

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn Badis

Mostaganem

Faculté de Sciences de la Nature et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن باديس

مستغانم

كلية علوم الطبيعة والحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

Présenté par

Bouhadja Fatma

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité : Biochimie Appliquée

Thème

**Contribution à l'étude de l'influence du jeun de
ramadan chez les hommes diabétiques de
type 2 sous thérapie aux biguanides**

Soutenu Publiquement Le : 31 / 07 / 2021

DEVANT LE JURY :

Examineur : M. BEKADA AHMED MOHAMMED ALI

U. Mostaganem

Encadreur : M. AIT SAADA DJAMEL

U. Mostaganem

President : Mme. AIT CHABANE OUIZA

U. Mostaganem

Thème réalisé à l'établissement EPSP de Khadra-Mostaganem

Année universitaire : 2020/2021

Remerciements :

Nous formulons notre profonde gratitude à Allah, le tout *puissant qui nous a donné la volonté et le courage pour la concrétisation de ce modeste travail. Nous avons le plaisir de remercier tous les enseignants qui ont contribué à notre formation depuis l'école primaire jusqu'à ce jour*

À notre encadreur M. AIT SAADA DJAMAL Maitre de conférences classe A à l'université de Mostaganem d'avoir accepté de diriger cette étude expérimentale, pour son aide, ses encouragements, ses précieux conseils, sa confiance, sa patience,... tout au long de la réalisation de ce mémoire. Pour tout cela, nous tenons à vous exprimer nos sentiments de profonde gratitude.

Mes remerciements s'adressent aussi aux membres de jury qui vont évaluer notre modeste travail dont BEKADA AHMED MOHAMMED ALI à titre d'examineur et Mme AIT CHABANE OUIZA à titre de présidente du jury.

Un grand remerciement pour le Directeur des EPH d'Achaacha qui nous a donné l'opportunité de faire un stage bénéfique et sans oublier le chef de service et ses laborantins. A tous ceux qui de prêt ou de loin nous ont aidé et contribué à concrétiser ce modeste projet.

Dédicaces :

Je dédie mon travail :

*A celui qui ne se lassait jamais pour aménager tous ses efforts
pour que je sois quelqu'un dans la vie*

Pour lui, l'instruction est le socle fondamental de ses enfants.

*A mon père. A qui de puis ma naissance, n'a cessé de me bercer avec des bon conseils et sans
doute celle qui me reconforte et m'encourage dans les moments les plus difficiles de ma
scolarité.*

A ma mère

A mon mari

*A mes frères et mes soeurs qui n'ont jamais été absents dans les moments sublimes de ma
scolarité, vos apports me sont inestimables.*

A toute mes amies et tous mes collègues de section de biochimie

Avec l'aide de Dieu le tout puissant clément et miséricordieux, j'ai pu

Accomplir ce travail je dédie :

*Mes très chers parents sans votre affection, vos conseils, vos sacrifices, vos en soulagements,
vos prières et vos efforts que vous avez déployés durant toute ma vie.*

A mes frères , Mohammed , Hakim, faiz et ma soeur ; Ibtissam .

Merci pour tout ..., la confiance et l'énergie que vous m'aviez donnée

A ma très chère amie, Sadaouia, Souad et toute sa famille.

A tous ceux que j'aime, ceux qui m'aiment et me respectent de près ou de loin.

Résumé :

Le diabète sucré est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de la sécrétion de l'insuline ou de l'action de l'insuline ou de ces deux anomalies associées. L'hyperglycémie chronique est associée à long terme à des complications organiques spécifiques touchant particulièrement les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux.

Le ramadan représente le mois de l'année où les musulmans sont obligés de s'abstenir de manger, de boire ...ect du lever au coucher de soleil. Ce mois constitue un excellent modèle de recherche pour l'étude des modifications des habitudes alimentaires et leurs conséquences sur les variations du statut pondéral, ainsi que du métabolisme à jeun chez les personnes diabétiques de type 2. Onze (11) hommes diabétiques, âgés de plus de 40 ans, sous antidiabétiques oraux aux biguanides ont été inclus dans l'étude. Les mesures et contrôles ont été effectués chez les patients aux 15^{ème} jours de ramadan et au 15^{ème} jour après le ramadan et ont concerné : la glycémie, Triglycérides, Cholestérol, Créatinine et Urée. Les résultats ont subi une analyse de variance mono-factorielle en bloc et une comparaison des moyennes deux à deux selon le test de Newman et Keuls.

Le jeun de ramadan semble ne pas affecter chez les hommes diabétiques de type 2 sous thérapie aux biguanides l'équilibre glycémique et le bilan lipidique plasmatique dont particulièrement le niveau des triglycérides plasmatiques qui semble nettement améliorés.

De plus, il s'est avéré durant la période de restriction alimentaire de jeun que les patients n'ont accusé aucune hypoglycémie ou hyperglycémie et aucune dysfonction rénale pouvant les empêcher de jeuner.

Mots clés: diabète de type 2, jeun de ramadan, paramètres biochimiques, biguanide.

Abstract :

Diabetes mellitus is a metabolic disease characterized by chronic hyperglycemia resulting from defective insulin secretion or insulin action or from both associated for a long time with specific organic complication, particularly affecting the eyes, kidneys, nerves, heart and blood vessels.

Ramadan represents the sacred month of the year when Muslims are supposed to refrain from eating; drinking and having sex from sunrise to sunset. This month provides an excellent research model for studying changes in eating habits and their consequences on changes in weight status as well as fasting metabolism in people with type 2 diabetes. Eleven (11) diabetic men, aged over 40 years, on oral anti-diabetic with biguanide were included in the study. Measurements and controls were carried out in the patients on the 15th day of Ramadan and the 15th day after Ramadan and concerned: glycemia; triglycerides; cholesterol; Creatinine and urea. The results underwent a single-factor block-factor variance analysis and a comparison of two-point means according to the Newman and Keuls test.

The fasting of Ramadan does not seem to affect in men with type 2 diabetes under biguanide therapy the glycaemic balance and the plasma lipid balance, particularly the level of plasma triglycerides, which seems to be markedly improved. In addition, it was found during the period of fasting food restriction that the patients showed no hypoglycemia or hyperglycemia and no renal dysfunction that could prevent them from fasting.

Key words : type 2 diabetes, Ramadan youth, biochemical parameters, biguanide.

مرض السكري هو مرض استقلابي يتميز بفرط سكر الدم المزمن الناتج عن خلل في إفراز الأنسولين أو عمل الأنسولين أو كلاهما . يرتبط ارتفاع السكر في الدم المزمن على المدى الطويل بمضاعفات عضوية محددة خاصة التي تؤثر على العينين و الكلى و الأعصاب و القلب و الأوعية الدموية . يمثل رمضان شهر السنة الذي يضطر فيه المسلمون الى الامتناع عن الاكل و الشرب وما إلى ذلك من شروق الشمس إلى غروبها . يشكل هذا الشهر نموذجا بحثيا ممتازا لدراسة التغيرات في عادات الاكل و عواقبها على التغيرات في حالة الوزن وكذلك في صيام التمثيل الغذائي لدى الأشخاص المصابين بداء السكري من نوع 2 . إحدى عشر (11) رجلا مصابا بداء السكري فوق سن 40 عاما على مضادات السكر التي تؤخذ عن طريق الفم البيجوانيد في الدراسة . تم إجراء القياسات و الضوابط على المرضى في اليوم الخامس عشر من شهر رمضان وفي اليوم الخامس عشر بعد شهر رمضان والمعنيين نسبة السكر في الدم، الدهون الثلاثية، الكوليسترول، الكرياتينين و اليوريا) تم إخضاع النتائج لتحليل أحادي العامل للتباين في الكتلة و مقارنة متوسطات اثنين في اثنين حسب اختبار نيومان وكيلس ولا يبدوان صيام شهر رمضان يؤثر في الرجال المصابين بداء السكري في الدم وتوازن الدهون في البلازما وخاصة مستوى الدهون الثلاثية في البلازما والتي يبدو أنها تحسنت بشكل ملحوظ بالإضافة الى ذلك وجد خلال فترة تقييد تناول الطعام الصيام أن المرضى لم يظهر عليهم نقص السكر في الدم ولا اختلال وظيفي كلوي يمكن ان يمنعهم من الصيام .

كلمات المفتاح السكري من النوع 2، صيام رمضان، المعلمات البيوكيميائية، البيجوانيد.

Liste des abréviations

ACD : Acidocétose diabétique

ADO : Antidiabétiques Oraux

ATP: Adénosine Triphosphate

DT2 : Diabète type 2

ETP :Education Thérapeutique du Patient

ENTRED : Echantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques

FID : Fédération Internationale du Diabète

GLUT2 : Glucose transporter

HBA1c : hémoglobine glyquée A1C

HDL : Lipoprotéine de haute densité

HTA : Hypertension artérielle

LDL: lipoprotéine de base densité

NAD⁺ : Nicotinamide adénine dinucléotide oxydé

NADH : Nicotinamide adénine dinucléotide réduit

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit

OMS : Organisation mondiale de la santé

PI3-kinase: Phosphatidylinositol 3-kinase

TG: Triglycérides

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

Liste des figures

Figure 01. Anatomie du pancréas.....	6
Figure 02. Structure de l'insuline.....	7
Figure 03 . Etiopathogénie de diabète de type2.....	10
Figure 04 . Principales anomalies métaboliques.....	18
Figure 05. Physiopathologie du diabète de type2.....	19
Figure 06. Complication majeurs du diabète.....	24
Figure 07. Mécanisme d'action des médicaments antidiabétiques.....	37
Figure 08. Pathophysiologie du jeûne chez les individus normaux (A) et diabétiques (B).....	43
Figure 09. Utilisation du substrats au cours du jeun de longue durée.....	46

Les listes des tableaux

Tableau 1: Critères diagnostiques du diabète.....	13
Tableau 2. Estimation du nombre de cas de diabète dans différents pays de l'Afrique de l'Ouest.....	17
Tableau 3. Anti hyperglycémiantes oraux pour le traitement du diabète de type 2.....	35
Tableau 04. Réserves énergétiques de l'organisme et leur utilisation au cours du jeûne.....	44
Tableau 5. Effet du jeun de Ramadan sur les variations des paramètres biochimique	62

Table des matières

Liste des abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Introduction.....	1
Parties 1 : Etude bibliographique	3
Chapitre I : Généralités sur le Diabète de type2.	4
1. Pancréas.....	5
1.1.1. Histologie de la glande pancréatique endocrine.....	5
1.1.2. Anatomie du pancréas	5
1.1.3. Physiologie de pancréas.....	5
2. Insuline.....	6
2.1. Structure de l'insuline.....	6
2.2. Mode d'action de l'insuline	6
3. Le diabète	7
3.1. Définition du diabète.....	7
3.1.1. Données mondiales.....	8
3.1.2. Données nationales.....	8
3.4. Classification du diabète	8
3.4.1. Diabète de type1	8
3.4.2. Diabète de type 2.....	9
3.4.3. Diabète gestationnel.....	9
3.4.4. Autres types de diabète	9
3.5.Étiopathogénie du diabète de type 2.....	10
3.6. Critères diagnostiques du diabète.....	11
3.7. Particularités du diabète du sujet d'origine africaine.....	12
3.7.1. Diabète lié à la malnutrition ou diabète dit tropical.....	13
3.7.2 Diabète de type 2 cétonurique.....	14
3.8. Prévalence du diabète	15
3.9. Physiopathologie	17
3.9.1. Anomalies de l'insulinosécrétion.....	18
3.9.2. Résistance à l'action de l'insuline	18
3.9.3. Augmentation de production hépatique de glucose.....	18
3.10. Signes et symptômes.....	19
3.11. Complications	20
3.11.1. Complications aiguës	20
3.11.1.1. Acidocétose	20
3.11.1.2. Acidose lactique	20
3.11.1.3. Hypoglycémie diabétique	20
3.11.1.4. Coma hyperosmolaire	21
3.11.2. Complication chronique	21
3.11.2.1. Micro angiopathie diabétique	21
3.11.2.1.1. Rétinopathie diabétique.....	21
3.11.2.1.2. Neuropathie diabétique	22
3.11.2.1.3. Néphropathie diabétique	22
3.11.2.1.4. Dysfonction sexuelle	23
3.11.2.2. Macro-angiopathie diabétiques	23
3.11.2.3. Autres complication	23
3.12. Facteurs de risque du diabète de type 2.....	24

3.12.1. Âge et sexe.....	25
3.12.2. Facteurs génétiques.....	25
3.12.3. Hypertension artérielle (HTA).....	26
3.12.4. Anomalies lipidiques.....	26
3.12.5. Obésité, poids corporel et répartition des graisses.....	27
3.12.6. Alimentation.....	27
3.12.7. Inactivité physique.....	29
3.13. Traitement du diabète de type 2.....	29
3.13.1. Objectifs du traitement.....	29
3.13.2. Aspects du traitement.....	29
3.13.3. Traitement non pharmacologique.....	30
3.13.3.1. Activité physique.....	30
3.13.3.2. Alimentation.....	30
3.13.3.2.1 Recommandations nutritionnelles.....	31
3.13.3.3. Réduction pondérale.....	32
3.13.3.4. Contrôle de la prise alimentaire: l'appétit.....	32
3.13.4. Traitement pharmacologique.....	33
3.13.4.1. Médicaments qui augmentent la sensibilité à l'insuline.....	36
3.13.4.1.1. Biguanides.....	36
3.13.4.1.2. Le foie et l'organe cible de la metformine.....	37
3.13.4.1.3. Effets biocliniques.....	38
3.13.4.1.4. Effets indésirables et complication.....	38
3.13.4.1.5. Contre-indication.....	39
3.13.4.1.6. Modalité de prescription.....	39
Chapitre II : Le jeun de ramadan et le diabète de type 2.....	40
1. Définition du jeun de ramadan.....	41
2. Pratique du jeun dans la religion musulmane.....	41
3. Métabolisme des glucides dans l'organisme humain.....	42
4. Métabolisme au cours du jeûne.....	42
5. Adaptations hormonales pendant le jeûne.....	43
6. Adaptation physiologique au jeûne.....	44
7. Adaptation de l'organisme à la jeune prolongée.....	45
8. Modification métaboliques pendant le jeun du ramadan chez le sujet sain.....	46
8.1. Métabolisme glucidique.....	47
8.2. Métabolisme lipidique.....	47
8.3. Métabolisme protéique.....	48
8.4. Rétention hydro-sodée et risque de déshydratation.....	48
8.5. Modifications hormonales.....	49
8.6. Thromboses.....	49
8.7. Performances physiques et intellectuelles.....	49
9. Effets du jeun chez les patients diabétiques.....	50
9.1. Défaut d'adaptation de l'organisme.....	50
9.2. Paramètres lipidiques.....	50
9.3. Risques liés au jeun.....	51
9.3.1. Hypoglycémie.....	51
9.3.2. Hyperglycémie transitoire répétée.....	51
9.3.3. Acidocétose.....	52
9.3.4. Déshydratation et thrombose.....	53
10. Représentation du jeun chez les patients diabétiques.....	53
11. Gestion du diabète pré et post ramadan.....	53

Partie 2 : Étude expérimentale	56
1. Objectif.....	57
2. Population de l'étude.....	57
3. Matériel et méthode.....	57
3.1. Questionnaire.....	57
3.2. Prélèvement sanguins.....	57
3.3. Mesures et contrôles.....	58
3.3.1. Dosage du bilan biochimique.....	58
3.3.2. Glycémie.....	59
3.3.3. Triglycéride.....	59
3.3.4. Cholestérol totale.....	59
3.3.5. Urée.....	60
3.3.6. Créatinine.....	60
4. Traitement statistique.....	60
Partie 3 : résultats et discussion	61
1. Résultats.....	62
2. Discussion.....	63
Conclusion.....	66
Référence bibliographique	67
Annexes	74

Introduction :

Le diabète sucré est un trouble endocrinien métabolique chronique commun affectant le métabolisme des glucides, des lipides, des protéines et des activités enzymatiques. C'est une pathologie dont les complications métaboliques aiguës et complications chroniques sont les principales causes de mortalités élevées relevées à ce jour chez les patients.

La physiopathologie du diabète de type 2 est caractérisée par trois anomalies métaboliques essentielles décrites. Il s'agit des altérations fonctionnelles localisées au niveau des cellules β et des cellules α du pancréas et de l'installation de l'insulinorésistance.

Le traitement de référence pour cette maladie est constitué d'un ensemble de mesures diététiques et d'hygiène de vie mais aussi et surtout des antidiabétiques oraux.

Durant les décennies précédentes, le diabète de type 2 était relativement rare dans les pays en développement dont la prévalence se situait au-dessous de 1% en Chine en 1980. Cependant, des taux plus élevés ont été observés chez les populations asiatiques indiennes et chinoises, ainsi que chez les immigrants asiatiques des pays occidentaux qui ont montré une épidémie potentielle (**Chen et al., 2011**). Les estimations de l'OMS font état de 250 000 000 diabétiques dans le monde d'ici 2050, dont 90 % des cas surtout des diabétiques de type 2. A l'origine de cette augmentation, sont incriminés les changements de comportements alimentaires ainsi que la diminution de l'exercice physique, entraînant le développement de l'obésité. (**Chevenne et Fonfrède, 2001**).

Aucun traitement ne permet de guérir définitivement le diabète. C'est une maladie chronique et un traitement à vie est nécessaire. L'adoption d'une meilleure alimentation et la pratique régulière d'une activité physique constituent toutefois un véritable mode de traitement, et peuvent aider à éviter le recours aux médicaments. Si ces mesures ne suffisent pas, les médecins peuvent prescrire en monothérapie ou en bithérapie un ou plusieurs des médicaments antidiabétiques suivants (metformine, sulfamides) qui ont tous pour effet de diminuer la glycémie ou d'aider à la contrôler (**Nahas et Moher, 2009**). Le recours à l'insuline n'entre qu'au stade ultime comme moyen de traitement après l'échec de la thérapie aux antidiabétiques oraux.

Malgré l'exemption religieuse, de nombreux diabétiques jeûnent en dépit des risques encourus de complications et de décompensation (**Héliniak et al., 2015**). Dans la communauté musulmane, il existe un désir intense de participer au mois sacré de ramadan, même parmi ceux qui sont admissibles à l'exemption du jeun (**Hassanein et al., 2017**).

Cette étude contribue à une connaissance approfondie entre les variations des paramètres biochimiques et le diabète de type 2 sous thérapie aux biguanides en vue d'une meilleure gestion de la maladie au cours de la période normale sans jeun et la période de restriction alimentaire du mois de ramadan.

Le manuscrit est structuré en trois parties :

- Une étude bibliographique traitant du diabète de type 2 et le jeun de ramadan ;
- La méthodologie, décrivant le matériel et les méthodes utilisées dans l'étude expérimentale ;
- Critique et discussion des résultats complétées par une conclusion, recommandations et perspectives de recherche développement à entreprendre dans un avenir proche.

Partie 1 : Etude bibliographique

Chapitre I : Généralités sur le diabète de type2

1. Pancréas :

1.1. Histologie de la glande pancréatique endocrine :

Grâce à la microscopie électronique et à l'immunohistochimie, la coloration a permis d'identifier divers types de cellules possédant chacune une organisation fonctionnelle très particulière :

- les cellules B ou β (70 %) en position centrale sécrétant l'insuline ;
- les cellules A ou α (20 %) plus volumineuses et sécrètent le glucagon. La plus grande partie se trouve en périphérie ;
- les cellules D ou δ (10 %) responsables de la synthèse de somatostatine et contractant des connexions à la fois avec les cellules à insuline et les cellules à glucagon
- les cellules F ou PP (1 à 2 %) engagées en périphériques. Elles stimulent les sécrétions pancréatiques exocrines et les enzymes gastriques, et diminuent les sécrétions biliaires et la motricité intestinale (**Romli, 2015**).

1.2. Anatomie du pancréas :

Le pancréas est un organe mesurant entre 12 et 20 cm, et pouvant peser jusqu'à 110g chez l'homme adulte. Il se situe profondément dans la cavité abdominale, ce qui rend son exploration particulièrement difficile. La tête du pancréas est située sous le foie, elle est bordée par le duodénum et se voit traversée par le canal cholédoque qui achemine la bile vers le bol alimentaire. L'isthme est la partie la plus étroite et se situe en avant des vaisseaux de l'intestin (artère et veine mésentériques supérieures). Le corps du pancréas s'étend obliquement vers le haut de l'abdomen, en avant du rein gauche. Enfin, la queue est accolée à la rate et à ses vaisseaux (artère et veine spléniques). Dans toute sa longueur, le pancréas est traversé par le canal de Wirsung, dont la fonction est la collecte et l'acheminement vers le duodénum des sucs digestifs pancréatiques. Le canal excréteur accessoire, ou canal de Santorini, parcourt la tête et s'abouche dans le duodénum par la petite caroncule (**Figure 01**) (**Müller, 2016**).

1.3. Physiologie de pancréas :

Le pancréas assure deux fonctions : une fonction endocrine et une fonction exocrine. La fonction exocrine est représentée par les enzymes digestives qui sont responsables de la digestion des aliments ingérés, tandis que la fonction endocrine, par la sécrétion d'hormones telles que l'insuline ou le glucagon, modulent tous les autres aspects de la nutrition cellulaire (absorption, stockage et métabolisme des nutriments). Le pancréas endocrine est constitué par

les îlots de Langerhans, ou îlots endocriniens, éparpillés dans le tissu glandulaire du pancréas exocrine. Ces îlots n'occupent que très peu de place, seulement 2 à 3 % de la masse totale. (Klein, 2009).

