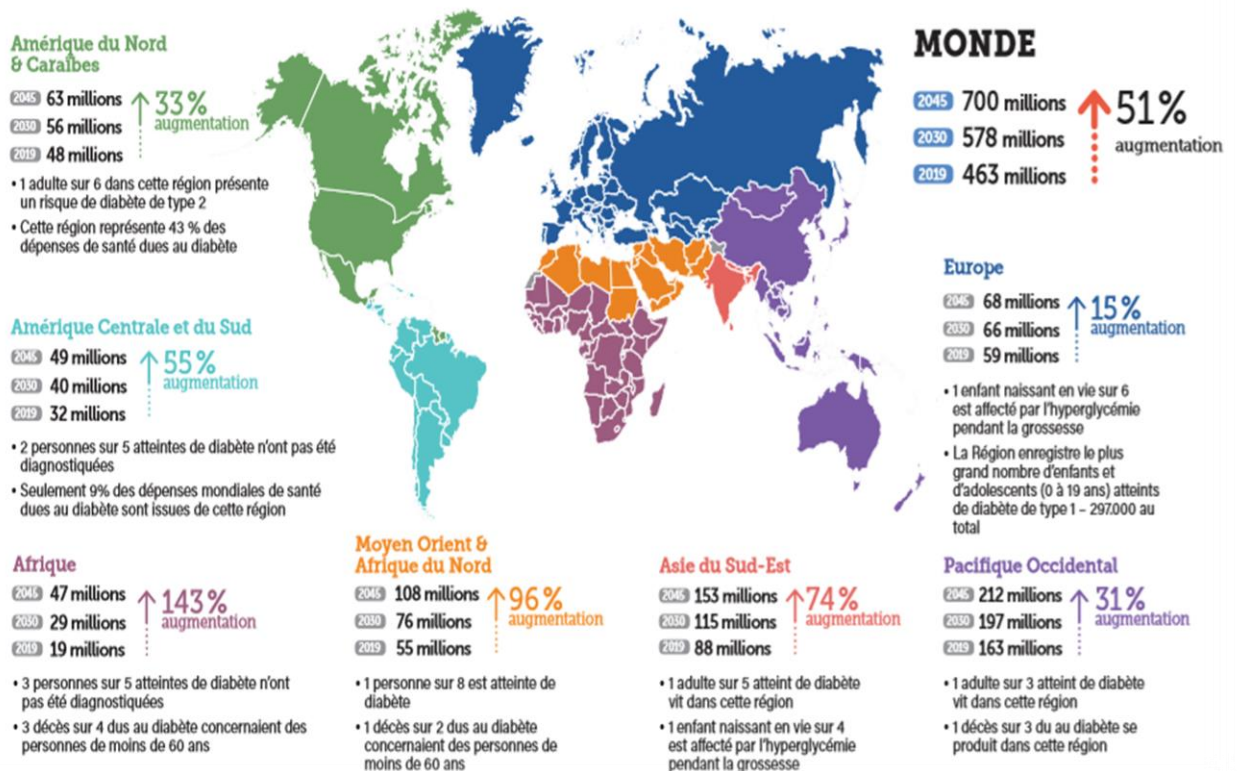


Figure 2: nombre d'adulte (20 à 79 ans) atteints de diabète dans le monde selon l'Atlas du diabète de FID 9 ème édition (13)

Tlemcen : 2007

Une étude épidémiologique a été réalisée sur un échantillon de 7 656 individus âgé de plus de 20 ans qui comprend 36 % d'hommes et 64 % de femmes, la prévalence du diabète est globalement de 14,2 % avec une dominance du type 2 (diabète non insulino-dépendant) dans les deux milieux urbain et rural. Cette prévalence globale est de 15,3 % en milieu urbain et de 12,9 % en milieu rural avec une prédominance chez les classes d'âge de 30 à 50 ans dans les deux milieux. La prévalence de diabète de type 2 est relativement élevée dans les tranches d'âge 50-59 et 60-69 ans. Ces classes correspondent à une génération qui a connu les guerres, donc les épidémies et les restrictions alimentaires. Après l'âge de 70 ans, la prévalence baisse, ce qui est certainement dû au biais de la mortalité sélective (14)

II.1.1 Définition :

Le diabète sucré est défini comme une affection métabolique due à un déficit de sécrétion de l'insuline ou d'anomalies de l'action de l'insuline ou les deux conjuguées, caractérisée par la présence d'une hyperglycémie chronique, à de degré divers et des complications à long terme (15)

Tableau II : valeurs de la glycémie au cour d'une HGPO et classification des sujets

	Valeurs normales	Hyperglycémie à jeun	Intolérance au glucose	Diabète
T0	<1,10g/l	1,10-1,26		≥1,26
T120	<1,40g/l		≥1,4 -2	≥2

II.1.2 Classification :

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a fait une classification du diabète en fonction de son étiologie.(16)

Tableau III: classification du diabète selon l'OMS

diabète type I (DTI)	Une destruction des cellules β du pancréas très souvent auto immune.
diabète type II (DT II)	C'est le résultat d'une insulino-résistance et/ou un déficit de l'insulinosécrétion.
Diabète gestationnel	Anomalie de glycorégulation pendant la grossesse.
Autres types spécifiques de diabète	Ils sont rares et comprennent : .les affections génétiques, .les infections, .les affections du pancréas exocrine, .les endocrinopathies .médicaments ou agents chimiques

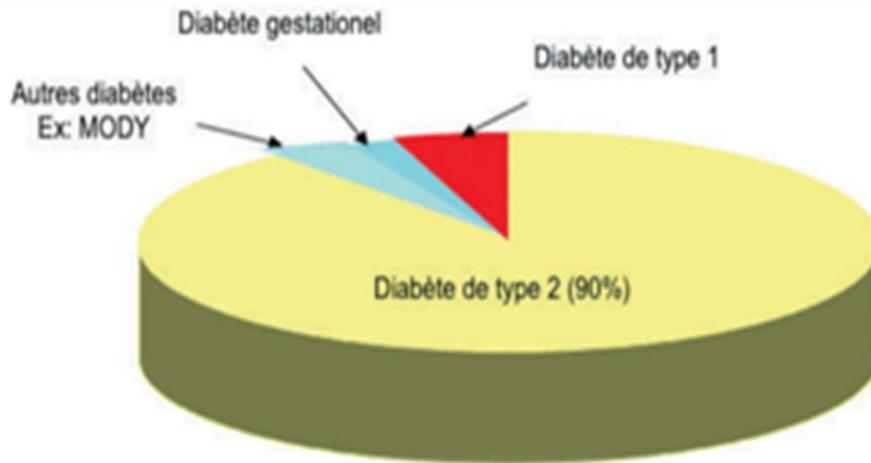


Figure 03 : Classification de diabète selon L'OMS(17)

II.1.3 Diabète type 2 :

Le diabète de type 2 est une maladie due à multiples facteurs, interface entre la résistance de tissus à l'action de l'insuline, conséquence délétère de la civilisation dite moderne, et d'un déficit de l'insulinosécrétion, dont laquelle les cellules β des ilots de langherhans est incapable de compenser l'augmentation des besoins de l'insuline, cette anomalie peut être transmise ou acquise. (18)

L'âge après 40 ans et les conditions de mode de vie qui favorise l'obésité et la sédentarité ainsi que les antécédents familiale sont tous des facteurs favorisant la survenue de diabète de type 2. (19)

II.1.4 Physiopathologie de diabète type 2 :

Chez les sujets sans prédisposition génétique à un diabète de type 2, l'augmentation des besoins en insuline qui résulte de l'insulinorésistance est compensée par une insulinosécrétion accrue, ce qui permet de garder une glycémie normale .en revanche, chez les sujets prédisposés à un diabète de type 2, l'incapacité de cellules β à répondre à l'augmentation des besoins conduit à une élévation progressive de la glycémie puis à un diabète franc. Ce mécanisme d'adaptation est appelé phénomène de compensation de l'insulinorésistance par les cellules β , et sa défaillance qui est à l'origine du diabète type 2 (18)

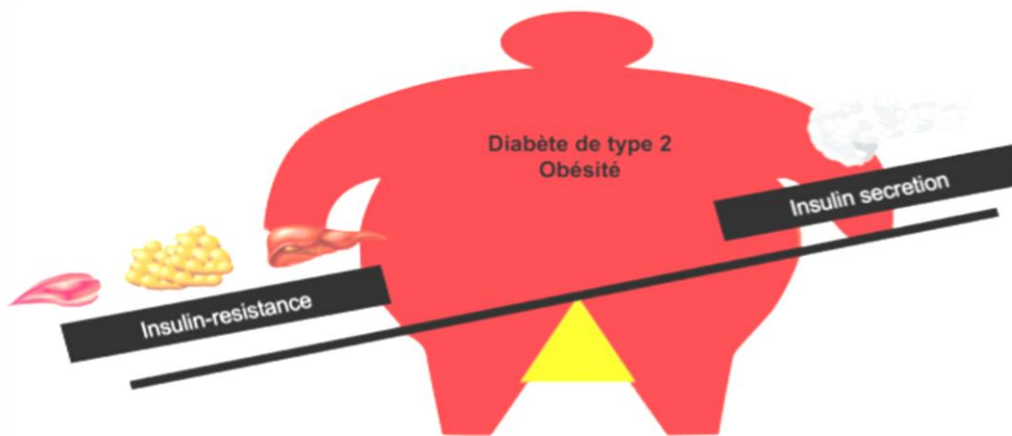


Figure 4: perturbation du métabolisme dans le diabète type 2 (17)

II.1.4.1 Anomalie de l'insulinosécrétion :

L'altération de l'insulinosécrétion peut se décliner selon cinq aspects : anomalie de la pulsativité, anomalie de la cinétique, anomalies qualitatives, anomalies quantitatives, anomalies évolutives

- **Anomalie de la pulsativité de l'insulinosécrétion :**

Chez les non-diabétiques, l'insuline est une hormone sécrétée à l'état basal selon un mode pulsatile, avec des pics de périodicité comprise entre 10 et 15 min et des oscillations plus amples et plus lentes, de périodicité comprise entre 60 et 120 minutes. Des travaux réalisés ont prouvé que la sécrétion de l'insuline est supérieure avec l'administration pulsatile par rapport à une administration continue sur le contrôle de la glycémie. (20)

La libération pulsatile de l'insuline est en corrélation avec les oscillations des concentrations intracytoplasmiques de Ca^{2++} , qui contrôlent l'exocytose des grains d'insuline. Ce caractère oscillatoire pourrait avoir un effet protecteur, car il limite le risque de surcharge calcique puisque, des concentrations élevées et prolongées en ions Ca^{2++} peuvent déclencher l'apoptose de la cellule β . (20)

- **anomalie de la cinétique de l'insulinosécrétion :** dans le diabète de type 2 il y a une disparition de la phase précoce de l'insulinosécrétion qui présente une phase cruciale pour le contrôle de la glycémie ,c'est une signal sert à préparer le foie et permettant l'augmentation de la clairance du glucose.(18)(figure page 24 diabétologie)

- **Anomalie quantitative et qualitative de l'insulinosécrétion :**

Les patients atteints de DT2 ont une insulino-pénie franche à l'état basal et après charge en glucose, qu'ils soient de poids normal ou obèses. En revanche, il existe :

-une hypersécrétion anormale de pro-insuline et de peptides immatures, comme la pro-insuline clivée en 32-33.

-une sécrétion excessive de prohormones est, précoce puisqu'elle a été observée dans l'intolérance au glucose et dans le diabète gestationnel. Elle semble spécifique au DT2.(20)

- **Anomalie évolutives :**

Le DT2 se caractérise par une réduction progressive avec le temps de l'insulinosécrétion. Des études longitudinales ont mis en évidence une réduction graduelle de l'insulinosécrétion, alors que l'insulinosensibilité restait stable. C'est la raison pour laquelle les non-insulinodépendants le DT2 devient « insulino-nécessitant » ou « insulino-requérant » avec le temps.(18)

II.1.4.1.1 *Origine des anomalies de l'insulinosécrétion dans le diabète de type 2 :*

- **Composantes génétiques des anomalies de l'insulinosécrétion :**

La contribution génétique est largement inconnue. Mais il est évident que plusieurs gènes sont impliqués en effet ; des études réalisées dans des populations caucasiennes européennes, indiennes, asiatiques et afro antillaises des deux sexes ont confirmé le caractère ubiquitaire de l'association diabète de type 2-TCF7L2. TCF7L2 est associé à des altérations sévères de l'insulinosécrétion, comme l'ont montré des études génotype-phénotype chez les porteurs du variant de TCF7L2 associés à une prédisposition au diabète de type 2(18)

- **Composantes environnementales :**

Des facteurs non génétiques pourraient aussi intervenir dans le développement du DT2. Un défaut d'apport en nutriments et en acides aminés durant le développement embryonnaire et la première année de la vie peut altérer la formation et la fonction des cellules β (réduction de la masse β insulaire et déficit de l'insulinosécrétion). Ce défaut peut être à l'origine de l'incapacité des cellules β à exercer le phénomène de compensation de l'insulinorésistance liée à l'environnement (excès pondéral, grossesse, sédentarité, vieillissement).(20)

II.1.4.2 Altération de l'insulinosensibilité :

- Secondairement à l'excès de graisse, le tissu adipeux viscéral libère une grande quantité d'acides gras libres provoquant au niveau hépatique : une augmentation de la synthèse hépatique des triglycérides et la néoglucogénèse et au niveau musculaire : une diminution de l'utilisation du glucose. Tout ceci concourt à augmenter la glycémie. (21)

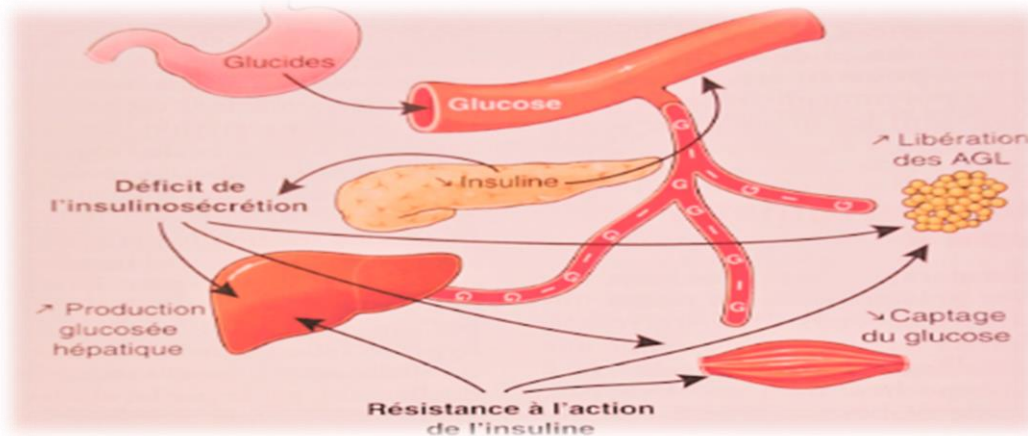


Figure 05 : rôle des acides gras libres dans le développement du diabète de type 2 (18)

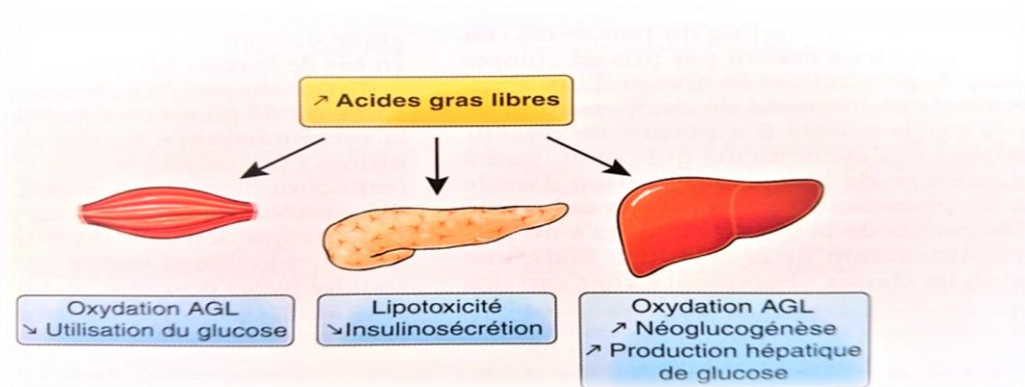


Figure 06 : impact des anomalies de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité dans le diabète de type 2 (18)

II.1.5 Marqueurs de diagnostic de diabète :

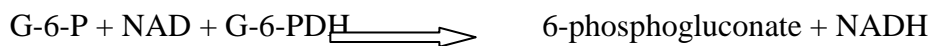
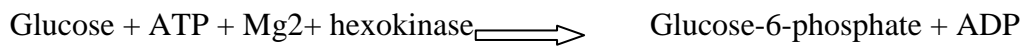
- **Glucose :**

Méthodes de dosage :

-**Méthode de glucose oxydase :** Le glucose oxydase catalyse la transformation du glucose en acide gluconique et H₂O₂ (peroxyde d'hydrogène) le peroxyde d'hydrogène sous l'action de

la peroxydase, réduit un chromogène pour donner une coloration dont l'intensité mesurée sur un spectrophotomètre est proportionnelle à la concentration en glucose.

-Méthode à l'hexokinase : considérée comme la méthode de référence, l'étape initiale est la formation de glucose 6 phosphate sous l'action de l'hexokinase en présence d'ATP et de Mg²⁺, ce qui en fait une méthode spécifique du glucose.



-Méthode de glucose déshydrogénase : Le glucose déshydrogénase catalyse l'oxydation du glucose en gluconolactone, la réduction concerne uniquement la beta D glucose et la xylose. Cette méthode doit donc être évitée au cours d'une charge en xylose.(22)

Interprétation :

Glycémie à jeun		
Non diabétique <6mmol/l	Pré diabète 6,0-6,9	Diabète ≥7,0

La glycémie veineuse à jeun a été retenue comme test de dépistage, les valeurs normales de ce test se situe entre 4 et 6mmol/, elle doit correspondre à un prélèvement effectué après au moins huit heure de jeûne entre 7h et 8h le matin. (22)

- **Hyperglycémie provoquée par voie orale(HGPO)**

Parfois, pour confirmer le diagnostic on effectue une épreuve HGPO. Elle doit être réalise sous régime normal depuis au moins trois jours au moment du test. Un dosage de glycémie à jeun est effectué immédiatement avant une charge de glucose (75g de glucose dans 300ml d'eau) par voie orale, cette solution doit être bue en cinq minutes environ. Un second dosage est effectué 2 heures plus tard. Le patient doit être inactif (par ex assis) et s'abstenir de fumer pendant toute la durée de l'épreuve.(22)

Epreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale		
	A jeun J0	2heures
Prédiabète	<7,0 mmol/l	7,8-11,0 mmol/l
Diabète	≥7,0 mmol/l	≥11,1 mmol/l

- **L'hémoglobine glyquée :**

La quantité de HbA1c est proportionnelle au niveau de glycémie et à la durée de vie des globules rouges, au cours de ses 120 jours de durée de vie, les globules rouges vont progressivement transformer une partie de son HbA en HbA1c qui est proportionnelle à la glycémie. L'accumulation d'HbA1c dans les globules rouges reflète donc le taux moyen de glucose auquel ces cellules ont été exposées pendant leur existence, soit environ 3 mois. La glycémie moyenne des 30 jours précédant le dosage contribue à 50% du résultat, il est donc raisonnable de doser l'HbA1c tous les 3 mois. Le dosage de HbA1c devrait être effectué tous les trimestres afin de fournir une évaluation de l'équilibre glycémique. (23)

- **Glucose urinaire :**

C'est une détermination semi-quantitative qui est faite sur les urines fraîches ou les urines des 24 h à l'aide d'une bandelette réactive, elle est basée sur la réaction glucose – oxydase/péroxydase et un indicateur coloré « la tétraméthylbenzidine ». La coloration passe de jaune à vert en présence de glucose et la glycosurie peut alors être exprimée en mmol/l (ou g/l). Cette méthode n'est pas une méthode de référence parce que la positivité de glycosurie peut être due à une diminution du seuil rénal. (15)

- **Insuline :**

L'insuline est la seule hormone hypoglycémisante de l'organisme. Dans les suites d'un repas riche en hydrates de carbone, la concentration hépatique en insuline augmente de 4 à 10 fois, ce qui conduit à la forte réduction de la production endogène de glucose au profit d'une augmentation de la formation de glycogène à partir du glucose sanguin. Secondairement, la grande décharge de l'insuline conduit à une inhibition de la protéolyse et de la lipolyse, réduisant les substrats de la néoglucogenèse. (22)

L'insuline peut être dosée dans le sérum ou le plasma. Il est impératif de pratiquer un dosage concomitant de la glycémie afin de pouvoir interpréter le résultat. (15)

Méthodes de dosage :

Le dosage de l'insuline plasmatique est basée par des techniques immunologiques qui peuvent être classées en deux catégories selon la nature des anticorps utilisés : polyclonaux en radioimmunologie (RIA) devenus rares et monoclonaux pour les techniques immunométriques .(15)

- **Le C-peptide :**

Les indications de ce dosage sont les suivantes :

- ✓ pour faire différencier entre diabète type 1 et type 2 (le peptide C sera normal ou élevé dans le diabète de type II)
- ✓ évaluation de la fonction résiduelle des cellules β chez les patients sous insulinothérapie, ce dosage se fait par un test au glucagon : ce hormone hyperglycémiant permet de stimuler la sécrétion de peptide C, qui voit ses valeurs augmenter de 1,5 à 2 fois le taux de base en cas de taux résiduel correct.(22)

II.1.6 Facteurs de risques de diabète de type 2 :

- **facteurs génétique :**

La contribution génétique à l'étiologie du diabète de type 2 est très importante comme en témoigne le taux élevé (60-90%) de concordance chez les jumeaux homozygotes et l'agrégation familiale de cette maladie. On estime que le risque de développer un diabète est d'environ 30 % si l'on a un parent diabétique et approche les 70 % si les 2 parents sont diabétiques. Donc l'étiologie héréditaire est majeur dans le développement du diabète de type 2.(24)

- **Obésité :**

L'excès ou la prise de poids favorisent la survenue d'un trouble « mineur » de la glycorégulation. Ainsi, la répartition abdominale de la graisse, marquée cliniquement par un tour de taille excessif, qui entraîne une insulino-résistance. Les produits de sécrétion du tissu adipeux en excès sont donc largement étudiés, ceux-ci ont des effets délétères sur la sensibilité à l'insuline.(25) Donc, L'obésité, surtout celle à répartition abdominale, est le plus puissant facteur prédisposant au diabète de type 2 et près de 80 % des patients diabétique sont des sujets obèses ayant un tour de taille élevé. (24)

- **L'âge :**

Physiologiquement il y a d'une réduction de la masse maigre utilisatrice de glucose et réduction progressive de la sécrétion d'insuline, et peut-être une insulino-résistance qui favorise toutes l'expression de la maladie. le retard diagnostique lié à l'insidiosité de la maladie et leur caractère progressif .(25)

- **Mode de vie :**

-**la sédentarité** : L'activité physique améliore la sensibilité à l'insuline, cependant les populations industrialisées vont être sédentaires ce qui présente un facteur majeur favorisant la survenue du diabète type 2 ; car elle majore la résistance à l'insuline. (24)

-**l'alimentation** : Une alimentation dont le taux glycémique est élevé, pauvre en fibres et riche en certains acides gras (AG saturés et AG trans désaturés) augmente le risque de diabète(24)

La situation de l'adolescent rivé au moniteur de son jeu vidéo, nourri de friandises et de coca-cola en est la caricature, et conduit à l'apparition d'intolérances au glucose .en conséquent ,le diagnostic du diabète type 2 apparait même prochainement chez les sujets jeunes.(20)

- **Malnutrition in utero :**

Une malnutrition in utero et pendant les premiers mois de vie pouvait favoriser l'apparition d'un diabète à l'âge adulte. plusieurs études ont prouvé qu'une malnutrition fœtale s'accompagnait d'un développement insuffisant de la masse β pancréatique qui se traduisait par un déficit d' insulinosécrétion.(24)

- **Le sexe :**

Des études antérieures ont suggéré que les hormones sexuelles endogènes contribuent dans le processus de développement du diabète de type 2.

-Des affections hyperandrogéniques, comme le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), ont été fortement associées à l'intolérance au glucose.et la résistance à l'insuline chez les femmes, tandis que l'hypoandrogénisme et l'adiposité sont associés à une résistance à l'insuline chez les hommes.

- Plusieurs études ont observé des associations positives entre l'œstradiol et l'insulinorésistance chez les femmes mais pas chez les hommes.(26)

II.1.7 Les complications de diabète type 2 :

Le diabète de type 2 expose à de nombreuses complications qui font intervenir des mécanismes complexes.

- **Les complications aiguës :**

Elles sont l'un des motifs les plus fréquents d'admission aux urgences et en réanimation.

Leurs physiopathologies étant très proches, on distingue :

- **L'hypoglycémie** : 1ère urgence métabolique du diabétique due à une baisse anormale de la glycémie.
- **L'acidocétose diabétique** : Elle résulte d'une carence insulinique, c'est une complication hyperglycémique la plus fréquente du diabétique principalement de type 1 mais aussi de type 2.
- **Le coma hyperosmolaire** : survient surtout chez les sujets âgés, caractérisée par une déshydratation majeure avec une hyperosmolarité hyperglycémique et troubles de la conscience sans cétose.
- **L'acidose lactique** : c'est l'un des effets indésirables majeur de la metformine

- **Les complications dégénératives :**

- **Macro-angiopathie diabétique :**

C'est la principale cause de mortalité dans le diabète .elle est définie comme l'atteinte des artères de moyen et gros calibre. Elle regroupe les atteintes des artères coronaires, des artères à destinée cervicale et des artères des membres inférieurs. Les lésions causées par l'athérosclérose touchent non seulement les gros troncs, mais aussi les artères plus distales qui sont plus fréquent chez les diabétiques.

- **Micro-angiopathie diabétique :**

Elle regroupe la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie diabétique

- **La rétinopathie diabétique :**

La rétinopathie diabétique est la quatrième cause de perte de l'acuité visuelle chez les diabétiques de plus de 65 ans, Une surveillance ophtalmologique annuelle est indispensable.

