

republique algerienne democratique et populaire

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAÏD-Tlemcen
Faculté des sciences de la nature et de la vie, de la terre et de l'univers
Département de Biologie

**THESE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTORAT EN
BIOLOGIE
Option : BIOLOGIE MOLECULAIRE ET CELLULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE**

Thème

**Effets modulateurs de l'hérédité et des facteurs de risques
environnementaux sur le diabète de type 2 dans des
populations de l'extrême Ouest algérien.**

Thèse présentée par : Mme Dali youcef née Sahi Majda

jury.

Président	Pr. KHELIL Anouar, U. Tlemcen	
Promoteur	Pr Karam Nour Eddine	U. Oran
Examineurs :	Pr. SATTA Dalila, U. Constantine	
	Pr. El KEBIR Fatima-Zohra,	U. Oran
	Dr MESLI Farida, ep TALEB BENDIAB,	U. Oran
	Dr AOUAR, ep METRI Amaria,	U. Tlemcen
	Pr. CHAABANI SARI Daoudi,	U. Tlemcen

Dédicaces

À la mémoire de mes parents

À mes enfants Nouha et Hassan et à leur Père pour tout

À ma Sœur Nabila ainsi qu'à mes frères Ali et Yassine

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements :

A Monsieur le Professeur Anouar Khellil ,

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté d'être président de ce jury de thèse. Sensible à l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail, je vous prie de croire en mon éternel respect et ma sincère gratitude.

A Monsieur le Professeur Nouredine Karam

Je tiens à vous adresser mes plus vifs remerciements. Que ce travail soit le témoignage de ma sincère gratitude et de mon estime pour la confiance, les encouragements et les enseignements que vous avez manifestés à mon égard tout au long des années de préparation de cette thèse.

A Madame, le Professeur El Kebir Fatima-Zohra

Vos compétences scientifiques seront d'une valeur inestimable pour enrichir ce travail. Je suis honorée que vous ayez accepté d'en être l'examinatrice et je vous en remercie très chaleureusement.

A Madame le Docteur Aouar Metri Amaria

Je vous remercie très chaleureusement pour la gentillesse, la disponibilité et la patience que vous avez manifestées à mon égard tout au long des années de préparation de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Chabane Sari Daoudi

Vous me faites le grand plaisir d'accepter d'être examinateur de ce travail et de l'enrichir de vos éminentes compétences dans le domaine. Veuillez y trouver l'expression de mon estime et de mes sincères remerciements.

A Madame, le Professeur Dalila Satta

Vos compétences scientifiques seront d'une valeur inestimable pour enrichir ce travail. Je suis honorée que vous ayez accepté d'en être l'examinatrice et je vous en remercie très chaleureusement.

A Madame, le Docteur Mesli Farida

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et vous prie de croire en mon profond respect.

A Toute l'équipe du laboratoire de valorisation de l'action de l'homme pour la protection de l'environnement et application en santé publique (équipe environnement et santé), Faculté des Sciences, Université de Tlemcen, particulièrement à ma grande amie Yadi Baya, Je suis honorée que vous ayez accepté d'en faire une lecture et de l'avoir enrichit. Je vous en remercie très chaleureusement.

Particulièrement à mon amie de toujours Madame Dennouni Nouria. Je te remercie d'avoir accepté d'en faire une lecture et de l'avoir enrichit.

Particulièrement au Docteur Benmansour Djamel, vos compétences scientifiques m'ont été d'une aide inestimable pour enrichir ce travail.

Avec une pensée particulière à mon amie le Docteur Sebani Majda du laboratoire d'Épidémiologie Département de Santé Publique, Médecine Communautaire et d'Épidémiologie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech. Vos compétences scientifiques dans le domaine de l'épidémiologie et de la santé publique m'ont permis d'enrichir ce travail. Je suis honorée que vous ayez accepté d'en faire une lecture et de l'avoir enrichit de vos remarques judicieuse. Je vous en remercie très chaleureusement.

A ma cousine le Docteur Belkessam Amina de l'université de Djilali El Yabes de Sidi Belabbes pour ces remarques pertinentes.

A mon amie, Madame Hassain Fouzia en témoignage de ma reconnaissance.

Avec une pensée particulière à mes collègues et amis qui m'ont toujours soutenu et aidé.

RESUME :

L'étude, réalisée a permis d'établir le profil des sujets à haut risque de diabète de type 2 dans l'extrême ouest algérien. Les caractères étudiés liés significativement au diabète pour les 2 sexes sont; la consanguinité, le facteur hérédité, le gradient géographique, la tranche d'âge, le surpoids, l'obésité, le statut matrimonial et le type d'habitation. L'hypertension artérielle touche plus de la moitié des diabétiques de type 2 de notre cohorte. IL est retrouvé associé à la dépression dans 69%des cas. Plus de la moitié des diabétiques ont un haut niveau de risque cardiovasculaire absolu, correspondant à une probabilité supérieure à 20 % de présenter une complication ischémique dans un délai de 10 ans. Notre travail confirme l'augmentation du stress oxydant chez les diabétiques de type 2. Mais ne souligne aucune relation entre les groupes ABO Rhésus et diabète de type2.

Mots clés : Extrême ouest algérien, diabète type2, prévalence, hérédité, consanguinité, génétique, dépistage, modèle logistique, pathologies associées, HTA , dépression, ABO Rhésus.

الخلاصة:

لقد سهمت هذه الدراسة في أقصى الغرب الجزائري في تبيان الخصائص التي تميز الشريحة من المرضى لمصابين بداء السكر في تحليل المتغيرات المرتبطة إلى حد كبير في مرض السكري , زواج الأقارب، وعامل الوراثة، والتدرج الجغرافي، والعمر، ويعانون من زيادة الوزن والسمنة، والوضع العائلي ونوع السكن. ارتفاع ضغط الدم يصيب أكثر من نصف من السكري من النوع 2 في فوج لدينا. تم العثور على المرتبطة الاكتئاب في 69% من الحالات. أكثر من نصف مرضى السكر لديها درجة عالية من المخاطر القلب والأوعية الدموية المطلقة، المقابلة لاحتمال أكبر من 20% من مضاعفات نقص تروية الحالي في غضون 10 عملنا يؤكد زيادة التوتر في مرض السكري من النوع 2. لكن يبرز أي علاقة بين ABO/ Rh

الكلمات المفتاحية غرب الجزائر، مرض السكري2، وانتشار، والميراث، زواج الأقارب، الفحص الجيني، نموذج لوجستية، والأمراض المرتبطة بها، ارتفاع ضغط الدم، والاكتئاب، فصيلة الدم ABO /Rh

Summmary

Considered in this study the first measures of diabetes type2 in the far west of Algeria, their risk factors, and their consequences in terms of associated diseases. The study, carried out has made it possible to establish the profile of the high-risk subjects of diabetes type 2. The analyzed variables which have a significant relation to diabetes for both sexes are: consanguinity, the heredity factor, the geographical gradient, the age, overweight, obesity, marital status and housing type. High blood pressure affects more than half of type 2 diabetics in our cohort. In 69% of cases, it is associated with depression. More than half of diabetics have a high level of absolute cardiovascular risk, corresponding to a probability higher than 20% to present ischemic complications within 10 years. Our work confirms the increased oxidative stress in diabetes type 2 .But it doesn't highlight any relationship between the ABO Rh and diabetes type 2.

Keywords: Far western Algeria, type2 diabetes, prevalence , heredity , inbreeding, genetic screening, logistic model, associated diseases, hypertension, depression, ABO/ Rh.

INDEX DES FIGURES

<i>Figure 1 . Carte de découpage en zone de la wilaya de Tlemcen</i>	<i>14</i>
<i>Figure 2. Distribution de la prévalence à Tlemcen et dans 4 de ses régions.</i>	<i>28</i>
<i>Figure 3. Prévalence du diabète selon le sexe et la région de l'étude.</i>	<i>29</i>
<i>Figure 4. Répartition des catégories d'IMC en fonction de sexe ratio $IMC1 < 25$, $25 < IMC2 < 30$, $IMC3 > 30$, $IMC4 > 40$.</i>	<i>39</i>
<i>Figure 5. Répartition de l'intolérance au glucose en fonction de la tranche d'âge</i>	<i>40</i>

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1. Répartition de la population cible par région d'étude selon l'annuaire statistique 2008 de la wilaya de tlemcen.	15
Tableau 2. Population panel pour des diabétiques de type2 par tranches d'âges	16
Tableau 3. Répartition des diabétiques des témoins et de la population panel.....	17
Tableau 4. Données descriptives de la population témoin et de la population diabétique de type 2	18
Tableau 5. Répartition de l'échantillon dans Tlemcen et quatre de ses régions.	18
Tableau 6. Répartition des diabétiques par zones d'étude et en fonction de la tranche d'âge.	18
Tableau 7. Données cliniques de la population témoin et de la population diabétique de type 2.....	27
Tableau 8. Répartition de l'échantillon par régions.	27
Tableau 9. Répartition des diabétiques par régions et en fonction de la tranche d'âge.	28
Tableau 10. Prévalence par région.	28
Tableau 11. Répartition des prévalences en fonction du sexe et des régions.	29
Tableau 12. Prévalence du diabète de type2 par strates d'âges et par régions.	30
Tableau 13. Résultats de l'étude du modèle de régression logistique simple.....	31
Tableau 14. Répartition de la population d'étude selon les tranches d'âges et le sexe ratio.....	38
Tableau 15. La répartition des catégories d'IMC en fonction du sexe ratio.	39
Tableau 16. La répartition des catégories du tour de taille en fonction du sexe ratio.....	39
Tableau 17. Prévalence de l'intolérance au glucose en fonction de l'âge	40
Tableau 18. Paramètres anthropométrique des intolérants au glucose et des témoins.....	40
Tableau 19. La répartition des catégories d'IMC en fonction du sexe ratio chez les intolérants au glucose.	41
Tableau 20. Paramètres de l'équilibre glycémique et rénal chez les intolérants au glucose et chez les témoins.	41
Tableau 21. Paramètres de l'équilibre lipidique chez les intolérants au glucose et chez les témoins.	42
Tableau 22. Les moyennes de l'insulinosécrétion chez les participants.....	49
Tableau 23. Etude des facteurs sociodémographiques et anthropométriques chez les insulino-résistants et les insulino-déficients.....	49
Tableau 24. Exploration glycémique lipidiques et hormonale chez les insulino-résistants et les insulino-déficients.	50
Tableau 25. Répartition des diabétiques selon la mesure quantitative de la sensibilité à l'insuline (IR).	50
Tableau 26. Répartition des diabétiques selon la mesure quantitative de la sensibilité à l'insuline (IR) et facteurs de risques associés.....	51

<i>Tableau 27. Répartition des diabétiques selon le (IR), de la consanguinité de l'hérédité de l'hypertension artérielle et du tabagisme.....</i>	<i>51</i>
<i>Tableau 28. Sensibilité à l'insuline, et fonction sécrétoire en fonction de la mesure quantitative de la sensibilité à l'insuline (IR).</i>	<i>52</i>
<i>Tableau 29. Données cliniques de la population témoin et de la population diabétique de type 2.....</i>	<i>59</i>
<i>Tableau 30. Répartition des diabétiques selon le risque cardiovasculaire absolu (RCVA) à 10 ans, l'équilibre glycémique, les paramètres du statut ionique.....</i>	<i>59</i>
<i>Tableau 31. Date de découverte de l'HTA par rapport au diabète</i>	<i>66</i>
<i>Tableau 32. Comparaison des facteurs sociodémographiques et anthropométriques entre les patients diabétiques avec et sans HTA.....</i>	<i>67</i>
<i>Tableau 33. Mesure des facteurs biochimiques et ioniques</i>	<i>68</i>
<i>Tableau 34. Moyennes des paramètres biochimiques en fonction de type de traitement antihypertenseurs (diurétique ou non diurétique) de la population diabétique hypertendue.</i>	<i>69</i>
<i>Tableau 35. Moyennes des paramètres ioniques en fonction de type de traitement antihypertenseurs (thiazidique ou de l'anse) et le sexe de la population diabétique hypertendue.</i>	<i>70</i>
<i>Tableau 36. Les caractéristiques des patients et des témoins.</i>	<i>77</i>
<i>Tableau 37. Les résultats de l'exploration glycémique et de la fonction rénale</i>	<i>78</i>
<i>Tableau 38. Exploration lipidique.....</i>	<i>78</i>
<i>Tableau 39. Paramètres de l'exploration du statut du stress oxydative chez les patients et les témoins</i>	<i>78</i>
<i>Tableau 40. Paramètres de l'exploration du statut du stress oxydative chez les patients diabétiques selon le sexe.....</i>	<i>79</i>
<i>Tableau 41. Caractéristiques sociodémographiques et antécédents des participants.</i>	<i>86</i>
<i>Tableau 42. Facteurs associés au diabète chez les participants</i>	<i>87</i>
<i>Tableau 43. Distribution des groupes sanguins ABO/Rh chez les diabétiques et les non diabétiques.....</i>	<i>94</i>
<i>Tableau 44. Distribution des groupes ABO/Rh en fonction du sexe chez les diabétiques et les témoins.</i>	<i>95</i>
<i>Tableau 45. Distribution des groupes sanguins ABO/Rh chez les diabétiques en fonction du gradient géographique.</i>	<i>96</i>
<i>Tableau 46. Distribution des groupes sanguins ABO/Rh chez les Témoins en fonction du gradient géographique.</i>	<i>97</i>
<i>Tableau 47. résultats de l'étude du modèle de régression logistique.</i>	<i>105</i>
<i>Tableau 48. Tests pour les termes avec plusieurs degrés de liberté.....</i>	<i>106</i>
<i>Tableau 49. Test d'adéquation de l'ajustement.....</i>	<i>106</i>
<i>Tableau 50. Mesures d'association : (entre la variable de réponse et les prévisions de probabilité).....</i>	<i>106</i>
<i>Tableau 51. ANOVA à un facteur contrôlé: glycémie en fonction de l'hérédité</i>	<i>107</i>
<i>Tableau 52. ANOVA à un facteur contrôlé : LDL en fonction de l'Hérédité</i>	<i>107</i>

LISTE DES ABREVIATIONS

- ADA** : American Diabetes Association
- AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- ANAES** : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
- OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- ONS** : Office National de Statistiques
- OR** : Odds-Ratio
- PAD** : Pression Artérielle Diastolique
- PAS** : Pression Artérielle Systolique
- WHO** : World Health Organisation
- CRH** : Corticotropin releasing hormon
- ACTH** : Hormone corticotrope
- INSP** : l'institut national de santé publique

Table des matières

PARTIE I	1	
INTRODUCTION GENERALE		1
Introduction générale.....		2
PARTIE II	12	
MATERIEL ET METHODES		12
1 Populations et méthodes.....		13
1-1 Présentation de la zone d'étude.....		13
1-1.1 Données géographiques (Fg. 1).....		13
2 Données démographiques.....		15
3 Les sources de données.....		15
3-1 Numérateur.....		15
3-1.1 Le registre du diabète.....		15
3-1.2 Le dossier médical.....		15
3-1.3 Le questionnaire (en annexe).....		15
3-2 Dénominateur.....		16
4 Echantillonnage.....		16
4-1.1 Critères d'inclusion des diabétiques de type 2.....		16
4-1.1.1 Critères de diagnostic :		16
4-1.1.2 Critères de non inclusion		16
4-1.2 Critères d'évaluation des malades.....		17
4-1.3 Critères d'évaluation des Témoins.....		17
4-1.3.1 Critères de non inclusion		17
5 Echantillonnage et effectifs de l'étude.....		17
5-1 Période de l'échantillonnage.....		17
5-2 Description de la population échantillonnée.....		17
6 Paramètres étudiés.....		19
6-1 Données sociaux démographiques.....		19
6-2 Données métaboliques.....		19
6-3 Les prélèvements :.....		19
6-4 Données d'association du diabète de type2 et pathologies :.....		20
7 Justification de l'étude.....		20
8 Méthodes statistiques.....		21
PARTIE III	22	
RESULTATS ET DISCUSSION		22
Chapitre1 : Prévalence du diabète de type 2 à Tlemcen et dans quatre de ses régions		24
1 Introduction.....		24

2	Objectifs.....	25
3	Matériel et Méthodes.....	26
3-1	Zone d'étude.....	26
3-2	Sélection des cas.....	26
3-3	Sélection des cas témoins.....	26
3-4	Méthode de collecte des données :.....	27
4	Résultat.....	27
4-1	La prévalence du diabète dans Tlemcen et ses régions.....	28
4-2	La prévalence du diabète par sexe dans les régions.....	29
4-3	La prévalence du diabète par strates d'âges et par régions.....	30
4-4	Le diabète de type2, âge, gradient géographique modalité de dépistage	30
5	Discussion.....	31
6	Conclusion.....	33
Chapitre2 : Prévalence de l'intolérance au glucose		37
1	Introduction.....	37
2	Objectif.....	38
3	Matériel et méthodes.....	38
4	Méthodes statistiques.....	38
5	Résultats.....	38
5-1	Exploration anthropométrique.....	40
5-2	Exploration glycémique.....	41
5-3	Exploration lipidique.....	41
6	Discussion.....	42
7	Conclusion.....	44
Chapitre3 : Mesure de l'insulinorésistance et de l'insulinodéficience associée au diabète de type2.		47
1	Introduction.....	47
2	Objectifs.....	48
2-1	Matériel et méthodes.....	48
2-2	Méthodes statistiques.....	48
3	Résultats.....	49
3-1	Le bilan du déficit insulinosécrétoire.....	49
4	Discussion.....	52
5	Conclusion.....	54
Chapitre4 : Risque cardiovasculaire et équilibre ionique chez des diabétiques de type2 de la région de Tlemcen.		57
1	Introduction.....	57
2	Objectifs du travail.....	58

2-1	Matériel et méthodes	58
2-1.1	Echantillon.....	58
2-1.2	Méthodes	58
2-1.3	Etude statistique	58
3	Résultats	59
4	Discussion.....	60
5	Conclusion	61
Chapitre 5 :	Profil épidémiologique des diabétiques hypertendus	64
1	Introduction	64
2	Objectifs.	65
3	Matériel et Méthodes.....	65
3-1	Echantillon	65
3-2	Méthodes	65
4	Méthodes Statistiques.....	66
5	Résultats	66
5-1	Chronologie de l'HTA par rapport au diabète.	66
5-2	Facteurs de risque de l'HTA chez les patients diabétiques.....	66
5-2.1	Comparaison des facteurs sociodémographiques et anthropométriques entre les patients diabétiques avec et sans HTA.....	67
5-2.2	Comparaison des facteurs biochimiques et ioniques	67
6	Traitement anti hypertenseur prescrit.....	68
6-1	Facteurs de risque lié au type de traitement antihypertenseur chez des patients hypertendus.....	68
6-1.1	Les paramètres biochimiques de la population hypertendue sous un traitement antihypertenseur.....	69
6-1.2	Les paramètres ioniques de la population diabétique hypertendue sous un traitement hypotenseur :.....	69
7	Discussion.....	70
8	Conclusion.....	72
Chapitre 6 :	Paramètres du stress oxydant dans le diabète de type2	75
1	Introduction	75
2	Objectifs	76
3	Matériel et méthodes	76
4	Méthodes statistiques.....	77
5	Résultats	77
5-1	Caractéristiques des témoins et des malades.....	77
5-2	Exploration glycémique	77
5-3	Exploration du stress oxydatif.....	78

6	Discussion.....	79
7	Conclusion.....	80
Chapitre 7 :	Prévalence du diabète de type 2 et facteurs associés au cours de la dépression	84
1	Introduction	84
2	Participants et méthodes	85
3	Résultats.....	86
3-1	Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des participants	86
3-2	Prévalence du diabète chez les patients inclus et facteurs associés	86
4	Discussion.....	87
5	Conclusion.....	89
Chapitre 8 :	Recherche de corrélation entre groupes sanguins ABO Rhésus et diabète de types2 dans les populations de l'ouest Algérien.	92
1	Introduction	92
2	Objectifs.....	93
3	Matériel et Méthodes	93
3-1	Sélection des cas témoins.....	93
3-2	Analyses statistiques	93
4	Résultats.....	94
5	Discussion.....	97
6	Conclusion.....	99
Chapitre 9 :	Hérédité consanguinité, et facteurs de risques liés au diabète de type 2 à Tlemcen et dans quatre de ses régions : modèle prédictif.	102
1	Introduction	102
2	Objectifs du travail	103
3	Zone d'étude	103
4	Echantillonnage et Collecte des données.....	103
4-1	Sélection des cas témoins.....	104
5	Analyses statistiques.....	104
6	Résultats.....	104
6-1	Capacités prévisionnelles du modèle logistique.....	106
7	Discussion.....	107
8	Conclusion.....	109
	DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION	112
	Publications issue de la thèse	116
	ANNEXE	117

PARTIE I

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

Il y a seulement 30 ans, il n'existait aucun consensus sur la définition du diabète et chaque école avait ses propres critères de diagnostic, largement discordants [Valleron *et al.*, 1975]. Les critères de diagnostic du diabète, élaborés de 1980 à 1985 par des comités internationaux [WHO, 1980 ; 1985] ont permis l'essor de l'épidémiologie du diabète de type 2 sur une base standardisée.

Depuis le comité international d'experts constitué dès 1995 à l'initiative de l'American Diabetes Association (ADA) a présenté une nouvelle classification et de nouveaux critères diagnostiques du diabète sucré [The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1997]. Ces nouveaux critères et cette classification sont adoptés par les autorités sanitaires de chaque pays [Alberti, 1998].

Dans la nouvelle classification, le changement principal est l'abaissement du seuil de diagnostic pour la glycémie à jeun de 1,40 g/L à 1,26 g/L alors que le seuil de 2,00 g/L après charge en glucose est maintenu.

En effet, le niveau 2,00 g/L après charge en glucose est admis et validé car, d'une part, il sépare clairement la bimodalité de la distribution des glycémies post hyperglycémie provoquée par voie orale et d'autre part, au-delà de 2,00 g/L, la prévalence des complications microvasculaires augmente considérablement. La glycémie à jeun 1,40 g/L utilisée dans les anciens critères n'était pas validée par des données épidémiologiques, elle n'était pas équivalente à la glycémie de 2,00 g/L post hyperglycémie provoquée en ce qui concerne le diagnostic du diabète et la prévalence des complications microvasculaires.

Le diabète est une affection métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique résultant d'une déficience de sécrétion d'insuline et ou d'anomalies de l'action de l'insuline sur ses tissus cibles (insulinorésistance). Les cellules β pancréatiques représentent chez les mammifères, l'unique type cellulaire capable de synthétiser et de sécréter l'insuline. Il est clairement reconnu que la masse des cellules β est soumise à des variations chez l'adulte, avec des implications évidentes pour le diabète de type 2.

L'équilibre dynamique qui régit la masse des cellules β résulte de 3 processus : la réplication de cellules différenciées préexistantes, la différenciation en cellules β de cellules précurseurs, la mort cellulaire programmée ou apoptose [Weyer *et al.*, 1999]. Ces processus sont nécessaires chez l'adulte au maintien de la masse des cellules β et leur équilibre conditionne les propriétés de plasticité du pancréas. La rupture de cet équilibre induit une perte de la masse des cellules β et conduit à l'altération de la production et de la sécrétion d'insuline. L'équipement en cellules β du pancréas endocrine adulte peut s'adapter aux modifications de la demande insulinique pour garantir un contrôle optimal de l'homéostasie glucidique. Dans la grande majorité des cas, la demande accrue en insuline est liée à une diminution de l'efficacité de l'action de l'insuline sur ses tissus cibles.

Le sujet obèse est un bon exemple. Les individus obèses, qui ne développent pas de diabète, présentent une augmentation de la masse des cellules β qui compense les demandes de l'organisme en insuline et l'insulinorésistance périphérique induite par l'obésité. Ces individus parviennent à maintenir une homéostasie glucidique face à un degré d'insulinorésistance. Néanmoins, cette élévation compensatrice de la masse des cellules β s'altère chez certains individus obèses qui développent un diabète de type 2 [Bonner-Weir, 2001]. Ainsi, face à une insulinorésistance, le pancréas endocrine peut

compenser en augmentant la masse de cellules β et la sécrétion d'insuline. Sur un terrain génétique particulier qui prédispose à l'apparition du diabète, ces mécanismes compensatoires deviennent inopérants, la cellule β ne peut répondre à la demande accrue, aboutissant à une aggravation de l'hyperglycémie. Cette hypothèse n'est pas unanimement acceptée, mais elle a le mérite d'expliquer pourquoi certains individus parviennent à maintenir une homéostasie glucidique face à un degré d'insulinorésistance qui, chez d'autres individus, entraîne un diabète [Kahn, 1995].

De nombreuses études mettent en évidence une activité apoptotique anormalement élevée, une réduction nette de la masse des cellules β et donc une réduction de la production et de la sécrétion d'insuline chez les diabétiques de type 2 [Federici *et al.*, 2001]. Ces données non équivoques plaident en faveur d'une diminution de la masse des cellules β fonctionnelles et d'un défaut de plasticité du pancréas endocrine chez les diabétiques de type 2.

Plusieurs hormones interviennent dans la régulation du métabolisme glucidique. La seule hormone hypoglycémisante est l'insuline, qui stimule la synthèse de glycogène et de lipides, ainsi que le transport de glucose à l'intérieur des cellules. Par ailleurs, elle inhibe la gluconéogenèse et la glycogénolyse hépatique. Les autres hormones, au nombre de 4, sont hyperglycémisantes [Lam *et al.*, 2003]. Il s'agit du glucagon, des catécholamines, de l'hormone de croissance, et des glucocorticoïdes [Vella *et al.*, 2003]. Le glucagon augmente la production de glucose par le foie par le biais d'une stimulation de la gluconéogenèse et de la glycogénolyse, et en diminuant la production de glycogène. Les catécholamines agissent en stimulant la libération de glycogène hépatique. L'hormone de croissance et l'IGF-1 (insuline-like growth factor) stimulent la production hépatique de glucose et réduisent son utilisation périphérique [Frystyk *et al.*, 2003].

Les systèmes de transports du glucose sont GLUT 1 et GLUT 3. GLUT 1 est surtout exprimé sur les hématies dont les besoins en glucose sont très importants. GLUT 1 est aussi exprimé sur les cellules endothéliales permettant le passage de glucose à travers la barrière hémato-encéphalique en direction des neurones. La capture du glucose par les neurones étant assurée par GLUT 3. L'entrée de glucose est donc insuline-indépendante [Stephen et Pilch, 1995].

Ceci explique qu'une carence en glucose aura des conséquences sur le muscle mais pas sur le cerveau. Le cerveau n'est donc pas menacé par un état diabétique du moins tant qu'il y a une hyperglycémie. En effet le cerveau est très sensible à l'hypoglycémie: GLUT 1 et 3 sont des transporteurs de K_m bas mais la perméabilité au glucose de la barrière hémato-méningée reste médiocre. Donc toute diminution de la glycémie se traduit par une diminution de la quantité de glucose transitant vers le cerveau [Kahn, 1992].

La synthèse et l'expression membranaire de GLUT 1 sont stimulées par tous les médiateurs favorisant la prolifération cellulaire : en effet la prolifération cellulaire augmente les besoins énergétiques et entraîne une augmentation de l'expression de GLUT 1 qui a pour conséquence l'augmentation de l'entrée de glucose. L'hypoglycémie chronique stimule aussi l'expression de GLUT1. Par contre l'hyperglycémie chronique notamment du diabète de type I diminue l'expression de GLUT1.

GLUT 2 est un transporteur de glucose de faible affinité jouant un rôle majeur dans l'homéostasie normale du glucose. Il est exprimé à la surface des cellules β ce qui permet à ces cellules de détecter le niveau de glycémie ambiante et d'y adapter la réponse cellulaire sous forme de production d'insuline : on parle de SENSING de la glycémie. La faible

affinité de ces transporteurs permet d'éviter un excès de sensibilité du système à la glycémie [Bonner-Weir, 2000].

Le glucose, en concentrations physiologiques, est un puissant stimulus de la sécrétion d'insuline, il favorise la croissance des cellules β , et est un agent protecteur vis à vis de l'apoptose en permettant la survie des cellules β par inhibition de leur programme "suicide". Néanmoins, depuis quelques années, le concept de la « glucotoxicité » s'est développé. En effet, il est maintenant établi que l'hyperglycémie chronique représente un des éléments déterminants de la réduction de la masse par apoptose des cellules β fonctionnelles. Quant à l'effet toxique des lipides, il est connu pour faire varier la sensibilité à l'insuline.

La glucotoxicité des dérivés de la glycation avancée (Advanced Glycation Endproducts, AGE) est générée par l'hyperglycémie chronique. Glucides et protéines sont liés et transformés par la réaction de Maillard [Trivin, 1998]. Certains métabolites du glucose lui-même auraient d'autres effets délétères sur les cellules bêta [Trivin, 1998]. Les acides gras en surcharge entrent dans le métabolisme non oxydatif, et certains de leurs métabolites cytotoxiques induisent une lipoapoptose, dont celle vraisemblablement des cellules bêta ; des dyslipidémies sont observées [Paolisso *et al.*, 1995].

Il a été démontré que dans les cellules β , la glucotoxicité engendre des modifications de l'expression génique. On note que l'AMPc, au même titre que le Ca^{2+} , module l'activité de nombreuses protéines de signalisation, régule l'expression génique et intervient également dans le trafic vésiculaire et la sécrétion d'insuline. De manière intéressante, l'expression de l'adénylate cyclase8 (ADCY8) est fortement diminuée en condition de glucotoxicité. Ceci suggère qu'un défaut de synthèse d'AMPc pourrait être à l'origine du remaniement des voies de signalisation impliquées dans la régulation de la sécrétion d'insuline [Paolisso *et al.*, 1995].

De manière importante, les études *in vitro* et *in vivo* [Maedler *et al.*, 2001] ont permis d'obtenir la preuve formelle que la lipotoxicité exerçait uniquement ces effets délétères lorsqu'elle s'accompagnait d'une exposition à de fortes concentrations en glucose. La découverte la plus marquante de ces dernières années concernant la glucolipotoxicité est sans doute qu'elle exerce ses effets (altérations de la sécrétion d'insuline, diminution de l'expression du gène d'insuline et induction de l'apoptose par des mécanismes distincts [Paumen *et al.*, 1997].

De nombreuses études montrent aussi une augmentation des marqueurs de stress oxydatif dans le diabète de type 2 [Nourooz-Zadeh *et al.*, 1995 ; Leinonen *et al.*, 1997], ainsi qu'une diminution des mécanismes de défense vis-à-vis des radicaux libres [Opara *et al.*, 1999 ; Rehman *et al.*, 1999], associée à une diminution du taux d'acide urique et d'acide ascorbique circulant [Maxwell *et al.*, 1997 ; Sundaram *et al.*, 1996]. On observe également une diminution de la superoxyde dismutase et de la catalase chez des patients ne présentant qu'une intolérance au glucose chez qui une diminution de l'acide ascorbique et du glutathion réduit est également déjà présente. Paolisso *et al.*, [1994] ont observé qu'il existait une corrélation positive entre les radicaux libres plasmatiques et l'insulinémie à jeun, et une corrélation négative avec l'utilisation du glucose, en particulier son utilisation non oxydative, dont la diminution est un élément essentiel de la physiopathologie du diabète de type 2. Il est possible que cette anomalie du statut oxydatif dans le diabète de type 2 soit secondaire à l'hyperglycémie ou tout simplement en cas de simple intolérance au glucose [Maxwell, 1997].

On retrouve également une abondante littérature montrant le rôle des oligoéléments dans l'apparition du diabète. Compte tenu de leur rôle d'antioxydant biologique, il est permis de penser que les déficits en zinc, en sélénium, en magnésium, en manganèse, en calcium et en acide ascorbique peuvent être facteurs de risque de nombreuses pathologies comme les cancers, les maladies cardiovasculaires et les diabètes de type 2 [Lenzen *et al.*, 1996 ; Anderson, 1997 ; Guerrero-Romero et Rodríguez-Morán, 2000].

On note aussi que l'exposition intra-utérine à l'hyperglycémie modérée pendant la gestation est associée à un déficit de l'insulinosécrétion, l'hyperglycémie sévère entraîne une diminution de l'action de l'insuline. Ces anomalies métaboliques sont transmises d'une génération à l'autre, ce qui suggère une mémorisation dans le génome et un mécanisme épigénétique. Les mécanismes épigénétiques contrôlent la conformation de la chromatine sur l'ensemble du génome et de ce fait régulent l'expression des gènes. Ils pourraient expliquer qu'à des phases ontogéniques critiques, des facteurs d'environnement intra-utérin modifient de façon durable l'expression de différents gènes. Dans ce contexte il est intéressant de noter que la plupart des gènes contrôlant la croissance en début de vie sont soumis à empreinte, ce qui signifie qu'ils sont le siège de modifications épigénétiques qui inhibent l'expression du gène provenant de l'un des deux parents aboutissant à une expression monoallélique. On ne peut également exclure que l'expression gènes impliqués dans l'insulinosécrétion ou le développement du pancréas soit concerné par des phénomènes épigénétiques. Cette exposition *in utero* au diabète pourrait « programmer » un déficit de l'insulinosécrétion à l'âge adulte plus qu'une diminution de l'action de l'insuline chez les descendants adultes [Schranza et Savona-Ventura, 2002].

On ne peut pas à ce jour parler de gène majeur de susceptibilité au diabète. C'est une maladie dont l'origine serait une interaction de prédispositions avec un environnement « diabétogène ». Le nombre de gènes candidats s'accroît [Porter et Barrett, 2005; Ashcroft S. J. et Ashcroft F. M., 1992; Nauck *et al.*, 1986. ; Mayeux *et al.*, 2005].

Cependant les progrès de la génomique ne sont pas suffisant à eux seul pour permettre d'identifier les facteurs de risque.

Pour lever le défi il faudra qu'on puisse déterminer le rôle de chaque déterminant génétique, et ses interactions avec d'autres gènes et l'environnement dans des populations différentes afin de pouvoir en apprécier le risque relatif.

Ce qui nous permettra de faciliter un dépistage précoce des sujets prédisposés à ces maladies, dans un objectif de médecine préventive, et pour mieux cibler les thérapeutiques efficaces chez différentes populations.

Ces nouveaux traitements seront dirigés vers des cibles spécifiques identifiées par les études génétiques et fonctionneront à l'individuel. Qu'il s'agisse de la conception et du dosage des médicaments, de la modélisation et ou de la localisation du trouble.

Il existe une importante variabilité clinique et biologique des individus et de leur forme de diabète.

L'objectif est de permettre le choix du meilleur traitement en termes de réponse/toxicité et de bénéfices/risques. La personnalisation d'un traitement demande plusieurs étapes en amont, comme la modélisation de chaque pathologie par des bio-mathématiciens analysant les données individuelles de nombreux patients pour situer

ensuite chaque malade dans des sous-groupes pronostiques. On pense qu'on peut prévenir le diabète avant de penser à le soigner.

Il faudra avant tout répondre à la question suivante : Les gènes impliqués dans le diabète de type 2 sont-ils de mauvais gènes ?

Pour répondre à cette question, il faudra lire les gènes à travers l'histoire et la géographie des populations humaines. Quand les études ont démontré l'accroissement de l'obésité et du diabète chez des peuples ayant souffert de famine, il a été suggéré la sélection d'un « génotype de l'épargne », conférant une meilleure protection et des meilleures chances de survie (Amérindiens Pimas originaires de Sibérie, Maoris, Aborigènes d'Australie et des peuples de la péninsule et du golf arabe) [Bener *et al.*, 2005].

L'observation de ces groupes ethniques, devenus presque tous obèses en quelques générations, suggère que les modifications de leurs conditions de vie ont concouru sur une durée trop brève à de tels déséquilibres [Musaiger et AL-Mannai, 2004].

Les différentes formes de diabète impliquent probablement des anomalies de dizaines de gènes, dont les effets s'ajoutent à des facteurs environnementaux ; mais il existe aussi des formes dues uniquement à la mutation d'un seul gène ou d'un petit nombre de gènes. C'est le cas des diabètes MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) [Velho et Froguel, 1998], dont on connaît six formes de type 2 survenant chez l'enfant, l'adolescent ou l'adulte jeune.

Le génome du diabète de type 2 a été élucidé, pour la première fois au monde, grâce à l'utilisation de nouvelles technologies basées sur des puces à ADN capables d'étudier 400.000 mutations de l'ADN à la fois [Frayling *et al.*, 2003].

Les études de liaison génétique par criblage du génome (genome scan des anglo-saxons) font appels aux différents polymorphismes présents sur la séquence d'ADN génomique [Froguel, 2002]. Elles ont pour but l'identification de régions chromosomiques ou loci d'intérêts pouvant contenir chacun un, voire plusieurs, gènes de susceptibilité de la maladie [Froguel, 2002].

La confirmation de la liaison génétique dans plusieurs régions chromosomiques a été obtenue [Corominola *et al.*, 2001]. Elle repose d'une part sur l'identification et la caractérisation fonctionnelle de polymorphismes génétiques associés au développement du diabète à partir de l'étude de plusieurs régions chromosomiques mises en évidence par l'exploration du génome [Xiaoweima *et al.*, 2002] et d'autre part sur la sélection et l'exploration de gènes candidats biologiques ou positionnels [Vaxillaire 2004]. Ces gènes de prédisposition au diabète sont étudiés dans leurs deux modes potentiels de transmission, monogéniques [Corominola *et al.*, 2001] et polygénique [Love-Gregory, 2004].

Le diabète a tendance à être une pathologie familiale au sens large de la famille que nous connaissons dans nos populations arabo-musulmanes qui pratique l'endogamie. Mais cette répartition ne suit pas, dans la plupart des cas, les lois de Mendel. La répartition peut répondre à un mode héréditaire monogénique dans une faible proportion de famille.

Cependant, elles sont dans la grande majorité des cas multifactorielles, liées à l'interaction entre une composante génétique polygénique et des facteurs de milieu. Le processus multifactoriel de l'apparition des diabètes est loin d'être totalement élucidé. Cependant ce risque dépend de deux catégories de facteurs richement documenté pour le

facteur hérédité [Bittel, 2001] et moins bien documenté pour le lien de parenté entre les conjoints [Tuomi, 2005], et l'existence dans la famille d'affections héréditaires récessives autosomiques ou multifactorielles.

La plupart des données concernant l'impact de la consanguinité sur le diabète menée à partir de populations diverses sont contradictoires.

La population autochtone saoudite semble avoir une prédisposition génétique à développer le diabète de type 2, qui est encore amplifiée par une hausse des taux d'obésité, et un taux élevé de consanguinité [Bener *et al.*, 2005].

C'est pour cela qu'on se propose d'évaluer la situation de la consanguinité et de l'hérédité et ses conséquences sur la prévalence du diabète et apporter ainsi des données non encore enregistrées sur ce sujet en Algérie. Nous travaillons sur des populations dont nous pensons qu'il ne faut pas occulter la dimension évidente du poids de l'endogamie.

L'effet le plus marquant de la consanguinité, qui peut être révélée chez l'adulte, est une plus grande prévalence de l'hypertension et de l'hypercholestérolémie. Ce résultat est à lier avec un plus faible « pouvoir homéostatique des individus consanguins » [Campbell *et al.*, 2007 ; Arab, 1997].

Le diabète touche dans des proportions semblables les populations des pays du Sud méditerranéen et du Moyen-Orient (7 %) et de l'Amérique du nord (7,9%). En comparaison, la prévalence moyenne est de 2,4% en Afrique, 3,1% dans le Pacifique occidental et 5,6% en Asie du sud-est et en Amérique centrale et du sud [British Heart Foundation, 2003].

Les données épidémiologiques internationales montrent donc des disparités importantes entre les différents pays et ethnies étudiés concernant la prévalence du diabète de type 2 [Health Canada, Medical Services Branch, 1997].

Cela reste évidemment à étayer, mais cela nous ramène aussi à l'Algérie. Si les quelques éléments de l'étiologie rapportés plus haut valent également pour ce pays et ses voisins du Maghreb, ils ne peuvent expliquer pourquoi une frange de plus en plus importante d'individus sont atteints, alors qu'ils n'ont pas encore eu à connaître les effets d'une urbanisation ou d'un déséquilibre alimentaire prolongé [Malek, 2008].

Le facteur stress qu'ont connu ces populations ses trois dernières décennies pourrait –il être une explication ?

Le stress déclenche une cascade de réponses pouvant entre autres résulter en une hyperglycémie. Le tumor necrosis factor alpha (TNF- α), les interleukines 1 et 6 (IL-1, IL-6) stimulent l'axe hypothalamo-hypophysaire avec sécrétion de CRH (corticotropin releasing hormon). La CRH et les neurones du locus coeruleus de l'hypothalamus et du tronc cérébral régulent à leur tour la réponse au stress. En plus de l'ACTH (hormone corticotrope) et de la sécrétion de cortisol, des cytokines peuvent stimuler la sécrétion de cortisol directement au niveau des surrénales. La réaction sympatho-surrénalienne déclenche une sécrétion massive de catécholamines, d'adrénaline surtout, qui fait elle aussi augmenter le glucose plasmatique. Les conséquences en sont entre autres une gluconéogenèse hépatique augmentée avec production de lactate, une diminution de l'utilisation périphérique du glucose et une augmentation de la résistance à l'insuline, le tout amenant à l'hyperglycémie [Grinspoon et Biller, 1994].

L'objectif principal de cette modeste recherche n'est pas d'assurer la veille épidémiologique. Mais plutôt de fournir des données de surveillance. Les variables intégrées dans les modèles sont à l'issue d'un raisonnement -biologique clinique, épidémiologique et génétique incluant les particularités culturelles, historique et géographique ainsi que les facteurs qui font l'originalité de nos populations de l'ouest Algérien.

A mesure que la compréhension du diabète dans nos populations avance, de nouvelles pistes pourront être explorées. Même si, guérir le diabète demeure encore un objectif lointain. Les voies les plus prometteuses à long terme consistent à corriger ce dernier en faisant la distinction entre état d'insulinorésistance et d'insulinopénie.

Dans ce cas, isoler et cultiver *ex vivo* des cellules que l'on obligerait à se différencier en cellules productrices d'insuline, lesquelles seraient ensuite greffées aux patients (thérapie cellulaire), ou stimuler les capacités de régénération des cellules malades et augmenter la masse de cellules fonctionnelles (thérapie régénératrice) [Meier *et al.*, 2006], n'est pas utopique. En outre, l'essor récent de la phytothérapie offre une opportunité pour trouver des remèdes tirés de la biodiversité végétale de notre terroir.

Référence Bibliographique

- **Alberti KGMM, Zimmet PJ for the WHO Consultation Group.** Definition and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1 : diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO Consultation. *Diabet Med*, 1998, p: 15, 539-53.
- **Anderson R.A.** Nutritional factor influencing the glucose/insulin system: chromium, *J. Am. Coll. Nutr.*, 1997, p: 16,404-10.
- **Arab M.** The economics of diabetes care in the Middle East. In Alberti K, Zimmet P, Defronzo R, editors. *International Textbook of Diabetes Mellitus. Second Edition.* Chichester: John Wiley and Sons Ltd, 1997.
- **Ashcroft S. J. et Ashcroft F. M.** "The sulfonylurea receptor, *Biochim. Biophys. Acta.*, 1992, p: 1175, 45-59.
- **Bener A, Zirie M, Al-Rikabi R:** Genetics, obesity and environmental risk factors associated with type 2 diabetes. *Croat Med J* 2005; 46: 302–307.
- **Bener A., Zirie M., Al-Rikabi R.** Genetics, obesity and environmental risk factors associated with type 2 diabetes, *Croat. Med. J.* 2005, p: 46, 302–307.
- **Bittle A.H.** Consanguinity and its relevance to clinical genetics. *Clin Genet*; 60: 89-98.
- **Bonner-Weir S.** Beta-cell turnover: its assessment and implications. *Diabetes*, 2001, 50 (Suppl 1): S20-S24.
- **Bonner-Weir S.** Life and death of the pancreatic beta cells, *Trends Endocrinol. Metab.*, 2000, p: 11, 375-378.
- **British Heart Foundation.** Estimated prevalence of diabetes and numbers of people with diabetes, 2003 and 2025, selected countries, the World.
- **Campbell, H., A. D. Carothers, I. Rudan.** Wright effects of genome-wide heterozygosity on a range of biomedically relevant human quantitative traits, *Human Molecular Genetics*, 2007, 16(2) p: 233–241.
- **Corominola A., Conner L., Beavers L., Gadski R., Johnson D., Caro J., Rafaeloff-Phail R.** Identification of novel genes differentially expressed in omental fat of obese subjects and obese type 2 diabetic patients *Diabetes*, 2001, p: 50, 2822-283.
- **Federici M, Hribal M, Perego L, Ranalli M, Caradonna Z, Perego C, Usellini L, Nano R, Bonini P, Bertuzzi F, Marlier LN, Davalli AM, Carandente O, Pontiroli AE, Melino G, Marchetti P,**

- Lauro R, Sesti G, Folli F.** High glucose causes apoptosis in cultured human pancreatic islets of Langerhans: a potential role for regulation of specific Bcl family genes toward an apoptotic cell death program, *Diabetes*, 2001, p: 50, 1290-1301.
- **Frayling T. M., Lindgren C. M., Chevre J. C., Menzel S., Wishart M., Benmezroua Y., Brown A., Evans J. C., Subba P. V. Rao, Dina C., Lecoeur C., Kanninen T., Almgren P., Bulman M. P., Wang Y., Mills J., Mahtani M. M., Prisco F., Costa A., Cognet I., Hansen T., Pedersen O., Ellard S., Tuomi T., Groop L. C., Froguel P., Hattersley P. T.** Vaxillaire Meta-analysis of genome wide scans in families with Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY): evidence for further genetic heterogeneity, *Diabetes*, 2003, p: 52, 872-881.
 - **Froguel M.** Vaxillaire Genetic factors in the pathogenesis of type 2 diabetes. In: *Textbook of diabetes 3 rd Edition* by JC Pickup and G Williams (eds), October 2002, Blackwell Publishing, Oxford.
 - **Frystyk J., Nyholm B., Skjaerbaek C.** The circulating IGF system and its relationship with 24-h glucose regulation and insulin sensitivity in healthy subjects, *Clin. Endocrinol.*, 2003, p: 58, 777-84.
 - **Grinspoon S.K., Biller B.M.** Clinical review 62: Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, p: 79, 923-31.
 - **Guerrero-Romero F. et Rodríguez-Morán M.** Hypomagnesemia is linked to low serum HDL-cholesterol irrespective of serum glucose values, *J. Diabetes Complications*, 2000, p: 14, 272–276.
 - **Health Canada, Medical Services Branch.** Diabetes among First Nations people: information from the 1991 Aboriginal Peoples Survey carried out by Statistics Canada. Ottawa, 1997.
 - **Kahn B.B.** Facilitative glucose transporters: regulatory mechanisms and dysregulation in diabetes, *J. Clin. Invest.*, 1992, p: 89, 1367-71.
 - **Kahn C.R.** Diabetes. Causes of insulin resistance, *Nature*, 1995, p: 373, 84-385.
 - **Lam T.K., Carpentier A., Lewis G.F., Van de Werve G., Fantus I.G., Giacca A.** Mechanisms of the free fatty acid-induced increase in hepatic glucose production, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2003, p: 284, E863-E873.
 - **Leinonen J., Lehtimäki T., Toyokuni S.** New biomarker evidence of oxidative DNA damage in patients with non- insulin-dependent diabetes mellitus, *FEBS Lett.*, 1997, p: 417, 150-152.
 - **Lenzen S., Drinkgern J., Tiedge M.** Low antioxidant enzyme gene expression in pancreatic islets compared with various other mouse tissues, *Free Radic. Biol. Med.*, 1996, p: 20, 463-466.
 - **Love-Gregory L.D., Wasson J., Ma J., Jin C.H., Glaser B., Suarez B.K., Permutt M.A.** A common polymorphism in the upstream promoter region of the hepatocyte nuclear factor-4 alpha gene on chromosome 20q is associated with type 2 diabetes and appears to contribute to the evidence for linkage in an ashkenazi jewish population, *Diabetes*, 2004, 53(4), 1134-40.
 - **Maedler, K, Spinass, GA, Dyntar, D, Moritz, W, Kaiser, N, Donath, MY.** Distinct effects of saturated and monounsaturated fatty acids on b-cell turnover and function, *Diabetes*, 2001, p: 50, 69–76.
 - **Malek R.** Épidémiologie du diabète en Algérie : revue des données, analyse et perspectives. *Médecine des maladies Métaboliques*, 2008, 2(3), p : 298-302.
 - **Maxwell S.R., Thomason H., Sandler D.** Poor glycaemic control is associated with reduced serum free radical scavenging (antioxidant) activity in non-insulin-dependent diabetes mellitus, *Ann. Clin. Biochem.*, 1997, p: 34, 638-644.
 - **Maxwell SRJ, Thomason H, Sandler D, LeGuen C, Baxter MA, Thorpe GHG, Jones AF, Barnett AH.** Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus, *Eur. J. Clin. Invest.*, 1997, p: 27, 484-490.
 - **Mayeux R.** Mapping the new frontier: complex genetic disorders. *J Clin Invest.* 2005;115(6): 1404–1407.
 - **Meier J.J., Hong-Mcatee I., Galassio R., Velduis J.D., Moran A., Hering B.J., Butler P.C.** The Potential for Stem Cell Therapy in Diabetes, *Pediatric Research* 2006, p: 59, 65-73.

