

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي  
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد  
كلية الطب  
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

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

THÈME :

**La détermination de l'insulinorésistance et la fonction des cellules bêta à l'aide du modèle homéostatique chez les diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués au niveau du CHU - Tlemcen allant de novembre 2018 à mai 2019.**

Présenté par :

SAIDI Nour el Houda

SAIDAT Maria

*Soutenu le 27/06 /2019*

**Le Jury**

**Président :**

Dr. BOUKLI Hacène Mohamed Nassim

Maitre assistant en pharmacie clinique

**Membres :**

Dr.SIB Ahmed Yasser

Maitre assistant en biochimie

Dr.DOUAHI Omar

Maitre assistant en microbiologie

**Encadreur**

Dr.KLOUCHE Yacine

Maitre assistant en biochimie

2018-2019

الحمد لله والصلاة والسلام على رسول الله وعلى آله وصحبه ومن اتبع هداه

اما بعد:

قال الله تعالى:

"قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ"

(البقرة: 32)

"وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا"

(طه: 114)

اللَّهُمَّ إِنَّا نَسْأَلُكَ عِلْمًا نَافِعًا، وَرِزْقًا طَيِّبًا، وَعَمَلًا مُتَقَبَّلًا

### **Avant-propos**

#### **Remerciements**

**Au nom d'ALLAH**, le plus grand merci lui revient de nous avoir guidé vers le droit chemin, de nous avoir aidé tout au long de nos années d'études.

**Merci ALLAH**, le tout puissant qui nous a donné la force, le courage et la possibilité de réaliser ce travail et la chance d'arriver à ce stade d'étude.

Nous tenons à saisir cette occasion et adresser nos profonds remerciements et nos profondes reconnaissances :

#### **A nos enseignants,**

D'avoir partagé vos connaissances avec nous, et de nous avoir toujours soutenus et aidés.

#### **A notre encadreur,**

Dr .KLOUCHE Yacine, Maitre-assistant en biochimie ;

Pour nous avoir accompagné tout au long de la rédaction de ce mémoire,

Pour votre encadrement fructueux, votre gentillesse, et votre générosité

Pour votre disponibilité sans faille et pour le temps que vous nous avez consacré à relire et améliorer notre travail,

Veillez recevoir l'expression de notre profonde gratitude et de nos sincères remerciements et reconnaissance,

#### **A notre Président de jury,**

Dr. BOUKLI Hacène Nassim, Maitre-assistant en pharmacie clinique ;

Vous nous avez accordé un grand honneur en acceptant de présider le jury de notre thèse. , nous vous en remercions et vous témoignons notre profonde et respectueuse reconnaissance.

## **Avant-propos**

---

**Aux membres de notre jury,**

Dr. SIB Yasser, Maitre assistant en biochimie ;

Dr. DOUABI Omar, maitre assistant en microbiologie.

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail,

Soyez assurés de notre respectueuse considération.

**A tout le personnel du service de médecine interne du CHU Tlemcen ;**

**Et particulièrement :**

Dr. BOULNOUAR Fatima

Dr. DRICI Zoubida

Dr. BEGHADAOI Farah

Et les infirmières de service.

Pour l'excellent accueil, leur orientation, les conseils avisés, et, pour l'aide qu'on nous a apporté pour la réalisation de cette étude.

**A tout le personnel du laboratoire de biochimie de CHU Tlemcen,**

**et particulièrement mademoiselle BENRAMDANE Hanane.**

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

## *Dédicaces*

### *À Dieu le Tout Puissant*

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut. . .*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,*

*L'amour, le respect, la reconnaissance. . .*

*Aussi, c'est tout simplement que*

*Je dédie ce travail. . .*

### *À mes chers parents,*

*J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour vous êtes fières de moi, et que je  
réalise l'un de vos rêves.*

### *À mon père, Mohamed,*

*Dieu ait voulu se prendre à ses côtés avant de voir le fruit de ses efforts,*

*Tu es toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta  
persévérance et perfectionnisme*

*Je demande à Dieu que cette thèse soit un bon travail pour toi*

*Et de me faire Comme s'a dit le prophète -la paix soit sur lui- : "أو ولد صالح  
يدعو له"*

*Aujourd'hui tu n'es pas là devant moi en regardant mon succès qui  
est le tien. Mais tu es tjrs dans mon cœur, repose en paix papa*

*À ma chère mère, HEDJA Fatima*

*Tu es l'étoile de ma vie qui fait briller mes jours les plus sombres, qui réchauffe mon cœur quand il fait froid. Tu es l'amour à l'état brut !*

*Autant de phrases aussi expressives scient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi.*

*Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.*

*À ma sœur et ma meilleure amie, Ibtissem et sa fille, à ma très chère sœur Zahra et ses enfants et à mes adorables petites sœurs Yosra et Dhikra*

*À mon frère Khalido et sa famille, à mon cher petit frère Kadi, et particulièrement Hamid qui grâce à lui j'ai choisi la spécialité de pharmacie.*

*À mes meilleures amies Halima, Rachida, Sara, Souad, Hayet, Amina, Bouchra, Khadija, Ismaïhan, Hakima, Imane, Hainae, Fatima, Fatima, Hanane, et à toutes celles que je n'ai pas mentionné leurs noms, mais sont toujours dans mon cœur, je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*À l'association THOMOUÉ LEMTÉN*

*À ma chère binôme, Maria*

## Avant-propos

---

*Rires, pleurs, stress et joie sont les émotions qui ont coexisté durant toutes ces années d'études à ton côté. Je garde en tête tous ces bons moments et ces fous-rires.*

*Que notre amitié et notre complicité persistent durant toute la vie*

*Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible. Je vous dis merci.*

*Nour Elshouda*

### Dédicace

*Les mots ne suffisent pas pour exprimer la joie qui m'anime ...*

*Je peinais à trouver les mots qu'il faut pour vous exprimer ma profonde gratitude.*

*Je dédie ce travail...*

*Je dédie cet humble travail avec sincérité, fierté et joie : "À DIEU le tout puissant " Qui nous a donné le courage de mener à bout ce mémoire "*

*À mes chers parents,*

*Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour dont ils ne cessent de me combler. Que dieu leur procure bonne santé et longue vie.*

*À mon cher père Djilali*

*À l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir,*

*Puisse Dieu vous préserver et vous procurer santé et bonheur.*

*À ma très chère mère Safi hafsa*

*Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*



## Avant-propos

---

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

*À mes chères sœurs **Kheira** et ses enfants **Khadidja** et sa fille **Torkia Nadjet**,*

*Vous avez toujours été pour moi les amies et les sœurs. Votre affection et votre soutien m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie*

*Je vous souhaite du fond de cœur un avenir plein de bonheur et de réussite.  
Je vous aime énormément.*

*À mes chers frères **Saad Mohamed amin Boubakeur Ahmed**.*

*Pour votre soutien et votre aide inestimable pendant ces longues années d'études.*

*Merci pour votre aide précieuse et votre dévouement indescriptible*

*Je vous souhaite tout le bonheur du monde.*

*À mes amis spéciaux*

*Torch **Khadidja Saidet Amina Noura Sanaa Saida Amel Malika Houria Houaria Jayebi Nadjet Assil Fatima et Nacera***

*Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection en souvenirs de notre indéfectible union qui s'est tissée au fil des jours.*

*Il me serait difficile de vous citer tous, vous êtes dans mon cœur,*

*Puisse dieu vous protéger, garder et renforcer notre fraternité*

*À ma chère binôme,*

*Trouvez ici l'assurance de mon profond respect et de mon fidèle attachement.*

*À tous ceux qui me sont chers, et que j'ai involontairement omis de citer... qu'ils me pardonnent. Sachez que l'amour que j'ai pour vous n'a pas besoin d'être concerté sur du papier.*

*Maria*

## Table des matières

---

<b>Avant-propos</b> .....	<b>i</b>
<b>Table des matières</b> .....	<b>ix</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>xiii</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>xv</b>
<b>Liste des figures</b> .....	Erreur ! Signet non défini.
<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>Problématique de l'étude</b> .....	<b>4</b>
<b>Revue de la littérature</b> .....	<b>5</b>
<b>II Le diabète de type 2</b> .....	<b>6</b>
<b>II.1 Définition</b> .....	<b>6</b>
<b>II.2 Epidémiologie</b> .....	<b>6</b>
II.2.1 Epidémiologie mondiale .....	6
II.2.2 Epidémiologie en France .....	9
II.2.3 Dans l'Afrique sub saharienne.....	9
II.2.4 Dans les pays arabes : 2007.....	10
II.2.5 En Algérie : 2011.....	11
II.2.6 Tlemcen : 2007 .....	11
<b>II.3 Diagnostic et suivi</b> .....	<b>12</b>
II.3.1 La glycémie .....	12
II.3.2 L'hémoglobine glyquée (HbA1c) .....	13
<b>II.4 Etiologie et immunopathologie du diabète de type 2</b> .....	<b>13</b>
II.4.1 Les facteurs génétiques .....	14
II.4.2 Les facteurs environnementaux .....	14
II.4.3 Immunologie.....	14
<b>II.5 Physiopathologie de diabète de type 2</b> .....	<b>15</b>
II.5.1 Anomalie de l'insulinorésistance.....	15
II.5.2 Mécanismes du déficit insulinosécrétoire.....	18
<b>II.6 Complications chroniques du diabète</b> .....	<b>19</b>
II.6.1 Complications microangiopathiques .....	19
II.6.1.1 Rétinopathie .....	19
II.6.1.2 Néphropathie .....	20

## Table des matières

---

II.6.1.3	Neuropathie.....	20
II.6.2	Complications macroangiopathiques .....	21
II.6.3	Complications cardiovasculaires du diabète de type 2 .....	21
II.6.3.1	Cardiopathie ischémique.....	22
II.6.3.2	Artérite des membres inférieurs .....	23
II.6.3.3	Athérosclérose carotidienne .....	24
<b>III</b>	<b>L'insulinorésistance.....</b>	<b>25</b>
<b>III.1</b>	<b>La signalisation de l'insuline .....</b>	<b>25</b>
III.1.1	La famille des IRS .....	26
III.1.2	La famille des SHC.....	26
<b>III.2</b>	<b>La cascade de l'insuline .....</b>	<b>27</b>
III.2.1	La transmission du signal insulinique .....	27
III.2.2	Voie de la PI3 kinase.....	28
III.2.3	La voie des MAPK .....	28
<b>III.3</b>	<b>Méthodes de l'évaluation de l'insulinorésistance.....</b>	<b>31</b>
III.3.1	Le clamp hyperinsulinémique- euglycémique.....	31
III.3.2	Le modèle minimal .....	33
III.3.3	Index basés sur des prélèvements réalisés à jeun .....	33
III.3.4	Index basés sur l'hyperglycémie provoquée par voie orale(HGPO).....	35
<b>IV</b>	<b>Les objectifs.....</b>	<b>38</b>
<b>IV.1</b>	<b>Objectifs principaux .....</b>	<b>38</b>
<b>IV.2</b>	<b>Objectifs secondaires .....</b>	<b>38</b>
<b>V</b>	<b>Matériels et méthodes.....</b>	<b>40</b>
<b>V.1</b>	<b>Type de l'étude .....</b>	<b>40</b>
<b>V.2</b>	<b>Cadre et période de l'étude .....</b>	<b>40</b>
<b>V.3</b>	<b>Population de l'étude .....</b>	<b>40</b>
V.3.1	Critères d'inclusion : .....	40
V.3.2	Les critères de non inclusion : .....	40
<b>V.4</b>	<b>Recueil des données.....</b>	<b>40</b>
<b>V.5</b>	<b>Collecte et traitement de l'échantillon.....</b>	<b>42</b>
V.5.1	Les conditions du prélèvement .....	42
V.5.2	Phase pré analytique .....	43
V.5.3	Phase analytique .....	44

## Table des matières

---

V.5.3.1	Les paramètres étudiés .....	44
V.5.3.2	Méthodes des dosages .....	45
<b>V.6</b>	<b>Les normes des paramètres .....</b>	<b>49</b>
<b>V.7</b>	<b>Le modèle homéostatique de l'insulinorésistance(HOMA) .....</b>	<b>49</b>
<b>V.8</b>	<b>Traitement et analyse de données .....</b>	<b>50</b>
<b>VI</b>	<b>Répartition de la population selon les caractéristiques</b>	
	<b>Sociodémographiques .....</b>	<b>52</b>
<b>VI.1</b>	<b>Répartition de la population par tranches d'âge .....</b>	<b>52</b>
<b>VI.2</b>	<b>Répartition de la population selon le sexe .....</b>	<b>52</b>
<b>VI.3</b>	<b>Répartition de la population par tranche d'âge selon le sexe .....</b>	<b>53</b>
<b>VI.4</b>	<b>Répartition de la population selon la profession .....</b>	<b>53</b>
<b>VI.5</b>	<b>Répartition de la population selon les caractéristiques cliniques .....</b>	<b>54</b>
VI.5.1	Répartition de la population selon les antécédents médicaux des patients .....	54
VI.5.2	Répartition de la population selon les antécédents familiaux du diabète.....	54
<b>VI.6</b>	<b>Répartition de la population selon la date de découverte du diabète .....</b>	<b>55</b>
<b>VI.7</b>	<b>Répartition de la population selon les classes des IMC .....</b>	<b>56</b>
<b>VI.8</b>	<b>Répartition de la population selon les caractéristiques hygiéno-diététiques</b>	
<b>(MHD) et l'activité physique .....</b>	<b>56</b>	
VI.8.1	Répartition de la population selon la prise des légumes .....	56
VI.8.2	Répartition de la population selon la prise des glucides.....	57
VI.8.3	Répartition de la population selon la prise des fruits .....	57
VI.8.4	Répartition de la population selon la prise du sel.....	58
VI.8.5	Répartition de la population selon la prise des fritures .....	58
VI.8.6	Répartition de la population selon le mode de vie .....	59
VI.8.6.1	Stress .....	59
VI.8.6.2	Tabac.....	59
VI.8.6.3	Alcool.....	60
VI.8.6.4	Exercice physique .....	60
<b>VI.9</b>	<b>Répartition de la population selon les caractéristiques biologiques .....</b>	<b>61</b>
VI.9.1	Glycémie .....	61
VI.9.2	Cholestérol Total : .....	61
VI.9.3	HDL Cholestérol .....	62
VI.9.4	LDL Cholestérol.....	62

## Table des matières

---

VI.9.5	TG.....	63
VI.9.6	Peptide C.....	63
<b>VI.10</b>	<b>Comparaison des différents paramètres entre les patients et les témoins. ....</b>	<b>64</b>
<b>VI.11</b>	<b>HOMA.....</b>	<b>64</b>
VI.11.1	HOMA1-IR.....	65
VI.11.1.1	Répartition de la population selon HOMA1 .....	65
VI.11.1.2	Comparaison des différents paramètres entre les patient insulino-résistants et insulinosensibles selon l' HOMA1-IR.....	65
VI.11.1.3	La relation entre l HOMA1-IR et les caractéristiques sociodémographiques et cliniques .....	66
VI.11.1.4	Relation entre HOMA1-IR et le ratio CT/HDL-C le ratio TG/HDL-C.....	68
VI.11.2	HOMA2-IR.....	69
VI.11.2.1	La Répartition de la population selon HOMA2.....	69
VI.11.2.2	Comparaison des différents paramètres entre les patients IR et IS selon HOMA2-IR .....	69
VI.11.2.3	La relation entre l HOMA1-IR et les caractéristiques sociodémographiques et cliniques .....	70
VI.11.3	Concordance entre HOMA1-IR et HOMA2-IR.....	72
<b>VII</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>78</b>
	<b>Limites d'étude, recommandations et perspectives.....</b>	<b>82</b>
	<b>Conclusion .....</b>	<b>84</b>
	<b>Bibliographie .....</b>	<b>85</b>
	<b>Annexes .....</b>	<b>97</b>

### Liste des abréviations

<b>ADA</b>	American Diabètes Association
<b>AGJ</b>	Anomalie de la glycémie à jeun
<b>AOMI</b>	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
<b>ATCD</b>	Antécédents
<b>AVC</b>	Accidents vasculaires cérébraux
<b>CAP</b>	c-Cb1 associated protein
<b>CHU</b>	Centre Hospitalo-Universitaire
<b>Cm</b>	Centimètre
<b>CRP</b>	Protéine C-réactive
<b>DAG</b>	Diacylglycérol
<b>EDTA</b>	L'acide éthylène-diamine-tétra-acétique.
<b>ENTRED</b>	Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques
<b>FBC</b>	Fonction des cellules bêta
<b>FCP</b>	C-peptide à jeun
<b>FID</b>	Fédération Internationale du diabète
<b>FFM</b>	Fat Free Mass
<b>FPG</b>	Glucose plasmatique à jeun
<b>G/l</b>	Gramme/litre
<b>GLUH</b>	Glucose héxokinase II
<b>GSK3</b>	Glycogène synthase 3 kinase
<b>Grb2</b>	Growt factor receptor-bound protein2
<b>HDL</b>	Lipoprotéine de haute densité
<b>HbA1c</b>	Hémoglobine glyquée
<b>HCV</b>	Hepatitis C virus
<b>HGPO</b>	Hyperglycémie provoquée par voie orale.
<b>HOMA B</b>	Homeostasis model assessment beta
<b>HOMA</b>	Homeostasis model assessment
<b>HOMA%S</b>	Homeostasis model assessment sensible
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>IG</b>	Intolérance au glucose
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	Interleukine 1 $\beta$
<b>IL-6</b>	Interleukine 6
<b>IMT</b>	L'épaisseur intima-média.
<b>IDM</b>	Infarctus du myocarde
<b>IMC</b>	Indice de masse corporelle
<b>InVS</b>	L'Institut de Veille Sanitaire
<b>IPS</b>	Indice de pression systolique
<b>IR</b>	Résistance à l'insuline
<b>IRS</b>	Insulin Responsive Element

## Liste des tableaux

<b>IS</b>	Insulinosensible
<b>LBM</b>	Lean Body Mass
<b>LDL</b>	Lowdensitylipoprotein
<b>Mg/dl</b>	Milligramme/décilitre
<b>MHD</b>	Mesures hygiéno-diététiques
<b>Mmol /l</b>	Millimole /litre
<b>NAD</b>	Nicotinamide adénine dinucléotide.
<b>NADPH</b>	Nicotinamideadéninedinucléotide phosphate
<b>No</b>	Nombre
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de santé.
<b>PA</b>	Pression artérielle
<b>PI3</b>	Phosphatidyl-inositol 3
<b>PI3K</b>	Phosphoinositol 3 kinase
<b>PKB</b>	Protéine kinase B
<b>PKC</b>	Protéines kinases C
<b>Pmol/l</b>	Pico moles/litre
<b>QUICKI</b>	Quantitative insulin sensitivity check index)
<b>RAA</b>	Rhumatisme articulaire aigue
<b>RAGE</b>	Receptor for advanced glycation end-products
<b>RATIO H/F</b>	Ratio hommes/femmes
<b>RBP4</b>	Rétinol-binding protein-4
<b>RE</b>	Réticulum endoplasmique
<b>RI</b>	Récepteur de l'insuline
<b>RTH ou WHR</b>	Rapport taille-hanches
<b>RTK</b>	Récepteurs tyrosine kinase Receiver-operating characteristic
<b>ROC</b>	
<b>SHC</b>	Src homology 2/ $\alpha$ collagen related
<b>SHP2</b>	SH2 domain protéin tyro- sine phosphatase-2).
<b>SOS</b>	Son of sevenless
<b>T2DM</b>	Diabete sucré de type 2
<b>TC</b>	Cholesterol total
<b>TG</b>	Triglycerides
<b>TLR</b>	Toll like receptor Tumor Necrosis Factor- $\alpha$
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	
<b>Uui/ml</b>	Unité insulinique/millilitre
<b>UN</b>	Azote uréique
<b>VIH</b>	Virus de l'immunodéficiéce humaine
<b>VLDL</b>	Lipoprotéines de très basse densité.



## Liste des tableaux

---

### Liste des tableaux

<b>Tableau 1 :</b> La prévalence de diabète dans les pays arabes 2007. ....	10
<b>Tableau 2 :</b> Les paramètres biochimiques dosés pour chaque patient. ....	44
<b>Tableau 3 :</b> Comparaison des différents paramètres entre les patients et les témoins. ....	64
<b>Tableau 4 :</b> Comparaison des différents paramètres entre les patients insulinosensibles et insulino-résistants selon L HOMA1-IR. ....	65
<b>Tableau 5 :</b> La relation entre l'insulino-résistance (HOMA-1IR) et les caractéristiques sociodémographiques et cliniques. ....	66
<b>Tableau 6 :</b> Les taux des lipoprotéines sériques et la surface sous la courbe pour la détection de l'insulino-résistance (HOMA1-IR). ....	68
<b>Tableau 7 :</b> Comparaison des différents paramètres entre les patients insulino-résistants et insulinosensibles selon HOMA 2. ....	69
<b>Tableau 8 :</b> La relation entre l'insulino-résistance (HOMA2-IR) et les caractéristiques sociodémographiques et cliniques. ....	70
<b>Tableau 9 :</b> Comparaison entre HOMA1-IR et HOMA2-IR dans la catégorisation des patients ainsi que leurs concordances. ....	72
<b>Tableau 10 :</b> La corrélation entre l'insulino-résistance et les différents facteurs de risques cardiovasculaires. ....	74
<b>Tableau 11 :</b> Corrélation des indices de fonction des cellules bêta avec des variables anthropométriques/métaboliques. ....	75

## Liste des figures

---

<b>Figure 1</b> : Prévalence du diabète de type 2 .données 2013 mondiales et répartition par continent.....	7
<b>Figure 2</b> : Mortalité liée au diabète chez les individus de moins de 60 ans.....	8
<b>Figure 3</b> : Mécanismes intracellulaires de l'insulinorésistance.....	18
<b>Figure 4</b> : La famille des IRS (insulin receptor substrate).....	27
<b>Figure 5</b> : Les voies de signalisation de l'insuline.....	29
<b>Figure 6</b> : Activation par l'insuline de l'entrée du glucose dans les cellules musculaires et les adipocytes.....	30
<b>Figure 7</b> : Principe du clamp hyperinsulinémique euglycémique.....	31
<b>Figure 8</b> : Les instruments de mesure.....	42
<b>Figure 9</b> : Prélèvement par ponction veineuse.....	43
<b>Figure 10</b> : Une centrifugeuse Human HuMax 14K®.....	43
<b>Figure 11</b> : L'automate ADVIA® 1800 chemistrysystems.....	44
<b>Figure 12</b> : Automate IMMULITE 2000 XPI.....	45
<b>Figure 13</b> : Répartition de la population par tranches d'âge.....	52
<b>Figure 14</b> : Répartition de la population selon le sexe.....	52
<b>Figure 15</b> : Répartition de la population par tranche d'âge selon le sexe.....	53
<b>Figure 16</b> : Répartition de la population selon la profession.....	53
<b>Figure 17</b> : Répartition de la population selon les antécédents médicaux des patients.....	54
<b>Figure 18</b> : Répartition de la population selon les antécédents familiaux du diabète.....	54
<b>Figure 19</b> : Répartition de la population selon la date de découverte du diabète.....	55
<b>Figure 20</b> : Répartition de la population selon les classes des IMC.....	56
<b>Figure 21</b> : Répartition de la population selon la prise de légumes.....	56
<b>Figure 22</b> : Répartition de la population selon la prise des glucides.....	57
<b>Figure 23</b> : Répartition de la population selon la prise des fruits.....	57
<b>Figure 24</b> : Répartition de la population selon la prise du sel.....	58
<b>Figure 25</b> : Répartition de la population selon la prise des fritures.....	58
<b>Figure 26</b> : Répartition de la population selon le mode de vie (stress).....	59
<b>Figure 27</b> : Répartition de la population selon le mode de vie (tabagisme).....	59
<b>Figure 28</b> : Répartition la population selon le mode de vie (l'alcoolisme).....	60
<b>Figure 29</b> : Répartition de la population selon le mode de vie (exercice physique).....	60
<b>Figure 30</b> : Répartition de la population selon la glycémie à jeun.....	61
<b>Figure 31</b> : Répartition de la population selon le taux plasmatique du cholestérol total.....	61
<b>Figure 32</b> : Répartition de la population selon le taux plasmatique des HDL cholestérol.....	62

## Liste des figures

---

<b>Figure 33</b> : Répartition de la population selon le taux plasmatique des LDL cholestérol. ....	62
<b>Figure 34</b> : Répartition de la population selon le taux plasmatique des TG. ....	63
<b>Figure 35</b> : Répartition de la population selon le taux plasmatique du peptide C. ....	63
<b>Figure 36</b> : Répartition de la population selon HOMA-1. ....	65
<b>Figure 37</b> : Courbe ROC du ratio CT/HDL-C (1), ratio TG/HDL-C (2) pour la détection des patients présentant une résistance à l'insuline.....	68
<b>Figure 38</b> : Répartition de la population selon HOMA2.....	69
<b>Figure 39</b> : Relation du diagramme de dispersion entre HOMA1-IR et HOMA2-IR.....	74

# *Introduction*

### Introduction

Depuis la transition démographique touchant toutes les populations humaines, il y a environ un demi-siècle ainsi que le phénomène de « mondialisation » favorisant la sédentarité et l'obésité ces vingt dernières années, le monde entier observe une véritable épidémie » du diabète de type 2 (DT2) [1]. Le nombre de diabétiques de type 2 connaît une croissance exponentielle dans tous les pays [2]. En effet, on estime que 183 millions de personnes dans le monde étaient diabétiques en 2003 [3], ce chiffre avait doublé pour atteindre 371 million en 2012 [4] et devrait augmenter à 552 millions en 2030 se qui correspondrait à une prévalence de 9,9% selon l'IFD « International Fédération of Diabètes » [5].

L'Algérie, pays émergeant, n'échappe pas à cette épidémie mondiale du diabète. L'enquête nationale santé « TAHINA » a rapporté une prévalence de DT2 de 12,2% [6].

Le DT2 représentant 90% de l'ensemble des diabètes dans le monde [2], constitue un problème de santé publique majeur, aux conséquences préoccupantes vu la morbidité et la mortalité qui lui sont associées. En effet, des complications microvasculaires et macrovasculaires, insidieuses, grèvent son évolution au long cours [7][8]. Ainsi le DT2 multiplie le risque relatif d'insuffisance coronaire par 2 à 4. De même, le risque d'artériopathie des membres inférieurs est multiplié par 5 à 10 et celui d'accident vasculaire cérébral par 2 à 5 [9].

La résistance à l'insuline (IR) et le dysfonctionnement des cellules bêta sont caractéristiques du diabète sucré de type 2 (DT2). La résistance à l'insuline est caractérisée par une diminution de l'élimination du glucose induite par l'insuline dans les tissus insulino-sensibles et une augmentation de la production du glucose hépatique [10], alors que le dysfonctionnement des cellules bêta se produit lorsque ces dernières sont incapables de compenser la résistance à l'insuline [11]. La mesure de ces deux paramètres au moment du diagnostic du DT2 peut être un outil potentiel d'évaluation, stratification des risques et suivi du traitement du diabète sucré.

La technique de clamp hyperinsulinémique-euglycémique est la méthode de référence ou 'Gold standard' pour déterminer l'insulinorésistance. Cependant, il est coûteux et difficile à exécuter nécessitant une attention particulière [12]. Cette évaluation peut se faire par le biais du modèle homéostatique (HOMA), qui a été introduit en 1985 par David Matthews et al.

## Introduction

---

Ce simple teste qui modélise mathématiquement la concentration du glucose plasmatique à jeun et celle de l'insuline et donne une estimation du degré d'insulino-sensibilité (HOMA% S) et du niveau de la fonction des cellules bêta (HOMA% B). HOMA-IR est l'inverse de HOMA% S [13].

En 1998, Jonathan Levy et al ont publié un modèle actualisé HOMA (HOMA2) qui en plus du rapport  $[\text{glucose}]/[\text{insuline}]$  à l'état d'équilibre, prend également en compte les variations de la résistance hépatique et périphérique au glucose, c'est-à-dire la réduction de la suppression de la production de glucose hépatique (par l'hyperglycémie), augmentation de la sécrétion d'insuline pour les concentrations plasmatiques de glucose supérieures à 10 mmol / L et les effets de la proinsuline en circulation [14]. Plus tard, en 2004, un modèle informatique appelé la calculatrice HOMA a été conçu pour fournir rapidement un accès facile au modèle HOMA2 [15].

Cependant, ces modèles originaux qui utilisent l'insuline ont quelques limites. Tout d'abord, la sécrétion d'insuline est pulsatile, ce qui limite l'utilisation d'un seul échantillon pour la détermination de sa concentration. Au lieu de cela, la moyenne d'au moins trois échantillons prélevés à 5 minutes d'intervalle est nécessaire pour calculer le HOMA pour des résultats plus fiables. Un prélèvement attentif est également essentiel pour prévenir autant que possible l'hémolyse, car l'hémolyse entraîne une dégradation d'insuline. En outre, près de 50% de l'insuline sécrétée par les cellules bêta est extraite par le foie, provoquant une variation importante entre les dosages d'insuline [16].

En Chine, Li et al. [17] ont trouvé un modèle d'homéostasie modifié d'évaluation (HOMA modifié) utilisant le peptide C pour remplacer l'insuline dans le HOMA pour évaluer à la fois la fonction IR et celle des cellules d'îlots chez les patients normaux et les diabétiques. Cet HOMA modifié au peptide C semble plus approprié en tant que mesure de la sécrétion d'insuline tant que le peptide C sécrété de façon équimolaire n'est pas extrait par le foie et d'autres organes, que par la demi-vie du peptide C dans le sang est beaucoup plus longue que celle de l'insuline (10-30 min vs 4 min) rendant la mesure du peptide C un marqueur plus fiable de la sécrétion d'insuline des cellules bêta comparée à la mesure de l'insuline elle-même.

La résistance à l'insuline est bien connue en tant qu'acteur majeur dans la progression du syndrome métabolique vers le diabète sucré manifeste. L'insulinorésistance comme évalué

## Introduction

---

par les indices HOMA a également été corrélé avec l'épaisseur de l'intima-media de l'artère carotide [18] qui est un marqueur bien accepté d'athérosclérose. En outre, les marqueurs lipidiques tels que les triglycérides plasmatiques (TG), cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL-C) et cholestérol total (TC) ont été signalés comme étant indépendamment associés à l'insulinorésistance et sont des moyens de prédiction indépendants des maladies cardiovasculaires [19]. Les ratios des lipoprotéines tels que TC / HDL-C et TG / HDL-C ratios qui sont dérivés de ces marqueurs lipidiques, ont été montrés par plusieurs études épidémiologiques en tant que meilleurs témoins de maladies cardiovasculaires que tout autre marqueur lipidique simple [20-22]. L'un des avantages majeurs de ces ratios est qu'ils peuvent être rapidement calculés par le médecin et sont plus faciles à comprendre au niveau clinique.