Elle est la conséquence de l'hyperglycémie chronique mais son évolution est aussi influencée par l'équilibre tensionnel et à un moindre degré lipidique.

- **La néphropathie diabétique :**

La glucotoxicité joue un rôle primordial dans le processus de la néphropathie.

L'hyperglycémie entraîne :

- des réactions spontanées non enzymatiques entre le glucose, les lipides et les protéines pour donner les produits de glycation avancée et irréversibles. Ces produits s'accumulent dans le rein du diabétique et réagissent avec les récepteurs à la surface des macrophages et des cellules endothéliales. Les macrophages libèrent alors des cytokines qui favorisent la fibrose et le remodelage du parenchyme rénal.

- une vasodilatation rénale favorisant l'augmentation du débit de filtration glomérulaire.

Le diagnostic de la néphropathie est réalisé lors de la détection des protéines (albumine) dans les urines. (27)

- **La neuropathie diabétique :**

L'hyperglycémie et la durée d'évolution du diabète sont les deux facteurs déterminants principaux de la neuropathie. En fait, la physiopathologie de l'effet neurotoxique de l'hyperglycémie chronique est complexe et fait intervenir les produits terminaux de la glycation, le stress oxydatif, l'activation de la voie des polyols, le nitrite oxyde et l'atteinte ischémique des vasa nervorum. Les lésions touchent aussi bien le système nerveux périphérique que le système nerveux autonome donc L'expression clinique est multiple (mononeuropathie, polyneuropathie..). (28)

II.1.8 Stratégie thérapeutique :

L'objectif d'un traitement en diabétologie est de prévenir et de réduire les complications de la maladie mais aussi d'améliorer la qualité de vie des patients. La prise en charge initiale du diabète de type 2 doit toujours reposer sur le régime et les modifications des habitudes de vie avant de recourir aux traitements médicamenteux.(29)

II.1.8.1 Mesures hygiéno-diététique :

La diététique et l'activité physique sont les premières démarches à faire dans le traitement de diabète type 2, qui agissent sur les principaux mécanismes physiopathologiques. Prescrits à la phase initiale du diabète sous couvert d'une éducation thérapeutique du patient.

La diétothérapie et l'activité physique, ont une action synergique, ils contribuent à l'équilibre glycémique et réduisent la morbi-mortalité cardiovasculaire et globale.

Le suivi d'un régime équilibré et l'activité physique nous permettent de bien gérer le diabète type 2 en améliorant l'insulino-sensibilité et le profil lipidique, et réduisent l'hyperglycémie postprandiale. La diétothérapie est particulièrement indiquée pour lutter contre le surpoids et l'obésité, alors que l'activité physique réduit l'adiposité viscérale.

-Les conseils diététiques : une limitation des apports énergétiques adaptée à l'indice de masse corporelle (IMC), et le choix d'aliments ayant un index glycémique bas et contenant peu de graisses saturées, équilibrer les repas et éviter les produits et boissons sucrés sauf en cas d'hypoglycémie

-Une activité physique d'au moins 150 minutes par semaine, idéalement répartie en trois séances hebdomadaires non consécutives d'activités d'endurance associées à deux séances de renforcement musculaire. (30)

II.1.8.2 Traitement pharmacodynamique:

Le traitement médicamenteux est basé sur différents antidiabétiques oraux et injectables, le tableau ci-dessous résume les principales antidiabétiques et leurs caractéristiques:(29)

Tableau IV : les principales antidiabétiques et leurs caractéristiques

Classe pharmacodynamique	Molécule	Mécanisme d'action	Voie d'administration	Inconvénients
Sulfamides hypoglycémiant	Gliclazide Glipizide Glimépiride Glibenclamide	Augmentation de la sécrétion d'insuline	Per os	Hypoglycémie prise de poids
Biguanides	Metformine	Anti -hyperglycémiant	Per os	troubles gastro-intestinaux acidose lactique contre indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de créatinine < 30ml /min)
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidases	Acarbose miglitol	Inhibition compétitive et réversible des alpha-glucosidase intestinales	Per os	flatulences diarrhées
Glinides	Répaglinide	Action insulinosécrétagogues	Per os	troubles gastro-intestinaux hypoglycémie (rare)
Les agonistes du récepteurs du GLP-1	Exénatide Liraglutide	Réduction des taux circulants de glucagon Stimulation de la sécrétion de l'insuline	Sous cutanée	troubles gastriques hypoglycémie pancréatite
Inhibiteurs de la DDP-4	Sitagliptine Vildagliptine sexagliptine	Augmentation de la sécrétion d'insuline et diminution de la sécrétion de glucagon	Orale	troubles digestifs pancréatite
Insuline		Activation des récepteurs de l'insuline	Sous cutanée	prise de poids hypoglycémie

Les objectifs thérapeutiques : basés sur la mesure de l'HbA1c la glycémie doit être maintenue dans des limites assez strictes pour éviter le développement ou la progression des complications diabétiques micro- et macrovasculaires ,cette surveillance est basée sur la mesure de l'HbA1c qui doit être situé entre 7% et 8% d.la valeur en dessous de 7 % signifie un succès thérapeutique.(31)

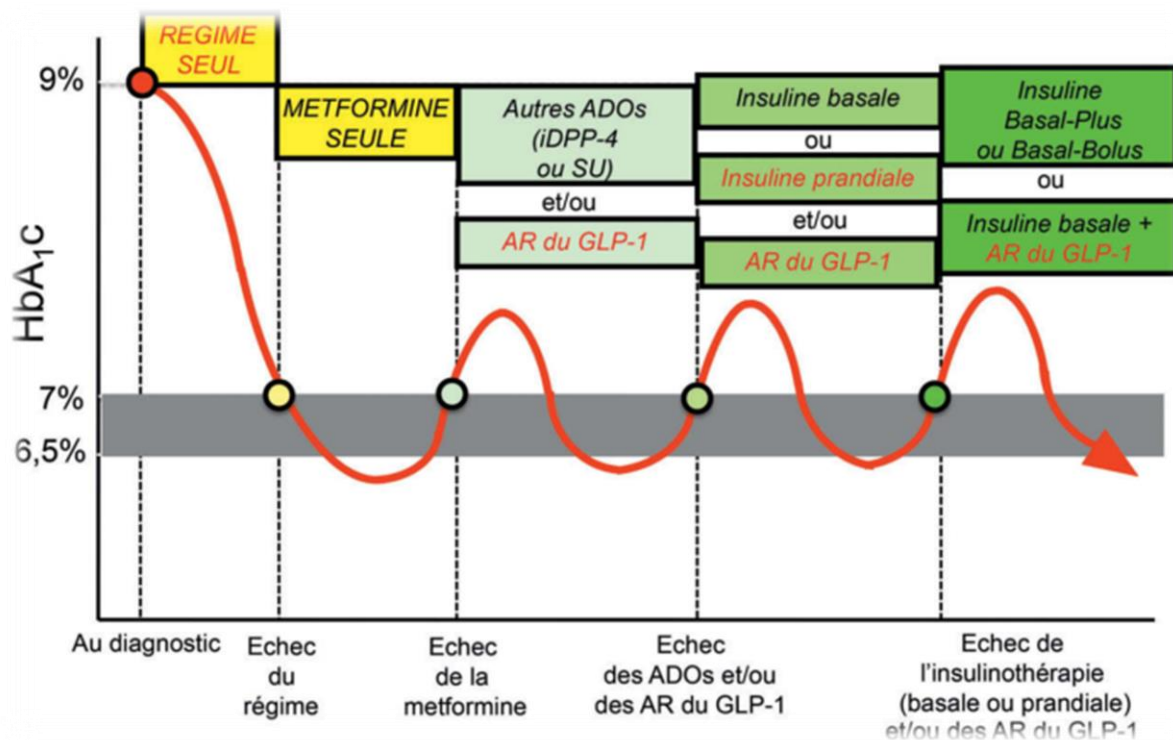


Figure 07 : La stratégie thérapeutique par étapes proposées au cours de traitement du diabète de type 2. . Toute remontée de l'HbA_{1c} entre 6,5 et 7 % correspond à un échec relatif du traitement en cours.(31)

Nouveaux médicaments antidiabétiques (nouvelles perspectives) :

- **nouvelle galénique de Metformine :**

la nouvelle formulation galénique de la Metformine nous permet de réduire leurs effets indésirables comme l'acidose lactique et la tolérance digestif qui sera meilleure .c'est une formulation de libération retardée au niveau de l'iléon .(32)

- **nouvelles combinaisons pharmacologique :**

Actuellement les nouvelles combinaisons envisagées sont :

- un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)/ un inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) comme exemple : saxagliptine/dapagliflozine
- insuline basale /un agoniste des récepteurs du GLP-1 comme l'insuline dégludec-liraglutide

- **Nouveaux agonistes de PPAR :** les chercheurs veulent trouver des molécules dépourvues des effets indésirables notamment celle rapportés avec la rosiglitazone et la pioglitazone.

- **Nouveaux agonistes des récepteurs du GLP-1 :**

- le semaglutide est un nouveau agoniste des récepteurs du GLP-1 en injection sous-cutanée hebdomadaire a prouvé : une bonne sécurité cardiovasculaire.

-
- l'exénatide, avec une libération continue sous-cutanée grâce à une mini-pompe osmotique, cette forme est réservée aux patients particuliers notamment lors de problème de surveillance thérapeutique.
 - **Co-agonistes des récepteurs GLP-1/glucagon/GIP :**
 - GLP-1 et GIP (pour glucose-dépendent insulino-tropic polypeptide) sont deux hormones à effet incrétine, l'activation simultanée de récepteurs GLP-1 et GIP offrent un meilleur contrôle glycémique et une perte de poids ce qui intéresse les patients diabétiques obèses.
 - Glucagon peut être combiné à un agoniste des récepteurs du GLP-1 et/ou du GIP afin de neutraliser leur action hyperglycémisante, cette combinaison favorise l'augmentation des dépenses énergétiques
 - **Inhibiteurs des SGLT2 et inhibiteurs mixtes SGLT2/SGLT1 :**
 - Les inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines) comme : empagliflozine et la canagliflozine
 - La sotagliflozine, un inhibiteur double des SGLT2 et des SGLT1 (33)
 - **Nouveaux insulinosécrétagogues :**

Contrairement aux sulfamides hypoglycémisants Les médicaments dits « à effet incrétine » (inhibiteurs de la DPP-4, agonistes des récepteurs du GLP-1) augmentent l'insulinosécrétion de façon intelligente, uniquement en présence d'une hyperglycémie ce qui limite le risque d'hypoglycémie .exemples :Des activateurs de la glucokinase, des agonistes des récepteurs FFAR (pour Free Fatty Acid Receptors) et L'iméglimine.(32)

- **Médicaments anti-obésité :**

Plusieurs firmes pharmaceutique ont développé de nombreuses médicaments pour traiter les patients obèse avec le DT2 tel que : Lorcaserine et Semaglutide. (34)

III Dyslipidémie :

III.1 Les lipoprotéines :

III.1.1 Structure :

Les lipoprotéines sont des particules sphériques dont le rôle principal est le transport des lipides insolubles dans le plasma, elles sont constituées d'un noyau hydrophobe qui est composé d'esters de cholestérol et de triglycérides et une couche périphérique amphipathique de phospholipides, de cholestérol libre et d'apolipoprotéines. (35)

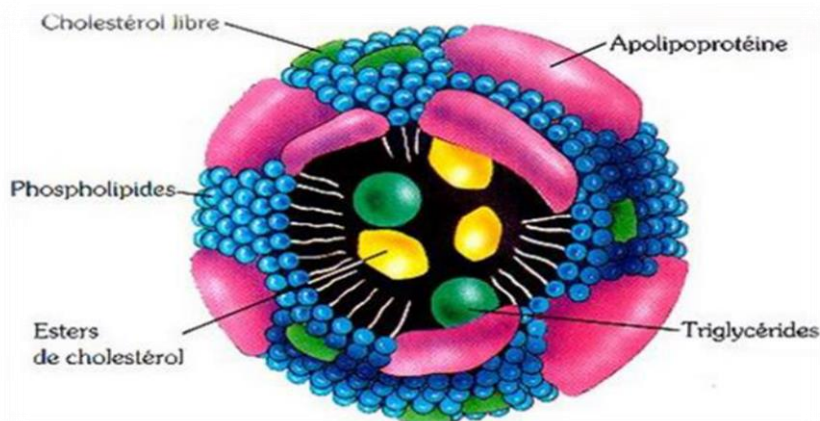


Figure 08 : structure de lipoprotéine (36)

III.1.2 La Classification :

La classification des lipoprotéines se fait selon la densité, la mobilité électrophorétique et leur composition en lipides

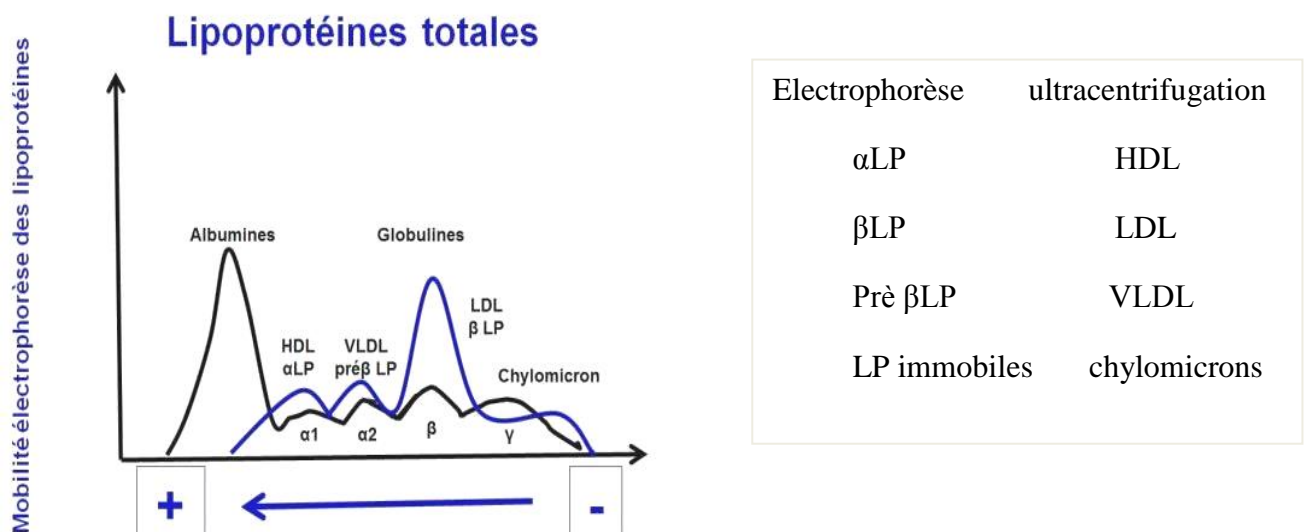


Figure 09 :électrophorèse des lipoprotéines (37)

Tableau V: Propriétés physicochimiques et composition des principales lipoprotéines (15, 38)

Les lipoprotéines				
Les propriétés physicochimiques	Chylomicrons	VLDL	LDL	HDL
Diamètre (nm)	100-1000	30-70	15-25	6-15
Densité (Kg/L)	<0.94	0.94-1.006	1.006-1.063	1.063-1.27
Mobilité électrophorétique en agarose	Dépôt	Pré-β	B	A
Lipides(%)	TG=87%/CH=3%	TG=60%/C H=17%	TG=10%/CH=45%	TG=6%/CH=17%
Protéines(%)	1-2	10	25	52
Apolipoprotéines majeures	B48	B100, CII, E	B100	AI, AII

III.2 Les Apolipoprotéines :

Les Apo lipoprotéines sont des protéines constitutives des lipoprotéines situées à la périphérie du complexe lipidique. Elles assurent la stabilité, la solubilité de la macromolécule et en contrôlent le métabolisme.

Elles présentent aussi un rôle métabolique :

- Dans la reconnaissance des lipoprotéines par les sites récepteurs (rôle de ligand)
- Dans l'activation ou l'inhibition des enzymes impliquées dans le métabolisme des lipoprotéines(rôle de cofacteur) (39)

Tableau VI: les principales apolipoprotéines et leurs caractéristiques (15, 35)

Apolipo-protéine	Lieu de synthèse	Association aux lipoprotéines	Rôles
A-I	Foie, Intestin	HDL, Chylomicrons	Activateur de la LCAT, efflux de cholestérol
A-II	Foie, Intestin	HDL, Chylomicrons	Structure
A-IV	Intestin	Chylomicrons, HDL	Efflux de cholestérol
B-100	Foie	VLDL, IDL, LDL	Sécrétion des VLDL, Ligand du récepteur LDL
B-48	Intestin	Chylomicrons	Sécrétion des chylomicrons
C	Foie	Chylomicrons, VLDL, HDL	CI=Inhibiteur de la CETP /Activateur de la LCAT CII=Activateur de la LPL CIII=Inhibiteur de la LPL
D	Foie	Chylomicrons, HDL	Transport du cholestérol
E	Foie, Intestin, Surrénale, Macrophages	IDL, Chylomicrons, VLDL, HDL	Ligand du récepteur LDL et du récepteur des chylomicrons résiduels
(a)	Foie	Lp(a)	Transport-Réparation des brèches vasculaires ?

III.2.1 Rappel sur le métabolisme des lipoprotéines :

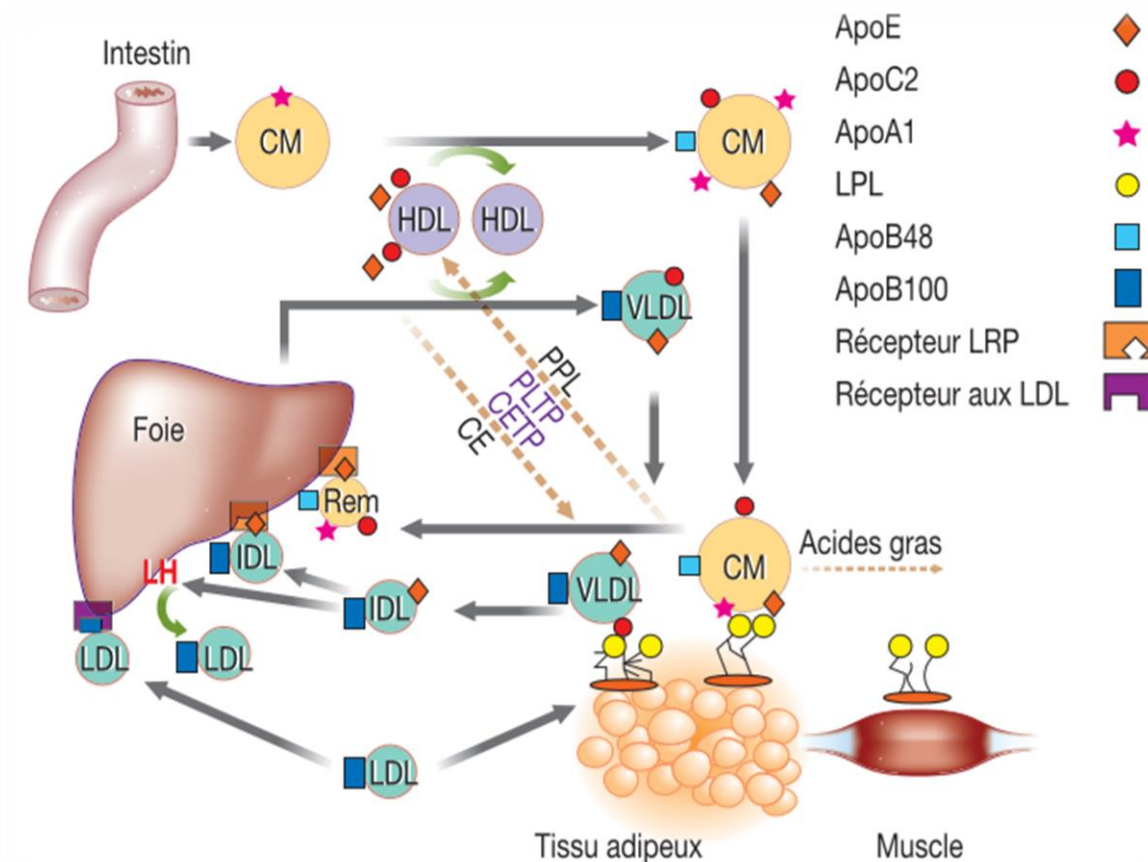


Figure 10 : métabolisme des lipoprotéines (40)

1- Métabolisme des chylomicrons :

- Formés dans l'entérocyte par des triglycérides apportés par l'alimentation, composés de phospholipides, du cholestérol estérifié liés aux Apo B 48, AI, AIV, Apo E, Apo C
 - Sous l'action de la lipoprotéine lipase au niveau des muscles et des tissus adipeux : Elles Perdent leur AG et les Apo C, elles se transforment en remnants
 - Au niveau du foie : Les remnants seront captés par les LRP du foie ou récepteurs B/E
- Rôle des chylomicrons = transporteurs de TG exogènes (41, 42)

2- Métabolisme des VLDL:

- Elles sont formées dans le foie et libérées dans les vaisseaux capillaires, Constitués principalement de lipides, d'une Apo B 100 et des Apo E, Apo C
- Elles se transforment en IDL sous l'action de la lipoprotéine lipase en perdant leurs AG et Apo C

- Rôle des VLDL = transporteurs de TG endogènes (42)

3-Métabolisme des LDL :

- Les LDL naissent dans les vaisseaux sanguins à partir des VLDL
- Au niveau des tissus, elles subissent une fixation sur les LDL récepteurs membranaires : Formation d'un complexe (Apo B100 et récepteur B/E)
- Rôle des LDL = Transport du cholestérol du foie vers les tissus périphériques (42)

4-Métabolisme des HDL :

- Synthétisées dans le foie et l'intestin sous forme de HDL native, de forme discoïde qui possède l'Apo AI et l'Apo AII
- Le cholestérol est estérifié par la LCAT activée par l'Apo A1 et on obtient les HDL3
- Sous l'action de la CETP, les HDL3 reçoivent des Apo C, E et elles se transforment ainsi en HDL 2
- Au niveau du foie ces HDL2 sont recyclées en HDL 3 après hydrolyse des TG par la lipase hépatique
- Rôle des HDL: Assurent le transport d'environ 25 % du cholestérol plasmatique et des phospholipides des tissus périphériques vers le foie. (43)

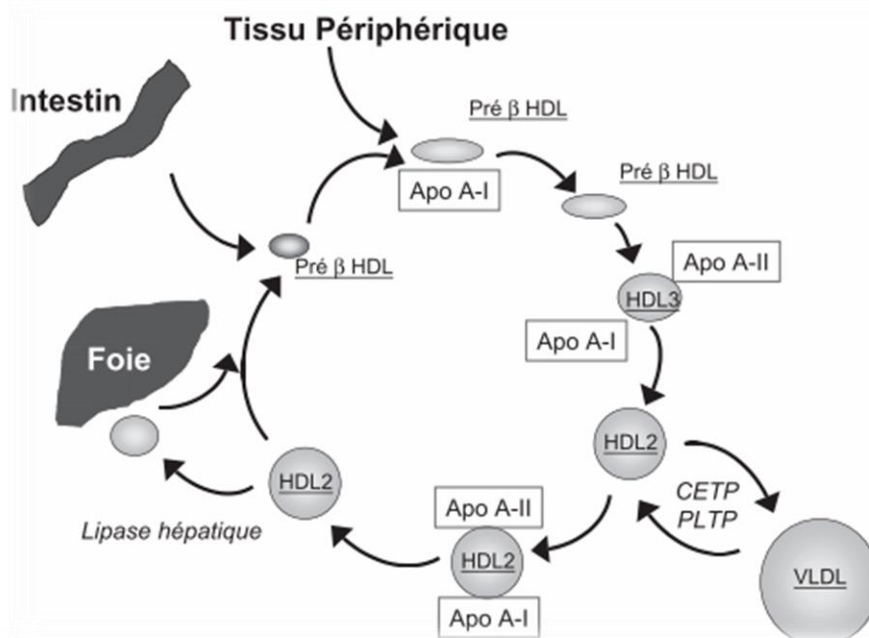


Figure 11 : la voie métabolique de HDL (39)

III.2.2 Rôle de l'insuline dans le métabolisme des lipoprotéines :

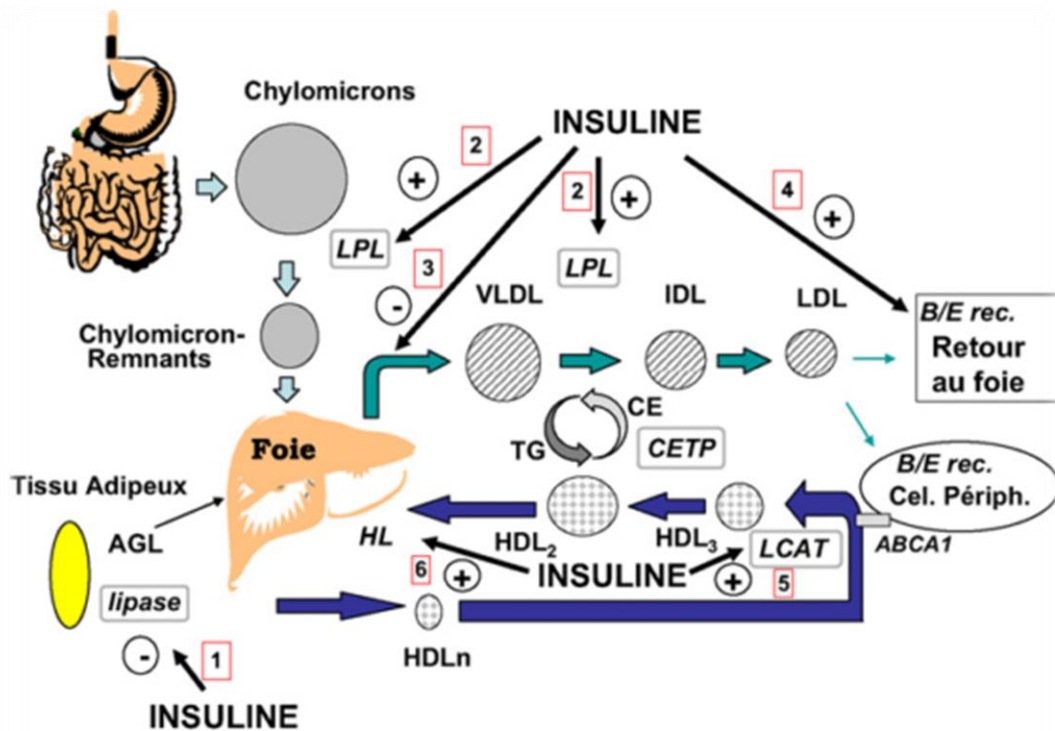


Figure 12 : les sites d'action de l'insuline (44)