- **Musaiger A.O. et AL-Mannai M.A.** Social and lifes style factors associated with diabetes in adult Bahraini population, *J. biosoc. Sci.*, 2004, p : 34, 277-81.
- **Nauck M., Stockmann F.** Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes, *Diabetologia*, 1986, p: 29, 46-52.
- **Nourooz-Zadeh J., Tajaddini-Sarmadi J., Mc Carthy S.** Elevated levels of authentic plasma hydroperoxides in NIDDM, *Diabetes*, 1995, p: 44, 1054-1058.
- **Opara E.C., Abd El Rahman E., Soliman S.** Depletion of total antioxidant capacity in type 2 diabetes, *Metabolism*, 1999, p: 48, 1414-417.
- **Paolisso G, Tataranni PA, Foley JE, Bogardus C, Howard BV, Ravussin E.** "A high concentration of fasting plasma non-esterified fatty acids is a risk factor for the development of NIDDM." *Diabetologia*, 1995, p: 38, 1213-7.
- **Paolisso G., D'amore A., Volpe C.** Evidence for a relationship between oxidative stress and insulin action in non-insulin-dependent (type II) diabetic patients, *Metabolism*, 1994, p: 43, 1426-1429.
- **Paumen M.B., Ishida Y., Muramatsu M.** Inhibition of carnitine palmitoyltransferase I augments sphingolipid synthesis and palmitate-induced apoptosis, *J. Biol. Chem.*, 1997, p: 272, 3324–3329.
- **Porter J. R. et Barrett T. G.** "Monogenic syndromes of abnormal glucose homeostasis: clinical review and relevance to the understanding of the pathology of insulin resistance and beta cell failure, *J. Med. Genet.*, 2005, p: 42, 893-902.
- **Rehman A, Nourooz-zadeh J, Moller W, Tritschler H, Pereira P, Halliwell B.** Increased oxidative damage to all DNA bases in patients with type II diabetes mellitus, *FEBS. Lett.*, 1999, p: 448, 120-122.
- **Schranza A.G. et Savona-Ventura C.** Long-term significance of gestational carbohydrate intolerance: a longitudinal study. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*, 2002, p: 110(5), 219-222;
- **Stephen J.M. et Pilch P.F.** The metabolic regulation and vesicular transport of GLUT 4, the major insulin responsive glucose transporter, *Endocr. Rev.*, 1995, p: 16, 529-33.
- **Sundaram R.K., Bhaskar A., Vijayalingam S.** Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus with and without complications, *Clin. Sci. (Colch)*, 1996, p: 90, 255-260.
- **The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.** Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus, *Diabetes Care*, 1997, p: 20, 1183-97.
- **Trivin F.** Rôle des produits de Maillard dans les complications chroniques du diabète sucré. *Annales pharmaceutiques françaises*, Vol. 56,N° 5, 1998, p : 193-196.
- **Tuomi T.** Type 1 and type 2 diabetes: what do they have in common?, *Diabetes*, 2001, p: 54, 40-45.
- **Valleron A.J., Eschwege E., Papoz L., Rosselin G.E.** Agreement and discrepancy in the evaluation of normal and diabetic oral glucose tolerance test, *Diabetes*, 1975, p: 24, 585-93.
- **Vaxillaire M., Cheyssac C., Dina C., Vasseur-Delannoy V., Leprêtre F., Siddiq A., Frogue P.** EIF4 a 2 on chromosome 3q27 is a positional candidate gene for Type 2 diabetes. 40 th annual meeting of the EASD, Munich, Germany, September 2004, *Diabetologia*, 2004, p: 47, A81.
- **Velho G. et Froguel P.** Genetic, metabolic and clinical characteristics of maturity onset diabetes of the young, *European Journal of Endocrinology*, Vol. 138, Issue 3, 1998, p: 233-239.
- **Vella A., Service F.J., O'Brien P.C.** Glucose counterregulatory hormones in the 72-hour fast , *Endocr. Pract.*, 2003, p: 9, 115-8.
- **Weyer C., Bogardus C., Mott D.M., Pratley R.E.** The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus, *J. Clin. Invest.*, 1999, p: 104,787-794.
- **WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus.** Second Report, Technical Report Series 646, World Health Organization Geneva, 1980.

- o **WHO Study Group. Diabetes mellitus.** Technical Report Series 727, World Health Organization Geneva, 1985.
- o **Xiaoweima M.A., Warram J., TrischittaV, Doria A.** Variants at the resistin locus and risk of type 2 diabetes in Caucasians. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2002, p: 87, 4407-4410.

PARTIE II

MATERIEL ET METHODES

1 Populations et méthodes

1-1 Présentation de la zone d'étude

1-1.1 Données géographiques (Fg. 1)

La région d'étude se situe dans la Wilaya de Tlemcen. Elle est limitée géographiquement par la mer méditerranée au nord, à l'ouest par le royaume du Maroc, au nord-est par la plaine de la Mtella (Wilaya de Ain Temouchent) et à l'est par les Monts de Daya (Wilaya de Sidi Belabes) et enfin au sud par les hautes plaines de la wilaya de Naâma.

La wilaya de Tlemcen (Nord ouest Algérien) se caractérise par quatre (04) grands ensembles naturels bien distincts qui peuvent être identifiés comme suit : un ensemble littoral, la plaine sublittorale, des ensembles montagneux (Monts de Tlemcen et Monts des Traras) et un ensemble des hautes plaines steppiques.

Les villes sur lesquelles nous avons mené nos enquêtes sont réparties selon ces ensembles qui présentent des caractères spécifiques concernant le climat, le réseau hydrique et l'occupation du sol.

Les enquêtes ont été menées sur les populations de cinq agglomérations de la wilaya de Tlemcen réparties comme suit :

- la ville de Tlemcen (Monts de Tlemcen),
- la ville de Maghnia (plaine sublittorale),
- la ville de Ghazaouet (zone littorale)
- et les deux communes de Sid el Djilali et de Sebdou (hautes plaines steppiques).

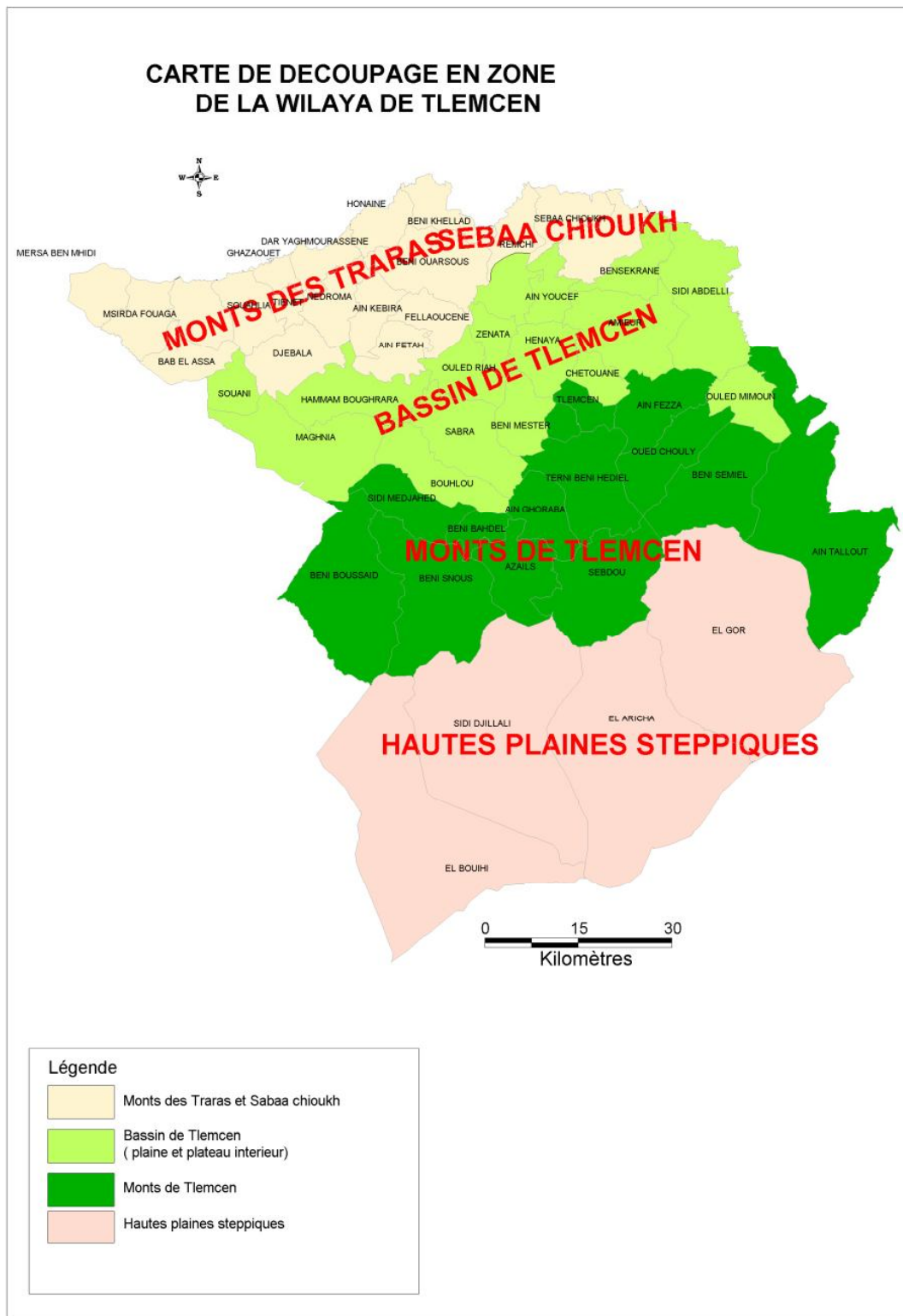


Figure 1 . Carte de découpage en zone de la wilaya de Tlemcen

2 Données démographiques

Le recensement de la population de la zone d'étude a été estimé à 342018 habitants au 31 décembre 2008 et ce sur la base des données de l'annuaire statistique du service de statistique de la wilaya de Tlemcen (Tableau1)

Tableau 1. Répartition de la population cible par région d'étude selon l'annuaire statistique 2008 de la wilaya de Tlemcen.

Zones d'études	Population masculine	Population féminine	Population totale
Ville de Tlemcen	75125	73936	149061
Ville de Maghnia	55479	54602	110081
Ville de Sebdou	19913	19598	39511
Ville de Ghazaouet	18862	18564	37426
Ville de Sid El Djillali	2993	2946	5939
total	172372	169646	342018

3 Les sources de données

3-1 Numérateur

Trois procédés de collecte des données ont été utiles pour constituer notre population d'étude.

3-1.1 Le registre du diabète

Un registre du diabète est ouvert, y sont inscrit tous les diabétiques dès leur première visite. Les renseignements optimum y figurent.

- o Nom et Prénom
- o date de naissance
- o le poids et la taille
- o Médecin traitant et référence du dossier médical

3-1.2 Le dossier médical

Le dossier médical a servi de support à toutes les informations concernant l'histoire de la maladie. Les circonstances de diagnostic, l'état biologique et clinique. Ainsi que les paramètres anthropométriques, d'autres renseignements sur les antécédents personnels et familiaux. Les liens de parenté des parents, et la notion d'hérédité familiale.

3-1.3 Le questionnaire (en annexe)

Les renseignements sont présentés de telle manière à rendre leur utilisation possible par l'outil informatique. Les caractéristiques essentielles de la population diabétique seront présentées.

Le souci de standardisation des questions et réponses a été pris de manière à pouvoir rendre les données comparables dans les différentes populations étudiées.

La recherche expérimentale ainsi que le suivi des diabétiques se sont déroulés à la clinique de Sidi Chaker de Tlemcen, à l'hôpital universitaire de Tlemcen, à l'hôpital de Maghnia, de Ghazaouet, de Sebdou et au centre de soin de Sid El Djilali ainsi qu'à l'hôpital universitaire de la deuxième région militaire d'Oran (ne sont sélectionnés que les individus originaire de l'extrême ouest algérien).

3-2 Dénominateur

Nous parlerons plutôt de population cible pour l'étude épidémiologique, il s'agit de la population totale ; celle des plus de 40 ans constituant la cible pour le diabète de type 2. Elle constitue le dénominateur indispensable pour le calcul de morbidité diabétique dans la région d'étude (Prévalence). Nous parlerons de population de Panel pour la population de référence pour les différentes mesures effectuées (Tableau 2).

Au 31 décembre 2008 cette population était estimée selon l'annuaire statistique 2008 de la wilaya de Tlemcen.

Tableau 2. Population panel pour des diabétiques de type 2 par tranches d'âges

Groupes d'âges	Tlemcen	Maghnia	Ghazaouet	Sebdou	Siddjilali	Total
40 à -44 ans	8320	6145	2089	2205	332	19091
45 à 49 ans	6857	5064	1722	1818	273	15734
50 à 54 ans	4593	3392	1153	1217	183	10538
55 à 59 ans	4045	2987	1016	1072	161	9281
60 à 64 ans	3523	2601	884	934	140	8082
65 à 69 ans	2827	2087	710	749	113	6486
70 ans et plus	4929	3629	1237	1307	197	14591

4 Echantillonnage

Il s'agit d'une étude ouverte prospective, observationnelle. On explore le phénomène du diabète de type 2 en ce qui a trait aux taux de prévalence d'une part et d'autre part on évalue les niveaux des divers facteurs de risques associés.

4-1.1 Critères d'inclusion des diabétiques de type 2

4-1.1.1 Critères de diagnostic :

Les critères de l'American Diabetes Association (ADA 1997). Recommandations en matière de diagnostic, dépistage et classification du diabète, approuvées par le NIH et par l'OMS ont été retenus, à savoir, l'existence d'un diabète insulino-dépendant clairement établi avec :

- o glycémie supérieure ou égale à 1.26g/l
- o Avoir débuté sa maladie à l'âge mur de 40 ans ou plus

4-1.1.2 Critères de non inclusion

- o Incapacité de donner un consentement éclairé
- o Etre atteint d'un diabète gestationnel

4-1.2 Critères d'évaluation des malades

Pour les diabétiques se présentant spontanément à la consultation, ce sont en général des diabétiques connus des services. Ils consultent pour des malaises fréquents, contrôle et approvisionnement en médicament en carnet de surveillance ou pour des lettres d'orientations vers les autres spécialités (cardiologie, ophtalmologie, néphrologie et neurologie).

4-1.3 Critères d'évaluation des Témoins

Se présentant spontanément à la consultation pour divers motifs : malaises, ou suspicions d'une maladie infectieuse ou virale. Sont retenus les individus de 40 ans et plus pour la cohorte des diabétiques de type 2. Les plus de 40 ans consultent aussi dans le cadre d'un bilan systématique avec facteurs de risque, tabagisme chez les hommes et prise de contraceptifs chez les femmes. Pour les deux sexes surpoids, hypertension, ou toutes autres pathologies nécessitant un bilan biologique (bilan : glucidique, lipidique et ionique).

Les sujets témoins, sont considérés comme tel si leur glycémie à jeun est inférieure à 1.26g/l. et s'ils n'avaient jamais reçu d'hypoglycémifiants.

4-1.3.1 Critères de non inclusion

- o Incapacité de donner un consentement éclairé
- o Avoir une maladie métabolique provoquant une hyperglycémie et ou être sous corticoïdes

5 Echantillonnage et effectifs de l'étude

Les patients inclus dans l'étude le sont de façon consécutive, après obtention de leur consentement éclairé, au sein des services de santé.

5-1 Période de l'échantillonnage

L'enquête se déroule dans les différents centres hospitaliers des régions ainsi considérés sous forme d'entretien dans une salle réservée à cet effet. - l'enquête entière a duré de Mars 2005 à juillet 2011.

5-2 Description de la population échantillonnée

Le tableau 3 résume la répartition des diabétiques, des témoins, et celle de la population panel, servant au calcul des différentes prévalences en tenant compte du sexe ratio et de la tranche d'âge.

Tableau 3. Répartition des diabétiques des témoins et de la population panel

Populations	Hommes	Femmes	total
Diabétique type 2	988	1436	2424
Population témoins De 40 et plus	931	1360	2290
Population cible (annuaire de statistique régional) De 40ans et plus	56635	41391	98026

Quant au tableau 4 il donne une description de la population échantillonnée (diabétiques et témoins). Ce dernier rapporte les particularités anthropométriques et les données concernant les antécédents familiaux liés au diabète et à l'hypertension.

Tableau 4. Données descriptives de la population témoin et de la population diabétique de type 2

Données cliniques	Témoins : n = 2290	Diabétiques : n = 4266
Age ($X \pm \sigma$; ans)	59.03±11.42	56.69. ±14.79
Ancienneté dans le diabète (m±ET ; ans)	-----	18.42±10.56
Homme (%)	33%	37%
Femme (%)	66%	63%
IMC (m±ET ; kg/m ²)	29.37±7.63	32.64±4.85
Tour de Taille	99±7.38	106.59±9.18
HTA (%)	21%	58%
Antécédents familiaux HTA	30%	35%
Antécédents familiaux diabète	10%	59%
Consanguinité	41.25%	48%

De la même manière nous précisons dans le tableau 5 les effectifs des échantillons par régions.

Tableau 5. Répartition de l'échantillon dans Tlemcen et quatre de ses régions.

Régions	Effectif	Pourcentage%
Tlemcen	2176	51 %
Maghnia	1330	31.17%
Ghazaouet	287	6.72%
Sidi Djilali	83	1.94%
Sebdou.	390	9.14%
Total	4266	100%

Quant au tableau 6 il résume répartition des diabétiques par régions et en fonction de la tranche d'âge.

Tableau 6. Répartition des diabétiques par zones d'étude et en fonction de la tranche d'âge.

Groupes d'âges/régions	Tlemcen N=2176 n (%)	Maghnia N=1330 n (%)	Ghazaouet N=287 n (%)	Sebdou N=390 n (%)	Sidi Djilali N=83 n (%)	Total N=4266 n (%)
40 à 44 ans	(6.66)	(7.44)	(4.18)	(6.66)	(7.22)	(6.75)
45 à 49 ans	(13.32)	(13.45)	(13.93)	(13.07)	(22.89)	(13.75)
50 à 54 ans	(30.79)	(22.78)	(20.20)	(18.46)	(15.66)	(26.16)
55 à 59 ans	(13.88)	(20.07)	(23.69)	(16.92)	(13.25)	(16.71)
60 à 64 ans	(18.47)	(20.15)	(18.46)	(19.48)	(16.86)	(19.05)
65 à 69 ans	(11.21)	(10.52)	(12.54)	(19.48)	(10.84)	(11.83)
70 ans et plus	(5.69)	(5.56)	(6.96)	(5.89)	(13.25)	(5.90)

6 Paramètres étudiés

6-1 Données sociaux démographiques

Statut matrimonial

Niveaux d'études

Consanguinité

Données anthropométriques et médicales

Maladie causale(DT2) : date de diagnostic, poids, taille, IMC, antécédent familiaux liés au diabète et ou à l'hypertension artérielle, traitement en cours

6-2 Données métaboliques

- o Exploration glycémique (glycémie, hémoglobine glyquée)
- o Exploration lipidique (triglycérides, cholestérol-total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol)
- o Exploration hormonale (insuline et peptide C)
- o Exploration rénale (urée, créatinine et acide urique)
- o Exploration du statut antioxydant (MDA, GPX, SOD et acide urique)

6-3 Les prélèvements :

Le sang veineux est prélevé après un jeun d'au moins 8 heures. Nous avons recueilli 5 ml de sang sur tube héparine pour le bilan biochimique. L'urée, la glycémie, le cholestérol total et les triglycérides sont dosés en utilisant les procédures enzymatiques standards (recommandations SFBC ou IFCC) sur l'automate Beckman CX7® (Beckman-Coulter®, NY, États-Unis).

L'hémoglobine glyquée (HbA1C) à été déterminée par une technique immunoturbidimétrique (Roche Diagnostics, Mannheim, Allemagne). La détermination du Calcium, potassium, sodium, Mg sérique, érythrocytaire a été effectuée par une technique colorimétrique (Randox Antrim, Royaume-Uni). L'insuline plasmatique a été déterminée par une méthode immunologique par polarisation de fluorescence (AXSYM, Abbott, Wiesbaden, Allemagne).

L'acide urique a été déterminé par la technique enzymatique directe à l'uricase-peroxydase (Randox Antrim, UK).

La détermination des enzymes superoxyde dismutase (SOD) et glutathion peroxydase (GPx) s'est faite sur le sang total à l'aide de kits d'analyses commercialisés par Randox (Antrim, Grande-Bretagne). L'activité érythrocytaire de la superoxyde dismutas (SOD) a été déterminée par une méthode enzymatique colorimétrique à la xanthine oxydase. Et celle de la glutathion peroxydase par une méthode colorimétrique.

Le malondialdéhyde (MDA) a été déterminé par fluorimétrie, par spectrophotomètre à fluorescence f-2500 digilab-Hitachi.

Le prélèvement pour le dosage de l'insuline et peptide C se fait sur tube sec. Le dosage est obtenu par électrochimiluminescence ECLIA Roche sur Modular E170.

6-4 Données d'association du diabète de type2 et pathologies :

Dans le diabète de type 2, un certain nombre de pathologies sont fréquemment associées, comme l'hypertension artérielle, les problèmes cardiovasculaires le syndrome métabolique, certains types de cancer et les pathologies bipolaires dont la dépression.

Ces pathologies sont souvent en arrière-plan quant on diagnostique le diabète. Elles ne sont généralement pas prises en charge avec le diabète de type 2 et posent problème dans leur identification et dans la compétition qui peut exister lors de la prise en charge du diabète.

Dans ce cas, les pathologies les plus fréquemment associées doivent prendre une dimension particulière. Nous nous proposons de vérifier l'impact de ces pathologies sur le diabète de type2.

Nous avons également utilisé les données d'association du diabète de type2 et groupes sanguin Rhésus.

7 Justification de l'étude

Ce travail de thèse vise à mieux appréhender l'importance épidémiologique du DT2 dans l'extrêmes ouest Algérien.

A travers cette étude épidémiologique, nous nous proposons :

- d'estimer la prévalence du diabète de type 2 à Tlemcen et dans quatre de ses régions
- de décrire les caractéristiques des diabétiques selon l'âge, le sexe et la répartition géographique.
- Estimer la prévalence de l'intolérance au glucose chez la population âgée entre 23 à 70 ans originaire de la région de l'ouest algérien et les facteurs de risques associés.
- d'estimer la prévalence l'insulinorésistance et de la sensibilité de l'insuline associée au diabète de type2. De décrire les anomalies métaboliques, liées à l'insulinorésistance dans la population enquêtée, d'une part et de mesurer la sensibilité à l'insuline d'autre part.
- d'évaluer le RCVA chez des diabétiques de type 2, d'une part, et d'établir des éventuelles associations avec le statut ionique d'autre part.
- décrire la fréquence de l'hypertension artérielle (HTA) et ses facteurs de risques associés au cours du diabète de type2.
- vérifier les niveaux de concentrations plasmatiques du malondialdéhyde (MDA), de la glutathion peroxydase, de l'acide urique et de la super oxyde dismutase comme reflet du stress oxydant. Et d'évaluer son implication comme biomarqueur associé au diabète de type2.
- déterminer la prévalence du diabète de type2 chez une population de patients présentant une dépression d'une part et décrire les facteurs prédisposant au diabète de type2 chez ces patients d'autre part.
- vérifier s'il existe une relation particulière entre groupes sanguins ABO, Rhésus et le diabète de type2, dans des populations de l'ouest Algérien.
- Etablir un modèle prédictif du diabète de type2 à Tlemcen et dans quatre de ses régions

8 Méthodes statistiques

Toutes les analyses ont été réalisées grâce au MINITAB/version 15.

Les résultats sont présentés en valeur absolues et en pourcentage pour les variables qualitatives et par moyennes +/- écart types pour les variables quantitatives. Les comparaisons entre les variables qualitatives ont été réalisées à l'aide du chi-deux et les comparaisons entre les variables quantitatives ont été réalisées à l'aide du test de Student. Le seuil de significativité étant fixé à $P = 0.05$.

Nous avons effectué des analyses statistiques pour mesurer la variabilité des facteurs biologiques. Une analyse de la variance à un ou plusieurs facteurs (ANOVA) pour comparer entre plusieurs moyennes. Des études de régressions linéaires, simples et multiples [Saporta 2006] afin de déterminer la disparité géographique du diabète. Et une étude logistique [Nakache 2003] à l'aide des facteurs mesurés (La variable de réponse est ici notée Y, qui dénombre les sujets diabétiques de type2 (D) et les témoins (T). (D) étant la valeur de référence afin d'établir un modèle prédictif dans nos populations.

Pour le calcul du RCVA à dix ans nous avons utilisés, le logiciel de l'UKPDS risk engine [Wallace *et al.*, 2004].

L'autoévaluation, de la symptomatologie dépressif pratiquée par des professionnels de la santé mentale est réalisée en utilisant l'échelle MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) [Lecrubier *et al.*, 1997]. (Questionnaire en annexe)

La saisie et analyse des données concernant l'étude de la prévalence du diabète de type 2 et facteurs associés au cours de la dépression a été faite à l'aide du logiciel SPSS version 10fr. l'analyse était de type descriptive et bivariée. Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et les pourcentages, et les variables quantitatives par une mesure de tendance centrale et une mesure de dispersion (la moyenne quand les distributions étaient normales et la médiane quand les distributions ne suivaient pas une loi normale).

Pour l'étude de la corrélation entre groupes sanguins ABO Rhésus et diabète de types2. L'estimation des fréquences alléliques a été réalisée selon la méthode du maximum de vraisemblance puis vérifiée selon l'équilibre d'Hardy-Weinberg en comparant les fréquences absolues observées déterminées par les comptages directs des phénotypes, avec les fréquences théoriques.

Référence Bibliographique

- o **Nakache J.P., Josiane C.** 2003. *Statistique explicative appliquée*. Editions Technip Paris:278
- o **Saporta G.** 2006. *Probabilités analyse des données et statistique*. Editions Technip Paris :622.
- o **Wallace TM, Levy JC, Matthews DR.** Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004;27: 1487-95.
- o **Lecrubier Y, Sheehan D, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Sheehan K, Janavs J, Dunbar G.** The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.), a short diagnostic interview : Reliability and validity according to the CIDI. *European Psychiatry*, 1997 ; **12** : 232-241.

PARTIE III

RESULTATS ET DISCUSSION

CHAPITRE 1

PREVALENCE DU DIABETE DE TYPE 2 A TLEMCEM ET DANS QUATRE DE SES REGIONS

Chapitre 1 : Prévalence du diabète de type 2 à Tlemcen et dans quatre de ses régions

1 Introduction

L'OMS tire la sonnette d'alarme par rapport à l'évolution de cette maladie qui touche notamment 220 millions de personnes dans le monde. " Ce chiffre est appelé à se multiplier par deux en 2025 " [Wild *et al.*, 2004].

En Europe, la prévalence du diabète est évaluée à environ 8,4%, avec une augmentation projetée à 9,1% en 2025 [British Heart Foundation, 2003]. La Fédération Internationale du Diabète estime cette prévalence à 4 % au Royaume-Uni, 8,4% en France, 8,7% en Italie, 7,5% en Espagne et 11,8% en Allemagne. Une augmentation de ces prévalences, continue dans le temps, est prévisible [British Heart Foundation, 2003].

Le diabète touche dans des proportions semblables les populations des pays du Sud méditerranéen et du Moyen-Orient (7 %) et de l'Amérique du nord (7,9%). En comparaison, la prévalence moyenne est de 2,4% en Afrique, 3,1% dans le Pacifique occidental et 5,6% en Asie du sud-est et en Amérique centrale et du sud [British Heart Foundation, 2003].

Les données épidémiologiques internationales montrent des disparités importantes entre les différents pays et ethnies étudiés concernant la prévalence du diabète de type 2 [Health Canada, Medical Services Branch, 1997].

De nombreuses études ont été réalisées afin de déterminer les facteurs de risques liés à cette maladie dans différents pays. Dans les pays arabes et particulièrement au Moyen-Orient (population Qatari et Saoudienne), l'expression de la maladie est favorisée par la prédisposition héréditaire, la consanguinité et par l'obésité [The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993].

Pour la population adulte du Canada et des USA, le facteur essentiel est une conséquence d'une pyramide des âges avancée (la proportion de la population de plus de 50 ans devrait augmenter de 32% en 2010 à 36% en 2030) [UK Prospective Diabetes Study Group, 1995].

En Inde, l'augmentation de la prévalence du diabète est une conséquence de l'augmentation de l'espérance de vie (la proportion de la population de plus de 50 ans devrait augmenter de 16 à 23% entre 2010 et 2030) et de l'urbanisation des populations (la proportion devant augmenter de 33 à 46%) [Knip et Akerblom, 1999].

Si on considère en effet une population comme celle du Soudan où se côtoient des populations typiquement d'origine africaine et d'autres métissées d'origines arabes, on constate que, quel que soit le milieu de résidence – ville ou campagne – le second groupe apparaît plus à risque de diabète que le premier ; signe – peut-être – que les individus d'origine arabe sont plus enclins à développer la maladie [Nbanya, 2010].

Cela reste évidemment à étayer, mais cela nous ramène aussi à l'Algérie. Si les quelques éléments de l'étiologie rapportés plus haut valent également pour ce pays et ses voisins du Maghreb, ils ne peuvent expliquer pourquoi une frange de plus en plus importante de très jeunes individus sont atteints, alors qu'ils n'ont pas encore eu à connaître les effets d'une urbanisation ou d'un déséquilibre alimentaire prolongé [Malek, 2008].

L'Algérie est en pleine transition épidémiologique, avec une recrudescence importante des maladies chroniques non transmissibles dont le diabète sucré, qui pose en effet, un problème de santé publique majeur avec des retombées socio-économiques importantes.

Le nombre des diabétiques en Algérie est passé d'un million de personnes en 1993, à plus de 2 500 000 personnes en 2007, soit 10% de la population en 2010. Avec une prévalence de 7,3% en 2007 et atteindra d'ici à 2025 ; 8,9% [Institut National de Santé publique, 2009].

Une enquête par interview, réalisée en 1990 par l'institut national de santé publique (INSP), et ayant porté sur un échantillon représentatif de la population algérienne, montre que le diabète occupe la 4^{ème} place dans les maladies non transmissibles [Institut National de Santé publique, 1990].

Une autre enquête par sondage sur ménage, réalisée à Alger en 1992 et portant sur 1 302 ménages soit 9384 habitants, retrouve un taux de prévalence globale de 2,1 % [Bezzaoucha, 1992].

Une étude, menée dans une commune d'Alger, intéressant 985 sujets âgés de plus de 25 ans en utilisant comme moyen de dépistage l'interrogatoire et une glycémie à jeun $> 1,30$ g/l, a révélé un taux de prévalence de 8,7 %, soit un total de 86 cas de diabète dont 68,6 % connus [Kemali *et al.*, 1995] .

Une enquête réalisée en 2007 dans la région de Tlemcen montre que la prévalence globale du diabète est de 15,3 % en milieu urbain et de 12,9 % en milieu rural [Zaoui *et al.*, 2007].

Afin de faciliter la prise en charge des diabétiques et d'envisager une prévention primaire et secondaire, il est indispensable de disposer de données épidémiologiques fiables sur le diabète sucré.

À ce jour, les rares données sur le diabète en Algérie ne permettent pas d'en mesurer l'ampleur, ni les conséquences.

Le présent travail veut rendre compte de la démarche méthodologique ainsi que des premières estimations de la prévalence du diabète à Tlemcen et dans quatre de ses régions.

2 Objectifs

A travers cette étude épidémiologique, nous nous proposons :

- d'estimer la prévalence du diabète de type 2 à Tlemcen et dans quatre de ses régions
- de décrire les caractéristiques des diabétiques selon l'âge, le sexe et la répartition géographique.

3 Matériel et Méthodes

Il s'agissait d'une étude transversale visant à estimer la prévalence du diabète de type 2 dans la ville de Tlemcen et dans quatre de ces régions. Cinq (5) enquêtes ont été menées sur les populations de la wilaya. Une dans la ville de Tlemcen, une deuxième dans la ville de Maghnia, ainsi qu'une troisième dans la ville de Ghazaouet, les deux dernières, ont eu lieu dans les deux régions respectives de Sidi Djilali et de Seb dou. Cette étude réalisée entre 2009 et 2010 et qui a servi de base de calcul de ces premières mesures.

Cette étude a porté sur un échantillon représentatif de 4266 diabétiques et 2290 témoins répartis comme entre cinq régions : Tlemcen, la ville de Maghnia, la ville de Ghazaouet, la région de Sidi Djilali et la région de Seb dou.

3-1 Zone d'étude

La Wilaya de Tlemcen est limitée géographiquement au nord par la mer Méditerranée, à l'ouest par le royaume du Maroc, au nord-est et à l'est par les wilayas de Ain-Temouchent et de Sidi Bel-Abbés, et au sud par la wilaya de Naâma. Cinq (5) enquêtes ont été menées sur les populations de la wilaya de Tlemcen. Une dans le milieu urbain de Tlemcen, la ville de Maghnia, la ville de Ghazaouet et les deux régions de Sidi Djilali et de Seb dou. Cette région s'étend sur une superficie de 9017 km². La zone ciblée compte une population estimée, au 31 décembre 2008, à 342018 habitants. Cette population se trouve localisée à Tlemcen ville, à Maghnia, à Ghazaouet, à Seb dou et à Sidi Djilali. Elle est caractérisée par une population très jeune. 63% ont moins de 30 ans soit (214654 personnes), 43% moins de 20 ans, 16% entre 40 et 60 ans et seulement 7.53 % ont 60 ans et plus.

3-2 Sélection des cas

Les recrutements des patients se sont fait selon les critères de l'American Diabetes Association (ADA 1997). Recommandations en matière de diagnostic, dépistage et classification du diabète, approuvées par le NIH et par l'OMS ont été retenues, à savoir, existence d'un diabète insulino-dépendant clairement établi avec :

- glycémie supérieure ou égale à 1.26g/l
- Avoir débuté sa maladie à l'âge mur de 40 ans ou plus

3-3 Sélection des cas témoins

Ont été choisis les individus de plus de 40 ans se présentant à la consultation pour bilan systématique de routine. La consultation correspond à une visite chez des patients présentant des infections, des douleurs ou simplement pour état de fatigue

L'enquête s'est déroulée au niveau des structures de santé des localités concernées après un travail de sensibilisation et d'information sur le diabète. Les sujets de l'échantillon sont invités à se présenter à jeun le lendemain dans ces structures.

Un prélèvement sanguin est effectué par les professionnelles de la santé après consentement des malades. Pour déterminer le taux de la glycémie. On a recueilli aussi des données généalogiques portant sur les parents de chaque sujet diabétique et témoin (degré de consanguinité des parents) ainsi que les antécédents familiaux liés, au diabète et à

l'HTA. L'indice de masse corporelle a été estimé par le poids (kg) divisé par le carré de la taille (m).

Le dossier médical a servi de support à toutes les informations concernant l'histoire de la maladie. Les circonstances de diagnostic, l'état biologique et clinique (présence ou absence de HTA pour les cas et les témoins).

3-4 Méthode de collecte des données :

Dépistage en pratique quotidienne, basé sur la seule glycémie à jeun ($\geq 1,26$ g/l) méthode qui est à la portée des praticiens par sa facilité de réalisation et son coût réduit.

4 Résultat

Le tableau 7, donne une description de la population échantillonnée (diabétiques et témoins). Ce dernier rapporte les particularités anthropométriques et les données concernant les antécédents familiaux liés au diabète et à l'hypertension.

Tableau 7. Données cliniques de la population témoin et de la population diabétique de type 2

Données cliniques	Témoins : n = 2290	Diabétiques : n = 4266
Age ($X \pm \sigma$; ans)	59.03 \pm 11.42	56.69. \pm 14.79
Ancienneté dans le diabète (m \pm ET ; ans)	-----	18.42 \pm 10.56
Homme (%)	33%	37%
Femme (%)	66%	63%
IMC (m \pm ET ; kg/m ²)	29.37 \pm 7.63	32.64 \pm 4.85
Tour de Taille	99 \pm 7.38	106.59 \pm 9.18
HTA (%)	21%	58%
Antécédents familiaux HTA	30%	35%
Antécédents familiaux diabète	10%	59%
Consanguinité	41.25%	48%

m \pm ET : moyenne \pm écart type

Le tableau 8 rend compte de l'effectif des personnes souffrant de diabète de type2 à Tlemcen et dans quatre de ses régions.

Tableau 8. Répartition de l'échantillon par régions.

Régions	Effectif	Pourcentage%
Tlemcen	2176	51 %
Maghnia	1330	31.17%
Ghazaouet	287	6.72%
Sidi Djilali	83	1.94%
Sebdou.	390	9.14%
Total	4266	100%

Quant au tableau 9. Il rapporte les données de la répartition des diabétiques par régions et en fonction de la tranche d'âge.

Tableau 9. Répartition des diabétiques par régions et en fonction de la tranche d'âge.

Groupes d'âges/régions	Tlemcen N=2176 n (%)	Maghnia N=1330 n (%)	Ghazaouet N=287 n (%)	Sebdou N=390 n (%)	Sidi djilali N=83 n (%)	Total N=4266 n (%)
40 à 44 ans	(6.66)	(7.44)	(4.18)	(6.66)	(7.22)	(6.75)
45 à 49 ans	(13.32)	(13.45)	(13.93)	(13.07)	(22.89)	(13.75)
50 à 54 ans	(30.79)	(22.78)	(20.20)	(18.46)	(15.66)	(26.16)
55 à 59 ans	(13.88)	(20.07)	(23.69)	(16.92)	(13.25)	(16.71)
60 à 64 ans	(18.47)	(20.15)	(18.46)	(19.48)	(16.86)	(19.05)
65 à 69 ans	(11.21)	(10.52)	(12.54)	(19.48)	(10.84)	(11.83)
70 ans et plus	(5.69)	(5.56)	(6.96)	(5.89)	(13.25)	(5.90)

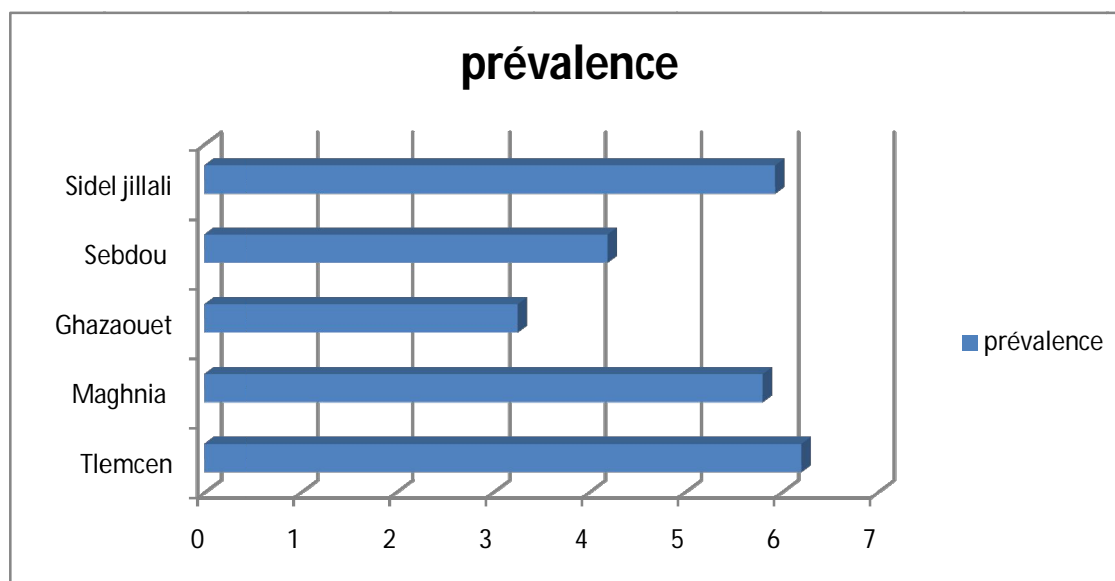
4-1 La prévalence du diabète dans Tlemcen et ses régions

La prévalence globale du diabète quelque soit la région est de 5.09 (IC95% [5.88 ; 6.6]). La prévalence par région est mentionnée dans le tableau suivant et mise en évidence dans la figure 2:

Tableau 10. Prévalence par région.

Région	Prévalence %	IC95%
Tlemcen	6,24	[5.88 ; 6.6]
Maghnia	5,8	[5.77;5.93]
Ghazaouet	5,93	[5.3;6.56]
Sidi Djilali	4,19	[3.71;4.67]
Sebdou.	3,25	[2.78;3.72]

*IC : Intervalle de confiance à 95%

**Figure 2. Distribution de la prévalence à Tlemcen et dans 4 de ses régions.**

4-2 La prévalence du diabète par sexe dans les régions

Le diabète était statistiquement plus élevé chez les femmes 14.11% (IC95% [13.9;14.247]) que les hommes 7.92% (IC95% [7.7;8.14] (P<0.000)}. La figure 2 résume les prévalences par sexes et par régions.

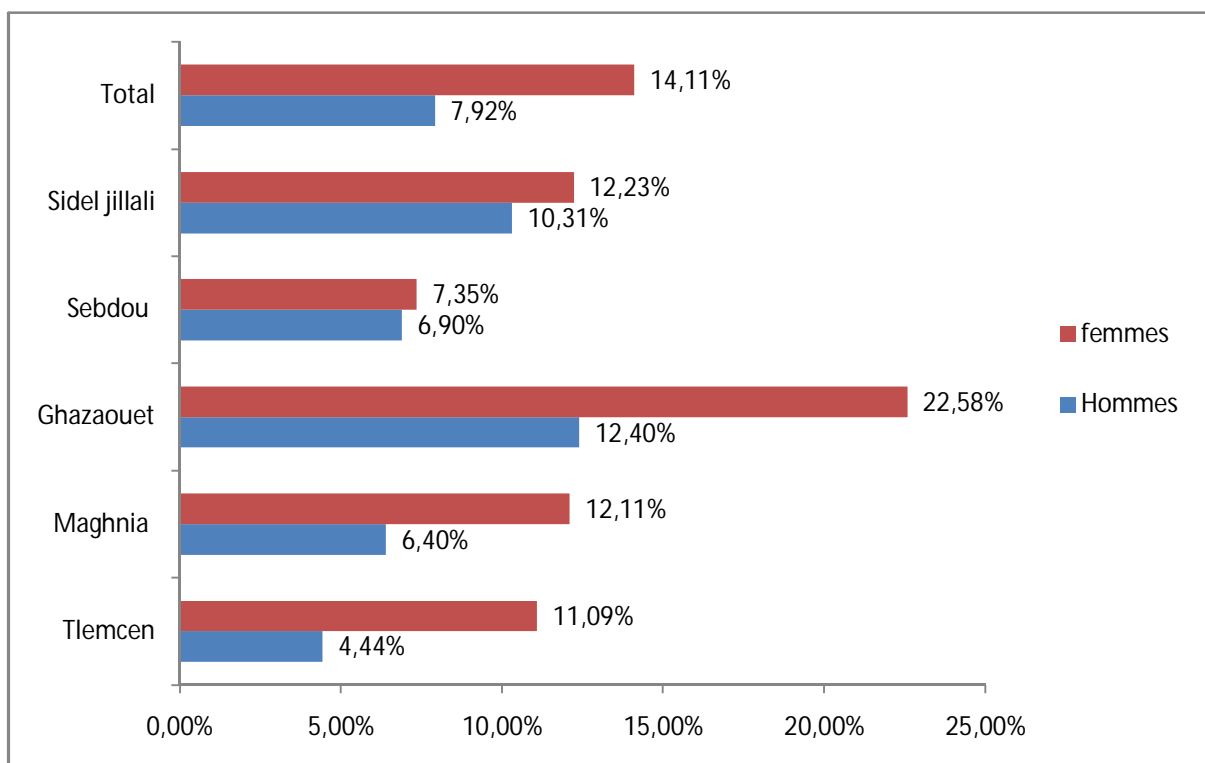


Figure 3. Prévalence du diabète selon le sexe et la région de l'étude.