Des études ont également montré que cela prend 5 à 10 ans avant que les symptômes du diabète commencent à apparaître en raison d'un défaut de la fonction des cellules bêta (BCF) et la résistance à l'insuline. Dans un tel scénario, la détection précoce de la résistance à l'insuline et la fonction des cellules bêta pourraient présenter des avantages potentiels pour appliquer des mesures préventives pour atténuer la progression vers un diabète définitif. Divers tests d'état dynamique et stable sont disponibles à cet effet. Mais chacun a ses propres avantages et inconvénients.

Dans notre pays, il y a une pénurie de données concernant ce sujet. Nous avons jugé utile de traiter ce sujet pour essayer d'apporter des éclaircissements dans ce sens.

### **Problématique de l'étude**

Malgré l'incidence croissante du diabète sucré de type 2 (T2DM) dans l'Algérie, aucune étude sur la résistance à l'insuline (IR) et la fonction des cellules bêta (FBC) n'a été réalisée dans notre pays. La mesure de ces deux paramètres lors du diagnostic du DT2 peut être un outil potentiel pour l'évaluation, la stratification du risque et le suivi du traitement. Dans cette étude, nous avons utilisé une évaluation sur le modèle homéostatique modifiée par le peptide C (HOMA1 et HOMA2) et avons corrélé la RI obtenue aux facteurs de risque cardiovasculaires.

Nous voulions également savoir si la réduction de la sensibilité à l'insuline ou l'échec des cellules bêta prédominait dans les nouveaux cas de DT2. De plus, l'utilisation de l'indice de masse corporelle (IMC) ou du rapport taille-hanches (RTH) comme meilleur moyen de prédiction de l'insulinorésistance dans notre population a également posé problème. Les ratios lipoprotéines TC / HDL et TG / HDL devaient également faire l'objet d'une évaluation à cet égard.



# *Revue de la littérature*

## II Le diabète de type 2

### II.1 Définition

Le diabète est défini comme une affection métabolique, caractérisée par une hyperglycémie (taux de sucre dans le sang trop élevé) liée à une déficience, soit de la sécrétion, soit de l'action de l'insuline, ou des deux. L'insuline est une hormone produite par le pancréas, indispensable à la pénétration du glucose sanguin dans les cellules [23]. Lorsqu'elle fait défaut, le taux de sucre augmente dans le sang, or l'organisme est très sensible à ces variations : la chronicité de l'hyperglycémie est responsable de complications à long terme touchant de nombreux organes notamment les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux [24].

La grande majorité des cas de diabète se répartissent en deux catégories : le diabète de type 1 et le diabète de type 2. Les autres cas de diabète sont le diabète gestationnel défini comme une intolérance au glucose débutante où découverte la première fois pendant la grossesse [25] ; ou d'autres types plus spécifiques car liés à des défauts génétiques des cellules  $\beta$  du pancréas, des défauts génétiques de l'action de l'insuline, des maladies du pancréas exocrine, des endocrinopathies, secondaire à la prise de médicaments ou de substances chimiques, secondaire à une infection, des formes non communes de diabètes immuns ou des diabètes associés à des syndromes génétiques [24].

Le diabète de type 2 est caractérisé par une résistance à l'insuline et une carence relative de la sécrétion d'insuline. Son apparition est lente : il peut évoluer avec un degré d'hyperglycémie suffisant pour engendrer des atteintes organiques et fonctionnelles dans de nombreux tissus mais sans symptôme clinique et donc sans diagnostic pendant plusieurs années. Cette forme de diabète s'établit le plus souvent chez des personnes adultes et très majoritairement en surpoids [26].

### II.2 Epidémiologie

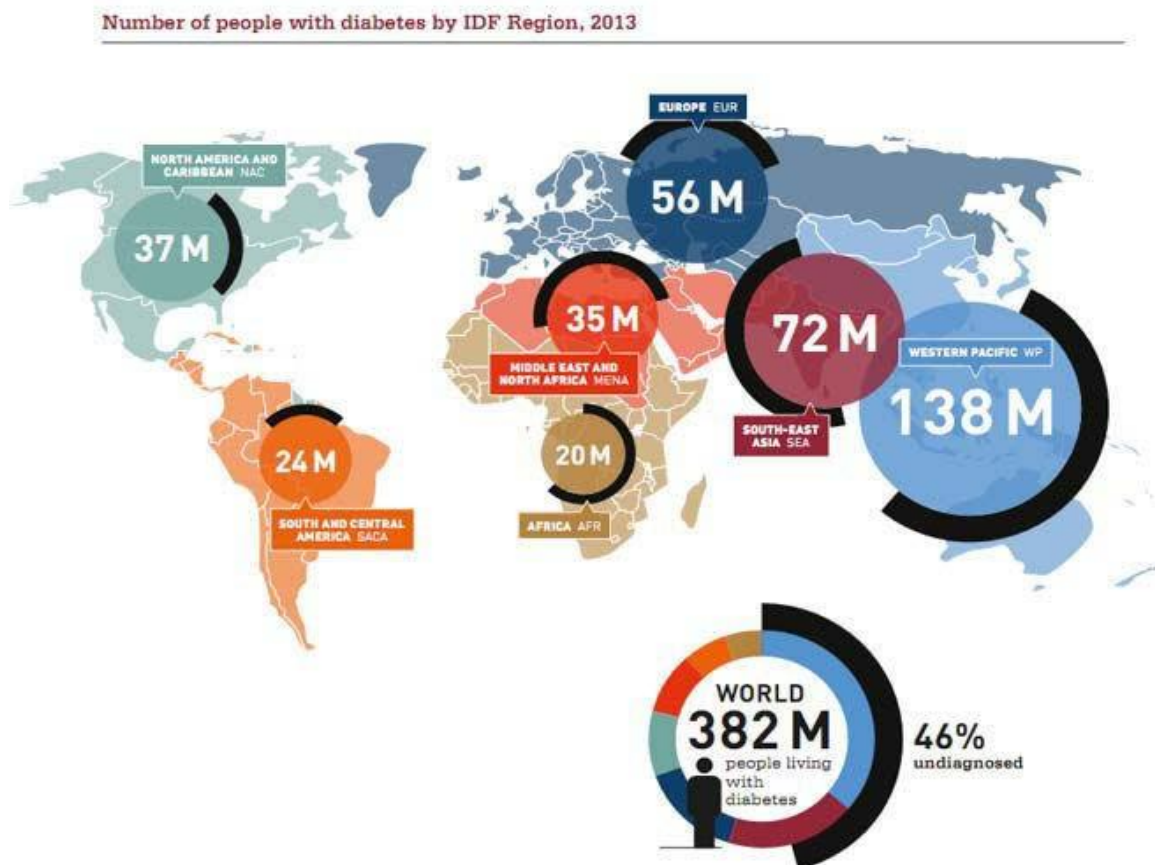
#### II.2.1 Epidémiologie mondiale

Selon la Fédération Internationale du Diabète (FID), l'épidémie mondiale du diabète a explosé pour toucher en 2013, 382 millions de personnes, soit 8,3 % de la population adulte.

Si cette tendance se poursuit, 550 millions de personnes environ, soit un adulte sur 10, seront atteintes de diabète d'ici 2030, ce qui représente près de 10 millions de nouveaux cas par an.

Notons de plus que la proportion de personnes atteintes du diabète mais non diagnostiquées est estimé à près de 46% soit environ 175 millions [27].

En Europe Occidentale, on compte aujourd'hui 33 millions de diabétiques, avec une prévision de 50 millions en 2030.

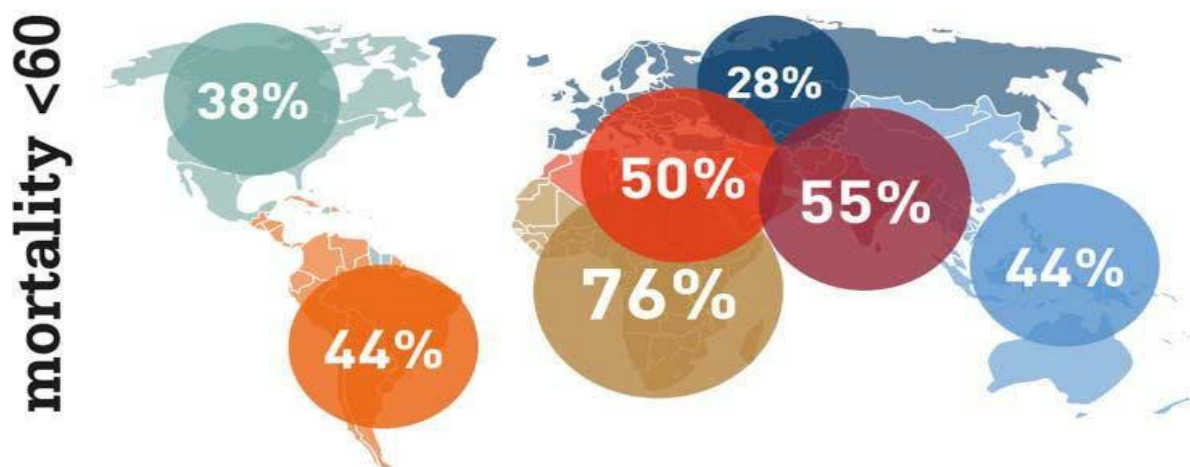


**Figure 1 :** Prévalence du diabète de type 2 .données 2013 mondiales et répartition par continent [27].

Environ 80 % des diabétiques vivent dans des pays à faible et moyen revenus et la prévalence est supérieure dans les zones urbaines par rapport aux zones rurales, avec une atteinte plus grande des groupes sociaux défavorisés. Les principaux éléments responsables de l'augmentation du diabète sont les changements de style de vie et le vieillissement des populations. En 2011, la tranche d'âge la plus touchée par le diabète, est représentée par les 40-59 ans qui totalisent 179 millions de personnes [27].

Le diabète de type 2 est un problème de santé mondial. La mortalité liée au diabète est très forte et peut représenter selon les continents de 28% à 76% des causes de décès chez les individus de moins de 60 ans. Sa prévalence est fortement associée à l'ethnie mais son développement accéléré s'est effectué, dans la plupart des pays, en parallèle avec les changements culturels et sociaux rapides (l'urbanisation croissante, les changements alimentaires, la réduction de l'activité physique) et avec le vieillissement démographique.

La mortalité des diabétiques est principalement due aux complications vasculaires rencontrées dans le diabète de type 2 qui associent la microangiopathie diabétique (rétinopathie, néphropathie et pied diabétique) et la macroangiopathie diabétique (athérosclérose, syndromes coronariens, accidents vasculaires cérébraux (AVC),...). En effet, le risque d'atteinte vasculaire est fortement augmenté et les complications cardiovasculaires associées (AVC, infarctus du myocarde (IM)) sont responsables de 80% des décès des personnes diabétiques.



Proportion of deaths due to diabetes in people under 60 years of age, 2013

**Figure 2** : Mortalité liée au diabète chez les individus de moins de 60 ans [27].

## Revue de la littérature

---

La prévention du diabète de type 2 et de ses complications repose donc essentiellement sur des modifications du style de vie, une modification de l'alimentation et une incitation à la pratique sportive.

### II.2.2 Epidémiologie en France

L'Institut de Veille Sanitaire (InVS) rapporte, d'après l'analyse du régime général de l'assurance maladie, une prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France de 4,4 % de la population, soit 2,9 millions de personnes en 2009. Cette prévalence augmente de manière continue et cela devrait se poursuivre avec le vieillissement de la population, l'augmentation de l'espérance de vie des diabétiques et l'augmentation de la prévalence de l'obésité [26].

Il ressort de l'enquête épidémiologique descriptive ENTRED 2007 (Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques), que la grande majorité des personnes (92%) ont un diabète de type 2. La population diabétique est âgée : la moyenne d'âge est de 65 ans et un quart a 75 ans ou plus, et souvent peu aisée financièrement. Sur l'ensemble de l'échantillon représentatif, 77% des personnes diabétiques sont nées en France, 12% dans un pays du Maghreb et 11% dans d'autres pays [28].

L'augmentation de l'espérance de vie participe également à l'augmentation de la prévalence du diabète. En effet, il existe une disparité importante selon les âges : 0,4% pour les 0-44 ans, 5,8% pour les 45-64 ans, 13,3% pour les 65-74 ans et 13,4% pour les 75 ans et plus.

Ainsi, la prévention, le dépistage et la prise en charge des patients diabétiques, ainsi que la prévention et le traitement des complications du diabète sont des enjeux majeurs de santé publique, tant sur le plan mondial, qu'europpéen ou français.

### II.2.3 Dans l'Afrique sub saharienne

Contrairement à une ancienne opinion encore très répandue qui considère le diabète sucré comme une maladie des pays et des hommes riches, cette affection constitue désormais de plus en plus une préoccupation majeure dans les pays en développement et particulièrement en Afrique subsaharienne. On y note presque partout une croissance galopante de la prévalence. Dans le même temps, les structures sanitaires n'ont pas connu un développement conséquent Permettant une prise en charge adéquate, et les mesures de santé publique destinées à contenir cette croissance tardent à se mettre en place.

## Revue de la littérature

---

L'OMS prévoit une croissance mondiale de la prévalence des malades diabétiques, pour l'essentiel de diabète de type 2, de 135 millions en 1995 à 300 millions en 2025.

Cette tendance est plus nette dans les pays en développement, et en Afrique subsaharienne en particulier.

Selon l'OMS, quelques sept millions d'Africains sont actuellement porteurs de diabète sucré, dont 3,3 millions en Afrique de l'ouest. La Fédération Internationale du diabète (FID) estime que le taux de prévalence qui varie actuellement entre 0,5 et 3% pourrait croître de 15 millions d'ici 2025. Sur le terrain, cette tendance est très nettement visible.

Par ailleurs, contrairement aux travaux réalisés sur des populations caucasiennes et asiatiques, de nombreuses études concernant des populations africaines rapportent une surmorbidity masculine de l'affection, notamment chez les patients jeunes dans la tranche d'âge de 30 à 59 ans [29].

### II.2.4 Dans les pays arabes : 2007

La prévalence de diabète dans les pays arabes en est présentée dans le tableau (1).

**Tableau 1:** La prévalence de diabète dans les pays arabes 2007 [27].

<b>pays</b>	<b>Prévalence</b>
Jordanie	13,6 %
Liban	13,2 %
sultanat d'Oman	13,9 % hommes/14,4% Femmes
Maroc	2,3 %
Tunisie	3,8 %
Arabie Saoudite	5,6 %
Égypte	9,9 %
Yémen	3,7 %
Qatar	9,4 %
Koweït	8,0 %
Syrie	9,5 %

### II.2.5 En Algérie : 2011

L'étude nationale des indications multiples menée par le ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme hospitalière, en collaboration avec l'office national des statistiques et des représentations des Nations unies à Alger, classe quant à elle, la pathologie du diabète en deuxième position, derrière l'hypertension artérielle. Selon ces données, le nombre de personnes atteintes de diabète est en progression. Elle est passée à 0,3% chez les sujets âgés de moins de 35 ans, à 4,1% chez les 35-59 ans et à 12,5% chez les plus de 60 ans. Cette pathologie affecte aussi les milieux défavorisés, révèle l'étude qui indique que le taux d'atteinte est de 1% chez les familles démunies et de 3,5% chez les familles aisées. La région du Centre du pays vient en tête concernant le nombre de diabétiques avec 2,3%, suivie de la région Ouest (2,1%). Pour ce qui est des complications entraînées par cette maladie, le ministre de la Santé, de la Population et de la Réforme hospitalière a révélé, en 2010, que 14% des dialysés sont diabétiques, 21,8% des rétinopathies sont d'origine diabétique, 33% des neuropathies sont également des diabétiques et 25 % des amputations sont des artériopathies oblitérantes des membres inférieurs d'origine diabétique. Soit entre 8 000 et 13 000 amputations en moyenne, pour cause de diabète, sont pratiquées annuellement dans le pays. Le coût global d'une amputation pèse lourd sur le budget de la santé publique. La prise en charge d'une amputation du pied diabétique est, en effet, estimée, à 9 millions de dinars. Les frais du traitement compris. 70% des efforts du personnel médical au niveau des structures spécialisées sont dirigés vers la prise en charge du pied diabétique. Le motif d'hospitalisation au service de diabétologie pour cause d'atteinte au pied est estimé entre 10 et 20%. Selon des statistiques récentes, 50% des amputés sont des diabétiques, 50% des amputés diabétiques meurent dans les 5 ans qui suivent l'opération chirurgicale et 15% des amputés développent fatalement un ulcère du pied [30].

### II.2.6 Tlemcen : 2007

Une étude épidémiologique a été réalisée sur un échantillon de 7 656 individus âgé de plus de 20 ans qui comprend 36 % d'hommes et 64 % de femmes, la prévalence du diabète est globalement de 14,2 % avec une dominance du type 2 (diabète non insulino-dépendant) dans les deux milieux urbain et rural. Cette prévalence globale est de 15,3 % en milieu urbain et de 12,9 % en milieu rural avec une prédominance chez les classes d'âge de 30 à 50 ans dans les

## Revue de la littérature

---

deux milieux. La prévalence de diabète de type 2 est relativement élevée dans les tranches d'âge 50-59 et 60-69 ans. Ces classes correspondent à une génération qui a connu les guerres, donc les épidémies et les restrictions alimentaires. Après l'âge de 70 ans, la prévalence baisse, ce qui est certainement dû au biais de la mortalité sélective [31].

### II.3 Diagnostic et suivi

Les principaux marqueurs de diagnostic de diabète sont :

#### II.3.1 La glycémie

Le diagnostic du diabète repose sur la mesure de la glycémie (taux de sucre dans le sang), pour cela trois méthodes sont possibles et, en l'absence d'hyperglycémie sans équivoque, chacune doit être confirmée un autre jour par la répétition d'une de ces trois méthodes. Le patient sera considéré comme diabétique dans les situations suivantes [31][32] :

Glycémie à jeun (absence d'apport calorique depuis au moins 8 heures) supérieure ou égale à 126 mg/ dl ou 7mmol/ l.

Glycémie à un moment quelconque de la journée en présence des signes cliniques d'hyperglycémie (polyurie, polydipsie, perte de poids inexplicée souvent associée à une polyphagie) supérieure ou égale à 200 mg/ dl ou 11,1 mmol/ l.

Glycémie à la 2ème heure d'une HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale selon les recommandations de l'OMS en utilisant une charge orale en glucose anhydre égale à 75g dissout dans de l'eau) supérieure ou égale à 200 mg/ dl ou 11,1 mmol/ l.

Les valeurs normales de glycémies sont inférieures à 100 mg/dl à jeun et inférieures à 140 mg/ dl à la deuxième heure d'une HPGO. Aussi existe-t-il un groupe intermédiaire de sujets dont les niveaux de glucose sanguin, bien que ne répondant pas aux critères diagnostiques du diabète, sont néanmoins trop élevés pour être considérés comme normaux :

-Si la glycémie à jeun est comprise entre 100 et 125 mg/ dl (ou entre 5,6 et 6,9 mmol/ l) on parlera d'anomalie de la glycémie à jeun (AGJ).

-Si à la 2ème heure d'une HGPO la glycémie est comprise entre 140 et 199 mg/ dl (ou entre 7,8 et 11,1 mmol/ l) on parlera d'intolérance au glucose (IG).



## Revue de la littérature

---

L'IG et l'AGJ ne sont pas des entités cliniques en elles-mêmes mais des facteurs de risque d'un futur diabète ou de maladies cardiovasculaires [31][32].

### II.3.2 L'hémoglobine glyquée (HbA1c)

Le dosage de l'hémoglobine glyquée permet d'obtenir une estimation de la glycémie moyenne au cours des deux à trois derniers mois de suivi d'un patient. Sa valeur est généralement exprimée en pourcentage et permet la surveillance de l'équilibre glycémique des patients diabétiques. Il s'agit principalement d'un élément de suivi de l'équilibre glycémique, mais un niveau supérieur ou égal à 6,5% d'HbA1c, déterminé par HPLC (chromatographie en phase liquide à haute performance), à deux reprises, a récemment été intégré aux critères diagnostiques du diabète par l'ADA (American Diabetes Association) [31].

L'hémoglobine glyquée est issue de la glycation de l'hémoglobine sanguine au cours d'épisodes d'hyperglycémie prolongée. La glycation est une réaction non enzymatique au cours de laquelle le glucose se lie aux protéines de manière irréversible. Le degré de glycation des protéines dépend de l'exposition au glucose et donc du niveau d'hyperglycémie associé à la durée d'exposition des protéines au glucose. Le dosage de l'HbA1c est le reflet de l'équilibre glycémique sur une période de 4 à 8 semaines. Une corrélation a été établie entre le taux moyen de glycémie et le pourcentage d'HbA1c [33][34].

Un bon contrôle de la glycémie est représenté par une valeur d'HbA1c peu élevée, et celle-ci est attendue dans la prévention de l'apparition des complications microvasculaires et macrovasculaires du diabète. Une augmentation relative de 30% des complications microvasculaires du diabète a été observée pour chaque pourcent d'élévation de l'HbA1c [35]. Cette mesure, marqueur rétrospectif de la glycémie moyenne des deux derniers mois permet d'évaluer l'efficacité des traitements pour ainsi les réadapter en fonctions des objectifs thérapeutiques fixés. Une HbA1c supérieure à 7,5% constitue également un facteur de risque de complication cardiovasculaire.

## II.4 Etiologie et immunopathologie du diabète de type 2

Le développement d'un diabète de type 2 est associé à de fortes prédispositions génétiques combiné à des facteurs environnementaux favorisant

### II.4.1 Les facteurs génétiques

La part du déterminisme génétique dans le diabète de type 2 est très importante puisque l'on estime que le risque de développer la maladie est de 30% avec un parent atteint de diabète de type 2 et de 70% si les deux parents le sont. Le taux de concordance entre jumeaux monozygotes est de près de 90%.

Cependant, au regard de l'importante prévalence du diabète de type 2 dans la population générale, il est probable que les gènes de susceptibilité soient très nombreux, très répandus et de faible pénétrance, ce qui les rend difficile à identifier. Ainsi de nombreux gènes ont été analysés notamment ceux impliqués dans la régulation de la sécrétion de l'insuline ou de son action mais les variations interindividuelles et inter-ethniques limitent les conclusions [26][36].

### II.4.2 Les facteurs environnementaux

Le facteur le plus puissant prédisposant au diabète de type 2 est l'obésité, particulièrement à répartition abdominale, puisque 80% des personnes atteintes de ce type de diabète présentent un excès pondéral. L'obésité est capable d'induire ou d'aggraver une insulino-résistance, imposant au pancréas une hypersécrétion permanente d'insuline. Pour la majorité des personnes obèses le pancréas sera capable de s'adapter et de maintenir une glycémie dans les valeurs normales mais pour un tiers d'entre eux les capacités de compensation s'épuiseront et ils développeront un diabète de type [46].

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

Enfin la qualité de la composition du régime alimentaire, notamment la présence d'un index glycémique élevé : alimentation riche en acides gras et pauvre en fibres double le risque de diabète [26].

### II.4.3 Immunologie

Le diabète de type 2 est le résultat de deux composantes physiopathologiques : des anomalies de la sensibilité à l'insuline et des anomalies de sa sécrétion. L'inflammation est fortement mise en cause dans la pathogénie du diabète 2. Une augmentation du nombre de protéines de

la phase inflammatoire aiguë (protéine C- réactive (CRP)), d'acide sialique, de cytokines et de chimiokines est retrouvée dans le plasma des patients atteints de diabète de type 2. Des niveaux élevés d'interleukine 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), d'interleukine 6 (IL-6) et de CRP sont également prédictifs d'un diabète de type 2 [37].

### II.5 Physiopathologie de diabète de type 2

Chez les diabétiques de type 2 l'hyperglycémie résulte de deux anomalies associées :

#### II.5.1 Anomalie de l'insulinorésistance

L'insulinorésistance est définie comme une diminution de l'action de l'insuline au niveau des tissus cibles : les muscles, le foie et le tissu adipeux, se traduisant par des défauts de captation du glucose au sein de ces tissus et un moindre frein de la production de glucose par le foie en réponse à l'insuline [26]. L'insulinorésistance est liée à des mécanismes complexes mêlant réaction inflammatoire, accumulation d'acides gras, stress oxydant et dysfonction mitochondriale (figure n°3).

Longtemps vu comme un tissu inerte, on sait désormais que le tissu adipeux participe à la pathogénèse du diabète. Les adipocytes ont une capacité à produire des adipokines (hormones et cytokines) qui régulent l'utilisation et le stockage des nutriments dans les autres tissus. L'augmentation de la masse adipeuse au cours de l'obésité s'accompagne d'une libération accrue de résistine, de RBP4 (rétinol-binding protein-4) et de TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ) responsables d'une moindre sensibilité des tissus à l'insuline [38]. D'autres adipokines telles que la leptine et l'adiponectine sont considérées comme « anti- diabéto-gènes » car elles diminuent la synthèse de triglycérides, stimulent l'oxydation du glucose et des lipides et favorisent l'action de l'insuline au niveau du muscle et du foie [38]. L'obésité s'accompagnerait d'un défaut d'adiponectine et d'une résistance à la leptine et aurait par conséquence un effet diabéto-gène [38].

L'hypoxie et la mort de cellules adipocytaires observées au cours de l'obésité contribuent au recrutement d'un grand nombre de macrophages au sein du tissu adipeux. Ces macrophages activés participent également à la libération de nombreuses substances pro-inflammatoires (TNF-  $\alpha$ , IL-6...) entraînant l'induction et la maintenance d'un état inflammatoire associé à l'obésité [37].

## Revue de la littérature

---

Au cours de l'obésité la saturation des possibilités de stockage des lipides au niveau des adipocytes entraîne une redistribution anormale de ces lipides responsable d'une lipotoxicité.

Dans les hépatocytes, les défauts d'oxydation des acides gras entraînent une surcharge métabolique par accumulation d'espèces lipidiques cytosoliques telles que le diacylglycérol (DAG), les céramides et les triglycérides. Ce phénomène peut être attribué à l'augmentation de malonyl-coA, induite par le glucose, qui sert à la fois d'intermédiaire précurseur de novo pour la lipogenèse et qui bloque l'enzyme clé de l'entrée des acides gras, l'acyl-coA, dans la mitochondrie et donc leur oxydation. L'augmentation d'insuline inhibe l'expression d'enzymes oxydatives et ce rôle est maintenu au cours du développement de l'insulinorésistance, alors que son action de suppression de la néoglucogenèse diminue [38].

L'excès d'apport alimentaire, au niveau hépatique comme au niveau du tissu adipeux, est également associé à un stress du réticulum endoplasmique (RE). Ce stress du RE et l'accumulation des produits dérivés des lipides activent des protéines de type sérine/ thréonine kinases : les protéines kinases C (PKC), qui agissent sur les récepteurs à l'insuline ou sur leurs substrats IRS1 et IRS2 (Insulin Responsive Element), entravant le signal de l'insuline [36,37].

Dans les cellules du muscle strié squelettique, on observe également une accumulation cytoplasmique de dérivés lipidiques (DAG, céramides) mais l'insulinorésistance au niveau musculaire est principalement liée à des dysfonctions mitochondriales. Dans ce modèle, la  $\beta$ -oxydation a bien lieu mais n'étant pas associée à une augmentation du cycle de l'acide tricarboxylique et de l'activité de la chaîne de transport des électrons, elle pourrait conduire à un métabolisme incomplet des acides gras dans cette voie et une augmentation de dérivés tels que l'aryl-carnitine et d'espèces réactives de l'oxygène au sein de la mitochondrie. Ces stress sont susceptibles d'activer des protéines kinases qui entravent la translocation du transporteur de glucose GLUT4 et donc la pénétration du glucose au sein des tissus [36,38].

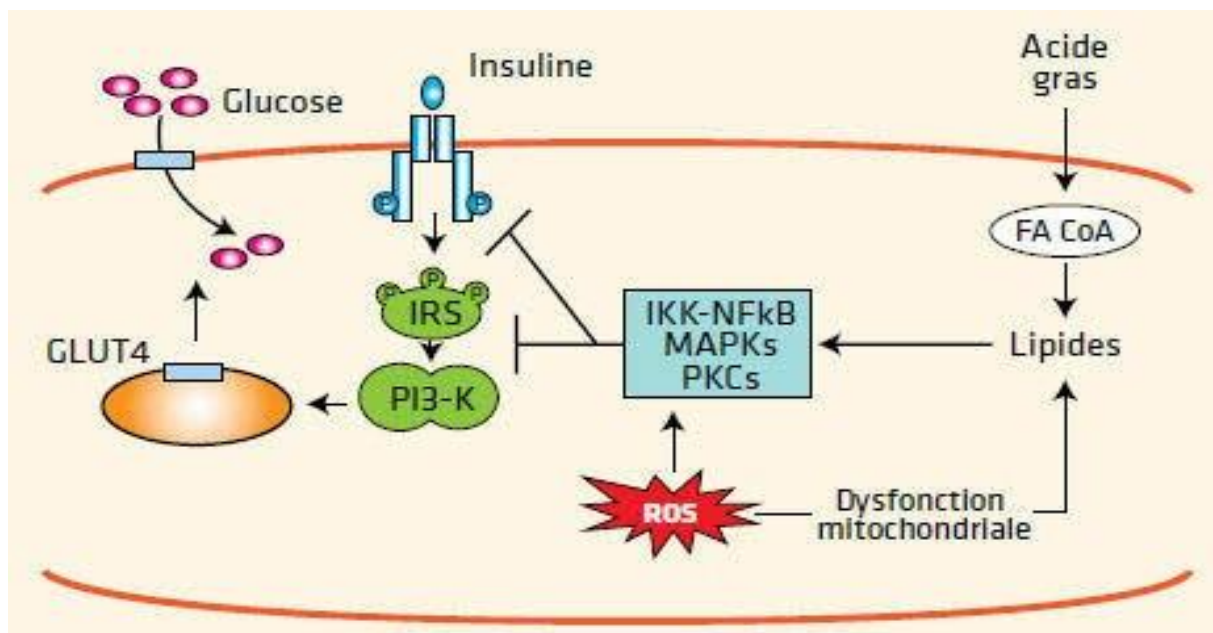
La liaison de l'insuline à son récepteur entraîne la phosphorylation de résidus tyrosine des substrats IRS permettant l'activation de la PI3K (phosphoinositol 3 kinase), puis la translocation du transporteur de glucose GLUT4 dans le muscle et le tissu adipeux, la synthèse de glycogène au niveau musculaire et hépatique, et l'inhibition de la néoglucogenèse hépatique et de la lipolyse dans le tissu adipeux[39].