- 1) l'insuline inhibe la lipase hormone-sensible
- 2) l'insuline active la Lipoprotéine Lipase (LPL)
- 3) l'insuline inhibe la production hépatique de VLDL
- 4) l'insuline augmente l'expression des récepteurs LDL (B/E rec)
- 5) l'insuline active la LCAT
- 6) l'insuline active l'hépatique Lipase (HL) (44, 45)

Insuline et production hépatique des VLDL :

L'insuline inhibe la production hépatique de VLDL avec une diminution de la sécrétion d'Apo des VLDL. Chez le sujet normal, l'insuline apparaît réduire la production de VLDL non seulement en diminuant le taux des acides gras libres dans la circulation, mais aussi par un effet inhibiteur direct dans l'hépatocyte

Insuline et LDL :

L'insuline favorise le catabolisme des LDL. En effet, il est observé, sous insuline, une augmentation d'activité des LDL récepteurs (10.11). Il a par ailleurs été montré in vitro que l'insuline augmentait le nombre des récepteurs aux LDL

Insuline et HDL : L'insuline est un activateur de la LCAT qui est une enzyme responsable de l'estérification du cholestérol au sein des particules HDL. Participant ainsi à la métamorphose des HDL3 en HDL2. Aussi l'insuline module l'activité de la lipase hépatique soit comme activateur ou inhibiteur (rôle précis reste à discuter) .(45)

III.3 Types de dyslipidémie :

Définition de la dyslipidémie :

La dyslipidémie correspond à une modification qualitative ou quantitative d'un ou Plusieurs paramètres des lipides sériques.ref

A- Dyslipidémies primaires: classification de Frédéricksen :

Tableau VII : classification de dyslipidémie selon Frédéricksen (46)

Type de dyslipidémie	Caractéristiques
Type I	Hypertriglycéridémie exogène, Elévation des chylomicrons, cholestérol normal ou légèrement augmenté, non athérogène
Type Iia	Hypercholestérolémie pure importante Elévation majeure des LDLc très rare, très athérogène
Type Iib	hyperlipidémie familiale combinée Elévation des triglycérides, VLDL, fréquente, athérogène
Type III	Elévation des IDL, très rare
Type IV	Hypertriglycéridémie endogène cholestérol normal ou modérément élevé et triglycérides augmentés, faiblement, élévation de VLDL, athérogène
Type V	Hypertriglycéridémie endogène/ exogène, Elévation des chylomicrons, triglycérides, VLDL, très rare

B- Dyslipidémies secondaires : est la cause la plus fréquente dans les anomalies lipidiques, elles se résument dans le tableau suivant :

Tableau VIII : Dyslipidémie secondaire (35)

<u>Elévation de la cholestérolémie</u>	<u>Elévation de la triglycéridémie</u>	<u>Elévation de la cholestérolémie et de la triglycéridémie</u>
Cholestase, hypothyroïdie syndrome néphrotique cyclosporine	béta bloquants, estrogènes, alcool diabète mal équilibré, anti protéases, diurétique thiazidique, contraception orale Tamoxifène, Glucocorticoïdes	diurétiques corticostéroïdes rétinoïdes, syndrome néphrotique, urémie grossesse

III.4 Diagnostic des Dyslipidémies :

Le diagnostic est biologique. Il consiste en un bilan lipidique encore appelé exploration des anomalies lipidiques (EAL) (47) qui comprend :

- **Prélèvement** : Il est nécessaire d'être à jeun depuis 12 heures pour faire un bilan lipidique, un prélèvement de sang veineux est effectué (47)
- **Aspect de sérum** : à l'état normal il doit être limpide, il devient opalescent jusqu'à lactescent en présence de VLDL et de CM qui est révélé par test de crémage (48)
- **Dosage du cholestérol**
- **Dosage des triglycérides**
- **Dosage du HDL cholestérol**
- **Dosage du LDL cholestérol**(36, 49)
- **Explorations spécialisées :**

- En cas d'hypertriglycéridémies majeures notamment l'hyperlipoprotéïnémie de type III et de l'hyperlipoprotéïnémie de type V. On peut indiquer une **électrophorèse des lipoprotéines sur gel d'agarose**.

- Lors d'hypocholestérolémies majeures, d'hypertriglycéridémies sévères, d'hyper ou hypocholestérolémies HDL importantes ($> 1\text{g/L}$ et $< 0,25\text{ g/L}$) ou lorsque la formule de Friedewald n'est pas applicable, on peut réaliser un **dosage des apolipoprotéines A1 et B**. C'est le seul moyen d'apprécier les lipoprotéines athérogènes (LDL et VLDL) et anti-athérogènes (HDL). (49)

- **Bilan complémentaire recommandé chez les sujets dyslipidémiques :**
- ✓ **la mesure de la glycémie à jeun** : les études ont montré l'existence d'une relation entre la glycémie à jeun et la morbidité et mortalité cardio-vasculaires

-
- ✓ **L'ECG de repos** : il existe un accord professionnel recommandant chez les patients dyslipidémiques une surveillance cardio-vasculaire annuelle, comportant un interrogatoire et un examen clinique à la recherche de signes évocateurs d'une atteinte coronaire ou vasculaire. Rien ne permet en tout cas de dire si l'ECG de repos doit faire partie de l'examen clinique cardio-vasculaire. Il est indispensable si il existe une symptomatologie évocatrice.(49)

 - ✓ **L'épreuve d'effort** : indiqué en cas de surveillance des malades à très haut risque ayant :
 - soit une séméiologie suspecte d'insuffisance coronaire,
 - soit pour reprendre un programme d'activité physique soutenue,
 - soit ayant probablement un risque particulièrement élevée d'ischémie myocardique silencieuse. (50)

La société française de cardiologie la recommande chez les sujets asymptomatiques de plus de 40 ans ayant un ou plusieurs facteurs de risque d'insuffisance coronaire car elle vise à identifier l'ischémie myocardique à l'effort..(49)

✓ **la mesure de l'épaisseur intima-média**

L'épaisseur de l'intima –média est un marqueur de risque cardiovasculaire, Elle se fait par échographie-doppler artérielle qui est une méthode fiable de dépistage et d'évaluation de l'athérosclérose .le diabète et la dyslipidémie sont corrélés à l'épaisseur de l'intima-média. Ces derniers sont de même pour l'âge, le genre masculin et l'hypertension artérielle des facteurs déterminants de l'épaisseur l'intima-média. (51)

IV Dyslipidémie diabétique :

Les anomalies du métabolisme des lipides observés au cours du diabète type 2 sont les principaux facteurs qui contribuent à l'augmentation des maladies cardiovasculaires, ces derniers sont la première cause de morbidité et mortalité dans le monde, la dyslipidémie diabétique comprend non seulement des anomalies quantitatives mais aussi qualitatives et des anomalies cinétiques qui ont tous un caractère athérogène.

IV.1 Physiopathologie en cause dans la dyslipidémie du diabète type 2 :

Plusieurs facteurs contribuent dans la dyslipidémie diabétique, incluant : l'insulinorésistance, l'hyperglycémie et l'adipocytokines

IV.1.1 Rôle majeur de l'insulinorésistance :

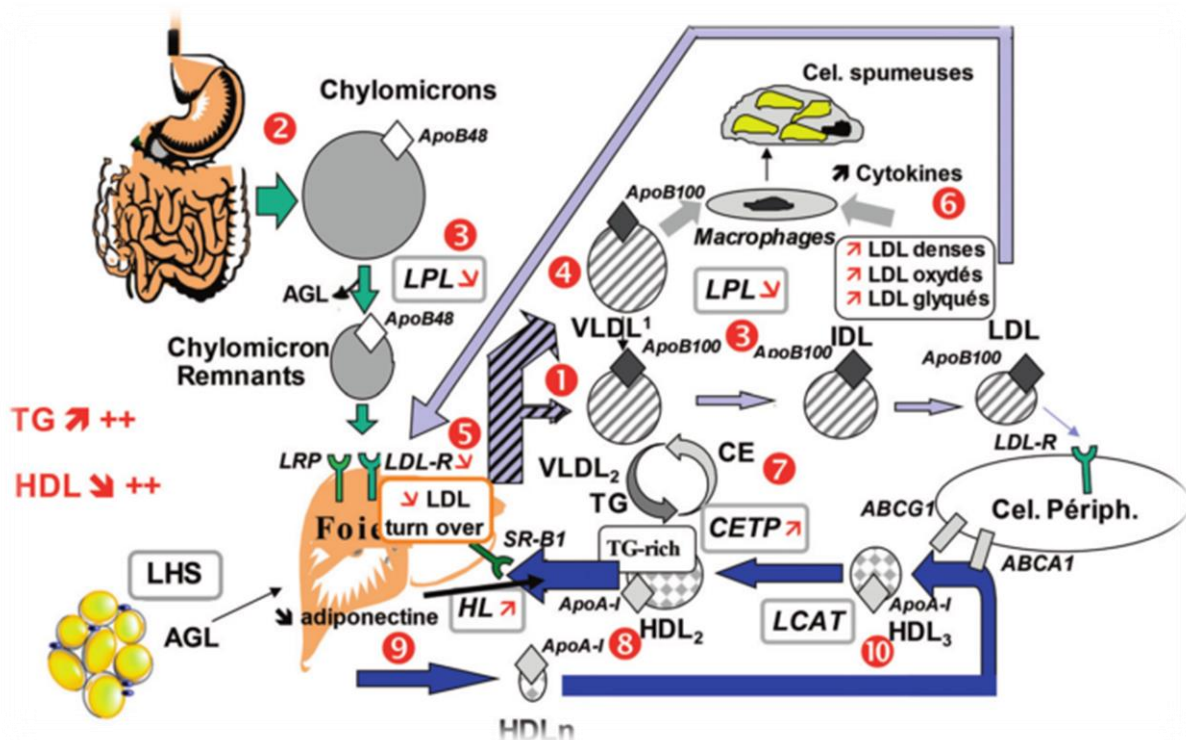


Figure 13 : Un schéma récapitulatif des anomalies des lipoprotéines au cours de DT2

1. augmentation de production des VLDL.
2. augmentation de production des chylomicrons
3. diminution du catabolisme des lipoprotéines riches en TG par diminution d'activité de la LPL.
4. prépondérance de VLDL1

-
5. **diminution des récepteurs de LDL**
 6. **prépondérance de LDL petites et denses (riches en TG) et de LDL oxydées**
 7. **augmentation de l'activité CETP**
 8. **augmentation du catabolisme des HDL**
 9. **diminution des taux plasmatiques d'adiponectine**
 10. **HDL dysfonctionnelles (52)**

- **Hyperlipidémie postprandiale :**

Au cours du diabète type 2 il y a une hyperlipidémie postprandiale. en effet, l'insulinorésistance est la principale cause qui contribue à l'augmentation de la production de chylomicrons : l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production de chylomicrons chez les patients DT2 est absente(53) .ils subissent également une hypersécrétion intestinale de ApoB-48(54) plus une augmentation de l'expression de MTP (responsable de l'addition de triacylglycerol à l'ApoB-48) .par ailleurs ;il est aussi noté au cours du DT2 une réduction du catabolisme de chylomicrons qui ont une clairance diminuée .ceci est secondaire à une réduction de l'activité de LPL (enzyme responsable de l'hydrolyse de chylomicrons) et une augmentation de ApoC-III (c'est un inhibiteur de LPL) associée à l'insulinorésistance . En outre, l'expression du récepteur LRP (responsable de la captation des chylomicron-remnants) est réduite en cas d'insulinorésistance, l'ensemble de ces mécanismes contribue à l'augmentation nette du pool des chylomicrons et chylomicrons remnants.(52, 53, 55)

- **VLDL et IDL :**

Il est observé au cours du DT2 une hypertriglycémie due à une augmentation de VLDL plus particulièrement les VLDL1 et à moindre degré des IDL ,celle-ci est due soit à une augmentation de production ou une réduction de catabolisme .en plus de ces modifications il existe aussi des modifications qualitatives de VLDL.(52)

- L'hyperproduction hépatique des VLDL est liée à plusieurs facteurs :
 - Une résistance à l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production des VLDL secondaire à une réduction de la stimulation de la phospho-inositide-3-kinase (PI3-kinase) par l'insuline. (52)
 - une augmentation de la lipogenèse de novo dans l'hépatocyte qui est liée à une augmentation de l'expression de la SREBP-1c (Sterol Regulatory Element Binding Protein-1c), qui active les enzymes de la lipogenèse. (44)

-
- une augmentation des substrats de la biosynthèse des triglycérides (acides gras libres) est associé à une augmentation de la lipolyse celle –ci est due à une diminution d’inhibition de la lipase hormonosensible au niveau du tissu adipeux.(44)
 - D’une autre coté l’hpertriglycémie qui est due à une diminution du catabolisme de VLDL et IDL est secondaire à une diminution de l’activité de la LPL, ce phénomène est observé en cas de DT2 dont la cause serait l’insulinorésistance (l’insuline perd leur effet activateur du la LPL) (56). l’apoC-III peut aussi impliquer car il subit une augmentation en cas de DT2 (53)
 - la prédominance de VLDL1 de grande taille riches en cholestérol estérifié et en phospholipides ,ces derniers sont facilement capté par les macrophages induisant la production de cytokine pro-inflammatoire et aboutissant à la formation de cellules spumeuses, point de départ de la plaque d’athérome(57)
 - **LDL :**

Les anomalies du métabolisme de LDL chez les DT2 sont :

- une diminution de catabolisme de LDL due à une réduction de leurs récepteurs ,ce qui entraine une augmentation de leur résidence plasmatique ,en conséquence les LDL devient plus athérogène en augmentant leur chance de pénétrer dans la paroi artérielle.(53, 58)
- la prédominance de particules LDL denses de petite taille, enrichies en triglycérides est l’anomalie la plus marquante qui présente un risque accru d’athérosclérose .cette anomalie est la conséquence de stimulation de CETP par les lipoprotéines riches en triglycérides (telles les VLDL1qui était observé chez les DT2). les LDL denses de petite taille est particulièrement athérogènes car elles s’assemblent préférentiellement dans les macrophages favorisant l’association des cellules spumeuses ,ils réduisent aussi la vasodilatation endothéliale induite par l’acétylcholine.(53, 59)
- L’augmentation des LDL oxydé (plus athérogènes) et la glycation de l’Apo (qui est susceptible de réduire la liaison des récepteurs au LDL)sont aussi d’autres anomalies qualitatives des LDL (60)
- **HDL :**

Les patients diabétiques de type 2 présentent une diminution de taux plasmatique de HDL-C ,qui est lié à l’accroissement de son catabolisme favorisé par une augmentation de l’activité de la lipase hépatique(enzyme en cause dans le catabolisme des HDL).cette anomalie est la

conséquence d'une augmentation de pool de lipoprotéines riches en triglycérides (principalement VLDL1) observés au cours de DT2, ces derniers favorisent le transfert de triglycérides en HDL enrichies de triglycérides qui est un meilleur substrat de la lipase hépatique. (53, 61)

Les anomalies qualitatives de HDL en DT2 sont :

- les HDL sont enrichies de triglycérides ce qui va accélérer son catabolisme
- une glycation des apolipoprotéines (apoA-I en particulier)
- un déficit de HDL en apoE donc il devient plus athérogène (l'apoE protège les HDL de leur fixation aux protéoglycanes.)
- une rigidité artérielle liée à une réduction des phospholipides des HDL (52, 53)

- **CETP :**

L'activité de CETP augmente au cours de DT2, cette augmentation est liée soit à une élévation des lipoprotéines riches en triglycérides (VLDL1 principalement) qui active directement la CETP (53, 62), soit à une glycation de l'apoC1 diminuant son effet inhibiteur sur la CETP (63).

IV.1.2 Physiopathologie de la dyslipidémie du diabète de type 2 (Nouvelles perspectives):

- **Rôle direct du tissu adipeux :**

Il existe une corrélation entre certaines adipokines telles que l'adiponectine et le rétinol binding protein 4 (rbp4) et la dyslipidémie (52), en effet l'augmentation de taux plasmatique d'adiponectine est associée à une augmentation de HDL-C, une augmentation de catabolisme de VLDL et une diminution de triglycérides (64)

Il est observé au cours de DT2 une réduction de taux plasmatique d'adiponectine ce qui favorise la production hépatique de VLDL et une accélération de catabolisme des HDL (52) cependant, il y a une augmentation de rbp4 qui est associée négativement au catabolisme de VLDL chez les diabétiques de type 2. (65)

Donc l'adiponectine joue un rôle anti-athérogénique, sa diminution en DT2 contribue à minimiser leur effet cardioprotecteur.

- **Anomalies de la composition en lipides complexes des lipoprotéines :**

Des études récentes ont montré qu'il y a des anomalies de composition des lipoprotéines en lipides complexes chez les diabétiques de type 2 :

- une augmentation du diacylglycérol et des acides gras dérivés de l'acide palmitique, ainsi qu'une diminution de la sphingomyéline au niveau de VLDL et HDL (52)
- une diminution des céramides, de la phosphatidylcholine, de la sphingomyéline, et une augmentation de la lysophosphatidylcholine, du diacylglycérol, et de lipides dérivés de l'acide palmitique au niveau de HDL (52)

Il est probable que ces anomalies altèrent la fonctionnalité des lipoprotéines (52)

- **Anomalies fonctionnelles des lipoprotéines :**

Le DT2 est caractérisé par des anomalies des fonctions des lipoprotéines principalement celle de HDL, en effet HDL perd leur capacité à promouvoir l'efflux du cholestérol hors des cellules, ceci est la conséquence d'une diminution d'expression ou une glycation d'ABCA1 (transporteur membranaire de cholestérol de l'intérieur des cellules vers les HDL) (66). ainsi il y a une réduction de propriété anti-oxydante du HDL ceci peut être la conséquence d'hyperglycémie et de l'enrichissement en triglycérides des HDL par ailleurs l'action vasodilatation artérielle endothélium du HDL sera perdu au cour de DT2(67).

IV.1.3 Rôle de stress oxydatif :

Le stress oxydatif est un déséquilibre entre le système pro-oxydant et antioxydant de l'organisme, ce qui conduit à la formation de plusieurs espèces réactifs d'oxygène ERO et d'azote ERN notamment l'anion superoxyde, radical hydroxyle, le peroxyde d'hydrogène et l'oxygène singulet, ces espèces ont par conséquent un dégât irréversible pour l'organisme dont l'oxydation des lipides, des protéines, d'ADN

Les différents facteurs de risque cardiovasculaire principalement la dyslipidémie, le diabète type 2, tabagisme, obésité ... stimulent la production de radicaux libres (ROS) par les cellules de la paroi vasculaire et par les monocytes macrophages. Les radicaux libres entraînent

une oxydation de LDL –C par la suite les macrophages « avalent » les LDL oxydées pour les débarrasser, et les transforment en cellules spumeuses (foam cells), qui vont initier la formation de la plaque d'athérome (68-70)

Des études ont cherché le rôle de l'augmentation de l'activité des enzymes productrices et la diminution de celle des enzymes destructrices dans le mécanisme d'athérosclérose. Ils ont montré une diminution de l'activité de glutathion peroxydase et une augmentation de l'activité de la myéloperoxydase chez les sujets concernés (71, 72)

IV.1.4 Relation entre l'hémoglobine glyquée et la dyslipidémie :

Le dosage de l'HbA1c c'est un moyen de control glycémique chez les diabétique dans les 3 mois précédents. un taux contrôlé de l'HbA1c renseigne sur un diabète contrôlé cela permet d'éviter ses complications

Plusieurs études ont permet d'évaluer le rôle de l'hémoglobine glyquée comme un facteur de risque des maladies cardiovasculaires en effet ils ont montré une relation significative entre l'HbA1c et les paramètres lipidiques, lorsque la valeur de l'HbA1c est supérieur ou égale à 6,5 s'accompagne par une augmentation des taux de cholestérol total, triglycérides, LDL, TC /HDL et une inverse relation avec le HDL par rapport au patients qui ont un taux inférieur à 6,5

Aussi ils ont observés qu'il existe une relation directe entre l'HbA1c et la sévérité des maladies cardiovasculaires

Par conséquence, l'HbA1c est un moyen de prédiction de la dyslipidémie donc des événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques (73-76)

IV.2 Rôle de la dyslipidémie dans l'augmentation du risque cardiovasculaire au cour du diabète de type 2 :

La dyslipidémie est un facteur connu pour l'athérosclérose coronarienne. ce qui est très fréquente chez les diabétique de type 2. cette dyslipidémie athérogène est un facteur important des maladies cardiovasculaires qui sont un risque de décès de deux à six fois plus supérieur chez diabétique type 2 (77), elle comporte essentiellement un triade d'anomalies : ce sont une augmentation de petites particules dense de LDL, une diminution de taux de HDL et une élévation du taux de triglycérides. par ailleurs les patients avec une dyslipidémie diabétique ont un pronostic plus défavorable que les personnes atteints de taux élevé de LDL isolé alors la dyslipidémie n'explique pas toujours une augmentation du risque cardiovasculaire quelque soit le taux de lipides, les diabétiques de type 2 présentent un risque plus grave que leur

homologues non diabétique peut-être en raison d'une incidence accrue d'anomalies lipidiques athérogène comme les petites particules dense LDL (présente un risque de 3 fois plus supérieur), une oxydation accrue de LDL au cours de DT2 (Le LDL oxydé est cytotoxique pour l'endothélium)(78)

il existe une association positive entre le taux de cholestérol total et le taux de LDL-C et le risque de développer une maladie cardiovasculaire, cette relation est l'inverse pour le taux de HDL-C qui est un facteur protecteur (79)

Il apparaît donc essentiel de prendre en charge efficacement la dyslipidémie diabétique et de sensibiliser ces patients à l'intérêt du traitement afin de réduire le risque vasculaire.