La répartition de la prévalence du diabète selon le sexe montre de façon globale une prédominance féminine dans l'ensemble des régions.

Tableau 11. Répartition des prévalences en fonction du sexe et des régions.

Régions	Les deux sexes Prévalence (IC95%)	Hommes	Femmes
Tlemcen	6.2 [5.88 ; 6.6]	4.44 [4.34; 4.54]	11.0 [10.87; 11.31]
Maghnia	5.8 [5.77; 5.93]	6.40 [6.20; 6.60]	12.11 [12.13; 12.67]
Ghazaouet	3.25 [2.78; 3.72]	12.40 [11.93 ; 12.87]	22.58 [21.94; 23.22]
Sebdou	4.19 [3.71;4.67]	6.90 [6.26; 7.54]	7.35 [6.74; 7.96]
Sid Djilali	5.93 [5.3; 6.56]	10.31 [9.23; 11.39]	12.23 [11.05; 13.41]

4-3 La prévalence du diabète par strates d'âges et par régions

La population ayant été stratifiée selon l'âge pour obtenir 7 strates correspondant chacune à une tranche d'âge de 5 ans.

Le tableau 11 ; offre une image de la prévalence relative du diabète pour les années 2009 à 2010 et fait ressortir les différences de prévalence entre les différentes strates d'âges.

Rappelons que la prévalence relative est ajustée selon la structure d'âge de la population de Tlemcen de 2008.

Tableau 12. Prévalence du diabète de type2 par strate d'âge et par région.

Groupes âges prévalences N/prévalence%	Tlemcen N=2176	Maghnia N=1330	Ghazaouet N=287	Sebdou N=390	Sidi Djilali N=83	Prévalences globales%
40 à -44 ans	1.74%	1.61%	0.57%	1.17%	1.80%	1,50%
45 à 49 ans	4.22%	3.53%	2.32%	2.80%	6.95%	3,67%
50 à 54 ans	14.58%	8.93%	5.03%	5.91%	7.10%	10,59%
55 à 59 ans	7.44%	8.93%	6.69%	6.15%	6.05%	7,68%
60 à 64 ans	11.41%	10.30%	5.99%	8.13%	10%	10,01%
65 à 69 ans	8.63%	6.70%	5.07%	10.14%	7.96%	7,78%
70 ans et plus	2.51%	2.03%	1.61%	1.75%	5.58%	1,72%

La prévalence chez les moins de 44 ans est de l'ordre de 1.50% avec une exception pour Ghazaouet où la prévalence est de 0.57% seulement. La prévalence augmente de 2.17% dans la tranche des 45 à 49 ans. Cette augmentation se multiplie par 3 dans la tranche des 50 à 54 ans. Elle est la même dans la tranche des 60 à 64 ans. Et est diminuée de 3% dans la tranche des 55 à 59 ans, mais égale à celle des 65 à 69 ans. Cependant on constate un déclin remarquable dans la tranche des 70 ans et plus.

4-4 Le diabète de type2, âge, gradient géographique modalité de dépistage

A partir des prévalences nous nous proposons de rechercher l'existence d'une éventuelle disparité régionale dans un modèle de régression logistique. Le tableau 13 révèle l'existence d'une disparité géographique très importante avec une p-value inférieure à 0.01. En considérant Tlemcen comme région de référence, Ghazaouet (OR=0.2, 95% CI=0.1-0.39, p<0.01) et Sebdou (OR=0.16, 95%, CI=0,07-0,37, p<0.01)) sont des zones très peu exposées au diabète de type2. Cependant Tlemcen, Maghnia et Sidi Djillali sont des régions fortement exposées. Il confirme également les tranches d'âges associées.

Tableau 13. Résultats de l'étude du modèle de régression logistique simple (O.R bruts).

Prédicteurs	Coefficients	Z	p-value	Odds Ratios	IC à 95%
Constante	-3,10606	-5,06	0,000		
Gradient					
Ghazaouet/Tlemcen	-1,63123	-4,66	0,000	0,2	[0,10;0,39]
Maghnia/Tlemcen	0,0849477	0,3	0,766	1,09	[0,62;1,90]
Sidi-Djilali/Tlemcen	1,29854	5,45	0,000	3,66	[2,30;5,84]
Sebdou/Tlemcen	-1,83128	-4,36	0,000	0,16	[0,07;0,37]
Age					
>54 ans/-40ans	1,88213	7,14	0,000	6,57	[3,92;11,01]
Entre 40 et 54 ans/-40ans	0,918402	3,41	0,001	2,51	[1,48;4,25]

*IC, Intervalles de confiance à 95 % des OR

5 Discussion

Les résultats de cette étude fournissent des données de prévalence détaillées du diabète de type 2 dans la région de Tlemcen à partir d'un échantillon représentatif.

Concernant les méthodes d'étude et s'agissant d'une mesure de la glycémie à jeun, avec un tirage aléatoire obéissant aux lois du hasard, l'existence de biais de sélection est peu probable.

La répartition de la fréquence du diabète en classe d'âge et par région, dans l'ensemble de ces populations, révèle qu'avant 45 ans, la fréquence du diabète est inférieure à 7.5%. Ensuite, le nombre de diabétiques augmente rapidement avec l'âge pour atteindre le double entre 45 à 49 ans 13,0%, dans Tlemcen ville et quatre de ses régions alors qu'elle triple dans la région de Sidi Djilali 22.89%.

Elle augmente rapidement entre 50 et 54 ans. Le nombre de diabétique double dans cette tranche d'âge par rapport à celle des 45 à 49 ans. Puis elle passe de 16.71% dans la tranche des 55 à 59 ans augmente de 3% dans celle des 60 à 64 ans. Pour diminuer respectivement dans les deux tranches de 65 à 69 ans de 8% et de 11 % dans la tranche des 70 ans et plus.

Cette fréquence quelque soit la trancher d'âge ; reste supérieure à la moyenne mondiale qui correspond à une fréquence de 5,9% de la population adulte âgée de 20 à 80 ans [Mc Carty et Zimmet, 1994].

La prévalence du diabète dans le monde était estimée à 4 % en 1995, et elle augmentera fortement. Entre 1995 et 2025. Cette augmentation est estimée à 35 %. Dans les pays développés, elle augmentera de 27 %. Dans les pays en voie de développement [King et Rewers, 1993].

Nous rappelons que dans notre région d'étude, la prévalence globale est de 5.09%. Les prévalences les plus élevées concernent la ville de Tlemcen (6.2%), la ville de

Maghnia (5.8%) et la région de Sid El Djilali (5.93%), Par contre cette prévalence est moins importante dans les deux régions de Sebdou et de Ghazaouet (3.25%).

Quant aux données algériennes, on note que le nombre des diabétiques en Algérie est passé d'un million de personnes en 1993, à plus de 2 500 000 personnes en 2007, soit 10% de la population. L'Algérie avait une prévalence de 7,3% en 2007 et atteindra d'ici 2025 8,9%.

Dans une étude similaire effectuée dans la même région en 2007, la prévalence du diabète était globalement de 14,2 % incluant le diabète de type1 (3.7%) et le diabète de type2 (10.53%) avec une dominance du diabète de type 2.

En 2002, chez les Touaregs du Sud algérien, à Adrar, et sur un échantillon de 1 000 sujets, la prévalence était de 1,3 % [Belhadj *et al.*, 2003].

En 2003, une enquête (l'approche « Step Wise »), fut menée en Algérie dans deux zones pilotes à l'Est (Sétif) et à l'Ouest (Mostaganem) [Step Wise -OMS, Algérie. 2004]. Elle a retrouvé une prévalence globale du diabète chez les 25-64 ans de 8,9 %. Une autre enquête nationale de santé [Projet TAHINA., 2005], a montré une prévalence du diabète de type2 de 12,29 %. Ainsi au sein d'un même pays, la prévalence peut varier d'une région à une autre.

Les résultats de notre étude approximativement proche de ceux enregistrés dans différentes régions d'Algérie, sauf pour les Touaregs. La différence que l'on peut noter, est le fait que nous avons inclus dans notre cohorte des individus âgés de 40 ans et plus et que les autres études ont inclus des individus à partir de l'âge de 20 ans.

Chez les sujets âgés de 60 à 65 ans la prévalence atteint 10.01%, dans notre pays, ainsi que dans tous les pays développés, la majorité de la population diabétique se situe dans la tranche des 60 à 65 ans [Le Floch *et al.*, 1998]. Chez les sujets âgés de plus de 70 ans, la prévalence n'était que de 1,72%.

Nos résultats restent proches de ceux de la région de la Méditerranée orientale et du Moyen-Orient, où la prévalence du diabète est l'une des plus élevées au monde avec 9,4%. Des études réalisées dans certains pays de cette région, à savoir les Emirats arabes unis, le Bahreïn, le Koweït, l'Arabie Saoudite, l'Egypte et le sultanat d'Oman ont montré que dans ces pays, les taux actuels de prévalence de diabète, se situaient parmi les dix les plus élevés au monde [Asfour *et al.*, 1995].

La prévalence du diabète était plus importante chez les femmes dans l'ensemble des régions enquêtées.

De même, les femmes sont nettement plus touchées par le diabète dans les pays développés que les hommes (31 contre 20 millions en 1995), alors que le ratio est proche de 1 dans les pays en voie de développement [Atlas Mondial du diabète, 2006].

Cependant dans une étude similaire incluant seulement Tlemcen, les hommes (20,4 %) étant plus touchés que les femmes (10,7 %)(Zaoui *et al.*, 2007). Une autre étude menée dans l'algérois rapporte une prévalence de (10,8 % chez les hommes, 10,5 % chez les femmes). Aucune différence statistiquement significative n'était observée entre les prévalences en fonction du sexe [Benzaoucha, 1992].

Une étude menée dans la région de Sétif rapporte une prévalence chez les sujets âgés de 30 à 64 ans de 8,2 % avec aucune différence entre les deux sexes [Malek *et al.*, 2001].

Une étude similaire étudiant la prévalence relative du diabète au Québec (4.9%) nous apprend qu'elle touche davantage les hommes (5.4%) que les femmes (4.4%) [Diana Dawes *et al.*, 2010]. Ainsi qu'en Tunisie, avec une prévalence de 8,8 % pour l'homme et 7,9 % chez la femme [Papoz *et al.*, 1988].s

De nombreuses recherches menées depuis quelques décennies, montrent de manière permanente un gradient géographique et un gradient âge, dans toute une série de mesures de morbidité. Ces différences géographiques et anthropométriques (âge), sont de bon indicateur de disparité. Après ajustement sur ces deux derniers, il apparaît clairement en considérant Tlemcen comme zone de référence, qu'un individu habitant Ghazaouet ou Sebdo à cinq à quatre fois moins de chance d'avoir le diabète de type 2 comparé à un individu habitant la région de Tlemcen de Maghnia ou de Sidi Djilali.

En ce qui concerne la tranche d'âge le modèle réalisé montre que le risque de diabète croît avec l'âge, et qu'un sujet âgé de 40 à 54 ans à un risque multiplié par 2,5 par rapport à un sujet de 40 ans, et que celui de plus de 54 ans a un risque multiplié de 6,5 par rapport à un sujet de 40 ans. Ce résultat reste comparable aux résultats retrouvés dans la majorité des populations diabétiques [Bonaldi *et al.*, 2006].

Il convient de se demander, si il n'y aurait pas d'autres pathologies dont l'apparition dépend du gradient géographique et bien évidemment de l'âge.

6 Conclusion

Cette partie du travail visait principalement à présenter les premières mesures de prévalence du diabète dans la région de Tlemcen et de noter d'éventuelles disparités.

Cependant plusieurs points d'analyse demeurent à l'étude en vue d'obtenir des tendances effectives, d'expliquer les différences entre les prévalences relatives des hommes et celles des femmes, de déterminer la prévalence des diabétiques méconnus, de distinguer les causes des disparités géographiques, et d'identifier les groupes les plus à risque et d'établir des liens entre diabète de type 2 et bien être sociale.

On s'intéressera dans les parties suivantes également aux facteurs de risque les plus importants, en l'occurrence l'hérédité, la consanguinité, l'obésité et les paramètres biologiques (biochimiques, hématologiques, hormonaux, ionique et génétiques et les complications dégénératives associées).

Les résultats obtenus suggèrent que le diabète est un phénomène plus important que ce que les données d'enquêtes ne révèlent.

Références Bibliographique

- o **Asfour M.G., Lambourne A., Souliman A.** High prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the Sultanate of Oman: Results of the 1991 national survey, *Diabetic Med.*, 1995, 12, 1122-1125.
- o **Atlas Mondial du diabète.** Troisième édition, 2006, Publié par la Fédération Internationale du Diabète.

- **Belhadj M., Ousidhoum M., Midoune N.** The prevalence of Type 2 diabetes mellitus in Touaregs of South Algeria, *Diabetes Metab.* 2003; 29 (Suppl 4): 4S24 [Abstract 1370].
- **Bezzaoucha A.** Le diabète sucré connu à Alger : fréquence et conséquences. *Diabetes Metab*, 1992, p : 18, 229-235.
- **Bonaldie C., Romon I. et Fagot-Compagna A.** Impacts du vieillissement de la population et de l'obésité sur l'évolution de la prévalence du diabète traité: situation de la France métropolitaine à l'horizon 2016. *Bull Epidemiol Hedb.*, 2006, 10: 69-71.
- **British Heart Foundation.** Estimated prevalence of diabetes and numbers of people with diabetes, 2003 and 2025, selected countries, the World.
<http://www.heartstats.org/temp/TABsp12.8spweb06.xls>
- **Diana Dawes MSc, Sameena Iqbal MD, Oren K. Steinmetz MD, Nancy Mayo PhD.** The Evolution of Amputation in the Province of Quebec ;CANADIAN JOURNAL OF DIABETES. 2010;34(1):58-66.
- **Health Canada, Medical Services Branch.** Diabetes among First Nations people: information from the 1991 Aboriginal Peoples Survey carried out by Statistics Canada, Ottawa, 1997.
- **Institut National de Santé Publique (Alger).** Enquête diabète, 1990.
- **Institut National de Santé Publique (Alger).** Enquête diabète, 2009.
- **Institut National de Santé Publique, Projet TAHINA.** Transition épidémiologique et impact sur la santé en Afrique du Nord, enquête nationale de santé, 2005 (Contrat N° ICA3-CT-2002-10011).
- **Kemali Z., Hanaizi H., Kara B., Kanoun N., Kemali N. et Ferrah T.** Le diabète sucré et ses facteurs de risque dans une population adulte. *Rev. Alg. Santé Mil.*, Tome XXIV N° 4, 1995, p : 7-14.
- **King H. et Rewers M.** Global Estimates for Prevalence of Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in Adults, *Diabetes Care*, 1993, p: 16, 157-176.
- **Knip M. et Akerblom H.K.** Environmental factors in the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus, *Exp. Clin. Endocrinol Diabetes*, 1999,107 Suppl 3, p: 93-100.
- **Le Floch J.P., Duprat-Lomont, Eschwege E., Liard F., Grimaldi A.** Management of 5548 patients with type 2 diabetes followed by general practitioners in France, *Diabetes*, 1998, 47 (suppl 1), A386.
- **Malek R.** Épidémiologie du diabète en Algérie : revue des données, analyse et perspectives, *Médecine des maladies Métaboliques*, 2008, 2(3), p : 298-302.
- **Malek R., Belateche F., Laouamr S., Hamdi-Cherif M., Touabti A., Bendi W., Nechadi A., Mekideche F. Z. et Hanat S.** Prévalence du diabète de type 2 et de l'intolérance au glucose dans la région de Sétif (Algérie). *Diabetes & Metabolism*, Vol 27, N°2 – Avril, 2001, p: 164-164.
- **McCarty D. et Zimmet P.** Diabetes 1994 to 2010 Global Estimates and Projections. A WHO Collaborating Centre For Diabetes Mellitus International Diabetes Institute. Melbourne Australia, 1994.
- **Nbanya A.A., Motala E., Sobngwy.** *Diabetes in sub-saharian Africa. Lancet*, 2010, p : 375, 2254-2266.
- **Papoz L., Benkhalifa F., Eschwege E. et Ben Ayad H.** Diabetes mellitus in Tunisia: description in urban and rural populations. *International journal of epidemiology*. International Epidemiological Association, 1988, 17(2), p: 419-422.
- **Rapport de l'approche Step Wise -OMS, Algérie.** Mesure des facteurs de risque des maladies non transmissibles dans deux zones pilotes (Approche Step Wise), Algérie 2003. République Algérienne Démocratique et Populaire. Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière. Direction de la Prévention, Alger 2004.

- **The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.** The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus, *N Engl J Med.*, 1993, p: 329, 977-86.
- **UK Prospective Diabetes Study Group.** UK Prospective Diabetes Study 16 – Overview of 6 years therapy of type II diabetes: a progressive disease, *Diabetes*, 1995, p: 44, 1249-58.
- **Wild S., Roglic G., Green A.** Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030, *Diabetes Care*, 2004, p: 27, 1047-53.
- **Zaoui S., Biement C. et Meguenni K.** Approche épidémiologique du diabète en milieux urbain et rural dans la région de Tlemcen (Ouest algérien), *Santé*, 2007, p : 17, 15-21.

CHAPITRE2

PREVALENCE DE L'INTOLERANCE AU GLUCOSE

Chapitre 2 : Prévalence de l'intolérance au glucose

1 Introduction

L'intolérance au glucose, survient lorsque l'organisme réagit moins aux effets de l'insuline et doit redoubler d'effort pour contrôler les taux de glucose sanguin [Le Roith, 2001]. Les personnes affectées affichent des taux de sucre sanguin (glucose) plus élevés que la normale, mais pas suffisamment élevés pour dire qu'elles sont diabétiques.

En fait, l'intolérance au glucose, se manifeste d'abord par une augmentation de la glycémie postprandiale alors que la glycémie à jeun est souvent moins élevée [Monnier *et al.*, 2003].

Elle est définie par une glycémie à jeun (soit 8 heures de jeun au moins) inférieure à 126 mg/dl soit 7 mmol/l et une glycémie postprandiale de 140 à 200 mg/dl. C'est un facteur de risque du diabète non insulino dépendant (DNID) qui correspond à une glycémie à jeun supérieure à 126 mg/dl [Nathan *et al.*, 2006].

De multiples facteurs peuvent contribuer à l'intolérance au glucose, notamment l'âge, l'inactivité physique, la mauvaise alimentation, l'obésité, l'augmentation de la graisse viscérale. Des troubles sécrétoires des cellules bêta en réponse au glucose ont été démontrés, et la sécrétion d'insuline en réponse au glucose est profondément réduite [Hux, 2002].

La prévalence de l'intolérance au glucose est de 7,1 %, avec une prédominance féminine, retrouvée dans la plupart des données de la littérature [Simon 1994. Asfour *et al.*, 1995. Herman *et al.*, 1995. Pan *et al.*, 1996. Harris *et al.*, 1997].

On estime que quelques 344 million de gens sur terre, soit 7.9% des gens dans la tranche d'âge 20-79 ans, développent une intolérance au glucose. D'ici 2030 on prévoit que quelque 472 millions de personnes, soit 8.4 % de la population adulte, sera atteintes d'intolérance au glucose [King *et al.*, 1993].

Elle est en effet environ deux fois supérieure à celle de l'hyperglycémie modérée à jeun si on tient compte de l'ensemble des données de la littérature regroupé dans une analyse prospective [Vaccaro *et al* 1999. Drouin *et al* 1999. Davies *et al* 1999. Gabir *et al.*, 2000].

Cette affirmation est illustrée par les travaux de Barzilay qui portent sur une population de 4515 sujets classés selon les critères de l'ADA puis ceux de l'OMS. La prévalence de l'hyperglycémie modérée à jeun n'est que de 14,6 % (659 sujets sur 4 515) alors que celle de l'intolérance au glucose atteint 32,1 % (1 449 sujets sur 4 515). Plus du tiers de cette population (37,3 %) dont la glycémie est parfaitement normale selon les critères de l'ADA a une glycémie anormale après charge orale en glucose : 31,4 % sont intolérants au glucose et 5,9 % diabétiques [Barzilay *et al.*, 1999].

La décision d'inclure les données sur l'intolérance au glucose s'est basée sur deux facteurs majeurs. Sa présence chez les individus enquêtés. Et le fait que les individus développant de l'intolérance au glucose ont un risque élevé de développer par la suite un diabète de type 2.

2 Objectif

Estimer la prévalence de l'intolérance au glucose chez la population âgée entre 23 à 70 ans originaire de la région de l'extrême ouest algérien et les facteurs de risques associés.

3 Matériel et méthodes

Il s'agissait d'une étude transversale ayant inclus 171 sujets âgés de 23 à 70 ans non diabétiques. L'état de non diabétique est vérifié par une glycémie à jeun < 1.26g/L selon les recommandations de l'ADA. Les participants, hommes et femmes, étaient admis au niveau du centre Hospitalo-universitaire; de la deuxième région militaire d'Oran. Les patients sont recrutés par les médecins généralistes, et hospitalisés pendant une journée, au niveau de l'unité d'hôpital de jour pour bilan hormonale ne sont retenus que les individus connu comme étant non diabétiques et ne souffrant d'aucune autre pathologie pouvant évoquée une hyperglycémie et n'ont jamais prie d'hypoglycémiant et ne sont sous aucun traitement pouvant occasionner une hyperglycémie transitoire. .

Le moyen de diagnostic utilisé pour le dépistage et le diagnostic de l'intolérance au glucose est l'HPGO selon les critères de l'O.M.S. de 1985[WHO , 1985]. Le diagnostic du diabète à partir de 1,26 g/l et celui de l'hyperglycémie modérée à jeun entre 1,10 et 1,25 [WHO, 1997].

4 Méthodes statistiques

Nous avons utilisé le test (t) de Student pour les comparaisons statistiques. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm un écart type (SD), avec un seuil de significativité $p < 0.05$.

5 Résultats

Dans la population étudiée nos retrouvons 93 femmes et 78 hommes (tableau 14). La moyenne d'âge globale est de 48.32 ans \pm 12.91. Cette moyenne est sensiblement proche dans les deux populations, féminine (47.25 \pm 12.72) et masculine (49.5 \pm 13). Le nombre d'individus présentant une glucorésistance est de 61 avec 30 hommes et 31 femmes. Le nombre de cas nouveaux de diabète diagnostiqué grâce à l'hyperglycémie provoquée (HGPO) est de 6 individus. Les 104 individus restant sont non diabétiques et non glucorésistants, cependant 47 individus présentent une hyperglycémie modérée.

Tableau 14. Répartition de la population d'étude selon les tranches d'âges et le sexe ratio.

Tranches d'âge/ans	Femmes N (%)	Hommes N(%)
23 -34	19(67.85%)	9(32.15%)
35-46	22(50%)	22(50%)
47-58	23(46%)	27(44%)
59-70	29(59.18%)	20(40.82%)

Quant à la moyenne de l'IMC globale de notre échantillon. Elle est égale à 29.29 \pm 7.17. Elle est de 30.93 \pm 8.11 chez la femme et de 27.28 \pm 5.18 chez les hommes. Le tableau 15 illustre bien le fait que 79.56% des femmes présentent une obésité > 30. Ainsi

que 75.64% des hommes. Cependant 15% d'entre elles présentent une IMC morbide supérieure à 40.

Tableau 15. La répartition des catégories d'IMC en fonction du sexe ratio.

Catégories d'IMC	Femmes N (%)	Hommes N(%)
IMC<25	4(4.30%)	8(10.25%)
25<IMC<30	15(16.12%)	11(14.10 %)
IMC>30	60(64.51%)	59(75.64 %)
IMC>40	14 (15.05%)	0(0%)

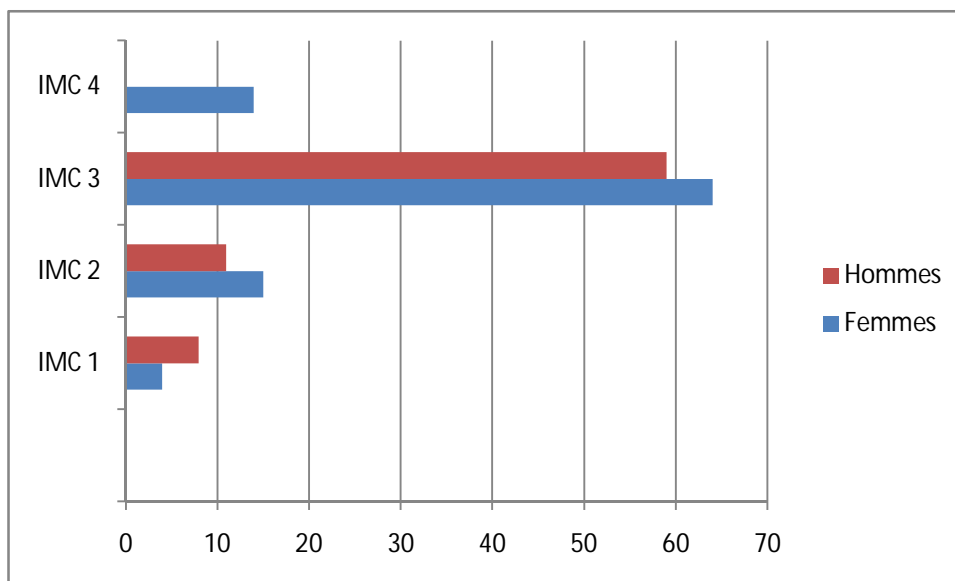


Figure 4. Répartition des catégories d'IMC en fonction de sexe ratio IMC1<25, 25<IMC2<30, IMC3>30, IMC4>40.

Nous avons aussi effectué la mesure du tour de taille. Elle se révèle de 99.27 ± 16.72 pour l'échantillon global. La moyenne du tour de taille chez les femmes est de 101.73 ± 19.11 . Chez les hommes elle est de 96.34 ± 12.64 . Cette mesure nous permet d'estimer la contribution de l'obésité abdominale dans la prévalence de l'intolérance au glucose.

Tableau 16. La répartition des catégories du tour de taille en fonction du sexe ratio

Catégories de tour de taille en fonction du sexe ratio	Femmes N (%)	Hommes N(%)
TT<88	15(16.12%)	-
TT<102	-	18(23.07%)
TT>88	78(83.87%)	-
TT>102	-	60(76.92%)

- Prévalence de l'intolérance au glucose

La prévalence globale de l'intolérance au glucose était de 4.9, IC95% [3.44% à 6.36 %]. Elle augmente avec l'âge (tableau 17).

Tableau 17. Prévalence de l'intolérance au glucose en fonction de l'âge

Tranches d'âge/ans	Prévalence%	IC à 95%
23 -34	1,5	[1.4-1.5]
35-46	1,72	[1.52 -1.42]
47-58	3,67	[3.38-3.96]
59-70	5,09	[5.39-5.03]

*IC, Intervalles de confiances IC95%

La figure 5 illustre bien cette augmentation.

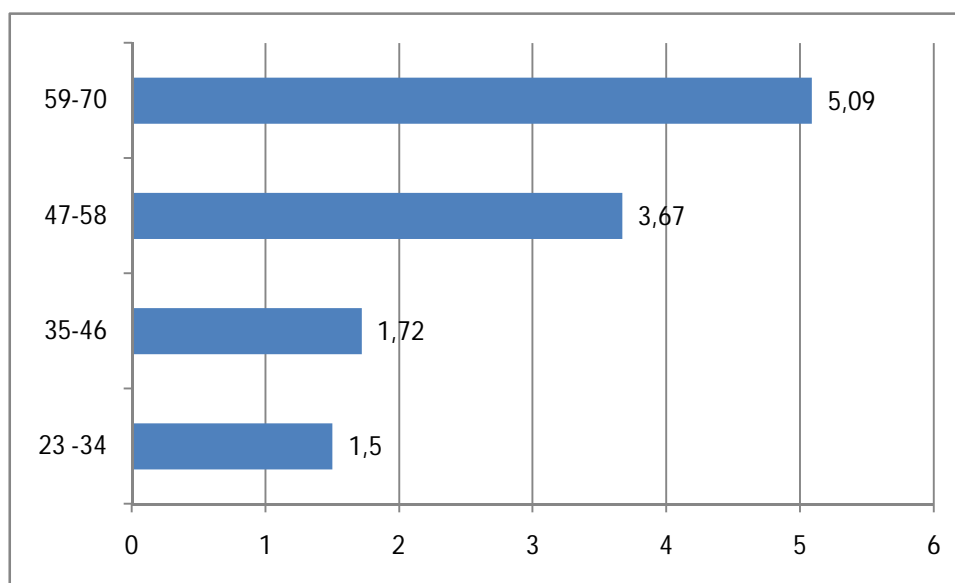


Figure 5. Répartition de l'intolérance au glucose en fonction de la tranche d'âge

5-1 Exploration anthropométrique

Le tableau 18 regroupe les caractéristiques anthropométriques des intolérants au glucose et des témoins.

Tableau 18. Paramètres anthropométrique des intolérants au glucose et des témoins

Population Paramètres	Intolérants au glucose (n=61) $\bar{X} \pm \sigma$	Témoins (n=100) $\bar{X} \pm \sigma$	Signification statistique
IMC	31.25±4.5	29.37±7.63	S* ($p=0.017$)
Tour de taille	100.90±15.74	95.27±15.58	S* ($p=0.01$)

IMC, indice de masse corporelle, \bar{X} , moyenne, σ , écart type, S seuil significatif,

Le tableau 19 résume les caractéristiques anthropométriques des intolérants au glucose en fonction du sexe ratio.

Tableau 19. La répartition des catégories d'IMC en fonction du sexe ratio chez les intolérants au glucose.

Catégories d'IMC	Femmes N=31 (%)	Hommes N=30(%)
25<IMC<30	7 (21.69%)	18(66%)
IMC>30	20(65.41%)	10(33.33%)
IMC>40	4(12.90%)	2(6.66%)
Tour Taille (cm)	28(90%)	6(20%)

Plus de 78% glucorésistants, sont obèses, 12.90% d'entre eux présentent une obésité morbide. L'obésité est deux fois plus importante chez la femme que chez l'homme.

90% des femmes intolérantes au glucose présentent un tour de taille supérieure à 88 cm, contre seulement 20% des hommes qui présentent un tour de taille supérieure à 102 cm.

L'obésité corporelle et l'obésité androïdes sont associées à la glucorésistance chez la femme dans 45% des cas. Contre seulement 20% des cas chez l'homme.

5-2 Exploration glycémique

Les résultats de l'exploration glycémique, et rénale des individus intolérants au glucose ainsi que ceux des témoins sont regroupés dans le tableau 20.

Tableau 20. Paramètres de l'équilibre glycémique et rénal chez les intolérants au glucose et chez les témoins.

Population Paramètres	Intolérants au glucose (n=61) $\bar{X} \pm \sigma$	Témoins (n=100) $\bar{X} \pm \sigma$	Signification statistique
Glycémie(g/l)	0.89±0.2	0.77±0.27	P=0.023
HGPO (g/l)	1.60±0.6	1.06±0.4	P=0.02
HbA1c(%)	6.17±0.77	5.62±1.33	Ns*(p=0.55)
Urée (nmol/l)	39±0.21	27±0.1	Ns*(p=0.83)
Créatinine(μmol/l)	108.4±2.46	96±2.66	Ns*(p=057)

\bar{X} , moyenne, σ , écart type, S^* seuil significatif, Ns^* seuil non significatif.

5-3 Exploration lipidique

Les résultats de l'exploration lipidique sont regroupés dans le tableau 21

On constate chez les glucorésistants par rapport au non glucorésistants une augmentation significative des taux de triglycérides et de cholestérol total. On note aussi que la moyenne du HDL-cholestérol est plus élevée chez les témoins mais non significative.

La moyenne du LDL-cholestérol reste sensiblement égale dans les deux groupes.

Le rapport cholestérol total /HDL-cholestérol est plus élevé chez les glucorésistants que chez les témoins; cette différence se révèle significative.

Tableau 21. Paramètres de l'équilibre lipidique chez les intolérants au glucose et chez les témoins.

Population Paramètres	Intolérants au glucose (n=61) $X \pm \sigma$	Témoins (n=100) $X \pm \sigma$	Signification statistique
Triglycérides(mmol/l)	2.19±1.4	1.36±1.22	P=0.02
Cholestérol-total(mmol/l)	2.02±0.3	1.84±0.38	P=0.023
HDL-cholestérol(mmol/l)	0.48±0.2	0.60±0.3	p=0.09
LDL-cholestérol(mmol/l)	1.07±0.2	1.05±0.3	p=0.62
CT/HDL-cholestérol	4.02±1.5	2.3±0.68	P=0.000

X , moyenne, σ , écart type

CT/HDL-cholestérol, rapport cholestérol total /HDL-cholestérol

6 Discussion

Les résultats de cette étude fournissent des données sur une sous population à haut risque du diabète de type2, les intolérants au glucose, à partir d'un échantillon représentatif. Ce travail a été effectué malgré les difficultés de la reproductibilité de l'HGPO.

La prévalence de l'intolérance au glucose est de 7,1 %, avec une prédominance féminine, retrouvée dans la plupart des données de la littérature [Malek *et al.*, 2001]. Dans notre étude cette prévalence était de 4.9%. Elle augmente avec l'âge plus précisément dans la tranche des 59 à 70 ans. On ne retrouve pas de disparité selon le sexe ratio

Comme pour le diabète, les 40-59 ans représente la tranche d'âge la plus largement touchée par l'intolérance au glucose avec 138 millions de personnes atteintes en 2010 [WHO,1994]. Cela n'est pas vrai en ce qui concerne notre étude car cette prévalence passe du simple au double de la tranche des 35 à 46 ans à la tranche des 47 à 58 ans, pour atteindre 5.09% dans celle des 59 à 70 ans.

Le rapport intolérance au glucose/diabète de type 2 dans notre population était de 0.96 on a autant d'intolérants au glucose que de diabétiques, une étude similaire menée dans l'Est du pays à Sétif révèle une valeur de 0,87. Il est supérieur à 1 dans les pays à faible prévalence de diabète comme la Chine, et inférieur à 0,20 chez les Indiens Pimas [Malek *et al.*, 2001].

La prévalence de l'intolérance au glucose est généralement similaire à celle du diabète mais quelque peu plus haute en ce qui concerne l'Afrique et le Pacifique Ouest et quelque peu plus basse en ce qui concerne l'Amérique du nord et les Caraïbes [Shaw *et al.*, 1999].

Les individus présentant une intolérance au glucose non connus dans notre population, ne peuvent pas être diagnostiqués par la seule glycémie à jeun cette dernière est de 0.89g/l, alors que la moyenne de leurs glycémie post-charge est de 1,60 g/l. Nous avons inclus le test de l'hyperglycémie provoqué. Qui nous a permis de trouver 6 cas nouveaux de diabète de type2. Ce qui représente 3.5% des personnes enquêtées.

La décision d'inclure les données sur l'intolérance au glucose s'est basée sur deux facteurs majeurs la présence d'une glycémie post charge $\geq 1,5$ g/l chez 57.30% des individus enquêtés. D'abord cela augmente grandement les risques de développer un diabète [Perry *et al.*, 1999].

D'autre part se sont les résultats concernant la prévention du diabète de type 2 qui viennent d'études réalisées sur des gens atteints d'intolérance au glucose [Tominaga, 1999]. Qui précisent que l'intolérance au glucose tout comme l'hyperglycémie modérée à jeun est reconnue comme étant l'un des stades de transition menant au diabète de type 2. Ainsi, les 57.30% d'individus développant de l'intolérance au glucose ont un risque élevé de développer par la suite un diabète de type 2.

L'association des anomalies anthropométriques, glycémiques et lipidiques avec les autres facteurs de risque justifie une prise en charge globale de cette sous population à haut risque de diabète. D'autant plus que l'intolérance au glucose représente une prévalence importantes presque égale à celle du diabète.

Une accumulation de tissu adipeux au niveau abdominal, particulièrement à l'intérieur de la cavité abdominale (tissu adipeux intra-abdominal), est associée à une intolérance au glucose [Tuomilehto, 2001]. Dans notre cohorte plus de 78% des cas présentent une obésité intra-abdominale.

L'augmentation significative de l'indice de masse corporel et du tour de taille, dans cette population, montre que ces deux facteurs de risque modifiable peuvent prévenir du diabète. Si on s'applique à dépister les intolérants au glucose par le simple calcul de l'IMC et de la mesure du tour de taille [Kahn, 2000].

Quant au bilan glycémique. On constate chez les glucorésistants par rapport au non glucorésistants une augmentation significative de la glycémie à jeun et celle mesuré après HGPO. Ainsi pour le pourcentage de l'hémoglobine glyquée nous ne relevons aucune augmentation significative. Cependant on retrouve chez les glucorésistants 36% qui ont un pourcentage d'hémoglobine glyquée supérieure à 6.5%. 29% d'entre eux sont des femmes et 23% sont des hommes. Cette différence n'est pas significative. Cependant cette constatation s'avère le signe d'un mauvais équilibre glycémique et un facteur de risque prédictif du diabète de type 2.

Les résultats de l'exploration rénale faite en parallèle avec l'exploration glycémique ne montre pas d'augmentation significative des concentrations plasmatiques de l'urée et de la créatinine. Alors que ces anomalies sont citées par Ruggentis [1998].

La sévérité des anomalies de la fonction rénale est corrélée à celui du déséquilibre glycémique [Kassab, 2003]. Dans notre population la sévérité du trouble de la fonction glucidique est bien établi mais ce qui semble difficile à mettre en évidence c'est l'ancienneté dans les troubles glycémiques ; chez une population d'intolérants au glucose. Cette dernière pourrait jouer un rôle probable dans l'apparition des troubles de la fonction rénale.

Pour le bilan lipidique nous notons une augmentation significative des triglycérides et du cholestérol.

Le taux de HDL-cholestérol est plus élevé chez les témoins mais sans pour autant que cette différence avec les cas ne soit significative.

Les sujets présentant une intolérance au glucose sont caractérisés par faibles concentrations plasmatiques de HDL-cholestérol [The European Group for the Study of Insulin Resistance, 2002].

Pour le rapport du cholestérol total /HDL-cholestérol. Il est le double chez les intolérants au glucose. Ce rapport est un outil qui nous permet d'évaluer le risque de maladies cardiovasculaires [Steven, 1997].

Dans une étude Similaire chez nos voisins tunisiens ce rapport est de l'ordre de 5 chez une population diabétique de type2 [Kassab 2003]. Dans la population de témoins (non diabétiques) qui nous a servie de référence pour déterminer la prévalence du diabète de type2 à Tlemcen et dans quatre de ces régions, ce rapport (le rapport du cholestérol total /HDL-cholestérol) est de 4.22. Donc sensiblement égale à celui des diabétiques. Ce qui confirme que cette population présente un haut risque de diabète de type2.

Il est important de souligner que les cas avec obésité intra-abdominale présentent des niveaux plasmatiques de LDL-cholestérol près de la normale les moyennes des cas et des témoins sont sensiblement proche.

7 Conclusion

Ces résultats nouveaux conduisent à la définition de deux groupes de sujets épidémiologiquement voisins. Le problème de la reproductibilité des résultats des glycémies à jeun et de ceux de l'HGPO mérite d'être posé. Car ces chiffres conditionnent la classification de ces sujets et de leur prise en charge. À ce stade l'identification de l'intolérance au glucose ou d'hyperglycémie modérée à jeun, peut prévenir du diabète si les patients sont pris à temps.

Références bibliographique

- **Asfour MG., Lambourne A., Souliman A.** High prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the Sultanate of Oman : Results of the 1991 national survey. *Diabetic Med*, 1995, 12, 1122-1125.
- **Barzilay JI., Spiekerman CF., Walh PW.** Cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: comparison of American Diabetes Association criteria for diabetes mellitus with WHO criteria. *Lancet*, 1999, p: 354, 622-5.
- **Davies MJ., Muehlbayer S., Garrick P.** Potential impact of a change in the diagnostic criteria for diabetes mellitus on the prevalence of abnormal glucose tolerance in a local community at risk of diabetes: impact of new diagnostic criteria for diabetes mellitus. *Diabet Med*, 1999, 16, p: 346.
- **Drouin P., Blicke JF., Charbonnel B.** Diagnostic et classification du diabète sucré. Les nouveaux critères. *Diabetes Metab* 1999, 25, p: 72-83.
- **Gabir MM., Hanson RL, Dabelea D.** The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care*, 2000, 23, p: 1108-12.
- **Harris St B., Guittelsohn J., Hanley A.** The prevalence of NIDDM and associated risk factors in native Canadians. *Diabetes Care*, February 1997, 20 (1), p: 185-187.
- **Herman WH., Ali MA., Aubert RE.** Diabetes mellitus in Egypt: Risk factors and prevalence. *Diabetic Med.*, 1995, 12, p: 1126-1131.
- **Hux JE. et Tang M.** Patterns of prevalence and incidence of diabetes. In: Hux JE, Booth G, Laupacis A (eds). *Diabetes in Ontario: an ICES practice atlas*. Toronto: Institute for Clinical Evaluative Sciences, 2002, p: 1.1-1.18.
- **Kahn BB., Flier JS.** Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*, 2000, 106, p: 473-781.

- **Kassab A., Laradi S., Ferchichi S., Omezzine A., Charfeddine B., Ammar H., Chaieb L., Miled A.** Paramètres du stress oxydant dans le diabète de type 2 *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 2003, Volume 18, Issue 2, p : 79-85.
- **King H. et Rewers M.** On behalf of the ad Hoc diabetes reporting group. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. *Diabetes Care*, 1993, 16, p: 157-177.
- **Le Roith D., Zick Y.** Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes Care*, 2001, p: 24, 588-97.
- **Malek R., Belateche F., Laouamri S., Hamdi-Cherif M., Touabti A.** Prevalence of type 2 diabetes mellitus and glucose intolerance in the Setif area (Algeria). *Diabetes Metab*, 2001, 27, p: 164–171.
- **Monnier L.** Contributions of fasting and post-prandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2003, 26 (3), p: 881-885.
- **Nathan DM.** Management of hyperglycemia in type 2 diabetes : a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*, 2006, p: 49, 1711-1721.
- **Pan CY., Lu JM., Tian H.** Study of the prevalence of diabetes mellitus in adults in the Shougang corporation in Beijing. *Diabetic Med.*, 1996, 13, p: 663-668.
- **Perez A., Wagner AM., Carerras A.** Prevalence and phenotypic distribution of dyslipidemia in type diabetes mellitus: effect of glycemic control. *Arch Intern Med.*, 2000, 160, p: 2756–2762.
- **Perry RC. et Baron AD.** Impaired glucose tolerance. Why is it not a disease? *Diabetes Care*, 1999, 22 (6), p: 883-885.
- **Ruggenti P., Gaspari F., Perna A., Remuzzi G.** Cross sectional longitudinal study of spot morning urine protein : creatinine ratio, 24 hour urine protein excretion rate, glomerular filtration rate, and end stage renal failure in chronic renal disease in patients without diabetes. *Br Med J*, 1998, 316, p: 504-9.
- **Shaw JE., Zimmet PZ., de Courten M.** Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. What best predicts future diabetes in Mauritius? *Diabetes Care*, 1999, 22 (3), p: 399-402.
- **Simon D., Charles A., Eschwege E.** Epidémiologie du diabète sucré. *Encyc. Med. Chir. Endocrinologie-Nutrition*, 10, 366 B10, 1994, p: 1-7.
- **Steven M., Haffner MD., Heikki Miettinen MD.** Insulin Resistance Implications for Type II Diabetes Mellitus and Coronary Heart Disease, 1997, Volume 103, Issue 2, p: 152-162.
- **The European Group for the Study of Insulin Resistance.** Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab.*, 2002, 28, 364-376. **Tominaga M., Eguchi H., Manaka H.** Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care*, 1999, 22 (6), p: 920-924.
- **Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson JG.** Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 2001, 344, p: 1343.
- **Vaccaro O., Ruffa G., Imperatore G.** Risk of diabetes in the new diagnostic category of impaired fasting glucose. A prospective analysis. *Diabetes Care*, 1999, 22, p: 1490-3.
- **VAGUE P.** – Syndrome polymétabolique. In *Traité de nutrition clinique de l'adulte*; Eds: BASDEANT A, LAVILLE M, LEREBOURS E – Médecine-Sciences Flammarion Paris 2001; 451-456.
- **World Health Organization.** Prevention of diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. Geneva: World Health Organization, 1994. N° 844.

CHAPITRE 3

MESURE DE L'INSULINORESISTANCE ET DE L'INSULINODEFICIENCE ASSOCIEE AU DIABETE DE TYPE2

Chapitre 3 : Mesure de l'insulinorésistance et de l'insulinodéficiência associée au diabète de type 2.