## Revue de la littérature

---

L'obésité et l'alimentation riche en graisse entraînent donc l'apparition de différents stress métaboliques. Des stimuli extracellulaires représentés par les cytokines comme l'IL-1  $\alpha$  et le TNF-  $\alpha$ , par les acides gras libres et par les produits terminaux de la glycation (AGEs), formés suite à l'hyperglycémie, qui se lient respectivement à leurs récepteurs cellulaires spécifiques : IL-1R, TNFR, toll like receptor (TLR) et le récepteur RAGE (receptor for advanced glycation end-products). Des stress intracellulaires induits par la surcharge métabolique que sont l'accumulation de lipides (céramides), l'augmentation de la production d'espèces oxygénoréactives, du stress du réticulum endoplasmique et l'activation des PKC. Ces différents stimuli aboutissent à l'activation des voies de l'IKKb (IkB kinase b) -NF- $\kappa$ B au niveau des hépatocytes, des adipocytes et des macrophages qui leur sont associés [37,40].

La voie du NF- $\kappa$ B est activée dans de nombreux tissus au cours du diabète de type 2 et de l'obésité et a un rôle central dans la promotion de l'inflammation tissulaire. L'obésité induit ainsi l'expression de gènes cible du facteur de transcription NF- $\kappa$ B comme les gènes des cytokines pro-inflammatoires dans le foie et les tissus adipeux [37]. Ces cytokines, incluant le TNF- $\alpha$ , l'IL- 6 et l'IL-1  $\alpha$  peuvent entraîner une insulino-résistance dans les tissus dans lesquels elles sont produites et peuvent être transportées dans la circulation sanguine pour affecter des tissus à distance : parois des vaisseaux sanguins, muscle, cœur, reins, et leucocytes circulants. La voie du JNK active des facteurs de transcription dont le rôle n'est pas complètement établi au cours de l'insulino-résistance [37]. Les cytokines produites par la voie du NF- $\kappa$ B, notamment IL-1  $\alpha$  et TNF-  $\alpha$  ont elles-mêmes la capacité d'activer la voie du NF- $\kappa$ B.



**Figure 3 :** Mécanismes intracellulaires de l'insulinorésistance [40].

Ces processus une fois activés peuvent donc être auto-entretenus par un feed-back positif, et perpétuer l'état inflammatoire [37].

### II.5.2 Mécanismes du déficit insulinosécrétoire

Le diabète de type 2 s'accompagne d'un défaut quantitatif et qualitatif de la sécrétion d'insuline évoluant vers une réduction progressive de cette sécrétion sous-tendue par des phénomènes d'apoptose des cellules  $\beta$  du pancréas. Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour expliquer la disparition progressive de ces cellules. Les niveaux élevés de cytokines et de chimiokines retrouvés au niveau des îlots des diabétiques de type 2 placent à nouveau l'inflammation au cœur des processus pathogéniques.

L'exposition chronique des îlots pancréatiques à de forte quantité de nutriments (hyperglycémie et excès d'acides gras libres) induit des dysfonctions des cellules  $\beta$  et aboutit à leur mort cellulaire, définissant le concept de « glucolipotoxicité ». L'hyperglycémie entraîne une apoptose des cellules  $\beta$  par l'induction de l'expression du récepteur proapoptotique FAS à la surface de ces cellules et cette expression est ensuite positivement régulée par la production d'IL-1 par les cellules  $\beta$  sous l'influence du glucose. Les acides gras, surtout en présence de glucose, sont également responsables d'une augmentation de la production d'IL-1 $\alpha$ . L'induction initiale d'IL-1 peut ensuite être amplifiée par un cycle d'auto-inflammation, les cellules  $\beta$  exprimant fortement son récepteur l'IL-1R1 (IL-1 receptor

type 1) alors que son récepteur antagoniste IL-1RA est diminué dans les îlots des patients atteints de diabète de type 2. La voie du NF- $\kappa$ B est également activée dans les cellules  $\beta$  des îlots par l'intermédiaire de l'action du glucose et de l'IL-1 $\alpha$  et son inhibition semble protéger ces cellules des effets néfastes liés à la glucotoxicité [37].

L'hyperglycémie est responsable d'une plus forte sollicitation de la fonction sécrétrice des cellules  $\beta$ . La demande accrue d'insuline entraîne une surcharge de travail au niveau du réticulum endoplasmique (RE), conduisant à un stress du RE pouvant conduire à la mort des cellules par autophagie [38].

L'hyperglycémie entraîne également une augmentation de la production d'espèces oxygénées réactives, or les cellules  $\beta$  sont très pauvres en enzymes antioxydantes et donc très susceptibles au stress oxydatif entraînant à terme une mort cellulaire par apoptose [37].

Enfin l'hypersécrétion d'insuline est accompagnée par une libération accrue d'amyline susceptible de former des fibres amyloïdes qui s'accumulent à la surface des cellules  $\beta$ , aboutissant à leur dysfonction et leur apoptose. Elles induisent la sécrétion d'IL-1 $\alpha$  par les macrophages et peuvent ainsi contribuer elles aussi à l'inflammation des îlots et à la destruction progressive des cellules  $\beta$  du pancréas [37].

## II.6 Complications chroniques du diabète

Les complications à long terme du diabète sont classiquement divisées en deux catégories :

**-les complications microangiopathiques** : neuropathie, néphropathie et rétinopathie dont le facteur de risque majeur est l'hyperglycémie chronique.

**-les complications macroangiopathiques** : maladies cardiovasculaires dont les facteurs de risque sont l'hyperglycémie, l'insulinorésistance, des carences en insuline, une dyslipidémie, l'hypertension, l'hyperlipidémie et l'inflammation [41].

### II.6.1 Complications microangiopathiques

#### II.6.1.1 Rétinopathie

La rétinopathie est une complication fréquente qui touche plus de 50% des diabétiques après 15 ans d'évolution du diabète. Fortement liée à l'hyperglycémie et la durée du diabète, elle se traduit par diverses lésions observables lors d'un examen du fond d'œil :

## Revue de la littérature

---

Micro-anévrysmes rétiniens, hémorragies rétiniennes punctiformes, exsudats et œdèmes rétiniens, et œdème maculaire. Elle est responsable, à terme, de cécité [41].

### II.6.1.2 Néphropathie

La néphropathie touche préférentiellement les diabétiques de type 1 : 50% des malades en sont atteints. Ses principaux facteurs d'apparition et de progression sont le mauvais équilibre glycémique et l'hypertension. La néphropathie diabétique évolue en plusieurs étapes et débute par une protéinurie discrète, couramment appelée micro-albuminurie, qui traduit des défauts anatomiques et biochimiques au niveau des glomérules rénaux. Elle évolue associée à une hypertension en un syndrome œdémateux susceptible d'évoluer vers une insuffisance rénale. Le patient est alors macroalbuminurique et les glomérules rénaux diminuent en nombre et en capacité fonctionnelle. La néphropathie diabétique évolue à terme vers une insuffisance rénale chronique sévère [41].

### II.6.1.3 Neuropathie

La neuropathie est la complication la plus fréquente et la plus précoce du diabète sucré. Il s'agit d'une démyélinisation segmentaire des axones associée à des dépôts lipidiques sur les cellules de Schwann entourant les axones. Sa manifestation la plus commune est la polynévrite : atteinte bilatérale et symétrique au départ distale puis qui remonte progressivement au niveau proximal des membres, touchant quasi exclusivement les membres inférieurs. Elle débute par des paresthésies et des dysesthésies qui évoluent par une symptomatologie douloureuse notamment la nuit et qui cèdent en général au cours de l'exercice physique. On observe fréquemment une disparition des réflexes ostéo-tendineux, une altération des sensibilités profondes et superficielles, les troubles moteurs étant exceptionnels. La polynévrite diabétique peut être compliquée par des troubles trophiques, notamment le mal perforant plantaire. Il s'agit d'une ulcération cutanée au niveau des points de pression du pied, en général non douloureuse du fait de la neuropathie. La présence d'une infection à ce niveau est susceptible de la faire évoluer en lésions destructives articulaires et osseuses s'accompagnant d'une déformation du pied. La neuropathie peut également se manifester par des atteintes végétatives : vasomotrices, génito-urinaires et digestives. Sa prévention passe essentiellement par le maintien d'un bon équilibre glycémique [41].



### II.6.2 Complications macroangiopathiques

Elles touchent toutes les artères de l'organisme mais se manifestent principalement au niveau des artères coronaires et cérébrales, et des membres inférieurs. Les principaux facteurs de risque associés sont l'âge, le sexe, l'obésité, le tabagisme, l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie (augmentation des triglycérides, diminution du HDL cholestérol et présence de petits LDL denses très athérogènes) ou encore un syndrome inflammatoire sous-jacent.

Les lésions sont distales, souvent calcifiées et les dépôts lipidiques au niveau des artères sont accompagnés de dépôts glycoprotéiques. Elles peuvent conduire à une insuffisance coronaire susceptible d'entraîner un infarctus du myocarde, à une atteinte des troncs artériels supra-aortiques responsables d'accidents vasculaires cérébraux, et à une artériopathie pouvant conduire à des nécroses distales à l'origine d'amputations le plus souvent des membres inférieurs [41].

### II.6.3 Complications cardiovasculaires du diabète de type 2

La mortalité des diabétiques est principalement due aux complications vasculaires rencontrées dans le diabète de type 2 qui associent la microangiopathie diabétique (rétinopathie, néphropathie et pied diabétique) et la macroangiopathie diabétique (athérosclérose, syndromes coronariens, AVC,...).

En effet, le risque d'atteinte vasculaire est très fortement augmenté au cours du diabète. Et les complications cardiovasculaires associées (AVC, IM) sont responsables de 80% des décès des personnes diabétiques [27].

Les conséquences les plus importantes du diabète se situent au niveau macrovasculaire, et en particulier au niveau coronarien, dont l'atteinte conditionne le pronostic vital des patients. Chez les patients diabétiques la principale cause de mortalité est en effet cardiovasculaire (60% de décès) [28] [42]. En pratique, le diabète multiplie par trois à cinq le risque d'infarctus du myocarde. En 2006 en France, 12 639 personnes diabétiques ont été hospitalisées pour un infarctus du myocarde et 9 % en sont décédées [28].

Les atteintes macrovasculaires touchent les carotides, l'aorte, les artères des membres inférieurs, et surtout les coronaires.

### II.6.3.1 Cardiopathie ischémique

La cardiopathie ischémique est la première cause de mortalité au niveau mondial : sur 50 millions de décès, ceux par ischémie myocardique représentent 6,3 millions [43].

Dans l'étude ENTRED 2001, 17 % des patients diabétiques déclaraient avoir eu une complication ischémique cardiaque (angor, IDM, ou revascularisation coronaire), et 20% des médecins déclaraient une complication macrovasculaire chez leurs patients (angor, IM, revascularisation coronaire ou AVC) [44].

L'étude Framingham a montré que les hommes diabétiques ont 2 fois plus de pathologies cardiaques et les femmes diabétiques 3 à 5 fois plus que les non diabétiques [45]. Certaines études tendent également à montrer que le taux d'évènements cardiaques chez le diabétique est aussi élevé que chez le patient non diabétique en ayant déjà eu un évènement cardiovasculaire [46].

Plusieurs phénomènes peuvent expliquer l'augmentation du risque d'infarctus chez les sujets diabétiques et le fait que le pronostic soit plus péjoratif :

- l'état d'hypercoagulabilité associé au diabète,
- une athérosclérose souvent plus diffuse que chez un patient non diabétique,
- une altération de la structure des vaisseaux, ce qui rend la revascularisation plus difficile,
- un dysfonctionnement métabolique empêchant les mécanismes compensatoires d'être efficaces [47].

L'atteinte cardiaque chez le diabétique peut se manifester de différentes manières : ischémie myocardique silencieuse, angor ou infarctus. L'action préventive repose sur un traitement médicamenteux intensif, permettant une réduction du risque d'évènement :

- par un contrôle glycémique (par exemple l'étude UKPDS a montré que la diminution de 1% du taux d'hémoglobine glyquée s'accompagnait d'une baisse de 14% du risque d'IDM) [48],
- par un contrôle de l'hypertension artérielle (cette même étude UKPDS a démontré une baisse de 15% de la mortalité liée au diabète pour toute diminution de la pression artérielle systolique (PAS) de 10 mm Hg) [49].

## Revue de la littérature

---

-par une maîtrise des dyslipidémies (dans l'étude CARDS, les patients diabétiques sous 10 mg d'atorvastatine, hypolipémiant inhibiteur de l'HM G CoA-réductase, ont une diminution de 37% des évènements cardiovasculaires et de 27% de la mortalité) [50].

Par ailleurs, l'indication d'une revascularisation peut être retenue, soit par angioplastie avec éventuelle pose de stent, soit par pontage aorto-coronarien. La meilleure stratégie de revascularisation reste encore débattue et est discutée au cas par cas.

### II.6.3.2 Artérite des membres inférieurs

L'atteinte des artères périphériques des membres inférieurs (AOM I : artériopathie oblitérante des membres inférieurs) a une incidence de 0,12% dans la population générale et environ 3 fois plus élevée chez les diabétiques (soit 0,4%). C'est un facteur prédictif indépendant de mortalité et d'atteinte des artères cérébrales et coronariennes [51].

L'artérite se manifeste cliniquement par une claudication intermittente. Chez les patients asymptomatiques, elle se dépiste par la mesure de l'indice de pression systolique (IPS). L'IPS se mesure en faisant le rapport entre la pression artérielle de la cheville et du bras. En cas d'artériopathie, l'IPS est inférieur à 0,9. Une fois identifiée, la prise en charge des patients repose sur un traitement médicamenteux intensif avec une correction des facteurs de risque [52]:

-un arrêt définitif du tabagisme,

-une statine,

-un inhibiteur de l'enzyme de conversion,

-un traitement inhibiteur de l'agrégation plaquettaire (qui réduit le risque d'évènement cardiovasculaire sévère),

-un  $\beta$ -bloquant en cas de cardiopathie.

Un programme de réhabilitation à l'exercice est de plus fortement recommandé.

En cas de claudication interférant gravement sur le style de vie, ou d'ischémie mettant en jeu le pronostic du membre inférieur, une revascularisation par angioplastie et +/- stenting, ou pontage vasculaire est alors nécessaire, afin d'éviter le traitement radical qu'est l'amputation.

### II.6.3.3 Athérosclérose carotidienne

Sa principale complication est l'AVC. L'AVC est la deuxième cause de mortalité à travers le monde chez les personnes de plus de 60 ans (5,5 millions en 2002). En France, 150 000 personnes sont victimes d'AVC chaque année (dont 28 000 de moins de 60 ans), ce qui en fait la première cause de morbidité et la troisième cause de mortalité [53]. Il existe différents types d'AVC : l'accident ischémique transitoire, ischémique constitué, l'hémorragie intra parenchymateuse, l'hémorragie méningée. L'AVC ischémique est la conséquence de l'athérosclérose carotidienne. Celle-ci reste longtemps asymptomatique.

Le premier signe d'athérosclérose est une augmentation de l'épaisseur intima-média (IM T). Chez le diabétique, l'IM T est plus importante que chez le non diabétique, indépendamment de tous les autres facteurs de risque [54]. Elle est d'autant plus élevée que le diabète est mal contrôlé (HbA1c élevée) et dure depuis longtemps [55].

La résistance à l'insuline chez ces patients est un facteur de risque de développer une athérosclérose carotidienne [56]. Vient ensuite la formation de plaques artérioscléreuses, pouvant provoquer des sténoses et se compliquer en accident vasculaire.

Les lésions endothéliales des gros vaisseaux chez le diabétique sont la conséquence des atteintes dues aux autres facteurs de risque cardiovasculaire: hypertension artérielle, dyslipidémie, tabagisme, hypercoagulabilité, activation plaquettaire, à des phénomènes propres au diabète : désulfatation des glycosaminoglycanes de la matrice vasculaire, activation du système rénine -angiotensine -aldostérone, stress oxydatif, inflammation de l'endothélium, secondaire à la glycémie élevée, à l'insuline et ses précurseurs, ainsi qu'aux produits liés à la glycation et à leurs récepteurs [57].

### III L'insulinorésistance

#### III.1 La signalisation de l'insuline

La molécule d'insuline est produite par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas. Sécrétée sous forme d'une pro-insuline, constituée d'une seule chaîne peptidique, elle est clivée par une enzyme protéolytique spécifique au cours d'une maturation dans des vésicules intra cytoplasmique et sécrétée dans l'espace extracellulaire en réponse à une élévation du taux du glucose dans le sang. Dans les vésicules de sécrétions intra-cytoplasmiques, les monomères d'insuline s'assemblent en dimères, puis en hexamères. Les hexamères complexent chacun deux atomes de zinc et s'empilent pour former une structure quasi-cristalline. L'insuline a un rôle d'hormone hypoglycémisante, et elle possède une activité anabolique majeure dans la mise en réserve des substrats glucidiques et lipidiques. Elle exerce, en outre, des effets sur la croissance, la différenciation cellulaire et l'homéostasie du potassium.

Ces effets, lorsque l'insuline se lie à son récepteur membranaire spécifique, s'expriment en priorité sur ses trois tissus cibles, le foie, le muscle et le tissu adipeux.

Le récepteur de l'insuline est une glycoprotéine tétramérique, formée de deux sous-unités  $\alpha$  extracellulaires et de deux sous-unités  $\beta$  transmembranaires contenant un domaine tyrosine kinase. Les différentes sous-unités sont reliées entre elles par des ponts disulfures. Le récepteur de l'insuline fait donc partie de la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK), mais il présente la caractéristique d'être constitutivement dimérisé. La liaison à l'insuline est assurée par la sous-unité  $\alpha$  et par la partie extracellulaire des sous-unités  $\beta$ , qui contiennent des sites de liaison de haute et de basse affinité pour l'insuline. Les modèles actuels proposent la liaison d'une molécule d'insuline pour chacun des récepteurs [58]. Outre le domaine tyrosine kinase, la partie intracellulaire de la sous-unité  $\beta$  contient des résidus tyrosine. Ces résidus sont essentiels à l'activité biologique du récepteur.

La liaison de l'insuline à son récepteur induit des modifications conformationnelles des sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$ , qui permettent l'accès au site catalytique et la trans-phosphorylation des résidus

tyrosines des sous-unités  $\beta$  [59]. La phosphorylation de ces résidus est nécessaire à l'activation du récepteur.

Les effets optimaux de l'insuline sont observés alors qu'une faible proportion (environ 10 %) des récepteurs est liée à l'hormone, ce qui suggère qu'il existe un mécanisme d'amplification du signal par trans-phosphorylation des récepteurs libres par les récepteurs activés.

La stimulation par l'insuline induit la phosphorylation des tyrosines d'un certain nombre de protéines intracellulaires. La première protéine phosphorylée, en réponse à l'insuline, à être isolée a été appelée IRS-1 (insulin receptor substrate 1). Depuis, d'autres substrats ayant la même structure ont été identifiés, et l'ensemble forme la famille des IRS. Les deux principaux représentants, IRS1 et IRS2, jouent des rôles complémentaires dans la signalisation insulinique [60].

Le récepteur de l'insuline phosphoryle aussi d'autres protéines, les protéines de la famille Shc (Src homology 2/ $\alpha$  collagen-related), et quelques autres substrats dont la fonction n'a pas toujours été clairement établie, telles que les protéines Gab-1, Cbl, APS et DOKp62 [61].

### III.1.1 La famille des IRS

Les IRS ont une structure primaire commune, présentant dans leur partie N-terminale, un domaine PH (plextrin homology) et un domaine PTB (phosphotyrosine binding) qui sont responsables de l'interaction de la protéine avec le résidu phosphotyrosine présent dans la partie juxtamembranaire du récepteur (Figure 4). La partie C-terminale des IRS contient de nombreux résidus tyrosine, qui sont phosphorylés par le récepteur, et servent de site d'encrage pour les effecteurs de la signalisation. Ces protéines sont appelées des "Protéines Paltformes" [62].

### III.1.2 La famille des SHC

Les protéines Shc (Src homology 2/ $\alpha$  collagen-related) constituent la deuxième famille des substrats du récepteur de l'insuline. Shc est exprimée sous trois isoformes, Shc p46, p52 et p66. L'inactivation du gène Shc induit une létalité embryonnaire liée à des problèmes de développement du système cardiovasculaire, démontrant que la protéine Shc est une cible majeure des récepteurs des facteurs de croissance [62]. La phosphorylation de Shc par le récepteur permet le recrutement de l'adaptateur Grb2 et l'activation de la voie des MAP kinases, conduisant ainsi aux effets mitogéniques de l'insuline [63].

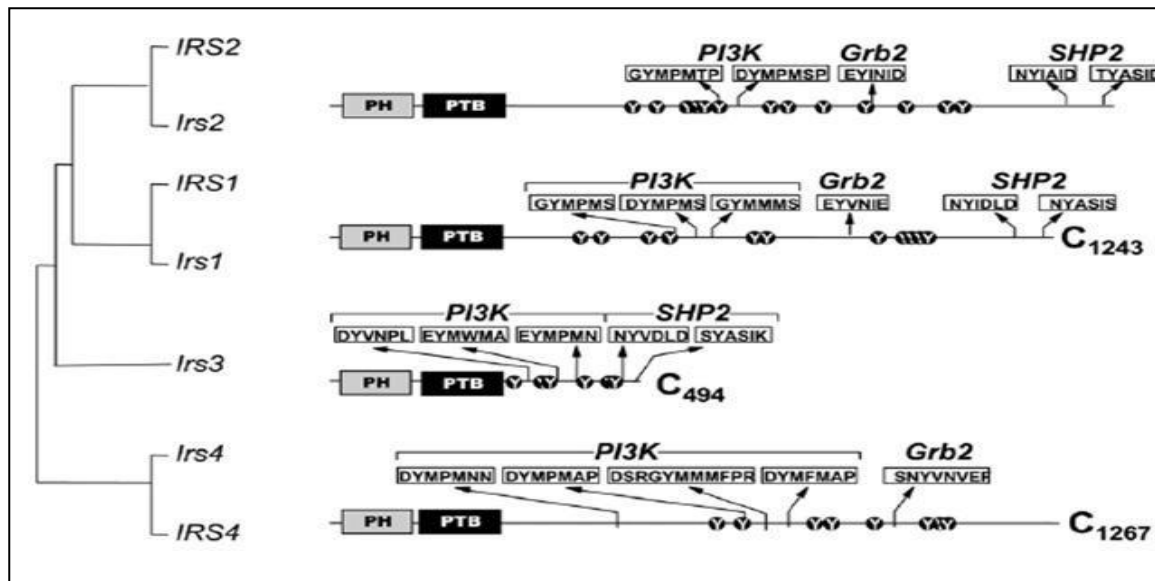


Figure 4 : La famille des IRS (insulin receptor substrate) [62].

## III.2 La cascade de l'insuline

### III.2.1 La transmission du signal insulinaire

La transmission du signal insulinaire dans la cellule met en jeu des modules protéiques de reconnaissance présents sur les protéines substrats et capables de les positionner à proximité du récepteur activé (RI). Au moins 9 substrats intracellulaires communs aux récepteurs de l'insuline et de l'IGF1 ont été identifiés. La stimulation du récepteur de l'insuline est à l'origine de l'activation de deux grandes voies de signalisation : la voie des MAP kinases et la voie de la PI-3 kinase, qui conduisent de manière respective schématiquement aux effets mitogéniques et métaboliques de l'hormone.

Les protéines IRS se placent au niveau cytosolique de la membrane plasmique. Elles positionnent ainsi leur domaine PTB, adjacent au domaine PH, en face de la tyrosine 960 du récepteur de l'insuline (RI) et se fixent au RI sur la tyrosine 960 phosphorylée par l'intermédiaire de leur domaine PTB.

IRS2 va en outre interagir avec le domaine tyrosine-kinase du RI. La moitié carboxy-terminale des protéines IRS se trouve, de ce fait, à proximité du domaine tyrosine kinase du récepteur, qui phosphoryle des résidus tyrosine spécifiques sur les IRS. Les protéines IRS, ainsi phosphorylées, sont à leur tour reconnues par les domaines SH2 (src homology 2) de protéines relais. Les principales sont la sous-unité régulatrice de la phosphatidyl-inositol 3

(PI3) kinase, les protéines adaptatrices Grb2 (growth factor receptor-bound protein 2) et Crk II, la tyrosine-kinase Fyn, et la phosphotyrosine phosphatase SHP2 (SH2 domain protein tyrosine phosphatase-2) [64].

### III.2.2 Voie de la PI3 kinase

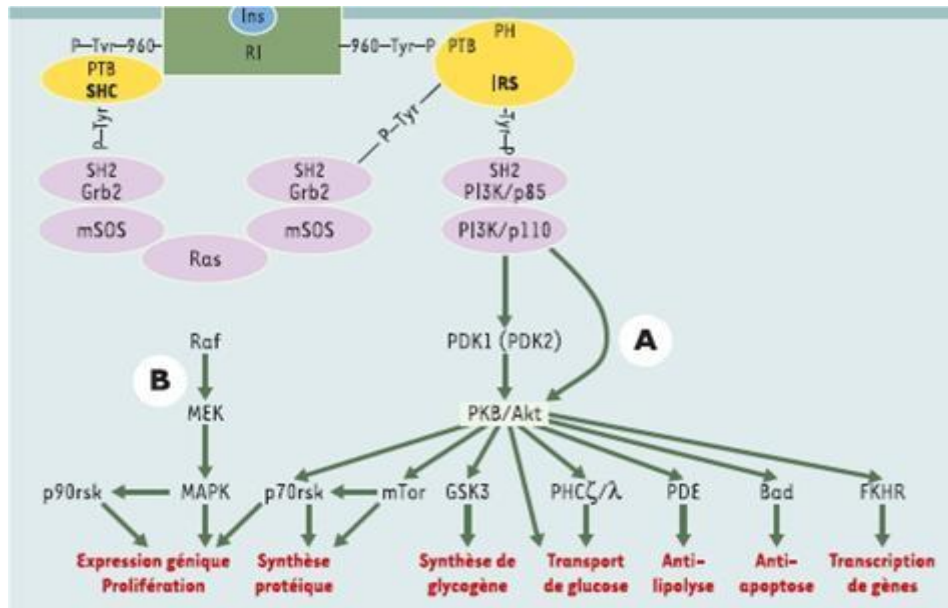
La PI3 kinase catalyse la phosphorylation de phospho-inositides membranaires, induisant une augmentation rapide de phosphatidyl inositol 3, 4, 5-triphosphate (PIP3). Un effecteur clé de la PI3 kinase est la protéine kinase B (PKB) (appelée aussi Akt). Elle est activée par phosphorylation par l'intermédiaire de la PDK1/2 (phosphatidylinositol-dependent kinase 1/2). PKB est à son tour phosphorylée et, sous cette forme, elle active d'autres relais intracellulaires impliqués en priorité dans les effets métaboliques de l'hormone. La phosphorylation du glycogène synthase 3 kinase (GSK3)- $\beta$  favorise la synthèse de glycogène. Celle de la kinase p70rsk et du facteur 4E-BP1 (4Ebinding protein 1), via la kinase mTOR (mammalian target of rapamycin), participe à l'action de l'insuline sur la synthèse protéique en augmentant le niveau général de la traduction.

Toujours par la voie PKB, l'insuline exerce un effet anti-apoptotique en phosphorylant et inhibant le facteur pro-apoptotique Bad [64].

### III.2.3 La voie des MAPK

Les MAP kinases sont des sérines thréonine kinases activées par une très grande variété de signaux extracellulaires. Deux voies aboutissent à l'activation de la voie MAP kinase : via les protéines IRS, la liaison de l'adaptateur Grb2 sur des phosphotyrosines spécifiques permet d'activer le facteur d'échange nucléotidique SOS (son of sevenless) qui active la petite protéine G Ras dans la membrane plasmique en stimulant l'échange GDP contre GTP. Ras active la kinase Raf, qui phosphoryle alors et active la MAP kinase kinase (MEK) responsable de l'activation par phosphorylation des deux MAP kinase ERK 1 et 2 (extracellular signal-regulated kinase). Celles-ci vont activer la kinase p90rsk impliquée dans la synthèse protéique, et vont entrer dans le noyau afin de phosphoryler et activer des facteurs de transcription tels que p62TCF impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaire. Une deuxième possibilité de mise en route de la voie MAP kinase part du récepteur de l'insuline qui recrute sur la tyrosine 960 les protéines adaptatrices de la famille SHC (src homologous and collagen protein), elles-mêmes reconnues par la protéine Grb2 activant la voie Ras [64].



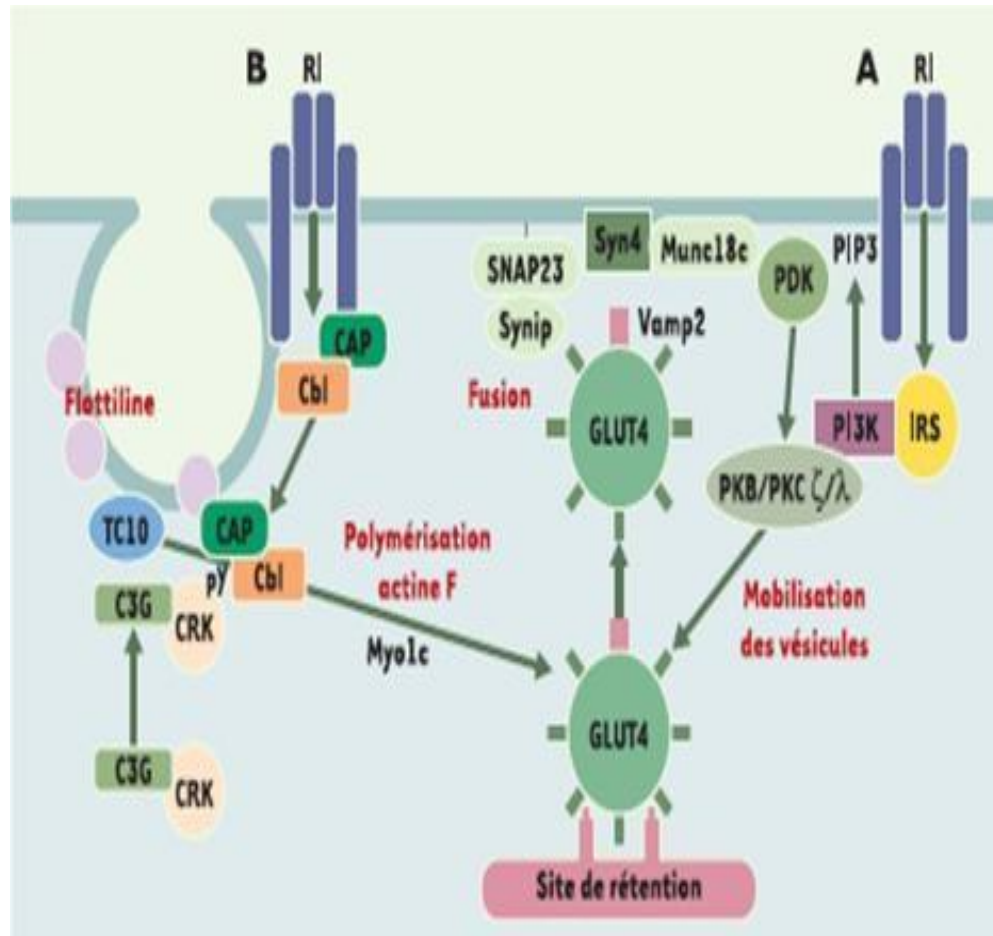


**Figure 5 :** Les voies de signalisation de l'insuline [64].

L'insuline induit la translocation, d'un compartiment intracellulaire vers la membrane plasmique, de vésicules contenant les transporteurs GLUT-4, présentes dans la cellule musculaire et les adipocytes [65]. La capacité plus ou moins grande de l'insuline à permettre l'utilisation du glucose par les tissus périphériques définit le degré de sensibilité à l'insuline d'un sujet. Chez les humains obèses et/ou diabétiques, cette action de l'insuline est sévèrement réduite par un défaut au niveau du transport du glucose [66] [67].