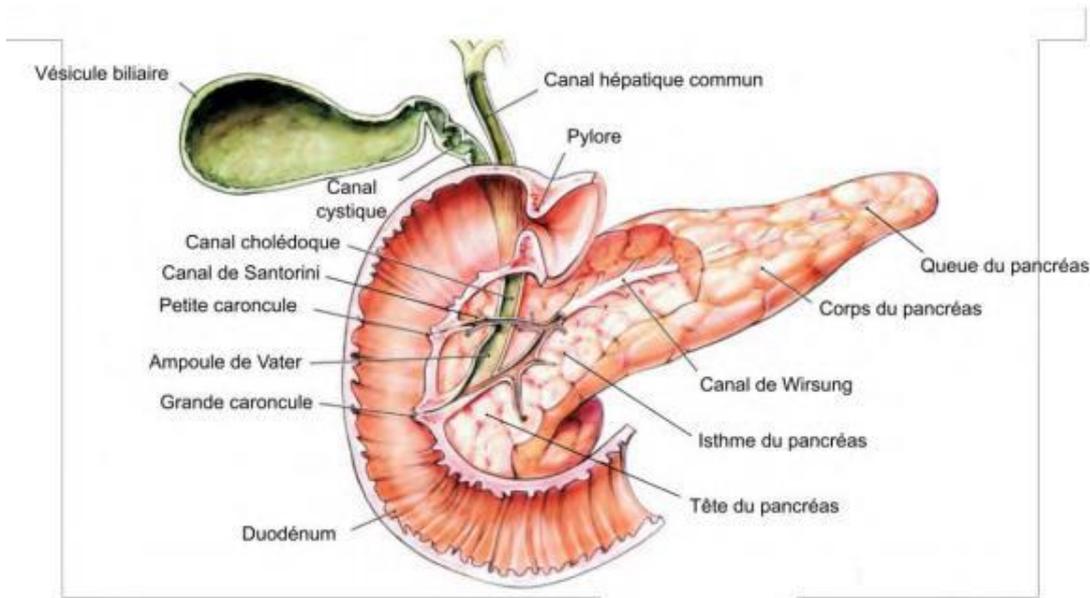


Figure 01. Anatomie du pancréas (Müller, 2016).

2. Insuline :

2.1. Structure de l'insuline :

L'insuline est une hormone polypeptidique de 51 acides α -aminés. Elle est constituée de deux chaînes : une chaîne α de 21 acides α -aminés porteuse d'un pont disulfure intra caténaire (reliant les acides aminés 6 à 11) et une chaîne β de 30 acides α -aminés. Deux ponts disulfures permettent la liaison entre ces deux chaînes, entre les deux cystéines en position 7 et entre la cystéine α_{20} et la cystéine β_{19} . Les insulines humaine et féline ne se différencient que par 4 acides α -aminés (figure 02) (Klein, 2009).

L'insuline est une hormone qui régule la concentration de sucre dans le sang, son action est hypoglycémisante et lors du diabète, une hyperglycémie chronique s'installe laquelle va conduire avec le temps à une atteinte grave de nombreux systèmes organiques (Racine, 2015) notamment les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux (Guérin-Dubourg, 2014).

2.2. Mode d'action de l'insuline :

Le glucose induit donc la sécrétion d'insuline. Il pénètre tout d'abord dans la cellule β à l'aide d'un transporteur spécifique, le GLUT2 (glucose transporter), puis est phosphorylé en glucose-6-phosphate en théorie par 2 enzymes : une hexokinase à haute affinité et une glucokinase à basse affinité. Cependant, l'activité de l'hexokinase, en subissant une forte inhibition par le glucose-6-phosphate, est très faible dans la cellule β , contrairement à celle de la glucokinase. Le glucose-6-phosphate alors obtenu est utilisé en grande majorité par la voie de la glycolyse et

de la respiration oxydative. Ce métabolisme est à l'origine notamment d'ATP, ce qui va conduire à l'inactivation des canaux K^+ / ATP . Celle-ci va alors entraîner une dépolarisation membranaire et donc une ouverture des canaux calciques voltage-dépendants. Il y a donc une augmentation massive de calcium intracytosolique, qui comme cela a été vu précédemment, va induire l'exocytose des vésicules contenant l'insuline (**Klein,2009**).

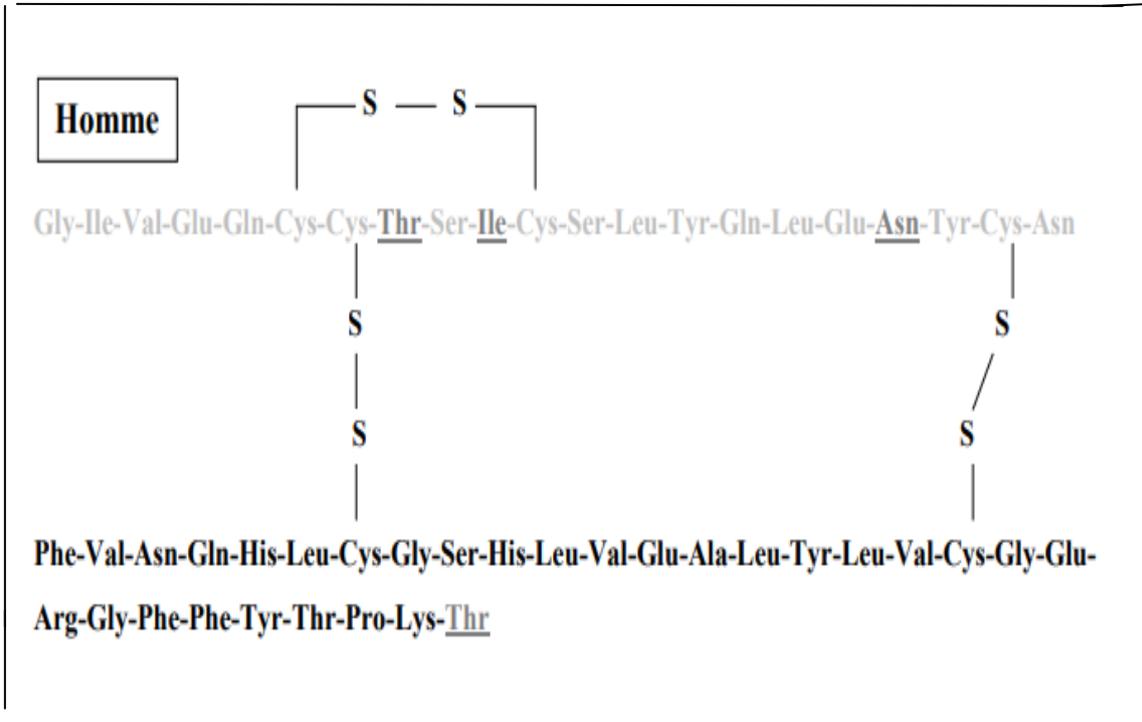


Figure 02. Structure de l'insuline (Klein, 2009).

3. Le diabète :

3.1. Définition du diabète :

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique dont les éléments physiopathologiques comprennent une résistance accrue des tissus périphériques (foie, muscles, tissu adipeux) à l'action de l'insuline, une insuffisance de sécrétion d'insuline par les cellules ² du pancréas, une sécrétion de glucagon inappropriée, ainsi qu'une diminution de l'effet des incrétines, hormones intestinales stimulant la sécrétion post-prandiale de l'insuline.

Le diabète de type 2 se définit par une glycémie supérieure à 1,26 g/l (7 mmol/l) après un jeûne de 8 heures lors de deux examens différents ou supérieure à 2 g/l (ou 11,1 mmol/l) deux heures après l'ingestion contrôlée de sucre. Le diabète de type 2, plus fréquent que celui de type 1, touche essentiellement les personnes de plus de 40 ans. Cette maladie est grave par ses complications, notamment sur le cœur, les vaisseaux sanguins, les reins et les nerfs (Hug, 2017).

3.2. Données mondiales:

Le nombre des personnes atteintes de diabète ne cesse d'augmenter. Il est passé de 108 millions en 1980 à 422 millions en 2014. Ce chiffre devrait continuer de croître pour atteindre 622 millions en 2040. La prévalence mondiale du diabète chez les adultes de plus de 18 ans est passée de 4,7% en 1980 à 8,5% en 2014 (**OMS, 2016**). Le diabète est étroitement lié au surpoids et à l'obésité, qui progressent également : en 2014, plus d'un adulte sur trois était en surpoids et plus d'un sur dix était obèse. En 2012, on a estimé que 1,5 million de décès étaient directement dû au diabète et que 2,2 millions de décès supplémentaires devaient être attribués à l'hyperglycémie. Près de la moitié des décès dû à l'hyperglycémie surviennent avant l'âge de 70 ans. L'OMS prévoit qu'en 2030, le diabète sera la septième cause de décès dans le monde avec un coût économique de 612 milliards d'US\$ durant l'année 2014 (**OMS, 2016**).

3.3. Données Nationales :

En Algérie, le nombre des diabétiques a voisine les 4 millions de personnes souffrant de cette maladie. Les spécialistes divergent sur la quantification du diabète, quatrième cause de mortalité chez nous. 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 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 sujets entre 35-59 ans et à 12% chez les sujets plus de 60 ans (**Chakib, 2011**).

3.4. Classification :

Selon l'étiologie et le mécanisme physiopathologique le diabète sucré est classé en plusieurs entités. Selon l'ADA, l'OMS et l'International Diabetes Fédération (IDF), le diabète a été classé en :

3.4.1. Diabète de type 1 :

Autrefois connu sous le nom de diabète insulino-dépendant (DID) ou diabète maigre (puisqu'il a été signalé surtout chez le sujet jeune et maigre). C'est un diabète qui apparaît chez les personnes dont le pancréas ne secrète plus d'insuline, suite à une destruction des cellules β par un virus, par un toxique ou par un autre mécanisme (**Carip, 2004**).

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune spécifique d'organe, survenant sur un terrain favorable, caractérisé par des gènes de susceptibilité, et provoquée par l'intervention de facteurs liés à l'environnement. L'organe concerné est la cellule β qui est spécifiquement et irrémédiablement détruite par les mécanismes immunologiques.

Les autres cellules de l'îlot de Langerhans qui produisent d'autres hormones (glucagon, somatostatine...) restent indemnes de l'infiltration de la structure endocrine par les immunocytes (Wémeau, 2014).

3.4.2. Diabète de type 2 :

Autrefois connu sous le nom de diabète non insulino-dépendant (DNID). C'est un diabète qui apparaît chez les personnes qui secrètent des quantités insuffisantes de l'insuline par rapport aux besoins (suite à un dérèglement de la sensibilité des cellules β aux variations de la glycémie), ou sans que les tissus ne soient capables de l'utiliser (résistance tissulaire à l'insuline). Le diabète de type 2 apparaît surtout chez la personne adulte et souvent associé à un surpoids et de ce fait est appelé diabète gras (Carip, 2004).

3.4.3. Diabète gestationnaire :

Il correspond à un diabète découvert à l'occasion d'une grossesse. Le plus souvent, il se présente sous la forme d'une hyperglycémie modérée, d'accentuation progressive après la 24^{ème} semaine d'aménorrhée et disparaissant à l'accouchement. Le diabète gestationnel s'accompagne d'un risque de macrosomie foetale et de diverses complications obstétricales.

Son dépistage est actuellement recommandé en présence de facteurs de risque (âge \geq 35 ans, IMC \geq 25 kg/m², antécédents familiaux de DT2 ou personnels de DG ou de macrosomie). Après l'accouchement, les femmes ayant présentées un diabète gestationnel devront faire l'objet d'une surveillance et de mesures de prévention hygiéno-diététiques du diabète en évitant la prise de médicaments susceptibles de détériorer la tolérance au glucose (Blickle, 2014).

3.4.4. Autre types de diabète :

Un diabète sucré peut être secondaire à une pancréatopathie (pancréatite chronique ou aiguë, tumeur, l'hémochromatose), à diverses endocrinopathies (phéochromocytomes, acromégalie, syndrome de Cushing, hyperthyroïdie, tumeurs endocrines pancréatiques et digestives) à des

dysfonctionnements d'origine génétique des cellules² (diabète MODY et diabète mitochondrial). Il peut être aussi à l'origine des médicaments, des composés chimiques ou composés toxiques (Benmohammed, 2012).

3.5.Étiopathogénie du diabète de type 2 :

Le diabète de type 2 résulte de l'association de facteurs génétiques et de facteurs liés au mode de vie qui vont donner une obésité responsable d'une insulino-résistance. Cette dernière va induire un déficit en insuline favorisé par d'autres facteurs génétiques (figure 3). Il en résulte une hyperglycémie qui à son tour va aggraver le déficit en insuline et l'insulino-résistance (Bidai, 2012)

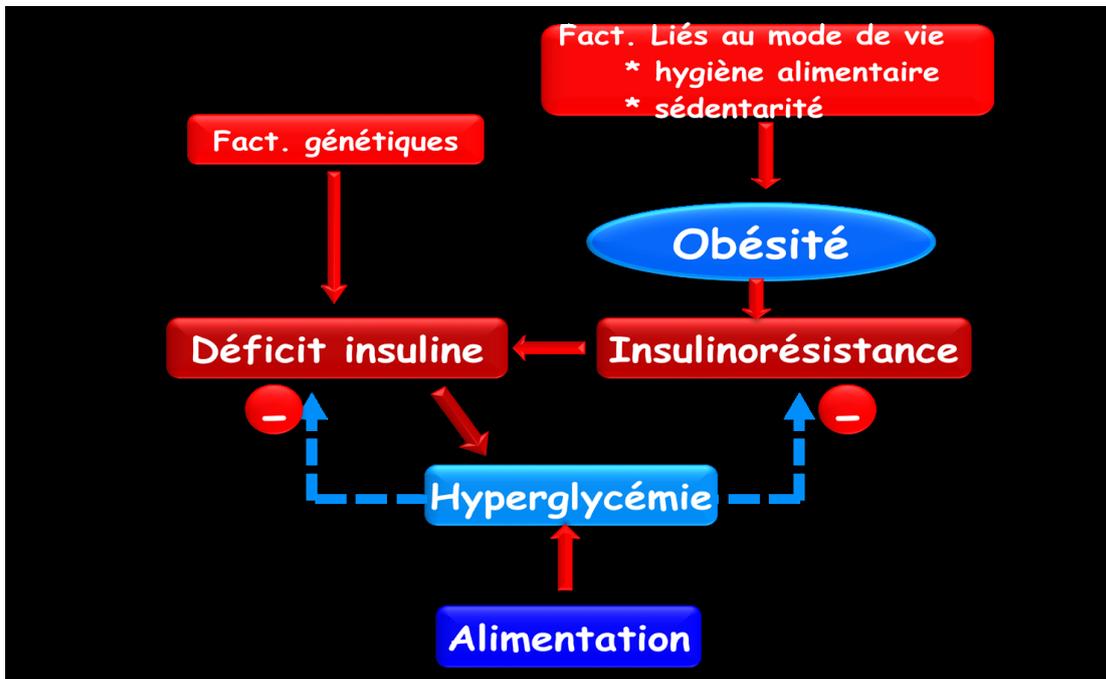


Figure 3. Etiopathogénie de diabète de type2 (Bidai, 2012).

Le déficit en insuline, responsable de l'hyperglycémie, a la particularité de s'aggraver avec le temps même sous traitement, ce qui fait du DT2 une maladie évolutive. au diagnostic, le pancréas a perdu 50% de ses capacités sécrétoires. Quelques années après, malgré le traitement, la sécrétion pancréatique n'est plus que de 20%. La conséquence: nécessité d'une escalade thérapeutique, d'abord monothérapie puis bithérapie et enfin l'initiation d'une insuline (Bidai, 2012).

3.6. Critères diagnostiques du diabète :

Les critères diagnostiques du diabète ont changé avec le temps. Au fur et à mesure que les études montraient une relation entre l'apparition des complications et le taux de glycémie, le seuil de glycémie faisant poser le diagnostic de diabète baissait. En même temps qu'a été révisée la classification des types de diabète, des critères diagnostiques du diabète ont été établis par l'Association américaine de diabète en 1997 puis repris par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 1999, et périodiquement révisés depuis. Le diabète est diagnostiqué par la présence de certains facteurs incluant des symptômes métaboliques ou des indices biochimiques anormaux. Ainsi, l'un des trois critères suivants permet de poser un diagnostic de diabète :

- 1) la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associés à une glycémie plasmatique supérieure ou égale à 11,1 mmol/L peu importe le moment de la journée ainsi que le temps écoulé depuis le dernier repas;
- 2) une glycémie plasmatique suite à une période à jeun d'au moins 8 heures, supérieure ou égale à 7,0 mmol/L;
- 3) une glycémie plasmatique supérieure ou égale à 11,1 mmol/L, deux heures suite à la prise de 75 g de glucose dissous dans de l'eau (test oral de tolérance au glucose) (**ADA, 2012**).

Cependant, il est à noter qu'en l'absence d'hyperglycémie non équivoque, ces critères devraient être confirmés en répétant le test lors d'une journée différente (**ADA, 2005 ; ADA, 2006 ; ADA, 2012**).

Les personnes dont les taux de glycémie sont supérieurs à la normale, sans pour autant satisfaire aux critères diagnostiques du diabète, font souvent l'objet d'un diagnostic de pré diabète. Ce dernier est caractérisé par une anomalie de la glycémie à jeun (AGJ), une intolérance au glucose (IG) ou les deux.

Actuellement, l'épreuve de l'hémoglobine glycosylée (HbA1c) normalisée supérieure ou égale à 6,5% est reconnue pour le diagnostic de diabète de type 2 par certaines associations de lutte contre le diabète (**ADA, 2010 ; ACD,2011**) suite à la révision des critères diagnostiques (**Tableau 1**).

En effet, depuis 2010, l'OMS et l'ADA ont statué séparément que l'HbA1c peut être utilisée pour le diagnostic du diabète de type 2 en plus des tests standards de la glycémie à jeun et de

tolérance au glucose. L'Association canadienne du diabète (ACD) a rapporté que l'utilisation de l'HbA1c comporte beaucoup d'avantages (**Goldenberg et al., 2011**). En effet, cette mesure permet de simplifier les procédures diagnostiques du diabète. Un autre avantage est qu'elle peut être mesurée à tout temps et avec moins d'inconvénients que la glycémie plasmatique à jeun ou deux heures après le repas. Elle permet aussi d'éviter les problèmes de variabilité de la glycémie selon les journées car elle reflète la moyenne des glycémies des deux à trois derniers mois. De plus, l'HbA1c à 6,5 % ou plus est un facteur de risque de complications au niveau des yeux (rétinopathie) et du risque cardiovasculaire et elle constitue un meilleur indicateur des événements ou complications macro-vasculaires que la glycémie veineuse à jeun ou la glycémie deux heures après la prise de 75 g de glucose.

Cependant, il y a un certain nombre de cas où l'HbA1c ne doit être utilisée qu'avec précaution comme chez les personnes souffrant d'hémoglobinopathies, de carences en fer, d'anémies hémolytiques ou de maladies rénales et hépatiques sévères (Goldenberg et al. 2011). En ce qui concerne la carence en fer, celle-ci semble augmenter faussement le taux d'HbA1c, bien qu'il y ait de la controverse à ce sujet (**Debard et al., 2009 ; Ford et al., 2011**).

Les études ont également montré que chez certains groupes ethniques notamment les Afro-américains, les Indiens américains ou les Autochtones, les Asiatiques et les Latino-américains, la valeur de l'HbA1c est plus élevée de 0,4% que chez les Caucasiens. De plus, les valeurs de l'HbA1c sont affectées par l'âge et augmentent de 0,1% par décennie.

Aussi, l'Association canadienne du diabète ne recommande pas l'utilisation de l'HbA1c chez les enfants, les adolescents et les femmes enceintes ou pour le diagnostic de pré diabète ou de diabète de type 1 (**ACD, 2011**).

3.7. Particularités du diabète du sujet d'origine africaine

De nombreuses études ont rapporté chez certains patients diabétiques vivant dans les zones tropicales d'Afrique subsaharienne et d'Asie du sud-est un tableau clinique distinct des deux formes essentiellement rencontrées (**Djrolo et al., 1998**). Ces formes intermédiaires ont été décrites sur les plans épidémiologique et clinique (**Ahren et Corrigan, 1985**).

Tableau 1: Critères diagnostiques du diabète.

Variabes	Valeur seuil	Autres critères
Glycémie à jeun	≥ 7 mmol / l	
Glycémie aléatoire	$\geq 11,1$ mmol / l	Polyurie, perte de poids inexplicquée
Glycémie postprandiale	$\geq 11,1$ mmol / l	Hyperglycémie orale provoquée par l'ingestion d'une solution contenant 75g de glucose
<p>Une autre épreuve de glycémie (glycémie à jeun , glycémie aléatoire ou glycémie deux heures après l'ingestion de 75g de glucose doit être faite au laboratoire un autre jour en l'absence d'hyperglycémie non équivoque accompagnée d'une décompensation métabolique aigue .Toutefois, quand il se peut qu'une personne soit atteinte de diabète de type1 (personne jeune ou personne âgée mince),pour prévenir une détérioration rapide , il ne faut pas attendre le résultat du test de confirmation pour amorcer le traitement .</p>		

Source : ACD 2008,2011

3.7.1. Diabète lié à la malnutrition ou diabète dit tropical :

En 1995, dans le Cuttack, en Inde, il s'est tenu un atelier international sur des types particuliers de diabète dans les pays tropicaux. Ces formes ont été nommées diabète mellites relié à la malnutrition (DMRM), subdivisé en diabète pancréatique fibrocalculeux (DPFC) et diabète pancréatique protéino-déficient (DPPD) (**Hoet et Tripathy ,1996 ; Mohan et al., 2003**).

Les caractéristiques cliniques communes au DMRM sont: le jeune âge (avant 30 ans), des antécédents de malnutrition, un faible poids (indice de masse corporelle inférieur à 19 kg/m), des besoins quotidiens en insuline élevés (supérieurs ou égaux à 1,5 U/kg/jour), une hyperglycémie sévère (supérieure à 11,1 mmol/l), et dans la plupart des cas, une absence de cétose à l'arrêt de l'insuline (**Hoet et Tripathy ,1996 ; Mohan et al., 2003**). Les caractéristiques distinctives entre les formes sont la présence de douleurs abdominales, de calcification pancréatique révélée par la radiographie de l'abdomen en l'absence d'alcoolisme, d'hyperparathyroïdie et de calculs biliaires, et des anomalies de la fonction pancréatique à sécrétion externe dans le DPFC (**Hoet et Tripathy ,1996 ;Mohan et al., 2003**). Au plan

épidémiologique, en Afrique, sa prévalence reste faible, environ 1% des formes atypiques du diabète (**Sobngwi et al., 2001**).

Aucune preuve n'a été établie jusqu'à maintenant sur la pathogénèse de cette forme. Cependant, la malnutrition a été incriminée comme facteur étiologique majeur et déterminant. En effet, en plus de son tableau clinique (antécédents de malnutrition), sa prévalence semble coïncider avec les zones où l'alimentation est caractérisée par un déficit en protéines essentiellement d'origine animale et une ration insuffisante en lipides selon certaines enquêtes (**Buresi et Silicani-Amoros 1990 ; Buresi et Silicani- Amoros, 1991**).