1 Introduction

L'insulinorésistance se définit comme la nécessité d'un excès d'insuline pour obtenir une réponse à l'hormone quantitativement normale. Elle se traduit par une moindre efficacité de l'insuline sur ses tissus cibles [Ferranini, 2002].

La résistance à l'insuline ou insulinorésistance (IR) est fréquente dans la population adulte et souvent associée à des troubles de l'homéostasie glucidique, à une dyslipidémie &/ou à une hypertension artérielle. Les marqueurs prédictifs de risque de développer une IR comportent des facteurs génétiques, l'origine ethno-géographique, la sédentarité, le tabagisme, la malnutrition fœtale, mais surtout et avant tout le développement d'une surcharge pondérale et d'une obésité, à caractère central ou androïde ou viscérale [Hermans et Amoussou-Guenou, 2000].

Les individus obèses, qui ne développent pas de diabète, présentent une augmentation de la masse des cellules β qui compense les demandes de l'organisme en insuline et l'insulinorésistance périphérique induite par l'obésité. Ces individus parviennent à maintenir une homéostasie glucidique face à un degré d'insulinorésistance. Néanmoins, cette élévation compensatrice de la masse des cellules β s'altère chez certains individus obèses qui développent un diabète de type 2. Ainsi, face à une insulinorésistance, le pancréas endocrine peut compenser en augmentant la masse de cellules β et la sécrétion d'insuline.

Ces mécanismes compensatoires deviennent inopérants, la cellule β ne peut répondre à la demande accrue, aboutissant à une aggravation de l'hyperglycémie [Everhart *et al.*, 1992].

De nombreuses études mettent en évidence une activité apoptotique anormalement élevée, une réduction nette de la masse des cellules β et donc une réduction de la production et de la sécrétion d'insuline chez les diabétiques de type 2. Ces données non équivoques plaident en faveur d'une diminution de la masse des cellules β fonctionnelles et d'un défaut de plasticité du pancréas endocrine chez les diabétiques de type 2. Le glucose, en concentration physiologiques, est un puissant stimulus de la sécrétion d'insuline, favorise la croissance des cellules β , et est un agent protecteur vis à vis de l'apoptose en permettant la survie des cellules β par inhibition de leur programme "suicide". Néanmoins, depuis quelques années, le concept de la « glucotoxicité » s'est développé. En effet, il est maintenant établi que l'hyperglycémie chronique représente un des éléments déterminants de la réduction de la masse par apoptose des cellules β fonctionnelles [Pinget et Boullu, 2002].

L'OMS caractérise le diabète de type 2 comme dû à «un déficit variable de l'insulinosécrétion associé à un déficit variable de la sensibilité à l'insuline ».

Le but de ce travail était d'estimer la prévalence de l'insulinorésistance dans le diabète de type 2 à l'aide de la mesure simultanée de la glycémie à jeun et du facteur de HOMA et d'en décrire les anomalies associées.

On utilise souvent l'indice d'évaluation de la fonction des cellules bêta à l'aide du modèle d'homéostasie fondé sur des critères physiologiques (HOMA) pour évaluer la fonction des cellules bêta dans des études chez l'être humain [Muniyappa, 2008].

2 Objectifs

L'objectif de cette partie du travail était d'estimer la prévalence de l'insulinorésistance associée au diabète de type 2. De décrire les anomalies métaboliques, liées à l'insulinorésistance dans la population enquêtée, d'une part et de mesurer la sensibilité à l'insuline d'autre part.

2-1 Matériel et méthodes

Il s'agissait d'une étude observationnelle transversale réalisée au près de 101 sujets diabétiques de type 2. Les participants, hommes et femmes, étaient admis au niveau du centre Hospitalo-universitaire; de la deuxième région militaire d'Oran. Les patients sont recrutés par les médecins généralistes, et hospitalisés pendant une journée, au niveau de l'unité d'hôpital de jour pour bilan hormonale ne sont retenus que les individus connus comme étant diabétiques et sont sous hypoglycémiant oraux ou sous insuline. Cette étude s'est déroulée de Mars à septembre 2011.

Les données collectées concernaient le profil biodémographique des participants (âge, sexe, IMC, hérédité, degrés de consanguinité), bilan glucidique basé sur la seule glycémie à jeun ($\geq 1,26$ g/l) et enfin des prélèvements sanguins avec dosage des marqueurs de l'insulinosécrétion, insuline, peptide-C, utilisés comme marqueurs du déficit variable de l'insulinosécrétion.

On estime le degré d'IR en mesurant les concentrations de glucose et d'insuline et ou de peptide-C dans un échantillon de sang prélevé chez un patient à jeun sur tube EDTA. Ensuite, on effectue des calculs en se servant de ces données afin d'obtenir une estimation raisonnable du degré d'IR. Il s'agit d'une évaluation appelée HOMA-IR (modèle d'évaluation homéostatique). HOMA est un modèle structural informatique, disponible sur le réseau Internet (www.dtu.ox.ac.uk). Le calculateur est basé sur la boucle de régulation glucose/insuline. De façon générale, les scores HOMA sont interprétés de la façon suivante : plus le chiffre est élevé >1 , plus le degré d'IR est important [Hermans, 2006].

2-2 Méthodes statistiques

Nous avons utilisé le test (t) de *Student* pour les comparaisons statistiques. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm un écart type (SD). Le test de khi deux a été utilisé pour la comparaison de deux pourcentages. Le seuil de significativité est fixé à, $p < 0.05$.

3 Résultats

Notre échantillon compte 73 femmes (72.27%) et 28 hommes (27.37%). La moyenne d'âge est de 58.23ans±10.16. IL s'agit d'une population consanguine le taux de consanguinité est de 52.47%, plus de 55% des individus ont un des deux parents diabétiques. La moyenne de l'IMC est de 30.16±5.82. La moyenne du tour de taille chez la femme est de 105.27±15.86. Les 87.67 % d'entre elles présentent un tour de taille supérieure à 88 cm. En ce qui concerne les hommes la moyenne du tour de taille est de 103.39±10.5. Plus de 57% d'entre eux présentent un tour de taille supérieure à 102cm. 19.20% d'entre eux sont des fumeurs nous avons inclus aussi les femmes dont le marié ou les enfants fument à l'intérieure du domicile. Sur l'ensemble des personnes enquêtées 20.79% d'entre eux sont des hypertendus connus est sous hypotenseurs .Les 47% de nos diabétiques sont glucorésistants.

3-1 Le bilan du déficit insulinosécrétoire

La moyenne de l'insulinosécrétion chez les participants était de 11.95±9.2 µU/L.

Tableau 22. Les moyennes de l'insulinosécrétion chez les participants.

Insulinosécrétion	N=101	Pourcentage
De 0 à 10 µU/L	54	53.46%
10 à 20 µU/L	30	29.70%
>20 µU/L	17	16.83%

Notre population diabétique présente un déficit variable de l'insulinosécrétion. Si l'on considère que les valeurs normales sont comprises entre 10 et 20 µU/L. Nous aurons un pourcentage de diabétique avec déficit en insulinosécrétion de 53.46%.Alors que 47% sont insulinorésistants. 16.83% d'entre eux produisent un excès d'insuline >20 µU/L.

Tableau 23. Etude des facteurs sociodémographiques et anthropométriques chez les insulinorésistants et les insulino-déficients.

Facteurs	Populations	Insulinorésistants N=47(46.53%) $\bar{X} \pm \sigma$	Insulino-déficients N=54(53.6%) $\bar{X} \pm \sigma$	Signification statistique
Age(ans)		59.08±9.37	59.87±9.82	NS*
Sexes				NS*
Hommes		10(21.27%)	18(33.33%)	
Femmes		37(78.72)	36(66.66%)	
IMC (kg/m ²)		30.47±6.7	29.87±4.9	NS*
Tourde Taille (cm)				
Hommes		103.4±11.35	104±15.23	NS*
Femmes		105.72±16.34	103.38±10	NS*
Consanguinité		11(23.40%)	25(46.29%)	S*
Hérédité		26(55.31%)	29(53.7%)	NS*
HTA		7(14.89%)	11(20.37%)	S*
Tabagisme		9(19.14%)	10(18.51%)	NS*

NS*, seuil non significatif. S*, seuil significatif, $\bar{X} \pm \sigma$, \bar{X} , moyenne, σ , écart type

Les résultats de l'étude des facteurs anthropométriques chez les insulinorésistants et les insulinodéficients, ne montrent aucune différence concernant le sexe, l'obésité (androïde et viscérale), le tour de taille, l'hérédité et le tabagisme entre ces deux phénotypes.

Cependant il existe une relation significative concernant les deux facteurs : consanguinité et présence de HTA.

Tableau 24. Exploration glycémique lipidiques et hormonale chez les insulinorésistants et les insulinodéficients.

Populations Facteurs	Insulinorésistants $\bar{X} \pm \sigma$	Insulinodéficients $\bar{X} \pm \sigma$	Signification statistique
Glycémie(g/l)	1.90±0.80	1.97±0.93	P=0.23
Insuline (μU/L)	19.24±8.63	5.61±2.61	p<0.000
PeptideC (ng/ml)	1.99±1.4	0.18±0.15	p<0.000
Triglycérides(mmol/l)	2.47±1.89	2.17±1.51	P=0.72
Cholestérol-Total	1.76±0.39	1.85±0.40	P=0.86
HDL-Cholestérol	0.40±0.1	0.46±0.23	p=0.89
LDL-Cholestérol	0.94±0.29	1.06±0.36	P=0.04
CRP	8.55±27.07	7.48±3.19	P=0.37

* CRP, C Réactive protéine, $\bar{X} \pm \sigma$, \bar{X} , moyenne, σ , écart type

Les résultats de l'exploration glycémique, lipidique et hormonale regroupés dans le tableau 24 Montrent une différence significative concernant les concentrations de l'insuline du peptide C, et de LDL-cholestérol. On ne constate aucune augmentation significative de la glycémie ni du taux de HDL-Cholestérol ni de la CRP(C Réactive protéine).

Tableau 25. Répartition des diabétiques selon la mesure quantitative de la sensibilité à l'insuline (IR).

Diabétiques	IR<1 Sans Glucorésistance	1<IR>2 Moyen	IR>2 Elevé
Insulinodéficients (N/%)	33(31.68%)	-	-
Insulinorésistants (N/%)	-	14(13.86%)	33(31.68%)
Déficit combiné (N/%)	-	19(18.81%)	2(1.9%)

*IR, mesure quantitative de la sensibilité à l'insuline.

La répartition des diabétiques selon la mesure quantitative de la sensibilité à l'insuline (IR), calculée par le logiciel HOMA, nous permet de définir un pourcentage de glucorésistants égal à 68%.

Tableau 26. Répartition des diabétiques selon la mesure quantitative de la sensibilité à l'insuline (IR) et facteurs de risques associés.

Diabétiques	1<IR>2 Moyen $X \pm \sigma$	IR>2 Elevé $X \pm \sigma$	Signification statistique
Glycémie	1.67±0.68	2.17±0.99	p<0.00
Insulinémie	8.49±2.83	22.32±8.58	p<0.0000
Insuline *glycémie	13.56±6.47	32.26±34	p<0.000
Peptide C	0.52±0.43	1.49±1.70	p<0.000
Hémoglobine glyquée	7.43±1.05	7.81±1.12	P=0.37
Triglycérides	1.90±1.1	2.68±2	P=0.01
Cholestérol total	1.83±0.47	1.78±0.39	p>0.05
HDL-Cholestérol	0.47±0.24	0.40±0.11	P=0.04
LDL-Cholestérol	1.01±0.36	0.97±0.32	p>0.05
CRP	5.02 ±1.76	25.16 ±8.62	P=0.16
IMC	30.10±5	30.20±6.4	P=0.46
Tour de taille			
Femmes	102.90±14.38	105±16.02	P=0.22
Hommes	101±11.13	104.58±9.89	P=0.23

* **CRP**, C Réactive protéine. **IMC**, indice de masse corporel. , $X \pm \sigma$, X , moyenne, σ , écart type

Le tableau 26 montre l'augmentation significative des concentrations plasmatiques, de la glycémie, de l'insulinémie, du produit insuline glycémie, de l'hémoglobine glyquée des triglycérides, ainsi que la diminution significative du HDL-cholestérol.

Tableau 27. Répartition des diabétiques selon le (IR), de la consanguinité de l'hérédité de l'hypertension artérielle et du tabagisme.

Diabétiques	1<IR>2 N (%)	IR>2 N (%)	Signification statistique(X^2 Khi carré)
Consanguinité			
Oui	30(46.87%)	20(54%)	NS*
Non	34(53.12%)	17(46%)	
Hérédité			
Oui	32(50%)	23(62.16%)	NS*
Non	32(50%)	14(37.83%)	
HTA			
Oui	15(23.43%)	32(86.48%)	S*
Non	49(76.56%)	5(13.51%)	
Tabagisme			
Oui	7(10.93%)	12(32.43%)	S*
Non	57(89%)	25(67.56%)	

NS*, seuil non significatif. S*, seuil significatif.

Les résultats consignés dans le tableau 27, ne montre aucune différence significative concernant, la distribution de la consanguinité, de l'hérédité, en fonction de la mesure quantitative de la sensibilité à l'insuline (IR). Cependant il existe un résultat significatif pour le tabagisme et la présence de l'hypertension artérielle.

Tableau 28. Sensibilité à l'insuline, et fonction sécrétoire en fonction de la mesure quantitative de la sensibilité à l'insuline (IR).

Diabétiques	IR<1 Sans Glucorésistance	1<IR>2 Moyen	IR>2 Elevé
%B $\bar{X} \pm \sigma$	21 \pm 39.44	57.79 \pm 49.41	73.86 \pm 81.90
%S $\bar{X} \pm \sigma$	57.90 \pm 51.23	72.78 \pm 16.47	31.74 \pm 12.44
%B*%S $\bar{X} \pm \sigma$	3.46 \pm 3.40	15.39 \pm 6.27	44.20 \pm 34.44

$\bar{X} \pm \sigma$, \bar{X} , moyenne, σ , écart type

On remarque, que chez les sujets avec intolérance au glucose la fonction sécrétoire et le produit $\beta \times S$ sont supérieures à ceux retrouvés chez les sujets avec insulinodéficience

4 Discussion

L'insuffisance de sécrétion pancréatique issue d'une défaillance sécrétoire apparaît à un pourcentage de 53.46%. Alors que 47% sont insulino-résistants. 16.83% d'entre eux produisent un excès d'insuline $>20 \mu\text{U/L}$. Ces comparaisons semblent avoir démasqué une insuffisance de production d'insuline chez les diabétiques de notre cohorte. Il convient d'ajouter que la diminution de la production insulinoïque n'est pas due à une apoptose des cellules bêta dans tout les cas, mais à une incapacité à sécréter l'insuline. Les cellules bêta ont donc perdu la capacité de répondre au glucose qui est le stimulus naturel. [Bernard, 2000].

29.70% présentent une hyperglycémie avec insulinoémie normale. Ceci indique qu'il existe une composante de l'insulino-résistance qui est déjà acquise chez ces individus. Par contre le reste des sujets, produisent un excès d'insuline. Pour obtenir une réponse à l'hormone quantitativement normale. Elle se traduit par une moindre efficacité de l'insuline sur ses tissus cibles. L'insulino-résistance au cours du diabète de type II concerne le foie et les tissus périphériques insulino-dépendants (muscle squelettique et tissu adipeux) [Girard, 1999].

Moins d'un quart des sujets diabétiques de type 2(22%) présentent un déficit combiné des deux composantes, à savoir la sensibilité à l'insuline et la fonction sécrétoire β .

Nous constatons à égalité, l'âge, l'IMC, le tour de taille, le sexe entre les deux phénotypes. Bien que ces facteurs soient des facteurs contributifs à l'expression de la glucorésistance on ne note aucune différence significative.

Cependant il existe une relation significative concernant la consanguinité. Il y a significativement plus d'individus insulino-déficients consanguins. Ceci indique qu'il existe une composante d'origine génétique qui s'explique dans ce cas [Girard, 1999]. Pour la présence de l'hypertension artérielle. Ce résultat est à lier avec un plus faible « pouvoir homéostatique des individus consanguins » [Campbell *et al.*, 2007. Ruban *et al.*, 2003].

En ce qui concerne le tabagisme aucune relation significative n'est à souligné pour les deux phénotypes. Bien que le tabagisme soit considéré comme un facteur contributif majeur dans le fardeau global des maladies cardio-vasculaires et du cancer, les effets indésirables du tabagisme et du diabète de type 2 sont généralement insuffisamment reconnus [Talbot et Nouwen, 2000].

On remarque que l'insulinosécrétion, s'effondre avec l'ascension glycémique chez les glucodéficients. Tandis qu'elle reste quantitativement normale, ou nécessite un excès chez les glucorésistants, en présence d'une hyperglycémie.

Indépendamment des anomalies primitives de la cellule β , le diabète lui-même et ses conséquences métaboliques altèrent le potentiel insulino-sécréteur. Cette altération porte à la fois sur la fonction (avec une réversibilité possible) et sur le stock de cellules β (étape de non-retour). L'hyperglycémie chronique crée les conditions d'une « glucotoxicité » et les altérations métaboliques complexes « lipotoxicité ». Dans ce cas la lipotoxicité peut s'expliquer par un taux bas du bon cholestérol dans notre échantillon d'étude.

L'analyse de nos résultats montre que les valeurs de la CRP sont plus augmentées chez les diabétiques insulino-résistants comparés aux insulino-déficients sans que pour autant cette augmentation ne soit significative. Chez la population diabétique, la CRP est corrélée à l'insulinémie. Les valeurs de la CRP sont significativement plus élevées chez les diabétiques insulino-résistants par rapport aux diabétiques insulinosensibles.

Notre travail ne confirme pas l'existence d'une relation étroite entre l'inflammation, et l'insulino-résistance et ou l'insulino-déficiency ; chez les diabétiques de type 2. Cependant elle est retrouvée dans l'étude d'El Oudi et al [2011].

On se propose aussi dans cette modeste contribution de déterminer le taux de glucorésistants par le calcul de l'IR et d'évaluer l'association des différents facteurs associés à ce dernier.

On note que l'IR nous permet de révéler un taux de glucorésistants égale à 68%. Ce taux est supérieur à celui retrouvé par la simple mesure de l'insulinémie. Car cette dernière ne dévoile pas le pourcentage des glucorésistants qui associent une glucodéficiency.

On ne note aucune différence significative concernant, la distribution de la consanguinité, et de l'hérédité. Alors que d'autres études aboutissent à des résultats divergents, où le facteur génétique est très présent [Theuma et Fonseca, 2003]. La résistance à l'insuline ou insulino-résistance (IR) est fréquemment associée à une hypertension artérielle et au tabagisme [Bergman *et al.*, 1996]. Pour ces deux derniers nos résultats le confirment. Cependant la relation IR et HTA peut être expliquée par l'effectif des hypertendus diabétiques de cette cohorte et pourra être étudié à part dans des cohortes d'hypertendus glucorésistants.

La fonction sécrétoire β variait de manière quantitative avec la sensibilité à l'insuline. Les sujets diabétiques avec insulino-déficiency ont un produit $\beta \times S$ anormal avoisinant le zéro.

Les sujets intolérant glucidique présentent un produit $\beta \times S$ altéré, <100%. Avec une fonction sécrétoire β maintenue.

Il est bien admis que chez un sujet donné, normal, intolérant glucidique ou diabétique, il existe à tout moment une relation hyperbolique entre la sensibilité à l'insuline (S) et de la fonction β . En pratique, le produit de la valeur de l'ordonnée β par la valeur en abscisse S est une constante qui correspond à la tolérance glucidique du sujet. Ainsi, un sujet normoglycémiques aura un produit $\beta \times S$ normal, soit de 100%. Un sujet intolérant

glucidique aura par définition un produit $\beta \times S$ à $<100\%$, mais supérieur à celui d'un diabétique [Bergman *et al.*, 2002].

Les apports de l'utilisation en routine du modèle HOMA sont nombreux. Dans le diabète de type 2, outre les informations épidémiologiques et la stratification de l'histoire naturelle de l'affection, la mesure simultanée de %S et de % β peut aider à orienter les choix thérapeutiques, soit au diagnostic (classe de la monothérapie initiale), ou lors du passage à l'insuline [Kahn *et al.*, 1993].

Cependant l'évaluation de l'insulinorésistance par l'index de HOMA doit se faire au niveau individuel [Bonora *et al.*, 2000], car on doit s'interroger sur les bases physiologiques de cette résistance qui peut être due à différents facteurs (IMC, âge, rapport taille/hanche). Aussi l'index HOMA est avant tout un reflet de l'insulinorésistance hépatique [Matsuda et DeFronzo, 1999 ; Bonora *et al.*, 2000].

La validité de l'index HOMA est bien établie dans les études épidémiologiques, par exemple l'insulinorésistance estimée par l'index HOMA prédit le développement du diabète de type 2 dans une population à risque [Haffner *et al.*, 1996].

Au niveau individuel, il est possible de se faire une idée entre le déficit insulinosécrétoire et l'altération de la sensibilité à l'insuline, ce qui peut orienter les choix thérapeutiques [Scheen *et al.*, 1994 ; Albareda *et al.*, 2000].

L'index HOMA reste cependant critiqué et pose des problèmes. En l'absence de standardisation du dosage de l'insuline, les comparaisons entre les différents travaux ayant utilisé l'index HOMA sont hasardeuses et la définition d'un seuil à partir duquel on peut parler d'insulinorésistance est difficile [Bonora *et al.*, 2000].

Ces problèmes limitent l'utilisation de l'index HOMA au niveau individuel.

5 Conclusion

Nous avons pu montrer par la simple mesure de la concentration d'insuline, la proportion d'individus glucorésistants (47%). Cependant l'utilisation de l'index de HOMA nous permet de définir une sous population de diabétiques qui associe glucorésistance et glucodéficience (21%). Néanmoins il existe une relation significative concernant la consanguinité. Il y a significativement plus d'individus insulinodéficients consanguins.

Références Bibliographique

- **Albareda M., Rodriguez-Espinosa J., Murugo M., de Leiva A., Corcoy R.** Assessment of insulin sensitivity and beta-cell function from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test. *Diabetologia*, 2000, 43, p:1507-1511.
- **B. Janicijevic, N. Smolej-Narancic, O. Polasek, I. Kolcic, J. L. Weber, N. D. Hastie, R. Rudan, and A. F. Wright.** Effects of genome-wide heterozygosity on a range of biomedically relevant human quantitative traits. *Human Molecular Genetics*, 16(2) :233–241, 2007.
- **Bergman R.N., Ader M., Huecking K., Van Citters G.** Accurate assessment of beta-cell function: the hyperbolic correction. *Diabetes*, 2002, 51 (Suppl 1), p: S212-S220.
- **Bergman R.N., Watanabe R., Rebrin K., Ader M., Steil G.** Toward an integrated phenotype in pre-NIDDM. *Diabet Med.*, 1996, 13 (Suppl 6), p : S67-S77.

- Bernard C., Ktorza A. **La plasticité du pancréas endocrine : une piste nouvelle pour le diabète de type II ?**. *Médecine Thérapeutique Endocrinologie & Reproduction*. Volume 2, Numéro 1, 18-30, Janvier - Février 2000, Article spécial
- **Bonora E., Targher G., Alberiche M.** Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*, 2000, p : 23, 57-63.
- **Campbell, A. D. Carothers, I. Rudan, C. Hayward, Z. Biloglav, L. Barac, M. Pericic,**
- **El Oudi M; Aouni Z; Ouertani H; Mazigh C ; Nsiri B; Zidi B; Machghoul S.** CRP and micro-albumin: new markers of cardiovascular risk in type 2 diabetes]. *Annales de cardiologie et d'angéiologie* 2011;60(4):207-10.
- **Everhart J.E., Pettitt D.J., Bennett P.H., Knowler W.C.** Duration of obesity increases the incidence of NIDDM, *Diabetes*, 1992, p: 235-240.
- **Ferranini E.** Insulin resistance. In : *Atlas of diabetes*. JS Skyler, ed. 2nd ed., Lippincott Williams et Wilkins, 2002, p: 97-113.
- **Girard J.** Fondements physiopathologiques du diabète de type II. *LaRevue du Praticien*, 1999; 49, 22-9.
- **Haffner S.M., Gonzales C., Miettinen H., Kennedy E., Stern M. P.** A prospective analysis of the HOMA model: the Mexico city diabetes study. *Diabetes Care*, 1996, 19, p : 1138-1141.
- **Hermans M.** Comment mesurer et interpréter en pratique la mesure combinée de %S et %B, Louvain Medical, 2006.
- **Hermans M.P. et Amoussou-Guenou D.** Complications métaboliques de l'obésité. *Louvain Med.*, 2000, p :119, S283-S287.
- **Kahn S. E., Prigeon R. L., Mc Culloch D. K., Boyko E. J., Bergman R. N., Schwartz M. W. :** Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes*, 1993, 42, p: 1663-1672.
- **Matsuda M. et DeFronzo R.A.** Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*, 1999, 22, 1462-1470.
- **Muniyappa R.** Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations and appropriate usage, *Am J Physiol End Met.*, 2008.
- **Pinget M. et Boullu S.** Les bases physiologiques des troubles de l'insulinosécrétion. *Diabetes & Metabolism*, Doi : DM-12, 2002, 28-6-SUP-1262-3636-101019-ART4.
- **Rudan, D. Rudan, H. Campbell, A. Carothers, A. Wright, N. Smolej-Narancic, B. Janicijevic, L. Jin, R. Chakraborty, R. Deka, and P. Rudan.** Inbreeding and risk of late onset complex disease. *Journal of Medical Genetics*, 40 :925–932, 2003.
- **Scheen A., Paquot N., Castillo M. J., Lefebvre P.J.** How to measure insulin action in vivo . *Diabetes-Metabolism Reviews*, 1994, 10, p: 151-188.
- **Talbot F. et Nouwen A.** A review of the relationship between depression and diabetes in adults: is there a link ? *Diabetes Care*, 2000, p : 23(10), 1556-1562.
- **Theuma P. et Fonseca V.A.** Inflammation and emerging risk factors in diabetes mellitus and atherosclerosis. *Curr. Diab. Rep.*, 2003 p 3, 248-254.

CHAPITRE 4

RISQUE CARDIOVASCULAIRE ET EQUILIBRE IONIQUE CHEZ DES DIABETIQUES DE TYPE2 DE LA REGION DE TLEMCEN.

Chapitre 4 : Risque cardiovasculaire et équilibre ionique chez des diabétiques de type 2 de la région de Tlemcen.

1 Introduction

Le diabète est un facteur de risque cardio-vasculaire indépendant majeur qui multiplie par 3 le risque cardiovasculaire absolu [Gaede *et al.*, 2003]. L'augmentation du risque est liée à l'hyperglycémie en elle-même et aux autres facteurs de risque fréquemment associés [Ryden *et al.*, 2007].

Les complications cardio-vasculaires représentent la principale cause de mortalité dans le diabète, qu'il s'agisse du diabète de type 1 ou 2 [Hurni *et al.*, 2007]. Le diabète constitue un facteur de risque extrêmement fréquent de l'athérosclérose [Bild *et al.*, 2002].

L'existence d'un diabète multiplie par 2 à 3 le risque d'insuffisance coronaire, d'ischémie myocardique silencieuse, d'accidents vasculaires cérébraux chez les hommes. Chez les femmes, l'existence d'un diabète multiplie ces risques par un facteur 3 à 5. De la même façon, l'existence d'un diabète multiplie le risque d'artérite des membres inférieurs par 4 chez les hommes et par 6 chez les femmes [Coutinho *et al.*, 1999].

Ces pathologies, en nette progression dans notre pays, surviennent le plus souvent à la suite de la combinaison de plusieurs facteurs.

On définit le risque cardiovasculaire absolu (RCVA), pour un sujet donné, par la probabilité individuelle de survenue d'un événement cardiovasculaire (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, angor, décès cardiovasculaire) dans un délai de temps défini [Giampaoli *et al.*, 2005].

Ce risque relatif correspond au risque de survenue de tel ou tel événement chez des sujets exposés à un facteur par rapport à ceux qui ne sont pas exposés à ce même facteur. Néanmoins, ces facteurs ne sont pas indépendants et leur action conjointe n'est pas la simple somme de chacun de leurs effets [Mayaudon *et al.*, 2001]. D'où l'intérêt du risque cardiovasculaire absolu qui permet non plus de définir une proportion du risque par un rapport mais par une probabilité : la probabilité pour une personne donnée de voir survenir un accident donné dans un certain délai en fonction de l'ensemble de ses facteurs de risque [Assmann *et al.*, 2002].

Parmi les grandes cohortes, la plus célèbre est celle de Framingham réalisée aux États-Unis [Marrugat *et al.*, 2003]. C'est à partir de ses résultats qu'a été calculé le RCVA. Le problème auquel sont confrontés la plus part des scientifiques est l'application du calcul dans d'autres cohorte. En effet, mis à part les facteurs de risque validés et universels, il y a un risque de base différent suivant les populations étudiées [Laurier *et al.*, 1994]. Le mode de vie, les habitudes culturelles à savoir la consanguinité et sans doute d'autres éléments mal cernés. On peut donc affirmer que, si le RCVA est un outil validé scientifiquement, on ne peut pas l'utiliser comme outil de prédiction au niveau individuel. En revanche, il est très utile comme outil de classification.

Les indicateurs du risque sont l'âge, le sexe, le cholestérol total et le HDL-cholestérol, la pression artérielle systolique, le tabagisme au cours des 12 dernières années,

l'ancienneté dans le diabète et la présence d'hypertrophie ventriculaire gauche, et la valeur de l'hémoglobine glyquée.

Le calcul du RCVA apparaît particulièrement intéressant chez le diabétique, et notamment chez le diabétique de type 2, en raison de la conjonction très fréquente de plusieurs facteurs de risque [Southwell et Eckland, 1997]. Les modèles proposés ont en effet pour principal intérêt de présenter en un chiffre la synthèse des effets néfastes des principaux facteurs de risque cardiovasculaires qui sont trop souvent étudiés de façon séparée. Le calcul du RCVA va permettre de déterminer le bénéfice attendu d'une intervention thérapeutique visant à réduire l'importance d'un ou plusieurs facteurs de risque.

2 Objectifs du travail

Le but de ce travail est d'évaluer le RCVA chez des diabétiques de type 2, d'une part, et d'établir des éventuelles associations avec le statut ionique d'autre part.

2-1 Matériel et méthodes

2-1.1 Echantillon

Il s'agissait d'une étude cas témoins ayant porté sur 133 sujets, dont 91 diabétiques de type 2, recrutés au service de médecine interne de l'hôpital de Tlemcen. Ces patients n'ont présenté ni maladies cardiovasculaires ni troubles thyroïdiens ou surrénaliens ni insuffisance rénale. Que nous avons comparé à 42 sujets témoins indemnes de toute pathologie entraînant la perturbation des paramètres étudiés. Recrutés parmi les donneurs de sang au centre de transfusion sanguine de l'hôpital de Tlemcen. Une fiche de renseignements a été remplie pour chacun des patients et des témoins, afin de déceler les facteurs de risque cardiovasculaire dans les deux populations étudiées, à savoir l'âge, le sexe, la consanguinité l'indice de masse corporelle, le tour de taille, les antécédents familiaux liés au diabète et à l'HTA. Ainsi qu'une éventuelle présence d'HTA chez les patients diabétiques.

2-1.2 Méthodes

Les prélèvements sanguins ont été effectués chez les sujets à jeun depuis au moins 8 heures par les professionnelles de la santé.

L'hémoglobine glyquée (HbA1C) a été déterminées par une technique immunoturbidimétrique (Roche Diagnostics, Mannheim, Allemagne). La détermination du Calcium, potassium, sodium, Mg sérique, et érythrocytaire ont été effectuées par une technique colorimétrique (Randox Antrim, Royaume-Uni). L'insuline plasmatique a été déterminée par une méthode immunologique par polarisation de fluorescence (AXSYM, Abbott, Wiesbaden, Allemagne).

Pour évaluer ce risque à dix ans nous avons utilisés, l'instrument le plus communément adapté aux cohortes de diabétiques de type 2 et qui est l'UKPDS risk engine [Wallace et al., 2004]. Ce calcul s'adresse aux patients indemnes de toute pathologie cardiaque ou vasculaire, cliniquement décelable.

2-1.3 Etude statistique

Nous avons utilisé pour l'étude statistique le logiciel Minitab 15, l'anova pour la comparaison de moyenne et le KHI carré pour la comparaison de pourcentage. Les résultats ont été exprimés en moyenne \pm un écart type, avec un seuil de significativité $p < 0,05$.

3 Résultats

Les données cliniques et les facteurs de risque cardiovasculaire de la population d'étude sont présentés dans le Tableau 29.

Tableau 29. Données cliniques de la population témoin et de la population diabétique de type 2

	Témoins : n = 42	Diabétiques : n = 91	P
Age ($X \pm \sigma$; ans)	59.03 \pm 11.42	62.15 \pm 9.18	
Ancienneté dans le diabète ($X \pm \sigma$; ans)	-----	12.42 \pm 10.56	-----
Homme (%)	33%	37%	NS*
Femme (%)	66%	63%	
IMC ($X \pm \sigma$; kg/m ²)	26.37 \pm 7.63	29,64 \pm 4.85	p<0.001
Tour de Taille	99 \pm 7.38	106.59 \pm 9.18	
HTA (%)	-----	8	-----
Antécédents familiaux HTA	3	20	S*
Antécédents familiaux diabète	10%	59%	S*
Consanguinité	41.25%	48%	NS*

* X, moyenne ; σ , écart type

Le tableau suivant (tableau 30) regroupe les données concernant la répartition du risque cardiovasculaire à 10 ans dans l'ensemble de la population enquêtés (témoins et diabétiques). Ainsi que les données concernant l'équilibre glycémique et ionique.

Tableau 30. Répartition des diabétiques selon le risque cardiovasculaire absolu (RCVA) à 10 ans, l'équilibre glycémique, les paramètres du statut ionique.

	Modéré RCVA < 10 %	Moyen (diabétique) 10 < RCVA < 20 %	Elevé (diabétique) RCVA > 20	P
Diabétiques	23	25	35	
Nombre d'hommes	7	7	19	
Nombre de femmes	16	18	16	
HbA1c ($X \pm \sigma$; %)				
FEMMES	6.3% \pm 1.61	8.04 \pm 1.96	9.86 \pm 1.51	P=0.007
HOMMES	6.01 \pm 2.15	7.26 \pm 1.53	8.55 \pm 0.97	P=0.007
Calcium mg/l				
Femmes	78.93 \pm 1.7	87.18 \pm 2.5	97.66 \pm 1.7	p < 0,001
Hommes	73.85 \pm 1.4	84.9 \pm 4.1	96.09 \pm 2.22	p < 0,001
Magnésium sérique mg/l				
Femmes	24.28 \pm 2.58	22.18 \pm 2.78	17.86 \pm 2.36	p < 0,001
Hommes	23.84 \pm 1.94	22.31 \pm 2.52	19.10 \pm 2.52	p=0.04
Magnésium érythrocytaire mg/l				
Femmes	64.54 \pm 11.66	54.33 \pm 11.64	40.07 \pm 2.71	P=0.04
Hommes	63.73 \pm 7.53	54.41 \pm 8.99	34.94 \pm 9.37	P=0.04
Sodium mmol/l				
Femme	155 \pm 5.79	149.27 \pm 3.51	140.38 \pm 2.66	p < 0,001
Hommes	155 \pm 3.19	148.44 \pm 2.42	143.31 \pm 3.13	p=0.89
Chlore mmol/l				
Femmes	112.76 \pm 1.7	112.23 \pm 1.6.	89.91 \pm 1.5	p < 0,001
Hommes	113.73 \pm 3.9	109.74 \pm 1.8.	87.5 \pm 2.0	P= 0.01
Potassium mmol/l				
Femmes	4.91 \pm 0.69	4.46 \pm 1.91	2.28 \pm 0.67	p < 0,001
Hommes	4.16 \pm 0.55	4.18 \pm 1.33	2.76 \pm 0.34	p < 0,001

Le RCVA est calculé Selon l'UKPDS risk engine .Le premier groupe comprend les sujets à RCVA faible qui est inférieur à 10 % à 10 ans. La population de témoins constitue ce groupe. Le deuxième groupe comprend les diabétiques à RCVA moyen qui est entre 10 et 20 % à 10 ans. Le troisième groupe comprend les diabétiques à RCVA élevé > 20 % à 10 ans. Lorsque nous considérons l'échantillon de diabétiques dans sa totalité nous avons remarqué que 54.94 % d'entre eux appartiennent aux groupes ayant un risque moyen et élevé.

Cependant 45.05% d'entre les diabétiques ont entre risque faible et modéré. En ce qui concerne les témoins 54.76% d'entre eux présentent un risque cardiovasculaire faible. Le reste des témoins ne présente aucun risque.

L'HbA1c a été significativement augmentée dans le groupe à RCVA élevé par rapport aux groupes à RCVA moyen et modéré tous sexe confondu. Nous constatons chez les hommes ainsi que chez les femmes, que la valeur du RCVA augmente quand la concentration en calcium augmente. Nous constatons par contre que les concentrations en magnésium sérique et érythrocytaire diminuent le RCVA. De même Pour le magnésium, le chlore, le sodium et le potassium nous notons une corrélation inverse avec le risque cardiovasculaire absolu (Tableau 30).

4 Discussion

Les résultats que nous avons obtenus peuvent être considérés comme le point de départ d'une enquête épidémiologique prospective cardiovasculaire dans une population de diabétique de type2 de l'ouest Algérien.

Plus de cinquante quatre pour cent des diabétiques appartiennent aux groupes à RCVA moyen et élevé. Cette constatation montre que plus de la moitié des diabétiques ont un haut niveau de RCVA, correspondant à une probabilité supérieure à 20 % de présenter une complication ischémique dans un délai de 10 ans. Une étude similaire chez nos voisins tunisiens, rapporte que Quatre-vingt-dix pour cent des diabétiques appartiennent aux groupes à RCVA moyen et élevé. Cette constatation montre que la majorité des diabétiques ont un haut niveau de RCVA dans cette population [Kassab *et al.*, 2008].

Le RCVA a été étroitement lié à l'équilibre glycémique, à l'élévation de la concentration du calcium chez les individus présentant un RCVA élevé tout sexe confondu. Des études similaires, impliquant 29.000 personnes au total constatent également une augmentation régulière du risque de crise cardiaque et d'accident vasculaire cérébral associé à la prise de suppléments de calcium, avec ou sans vitamine D [Bolland *et al.*, 2010]. De même l'étude cohorte, Women's Health Initiative (WHI), une étude de sept années de suivi menée sur plus de 36.000 femmes constatent que celles qui ont pris du calcium combiné à de la vitamine D à titre personnel ont été exposées à un risque accru d'événements cardiovasculaires, notamment de crise cardiaque [The Women's Health Initiative, 2011]. Les auteurs suggèrent que le changement brusque du niveau de calcium dans le sang après la prise d'une supplémentation est à l'origine de ces effets négatifs, plutôt que la quantité elle-même de calcium consommée. Des niveaux élevés de calcium sanguin sont liés à un durcissement des artères, ce qui peut aussi contribuer à expliquer ces résultats [Bolland *et al.*, 2011].

En concentration normale le Magnésium, le chlore, le sodium et le potassium présentent une corrélation inverse avec le risque cardiovasculaire absolu. Plusieurs études

prospectives, dont l'étude ARIC (Atherosclerosis Risk in communities Study) publiée en 1998, qui a couvert une période de 4 à 7 années portant sur une population de plus de 13 000 personnes, ont mis en évidence l'association d'une hypomagnésémie avec une incidence élevée de coronaropathie. De plus, une étude épidémiologique de 1999 a montré une corrélation inverse entre le magnésium plasmatique et la mortalité due à des maladies cardiaques [Kimberly Morland *et al.*, 2002]. Un désordre de l'équilibre magnésique peut entraîner divers déséquilibres ioniques. Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer l'intervention éventuelle du magnésium dans la physiopathologie du diabète et dans l'augmentation du RCVA sous-jacent [Ziegelstein, 2001]. Il est nécessaire à l'activité de la Na⁺ K⁺-ATPase qui est réduite chez le diabétique. Contrairement aux femmes, le RCVA chez les hommes diabétiques n'a pas été significativement corrélé au sodium. Cette différence pourrait être attribuée à l'hétérogénéité de l'échantillon des femmes diabétiques qui renferme des femmes de plus de 50 ans (96 %). Ces dernières ont perdu le statut protecteur hormonal.

5 Conclusion

Dans notre étude plus de 54% des diabétiques appartiennent aux groupes à RCVA moyen et élevé. En évaluant les conséquences potentielles des différents facteurs de risque cardiovasculaires. Cela nous conduit à proposer un algorithme de risque prenant en considération : la magnésémie et la calcémie, qui pourraient être intégrées dans le calcul du RCVA pour pouvoir dresser une approche objective de la prédiction des accidents cardiovasculaires. La notion de RCVA présente cependant certaines limites qu'il convient de souligner. Le modèle prédictif utilisé donne à l'âge un rôle prépondérant dans la quantification du risque. L'utilisation du RCVA va donc donner une très forte priorité au sujet âgé et ne va pas tenir compte de l'exposition prolongée d'un sujet jeune à un ou plusieurs facteurs de risque.

Références Bibliographique

- **Assmann G., Cullen P., Schulte H.** Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*, 2002, p: 105, 310-5.
- **Bild D. E., Bluemke D. A., Burke G. L., Detrano R., Diez Roux A. V., Folsom A. R., Greenland P., Jacob D. R., Kronmal R., Liu K., Nelson J.C., O'Leary D., Saad M.F., Shea S., Szklo M., Tracy R.P.** Multiethnic study of atherosclerosis: objectives and design. *Am. J. Epidemiol.*, 2002, p: 156:871–81.
- **Bolland MJ., Avenell A., Grey A., Gamble GD., Reid IR.** Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ online first* 2011 (bmj.com).
- **Coutinho M., Gerstein H.C., Wang Y., Yusuf S.** The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95'783 individuals followed for 12, 4 years. *Diabetes Care*, 1999, p: 22, 233-40, 35.
- **Gaede P., Vedel P., Larsen N., Parving HH., Pedersen O.** Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 Diabetes, *N Engl. J Med.*, 2003, p: 348, 383-93.
- **Giampaoli S., Palmieri L., Mattiello A., Panico S.** Definition of high risk individuals to optimise strategies for primary prevention of cardiovascular diseases. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2005p: 15, 79-85.

- **Hurni C.A., Perrez S., Monbaron R.** Coronary artery disease screening in diabetic patients : How good is guideline adherence ? *Swiss Med. Wkly*, 2007, p: 137, 199-204.
- **Kassab A., Leban N., Ferchichi S., Fekih M., Ben Limem L., Chaeib A.** Miled. Stress oxydant et risque cardiovasculaire absolu chez des diabétiques de type 2 du centre tunisien. *Ann. Biol. Clin.*, vol. 66, n° 2, mars-avril 2008.
- **Kimberly Morland PHD., Steve Wing PHD. and Ana Diez Roux M. D. PHD.** The Contextual effect of the Local Food Environment on Residents' Diets: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Public Health*. 2002 November; 92(11): 1761–1768.
- **Laurier D., Nguyen P. C., Cazelles B., Segond P.** Estimation of CHD risk in a French working population using a modified Framingham model. The PCV-METRA Group. *J. Clin. Epidemiol.*, 1994, p: 47, 1353-64.
- **Mark J Bolland MJ., Avenell A., Baron J A., Grey A., MacLennan G S., Gamble G D., Reid I R.** Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular event: meta-analysis. *BMJ*, 2010, 340 : c3691.
- **Marrugat J., D'Agostino R., Sullivan L.** An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J. Epidemiol. Community Health*, 2003, p: 57, 634-8.
- **Mayaudon H., Dupuy O., Bordier L., Sarret D., Bauduceau B.** Calculation of the absolute cardiovascular risk in practice. *Diabetes Metab.*, 2001, p: 27, 82-6.
- **Ryden L., Egerhard S., Malgorzata B.** The Task force on diabetes and cardiovascular diseases of the european society of cardiology and of the european association for the study of diabetes, *Eur. Heart J.*, 2007, p:1, 72.
- **Southwell A. et Eckland D.** Managing the burden of type 2 diabetes : an international survey of physicians. *Practical Diabetes International*, 1997, p: 14, 201-206.
- **The Women's Health Initiative.** Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular. *BMJ*, 2011; 342:d2040 doi: 10.1136/bmj.
- **Wallace T.M., Levy J. C., Matthews D. R.** Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*, 2004, p: 27, 1487-95.
- **Ziegelstein R. C., Hilbe J. M., French W. J., Antman E. M., Chandra-Strobos N.** Magnesium use in the treatment of acute myocardial infarction in the United States (observations from the Second National Registry of Myocardial Infarction). *The American journal of cardiology*, 2001, 87(1), p: 7-10

CHAPITRE 5

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE DES DIABETIQUES HYPERTENDUS

Chapitre 5 : Profil épidémiologique des diabétiques hypertendus

1 Introduction

L'association entre hypertension artérielle et diabète est d'une fréquence plus grande que celle déterminée par le simple hasard [WHO, 1985].

L'ensemble des enquêtes épidémiologiques a montré que l'hypertension artérielle était plus fréquente chez les diabétiques [Assmann *et al.*, 1988. Stamler *et al.*, 1993. HDS 1993].

L'ampleur du problème est soulignée par quatre enquêtes portant sur des populations représentatives:

L'enquête de l'O.M.S de 1985[WHO, 1985]. Où la prévalence de l'hypertension artérielle était de 31,8 % (29,5 à 64,8 % selon les pays).

Dans l'étude PROCAM portant sur 4 043 hommes et 1 333 femmes âgés de 50 à 65 ans, la prévalence de l'hypertension artérielle chez les diabétiques était supérieure à 50 % [Assmann *et al.*, 1988].