Deux voies de signalisation semblent importantes pour la translocation de GLUT4, dépendante ou non de l'activation de la PI-3 kinase [61].

La voie dépendante de la PI3 kinase, passe par l'activation de la protéine kinase B (PKB) ou Akt et de protéines kinase (PK) C atypiques, les PKC  $\xi/\lambda$  [61]. Il a été montré, dans des adipocytes de rat, qu'après stimulation par l'insuline, la protéine Akt2 activée est retrouvée associée aux vésicules contenant le GLUT-4.



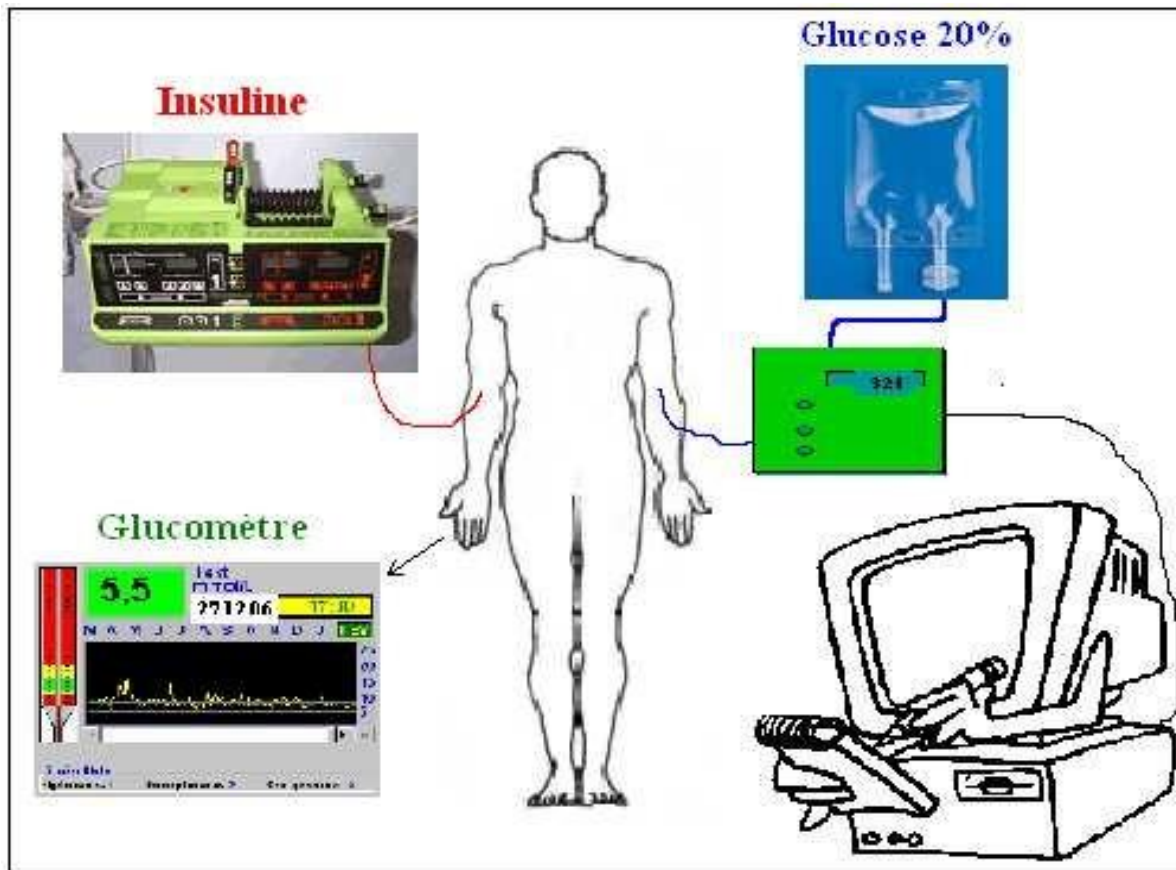
**Figure 6** : Activation par l'insuline de l'entrée du glucose dans les cellules musculaires et les adipocytes[61].

(A) : Une voie dépendante de la PI3 (Phosphatidyl-inositol3) kinase, passe par l'activation de la protéine Kinase B (PKB) et de protéines kinase (PK) C atypiques, les PKC $\xi/\lambda$ .

(B) : les protéines CAP (c-Cb1 associated protein), en se liant sur le récepteur de l'insuline activé recrute la protéine c-Cb1 phosphorylée sur un résidu tyrosine par le RI.

### III.3 Méthodes de l'évaluation de l'insulinorésistance

#### III.3.1 Le clamp hyperinsulinémique- euglycémique



**Figure 7 :** Principe du clamp hyperinsulinémique euglycémique.

Le clamp hyperinsulinémique euglycémique est la méthode de référence pour mesurer la résistance à l'insuline aussi bien chez l'homme que chez l'animal [68]. Cette méthode [69] dont les algorithmes ont été publiés [70], consiste à administrer de l'insuline en perfusion intra-veineuse continue et à maintenir la glycémie constante au cours de l'épreuve en perfusant du glucose. Le débit de glucose nécessaire pour maintenir la glycémie dans les concentrations mesurées avant le début de l'épreuve, ce que l'on appelle euglycémie, permet une estimation de l'utilisation du glucose par les tissus périphériques (essentiellement musculaires au cours de cette épreuve) pour chaque débit d'insuline perfusé. Ainsi, dans la mesure où la glycémie ne varie pas, le glucose qui entre dans le compartiment plasmatique est égal à celui qui en sort pour être utilisé, essentiellement au niveau musculaire. Cependant, cette estimation n'est possible que dans la mesure où la production hépatique du glucose est inhibée par le couple glucose – insuline. Ceci est en général le cas pour des débits d'insuline

de l'ordre de  $1\text{mUI/kg/min}$  ou  $40\text{ mUI/m}^2/\text{min}$  chez des sujets non diabétiques non obèses ayant un indice de masse corporelle (IMC)  $< 25\text{ kg/m}^2$ . Dans certaines circonstances (surpoids, obésité ou diabète de type 2), la production hépatique de glucose peut ne pas être totalement inhibée pour de tels débits d'insuline. Elle peut alors être mesurée en utilisant des perfusions de glucose marqué aux isotopes stables [71]. La dilution du glucose marqué dans le plasma permet de mesurer le flux de glucose qui entre dans le compartiment plasmatique, somme de la production hépatique et du glucose perfusé, et qui est égal à l'utilisation périphérique du glucose. On peut en déduire la production hépatique endogène résiduelle après soustraction du débit de glucose exogène perfusé.

L'utilisation du clamp pour mesurer la sensibilité à l'insuline permet l'utilisation de plusieurs débits d'insuline afin d'établir une courbe dose-réponse entre les concentrations croissantes d'insuline et l'augmentation des débits de glucose perfusé [72]. Cette méthode est plus précise pour l'évaluation de la résistance à l'insuline, puisqu'elle permet d'identifier les diminutions de sensibilité à l'insuline et les réductions de capacité maximale d'utilisation du glucose.

En pratique, après une dose de charge d'insuline, on perfuse celle-ci à débit constant, pour établir une hyperinsulinémie en état stationnaire. Pour s'opposer à la baisse de la glycémie, on perfuse du glucose à un débit variable que l'on va adapter toutes les 5 ou 10 minutes selon les équipes. Le débit de glucose nécessaire pour maintenir la glycémie constante à une valeur prédéterminée normale (normoglycémie) ou à la valeur initiale mesurée au début de l'épreuve (euglycémie) est calculé d'après les mesures glycémiques réalisées en général toutes les 5 ou 10 minutes et en suivant les algorithmes publiés en 1979 par De Fronzo et coll [69].

A la fin de l'épreuve, la perfusion intraveineuse de glucose est poursuivie pendant une heure ou plus, et la quantité de glucose perfusée progressivement diminuée en fonction des glycémies mesurées.

La quantité de glucose nécessaire pour maintenir l'objectif glycémique (M clamp) est le taux moyen de glucose à 20% perfusé lors des 30 dernières minutes de l'épreuve. Cette valeur est le plus souvent exprimée en milligrammes par kilogramme de masse corporelle par minute ( $\text{mg/kg/min}$ ).

Cependant, cette expression présente l'inconvénient, chez les sujets obèses, de surestimer l'insulinorésistance puisque le résultat du clamp est basé sur l'utilisation musculaire du glucose. Ainsi, il a été proposé de rapporter ce résultat à la masse maigre du sujet plutôt qu'à la masse totale. L'unité devient alors : ( $\text{mg/kg}$  de masse maigre (Fat Free Mass ou FFM/min))

ou bien ( $\text{mg}/\text{kg}_{\text{LBM}}/\text{min}$ ) avec LBM pour Lean Body Mass.

Une autre alternative est de rapporter le résultat à la surface corporelle : ( $\text{mg} / \text{m}^2 / \text{min}$ ).

Enfin, il a été observé que l'insulinémie, bien que le résultat d'une perfusion à un débit constant soit identique pour tous les sujets, était sujette à des variations non négligeables lors de l'état d'équilibre, faisant intervenir des mécanismes encore relativement mal connus et difficilement quantifiables en pratique (fixation tissulaire, clairance hépatique ...).

L'insulinémie à l'état d'équilibre peut donc être prise en compte selon deux expressions :

-le rapport M/I :  $M \text{ clamp } (\text{mg}/\text{m}^2/\text{min}) / \text{Insulinémie moyenne lors de l'état d'équilibre } (\mu\text{U}/\text{ml})$  [74].

-le SI clamp :  $M \text{ clamp } (\text{mg}/\text{kg} / \text{min}) / [\text{Glycémie à l'état d'équilibre } (\text{mg}/\text{dl}) * (\text{Insulinémie à l'état d'équilibre } (\mu\text{U}/\text{ml}) - \text{Insulinémie basale } (\mu\text{U}/\text{ml}))]$  [75].

La méthode du clamp hyperinsulinémique euglycémique est reconnue comme la méthode de référence pour mesurer la sensibilité à l'insuline. Cependant, on comprend aisément, que du fait de sa complexité de mise en œuvre et de son coût, elle ne soit réservée qu'à des études de faibles cohortes de sujets, qui sont le plus souvent des études d'intervention où la sensibilité à l'insuline est retenue comme critère principal de jugement. Cette méthode n'est donc pas applicable en pratique clinique de tous les jours et ne peut être utilisée que dans le cadre d'études de recherche clinique qui nécessitent une investigation sur de grands effectifs.

### III.3.2 Le modèle minimal

Cette méthode décrite par Bergman [76] est une alternative validée pour la mesure de l'insulinorésistance. Il s'agit d'une hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse associée à une modélisation mathématique de la courbe de disparition du glucose. Comme le clamp hyperglycémique, ce test permet de déterminer de façon concomitante l'insulinorésistance et l'insulinosécrétion. Cependant, cette méthode présente deux limites : d'une part, chez les sujets très insulinorésistants, il existe fréquemment des difficultés de calcul puisqu'il s'agit d'un paramètre dérivé et, d'autre part, elle n'est pas réalisable chez les sujets diabétiques de type 1 puisqu'elle suppose une insulinosécrétion résiduelle.

### III.3.3 Index basés sur des prélèvements réalisés à jeun

Pour pallier à la complexité des méthodes précédemment décrites dont l'indication se trouve restreinte aux études portant sur de faibles cohortes, des formules mathématiques dérivées des mesures de glycémie et d'insulinémie à jeun ont été proposées. Elles présentent l'avantage de

restreindre l'étude de la sensibilité à l'insuline à un seul prélèvement sanguin.

Plusieurs formules mathématiques ont été proposées, mais il a été démontré que les index écrits sous forme de sommes ou de produits des glycémies et insulinémies étaient plus pertinents que ceux présentés sous forme de rapports de ces deux composantes [77] [78]. En effet, l'estimation qu'ils fournissent est beaucoup plus précise, en particulier, lorsque la résistance à l'insuline est importante et que le patient présente une hyperglycémie.

Deux indices sont communément utilisés : le modèle HOMA (homeostasis model assessment [79]), et plus récemment le modèle QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index) [80], qui se révèle être l'inverse du logarithmique du HOMA [81].

Les index HOMA et QUICKI sont basés sur un modèle mathématique structurel fondé sur la connaissance des réponses quantitatives des principaux organes intervenant dans la régulation du métabolisme du glucose [79].

Ils présentent de nombreux avantages puisqu'ils sont faciles à réaliser et sont bien corrélés avec la sensibilité à l'insuline mesurée par le clamp hyperinsulinique euglycémique ou le « modèle minimal ».

On estime actuellement que 55 à 65% de la variabilité de la sensibilité à l'insuline déterminée par le clamp peut être déterminée par ces index [82] [83]. Leur coefficient de variation est actuellement inférieur à 10%, ce qui est acceptable pour ce type de mesure. Cette variabilité s'est améliorée avec le développement de dosages spécifiques de l'insuline et par la répétition des prélèvements. Lorsque l'on dispose d'un seul prélèvement, il est suggéré que l'index QUICKI est le plus reproductible [84], mais il faut reconnaître que le QUICKI n'est autre que l'inverse du Log (HOMA). Ils peuvent être utilisés même en cas de déficit insulino-sécrétoire, notamment dans le diabète de type 2 [84] et permettent de différencier la sensibilité à l'insuline de différents groupes. Les deux index pourraient aussi être intéressants comme indicateurs du risque de développer un diabète de type 2 [85] [86]. Par ailleurs, ces index pourraient être des indicateurs de complications. Ainsi, une diminution de la sensibilité à l'insuline estimée par le QUICKI est corrélée à une augmentation de l'épaisseur intima-média carotidienne [87].

Dans l'étude VA-HIT, le HOMA prédit mieux la survenue d'événements cardiovasculaires que le profil lipidique [88]. Pour améliorer l'index QUICKI, il a été proposé d'y inclure la valeur des acides gras non estérifiés à jeun [89], afin d'incorporer dans la formule un estimateur plus sensible que l'insuline et le glucose pour apprécier de faibles variations

d'insulino-sensibilité en particulier dans les populations strictement normoglycémiques, puisque l'effet anti-lipolytique de l'insuline s'observe pour des concentrations très faibles en insuline. De plus, du fait des relations complexes qui existent entre l'insulinorésistance et le métabolisme des lipides (l'insulinorésistance altère le contrôle de la lipolyse et une élévation des acides gras à jeun majore l'insulinorésistance), cette formule du QUICKI modifiée a été utilisée avec succès dans les situations d'insulinorésistance modérée où il a été montré que cette formule modifiée était mieux corrélée que le HOMA ou le QUICKI à la sensibilité à l'insuline évaluée par le clamp hyperinsulinémique euglycémique.

En résumé, ces 2 index ont pour avantage leur simplicité, ils sont suffisamment fiables pour distinguer différents sous-groupes de population et sont valides chez les enfants. De plus, leur valeur prédictive pour identifier le risque de survenue d'un diabète de type 2 ou de maladies cardiovasculaires est assez forte [90].

### **III.3.4 Index basés sur l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)**

L'hyperglycémie provoquée par voie orale est un test de charge en glucose (75g chez l'adulte et 1,75 g/Kg de poids chez l'enfant sans dépasser 75 g) par voie orale utilisée en clinique pour établir le niveau de tolérance au glucose en fonction des glycémies mesurées au début de l'épreuve et à la fin (120 minutes en général). De nombreux auteurs ont proposé des formules mathématiques reposant sur les valeurs de glycémies et d'insulinémies mesurées à certains temps, utilisées selon différentes manières plus ou moins complexes et faisant intervenir d'autres paramètres métaboliques cliniques le cas échéant. La majorité de ces index n'ont pas été validés sur de grandes cohortes avec une large gamme de sensibilité à l'insuline et de tolérance au glucose. De plus, les corrélations entre ces index et les éléments du syndrome métabolique ne sont pas souvent rapportées. L'index issu de l'HGPO, le plus utilisé actuellement, est celui publié par Matsuda et De Fronzo [74]. Compte tenu du nombre relativement faible d'études réalisées avec ces index dérivés des données de l'HGPO, ils n'ont pas fait jusqu'à présent la preuve formelle de leur supériorité sur les index obtenus à jeun. Néanmoins, des arguments solides sont en faveur de leur supériorité pour évaluer la sensibilité musculaire à l'insuline.

Nous avons, dans un premier temps, retenu les index dérivés de l'HGPO suivant ayant fait l'objet d'au moins deux publications :

- L'index de Belfiore [91] repose sur le calcul des aires sous la courbe des glycémies et des insulinémies au cours de l'HGPO
- L'index de Cederholm [92] fait intervenir les moyennes de glycémie et d'insulinémie lors de

l'HGPO ainsi que le poids des sujets

-L'index de Gutt [93] fait aussi intervenir le poids des sujets mais uniquement les valeurs de glycémie et d'insulinémie à T120.

-L'index de Matsuda [74] utilise les moyennes de l'ensemble des mesures de glycémie et d'insulinémie au cours de l'HGPO ainsi que la glycémie et l'insulinémie mesurées à jeun.

-L'index de Stumvoll [94] incorpore la glycémie à T90, l'insulinémie à T120 et l'indice de masse corporelle (IMC) défini par le poids (Kg) / taille (m)<sup>2</sup>

-L'index d'Avignon [95] utilise les glycémies et insulinémies à T0 et T120 ainsi qu'un volume estimé de distribution du glucose (VD) = 150ml\*poids (kg)

Enfin, l'index de Mari [96] qui se révèle particulièrement complexe puisqu'il nécessite le calcul de 2 formules intermédiaires devant s'intégrer dans une troisième et impose aussi l'intégration dans cette formule de 6 constantes fournies par l'auteur qui varient selon la durée de l'HGPO (2 ou 3 heures) et les unités choisies pour exprimer la glycémie (mg/dl ou mmol/l).

Ces formules obtenues au cours de l'HGPO ont l'avantage de reposer sur une épreuve dynamique, plus proche de la physiologie que le simple prélèvement à jeun.

De plus, l'HGPO permet d'apprécier la tolérance au glucose et l'insulinosécrétion. Par contre, il est difficile de faire un choix parmi ces différentes formules dans la mesure où elles ont été très peu ou partiellement comparées jusqu'à présent.

Enfin, leur reproductibilité et leur validité dans différents groupes de patients, apparentés aux diabétiques de type 2, obèses, intolérants au glucose etc... restent à démontrer.

Néanmoins, quelques études comparatives de ces différents index ont été publiées.

Ainsi, Kanauchi et coll. [97] [98] ont publié deux études sur des groupes de 306 sujets japonais non-diabétiques et non-obèses. Selon leurs résultats, le meilleur index est celui de Stumvoll quand ils le comparent à l'utilisation du glucose au cours d'un clamp hyperinsulinémique euglycémique exprimée en mg/m<sup>2</sup>/min.

Soonthornpun et coll. [99] ont mené une étude dans une population mixte de 33 sujets volontaires non-diabétiques. Dans cette étude, outre l'index qu'ils développent et qui tient compte de la glycosurie au cours de l'épreuve, le meilleur index est celui de Matsuda et De Fronzo [31]

Ciampelli et coll. [100] ont mené une étude chez 100 femmes italiennes atteintes d'un syndrome des ovaires polykystiques et ménopausées. Pour ces auteurs, c'est l'index d'Avignon [30] qui offre le meilleur coefficient de corrélation avec l'utilisation du glucose au



cours du clamp exprimée en mg/kg/min.

Enfin, Leonetti et coll. [101] qui ont étudié une population de 65 femmes obèses et ménopausées retrouvent une meilleure sensibilité de l'index de Matsuda et De Fronzo [74], mais cette fois en le comparant à l'utilisation du glucose au cours du clamp rapportée à la masse maigre (mg/kg FFM/min).

Ainsi, il est très difficile d'établir clairement quelle est la formule la plus fiable pour évaluer l'insulinorésistance chez l'homme, d'autant que la valeur du coefficient de corrélation entre un index donné et la méthode de référence peut varier en fonction de l'unité choisie pour exprimer cette dernière. Ceci explique peut-être la relative sous-utilisation de ces formules. De plus, il faut aussi ajouter le degré de complexité de certaines formules qui n'engage pas à les utiliser surtout qu'elles n'ont pas réellement fait la preuve de leur supériorité quant à l'évaluation de l'insulino- sensibilité.

### IV Les objectifs

#### IV.1 Objectifs principaux

- La détermination de l'insulinorésistance chez les diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués.
- La détermination de la fonction des cellules bêta chez les diabétiques de type 2 à l'aide du modèle homéostatique.

#### IV.2 Objectifs secondaires

- Savoir si l'insulinosensibilité ou le dysfonctionnement beta cellulaire prédominaient chez les patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués
- Etudier la fiabilité des ratios TC / HDL-C et TG / HDL-C ratios en tant que marqueur de substitution pour la recherche de la résistance à l'insuline.
- Établir une corrélation entre la résistance à l'insuline, l'IMC et le rapport taille/hanche (WHR).
- Corréler la résistance à l'insuline et la fonction des cellules bêta avec d'autres facteurs de risque cardiovasculaires tels que l'hypertension, les antécédents familiaux de diabète, les habitudes alimentaires, le stress, l'exercice, la consommation d'alcool, le tabac et le profil lipidique.

*Matériel*  
*et*  
*Méthodes*

### V Matériels et méthodes

#### V.1 Type de l'étude

Etude analytique transversale de type cas- témoins.

#### V.2 Cadre et période de l'étude

Notre étude a été effectuée au niveau du service de Biochimie en collaboration avec le service de médecine interne du centre hospitalo-universitaire Dr Tidjani Damardji Tlemcen, sur une période de 7 mois allant de novembre 2018 jusqu'au début mai 2019.

#### V.3 Population de l'étude

##### V.3.1 Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans notre étude :

- 80 patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués (au maximum 1 an) après avoir présenté l'intérêt de cette étude pour le développement de leur diabète et eu leur consentement verbal ;
- 30 témoins qui sont des personnes apparemment saines.

##### V.3.2 Les critères de non inclusion :

Les patients ayant :

- Un diabète de type 1.
- Des complications majeures du diabète (néphropathies, pathologies cardiaques...).
- Des maladies chroniques.
- Une insuffisance hépatique.
- Une insuffisance rénale.
- Un traitement hypolipémiants / hypoglycémiants.
- Les femmes enceintes.

#### V.4 Recueil des données

Les patients diabétiques ont été convoqués selon un calendrier précis : chaque lundi et mercredi de la semaine, au service de médecine interne, ils sont informés par leur médecin traitant au moins deux jours avant en leur demandant de respecter les conditions de jeûne

## Matériels et Méthode

---

obligatoires (12 heures au minimum). Le jour du rendez-vous, un certain nombre de questions est posé aux patients selon un questionnaire (formulaire semi-structuré auto conçu).

Pour chaque patient, nous avons relevé des données d'ordre :

➤ **Sociodémographiques :**

- Age
- Sexe ;
- Origine ;
- Adresse ;
- Numéro de téléphone ;
- Situation professionnelle.

➤ **Cliniques :**

- Les antécédents médicaux de patient ;
- Les antécédents chirurgicaux ;
- Les antécédents familiaux de diabète ;
- La date, l'âge du patient à la découverte de diabète ;
- Les circonstances de découverte de diabète.

➤ **Les mesures hygiéno-diététiques (MHD) et l'activité physiques :**

Prise des légumes, glucides, fruits, sel, fritures, mode de vie (stressée ou pas), tabagisme, l'alcoolisme et l'exercice physique.

➤ **Mesures anthropométriques :**

Les instruments de mesure utilisés font partie du service de médecine interne.

- **Le poids :** Le poids a été pris à l'aide d'une balance à plate-forme.
- **La Taille :** mesurée chez un sujet déchaussé, pieds joints, la tête droite face à l'examineur et la colonne vertébrale plaquée le long de la toise.
- **Le tour de taille :** a été mesuré à mi-chemin entre la côte la plus basse et la crête iliaque et à la fin de l'expiration.
- **Le tour de Hanche :** était prise au niveau de la partie la plus large des hanches au niveau de la protubérance la plus large des fesses.
- **L'IMC :** est défini par le rapport entre le poids en kilogramme et la taille en mètre carré et est calculé par la formule suivante :  $IMC = [Poids (kg) / Taille (m^2)]$ .
- **la pression artérielle (PA) :** a été réalisée à l'aide d'un tensiomètre anéroïde avec une taille de brassard adéquate après un repos d'au moins 5 minutes.
- **WHR (Waist-hip ratio) :** c'est le rapport tour de taille/tour de hanche.

Les patients ont bénéficié d'un bilan biologique réalisé au niveau du service de Biochimie.



**Figure 8 :** Les instruments de mesure.

### V.5 Collecte et traitement de l'échantillon

#### V.5.1 Les conditions du prélèvement

Les conditions de prélèvement sont les mêmes pour les patients et les témoins.

- Les échantillons de sang ont été prélevés après un jeûne nocturne (8 à 12 heures) par la méthode de ponction veineuse (figure9).
- Les prélèvements sanguins ont été réalisés au niveau du service de médecine interne du CHU-Tlemcen, transportés rapidement au service de biochimie.
- Pour chaque personne nous prélevons deux tubes héparinés : un pour le dosage de la glycémie, l'urée, la créatinine, le cholestérol total, les triglycérides, le HDL- cholestérol et le LDL-cholestérol ; et l'autre pour le dosage de l'insuline et du peptide C.



**Figure 9** : Prélèvement par ponction veineuse.

### V.5.2 Phase pré analytique

Les prélèvements ont été traités dans une centrifugeuse de type Human HuMax 14K<sup>®</sup> (fig10) à 1500 - 3000 tr / min pendant 5 min.



**Figure 10** : Une centrifugeuse Human HuMax 14K<sup>®</sup>.

Pour assurer la traçabilité de nos résultats, les tubes ont été identifiés par le nom, le prénom du patient et un numéro d'enregistrement.

### V.5.3 Phase analytique

Avant de traiter les différents échantillons, les automates doivent être étalonnés en utilisant les différents calibrateurs spécifiques pour chaque paramètre biochimique fournis dans les kits de tests.

L'ensemble des paramètres a bénéficié d'un contrôle de qualité rigoureux et ceci conformément au guide de bonne exécution d'analyses.

#### V.5.3.1 Les paramètres étudiés

Les paramètres biochimiques dosés pour chaque patient sont regroupés dans le tableau ci-dessous (tableau 2) :

**Tableau 2** : Les paramètres biochimiques dosés pour chaque patient.

		Paramètres biochimiques						
Automate	ADVIA® 1800 chemistry systems	Glycémie	Urée	Créatinine	Cholestérol Total	LDL Cholestérol	HDL Cholestérol	Tri- glycérides
	IMMULI TE 2000 XPI	Insuline	Peptide c					

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



**Figure 11** : L'automate ADVIA® 1800 chemistry systems.



## Matériels et Méthode

Le dosage quantitatif de l'insuline et peptide C ont été réalisés directement depuis le plasma sur un automate IMMULITE 2000 XPI.



**Figure 12 :** Automate IMMULITE 2000 XPI.

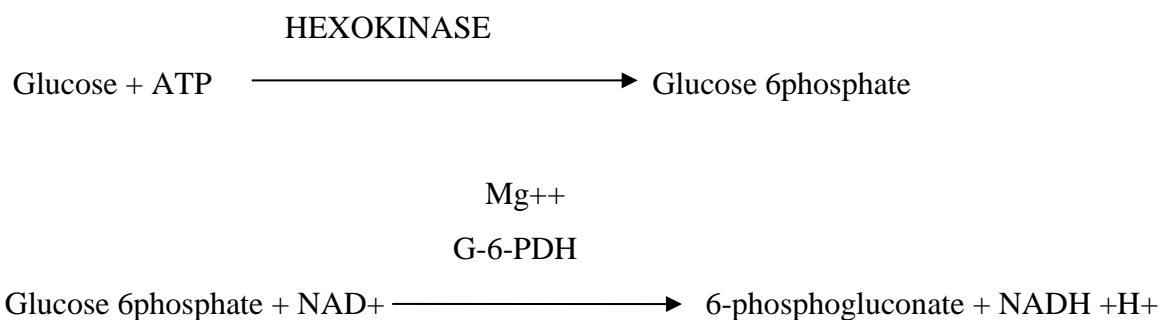
### V.5.3.2 Méthodes des dosages

Nous avons dosé les paramètres suivants :

- **La glycémie :**

Dosée par la méthode de Glucose hexokinase II (GLUH) ADVIA chemistry systèmes (figure11).

- **Equation de la réaction**



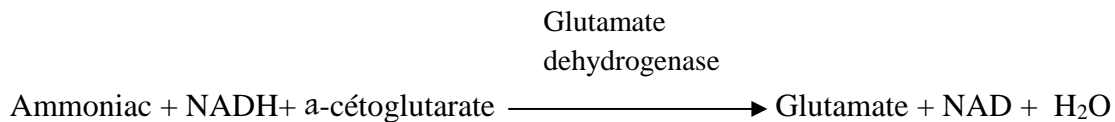
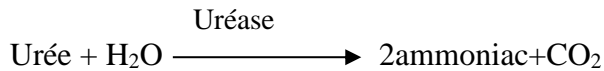
La formation de NADH, H<sup>+</sup> est proportionnelle à la quantité de glucose présent dans l'échantillon ; la lecture se fait à 340 nm.

## Matériels et Méthode

---

### - L'urée :

La méthode ADVIA azote uréique (UN) est basée sur la réaction enzymatique de Roch – ramel, qui fait intervenir l'uréase et le glutamate déshydrogénase selon l'équation suivante :

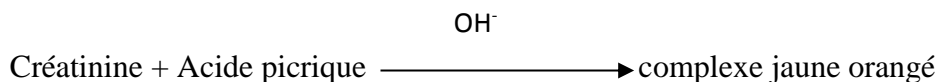


L'oxydation du NADH en NAD est mesurée en cinétique inverse à 340/410nm.