IV.2.1 Mécanisme d'athérosclérose :

l'athérosclérose est un phénomène évolutif lent complexe caractérisé par la formation des dépôts lipidiques et des plaques fibreuses dans la paroi des artères de gros et de moyen calibre principalement coronaires, carotides, cérébrales, des membres inférieurs qui se manifeste cliniquement par : l'accident vasculaire cérébral ischémique (AVC), l'infarctus du myocarde (IDM) et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) .(80, 81)

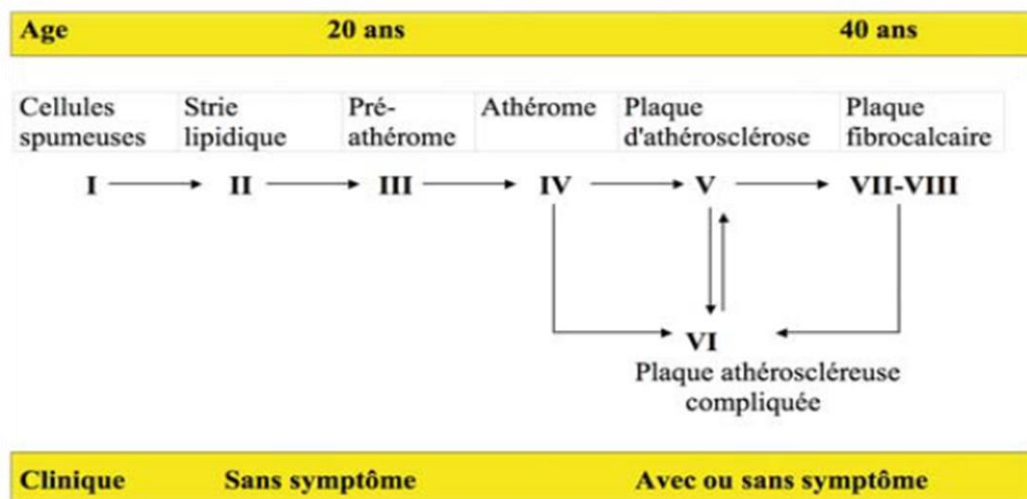


Figure 14: Différents stades d'athérosclérose (80)

IV.2.2 Les Lipoprotéines et l'athérosclérose :

1. Le passage des lipoprotéines athérogènes (VLDL et leur rémanents, IDL, LDL) dans l'espace sous endothéliales, ils vont subir des modifications oxydatives (principalement le LDL)

-
2. Recrutement des monocytes et lymphocytes T par chimiotactisme grâce à l'activation des cellules endothéliales par les LDL oxydés
 3. Les monocytes différenciés en macrophages internalisent les lipoprotéines oxydées ce qui aboutit à la formation des cellules spumeuses (80, 82)

IV.2.3 L'athérosclérose chez les diabétiques :

Il est connu que le diabète est un facteur majeur des maladies cardiovasculaires car le diabète présente une accélération de l'athérosclérose, plusieurs facteurs associés aux personnes diabétiques peuvent contribuer dans l'accélération de développement de l'athérosclérose :

- **L'hyperglycémie** : il provoque le stress oxydatif donc une surproduction d'anions superoxydes, l'hyperglycémie chronique peut aussi accélérer la formation des AGE qui peuvent abîmer la voie de signalisation de l'insuline dans les cellules musculaires et favorise l'insulinorésistance dans les tissus périphériques.
- **Les triglycérides et les acides gras non estérifiés**
- **L'insulinorésistance** : les patients diabétiques ont perdu l'effet protecteur de l'insuline contre l'athérosclérose
- **L'hypertension** : elle augmente le risque des complications cardiovasculaires bien qu'elle est fréquente chez les diabétiques
- **L'inflammation** : intervenir dans le développement de diabète type 2 et le processus d'athérosclérose
- **L'altération des propriétés de coagulation** : on aura au cours de DT2 une altération des propriétés coagulantes (augmentation de coagulation et un défaut de fibrinolyse) donc il facilite la thrombose des artères (83, 84)

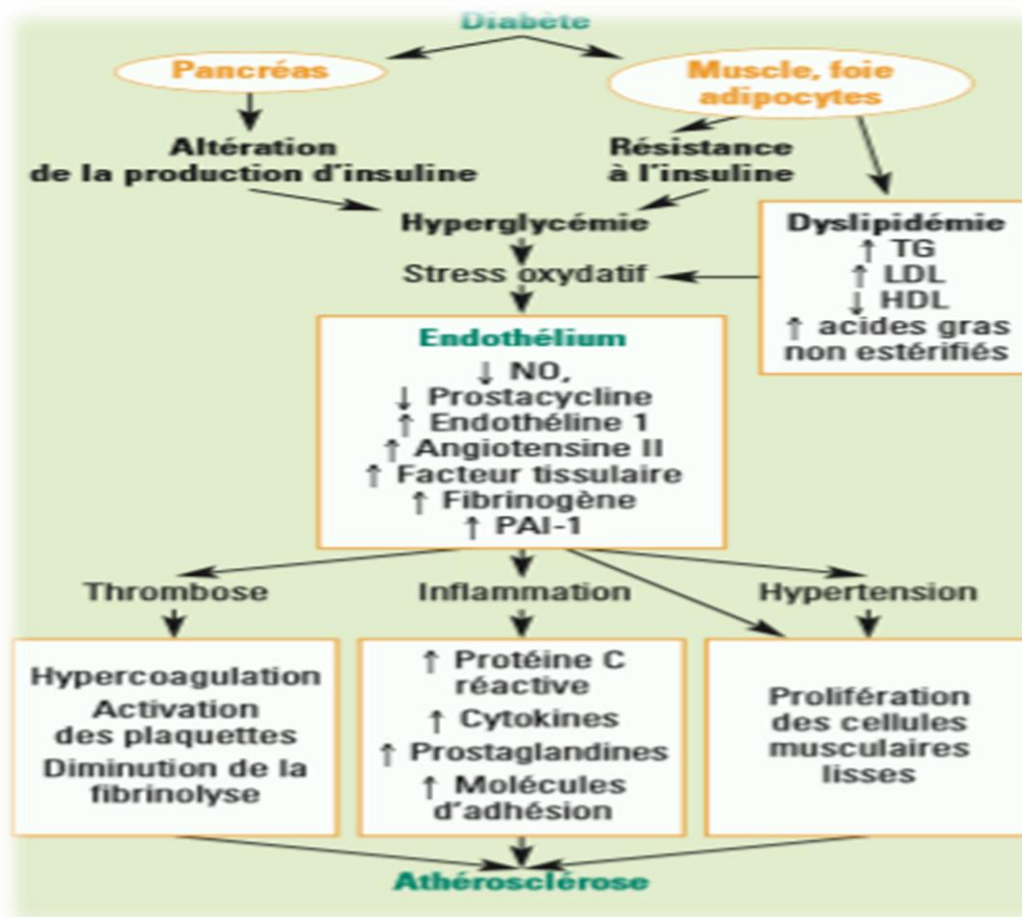


Figure 15 : Un schéma récapitulatif des facteurs intervenant dans le processus d'athérosclérose chez les diabétiques (84)

IV.3 La prise en charge de dyslipidémie diabétique :

Les maladies cardiovasculaires sont la cause majeure de morbidité et mortalité chez la population diabétique de type 2 donc la réduction de morbi-mortalité cardiovasculaires en DT2 doit être la première priorité, il est nécessaire de proposer à ces sujets une intervention intensifiée qui vise à corriger leur dyslipidémie :

La stratégie de la prise en charge de dyslipidémie diabétique est basée sur l'évaluation du risque cardiovasculaire qui est la probabilité chez une personne d'avoir un événement cardiovasculaire dans une période donnée, les diabétiques de type 2 présentent un risque cardiovasculaire élevé à très élevé. l'outil Systematic Coronary Risk Estimation (Score) de l'European Society of Cardiology (ESC) est l'un des systèmes d'évaluation de risque cardiovasculaire basée sur le sexe, l'âge (de 40 à 65 ans), les concentrations de cholestérol total, la pression artérielle systolique et le statut tabagique, il permet d'évaluer le risque de

premier événement athérosclérotique fatal à dix ans, il existe aussi le score de risque de Framingham.(85)

selon le niveau de risque cardiovasculaire il ya une intervention thérapeutique de première intention ou de deuxième intention soit par une modification de mode de vie seul soit associée à un traitement hypolipémiant (85)

Tableau IX : Niveaux de risque cardiovasculaire selon l’outil Systematic Coronary Risk Estimation (Score) de l’European Society of Cardiology (ESC) (85)

Risque cardiovasculaire	Score
Faible	score <1 %
Modéré	1% ≤ score < 5% Diabète type 1 ou 2, âge < à 40 ans, sans facteur de risque cardiovasculaire
Elevé	5 % ≤ Score < 10 % <ul style="list-style-type: none"> - Diabète de types 1 ou 2 • <40 ans, avec au moins un facteur de risque • âge ≥ à 40 ans, sans facteur de risque cardiovasculaire - ni atteinte d’organe cible Patient ayant une insuffisance rénale chronique modérée Tension artérielle ≥ 180/110 mm Hg
Très élevé	Score ≥ 10 % Diabète de types 1 ou 2, âge ≥ à 40 ans, avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire ou atteinte d’organe cible Patient ayant une insuffisance rénale chronique sévère, Maladie cardiovasculaire documentée

le traitement de la dyslipidémie diabétique est discuté en détail en American Diabétique Association (86)

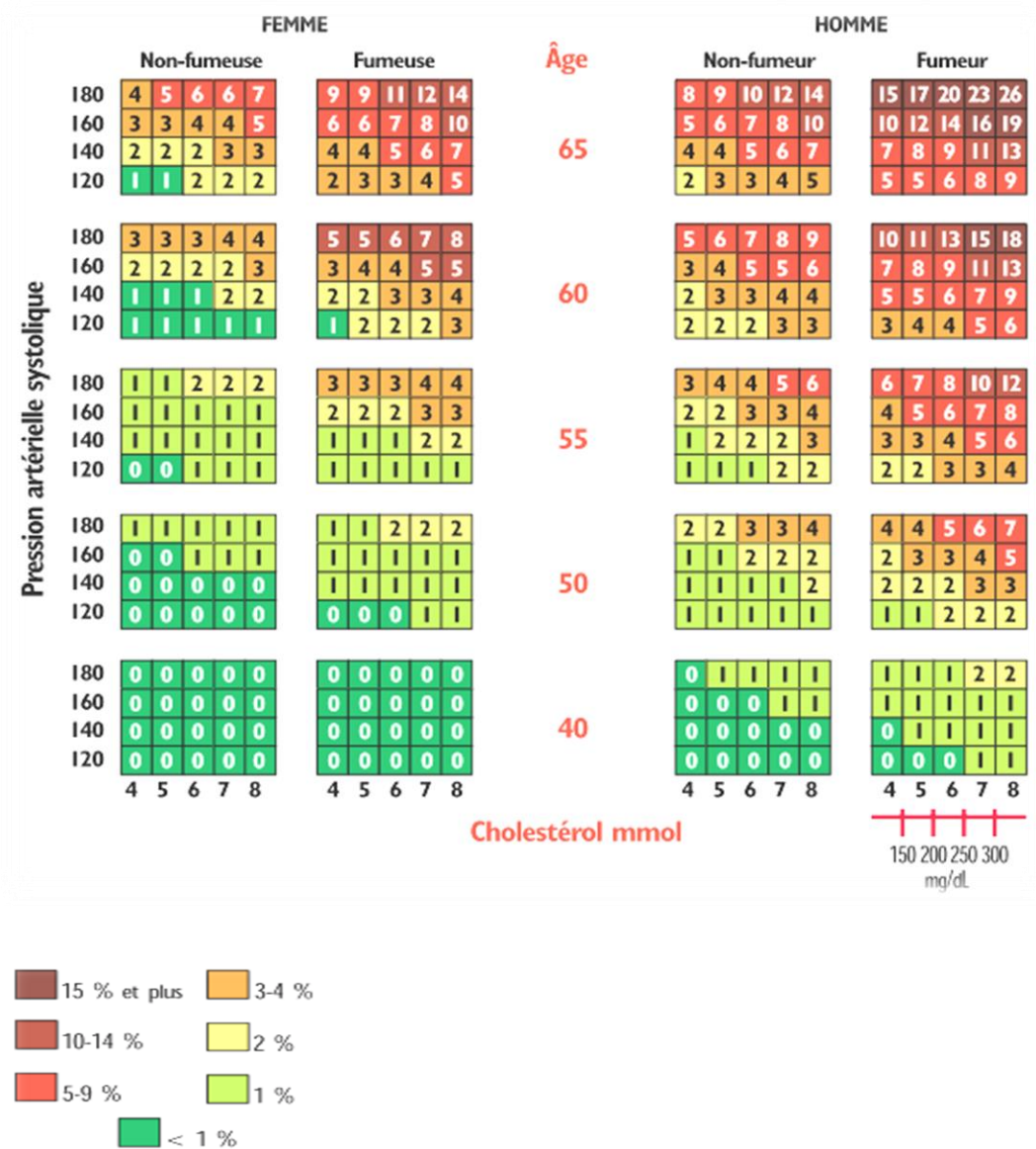


Figure 16 :estimation de risque de décès cardiovasculaire « Equation de risque SCORE » (79)

IV.3.1 Les hypolipémiants utilisés dans le traitement de dyslipidémie :

Statines :Sont le traitement de première intention de l’hyperlipidémie notamment chez les DT2 ,ils réduisent le taux de LDL-C par l’inhibition de biosynthèse de cholestérol ,parmi ces molécules on a : Atorvastatine (Tahor), Fluvastatine (Lescol), Pravastatine , Rosuvastatine , Simvastatine .(87)

Ezetimide :il inhibe sélectivement l’absorption intestinale de cholestérol ,utilisé en association avec les statines (88)

Les fibrates : les Fibrates entraînent une diminution du taux de triglycérides et une augmentation de la concentration de HDL-C. on a : Bézafibrate, Ciprofibrate, Clofibrate, Fénofibrate (lipanthyl), Gemfibrozil. (87)

Inhibiteurs de CETP: le CETP joue un rôle majeur dans la régulation des niveaux plasmatique de HDL-C, en se basant sur l'idée que l'absence de CETP augmente le niveau de HDL-C par conséquent une résistance à l'athérosclérose .donc l'inhibition de l'activité de CETP est devenue un cible majeur dans les recherches pharmaceutiques. (89)

Inhibiteurs de PCSK9 : (La proprotéine convertase sérique subtilisine kexine de type 9 (PCSK9)) le PCSK9 se lie aux récepteurs de LDL et les vise vers le lysosome en même temps que les LDL ,par conséquent il résulte une diminution des récepteurs de LDL sur la surface des cellules surtout au niveau de foie ce qui entraîne une augmentation de LDL (90)

Plusieurs firmes pharmaceutiques ont développé des anticorps monoclonaux qui se lient à la PCSK9, ce dernier devient incapable de se fixer sur les récepteurs des LDL. Deux principale anticorps entièrement humain ont prouvé une réduction de LDL entre 50% et 70% ce sont : l'evolocumab et l'alirocumab, d'autre anticorps sont encore en cour d'étude. (89, 90)

Future traitement possible dans le traitement de la dyslipidémie diabétique :

- Un antisens contre l'apoCIII
- L'acide 8-hydroxy-2, 2, 14,14-tétraméthylpentadécane dioïque (ETC-1002)
- Le saroglitazar (89)

IV.3.2 Objectifs thérapeutiques :

LDL-C demeurent le principale objectif thérapeutique dont la réduction du taux plasmatique s'accompagne d'une diminution des événements cardiovasculaire .4 objectifs thérapeutique sont proposés par L'Haute Autorité de Santé (HAS) : (85)

Tableau X : les objectifs thérapeutiques du LDL proposés par l'HAS

Niveau de risque cardiovasculaire	Objectif de LDL-cholestérol
Risque faible	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)
Risque modéré	< 1,3 g/L (3,4 mmol/L)
Risque élevé	< 1,0 g/L (2,6 mmol/L)
Risque très élevé	< 0,70 g/L (1,8 mmol/L)

Lorsque l'objectif de LDL-C est atteint l'American Diabetes Association (ADA) recommande un objectif de triglycérides < 1,5 g/L (1,7 mmol/L) et de HDL-C > 0,4 g/L (1,00mmol/L) chez l'homme et > 0,5 g/L (1,00 mol/L)chez la femme (18, 91)

*La partie
pratique*

Les objectifs de l'étude :

Les objectifs principaux :

- ✓ Evaluer la prévalence de la dyslipidémie chez les diabétiques type 2 dans la population de Tlemcen chez les patients adressés au service de biochimie du CHU de Tlemcen
- ✓ Mettre en évidence les variations des paramètres biochimiques ; HDL-C, LDL-C, Cholestérol total, l'hémoglobine glyquée, la créatinémie, triglycérides chez les patients atteints de DT2
- ✓ Analyser l'influence de facteurs comme ; le tabac, le sexe, l'obésité, l'alcool, les habitudes alimentaires sur la modification de profil lipidique.

Les objectifs secondaires :

- ✓ Sensibiliser les patients diabétiques sur le risque de la dyslipidémie dans le développement des maladies cardiovasculaires.

Matériels et Méthodes

V Matériel et méthode :

V.1 Type d'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive observationnelle transversale portant sur une série de patients diabétiques de type 2.

V.2 Lieu et période d'étude :

Les patients diabétiques type 2 sont recrutés au niveau du laboratoire de biochimie de façon rétrospective durant la période de novembre 2018 jusqu'à avril 2019 et de façon prospective sur une période allant d'octobre 2019 jusqu'à février 2020.

V.3 Population d'étude :

Notre population d'étude concernait tous les patients diabétiques de type 2 vus en Consultation externes, hospitalisés dans le service de médecine interne ou venant faire leurs analyses biochimiques dans le service du laboratoire d'analyses médicales du CHU de Tlemcen

Les Critères d'inclusion :

- Tous les diabétiques de type 2

Les Critères d'exclusion :

- Diabète gestationnel
- Femme enceinte
- Diabète type 1
- Diabète secondaire
- Refus du malade

V.4 Protocole d'étude

- Un questionnaire a été établi pour chaque patient, il regroupe plusieurs données : le tabagisme, les habitudes alimentaires, la durée de diabète, alcool, sevrage, les habitudes de vie
- Un examen clinique comportant la mensuration de tension artérielle, IMC, poids, taille, tour de hanche ...
- Un prélèvement est dirigé vers le laboratoire biochimique pour le dosage de : HDL-C, LDL-C, cholestérol total, triglycéride, la créatininémie et l'hémoglobine glyquée

V.5 Méthode de recueil de données :

Les données sont recueillies à l'aide d'un questionnaire préétabli (annexes) et des prélèvements sanguins de patients diabétiques suivis au sein du service de médecine interne CHU de Tlemcen.

Les variables utilisées ont été les suivantes :

- **les données sociodémographiques :**

Identité, Age, Sexe, Profession, Origine géographique

Les coordonnées du patients (adresse, numéro de téléphone)

- **les données cliniques :**

- les antécédents personnels (médicaux, chirurgicaux ou autres)
- les antécédents familiaux,
- la date de découverte du diabète,
- la circonstance de découverte et les années d'évolution du diabète

- **les habitudes alimentaires et habitudes de vie :**

La prise de légumes, fritures, glucides, sels, fruits.....

Stress, alcoolisme, tabagisme, exercices physiques

- **Les données anthropométriques :**

- La taille : en m
- Le poids : en kg
- Le tour de hanche : en cm
- pression artérielle : en mm Hg
- IMC : l'indice de masse corporelle a été calculé chez les patients en faisant le rapport poids sur taille au carré (P/T^2).

- **les données biologiques :** taux de LDL-C, taux de HDL-C, taux de triglycérides, cholestérol total, HbA1c, créatininémie

V.6 La réalisation

V.6.1 Analyses biochimiques

V.6.1.1 Phase prés analytique :

Conditions de prélèvement :

L'exploration d'une anomalie lipidique s'effectue par prélèvement de sang veineux. Il est obligatoire d'être à jeun au moins 12 heures avant le prélèvement, donc les patients sont informés par leur médecin traitant de l'obligation d'être à jeun le jour de prélèvement

Les prélèvements sont réalisés au niveau du service de médecine interne

Pour chaque patient 2 tubes ont été prélevés :

- Un tube sec pour le dosage des différents paramètres lipidique :

Cholestérol total, TG, HDL cholestérol, LDL cholestérol, créatinine

- Un tube EDTA pour le dosage de l'HbA1c

Les prélèvements sont acheminés rapidement au laboratoire de biochimie



Figure17 : prélèvement veineux

La centrifugation :

La centrifugation est une étape indispensable afin de mesurer les concentrations sériques des différents paramètres biochimiques, à l'aide d'une centrifugeuse les échantillons doit être centrifugés 1500 à 3000 tour /minute pendant 5 minutes, cette étape permet la séparation des hématies et le fibrinogène sous forme de culot et le plasma comme surnageant, ce dernier est récolté par la suite sur un tube sec.

La centrifugation a pour but d'obtenir un surnageant facile à manipuler, facile à conserver, et d'empêcher la dégradation des paramètres à doser

La centrifugeuse utilisée est de type Human HuMax 14K® à 1500 - 3000 tr / min pendant 5 min.



Figure18 : Une centrifugeuse Human HuMax 14K®.

Aspect du sérum :

Après centrifugation de l'échantillon, l'aspect du sérum reflète la concentration des lipoprotéines en solution :

-Les HDL et LDL sont vectrices du cholestérol, du fait de leur petite taille ne modifient pas l'aspect du sérum quand leur concentration est augmentée

-par contre les chylomicrons et les VLDL qui sont vectrices de triglycérides, du fait de leur grande taille, modifient la limpidité du sérum quand leur concentration est augmentée.

La fraction lipoprotéique Augmentée	LDL et HDL	Chylomicrons	VLDL
Aspect du sérum	Sérum clair	Sérum lactescent	Sérum opalescent

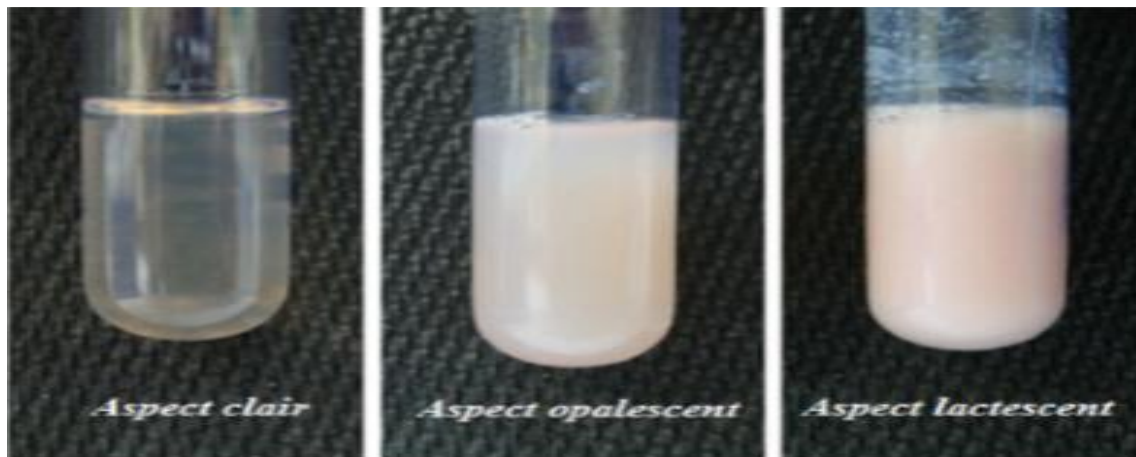


Figure19 : aspect du sérum

V.6.1.2 La phase analytique :

- Le dosage de créatinine, de cholestérol total, des triglycérides, LDL et HDL-cholestérol ont été réalisés directement depuis le plasma sur un automate ADVIA® 1800 chemistry systems.



Figure 20: L'automate ADVIA® 1800 chemistry systems.

- Le dosage de l'HbAc se fait par HPLC sur Biorad D10



Figure 21: analyseur HPLC Biorad® D-10

Les valeurs normales des paramètres dosés :

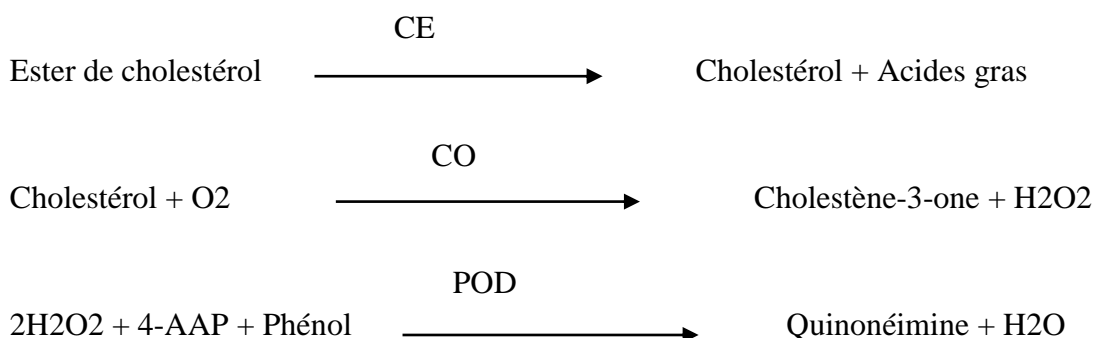
Paramètre	Valeur normale
La Créatinine	5-13mg/l
Cholestérol total	< 2,0 g/L (< 5,2 mmol/L).
Triglycéride	< 1,5 g/L (< 1,7 mmol/L).
HDL cholestérol	> 0,4 g/L (> 1,0 mmol/L).
LDL cholestérol	< 1,6 g/L (< 4,1 mmol/L).

L'hémoglobine glyquée	4 à 6,5 %
Glycémie à jeun	0,7 -1,1 g/l

V.6.1.2.1 Méthodes de dosage :

- **Dosage de cholestérol total :**

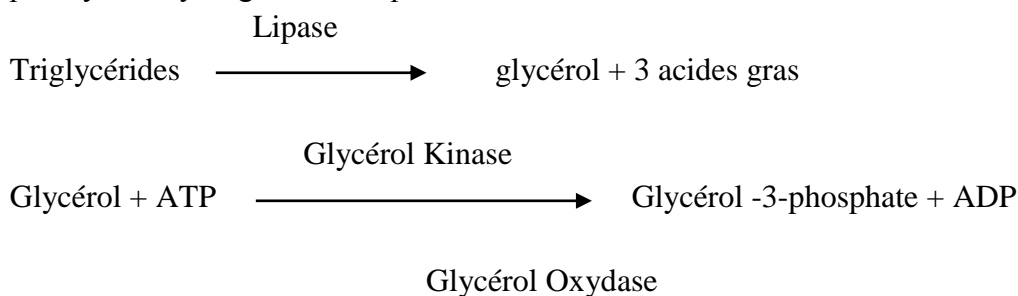
Ce dosage a été effectué par l'utilisation de la méthode au cholestérol estérase, selon les réactions suivantes :

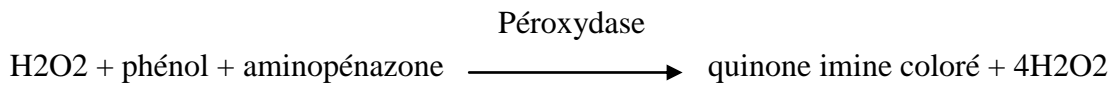
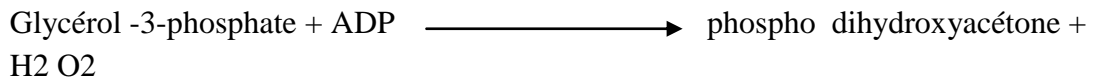


Le réactif CHOL (contenant CE, CO, POD, 4-APP et phénol) est utilisé pour mesurer la concentration du cholestérol par une méthode à point final minuté. Au cours de la réaction, le cholestérol estérase (CE) hydrolyse les esters de cholestérol pour libérer le cholestérol libre et les acides gras. Le cholestérol libre est oxydé en cholestène-3-one et en peroxyde d'hydrogène par la cholestérol-oxydase (CO). La peroxydase catalyse la réaction du peroxyde d'hydrogène avec la 4-AAP et le phénol pour donner la quinonéimine (produit coloré en rouge).

L'intensité de la coloration de la quinoneimine mesurée à 505 nm, après une incubation de 5 à 10 minutes à 37 °C, est proportionnelle à la quantité du cholestérol total présente dans l'échantillon du sérum.

- **Dosage de triglycéride :** Le dosage des TG est fondé sur la mesure du glycérol libéré après action d'une lipase. sa quantification consiste, après phosphorylation par un glycérol kinase et oxydation par la glycérol-3-phosphate oxydase, à mesurer le peroxyde d'hydrogène formé par la réaction de Trinder modifiée





- **Dosage de HDL –C :**

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

- **Dosage de LDL-C :**

La concentration en cholestérol-LDL (LDL-c) est calculée à partir de la concentration en cholestérol total, la concentration en cholestérol HDL et la concentration en TG selon **Friedewald**.

$$\text{LDL-c} = \text{Cholestérol total} - \text{Cholestérol HDL} - (\text{TG} / 5)$$

- **Dosage de créatininémie :**

La mesure classique de la créatinine sérique est réalisée par la méthode de Jaffé. Cette méthode est basée sur la réaction de la créatinine avec le picrate. Le complexe créatinine-picrate en milieu alcalin donne une coloration rouge-Orange dont l'intensité est mesurée par photométrie à une longueur d'onde de 510 nm

-La méthode de Jaffé dite compensée puisque :

Elle corrige mathématiquement l'interférence du picrate qui peut réagir avec d'autres substances (dites chromogènes pseudo-créatinine : le glucose, le fructose, l'acide ascorbique, les protéines, l'acide urique l'acétoacétate, l'acétone, le pyruvate et certaines céphalosporines), Ces interactions peuvent aboutir à des augmentations dans le dosage de la créatinine de l'ordre de 0,3 mg/dl (soit une augmentation qui peut approcher les 20 %).