Pour l'essai MRFIT, un important travail de dépistage a été effectué parmi 347 978 hommes âgés de 35 à 57 ans: la prévalence de l'hypertension était de 13,0 % chez les diabétiques contre 4,6 % chez les non-diabétiques [Hypertension in Diabetes study (HDS) 1993].

Enfin l'étude « l'Hypertension in Diabetes » a porté sur 3 648 patients ayant un diabète de type 2 de découverte récente. Chez ces patients des 2 sexes (59% d'hommes) âgés en moyenne de 52 ans, la prévalence de l'hypertension artérielle définie selon les règles de l'OMS était de 35 % chez l'homme et de 59 % chez la femme. L'incidence de l'hypertension chez les diabétiques de type 2 est 1,5–3 fois plus élevée que dans un collectif non diabétique d'âge comparable [Sowers, 2003].

Dans le diabète de type 2, l'insulinorésistance est le dénominateur commun de l'HTA, de la dyslipidémie (augmentation des triglycérides, diminution du HDL Cholestérol, anomalies qualitatives des LDL) et de l'obésité androïde [Berraho *et al.*, 2009].

Les diurétiques utilisés chez le diabétique hypertendu, peuvent avoir des effets métaboliques indésirables; ceux-ci sont fonction de la dose utilisée, ces effets métaboliques sont pour la plupart en rapport direct avec une baisse de la kaliémie : aggravation de l'intolérance au glucose par baisse de la sécrétion d'insuline et/ou accentuation de l'insulino-résistance ; augmentation modérée du cholestérol LDL et des triglycérides ; augmentation de l'uricémie. Ces effets sont détectables avec les diurétiques thiazidiques [Calsen *et al.* 1990. Harper *et al.*, 1994].

Toutefois ces complications se manifestent de manière particulière chez le diabétique et s'inscrivent dans un contexte plurimétabolique et d'insulinorésistance. Dans tous les cas, l'hypertension aggrave le pronostic du malade diabétique en augmentant le risque cardiovasculaire et accélérant la survenue des complications dégénératives.

Ensemble, le diabète et l'hypertension portent atteinte aux minuscules vaisseaux sanguins qui filtrent le sang pour le débarrasser de ses déchets. À terme, comme les vaisseaux lésés sont détruits, les vaisseaux sains doivent travailler plus fort. Résultat : ils s'endommagent à leur tour [Cines, 1998].

L'enquête nationale santé rapporte qu'en ce qui concerne les motifs de consultation ou d'hospitalisation pour maladies cardio-vasculaires, l'HTA vient en tête avec plus de 53 % de cas. Selon une autre étude algérienne, la fréquence de l'HTA serait de 20% dans la population générale [Fares, 1995].

En Algérie, il y a très peu d'études qui se sont intéressées à l'étude du diabète de type2 avec HTA. On se propose dans cette partie de nos travaux d'évaluer la fréquence et les facteurs de risques associés.

2 Objectifs.

L'objectif principal de l'étude est de décrire la fréquence de l'hypertension artérielle (HTA) et ses facteurs de risques associés au cours du diabète de type2.

3 Matériel et Méthodes

3-1 Echantillon

Au total 112 individus ont été inclus dans ce travail. Suivis au Service de Médecine Interne de l'hôpital de Ghazaouet.

Il s'agissait d'une étude observationnelle descriptive dans la région de Ghazaouet. Entre Avril et Mai 2010. Chez les patients diabétiques hospitalisés dans ce service.

3-2 Méthodes

Nos données étaient recueillies à partir du dépouillement de leurs dossiers et d'un questionnaire pré établie. Nous avons incluse dans notre étude les patients hospitalisés, connus ou diagnostiqués comme diabétiques, confirmés hypertendus par mesure de leur pression artérielle systolique (PAS > 140 mmHg) et/ou diastolique (PAD > 90 mmHg) dans le service (sans complications cardiovasculaires associées). Les mesures de la pression artérielle est réalisée avec un sphygmomanomètre brachial mécanique, avec comme unité de mesure le mmHg.

Les paramètres étudiés étaient relevés à partir des données cliniques de chaque patient: leur âge, leur sexe, leurs antécédents familiaux de diabète. Nous avons essayé de faire préciser la chronologie de l'HTA par rapport au diabète ainsi que le traitement suivi. L'obésité a été appréciée par le calcul de l'indice de masse corporelle ou BMI, $BMI = \text{Poids (kg)}/\text{Taille (m}^2\text{)}$. Les troubles lipidiques ont été étudiés par l'analyse des résultats du dosage systématique du cholestérol, des triglycérides. Les troubles ioniques ont été étudiés par l'analyse du dosage, du Calcium, potassium, sodium, et Mg sérique.

Le sang veineux est prélevé après un jeun d'au moins 8 heures. Nous avons recueilli 5 ml de sang sur tube héparine pour le bilan biochimique, la glycémie, le cholestérol total et les triglycérides sont dosés en utilisant les procédures enzymatiques standards (recommandations SFBC ou IFCC) sur l'automate Beckman CX7® (Beckman-Coulter®, NY, États-Unis). La détermination du Calcium, potassium, sodium, Mg sérique ont été effectuées par prélèvement sanguins (2ml) sur tube sec, par une technique colorimétrique (Randox Antrim, Royaume-Uni).

4 Méthodes Statistiques

Nous avons utilisé pour l'étude statistique le logiciel Minitab 15. Les techniques usuelles d'analyse descriptive et bivariée ont été utilisées. Le test (t) de Student pour la comparaison de deux moyennes et le teste de chi carré pour la comparaison de pourcentages. Le seuil de signification statistique a été fixé à $p < 0,05$.

5 Résultats

Au total, 112 patients diabétiques de type 2 étaient inclus dans l'étude dont Cinquante neuf patients étaient hypertendus, soit 52.67%. La moyenne d'âge des patients étaient de $55,75 \pm 17,63$ ans. Celle des hypertendus était de $56,16 \pm 15,90$ ans. Le sex-ratio homme/ femme des patients diabétiques hypertendus était de 0,55.

5-1 Chronologie de l'HTA par rapport au diabète.

Dans 28 cas (47.45%) l'hypertension existait avant le diabète et était traitée ; dans 12 cas (20.33%) elle a été découverte en même temps, dans 14 (23.72%) cas elle est survenue après et enfin dans 5 cas nous n'avons pu avoir de précisions.

Ainsi donc, dans 40 cas sur 59 soit 67.79 % des cas l'HTA précédait ou était découverte en même temps que le diabète (Tableau 31).

Tableau 31. Date de découverte de l'HTA par rapport au diabète

Survenue de l'HTA	HTA avant le diabète. N=28	HTA et diabète Découverte simultanée. N=12	HTA après le diabète. N=14	Données manquantes. N=5
Diabétiques N=59	47.45%	20.33%	23.72%	8.47%

5-2 Facteurs de risque de l'HTA chez les patients diabétiques.

L'analyse des facteurs sociodémographiques et anthropométriques ne présente aucune différence significative concernant les deux groupes de diabétiques. Cependant les différences sont significatives concernant l'IMC et le tour de taille chez les femmes. Les moyennes de la PSA et la PAD et concernant le facteur héréditaire lié à l'HTA et au diabète.

5-2.1 Comparaison des facteurs sociodémographiques et anthropométriques entre les patients diabétiques avec et sans HTA

Le tableau 32 résume les données sociodémographiques et anthropométriques des patients diabétiques normotendus et des diabétiques hypertendus.

Tableau 32. Comparaison des facteurs sociodémographiques et anthropométriques entre les patients diabétiques avec et sans HTA

Paramètres physiques	diabétiques hypertendus N=59	Diabétiques non hypertendus N=54	Signification statistique <i>P</i>
Sexe			
Hommes	22	21	P=0.8
Femmes	37	33	
IMC (m±ET)*	28,28±5,57	27,64±3,86	P=0.6
Hommes	31,84±3,88	29,97±2,44	P=0.89
Femmes	31.25±4,5	29,41±6,5	P=0.04
Tour de taille (m±ET)*			
Hommes	103.4±11.35	104±15.23	P=0.9
Femmes	106.72±16.34	103.38±10	P=0.03
HTA			
PAD	169.5mmHg	115mmHg	P=0.001
PSA	104.5mmHg	75mmHg	P=0.000
Hérédité liée à l' HTA			
Présence	32	17	
Absence	27	37	P=0.002
Hérédité liée au diabète			
Présence	30	19	
Absence	20	30	P=0.023

*m±ET : moyenne ± écart type

5-2.2 Comparaison des facteurs biochimiques et ioniques

La comparaison des facteurs biochimiques révèle qu'il y a une augmentation de la moyenne de la glycémie des triglycérides du cholestérol-Total, du LDL-Cholestérol chez les diabétiques hypertendus ; sans que pour autant cette augmentation ne soit significative. Cependant on note une augmentation significative du taux de LDL-Cholestérol chez les hypertendus diabétiques. Quant à la mesure des paramètres ioniques, on note que les ions sodium, potassium et magnésium sont significativement diminués chez les diabétiques hypertendus par rapport aux normotendus. Contrairement au calcium ou la différence n'est pas significative.

Tableau 33. Mesure des facteurs biochimiques et ioniques

Paramètres biochimiques et ioniques	Diabétiques hypertendus N=59 m±ET*	Diabétiques normotendus N=54 m±ET	Signification statistique <i>P</i>
Glycémie g/l	2.1±0.80	1.97±0.93	P=0.82
Triglycérides(mmol/l)	2.47±1.89	2.17±1.51	P=0.72
Cholestérol-Total(mmol/l)	2.76±0.39	1.85±0.40	P=0.56
HDL-Cholestérol(mmol/l)	0.30 ±0.1	0.38 ±0.23	P=0.94
LDL-Cholestérol (mmol/l)	2.5±0.29	1.9±0.36	P=0.021
Na+mmol/l	134,91±26,87	140,18±9,41	P=0,021
Homme	136,4±12,46	138,88±10,54	P=0,29
Femme	134,13±32,31	140,71±9	P=0,11
K+mmol/l	1,79 ±0,56	3,56±0,66	P=0,0018
Homme	2,31±0,61	4,67±0,55	P=0,074
Femme	2,09±0,53	4,51±0,73	P=0,0078
Ca++ mg/l	90,58±10,89	88,48±15,09	P=0,22
Homme	86,16±13,19	89,57±9,35	P=0,45
Femme	84,75±9,98	87,91±17,6	P=0,21
Mg++ sérique mg/l	11,4±0,46	20,5±0,43	P=0,0019
Homme	12,0±0,39	20,7±0,34	P=0,042
Femme	10,2±0,49	18,4±0,48	P=0,010

*m±ET : moyenne ± écart type

6 Traitement anti hypertenseur prescrit

Les diurétiques thiazidiques seuls ont été prescrits 44 fois soit 74,57% des cas, les diurétiques de l'anse l'ont été 15 fois soit 25,42% chez les diabétiques hypertendus.

6-1 Facteurs de risque lié au type de traitement antihypertenseur chez des patients hypertendus.

On se propose d'étudier l'effet des deux traitements préconisés chez les diabétiques hypertendus et leurs effets potentiels sur le bilan, glucidique, biochimique ainsi que sur le bilan ionique.

6-1.1 Les paramètres biochimiques de la population hypertendue sous un traitement antihypertenseur.

L'analyse des paramètres biochimiques en fonction du type de traitement antihypertenseurs selon le sexe montre que (Tableau 34):

- Les valeurs moyennes de la glycémie sont élevées chez les hypertendues sous diurétiques de l'anse de Henle (2.40 ± 0.38 g/l) par rapport à ceux qui sont sous thiazidiques (1.89 ± 0.10 g/l), la différence est significative ($p=0.01$).
- Les valeurs moyennes de cholestérol total sont plus élevées chez les hypertendus sous diurétiques de l'anse de Henle (la différence est significative ($p=0.03$).
- Pour le HDL-Cholestérol et le LDL-Cholestérol on ne remarque aucune différence significative.
- Les valeurs moyennes des triglycérides sont plus élevées chez les hypertendus sous diurétique de l'anse de Henle, mais la différence n'est pas significative.

Tableau 34. Moyennes des paramètres biochimiques en fonction de type de traitement antihypertenseurs (diurétique ou non diurétique) de la population diabétique hypertendue.

Données biochimiques	Diurétique de l'anse de Henle $m \pm ET^*$	Les thiazidiques $m \pm ET^*$	P
Glycémie	$2,4 \pm 0.38$	1.89 ± 0.1	P=0.01
Cholestérol total	3.80 ± 0.56	2.22 ± 0.31	P=0.03
Triglycérides	2.35 ± 0.37	$2,26 \pm 1.12$	P=0.19
HDL-Cholestérol (mmol/l)	0.34 ± 0.1	0.38 ± 0.13	P=0.43
LDL-Cholestérol (mmol/l)	2.95 ± 0.29	2.06 ± 0.36	P=0.49

* $m \pm ET$: moyenne \pm écart type

6-1.2 Les paramètres ioniques de la population diabétique hypertendue sous un traitement hypotenseur :

L'analyse des paramètres ioniques, en fonction de type de traitement antihypertenseurs chez les diabétiques selon le sexe montre que (Tableau 35):

Les valeurs moyennes de sodium sont plus élevées chez les diabétiques hypertendus sous diurétique de l'anse de Henle, la différence est significative ($p=0.045$).

Pour le potassium et le calcium plasmatique on ne note aucune différence significative entre les diabétiques hypertendus sous diurétique de l'anse et les diabétiques hypertendus sous thiazidiques.

En revanche le taux de magnésium plasmatique est plus significativement diminué chez les diabétiques hypertendus sous hypotenseurs de l'anse de Henle.

Tableau 35. Moyennes des paramètres ioniques en fonction de type de traitement antihypertenseurs (thiazidique ou de l'anse) et le sexe de la population diabétique hypertendue.

Données ioniques	Diurétique de l'anse de Henle m±ET*	Les thiazidiques m±ET*	P
Na+ mmol/l	144.64±9.21	137.6±11.46	P=0.045
Homme	141.6±5.77	143.75±4.03	P=0.27
Femme	145.91±10.26	133.5±13.27	P=0.021
K+ mmol/l	3.3±0.54	3.51±0.33	P=0.15
Homme	3.74±0.54	3.45±0.3	P=0.18
Femme	2.94±0.44	3.05±0.37	p=0.35
Ca++mg/l	87.73±9.75	92.56±10.02	P=0.11
Homme	71.06±9.64	84.75±3.66	P=0.02
Femme	67.85±6.96	97.76±9.56	P=0.0013
Mg++sérique mg/l	12,04±2.24	17.6±0.35	P=0.02
Homme	11±2.11	17.4±2.37	P=0.038
Femme	10.02±1.92	15.0±3.29	P=0.001

*m±ET : moyenne ± écart type

7 Discussion

La distribution globale de l'HTA est assez importante chez les sujets diabétiques de notre cohorte (52.67%). Dans la littérature, quelques études similaires ont été réalisées. Une fréquence plus élevée est décrite à Kinshasa (84 %) [Makulo *et al.*, 2008], et au Canada

(70 %) [Howards *et al.*, 2006]. Par contre des fréquences moins élevées sont enregistrées au Togo 7 % [Damorou. 2008], 16,7 % à Bamako [Dembele *et al.*, 2000], et 11,53 % à Brazzaville [Monabeka *et al.*, 1998]. Au Gabon (40,67 %) [Ntyonga-Pono., 1996]. De même aux États-Unis l'association hypertension et diabète est deux fois plus fréquente chez les Africains-américains que chez les Caucasiens-américains [Steichen, 2010].

Nous avons constaté une nette prédominance féminine des patients hypertendus diabétiques dans notre étude (sex-ratio à 0,55). Cette fréquence est également décrite dans d'autres travaux [Etoundi Ngoa *et al.*, 2001].

Dans plus de 67% des cas l'HTA précède ou est découverte en même temps que le diabète. Les diabétiques hypertendus associent obésité androïde et obésité abdominale. Avec des antécédents familiaux d'hypertension et de diabète.

La fréquence de 50.84 % d'existence d'antécédents familiaux de diabète chez nos patients diabétiques hypertendus est rapporté dans une étude similaire effectuée sur une population togolaise de patients diabétiques hypertendus évoquant l'existence de facteurs héréditaires pour cette maladie. Dans cette étude l'hérédité était en cause chez 4,6 % des patients hypertendus. Les études portant sur la distribution de l'hypertension artérielle chez le diabétique, selon les antécédents familiaux, sont rares. L'hérédité est un facteur

prédisposant sur la fréquence de la survenue du diabète et sur celle de l'hypertension artérielle. L'ensemble justifie l'importance de l'étude de ces facteurs [Damorou, 2008] .

Il est très souvent question dans la littérature de la relation entre ces deux pathologies différentes [Felber, 1992. Maheux et al .1994. Weidmann 1993] souvent rapportées à un terrain commun, l'insulinorésistance [Godeau et al 1993. Stern1995].

Reaven [1994] a rassemblé ces différentes pathologies sous le nom de Syndrome métabolique. Mais la rareté des troubles lipidiques retrouvée dans notre cohorte ne plaide pas en faveur du syndrome métabolique.

Selon les données de la littérature ce phénomène n'aurait pas la même importance dans tous les peuples : Caucasiens surtout et noirs beaucoup moins [Saad *et al.*, 1991].

Il serait intéressant dans des travaux ultérieurs de pouvoir relier l'hypertension dans le diabète à l'insulinorésistance et éventuellement à moindre degré au syndrome métabolique.

Sur le plan thérapeutique, on ne note pas vraiment l'utilisation d'un grand éventail d'hypotenseur on note l'utilisation des diurétiques de l'anse de Henle, ainsi que ceux des diurétiques thiazidiques.

On peut seulement noter les effets délétères du traitement dans un premier temps. Tous nos patients diabétiques hypertendus bénéficient d'un suivi médical et sont sous hypotenseur. Le bilan lipidique ne révèle pas une grande disparité entre les deux groupes de diabétiques hypertendus. On constate une élévation significative de la glycémie chez les diabétiques sous diurétique de l'anse de Henle, ainsi qu'une élévation significative du taux de cholestérol total dans les deux sexes. Quant au bilan ionique il montre une toute autre différence entre les deux groupes.

Les ions sodium, potassium et magnésium sont significativement diminués chez les diabétiques hypertendus. Contrairement au calcium ou la différence n'est pas significative. Mais si l'on considère les diabétiques hypertendus seul ainsi que les effets du traitement préconisé on suppose que : les diurétiques de l'anse de Henle diminuent la réabsorption du sodium, du potassium, du magnésium et du calcium. Les diurétiques thiazidiques augmentent l'élimination urinaire du sodium et dans une moindre mesure de potassium. Les diurétiques thiazidiques augmentent également l'élimination urinaire du magnésium. Ils diminuent l'élimination urinaire de calcium comparé aux diurétiques de l'anse de Henle.

Nos résultats supposent que les diurétiques thiazidiques peuvent entraîner divers effets indésirables, notamment la fuite significativement plus importante du sodium et du magnésium, mais il préserve le taux de calcium ; dont l'élimination significative est faite par les diurétiques de l'anse de Henle. Ces derniers ont aussi un effet d'élimination du magnésium plus importante que celle des diurétiques thiazidiques. Ces différences ne sont pas documentées. Mais néanmoins certaines études notent que les thiazidiques agissent moins comme véritables diurétiques que comme natriurétiques et sont également une pierre angulaire du traitement de l'hypertension artérielle [Lant, 1986].

Nous regrettons de n'avoir pu exposer sur le plan thérapeutique, l'intérêt pour les nouvelles molécules, tel que les β bloqueurs, et les nouvelles molécules: inhibiteurs calciques et inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). Qui peuvent éventuellement

avoir un effet bénéfique sur le diabète et freiner l'évolution des complications [Slataper *et al.*, 1993. Unger, 1992].

8 Conclusion

L'association hypertension artérielle et diabète est fréquente dans l'extrême ouest algérien comme dans le reste du Monde car elle intéresse plus de 50% des diabétiques. Ces deux affections se rejoignent sur de nombreux points, à savoir : l'obésité androïde et viscérale de meilleurs apport en Magnésium et le contrôle de l'équilibre calcique.

Références bibliographique

- **Assmann G., et Schulte H.** The prospective cardiovascular munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am. Heart J.*, 1988, p: 116, 1713-1724.
- **Berraho Y., El Achhab K., El Rhazi N., Tachfouti A., Benslimane C., Nejjar M.** L'hypertension artérielle chez 525 diabétiques de type 2 – étude transversale dans trois régions au Maroc. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, Volume 57, Supplement 1, 2009, p : S15.
- **Calsen J. E., Kober L., Torp-Pedersen C.** Relation between dose of bendrofluzide, antihypertensive effect, and adverse biochemical effects. *BMJ*, 1990, p : 300, 975-978.
- **Cines D. B. , Pollak E. S., Buck C. A., Loscalzo J., Zimmerman G. A., Mc Ever R. P.** Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*. 1998, p: 91(10):3527–61.
- **Damorou F, Togbossi E, Pessinaba S, Soussou B.** Epidémiologie et circonstances de découverte de l'hypertension artérielle (HTA) en milieu hospitalier à MPALIME (ville secondaire duTogo) *Mali médical*, 2008 ; Tome XXIII, N°4:17-20.
- **Dembele M., Sidibe A. T., Traore H. A.** Association HTA diabète sucré dans le service de Médecine Interne de l'hôpital du point G BAMAKO Méd. *Afrique Noire* 2000; p : 47(6):276-80.
- **Etoundi Ngoa L. S., Longa F., Melaman Sego F., Temgoua Takam S., Bopelet M.** Obésité, hypertension artérielle et diabète dans une population des femmes rurales de l'Ouest du Cameroun, *Méd. Afrique Noire*, 2001, p : 48(10):391-393.
- **Fares E. G.** Données épidémiologiques de l'hypertension en Algérie. Journée sur l'hypertension artérielle, groupe de lutte contre les maladies ischémiques, 15 Juin 1995, Oran.
- **Felber J. P.** From obesity to diabetes-Pathophysiological considerations. *International Journal of Obesity*, 1992, p : 16 : 937-952.
- **Godeau T., Blanchard P., Krempf M.** Insulino résistance et hypertension artérielle. *Annales de Médecine Interne*, 1993, 144 (4), p: 260-266.
- **Harper R., Ennis C. N., Sheridan B.** Effect of low dose versus conventional dose thiazide diuretic on insulin action in essential hypertension. *BMJ*, 1994, p : 309, 226-230.
- **Howards JNB, Bower KMB, Wayne PMD.** Factors Influencing the Management of Hypertension in Type 2 Diabetes. *Canadian Journal of Diabetes* 2006 ; p: 30(1), 38-45.
- **Hypertension in Diabetes study (HDS).** Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J. Hypertens.*, 1993, 153, 154-183.
- **Lant A.** Diuretic drugs. *Progress in clinical pharmacology. Drugs*. 1986, 31(Suppl 4) p: 40–55, 42.
- **Maheux P., Jeppesen J., Sheu W. H. H., Hellenbeck C. B., Clinkingbeard C., Greenfield M. S., Ichen Y. D. et Reaven G. M.** Additive effects of obesity hypertension and type 2 diabetes on insulin resistance. *Hypertension*, 1994, 24 (6), p: 695-698.

- **Makulo R., Lepira B., Nseka M., Bieleli E.** Profil des patients référés pour maladie rénale diabétique: cas de deux hôpitaux de Kinshasa. *Louvain Médical*, 2008; p: 127 (2):69-73.
- **Monabeka H. G., Bouenizabila E., Mupangu M.** Hypertension artérielle et diabète sucré à propos de 152 diabétiques hypertendus, *Med Afrique Noire* 1998, p : 45(2):105-9.
- **Ntyonga-Pono M. P.** Hypertension artérielle chez le diabétique gabonais. *Méd. Afrique Noire*, 1996, p : 43(7):434-37.
- **Reaven G. M.** Syndrome X 6 years later *Journal of Internal Medicine*, 1994, 236 (suppl. 736), p: 13-22.
- **Saad F. M., Lillioja S., Nyomba B. L., Castillo C., Ferraro R., Degregorio M., Ravussin E., Knowler W. C., Bennett P. H., Howard B. V., Bogardus C.** Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance. *The new England Journal of Medicine*, 1991, p: 14, 234 (11) : 733-739.
- **Slataper R., Vicknair N., Sadler R., Bakris G. L.** Comparative effects of different anti hypertensive treatments on progression of diabetic renal disease. *Arch. Intern. Med.* 1993, April 26, 15, p : 973-980.
- **Sowers J. R.** Recommendations for special populations: diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Am JHypertens.* 2003, 16(11 Pt 2):41S–45S.
- **Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D.** For the multiple risk factor intervention trial research group : diabetes, other risk factors and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care*, 1993, p: 16, 434-44.
- **Steichen O.** Hypertension artérielle du sujet noir. *Rev Prat* ; 2010, p: 60:654-659.
- **Stern M. P.** Perspectives in diabetes. *Diabetes and cardio vascular disease: The “common soil” hypothesis.* *Diabetes*, 1995, p: 44, 369-374.
- **The WHO multinational study of vascular disease in diabetics.** Prevalence of small and large vessel disease in diabetics patients from 14 centres. *Diabetologie*, 1985, p: 28, 615-640.
- **Unger T. et Lebrun C. J.** Inhibition de l'enzyme de conversion et cardio protection. Rôle des bradykinines. *Diabète et Métabolisme* 1992, p : 18, 161-169.
- **Weidmann P., Boehlen L. M. et Decourten M.** Pathogenesis and treatment of hypertension associated with diabetes mellitus. *American Heart Journal*, 1993, 125 (5), p: 1498-1513.

CHAPITRE 6

PARAMETRES DU STRESS OXYDANT DANS LE DIABETE DE TYPE 2

Chapitre 6 : Paramètres du stress oxydant dans le diabète de type 2

1 Introduction

Le stress oxydant, point commun entre le diabète, l'hypertension et l'obésité, correspond à un déséquilibre entre les défenses antioxydantes endogènes et la production de molécules pro-oxydantes. Au profit de celles-ci les patients diabétiques présentent une diminution de leur capacité antioxydante. En effet, les cellules β du pancréas sont vulnérables au stress oxydant.

De nombreuses études montrent une augmentation des marqueurs de stress oxydatif dans le diabète de type 2 [Nourooz-Zadeh *et al.*, 1995 ; Leinonen *et al.*, 1997], ainsi qu'une diminution des mécanismes de défense vis-à-vis des radicaux libres [Opara *et al.*, 1999 ; Rehman *et al.*, 1999], associée à une diminution du taux d'acide urique et d'acide ascorbique circulant [Maxwel *et al.*, 1997 ; Sundaram *et al.*, 1996]. On observe également une diminution de la superoxyde dismutase et de la catalase chez des patients ne présentant qu'une intolérance au glucose, chez qui une diminution de l'acide ascorbique et du glutathion réduit est également déjà présente. De nombreux auteurs ont observé qu'il existait une corrélation positive entre les radicaux libres plasmatiques et l'insulinémie à jeun, et une corrélation négative avec l'utilisation du glucose, en particulier son utilisation non oxydative, dont la diminution est un élément essentiel de la physiopathologie du diabète de type 2 [Paolisso *et al.*, 1994]. Il est possible que cette anomalie du statut oxydatif dans le diabète de type 2 soit secondaire à l'hyperglycémie ou tout simplement à une intolérance au glucose [Maxwell *et al.*, 1997].

On retrouve également une abondante littérature montrant l'intervention des radicaux libres dans la destruction autoimmune des cellules bêta dans le diabète de type 1, les radicaux libres agissant en particulier comme second messenger des interleukines [Rabinovitch *et al.*, 1998]. Les cellules bêta sont particulièrement vulnérables au stress oxydatif en raison de leur pauvreté en Cu/Zn superoxyde dismutase, en catalase et en glutathion peroxydase [Lenzen *et al.*, 1996]. Une diminution de la viabilité cellulaire est corrélée à l'augmentation de l'apoptose et la production intracellulaire d' H_2O_2 .

Les macromolécules, comme les lipoprotéines et l'acide désoxyribonucléique, subissent également des dommages dus aux radicaux libres dans le diabète sucré [Davies, 1995].

La place du stress oxydant observé chez les patients atteints de diabète de type 2, comme un potentiel marqueur de la morbidité reste peu évaluée dans notre pays.

L'objectif de cette étude est de vérifier le statut oxydant des diabétiques par rapport aux témoins.

2 Objectifs

La présente étude a pour objectif de vérifier les niveaux de concentrations plasmatiques du malondialdéhyde (MDA), de la glutathion peroxydase et de la superoxyde dismutase et de l'acide urique comme reflet du stress oxydant. Et d'évaluer son implication comme biomarqueur associé au diabète de type 2.

3 Matériel et méthodes

Il s'agissait d'une étude cas témoin. Notre étude a porté sur une population de 33 sujets diabétiques de type 2 que nous avons comparé à 32 sujets témoins indemnes de toutes pathologies entraînant la perturbation des paramètres étudiés.

Un questionnaire a été établie pour chacun des patients et témoins afin de réaliser un tri parmi les individus témoins. Seront retenu les témoins avec absence de risque cardiovasculaire absence d'obésité viscérale et androïde et absence d'antécédents familiaux du diabète. Seront établie pour les deux populations une exploration glycémique (glycémie et hémoglobine glyquée), une exploration de la fonction rénale (urée, créatinine et acide urique) une exploration lipidique (triglycérides, cholestérol total, cholestérol des HDL et LDL), le statut antioxydant plasmatique (activité de la superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase. Et enfin le statut oxydant par la mesure du malondialdéhyde (MDA).

Dès l'arrivée des sujets à jeun au centre de transfusion de l'Hôpital universitaire de Tlemcen, deux tubes de 10 ml de sang veineux sont prélevés sur un tube héparine. Le sang veineux est prélevé après un jeûne d'au moins 8 heures. Nous avons recueilli 5 ml de sang pour le bilan biochimique. L'urée, la créatinine, la glycémie, le cholestérol total, HDL-Cholestérol, LDL-Cholestérol et les triglycérides sont dosés en utilisant les procédures enzymatiques standards (recommandations SFBC ou IFCC) sur l'automate Beckman CX7® (Beckman-Coulter®, NY, États-Unis).

L'hémoglobine glyquée (HbA1C) a été déterminées par une technique immunoturbidimétrique (Roche Diagnostics, Mannheim, Allemagne). L'acide urique a été déterminé par la technique enzymatique directe à l'uricase-peroxydase (Randox Antrim, UK) (à partir des 5 ml de sang restant).

Dans l'autre échantillon sanguin, la détermination des enzymes superoxyde dismutase (SOD) et glutathion peroxydase (GPx) s'est faite sur le sang total à l'aide de kits d'analyses commercialisés par Randox (Antrim, Grande-Bretagne). L'activité érythrocytaire de la superoxyde dismutase (SOD) a été déterminée par une méthode enzymatique colorimétrique à la xanthine oxydase. Et celle de la glutathion peroxydase par une méthode colorimétrique.

Le malondialdéhyde (MDA) a été déterminé par fluorimétrie, par spectrophotomètre à fluorescence f-2500 digilab-Hitachi.

4 Méthodes statistiques

Nous avons utilisé pour l'étude statistique le logiciel Minitab 15. Les techniques usuelles d'analyse descriptive et bivariée, ont été utilisées. Le test (*t*) de Student pour la comparaison de deux moyennes. Le seuil de signification statistique a été fixé à $p < 0,05$.

5 Résultats

5-1 Caractéristiques des témoins et des malades

Le tableau 36 regroupe les données anthropométriques, la présence de pathologies cardiovasculaire, d'hypertension, les habitudes des personnes enquêtées vis-à-vis du tabac et l'éventuelle présence d'antécédents familiaux liés au diabète.

Tableau 36. Les caractéristiques des patients et des témoins.

Facteurs	Diabétiques ($n=33$) $\bar{X} \pm \sigma$ *	Témoins ($n=32$) $\bar{X} \pm \sigma$
Age par ans	56.66%±10.7	51.14±6.51
Age de diabète par ans	7.33±3.77	0
Sexe		
Hommes	54%	53%
Femmes	45%	47%
IMC(kg/m ²)	32.65±4.85	29.37±7.63
Tour de Taille	106.38±13.75	100.25±17.66
Pathologies cardiovasculaires	24.08%	0%
HTA	50.42%	0%
Fumeurs	8.33%	0%
Antécédents familiaux de diabètes	47.25%	0%

* $\bar{X} \pm \sigma$: moyenne et écart type

5-2 Exploration glycémique

Les résultats de l'exploration glycémique et de la fonction rénale sont regroupés dans le tableau suivant (Tableau 37). On remarque que les diabétiques ont évidemment une glycémie supérieures à 1g/l. Cette augmentation de la glycémie est significativement plus élevée chez les diabétiques, ainsi que pour l'hémoglobine glyquée.

En ce qui concerne le bilan de la fonction rénale les concentrations plasmatiques de l'urée, de la créatinine et de l'acide urique révèlent des moyennes plus élevées chez les diabétiques, mais les résultats ne sont significativement plus élevés, chez les diabétiques, que pour la valeur de l'acide urique.

Tableau 37. Les résultats de l'exploration glycémique et de la fonction rénale

Populations Paramètres	Diabétiques (n=33) $\bar{X} \pm \sigma$	Témoins (n=32) $\bar{X} \pm \sigma$	Signification statistique
Glycémie g/l	1.66±0.38	0.86±0.11	P=0,000
Hémoglobine glyquée %	8.19%±0.52	5.71%±0.55	P=0,000
Urée g/l	0.34±0.13	0.29 ±0.08	P=0,37
Créatinine mg/l	10.16±5.37	8.86±1.49	P=0.068
Acide urique mg/l	76.34±0.91	50.62±12.52	P=0.001

* $\bar{X} \pm \sigma$: moyenne et écart type

L'exploration glycémique est consignée dans le tableau 38. Elle rend compte des moyennes observées ainsi que celle de la signification statistique.

Tableau 38. Exploration lipidique

Populations Paramètres	Diabétiques (n=33) $\bar{X} \pm \sigma$	Témoins (n=32) $\bar{X} \pm \sigma$	Signification statistique
Triglycérides	1.82±0.55	1.51±1.43	P=0.21
Cholestérol total	2.02±0.2	1.93±0.35	P=0.29
HDL-Cholestérol	0.28±0.07	0.34±0.07	P=0.09
LDL-Cholestérol	1.48 ±0.35	0.84±0.35	P=0.03

* $\bar{X} \pm \sigma$: moyenne et écart type

Nous ne notons aucune différence significative chez les diabétiques par rapport aux témoins concernant les triglycérides, le cholestérol total ni pour HDL-Cholestérol. Cependant nous notons une différence significative pour le LDL-Cholestérol.

Le rapport Cholestérol total/ HDL-Cholestérol est égal à 5 dans les deux populations étudiées.

5-3 Exploration du stress oxydatif

Les paramètres du statut antioxydant, de la glutathion peroxydase (GPX), et de l'activité superoxyde dismutase(SOD) ainsi que la mesure du statut du Malondialdéhyde(MDA) comme indicateur du niveau d'oxydation sont regroupées dans le tableau suivant (Tableau 39).

Tableau 39. Paramètres de l'exploration du statut du stress oxydative chez les patients et les témoins

Populations Paramètres	Diabétiques (n=33) $\bar{X} \pm \sigma$	Témoins (n=32) $\bar{X} \pm \sigma$	Signification statistique
SOD (UI/IHb)	139.81±0.1	146.03±0.33	p=0,57
GPX (UL/ sang total)	3078±108	4058±120	P=0,000
MDA (nmol/l)	6,17±2.94	1.12±0.13	P=0,001

* $\bar{X} \pm \sigma$: moyenne et écart type

Ce bilan montre une diminution significative de la GPX et de la SOD chez les diabétiques par rapport aux témoins. Toutefois, la différence n'est statistiquement significative que pour la GPX et non pour la SOD.

Le MDA de nos sujets diabétiques augmente de manière importante, dans la population des diabétiques par rapport aux témoins.

On se propose de vérifier si ces concentrations plasmatiques des paramètres du stress sont différentes selon le sexe. Le tableau suivant regroupe les données (Tableau 40).

Tableau 40. Paramètres de l'exploration du statut du stress oxydative chez les patients diabétiques selon le sexe.

Populations Paramètres	Diabétiques femmes (n=15) $\bar{X} \pm \sigma$	Diabétiques hommes (n=18) $\bar{X} \pm \sigma$	Signification statistique
SOD (UI/IHb)	109.83±2.26	118.8±1.46	P=0.2
GPX (UL/ sang total)	3119±106	3218±120	p<0.00
MDA(nmol/l)	7,06 ±1,03	5,10±118	P<0.00

Nous ne trouvons pas de différence significative quant aux concentrations plasmatiques de la SOD en fonction du sexe ratio. Cependant la différence est significative pour la GPX qui est diminuée chez les femmes. Par contre la concentration plasmatique en MDA est significativement augmentée chez les diabétiques femmes par rapport aux hommes.

6 Discussion

Les résultats de l'exploration glycémique montrent une augmentation significative de la glycémie ainsi que de l'hémoglobine glyquée. Notre population de diabétique s'avère mal équilibrée. Ainsi, ce type d'exploration pourrait contribuer à améliorer l'équilibre glycémique des patients, en particulier ceux présentant une surcharge pondérale, ainsi que de l'hypertension artérielle afin de prévenir l'apparition précoce des complications dégénératives [Giugliano et al 1996]. Les individus de notre cohorte présente un haut risque de prise de poids et ce sont des sujets ayant des apparentés du premier degré atteints de diabète.

L'augmentation de l'acide urique plasmatique est significative dans notre cohorte. Les résultats ainsi obtenues peuvent être à l'origine d'une alimentation trop riche en acides aminés ou d'une sensibilité familiale. Ou plus probablement à une prise de médicaments hypotenseurs puisque plus de 50% des diabétiques enquêtés sont hypertendus.

Sans être un antioxydant au sens vrai du terme, l'acide urique possède des propriétés antioxydantes majeures, un taux élevé d'acide urique peut avoir des conséquences néfastes (goutte) [Sies, 1991], mais un taux bas, lié le plus souvent à un régime peu riche en produits animaux, ou à certains médicaments hypouricémiants, signe un déficit en un antioxydant naturel important [Shichiri *et al.*, 1999].

L'augmentation des concentrations plasmatiques de l'urée et de la créatinine sans être significative montre que la population de diabétique peut être exposé au risque d'insuffisance rénale qui serait due aux complications générées par le processus de macroangiopathie [Erley *et al.*, 1989].

On ne note pas d'anomalies de la fonction rénale retrouvées par plusieurs auteurs [Barnett *et al.*, 2004. Brownnet *et al.*, 2003]. La sévérité des anomalies de la fonction rénale est corrélée à la sévérité du déséquilibre glycémique à l'âge des patients et à l'ancienneté dans le diabète. Ce qui n'est pas le cas de cette cohorte puisque la moyenne d'âge des patients est de 56 ans et que l'ancienneté dans le diabète n'est que de 7 ans en moyenne.

Malgré l'accumulation des preuves liant la dyslipidémie et le diabète de type 2 on remarque une réduction du taux de HDL-cholestérol, dans les deux populations. Ce rôle pathogène est discuté mais qui, a priori, dans l'état actuel des connaissances, il est probablement délétère et, peut toutefois varier en importance d'un individu à l'autre [Liao *et al.*, 2004] et éventuellement d'une population à l'autre.

Le niveau, de LDL-cholestérol est significativement différent dans les populations cibles est reste sensiblement inférieurs à la valeur de risque 1.6 g/L associés au diabète.

Enfin, le HDL-Cholestérol ≥ 0.60 g/L est un facteur protecteur dans les recommandations pour les dyslipidémies et le diabète [Afssaps, 2006]. Ce qui n'est pas le cas dans cette présente étude puisque sa moyenne reste sensiblement inférieure à 0.4g/l dans la population étudiée, population des diabétiques et des témoins.

Nos résultats ne concordent pas avec ceux de nos voisins tunisiens [Kassab, 2003] qui dans une étude similaire rapportent une forte corrélation diabète de type 2 et dyslipidémie. Ni avec les grandes études de cohortes [NCEP, 2001].

Quant au bilan du stress oxydatif, il témoigne d'une forte diminution des moyennes de la SOD et du GPX ainsi qu'une élévation du taux de MDA, ce qui témoigne de la présence d'un état de stress oxydatif intense dans la population diabétique. La diminution des moyennes de la SOD bien que non significative peut s'expliquer par l'augmentation de sa glycation. En effet l'exposition des cellules à une hyperglycémie prolongée (glucotoxicité) favorise la glycation des protéines. Les résultats de Marzouk *et al.* [2003] dans une étude similaire chez des diabétiques de types 2 avec un bilan lipidique mal équilibré montre une diminution des taux de la SOD [Merzouk *et al.*, 2003].

De nombreux travaux confirment que, le stress oxydatif peut être induit par le diabète de type 2. [Baynes and Thorpe 1999]. D'autres travaux par contre ; considèrent le stress oxydatif comme un facteur qui contribue au développement du diabète de type 2 et ses complications associées ; telles que des altérations du système vasculaire, l'apparition de rétinopathies [Kowluru and Chan 2007], de neuropathies [Ametov *et al.*, 2003] ou de néphropathies [Prabhakar *et al.*, 2007].

7 Conclusion

Notre travail a confirmé l'augmentation du stress oxydant chez les diabétique de type 2. Ce stress intense est attesté par l'augmentation du malondialdéhyde (MDA) plasmatique. La diminution de l'activité de la superoxyde dismutase et de la glutathion peroxydase. Ainsi qu'une élévation de la moyenne de l'acide urique. Ce stress s'est installé en dehors des risques conventionnels tels que l'élévation du cholestérol total et du HDL-cholestérol et des triglycérides. Mais il semble être induit par l'hyperglycémie.

Références Bibliographique

- o **(NCEP)**. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001, 285, 2486-2497.
- o **Afssaps**. Traitement médicamenteux du diabète de type 2. Recommandations., Haute Autorité de Santé, novembre 2006.

- **Ametov A S., Barinov A.** "The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial." *Diabetes Care*. 2003, **26** : 770-6.
- **Barnett AH., Brenner BM., Cooper ME., de Zeeuw D,** Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 2004, p: 351, 1952-61.
- **Baynes, J. W. and S. R. Thorpe .** "Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm." *Diabetes*. 1999, **48** : 1-9.
- **Brown NJ., Vaughan DE.** Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1998;97:1411-20. 10 Adler AI, et al. UKPDS 64 develop and progress of nephropathy in type II diabetes. *Kidney International* 2003;63:225-32.
- **Ch. M. M. Erley, R. R. Hirschberg, W. Hoefler and K. Schaefer** Acute renal failure due to uric acid nephropathy in a patient with renal hypouricemia. *Journal of Molecular Medicine* Volume 67, Number 5, 1989, 308-312, DOI: 10.1007/BF01892900
- **Davies C.** "Oxidative stress: The paradox of aerobic life" *Biochem Soc Symp*, n 61 1995, p: 1-31
- **Giugliano D., Ceriello A.** Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diab Care*, 1996, p: 19, 257-67.
- **Kassab A., Laradi S., Ferchichi A., Omezzine B., Charfeddine H., Ammar L., Chaieb A., Miled A.** Paramètres du stress oxydant dans le diabète de type 2. *Immunoanalyse & Biologie spécialisée* ,2003, 18 PP :79-85.
- **Leinonen J., Lehtimäki T., Toyokuni S.** New biomarker evidence of oxidative DNA damage in patients with non- insulin-dependent diabetes mellitus. *FEBS Lett*, 1997, p: 417, 150-152.
- **Lenzen S., Drinkgern J., Tiedge M.** Low antioxidant enzyme gene expression in pancreatic islets compared with various other mouse tissues. *Free Radic. Biol. Med.*, 1996, p: 20, 463-466.
- **Liao Y., Kwon S., Shaughnessy S.** Critical evaluation of adult treatment panel III criteria in identifying insulin resistance with dyslipidemia. *Diabetes Care*, 2004, pp : 27, 978-83.
- **Maxwell S. R., Thomason H., Sandler D.** Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest*, 1997, p: 27, 484-490.
- **Maxwell S. R., Thomason H., Sandler D.** Poor glycaemic control is associated with reduced serum free radical scavenging (antioxidant) activity in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem*, 1997, 34 : 638-644.
- **Merzouk S., Hichami A., Madani S., Merzouk H., Yahia Berrouiguet J A., Prost , K. Moutairou, Chabane-Sari N. et Khan N. A.** Antioxidant Status and Levels of Different Vitamins Determined by High Performance Liquid Chromatography in Diabetic Subjects with Multiple Complications. *Gen. Physiol. Biophys.* 2003, 22, 15-27.
- **Nourooz-Zadeh J., Tajaddini-Sarmadi J., Mc Carthy S.** Elevated levels of authentic plasma hydroperoxides in NIDDM. *Diabetes*, 1995, p: 44, 1054-1058.
- **Opara E. C., Abd El-Rahman E., Soliman S.** Depletion of total antioxidant capacity in type 2 diabetes. *Metabolism*, 1999, p: 48, 1414-1417.
- **Paolisso G., D'Amore A., Volpe C. et al.** Evidence for a relationship between oxidative stress and insulin action in non-insulin-dependent (type II) diabetic patients. *Metabolism*, 1994, p: 43, 1426-1429.
- **Prabhakar, S., J. Starnes.** "Diabetic nephropathy is associated with oxidative stress and decreased renal nitric oxide production." *JAm Soc Nephrol*. 2007,**18** : 2945-52.
- **Rabinovitch A.** An update on cytokines in the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab. Rev.*, 1998, p: 14, 129-151.
- **Rehman A., Nourooz-Zadeh J., Moller W.** Increased oxidative damage to all DNA bases in patients with type II diabetes mellitus. *FEBS Lett*, 1999, p: 448, 120-122.

- **Shichiri M. M., Hirata Y. Y., Rinsho Byori.** [Serum uric acid level and fractional excretion of urate in fluid and electrolyte disturbances]. 47 (5), p: 417-23, (1999) PMID 10375962.
- **Sies H.** Oxydative stress : introduction. In: Oxidative stress, oxidants and antioxidants. H. Sies Ed. London : London Academic Press, 1991, p: XV-XXII.
- **Sundaram R. K., Bhaskar A., Vijayalingam S.** Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus with and without complications. Clin. Sci. (Colch), 1996, p: 90, 255-260.