### - La créatinine :

Dosé par la méthode CREA-2 qui a été adaptée à partir de la méthode de Jaffé avec compensation et correction du point d'interception. La compensation permet de minimiser l'interférence de la bilirubine. Il est par ailleurs apparu que des interactions non spécifiques avec les protéines sériques et plasmatiques produisent un biais positif d'environ 0.3mg/dl (26.5µmol/l). Les mesures sériques et plasmatiques sont automatiquement corrigées par une déduction de 0.3mg/dl (26.5 µmol/l) de chaque résultat.

### - Equation de la réaction

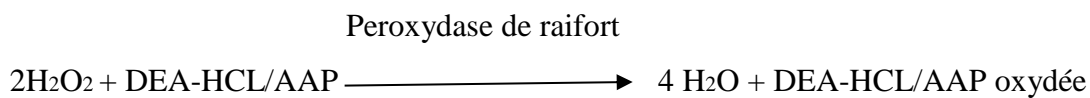
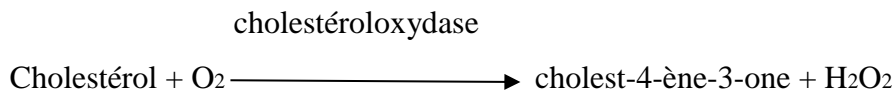
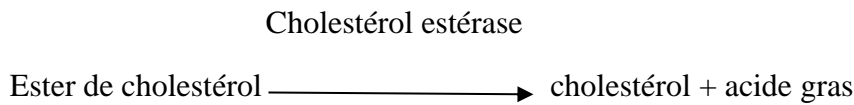


La vitesse de formation du complexe est mesurée à 505/571 nm. Elle est proportionnelle à la concentration de la créatinine.

### - Le cholestérol total :

La méthode **CHOL** utilisée sur le système de chimie clinique Dimension® est un test de diagnostic *in vitro* conçu pour la détermination quantitative du cholestérol total dans le sérum et le plasma humains.

### -Equation de la reaction :



L'absorbance causée par la DEA-HCL/AAP oxydée est directement proportionnelle à la concentration du cholestérol total et se mesure grâce à une technique polychromatique (452, 540, 700 nm) en point final.

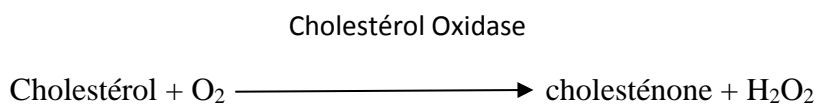
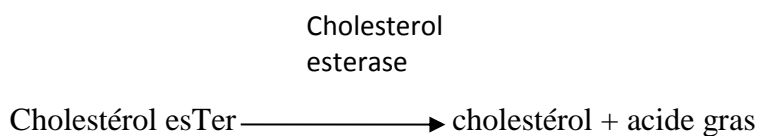
### - Cholestérol HDL :

Dosé par la réaction de Trinder, la méthode est constituée de deux étapes distinctes :

1- Elimination des chylomicrons, du cholestérol VLDL et du cholestérol LDL par cholestérol-estérase et la cholestérol-oxydase.

Le peroxyde produit par l'oxydase est éliminé par la catalase

### - Equation de la reaction :



### -Le cholestérol LDL :

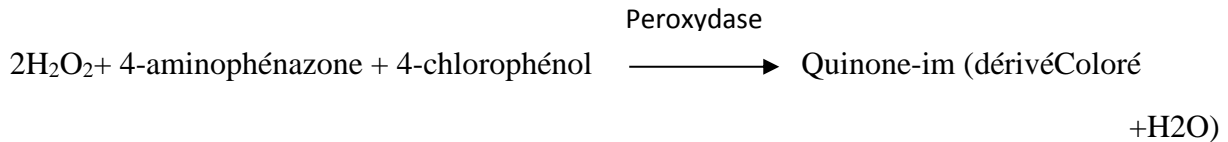
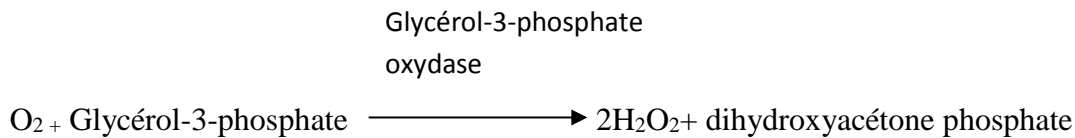
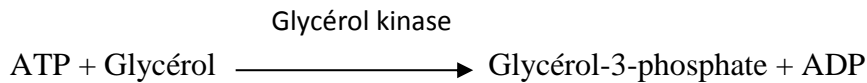
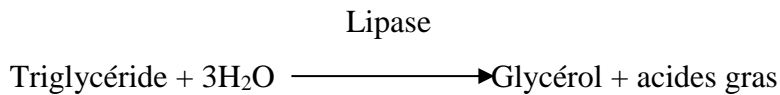
Le LDL cholestérol été calculé par la formule de **Fried wald** :

$$\text{LDL-C (g/L)} = \text{TC (g/L)} - \text{HDL-C (g/L)} - \text{TG (g/L)}/5$$

### -Les triglycérides :

La méthode de triglycéride (TRIG) est basée sur la réaction enzymatique en trois étapes de Fossati avec une réaction de Trinder en point terminal. La procédure qui utilise un réactif unique quantifie les triglycérides totaux y compris les mono et les diglycérides, ainsi que les fractions libres du glycérol.

#### - Equation de la réaction :



### -L'insuline :

L'insuline est dosée par le test IMMULITE 2000 Insuline qui est un dosage chimiluminescent immunométrique, enzymatique, en phase solide.

### -Peptide c :

Le peptide c est dosé par le test IMMULITE 2000 C-Peptide qui est un immunodosage par compétition, chimiluminescent, en phase solide.

### V.6 Les normes des paramètres

Paramètres	les normes
Glycémie	0,7-1,1 g/l
Urée	0.15-0.50 g/l
Créatinine	0.5-1.3mg/dl
Cholestérol total	1,3-2 g/l
HDL cholestérol	0,4-0,6 g/l
LDL cholestérol	0,5-1,5 g /l
TG	0.4-1.5g/l
Insuline	0-30 ulU/ml
Peptide c	1,1 – 5,0 ng/ml

### V.7 Le modèle homéostasique de l'insulinorésistance(HOMA)

Le modèle HOMA a été utilisé pour calculer la résistance, la sensibilité à l'insuline et la fonction des cellules bêta à l'aide des formules modifiées par le peptide C données par Li et al [102].

Les formules HOMA modifiées étaient les suivantes :

$$\text{- HOMA1-IR} = 1,5 + \text{FPG} \times \text{FCP} / 2800$$

$$\text{- HOMA1\% B (normal)} = 0,27 \times \text{FCP} / (\text{FPG}-3.5) + 50$$

$$\text{-HOMA1\% B (diabétique)} = 0,27 \times \text{FCP} / (\text{FPG} - 3,5)$$

Où,

FPG = glucose plasmatique à jeun (mmol / L)

FCP = C-peptide à jeun (pmol / L)

Le HOMA 1%S a été calculé par l'inverse du HOMA1-IR multiplié par 100%. Les patients avec un HOMA1-IR > 2,5 ont été définis comme étant insulino-résistant alors que ceux avec un HOMA1-IR ≤ 2,5 ont été définis comme étant insulino-sensibles [103] [104].

Le HOMA 2 a été calculé par La calculatrice HOMA2 qui a été téléchargée à partir du site de l'université d'Oxford. <http://www.dtu.ox.ac.uk/>.

Les patients avec un HOMA2-IR > 1,8 ont été définis comme étant insulino-résistant alors que ceux avec un HOMA2-IR ≤ 1,8 ont été définis comme étant insulino-sensibles.

### **V.8 Traitement et analyse de données**

Les données biologiques ont été saisies sur le logiciel Excel 2007. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de logiciel IBM SPSS statistics 23.

La comparaison des moyennes a été effectuée par le test T de Student. Le test de Pearson a été utilisé pour évaluer la corrélation entre les facteurs de risque cardiovasculaires et la résistance à l'insuline. La valeur de  $p \leq 0,05$  a été considérée comme statistiquement significative.

L'évaluation des ratios de lipoprotéines sériques a été réalisée en construisant la courbe (ROC) pour examiner la valeur prédictive des ratios TC / HDL-C et TG / HDL-C pour la résistance à l'insuline (HOMA2-IR > 1,8). Les valeurs pour l'aire sous la courbe ROC de 0,5, ≥ 0,7 mais < 0,8, ≥ 0,8 mais < 0,9 et ≥ 0,9 ont été pris comme suggérant les niveaux de discrimination suivants : aucune, acceptable, excellent et remarquable.

# *Résultats*

## VI Répartition de la population selon les caractéristiques Sociodémographiques

### VI.1 Répartition de la population par tranches d'âge

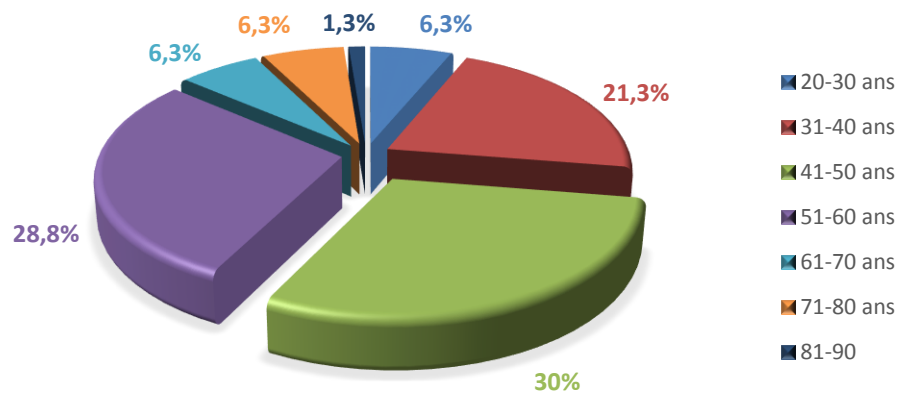


Figure 13 : Répartition de la population par tranches d'âge.

L'âge moyen de notre population était de  $48,6 \pm 12,78$  ans ( $n = 80$ ). L'âge variait de 23 à 81 ans. La tranche d'âge la plus touchée était celle entre 40 et 50ans avec un pourcentage de 30%.

### VI.2 Répartition de la population selon le sexe

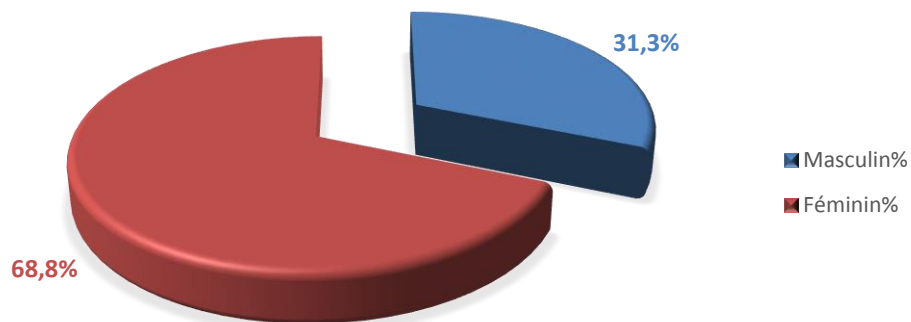
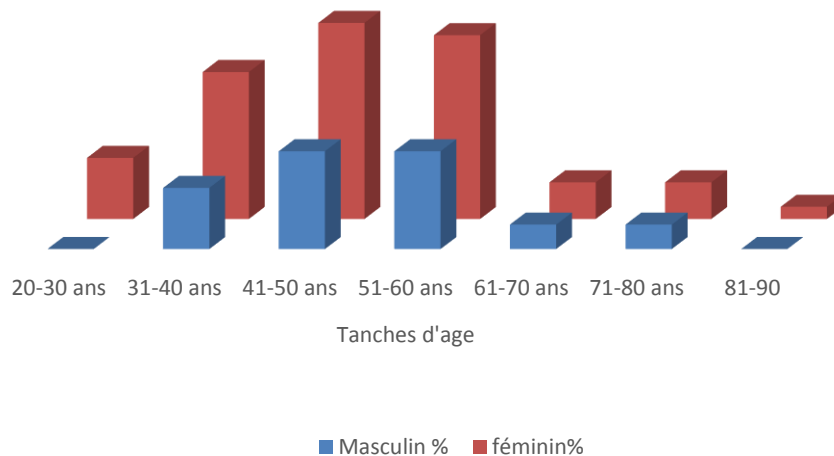


Figure 14 : Répartition de la population selon le sexe.



Dans notre étude la prédominance était féminine (68,8% des femmes contre 31,3 % des hommes) avec un sexe ratio H/F de 0,45.

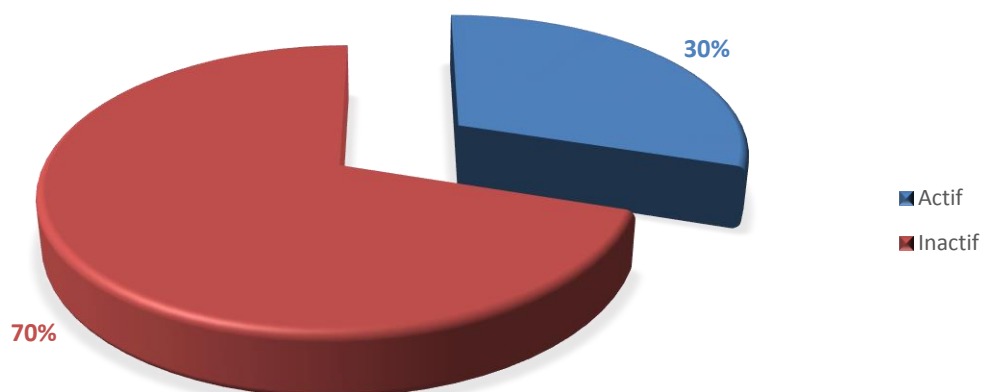
### VI.3 Répartition de la population par tranche d'âge selon le sexe



**Figure 15 :** Répartition de la population par tranche d'âge selon le sexe.

Les tranches d'âge les plus touchées sont respectivement ; entre 41 et 50 ; 51 et 60 ans chez les hommes et entre 41 à 50 ans chez les femmes.

### VI.4 Répartition de la population selon la profession

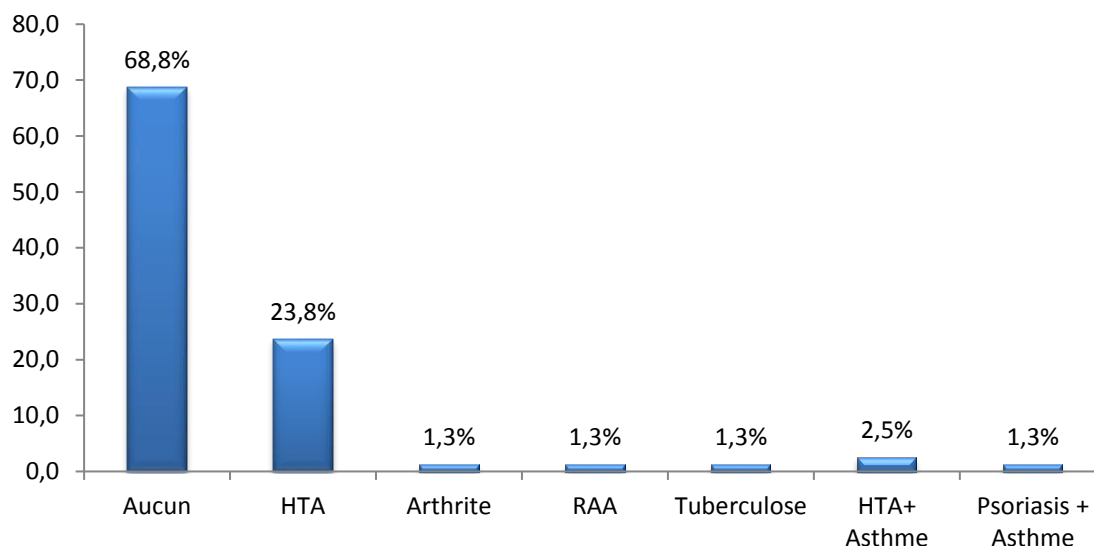


**Figure 16 :** Répartition de la population selon la profession.

La majorité des patients sont inactifs avec un pourcentage de 70% contre 30% qui sont actifs.

### VI.5 Répartition de la population selon les caractéristiques cliniques

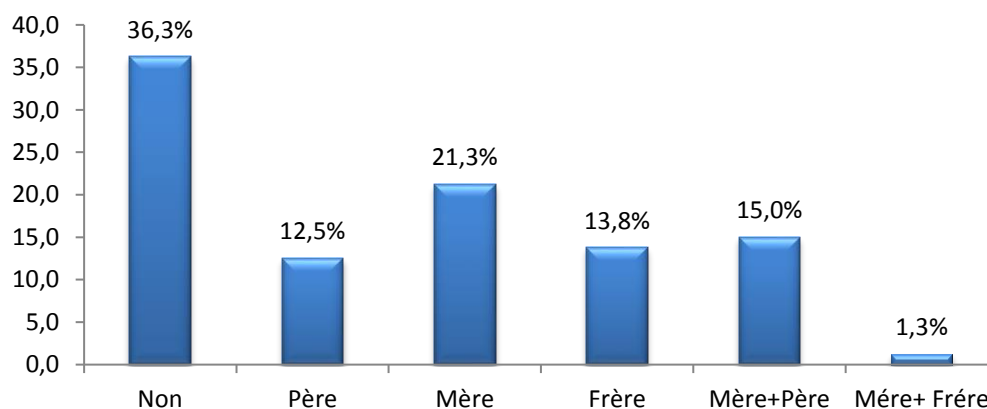
#### VI.5.1 Répartition de la population selon les antécédents médicaux des patients



**Figure 17 :** Répartition de la population selon les antécédents médicaux des patients.

La majorité des patients n'a pas d'antécédents autres que le diabète (68,8%), L'HTA est l'antécédent le plus fréquent chez les patients avec un pourcentage de 23%; suivi par une association d'asthme et HTA 2,5%, arthrite, RAA, tuberculose, asthme et psoriasis.

#### VI.5.2 Répartition de la population selon les antécédents familiaux du diabète

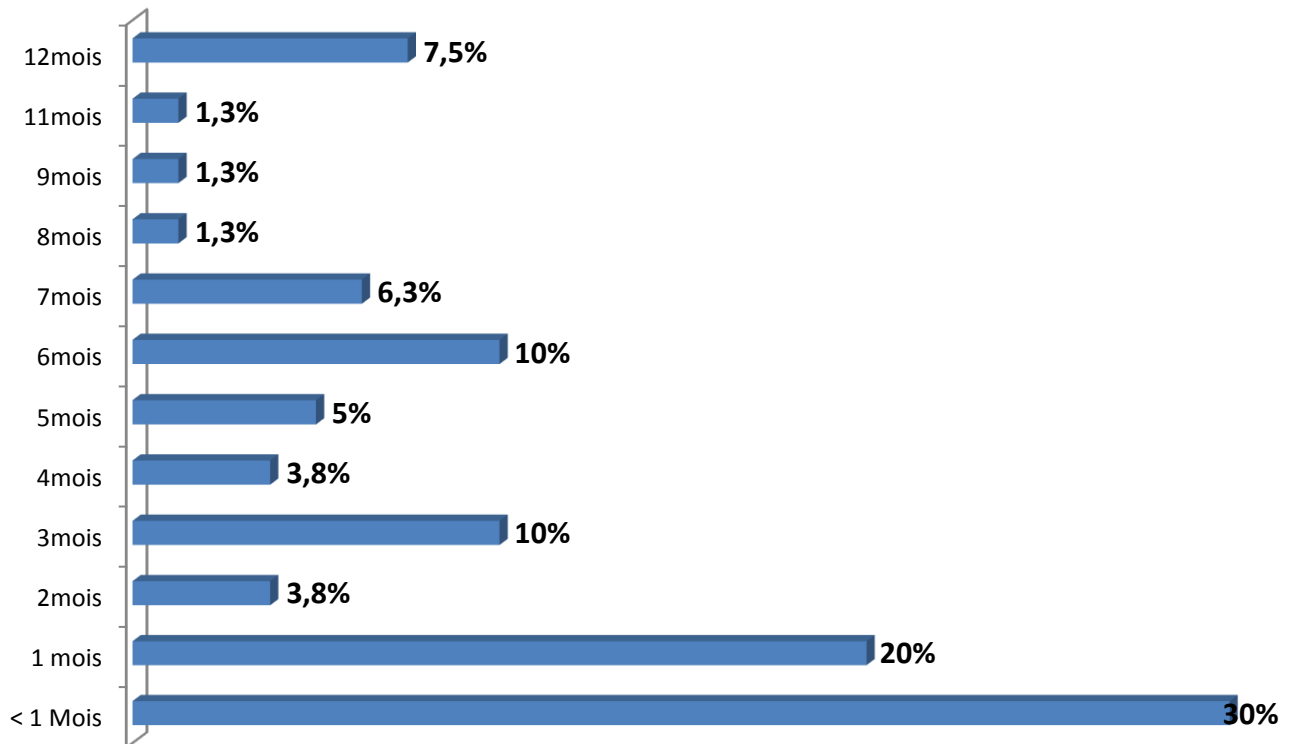


**Figure 18 :** Répartition de la population selon les antécédents familiaux du diabète.

## Résultats

Les antécédents familiaux de diabète sont fréquents dans notre population d'étude avec un pourcentage de 63,7 % contre 36,3% qui sont sans antécédents familiaux de diabète.

### VI.6 Répartition de la population selon la date de découverte du diabète



**Figure 19** : Répartition de la population selon la date de découverte du diabète.

L'âge moyen du diabète était de 3 mois et 26 jours. Une grande partie des patients à découvert son diabète quelques jours avant d'être recrutés dans notre étude (30%) ; la date de découverte la plus éloignée était de 12 mois avec un pourcentage de 7,5%.

## VI.7 Répartition de la population selon les classes des IMC

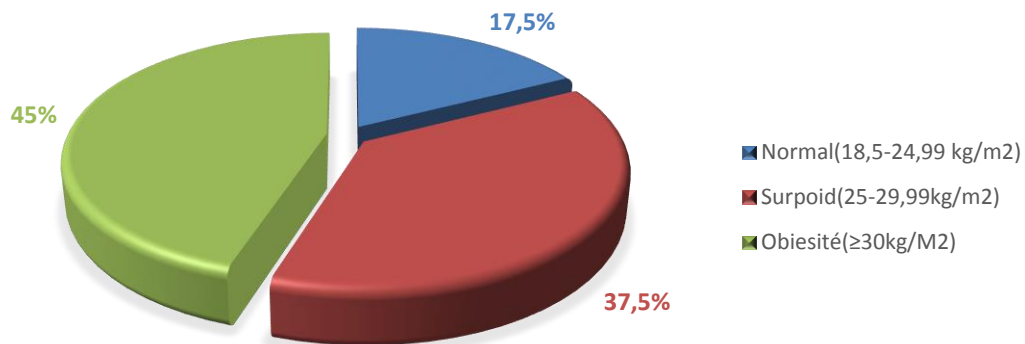


Figure 20 : Répartition de la population selon les classes des IMC.

45% de notre population était obèse, tandis que 37,5% des patients sont en surpoids et une petite proportion d'entre eux est en poids normal (17,5%).

## VI.8 Répartition de la population selon les caractéristiques hygiéno-diététiques (MHD) et l'activité physique

### VI.8.1 Répartition de la population selon la prise des légumes

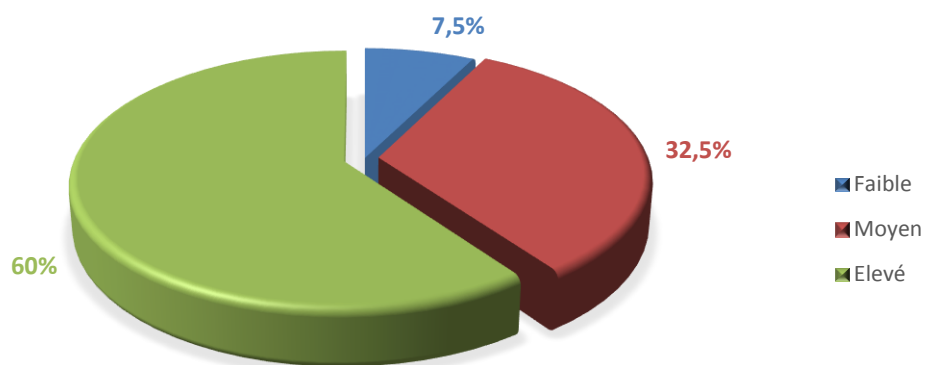
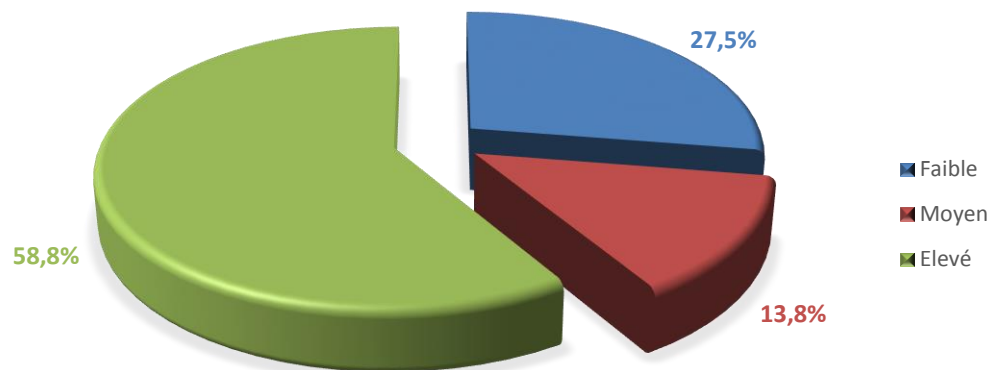


Figure 21 : Répartition de la population selon la prise de légumes.

60% des patients consommaient quotidiennement les légumes.

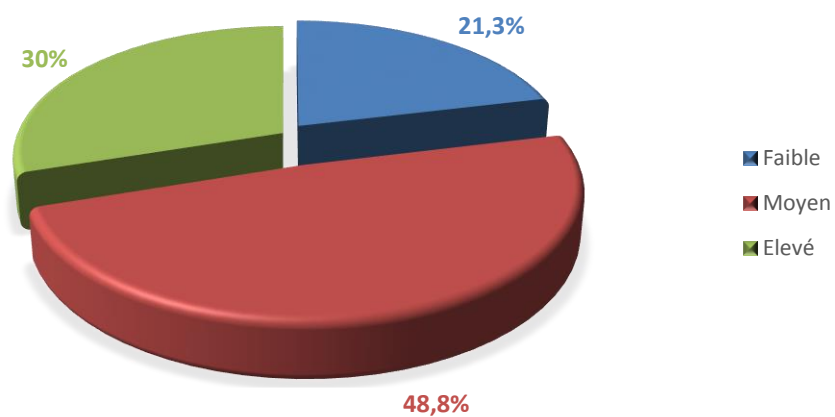
### VI.8.2 Répartition de la population selon la prise des glucides



**Figure 22 :** Répartition de la population selon la prise des glucides.

58% des patients avaient une consommation élevée des glucides.

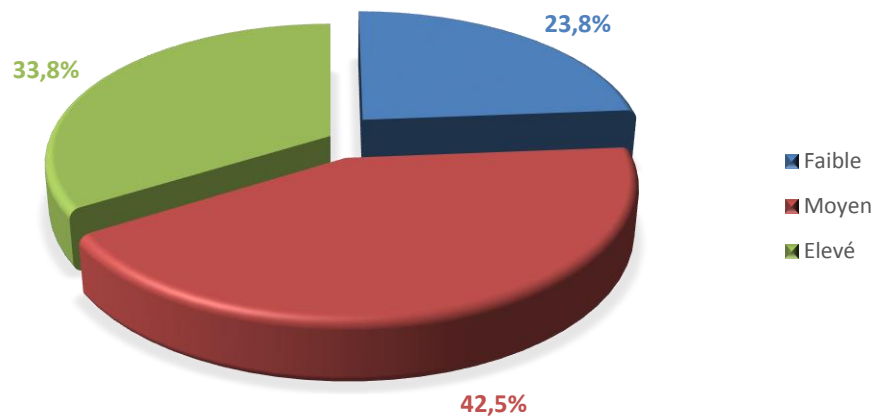
### VI.8.3 Répartition de la population selon la prise des fruits



**Figure 23 :** Répartition de la population selon la prise des fruits.

48,8% des patients consommaient moyennement les fruits.

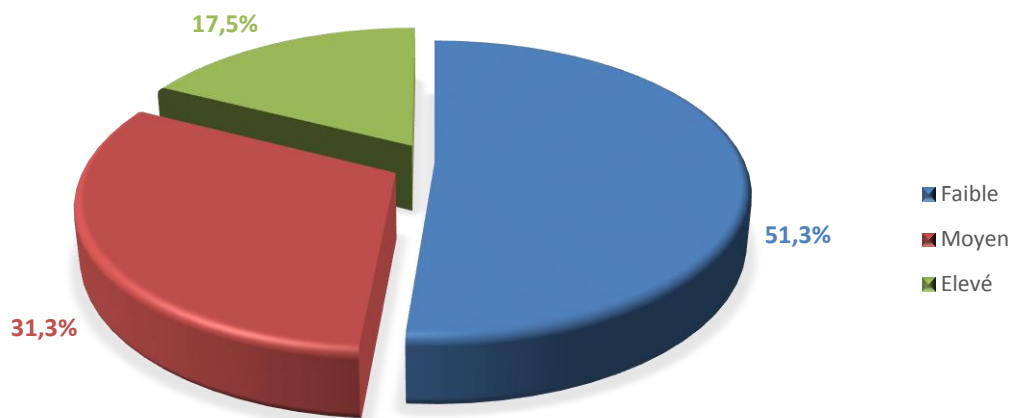
#### VI.8.4 Répartition de la population selon la prise du sel



**Figure 24 :** Répartition de la population selon la prise du sel.

42,5% des patients avaient un régime salé.

#### VI.8.5 Répartition de la population selon la prise des fritures

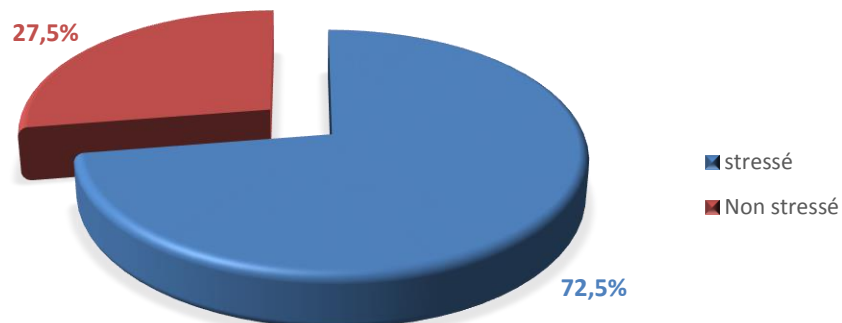


**Figure 25 :** Répartition de la population selon la prise des fritures.

La moitié des patients (51,3%) n'incluaient pas de fritures dans leur régime alimentaire.