Toutefois, aucun cas n'a été observé dans certains pays où le taux de malnutrition reste élevé comme par exemple en Ethiopie (**Mohan et al., 2003**). Certains travaux ont aussi évoqué le rôle du manioc (contenant des glucosides cyanogènes pouvant être à l'origine de la pancréatite) sans que ne soit confirmée de façon certaine son implication dans la survenue du diabète.

3.7.2 Diabète de type 2 cétonurique :

C'est la plus fréquente des formes atypiques chez les patients africains et elle représente environ 10 à 16 % des cas de diabète en Afrique subsaharienne (**Sobngwi et al., 2001; Lokrou et al., 2009**). Ce type de diabète a aussi été décrit chez les Noirs Afro-américains. Sur le plan clinique, son début rappelle celui d'un diabète de type 1 avec une glycémie élevée (dépassant 30 mmol/L) et la présence de corps cétoniques, voire d'acidocétose (**Umpierrez et al., 1995; Sobngwi et al., 2002; Mauvais-Jarvis et al., 2004**), et ceci dans un contexte de syndrome polyuro-polydipsique d'installation rapide en quelques jours à quelques semaines, sans facteur de décompensation. Son tableau clinique nécessite également une mise à l'insuline et une correction des troubles hydro-électrolytiques (**Umpierrez et al., 1995; Sobngwi et al., 2002**). Après une insulinothérapie de quelques semaines à quelques mois, certains patients (50 à 75%) entrent en rémission de durée variable (4 mois à 9 ans). Son évolution au long cours fait penser à celle d'un diabète de type 2. Les patients ont tendance à être plus âgés et/ou plus obèses. L'âge moyen au diagnostic varie de 35 à 46 ans. Les antécédents familiaux de diabète de type 2 sont retrouvés chez au moins la moitié des patients. La physiopathologie et l'étiologie de ce diabète particulier restent mal connues. Les mécanismes en cause associent un défaut de sécrétion d'insuline à un état d'insulinorésistance avec hyper-glucagonémie. Les témoins d'auto-immunité retrouvés chez les diabétiques de type 1 sont absents. Le rôle d'une infection

virale herpétique a été évoqué comme facteur déclenchant. Des anticorps contre le virus de l'herpès ont été trouvés chez 88% des sujets atteints de diabète atypique contre 15% chez des patients diabétiques de type 2, (Sobngwi et al., 2008).

3.8. Prévalence du diabète :

Le diabète est une maladie grave, dont les complications peuvent être dévastatrices et qui sévit partout dans le monde. En 2000, la prévalence mondiale du diabète était estimée à 2,8% (Wild et al., 2004), alors que plus récemment, en 2011, la prévalence mondiale du diabète chez les adultes de 20 à 79 ans était estimée à 366 millions de personnes, soit 8,3% de la population. Si la tendance se poursuit, il y aura d'ici 2030 environ 552 millions de personnes atteintes de diabète, soit un adulte sur dix (IDF, 2011). Selon les projections de la prévalence en 2025, la majorité des cas vont se trouver dans les pays en voie de développement (King et al., 1998; Shaw et al., 2010). En Afrique, près de 14,7 millions d'adultes sont actuellement atteints de diabète, soit une prévalence de 3,8%, et ce chiffre devrait s'élever à 28 millions de personnes atteintes ou environ 5% de la population d'ici 2030 (Zimmet et al., 2003). En Afrique subsaharienne, les prévisions épidémiologiques estiment que la prévalence du diabète aura doublé en 2030 (IDF, 2009). Le continent fait maintenant face au double fardeau des maladies transmissibles (tuberculose, VIH) et des maladies non-transmissibles et ses facteurs associés comme le diabète (Mbanya et al., 2010).

Cette croissance de la prévalence est due essentiellement à l'augmentation de la prévalence du diabète de type 2. En Afrique, cette progression est liée au vieillissement des populations, à l'urbanisation et aux changements de mode de vie (réduction de l'activité physique, alimentation de plus en plus riche en gras) qui entraînent la prise de poids et augmentent la prévalence de l'obésité (Wild et al., 2004 ; Gning et al., 2007 ; Levitt ,2008 ; IDF ,2009 ; Shaw et al., 2010). Comme partout dans le monde, le diabète de type 2 est la forme prédominante en Afrique subsaharienne avec plus de 90% des cas de diabète (Lokrou et al., 1994 ;Lokrou et Alléchi ,1995 ; Gill et al., 2009 ; Hall et al., 2011).

En Afrique subsaharienne, les données épidémiologiques concernant les différents pays sont souvent variées en raison d'une part des différences socioculturelles et des variations entre milieu urbain et milieu rural et d'autre part des variations de méthodes diagnostiques utilisées par les diverses enquêtes (**Fisch et al., 1987 ; Balde et al., 2007 ; Christensen et al., 2009 ; Hall et al., 2011**). Le **tableau 2** donne un portrait de la prévalence du diabète dans certains pays de l'Afrique de l'Ouest (**IDF, 2011**).

Par ailleurs, en Afrique, la majorité des cas de diabète ne sont pas diagnostiqués. En effet, 78 % des personnes atteintes de diabète n'ont pas reçu de diagnostic (**IDF, 2011**). Dans la plupart des cas, les patients se présentent avec l'une des complications du diabète et ou une comorbidité (**IDF, 2006**).

Chez les Africains, le diabète peut être associé ou non à un excès de poids (**Papoz et al., 1998 ; Oga et al., 2006**). Bien qu'il soit plus fréquent dans les populations âgées, il affecte des nombres grandissants déjeunes et d'adultes actifs (**IDF 2009**). En dépit de la diminution de l'âge moyen des patients, la fréquence des complications et des comorbidités, comme par exemple les infections urinaires, reste élevée (**Lokrou et al., 1994**).

Au Mali, la prévalence a récemment été estimée par la Fédération internationale de diabète à 3,3% au niveau national, soit 148 000 personnes (**IDF, 2009**). Une enquête malienne conduite en 2009 aurait pour sa part révélé une prévalence encore plus élevée, à 9,3%. Le diabète est présent au niveau de toutes les catégories socio-économiques, que ce soit les classes aisées ou pauvres (**Besançon et Diarra , 2004**) et le diabète pose un vrai problème de santé publique par le biais des complications chroniques dominées par les complications cardiovasculaires, le pied diabétique, l'insuffisance rénale chronique et la rétinopathie (**Sidibé et al., 2007**). Le diabète est la seconde cause d'hospitalisation après le VIH/SIDA et représente également la majorité des consultations en médecine au Mali (**Beran et Yudkin, 2006**).

Tableau 2. Estimation du nombre de cas de diabète dans différents pays de l'Afrique de l'Ouest.

Pays	2010		2030	
	N	%	N	%
Bénin	175000	4,6	373000	5,5
Burkina faso	209000	3,8	470000	4,6
Cab verl	12000	5,3	26000	6,0
Cote d'ivoire	394000	4,7	713000	5,5
Gambie	35000	4,3	68000	5,1
Ghana	458000	4,3	896000	5,2
Guinée	173000	4,3	357000	5,1
Mali	184000	4,2	409000	5,1
Mauritanie	62000	3,7	95000	5,3
Niger	224000	3,9	499000	4,7
Nigeria	2819000	4,7	5316000	5,5
Sénégal	257000	4,7	503000	5,6
Togo	120000	4,3	254000	5,1

N : nombre de cas de diabète

3.9. Physiopathologie :

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

Chacune de ces altérations est actuellement bien caractérisée. Leur part relative est éminemment variable selon les patients ce qui souligne l'extrême hétérogénéité

Physiopathologie des DNID. Les mécanismes d'action des traitements classiquement utilisés dans le DNID sont précisés à la lumière de ces données pathogéniques. Des attitudes et une stratégie thérapeutique nouvelles découlent des bases métaboliques de l'hyperglycémie (**Figure 4**)(**Sacoun, 2011**).

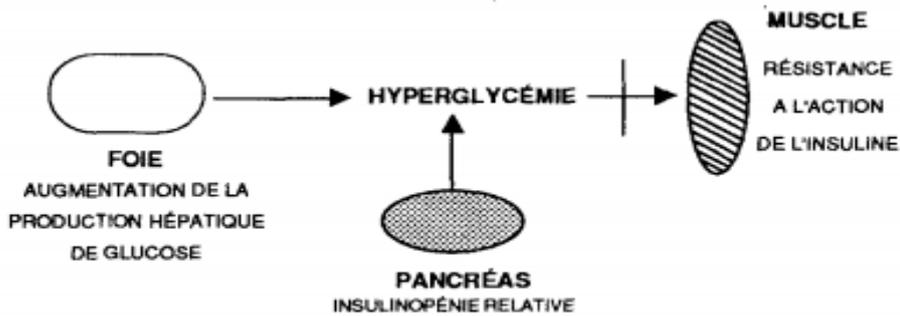


Figure 4. Principales anomalies métaboliques (sacoun, 2011).

3.9.1. Anomalies de l'insulinosécrétion :

La capacité sécrétoire de la cellule Béta- Langerhansienne est altérée aussi bien à l'état basal que stimulé dans le diabète de type 2. A jeun, les concentrations absolues d'insuline sont normales ou même augmentées mais elles sont toujours diminuées, en valeur relative, si l'on considère l'hyperglycémie associée. Lorsque l'hyperglycémie dépasse 9 mmol/l (1,60 g/l) à jeun, l'insulino-pénie s'aggrave et les concentrations absolues d'insuline sont alors abaissées (Broussolle et al 1990).

3.9.2. Résistance à l'action de l'insuline :

La résistance à l'insuline se définit par une réponse biologique in vivo à l'hormone diminuée, ou défectueuse, ou différente. Cette anomalie peut atteindre n'importe laquelle des actions de l'insuline. Dans le DNID, une diminution de la sensibilité est veine-fémorale, est réduite (Broussolle et al., 1990).

3.9.3. Augmentation de la production hépatique de glucose :

La production hépatique de glucose peut être mesurée à l'aide de glucose marqué par un isotope radioactif. Normalement, le foie produit dans les conditions de base 1,8 à 2,2 mg/kg.mn de glucose. Chez le diabète de type 2, lorsque la glycémie dépasse 8 mmol/l (1,40 g/l) la production de glucose est significativement augmentée d'environ 0,5 mg/kg.mn (Broussolle et al., 1990).

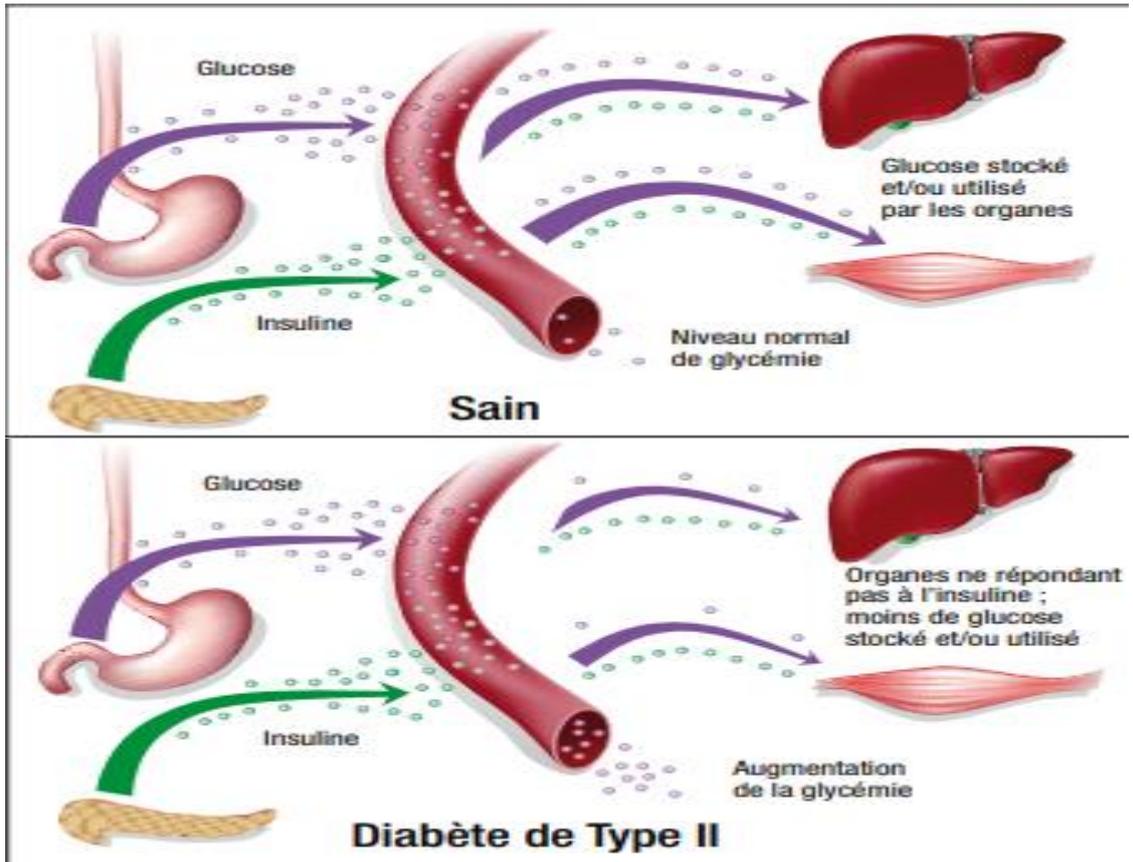


Figure 5. Physiopathologie du diabète de type 2 (Broussolle *et al.*, 1990).

3.10. Signes et symptômes :

Habituellement, les symptômes de diabète de type 1 sont évidents. Ce n'est pas vraiment le type 2. Beaucoup de gens de type 2 ne découvrent qu'ils ont le diabète jusqu'à ce qu'ils soient traités d'une complication comme une maladie cardiaque, maladie des vaisseaux sanguins (athérosclérose), accident vasculaire cérébral, la cécité, les ulcères cutanés, des problèmes rénaux, des troubles nerveux ou de l'impuissance. Les signes avant-coureurs et les symptômes pour le diabète type 2 sont les suivants:

- Besoin fréquent d'uriner, une soif accrue, une faim extrême, perte de poids inexplicable, fatigue extrême, troubles de la vision, de l'irritabilité, des nausées et des vomissements.
- Le gain de poids inexplicable, des douleurs, des crampes, des fourmillements ou des engourdissements dans les pieds, somnolence inhabituelle, de fréquentes infections vaginales ou de la peau, peau sèche, démangeaisons et des plaies guérison lente (Atallah, 2007).

3.11. Complications :

3.11.1 Complications aiguës :

Divers désordres métaboliques pouvant conduire à des troubles de la conscience allant jusqu'au coma sont susceptibles de survenir chez le patient diabétique. Deux d'entre eux, l'hypoglycémie et l'acidose lactique, apparaissent comme des complications iatrogènes. Les deux autres, l'acidocétose diabétique et les états hyperosmolaires résultent d'une insuffisance thérapeutique (carence en insuline) ou d'un défaut de surveillance (d'anomalies des concentrations plasmatiques: Une hyperglycémie ou une hypoglycémie) (**Blickle, 2010**).

3.11.1.1. Acidocétose :

Elle résulte d'une carence profonde en insuline à l'origine d'une hyperglycémie, responsable d'une déshydratation et d'une augmentation de la lipolyse, le catabolisme des acides gras libres conduisant à une acidose métabolique par excès de production de corps cétoniques. Cette complication peut être révélatrice du diabète de type 1 ou survenir à l'occasion d'une interruption accidentelle ou volontaire du traitement insulinaire ou lors d'une affection intercurrente sévère (**Blickle, 2014**).

3.11.1.2. Acidose lactique :

Il s'agit d'une complication extrêmement rare, Elle est susceptible de survenir dans un contexte d'intoxication par la metformine (insuffisance rénale) ou d'une hyperproduction tissulaire d'acide lactique à l'occasion d'une hypoxémie tissulaire chez un diabétique traité par metformine (**Blickle, 2014**).

3.11.1.3 Hypoglycémie diabétique :

Il s'agit de la principale complication du traitement par insuline et par sulfamides hypoglycémiantes (**Caryer et al. , 2003**). On parle habituellement d'hypoglycémie lorsque la valeur de la glycémie est inférieure à 0,60 g/L ou qu'il existe des manifestations cliniques évocatrices. L'hypoglycémie est dite sévère lorsque son traitement nécessite l'intervention d'une tierce personne. Les circonstances favorisant de l'hypoglycémie sont un surdosage médicamenteux, un apport glucidique insuffisant ou une utilisation majorée de glucose (exercice physique) (**Blickle, 2014**).

3.11.1.4 Coma hyperosmolaire :

Une hyperglycémie majeure sans cétose, à l'origine d'une déshydratation sévère prédominance intracellulaire, peut révéler un diabète de type 2 ou survenir au décours de l'évolution d'un diabète de type 2, en particulier chez le sujet âgé, à l'occasion d'une affection intercurrente ou d'un traitement favorisant la déshydratation ou traduisant une insulino-résistance (diurétiques, corticoïdes...) (**Blickle, 2014**).

3.11.2 Complications chroniques :

Le diabète sucré peut être responsable de multiples complications dégénératives où Chroniques qui sont liées à l'hyperglycémie chronique et aux facteurs de risques cardiovasculaires associés, en particulier la micro-angiopathie et le macro-angiopathie (**Raisonner, 2003**). . Cependant, certains patients sont protégés malgré un mauvais contrôle glycémique (**Raccah, 2004**).

3.11.2.1. Micro angiopathie diabétique :

Elles correspondent à l'atteinte des artérioles et des capillaires avec lésion fondamentale et l'épaississement de la membrane basale. Trois tissus sont particulièrement le siège de cette micro angiopathie : la rétine, le glomérule rénal et le nerf périphérique (**Noubel, 2009**)

3.11.2.1.1. Rétinopathie diabétique (RD) :

Il s'agit de la complication la plus fréquente et la plus précoce. Dans les pays industrialisés, elle représente la première cause de cécité avant l'âge de 50 ans (**Noubel , 2009**).

Elle est caractérisée par une hyperperméabilité et une fragilité capillaire. Après 20 Ans de diabète, la rétinopathie est présente chez 90% des diabétiques, elle est proliférative Chez 50 à 60% des diabétiques de type1 ; et moins fréquente, selon les enquêtes, chez les diabétiques de type2. Les chiffres vont de 5% à 25 % (**Chevenne, 2004**).

La survenue de la rétinopathie est corrélée à la durée du diabète et au degré d'équilibre glycémique. Elle menace donc les patients diabétiques après quelques années d'hyperglycémie mal maîtrisée, l'hypertension artérielle est un facteur aggravant majeur de la maladie (**Stratton et al., 2001**).

3.11.2.1.2. Neuropathie diabétique (ND) :

La neuropathie diabétique peut toucher le système nerveux périphérique et le système nerveux autonome ou végétatif .Elle s'exprime de façon très variable selon les nerfs atteints et peut être symptomatique, provoquant des manifestations gênantes susceptibles d'altérer la qualité de vie et d'induire des complications sévères, ou strictement asymptomatiques, découverte par des examens complémentaires. Sa gravité est liée essentiellement aux risques d'ulcérations du pied et de neuroarthropathie pour l'atteinte périphérique et à l'augmentation de la mortalité pour l'atteinte du système nerveux autonome .L'amélioration du contrôle glycémique demeure à ce jour le moyen le plus efficace pour prévenir la neuropathie diabétique et en éviter l'aggravation.

La prévalence de la neuropathie augmente avec l'âge, la durée du diabète et le déséquilibre glycémique .D'autres facteurs élèvent encore le risque de neuropathie : sexe masculin, taille, tabagisme actif, consommation d'alcool, hypertension artérielle, obésité, faible niveau socio-économique, néphropathie, dyslipidémie. (**Valensi et al.,2010**).

3.11.2.1.3. Néphropathie diabétique (ND) :

La néphropathie diabétique (ND) est définie classiquement, soit par la présence d'une protéinurie permanente (encore appelée « macroalbuminurie ») caractérisée par une excrétion urinaire d'albumine supérieure à 300 mg par 24 heures, soit par l'association d'une protéinurie permanente et d'une altération de la fonction rénale marquée par une réduction du débit de filtration glomérulaire (estimé par une mesure de la clairance de la créatinine ou calculé par une formule simplifiée MDRD [Modification of the Diet in Renal Disease], etc.) et une augmentation de la créatininémie. (**Canaud et al., 2010**).

La néphropathie diabétique (ND) est la première cause d'insuffisance rénale chronique terminale dans le monde .Généralement, le diagnostic de la ND est aisé si le diabète est ancien, en présence de complications dégénératives et lorsque l'évolution est marquée par une protéinurie précédant l'insuffisance rénale. (**Zajjari et al., 2012**).

3.11.2.1.4. Dysfonction sexuelle :

Les troubles sexuels sont une préoccupation majeure pour les personnes atteintes de diabète. Une enquête réalisée parmi des hommes atteints de diabète a révélé qu'ils étaient prêts à payer plus cher pour le traitement de leur trouble érectile que pour n'importe quelle autre complication associée au diabète, hormis la cécité et l'insuffisance rénale. La recherche sur la fonction sexuelle et le diabète s'est principalement centrée sur les hommes, le fonctionnement sexuel des femmes ayant fait l'objet de beaucoup moins d'attention (**Robertson, 2006**).

3.11.2.2 Macro-angiopathie diabétique :

A la différence de la micro angiopathie, l'atteinte est au niveau des artères, il s'agit des accidents cardiovasculaires (AVC) et neurovasculaire en particulier de type 2. Le diabète intervient comme un mécanisme athérogène aux coté des facteurs majeurs représentés par l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et le tabagisme. La coronaropathie représente une cause majeure d'insuffisance cardiaque et de décès.

L'obtention d'un bon contrôle de la glycémie à la phase aiguë de l'infarctus semble associée à une amélioration du pronostic, mais le risque des hyperglycémies dans cette situation a également été souligné. Les artériopathies oblitérantes des membres inférieurs (AOMI) (**Blickle, 2014**).

3.11.2.3 Autres complications :

Les infections bactériennes et fongiques sont classiquement plus fréquentes et plus graves, et pour certaines relativement caractéristiques du diabète (otite externe à pyocyanique, mucormycose rhino-pharyngienne...), complications cutanées, l'épaississement gravité des doigts, la cataracte, le glaucome néovasculaire, les gingivites et les parodontites (**Blickle, 2014**).