CHAPITRE 7

PREVALENCE DU DIABETE DE TYPE 2 ET FACTEURS ASSOCIES AU COURS DE LA DEPRESSION

Chapitre 7 : Prévalence du diabète de type 2 et facteurs associés au cours de la dépression

1 Introduction

De nombreuses études épidémiologiques montrent que le diabète de type 2 et la dépression s'associent de manière non fortuite [Saydah *et al.*, 2003]. Il est de plus en plus admis que la dépression est un facteur de risque pour le diabète [Talbot et Nouwen, 2000].

Les personnes atteintes de diabète sont au moins deux fois plus susceptibles de développer une dépression par rapport aux personnes non atteintes [Anderson *et al.*, 2001].

Ainsi chez les patients dépressifs, le risque de diabète est estimé à 17% chez les patients non traités, et ce risque augmente à 25% chez ceux sous antidépresseurs indépendamment des autres facteurs de risque [Gough, 2011]. À l'inverse, le risque de développer une dépression chez les femmes diabétiques augmente de 29% jusqu'à 53 % si le diabète justifie un traitement à l'insuline [Stephane et Annelise Galloyer, 2011].

Selon une méta analyse portant sur des diabétiques, le taux de dépression grimpe jusqu'à 17,6% par rapport à 9,8% chez les sujets non diabétiques [Ali *et al.*, 2006]. Il semble exister, en dépit des controverses, une corrélation entre la dépression et la résistance à l'insuline chez les patients non diabétiques ou pré diabétiques. La dépression semble aussi être un facteur de risque du diabète, car dans une méta-analyse publiée en 2007 la dépression symptomatique accroît de 37 % le risque de présenter un diabète subséquent [Knol *et al.*, 2006 ; Timonen *et al.*, 2007]. Des mécanismes endocriniens sont mis en évidence pour expliquer cette association. En effet, le système nerveux central et le système endocrinien empruntent l'un à l'autre, des signes cliniques et ou biologiques de dysfonctionnement. Le système nerveux central est à la fois cible et régulateur du système hormonal [Musselman *et al.*, 1998].

La dépression s'accompagne de modifications métaboliques qui se traduisent par des augmentations de libération et d'activité d'hormones hyperglycémiantes, c'est-à-dire catécholamines, glucocorticoïdes, hormones de croissances et du glucagon qui viennent s'opposer aux effets hypoglycémiantes de l'insuline [Sapolsky *et al.*, 2000] d'une part, d'autre part on assiste à des altérations du transport du glucose [Musselman *et al.*, 2003]. Ces anomalies pourraient favoriser l'insulinorésistance et ou le dysfonctionnement des cellules beta des ilots de Langerhans. Les patients souffrant de dépression, présenteraient des glycémies élevées, associées à une sécrétion insulinique accrue [Winokur *et al.*, 1988].

Concernant les antidépresseurs l'un des grands problèmes que posent ces derniers est la survenue de troubles métaboliques, notamment d'une hyperglycémie évoluant fréquemment vers un diabète de type 2 avec toutes les complications que l'on peut en attendre, accidents d'acidocétose et comas diabétiques compris. Il existe également une éventuelle iatrogénie induite par les traitements antipsychotiques [Max *et al.*, 1992].

Les traitements antipsychotiques ont divers inconvénients. Leurs effets secondaires indésirables peuvent induire une hypoglycémie en début du traitement et - au contraire - une hyperglycémie lors d'un traitement prolongé. Certains antidépresseurs, en doses quotidiennes modérées à élevées durant plus de 2 ans, sont associés à une augmentation de 84% du risque de diabète. Ils font prendre du poids et peuvent augmenter l'appétence pour les hydrates de carbone [Carney, 1998].

Selon les estimations, 121 millions de personnes souffrent actuellement de dépression dans le monde et, chaque année, 5,8 % des hommes et 9,5 % des femmes connaissent un épisode dépressif. Ces chiffres varient néanmoins selon les populations.

En Algérie, il n'existe pas de données épidémiologiques en population générale concernant les troubles mentaux et les pathologies associées.

L'objectif de notre étude était de déterminer la prévalence du diabète de type2 chez une population de patients présentant une dépression d'une part et décrire les facteurs prédisposant au diabète de type2 chez ces patients d'autre part.

2 Participants et méthodes

Il s'agissait d'une étude observationnelle transversale à visée descriptive menée sur une durée de trois mois (du mois de Mai au mois de Aout 2011) dans la Clinique « Sidi Chaker » de Tlemcen–Algérie.

L'échantillonnage accidentel a permis d'inclure 73 patients souffrant de dépression, suivis en clinique, pour bilan, éducation ou prise en charge de la dépression ou de ses complications.

La collecte des données a été effectuée à l'aide de questionnaire et du dossier du malade. Les variables étudiées concernaient :

- Les données sociodémographiques des participants : âge, sexe, le niveau d'instruction, le type d'habitat.
- Les antécédents familiaux et personnels : hérédité familiale, degré de consanguinité, ancienneté connu dans le diabète, maladies associées.
- Prélèvement pour glycémie.
- Chaque patient fait l'objet d'une autoévaluation, de la symptomatologie dépressive, pratiquée par des professionnels de la santé mentale. Utilisant l'échelle MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview). Les patients inclus dans l'étude ont été informés des objectifs de l'étude et ont manifesté leur consentement de façon éclairée. Le protocole et les documents d'information ont été approuvés par le comité d'éthique.

La saisie et analyse des données a été faite à l'aide du logiciel SPSS version 10fr. L'analyse était de type descriptive et bivariée. Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et les pourcentages, et les variables quantitatives par une mesure de tendance centrale et une mesure de dispersion (la moyenne quand les distributions étaient normales et la médiane quand les distributions ne suivaient pas une loi normale). Le test de khi deux a été utilisé pour la comparaison de deux pourcentages et le test *t* de Student pour la comparaison de deux moyennes. Le seuil de signification statistique a été fixé à 5%.

3 Résultats

3-1 Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des participants

L'âge moyen de nos participants était de 53 ± 15 ans, le sexe ratio femme /homme était de 1,35. Presque les deux tiers des enquêtés étaient instruits, et habitant selon un mode collectif. L'ancienneté de la dépression avait comme médiane 1 ans avec un étendu de 0 à 33 ans. Le traitement instauré était à base d'anxiolytique chez 61,6% des patients. Le tableau 41 résume les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des participants (Tableau 41)

Tableau 41. Caractéristiques sociodémographiques et antécédents des participants.

Caractéristiques sociodémographiques et antécédents	Effectif n	Pourcentage %
Sexe		
Femmes	42	57,5
hommes	31	42,5
Consanguinité	16	21,9
Type d'habitat		
Individuel	17	23,3
Collectif	56	76,7
Niveau d'instruction		
Analphabètes	22	30,1
Primaire	25	32,9
Secondaire	19	26,0
Universitaire	8	11,0
Maladies associées	22	30,1
tabagisme	12	16,4
Antécédent familial de diabète	35	47,9

3-2 Prévalence du diabète chez les patients inclus et facteurs associés

La prévalence du diabète de type 2 retrouvée chez nos patients était de 69,9%, IC95% [57,9 ; 79,8]. Le diabète était connu avec une médiane d'ancienneté de 4 ans et un étendu allant de 1 à 33 ans.

La moyenne de la glycémie chez ces patients au moment de l'enquête était de $1,84 \pm 0,9$ g/l. Presque les deux tiers avaient une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l.

Les patients diabétiques étaient plus âgés ($p < 0,0001$). Ils adoptaient plus un mode d'habitat collectif et avaient une notion d'hérédité diabétique statistiquement plus fréquente par rapport aux patients dépressifs non diabétique (p respectivement 0,001 et $< 0,0001$).

La comparaison des participants diabétiques par rapport aux non diabétiques n'a pas montré de différence statistiquement significative pour les autres facteurs étudiés (Tableau 42).

Tableau 42. Facteurs associés au diabète chez les participants

Facteurs associés	diabète		P*
	Oui n=51	Non n=22	
Âge en année (m ^{***} ±ET ^{***})	58,8±12,5	39,2±10	<0,0001
Ancienneté de la dépression (m±ET)	6±11,6	10,5±7,4	0,108
Glycémie en g/dl (m±ET)	1,84±0,9	0,87±0,16	<0,0001
Sexe			
Homme (%)	45,1	36,4	0,488
Femme (%)	54,9	63,6	
Tabagisme			
Oui (%)	13,7	22,7	0,49
Non (%)	86,3	77,3	
Consanguinité			
Oui (%)	72,5	90,9	0,12
Non (%)	27,5	9,1	
Habitat			
Individuel (%)	11,8	50,0	0,001
Collectif (%)	88,2	50,0	
Maladies associées			
Oui (%)	35,3	18,2	0,144
Non (%)	64,7	81,8	
Instruction			
Analphabètes (%)	35,3	13,6	0,06
Instruits (%)	64,7	86,4	
Hérédité diabétique			
Oui (%)	66,7	4,5	<0,0001
Non (%)	33,3	95,5	
Traitement instauré			
Antidépresseur (%)	39,2	36,4	0,81
Anxiolytique + Antidépresseur	60,8	63,6	

* p : degré de signification statistique **m : moyenne ***ET : Ecart - type

4 Discussion

Dans cette étude on se propose de rechercher la prévalence du diabète au sein d'une population dépressive en utilisant une échelle d'autoévaluation de la symptomatologie de la dépression. La prévalence du diabète retrouvée était de 69,9%, IC95% [57,9 ; 79,8]. Pour des études similaires utilisant l'autoévaluation de la dépression la prévalence du diabète au sein de la population diabétique, allait de 22 à 60% [Everson *et al.*, 2003]. Ces résultats sont sensiblement proches de ceux retrouvés dans notre enquête. Il apparaît que comparés à la population des sujets ne présentant pas de signes dépressifs, les patients présentant une dépression pourraient être plus à risque de développer un diabète de type2 [Timonen *et al.*, 2007].

Dans une vaste étude prospective menée ; pour rechercher l'incidence de diabète de type2 en présence de symptômes dépressifs. Il ressort de cette étude un lien statistique entre la présence de symptômes dépressifs et risque accru de développer le diabète de type2 [Golden *et al.*, 2007]. La dépression pourrait donc être un facteur de risque indépendant de développer un diabète de type2.

En occurrence de nombreuses études prospectives chez l'adulte ont montré que le diabète de type2 était associé à un risque plus élevé de symptômes dépressifs [De Jonge *et al.*, 2006]. Toutefois d'autres études n'ont cependant montré aucune association [Palinkas *et al.*, 2004 ; Kim *et al.*, 2006]. Une étude plus récente, suggère que les personnes dépressives ont un risque faiblement élevé de développer un diabète de type2 [Golden *et al.*, 2007].

Il apparait que les patients souffrant de dépression sont plus à risque de développer un diabète de type2 (71.23%), sont parmi les classes sociales à habitations modestes (86.44%) vivent dans des conditions de promiscuité et de surpopulation dans des habitations restreintes. Une étude similaire rapporte des données semblables, cela pourrait s'expliquer en partie par l'exode rural [Peyrot et Rubin, 1997].

Dans notre échantillon les dépressifs non diabétiques sont souvent consanguins 25%. Par contre les dépressifs diabétiques présentent un taux remarquablement plus bas en consanguinité 5%, mais qui est statistiquement non significatif. La consanguinité n'a pas fait l'objet de recherche dans les études concernant les liens entre diabète de type2 et dépression. Cependant on se propose de la mettre en évidence, car il s'agit d'une population fortement consanguine. Le taux de consanguinité est de 48% dans la région d'étude [Dali-Sahy en cours].

Tout en précisant les caractéristiques sociodémographiques, il ressort que l'hérédité dans le diabète est plus présente chez les diabétiques dépressifs que chez les diabétiques non dépressifs.

Dans notre étude, 16,4% des patients étaient tabagiques, mais la proportion du tabagisme ne différait pas selon la présence du diabète quoique remarquablement moins importante chez le groupe des diabétiques de type 2. (3,7% versus 22,7%)

Cependant Il est désormais prouvé qu'être fumeur multiplie par trois le risque de souffrir de dépression [Fergusson *et al.*, 1996]. Il convient aussi de signaler cependant que le tabagisme peut être un facteur de risque associé chez les individus dépressifs et diabétiques [Covey *et al.*, 1997].

Bien que le tabagisme est considéré comme un facteur contributif majeur dans le fardeau global des maladies cardio-vasculaires et du cancer, les effets indésirables du tabagisme et du diabète de type 2 sont généralement insuffisamment reconnus. En effet, les estimations les plus récentes des centres de prévention et de contrôle des maladies CDC (Centers for Disease Control and Prevention) sur la mortalité associée au tabagisme n'incorporent pas l'impact du tabac sur le diabète [Talbot et Nouwen, 2000].

Nous n'avons pas trouvé d'association entre prise des antidépresseurs et diabète de type 2 dans notre étude. En effet, le gain de poids pourrait expliquer la plus grande partie du lien entre antidépresseurs et diabète, selon les auteurs [Sussman *et al.*, 2001].

Au final, en absence de données épidémiologiques nationales, Les résultats que nous avons obtenus sont intéressants dans la mesure où ils pourront constituer un point de départ pour mener une enquête prospective auprès d'une population dépressive à risque de développer un diabète de type2. Cette étude souffre néanmoins de quelques faiblesses, en effet nous n'avons pas pu apprécier certains facteurs susceptibles d'influencer la survenue du diabète comme l'inactivité physique, et le contrôle de l'équilibre glycémique au cours de l'évolution de la maladie. A noter que la plupart des études similaires, ont mis en

évidence une corrélation entre les valeurs de l'hémoglobine glyquée, l'obésité, l'inactivité physique, et les habitudes alimentaires [Lustam et Clouse, 2005].

5 Conclusion

En absence de données épidémiologique nationale. Les résultats de notre étude peuvent être considérés comme un point de départ pour mener des études longitudinales auprès d'une population dépressive à risque de développer un diabète.

Référence Bibliographique

- **Ali S., Stone MA., Peters JL., Davies MJ., Khunti K.** The prevalence of co-morbid depression in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*, 2006, 23, p: 1165.
- **Anderson RJ., Freedland KE., Clouse RE.** The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes : a meta-analysis. *Diabetes Care*, 2001, 24(6), p :1069-1078.
- **Carney C.** Diabetes mellitus and major depressive disorder: an overview of prevalence, complications and treatment. *Depress Anxiety*, 1998, 7, p: 149-157.
- **Covey LS., Glassman AH., Stetner F.** Major depression following smoking cessation. *Am J Psychiatr*, 1997, 154, p: 263-265.
- **Dali-Sahi M., Benmansour D., Aouar A.** Etude de l'épidémiologie du diabète de type2 dans des populations endogames de l'ouest Algérien. *Lebanese science journal*. En cours.
- **De Jonge P. Roy JF. Saz P.** Prevalent and incident depression in community dwelling elderly persons with diabetes mellitus: results from the ZARADEMP project. *Diabetologia*, 2006, 49(11), p: 2627-2633.
- **Everson-Roses, MeyerP., Pandey D.** Depression symptoms, insulin, resistance, and diabetes risk in a multi-ethnic community sample of women. *Psychosomatic Medicine*, 2003, 65, p: A-10.
- **Fergusson DM., Lynskey MT., Horwood J.** Comorbidity between depressive disorders and nicotine dependence in a cohort of 16-year-olds. *Arch Gen Psychiatry*, 1996, 53, p: 1043-47.
- **Golden SH., Lee HB., Schreiner PJ.** Depression and Type 2 Diabetes Mellitus: The Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Psychosomatic Medicine*, 2007, 69 (6), p: 529–536.
- **Gough SCL.** diabetes and schizophrenia, *Pract Diab Int*, 2005, jan-feb, 22 (1).
- **Kim JM., Stewart R., Kim SW.** Vascular risk factors and incident late-life depression in a Korean population. *Br J Psychiatry*, 2006, 189, p: 26-30.
- **Knol MJ, Twisk JW, Beekman AT, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F.** Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia*, 2006, 49(5), p: 837-45, 49-837
- **Lustam P. et Clouse RE.** Depression in diabetic patients. The relationship between mood and glyc. Emic. control. *J Diabet complication*, 2005, 19, p: 113-113.
- **Max M., Lynch S., Muir J.** Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine in diabetic neuropathy. *N Engl. J. Med.*, 1992, 326, p: 1250-1256.
- **Musselman DL., Dibattista C., Nathan KI.** Biology of mood disorders. *American Psycoparmacology*, 2nd ed. Wasington, DC.APA Press, 1998, p: 550-588.
- **MusselmanDL., Belan E., Larsen H.** Relation sip of depression to diabetes type1 and2: epidemiology, biology an treatment. *Biol Psychiatry*, 2003, 54, p: 317-329.

- **Palinkas LA., Lee PP., Barrett-Connor E.** A prospective study of type 2 diabetes and depressive symptoms in the elderly: the Rancho Bernardo Study. *Diabet Med*, 2004, 21(11), p: 1185-1191.
- **Peyrot M. et Rubin RR.** Levels and risks of depression and anxiety symptomatology among diabetic adults. *Diabetes Care*, 1997, 20(4), p: 585-590.
- **Sapolsky RM., Romera LM., Munck AU.** How do glucocorticoids influence stress response? Integrating permissive, suppressive stimulator and preparative action. *Endocr Rev*, 2000, 21, p: 55-89.
- **Saydah SH., Brancati FL., Golden SH.** Depressive symptoms and the risk of type 2 diabetes mellitus in a US sample. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003, 19(3), p: 202-208.
- **Stephane R. D. et Annelise Galloyer F.** Schizophrénie et diabète. *Santé mentale* 157, avril 2011
- **Sussman N., Ginsberg DI., Bikoff J.** Effects of nefazodone on body weight: a pooled analysis of selective serotonin reuptake inhibitor and imipramine-controlled trials. *J Clin Psychiatry*, 2001, 62, p: 256-260.
- **Talbot F. et Nouwen A.** A review of the relationship between depression and diabetes in adults : is there a link ? *Diabetes Care*, 2000, 23(10), p: 1556-1562.
- **Timonen M., Salmenkaita I., Jokelainen J.** Insulin resistance and depressive symptoms in young adult males: findings from Finnish military conscripts. *Psychosom Med*, 2007, 69, p: 723-9.
- **Winokur A., Maislim G., Phillips JL.** Insulin resistance afteroral glucose tolerance testing wit major depression. *Am J Psychiatry*, 1988, 145, p: 325-330.

CHAPITRE 8

**RECHERCHE DE CORRELATION ENTRE
GROUPES SANGUINS ABO RHESUS ET
DIABETE DE TYPES2 DANS LES
POPULATIONS DE L'OUEST ALGERIEN.**

Chapitre 8 : Recherche de corrélation entre groupes sanguins ABO Rhésus et diabète de types 2 dans les populations de l'ouest Algérien.

1 Introduction

La découverte des groupes sanguins ABO par Landsteiner en 1900 a suscité l'espoir de trouver une corrélation entre ces nouveaux groupes et certaines maladies [Zaoui *et al.*, 2007]. Un immense travail dans cette direction n'avait apporté jusqu'ici qu'une mince récolte : les cancers de l'estomac sont plus fréquents chez les individus du groupe A [Okon *et al.*, 2007], l'ulcère du duodénum est plus fréquent chez ceux du groupe O [Doll *et al.*, 1960]. Cependant, récemment, un rapport étroit a été trouvé entre le paludisme et un groupe sanguin : le groupe Duffy. Il semble que la molécule Duffy elle-même serve de récepteur sur la membrane du globule rouge à *Plasmodium vivax*, agent d'une des formes du paludisme. Les individus (Duffy négatif) qui ne possèdent pas ce récepteur ne sont pas susceptibles d'être infectés par l'agent paludéen [Samuel *et al.*, 1989].

L'idée d'association entre un gène marqué par un système polymorphe et un gène de susceptibilité à une maladie n'est donc pas nouvelle. On s'est alors aperçu que de nombreuses maladies étaient associées à ce système. Cela a également permis de montrer que le marqueur génétique n'est pas toujours directement responsable de l'association. On parle alors de déséquilibre de liaison ou plus communément de déséquilibre de linkage entre ces deux gènes.

Plusieurs études montrent l'association diabète de type 2 et groupes sanguins ABO, rhésus [Cooper *et al.*, 1997]. Les groupes sanguins ABO des diabétiques ont été largement étudiés depuis la suggestion de Mc Connell, en 1955, il note une augmentation de la fréquence du groupe sanguin A au sein de ce groupes de patients diabétiques [Mc Connell, 1955].

Par contre une étude menée à Copenhague, montre plutôt une association du groupe O et du diabète dans une cohorte masculine [Anderson et Lauritzen, 1960].

En Italie [Tedeschi et Cavazzuti, 1959 ; Henry et Poon-King, 1961] montrent une fréquence accrue de groupe sanguin B chez les diabétiques,

Cependant des similaires menées en Allemagne [Maehr, 1959] à Glasgow [Craig et Wang, 1955 ; Rahman, 1976] et au Bangladesh et dans plusieurs autres pays, ne montrent qu'aucune association n'a été retenue chez les diabétiques étudiés avec des groupes sanguins ABO et Rhésus [Sidhu *et al.*, 1988, Iyengar et al., 1898 ; Qureshia et Bhatti, 2003 ; Koley, 2008 ; Nemesure et Hennis, 2006].

Mais des études encore plus récentes montrent une corrélation entre les groupes sanguins A et O avec le diabète de type 2 [Okon *et al.*, 2008 ; Kamil *et al.*, 2010].

D'autres études en revanche, évaluent, l'éventuelle relation diabète et phénotypes rhésus. L'étude de la population de San Antonio portant sur (n=1237) individus, rapporte une forte prévalence du diabète de type 2 dans les populations Mexicano américaines avec

une forte prévalence chez les individus avec le phénotype CcDEe et CcDe [Stern *et al.*, 1986].

Cependant une étude similaire incluant 150 patients diabétiques et 1000 contrôles, rapporte un taux élevé du phénotype CDE chez des patients diabétiques. [Berg *et al.*, 1967].

L'objectif de cette étude est de rechercher une éventuelle corrélation Groupe sanguin ABO/ Rhésus, chez les patients diabétiques de type2 comparés à des témoins.

2 Objectifs

Le but de ce travail est de vérifier s'il existe une relation particulière entre groupes sanguins ABO, Rhésus et le diabète de type2, dans des populations de l'ouest Algérien.

3 Matériel et Méthodes

Il s'agit d'une étude cas/témoins. Cette étude a porté sur un échantillon représentatif de 551 Individus dont 280 patients diabétiques et 271 témoins. L'enquête a été effectuée au niveau du service de médecine interne de l'hôpital de Maghnia, ainsi qu'au niveau du laboratoire d'analyse médicale de l'hôpital de Tlemcen.

Sélection des sujets diabétiques

L'état diabétique a été déterminé par dosage de la glycémie après un jeun d'au moins 8 heures. Le diagnostic a été effectué selon les critères de l'OMS en 1985 et ADA en 1997 :

- o Glycémie plasmatique veineuse à jeun ≥ 1.26 g/l (7mmol/l) ;
- o Avoir débuté la maladie à l'âge mur 40ans ou plus pour les diabétiques de type2.

3-1 Sélection des cas témoins

Les cas témoins ont été choisis au hasard lors des consultations pour bilan systématique.

Un prélèvement sanguin est effectué après un jeun de 8 heures. Les sujets témoins sont retenus comme tel si leur taux de glycémie est inférieur à 1.26 g/l et s'il n'avait jamais reçu un traitement hypoglycémiant.

3-2 Analyses statistiques

L'estimation des fréquences alléliques a été réalisée selon la méthode du maximum de vraisemblance puis vérifiée selon l'équilibre d'Hardy-Weinberg en comparant les fréquences absolues observées déterminées par les comptages directs des phénotypes, avec les fréquences théoriques.

On a utilisé le test d'indépendance le Khi deux (test de χ^2) calculé par le programme Minitab 15. Pour estimer la différence allélique entre les groupes sanguins.

4 Résultats

Le tableau 43 montre la distribution des groupes sanguins ABO / Rh chez les diabétiques et les non diabétiques. Les groupes sanguins A, B et AB sont plus fréquents dans la population contrôle que dans la population de diabétiques. Les valeurs sont respectivement de 35,42%, 17,34% et 4,05% pour la cohorte des non diabétiques, et de 29,28%, 13,92%, 3,92% pour les diabétiques. Mais le nombre d'individus de groupe O est plus élevé (52,85%) chez les diabétiques que chez les non-diabétiques (43,17%). Ces différences, ne sont pas statistiquement significatives ($p = 0,149$, $\chi^2 = 5,326$). Les fréquences alléliques dans les deux groupes de diabétiques et des non diabétiques sont les mêmes et se regroupent dans l'ordre suivant : O > A > B.

Tableau 43. Distribution des groupes sanguins ABO/Rh chez les diabétiques et les non diabétiques.

Cas/témoins	n	Fréquence phénotypique						Fréquence allélique						
		A	B	AB	O	Rh+	Rh-	A	B	O	D	d		
Diabétiques	280	Abs	No%											
		82	39	11	148	240	40	0.1828	0.0937	0.7269	0.6221	0.3778		
		29.28	13.92	3.92	52.85	85.71	14.28							
Témoins	271	Abs	No%											
		96	47	11	117	235	36	0.2221	0.1134	0.6570	0.6355	0.3644		
		35.42	17.34	4.05	43.17	86.71	13.28							

Le nombre de sujets rhésus négatif est plus élevé dans le groupe de diabétique que dans le groupe des non diabétiques. Les résultats obtenus sont respectivement de, 14,28% et de 13,28%. Cette différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,733$) dans l'échantillon d'étude ($\chi^2 = 0,116$).

Les résultats de la répartition des groupes sanguins ABO / Rh en fonction du sexe sont regroupés dans le tableau 44. Le pourcentage d'individus de groupes sanguins O et AB est plus important dans la cohorte masculine que dans la cohorte féminine. Les résultats sont respectivement les suivant (56,73%, 5,75%), (50,56%, 2,84%). Chez les sujets contrôle, la fréquence du groupe O et du groupe sanguins B est plus élevée chez les femmes (46,06%, 18,18% respectivement) que chez les hommes (38,67%, 16,03% respectivement). Il n'y a cependant pas de différence statistiquement significative dans la répartition des groupes sanguins en fonction du sexe parmi le groupe des patients ($p = 0,365$, $\chi^2 = 3,177$) et le groupe contrôle ($P=0$, 381, $\chi^2=3,069$).

La fréquence du phénotype Rhésus, négatifs chez les sujets diabétiques de sexe féminin est de l'ordre de (15,34%) alors qu'il est de (12,5%) chez les diabétiques hommes. La tendance est inverse dans le groupe contrôle. Les sujets de sexe masculin ont une fréquence du phénotype Rhésus, négatifs de (20,75%) contre seulement (8,48%) chez les femmes. Aucune différence significative n'a été notée dans la distribution du phénotype Rh en fonction du sexe, ni dans la cohorte des diabétiques ($p = 0,512$, $\chi^2=0,431$) ni dans le groupe témoins ($p = 0,082$, $\chi^2 = 3,030$).

Tableau 44. Distribution des groupes ABO/Rh en fonction du sexe chez les diabétiques et les témoins.

Cas/témoins n	Fréquence phénotypique						Fréquence allélique						
	A	B	AB	O	Rh+	Rh-	A	B	O	D	d		
Diabétiques													
Hommes	104	Abs No%	26 25	13 12.5	6 5.76	59 56.75	91 87.50	13 12.5	0.1679	0.0959	0.7531	0.6466	0.3535
Femmes	176	Abs No%	56 31.81	26 14.77	5 2.84	89 50.56	149 84.65	27 15.34	0.1917	0.0924	0.7110	0.6083	0.3916
Témoins													
Hommes	107	Abs No%	38 35.51	23 21.49	3 2.80	42 39.25	97 90.65	9 8.41	0.2206	0.1353	0.6264	0.7100	0.2900
Femmes	165	Abs No%	58 35.15	24 4.54	8 4.48	75 45.45	139 84.24	26 15.75	0.2254	0.1022	0.6741	0.6031	0.3968

La distribution des groupes sanguins AB O et Rhésus chez les diabétiques selon le gradient géographique est rassemblé dans le Tableau 45.

Si on compare la répartition des groupes sanguins AB O et Rhésus entre les sujets selon cette proposition il n'est pas possible de mettre en évidence une différence ($P=0.668$, $\chi^2= 12.146$).

Le groupe sanguin A est plus fréquemment retrouvé chez les individus originaire de Nedroma (35,82%), tandis qu'il n'est que de 20,40% chez les individus originaires de Mssirda. Mais si on considère le groupe sanguin O, nous notons qu'il est de l'ordre 63,26% chez les individus originaires de Mssirda, et de (46,26%) les individus originaires de Nedroma. Par contre la fréquence des groupes sanguins B et AB selon le gradient géographique montre que le groupe B est plus fréquent dans les différentes autres régions d'études 20.55%, et plus rare dans la région de Maghnia plus précisément à Béni Boussaid. Les fréquences alléliques dans les groupes de diabétiques selon le gradient géographique sont les mêmes et se regroupent dans l'ordre suivant : $O > A > B$.

Tableau 45. Distribution des groupes sanguins ABO/Rh chez les diabétiques en fonction du gradient géographique.

Diabétiques	n	Abs No%	Fréquence phénotypique						Fréquence allélique				
			A	B	AB	O	Rh+	Rh-	A	B	O	D	d
Béni Ouassine	66	Abs No%	20 30.30	5 7.57	4 6.06	37 56.06	55 83.33	11 16.66	0.2033	0.0706	0.7487	0.5918	0.4081
Mssirda	49	Abs No%	10 20.40	8 16.32	0 0	31 63.26	46 93.87	3 6.121	0.1079	0.0853	0.7953	0.7526	0.2473
Nedroma	67	Abs No%	24 35.82	9 13.34	3 4.47	31 46.26	58 86.5	9 13.43	0.2274	0.0940	0.6801	0.6335	0.3664
Maaziz	30	Abs No%	9 33.33	6 11.11	0 7.4	15 48.14	25 74.08	5 25.92	0.1633	0.1055	0.7071	0.5918	0.4081
Béni Boussaid	27	Abs No%	9 33.33	3 11.11	2 7.4	13 48.14	20 74.08	7 25.92	0.2302	0.0973	0.6938	0.4908	0.5091
Tlemcen	39	Abs No%	10 25.64	8 20.51	2 5.12	21 53.84	36 92.30	5 12.82	0.1377	0.1.84	0.7337	0.6419	0.3580

La répartition des différents groupes sanguins selon le gradient géographique chez les non diabétiques est rapportée dans le Tableau 46. Il n'est pas possible de mettre en évidence une différence significative ($P= 0.537$, $\chi^2=13.855$). Cependant la région de Béni Ouassin présente la fréquence des phénotypes A et AB la plus importante. Avec des valeurs respectives de 44.28% et de 5.71%. La fréquence allélique retenue est toujours dans l'ordre suivant $O>A>B$ dans l'ensemble des régions étudiés. Sauf pour les témoins ou la fréquence alléliques de A est supérieure à O dans les régions de Béni Ouassine, de Maaziz et de Béni Boussaid.

Quant à la distribution du Rhésus dans ces différentes régions. Elle reste comparable à la distribution des groupes sanguins sans différences significatives ($P= 0.537$, $\chi^2=13.855$).

Mais l'absence du rhésus est plus fréquente dans la région de Béni Boussaid (20.69%). Cette absence reste non significative pour l'ensemble des populations enquêtées.

Tableau 46. Distribution des groupes sanguins ABO/Rh chez les Témoins en fonction du gradient géographique.

Témoins	n		Fréquence phénotypique						Fréquence allélique				
			A	B	AB	O	Rh+	Rh-	A	B	O	D	d
Béni Ouassine	70	Abs No%	31 44.28	7 10	4 5.71	28 40	59 84.29	11 15.71	0.2928	0.0819	0.6324	0.6036	0.3963
Mssirda	65	Abs No%	14 21.53	15 23.07	2 3.07	34 52.30	59 90.77	6 9.23	0.5318	0.1407	0.7231	0.6784	0.3215
Nedroma	38	Abs No%	13 34.21	7 18.42	1 2.63	17 44.73	32 84.21	6 15.79	0.2053	0.1115	0.6688	0.6026	0.3580
Maaziz	39	Abs No%	16 41.02	7 17.94	2 5.12	14 35.89	34 87.18	5 12.82	0.2663	0.1230	0.5990	0.6419	0.3580
Béni Boussaid	29	Abs No%	11 37.93	7 24.13	1 3.44	10 34.48	23 79.31	6 20.69	0.2344	0.1490	0.5871	0.5451	0.4548
Tlemcen	38	Abs No%	15 39.47	5 13.15	1 2.63	17 44.73	36 94.73	5 13.15	0.2392	0.0823	0.6688	0.6373	0.3326

5 Discussion

Nous avons détaillé les fréquences des différents groupes sanguins et du Rhésus, selon la présence ou l'absence du diabète de type 2 dans les différents groupes dont les effectifs sont supérieurs à 30.

La répartition des différents groupes sanguins selon le sexe et le gradient géographique avec présence ou absence de la maladie ne permet pas de mettre en évidence une différence significative entre les sujets enquêtés.

Nous avons pu mettre en évidence que dans cette population, les individus (diabétiques et non diabétiques) présentent les fréquences les plus élevées pour l'allèle O par rapport à l'allèle A et B avec une fréquence très faible pour l'allèle AB. Ceci montre qu'en général la population de diabétiques ne présente pas de différences significatives avec les populations des non diabétiques de la région enquêtés et dans d'autres populations Algériennes [Zaoui *et al.*, 2007 ; Okon *et al.*, 2008].

Les fréquences des haplotypes Rhésus révèlent que la population diabétique ne présente pas de différences significatives par rapport à la population témoins de la même région ou de la majorité des autres populations Algériennes ; aussi bien Nord Africaines [Aouar *et al.*, 2009].

De nombreuses études se proposent d'évaluer la relation possible entre diabète de type 2 et l'haplotype Rhésus [Qureshia et Bhatti, 2003 ; Macafee, 1964]. Si une telle relation existe cela voudra dire que l'expression des gènes des groupes sanguins et ou des

haplotypes Rhésus joueraient un rôle dans le métabolisme du glucose ou influencerait l'expression du diabète (déséquilibre de liaison) [Yamamoto, 2000].

Mais notre étude ne rapporte aucune association diabète de type 2 et groupes ABO Rhésus.

Nos résultats sont semblables à ceux retrouvés dans de nombreuses autres études similaires, menée au Bangladesh, en Inde [Koley, 2008]. En Allemagne [Maehr, 1959]. A Glasgow [Craig et Wang, 1955], à Oslo [Berg *et al.*, 1967] et aux États-Unis dans une population afroaméricaine [Nemesure et Hennis, 2006].

Par contre d'autres études confirment cette relation [Mc Connell, 1955 ; Anderson et Lauritzen, 1960 ; Tedeschi et Cavazzuti, 1959 ; Henry *et al.*, 1961].

Ces données confirment l'hétérogénéité génétique du diabète de type 2. Cette hétérogénéité est probablement importante car pour un même phénotype qui est l'hyperglycémie il existe plusieurs clusters différents. La définition clinique de cette affection n'est pas assez fine pour différencier les différentes formes étiologiques. On ne peut donc pas proposer une relation allèles ABO/Rhésus et phénotype du diabète. D'autant plus que nous ne retrouvons aucune disparité géographique.

Nous n'avons pas tenu compte de l'éventuelle relation Groupe ABO/Rh et niveau socio-économique des cas et des témoins, même si dans de nombreuses autres études on rapporte des corrélations positives. Ainsi dans l'étude de deux grandes cohortes anglaises. Les auteurs montrent que le groupe A est retrouvé plus fréquemment dans les milieux les plus favorisés, alors que le groupe O est retrouvé dans les classes les plus défavorisées [Beadmore et Karimi, 1983].

La réponse quant à notre population est apportée par Zaoui [2007] dans un travail similaire et dans la même zone géographique. On ne peut pas expliquer la fréquence élevée du phénotype O dans les populations de diabétiques avec un niveau socio-économique bas [Zaoui *et al.*, 2007].

L'ampleur des disparités socio-économiques, si on veut rechercher un effet de causalité avec le bien-être sociale, n'est pas de rigueur, dans ce contexte, il faudra plutôt parler de comportement « sain » ou « malsain ».

De nombreuses études mettent en évidence le rôle du système ABO/Rh dans le métabolisme du glucose et dans l'expression du diabète de type 2. Sans pour autant donner les mécanismes physiologiques ni l'association des gènes qui gouvernent l'expression du système ABO/Rh et certains gènes du diabète. Cependant nous suggérons qu'il n'existe pas de relation diabète de type 2 et système ABO/Rh résultats qui corroborent ceux de nombreuses études [Berg *et al.*, 1967 ; Scholz *et al.*, 1975, Buckwalter et Knowler., 1958].

Il faut reconnaître aussi que cette étude présente des limites, nous avons inclus un nombre restreint de marqueurs sanguins, et nous nous sommes intéressés à une région particulière qui est l'extrême ouest Algérien. De futures investigations sont nécessaires afin de pouvoir éventuellement trouver un lien entre gènes du diabète et gènes du groupe ABO/Rh dans les populations algériennes.

En fin de compte, c'est la biologie moléculaire qui résoudra ce problème en intégrant un nombre plus grand de sous-groupe sanguin dans l'étude pour essayer de trouver une association répliquable diabète type 2 et sous-groupe sanguins.

6 Conclusion

Les résultats de la présente étude montrent que les facteurs génétiques liés à la distribution des groupes sanguins et du Rhésus ne jouent aucun rôle dans le développement du diabète de type 2 dans les populations enquêtées.

Références Bibliographique

- **Anderson J. et Lauritzen E.** Blood groups and diabetes. *Diabetes*, 1960, p: 9, 20-24.
- **Aouar Metri, A., Sidi-Yakhlef, A., Dali Youcef, M., Chaïf, O., Sour, S.** Caractérisation anthropogénétique de la population de Oulhaça dans l'Ouest Algérien: Analyse comparative du polymorphisme des dermatoglyphes et des groupes sanguins (ABO, Rhésus, MNSs et Duffy) à l'échelle de la Méditerranée. *Antropo*, 2009, p :20, 57-70.
- **Beadmore J.A. et Karimi F.** ABO genes are differentially distributed in socioeconomic groups in England. *Nature*, 1983, p: 303, 522-524.
- **Berg K., Aarseth S., Lundevall J., Reinskou T.** Blood groups and genetic serum types in diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1967, p: 3(1), 30–34. 20.
- **Binyildiz P., Buyukyüksel C.** Urkiyea de gruplari dagilimi. *Trip Fak Mecm (Turquie)* 1979;42:166-175.
- **Buckwalter JA., et Knowler LA.** Blood donor controls for blood group disease researches. *American Journal of Human Genetics*, 1958, p: 10(2), 164–174.
- **Cooper RS., Rotimi CN., Kaufman JS.** Prevalence of NIDDM among populations of the African diaspora. *Diabetes Care*, 1997, p: 20, 343–348.
- **Craig J. et Wang 1.** Blood groups and diabetes mellitus. *Glasgow Medical Journal*, 1955, p: 36, 261-266.
- **Doll R., Swynnerton BF. et Newell AC.** Observation on blood group distribution in peptic ulcer and gastric cancer. *Gut*, 1960, p:1, 31-35.
- **Henry MU. et Poon-King T.** Blood groups and diabetes. *West Indian Medical Journal*, 1961, p: 10, 156-160.
- **Iyengar S., Hamman RF., Marshall JA., Baxter J., Majumder PP. et Ferrell RE.** Genetic studies of type 2 (non –insulin dependent) diabetes mellitus: Lack of association with seven genetic markers. *Diabetologia*, 1998, p: 32, 690-693.
- **Kamil M., Ali Nagi Al-Jamal H. et Mohd Yusoff N.** Association of ABO blood groups with diabetes mellitus. *Libyan J Med*, 2010, p: 5, 4847.
- **Koley S.** The Distribution of the ABO Blood Types in Patients with Diabetes Mellitus. *Anthropologist*, 2008, p : 10 (2), 129-132.11.
- **Macafee A L.** Blood groups and diabetes mellitus. *J clin Path*, 1964; p : 17, 39-41.
- **Maehr G.** Distribution of ABO blood groups in diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr*, 1959, p: 71, 536-8.
- **Mc Connell RB.** Discussion on the ABO blood groups and disease. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 1955, p: 48(4), 291.
- **Nemesure B., Hennis A.** Hypertension, type 2 diabetes, and blood groups in a population of African ancestry. *Ethnicity & disease*, 2006, p: 16, 822-828.
- **Okon UA., Antal AB., Osim EE. et Ita SO.** The relative incidence of diabetes mellitus in ABO/rhesus blood groups in South-Eastern Nigeria. *Nigerian Journal Of Physiological Sciences*, 2008, p: 23(1-2), 1-3.
- **Qureshia MA. et Bhatti R.** Frequency of ABO blood groups among the diabetes mellitus type 2 patients. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2003; p: 13, 453-455.

- **Rahman M.** Non-association of ABO blood groups with diabetes mellitus in Bangladesh. *Bangladesh Med Res Counc Bull*, 1976, p: 2 (2), 144-6.
- **Ruffie J., Cabannes R., Larrouy G.** Etude hémotypologique des populations berbères de M'sirda-fouaga (Nord-ouest oranais). *Bull et Mém Soc d'Anthropologie de Paris* 1962;**3**(3-3):294-314.
- **Samuel P., Wertheimer, John W., Barnwell.** **Plasmodium vivax** interaction with the human Duffy blood group glycoprotein: Identification of a parasite receptor-like protein. *Experimental Parasitology*. Volume 69, Issue 3, October 1989, p : 340–350.
- **Sidhu LS., Malhotra P. et Singh SP.** ABO and Rh blood groups in diabetes mellitus. *Anthropol Anz*, 1988, p: 46, 269-275.
- **Stern MP., Ferrell RE., Rosenthal M., Haffner SM., Hazuda HP.** Associations between NIDDM, Rh blood group and haptoglobin phenotype: results from the San Antonio Heart Study. *Diabetes*, 1986, p: 35, 387–391.
- **Tedeschi G., Cavazzuti F.** Contributo casistico allo studio dei rapporti tra diabete mellito e gruppi sanguigni. *ABO & Rh Prog Med (Napoli)*, 1959, p: 15, 76-82.
- **The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus** followup report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;**26**:3160-7.
- **Yamamoto F.** Molecular genetics of ABO. *Vox Sang*, 2000, **78** Suppl, p : 2, 91–103.
- **Zaoui S., Fingold J., Meguenni K., Chabane Sari D.** ABO and rhesus blood groups system in Tlemcen population. *West Algerian. Biologie & Santé*, 2007; **7**(1).

CHAPITRE 9

**HEREDITE CONSANGUINITE, ET FACTEURS
DE RISQUES LIES AU DIABETE DE TYPE 2 A
TLEMCEN ET DANS QUATRE DE SES
REGIONS : MODELE PREDICTIF.**

Chapitre 9 : Hérité consanguinité, et facteurs de risques liés au diabète de type 2 à Tlemcen et dans quatre de ses régions : modèle prédictif.

1 Introduction

Malgré des taux élevés de diabète et de prédiabète non diagnostiqués, les outils d'évaluation actuellement utilisés pour estimer le risque individuel de diabète ne sont pas optimaux. D'un point de vue clinique, il est important d'être en mesure d'identifier les personnes susceptibles d'être diabétiques.

De nombreuses études mettent en cause des facteurs environnementaux et culturels, ainsi qu'une forte composante génétique [Zaoui *et al.*, 2007]. L'hérité [Vionnet, 2000], la consanguinité, les variations géographiques et ethniques jouent également un rôle important dans la survenue du diabète de type2 [Al Hadd *et al.*, 2007]. Les facteurs tels que l'indice de masse corporelle (IMC), la tranche d'âge, la réduction de l'activité physique, et la dyslipidémie sont aussi déterminants [American Diabetes Association, 1993; Summer, 2008].

Dans les pays arabes et particulièrement au Moyen-Orient (population Qatari et Saoudienne), l'expression de la maladie est favorisée par la prédisposition héréditaire, la consanguinité et l'obésité [Al Hadd *et al.*, 2007].

Pour la population adulte du Canada et des USA, le facteur essentiel est une conséquence d'une pyramide des âges avancée (la proportion de la population de plus de 50 ans devrait augmenter de 32% en 2010 à 36% en 2030) [Hager *et al.*, 1989].

En Inde l'augmentation de la prévalence du diabète est une conséquence de l'augmentation de l'espérance de vie (la proportion de la population de plus de 50 ans devrait augmenter de 16 à 23% entre 2010 et 2030) et de l'urbanisation des populations (la proportion devant augmenter de 33 à 46%) [Kutty *et al.*, 2000].

La mise en œuvre de l'approche Steps de L'OMS, dirigée par la direction de la prévention du ministère de la Santé, en collaboration avec le bureau de liaison de l'OMS en Algérie, dans les deux régions de Sétif et de Mostaganem. A montré que les facteurs de risques pour le diabète sont essentiellement l'âge, le niveau de vie, la sédentarité, l'obésité et l'hypercholestérolémie [O.M.S., 2005].

Une enquête réalisée en 2007 dans la région de Tlemcen (ouest Algérien) montre que la prévalence globale du diabète est de 15,3 % en milieu urbain et de 12,9 % en milieu rural. Plus de 50 % des diabétiques ont au moins un membre de leur famille atteint de la maladie et 56,7 % sont obèses [Zaoui *et al.*, 2007]. Le dépistage du diabète de type2 est aujourd'hui une priorité. Afin de faciliter son dépistage et d'envisager une prévention, il est indispensable de mettre à jour les facteurs sous-jacents.