## VI.8.6 Répartition de la population selon le mode de vie

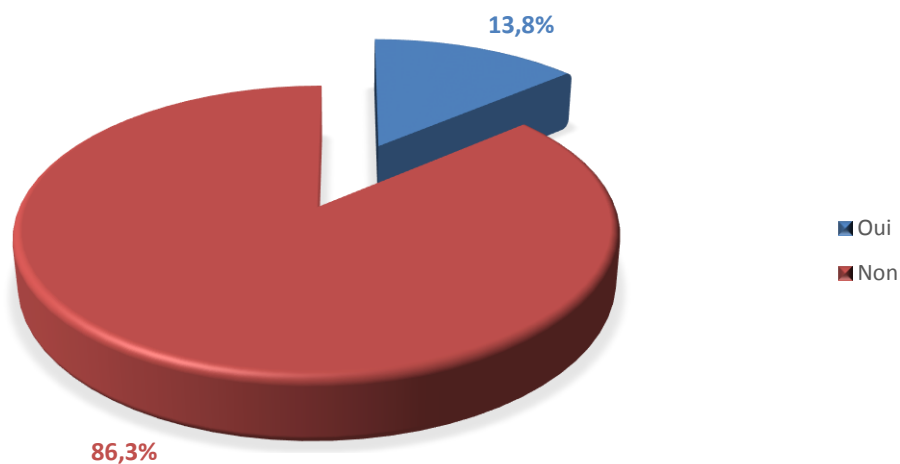
### VI.8.6.1 Stress



**Figure 26** : Répartition de la population selon le mode de vie (stress).

La majorité des patients (72,5%) avait un mode de vie stressé.

### VI.8.6.2 Tabac



**Figure 27** : Répartition de la population selon le mode de vie (tabagisme).

Le pourcentage des fumeurs dans notre population d'étude étaient faible (13,8%).

VI.8.6.3 Alcool

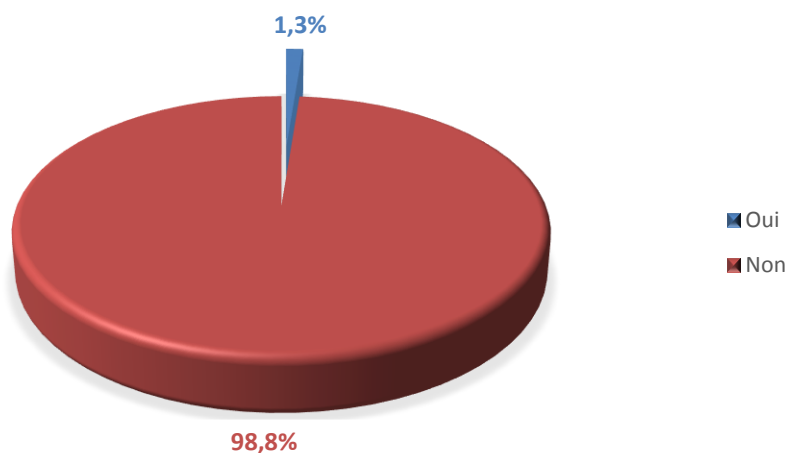


Figure 28 : Répartition la population selon le mode de vie (l'alcoolisme).

Il n'existait qu'un seul cas d'alcoolisme dans la population de notre étude.

VI.8.6.4 Exercice physique

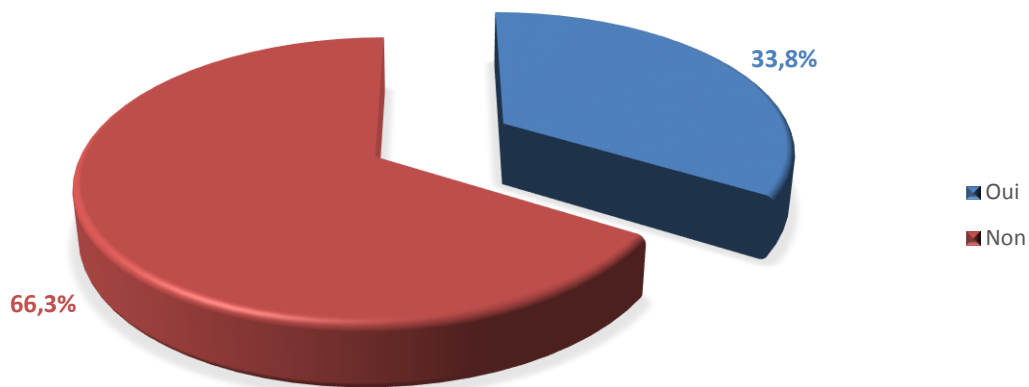


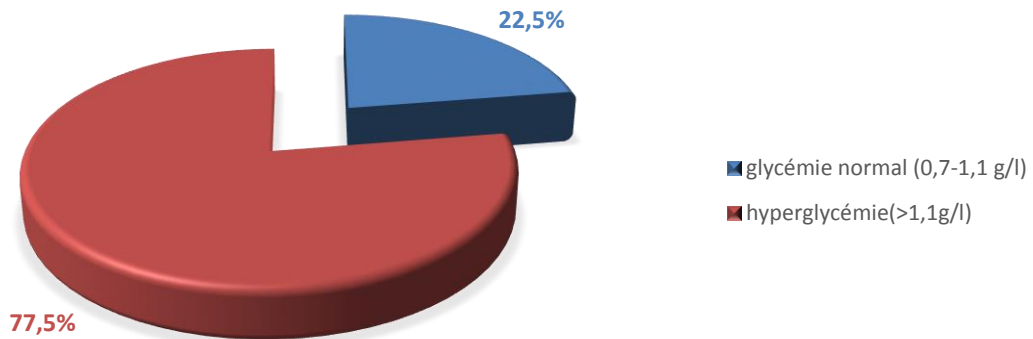
Figure 29 : Répartition de la population selon le mode de vie (exercice physique).

Le pourcentage des patients qui exerçaient le sport (la marche) était de 66,3%.



## VI.9 Répartition de la population selon les caractéristiques biologiques

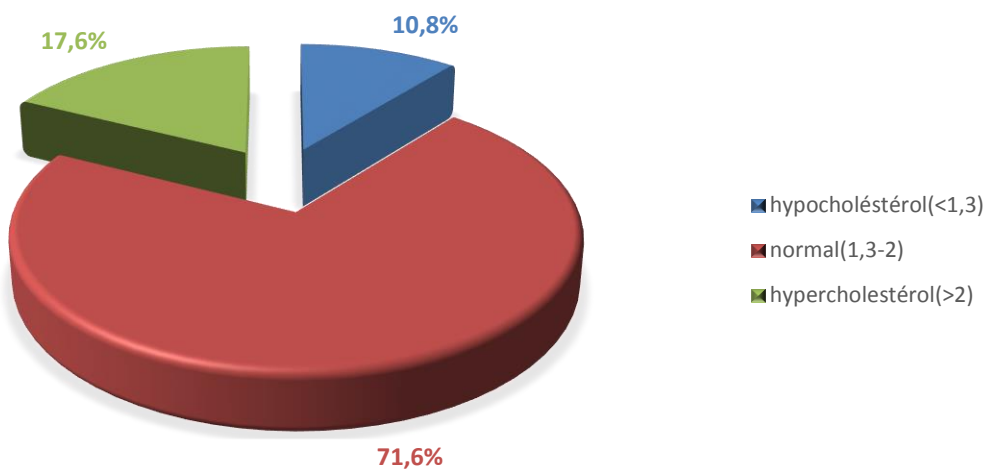
### VI.9.1 Glycémie



**Figure 30 :** Répartition de la population selon la glycémie à jeun.

77,5% des patients avaient une hyperglycémie tandis que 22,5% avaient une glycémie normale.

### VI.9.2 Cholestérol Total :

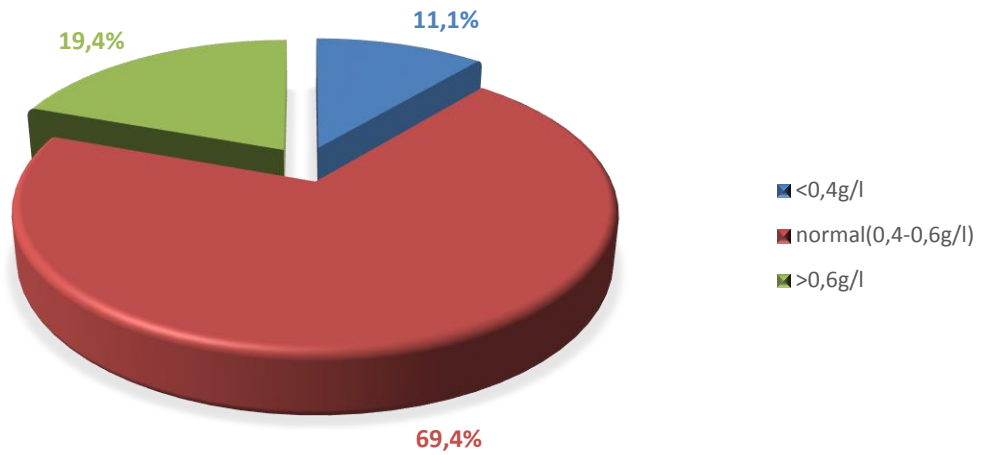


**Figure 31 :** Répartition de la population selon le taux plasmatique du cholestérol total.

## Résultats

Le taux du cholestérol total était normal chez 71,6% des patients, bas chez 10,8% et le reste des sujets avaient une cholestérolémie élevée.

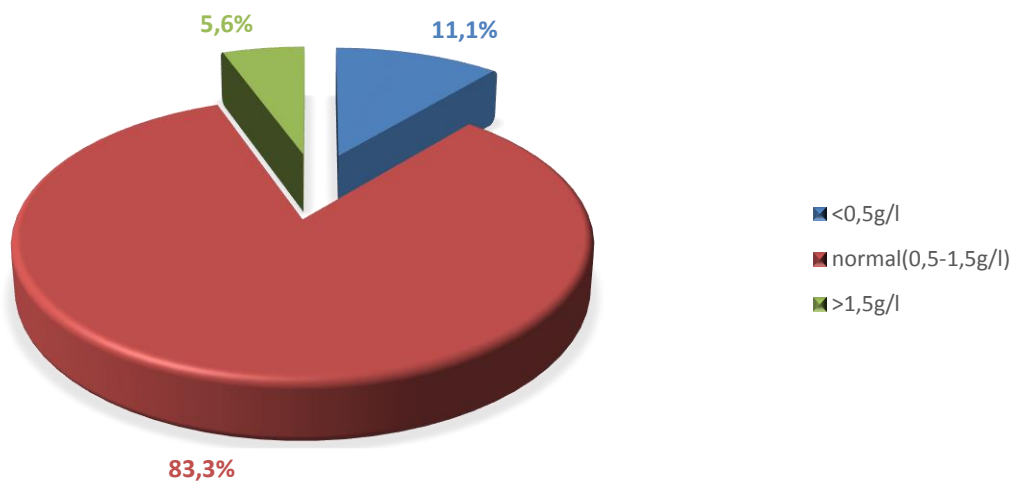
### VI.9.3 HDL Cholestérol



**Figure 32 :** Répartition de la population selon le taux plasmatique des HDL cholestérol.

Le taux du HDL cholestérol était normal chez 69,4% des patients, bas chez 11,1% et élevé chez 19,4%.

### VI.9.4 LDL Cholestérol

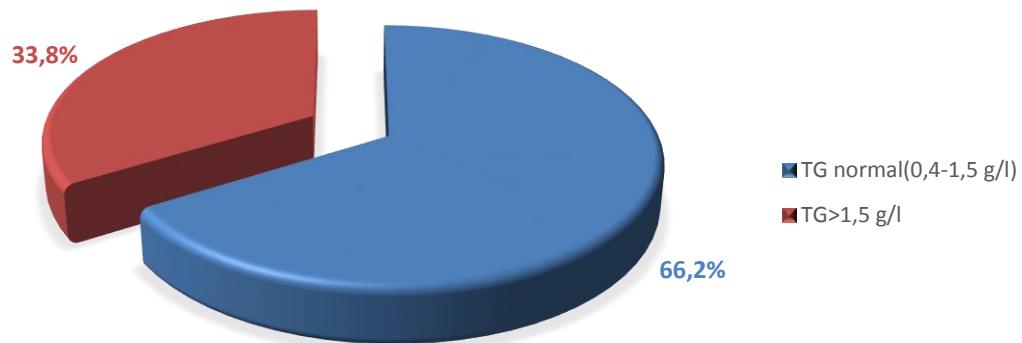


**Figure 33 :** Répartition de la population selon le taux plasmatique des LDL cholestérol.

## Résultats

Dans notre population 83,3% des patients avaient un taux normal de LDL cholestérol, 11,1% avaient un LDL cholestérol bas et 5,6% avaient un LDL cholestérol élevé.

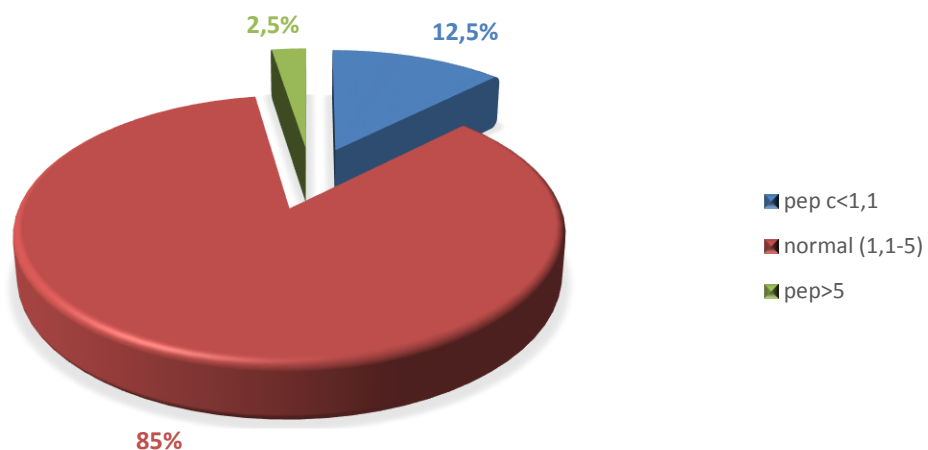
### VI.9.5 TG



**Figure 34** : Répartition de la population selon le taux plasmatique des TG.

Dans notre population d'étude, 66,2% possédaient un taux de triglycéride normal, contre 33,8% des taux de TG élevé.

### VI.9.6 Peptide C



**Figure 35** : Répartition de la population selon le taux plasmatique du peptide C.

La plupart des patients (85%) avaient des taux de peptide c normale.

### VI.10 Comparaison des différents paramètres entre les patients et les témoins.

L'âge moyen des patients diabétiques de type 2 au diagnostic était de  $48,6 \pm 12,78$  (n=80). Cette population d'étude comprenait 25 hommes et 55 femmes. L'âge moyen des patients de sexe masculin était de  $49,88 \pm 11,37$  ans et celui des femmes de  $48,02 \pm 13,43$  ans.

L'âge moyen des témoins était de  $23,14 \pm 1,25$  (n=30).

La glycémie à jeun, le peptide-c à jeun, la résistance l'insuline évaluée par HOMA1-IR et HOMA2-IR, les taux sériques de TG, de TC/HDL-C et TG/HDL-C étaient plus élevés que chez les témoins ; tandis que la sensibilité à l'insuline et la fonction des cellules bêta évaluée par HOMA1-IR et HOMA2-IR étaient inférieure à ceux des témoins.

**Tableau 3 :** Comparaison des différents paramètres entre les patients et les témoins.

	Patients diabétiques (n=80)		Sujets apparemment sains (n=30)		P-value
	Moyenne	Ecart- type	Moyenne	Ecart-type	
Age(Ans)	48,6	12,78	23,14	1,12	<0,001
Glycémie (g/l)	1,54	0,58	0,91	0,07	<0,001
HOMA1-IR	3,62	1,27	2,4	0,2	<0,001
HOMA2-IR	1,88	1,00	1,12	0,26	0,001
HOMA1 %B	54,45	38,47	152,34	51,68	<0,001
HOMA2 %B	63,5	37,33	105,54	30,39	<0,001
HOMA1 %S	30,16	8,09	41,88	3,43	<0,001
HOMA2 %S	65,73	31,67	93,69	21,76	<0,001
Cholestérol total (g/l)	1,71	0,31	1,34	0,3	<0,001
TG (g/dl)	1,39	0,57	0,68	0,29	<0,001
HDL cholestérol (g/l)	0,51	0,1	0,48	0,09	0,445
LDL cholestérol (g/l)	0,92	0,33	1,11	0,07	0,219
TC/HDL-C ratio	3,29	0,71	2,18	0,14	0,002
TG/HDL-C ratio	2,77	1,13	2,29	0,62	0,353
Urée (g/l)	0,24	0,08	0,24	0,05	0,820
Créatinine (mg/dl)	0,8	0,21	0,73	0,2	0,205
Insulinémie (uIU/ml)	9,07	5,39	2,89	0,48	<0,001
Peptide-c (pmol/l)	717,93	351,93	509,28	124,84	0,008

-Test T de student pour échantillons indépendants ; statistiquement significatif à  $p < 0,05$ .

### VI.11 HOMA

L' HOMA est utilisé pour évaluer l'insulinosensibilité et l'insulinorésistance chez les patients et contribuer à évaluer le risque de survenue d'un diabète de type 2.

VI.11.1 HOMA1-IR

VI.11.1.1 Répartition de la population selon HOMA1

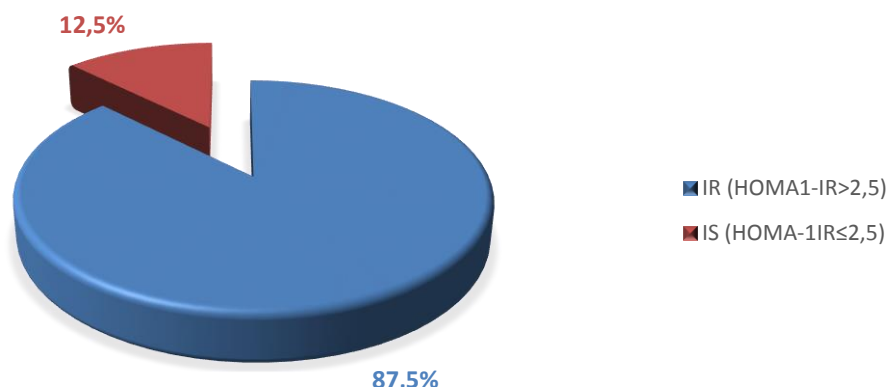


Figure 36 : Répartition de la population selon HOMA-1.

Selon HOMA-1, 87,5% des patients étaient insulinorésistants contre 12,5% qui sont insulinosensibles.

VI.11.1.2 Comparaison des différents paramètres entre les patient insulinorésistants et insulinosensibles selon l' HOMA1-IR

Tableau 4 : Comparaison des différents paramètres entre les patients insulinosensibles et insulinorésistants selon L HOMA1-IR.

	HOMA1-IR<2,5 (n=10)		HOMA1-IR>2,5 (n=70)		P-value
	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type	
âge (ans)	42,9	8,53	49,41	13,12	0,123
glycémie (g/l)	1,21	0,27	1,59	0,59	0,054
Peptide-c (pmol/l)	368,07	110,24	767,92	346,33	0,01
HOMA-IR	2,33	0,16	3,8	1,26	<0,001
HOMA2-IR	0,87	0,21	2,02	0,99	0,01
Cholestérol total (g/l)	1,7	0,31	1,71	0,31	0,982
TG (g/l)	1,08	0,26	1,44	0,59	0,067
HDL Cholestérol (g/l)	0,58	0,15	0,51	0,093	0,163
LDL Cholesterol (g/l)	0,67	0,24	0,95	0,33	0,081
TC/HDL-C ratio	2,68	0,7	3,39	0,67	0,037
TG/HDL-C ratio	2,06	0,48	2,89	1,16	0,129
WHR	0,95	0,373	0,95	0,065	0,038
IMC (kg/Cm <sup>2</sup> )	30,21	4,15	29,6	5,15	0,721
Tour de taille (cm)	102,8	7,36	99,2	11,65	0,346
Insulinémie (uIU/ml)	7,79	5,57	9,26	5,38	0,426
Tour de hanche (cm)	108,4	8,04	104,84	12,59	0,389
Urée (g/l)	0,24	0,05	0,23	0,08	0,819
Créatinine (mg/dl)	0,67	0,1	0,81	0,22	0,051

## Résultats

-Test T de student pour échantillons indépendants ; statistiquement significatif a  $p < 0.05$ .

### VI.11.1.3 La relation entre l HOMA1-IR et les caractéristiques sociodémographiques et cliniques

**Tableau 5** : La relation entre l'insulinorésistance (HOMA-1IR) et les caractéristiques sociodémographiques et cliniques.

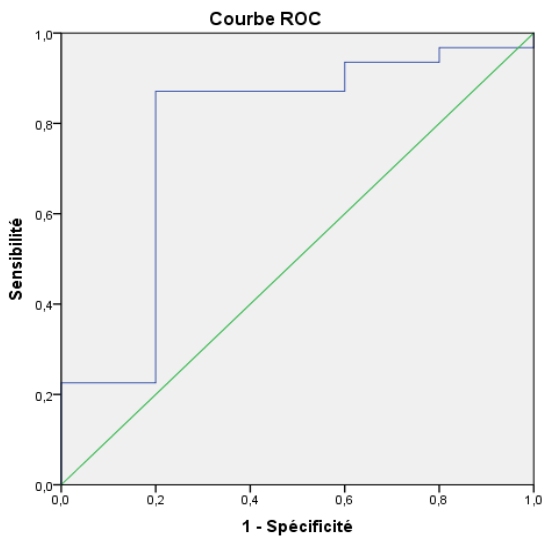
		HOMA1-IR <2,5 IS	HOMA1-IR >2,5 IR	Total	P-value
		No	No		
Tranches d'âge	20-30 ans	0	5	5	0,32
	31-40 ans	4	13	17	
	41-50 ans	5	19	24	
	51-60 ans	0	23	23	
	61-70 ans	1	4	5	
	71-80 ans	0	5	5	
	81-90	0	1	1	
Sexe	Masculin	2	23	25	0,25
	Féminin	8	47	55	
Classe d'IMC	Normal (18-24,99kg/m <sup>2</sup> )	2	12	14	0,996
	Surpoids (25-29,99kg/m <sup>2</sup> )	1	29	30	
	Obésité (>30kg /m <sup>2</sup> )	7	29	36	
Tabac	Oui	0	11	11	0,669
	Non	10	59	69	
Alcool	Oui	0	1	1	0,641
	Non	10	69	79	
Exercice physique	Oui	3	24	27	0,628
	Non	7	46	53	
Prise de légumes	Faible	2	4	6	0,414
	Moyen	5	21	26	
	Elevé	3	45	48	
Prise de glucides	Faible	2	20	22	0,857
	Moyen	2	9	11	
	Elevé	6	41	47	
Prise de fruits	Faible	4	13	17	0,79
	Moyen	4	35	39	
	Elevé	2	22	24	
Prise de sel	Faible	1	18	19	0,404
	Moyen	4	30	34	
	Elevé	5	22	27	
Prise de fritures	Faible	1	40	41	0,051
	Moyen	4	21	25	

## Résultats

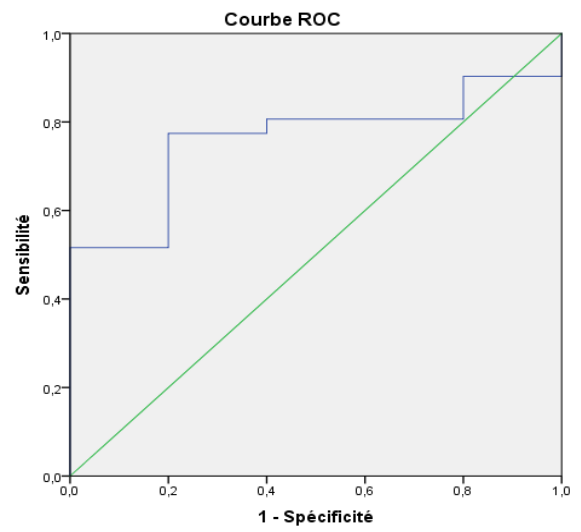
	Elevé	5	9	14	
Mode de vie (stress)	Oui	10	48	58	0,582
	Non	0	22	22	
Date de découverte du diabète	< 1 Mois	3	21	24	0,555
	1 mois	0	16	16	
	2mois	1	2	3	
	3mois	0	8	8	
	4mois	2	1	3	
	5mois	0	4	4	
	6mois	2	6	8	
	7mois	0	5	5	
	8mois	1	0	1	
	9mois	0	1	1	
	11mois	0	1	1	
	12mois	1	5	6	
Antécédents chirurgicaux du patient	Aucun	9	49	58	0,308
	Lithiase biliaire	1	4	5	
	Néphrectomie	0	1	1	
	Césarienne	0	7	7	
	Appendicectomie	0	6	6	
	Thyroïdectomie	0	1	1	
	Chirurgie de hernie	0	2	2	
Antécédents médicaux du patient	Aucun	5	50	55	0,666
	HTA	4	15	19	
	Arthrite	0	1	1	
	RAA	0	1	1	
	Tuberculose	0	1	1	
	HTA+ Asthme	1	1	2	
	Psoriasis + Asthme	0	1	1	
Antécédents familiaux	Non	3	26	29	0,498
	Père	2	8	10	
	Mère	3	14	17	
	Frère	0	11	11	
	Mère+Père	2	10	12	
	Mère+ Frère	0	1	1	

Test T de student pour échantillons indépendants ; statistiquement significatif a  $p < 0,05$ .

VI.11.1.4 Relation entre HOMA1-IR et le ratio CT/HDL-C le ratio TG/HDL-C



(1)



(2)

**Figure 37:** Courbe ROC du ratio CT/HDL-C (1), ratio TG/HDL-C (2) pour la détection des patients présentant une résistance à l'insuline.

**Tableau 6 :** les taux des lipoprotéines sériques et la surface sous la courbe pour la détection de l'insulinorésistance (HOMA1-IR).

taux de lipoprotéines sériques	Zone sous la courbe ROC	Intervalle de confiance	p-value	Coupure optimale pour prédire
TC/HDL-C ratio	0,874	0,571-1	0,042	0,131
TG/HDL-C ratio	0,761	0,592-0,931	0,054	0,086

Statistiquement significatif a  $p < 0,05$ .



VI.11.2 HOMA2-IR

VI.11.2.1 La Répartition de la population selon HOMA2

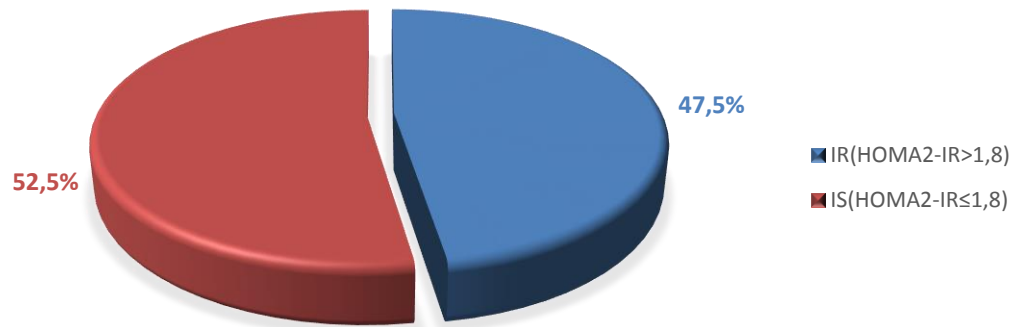


Figure 38 : Répartition de la population selon HOMA2.

Selon HOMA-2, presque la moitié des patients étaient insulinosensibles avec un pourcentage de 52,5%, contre 47,5% qui sont insulino-résistants.

VI.11.2.2 Comparaison des différents paramètres entre les patients IR et IS selon HOMA2-IR

Tableau 7 : comparaison des différents paramètres entre les patients insulino-résistants et insulinosensibles selon HOMA 2

	HOMA2-IR <1,8 (n=42)		HOMA2-IR (n= 38)		P-value
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
âge (ans)	45,93	10,52	51,55	14,45	0,049
glycémie (g/l)	1,54	0,61	1,54	0,54	0,975
Peptide-c (pmol/l)	475,22	141,92	986,2	318,34	<0,001
HOMA-IR	2,87	0,52	4,44	1,35	<0,001
HOMA2-IR	1,2	0,32	2,63	0,97	<0,001
Cholestérol total (g/l)	1,7	0,29	1,72	0,33	0,808
TG (g/l)	1,29	0,47	1,5	0,65	0,109
HDL Cholestérol (g/l)	0,52	0,12	0,51	0,08	0,716
LDL Cholestérol (g/l)	0,84	0,29	0,99	0,36	0,189
TC/HDL-C ratio	3,18	0,81	3,41	0,6	0,351
TG/HDL-C ratio	2,73	1,05	2,82	1,23	0,827
WHR	0,95	0,031	0,949	0,084	0,037
IMC (kg/Cm2)	29,16	5,1	30,24	4,92	0,34
Tour de taille (cm)	98,07	10	101,39	12,35	0,188
Insulinémie (uIU/ml)	6,95	4,14	11,42	5,69	<0,001
Tour de hanche (cm)	103,26	10,71	107,53	13,32	0,117
Urée (g/l)	0,23	0,77	0,25	0,09	0,301
Créatinine (mg/dl)	0,78	0,18	0,81	0,24	0,601

## Résultats

Test T de student pour échantillons indépendants ; statistiquement significatif a  $p < 0,05$ .

### VI.11.2.3 La relation entre l HOMA1-IR et les caractéristiques sociodémographiques et cliniques

**Tableau 8** : La relation entre l'insulinorésistance (HOMA2-IR) et les caractéristiques sociodémographiques et cliniques.