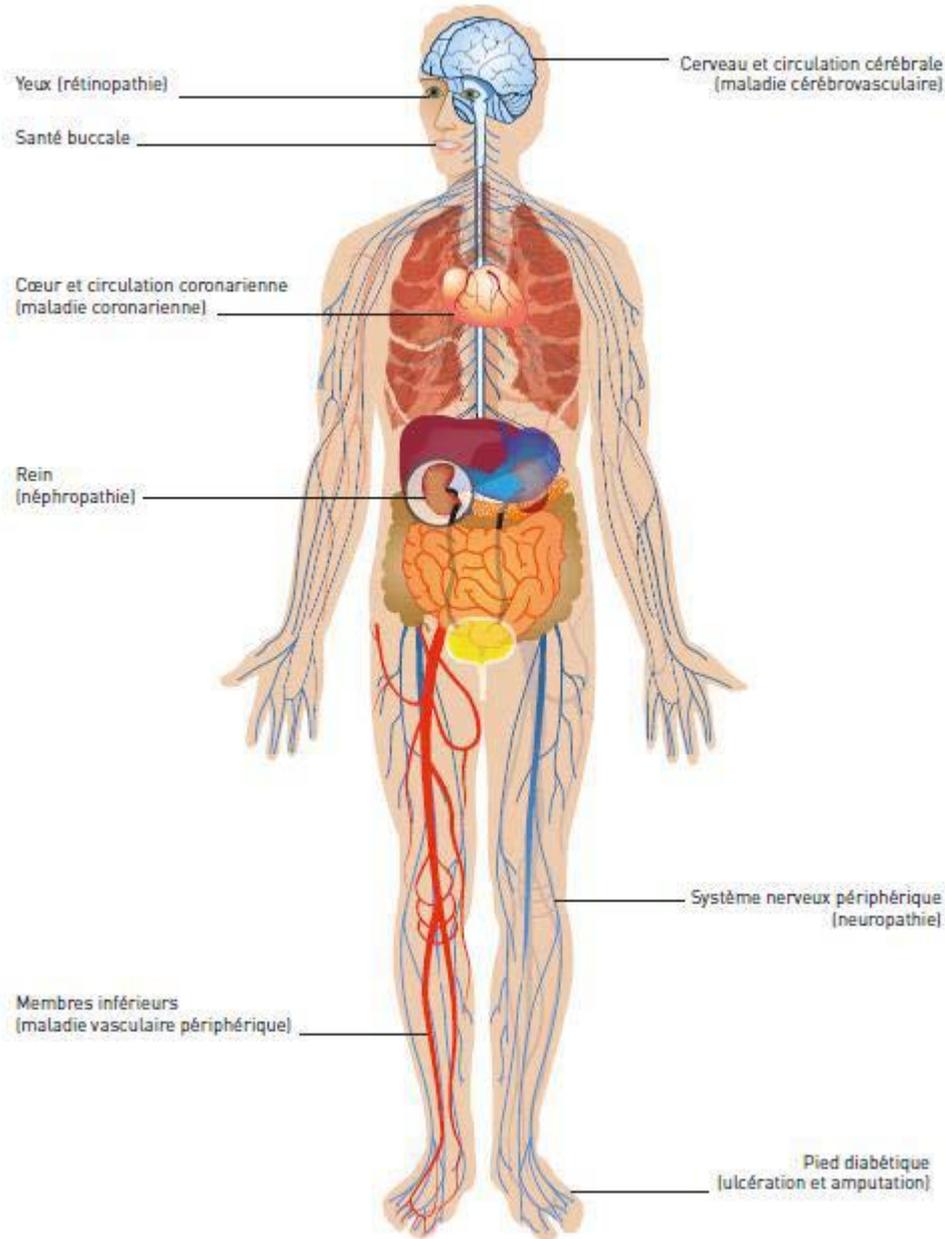


Figure 06.Complication majeurs du diabète (IDF ,2013).

3.12. Facteurs de risque du diabète de type 2 :

Le risque de développer le diabète de type 2 est associé aux prédispositions génétiques et à l'influence de l'environnement (Ravussin et al. 1994, Esparza et al. 2000, ADA 2006). Les facteurs de risque du diabète de type 2 sont établis comme modifiables et non modifiables. Les facteurs de risque modifiables sont ceux qui peuvent être changés dans le but de prévenir le développement du diabète de type 2. Ils comprennent l'obésité, l'inactivité physique et le mode d'alimentation. Les facteurs de risque non modifiables sont des caractéristiques propres à

chaque individu comme l'âge (supérieur à 45 ans), l'ethnicité et les antécédents familiaux de diabète.

3.12.1. Age et sexe :

La prévalence et l'incidence du diabète varient en fonction de l'âge et du sexe. L'âge étant un facteur de risque du diabète et de maladies cardio-vasculaires, une mesure de la glycémie à jeun devrait être effectué chez les personnes de 45 ans et plus à tous les trois ans (ADA ,2004). En Afrique, bien que le diabète de type 2 soit plus fréquent dans les populations âgées, il affecte des nombres grandissants de jeunes et d'adultes actifs de 20 à 40 ans (IDF, 2009 ;Duboz et al., 2012).

En ce qui concerne le sexe, une sur morbidité masculine, notamment chez les patients jeunes, a été rapportée par certaines études (Oga et al., 2006 ; Lokrou et al., 2009) contrairement à d'autres études où la prévalence était plus élevée chez les femmes, surtout en milieu urbain (Duboz et al., 2012).

3.12.2.Facteurs génétiques :

Le diabète de type 2 survient sur un terrain génétique de susceptibilité dont les gènes, à l'évidence multiples, sont encore imparfaitement connus.

Les études chez les jumeaux ont permis de démontrer une contribution forte de facteurs génétiques dans le diabète de type 2 (Leslie et Pyke ,1993). Dans ses formes communes, la marque de l'hérédité se retrouve dans un taux de concordance des jumeaux homozygotes compris entre 50 et 90% (Clement et al., 1998 ; Clement et Ferre, 2003).

Également en ce qui concerne les antécédents familiaux, le risque relatif de développer un diabète de type 2 chez des sujets apparentés au premier degré à des patients diabétiques est estimé à 40-50%.

Par ailleurs, le diabète maternel, y compris le diabète gestationnel et le retard de croissance intra-utérin, en particulier lorsqu'ils sont associés à une croissance de rattrapage rapide plus tard, semble accroître le risque de développement ultérieur de diabète. En effet, les bébés nés après une grossesse diabétique (diabète gestationnel compris) sont souvent grands et lourds à la naissance, ont tendance à l'obésité pendant l'enfance et ont un risque élevé de voir se développer un diabète de type 2 assez tôt (Dabelea et al., 2008; Pettitt et al., 2008; Whincup et al., 2008).

3.12.3. Hypertension artérielle (HTA) :

L'hypertension se définit comme une élévation persistante de la pression artérielle (PA). Son diagnostic est basé sur la mesure répétée (au moins trois fois) d'une pression artérielle diastolique (PAD) de plus de 90 mm Hg, et une pression artérielle systolique (PAS) de plus de 140 mm Hg (mesures effectuées au repos) (**Cho banian et al., 2003 ; ESH ,2003**). Il y a un lien entre l'hypertension artérielle et le diabète de type 2. En effet, les hypertendus développent plus souvent le diabète de type 2 que les normo hypertendus et réciproquement les patients atteints de diabète de type 2 sont plus souvent hypertendus. L'hypertension et le diabète de type 2 ont également en commun l'insulinorésistance qui favorise leur développement.

En Afrique subsaharienne, l'hypertension artérielle est très commune chez les patients diabétiques (**N'Gouin-Claih et al., 2003**). De nombreuses études ont montré que l'hypertension artérielle est non seulement plus fréquente, mais aussi plus précoce et plus sévère chez les personnes de race noire avec un ratio Noirs/Caucasiens de l'ordre de 1,5 (**Cooper et Rotimi ,1997**). Elle est le principal facteur de risque cardiovasculaire associé au diabète en dehors de l'obésité (**Gning , 2007**). Une étude rétrospective menée auprès de 1000 patients diabétiques suivis en ambulatoire en Côte d'Ivoire a rapporté que 39 % d'entre eux souffraient également d'hypertension (**Lokrou et al., 1994**). Au Mali, l'hypertension affecterait environ 17% des personnes atteintes de diabète (**Dembélé et al., 2000**). Il importe de signaler que ces données ont été collectées il y a quelques années lorsque la définition de l'HTA se situait à partir de 160/95mm Hg. En utilisant comme critère d'hypertension une pression systolique supérieure ou égale à 140 mm Hg et une pression diastolique supérieure ou égale à 90 mm Hg, la prévalence de l'hypertension chez les personnes diabétiques pourrait atteindre ou dépasser 50% en Afrique (**Baldé et al., 2006 ;MB anya et al., 2010**).

3.12.4. Anomalies lipidiques :

La dyslipidémie est caractérisée, entre autres, par une augmentation des niveaux circulants d'acides gras et de triglycérides. Le diabète et les anomalies du métabolisme des lipides cohabitent fréquemment et augmentent le risque de coronaropathie et d'autres macro-angiopathies.

Dans l'étude prospective d'intervention UKPDS, un des facteurs de risque identifiés dans la survenue d'une maladie coronarienne était un taux bas de C-HDL et un taux élevé de C-LDL. Aussi, il a été rapporté qu'une augmentation de 0,055 mmol/L du cholestérol des lipoprotéines de densité élevée (C-HDL) entraînerait une diminution du risque coronarien de 2% chez l'homme et de 3 % chez la femme (**Baigent et al., 2005**). En plus, il a été démontré une relation entre l'incidence des événements cardiovasculaires et la réduction du niveau de C-LDL

(Baigent et al., 2005). En Afrique subsaharienne, les données sur les anomalies lipidiques sont rares.

3.12.5. Obésité, poids corporel et répartition des graisses :

Tel que mentionné plus haut, il existe un lien étroit entre diabète de type 2 et le surpoids (Mokdad et al., 2001). Cette relation est bien établie du point de vue épidémiologique, physiopathologique et thérapeutique. Le développement du diabète de type 2 est lié à l'augmentation du surpoids et de l'obésité. Dans la littérature, on estime que de 80 à 90 % des personnes atteintes de diabète de type 2 ont un excès de poids ou sont obèses. L'obésité en particulier abdominale ou androïde (valeurs élevées de circonférence de la taille ou du rapport de la circonférence de la taille sur celle des hanches) est reconnue comme un important facteur de risque des maladies métaboliques et cardiovasculaires notamment le diabète de type 2, l'hypertension et les dyslipidémies.

Selon les estimations, la prévalence de l'obésité aurait augmenté en dix ans de 2,3 à 19,6% dans les milieux urbains de pays en développement (Popkin et Doak, 1998). Cette augmentation de la prévalence de l'obésité serait associée à la transition nutritionnelle (Popkin, 2001). Découlant des différences de mode d'alimentation et de l'activité physique, l'obésité est beaucoup plus fréquente dans les populations urbaines africaines par rapport aux populations rurales. Elle est associée au diabète de type 2 (Duboz et al., 2012). En Afrique, les données spécifiques sur l'obésité chez les personnes diabétiques de type 2 sont rares, cependant, la prévalence varierait de 14 à 35 % selon les études (Lokrou et Gngangbomou-Boye, 1991; Gning et al., 2007). Dans une enquête de 2004 portant sur 80 Maliens diabétiques, l'obésité (IMC > 30) touchait davantage la population féminine avec 32,8 % de femmes obèses contre 21,1 % d'hommes. La prévalence totale du surpoids (IMC > 25) était de 36,9% chez les hommes et 68,9 % chez les femmes. L'adiposité centrale (définie par le rapport taille /hanche > 0,85 pour les femmes et > 1 pour les hommes) se retrouvait à 84,2 % pour les hommes et 72,1 % pour les femmes (Besançon et Diarra, 2004).

3.12.6. Alimentation :

Le type d'alimentation est associé au développement du diabète. En effet, l'augmentation de la prévalence du diabète de type 2 a été plus marquante dans les populations où l'alimentation a beaucoup changé, où l'activité physique a diminué et où le surpoids et l'obésité ont augmenté. Les facteurs nutritionnels les plus incriminés dans le développement du diabète du type 2 sont la forte consommation d'acides gras saturés et la faible consommation de fibres alimentaires (OMS, 2003). Les études ont en effet montré de fortes corrélations entre l'énergie alimentaire provenant des acides gras saturés (OMS, 2003) et l'incidence du diabète. Dans les études

d'interventions, le remplacement d'acides gras saturés par des acides gras insaturés conduit à une meilleure tolérance du glucose et à une meilleure sensibilité à l'insuline (**Uusitupa et al., 1994 ; Vessby , 2001**).

Aussi, d'autres études ont montré une association de l'excès des apports de gras avec l'obésité et les anomalies métaboliques, lesquelles peuvent contribuer au développement du diabète de type 2 (**Marshall et al., 1994 ; Feskens et al., 1995 ; Tucker et Buranapin, 2001 ; Dugee et al., 2009**). En effet, un apport total élevé en lipides a été associé à des concentrations plus fortes d'insuline à jeun et à un indice plus faible de sensibilité à l'insuline (**Lovejoy et DiGirolamo ,1992 ; Mayer et al., 1993**).

Cependant, les acides gras polyinsaturés à longue chaîne ne semblent pas donner de meilleurs résultats que les acides gras mono-insaturés dans ces études (**Vessby et al., 2001**). De plus, lorsque l'apport total en lipides est élevé (supérieur à 37 % de l'énergie totale), modifier la qualité des lipides alimentaires semble n'avoir guère d'effet (**Vessby et al., 2001**).

Par ailleurs, les acides gras trans sont aussi connus pour augmenter le taux de HDL-C et l'insulinorésistance et ainsi contribuer au développement du diabète de type 2 (**Mozaffarian et al., 2009**).

Dans les pays en développement, ces types de graisses sont largement utilisés dans l'alimentation à cause de leur coût moins élevé (**Misra et al., 2010**). De plus, entre 1961 et 2003, la consommation de gras d'origine animale dans les pays en développement est restée élevée comparée à celle des pays développés (**Misra et al., 2010**). Par ailleurs, des études épidémiologiques ont également montré que les fibres alimentaires ont un effet protecteur (diminution du risque de développer le diabète de type 2). Cet effet ne dépendrait pas de l'âge, de l'indice de masse corporelle, du tabagisme ou de l'activité physique. Également, indépendamment de leur teneur en fibres, les aliments d'index glycémique faible ont été associés dans des études cliniques à une réponse glycémique réduite par comparaison avec des aliments d'index glycémique plus élevé, mais aussi à une amélioration globale du contrôle glycémique (mesuré par la HbA1c) chez les personnes diabétiques (**Brand et al., 1991, Wolever et al., 1992 ; Frost, 1994**).

En Afrique subsaharienne, la relation entre l'alimentation et le diabète de type 2 a été peu étudiée. Toutefois, dans la plupart des pays en développement de cette région où la malnutrition infantile sévit, le risque de diabète de type 2 semble être plus élevé.

3.12.7. Inactivité physique :

La sédentarité est susceptible d'intervenir par le biais de la composition corporelle, mais l'activité physique exerce un effet sur la sensibilité de l'insuline indépendamment de modifications significatives du poids (OMS, 2003). Heimlich et al. ont réalisé aux États-Unis une étude d'une durée de 14 ans sur le lien entre l'activité physique et le diabète de type 2. Cette étude comportait 5990 hommes. Cette étude a montré que le risque de développer un diabète diminuait de 6% chez des individus qui pratiquaient régulièrement une activité physique modérée (Helmrich et al., 1991).

En Afrique, les populations rurales ont une activité physique cinq fois plus importante comparées aux populations urbaines selon certaines études. Aussi, le nombre de minutes de marche à pied a été inversement associé au diabète (Sobngwi et al., 2003).

3.13. Traitement du diabète de type 2 :**3.13.1. Objectifs du traitement :**

Le but principal du traitement du diabète est de maintenir les valeurs de la glycémie à un niveau le plus près possible de la normale pour prévenir les complications. Les objectifs glycémiques doivent être personnalisés selon les recommandations, toutefois, chez la plupart des patients atteints de diabète de type 2, le traitement doit viser un taux d'HbA1c < 7,0 % afin de réduire le risque de complications micro-vasculaires (ACD, 2008). La glycémie à jeun et la glycémie postprandiale sont toutes les deux en corrélation avec le risque de complications et déterminent le taux d'hémoglobine glycosylée (Monnier et al., 2003; ACD, 2008). Ainsi, pour obtenir un taux d'HbA1c < 7,0 %, les personnes atteintes de diabète doivent viser une glycémie à jeun ou préprandiale de 4,0 à 7,0 mmol/L et une glycémie deux heures après un repas de 5,0 à 10,0 mmol/L (ACD, 2008). De plus, la prise en charge ne se résume pas au contrôle de la glycémie, mais nécessite la correction de l'ensemble des facteurs de risques cardiovasculaires, indispensable pour la prévention des complications vasculaires à long terme (Gaede, 2003).

3.13.2. Aspects du traitement :

Les outils de la prise en charge du diabète sont pharmacologiques et non pharmacologiques, ces derniers comprenant l'alimentation et l'exercice physique appropriés. Ces mesures hygiéno-diététiques doivent être mises en œuvre dès que le diagnostic est posé, voire à titre préventif chez des sujets considérés comme ayant un risque élevé de développer un diabète de type 2 (Pan et al., 1997 ; Tuomilehto et al., 2001). Quand ces mesures ne suffisent pas, le diabète de type 2 est traité au moyen de médicaments: les antidiabétiques oraux ou l'insuline.

3.13.3. Traitement non pharmacologique :**3.13.3.1. Activité physique :**

Chez les personnes atteintes de diabète, l'activité physique régulière est un élément essentiel du plan de traitement (ACD ,2008). L'activité physique peut aider les personnes diabétiques à atteindre divers objectifs, par exemple améliorer leur santé cardiorespiratoire, augmenter leur vigueur, mieux contrôler leur glycémie, réduire leur insulino-résistance, améliorer leur profil lipidique et maintenir leur poids après une perte de poids (Wing et al., 2001, Wing et Hill 2001 ; Sigal et al., 2006). Son impact sur le diabète est indépendant d'une éventuelle modification du poids, qui est d'ailleurs peu fréquente si le programme n'est pas assorti de mesures diététiques. Ainsi, sur le plan pratique, il est conseillé aux personnes diabétiques de faire des activités physiques régulièrement ou au moins trois jours par semaine pour cumuler au moins 150 minutes d'exercice et ne pas rester inactives plus de deux jours de suite (ACD, 2008).

3.13.3.2. Alimentation :

Le régime alimentaire est souvent considéré comme la pierre angulaire du traitement du diabète (Franz et al., 1995 ; Meltzer et al., 1998 ; MSSS, 2003) mais la question est complexe et controversée (Meltzer et al., 1998). Des études d'intervention randomisées et des études d'observation de thérapies médico-nutritionnelles du diabète dispensées par des diététistes professionnels (DtP) ont montré l'amélioration de la glycémie avec une baisse de l'hémoglobine glycosylée (HbA1c) de l'ordre de 1 à 2 unités (Pastors et al., 2002 ; Pastors et al., 2003). Ainsi, l'étude UKPDS d'une durée de trois mois chez 3042 patients nouvellement diagnostiqués diabétiques de type 2, a montré que sur 2595 patients qui ont suivi la thérapie nutritionnelle (447 n'ont pas continué l'étude), l'hémoglobine glycosylée avait baissé en moyenne de 1,9% (de 8,9 à 7,0%) durant les trois mois (UKPDS, 1990). En 1995, Franz et al. ont mené une étude de six mois sur 179 personnes diabétiques de type 2 dont la durée moyenne du diabète était de quatre ans. Soixante-deux personnes présentant des caractéristiques similaires constituaient un groupe témoin. Les résultats de cette étude ont montré que l'hémoglobine glycosylée avait baissé de 0,9% en six mois (de 8,3 à 1,4%) dans le groupe ayant reçu des conseils de pratiques nutritionnelles contrairement au groupe témoin sans intervention nutritionnelle, dans lequel l'HbA1c est restée inchangée.

Les objectifs nutritionnels doivent intégrer la prévention des maladies cardiovasculaires bien au-delà du seul contrôle de la glycémie. Comme il y a peu de données sur la stricte observance d'une prescription alimentaire particulière, la mise en place d'un régime alimentaire doit

s'adapter au mode de vie du patient diabétique et tenir compte de son poids, de son activité physique, de ses habitudes alimentaires, de ses interdits éventuels, de ses coutumes culturelles et ethniques et de ses contraintes professionnelles (Mann et al., 2000; Franz et al., 2002; Pastors et al., 2002; Darmon et Darmon ,2008; Franz et al., 2010).

3.13.3.2.1. Recommandations nutritionnelles :

Il existe plusieurs recommandations selon les différentes associations professionnelles de diabète concernant la thérapie médico-nutritionnelle des patients diabétiques (Silvis ,1991 ;Mann et al., 2000 ; Cleeman et al., 2001 ;Krauss et al., 2001 ; Anderson et al., 2004 ; ACD ,2008).

Par rapport aux sujets sains, il n'y a pas de recommandations spécifiques quant à l'apport en énergie pour les patients diabétiques de poids normal. Par contre, pour un patient en surpoids ou obèse, une restriction énergétique.

En ce qui concerne les apports en glucides, il est conseillé aux diabétiques d'ingérer au moins 45% des calories de la ration sous forme de glucides, afin de contrôler au mieux la glycémie et l'insulinémie du patient (ACD, 2008). Cependant, il est important de tenir compte des propriétés de chaque type de glucides, notamment quant à sa réponse glycémique. Selon les lignes directrices de l'Association canadienne du diabète (2008), le remplacement de glucides dont l'indice glycémique est élevé par des glucides dont l'indice glycémique est faible au cours de repas mixtes a un effet cliniquement significatif sur le contrôle de la glycémie chez les personnes atteintes de diabète de type 1 ou de type 2. Un autre des messages clés de la thérapie nutritionnelle dans les lignes directrices 2008 concernant les glucides est celui-ci : « La régularité de l'apport glucidique ainsi que de l'heure et de l'espacement des repas peut contribuer au contrôle de la glycémie et du poids » (ACD, 2008). De plus, l'apport en glucides alimentaires étant le déterminant le plus important de la réponse glycémique postprandiale, la surveillance attentive des quantités de glucides consommés aux repas et aux collations est un élément-clé du contrôle métabolique.