Le présent article élabore un modèle pronostique d'évaluation du risque du diabète de type 2, adapté à la population de l'extrême ouest Algérien.

2 Objectifs du travail

Dans le présent travail nous nous proposons d'établir le profil des sujets à haut risque de diabète dans les populations de la wilaya de Tlemcen, la ville de Maghnia, la ville de Ghazaouet et les deux régions de Sidi Djilali et de Seb dou. Nous avons relié le diabète de type 2 aux facteurs de risques majeurs les plus fréquents dans ces populations, tel que, la consanguinité ; le facteur génétique, la composante géographique et ethnique, l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, la dyslipidémie et les facteurs du bien être social.

3 Zone d'étude

La wilaya de Tlemcen est limitée géographiquement au nord par la mer Méditerranée, à l'ouest par le royaume du Maroc, au nord-est et à l'est par les wilayas de Ain-Temouchent et de Sidi Bel-Abbés, et au sud par la wilaya de Naâma. Cinq (5) enquêtes ont été menées sur les populations de la wilaya. Dans le milieu urbain de Tlemcen, ainsi que dans les villes de Maghnia, de Ghazaouet et dans les deux régions de Sidi Djillali et de Seb dou. Cette région s'étend sur une superficie de 9017 km². La zone ciblée compte une population estimée, au 31 décembre 2008, à 342018 habitants. Cette population se trouve localisée à Tlemcen ville, Maghnia, Ghazaouet, Seb dou et Sidi Djillali. Elle est caractérisée par une population très jeune. 63% ont moins de 30 ans soit (214654 personnes), 43% moins de 20 ans, 16% entre 40 et 60 ans et seulement 7.53 % ont 60 ans et plus.

4 Echantillonnage et Collecte des données

Il s'agissait d'une étude cas-témoins ayant porté sur 1561 sujets dont:

- 830 diabétiques
- et 731 témoins,

Répartis au hasard dans nos cinq zones d'études. Les enquêtes sont réalisées de septembre 2009 à juin 2010, au niveau des différents hôpitaux, structures sanitaires et du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen. Pour chaque cas et témoin ont été notés : son identification, son âge, sa connaissance du diabète, son ancienneté connue dans le diabète, son poids, sa taille, ses antécédents familiaux par rapport au diabète, et les taux respectifs de la glycémie, du cholestérol (total, HDL, LDL) des triglycérides, de l'urée et de la créatinine. On a recueilli aussi des données généalogiques (origine ethnique arabe et berbère) et culturelles portant sur les parents de chaque sujet diabétique et témoin (degré de consanguinité des parents) ainsi que le niveau d'instruction et la situation socioprofessionnelle de chaque individu.

Le diagnostic a été effectué selon les critères de l'OMS de 1985 : diabète à partir de 1,26 g/L, hyperglycémie modérée à jeun entre 1,10 et 1,25 g/L. L'indice de masse corporelle a été estimé par le poids (kg) divisé par le carré de la taille (m).

Le sang veineux est prélevé après un jeun d'au moins 8 heures. Nous avons recueilli 5 ml de sang sur tube héparine pour le bilan biochimique. L'urée, la glycémie, le

cholestérol total et les triglycérides sont dosés en utilisant les procédures enzymatiques standards (recommandations SFBC ou IFCC) sur l'automate Beckman CX7® (Beckman-Coulter®, NY, États-Unis).

4-1 Sélection des cas témoins

Ont été choisis les individus de plus de 40 ans se présentant à la consultation pour bilan systématique de routine. Leur statut de non diabétique est évalué par un examen physique pratiqué par le médecin généraliste. Pour cette partie de l'examen la taille et le poids sont mesurés à l'aide des méthodes standard. Un prélèvement sanguin est effectué par les professionnels de la santé après consentement des malades. Pour déterminer le taux de la glycémie, du cholestérol des triglycérides. À partir de prélèvement sanguin des patients à jeun. Le patient est invité à revenir le lendemain s'il n'est pas à jeun pour les besoins de l'enquête. Un patient sur trois répond à l'invitation.

Les sujets témoins sont retenus comme tel si leur taux de glycémie est inférieur à 1,26g/l et s'ils n'avaient jamais reçu d'hypoglycémifiants.

5 Analyses statistiques

Nous avons effectué des analyses statistiques. Pour mesurer d'une part la variabilité des facteurs biologiques. Une analyse de la variance à un facteur (ANOVA1), pour vérifier l'impacte de l'hérédité sur l'urée, la glycémie, le cholestérol total, les triglycérides et la créatinine. Ainsi que des études de régressions linéaires, simples et multiples [Saporta, 2006]. Et une étude logistique [Nakache et Josiane, 2003]. Afin de déterminer un modèle prédictif du diabète de type 2 à l'aide des facteurs mesurés (La variable de réponse est ici notée Y, qui dénombre les sujets diabétiques de type2 (D) et les témoins (T). (D) étant la valeur de référence).

Un test de Chi-deux d'indépendance est effectué sur cette table et une p-value est calculée. Pour mettre en évidence une relation entre le diabète et la consanguinité.

Ces traitements numériques ont été réalisés à l'aide du logiciel Minitab.15.

6 Résultats

Dans notre échantillon la moyenne de l'âge est de 56.69, et l'écart type de 14.79 ans chez les cas avec un coefficient de variation de 26%. Ce qui donne une forte exposition des cas dont l'âge avoisine 57 ans \pm 15ans.

La répartition de la fréquence du diabète en classe d'âge et par région, dans l'ensemble des populations, révèle que l'âge moyen des patients atteints du diabète de type2 tout sexe confondu se situe entre 40 et 54 ans (OR=2.51 95% CI=1.48-4.25), $P=0.001$; ainsi que chez les 54 ans et plus (OR=6.57 95% CI=3.92-11.01), $P=0.000$ (Tableau I). Il est clair que beaucoup de diabétique 93% vivent dans des maisons collectives (OR=0.36 95% CI=0.20-0.63), $P=0.000$; qu'ils sont mariés 86% ((OR=3.68 95% CI=1.60-8.45), $P=0.002$. Cependant la dyslipidémie et la variable socioculturelle à savoir niveau d'instruction, nombre d'enfant, le revenu du couple et la promiscuité, ne sont pas pour autant des facteurs d'exposition dans ces populations; au diabète de type2 la P value nettement supérieure à 0,05.

Plus de 70% des diabétiques de notre échantillon, sexes et origines confondus, ont un taux de glycémie qui dépasse 1,26 g/L. Évalué par la présence d'antécédents familiaux chez le sujet interrogé, le facteur génétique semble très présent (OR=2.02 95% CI=1.41 - 2.88), $P=0.000$). Plus de 59% des diabétiques ont un parent ou plus diabétique. De même le taux de consanguinité (de niveau 1 et 2) est de 48% dans l'échantillon global. Le niveau 0 indiquant la non consanguinité. En tenant compte de ce facteur dans le modèle logistique, nous obtenons. *Niveau 1*: OR= 1,01, $P=0.915$. (non significatif) et pour le *Niveau 2*: OR= 3.2, $P=0.00$. (très significatif).

Il est tentant de penser que l'étude de l'ethnicité (population berbère et population arabe) de ces populations peut être discriminante, cependant fait surprenant l'origine ethnique n'est pas un facteur d'exposition au diabète de type2 $P>0.05$.

Quant à l'étude sur le surpoids et l'obésité estimé par un indice de masse corporel supérieur à 25 dans le développement du diabète de type2 dans nos populations, il apparaît dans un contexte de surpoids (OR=1.57 95% CI=1.04-2.36), $P=0.031$) et d'obésité (OR=1.85 95% CI=1.15-2.98), $P=0.011$).

Le tableau 47 révèle l'existence d'une disparité géographique très importante avec une P value égal à 0.000. En considérant Tlemcen comme région de référence, affecté ; d'un coefficient négatif Ghazaouet (-1.63123) et Sebdou (-1.83128) sont des zones très peu exposées au diabète de type2. Cependant Tlemcen Maghnia et Sidi Djillali sont des régions fortement exposées. Il confirme également les tranches d'âges associées, la part de la génétique, de l'indice de masse corporel. Le modèle rejette l'effet sexe, cholestérol total, triglycérides, HDL-cholestérol, urée et créatinine avec une p -value significativement supérieure à 0.05.

Tableau 47.résultats de l'étude du modèle de régression logistique.

Predicteurs	Coefficients	Z	P-value	Odds Ratios	Intervalles de confiances à 95 % des OR
Constante	-3,10606	-5,06	0,000		
Gradient					
Ghazaouet/Tlemcen	-1,63123	-4,66	0,000	0,2	[0,10;0,39]
Maghnia/Tlemcen	0,0849477	0,3	0,766	1,09	[0,62;1,90]
Sidi-Djilali/Tlemcen	1,29854	5,45	0,000	3,66	[2,30;5,84]
Sebdou/Tlemcen	-1,83128	-4,36	0,000	0,16	[0,07;0,37]
Age					
>54 ans/-40ans	1,88213	7,14	0,000	6,57	[3,92;11,01]
Entre 40 et 54 ans/-40ans	0,918402	3,41	0,001	2,51	[1,48; 4,25]
Hérédité					
oui/non	0,700887	3,85	0,000	2,02	[1,41;2,88]
Glycémie					
entre 0,65 et 1,26 /<0,65	-0,763683	-1,53	0,126	0,47	[0,18; 1,24]
>1,26/<0,65	5,39802	8,80	0,000	220,97	[66,43;735,0]
IMC					
Entre 25 et 30/<25	0,449012	2,16	0,031	1,57	[1,04;2,36]
>30/<25	0,617342	2,56	0,011	1,85	[1,15; 2,98]
Situation matrimoniale					
Marié/ célibataire	1,30305	3,07	0,002	3,68	[1,60; 8,45]
Type habitation					
M.individuelle/M. collective	-1,02343	-3,57	0,000	0,36	[0,20; 0,63]

*Abréviations: OR – odds ratio; CI –intervalles de confiances

Dans les tableaux suivants : 48, 49 et 50, nous effectuons les tests de validation du modèle retenu.

Tableau 48. Tests pour les termes avec plusieurs degrés de liberté

Terme	Khi deux	DDL	P-value
Gradient	81,49	4	0,000
Tranche d'âge	56,871	2	0,000
Glycémie	220,758	2	0,000
IMC	7,558	2	0,023

Le tableau 49 donne un résumé des facteurs à plus de deux modalités retenues effectivement dans le modèle logistique. Nous constatons que tous les tests de nullité des coefficients associés individuellement à chaque facteur, sont très significatifs (P-value=0,000) et pour l'IMC le test reste significatif. Notons aussi que le test de tous les coefficients simultanément égaux à zéro est très significatif (P-value=0,000). Ajustement au modèle logistique

Tableau 49. Test d'adéquation de l'ajustement

Méthode	Khi deux	DDL	P-value
Déviance résiduelle	298,461	274	0,148

Le tableau 49, justifie le choix du modèle logistique. En effet le test d'adéquation de l'ajustement par la méthode de la Déviance résiduelle n'est pas du tout significatif. Le test de l'ajustement par la méthode de Pearson dans notre cas est significatif.

6-1 Capacités prévisionnelles du modèle logistique

Tableau 50. Mesures d'association : (entre la variable de réponse et les prévisions de probabilité)

Paires	Nombre	Pourcentage	Mesures récapitulatives
Concordant	577804	95,2	D de Somers 0,91
Discordant	27212	4,5	Gamma de Goodman-Kruskal 0,91
Ex aequo	1714	0,3	Tau-a de Kendall 0,45
Total	606730	100	

Le tableau 50 indique les capacités prévisionnelles de notre modèle. Nous constatons un très fort pourcentage de paires concordantes (95,2%). Le D de Somers, le Gamma de Goodman-Kruskal et Tau-a de Kendall le sont des résumés du tableau des paires concordantes et discordantes. Ces mesures sont, en général, comprises entre 0 et 1, où les valeurs les plus élevées indiquent que le modèle a de meilleures capacités de prévision. Dans notre cas, les deux premières mesures valant **0,91**, impliquent une très forte capacité de prévision. Tau-a de Kendall donne une capacité relativement bonne.

Dans les tableaux 51 et 52 nous réalisons une analyse de la variance à un facteur pour vérifier l'impacte de la génétique sur, la glycémie, le cholestérol total, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol, les triglycérides, l'urée et la créatinine.

Seule la glycémie et le LDL-cholestérol présentent une forte variabilité par rapport au facteur hérédité (P-value ≈ 0). Les tableaux 51 et 52 résument les résultats des tests de l'Anova1.

Tableau 51. ANOVA à un facteur contrôlé : glycémie en fonction de l'hérédité

Source	DDL	Somme. Carrés	Carrés. Moyen	F.test	P-value
Hérédité	1	10,948	10,948	24,91	0,000
Erreur	1559	685,253	0,44		
Total	1560	696,2			

Tableau 52. ANOVA à un facteur contrôlé : LDL en fonction de l'Hérédité

Source	DDL	Somme. Carrés	Carrés. Moyen	F.test	P-value
Hérédité	1	6,09	6,09	5,19	0,023
Erreur	1559	1830,58	1,17		
Total	1560	1836,67			

7 Discussion

L'étude, réalisée nous a permis d'établir le profil des sujets à haut risque de diabète de type2. Les caractères retenus significativement liés au diabète de type2 pour les deux sexes sont ; la consanguinité, le facteur génétique, le gradient géographique, la tranche d'âge, la prise de poids, la situation matrimoniale et le type d'habitat.

La consanguinité n'a pas été soigneusement recherchée dans toutes les études concernant le diabète de type2. Pour mettre en évidence une relation entre le diabète de type2 et consanguinité, nous avons eu recours à la méthode la plus communément utilisées. Dans ce type d'études [Khalt *et* Halabi, 1986 ; Denic, 2003].

Les résultats prennent alors la forme d'une table de contingence où les individus échantillonnés sont ventilés selon les modalités de deux variables : (sain ou atteint) et le niveau de consanguinité (pour les études les plus simples les modalités sont consanguin et non consanguin). Dans notre cas nous avons créé deux niveaux pour la consanguinité. Nous notons une liaison très significative avec le diabète de type2, en ce qui concerne les consanguins du deuxième degré. Une étude similaire menée à Israël sur la population arabo-palestinienne, rapporte l'implication de la consanguinité dans le diabète sucré et l'infarctus du myocarde [Bittle, 2003]. On note que dans ces populations le diabète est trois fois plus fréquent chez les diabétiques consanguins du deuxième degré que chez les diabétiques consanguins du premier degré et les non consanguins.

Cependant, l'interprétation d'une différence statistique significative entre distribution du diabète chez les cas et les témoins comme un effet de risque de la consanguinité pose problème. En effet, cette différence peut être due à des variables latentes. Tel que la variable génétique. Il est important de noter que le diabète de type2 dans ces populations peut avoir une étiologie génétique héréditaire à partir de ce qui est trouvé dans les descendances consanguines.

Il existe un facteur génétique indéniable dans la transmission du diabète de type2 d'après les études familiales, 30% des diabétiques de type2 ont au moins un parent diabétique dans leur famille [Tuomi, 2005].

Les résultats ainsi obtenus suggèrent que les facteurs génétiques sont essentiels à la survenue du diabète de type2 dans ces populations. Il apparaît aussi que la glycémie et le LDL-cholestérol sont très sensibles au facteur génétique. La distribution de la glycémie et du LDL-cholestérol est bimodale et distingue la population de diabétiques avec et sans facteur génétique dans les deux sexes. Ceci s'explique par le fait que, l'hyperglycémie et le taux de LDL-cholestérol sont liés à des facteurs comportementaux et environnementaux, dont l'impact dépend des facteurs de prédisposition biologiques (génétiques) [Reaven, 2001]. Ainsi notre population présente de fortes disparités au niveau de la glycémie et du LDL-cholestérol par rapport au caractère héréditaire du diabète de type 2.

Dans notre modèle, Il existe une disparité géographique très importante en ce qui concerne le diabète de type2, il apparaît clairement en considérant Tlemcen comme valeur de référence, qu'un individu habitant Ghazaouet ou Sebdo à cinq à quatre fois moins de chance d'avoir le diabète de type2 comparé à un individu habitant la région de Tlemcen de Maghnia ou de Sidi Djillali.

Quant à la tranche d'âge à risque, dans ces populations c'est celle des 40-54 ans. Cependant le risque d'exposition est trois fois plus grand chez les 54 ans et plus. Ce résultat reste comparable aux résultats retrouvés dans la majorité des populations diabétiques [Bonaldie, 2006].

L'indice de l'obésité est aussi un facteur de risque important dans le développement du diabète de type2, nettement plus faible dans les pays d'Asie par rapport aux pays occidentaux [Chandalia M *et al.*, 2000]. Dans ces populations il apparaît dans un contexte de surpoids et d'obésité. Il y a donc une assez forte relation entre la prise de poids et le risque de développer le diabète de type2. Une étude similaire menée au Bahreïn révèle une forte association obésité et diabète de type2 [Musaiger et AL-Mannai, 2004].

Dans le cas de notre étude la composante ethnique est rejetée par le modèle. Ce qui répond à nos réflexions quant au brassage génétique de tout un peuple berbère par une poignée de combattants arabes. Contrairement aux études américaines qui rapportent que les afro-américains ont des risques plus élevés que les américains d'origine européenne à contracter le diabète [Owens, 2008]. On note aussi une grande prévalence pour les habitants de l'Inde du Pakistan et du Bangladesh [Björk *et al.*, 2003 ; Zimmet et Lefèbvre, 1999].

Il est clair que la variable socioculturelle, revenu du couple, promiscuité et nombre d'enfants, n'a pas d'impact dans le modèle retenu par notre étude. Contrairement à des études préalables en Tunisie [Kanoun *et al.*, 2004]. Au Qatar [Bener *et al.*, 2005], et en Inde [Hoskote *et Joshi*, 2008]. Qui montrent que, la variable socio culturelle joue un rôle important.

8 Conclusion.

Nous avons établi le profil des sujets à haut risque du diabète de type 2 à l'aide d'un modèle logistique, pour le dépistage des cas inconnus. Les caractères étudiés, liés significativement au diabète de type 2 dans les 2 sexes, la génétique, la consanguinité, le gradient géographique, la tranche d'âge le taux de glucose dans le sang, le LDL-cholestérol le surpoids, l'obésité, la condition matrimoniale et le bien être sociale. Le modèle rejette nos réflexions quant à la contribution des facteurs sociodémographiques de la contribution des dyslipidémies, et du facteur ethnique.

Références bibliographique

- o **American Diabetes Association.** Detection and management of lipid disorders in diabetes. *Diabetes Care*, 1993, p: 16: 28-834.
- o **Bener A., Zirir M., al-Rikabi.** Genetics, obesity, and environmental risk factors associated with type 2 diabetes. *Croat Med*, 2005, p: 46:302-307.
- o **Bittle A. H.** Consanguinity and its relevance to clinical genetics. *Clin Genet*, 2001, p: 60: 89-98.
- o **Björk S, Kapur A, Kelkar S, Nair JD, Ramachandran A.** Aspects of diabetes in India: A nationwide survey. *Research and Clinical Forums*, 2003, p: 25: 5-34.
- o **Bonaldie C., Romon I., Fagot-Compagna A.** Impacts du vieillissement de la population et de l'obésité sur l'évolution de la prévalence du diabète traité: situation de la France métropolitaine à l'horizon 2016. *Bull Epidemiol Hed*, 2006, p: 10:69-71.
- o **Chandalia M., Abhimanyu M.D., Garg, M.D., Lutjohann, Ph.D., Von Bergmann K.** Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2000, p: 342:1392-1398.
- o **El hadd T. A., Al-Amoudi A. A., Alzahrani A. S.** Epidemiology, clinical and complications profile of diabetes in Saudi Arabia: a review. *Ann Saudi Med*, 2007, p: 27(4):241-50.
- o **Denic S.** Consanguinity as risk factor for cervical carcinoma. *Medical Hypotheses*, 2003, 60, p: 321–324.
- o **Hager J., Dina C., Francke S., , Dubois S, Houari M, Vatin V, Vaillant E, Lorentz N, Basdevant A, Clement K, Guy-Grand B, Froguel P.** A genome-wide scan for human obesity genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 10, *Nat Gene*, 1998, 20(3), p: 304-8.
- o **Hoskote S. S. et Joshi S. R.** Are Indians destined to be diabetic?: *J Assoc Physicians India*, 2008, p: 6:225-226.
- o **International Diabetes Federation.** The Diabetes Atlas. Third Edition. Brussels: International Diabetes Federation, 2006.
- o **Kamoun M., Abid M., Ben Abdallah N.** Epidémiologie du diabète en Tunisie. Etude multicentrique de la Société tunisienne d'endocrinologie : DIABETE ; Ibidem, 2004, p : 41-46.
- o **Khalt M. et Halabi S.** Modernization and consanguineous marriage in Beirut. *Journal of Biosocial Science*, 1986, 18(4), p: 489–495.
- o **Kutty V. R., Soman C. R., Joseph A.** Type 2 diabetes in southern Kerala: variation in prevalence among geographic divisions within a region. *Natl. Med. J India*, 2000, 13 (6), p: 287-292.
- o **Musaiger A. O. et AL-Mannai M. A.** Social and lifes style factors associated with diabetes in adult Bahraini population: *J biosoc sc*, 2004, p: 34:277-81.
- o **Nakache J. P. et Josiane C.** 2003. Statistique explicative appliquée. Editions Technic Paris, 2003, p: 278.
- o **Organisation Mondiale de la Santé.** Mesure des facteurs de risque des maladies non transmissibles dans deux villages pilotes en Algérie, approche STEP wise de l'OMS. OMS. Alger, 2005.

- o **Owens C. S.** Diabetes and obesity risk African American young adult freshmen attending a historically black college/university. *J HEALTH Care Poor Underserved*, 2008, p: 19(4):1096-118
- o **Reaven G. M.** Why is it important to be insulin sensitive? *Diabetes Metab*, 2001, p: 27: 189-192.
- o **Saporta G.** Probabilités analyse des données et statistique. Editions Technip Paris, 2006, p: 622.
- o **Sumner AE.** The relationship of body fat to metabolic disease: influence of sex and ethnicity. *Genet Med*, 2008, p: 5:316-371.
- o **Tuomi T.** Type 1 and type 2 diabetes: what do they have in common? *Diabetes*, 2005, p: 54: 40-45.
- o **Vionnet N.** Genomewide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2-diabetes locus on chromosome 1q21-q24. *Am. J. Hum. Genet*, 2000, 67(6), p: 1470-80.
- o **Zaoui S.; Biement C., Meguenni K.** Approche épidémiologique du diabète en milieux urbain et rural dans la région de Tlemcen (Ouest algérien). *Santé*, 2007, p : 17, 15-21.
- o **Zimmet P. et Lefèbre P.** The global NIDDM epidemic. Treating the disease and ignoring the symptom. *Diabetologia*, 1999, p: 39: 1247-1248.

**DISCUSSION GENERALE
ET
CONCLUSION**

DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION

Discussion générale

Dans le débat en cours, autour du diabète de type2 dans l'extrême ouest algérien, la question clé est peut-être de savoir si cet ensemble de troubles observés au cours de cette maladie est une conséquence de l'hérédité, de la consanguinité, de l'obésité ou de l'insensibilité à l'insuline (diminution quantitative et qualitative), ou bien même au faibles taux de cholestérol HDL observés dans la population d'étude, les taux discrètement élevés de triglycérides et de cholestérol total et de LDL-cholestérol, les états inflammatoires et/ou à l'hypertension artérielle et enfin, à la thérapeutique actuellement préconisée.

Il s'agit de situer notre population au sein d'autres populations de diabétiques de par le monde. Cette étude, étant la première du genre dans l'extrême ouest algérien, a permis de ressortir des données de base sur l'épidémiologie du diabète. Nous avons établi le profil des sujets à haut risque du diabète de type2 à l'aide d'un modèle logistique, pour le dépistage des cas inconnus.

Nous rappelons que dans notre région d'étude, la prévalence globale est de 5.09%. Les prévalences les plus élevées concernent la ville de Tlemcen (6.2%), la ville de Maghnia (5.8%) et la région de Sid El Djilali (5.93%). Par contre cette prévalence est moins importante dans les deux régions de Sebdou (4.19%) et de Ghazaouet (3.25%). On ne peut malheureusement pas expliquer ces différences. D'autres études seraient nécessaires afin de déterminer les facteurs associés aux différences observées.

En ce qui concerne la répartition par âge, le modèle réalisé montre que le risque de diabète croît avec l'âge et qu'un sujet âgé de 40 à 54 ans présente un risque multiplié par 2,5 par rapport à un sujet de 40 ans et que celui de plus de 54 ans présente un risque multiplié par 6,5 par rapport à un sujet de 40 ans..

Les résultats de cette étude fournissent également des données sur une sous population à haut risque du diabète de type2, les intolérants au glucose. Dans notre étude, cette prévalence est de 4.9%. Elle augmente avec l'âge plus précisément dans la tranche des 59 à 70 ans. On ne retrouve pas de disparité selon le sexe ratio. Cette prévalence passe du simple au double dans la tranche des 35 à 46 ans à la tranche des 47 à 58 ans, pour atteindre 5.09% dans celle des 59 à 70 ans. Ces résultats justifient une prise en charge globale de cette sous population à haut risque de diabète.

Nous nous sommes proposés dans ce même ordre d'idée de déterminer la prévalence de l'insulinorésistance dans le diabète de type2 à l'aide de la mesure simultanée de la glycémie à jeun et du facteur de HOMA et d'en décrire les anomalies associées. La résistance à l'insuline est fréquente dans notre population. On dénombre 47% d'individus diabétiques insulinorésistants dont 16.83% d'entre eux produisent un excès d'insuline >20 $\mu\text{U/L}$.

On note également que l'IR est un outil précieux qui nous permet de révéler un taux de glucorésistants égale à 68%. Ce taux est supérieur à celui retrouvé par la simple mesure de l'insulinémie. Car il permet de dévoiler le pourcentage des glucorésistants qui associent une glucodéficience.

Concernant l'évaluation du RCVA dans une population diabétique de l'extrême ouest Algérien, les résultats obtenus peuvent être considérés comme le point de départ d'une enquête épidémiologique prospective cardiovasculaire. Plus de 54% des diabétiques appartiennent aux groupes à RCVA (risque cardiovasculaire absolu) moyen et élevé. Le RCVA a été étroitement lié à l'équilibre glycémique, à l'élévation de la concentration du calcium. En concentrations normales, le magnésium, le chlore, le sodium et le potassium présentent une corrélation inverse avec le risque cardiovasculaire absolu.

En évaluant les conséquences potentielles on s'aperçoit que la magnésémie et la calcémie, pourraient avoir un rôle clef dans la survenue du RCVA dans nos populations. On suppose que la magnésémie et la calcémie, pourraient être intégrées dans le calcul du RCVA pour pouvoir dresser une approche objective de la prédiction des accidents cardiovasculaires.

Aucune donnée épidémiologique exhaustive n'existe concernant les patients diabétiques hypertendus dans les populations de l'extrême ouest algérien. La distribution globale de l'HTA est assez importante chez les sujets diabétiques de notre cohorte (52.67%). Nous avons constaté une nette prédominance féminine des patients hypertendus diabétiques dans notre étude (sex-ratio à 0,55). Dans plus de 67% des cas, cette HTA précède ou est découverte en même temps que le diabète, et est associée à l'obésité, au tour de taille, à l'hérédité liée à l'HTA et à l'hérédité lié au diabète.

Il est très souvent question dans la littérature de la relation entre ces deux différentes pathologies, le diabète de type2 et le Syndrome métabolique. Néanmoins, la rareté des troubles lipidiques retrouvée dans l'ensemble de nos cohortes ne plaide pas en faveur du syndrome métabolique.

Sur le plan thérapeutique, on ne note pas vraiment l'utilisation d'un grand éventail d'hypotenseurs. Ce sont les diurétiques de l'anse de Henle, et les diurétiques thiazidiques qui sont les plus utilisés. Nos résultats supposent que les diurétiques thiazidiques peuvent entraîner divers effets indésirables, notamment la fuite significativement plus importante du sodium et du magnésium, mais ils préservent le taux de calcium dont l'élimination significative est faite par les diurétiques de l'anse de Henle. Ces derniers ont aussi un effet d'élimination du magnésium plus importante que celle des diurétiques thiazidiques.

Notre travail a confirmé l'augmentation du stress oxydant chez les diabétiques de type 2. Ce stress intense est attesté par l'augmentation du malondialdéhyde (MDA) plasmatique, la diminution de l'activité de la superoxyde dismutase et de la glutathion peroxydase ainsi qu'une élévation de la moyenne de l'acide urique. Ce stress s'est installé en dehors des risques conventionnels tels que l'élévation du cholestérol total et du HDL-cholestérol et des triglycérides. Mais il semble être induit par l'hyperglycémie.

Il ressort de cette modeste contribution que la prévalence du diabète retrouvée chez une cohorte de patients présentant des signes dépressifs était de 69,9%, IC95% [57,9 ; 79,8]. Il apparaît que les patients souffrant de dépression sont plus à risque de développer un diabète de type2 (71.23%). Les résultats que nous avons obtenus sont intéressants dans la mesure où ils pourront constituer un point de départ pour mener des études longitudinales auprès de populations dépressives à risque de développer un diabète dans l'extrême ouest algérien. Cependant nous n'avons pas trouvé d'association entre la prise des antidépresseurs et le diabète de type 2 dans cette étude.

Nous avons détaillé les fréquences des différents groupes sanguins et du Rhésus, selon la présence ou l'absence du diabète de type 2 dans les différents groupes, les résultats de la présente étude montrent que les facteurs génétiques liés à la distribution des groupes sanguins et du Rhésus ne jouent aucun rôle dans le développement du diabète de type 2 dans les populations enquêtées.

Conclusion et perspective

Le but de ce travail n'est pas d'assurer la veille épidémiologique mais plutôt de fournir des données de surveillance. Ce travail revêt une signification particulière, le début étant parsemé de situations de grande incertitude scientifique. Comment aborder ce problème sans tomber dans la redondance. Les conditions sociologiques dans lesquelles s'exerce la recherche ont également été difficiles. On était à la recherche à la fois d'originalité et de consensus autour du diabète dans notre région.

On retient de cet épisode qu'il faut essayer de remédier à cette situation, où les scientifiques doivent être plus proches de la population et des acteurs en santé. Il nous arrive, souvent de revenir, sur la saisie des données. On pense que si, déjà, les questions étaient absolument posées de la même manière, on romprait un peu cette asymétrie de départ que nous avons souligné, tout au long de ce travail.

En premier lieu, les renseignements nominatifs que nous avons recueillis, posent des problèmes, car ils ne renferment pas toutes les informations requises. Les registres ont été organisés et fonctionnent au gré des initiatives, suivant des formules variées. On remarque aussi qu'il n'existe aucune méthode adaptée à la gestion de ces données, alors que la mise en œuvre de telles recherches demeure très souhaitable et est, aujourd'hui normalement facilitée par le développement de l'informatique alors que l'évaluation scientifique, s'intéresse à toutes les questions ayant un impact direct ou indirect pour aboutir à un tableau complet des données.

Il nous est apparu difficile voire impossible de répertorier la totalité des complications liées au diabète de type 2 dans notre région d'étude et d'en donner un aperçu descriptif ; il est vrai que nous retrouvons que plus de 60% des diabétiques enquêtés présentent une complication dégénérative. Mais peu de données sont disponibles dans ce domaine, peu de données de haute qualité provenant de la surveillance de l'état de diabète et des services de santé. Notons aussi une déperdition importante du nombre de patients. Elle s'explique à la fois par des raisons objectives (déménagement), ou médicales (développement de complications) mais aussi par le refus explicite de certains patients de participer à l'enquête. L'évaluation menée fait état de difficultés à recruter des patients dans certaines zones (Sebdou, Sid Djilali) ainsi que la démotivation et l'absence de demande spontanée de la majorité des médecins généralistes.

Il nous est apparu aussi difficile, le fait d'inscrire le diabète dans un contexte social particulier. La plupart des personnes enquêtées refusent de révéler leur niveau de revenu et le seul niveau d'instruction ne peut pas rendre compte de leur niveau socioéconomique. Quant à la profession, la plupart des diabétiques enquêtés sont en marge ou en position précaire vis à vis de l'emploi, beaucoup aussi sont des femmes au foyer.

D'autres précisions restent à étayer. Ainsi le manque de précision sur la date de découverte du diabète qui est intimement liée à la notion de dépistage et au retard de diagnostic, et qui peut s'étendre très souvent sur des années. La date de découverte du diabète est plus aléatoire lorsqu'elle est ancienne.

Dans la suite de notre travail, nous concentrerons nos efforts sur l'impact des facteurs de prédisposition génétique du diabète les mieux documentés par la littérature.

Parmi l'ensemble des gènes candidats qui ont été étudiés à ce jour, nous citons quelques uns qui ont été décrits avec des associations significatives entre le diabète de type 2, d'une part et un polymorphisme ou une mutation à l'intérieur du gène correspondant, d'autres part : gène de la glucokinase; gène du récepteur au glucagon ; gène d'IRS-1; gène de la glycogène synthase; gène de Rad ; gène du récepteur aux sulfonyles ; gène de la *fatty acid bindingprotein 2* ; gène du récepteur adrénergique $\beta 3$; gène de la PEPCK ; gène codant le facteur *islet-brain 1* ; gène du facteur de transcription Pax 4 ; gène codant SHIP-2. Enfin et plus récemment, les approches de type « génome entier » ont permis de mettre en évidence des liaisons du diabète de type 2 avec les régions 2q et 12q. Les deux loci ainsi caractérisés ont été appelés NIDDM-1 et NIDDM-2. Le locus NIDDM-1 correspond à un polymorphisme touchant un seul nucléotide dans le gène codant la calpaïne 10 (*calciumactivatedneutral protease*).

Plus récemment un déterminant putatif, le polymorphisme 677C > T de la méthylènetetrahydrofolate réductase (MTHFR) a été trouvé et il est associé dans les complications du diabète de type 2 y compris la rétinopathie, néphropathie, athérosclérose, infarctus de myocarde et les autres complications cardiovasculaires. Ce dernier fait l'objet d'un travail en cours.

Les études réalisées dans de nombreuses populations indiquent que ces polymorphismes ont un impact significatif sur le métabolisme des glucides et que cet impact pourrait être modulé par l'environnement. Notre objectif est d'évaluer l'impact de ces polymorphismes génétiques sur l'homéostasie glucidique dans les populations de l'extrême ouest algérien pour lesquelles un bilan glucidique singulier a été précédemment mis en évidence.

Publications issue de la thèse

The relationship between ABO/rhesus blood groups and type 2 diabetes mellitus in Maghnia, western Algeria

Dali Sahi M, Aour Metri A, Laboratoire de valorisation de l'action de l'homme pour la protection de l'environnement et application en santé publique (équipe environnement et santé), Faculté des Sciences, Université Abou Bakr Belkaïd de Tlemcen, Algérie

Belmokhtar F, Belmokhtar R, Department of Ecology and Environment, Université Abou Bakr Belkaïd de Tlemcen, Algérie

Boazza F, Laboratoire d'Anthropologie des Religions et comparaison, Faculté des Sciences Humaines et Sociales, Université Abou Bakr Belkaïd de Tlemcen, Algérie

Correspondence to: Dr Majada Dali Sahi, e-mail: fdali13@yahoo.fr

Keywords: ABO, rhesus, type 2 diabetes, Algeria

Abstract

Background: To determine the relationship between ABO/rhesus (Rh) blood groups and type 2 diabetes mellitus in a western Algerian population.

Method: This case-control study was conducted at the Regional Hospital Centre of Maghnia, Tlemcen, from July 2008 to May 2009, involving 280 patients with type 2 diabetes mellitus and 271 healthy controls. Blood samples were collected from the patients after consent had been obtained. The samples were tested for ABO and Rh blood groups, using the Beth-Vincent and Simonin-Michon methods. The allele frequencies were calculated according to the Bernstein formulas.

Results: The χ^2 test results showed that there was no association between the ABO blood group and type 2 diabetes mellitus. It was also noted that the O blood group was distributed with the highest frequency among diabetic subjects (52.85%). For the Rh system, d allele frequency presence was higher in diabetics than in nondiabetics (0.3778 and 0.3644 respectively). The difference between phenotype frequencies was not significant ($p = 0.733$). The distribution of ABO/Rh blood groups between gender and ethnic group showed no significant difference ($p > 0.05$).

Conclusion: Our study confirms that there is no association between ABO/Rh blood group and diabetes mellitus in this Algerian population.

© Peer reviewed. (Submitted: 2010-12-26. Accepted: 2011-06-16.) © SAAFP

S Afr Fam Pract 2011;53(6):568-572

Introduction

Since their discovery by Landesteiner in 1900, the ABO blood groups have been of great interest.¹ Many researchers have made attempts to determine the significance of particular ABO phenotypes for susceptibility to disease. The relationship between the ABO/rhesus (Rh) blood groups and various diseases has generated a great deal of interest.² Certain diseases show a strong association with the ABO/Rh blood groups, notably peptic ulcer and gastric cancer.³ Several studies have investigated the possible relationship between type 2 diabetes mellitus and the ABO/Rh blood groups.⁴ The blood groups of diabetics have been extensively studied since McConnell's suggestion in 1955 of an increased frequency of blood group A among these patients.⁵ In Copenhagen, an excess of blood group O was found in male diabetics.⁶ In Italy⁷ and Trinidad,⁸ results showed an increased frequency of blood group B among diabetics, but in Germany,⁹ Glasgow,¹⁰ Bangladesh¹¹ and a number of other recent studies,¹²⁻¹⁶ no association was apparent between type 2 diabetes mellitus and blood

group in the diabetics studied. Two recent studies, however, found a correlation between the A and O blood groups and diabetes mellitus.^{2,17}

Several reports have evaluated the possible relationship between diabetes mellitus and the Rh blood groups. The San Antonio Heart Study ($n = 1\ 237$) found a high prevalence of type 2 diabetes mellitus among Mexican Americans, with a low prevalence among individuals with the CcDEe and CcDe phenotypes.¹⁸ Similarly, a study of 150 patients with diabetes mellitus and 1 000 controls in Oslo, Norway, reported a deficiency of phenotypes with the CDe haplotype and an excess of those with the CDE haplotype among diabetics.¹⁹ The opposite pattern was noted among diabetic patients and control subjects in Germany.²⁰

The aim of this study was to ascertain whether ethnic grouping and cultural differences may be the cause of a particular relationship between ABO/Rh blood groups and type 2 diabetes mellitus in a western Algerian population.

Method

Selection of diabetic subjects

A total of 280 patients with type 2 diabetes mellitus were recruited by a simple random method to participate in a case-control study in the Regional Hospital Centre, Maghnia, Tlemcen. Patient recruitment lasted for 11 months, from July 2008 to May 2009.

The diagnosis of diabetes mellitus was made according to the American Diabetes Association criteria.²¹ Persons were classified as diabetics if their venous blood glucose values were higher than or equal to 7 mmol/l, or if they were taking medication for diabetes at the time of the study.

Selection of control subjects

For comparison, 271 unrelated healthy individuals were randomly selected from routine medical or surgical check-ups. They were identified as healthy if their venous blood glucose values were less than 6.1 mmol/l and if they had never received any diabetic medication.

None of the controls (nondiabetics) or test subjects (diabetics) met the exclusion criteria.

Clinical investigation

The blood samples were collected by venepuncture, with 2 ml in EDTA bottles. The phenotypes ABO and Rh D were

determined by the double method of Beth-Vincent and Simonin-Michon on a plate or in a tube with locally prepared monoclonal serum tests and red blood cells.

Statistical analysis

The χ^2 test was used to estimate the probability of difference distributions occurring by chance and probabilities of less than $p = 0.05$, as is conventional, indicating significant differences. In the two-by-two contingency tables, Fisher's exact test (two-tailed) replaced the χ^2 test if the assumptions underlying χ^2 were violated, namely in the case of small size or when the expected frequency was less than five in any of the cells.

The allele frequencies of A, B, O, D and d were calculated according to the Hardy-Weinberg and Bernstein methods (originating in 1903 and 1908 respectively).

Results

Table I shows the distribution of the ABO/Rh blood groups among diabetics and nondiabetics. Blood groups A, B and AB were more common in controls without diabetes than in diabetic patients. The values were 35.42%, 17.34% and 4.05% for nondiabetics with blood groups A, B and AB respectively, and 29.28%, 13.92% and 3.92% for diabetics. For blood group O, diabetics were more numerous (52.85%) than nondiabetics (43.17%). These differences,

Table I: ABO/Rh blood groups distribution among diabetics and non-diabetics

Group		Total	Phenotype frequency						Allele frequency				
			A	B	AB	O	Rh+	Rh-	A	B	O	D	d
Diabetics	n	280	82	39	11	148	240	40	0.1828	0.0937	0.7269	0.6221	0.3778
	%		29.28	13.92	3.92	52.85	85.71	14.28					
Nondiabetics	n	271	96	47	11	117	235	36	0.2221	0.1134	0.6570	0.6355	0.3644
	%		35.42	17.34	4.05	43.17	86.71	13.28					

Table II: Distribution of ABO/Rh blood groups between genders for diabetics and non-diabetics

Group		Total	Phenotype frequency						Allele frequency				
			A	B	AB	O	Rh+	Rh-	A	B	O	D	d
Diabetics													
Men	n	104	26	1	6	59	91	13	0.1679	0.0959	0.7531	0.6464	0.3535
	%		25	12.50	5.76	56.73	87.50	12.50					
Women	n	176	56	26	5	89	149	27	0.1917	0.0924	0.7110	0.6083	0.3916
	%		31.81	14.77	2.84	50.56	84.65	15.34					
Nondiabetics													
Men	n	107	38	23	3	42	97	9	0.2206	0.1353	0.6264	0.7100	0.2900
	%		35.51	21.49	2.80	39.25	90.65	8.41					
Women	n	165	58	24	8	75	139	26	0.2254	0.1022	0.6741	0.6031	0.3968
	%		35.15	14.54	4.84	45.45	84.24	15.75					

however, did not reach statistical significance ($p = 0.149$, $\chi^2 = 5.326$). The allele frequencies for both diabetics and nondiabetics were, in order, $O > A > B$. The frequency of Rh-negative subjects in the diabetic group was higher than in the nondiabetic group (14.28% and 13.28% respectively), but none of these differences were statistically significant ($p = 0.733$) in these samples ($\chi^2 = 0.116$).

The distribution of ABO/Rh blood groups between the genders for both diabetics and nondiabetics is shown in Table II. Blood groups O and AB were more dominant in the diabetic group among men (56.73% and 5.75% respectively) than women (50.56% and 2.84% respectively). Among the control subjects, the O and B blood groups were more common in women (46.06% and 18.18% respectively) than men (38.67% and 16.03% respectively). There was no significant difference in gender distribution among the test group ($p = 0.365$, $\chi^2 = 3.177$) and the control group ($p =$

0.381, $\chi^2 = 3.069$). For the Rh blood groups, the phenotype frequency of Rh-negative subjects in the diabetic group was higher in women (15.34%) than in men (12.5%). Inversely, in the control group, the male subjects represented a higher frequency (20.75%) than the female subjects (8.48%). No significant difference in gender distribution was noted between the diabetic ($p = 0.512$, $\chi^2 = 0.431$) and the nondiabetic groups ($p = 0.082$, $\chi^2 = 3.030$).

Table III gives the distribution of ABO/Rh blood groups between ethnic groups for diabetics. Blood group A had the largest phenotype frequency in the Nadrooma ethnic group (35.82), while the M'ssirda group displayed the lowest frequency for this blood group (20.40%). Inversely, for the O blood group, the highest value was observed among the M'ssirda with 63.26% and the lowest frequency among the Nadrooma (46.26%). For blood groups B and AB, the highest frequency of B was marked in other ethnic

Table III: Distribution of ABO/Rh blood groups between ethnic groups for diabetics

Group		Total	Phenotype frequency						Allele frequency				
			A	B	AB	O	Rh+	Rh-	A	B	O	D	d
Beni Ouassine	n %	66	20 30.30	5 7.57	4 6.06	37 56.06	55 83.33	11 16.66	0.2023	0.0706	0.7487	0.5918	0.4081
M'ssirda	n %	49	10 20.40	8 6.32	0 0	31 63.26	46 3.87	3 6.12	0.1079	0.0853	0.7953	0.7526	0.2473
Nadrooma	n %	67	24 35.82	9 13.43	3 4.47	31 46.26	58 86.56	9 13.43	0.2274	0.0940	0.6801	0.6335	0.3664
Maaziz	n %	30	9 30	6 20	0 0	15 50	25 83.33	5 16.66	0.1633	0.1055	0.7071	0.5918	0.4081
Beni Boussaid	n %	27	9 33.33	3 11.11	2 7.40	13 48.14	20 74.08	7 25.92	0.2302	0.0973	0.6938	0.4908	0.5091
Other	n %	39	10 25.64	8 20.51	2 5.12	21 53.84	36 92.30	5 12.82	0.1377	0.1084	0.7337	0.6419	0.3580

Table IV: Distribution of ABO/Rh blood groups between ethnic groups for nondiabetics

Group		Total	Phenotype frequency						Allele frequency				
			A	B	AB	O	Rh+	Rh-	A	B	O	D	d
Beni Ouassine	n %	70	31 44.28	7 10	4 5.71	28 40	59 84.29	11 15.71	0.2928	0.0819	0.6324	0.6036	0.3963
M'ssirda	n %	65	14 21.53	15 23.07	2 3.07	34 52.30	59 90.77	6 9.23	0.1318	0.1407	0.7231	0.6784	0.3215
Nadrooma	n %	38	13 34.21	7 18.42	1 2.63	17 44.73	32 84.21	6 15.79	0.2053	0.1115	0.6688	0.6026	0.3973
Maaziz	n %	39	16 41.02	7 17.94	2 5.12	14 35.89	34 87.18	5 12.82	0.2663	0.1230	0.5990	0.6419	0.3580
Beni Boussaid	n %	29	11 37.93	7 24.13	1 3.44	10 34.48	23 79.31	6 20.69	0.2344	0.1490	0.5871	0.5451	0.4548
Other	n %	38	15 39.47	5 13.15	1 2.63	17 44.73	36 94.73	5 13.15	0.2392	0.0823	0.6688	0.6373	0.3326

groups (20.51%) and AB in the Beni Boussaid ethnic group (7.40%). The allele frequency exhibited an order of $O > A > B$ in all the diabetics. No statistically significant difference was noted between various ethnic groups ($p = 0.668$, $\chi^2 = 12.146$). Regarding the Rh blood group, a high frequency of the Rh-positive phenotype was observed among the M'ssirda (63.26%), and Rh-negative among the Beni Boussaid (25.92%). However, no significant difference was noted between these ethnic groups ($p = 2.780$, $\chi^2 = 6.285$).