La compensation permet aussi de limiter la diminution de la mesure de la créatinine causée par la bilirubine

- **Dosage d'hémoglobine glyquée :**

L'hémoglobine glyquée est dosée par HPLC (chromatographie liquide de haute pression), cette méthode permet la détection de variants d'Hb
Les techniques chromatographiques utilisent généralement des résines d'échange cationique faible et des tampons de force ionique et /ou de ph différents qui permettent de séparer les fractions d'hémoglobine dont la charge est modifié

V.6.1.3 La gestion des données :

La saisies et l'analyse des données sont effectué sur IBM SPSS statistics 21, la réalisation des tableaux, des textes, des figures et les graphiques sont réalisés sur Word et Excel 2007.

Le test statistique utilisé c'était le test de χ^2 avec un degré de signification $p < 0,05$

Résultat et Discussion

VI Résultat :

Dans notre étude il y a 135 patients diabétiques type 2 inclus, 62,22% sont de sexe féminin tandis que 37,78% sont des hommes

- Le taux d'HbA1c >6,5% est considéré comme un critère de diagnostic de DT2
- Un taux d'HbA1c >7% est considéré comme un diabète mal équilibré
- Un taux de cholestérol total ≥ 2 g/l est une hypercholestérolémie
- Un taux de triglycéride $\geq 1,5$ g/l est une hypertriglycéridémie
- Un taux de LDL-C $\geq 1,5$ g/l est considéré une LDLémie élevé
- Un taux de HDL-C <0,4g/l est considéré une HDLémie bas

VI.1 Répartition de la population selon les caractéristiques Sociodémographiques :

VI.1.1 Répartition de la population selon le sexe :

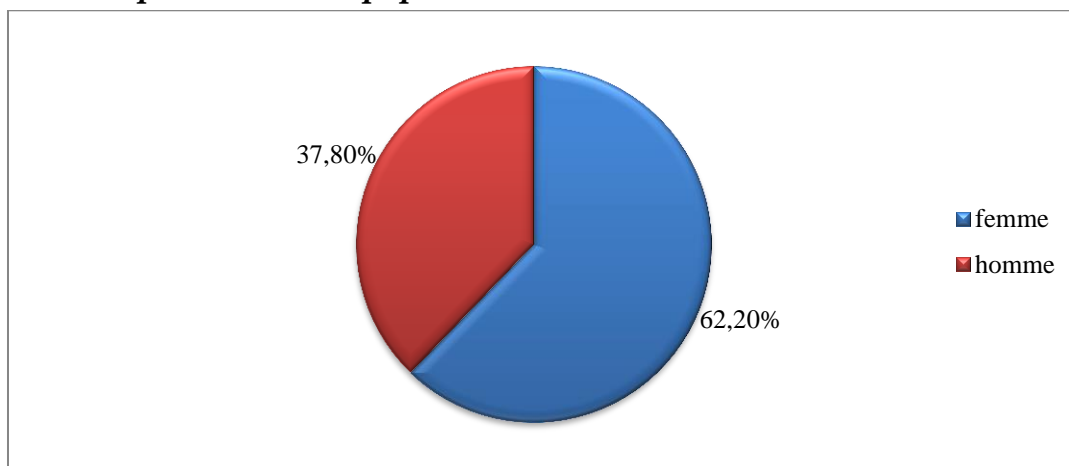


Figure 22: répartition de la population selon le sexe

Parmi les 135 patients inclus dans cette étude 62,22%(84) sont des femmes, avec un sex-ratio de **0.6** (51/84) (H/F)

VI.1.2 Répartition de la population selon l'âge :

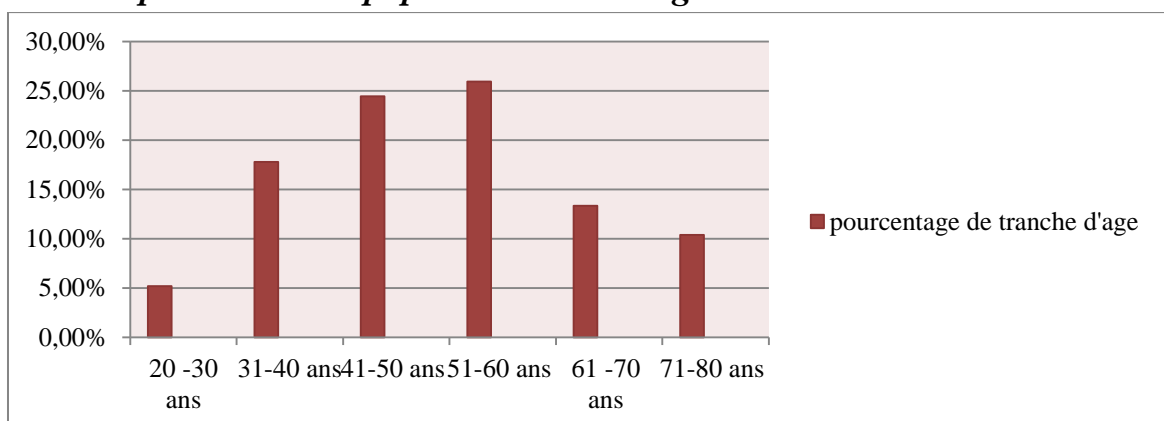


Figure23 : Répartition de la population selon les tranches d'âge

L'âge de notre population varie entre 21 et 87 dont la moyenne est 52,16. [51 à 60] représente la tranche d'âge la plus élevée

VI.2 Répartition de la population selon les données cliniques :

VI.2.1 Répartition de la population selon les antécédents personnels et familiaux :

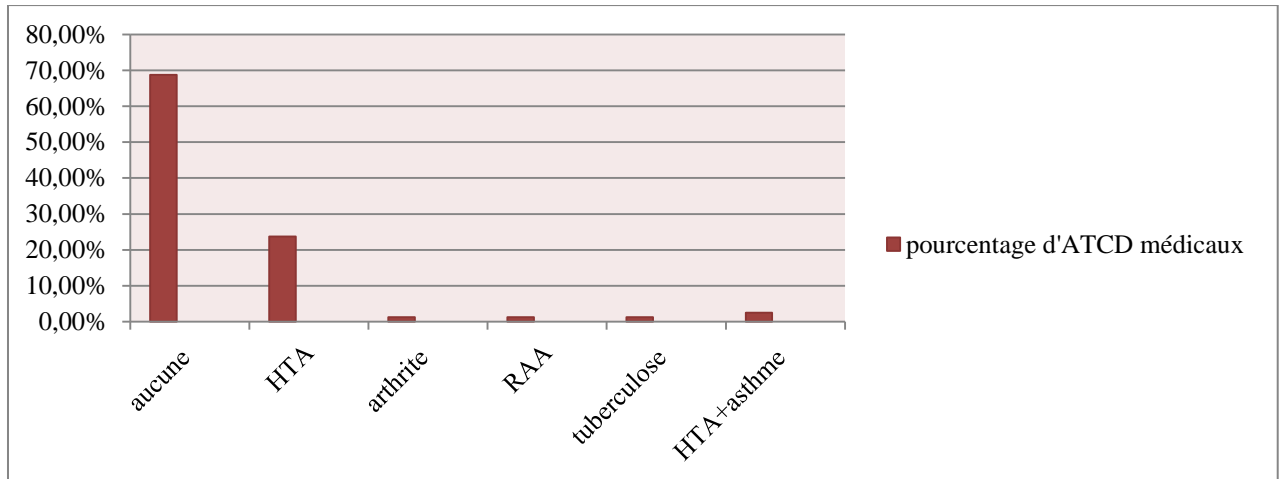


Figure24 : répartition de la population selon les antécédents médicaux du diabète

Dans notre population d'étude 68,75%(93) n'ont aucun antécédents médicaux et 23,75%(32) ont une HTA. la minorité des autres souffrent d'une arthrite, asthme, RAA....

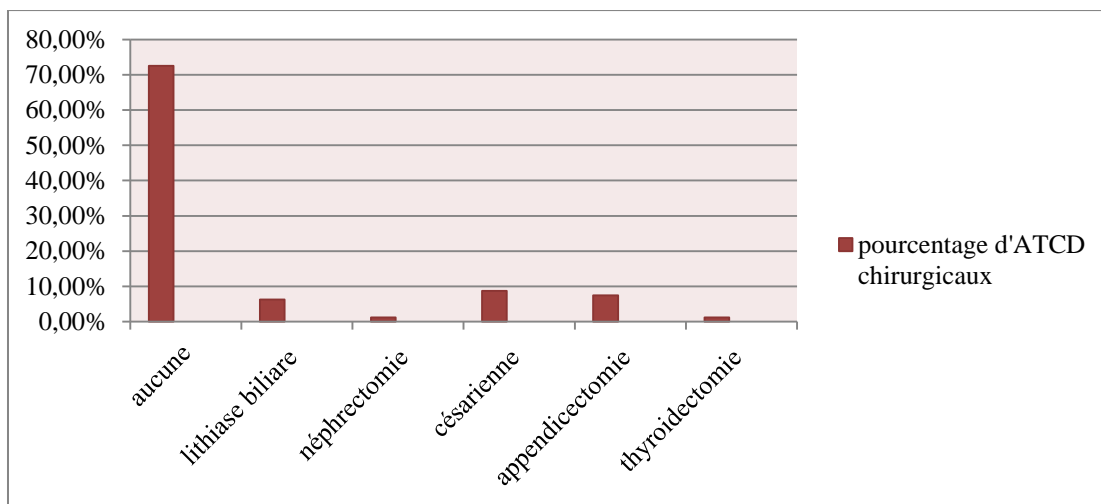


Figure25 : répartition de la population selon les antécédents chirurgicaux du diabète type 2

72,5%(98) des participants n'ont aucun antécédents chirurgicaux.

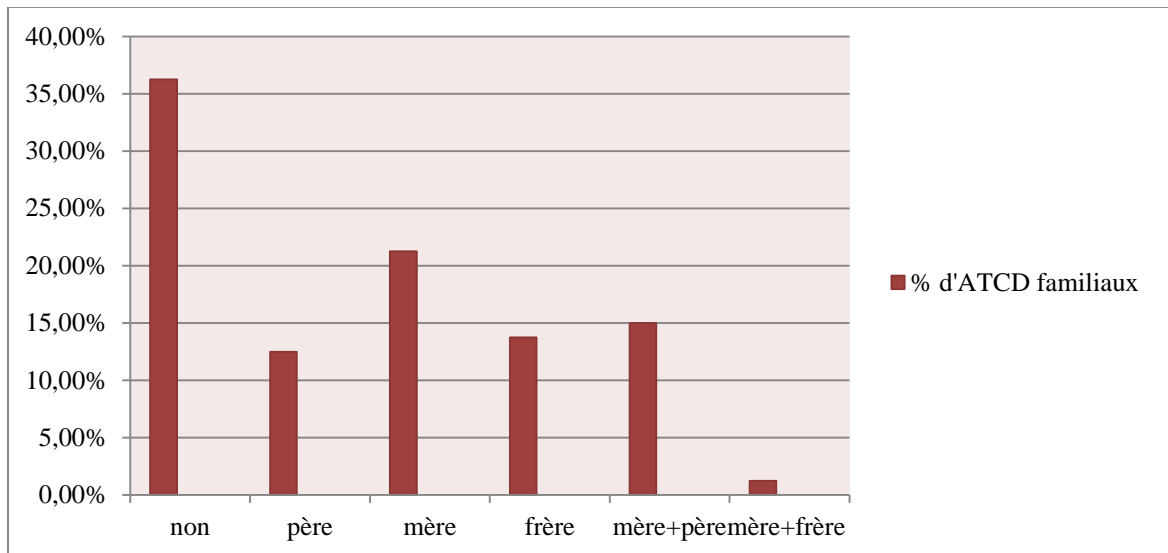


Figure26: répartition de la population selon les antécédents familiaux du diabète
 Dans notre population d'étude 36,25%(49) n'ont aucun antécédents familiaux et 21,25(29) leur antécédent familiaux est la mère.

VI.2.2 Répartition de la population selon la date de découverte de diabète :

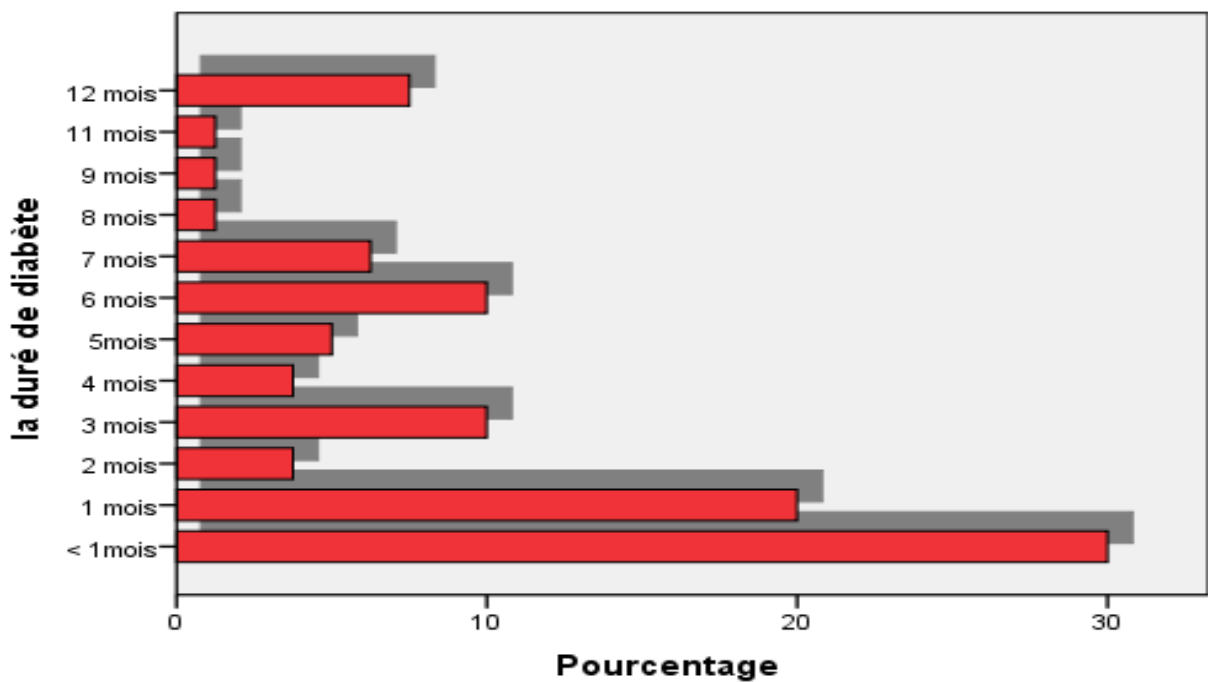


Figure27 : répartition de la population selon la durée du diabète

La plupart de nos patients sont des diabétiques récemment diagnostiqués

VI.3 Répartition de la population selon les données anthropométriques :

VI.3.1 Répartition de la population selon la classe d'IMC :

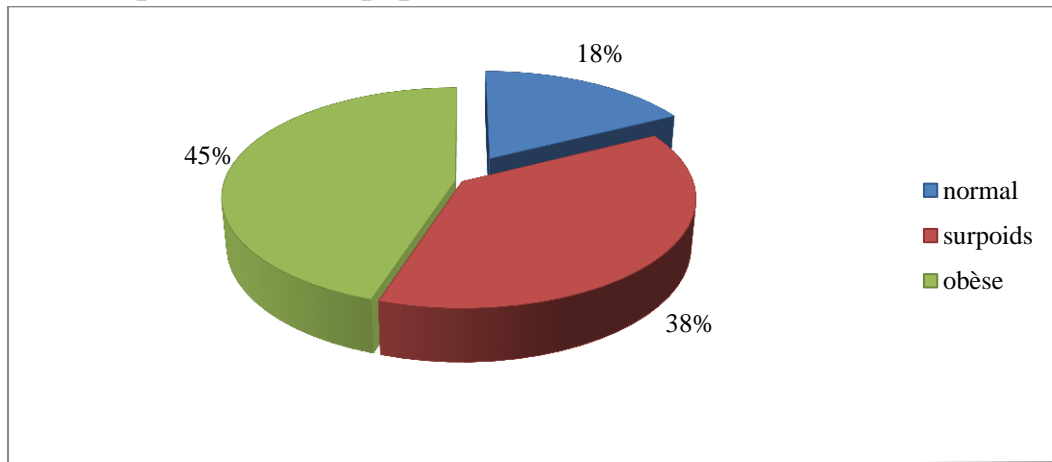


Figure 28 : répartition de la population selon la classe d'IMC

Parmi les patients inclus dans cette étude 45% présentent une obésité tandis que 37,50 % ont un surpoids

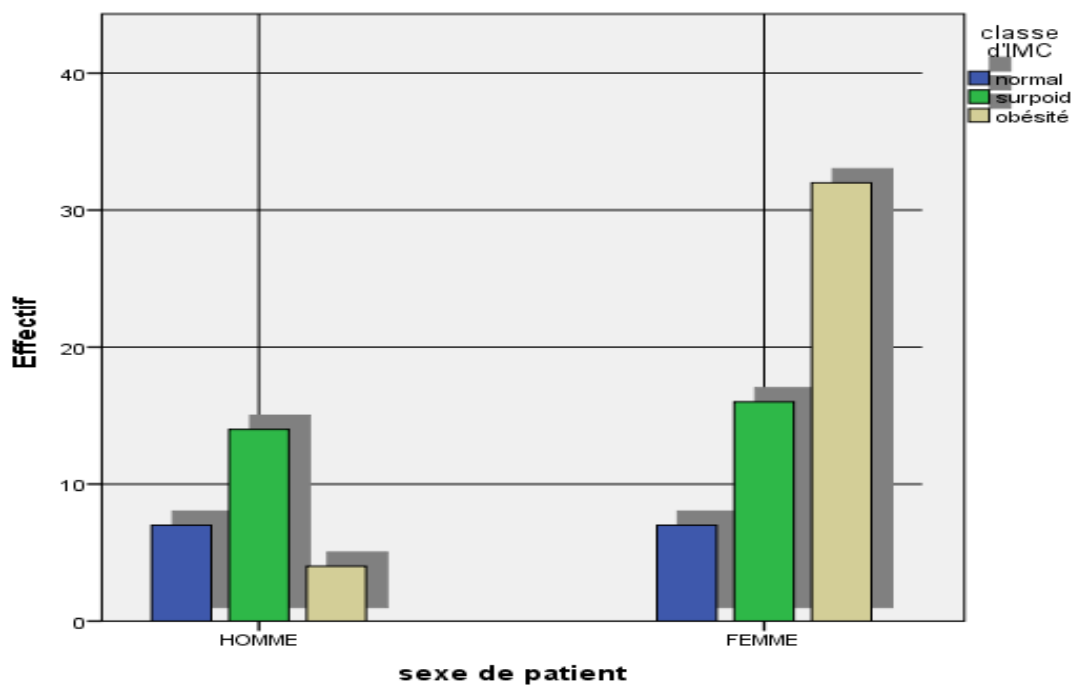


Figure 29: répartition de la population par classe d'IMC selon le sexe

Les femmes diabétiques inclus dans notre étude sont plus susceptibles d'être obèses que les hommes

VI.4 Répartition de la population selon les habitudes alimentaires et les habitudes de vie :

VI.4.1 Répartition de la population selon la prise des légumes :

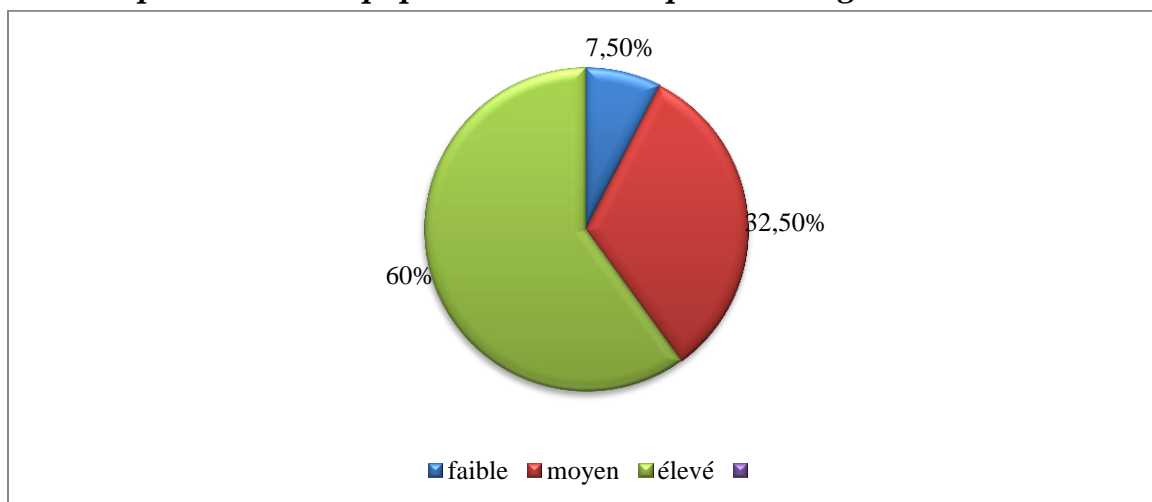


Figure30 : répartition de la population selon la prise de légumes

60% des diabétiques consomment les légumes régulièrement

VI.4.2 Répartition de la population selon la prise des fruits :

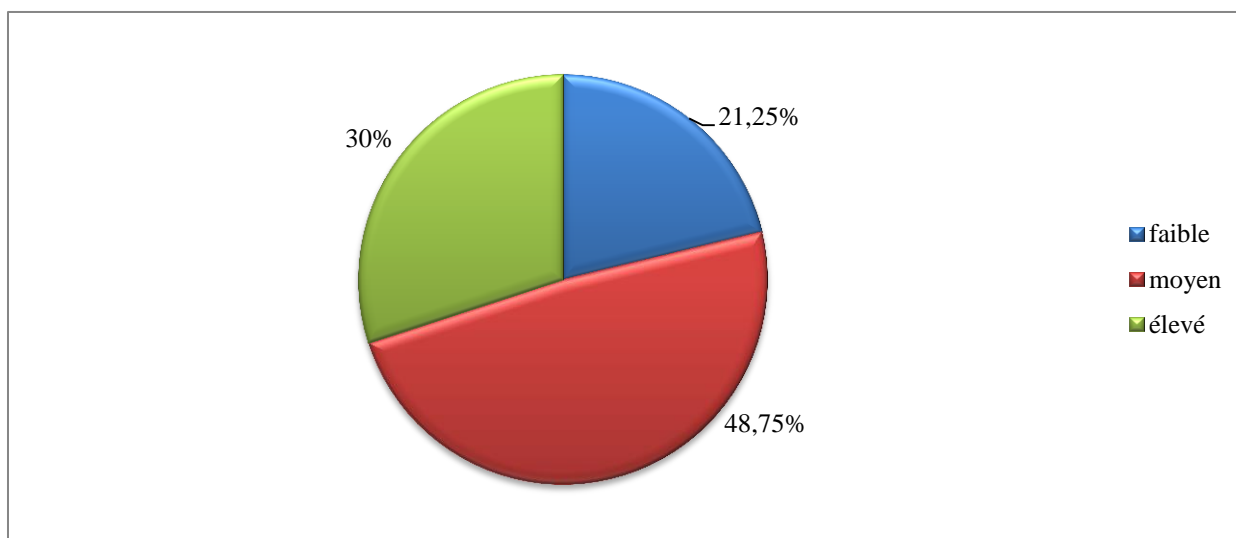


Figure31 : répartition de la population selon la prise des fruits

La majorité de nos diabétiques consomment moyennement les fruits

VI.4.3 Répartition de la population selon la prise des fritures :

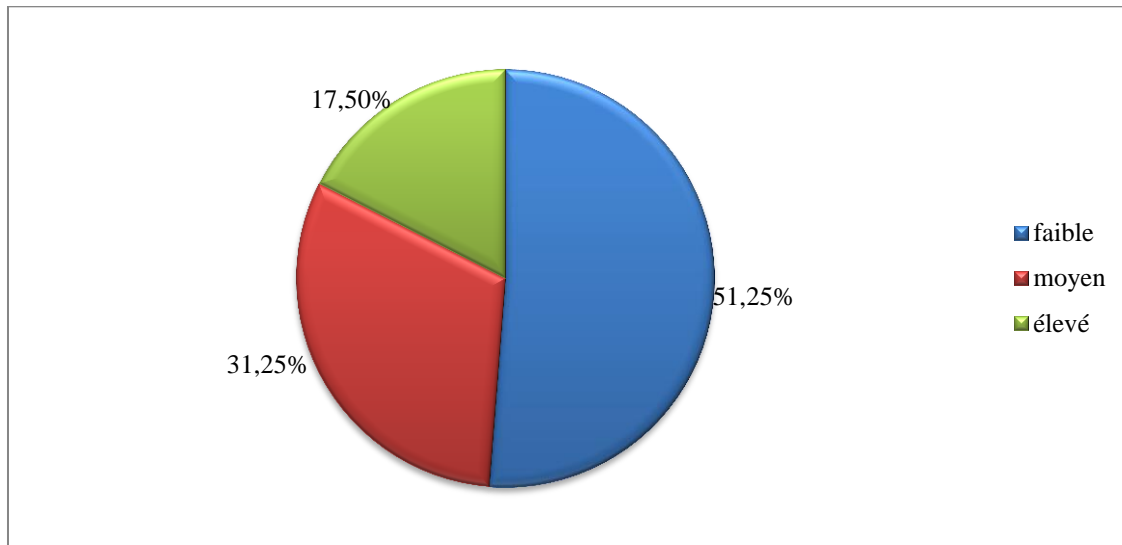


Figure32 : répartition de la population selon la prise des fritures

La prise des fritures est faible dans notre population étudiée avec un pourcentage de 51,25%, tandis que plus de 30% consomment beaucoup les fritures

VI.4.4 Répartition de la population selon la prise des sels :