Quant aux apports en lipides, ils sont importants à contrôler dans la diététique d'une personne diabétique. Selon l'Association canadienne du diabète (2008), les lipides ingérés peuvent représenter jusqu'à 35% de l'énergie totale et en respectant le fait que les acides gras saturés ne devraient pas dépasser 7 % de l'énergie totale. De plus, il faut favoriser les acides gras monoinsaturés en incluant les aliments riches en acides gras polyinsaturés et les huiles végétales.

Pour les patients diabétiques, un apport protéique compris entre 15 à 20 % de l'énergie totale est conseillé (Mann et al., 2000). Toutefois, rien n'indique que l'apport en protéines habituellement recommandé doive être modifié (ACD, 2008). Il est également conseillé de consommer de 25 à 50 g/jour de fibres alimentaires de sources diverses, dont des fibres solubles et céréaliers (ACD, 2008).

3.13.3.3. Réduction pondérale :

La surveillance régulière du poids est également importante chez le patient diabétique. La réduction du poids est un objectif thérapeutique fondamental en cas de surpoids ou d'obésité (Klein et al., 2004). Une perte de poids modérée (de 5 à 10 % du poids corporel) améliore la glycémie, la sensibilité à l'insuline, la valeur de l'hémoglobine glycosylée (HbA1c) et le profil de risque cardio-vasculaire (UKPDS, 1998; Williamson et al., 2000). Le maintien à long terme de la réduction de poids est plus important que l'amaigrissement initial (Jakicic et al., 1999; Wing et Hill, 2001).

3.13.3.4. Contrôle de la prise alimentaire: l'appétit :

La majorité des individus qui maintiennent leur poids stable le font en adaptant leur apport énergétique aux variations des dépenses énergétiques, et ce, par l'entremise de mécanismes précis de contrôle de la prise alimentaire. C'est un phénomène complexe qui résulte d'une séquence d'interactions entre des mécanismes centraux et périphériques. La ration alimentaire quotidienne est déterminée d'une part par le nombre de prises au cours de la journée et d'autre part par la taille de ces consommations. Ces deux variables sont modulées par des mécanismes distincts de l'appétit (faim, rassasiement et satiété). La faim peut se décrire comme étant la sensation qui pousse un individu à rechercher et à ingérer de la nourriture. Cette sensation réapparaît après des périodes variables suite à l'ingestion de nourriture. Au cours de l'ingestion de nourriture, la faim est progressivement inhibée ce qui éventuellement mettra fin à l'épisode de prise alimentaire. Ce processus est connu sous le nom de rassasiement, et les mécanismes

qui en modulent l'état sont des déterminants importants de la quantité de nourriture ingérée lors de repas. Le rassasiement est suivi d'une période de temps variable ou on observe l'absence de faim. Cette période est appelée satiété. La fin de la période de satiété coïncide généralement avec la réapparition de sensations de faim, ce qui déclenche généralement le prochain épisode de prise alimentaire, poursuivant ainsi le cycle de la consommation de nourriture (**Blundell et al., 1996**). Les mécanismes qui règlent la faim sont différents de ceux qui gèrent le rassasiement et la satiété. Par ailleurs, le besoin d'énergie n'est pas la seule raison qui pousse à manger. En effet, le contrôle de la prise alimentaire est également influencé par d'autres facteurs qui interagissent entre eux. Les plus connus sont la composition en macronutriments, la taille des repas et leur densité calorique. Il est connu que la taille des portions et la variété des caractéristiques sensorielles des aliments affectent la taille d'un repas, indépendamment du contenu énergétique ou nutritionnel (**Rolls et al., 2002**). D'autres aspects de l'environnement, qui n'ont rien d'alimentaire, modifient également la prise alimentaire. L'heure de la journée affecte la taille des repas et le nombre de personnes qui partagent un repas détermine la quantité d'aliments consommés autant que la faim ressentie au début de l'ingestion (**Castro ,1997**). D'autres facteurs sont susceptibles de faire augmenter la consommation alimentaire, notamment l'écoute de la télévision ou de la radio (**Bellisle, 2008**). La prise alimentaire est sous l'influence d'une multitude de variables dont il faut prendre conscience lorsque l'on veut maîtriser sa consommation. Le sexe peut également influencer plusieurs variables relatives aux sensations d'appétit puisque plusieurs études ont rapporté des différences sexuelles pour certaines hormones régulatrices de l'appétit et également d'autres facteurs non biologiques qui peuvent également avoir un impact sur les sensations d'appétit.

3.13.4. Traitement pharmacologique :

Quand les modifications du mode de vie ne produisent pas un bon contrôle de la glycémie en deux à trois mois, on doit amorcer le traitement pharmacologique. Six classes pharmacologiques d'antidiabétiques oraux sont disponibles (**Tableau 3**) et chacune possède ses avantages et inconvénients spécifiques (**Chipkin ,2005; Cefalu, 2007**). Les médicaments disponibles ciblent les diverses composantes comme l'insulinorésistance, la sécrétion de l'insuline et/ou l'absorption des glucides alimentaires (**Cefalu ,2007; Gaborit et Andreelli ,2008**). Par ailleurs, si la médication orale ne suffit pas, on doit envisager d'utiliser de l'insuline (**Hirsch, 2005**). Celle-ci peut aussi être nécessaire temporairement en cas de maladie ou une grossesse, en période de stress ou d'intervention chirurgicale.

Le schéma thérapeutique recommande habituellement de choisir la metformine comme médicament initial, quel que soit le niveau de l'indice de masse corporelle, du fait de son rapport bénéfice /risque (**ACD, 2008**). Cependant, une certaine controverse entoure le choix de l'antihyperglycémiant (y compris l'insuline) qui devrait être administré au départ et des médicaments à lui associer par la suite (**Heller, 2004 ; ACD, 2008**). Le choix des médicaments d'une classe donnée à privilégier dans certaines situations prête aussi à controverse. Quand des symptômes sont présents chez un patient dont la glycémie et le taux d'HbA1c sont élevés, il faut un médicament qui réduit rapidement la glycémie (p. ex. l'insuline). Toutefois, la façon d'atteindre les objectifs glycémiques pourrait importer moins que le besoin d'atteindre ces objectifs. La baisse de la glycémie et du taux d'HbA1c est associée à une amélioration du devenir du patient, même si les objectifs glycémiques recommandés ne peuvent être atteints (**ACD, 2008**).

Tableau 3. Anti hyperglycémiant oraux pour le traitement du diabète de type 2.

Classe	Nom commercial	Mécanisme d'action	Effets secondaires	Moment optimum de leur prise
Sulfamides	Diabeta, Diamicron	Stimulation de la sécrétion d'insuline par le pancréas	Hypoglycémie	Au maximum 30 minutes avant le repas
Glinides	Gluconorm®(repaglinide)	Stimulation de la sécrétion d'insuline mais leur action est plus court et plus rapide	Hypoglycémie	Près du début du repas
Biguanides (metformine)	Glucophage ® glumeta®	Réduction de la production de glucose par le foie en freinant la néoglucogenèse ; augmentation de la sensibilité à l'insuline	Problèmes intestinaux et gout métallique	Au moment du repas
Inhibiteurs des alpha glucosidases	Ascarbose ® (glucobay)	Ralentissement de l'absorption des glucides au niveau intestinal .	Ballonnements et flatulences	Au moment du repas , à la première bouchée
Glitazones	Avandia ® (rosiglitazone) Actos ® (pioglitazone)	Amélioration de la sensibilité à l'insuline	Prise de poids et œdèmes	Au meme moment de la journée habituellement le matin. Il n'est pas nécessaire de les associer à la prise de nourriture .
Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (dpp-4)	Januvia ® (sitagliptine)	Intensification de l'effet des incrétines (hormones intestinal) impliquées dans le contrôle de la glycémie .	Rares	Au meme moment de la journée , habituellement le matin

Source : ACD, 2008

Il existe de nombreux antidiabétiques oraux sur le marché (**Figures 7**), parmi ceux-là, on retrouve :

3.13.4.1. Médicaments qui augmentent la sensibilité à l'insuline :

3.13.4.1.1. Les biguanides :

Les biguanides, bien qu'ancienne famille de molécules, reste le traitement médicamenteux de première intention chez les diabétiques de type 2, en particulier en cas de surcharge pondérale. Le seul représentant de cette classe est la Metformine, qui est actuellement le médicament le plus prescrit dans le monde (**Faure, 2011 ; Pilon et al., 2014 ; Rao, 2014**). Elle est commercialisée sous le nom de Glucophage® (**Scheen, 2015**).

La Metformine agit par l'intermédiaire de 03 mécanismes : en réduisant la production hépatique du glucose, en augmentant la sensibilité des cellules musculaires à l'insuline et en retardant l'absorption intestinale du glucose (**Pilon et al., 2014**).

Elle abaisse le taux d'HbA1c (**Wemeau, 2014**) et n'entraîne aucune stimulation de la sécrétion d'insuline, c'est pourquoi aucune hypoglycémie n'a jamais été constatée (**Halim et al., 2008**). La Metformine a un effet favorable sur le métabolisme lipidique en réduisant le cholestérol, le LDL cholestérol et le taux de triglycérides (**Pilon et al., 2014**). Elle ne se lie pas aux protéines plasmatiques, et est éliminée par voie rénale sous forme inchangée (**Carles et al., 2008**).

Le traitement par Metformine a démontré son efficacité dans la protection des risques macro vasculaires chez le patient diabétique (survenue d'infarctus, d'accident vasculaire cérébral...) mais également dans la prévention des complications.

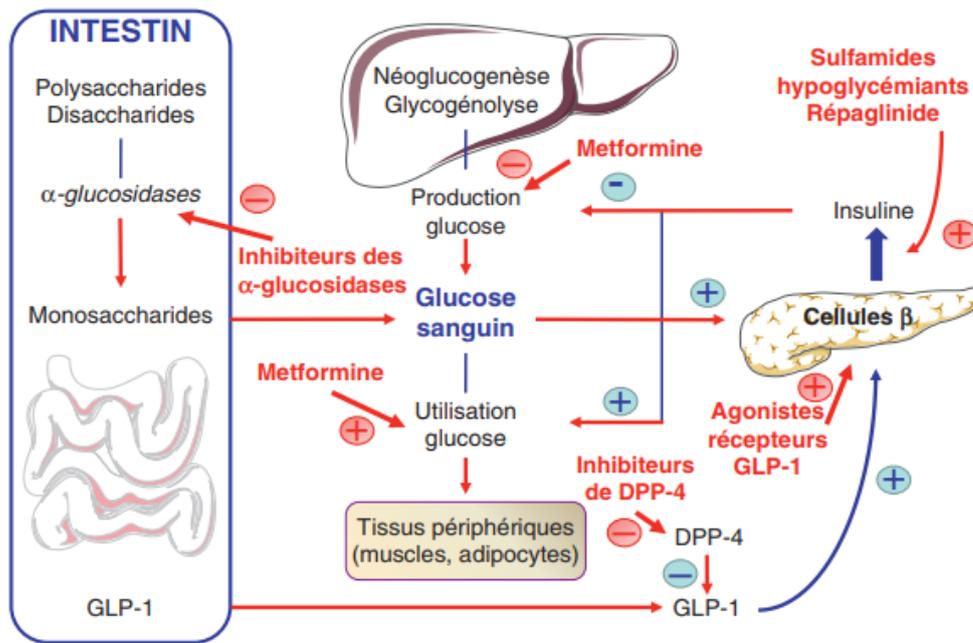


Figure 7. Mécanisme d'action des médicaments antidiabétiques (Barau *et al.*, 2016).

8.4.1.2. Le foie est l'organe cible de la metformine :

Le foie occupe une place centrale dans l'action antihyperglycémique de la metformine. En effet, celle-ci réduit l'hyperglycémie en diminuant la production de glucose hépatique par inhibition de la gluconéogenèse, qui est anormalement augmentée chez les patients diabétiques de type 2. Dans une moindre mesure, elle diminue l'absorption gastro-intestinale du glucose et augmente son utilisation dans le muscle. À long terme, la metformine augmente également la sensibilité à l'insuline dans le foie.

Après administration orale, la metformine est absorbée par l'intestin, et ses concentrations dans la veine porte sont importantes. Il en résulte que le foie est exposé à des concentrations de metformine plus élevées que les autres tissus périphériques. Contrairement à la phenformine, la metformine est une molécule très hydrophile et son passage à travers la membrane plasmique par diffusion passive est pratiquement nul. Les transporteurs de cations organiques OCT1, -2 et -3 (*organic cation transporter* 1, 2 et 3) sont les principaux transporteurs de la metformine. Le transporteur OCT1 est fortement exprimé dans l'intestin, le foie et le rein, et faiblement dans les autres tissus. Ainsi, les transporteurs OCT participent à l'absorption et à l'excrétion de la metformine, respectivement dans l'intestin et le rein. L'expression importante du transporteur OCT1 dans le foie entraîne une accumulation de metformine plus importante dans cet organe

que dans les autres tissus. Cette accumulation hépatique est accentuée par le fait que la metformine n'est pas métabolisée par le foie, et est excrétée par la voie urinaire sans modification. Ces caractéristiques pharmacocinétiques positionnent le foie comme l'organe cible de la metformine. Ainsi, la délétion du gène *Oct1* dans le foie chez la souris entraîne une diminution importante de l'accumulation de metformine au niveau hépatique. De même chez l'homme, l'existence de polymorphismes au niveau du gène *OCT1* réduit l'action de la metformine pour abaisser l'hyperglycémie. La metformine est également prise en charge par le transporteur MATE (*multidrug and toxin extrusion*) qui contribue à son excrétion rénale, et par le transporteur PMAT (*plasma membrane monoamine transporter*) qui participe à son absorption intestinale.

3.13.4.1.3. Effets biocliniques :

Le mécanisme d'action intime est mal connu, il semble que la Metformine agisse par le biais de l'AMPK en augmentant la capacité des transporteurs membranaires et intracellulaires du glucose. Les effets sont de type extra-pancréatique, mais la présence d'insuline est nécessaire à son action.

❖ **Effet principal:** au niveau du foie, puis muscle et tissu adipeux .

La metformine diminue la néoglycogénèse et la glycogénolyse et donc la production hépatique du glucose qui est augmentée chez le diabétique. Elle augmente la captation périphérique du glucose. Par cet effet, la molécule lutte contre l'insulinorésistance.

❖ **Autres effets :**

- Ralentissement de l'absorption intestinale des glucides, luttant ainsi contre l'hyperglycémie postprandiale
- Effet anorexigène modéré
- **Effets possibles:** augmentation de la sensibilité du muscle à l'insuline, diminution des triglycérides, activité fibrinolytique et antiplaquettaire.

3.13.4.1.4. Effets indésirables et complications :

- ❖ **Troubles digestifs:** souvent bénins et transitoires, dose-dépendants : saveur métallique, épigastralgie, ballonnement abdominal, nausées, vomissements, diarrhées motrices.
- ❖ **Allergies:** exceptionnelles, souvent bénignes : rash cutané, prurit, urticaire.

- ❖ **Malabsorption de la vitamine B12 et des folates:** réversibles sans conséquences cliniques sauf pour les cas d'anémies de Biermer.
- ❖ **Acidose lactique:** accident redoutable et grave car souvent mortel, heureusement rare avec la metformine, facile à éviter si on respecte les contre-indications.

3.13.4.1.5. Contre-indications :

- Insuffisance rénale : un bilan rénal est impératif avant de prescrire un biguanide.
- Complications dégénératives évolutives et avancées (néphropathie, rétinopathie)
- Tendances cétoniques ou acido-cétoniques
- Toutes les situations majorant les effets et la toxicité des biguanides (situations d'hypoxie +++): insuffisance hépatique, insuffisance cardiaque ou coronaire grave, insuffisance respiratoire, HTA sévère, éthylisme chronique, déficit en vitamine B12 et en folates, déshydratation.
- Grossesse : contre-indication de principe

3.13.4.1.6. modalités de prescription :

- Dose maximale/jour = 3 g de chlorhydrate de metformine à atteindre progressivement
- Prendre le CP à la fin ou au milieu du repas
- Ne pas associer 2 biguanides, mais on peut l'associer aux autres classes thérapeutiques et à l'insuline.
- Rechercher systématiquement les contre-indications
- Arrêter les biguanides 48 à 72 h avant toute anesthésie générale, intervention chirurgicale, examen radiologique lourd.
- Surveiller régulièrement la fonction rénale, au moins une fois/an et chez les sujets âgés une fois/ 6 mois

Chapitre II : Le jeun de ramadan et le diabète de type 2

1. Définition du jeune de ramadan :

Le Ramadan est le nom du neuvième mois du calendrier lunaire. Durant ce mois chaque musulman ou musulmane pubère doit s'abstenir de boire, de manger, et d'avoir des relations sexuelles, du lever au coucher du soleil tel que c'est précisé dans le Coran. C'est un mois de recueillement et de partage. C'est une période de maîtrise de soi et d'exercice de la volonté. Le croyant s'entraîne à maîtriser ses envies et à réprimer ses passions. L'obligation de jeuner a été instaurée pendant la deuxième année de l'Hégire suite à la révélation d'un verset coranique.² Cependant le Ramadan concerne seulement quatre versets dans le Coran (**183, 184, 185 et 187**). Les modalités pratiques de ce jeune ont été définies de par la façon de jeuner du prophète Mohammed de tailles dans les Hadiths et la Sunna.

2. Pratique du jeûne dans la religion musulmane :

Dans l'Islam, l'initiation au jeûne commence à la puberté. Elle se fait de manière Progressive. Les instructions à suivre pendant une journée de Ramadan sont de rester à jeun du lever au coucher du soleil, soit une durée de 10 à 20 h par jour, durant 1 mois. Dans la religion musulmane, le jeûne ne se restreint pas, loin s'en faut, à la seule abstinence alimentaire, mais aussi à l'abstention de relations sexuelles. C'est un travail de purification émotionnelle (ne plus se mettre en colère, ne plus être jaloux ou exigeant, ne plus critiquer, etc.). C'est une compassion active envers les personnes plus démunies que soi. C'est une sorte de réaffirmation de la relation au supérieur qu'on appelle Dieu, Allah ou l'Absolu. En résumé, le jeûne est abordé sous deux aspects: la détoxification par l'abstinence sur tous les plans et la régénération par la décision de cultiver des pensées positives. Le petit déjeuner (appelé Al Sohour) est le repas avant l'aube. Le déjeuner (appelé Al Fotour) correspond au repas pris à la rupture du jeûne après le coucher du soleil. Le dîner (Al Ichaa) est le repas le succédant." *Mangez et buvez jusqu'à ce qu'un fil blanc se laisse par vous distinguer d'un fil noir, à l'aurore. Après quoi jeûner complètement jusqu'à la nuit suivante...*", d'après le Coran(**Sourate II, Verset 187**).Le contenu des repas diffère selon l'origine culturelle et géographique des pratiquants. A travers une enquête réalisée dans plusieurs familles du plateau des Hauts de Rouen, nous avons pu constater une surconsommation d'aliments riches en sucres et graisses au cours du mois de Ramadan. La notion de convivialité était accentuée, entraînant une surconsommation alimentaire.

Dans les pays musulmans, il existe lors de cette période un aménagement des horaires de travail. En occident, la différence de rythme de vie engendre une diminution du temps de sommeil et par conséquent une baisse des performances physiques et intellectuelles

3. Métabolisme des glucides dans l'organisme humain :

Les glucides présents dans l'alimentation sous forme de diholosides (saccharose, maltose) ou de polyosides (amidon, glycogène) constituent une part majoritaire de la ration énergétique journalière. Ils sont métabolisés par l'organisme et convertis, pour leur plus grande part, en glucose qui joue un rôle majeur dans le métabolisme énergétique car il contribue en priorité à la nutrition cérébrale (**Monnier, 2014**). Les altérations du métabolisme glucidique sont fréquentes en pathologie et sont à l'origine des tableaux du DT1 et du DT2 et des syndromes hypoglycémiques. Par contre, les altérations du métabolisme des autres oses et des glycoconjugués (glycoprotéines, glycolipides, protéoglycanes), beaucoup plus rares, font partie de domaines spécialisés comme celui des anomalies héréditaires du métabolisme, observées le plus souvent en pédiatrie (**Belfiore et Mogensen, 2000**). Un contrôle très étroit de l'homéostasie glucidique est assuré par les hormones, au premier rang desquelles figurent l'insuline et le glucagon exerçant des effets antagonistes sur les métabolismes étroitement inter régulés des lipides et du glucose de façon à les adapter aux situations physiologiques : périodes post absorptive et postprandiale, exercice musculaire, vieillissement,... (**Capeau et Hermelin, 1994**). Une dérégulation de ce contrôle, du fait d'un déficit en insuline associé ou non à une insulino-résistance, va, selon l'origine des défauts, entraîner une hyperglycémie dans le cadre d'un DT1 ou d'un DT2. A l'inverse, de nombreuses altérations hormonales ou du métabolisme des glucides vont se traduire par un syndrome hypoglycémique (**Belfiore et Mogensen, 2000 ; Monnier, 2014**). Dans le cas des situations extrêmes comme le jeûne, l'exercice physique prolongé ou un stress important, les catécholamines et le cortisol interviennent (**Bastard et al., 2001**).

4. Métabolisme au cours du jeûne :

La physiopathologie du jeûne chez un sujet sain et diabétique est présentée dans la (**Figure07**).Le métabolisme général de l'organisme est modifié lors d'un jeûne intermittent, notamment celui relatif à l'approvisionnement en énergie des cellules du système nerveux. En temps normal, le glucose constitue le carburant de ses cellules. Elles ne possèdent d'ailleurs pas d'outillage enzymatique nécessaire pour dégrader les acides gras du plasma, qui, de toute façon, ne peuvent pas pénétrer dans le cerveau. Pendant le jeûne, l'organisme doit mettre en

œuvre une procédure d'urgence : dans un premier temps, c'est la mise en libération du glycogène hépatique qui résout le problème. La glycogénolyse représente 75% de production de glucose nécessaire au maintien constant de la glycémie. Vient ensuite la néoglucogénèse avec un taux de 25% de fourniture du glucose. Cette voie devient peu à peu prédominante et s'installe après la glycogénolyse (**Basdevant et coll., 2001**). Une dernière adaptation se met progressivement en œuvre ; le cerveau acquiert au cours du jeûne la possibilité d'utiliser un autre substrat à la place du sucre, les corps cétoniques obtenus par la transformation des acides gras lorsque ceux-ci prédominent largement dans le processus de fourniture d'énergie et fournissent plus de deux tiers des calories au-delà de 15 jours de jeûne (**figure 8**)(**Grimaldi et coll., 2009**).