		HOMA2-IR ≤ 1,8 (n=42)	HOMA2-IR > 1,8 (n=38)	Total	p-value
		No	No		
Tranche d'âge	20-30 ans	1	4	5	0,794
	31-40 ans	13	4	17	
	41-50 ans	13	11	24	
	51-60 ans	11	12	23	
	61-70 ans	3	2	5	
	71-80 ans	1	4	5	
	81-90	0	1	1	
Sexe	Masculin	15	10	25	0,162
	Féminin	27	28	55	
Classe d'IMC	Normal	9	5	14	0,328
	Surpoids	14	16	30	
	Obésité	19	17	36	
Tabac	Oui	6	5	11	0,517
	Non	36	33	69	
Alcool	Oui	1	0	1	0,386
	Non	41	38	79	
Exercice physique	Oui	15	12	27	0,518
	Non	27	26	53	
Prise de légumes	Faible	3	3	6	0,408
	Moyen	15	11	26	
	Elevé	24	24	48	
Prise de glucides	Faible	11	11	22	0,434
	Moyen	8	3	11	
	Elevé	23	24	47	
Prise de fruits	Faible	9	8	17	0,797
	Moyen	21	18	39	
	Elevé	12	12	24	
Prise de sel	Faible	7	12	19	0,434
	Moyen	21	13	34	
	Elevé	14	13	27	
Prise de fritures	Faible	15	26	41	0,001
	Moyen	16	9	25	
	Elevé	11	3	14	
Mode de vie	Oui	35	23	58	0,253

## Résultats

(stress)	Non	7	15	22	
Date de découverte du diabète	< 1 Mois	15	9	24	0,111
	1 mois	8	8	16	
	2mois	1	2	3	
	3mois	5	3	8	
	4mois	3	0	3	
	5mois	0	4	4	
	6mois	3	5	8	
	7mois	4	1	5	
	8mois	1	0	1	
	9mois	1	0	1	
	11mois	0	1	1	
	12mois	1	5	6	
Antécédents chirurgicaux du patient	Aucun	30	28	58	0,208
	Lithiase biliaire	4	1	5	
	Néphrectomie	0	1	1	
	Césarienne	4	3	7	
	Appendicectomie	2	4	6	
	Thyroïdectomie	0	1	1	
	Chirurgie de hernie	2	0	2	
Antécédents médicaux du patient	Aucun	30	25	55	0,698
	HTA	9	10	19	
	Arthrite	0	1	1	
	RAA	1	0	1	
	Tuberculose	1	0	1	
	HTA+ Asthme	1	1	2	
	Psoriasis + Asthme	0	1	1	
Antécédents familiaux	Non	18	11	29	0,155
	Père	7	3	10	
	Mère	8	9	17	
	Frère	3	8	11	
	Mère+Père	5	7	12	
	Mère+ Frère	1	0	1	

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

**VI.11.3 Concordance entre HOMA1-IR et HOMA2-IR**

- HOMA1-IR a identifié 70 patients insulino-résistants et seulement 10 patients du groupe insulino-sensibles.
- HOMA2-IR a identifié 38 patients insulino-résistants et 42 patients du groupe insulino-sensibles.

**Tableau 9 :** Comparaison entre HOMA1-IR et HOMA2-IR dans la catégorisation des patients ainsi que leurs concordances.

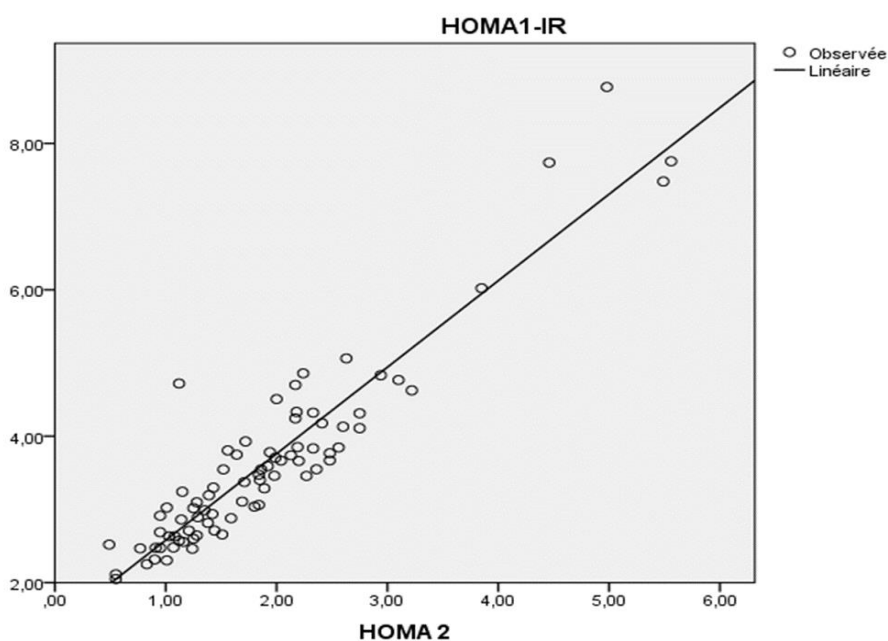
Patients	HOMA IR	Catégorisation basée sur le seuil de 2,5	HOMA 2	Catégorisation basée sur le seuil de 1,8	Concordance entre HOMA-IR et HOMA2-IR
1	2,86	IR	1,14	IS	Non
2	4,31	IR	2,75	IR	Oui
3	2,99	IR	1,35	IS	Non
4	3,24	IR	1,15	IS	Non
5	2,56	IR	1,16	IS	Non
6	2,89	IR	1,29	IS	Non
7	5,06	IR	2,63	IR	Oui
8	4,83	IR	2,94	IR	Oui
9	3,1	IR	1,28	IS	Non
10	7,76	IR	5,56	IR	Oui
11	3,67	IR	2,48	IR	Oui
12	2,48	IS	1,07	IS	Oui
13	2,11	IS	0,55	IS	Oui
14	3,03	IR	1,01	IS	Non
15	3,81	IR	1,56	IS	Non
16	4,13	IR	2,6	IR	Oui
17	2,63	IR	1,03	IS	Non
18	2,05	IS	0,55	IS	Oui
19	3,83	IR	2,33	IR	Oui
20	2,64	IR	1,28	IS	Non
21	2,6	IR	1,25	IS	Non
22	2,3	IS	1,01	IS	Oui
23	3,85	IR	2,56	IR	Oui
24	3,4	IR	1,85	IR	Oui
25	2,71	IR	1,44	IS	Non
26	3,46	IR	2,27	IR	Oui
27	3,77	IR	2,48	IR	Oui
28	3,02	IR	1,25	IS	Non
29	2,66	IR	1,51	IS	Non

## Résultats

30	3,55	IR	2,36	IR	Oui
31	2,47	IS	0,77	IS	Oui
32	4,63	IR	3,22	IR	Oui
33	2,88	IR	1,59	IS	Non
34	4,77	IR	3,1	IR	Oui
35	2,52	IR	0,49	IS	Non
36	3,11	IR	1,69	IS	Non
37	3,71	IR	1,99	IR	Oui
38	2,94	IR	1,42	IS	Non
39	2,48	IS	0,91	IS	Oui
40	2,31	IS	0,9	IS	Oui
41	3,29	IR	1,89	IR	Oui
42	3,3	IR	1,43	IS	Non
43	2,25	IS	0,83	IS	Oui
44	2,57	IR	1,12	IS	Non
45	3,04	IR	1,8	IS	Non
46	4,11	IR	2,75	IR	Oui
47	2,47	IS	0,95	IS	Oui
48	4,18	IR	2,41	IR	Oui
49	3,67	IR	2,04	IR	Oui
50	3,37	IR	1,71	IS	Non
51	2,63	IR	1,08	IS	Oui
52	3,55	IR	1,52	IS	Non
53	3,66	IR	2,2	IR	Oui
54	33,9	IR	2,17	IR	Oui
55	6,02	IR	3,85	IR	Oui
56	3,75	IR	1,64	IS	Non
57	4,32	IR	2,33	IR	Oui
58	3,74	IR	2,13	IR	Oui
59	8,77	IR	4,98	IR	Oui
60	3,06	IR	1,84	IR	Oui
61	3,19	IR	1,39	IS	Non
62	4,51	IR	2	IR	Oui
63	4,72	IR	1,12	IS	Non
64	3,47	IR	1,84	IR	Oui
65	3,46	IR	1,98	IR	Oui
66	2,71	IR	1,21	IS	Non
67	4,86	IR	2,24	IR	Oui
68	2,46	IS	1,24	IS	Oui
69	4,24	IR	2,17	IR	Oui
70	2,91	IR	0,95	IS	Non
71	3,59	IR	1,92	IR	Oui
72	4,33	IR	2,18	IR	Oui
73	7,48	IR	5,49	IR	Oui
74	2,82	IR	1,38	IS	Non

## Résultats

75	3,78	IR	1,94	IR	Oui
76	3,55	IR	1,86	IR	Oui
77	2,69	IR	0,95	IS	Non
78	3,93	IR	1,72	IS	Non
79	7,74	IR	4,46	IR	Oui
80	3,85	IR	2,19	IR	Oui
Total	IR=70 (87,5%)		IR=38 (47,5%)		Non= 31 (38,75%)
	IS=10 (12,5%)		IS=42 (52,5%)		Oui= 49 (61,25%)



**Figure 39 :** Relation du diagramme de dispersion entre HOMA1-IR et HOMA2-IR.

**Tableau 10 :** La corrélation entre l'insulinorésistance et les différents facteurs de risques cardiovasculaires

	HOMA1-IR		HOMA2-IR	
	Pearson's correlation coefficient	P-value	Pearson's correlation coefficient	P-value
Tranche d'âge (ans)	-0,113	0,32	-0,3	0,794
Cholestérol total (g/l)	0,043	0,718	0,02	0,869
Triglycéride (g/l)	0,41	<0,001	0,393	0,001
HDL cholestérol (g/l)	-0,235	0,168	-0,33	0,049
LDL cholestérol (g/l)	-0,024	0,889	0,009	0,959
TC/HDL-C ratio	0,207	0,225	0,286	0,091
TG/HDL-C ratio	0,52	0,001	0,486	0,003
WHR	0,06	0,58	0,08	0,94
glycémie (g/l)	0,420	<0,001	0,182	0,106
Urée (g/l)	-0,099	0,378	-0,054	0,632

## Résultats

Créatinine (mg/dl)	0,044	0,7	0,049	0,667
Insulinémie (uIU/ml)	0,256	0,022	0,289	0,09
Peptide-c (pmol/l)	0,795	<0,001	0,903	<0,001
IMC	-0,01	0,996	0,111	0,382
Tour de taille (cm)	-0,021	0,854	0,058	0,609
Tour de hanche (cm)	-0,009	0,936	0,096	0,399
Tabac	0,049	0,669	0,074	0,517
Alcool	0,053	0,641	0,098	0,386
Exercice physique	0,055	0,628	0,073	0,518
TA Systolique	0,041	0,718	0,04	0,723
TA diastolique	-0,133	0,239	0,147	0,193
Antécédents familiaux	0,077	0,498	0,161	0,155
Prise de légumes	0,093	0,414	0,094	0,408
Prise de fruits	0,03	0,79	0,029	0,797
Prise de sel	-0,95	0,404	-0,089	0,434
Prise des glucides	0,021	0,857	-0,089	0,434
Prise des fritures	-0,219	0,051	-0,365	0,001
Stress	0,062	0,582	0,129	0,253

Statistiquement significatif à  $p < 0,05$ .

**Tableau 11** : corrélation des indices de fonction des cellules bêta avec des variables anthropométriques/métaboliques.

	HOMA1 %B		HOMA2 %B	
	pearson's correlation coefficient	p-value	pearson's correlation coefficient	p-value
Tranche d'age (ans)	0,246	0,028	0,275	0,014
Cholestérol total (g/l)	-0,064	0,589	-0,7	0,556
Triglycéride (g/l)	0,123	0,297	0,103	0,382
HDL cholestérol (g/l)	-0,189	0,268	-0,124	0,41
LDL cholesterol (g/l)	0,15	0,382	0,132	0,444
TC/HDL-C ratio	0,223	0,192	0,171	0,32
TG/HDL-C ratio	-0,117	0,497	-0,15	0,384
WHR	-0,03	0,76	-0,03	0,75
glycémie (g/l)	-0,647	<0,001	-0,73	<0,001
Urée (g/l)	0,11	0,333	0,131	0,246
Créatinine (mg/dl)	-0,053	0,642	-0,06	0,595
Insulinémie (uIU/ml)	0,277	0,013	0,281	0,012
Peptide-c (pmol/l)	0,604	<0,001	0,575	<0,001
IMC	0,22	0,049	0,269	0,016
Tour de taille (cm)	0,239	0,033	0,282	0,011
Tour de hanche (cm)	0,264	0,018	0,305	0,006
Tabac	0,14	0,215	0,136	0,23
Alcool	0,137	0,225	0,16	0,158
Exercice physique	-0,029	0,801	-0,002	0,984
TA Systolyque	0,177	0,116	0,164	0,146

## Résultats

---

TA diastolyque	0,071	0,533	0,056	0,62
Antécédents familiaux	0,315	0,004	0,302	0,006
Prise de légumes	0,098	0,387	0,9	0,427
Prise de fruits	0,039	0,732	0,049	0,663
Prise de sel	-0,164	0,146	-0,133	0,239
Prise des glucides	-0,205	0,068	-0,229	0,041
Prise des fritures	-0,411	<0,001	-0,406	<0,001
Stress	0,142	0,21	0,153	0,175

Statistiquement significatif à  $p < 0,05$ .



# *Discussion*

### VII Discussion

Notre étude vise à déterminer l'insulinorésistance et l'état des cellules bêta productrices d'insuline et de l'influence des facteurs de risques chez un nombre de 80 nouveaux diabétiques de type 2. La glycémie moyenne à jeun de ces patients diabétiques récemment diagnostiqués était élevée ( $1,54\text{g/l}\pm 0,58$ ) et le peptide C moyen à jeun se situait dans les normes ( $2,19\pm 1,01$  ng/ml), alors que pour les témoins les deux paramètres sont dans les normes.

Il a été dit que, dans le diabète précoce, la régulation du glucose est d'une importance secondaire pour le maintien de la sécrétion basale d'insuline. Ainsi, la glycémie plasmatique basale augmente dans le but de stimuler le nombre réduit de cellules bêta à sécréter de l'insuline basale normale. Cela force les cellules bêta restantes à fonctionner plus près de leur capacité maximale [105].

Ni HOMA1-IR ni HOMA2-IR n'étaient significativement corrélés avec l'IMC. L'une des raisons de cette fiabilité réduite de l'IMC est qu'il peut exister des distributions identiques de l'IMC dans deux populations, mais qu'elles pourraient néanmoins refléter de grandes différences en ce qui concerne l'accumulation de graisse intra-abdominale responsable du développement de la résistance à l'insuline. Les résultats de notre étude ont indiqué que l'IMC était une mesure peu fiable pour associer la résistance à l'insuline et le DT2 (tableau 10).

Même pour le WHR il n'y a pas de corrélation significative avec HOMA1-IR et HOMA2-IR ce qui est en discordance avec les résultats de Mishra et al d'Inde [106] qui ont trouvé une forte corrélation entre HOMA1-IR et WHR. Un résultat similaire a été obtenu dans une grande étude européenne réalisée par Kondaki K, Grammatikaki E, Pavón DJ, et al. [107] et Stevens J, Couper D, Pankow J, et al [108]. Notre étude a également mis en évidence une réduction de la sensibilité à l'insuline (HOMA% S) par rapport à une réduction de la fonction des cellules bêta (HOMA% B) chez les nouveaux patients atteints de DT2 (Tableau 9).

Cette étude a également mis en évidence une réduction de la sensibilité à l'insuline (HOMA1% S=30,16%) par rapport à une réduction de la fonction des cellules bêta (HOMA% B=54,45%) chez les nouveaux patients atteints de DT2 (Tableau 9). Pour les témoins la sensibilité à l'insuline et le fonctionnement des cellules bêta sont élevée (HOMA1 %S=41,88%, HOMA1%B=152,34%)

## Discussion

---

Les résultats de notre étude ont montré une discordance entre les antécédents familiaux de diabète et de l'insulinorésistance. Des études antérieures sur ce sujet ont montré qu'il existe une contrevention considérable sur les antécédents familiaux et la IR et le diabète. Certains chercheurs ont démontré une association significative entre une histoire familiale positive de DM et une IR, Ils ont constaté que la sensibilité à l'insuline était plus faible chez les personnes ayant des antécédents familiaux de diabète de type 2 que chez celles sans antécédents familiaux du diabète, de même, la clairance de l'insuline était inférieure [109], alors que d'autres études étaient tout à fait en désaccord [110].

Il n'y avait pas de corrélation significative entre la résistance à l'insuline et le score de stress. Nous n'avons utilisé aucun type de questionnaire pour évaluer le niveau de stress (par exemple, le questionnaire d'Osipow utilisé par Zareian et al.), c'est pour ça la réponse n'était pas précise. Alors qu'une étude réalisée par Rääkkönen et al. [111] montre une corrélation étroite entre les facteurs liés au stress et la résistance à l'insuline. Au cours d'une période de stress la sécrétion de cortisol, glucagon, adrénaline, la noradrénaline (hormones de stress) augmente dans le but de fournir au cerveau un apport en énergie suffisant pour nous préparer à faire face au stress, mais elle entraîne également une augmentation de la production de glucose via la stimulation de la néoglucogenèse et la glycogénolyse. Les taux élevés d'hormones hyperglycémiantes induisent une résistance à l'action inhibitrice de l'insuline [112]. Bien que dans une étude réalisée par Zareian et al [113], dit qu'il n'y avait pas de corrélation significative entre la résistance à l'insuline et le score de stress.

Pour les légumes, nous n'avons constaté aucune relation entre la prise des légumes et l'insulinorésistance. Ce qui est en discordance avec une étude réalisée en USA par Anderson et Ward [114] montre qu'un régime riche en végétaux entraîne une baisse significative des concentrations de glucose plasmatique à jeun et de cholestérol sérique, et une augmentation de la sensibilité à l'insuline. Le mécanisme par lequel les légumes affectent la santé n'est pas bien compris. Une hypothèse proposée pour expliquer ces résultats inclue le retard de la vidange gastrique, et du temps de transit intestinal et de l'absorption des glucides [115].

Nous avons constaté qu'il existe une relation étroite entre la prise des fritures et l'HOMA-2. La consommation des aliments riches en graisse est fortement et positivement associée au surpoids qui, à son tour, altère la sensibilité à l'insuline, en particulier lorsque l'excès de graisse corporelle se situe dans la région abdominale [116].

Plusieurs études ont cherché à démontrer un lien entre le tabagisme et l'insulinorésistance. Bien que leurs résultats ne soient pas tous concordants, le fait de fumer semble effectivement être associé à une diminution de la sensibilité à l'insuline, proportionnelle à l'intensité de la consommation de cigarettes. Différentes hypothèses existent pour expliquer la relation entre l'insulinorésistance et le tabagisme. Parmi elles, il a été reconnu que la nicotine et le tabagisme entraînent une augmentation excessive du taux de cortisol, une hormone de stress, induisant une résistance à l'insuline [117]. D'autres hypothèses disent que la consommation chronique de cigarettes est impliquée dans le développement d'athérosclérose des vaisseaux des membres inférieurs, et donc engendre une perfusion réduite des masses musculaires correspondantes. Cette perfusion déficitaire serait responsable d'une diminution de la captation de glucose à ce niveau, provoquant une diminution de la synthèse de glycogène musculaire insulinodépendante. Cette contribution "hémodynamique" à l'insulinorésistance pourrait, par ailleurs, être accentuée par la dysfonction endothéliale liée au tabagisme et au stress oxydatif qu'il induit [117]. Pour notre étude nous ne trouvons pas de corrélation significative entre le tabagisme et l'insulinorésistance.

En ce qui concerne la consommation d'alcool, l'alcoolisme était presque nul dans notre population d'étude (1 seul cas), donc nous ne pouvons pas conclure l'influence de l'alcool sur l'insulinorésistance. Une consommation modérée d'alcool a été associée à un risque plus faible de DT2, alors qu'une consommation élevée et chronique entraîne une obésité abdominale et accélère la fibrose pancréatique et les lésions des cellules bêta [118].

Nous ne trouvons aucune corrélation entre l'insulinorésistance et l'exercice physique. Mais ces résultats peuvent ne pas être fiables puisque le sport était exercé anarchiquement par les patients. La seule activité physique qu'ils pratiquaient c'est la marche entre leur lieu de résidence et leur lieu de travail. Certaines études démontrent que l'exercice physique augmente la sensibilité à l'insuline par la réduction de l'obésité abdominale et par le maintien de la fonction bêta-cellulaire en diminuant la lipotoxicité pour les cellules bêta [119].

En ce qui concerne les paramètres lipidiques le TG était significativement corrélé aux valeurs HOMA1-IR et HOMA2-IR.

## Discussion

---

Le diabète est bien connu pour sa dyslipidémie caractéristique comprenant une TG élevée, un faible taux de C-HDL et une prépondérance de petites particules de LDL denses. Toute relation entre les particules LDL et la résistance à l'insuline pourrait probablement être exercée par l'effet de l'insuline sur le métabolisme des lipoprotéines [120]. L'insuline inhibe la lipolyse des lipides via une inhibition de la lipase, ce qui permet de réduire le flux d'acides gras libres dans la circulation [121]. L'accumulation de cholestérol en excès dans les cellules bêta provoque une lipotoxicité en diminuant l'expression des facteurs de transcription nécessaires au développement et à la survie des cellules bêta [122]. Roehrich et al. ont rapporté un taux de C-LDL supérieur à 6 mmol / l pour induire l'apoptose des cellules bêta. [123]

Les ratios TC / HDL-C et TG / HDL-C étaient significativement corrélés à HOMA1-IR avec une excellente valeur de l'ASC de 0,761 pour le rapport TG / HDL-C et une valeur de l'ASC acceptable de 0,774 pour le Rapport TC / HDL. Les mêmes résultats sont obtenus dans une étude menée par Ray et al. [124]

### Limites d'étude, recommandations et perspectives

#### Les limites d'étude

- L'épuisement de réactif de l'insuline et du peptide-C au cours de l'étude nous a obligés d'arrêter l'étude pendant 3 mois (de mois de janvier à mars).
- La variabilité d'âge et de sexe des témoins était limitée car nous n'avions qu'un groupe spécifique (nos collègues de 23-24 ans). Les autres personnes étaient difficiles à joindre et certaines ont refusé de coopérer avec nous.

#### Recommandations et perspectives

- L'inclusion du modèle HOMA dans le service de médecine interne pour la détection précoce de l'insulinorésistance et du fonctionnement des cellules bêta.
- L'utilisation des rapports TC / HDL, TG / HDL comme alternatives fiables si impossibilité d'accès à un dosage de peptide C.
- L'introduction du rapport WHR en tant que marqueur d'insulinorésistance plus fiable que l'IMC.
- Cette modeste étude ne concernait malheureusement que 80 patients, nous aurions aimé l'élargir à un plus grand nombre, faute de moyens, à la lumière de ces résultats nous préconisons des études dans le même esprit à plus grande échelle

# *Conclusion*

## **Conclusion**

---

### **Conclusion**

Notre étude a révélé une réduction de la sensibilité à l'insuline par rapport à réduction de la fonction des cellules bêta chez les nouveaux patients atteints de DT2. Ces résultats suggèrent qu'un traitement intensif précoce contre l'insulinorésistance, est en fait, la meilleure approche pour ralentir le développement de la maladie et de son évolution, et éventuellement de retarder le développement de complications chroniques du DT2. Cela nécessite l'utilisation facile d'outils de diagnostic fiables tels que le modèle HOMA pour la détection précoce des résistances à l'insuline et l'échec des cellules bêta.

Bien que simple, l'application du modèle HOMA utilisant le peptide C pourrait être contraignant vu la disponibilité moyenne des réactifs de dosage qui fait faillir la plupart du temps. Dans un tel scénario, l'utilisation de solutions moins chères et moins coûteuses comme alternatives fiables de la résistance à l'insuline comme le WHR et le TC / HDL ratio, telle que vérifié par cette étude, peut être utilisé efficacement.



# *Bibliographie*

1. **Fontbonne A.** Chapitre 1 - Épidémiologie des états diabétiques. In *Diabétologie*. Paris: Elsevier Masson; 2010:3–10.
2. **Lefèbvre P.** La pandémie de diabète : un fléau cardiovasculaire et une menace pour les systèmes de santé et l'économie mondiale. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2008, 2:169–179.
3. **King H, Aubert RE, Herman WH.** Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998, 21:1414–1431.
4. **Atlas Du Diabète de La FID.** Fédération Internationale du Diabète; 2012:1–2.
5. **Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J.** IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011, 94:311–321.
6. **Institut National de Santé Publique.** *Projet TAHINA (Transition Épidémiologique et Impact Sur La Santé En Afrique Du Nord), Enquête Nationale de Santé.* 2005:305.
7. **Guillausseau P-J, Lévy D, Virally-Kévorkian M, Laloi-Michelin M, Bitu J, Sène D, Kévorkian J-P.** Diabète de type 2, antidiabétiques oraux et complications cardiovasculaires: Antidiabetic agents, type 2 diabetes, and cardiovascular complications. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2012, 6:38–42.
8. **Schlienger J-L.** Complications du diabète de type 2. *La Presse Médicale* 2013, 42:839–841
9. **Cosson E, Valensi P.** Chapitre 12 - Complications cardiovasculaires macroangiopathiques et insuffisance cardiaque chez le diabétique. In *Diabétologie*. Paris: Elsevier Masson; 2010:250–262.
10. **Antuna-Puente B, Disse E, Rabasa-Lhoret R, Laville M, Capeau J, et al.** How can we measure insulin sensitivity/resistance? 2011, *Diabetes Metab* 37: 179-188.
11. **Saisho Y.** Postprandial C-peptide Index: The Best Marker of Beta Cell Function? 2014, *Int J Diab Clin Diagn*.
12. **DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R** Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. 1979, *Am J Physiol* 237: G214-G223.
13. **Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, et al.** Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. 1985, *Diabetologia* 28: 412-419.

14. **Levy JC, Matthews DR, Hermans MP** Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program.1998, *Diabetes care* 21: 2191-2192.
15. <https://www.dtuoxacuk/homacalculator/>
16. **Wallace TM, Levy JC, Matthews DR** Use and abuse of HOMA modeling.2004, *Diabetes care* 27: 1487-1495.
17. **Li X, Zhou Z, Qi H, Chen X, Huang G** [Replacement of insulin by fasting C-peptide in modified homeostasis model assessment to evaluate insulin resistance and islet beta cell function].2004, *Zhong nan da xue xue bao Yi xue ban* 29: 419-423.
18. **Rajala U, Laakso M, Päivänsalo M, Pelkonen O, Suramo I, et al.** Low insulin sensitivity measured by both quantitative insulin sensitivity check index and homeostasis model assessment method as a risk factor of increased intima-media thickness of the carotid artery.2002, *J Clin Endocrinol Metab* 87: 5092-5097.
19. **Ray S, Bairagi AK, Guha S, Ganguly S, Ray D, et al.** A simple way to identify insulin resistance in non-diabetic acute coronary syndrome patients with impaired fasting glucose.2012 *Indian J Endocrinol Metab* 16: 460-464.
20. **Kinosian B, Glick H, Preiss L, Puder KL** Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks in men by changes in levels and ratios.1995 *J Investig Med* 43: 443-450.
21. **Rajappa M, Sridhar M, Balachander J, Sethuraman K, Rajendiran KS** Lipoprotein ratios as surrogate markers for insulin resistance in South Indians with normoglycemic nondiabetic acute coronary syndrome. *ISRN Endocrinol* 2014: 981524.
22. **Ray S, Talukdar A, Sonthalia N, Saha M, Kundu S, et al.** Serum lipoprotein ratios as markers of insulin resistance: A study among non-diabetic acute coronary syndrome patients with impaired fasting glucose.2015, *Indian J Med Res* 141: 62-67.
23. **Joseph JJ, Golden SH.** Type 2 diabetes and cardiovascular disease: what next?]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes April 2014* 2014; 21: 109–20.
24. **Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes--2012.** *Diabetes Care* 2011; 35: S4–10.
25. **Cosson E.** [Diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod* 2010; 39: S239–50.
26. **Monnier L.** *Diabétologie.* Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2010.
27. **Fédération Internationale du Diabète.** *Atlas du Diabète 6ème Edition.* 2013. [http://www.idf.org/sites/default/files/FR\\_6E\\_Atlas\\_full.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/FR_6E_Atlas_full.pdf).

28. **Fagot-Campagna A, Romon I, Fosse S, Roudier C.** Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France – Synthèse épidémiologique. 2010.
29. **Favier F, Jaussent I, Moullec NL, et al.** Prevalence of Type 2 diabetes and central adiposity in La Reunion Island, the REDIA Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 67: 234–42.
30. **Fagot -Campagna A, Romon I, Fosse S, Roudier C.** Prévalence et incidence du diabète et mortalité liée au diabète en France – Synthèse épidémiologique. 2010 : 12.
31. **Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes--2012.** *Diabetes Care* 2011; 35: S4–10.
32. **American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2008.** *Diabetes Care* 2008; 31 Suppl 1: S12–54.
33. **Procopiou M.** [HbA1c: review and recent developments]. *Rev Médicale Suisse* 2006; 2: 1473–4, 1476–9.
34. **Gillery P.** [Assays of HbA1c and Amadori products in human biology]. *Ann Pharm Fr* 2014; 72: 330–6.
35. **Kowall B, Rathmann W.** HbA1c for diagnosis of type 2 diabetes. Is there an optimal cut point to assess high risk of diabetes complications, and how well does the 6.5% cut off perform? *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther* 2013; : 477.
36. **Féry F, Paquot N.** [Etiopathogenesis and pathophysiology of type 2 diabetes]. *Rev Médicale Liège* 2005; 60: 361–8.
37. **Donath MY, Shoelson SE.** Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 98–107.
38. **Muoio DM, Newgard CB.** Mechanisms of disease: molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and beta-cell failure in type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9: 193–205.
39. **Pinget M, Boullu-Sanchis S.** [Physiological basis of insulin secretion abnormalities]. *Diabetes Metab* 2002; 28: 4S21–32.
40. **Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB.** Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116: 1793–801.
41. **Monnier L, Thuan J-F.** [Type 1 diabetes of the child and the adult . Type 2 diabetes of the adult . Complications of diabetes]. *Rev Prat* 2007; 57: 653–64.
42. **Forbes JM, Cooper ME.** Mechanisms of Diabetic Complications. *Physiol Rev* 2013; 93: 137–88.