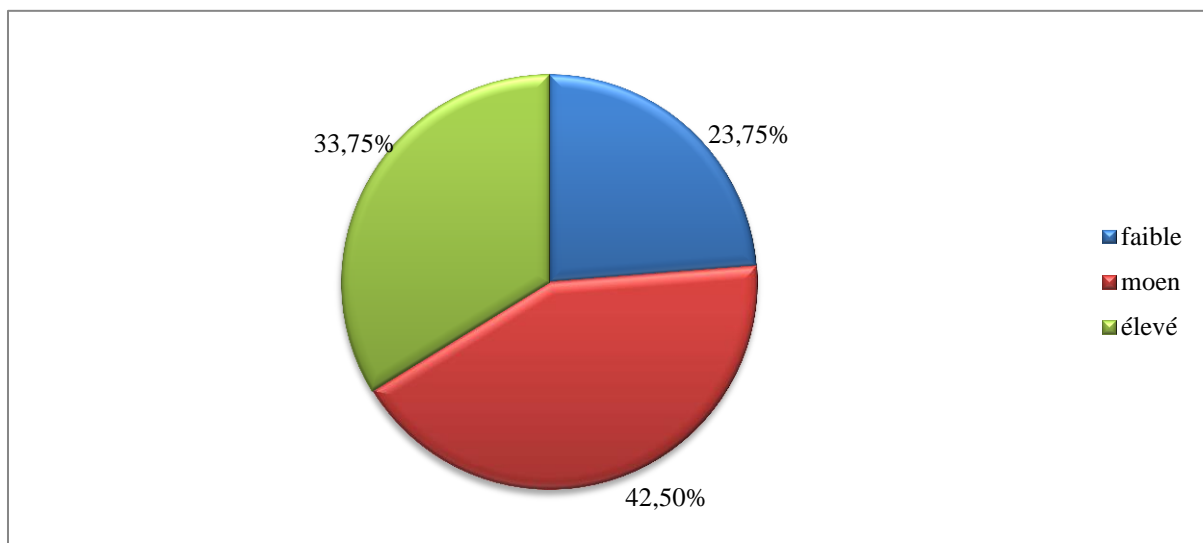


Figure33 : répartition de la population selon la prise des sels

42,50% consomment moyennement les sels, tandis que 23,75% ont un régime sans sel

VI.4.5 Répartition de la population selon la prise d'alcool :

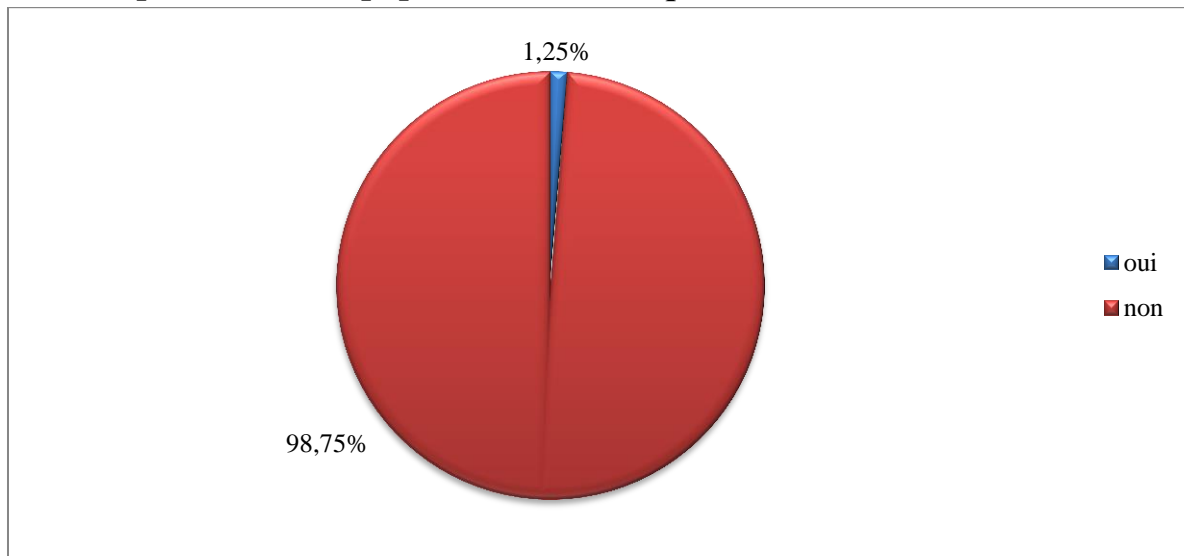


Figure 34: répartition de la population selon la prise d'alcool

La majorité des patients inclus dans notre étude 98,75% ne consomment pas de l'alcool.

VI.4.6 Répartition de la population selon le tabagisme :

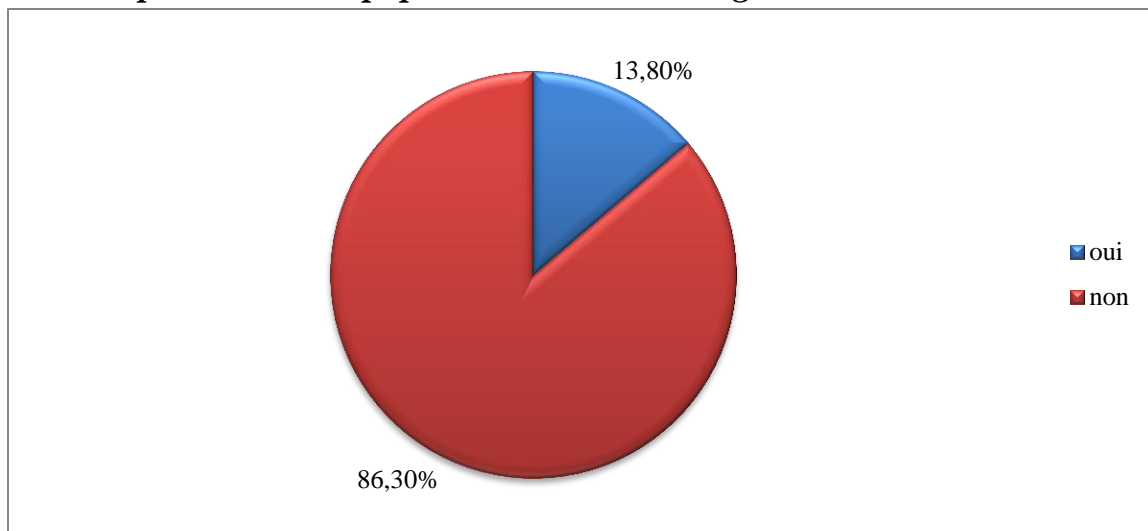


Figure 35 : répartition de la population selon la prise de tabac

13,8% des participants sont des fumeurs

VI.4.7 Répartition de la population selon l'activité physique :

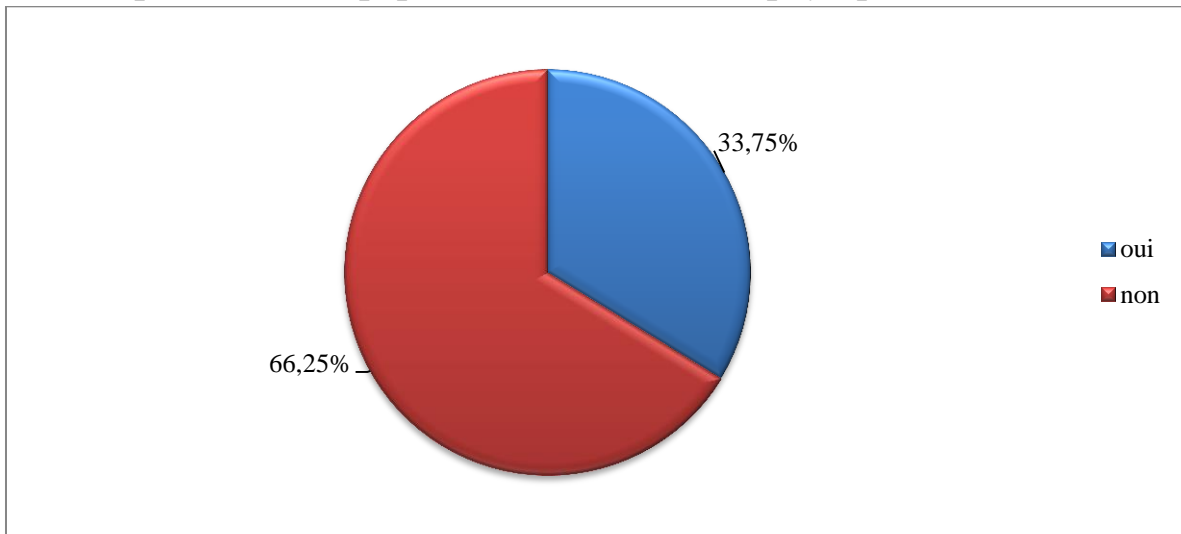


Figure 36: répartition de la population selon l'activité physique

La majorité de nos diabétiques sont sédentaires et 33,75% sont actifs

VI.5 Répartition de la population selon les données biologiques :

VI.5.1 Glycémie à jeun :

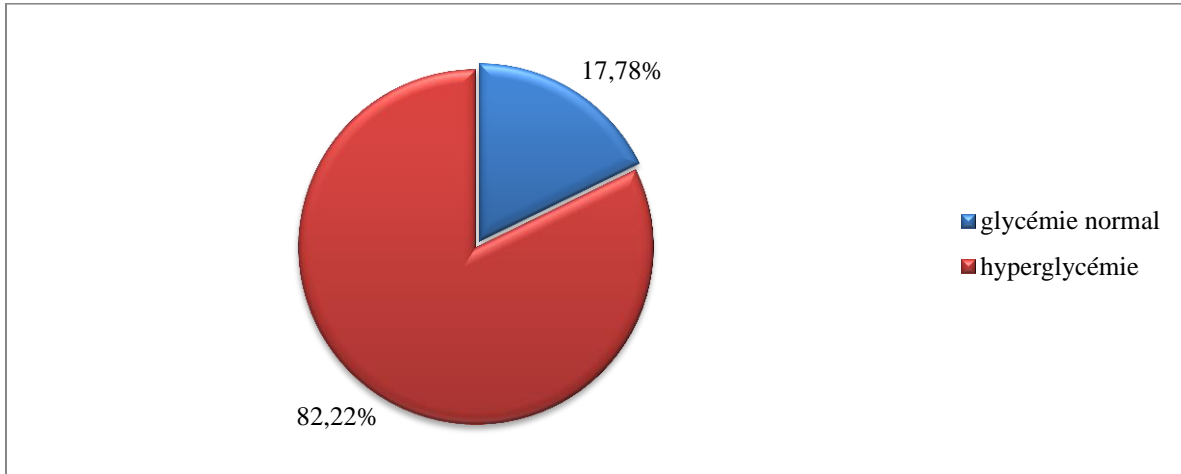


Figure37 : la répartition de la population selon la glycémie à jeun

82,22% de notre population d'étude présente une hyperglycémie et 17,78% ont une glycémie normale

VI.5.2 Cholestérol total :

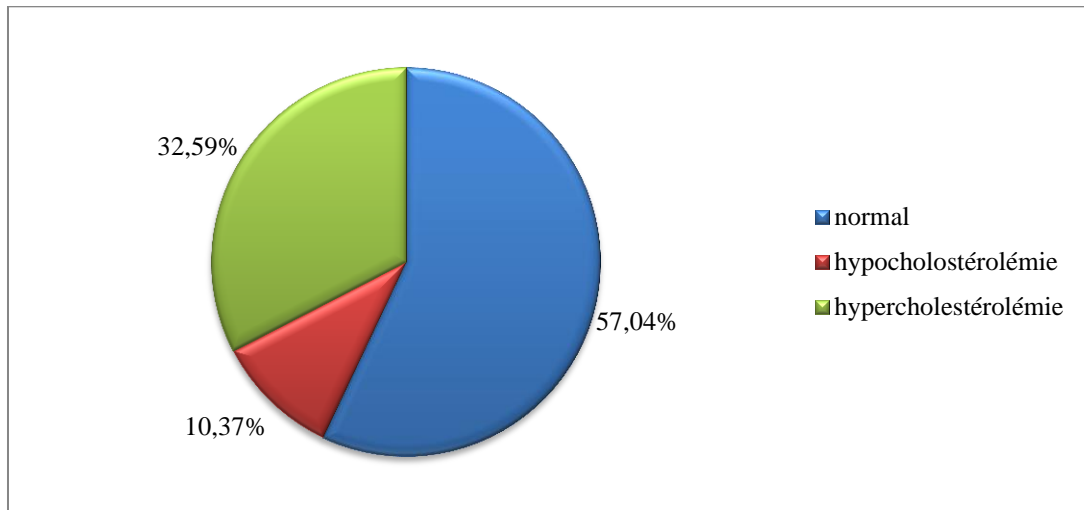


Figure38: Répartition de la population selon le taux du cholestérol

Le cholestérol est normal chez la majorité de la population étudiée avec un pourcentage de 57,04%.

VI.5.3 Triglycérides :

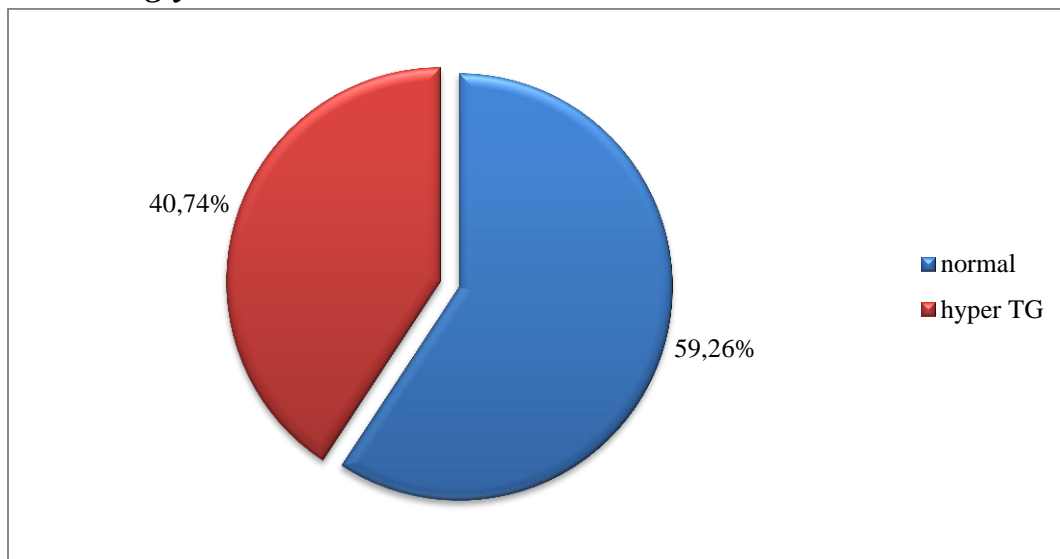


Figure39: répartition de la population selon le taux de triglycérides

Le taux de triglycérides est normal chez la majorité des patients étudiés (59,26%). 40,74% ont un hypertriglycéridémie

VI.5.4 HDL cholestérol :

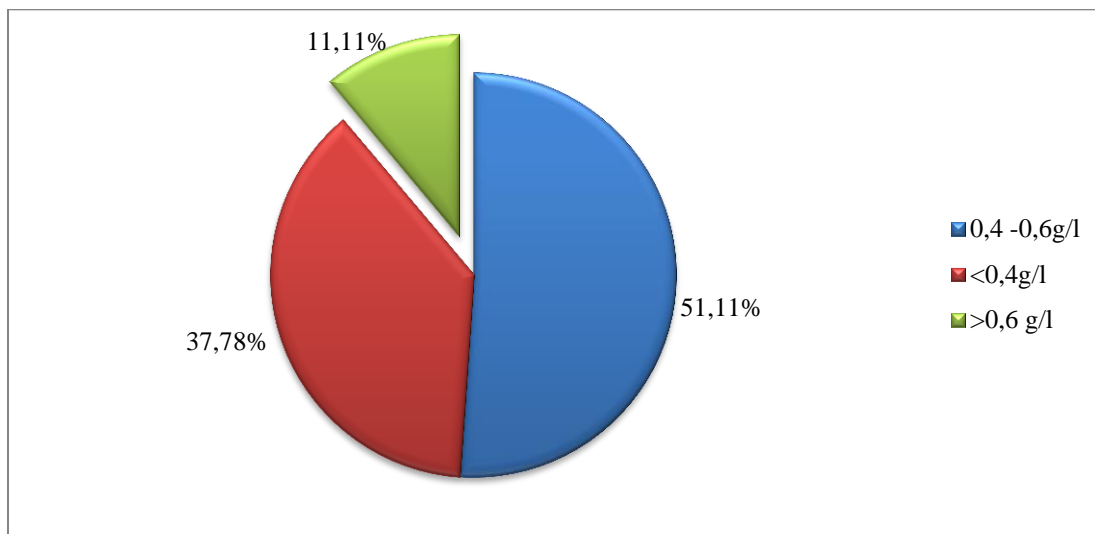


Figure40: répartition de la population selon le taux de HDL cholestérol

Le taux de HDL cholestérol est entre 0,4-0,6 chez la plupart des patients étudiés avec un pourcentage de 51,11% 37,78% ont un HDL bas et 11 ,11% élevé.

VI.5.5 LDL cholestérol:

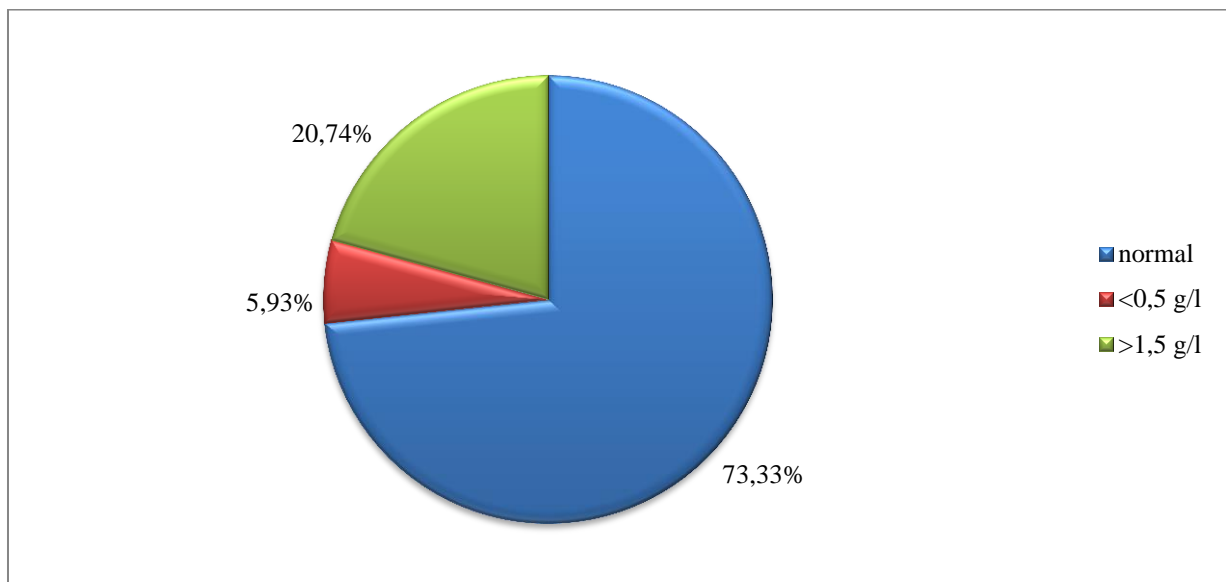


Figure42: répartition de la population selon le taux de LDL

20,74% présentent un taux de LDL élevé, tandis que chez la majorité est normal

VI.5.6 La créatinine :

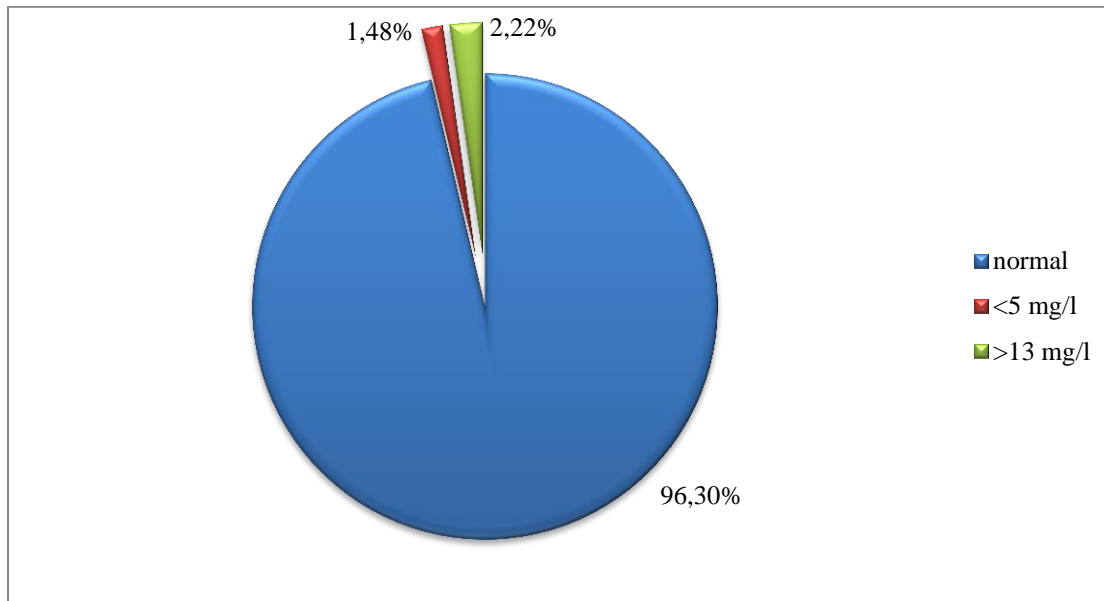


Figure 42: répartition de la population selon le taux de créatinine

Le taux de la créatinine est normal chez la majorité des patients étudiés avec un pourcentage de 96,30%.

VI.5.7 L'hémoglobine glyquée :

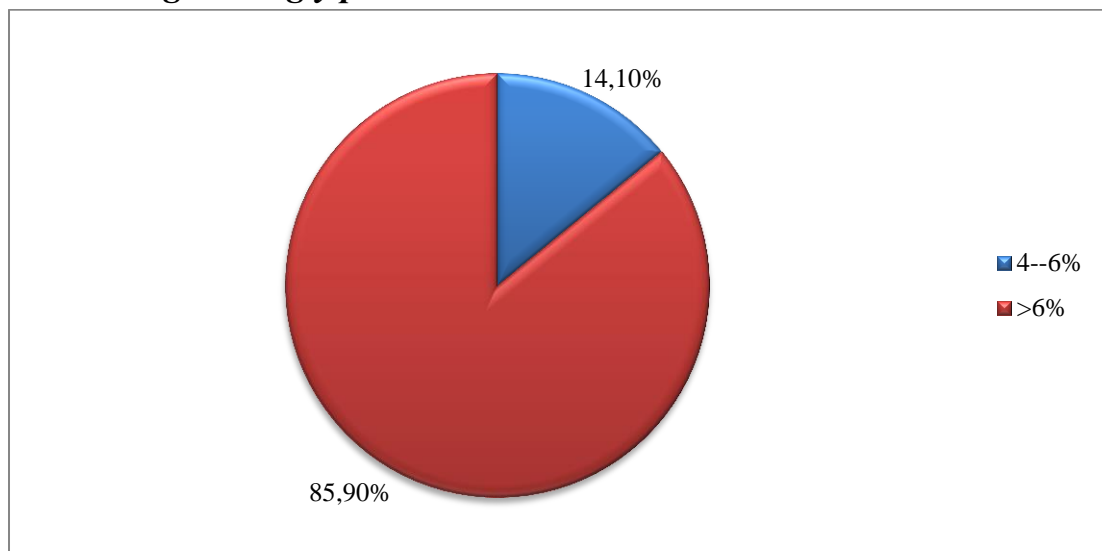


Figure 43 : Répartition de la population selon le taux d'Hb1c

La plupart des patient ont un diabète mal contrôlé Hb1c >6,5%

VI.6 Essentielles caractéristiques sociodémographiques anthropométriques et biochimiques des participants :

Tableau XI : tableau récapitulatif des paramètres sociodémographique et biochimiques des patients diabétiques

Total =135 patients (51 homme /84 femme)				
Paramètres	Moyenne	médiane	Ecart-type	Minimum – maximum
Age (ans)	52,16	52	14 ,629	21 –87
Poids (kg)	80,38	79,50	13,479	50 –120
Taille (cm)	163,68	165	10,953	120 –190
Tour de taille (cm)	99,65	100	11,235	65 –132
IMC (kg/m2)	29,6819	29,3250	5,01976	19,48 –44 ,78
Glycémie (g/l)	1,5799	1,40	0,58586	0,84 --3,59
CT (g/l)	1,8273	1,80	0,47143	0,20 --4,07
HDL (g/l)	0 ,4485	0,43	0,11654	0,18--0,80
LDL (g/l)	1,1594	1,1080	0,49053	0,26—2,81
TG (g/l)	1,5236	1,29	0,80272	0,52—4,97
Hb1c %	7,4578	6,8	1,84619	5,30—14,40
Créatinine (mg /l)	7,9924	7,80	2,04310	4,36—16,00

Le nombre total des diabétiques inclus dans notre étude est 135, 84 femmes et 51 sont hommes dont l'âge moyen est 52 ans, le patient le plus âgé avait 87 ans et 21 est l'âge minimale. Les autres paramètres sont affichés dans le tableau ci-dessus.

VI.7 La prévalence de différents formes de dyslipidémie chez les diabétiques de type 2 :

VI.7.1 La prévalence de dyslipidémie selon le sexe des patients diabétiques :

Tableau XII: répartition de profil lipidiques des diabétiques de type 2 selon leur sexe

Dyslipidémie	Effectif total	Homme	femme	Val .p
Cholestérol total				
< 2 g/l	91 (67,40%)	31 (34,1%)	60 (65,9%)	0,201
≥ 2 g/l	44(32,59%)	20 (45,5%)	24 (54,5%)	
Triglycéride				
< 1,5	80 (59,25%)	37 (46,3%)	43 (53,8%)	0,014
≥1,5	55(40,74%)	14(25,5%)	41(74,5%)	
HDL-C				
< 0,4	49(36,29%)	21 (42,9%)	28(57,1%)	0,358
≥0,4	86(63,70%)	30 (34,9%)	56 (65,1%)	
LDL-C				
<1,6	111(82,22%)	38(34,2%)	73 (65,8%)	0,068
≥1,6	24 (17,77%)	13 (54,2%)	11 (45 ,8%)	
Classe d'IMC				
Normal	14(17,5%)	7 (50%)	7 (50%)	0,002
Surpoids	30(37,5% %)	14(46,7%)	16(53,3%)	
Obésité	36(45%)	4 (11,1%)	32(88,9%)	

Test Khi-deux ; statistiquement significatif a $p < 0,05$.