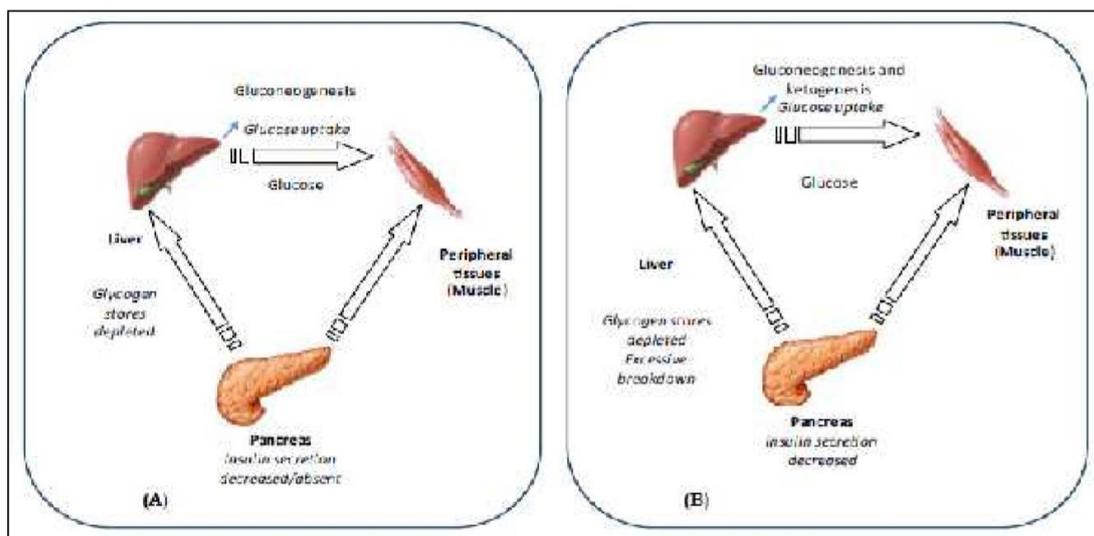


Figure 8. Pathophysiologie du jeûne chez les individus normaux (A) et diabétiques (B) (**Chtourou, 2015**).

5.. Adaptations hormonales pendant le jeûne :

L'augmentation de la sécrétion du glucagon au début du jeûne contribue à transformer le foie en un organe glycogénique, cétonique et néoglucogénique. La diminution de la sécrétion d'insuline est probablement le phénomène endocrinien le plus important ; sa chute très rapide au cours du jeûne, maintenue quelle que soit sa durée, est l'élément permettant l'activation de la lipolyse, la mise en route de la néoglucogénèse et de la protéolyse musculaire (**Basdevant et coll., 2001 ; Beaufrère et Leverve, 2007**). L'insuline peut être considérée comme l'hormone de la satiété, sa concentration plasmatique augmente au cours de la période d'assimilation et diminue au cours du jeûne. Les effets de quatre principaux systèmes hyperglycémisants : le

glucagon, l'adrénaline, les nerfs sympathiques et l'hormone de croissance s'opposent de diverses manières aux effets de l'insuline (**Guenard et coll., 2001**). Le glucagon et le système nerveux sympathique sont activés au cours du jeûne. Ils ont un rôle indéniable dans la prévention de l'hypoglycémie ; l'effet prépondérant étant assuré par le glucagon. En revanche, la présence du cortisol et de l'hormone de croissance dans le sang est nécessaire à l'ajustement du métabolisme des glucides et des lipides pendant le jeûne (**Basdevant et coll., 2001**).

6. Adaptation physiologique au jeûne :

- **Balance énergétique** : L'organisme privé de nourriture est en situation de dénutrition énergétique stricto sensu ; la balance énergétique caractérisée en temps normal par la différence entre dépenses et apports, y est logiquement négative. Sans apports, l'organisme doit se tourner vers ses réserves énergétiques. Dépenses et réserves constituent donc deux déterminants majeurs lors du jeûne (**Beaufrère et Lerverve, 2007**).

- **Réserves énergétiques** : Les réserves énergétiques de l'organisme humain sont résumées schématiquement dans le (**Tableau 04**). La principale forme de stockage chez l'homme est de loin les triglycérides (TG), bien plus importante que les protéines et plus encore que les glucides. Chez un sujet mâle de 70 kg, les réserves glucidiques totalisent environ 2 500 kcal, stockées dans le muscle (400 g de glycogène), dans le foie (100 g de glycogène) et dans le liquide extracellulaire (20 g de glucose). Les réserves lipidiques totalisent environ 112 000 kcal (12 kg de graisse neutre), soit 80% des réserves, le reste étant représenté par les protéines (**tableau 04**) (**Nair et coll., 1987**).

Tableau 04. Réserves énergétiques de l'organisme et leur utilisation au cours du jeûne (**Nair et al., 1987**).

Réserves (kcal/masse corporelle)	24 heures	7 jours	40 jours
Lipides (tissu adipeux blanc)	100 000	88 000	42 000
Glucides (glycogène du foie et des muscles, glucose des liquides circulants)	680	380	380
Protéines (muscles)	25 000	23 000	19 000
Utilisation (kcal/jour)			
Cerveau			
-Glucose/-Corps cétoniques	400/50	150/300	50/400
Autres tissus	1 250	1 150	1 000

Il est intéressant de souligner que les lipides sont les nutriments les plus stockés, alors que les glucides, qui le sont le moins, sont les plus précieux et indispensables au métabolisme énergétique (**Beaufrère et Lerverve, 2007**). En effet, les TG sont des substrats énergétiques

secondaires au sens strict du terme. Alors qu'il existe des tissus strictement glucodépendants, il n'en existe pas qui dépendent exclusivement des substrats lipidiques. Pourtant, ils représentent la meilleure forme de réserve en termes de densité énergétique rapportée au poids (**Medina et al., 1995**). Tout d'abord, les TG sont des corps totalement hydrophobes et les vacuoles lipidiques du tissu adipeux ne comportent pratiquement pas d'eau, contrairement au glycogène, qui immobilise environ le triple de son poids en eau. Ensuite, l'oxydation des lipides conduit à la libération de 9 kcal/g alors que l'oxydation d'un gramme de glucides ne libère que 4 kcal (**Basdevant et al., 2001**). Les protéines dont l'oxydation libère également 4 kcal/g, ne représentent pas une forme de réserve énergétique ; elles ont toutes une fonction. Il suffit pour s'en convaincre d'observer les conséquences métaboliques d'ingestions supérieures aux besoins : pour les lipides la réponse est nette, le sujet prend du poids. Ce n'est pas le cas des protéines, qui sont oxydées lorsqu'elles sont excédentaires. D'un autre côté, les protéines musculaires représentent une forme importante de réserve et sont largement mobilisées au cours du jeûne ou en cas d'augmentation des besoins. La fonction musculaire indispensable à la mobilité se transforme alors en fonction de réservoir d'azote en cas de nécessité métabolique plus urgente (**Basdevant et al., 2001 ; Guenard et al., 2001**).

7. Adaptation de l'organisme à la jeune prolonge :

En période de jeune, l'objectif principal de l'organisme est d'assurer une normo-glycémie, garant d'un fonctionnement optimal de l'organisme (une glycémie minimale de 0.45 g/l est indispensable au fonctionnement cérébral), et d'assurer l'approvisionnement des tissus en substrats énergétiques grâce à des mécanismes d'adaptation complexes. Le maintien d'une glycémie stable est assuré par la production hépatique de glucose (1,5 à 2 mg/kg/min) via la glycogénolyse (pour 75%) et la néoglucogenèse (pour 25%). En effet, la diminution de la glycémie inhibe la sécrétion d'insuline et active les hormones de contre-régulation et notamment le glucagon et les catécholamines. Le glucagon va stimuler la glycogénolyse hépatique mobilisant ainsi les réserves hépatiques en glycogène. Mais celles-ci sont épuisées en quelques heures (environ une dizaine d'heures, correspondant au jeune physiologique nocturne). Parallèlement la néoglucogenèse hépatique d'origine surtout protidique, activée dès les premières heures du jeune, assure également une production de glucose. De plus, l'utilisation du glucose en périphérie est diminuée épargnant les réserves en glucose pour le système nerveux. La lipolyse, stimulée par la baisse de l'insuline, fournit des acides gras dont l'oxydation produit des corps cétoniques via la céto-genèse hépatique pouvant servir de substrats énergétiques au muscle, au cœur, au tissu adipeux...

En cas de jeune plus prolonge la néoglucogenèse devient surtout rénale et participe a la lutte contre l'acidose. Puis les protéines musculaires, jusque-là épargnées, sont utilisées. Même au cours d'un jeune très prolonge la glycémie reste subnormale illustrant l'extrême efficacité de ces mécanismes de glycorégulation. Le Ramadan est un jeune particulier puisqu'il ne s'agit pas d'une jeune prolonge stricte mais d'une alternance dans une même journée de période de plusieurs heures de jeune strict suivi de période libre de toute nourriture et boisson. Le « jeune intermittent » du Ramadan peut être considéré comme un jeune de courte durée bien que la durée du jeune diurne varie en fonction des années de 12 a 18 heures. En l'absence de toute pathologie, il se fait un juste équilibre entre l'insuline et les hormones de contre-régulation afin de maintenir une glycémie dans des valeurs physiologiques. Mais cet équilibre est rompu ou difficile a maintenir chez les patients diabétiques (figure 9) (laville et Leroux,1990).

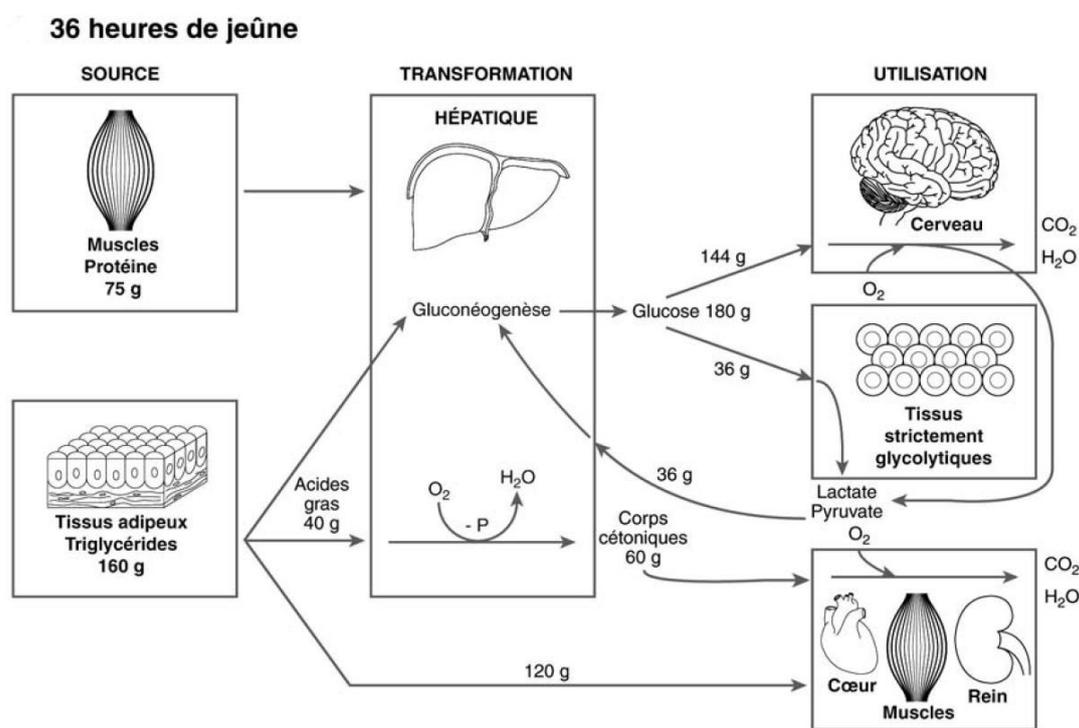


Figure 9.Utilisation des substrats au cours du jeune de longue durée.

8. Modifications métaboliques pendant le jeune du Ramadan chez le sujet sain :

La modification brutale du rythme de vie et des habitudes alimentaires durant le mois de Ramadan induit des modifications métaboliques chez les sujets. Cela s'explique très probablement par la modification de répartition tant quantitative que qualitative de la prise alimentaire sur deux ou trois repas séparés d'une période de jeune stricte de plusieurs heures. Les études dans la littérature sont plus nombreuses ces vingt dernières années mais avec des

résultats souvent discordants notamment du fait que pour chaque mois de Ramadan la durée du jeune diurne est différente d'une année à l'autre, dans des saisons différentes et avec des conditions climatiques (température..) différentes.

8.1 Métabolisme glucidique :

Dans la littérature, on retrouve peu d'études sur l'effet du jeune du Ramadan sur le métabolisme glucidique.

***La glycémie** moyenne journalière chez les sujets sains, est diminuée et le rythme circadien de la glycémie est modifié avec un nadir en fin d'après-midi (17h30) et des valeurs augmentées après le repas de l'*Iftar* et qui le reste la nuit jusqu'à la période postprandiale du repas du *Suhur*. (**Iraki et al, 1997 ; Ziaee et al., 2006**) Ces modifications apparaissent dès le 1er jour du Ramadan et commencent à se normaliser au 10eme jour. (**Azizi et al., 1987**) Dans les études, il n'est jamais retrouvé d'hypoglycémie vraie.

***L'insulinémie** augmente après le repas de l'*Iftar* et reste stable jusqu'au *Suhur* puis elle diminue au cours de la journée jusqu'au prochain repas. Ces modifications apparaissant dès le 10eme jour, semblent avoir un effet rémanent puisque un mois après la fin du Ramadan, le profil insulinique n'est pas revenu à ses valeurs « pré-Ramadan » avec des taux nocturnes restant élevés. Mais contrairement à la glycémie, l'insulinémie moyenne des 24h n'est pas modifiée. (**Iraki, et al., 1997**) Une étude en 2005, a montré chez 8 volontaires sains ayant suivi un jeune intermittent (uniquement sur l'alimentation, la boisson était autorisée) 1 jour sur 2 pendant 15 jours, une augmentation de l'insulino-sensibilité périphérique (**Halberg et al., 2005**)

***La leptine**, comme l'insuline, a un rythme de sécrétion rythmé par l'alimentation. Dans l'étude de *Bogdan et al.* la concentration moyenne des 24 heures n'est pas modifiée. Mais le rythme est modifié avec une augmentation qui suit le repas au lieu de le précéder soit un décalage de 5h de son rythme circadien. (**Bogdan et al., 2005**) Mais ces résultats restent à confirmer par d'autres études avec des effectifs plus importants.

***Le glucagon** : aucune étude sur l'effet du Ramadan sur la sécrétion de glucagon n'a été retrouvée. Mais nous pouvons supposer que celui-ci est augmenté durant les heures de jeune diurne. Ainsi les modifications de l'homéostasie glucidique chez les sujets sains sont liées probablement aux modifications du rythme alimentaire sans conséquence pathologique.

8.2 .Métabolisme lipidique :

Au vu des données actuelles de la littérature, il est difficile de conclure sur l'effet du Ramadan sur le profil lipidique. En effet, celui-ci dépend de la composition en macronutriment des apports alimentaires et de l'activité physique qui varient de façon différente d'un sujet à l'autre, et d'un pays à l'autre. Par ailleurs la méthodologie des études est très différente. Cependant on retrouve dans la majorité des études une variation de ces paramètres plutôt en faveur d'un profil antiathérogène (diminution du cholestérol, augmentation du HDL-cholestérol, diminution du LDL-cholestérol, diminution des triglycérides). Ainsi, le jeune du Ramadan semble avoir plutôt un effet bénéfique sur le profil lipidique des sujets sains. L'ensemble de ces modifications persistent jusqu'à un mois après la fin du Ramadan.

8 .3.Métabolisme protéique :

Le taux de protéines totales, d'albuminémie, d'acide urique et d'urée est souvent retrouvé augmenté dans les études. (Azizi et al.,1987 ; Moughan et al., 2008 ; Namani et al .,1990 ;Fedail et al. , 1982 ; Gumaa et al., 1978).

Cette augmentation peut s'expliquer par l'augmentation du catabolisme protéique durant la journée, par la déshydratation, par la diminution de l'excrétion rénale, par l'augmentation de synthèse des purines durant la période d'alimentation nocturne. L'ensemble de ces modifications biochimiques restent dans des valeurs physiologiques. Elles n'entraînent aucune pathologie chez le sujet sain.

8.4.Rétention hydro-sodée et risque de déshydratation :

Entre le lever et le coucher du soleil les pratiquants s'abstiennent de toute boisson en plus de toute nourriture. Même si certaines études ont montré des signes biologiques de déshydratation (une augmentation de l'hématocrite, de l'albuminémie, de la créatininémie, de l'urée, de l'osmolarité plasmatique, de la natrémie et des bicarbonate (Zebidi et al .,1990 ; sweilah et al ., 1992) pouvant être liés aux variations de la balance hydrique, aucune étude n'a montré d'effet néfaste d'un point de vue clinique. Le lien de causalité entre balance hydrique négative quelques heures en période diurne et le risque de déshydratation n'a pas été prouvé. (Leiper JB et al,2003) La consommation en eau des 24 heures étant diminuée l'excrétion urinaire est réduite avec une augmentation de l'osmolarité urinaire. (Zebidi et al. ,1990 ;Mastafa et al. , 1978 ;Cheah et al. , 1990).

Les sujets en bonne santé ne semblent pas présenter de risque de déshydratation important pendant le Ramadan. Cependant il est nécessaire de conseiller et d'encourager les jeuneurs à boire suffisamment durant la nuit surtout les sujets âgés et en particulier ceux qui présentent

une pathologie. Par ailleurs le risque de déshydratation varie d'un pays à l'autre ou le climat et le nombre d'heure de jeunes sont différents et dépend de l'activité physique pratiquée durant la période diurne de jeune.

8.5 Modifications hormonales :

Les études qui existent à ce sujet ne retrouvent pas de modification significativement pathologique des sécrétions hormonales durant la période du Ramadan.

Le cycle nyctéméral du cortisol est conservé même si dans certaines études la cortisolémie du matin est un peu diminuée avec une légère augmentation le soir probablement du fait de la perturbation du sommeil. (**Bensalem et al., 2002**). D'autres études ont retrouvé une diminution des taux de cortisol diurne avec une augmentation des taux nocturne suggérant une diminution de l'amplitude du cycle. (**Al-Hadramy et al., 1988**) Dans tous les cas ces variations restent dans des valeurs physiologiques.

Les études sur l'impact du Ramadan sur les autres sécrétions hormonales retrouvent des résultats contradictoires (**Sajid et al., 1991** . **Mesbah Zadeh et al., 2005**).

8.6. Thromboses :

Le Ramadan n'augmente pas le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'événements cardio-vasculaires. du nombre d'hospitalisation pour un AVC pendant le Ramadan y compris chez les patients diabétiques qui représentent 47,8% de la cohorte. (**Bener et al., 2006**) Une étude rétrospective menée en Turquie de 1991 à 1997 ne retrouve pas d'augmentation du nombre de syndrome coronarien aigu pendant le Ramadan. (**Temizhan et al., 1999**).

Nous n'avons retrouvé aucune étude sur le risque de thrombose veineuse chez le sujet sain. D'un point de vue théorique, on peut supposer qu'il est augmenté du fait d'une diminution de l'activité, des apports hydriques et ce surtout chez le sujet âgé.

8.7. Performances physiques et intellectuelles :

La modification brutale du rythme de vie et la diminution du temps de sommeil lors du Ramadan est responsable d'une altération des performances physiques et intellectuelles. En effet il a été montré une diminution de la vigilance et une augmentation de la somnolence diurne. L'évaluation de la vigilance par une échelle visuelle analogique retrouve une diminution à 9h et à 16h et une augmentation à 23h. (**Rocky et al., 2000**) Cette même étude a montré une diminution des performances psychomotrices surtout pendant la première semaine du mois de Ramadan avec une altération du temps de latence de réponse au choix. (**Rocky Ret al., 2000**).

Durant le Ramadan de nombreuses études ont montré une augmentation du nombre d'accident de la voie publique. Certains auteurs l'expliquent par cette diminution de vigilance. (**Shanks et al. ,1994 ; Langford et al. , 1994**).

Les performances physiques et les réflexes sont altérés pendant le Ramadan. D'une part chez les sujets sédentaires lors de la pratique d'un exercice physique, la réponse cardiovasculaire et respiratoire est légèrement diminuée. (**Ramadan et al., 2000**) D'autre part chez les sujets sportifs, les performances physiques sont diminuées. Une étude de *Bigard et al* a montré une diminution des capacités musculaires pendant le Ramadan. (**Bigard et al. , 1998**) Les auteurs suggèrent que ces altérations pourraient être dues à la déshydratation.

Ainsi, chez les sujets sains le Ramadan ne semble pas avoir d'effet délétère sur l'organisme. Celui-ci s'adapte à la situation de jeûne intermittent en quelques jours voire une semaine. Les modifications observées des paramètres biologiques restent dans des valeurs physiologiques. Cependant ces mécanismes d'adaptation et ces modifications peuvent avoir un effet délétère chez un sujet présentant une pathologie sous-jacente telle qu'une dyslipidémie, une pathologie rénale ou cardiaque. Dans la suite de notre travail nous nous intéresserons plus particulièrement aux effets du jeûne du Ramadan chez les patients diabétiques.

9. Effets du jeûne chez les patients diabétique :

9.1. Défaut d'adaptation de l'organisme :

L'équilibre entre l'insuline et les hormones de contre-régulation obtenu chez les personnes indemnes de toute pathologie afin de maintenir une glycémie dans des valeurs normales, est rompu chez les patients diabétiques. En effet, de par la physiopathologie de la maladie et l'action pharmacologique des traitements (qui stimulent ou remplacent la sécrétion d'insuline), la sécrétion endogène d'insuline est perturbée. En période de jeûne prolongé, la carence en insuline chez les diabétiques entraîne une stimulation excessive des voies métaboliques de la glycogénolyse et de la lipolyse. Les corps cétoniques ainsi produits augmentent le risque d'acidocétose.