43. **Murray CJ, Lopez AD.** Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1436–42.
44. **Romon I, Fosse S, Eschwège E, et al.** Prevalence of macrovascular complications and cardiovascular risk factors in people treated for diabetes and living in France: the ENTRED study 2001. *Diabetes Metab* 2008; 34: 140–7.
45. **Kannel WB.** Framingham study insights on diabetes and cardiovascular disease. *Clin Chem* 2011; 57: 338–9.
46. **Joseph JJ, Golden SH.** Type 2 diabetes and cardiovascular disease: what next? [Miscellaneous Article]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes April 2014* 2014; 21: 109–20.
47. **Lago RM, Nesto RW.** Type 2 diabetes and coronary heart disease: focus on myocardial infarction. *Curr Diab Rep* 2009; 9: 73–8.
48. **Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al.** Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–12.
49. **Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al.** Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412–9.
50. **Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al.** Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin in Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:158 ,685–96.
51. **Diehm C, Kareem S, Lawall H.** Epidemiology of peripheral arterial disease. *VASA Z Für Gefässkrankh* 2004; 33: 183–9.
52. **Sethi A, Arora RR.** Medical management and cardiovascular risk reduction in peripheral arterial disease. *Exp Clin Cardiol* 2008; 13: 113–9.
53. **WHO** | The world health report 2003 - shaping the future. WHO. 2014; published online July 8. <http://www.who.int/whr/2003/en/> (accessed July 8, 2014).
54. **Bonora E, Tessari R, Micciolo R, et al.** Intimal-medial thickness of the carotid artery in nondiabetic and NIDDM patients. Relationship with insulin resistance. *Diabetes Care* 1997; 20: 627–31.
55. **Shah AS, Dolan LM, Kimball TR, et al.** Influence of duration of diabetes, glycemic control, and traditional cardiovascular risk factors on early atherosclerotic vascular

- changes in adolescents and young adults with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3740–5.
56. **Park SW, Kim SK, Cho Y-W, et al.** Insulin resistance and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2009; 205: 309–13.
57. **Coccheri S.** Approaches to prevention of cardiovascular complications and events in diabetes mellitus. *Drugs* 2007; 67: 997–1026.
58. **De Meyts, P. and Whittaker, J.** Structural biology of insulin and IGF1 receptors: implications for drug design. 2002, *Nat Rev Drug Discov* **1**, 769-83.
59. **Hubbard, S.R.** Crystal structure of the activated insulin receptor tyrosine kinase in complex with peptide substrate and ATP analog. 1997, *Embo J* **16**, 5572-81
60. **White, M.F.** IRS proteins and the common path to diabetes. 2002, *Am J Physiol Endocrinol Metab* **283**, E413-22
61. **Saltiel, A.R. and Kahn, C.R.** Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. 2001, *Nature* **414**, 799-806.
62. **Lai, K.M. and Pawson, T.** The ShcA phosphotyrosine docking protein sensitizes cardio-vascular signaling in the mouse embryo. 2000, *Genes Dev* **14**, 1132-45
63. **Virkamaki, A., Ueki, K. and Kahn, C.R.** Protein-protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance. 1999, *J Clin Invest* **103**, 931-43.
64. **Le Roith, D. and Zick, Y.** Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. 2001, *Diabetes Care* **24**, 588-97.
65. **Bryant, N.J., Govers, R. and James, D.E.** Regulated transport of the glucose transporter GLUT4. 2002, *Nat Rev Mol Cell Biol* **3**, 267-77.
66. **DeFronzo, R.A.** Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* **37**, 667-87.1
67. **Shepherd, P.R. and Kahn, B.B.** Glucose transporters and insulin action-implications for insulin resistance and diabetes mellitus. 1999, *N Engl J Med* **341**, 248-57.
68. **Cho, H., Mu, J., Kim, J.K., Thorvaldsen, J.L., Chu, Q., Crenshaw, E.B. 3rd, Kaestner, K.H., Bartolomei, M.S., Shulman, G.I. and Birnbaum, M.J.** Insulin resistance and a diabetes mellitus-like syndrome in mice lacking the protein kinase Akt2 (PKB beta). 2001, *Science* **292**, 1728-31.
69. **Robert JJ** Methods for the measurement of insulin resistance.

- Hyperinsulinemic euglycemic clamp. 1995, *Presse Med* 24:730-4
70. **Andres R, Swerdloff R, Pozefsky T, Coleman D** . Manuel feedback technique for the control of blood glucose concentration. In: *Automation in analytical chemistry*. 1966, Ed. SKEGGS LT Jr, New York, 486-491
71. **DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R** Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. 1979, *J Clin Endocrinol Metab* 85:2402-2410
72. **Bier DM, Leake RD, Haymond MW, Arnold KJ, Gruenke LD, Sperling MA, Kipnis DM** Measurement of “true” glucose production rates in infancy and childhood with 6,6-dideuteroglucose. 1977, *Diabetes*, 26, 1016-1033
73. **Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE** Dose-response characteristics for effects of insulin on production and utilization of glucose in man. 1981, *Am J Physiol*, 240, E630-E639
74. **Matsuda M, DeFronzo R** Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing, comparison with the euglycemic insulin clamp. 1999, *Diabetes Care* 22:1462-1470
75. **Rabasa-Lhoret R, Bastard JP, Jan V, Ducluzeau PH, Andreelli F, Guebre F Bruzeau J, Louche-Pellissier C, Maîtrepierre C, Peyrat J, Chagné J, Vidal H and Laville M** Modified quantitative insulin sensitivity check index is better correlated to hyperinsulinemic glucose clamp than other fasting-based index of insulin sensitivity in different insulin-resistant states. 2003, *J Clin Endocrinol Metab* 88(10):4917-4923
76. **Bergman RN, Finegood DT, Ader M** Assessment of insulin sensitivity in vivo. 1985, *Endocr Rev*; 6:45-86
77. **Bastard JP, Rabasa-Lhoret R, Maachi M, Ducluzeau PH, Andreelli F, Vidal H, Laville M** What kind of simple fasting index should be used to estimate insulin sensitivity in humans ? 2003, *Diabetes Metab.*; 29:285-8
78. **Quon MJ** Limitations of the fasting glucose to insulin ratio as an index of insulin sensitivity. 2001, *J Clin Endocrinol Metab.*; 86(10):4615-7.
79. **Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC** Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. 1985, *Diabetologia* 28:412-419
80. **Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ**

- Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. 2000, *J Clin EndocrinolMetab* 85:2402-2410
81. **Bastard JP, Robert JJ, Jardel C, Bruckert E, Grimaldi A, Hainque B.** Is quantitative insulin sensitivity check index, a fair insulin sensitivity index in humans? 2001, *Diabetes Metab.* ;27,69-70
82. **Bonora E, Moghetti P, Zaccanaro C, Cigolini M, Querena M, Cacciatori V, Corgnati V, Muggeo M** Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. 1989, *J Clin EndocrinolMetab.*;68(2):374-8
83. **Yokoyama H, Emoto M, Fujiwara S, Motoyama K, Morioka T, Komatsu M, Tahara H, Koyama H, Shoji T, Inaba M, Nishizawa Y** Quantitative insulin sensitivity check index and the reciprocal index of homeostasis model assessment are useful indexes of insulin resistance in type 2 diabetic patients with wide range of fasting plasma glucose. 2004, *J Clin EndocrinolMetab.* 89(3):1481-4.
84. **Mather K, Evay Hunt A, Steinberg HO, Paradisi G, Hook G, Katz A, Quon MJ, Baron AD** Repeatability Characteristics of Simple Indices of Insulin Resistance: Implications for Research Applications. 2001, *J Clin EndocrinolMetab.*; 86(11):5457-5464
85. **Haffner SM, Kennedy E, Gonzalez C, Stern MP, Miettinen H** . A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. 1996, *Diabetes Care.*;19(10):1138-41.
86. **Carpentier A, Zinman B, Leung N, Giacca A, Hanley AJG, Harris SB, Hegele RA, Lewis GF.** Free Fatty Acid-Mediated Impairment of Glucose-Stimulated Insulin Secretion in Nondiabetic Oji-Cree Individuals From the Sandy Lake Community of Ontario, Canada. 2003, *Diabetes*;52(6):1485-95
87. **Rajala U, Laakso M, Päivänsalo M, Pelkonen O, Suramo I, Keinänen-Kiukaanniemi S** Low Insulin Sensitivity Measured by Both Quantitative Insulin Sensitivity Check Index and Homeostasis Model Assessment Method as a Risk Factor of Increased Intima-Media Thickness of the Carotid Artery. 2002, *J Clin EndocrinolMetab.*;87(11):5092-7
88. **Robins SJ, Bloomfield Rubins H, Faas FH, Schaefer EJ, Elam MB, Anderson JW and Collins D.** Insulin Resistance and Cardiovascular Events With Low HDL Cholesterol. 2002, *Diabetes Care*;26:1513-1517



89. **Perseghin G, Caumo A, Caloni M, Testolin G and Luzi L.** Incorporation of the Fasting Plasma FFA Concentration into QUICKI Improves Its Association with Insulin Sensitivity in Nonobese Individuals. 2001, *J Clin EndocrinolMetab.*;86(10):4776-81
90. **Bastard JP, Rabassa-Lhoret R** Exploration de la sensibilité à l'insuline. In *"Traité de Diabétologie"*. 2005, Editions Flammarion, p 90-97, 2005.
91. **Belfiore F, Iannello S, Volpicelli G** Insulin sensitivity indices calculated from basal and OGTT-induced insulin, glucose, and FFA levels. 1998, *Molecular genetics and metabolism* 63:134-141
92. **Cederholm J, Wibell L** Insulin release and peripheral sensitivity at the oral glucose tolerance test. 1990, *Diabetes Res Clin Pract* 10:167-175
93. **Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, Llabre MM, Kumar M, Czarnecki EM, Schneiderman N, Skyler JS, Marks JB** Validation of the insulin sensitivity index (ISI(0,120)): comparison with other measures. 2000, *Diabetes Res Clin Pract* ; 47 :177-184
94. **Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Van Haeften T, Renn W, Gerich J** Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. 2000, *Diabetes Care* 23:295-301
95. **Avignon A, Boegner C, Mariano-Goulart D, Colette C, Monnier L** Assessment of insulin sensitivity from plasma insulin and glucose in the fasting or post oral glucose-load state. 1999, *Int J Obes* 23:512-517
96. **Mari A, Pacini G, Murphy E, Ludvik B, Nolan JJ** A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. 2001, *Diabetes care* 24:539-548
97. **Kanauchi M, Yamano S, Kanauchi K, Saito Y** Homeostasis model assessment of insulin resistance, Quantitative insulin sensitivity check index, and oral glucose insulin sensitivity index in nonobese, nondiabetic subjects with high-normal blood pressure. 2003, *J Clin EndocrinolMetab* 88(7):3444-3446
98. **Kanauchi M, Tsujimoto N, Hashimoto T** Validation of simple indices to assess insulin sensitivity based on the oral glucose tolerance test in Japanese population. 2002, *Diabetes Res Clin Pract* 55:229-235
99. **Soonthornpun S, Setasuban W, Thamprasit A, Chayanunnukul W, Rattarasarn C, Geater A** .2003, *J Clin EndocrinolMetab* 88(3):1019-1023
100. **Ciampelli M, Leoni F, Cucinelli F, Mancuso S, Panunzi S, De Gaetano**

- A, Lanzone A** Assessment of insulin sensitivity from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test in polycystic ovary syndrome and menopausal patients. 2005, *J Clin Endocrinol Metab* 90(3):1398-1406
101. **Leonetti F, Iacobellis G, Zappaterreno A, Ribaud MC, Tiberti C, Vecci E, Di Mario U** Insulin sensitivity assessment in uncomplicated obese women: comparison of indices from fasting and oral glucose load with euglycemic hyperinsulinemic clamp. 2004, *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 14:366-372
102. **Li X, Zhou Z, Qi H, Chen X, Huang G** [Replacement of insulin by fasting C-peptide in modified homeostasis model assessment to evaluate insulin resistance and islet beta cell function]. 2004, *Zhong nan da xuexue bao Yi xue ban* 29: 419-423.
103. **Ray S, Talukdar A, Sonthalia N, Saha M, Kundu S, et al.** Serum lipoprotein ratios as markers of insulin resistance: A study among non-diabetic acute coronary syndrome patients with impaired fasting glucose. 2015, *Indian J Med Res* 141: 62-67.
104. **Tandon YSMGN, Marwaha RK** A study of insulin resistance by HOMA-IR and its cut-off value to identify metabolic syndrome in urban Indian adolescents. 2013, *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 5: 245-251.
105. **Turner R, Holman R, Matthews D, Hockaday T, Peto J.** Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. *Metabolism*. 1979; 28(11):1086-1096.
106. **Misra A, Vikram N, Arya S, et al.** High prevalence of insulin resistance in postpubertal Asian Indian children is associated with adverse truncal body fat patterning, abdominal adiposity and excess body fat. *International journal of obesity*. 2004;28(10):1217.
107. **Kondaki K, Grammatikaki E, Pavón DJ, et al.** Comparison of several anthropometric indices with insulin resistance proxy measures among European adolescents: The Helena Study. *European journal of pediatrics*. 2011;170(6):731-739.
108. **Stevens J, Couper D, Pankow J, et al.** Sensitivity and specificity of anthropometrics for the prediction of diabetes in a biracial cohort. *Obesity research*. 2001;9(11):696-705.
109. **Arslanian SA, Bacha F, Saad R, Gungor N.** Family history of type 2 diabetes is associated with decreased insulin sensitivity and an impaired balance between insulin sensitivity and insulin secretion in white youth. *Diabetes care*. 2005;28(1):115-119.

110. **Goldfine AB, Bouche C, Parker RA, et al.** Insulin resistance is a poor predictor of type 2 diabetes in individuals with no family history of disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(5):2724-2729.
111. **Räikkönen K, Keltikangas-Järvinen L, Adlercreutz H, Hautanen A.** Psychosocial stress and the insulin resistance syndrome. *Metabolism*. 1996;45(12):1533-1538.
112. **Avignon A, Monnier L.** Insulinosensibilité et situations de stress. 2001.
113. **Zareian P, Ghasemi F, Abtahi SR, Behzadi S.** A Comparison Between Job Stress and Insulin Resistance Among the Hospital Medical Staff. *Journal of Archives in Military Medicine*. 2016;4(3).
114. **Ray TK, Mansell KM, Knight L, Malmud L, Owen O, Boden G.** Long-term effects of dietary fiber on glucose tolerance and gastric emptying in noninsulin-dependent diabetic patients. *The American journal of clinical nutrition*. 1983;37(3):376-381.
115. **Riccardi G, Giacco R, Rivellese A.** Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clinical nutrition*. 2004;23(4):447-456.
116. **Ambrose JA, Barua RS.** The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *Journal of the American college of cardiology*. 2004;43(10):1731-1737.
117. **Magis D, Geronooz I, Scheen A.** Tabagisme, insulinoresistance et diabete de type 2. *Revue Médicale de Liège*. 2002;57(9):575-581.
118. **Yue F, Zhang X, Zhang H, Jiang X, Gao L, Zhao J.** Association of alcohol consumption with the impaired  $\beta$ -cell function independent of body mass index among Chinese men. *Endocrine journal*. 2012;59(5):425-433.
119. **Slentz CA, Tanner CJ, Bateman LA, et al.** Effects of exercise training intensity on pancreatic  $\beta$ -cell function. *Diabetes care*. 2009;32(10):1807-1811.
120. **Reaven GM, Chen Y-D, Jeppesen J, Maheux P, Krauss RM.** Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *The Journal of clinical investigation*. 1993;92(1):141-146.
121. **Kelley DE, Goodpaster BH, Storlien L.** Muscle triglyceride and insulin resistance. *Annual review of nutrition*. 2002;22(1):325-346.
122. **Ishikawa M, Iwasaki Y, Yatoh S, et al.** Cholesterol accumulation and diabetes in pancreatic  $\beta$ -cell-specific SREBP-2 transgenic mice: a new model for lipotoxicity. *Journal of lipid research*. 2008;49(12):2524-2534.

123. **Roehrich M-E, Mooser V, Lenain V, et al.** Insulin-secreting  $\beta$ -cell dysfunction induced by human lipoproteins. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(20):18368-18375.
124. **Ray S, Bairagi AK, Guha S, et al.** A simple way to identify insulin resistance in non-diabetic acute coronary syndrome patients with impaired fasting glucose. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2012;16(Suppl 2):S460.

# **Annexes**

### Annexe 1 : Le questionnaire de l'étude.

*Fiche de renseignement (Diabétiques)*

**ID D** \_\_\_\_\_ **Date de**  
**prélèvement** \_\_\_\_\_

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom \_\_\_\_\_

Date de naissance: \_\_\_\_\_ Age: \_\_\_\_\_ Sexe: \_\_\_\_\_ Profession: \_\_\_\_\_

Lieu de naissance (mettre le numéro de la wilaya de naissance) : \_\_\_\_\_

Adresse: \_\_\_\_\_ téléphone: \_\_\_\_\_

**Antécédents du patient :**

Médicaux : \_\_\_\_\_ Chirurgicaux : \_\_\_\_\_ Autres : \_\_\_\_\_

**Antécédents Familiaux :** \_\_\_\_\_

Date de découverte du diabète : \_\_\_\_\_ Age du patient à la découverte du diabète \_\_\_\_\_

Années d'évolution du diabète \_\_\_\_\_ ans

Circonstances de découverte : \_\_\_\_\_

**Examen clinique**

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

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

**Habitudes Alimentaires :**

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

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

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

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

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

**Habitudes de vie :**

Mode de vie ----- ( stressé ou pas )

Alcoolisme -----

Tabagisme-----

Exercice physique-----

### Annexe2

#### IMMULITE 2000 Insuline

**Domaine d'utilisation :** Dosage quantitatif de l'insuline dans le sérum ou le plasma hépariné.

Ce test est réservé à un usage diagnostique *in vitro* avec les Analyseurs des systèmes

IMMULITE 2000 et constitue une aide au suivi du diabète.

Référence catalogue :

**L2KIN2** (200 tests),

**L2KIN6** (600 tests)

Code produit : **INS**.

Code couleur : **orange**.

**Cycles d'incubation :** 1 × 60 minutes.

**Temps de rendu du premier résultat :**

65 minutes.

#### Recueil des échantillons

Il est recommandé de clarifier les échantillons hyperlipémiques par ultracentrifugation.

Des échantillons hémolysés peuvent être révélateurs d'une préparation inadéquate du prélèvement avant son envoi au laboratoire ; il faudra donc interpréter les résultats avec prudence.

Les **tubes EDTA** ne doivent pas être utilisés avec la méthode IMMULITE 2000 Insuline.

Lors du prélèvement d'échantillons pour des dosages d'insuline, il est important d'éviter l'hémolyse qui peut donner des résultats faussement abaissés.

Des échantillons ictériques, lipémiques, ou fortement contaminés peuvent donner des résultats erronés.

La centrifugation des échantillons sériques avant la formation complète du caillot peut entraîner la présence de fibrine. Pour éviter les résultats erronés dus à la présence de fibrine, s'assurer de la formation complète du caillot avant de centrifuger les échantillons. Certains échantillons, en particulier ceux provenant de patients sous anti-coagulants, peuvent nécessiter un temps plus long pour la formation du caillot.

Des tubes pour prélèvements sanguins provenant de fabricants différents peuvent donner des résultats différents, selon les matériaux et additifs utilisés, y compris gels ou barrières physiques, activateurs de la coagulation et/ou anticoagulants. Le coffret Insuline IMMULITE 2000 n'a pas été testé sur tous les types de tubes possibles. Veuillez consulter le chapitre

## Annexes

---

intitulé Autres Types d'Échantillons pour plus de renseignements sur les tubes qui ont été évalués.

**Volume nécessaire :** 100 µl sérum ou de plasma hépariné.

**Conditions de conservation :**

7 jours à 2–8°C ou 3 mois à –20°C.

**Précautions d'emploi**

Réservé à un usage diagnostic *in vitro*.

**ATTENTION :** Ce dispositif contient un matériau d'origine animale et doit être manipulé comme un transporteur et transmetteur potentiels de maladies.

**Réactifs :** conserver les réactifs à 2–8°C.

Éliminer les déchets conformément à la réglementation en vigueur.

Respecter les précautions d'emploi et manipuler tous les composants du coffret comme des produits potentiellement infectieux.

Les réactifs dérivés de produits humains et utilisés dans ce coffret ont subi un test sérologique pour la Syphilis et des tests de dépistage pour les anticorps anti-VIH1 et 2, anti-VHC et pour l'antigène de surface de l'hépatite B, qui se sont tous avérés négatifs.

De l'azide de sodium à des concentrations inférieures à 0,1 g/dl a été ajouté comme conservateur ; lors de l'élimination, l'évacuer avec de grandes quantités d'eau pour éviter une accumulation d'azides métalliques explosifs dans les canalisations.

**Substrat chimiluminescent :** éviter les contaminations et l'exposition directe à la lumière solaire (voir la fiche technique).



### Annexe 3

#### IMMULITE 2000 C-Peptide

**Domaine d'utilisation :** Dosage quantitatif du C-Peptide dans le sérum, le plasma hépariné ou l'urine. Ce test est réservé à un usage diagnostique *in vitro* avec l'Analyseur IMMULITE 2000 et constitue une aide au diagnostic et au traitement de patients présentant une sécrétion anormale d'insuline.

#### Principe du test

Le test IMMULITE 2000 C-Peptide est un immunodosage par compétition, chimiluminescent, en phase solide.

**Cycles d'incubation :** 1 × 60 minutes.

#### Recueil des échantillons

##### Sérum et plasma hépariné :

**Le patient doit être à jeun.** Prélever par ponction 12 veineuse, en évitant l'hémolyse, sur tubes secs (sans anticoagulant) ou sur tubes héparinés.

Noter l'heure du prélèvement et séparer le sérum ou le plasma des cellules.

Il est recommandé de clarifier les échantillons hyperlipémiques par ultracentrifugation.

Des échantillons hémolysés peuvent être révélateurs d'une préparation inadéquate du prélèvement avant son envoi au laboratoire ; il faudra donc interpréter les résultats avec prudence.

Les plasmas EDTA et fluorure de sodium ne doivent pas être utilisés.

La centrifugation des échantillons sériques avant la formation complète du caillot peut entraîner la présence de fibrine. Pour éviter les résultats erronés dus à la présence de fibrine, s'assurer de la formation complète du caillot avant de centrifuger les échantillons. Certains échantillons, en particulier ceux provenant de patients sous anti-coagulants, peuvent nécessiter un temps plus long pour la formation du caillot.

Des tubes pour prélèvements sanguins provenant de fabricants différents peuvent donner des résultats différents, selon les matériaux et additifs utilisés, y compris gels ou barrières physiques, activateurs de la coagulation et/ou anticoagulants. Le coffret C-Peptide IMMULITE 2000 n'a pas été testé sur tous les types de tubes possibles. Veuillez consulter le chapitre intitulé Autres Types d'Échantillons pour plus de renseignements sur les tubes qui ont été évalués.

**Conditions de conservation :** Doser dans les 2 à 3 heures suivantes ou conserver congelé à – 20°C pendant 1 semaine.

### Urine – Recueil des échantillons et

#### **Conservation :**

Collecter les urines de 24 heures sans conservateur et conserver les échantillons réfrigérés à +2–8°C durant le prélèvement. Inscrive le volume total des urines et conserver une partie bien homogénéisée pour l'analyse.

Avant d'effectuer le dosage, clarifier les échantillons par une centrifugation ou par une filtration.

**Conservation :** Pour une conservation plus longue, aliquoter et congeler : stable 30 jours à –20°C.

**Facteur de dilution :** au moins 5.

L'utilisation d'un facteur de dilution de 20 amènera les échantillons d'urine *normaux* dans le domaine de mesure du dosage (Pour les échantillons d'urine, choisir 5 ou 20 dans la fenêtre Facteur de Dilution.)

#### **Volume nécessaire :**

75 µl de sérum, de plasma ou d'urine.

#### **Précautions d'emploi**

Réservé à un usage diagnostique in vitro.

**Réactifs :** conserver les réactifs à +2/ +8 °C. Eliminer les déchets conformément à la réglementation en vigueur.

Respecter les précautions d'emploi et manipuler tous les composants du coffret comme des produits potentiellement humains et utilisés dans ce coffret ont subi un test sérologique pour la Syphilis et des tests de dépistage pour les anticorps anti- VIH1 et 2, anti-HCV et pour l'antigène de surface de l'hépatite B, qui se sont tous avérés négatifs.

De l'azide de sodium à des concentrations inférieures à 0,1 g/dl a été ajouté comme conservateur ; lors de l'élimination, l'évacuer avec de grandes quantités d'eau pour éviter une accumulation d'azides métalliques explosifs dans les canalisations.

## Annexes

---

Annexe4 : HOMA calculatrice <http://www.dtu.ox.ac.uk/>.

Fasting values

Plasma glucose :	<input type="text" value="21"/>	<input checked="" type="radio"/> mmol/l	<input type="radio"/> mg/dl
C-Peptide	<input type="text" value="5"/>	<input type="radio"/> nmol/l	<input checked="" type="radio"/> ng/ml

%B :	<input type="text" value="32,0"/>	%S :	<input type="text" value="7,6"/>	IR :	<input type="text" value="13,16"/>
------	-----------------------------------	------	----------------------------------	------	------------------------------------







## Résumé

**Introduction:** Malgré l'incidence croissante du diabète sucré de type 2 (T2DM) en Algérie, aucune étude n'a été menée sur la résistance à l'insuline (IR) et la fonction des cellules bêta (FBC).

**Objectif:** Dans cette étude, nous avons utilisé l'évaluation par le modèle homéostatique modifié par le peptide C (HOMA1 et HOMA2) et avons mis en corrélation l'IR obtenu avec les facteurs de risque cardiovasculaires. Nous voulions également savoir si la réduction de la sensibilité à l'insuline ou l'échec des cellules bêta prédominait dans les nouveaux cas de DT2. Les rapports de lipoprotéines TC / HDL et TG / HDL devaient également être évalués à cet égard.

**Matériel et méthode:** Nous avons mené une étude analytique transversale cas-témoins sur 80 patients diabétiques nouvellement diagnostiqués et 30 témoins pour l'évaluation de la résistance à l'insuline et du dysfonctionnement des cellules bêta à l'aide du modèle homéostatique (HOMA).

**Résultats:** 80 patients nouvellement diagnostiqués atteints de DT2 et suivis au centre hospitalo-universitaire (CHUT) de Tlemcen, en Algérie. L'IR et les fonctions bêta moyennes étaient HOMA1IR =  $3,62 \pm 1,27$ ; HOMA2IR =  $1,88 \pm 1,00$  et HOMA1% B =  $54,47 \pm 38,47$ ; HOMA2% B =  $63,50 \pm 37,33$  respectivement. HOMA1 et HOMA2 ont tous deux montré une réduction plus importante de la sensibilité à l'insuline que la fonction des cellules bêta au moment du diagnostic. L'analyse des courbes ROC a montré que le rapport WHR et TC / HDL étaient de meilleurs marqueurs de l'IR.

**Conclusion:** La mesure de ces deux paramètres dans le diagnostic du DT2 pourrait être un outil potentiel d'évaluation, de stratification du risque et de surveillance du diabète.

**Mots clés:** diabète de type 2, résistance à l'insuline, fonction des cellules bêta, HOMA.

## Abstract

**Introduction:** Despite the increasing incidence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Algeria, there have been no studies related to insulin resistance (IR) and beta-cell function (BCF).

**Objective:** In this study, we used C-peptide modified homeostatic model assessment (both HOMA1 and HOMA2) and correlated the obtained IR with cardiovascular risk factors. We also intended to find out whether reduced insulin sensitivity or beta-cell failure predominates in new T2DM cases. Also there has been some dilemma in using either body mass index (BMI) or waist-hip ratio (WHR) as a better predictor of IR in our population. Lipoprotein ratios TC/HDL and TG/HDL also needed evaluation in this regard.

**Materials and method:** We carried out a cross sectional case-control analytical study on 80 newly diagnosed diabetic patients and 30 controls for the evaluation of insulin resistance and beta cell dysfunction using the homeostatic model (HOMA).

**Results:** Participants were eighty newly diagnosed T2DM patients visiting university hospital center (CHUT), Tlemcen, Algeria. The mean IR and beta-cell function were HOMA1IR =  $3.62 \pm 1.27$ ; HOMA2IR =  $1.88 \pm 1.00$  and HOMA1%B =  $54.47 \pm 38.47$ ; HOMA2%B =  $63.50 \pm 37.33$  respectively. Both HOMA1 and HOMA2 showed greater reduction in insulin sensitivity than beta-cell function at diagnosis. ROC curves analysis showed WHR and TC/HDL ratio as better predictors of IR.

**Conclusion:** The measurement of these two parameters (insulin resistance and beta cell function) in the diagnosis of T2DM may be a potential tool for assessment, risk stratification and monitoring of diabetes

**Key words:** Type 2 diabetes, insulin resistance, beta cell function, HOMA.

## ملخص

**مقدمة:** على الرغم من تزايد الإصابة بمرض السكري من النوع 2 في الجزائر، لم تجر أي دراسات على مقاومة الأنسولين ووظيفة الخلايا بيتا.

**الهدف:** في هذه الدراسة، استخدمنا نموذج التوازن المعدل بالبيبتيد س (هوما 1 و هوما 2) وربطنا مقاومة الانسولين التي تم الحصول عليها مع عوامل الخطر القلبية الوعائية. أردنا أيضاً معرفة ما إذا كان الانخفاض في حساسية الأنسولين أو فشل خلايا بيتا هو السائد في الحالات الجديدة من مرض السكري 2. العلاقات الكوليستيرول العام/الكوليستيرول الحميد و ثلاثي الغليسريد/الكوليستيرول الحميد يجب أيضاً تقييمهما في هذا الصدد.

**المواد والطريقة:** أجرينا دراسة تحليلية مقطعية من نوع مريض-شاهد على 80 مريضاً يعانون من مرض السكري الذين تم تشخيصهم حديثاً و 30 شخصاً سليمين ظاهرياً كشاهد لتقييم مقاومة الأنسولين والخلل الوظيفي في خلايا بيتا باستخدام نموذج التماثل السكان (هوما).  
**النتائج:** 80 مريضاً تم تشخيصهم حديثاً يعانون من السكري 2 وتمت متابعتهم في مركز المستشفى الجامعي في تلمسان، الجزائر. كان متوسط مقاومة الأنسولين و وظائف الخلايا بيتا هوما 1 م =  $3.62 \pm 1.27$ ؛ هوما 2 م =  $1.88 \pm 1.00$  و هوما 1%B =  $54.47 \pm 38.47$ ؛ وهوما 2%B =  $63.50 \pm 37.33$  على التوالي. أظهر كل من هوما 1 و هوما 2 انخفاضاً أكبر في حساسية الأنسولين مقارنة بوظيفة خلايا بيتا في وقت التشخيص. أظهر تحليل المساحة تحت المنحنى أن محيط الخصر/ الورك و الكوليستيرول العام/الكوليستيرول الحميد كانت علامات أفضل لمقاومة الأنسولين.

**الخلاصة:** إن قياس هاذين العنصرين في تشخيص داء السكري 2 يمكن أن يكون أداة محتملة لتقييم وتقسيم المخاطر ومراقبة مرض السكري.  
**الكلمات المفتاحية:** داء السكري 2، الحساسية للانسولين، عمل الخلايا بيتا، الهوما