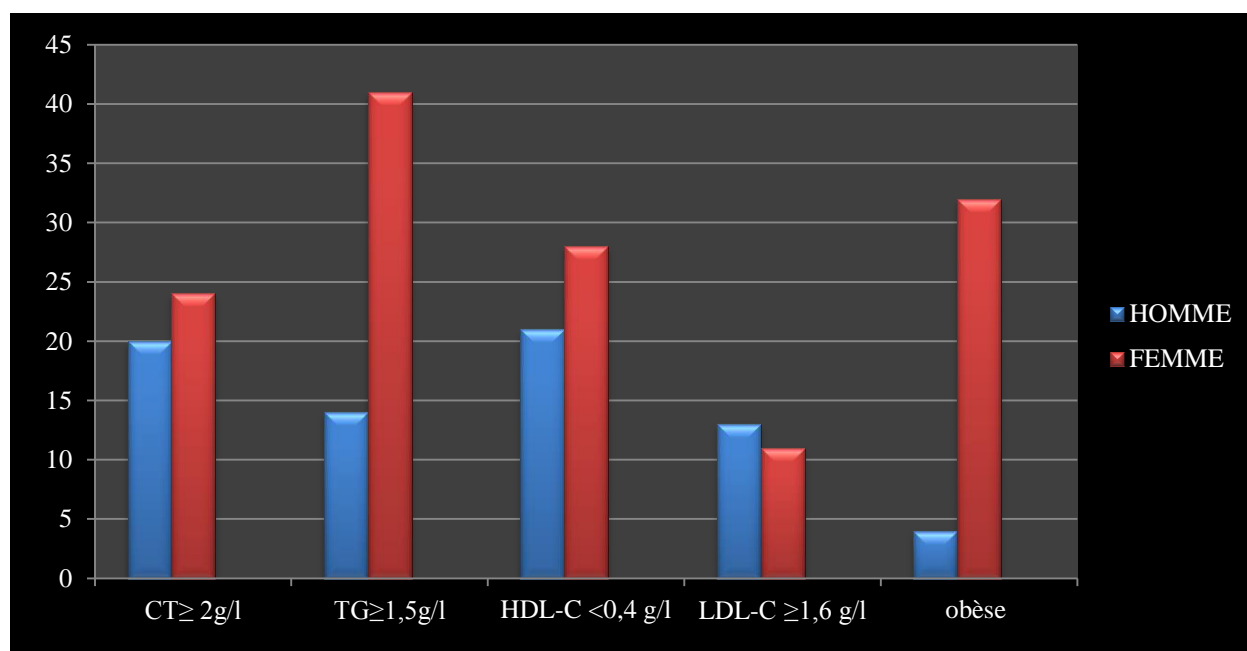


Figure 44: la prévalence de dyslipidémie selon le sexe des patients diabétiques

VI.7.2 La prévalence de dyslipidémie selon la glycémie :

Tableau XIII : pourcentage de différentes formes de dyslipidémie selon le taux de glycémie des participants

Dyslipidémie	Effectif total	Glycémie <1,3 g/l	Glycémie ≥1,3 g/l	Val .p
Cholestérol total				
< 2 g/l	91(67,40%)	37 (40,7%)	54(59,3%)	0,462
≥ 2 g/l	44(32,59%)	15(34,1%)	29 (65,9%)	
Triglycéride				
<1,5 g/l	80 (59,25%)	29 (36,3%)	51(63,8%)	0,514
≥1,5g/l	55(40,74%)	23(41,8%)	32(58,2%)	
HDL-C				
<0,4 g/l	49(36,29%)	19(38,8%)	30(61,2%)	0,963
≥0,4g/l	86(63,70%)	33(38,4%)	53(61,6%)	
LDL-C				
<1,6 g/l	111(82,22%)	47(42,3%)	64(57,7%)	0,050
≥ 1,6g/l	24(17,77%)	5(20,8%)	19(79,2%)	

Test Khi-deux ; statistiquement significatif a $p < 0,05$.

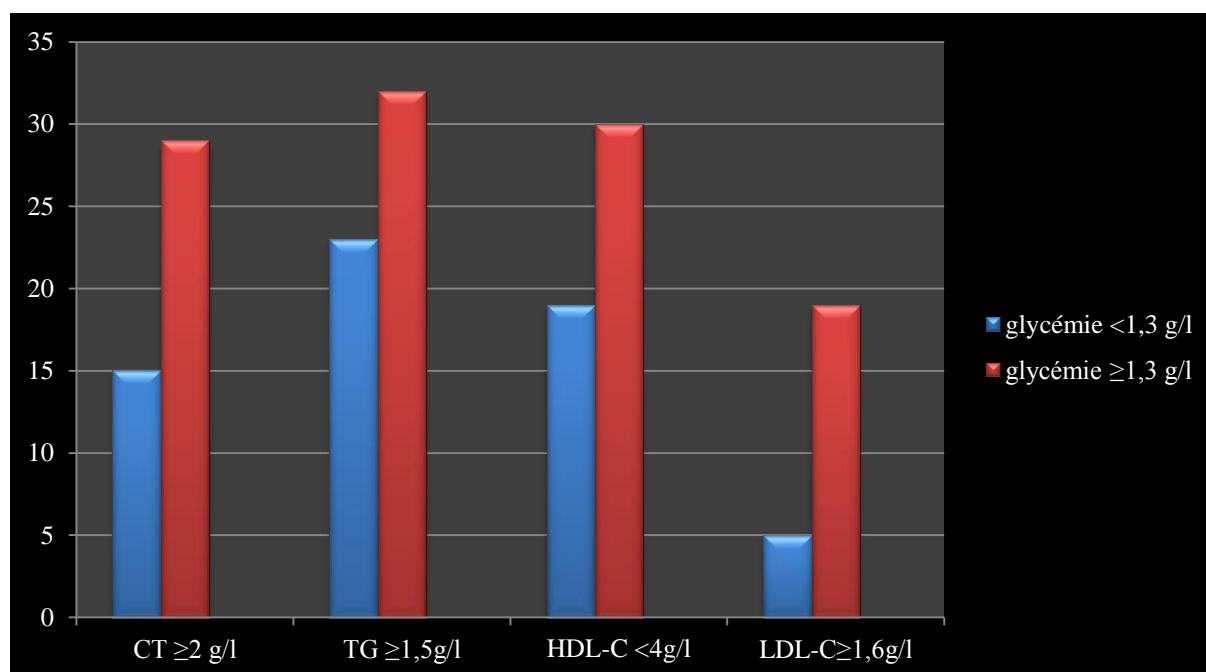


Figure 45: la prévalence de la dyslipidémie selon la glycémie des patients diabétiques

VI.7.3 La prévalence de la dyslipidémie selon le taux d'hémoglobine glyquée :

Tableau XVI : pourcentage de différentes formes de dyslipidémie selon l'HbA1c

Dyslipidémie	Effectif total	Taux d'HbA1c <6,5%	Taux d'HbA1c ≥6,5%	Val .p
Cholestérol total				
<2 g/l	91(67,40%)	32(72,7%)	59(64,8%)	0,359
≥2 g/l	44(32,59%)	12(27,3%)	32(35,2%)	
Triglycéride				
<1,5g/l	80(59,25%)	28 (63,6%)	52(57,1%)	0,472
≥1,5g/l	55(40,74%)	16 (36,4%)	39(42,9%)	
HDL-C				
<0,4g/l	49(36,29%)	15(34,1%)	34(37,4%)	0,711
≥0,4g /l	86(63,70%)	29(65,9%)	57(62,6%)	
LDL-C				
<1,6 g/l	111(82,22%)	39(88,6%)	72(79,1%)	0,175
≥1,6g/l	24(17,77%)	5(11,4%)	19(20,9%)	

Test Khi-deux ; statistiquement significatif a $p < 0,05$.

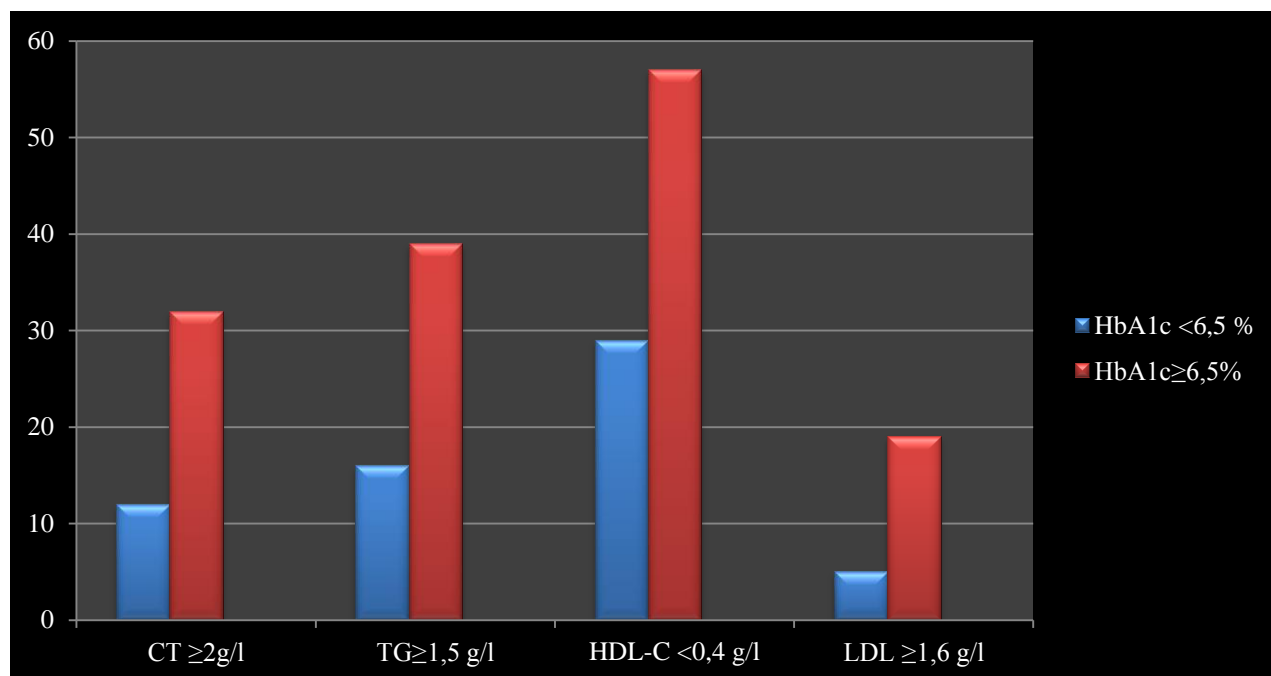


Figure46 : La prévalence de la dyslipidémie selon le taux d'HbA1c

Tableau : corrélation entre différents variables anthropométriques, des habitudes alimentaires, habitudes de vie et la dyslipidémie chez les diabétiques de type 2

Tableau XV: corrélation entre différents variables anthropométriques, des habitudes alimentaires, habitudes de vie et la dyslipidémie chez les diabétiques de type 2

Variables	Hypercholestérolémie	Hypertriglycéridémie	HDL-C bas	LDL-C élevé
Sexe				
Femme	54,5%	74,5%	57,1%	45,8%
Homme	45,5%	25,5%	42,9%	54,2%
Val .p	0,201	0,014	0,358	0,068
Classe d'IMC				
Normal	25%	9,7%	30,4%	20%
Surpoids	37,5%	38,7%	30,4%	50%
Obèse	37,5%	51,6%	39,1%	30%
Val .p	0,640	0,32	0,152	0,58
La durée de diabète				
≤ 1 mois	56,3%	45,2%	52,1%	80%
>1mois--- 12mois	43,7%	54,8%	47,9%	20%
Val .p	0,599	0,098	0,050	0,799
Tabagisme				
Oui	0%	12,9%	13%	10%
Non	100%	87,1%	87%	90%
Val .p	0,74	0,861	0,907	0,713
Alcoolisme				
Oui	0%	0%	0%	0%
Non	100%	100%	100%	100%
Val .p	0,615	0,423	0,523	0,704
Exercice physique				
Oui				
Non	31,3%	29%	52,2%	30%
Val .p	68,8%	71%	47,8%	70%
	0,813	0,478	0,027	0,789
Prise de légumes				
Faible	6,3%	3,2%	8,8%	10%
moyen	31,3%	32,3%	33,3%	50%
Elevé	62,5%	64,5%	33%	40%
Val .p	0,965	0,495	0,735	0,380

Prise de fruits				
Faible	6,3%	22,6%	13%	20%
Moyen	75%	54,8%	47,8%	60%
Elevé	18,8%	22,6%	39,1%	20%
Val .p	0,055	0,508	0,382	0,710
Prise de sel				
Faible	37,5%	35,5%	26,1%	20%
Moyen	37,5%	29%	60,9%	50%
Elevé	25%	35,5%	13%	30%
Val .p	0,339	0,077	0,034	0,875
Prise des fritures				
Faible	50%	58,1%	52,5%	50%
Moyen	31 ,3%	32,3%	30,4%	10%
Elevé	18,8%	9,7%	17,4%	40%
Val .p	0,988	0,325	0,994	0,084
Hypertension diastolique				
normal	87,5%	96,8%	91,3%	90%
hypertendu	12,5%	3,2%	8,7%	10%
Val .p	0,248	0,374	0,566	0,6
Hypertension systolique				
normal	62,5%	74,2%	78,3%	70%
hypertendu	37,5%	25,8%	21,7%	30%
Val .p	0,019	0,12	0,526	0,266

Discussion

VII Discussion :

Dans la présente étude, nous avons évalué le profil des paramètres lipidiques chez 135 sujets diabétiques de type 2 et sa corrélation avec l'HbA1c. Il y avait plus de femmes (62,2%) que d'hommes (37,8%) atteints de DT2 dans cette étude. La proportion élevée de femmes dans cette étude pourrait prouver que les femmes sont plus préoccupées par leur santé que les hommes. De plus, les femmes peuvent avoir plus de temps libre que les hommes car la plupart d'entre elles sont des femmes au foyer. Bien que l'effet du sexe sur la dyslipidémie chez les patients atteints de diabète de type 2 reste controversé, différentes études menées dans différents pays ont rapporté une incidence plus élevée de dyslipidémie chez les femmes que chez les hommes(92, 93) . En revanche, Alrabaty et al. et Patiakas et al. n'ont trouvé aucune relation entre la dyslipidémie et le sexe chez les patients diabétiques (94, 95).

L'hyperlipidémie chez les femmes peut être due aux effets des œstrogènes sur la distribution des graisses corporelles, ce qui entraîne des différences dans les lipoprotéines modifiées (96)[31]. Cela démontre le risque athérogène plus élevé chez les femmes que chez les hommes.

Le large éventail de types de dyslipidémie chez les patients diabétiques rapporté dans diverses études peut être dû à l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux dans différents groupes ethniques (97). Alors que de nombreuses études ont rapporté une association entre la dyslipidémie diabétique et la survenue de maladies cardiovasculaires, l'American Diabetes Association (ADA) a recommandé à tous les patients diabétiques d'évaluer les facteurs de risque cardiovasculaire au moins une fois par an (98). L'HbA1c a été établie par le Diabetes Complications and Control Trial (DCCT) comme étant l'étalon-or du contrôle glycémique. Le taux d'HbA1c de 7,0% a été jugé approprié pour réduire le risque de complications cardiovasculaires (99).

L'âge moyen était dans les cinquantaines, l'âge de 51 à 60 ans a représenté la tranche d'âge la plus touchée, dont les extrêmes allant de 21 ans à 87 ans .Ces résultats sont identiques à ceux d'une étude menée au Mali réalisé en 2018 ,qui a trouvé un pourcentage de sexe féminin de 60% et une moyenne d'âge de 57,8 (22) .

L'indice de masse corporelle moyen de notre population était de 29,68 kg /m², seuls 17,50% avaient un poids normal tandis que 45% étaient obèses et 37,50% étaient en surpoids, les femmes sont les plus susceptibles d'être obèses que les hommes, cela pourrait être la conséquence du mode alimentaire de notre population qui est riche en gras, faible en fibres

ainsi que la sédentarité et l'inactivité physique par rapport aux hommes qui sont plus actifs. ceci est comparable avec une étude de [**Phatak, Mrunal %J National J of Community Medicine**] réalisée en 2013 qui a trouvé 26,46 kg/m² (>25 kg/m² (100) et celui de **Jisieike-Onuigbo, NN Unuigbe, EI Oguejiofor, CO** menée au **Nigeria** qui a trouvé un IMC moyen de 28,37 % (101)

La glycémie moyenne était élevée (1,57g/l) et 67,41% ont un taux d'HbA1c >6,5% donc plus des deux tiers des patients avaient un diabète mal équilibré cela pourrait être expliqué par le non-respect du régime alimentaire strict de nos patients ainsi que la mal observance de leur traitement antidiabétique, ce résultat est semblable à celui de **Benabadji et al(102)** qui a trouvé une moyenne d'HbA1c de 7,5% chez la majorité de patients diabétiques

De nombreuses données épidémiologiques indiquent que les anomalies lipidiques propres du DT2, regroupées sous le terme de dyslipidémie diabétique, paraissent jouer un rôle primordial dans la plus grande fréquence et la plus grande gravité des accidents cardiovasculaires. L'évaluation des paramètres lipidiques dans notre étude chez les diabétiques de type 2 montre que ; parmi les 135 patients diabétiques :

- 32,59% ont une hypercholestérolémie (>2g/l), ce résultat est proche de ceux trouvés par **Narindrarakura, Ploypun Bosl, William Rangsin**, en **Thaïlande** (une prévalence de 35,05% d'hypercholestérolémie)
- 40,74% ont un taux de triglycéride élevé (>1,5g /l), semblable à quelques études comme celle menée en **Thaïlande** (103) mais il est totalement le contraire avec d'autres études qui ont trouvé un pourcentage faible (étude de **Goden en USA** :8,77% d'hypertriglycéridémie)(104) et celui de Benabadji (102), d'autres ont trouvé un pourcentage plus élevé (56,5% dans l'étude de Nigeria (101)
- 37,78% ont un HDL-C inférieur à 0,4 g/l et 20,74% ont un taux de LDL élevé (>1,5g/l). ces résultats sont plus bas que celles de Thaïlande (103)

Notre étude a évalué une prévalence élevée des anomalies lipidiques chez les diabétiques de type 2, en effet 73,33% d'entre eux ont au moins une seule anomalie lipidique, (39,25%) ont une seule anomalie lipidique, (18,51%) ont deux anomalies lipidiques et 15,55% ont trois ou quatre anomalies lipidiques ; ces résultats prouvent que la dyslipidémie est fréquemment associée au diabète de type 2.

La dyslipidémie la plus observée dans cette étude est celle de triglycérides avec un pourcentage de 40,74% suivi par celle de HDL-C avec 37,78% ,cette prévalence est différentes à celles retrouvés dans des études antérieurs qui ont trouvé la dyslipidémie la plus marquée est l'hypoHDLémie suivi par une hyperLDLémie (105) (106) cette différence peut être la conséquence de population d'étude.

Nous n'avons pas trouvé un lien significatif entre le taux de cholestérol total, taux de HDL et le sexe, par contre nous avons trouvé qu'il existe une corrélation entre la triglycéridémie et le sexe ($p=0,014$) alors qu'il y a une relation étroite entre LDL et le sexe (presque significatif $p=0,068$) ; la prédominance de dyslipidémies chez le sexe féminin est noté ,les femme sont plus concernées par les anomalie lipidiques que les hommes ; 74,5% des femmes ont une hypertriglycéridémie contre 25,5%des hommes, pour l'hypercholestérolémie il y a 54,5% des femmes contre 45,5% des hommes .

Nous avons retrouvé également que 65,1% des femmes ont un taux de HDL-C bas contre 34,9% des hommes , Ceci pourrait être expliqué par le fait que les femme sont plus exposées à la sédentarité, le surpoids ; la plupart des femmes sont inactives (femmes au foyer), les modifications physiologiques(Plusieurs études ont observé des associations positives entre l'œstradiol et l'insulinorésistance chez les femmes mais pas chez les hommes) ,les mauvaises habitudes alimentaires ,cette prédominance peut être due aussi à la population d'étude (62,22% sont des femmes) ,ces résultats sont comparables à plusieurs études qui ont trouvé la même prédominance féminine de dyslipidémies(59,3% des femmes diabétique avec une dyslipidémie dans l'étude de **Moyad Jamal Shahwan** (107) , d' autres études ont trouvés tel résultat notamment celle de **CODEN (USA)** (104) (106) (22) .

Nous avons trouvé un lien significatif entre la présence de dyslipidémie et le taux de LDL-C, il existe une relation étroite ($p=0,05$) , les diabétiques qui ont une hyperglycémie avaient une prévalence très élevé de dyslipidémie, plus remarquable pour LDL-C (79,2% d'une hyperLDLémie est associé à une glycémie $>1,3g/l$) .Aucun lien significatif est retrouvé entre l'HbA1c et la dyslipidémie, c'est tout à fait le contraire avec d'autres études qui ont trouvé Une forte corrélation positive entre le control glycémique, l'HbA1c et la dyslipidémie : une étude clinique réalisé en 2006 par **Ladeia, Ana Marice Adan, Luis Couto Silva** a retrouvé qu'il y a une corrélation positive entre l'HbA1c et le taux de CT ($p=0,004$),TG($P=0,003$) ,LDL ($p=0,008$) (108) , cette étude et d'autres ont confirmé qu'il existe une relation

Significative entre l'HbA1c et les paramètres lipidiques, lorsque la valeur de l'HbA1c est Supérieur ou égale à 6,5 % elle s'accompagne par une augmentation des taux de cholestérol Total, triglycérides, LDL, TC /HDL et une relation inverse avec le HDL par rapport au patients qui ont un taux inférieur à 6,5 ,% comme ceci est mentionné dans la partie bibliographique (73) (76)

Plusieurs études ont montré qu'il existe une corrélation entre le tabac et la dyslipidémie ; notre études n'a pas trouvé cette corrélation, cela est due probablement aux habitudes culturels ainsi qu'à la composition de la population d'étude(62,22% de femmes) .une étude sur 2160 chinois a trouvé une élévation de taux de triglycérides et un taux bas de HDL-C chez les personnes fumeurs par rapport à ceux qui y ont jamais fumer, le taux de lipoprotéine B est très fréquemment élevé chez les fumeurs ,donc le tabagisme est un bon facteur du dyslipidémie . (109) (103)

Nous ne pouvons pas juger l'influence de l'alcool sur la dyslipidémie car l'alcoolisme est presque nul dans notre population d'étude, cependant plusieurs études ont prouvé cette relation ; la consommation chronique de l'alcool entraîne une élévation de taux de CT, TG, LDL-C , HDL-C et provoque une obésité abdominale ce qui est directement lié au DT2 et aux anomalies lipidiques.(110)

Les facteurs diététiques ont une grande influence sur le profil lipidique, l'exercice physique , la consommation des aliments spéciaux, la modification de comportement nutritionnel ont un grand bénéfice dans le changement du profil lipidique. Une étude réalisé en 2010 par **Kelly, Robert B %J American family physician** a démontré que l'exercice physique régulier a une influence positive sur les paramètres lipidiques, en effet ; il peut élever le taux de HDL-C de 1,9 à 2,5 mg /dl, il peut diminuer le taux de CT, TG, LDL-C de 3.9, 3.9et 7.1 mg /dL à 0.10, 0.10et 0.08 mmol/ L respectivement (111).

L'American Diabetes Association a clairement déclaré que le surpoids et l'obésité sont une association courante chez les patients diabétiques de type 2(112) . Des preuves ont mis l'accent sur l'importance de la gestion de l'obésité car elle aura un effet positif sur le traitement du diabète de type 2(98) . Cela peut être principalement réalisé par une modification du style de vie, y compris une activité physique accrue et une gestion diététique importante. L'American Diabetes Association a recommandé qu'une perte de poids modeste (une

réduction durable de 5% du poids corporel initial) chez les patients en surpoids et obèses atteints de diabète de type 2 peut améliorer le contrôle glycémique et le taux de triglycérides (98). En outre, une collaboration active entre les membres de la famille et les prestataires de soins de santé est fortement nécessaire pour mettre en œuvre différentes méthodes préventives dans la gestion du diabète (113). la taille relativement petite de l'échantillon peut être considérée comme une limite dans cette étude.

VIII Conclusion :

L'étude actuelle a démontré que la dyslipidémie est très répandue chez les diabétiques, en particulier chez ceux dont le diabète est mal contrôlé. Ainsi, l'évaluation du bilan lipidique doit être faite annuellement chez tous les patients diabétiques. Un traitement adéquat avec des modifications diététiques et de style de vie pour atteindre la valeur cible d'HbA1C. De plus, l'amélioration du contrôle glycémique pourrait réduire considérablement le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques. Par conséquent, l'HbA1c peut être utilisée comme biomarqueur potentiel pour prédire la dyslipidémie chez les patients diabétiques de type 2 en plus du contrôle glycémique. Les prestataires de soins de santé devraient conseiller aux patients en surpoids et obèses que des IMC plus élevés augmentent le risque de MCV et causent la mortalité.