Ces perturbations existent tant chez les diabétiques de type 1 que chez les diabétiques de type 2. Mais chez les diabétiques de type 2 le risque d'acidocétose est moindre, et le risque d'hyperglycémie dépend surtout de l'importance de la carence et de la résistance à l'insuline (**Al-Arouj et al. , 2010**).

9.2. Paramètres lipidiques:

Comme chez le sujet sain, les résultats des études sont discordants. La plupart des auteurs s'accordent, malgré une légère tendance à l'amélioration, sur une absence d'effet réel tant sur

les triglycérides.,(Khatib et al ., 2004 ; Nagati et al ., 1999)D'autres auteurs ont retrouvé une diminution des triglycérides et une augmentation du cholestérol total (Sari et al., 2004 ; Aslam M et al. , 1989).

9 .3. Risques liés au jeune :

9.3.1.Hypoglycémie :

L'effet du Ramadan sur le risque d'hypoglycémie n'est pas connu avec certitude. Ce risque s'explique par la période diurne de jeune de plusieurs heures chez des patients susceptibles d'être traités par des médicaments à plus ou moins fort risque d'hypoglycémie. L'étude épidémiologique *Epidémiologie of Diabetes and Ramadan (EPIDIAR) study*, regroupant les données de près de 12 mille patients diabétiques pendant le Ramadan dans 13 pays différents, retrouve une augmentation du risque relatif d'hypoglycémie sévère de 4,7 chez les diabétiques de type 1 et de 7,5 chez les diabétiques de type 2. Il faut toutefois noter que cette étude n'a pris en compte que les hypoglycémies sévères nécessitant une hospitalisation et a exclu celles qui nécessitaient l'intervention d'un tiers sans hospitalisation ainsi que les hypoglycémies non sévères. L'incidence de celles-ci est donc probablement sous-estimée (Salti et al ., 2004).

Dans le cas du diabète de type 1, le risque d'hypoglycémie est augmenté du fait du jeune et favorisé par un défaut des mécanismes de contre régulation (notamment une augmentation insuffisante du glucagon en cas d'hypoglycémie). Chez certains patients on constate également un défaut de sécrétion d'épinephrine en réponse à l'hypoglycémie du à la neuropathie autonome et aux hypoglycémies récurrentes (Al-Arouj et al., 2010 ; Cryer et al. , 2003).

Dans le cas du diabète de type 2, l'augmentation de la fréquence des hypoglycémies durant ce mois n'est pas systématiquement retrouvée. En 1998, une étude observationnelle d'Uysal et al. sur 41 sujets retrouve une augmentation des hypoglycémies symptomatiques. (Uysal et al ., 1998) Alors que d'autres études n'ont pas retrouvée d'augmentation des hypoglycémies chez des patients traités par antidiabétiques

oraux ou insuline (Bakiner et al., 2009 ; Cesus et al., 2007). Ces différences peuvent s'expliquer par le déroulement du Ramadan dans des saisons différentes avec une durée variable de la période de jeune diurne. Ainsi le risque d'hypoglycémie peut varier d'une année à l'autre. Par ailleurs les effectifs de ces études sont faibles et donc de faible puissance statistique.

9.3.2 Hyperglycémie transitoire répétée :

Les conséquences d'une hyperglycémie chronique chez les patients diabétiques sur la morbidité et la mortalité sont clairement établies. Les études de l'UKPDS (UKPDS, 1998) du DCCT

(Engel , 1993) et de nombreuses autres ont démontré l'effet délétère d'une hyperglycémie chronique sur le risque de développer des complications microangiopathiques et macroangiopathiques. Mais les conséquences d'une hyperglycémie transitoire répétée chaque année sur la morbidité et les complications dégénératives ne sont pas connues. L'effet du jeun du Ramadan sur l'équilibre glycémique n'est pas certain. En effet les études retrouvent soit une détérioration, soit une amélioration, soit un effet neutre du Ramadan sur l'équilibre glycémique.

Ainsi l'étude de (Laajam et al., 1990)Évaluant les effets métaboliques chez 39 patients diabétiques, retrouve une HbA1c stable avant et après le Ramadan. (Laajam , 1990)ont étudié l'effet du jeun chez 22 patients diabétiques en Malaisie, traités par antidiabétique oraux. Ils retrouvent une amélioration du contrôle glycémique avec une diminution significative ($p=0.003$) de la fructosamine. (Mahfûz et al. ,1990).

D'autres retrouvent un effet neutre comme l'étude de (Belkhadir et al., 1993)Qui ne retrouve aucune différence significative entre les taux de fructosamine avant et après le Ramadan chez des patients traités par Glibenclamide. (Belkhadir et al., 1993).

Cependant l'étude EPIDIAR, qui concerne un plus grand nombre de patients, retrouve une augmentation d'un facteur 5 de l'incidence des épisodes d'hyperglycémies sévères (nécessitant une hospitalisation) chez les diabétiques de type 2 et d'un facteur 3 de l'incidence des épisodes d'hyperglycémies avec ou sans acidocétose chez les diabétiques de type 1 nécessitant une hospitalisation.

Dans cette étude on retrouve une augmentation des produits sucrés et/ou une diminution excessive des traitements de peur de l'hypoglycémie pouvant expliquer cette augmentation des épisodes d'hyperglycémie. Comme pour l'hypoglycémie, l'incidence des hyperglycémies non sévères n'a pas été évaluée dans cette étude. (Salti et al ., 2004).

En France une étude rétrospective menée en 2004, dans le cadre d'une thèse de médecine au service des urgences de l'hôpital de la Conception à Marseille, retrouve une augmentation significative du nombre de complications glycémiques chez les patients diabétiques pendant le Ramadan. Sur les 37 patients diabétiques inclus dans l'étude, 27% ont présente une hyperglycémie sans cétose, 8% une hypoglycémie, et 5% une acidocétose(Guist et al .,2005).

9.3.3. Acidocétose :

Les patients diabétiques, surtout de type 1, présentent un risque accru d'acidocétose durant cette période de jeun. D'autant plus que le contrôle glycémique pré-Ramadan était mauvais

avec des hyperglycémies importantes. (Salti et al., 2004) Ce risque est d'autant plus augmenté que les doses d'insuline sont réduites de manière excessive parfois (Al-Arouj et al., 2010).

9.3.4. Déshydratation et thrombose :

Le Ramadan est un moment plus propice à la déshydratation chez les patients diabétiques du fait d'une absence totale de prise de boisson pendant plusieurs heures. Ceci est d'autant plus vrai que le patient vit dans un pays avec un climat humide, chaud et qu'il pratique une activité physique. De plus l'hyperglycémie aggrave le phénomène de déshydratation de par la diurèse osmotique qu'elle entraîne (Al-Arouj et al., 2010).

Les patients diabétique présentent une hypercoagulabilité en raison d'une augmentation des facteurs de coagulation et une diminution de la fibrinolyse. Ceci associée à l'augmentation de la viscosité sanguine secondaire à la déshydratation, favorise l'apparition de thrombose. Une étude en Arabie Saoudite retrouve une augmentation des occlusions de la veine centrale de la rétine pendant le Ramadan (Al-Arouj et al., 2010).

Par contre pendant ce mois on ne retrouve pas d'augmentation d'hospitalisation pour des AVC ou des syndromes coronariens aigus. (Temizhan et al., 1999 ; Bener et al., 2006) Les données disponibles dans la littérature ne permettent pas de conclure avec certitude sur les risques de thrombose et de déshydratation chez les patients diabétiques.

10. Représentation du jeûne et chez le patient diabétique :

Par habitude, par solidarité avec la famille, ou par crainte d'exclusion vis-à-vis de la société, nombreux sont les diabétiques qui veulent à tout prix jeûner comme cela a été démontré dans de nombreuses études (Salti et al., 2004 ; Babineaux et al., 2015 ; Adnan et al., 2016). Dans les entretiens, les personnes qui ne suivent pas le jeûne expriment un sentiment de solitude, d'humiliation et de culpabilité. Ne pas observer le jeûne incite à un repli sur soi, alors que la maladie est déjà en soi une source d'isolement (Ababou et al., 2008). Un avis médical est parfois ignoré pour des raisons religieuses. Parfois, un musulman dévoué dira : « Allah me protégera ». Le malade peut ne pas craindre la mort ou peut même vouloir mourir de façon à satisfaire le Créateur (Qureshi, 2002).

11. Gestion du diabète pré et post Ramadan :

L'ETP (l'éducation thérapeutique du patients)¹ est une éducation gérée par des professionnels de la santé formés à l'éducation des patients et a pour but de permettre à un patient ou à un groupe de patients et leurs familles de gérer le traitement des affections et de prévenir les

complications évitables tout en maintenant ou en améliorant la qualité de vie. Son but principal est de produire un effet thérapeutique en plus de toutes les autres interventions comme la pharmacologie et la physiothérapie (WHO, 1998).

Dans le traitement des maladies chroniques Dans la pratique en dehors des institutions hospitalières, 80% des maladies traitées sont chroniques. Bien que la plupart des traitements soient remarquablement efficaces en raison de la recherche médicale, leur qualité est souvent loin d'être satisfaisante. De nombreux patients n'observent pas les instructions et prescriptions ; moins de 50% suivent leur traitement correctement. Il a été constaté que les patients étaient mal informés sur leur maladie et que peu d'entre-eux étaient assistés dans la gestion de leur traitement (WHO,1998). Bien que la plupart des médecins soient très compétents dans l'établissement d'un diagnostic et dans l'administration d'un traitement, la plupart d'entre-eux aussi éduquent et forment leurs patients à prendre en charge leur maladie. Malgré la présence d'insuffisances dues principalement au manque de temps lors des consultations périodiques (WHO, 1998 ;Foucaud et coll., 2010).

La démarche de l'ETP se planifie en quatre étapes (Foucaud et coll., 2010 ; Bagchi et Sreejayan, 2012) :

- Élaborer un diagnostic éducatif, première étape de la démarche : Le diagnostic éducatif est indispensable à la connaissance du patient, à l'identification de ses besoins et de ses attentes et à la formulation avec lui des compétences à acquérir ou à mobiliser et à maintenir en tenant compte des priorités du patient. C'est l'occasion d'identifier la réceptivité du patient à la proposition d'une éducation thérapeutique ;
- Définir un programme personnalisé d'ETP avec des priorités d'apprentissage : À la fin de la séance d'élaboration du diagnostic éducatif, formuler avec le patient les compétences à acquérir au regard de son projet et de la stratégie thérapeutique. Négocier avec lui les compétences, afin de planifier un programme individuel. Ensuite, les communiquer sans équivoque au patient et aux professionnels de santé impliqués dans la mise en oeuvre et le suivi du patient ;
- Planifier et mettre en oeuvre les séances d'ETP collective ou individuelle ou en alternance : Sélectionner les contenus à proposer lors de séances d'ETP, les méthodes et techniques participatives d'apprentissage et proposer selon les possibilités locales (accessibilité géographique, disponibilité des professionnels de santé), les besoins et préférences du patient, une planification des séances d'ETP et en convenir avec le patient ;
- Réaliser une évaluation individuelle de l'ETP : Elle se fait à la fin de chaque offre d'ETP ou à tout moment du déroulement du programme si le professionnel de santé juge nécessaire.

L'OMS vise à susciter et à soutenir l'adoption de mesures efficaces de surveillance, de prévention et de lutte contre le diabète et ses complications, en particulier dans les pays à revenu faible et intermédiaire. À cette fin, elle (**WHO, 1998**): - Fournit des lignes directrices scientifiques sur la prévention des principales maladies non transmissibles dont le diabète ;

- Etablit des normes et des critères de soins pour cette maladie ;
- Sensibilise à l'épidémie mondiale de diabète, notamment avec la Journée Mondiale du Diabète (14 novembre de chaque année) ;
- Assure la surveillance du diabète et de ses facteurs de risque.

Tous les patients diabétiques souhaitant jeûner devraient avoir une évaluation avant le Ramadan avec un professionnel de la santé, idéalement 6 à 8 semaines avant le début du Ramadan. Pour évaluer l'état général, il faut prendre connaissance des antécédents médicaux, examiner le contrôle glycémique du patient, le risque d'hypoglycémie et les capacités d'autogestion, ainsi que d'autres facteurs (conseil sur l'alimentation et l'activité physique, ajustements des médicaments, quand rompre le jeûne). Le professionnel de la santé peut identifier le niveau de risque lié au jeûne pour le patient comme très élevé, élevé ou modéré/faible, et conseiller ce dernier à jeûner ou non. Une évaluation pré-Ramadan est vitale pour tout patient diabétique et une consultation de suivi post-Ramadan est recommandée pour faire le point sur les succès et les difficultés rencontrées (**Hassanein et coll., 2017**). L'éducation est une composante essentielle de la gestion du diabète pendant le Ramadan. Elle concerne aussi l'ajustement des médicaments, la reconnaissance des symptômes des complications et quand il faut rompre le jeûne (**IDF et DAR, 2016**). Pour être efficace, l'ETP diabétique passe par une action commune du personnel soignant (équipe médicale et paramédicale), de la famille du patient et de l'autorité religieuse, et ce, avant et pendant le Ramadan (**Gundesli Dagtekin, 2008**).

Partie 2 : Etude Expérimentale

1. Objectifs :

Cette étude vise à suivre l'effet du jeun de Ramadan sur les Variations de certains paramètres biochimiques chez les hommes diabétiques de type 2 sous thérapie aux biguanides.

2. Population de l'étude :

La présente étude a été réalisée sur une période de 1 mois allant du 25 avril au 25 mai 2021 au niveau d'EPSP de khadra sisée au Mostaganem.

Elle a nécessité l'implication de 11 hommes diabétiques de type 2, sous biguanides, ayant l'intention d'observer le jeûne du Ramadan et dont l'âge a plus de 40 ans.

3. Matériel et méthode :**3.1. Questionnaire :**

Un questionnaire a été élaboré et distribué à chaque patientes en vue de collecter les Informations suivantes :

- Renseignements personnels tell que : l'âge ; le poids et situation familiale ...etc.
- L'ancienneté de diabète chez les malades .
- L'ancienneté de la complication et le traitement.

3.2. Prélèvements sanguins :

Les prélèvements sanguins ont été effectués par veinopuncture chez toutes les Hommes diabétiques impliquées dans l'étude et ceci au 15 jours a durant le ramadan et après 15 jour de jeune de ramadan.

Le prélèvement sanguin a été réalisé dans le respect de ce qui suit :

- ❖ Les sujets doivent être à jeun depuis 12 heures (jeun de 12 heures).
- ❖ Le patient doit être confortablement installé. Demander au patient de poser son bras sur un accoudoir ou un support, il doit être tendu et incliné vers le bas.
- ❖ Identification des tubes. Placer les tubes de telle manière à respecter l'ordre de remplissage : Tube sec ; citrate de sodium ; héparinate de sodium ; EDTA ; Fluorure.
- ❖ Tous les prélèvements sont effectués avec pose de garrot au niveau du bras qui doit être positionné approximativement à 10 cm au-dessus du site de ponction sans être excessivement serré.
- ❖ Sélectionner la veine à piquer en demandant au patient éventuellement de serrer le poing.
- ❖ Le meilleur endroit destiné pour faire un prélèvement veineux est les veines superficielles du pli du coude.

- ❖ Désinfecter la zone de prélèvement avec un coton ou une lingette imbibée d'alcool à 70°, et ne plus toucher la zone après la désinfection.
- ❖ Introduction de l'aiguille d'un geste sec et contrôlé, puis desserrer le garrot dès que les premières gouttes de sang affluent dans le premier tube.
- ❖ Veiller au bon remplissage des tubes et au respect du rapport sang/anticoagulant.
- ❖ A chaque changement de tube, homogénéiser par plusieurs retournements lents (6 à 8) tous les tubes, enlever l'aiguille puis comprimer la veine avec un coton.
- ❖ Maintenir une pression ferme durant au moins 1 minute pour éviter la formation d'un hématome, puis mettre un pansement et conseiller au patient de le garder 1 à 2 heures.
- ❖ S'assurer à nouveau que le patient va bien et qu'il ne saigne plus. En cas de malaise causé par l'angoisse, le jeûne... etc., allonger le patient, lui lever les jambes, lui desserrer les vêtements, le faire respirer à fond, et lui donner un morceau de sucre.
- ❖ Eliminer le coton, les aiguilles, les gants et tout le matériel usagé dans les poubelles qui sont spécialement destinées à la destruction.
- ❖ NE JAMAIS RECAPUCHONNER une aiguille usagée, en raison du risque de piqûre!
Danger d'infection !

3.3 Mesures et contrôles :

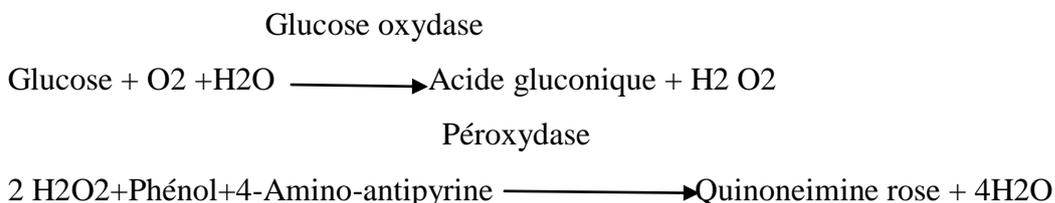
3.3.1. Dosage du bilan biochimique :

Le sang est prélevé sur un tube héparine, le plasma recueilli a été centrifugé à 4500 tours/min.

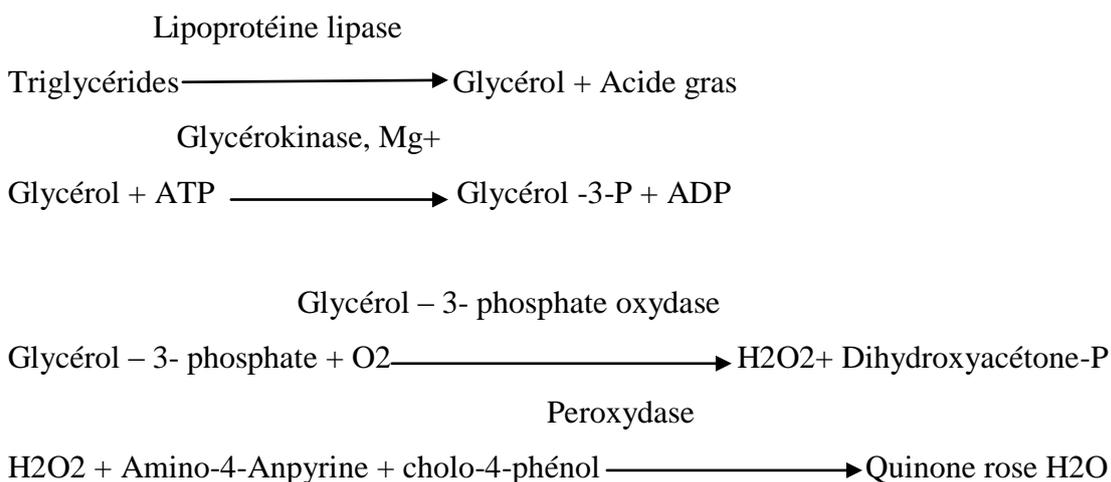
Les dosages de la glycémie, cholestérol, triglycérides, urée, et créatinine. Les résultats ont été exprimés en g/l pour tous les paramètres.

3.3.2. Glycémie (Annexe 1) :**Principe :**

Le glucose sanguin présent dans l'échantillon donne, selon les réactions décrites ci-dessous, un complexe coloré quantifiable par spectrophotométrie à 550 nm:

**3.3.3. Triglycérides (Annexe 2) :****Principe :**

Les triglycérides présents dans l'échantillon donnent, selon les réactions décrites ci-dessous, un complexe coloré quantifiable par spectrophotométrie :

**3.3.4. Cholestérol total(Annexe 3) :****Principe**

Le cholestérol est mesuré après hydrolyse enzymatique puis oxydation. L'indicateur quinoneimine est formé à partir du peroxyde d'hydrogène et de l' amino 4 antipyrine en présence de phénol et de peroxydase. La quantité de quinoneimine formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol.

Cholestérol estérase

Esters de cholestérol + H₂O → Cholestérol + Acides gras

Cholestérol oxydase

Cholestérol + O₂ → Cholestène- 4-one - 3 + H₂O₂

Peroxydase

H₂O₂ + Phénol + Amino- 4 - antipyrine → Quinoneimine rose

3.3.5. Urée (Annexe 08) :**Principe**

L'urée est dosée en cinétique selon la réaction suivante :

Uréase

Urée + H₂O → 2NH₃ + CO₂

Les ions ammonium, en présence de salicylate et d'hypochlorite de sodium réagissent en formant un composé de couleur verte (Dicarboxylindophenol) dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en urée.

3.3.6. Créatinine (Annexe 07) :

Méthode cinétique colorimétrique sans déproteinisation. La créatinine forme en milieu alcalin un complexe coloré en jaune orange avec l'acide picrique. La vitesse de formation de ce complexe est proportionnelle à la concentration de créatinine (**Henry, 1984**).

4. Traitement statistique :

Les résultats exprimés en moyennes accompagnés des écarts types respectifs ont été traités statistiquement par un logiciel Software à savoir le **Stat Box 6.4**. Les données de chaque variable mesurée ont été traitées statistiquement par une analyse de variance mono factorielle en bloc, suivie d'une comparaison des moyennes deux à deux selon le test de Newman et Keuls. Les groupes homogènes de comparaison des moyennes ont été révélés aux deux seuils de probabilité : à p<0.05 et à p<0.01.

Partie 03 : Résultats et discussion

1. Résultats :

La glycémie n'a pas connue de grands changements durant et après le jeun de Ramadan chez les hommes diabétiques sous traitement aux biguanides ($p>0,05$) ; 1,84 vs 1,70 g/l .

En revanche, la triglycéridémie enregistrée chez les patients après le ramadan est significativement ($p<0,05$) sont supérieure à la période de restriction alimentaire ;1,83 vs 0,91 g/l .

Concernant la cholestérolémie, les résultats obtenus durant les deux périodes d'essais semblent être similaires ($p>0,05$) ; 1,55 vs 1,87 g/l .