The distribution of ABO/Rh blood groups among ethnic groups for nondiabetics is given in Table IV. High A and AB phenotype frequencies were noted among the Beni Ouassine, with 44.28% and 10% respectively. The B and O blood groups were marked in the Beni Boussaid and M'ssirda ethnic groups (24.13% and 52.33% respectively). The allele frequency had the order of $O > A > B$ in all of the ethnic groups. However, these differences were not statistically significant ($p = 0.537$, $\chi^2 = 13.855$). The dominance of the positive Rh phenotype was noted in all ethnic groups, with the exception of the Beni Boussaid, who were predominantly Rh-negative (20.69%). Nonetheless, no significant differences were found between the ethnic groups ($p = 0.738$, $\chi^2 = 2.755$).

Discussion

The findings of the present study lend support to the hypothesis that genetic factors related to the distribution of some blood groups may not play a role in the development of type 2 diabetes mellitus. Blood group distribution in different population groups is an important consideration in health care.²²

This study demonstrated that, in both the diabetic and the nondiabetic subjects, blood group O has the highest genotype frequency, followed in order by A, B, and AB. The results are very close to those of two previous studies carried out on the same Algerian population.^{1,23}

Several reports have evaluated the possible relationship between diabetes mellitus and Rh blood group; however, the populations vary and the findings are inconsistent.²² Our study demonstrated no association between the ABO blood group and diabetes mellitus in western Algeria. Our results are in agreement with those of many other studies, for instance the one Rahman¹¹ conducted in Bangladesh with a sample size of 2 312 patients and 8 936 controls, which reported that there was no association between the ABO blood groups and diabetes mellitus. Another study carried out in India, which included 511 patients with type 2 diabetes mellitus and 454 healthy control subjects, concluded that there was no association between ABO

blood groups and type 2 diabetes mellitus.¹⁵ In addition, reports from Germany,⁹ Glasgow,¹⁰ Oslo¹⁹ and the USA, the latter on a population of predominantly African descent,¹⁶ confirmed that the incidence of diabetes mellitus was not associated with the distribution of the ABO blood groups in these areas. However, an association of diabetes mellitus with the ABO blood groups was demonstrated in several studies.⁵⁻⁸

In the present study, there was no association between the A, B, AB and O phenotype frequency distribution and type 2 diabetes mellitus ($p > 0.05$). No significant results were found when the data were subdivided by sex or ethnic origin. Several studies have reported the same results.^{15,24} The O blood group (see Table I) is more predominant in the diabetics than in the control subjects; this difference in frequency seems interesting.

The examination of blood group distribution among the population of this area, which consists of around ten thousand Arabs, thousands of non-Arabs and a few hundred Turks, sheds light on ethno-sociological transformations and genetic intermixing. From the 16th to the 19th centuries, many Turkish families migrated into Tlemcen. As a result, according to several studies, A gene frequency has increased and O gene frequency has decreased.²⁵

On the other hand, a study carried out by Beadmore and Karimi in 1983 on two English populations living in two different areas showed that in both of them the distribution of blood groups differed according to social classes.²⁶ In classes I and II, the A phenotype was higher than in classes III and IV; the last showed an increase in phenotype O, and that could explain why Tlemcen, a city full of rich and highly qualified people, has a lot of the A phenotype and less of the O. These conclusions are in agreement with those of Zaoui,¹ and may explain the comparatively low prevalence of diabetes mellitus in this Algerian population, which is also characterised by a low phenotype frequency of the O blood group and a high socio-economic level.

The Rh blood system may play some role in the process of glucose metabolism and may influence the clinical expression of diabetes mellitus. However, our results suggest that there is no association between Rh blood groups and type 2 diabetes mellitus, in accordance with the results of previous studies.^{19,20,27} The mechanisms through which control of particular genes on blood glucose levels is poorly understood; therefore, future investigations are necessary to elucidate fully the genetic contributions to type 2 diabetes mellitus.

The present study had several limitations, including a relatively small sample size and a small number of blood

markers. However, the major strengths of the study include its population-based design (as opposed to most other case-control studies) and the standardised protocol with quality control measures.

Conclusions

In this study, we wanted to prove the hypothesis that type 2 diabetes mellitus and blood groups (ABO/Rh) are interrelated, because of the broad genetic and immunological basis of both. However, it was concluded that blood groups did not differ significantly between the type 2 diabetes mellitus patients and the control subjects in this Algerian population.

Acknowledgements

We would like to thank the Diabetes Association in Maghnia for assistance in this investigation. We are grateful to the Haematology Laboratory at the Ahmed Chaaban Regional Hospital Centre, Maghnia, for valuable help with the data analysis.

Declarations

Ethics approval

The study was approved by the Research and Ethics Committee of the Abou-Bekr Belkaïd University, Algeria.

Competing interests

The authors declared no competing interests.

References

- Zaoui S, Fingold J, Meguenni K, Chabane Sari D. ABO and rhesus blood groups system in Tlemcen population, West Algerian. *Biologie et Santé* 2007;7(1):62-71.
- Okon UA, Antal AB, Osim EE, Ita SO. The relative incidence of diabetes mellitus in ABO/rhesus blood groups in south-eastern Nigeria. *Nigerian Journal of Physiological Sciences* 2008;23(1-2):1-3.
- Doll R, Swynnerton BF, Newell AC. Observation on blood group distribution in peptic ulcer and gastric cancer. *Gut* 1960;1:31-35.
- Cooper RS, Rotimi CN, Kaufman JS, et al. Prevalence of NIDDM among populations of the African diaspora. *Diabetes Care* 1997;20(3):343-348.
- McConnell RB. Discussion on the ABO blood groups and disease. *Proc R Soc Med.* 1955;48(4):291.
- Anderson J, Lauritzen E. Blood groups and diabetes. *Diabetes* 1960;9:20-24.
- Tedeschi G, Cavazzuti F. Contributo casistico allo studio dei rapporti tra diabete mellito e gruppi sanguigni. *ABO & Rh Prog Med (Napoli)*. 1959;15(3):76-82.
- Henry MU, Poon-King T. Blood groups and diabetes. *West Indian Medical Journal* 1961;10:156-160.
- Maehr G. Distribution of ABO blood groups in diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr.* 1959;71:536-538.
- Craig J, Wang I. Blood groups and diabetes mellitus. *Glasgow Med J.* 1955;36:261-266.
- Rahman M. Non-association of ABO blood groups with diabetes mellitus in Bangladesh. *Bangladesh Med Res Counc Bull.* 1976;2(2):144-146.
- Sidhu LS, Malhotra P, Singh SP. ABO and Rh blood groups in diabetes mellitus. *Anthropol Anz.* 1988;46:269-275.
- Iyengar S, Hamman RF, Marshall JA, et al. Genetic studies of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: lack of association with seven genetic markers. *Diabetologia* 1989;32:690-693.
- Qureshia MA, Bhatti R. Frequency of ABO blood groups among the diabetes mellitus type 2 patients. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2003;13:453-455.
- Koley S. The distribution of the ABO blood types in patients with diabetes mellitus. *Anthropologist* 2008;10(2):129-132.
- Nemesure B, Hennis A. Hypertension, type 2 diabetes, and blood groups in a population of African ancestry. *Ethn Dis.* 2006;16:822-828.
- Kamil M, Ali Nagi Al-Jamal H, Mohd Yusoff N. Association of ABO blood groups with diabetes mellitus. *Libyan J Med.* 2010;5:4847.
- Stern MP, Ferrell RE, Rosenthal M, et al. Associations between NIDDM, Rh blood group and haptoglobin phenotype: results from the San Antonio Heart Study. *Diabetes* 1986;35:387-391.
- Berg K, Aarseth S, Lundeval J, Reinskou T. Blood groups and genetic serum types in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1967;3(1):30-34.
- Scholz W, Knuszman R, Daweke H. Distribution of blood and serum protein group characteristics in patients with diabetes. *Diabetologia* 1975;11(1):77-82.
- Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003 Jan;26 Suppl 1:S5-20.
- Yamamoto F. Molecular genetics of ABO. *Vox Sang.* 2000;78 Suppl 2:91-103.
- Ruffie J, Cabannes R, Larrouy G. Etude hématologique des populations berbères de M'sirda-fouaga (Nord-ouest oranais). *Bull et Mém Soc d'Anthropologie de Paris.* 1962;3(3-3):294-314.
- Macafee AL. Blood groups and diabetes mellitus. *J Clin Path* 1964;17:39-41.
- Binyildiz P, Buyukyüksel C. Urkiyea de gruplari dagilimi. *Trip Fak Mecm (Turkey).* 1979;42:166-175.
- Beadmore JA, Karimi F. ABO genes are differentially distributed in socioeconomic groups in England. *Nature* 1983;303:522-524.
- Buckwalter JA, Knowler LA. Blood donor controls for blood group disease researches. *Am J Hum Genet.* 1958 Jun;10(2):164-174.

Risk Factors Associated With Type 2 Diabetes Mellitus in West Region of Algeria, Maghnia

Dali Sahi Majda* and Aour Metri Amaria

Univ Abu Bekr Belkaid, Tlemcen, Algeria

Abstract

Background: Type 2 diabetes is one of the most prevalent and costly chronic diseases in Algeria. A multifactorial etiology was identified with important association of environmental and genetic risk factors.

Objectives: The aim of this study was to determine the association of risk factors with type 2 diabetes, among adult subjects recruited from hospital in West region of Algeria, Maghnia.

Method: The case-control study was carried out among diabetic patients and healthy subjects at the Regional Hospital Centre of Maghnia and the survey was conducted from July 2008 to May 2009. The study included 280 cases (with diabetes) and 271 controls (without diabetes). The interviews were based on a questionnaire that includes three sections. Part A was designed to collect demographic information. Part B included the lifestyle data (e.g. smoking habits, BMI, physical activity, etc...) and metabolic characteristics were determined in the last part. Data was analyzed using XLSTAT for Windows. The chi-squared test used for the categorical variables, while the student's T test was used for continuous variables. The logistic regression analyses were used to predict risk factors for diabetes.

Results: The study revealed that low educational level, low economic level, number of children and number of people living at same house, obesity, physical inactivity, irregular food intake and hypertension were the most important environmental risk factors associated with type 2 diabetes. For the persons who had a family history of diabetes mellitus, the risk for developing this disease was statistically significant (OR=0.51, 95%CI=0.36-0.74, P=0.0001).

Conclusion: The present study suggests that low socioeconomic level, changes lifestyle-habits (physical inactivity, irregular dietary intake), obesity, hypertension, hyperglycemia and hypertriglyceridemia have been attributed to an unmasking of genetic defect that presented in subjects of this study. This association has a major impact in the rise prevalence of type 2 diabetes.

Keywords: Adult type 2 diabetes mellitus; Risk factors; Socioeconomic level; Lifestyle; Algeria

Abbreviations: ADA: American Diabetes Association; BMI: Body Mass Index; HDL-C: High Density Lipoprotein Cholesterol; LDL-C: Low Density Lipoprotein; OR: Odd Ratio; SD: Standard Deviation; T2D: Type 2 diabetes; VLDL: Very Low Density Lipoprotein; TC: Total Cholesterol; TG: Triglyceride

Introduction

Diabetes is one of the most frequent metabolic diseases. Widely distributed in various populations, its prevalence appears to be increasing rapidly and it could affect more than 400 million people by 2030 [1]. The Arabic population is however particularly targeted by T2D [2,3]. In the Algerian population, the prevalence of T2D reaches 12.29% of adults aged 35-70 years [4], that is different according to the regions. The last study conducted in 2007 on an Algerian representative sample aged 20 years and over, showed that the prevalence of T2D was 10.5% and was much higher in urban areas (15.3%) compared to rural (12.9%) [5].

Insulin resistance in T2D result in sum of polygenic abnormalities [6,7] and acquired factors. Thus, a family history of diabetes is strongly to T2D [8] and genetic susceptibility of some populations is well documented [9,10,11]. Obesity, physical inactivity, and smoking are implicated in the development of insulin resistance [12] and are also associated with low socioeconomic position [13,14]. The demographic and social transition are producing lifestyle changes that adversely affect metabolism and are thereby causing a large increase in the

number of diabetic patients [15]. This notion is supported by studies on the Native American tribe of Pima Indian, who mostly live a sedentary lifestyle and more than half of whom become diabetic [14]. Research on other populations, such as Bedouin Arabs of Southern Israel, who were more physically active and tended to eat more traditional diets, were always considered as having a healthy lifestyle. However, their rapid urbanisation contributed to the emergence of obesity and diabetes [15]. In the same ways, the population of the extreme West Algerian that previously lived in the rural areas had a nomadic lifestyle, rely upon foot walk as transportation means and often have agricultural activities as their main occupation. Because of perturbation, economic and social transition that region know during the last two decades, the population has undergone a rapid process of urbanisation accompanied by lifestyle changes. Many of them now live in urban areas and as result, migratory balance has been rising. This is not the only reason, commercial flows

***Corresponding author:** Dali Sahi Majda, Laboratory Development of Human Action for Environmental Protection and Enforcement in Public Health, Univ Abu Bekr Belkaid, Tlemcen, Algeria, STU Faculty SNV, Tel: 0771445055; Fax: 00213 263571; E-mail: fdali13@yahoo.fr

Received July 29, 2011; Accepted October 17, 2011; Published October 20, 2011

Citation: Majda DS, Amaria AM (2011) Risk Factors Associated With Type 2 Diabetes Mellitus in West Region of Algeria, Maghnia. J Diabetes Metab 2:148. doi:[10.4172/2155-6156.1000148](http://dx.doi.org/10.4172/2155-6156.1000148)

Copyright: © 2011 Majda DS, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

trans-border and emigrations of clandestine attract persons to coming to Maghnia from different wilayas and neighboring countries also. No information is available on the diabetes and its associated factors among this Algerian group.

The aim of this study was to determine the association of risk factors with T2D in adult subjects from the west region of Algeria. This study examined the mediators and moderators of potential relationship of diabetes with social, demographic and genetic characteristics.

Ethical Considerations

The study was carried out from July 2008 to May 2009. Ecosystem Management Laboratory, Faculty of Science, Tlemcen University, organized the survey in collaboration with Medical Analysis Laboratory of the Regional Hospital Centre of Maghnia.

Methods

Setting

The study was realised in the Internal Medicine Service of the Regional Hospital Centre of Maghnia on the inpatient clinics.

Population

551 persons were participated in this study (280 type 2 diabetes and 271 control subjects). Two third of all were women (341 women and 210 men). All participants were resident in Maghnia. This region is a medium sized city of the extreme West Algerian on the border algero-morocan. It extends on a surface of 20 km² and has more than 125 000 habitants.

Participant selection

Patients with type 2 diabetes were recruited by a simple random method from the Service of Internal Medicine. The diagnosis of diabetes mellitus was made according to American Diabetes Association criteria [16], persons were classified as diabetics if their venous blood glucose values were ≥ 7 mmol/l or if they were currently taking medication for diabetes.

The non-diabetic control subjects 271 volunteers recruited from an unselected population undergoing a routine health check-up at the same health centre, they were chosen randomly from the daily appointment list. They were identified from community as healthy if their venous blood glucose values were <6.1 mmol/l and if they had never received any diabetic medication.

The health status of participants was assessed by recording previous medical conditions, family history, physical examination, blood pressure, serum glucose, cholesterol total, HDL-C, LDL-C, and triglycerides.

Data collection

A questionnaire was performed for all participants, it contained three sections, A, B and C. Part A was designed to collect demographic information, e.g. age, gender, current marital status, educational level (university, secondary, primary, illiterate), number of children, income level, number of people living at same house and health insurance.

Part B of the questionnaire included the lifestyle data, e.g. smoking habits, current nutrition habits, and family health history, physical activity were completed by asking subject to answer questions indicating their activities over the past year, a list of activities types was developed and detailed information about the frequency and duration

of each activity was collected. All anthropometric measurements were made in accordance with World Health Organization (WHO) standards [17]. For participants wearing light clothing with no shoes, weight was measured using a portable scale and height by a metric tape adhered to a wall. BMI was calculated for each study subject using the formula $BMI = \text{weight (in Kg)} / \text{height (in metres)}^2$, subjects were classified in to three categories: acceptable weight, $BMI < 25 \text{ Kg/m}^2$, overweight, $BMI 25\text{-}30 \text{ Kg/m}^2$, and obese, $BMI \geq 30 \text{ Kg/m}^2$, according to the recommendations of the world Health Organization [18]. Waist circumference was measured at the horizontal level of the umbilicus by a metric tape. Blood pressure was measured in sitting position after rest by trained practical nurses according to World Health Organization (WHO) standardized criteria [19], subjects with blood pressure equal to or greater than 140 mmHg (systolic)/ 90 mmHg (diastolic) were considered hypertensive according to WHO criteria [19]. The mean value obtained from the three readings was used in the analysis.

In the part C of the questionnaire, we interested to the laboratory analysis, blood samples were drawn from each diabetic patient and control healthy subject after an overnight fast.

The plasma was separated within one hour by centrifugation (3500 rpm/minute for 15 minutes). Fasting plasma glucose was estimated enzymatically using glucose oxidase [20]. Lipids were determined on the same day of collection; total cholesterol (TC) and triglycerides (TG) were measured by using a colorimetric enzymatic method in an automatic analyser. High density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was determined by the same method after selective precipitation of low density lipoprotein (LDL-C) and very low density lipoprotein (VLDL), the level of LDL-C was calculated by Friedwal's formula: [21]

$$LDL-C = CT - (HDL-C + TG/2.18) \text{ for } TG < 4.5 \text{ mmol/l}$$

Statistical analysis

The data were analyzed using the XL STAT2010 version 12,4,01 Addinosoft™. The Chi-square analysis was performed to test the differences in proportions of categorical variables between two or more groups. In 2x2 tables, the Fisher exact test (two-tailed) replaced the χ^2 test if the assumptions underlying χ^2 were violated namely in case of small sample size or when the expected frequency was less than 5 in any of the cells. The variables were analyzed with logistic regression analyses to predict risk factors for diabetes. Odds Ratio (OR) and their 95% confidence intervals (CI) were calculated. The continuous variables were presented as means \pm Standard Deviation (SD), Student's T test was used to test the significance of differences between mean values of two quantitative variables. Statistical significance was considered to be a P-value < 0.05 .

Results

The socioeconomic data obtained in this study are shown in (Table 1). The mean age of the participants was 58.98 years. Difference significance between diabetic and control subjects was marked in the age group 55-70 years. Gender was not differed between the two groups. Significantly more of diabetic had low educational level (85.4% vs 47.6%, $p=0.034$), married (91.4% vs 96.3%, $p=0.021$) and had more than 5 children (46.8% vs 12.2%, $p<0.0001$), more of them lived in house with than five members (66.8% vs 46.1%, $p<0.0001$), with a low income level (25.4% vs 51.7%, $p<0.0001$). Significantly, less of diabetic subjects had not the health insurance compared to the control subject (34.6% vs 52.1%, $p<0.0001$).

The lifestyle habits, clinical characteristics and family history of

Variable	Total	No.(%) of subjects		OR (95%CI)	P-value
		Cases	Controls		
Age group					
<40	96 (17.4)	39 (13.9)	57 (21.0)	1.00	
40-55	143 (25.9)	60 (21.4)	83 (30.6)	0.94 (0.56-1.60)	0.83
55-70	164 (29.8)	101 (36.1)	63 (23.3)	0.45 (0.27-0.76)	0.003
>70	148 (26.9)	80 (28.6)	68 (25.1)	0.54 (0.32-0.90)	0.02
Gender					
Female	341 (61.9)	176 (62.9)	165 (60.9)	1.00	
Male	210 (38.1)	104 (37.1)	106 (39.1)	1.08 (0.77-1.53)	0.634
Current marital status					
Single	34 (06.2)	24 (08.6)	10 (03.7)	1.00	
Married	517 (93.8)	256 (91.4)	261 (96.3)	2.44 (1.14 – 5.21)	0.021
Education level					
University	07 (01.3)	00 (00.0)	07 (02.6)	1.00	
Secondary	85 (15.4)	11 (03.9)	74 (27.3)	0.43 (0.019-9.81)	0.59
Primary	91 (16.5)	30 (10.7)	61 (22.5)	0.13 (0.006-0.95)	0.20
Illiterate	368 (66.8)	239 (85.4)	129 (47.6)	0.03 (0.002-0.77)	0.034
Income level					
>100.000DZD	165 (29.9)	112 (40.0)	53 (19.5)	1.00	
<100.000DZD	175 (31.8)	97 (34.6)	78 (28.8)	1.69 (1.09-2.64)	0.019
without	211 (38.3)	71 (25.4)	140 (51.7)	4.16 (2.70-6.43)	<0.0001
No. of children					
Without	140 (25.4)	17 (06.1)	123 (45.4)	1.00	
≤5	252 (45.7)	132 (47.1)	115 (42.4)	0.11 (0.067-0.207)	<0.0001
>5	159 (28.9)	131 (46.8)	33 (12.2)	0.03 (0.018-0.066)	<0.0001
Type of residence					
Villa	18 (03.3)	05 (01.8)	13 (04.8)	1.00	
House	457 (82.9)	245 (87.5)	212 (78.3)	0.33 (0.11-0.94)	0.04
Apartment	76 (13.8)	30 (10.7)	46 (16.9)	0.59 (0.19-1.82)	0.35
No. of people living at home					
≤5	239 (43.4)	93 (33.2)	146 (53.9)	1.00	
>5	312 (56.6)	187 (66.8)	125 (46.1)	0.42 (0.30-0.60)	<0.0001
Health insurance					
Yes	313 (56.8)	183 (65.4)	130 (47.9)	1.00	
No	238 (43.2)	97 (34.6)	141 (52.1)	2.04 (1.45-2.88)	<0.0001
Residence					
Rural	191 (34.7)	96 (34.3)	95 (35.0)	1.00	
Urban	360 (65.3)	184 (65.7)	176 (64.9)	0.96 (0.68-1.37)	0.84

*Abbreviations: OR-odds ratio; CI-confidence interval; DZD- Algeria Dinars, 1EUR=96.321 DZD

Table 1: Socio-demographic data of diabetic cases (n=280) and non diabetic controls (n=271)*.

diabetes are given in the (Table 2). Many of diabetics were sedentary (OR=0.11, CI= 0.049-0.27, p<0.0001), these diabetic subjects did not follow a regular dietary intake (OR=1.81, CI= 1.16-2.84, p=0.009), obesity was more common among diabetic patients (37.5% vs 18.8%, OR = 0.39, CI=0.25-0.60, p<0.0001) and abdominal obesity also. Hypertension in diabetic patients had more significantly than the control subjects (OR=0.25, CI=0.17-0.57, p<0.0001), the risk of diabetes was marked in patients with family history of this disease (OR= 0.51, CI=0.36-0.74, p=0.0001).

The baseline physical and the metabolic characteristics of cases and control subjects are showed in (Table 3). Body Mass Index (BMI) and blood pressure mean were significantly higher in diabetes patients than the control subjects. Total cholesterol, LDL-C and triglyceride mean were higher in diabetic subjects.

Discussion

In the present case-control study, we determine the association of lifestyle, socioeconomic and genetic factors with type 2 diabetes. Our choice of Maghnia population is based on the Principe that region know during the last two decades a rapid process of urbanisation accompanied by lifestyle changes, economic and social transition. Theses contributed to the emergence of obesity and diabetes.

In our results there were no differences between male and female,

this consistent with previous studies [22,23]. We also observed that older age subjects showed significantly higher risk of T2D compared with younger age [5,24].

The association of many vascular diseases and their risk factors with socioeconomic status has been well described [25,43]. Certain risk factors implicated in the development of diabetes are also known to be associated with socioeconomic status. Obesity, physical inactivity, smoking have all been described as risk factors associated with low socioeconomic status [26]. Thus an increase relation would be expected between the prevalence of T2D and socioeconomic status. However, few publisher studies have investigated this relation [27]. A study of nine English towns, an ecological study, described an inverse relation between the incidence of T2D and relative influence of the towns [28]. Interestingly, we found that marital status of subjects was a positive risk factors for T2D, the majority were married had more than 5 children, low educational level, collective house and income level was not higher than 100.000DZD determined the socioeconomic status in this group of people. It has been suggested that people in deprived areas make more use, on average of primary care services than people in more affluent areas, but this has not been supported in the recent healthy survey. However, it is known that people from social classes IV and V low social class are less likely to attend for routine health checks [29,30], at which urine or blood glucose are measured, this would potentially underestimate the strength of the association between T2D

Variable	Total	No.(%) of subjects		OR (95%CI)	P-value
		Cases	Controls		
Physical activity					
Yes	49 (08.9)	06 (02.1)	43 (15.9)	1.00	
No	502 (91.1)	274 (97.9)	228 (84.1)	0.11 (0.04-0.27)	<0.0001
Smoking status					
Non smoker	05 (91.7)	251 (89.6)	254 (93.7)	1.00	
Smoker	46 (08.3)	29 (10.4)	17 (06.3)	0.57 (0.31-1.08)	0.086
Dietary intake					
follow-up	119 (21.6)	69 (24.6)	50 (18.5)	1.00	
Average	205 (37.2)	113 (40.4)	92 (33.9)	1.12 (0.71-1.77)	0.61
Not followed	227 (41.2)	98 (35.0)	129 (47.6)	1.81 (1.16-2.84)	0.009
Family history of diabetes mellitus					
No	187 (33.9)	75 (26.8)	112 (41.3)	1.00	
Yes	364 (66.1)	205 (73.2)	159 (58.7)	0.51 (0.36-0.74)	0.0001
BMI group (kg/m²)					
≤25 (normal)	264 (47.9)	77 (27.5)	166 (61.3)	1.00	
25-30 (overweight)	159 (28.9)	98 (35.0)	54 (19.9)	0.30 (0.20-0.45)	<0.0001
>30 (obese)	128 (23.2)	105 (37.5)	51 (18.8)	0.39 (0.25-0.60)	<0.0001
Waist circumference(cm)					
Male †					
<102	119 (56.7)	35 (33.7)	84 (79.3)	1.00	
>102	91 (43.3)	69 (66.3)	22 (20.7)	0.13 (0.07-0.24)	<0.0001
Female‡					
<88	113 (33.1)	35 (19.9)	78 (47.3)	1.00	
>88	228 (66.9)	141 (80.1)	87 (52.7)	0.27 (0.17-0.44)	<0.0001
Hypertension					
No	371 (67.3)	149 (53.2)	222 (81.9)	1.00	
Yes	180 (32.7)	131 (46.8)	49 (18.1)	0.25 (0.17-0.37)	<0.0001

*Abbreviations: BMI-body mass index; OR-odds ratio; CI-confidence interval

†Number of male cases=104; Number of male controls=106

‡Number of female cases= 176; Number of female controls= 165

Table 2: Lifestyle, genetic, and family history of diabetic cases (n=280) and non diabetic controls (n=271)*.

Variable	Total	No.(%) of subjects		P-value*
		Cases	Controls	
Body mass index(Kg/m²)	26.02±0.26	27.64±0.33	24.35±0.38	<0.0001
Cholesterol(mmol/l)				
Total	4.27±0.04	4.48±0.06	4.07±0.06	<0.0001
HDL	1.06±0.01	1.01±0.01	1.09±0.02	0.003
LDL	2.46±0.04	2.62±0.06	2.31±0.05	<0.0001
Triglyceride(mmol/l)	1.51±0.03	1.66±0.04	1.36±0.04	<0.0001
Serum glucose(mmol/l)	9.43±0.22	10.28±0.28	8.05±0.34	<0.0001
Blood pressure (mmHg)				
Systolic	125.98±0.78	133.07±1.05	118.65±0.99	<0.0001
Diastolic	77.21±0.41	80.62±0.56	73.69±0.54	<0.0001

*Student t test

Table 3: Baseline physical and metabolic characteristics in cases (n=280) and controls (n=271).

and socioeconomic status [27]. Recent data from the UK report excess mortality for those who are unemployed or living in council [31]. In the USA, low income was associated with a higher prevalence of diabetes [32].

Urban lifestyle in Africa is characterised by changes in dietary habits involving an increase in consumption of refined sugars and saturated fat and a reduction in fibre intake [33]. Moreover, there is a reduction in physical activity associated with urban lifestyle [34,44]. Rural populations rely upon foot walk as transportation means and often have intense agricultural activities as their main occupation [35]. Rural dwells therefore have a high physical activity related energy expenditure compared to urban subjects [36], thus explaining the higher rates in urban areas compared to rural [36,44]. In our results, we did not find the difference between these two areas, because many people of them emigrate from the rural to the urban areas.

In the present study, most patients with type 2 diabetes mellitus

were found to be obese. This complements other recent studies [37-40]. The association between type 2 diabetes mellitus and obesity is probably the result of multiple mechanisms, including rises in plasma free fatty acids and tumor necrosis factor alpha released from "full" adipocytes [41]. More recently, it has been shown that in the Indian population, general and central obesity was associated with a family history of diabetes [39].

A family history of diabetes may increase the risk of hypertension and hyperlipidemia indirectly through its connection to BMI [38,42].

Furthermore, lack of physical exercise is also associated with diabetes mellitus, which led to the finding, that exercise enhances the action of insulin, although the present study confirmed.

Glucose tolerance test data on 794 first degree relatives of diabetics in pedigrees ascertained through non-insulin dependent diabetes mellitus were used to identify risk factors for diabetes in southeastern Michigan [39]. In the Michigan study, the general risk factors, age

and obesity were important in predicting diabetes at the initial visit, although the predicted risk curves were very different for men and women. Our study in Algeria showed that diabetes was more common among first degree relatives in addition to obesity and environmental factors influencing glucose tolerance among siblings.

Conclusion

In conclusion, the present study was directed to determining the association of risk factors with type 2 diabetes in the adult subjects of West Algerian. The prevalence of diabetes mellitus in this group is on the rise due to urbanisation, westernisation and their associated lifestyle changes (nutritional habits, lack of adequate dietary intake and low physical activity) accompanied by obesity, and low socioeconomic level may combine to cause this disease especially in predisposes persons. These finding suggest that appropriate dietary interventions and education may ameliorate nutritional quality and improve healthy behavioural lifestyles. The design and implementation of a strategy for early diagnosis and appropriate population-based prevention programme is therefore a public health and economic priority.

References

1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ (2010) Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 87: 4–14.
2. Al-Mahroos F, McKeigue PM (1998) High prevalence of diabetes in Bahrainis. Associations with ethnicity and raised plasma cholesterol. *Diabetes Care* 21: 936-942.
3. Al-Futaisi A, Al-Zakwani I, Almahrezi A, Al-Hajri R, Al-Hashmi L, et al. (2006) Prevalence and predictors of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional observational study in Oman. *Diabetes Res Clin Pract* 72: 212-215.
4. National Institute of Public Health. Project TAHINA (Epidemiological transition and health impact in North Africa). National Health Survey 2005 (Contract N° IC A3-CT-2002-10011).
5. Zaoui S, Biémont C, Meguenni K (2007) Epidemiology of diabetes in urban and rural regions of Tlemcen (Western Algeria). *Santé* 17: 15-21.
6. Van Tiburg J, Van Hacten TW, Pearson P, Wijmenga C (2001) Defining the genetic contribution of type 2 diabetes mellitus. *J Med Genet* 38: 569-578.
7. Bush CP, Hegele RA (2001) Genetic determinants of type 2 diabetes mellitus. *Clin Genet* 60: 243-254.
8. Van Dam RM, Boer JM, Feskens EJ, Scidell JC (2001) Parental history of diabetes modifies the association between abdominal adiposity and hyperglycemia. *Diabetes Care* 24: 1454-1459.
9. Lantz PM, House JS, Lepowski JM, Williams DR, Mero RP, et al. (1998) Socioeconomic factors, health behaviors, and mortality. *JAMA* 279: 1703-1708.
10. Boullu-Sanchis S, Lepretre F, Hodelin G, Donnet JP, Schaffer P, et al. (1999) Type 2 diabetes mellitus association study of five candidate genes in an Indian population of Guadeloupe, genetic contribution of FABP2 polymorphism. *Diabetes Metab* 25: 150-156.
11. Dugoujon JM, Guitard F, Senegas MT, Roth MP, Sanchez A, et al. (2000) Genetic markers of immunoglobulins and diabetes mellitus in the multiracial population of New Caledonia. The CALDIA Study Group. *Diabetes Res Clin Pract* 47: 209-215.
12. Wagenknecht LE, Perkins LL, Cutter GR, Sidney S, Burke GL, et al. (1990) Cigarette smoking is strongly related to educational status: the CARDIA Study. *Prev Med* 19: 158-169.
13. Popkin BM (2001) Nutrition in transition: the changing global nutrition challenge. *Asia Pac J Clin Nutr* 10: 13–18.
14. Krosnick A (2000) The diabetes and obesity epidemic among the Pima Indians. *N J Med* 97: 31–37.
15. Abu-Saad K, Weitzman S, Abu-Rabiah Y, Abu-Shareb F (2001) Rapid lifestyle, diet and health changes among urban Bedouin Arabs of southern Israel. *FAO: Food, Nutrition and Agriculture* 28: 45–54.
16. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, et al. (2003) Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26: 3160-3167.
17. World Health Organization (1995). *Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry*. Geneva: WHO.
18. World Health Organization (1998) *Obesity, preventing and managing the global epidemic: report of WHO consultation on obesity*. Geneva: WHO.
19. 1999 World Health Organization- International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *Guidelines Subcommittee*. *J Hypertens* 17: 151-183.
20. Trinder P (1969) Determination of glucose in blood using oxidase with an alternative oxygen acceptor. *Ann Clin Biochem* 6: 24-27.
21. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS (1972) Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18: 499-502.
22. Malek R, Belateche F, Laouamri S, Hamdi-Cherif M, Touabti A, et al. (2001) Prevalence of type 2 diabetes mellitus and glucose intolerance in the Setif area (Algeria). *Diabetes Metab* 27: 164–171.
23. Baroudi Quederni T, Fadiel A, Stambouli N, et al. (2009) Influence of socioeconomic lifestyle factors and genetic polymorphisms on type 2 diabetes occurrences among Tunisian Arab and Berber groups of Djerba Island. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 2: 49–57.
24. Bener A, Zirri M, Al-Rikabi A (2005) Genetics, Obesity, and Environmental Risk Factors associated with Type 2 Diabetes. *Croat Med J* 46: 302-307.
25. Winkleby MA, Fortmann SP, Barrett DC (1990) Social class disparities in risk factors for disease: eight year prevalence patterns by level of education. *Prev Med* 19: 1–12.
26. Joint Health Surveys Unit. *Health Survey for England*. (1994) Vol I and II. London: HMSO Series HS n° 4.
27. Connolly V, Unwin N, Sherriff P, Bilous R, Kelly W (2000) Diabetes prevalence and socioeconomic status: a population based study showing increased prevalence of type 2 diabetes mellitus in deprived areas. *J Epidemiol Community Health* 54: 173-177.
28. Barker DJP, Gardner MJ, Power C (1982) Incidence of diabetes amongst people aged 18–50 years in nine British towns: a collaborative study. *Diabetologia* 22: 421-425.
29. Waller D, Agass M, Mant D, Coulter A, Fuller A, et al. (1990) Health checks in general practice: another example of inverse care? *BMJ* 300: 1115-1118.
30. Imperial Cancer Research Fund OXCHECK Study Group (1994) Effectiveness of health checks conducted by nurses in primary care: results of the OXCHECK study after the first year. *BMJ* 308: 308-312.
31. Robinson N, Lloyd CE, Stevens LK (1998) Social deprivation and mortality in adults with diabetes mellitus. *Diabet Med* 15: 205-212.
32. Adams PF, Benson V (1990) Current estimates from the National Health Interview Study, 1989. *Vital Health Stat* 10: 1-221.
33. Mennen LI, Mbanya JC, Cade J, Balkau B, Sharma S, et al. (2000) The habitual diet in rural and urban Cameroon. *Eur J Clin Nutr* 54: 150-154.
34. Sobngwi E, Mauvais-Jarvis F, Vexiau P, Mbanya J C, Gautier J F (2001) Diabetes in Africans. Part 1: epidemiology and Clinical Specificities. *Diabetes Metab* 27: 628-634.
35. Alemu T and Lindtjorn B (1995) Physical activity, illness and nutritional status among adults in a rural Ethiopian community. *Int J Epidemiol* 24: 977-983.
36. Heini A, Schutz Y, Diaz E, Prentice AM, Whitehead RG, et al. (1991) Free-living energy expenditure measured by two independent techniques in pregnant and non pregnant Gambian women. *Am J Physiol* 261: 9-17.
37. Musaiger AO, Al-Mannai MA (2002) Social and lifestyle factors associated with diabetes in the adult Bahraini population. *J Biosoc Sci* 34: 277-281.
38. Bener A, Al-Suwaidi J, Al-Jaber K, Al-Marri S, Elbagi IE (2004) Epidemiology of hypertension and its associated risk factors in the Qatari population. *J Hum Hypertens* 18: 529-530.
39. Habib SS, Aslam M (2004) Lipids and lipoprotein concentrations in Pakistani patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 6: 338-343.
40. **Non-Communicable Diseases World Health Organization Regional Office for**

the Eastern Mediterranean. The Prevalence of Overweight/Obesity among Middle East Countries. Burden of Diseases and Prevalence of NCD Risk Factor. Available at: http://www.emro.who.int/ncd/stepwise_regional_neds.htm. Accessed 7 April 2007.

41. van Tilburg J, van Haften TW, Pearson P, Wijmenga C (2001) Defining the genetic contribution of type 2 diabetes mellitus. J Med Genet 38: 569-578.
42. Ramachandran A, Snehalatha C, Satyavani K, Sivasankari S, Vijay V (2000)

Cosegregation of obesity with familial aggregation of type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab 2: 149-1454.

43. Yahia-Berrouiguet A, Benyoucef M, Meguenni K, Brouri M (2009) Prevalence of cardiovascular risk factors: A survey at Tlemcen (Algeria) (in french). Medecine des Maladies Metaboliques 3: 313-319.
44. Malek R (2008) Epidémiology of diabetes in Algeria : review of data, Analysis and perspectives (in french). Médecine des Maladies Métaboliques 2: 298-302.

Submit your next manuscript and get advantages of OMICS Group submissions

Unique features:

- User friendly/feasible website-translation of your paper to 50 world's leading languages
- Audio Version of published paper
- Digital articles to share and explore

Special features:

- 100 Open Access Journals
- 10,000 editorial team
- 21 days rapid review process
- Quality and quick editorial, review and publication processing
- Indexing at PubMed (partial), Scopus, DOAJ, EBSCO, Index Copernicus and Google Scholar etc
- Sharing Option: Social Networking Enabled
- Authors, Reviewers and Editors rewarded with online Scientific Credits
- Better discount for your subsequent articles

Submit your manuscript at: www.editorialmanager.com/acrgroup



ANNEXE

Questionnaire

NOM :

Prénom :

AGE :

Profession :

Taille :

poids :

IMC :

Groupe sanguin :

Adresse :

Tlemcen

environ

1-il y a combien d'années qu'un médecin vous a dit, pour la première fois, que vous aviez un diabète ? |__|__| ans.

2-Au cours de quelles circonstances a-t-on découvert votre diabète?

Précisez :

3-Actuellement êtes-vous traité(e) pour le diabète par comprimés ? 1 oui 2 non

Si oui, depuis combien d'années ? |__|__| ans

4-Actuellement êtes-vous traité(e) par injections d'insuline ? 1 oui 2 non

_ Si oui, depuis combien d'années ? |__|__| ans

5 - êtes-vous issue d'un mariage consanguin 1 oui 2 non

Si oui, de quel degré |_1_|_2_|_3_|_isonimie__

6- Avez-vous des antécédents familiaux de diabète

Si oui, |GP_|_P_|_F_|_S_|_Cou_|_onc_|_tante_|

7--Avez-vous des antécédents personnels de maladie ?

Si oui, précisez(le médecin).....

S'il s'agit de trouble bipolaire

Préciser le, type.....

Le ou les médicaments prescrits

Depuis combien d'années ? |__|__| ans

8-précisez le ou les médicaments que vous prenez

_ Si oui, depuis combien d'années ? |__|__| ans

9-Avez-vous déjà fait un dosage de l'hémoglobine glyquée ?

1 oui 2 non 3 ne sait pas |__|__| taux

10- Avez-vous déjà fait un dosage de la glycémie ?

1 oui 2 non 3 ne sait pas |__|__| taux

11- Avez-vous déjà fait un dosage du cholestérol |__|__| taux HDL |__|__| taux LDL LDL
|__|__| taux

12- Avez-vous déjà fait un dosage des triglycérides |__|__| taux

13- Avez-vous déjà fait un dosage de la TSH des T3 T4 LDL |__|__| taux |__|__| taux
|__|__| taux

14 -Avez-vous déjà fait un dosage de..... L'urée |__|__| taux créatinine |__|__| taux

15- êtes-vous assuré ?

1 oui 2 non 3 ne sait pas

16- vivez-vous dans une maison individuelle collective (haouch ou bâtiments)

17QUEL EST VOTRE NIVEAU SCOLAIRE?

Si oui P S U

18- êtes-vous fumeur ? passif actif

19-prenez vous de l'alcool ?

Si oui, depuis combien d'années ? |__|__| ans

20- prenez vous de la drogue

Si oui, depuis combien d'années ? |__|__| ans : quel type

21- prenez vous de la drogue des psychotropes ?

Si oui, depuis combien d'années ? |__|__| ans : quel type

22-avez-vous fait votre service national ?

Si oui, depuis combien d'années ? |__|__| ans

23-avez-vous subi un stress particulier ?

Si oui, depuis combien d'années ? |__|__| ans : quel type

24-avez-vous tenté une immigration clandestine ?

Si oui, depuis combien d'années ? |__|__| ans : quel type

Formulaire de consentement

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Abou-Bekr-Belkaid Faculté des sciences Département de biologie

Madame, Monsieur,

Vous participez (*ou votre enfant participe*) à un projet de recherche sur le diabète de type 2 et certain facteurs de risque sur la santé. Dans le cadre de ce projet, un prélèvement d'échantillons de sang est proposé. Le volume de ce prélèvement est de 5 ml de sang (il peut être réduit à 2 ml chez le jeune enfant).

La conservation de vos échantillons de sang (*ou de ceux de votre enfant*) s'effectuera dans des conditions strictes de confidentialité des données médicales sans que votre nom, votre prénom (*ou ceux de votre enfant*) ou d'autres données directement nominatives ne soient transmises avec le prélèvement.

Conformément à la loi du 6 juillet 1992 portant code de la déontologie médicale. Le protocole est lu et approuvé par le conseil régionale de déontologie médicale.

Après avoir lu cette information et pu poser toutes les questions que je jugeais utiles au médecin qui me suit (*ou suit mon enfant*).

J'accepte qu'un prélèvement de sang soit effectué conformément aux objectifs et aux méthodes décrits ci-dessus.

Prénom et nom du patient (*ou des titulaires de l'autorité parentale*) : Date :

.....

Enfant mineur :

1. Signature :

2. Signature :

Un exemplaire original signé de ce formulaire de consentement doit être conservé par le patient (*ou par les titulaires de l'autorité parentale*).

L'épisode dépressif dans le MINI

Toutes les réponses sont binaires (oui /non) dans la partie du MINI relative à l'épisode dépressif.

Au cours des deux dernières semaines :

1/ Vous êtes-vous senti(e) triste, cafardeux(se), déprimé(e), la plupart du temps au cours de la

journée, et ce, presque tous les jours ?

2/ Aviez-vous presque tout le temps le sentiment de n'avoir plus goût à rien, d'avoir perdu l'intérêt ou le plaisir pour les choses qui vous plaisent habituellement ?

3/ Vous sentiez-vous presque tout le temps fatigué(e), sans énergie ?

Si au moins deux réponses positives parmi 1,2 et 3 :

Durant ces deux dernières semaines, lorsque vous vous sentiez déprimé(e) / sans intérêt pour

les choses / fatigué(e) :

4/ Votre appétit a-t-il notablement changé ou avez-vous pris ou perdu du poids sans en avoir

l'intention ?

5/ Aviez-vous des problèmes de sommeil (endormissement, réveils nocturnes ou précoces, hypersomnie) presque toutes les nuits ?

6/ Parliez-vous ou vous déplaciez-vous plus lentement que d'habitude, ou au contraire, vous

sentiez-vous agité(e) et aviez-vous du mal à rester en place ?

7/ Manquiez-vous de confiance en vous-même, ou vous sentiez-vous sans valeur, voire inférieur(e) aux autres ?

8/ Vous êtes-vous fait des reproches, ou vous êtes-vous senti(e) coupable ?

9/ Avez-vous eu du mal à réfléchir ou à vous concentrer, ou aviez-vous du mal à prendre des

décisions ?

10/ Avez-vous eu à plusieurs reprises des idées noires comme penser qu'il vaudrait mieux que

vous soyez mort(e), ou avez-vous pensé à vous faire du mal ?

Si le sujet présente un épisode dépressif (au moins 4 réponses positives en tout) :

11/ Au cours de votre vie, avez-vous eu d'autres périodes ayant duré au moins deux semaines

où vous vous sentiez déprimé(e) tout en ayant les problèmes dont nous venons de parler ?

12/ Avant que vous ne vous sentiez déprimé(e) cette fois-ci, vous êtes vous senti(e) bien pendant au moins deux mois ?