Bibliographies

-
1. Murray CJ LA. Mortality by cause for eught regions of the wordl :global burden of disease stady 1997.
 2. Islam SM AD, wahiduzzaman M,Neissen LW ,Froeschl G,Ferrari U ,Seissler J,Rouf HM ,Lechner A clinical charasteristics and complications of patients with type 2 diabetes attending an urban hospital in Bangladesch .diabetes metabol syndrome 2015.
 3. Shanablah S AA, shamssain M ,Metwali Z,Sarhan F,. quality of life of diabetic patients on different types of antidiabetic medications 2015.
 4. McEneny J OKM, Moles KW ,Mcmaster C,Mcmaster D ,Mercer C,Trimble ER ,Young IS very low density lipoprotein subfractions in type 2 diabetes mellitus : alteration in composition and susceptibility to oxidation diabetologie 2000
 5. Dareen A AA, Moyad S,Monzer S evaluation of factors associated with inadequate glycimiec control and some other health care indicators among patients with type 2 diabetes in Ramallah ,Palestine 2013.
 6. internationals diabetes federation diabetes Atlas 2017.
 7. Moyad S MS, Abdulmula A,Kamal A ,Dana H prevalence and risk factors of vitamin D defficiency among type 2 diabetes and non diabetics female patients in Jorden 2013.
 8. Bloomgarden ZT. American diabetes association annuels meeting 1999.
 9. Makimattila S LM, Vakkilainen J,Schenkza A,Lahdenpera S ,Syvanne M,Mantysaari M ,Summanen P ,Berghoolm R,Taskinan MR ,YKI Jarvinen H. impaired endothelium -dependant vasodilatation in type 2 diabetes relation to LDL size ,oxidized LDL and antioxidants diabetes care 1999.
 10. DE ferranti SD Dbl, Fonseca V,Fox CS,Golden SH ,Lavie CJ ,Magge SN ,Marx N,McGuire DK ,Orchard TJ ,Zinman B. type 1diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the american Diabetes association 2014.
 11. Maahs DM DS, DE ferranti SD ,Dichek HL ,FLynn J,Goldstein BI ,KELLY AS ,Nadeau KJ ,Martyn ,Nemeth P,Osganian SK,Quinn L,. cardiovascular disease risk factor in youth with diabetes mellitus ;a scientific statement from the american Heart association 2014.
 12. American diabetes association management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes 2003.
 13. diabète Fid. Atlas du diabète 9 ème édition Fédération internatinale de diabète 2019 2019 [
 14. Zaoui S, Biémont C, Meguenni K. Approche épidémiologique du diabète en milieux urbain et rural dans la région de Tlemcen (Ouest algérien). Cahiers d'études et de recherches francophones/Santé. 2007;17(1):15-21.
 15. Durand J-LB-G. Biochimie médicale ,marqueurs actuels et perspectives. 2008 607.
 16. LAALAOUI H, AMIMER S. La prévalence de dyslipidémie chez les patients atteints du diabète type 2 2015.
 17. Tenenbaum M, Bonnefond A, Froguel P, Abderrahmani A. Physiopathologie du diabète. Revue Francophone des Laboratoires. 2018;2018(502):26-32.
 18. Monnier L. Diabétologie. 2014:417.
 19. SARI-HAMIDOU RD. ETUDE DE LA NEPHROPATHIE DU DIABETE DE TYPE 2 FACTEURS DE RISQUE ASSOCIES.
 20. Guillausseau P-J, Laloi-Michelin M. Physiopathologie du diabète de type 2. La revue de médecine interne. 2003;24(11):730-7.
 21. ZEHOUANI A, MISSAT FZ. Evaluation de l'observance thérapeutique chez les diabétiques au niveau du service de médecine interne CHU Tlemcen.

-
22. Doumbia M. LA DYSLIPIDEMIE CHEZ LES PATIENTS DIABETIQUES DE TYPE 2: Thèse Pharm: Université de Bamako: 2018, 18P38; 2018.
 23. Gariani K, Tran C, Philippe J. Hémoglobine glyquée: nouvel outil de dépistage. *Rev Med Suisse*. 2011;7(298):1238-42.
 24. Fery F, Paquot N. Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Revue Médicale de Liège*. 2005;60(5-6):361-8.
 25. Rigalleau V, Lang J, Gin H. Étiologie et physiopathologie du diabète de type 2. *Endocrinologie-Nutrition*. 2007;10:10-366.
 26. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2006;295(11):1288-99.
 27. SARA MA. LA DYSLIPIDÉMIE DU DIABÉTIQUE DE TYPE 2.
 28. Schlienger J-L. Complications du diabète de type 2. *La Presse Médicale*. 2013;42(5):839-48.
 29. Pillon F, Tan K, Jouty P, Frullani Y. Le traitement médicamenteux du diabète de type 2. *Actualités pharmaceutiques*. 2014;53(541):23-8.
 30. Schlienger J-L. La prise en charge hygiéno-diététique du diabète de type 2: première étape de l'itinéraire. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2016;10(2):101-6.
 31. Monnier L, El Azrak A, Essekkat N, Rochd D. Avant-propos: Itinéraire des stratégies thérapeutiques du diabète de type 2. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2016;10(2):97-100.
 32. Scheen A. Perspectives dans le traitement pharmacologique du diabète de type 2 pour les 10 prochaines années. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2018;12(2):174-81.
 33. Scheen A-J. Place des inhibiteurs des SGLT2 dans le traitement du patient diabétique de type 2. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2018;12(1):22-30.
 34. Scheen AJ, Paquot N. Obesity: a new paradigm for treating obesity and diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015;11(4):196.
 35. LAFOUISSI G. Dyslipidémie et risque cardiovasculaire 2017.
 36. Tarabet A, Mammeri F. Place du Non HDL cholestérol dans l'évaluation du bilan lipidique chez les diabétiques: Université Mouloud Mammeri; 2016.
 37. SAILE R, Hassan T. Cholestérol, lipoprotéines et athérosclérose: de la biochimie à la physiopathologie. *Les technologies de laboratoire*. 2007;2(2).
 38. Beaumont S. BIOCHIMIE -UE1 1er ANNEE SANTE 2010:419.
 39. Dallongeville J. Le métabolisme des lipoprotéines. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 2006;41(1):55-60.
 40. Cugnet C, Marcais C, Charrière S, Guitard-Moret M, Decaudain A, Sassolas A, et al. Génétique des hypertriglycéridémies. *Médecine des maladies métaboliques*. 2008;2(1):15-22.
 41. Mansbach CM, Siddiqi SA. The biogenesis of chylomicrons. *Annual review of physiology*. 2010;72:315-33.
 42. Bangert WJMSK. *Biochimie médicale physiopathologie et diagnostic*. 2005:385.
 43. Gautier T, Masson D, Lagrost L. Métabolisme des lipoprotéines de haute densité (HDL). *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*. 2011;3(4):267-72.
 44. Vergès B. Physiopathologie de la dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2. *Nutrition clinique et métabolisme*. 2007;21(1):9-16.
 45. Vergès B. Insulin sensitivity and lipids. *Diabetes & metabolism*. 2001;27(2 Pt 2):223-7.
 46. BONGARD V, FERRIERES J. Item 129: Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention.
 47. Berthélémy S. Le bilan lipidique. *Actualités pharmaceutiques*. 2014;53(534):59-61.
 48. Couderc R, Antar M, Bonnefont-Rousselot D, Paul J-L, Therond P, editors. Le bilan lipidique en 2017. *Annales de biologie clinique*; 2017.
 49. PREVENTION BDDE. MODALITES DE DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES DYSLIPIDEMIES EN PREVENTION PRIMAIRE. 2000.
 50. Moulin P, Vergès B. Principes de prise en charge des dyslipidémies de l'adulte en 2016. *Mise Au Point*. 2016;80:5.
 51. Herinirina NF, Rajaonarison LHNON, Herijoelison AR, Ahmad A. Epaisseur de l'intima-média carotidienne et facteurs de risque cardio-vasculaires. *Pan African Medical Journal*. 2015;21(1).

-
52. Vergès B. Physiopathologie de la dyslipidémie du diabète de type 2: nouvelles perspectives. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2019;13(2):140-6.
 53. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia*. 2015;58(5):886-99.
 54. Hogue J-C, Lamarche B, Tremblay AJ, Bergeron J, Gagné C, Couture P. Evidence of increased secretion of apolipoprotein B-48-containing lipoproteins in subjects with type 2 diabetes. *Journal of lipid research*. 2007;48(6):1336-42.
 55. Ginsberg HN, Illingworth DR. Postprandial dyslipidemia: an atherogenic disorder common in patients with diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*. 2001;88(6):9-15.
 56. Krauss RM, Siri PW. Dyslipidemia in type 2 diabetes. *Medical Clinics*. 2004;88(4):897-909.
 57. Taskinen M-R, Borén J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2015;239(2):483-95.
 58. Duvillard L, Florentin E, Lizard G, Petit J-M, Galland F, Monier S, et al. Cell surface expression of LDL receptor is decreased in type 2 diabetic patients and is normalized by insulin therapy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1540-4.
 59. Tani M, Kawakami A, Mizuno Y, Imase R, Ito Y, Kondo K, et al. Small dense LDL enhances THP-1 macrophage foam cell formation. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2011;1104200369-.
 60. Makita T, Tanaka A, Nakano T, Nakajima K, Numano F. Importance of glycation in the acceleration of low density lipoprotein (LDL) uptake into macrophages in patients with diabetes mellitus. *International angiology*. 1999;18(2):149.
 61. Vergès B, Adiels M, Boren J, Barrett PH, Watts GF, Chan D, et al. Interrelationships between the kinetics of VLDL subspecies and HDL catabolism in abdominal obesity: a multicenter tracer kinetic study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(11):4281-90.
 62. Bagdade J, Lane J, Subbaiah P, Otto M, Ritter M. Accelerated cholesteryl ester transfer in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 1993;104(1-2):69-77.
 63. Bouillet B, Gautier T, Blache D, de Barros J-PP, Duvillard L, Petit J-M, et al. Glycation of apolipoprotein C1 impairs its CETP inhibitory property: pathophysiological relevance in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(4):1148-56.
 64. Qiao L, Zou C, van der Westhuyzen DR, Shao J. Adiponectin reduces plasma triglyceride by increasing VLDL triglyceride catabolism. *Diabetes*. 2008;57(7):1824-33.
 65. Vergès B, Guiu B, Cercueil JP, Duvillard L, Robin I, Buffier P, et al. Retinol-Binding Protein 4 Is an Independent Factor Associated With Triglycerides and a Determinant of Very Low-Density Lipoprotein–Apolipoprotein B100 Catabolism in Type 2 Diabetes Mellitus. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2012;32(12):3050-7.
 66. Passarelli M, Tang C, McDonald TO, O'Brien KD, Gerrity RG, Heinecke JW, et al. Advanced glycation end product precursors impair ABCA1-dependent cholesterol removal from cells. *Diabetes*. 2005;54(7):2198-205.
 67. Besler C, Heinrich K, Riwanto M, F Luscher T, Landmesser U. High-density lipoprotein-mediated anti-atherosclerotic and endothelial-protective effects: a potential novel therapeutic target in cardiovascular disease. *Current pharmaceutical design*. 2010;16(13):1480-93.
 68. Samy K. Etude de la relation du thé vert. *Maladies cardiovasculaires et Stress oxydant*. 2017.
 69. Beaudeau J-L, Delattre J, Therond P, Bonnefont-Rousselot D, Legrand A, Peynet J. Le stress oxydant, composante physiopathologique de l'athérosclérose. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée*. 2006;21(3):144-50.
 70. Duriez P. Aspects physiopathologiques du lien entre antioxydants et athérosclérose.
 71. Kamanna VS, Ganji SH, Kashyap ML. Myeloperoxidase and atherosclerosis. *Current Cardiovascular Risk Reports*. 2013;7(2):102-7.
 72. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Torzewski M, Hafner G, Tired L, et al. Glutathione peroxidase 1 activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(17):1605-13.
 73. Hammed IK. Glycated haemoglobin as a dual biomarker association between HbA1c and dyslipidemia in type 2 diabetic patients. *Journal of the Faculty of Medicine*. 2012;54(1):88-92.

-
74. Thambiah SC, Intan Nureslyna Samsudin MBBCh BAO M, Siti Yazmin Zahari Sham MD M, Lee HM, Muhamad MA, Hussein Z. Relationship between dyslipidaemia and glycaemic status in patients with Type 2 diabetes mellitus. *The Malaysian journal of pathology*. 2016;38(2):123.
 75. Field B, Pinnelli VBK. Role of glycated hemoglobin (HbA1c) as a dual marker to predict glycaemic status and dyslipidemia in type II diabetes mellitus. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 2016;4(10):4524.
 76. Bodhe C, Jankar D, Bhutada T, Patwardhan M, Patwardhan V. HbA1c: predictor of dyslipidemia and atherogenicity in diabetes mellitus. *International Journal of Basic Medical Sciences and Pharmacy (IJBMS)*. 2012;2(1).
 77. Gæde P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(5):383-93.
 78. Hurst RT, Lee RW. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management. *Annals of internal medicine*. 2003;139(10):824-34.
 79. Bongard V, Ferrières J. Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention. *Rev Prat*. 2006;56:79-87.
 80. Paul J-L, Baudin B. Physiopathologie de l'athérosclérose et marqueurs précoces. *Revue francophone des laboratoires*. 2009;2009(409):41-50.
 81. Fruchart J-C, Duriez P, editors. Données fondamentales sur l'athérosclérose. *Annales d'endocrinologie*; 2001: Masson.
 82. Bergheanu S, Bodde M, Jukema J. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis. *Netherlands Heart Journal*. 2017;25(4):231-42.
 83. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *Jama*. 2002;287(19):2570-81.
 84. Renard C, Fredenrich A, Van Obberghen E. L'athérosclérose accélérée chez les patients diabétiques. *Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition*. 2004;8(3):131-6.
 85. Pillon F. Prise en charge des dyslipidémies, nouvelles recommandations. *Actualités Pharmaceutiques*. 2018;57(577):36-40.
 86. Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes care*. 1998;21(1):160-78.
 87. Duriez P. Mécanismes d'action des statines et des fibrates. *Thérapie*. 2003;58(1):5-14.
 88. Scheen A. Le médicament du mois. Ezetimibe (Ezetrol). *Revue médicale de Liege*. 2004;59(4):246-50.
 89. Khavandi M, Duarte F, Ginsberg HN, Reyes-Soffer G. Treatment of Dyslipidemias to Prevent Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(1):7.
 90. Sabouret P, Farnier M, Puymirat E. Inhibiteurs de PCSK9: quelle place dans la prise en charge actuelle des dyslipidémies? *La Presse Médicale*. 2019;48(3):227-37.
 91. Association AD. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes care*. 2004;27(suppl 1):s68-s71.
 92. Franca E aG. dyslipidemia entre Grianças e adolescentes de pernambuco arq bras cardiol 2006.
 93. Pérez A wA, carreras G, Gémines G, sanchez-quesada JI, Rigla M, Gomés gerique GA, pou GM, de leiva A. prevalence and phenotypiq distribution of dyslipidemia in type 1 diabetes mellitus :effect of glycaemic control *Arch intern Med*. 2000.
 94. Alrabaty AA AA, yahya NB. the lipid profil in children with type 1 dibetes mellitus in Erbil governorate Iraqi acad sci 2009.
 95. Patiakas S KN, Gavala C, aggos I, Akritopoulou K, Akritopoulous P, Xiroupolou E. the lipid profile of patients with diabetes mellitus in Paioniacounty. *diabetol Stoffwechs*. 2007.
 96. Moyad J sK, sabrina A,. prevalence of diabetic nephropathy and associated risk factors among type 2 diabetes mellitus patients in Ramallah, Palestine *Diabetic and metabolic syndrome Clin Res Rev*. 2019.

-
97. Aguilar -Salinas CA OG, Valles V, Torres JM, Pérez FJ, Rull JA, Rojas R, Franco A, Sepulveda J high prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nationwide survey, *J lipid RES.* 2001.
 98. American diabetes association Somcid-- . Abridger of primary care provider, *Clin diabetes* 2016.
 99. Shahwan M HN, NOshi A, Banu N. prevalence and risk factors of vitamin B12 deficiency among patients with type 2 diabetes on metformin : a study from northern region of united Arab Emirates
2018.
 100. Tayde P, Borle A, Zanwar Y, Rode M, Phatak MJ, JoCM. Glycated hemoglobin pattern and its correlation with lipid profile in type-2 diabetic males in central India. *2013;4(4):564-8.*
 101. Jisieike-Onuigbo N, Unuigbo E, Oguejiofor C. Dyslipidemias in type 2 diabetes mellitus patients in Nnewi South-East Nigeria. *Annals of African medicine.* 2011;10(4).
 102. Benabadji N, Benzian Z, Amani M, editors. *Prise en charge de la dyslipidémie chez les patients diabétiques type 2 à l'EHU Oran. Annales d'Endocrinologie;* 2016: Elsevier.
 103. Narindrangkura P, Bosl W, Rangsin R, Hatthachote P. Prevalence of dyslipidemia associated with complications in diabetic patients: a nationwide study in Thailand. *Lipids in health and disease.* 2019;18(1):90.
 104. Tagoe DNA, Amo-Kodieh P, JoBR. Type 2 diabetes mellitus influences lipid profile of diabetic patients. *2013;4(6):88-92.*
 105. Mona HM, Sahar SA, Hend SM, Nanees A-WAJEPAG. Dyslipidemia in type 1 diabetes mellitus: relation to diabetes duration, glycemic control, body habitus, dietary intake and other epidemiological risk factors. *2015;63(2):63-8.*
 106. Diallo IS. *La fréquence de la dyslipidémie chez les patients diabétiques de type 2.* 2019.
 107. Shahwan MJ, Jairoun AA, Farajallah A, Shanabli SJD, Research MSC, Reviews. Prevalence of dyslipidemia and factors affecting lipid profile in patients with type 2 diabetes. *2019;13(4):2387-92.*
 108. Ladeia AM, Adan L, Couto-Silva AC, Hiltner Â, Guimarães AC, JPC. Lipid profile correlates with glycemic control in young patients with type 1 diabetes mellitus. *2006;9(2):82-8.*
 109. Tan XJ, Jiao JP, RY, Gao XR, Ding Y, Wang XR, et al. Relationship between smoking and dyslipidemia in western Chinese elderly males 2008.
 110. Chowdhury I. Alcohol and Dyslipidemia. *Alcohol, Nutrition, and Health Consequences: Springer;* 2013. p. 329-39.
 111. Kelly RBJ, Afp. Diet and exercise in the management of hyperlipidemia. *2010;81(9):1097-102.*
 112. care ADAJD. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *2003;26(suppl 1):s83-s6.*
 113. Ozder AJ, Lih, disease. Lipid profile abnormalities seen in T2DM patients in primary healthcare in Turkey: a cross-sectional study. *2014;13(1):183.*

Résumé

IX Résumé

Introduction: Malgré l'incidence croissante du diabète sucré de type 2 (T2DM) en Algérie, aucune étude n'a été menée sur la prévalence entre la dyslipidémie et le diabète.

Objectif: La dyslipidémie est un marqueur établi de la dysfonction endothéliale et le risque cardiovasculaire chez le diabétique. De ce fait nous nous sommes proposés d'évaluer la prévalence des dyslipidémies chez les patients DT2 et d'établir l'association entre la dyslipidémie et le profil lipidique complet.

Matériel et méthode: Nous avons mené une étude analytique descriptive observationnelle sur 135 patients diabétiques du DT2, âgé de 21 ans à 87 ans, des échantillons de sang à jeun ont été prélevés sur les patients de l'étude pour le dosage de glycémie, le cholestérol total, les triglycérides, HDL-C, LDL-C, l'HbA1c

Résultats: 62,20% étaient des femmes tandis que 37,80% étaient des hommes dont 73,33% des patients présentent de anomalies lipidiques, la fréquence d'hypercholestérolémie était 32,59%, l'hypertriglycéridémie était 40,74%, taux de HDL bas (<0,4g/l) était 37,78%, 20,74% avait une hyperLDLémie. La dyslipidémie la plus observé est celle de triglycérides (40,74%)suivi par celle de HDL-C (37,78%),on a trouvé une relation entre le taux de TG ,LDL-C et le sexe ,la prédominance de sexe féminin est noté . Nous n'avons pas trouvé un lien significatif entre la dyslipidémie et la glycémie à l'exception de LDL-C, il existe une relation étroite avec $p=0,05$. aucun lien significatif est retrouvé entre la dyslipidémie et l'HbA1c .ces résultats sont contradictoire avec d'autre études qui ont trouvé une forte corrélation entre l'HbA1c et la dyslipidémie.

Conclusion: il en ressort que la bonne prise en charge diabétique avec un équilibre glycémique <7% serait un moyen de prévention contre le développement des maladies cardiovasculaires chez le diabétique.

Mots clés: diabète de type 2, dyslipidémie, maladies cardiovasculaires, profil lipidique

Summary

Introduction: Despite the increasing incidence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Algeria, no study has been conducted on the prevalence between dyslipidemia and diabetes.

Objective: Dyslipidemia is an established marker of endothelial dysfunction and cardiovascular risk in diabetics. We therefore set out to assess the prevalence of dyslipidemia in T2DM patients and to establish the association between dyslipidemia and the complete lipid profile.

Material and method: We carried out a descriptive observational analytical study on 135 diabetic patients with T2DM, aged 21 to 87 years, fasting blood samples were taken from the patients in the study for the determination of blood glucose, total cholesterol, triglycerides, HDL-C, LDL-C, HbA1c

Results: 62.20% were women while 37.80% were men of which 73.33% of the patients presented lipid abnormalities, the frequency of hypercholesterolemia was 32.59%, the hypertriglyceridemia was 40.74%, low HDL level (<0.4g / l) was 37.78%, 20.74% had hyperLDLemia. The most observed dyslipidemia is that of triglycerides (40.74%) followed by

that of HDL-C (37.78%), we found a relationship between the level of TG, LDL-C and sex, the predominance of female gender is noted. We did not find a significant link between dyslipidemia and blood glucose except for LDL-C, there is a close relationship with $p = 0.05$. No significant link is found between dyslipidemia and HbA1c. results are inconsistent with other studies that found a strong correlation between HbA1c and dyslipidemia.

Conclusion: it emerges that good diabetic management with a glycemic balance $<7\%$ would be a means of prevention against the development of cardiovascular diseases in diabetics.

Key words: type 2 diabetes, dyslipidemia, cardiovascular disease, lipid profile

ملخص :

ارتبطت الزيادة الأخيرة في حدوث T2DM في البلدان النامية بمضاعفات تؤدي إلى ارتفاع معدلات المرضة والوفيات في هذه الدراسة ، تم فحص انتشار اضطراب شحميات الدم لدى مرضى السكري من النوع 2 الذين يستشيرون في CHU. تلمسان وتقدير تأثير المتغيرات الاجتماعية والديموغرافية والسريية على ملف الدهون.

تجري الدراسة على مستوى معمل الكيمياء الحيوية داخل مستشفى جامعة تلمسان بتاريخ أكتوبر 2019 حتى فبراير 2020 هذه دراسة وصفية مقطعية قائمة على الملاحظة لسلسلة من مرضى السكري من النوع الثاني. إجمالي 135 مشاركاً مع T2DM ، تتراوح أعمارهم بين 21 و 87 عامًا ، تم أخذ عينات دم صائمة من مرضى الدراسة لنسبة الجلوكوز في الدم والكوليسترول الكلي والدهون الثلاثية و HDL-C و LDL-C- فحص ج ، HbA1c

62.20% نساء مقابل 37.80% رجال ، 73.33% منهم يعانون من شذوذ في الدهون ، وتيرة فرط كوليسترول الدم 32.59% ، زيادة شحوم الدم 40.74% ، معدل كان انخفاض HDL (>0.4 جم / لترا) 37.78% ، 20.74% لديهم فرط شحميات الدم. أكثر أنواع خلل شحميات الدم الملحوظة هي تلك الخاصة بالدهون الثلاثية (40.74%) يليها HDL-C (37.78%) ، وجدنا علاقة بين مستوى TG ، LDL-C والجنس ، غلبة يلاحظ الجنس الأنثوي. لم نجد علاقة معنوية بين عسر شحميات الدم ونسبة الجلوكوز في الدم باستثناء LDL-C ، هناك علاقة وثيقة مع $p = 0.05$. لم يتم العثور على ارتباط معنوي بين عسر شحميات الدم و HbA1c. النتائج غير متوافقة مع الدراسات الأخرى التي وجدت علاقة قوية بين HbA1c و خلل شحميات الدم.

لم يتم الكشف عن تأثير عادات نمط الحياة والعوامل الغذائية على ملف الدهون بسبب عدد سكاننا الذي كان حدًا في هذه الدراسة ، على عكس الدراسات الأخرى التي أثبتت العلاقة بين النشاط البدني والسمنة. والتبغ والكحول وعسر شحميات الدم.

يعتبر انتشار دسليبيديا مرتفعًا جدًا في مجموعة مرضى السكري النموذجية ، لا سيما في المرضى الذين يعانون من مرض السكري الذي لا يتم التحكم فيه بشكل جيد ، لذلك من الضروري في المرضى الذين يعانون من T2DM استهداف التحكم في نسبة السكر في الدم ، وتحسين ملف الدهون ، واتباع نظام غذائي صحي جيد. - الحمية وخاصة محاربة السمنة وزيادة الوزن عند هؤلاء المرضى من أجل منع حدوث كل حدث قلبي وعائي

x *Annexes*

Fiche de renseignement (Diabétiques)

ID D _____ **Date de** _____
prélèvement _____

Nom : _____ Prénom _____

Date de naissance: _____ Age: _____ Sexe: _____ Profession: _____

Lieu de naissance (mettre le numéro de la wilaya de naissance) : _____

Adresse: _____ téléphone: _____

Antécédents du patient :

Médicaux : _____ Chirurgicaux : _____ Autres : _____

Antécédents Familiaux : _____

Date de découverte du diabète : _____ Age du patient à la découverte du diabète _____

Années d'évolution du diabète _____ ans

Circonstances de découverte : _____

Examen clinique

Poids-----kg Taille-----m Tour de taille -----cm Tour de hanche -----cm

TA -----mmHg IMC-----

Habitudes Alimentaires :

Prise de légumes ----- (précisez nombre de fois par semaine)

Prise de Glucides ----- (précisez nombre de fois par semaine)

Prise de Fruites ----- (précisez nombre de fois par semaine)

Prise de Sel ----- (précisez nombre de fois par semaine)

Prise de fritures ----- (précisez nombre de fois par semaine)

Habitudes de vie :

Mode de vie ----- (stressé ou pas)

Alcoolisme -----

Tabagisme-----

Exercice physique-----