Enfin, les taux en urée et créatinine chez les patients sont restés stables au cours des deux périodes expérimentale ($p>0,05$) ; 0,30 vs 2,98 g/l et 7,95 vs 8,73 g/l ,en moyenne respectivement (**Tableau 5**)

Tableau 5. Effet du jeun de Ramadan sur les variations des paramètres biochimique chez les hommes diabétiques de type 2 sous thérapie aux biguanides.

Mesures (n=11)	Périodes expérimentaux		Effet du jeun de ramadan	Normes
	Durant ramadan	Après ramadan		
Glycémie (g/l)	01,84 ± 00,27	01,70 ± 00,27	$p>0,05$	0,7 à 1,10 g/l
Triglycéride (g/l)	00,91 ^b ± 00,62	01,83 ^a ± 00,62	$p<0,05$	0,35 à 1,60 g/l
Cholestérol (g/l)	01,55 ± 00,21	01,87 ± 00,21	$p>0,05$	<2 g/l
Urée (g/l)	0,30 ± 04,30	02,98 ± 04,30	$p>0,05$	0,15 à 0,45 g/l
Créatinine (g/l)	07,95 ± 01,71	08,73 ± 01,71	$p>0,05$	4.5 à 12 g/l

Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes et écart types avec un nombre de patients n=11 ; $p>0,05$:effet non significatif du facteur étudié (période du jeun) ; $p<0,05$:effet significatif du facteur étudié ;a ,b : groupe homogène de comparaison des moyennes deux à deux selon le test de Newman et keuls.

2. Discussion :

Le ramadan, l'un des cinq piliers de la religion islamique, est un mois sain durant lequel le jeune doit être observé du lever au coucher de soleil. Il correspond au 9^e mois du calendrier lunaire, la période de ramadan peut varier chaque année tout comme les heures journalières d'abstinence. Selon les prescriptions islamiques le diabète fait partie des situations pouvant permettre l'exemption du jeune étant donné les risques associés. Malgré tout, le fait de pratiquer ou non le ramadan demeure un choix personnel (**AL-Arouj et al., 2002**).

Pour le sujet diabétique, le jeune de Ramadan pose de nombreux problèmes liés à la conduite thérapeutique pratique à adopter pour éviter tout risque de déséquilibre glycémique et de complication cardiovasculaire. Toute personne diabétique qui souhaite faire le jeune du Ramadan doit être vue en consultation par son médecin traitant ou son diabétologue et ceci un à deux mois ou plus avant le début du mois de jeune (**Gundesli , 2008**). Les malades qui insistent sur le fait de jeuner devraient ainsi subir une évaluation avant le Ramadan et recevoir une éducation appropriée et des instructions relative à l'activité physique, à la planification des repas, au suivi de la glycémie, à la posologie et au moment de la prise des médicaments (**Consoli et al., 2016**). Cela permettra aux patients de s'appliquer avant le Ramadan aux conseils du médecin pour qu'à l'approche du mois sacré leur profil métabolique soit convenable au jeune.

Apparemment, d'une manière générale, les consultations effectuées durant le mois de Ramadan n'ont révélé aucune association entre jeun et perturbation des paramètres biochimique dont les certaines valeurs mesurées en l'occurrence triglyceridemie et cholestérolémie semble même être améliorées au cours de la restriction alimentaire chez les patientes diabétiques incluses dans l'étude. Ceci peut être dû à la bonne discipline des malades dans la prise médicamenteuse ainsi que des repas, au respect de l'hygiène de vie (activité physique, tabac, alcool...etc.) ainsi qu'au temps sans doute limité de la durée de jeun journalière entrepris par les patients et n'ayant excédée les 13 heures.

L'étude de la glycémie a néanmoins révélée une légère augmentation non significative ($p > 0,05$) chez les patients durant le jeun contrairement à la période normale sans jeun.

En effet, le diabète sucré est défini par un désordre métabolique, d'étiologies diverses, caractérisé par la présence d'une hyperglycémie chronique accompagnée d'une perturbation des métabolises glucidique, lipidique et protéique, résultant d'un défaut de sécrétion d'insuline, de son activité ou des deux associés (**Fonfrède et Chevenne., 2009**).

Apparemment, la thérapie aux biguanides à pu réguler la glycémie chez les patients :

- Au niveau du foie : en favorisant l'utilisation de glucose par le foie et son stockage sous forme de glycogène.
- Au niveau du tissu adipeux : en augmentent la captation et le métabolisme du glucose par l'adipocyte.
- Au niveau du muscle : en activent le captage de glucose par la cellule et la synthèse du glycogène (**Raisonnier, 2003**).

Le traitement médicamenteux qui s'avère adéquat combiné à l'effet de l'insuline améliore ont pu certainement diminuer le taux des acides aminés circulants en augmentant la captation cellulaire des acides aminés, par augmentation de la synthèse protéique, cette dernière est réalisée par stimulation de l'activation des aminoacides et de la lecture ribosomiale des ARN messagers, mais aussi en diminuant la protéolyse (**Buyschaert, 2012**).

Il semble après le ramadan que l'insulinorésistance prononce :

- ❖ Augmente le taux de glucose dans le sang responsable de l'hyperglycémie observée.
- ❖ Augmente relativement le taux des lipoprotéines (cholestérol total et triglycérides) dans le sang sans dépasser les normes ce qui indique une dyslipidémie modérée.
- ❖ Augmente le taux de créatinine dans le sang sans induire une insuffisance rénale (**Buyschaert, 2012**).

En plus de l'altération du profil glucidique et lipidique plasmatique, un autre aspect a été exploré chez la population diabétique étudiée à savoir la fonction rénale. A cet effet, des paramètres tels que la créatinine qui est considérée depuis longtemps comme le meilleur marqueur endogène de la filtration glomérulaire (**Tsinalis et Binet, 2006**) a été contrôlé. L'observation des résultats de la créatinine laisse apparaître un effet non significatif ($p > 0,05$) chez les malades durant et avant le ramadan. Ces résultats ont permis de constater une corrélation claire entre le taux de la créatinine plasmatique et le degré de la complication rénale. Les sujets diabétiques ne présentent aucune complication rénale ; la créatinémie mesurée est toujours dans les normes physiologiques équivalente à $(9 \pm 2,30 \text{ mg/l})$. D'après (**Boeri et al., 1998**), si la concentration plasmatique en créatinine s'élève à plus de $9 \pm 2,30 \text{ mg/l}$ la population malade est plus exposée au risque d'insuffisance rénale qui serait due aux complications générées par le processus de macro-angiopathie dont la sévérité des anomalies est corrélée à la sévérité du déséquilibre diabétique. Par ailleurs, le taux de l'urée $(0,31 \pm 0,08 \text{ mg/l})$ et d'indice de l'activité glomérulaire, ont bien dévoilé que les diabétiques ne présentent aucune complication rénale.

Enfin d'après cette étude, il apparait que la majorité des complications liées au diabète peuvent être évitées, diminuées ou retardées durant le jeun de ramadan si le diabète sous biguanides est dépisté et traité précocement et correctement pour une réduction du risque d'évènement par un contrôle glycémique et l'hypertension artérielle et par une maitrise des dyslipidémies combinée a une bonne hygiène de vie incluant santou une bonne activité physique modérée ainsi qu'une prise alimentaire adéquate .

Conclusion

Conclusion :

Le jeûne du mois de ramadan est obligatoire pour tout musulman en bonne santé physique et mentale à partir de l'âge de la puberté. Durant ce mois-ci, le comportement inadéquat du diabétique dans le respect des mesures diététiques et l'observance médicamenteuse peut retentir négativement sur le contrôle métabolique et occasionner des conséquences néfastes sur sa santé.

Le jeûne du mois de ramadan semble ne pas affecter l'équilibre glycémique et le bilan lipidique plasmatique dont la triglycéridémie chez les diabétiques de type 2 sous thérapie aux biguanides.

Néanmoins, si le patient souhaite procéder à ce genre de restriction alimentaire, il est dans l'obligation de faire une auto surveillance rigoureuse de la glycémie, de respecter les règles hygiéno-diététiques, d'adapter la thérapeutique et de rompre le jeûne en cas d'hypo ou d'hyperglycémie ou lors de complications métaboliques sévères.

Le Ramadan reste une piste intéressante à explorer pour mieux cerner les phénomènes biologiques impliqués dans certaines pathologies comme le diabète de type 2, l'hypercholestérolémie, obésité...etc. Elargir l'étude à d'autres catégories de la population permettra sans doute d'avoir plus de discernement sur les bienfaits et les effets néfastes du jeûne de Ramadan.

Références Bibliographiques

Référence Bibliographiques

1. Association américaine du diabète (ADA).1997 ."Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus: report of the expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus" *Diabetes Care* ; 20: 1183-1197.
2. Association américaine du diabète (ADA).2004."Diagnosis and classification of diabetes mellitus." *Diabetes Care* ; 27: 5-S10.
3. Association américaine du diabète (ADA).2005."Diagnosis and classification of diabetes mellitus." *Diabetes Care*; 28 : 37-42.
4. Association américaine du diabète (ADA).2006."Diagnosis and classification of diabetes mellitus." *Diabetes Care*; 29 : 43-48.
5. Association américaine du diabète (ADA).2010."Diagnosis and classification of diabetes mellitus." *Diabetes Care*; 33: 62-S69.
6. Association américaine du diabète (ADA).2011."Diagnosis and classification of diabetes mellitus. " *Diabetes Care*; 34: 62-S69.
7. Association américaine du diabète (ADA).2012."Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus" *Diabetes care* ; 35: 64-S71.
8. Association canadienne du diabète (ACD).2008. "Lignes directrices de pratique clinique pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. " *Can J Diabetes*; 32 : 1 -225.
9. Azizi, F. et Rasouli, H. A.1987."Serum glucose, bilirubin, calcium, phosphorus, protein and albumin concentrations during Ramadan. *Rep Iran.*" *Med J Islamic*. 198; 1: 38-41.
10. Azizi, F. et Siahkollah, B. 2003."Ramadan fasting and diabetes mellitus." *Arch Iranian Med*; 6(4): 237-242.
11. Bakiner O, Ertorer ME, Bozkirli E, Tutuncu NB, Demirag NG.2009. Repaglinide plus single-dose insulin glargine: a safe regimen for low-risk type 2 diabetic patients who insist on fasting in Ramadan. *Acta Diabetol* ;46(1):63–5.
12. Baldé, M. A., Traoré, S., Touré, M., Diallo, D., Keïta, A., Magassouba, B. F., Donzo, M., Baldé, D., Baldé, N., Barry, R, Kaba, L. M., Bah, O. A., Diallo, S. T., Barry, B. A., Sylla, C. et Bah-Sangaré, M.2006. "Hypertension artérielle en Guinée: Épidémiologie et place de la phytothérapie dans la prise en charge dans les zones urbaines et rurales de Fria, Boké, Forécariah (Basse Guinée). " *Pharm. Méd. Trad. Afr*; 12: 19-43.
13. Ben Salem, S. B'chir, F. Bchir, R. Bouguerra, C. Ben Slama. 2002.Variations de la cortisolemie et de sa reponse a l'ACTH pendant le mois de Ramadan. *Annales d'Endocrinologie* ;63(6):497–501.

Référence Bibliographiques

14. Belkhadir, J., el Ghomari, H., Klocker, N., Mikou, A., Nasciri, M. et Sabri, M. 1993."Muslims with non-insulin dependent diabetes fasting during Ramadan: treatment with glibenclamide" *BMJ*; 307(6899): 292-295.
15. Bener, A., Derbala, M. F., Al-Kaabi, S., Taryam, L. O., Al-Ameri, M. M., Al-Muraikhi, N. M. et Al-Mansoor, T. M.2006. "Frequency of peptic ulcer disease during and after Ramadan in a United Arab Emirates hospital." *East Mediterr Health J*; 12(1-2): 105-111.
16. Clement, K. et Ferre, P. 2003."Genetics and the pathophysiology of obesity." *Pediatr Res*; 53(5): 721-725.
17. Clement, K., Vaisse, C, Lahlou, N., Cabrol, S., Pelloux, V., Cassuto, D., Gormelen, M., Dina, C, Chambaz, J., Lacorte, J. M., Basdevant, A., Bougneres, P., Lebouc, Y., Froguel, P. et Guy-Grand, B.1998 "A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. " *Nature*; 392(6674): 398-401.
18. Cooper, R. et Rotimi, C.1997."Hypertension in blacks." *Am J Hypertens* ; 10(1): 804-812.
19. Cryer, P. E., Davis, S. N. et Shamon, H. 2003."Hypoglycemia in diabetes." *Diabetes Care*; 26(6): 1902-1912.
20. Dabelea, D., Mayer-Davis, E. J., Lamichhane, A. P., D'Agostino, R. B., Jr., Liese, A. D., Vehik, K. S., Narayan, K. M., Zeitler, P. et Hamman, R. F. 2008."Association of intrauterine exposure to maternal diabetes and obesity with type 2 diabetes in youth: the SEARCH Case-Control Study." *Diabetes Care*; 31(7): 1422-1426.
21. Debard, A., Charmion, S., Ben Ameer, S., Gaultier, J. et Cathébras, P.2009."Inappropriate low glycated hemoglobin and hemolysis." *Rev Med Interne*; 30(6): 525-527.
22. Dembélé, M., Sidibé, A. T., Traoré, H. A., Tchombou, H. I. C, Zounet, B., Traoré, A. K., Diallo, D. et Fongoro, S. 2000."Association HTA-diabète sucré dans le service de médecine interne de l'Hôpital du Point « G » à Bamako." *Med Afr Noire*; 47(6): 276-280.
23. Duboz, P., Chapuis-Lucciani, N., Boetsch, G. et Gueye, L.2012."Prevalence of diabetes and associated risk factors in a Senegalese urban (Dakar) population. " *Diabetes Metab*; 38(4): 332-336.
24. Dugee, O., Khor, G. L., Lye, M. S., Luvsannyam, L., Janchiv, O., Jamyam, B. et Esa, N. 2009."Association of major dietary patterns with obesity risk among Mongolian men and women" *Asia Pac J Clin Nutr*;18(3): 433-440.
25. Franz, M. J., Monk, A., Barry, B., McClain, K., Weaver, T., Cooper, N., Upham, P., Bergenstal, R. et Mazze, R. S.1995. "Effectiveness of medical nutrition therapy provided

Référence Bibliographiques

- by dietitians in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized, controlled clinical trial. " J Am Diet Assoc; 95(9): 1009-1017.
26. Frost, G., Wilding, J. et Beecham, J. 1994."Dietary advice based on the glycaemic index improves dietary profile and metabolic control in type 2 diabetic patients. " Diabet Med; 11(4): 397-401.
27. Gning, S. B., Thiam, M., Fall, F., Ba-Fall, K., Mbaye, P. S. et Fourcade, L.2007."Le diabète sucré en Afrique subsaharienne. Aspects épidémiologiques, difficultés de prise en charge." Med Trop; 67(6): 607-611..
28. Hassanein M, Hanif W, Malik W, Kamal A, Geransar P, Lister N, et al.2011.Comparison of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin and the sulphonylurea gliclazide in combination with metformin, in Muslim patients with type 2 diabetes mellitus fasting during Ramadan: results of the VECTOR study. Curr Med Res Opin.;27(7):1367–74.
29. Helmrich, S. P., Ragland, D. R., Leung, R. W. et Paffenbarger, R. S., Jr. 1991."Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus." N Engl J Med; 325(3): 147-152.
30. Jakicic, J. M., Winters, C, Lang, W. et Wing, R. R.1999. "Effects of intermittent exercise and omen: a randomized trial. "JAM ; 282(16): 1554-1560.
31. Khatib FA, Shafagoj Y A. 2004. Metabolic alterations as a result of Ramadan fasting in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients in relation to food intake. Saudi Med J., 25(12):1858-1863.
32. Klein, S., Sheard, N. F., Pi-Sunyer, X., Daly, A., Wylie-Rosett, J., Kulkarni, K. et Clark, N. G. 2004."Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies. A statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the study of obesity, and the American Society for Clinical Nutrition." Am J Clin Nutr. 2004; 80(2): 257-263.
33. Laajam MA. Ramadan fasting and non-insulin-dependent diabetes: effect on metabolic control. East Afr Med J. 1990 oct;67(10):732–6.
34. Leiper, J. B. et Molla, A. M. "Effects on health of fluid restriction during fasting in Ramadan" Eur J Clin Nutr. 2003; 57 Suppl 2: S30-3.
35. Lokrou, A., Kouame, P., Cuisinier-Raynal, J. C, Papoz, L. et Darracq, R. " Typologie du diabète sucré en Côte-d'Ivoire: place du diabète tropical." Revue française d'endocrinologie clinique, nutrition et métabolisme. 1994; 35(3): 219-225.

Référence Bibliographiques

36. Lovejoy, J. et DiGirolamo, M. "Habitual dietary intake and insulin sensitivity in lean and obese adults." *Am J Clin Nutr.* 1992; 55(6): 1174-1179.
37. Mafauzy, M., Mohammed, W. B., Anum, M. Y., Zulkifli, A. et Ruhani, A. H. "A study of the fasting diabetic patients during the month of Ramadan." *Med J Malaysia.* 1990; 45(1): 14-17.
38. Mann, J. I., Lean, M., Toeller, M., Slama, G, Uusitupa, M., Vessby, B. et EASD, E. A. S. D. 2000."Recommendations for the nutritional management of patients with diabetes mellitus" *Eur J Clin Nutr;* 54(4): 353-355.
39. Mayer, E. J., Newman, B., Quesenberry, C. P., Jr. et Selby, J. V.1993. "Usual dieta; 16(11): 1459-1469.
40. Mesbahzadeh B, Ghiravani Z, Mehrjoofard H.2005. Effect of Ramadan fasting on secretion of sex hormones in healthy single males. *East. Mediterr. Health J;*11(5-6):1120–3.
41. Mbanya, J. C, Motala, A. A., Sobngwi, E., Assah, F. K. et Enoru, S. T.2010. "Diabetes in sub-Saharan Africa." *Lancet.;* 375(9733): 2254-2266.
42. Mokdad, A. H., Bowman, B. A., Ford, E. S., Vinicor, F., Marks, J. S. et Koplan, J. P. " The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States.2001." *JAMA.* 2001; 286(10): 1195-1200.
43. Monnier, L., Lapinski, H. et Colette, C.2003."Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients -Variations with increasing levels of HbA(1c)." *Diabetes Care;* 26(3): 881-885.
44. Mozaffarian, D., Aro, A. et Willett, W. C. 2009."Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence." *Eur J Clin Nutr;* 63 2: 5-21.
45. Mustafa KY, Mahmoud NA, Gumaa KA, Gader AM. 1978.The effects of fasting in Ramadan. 2. Fluid and electrolyte balance. *Br. J. Nutr.;*40(3):583–9.
46. N'Gouin-Claih, A., Donzo, M., Barry, A., Diallo, A., Kabiné, O., Barry, R., Abdoulaye, K., Sylla, C, Magassouba, F. et Baldé, A.2003."Prevalence of hypertension in Guinean rural areas." *Arch. Mal. Coeur Vaiss;* 96(7-8): 763-767.
47. Oga, A. S. S., Tebi, A., Aka, J., Adouéni, K. V., Malan, K. A., Kouadio, L. P. et Lokrou, A.2006. "Le diabète sucré diagnostiqué en Côte d'Ivoire : des particularités épidémiologiques." *Med Trop;* 66(3): 241-246.
48. Pan, X. R., Li, G. W., Hu, Y. H., Wang, J. X., Yang, W. Y., An, Z. X., Hu, Z. X., Lin, J., Xiao, J. Z., Cao, H. B., Liu, P. A., Jiang, X. G., Jiang, Y. Y., Wang, J. P., Zheng, H., Zhang, H., Bennett, P. H. et Howard, B. V.1997. "Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with

Référence Bibliographiques

- impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study." *Diabetes Care*; 20(4): 537-544.
49. Pastors, J. G., Franz, M. J., Warshaw, H., Daly, A. et Arnold, M. S. 2003."How effective is medical nutrition therapy in diabetes care?" *J Am Diet Assoc.*; 103(7): 827-831.
50. Pastors, J. G, Warshaw, H., Daly, A., Franz, M. et Kulkarni, K. 2002."The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management." *Diabetes Care*; 25(3): 608-613 .
51. Pettitt, D. J., Lawrence, J. M., Beyer, J., Hillier, T. A., Liese, A. D., Mayer-Davis, B., Loots, B., Imperatore, G., Liu, L., Dolan, L. M., Linder, B. et Dabelea, D.2008."Association between maternal diabetes in utero and age at offspring's diagnosis of type 2 diabetes." *Diabetes Care*; 31(11): 2126-2130.
52. Popkin, B. M. et Doak, C. M. 1998."The obesity epidemic is a worldwide phenomenon." *Nutr Rev*; 56(4 Pt 1): 106-114.
53. Ramadan JM, Barac-Nieto M.2000. Cardio-respiratory responses to moderately heavy aerobic exercise during the Ramadan fasts. *Saudi Med J*;21(3):238–44.
54. Ravussin, E., Valencia, M. E., Esparza, J., Bennett, P. H. et Schulz, L. O.1994."Effects of a traditional lifestyle on obesity in Pima Indians." *Diabetes Care*; 17(9): 1067-1074.
55. Roky, R., Iraki, L., HajKhlifa, R., Lakhdar Ghazal, N. et Hakkou, F.2000."Daytime alertness, mood, psychomotor performances, and oral temperature during Ramadan intermittent fastine. " *Ann Nutr Metab.*; 44(3): 101-107.
56. Sajid KM, Akhtar M, Malik GQ. 1991. Ramadan fasting and thyroid hormone profile. *J Pak Med Assoc.*;41(9):213–6.
57. Salti, I., Benard, E., Detournay, B., Bianchi-Biscay, M., Le Brigand, C, Voinet, C. et Jabbar, A.2004."A population-based study of diabetes and its characteristics during the fasting month of Ramadan in 13 countries: results of the epidemiology of diabetes and Ramadan 1422/2001 (EPIDIAR) study." *Diabetes Care*; 27(10): 2306-2311.
58. Sari, R., Balci, M. K., Akbas, S. H. et Avci, B.2004."The effects of diet, sulfonylurea, and repaglinide therapy on clinical and metabolic parameters in type 2 diabetic patients during Ramadan." *Endocr Res*; 30(2): 169-177.
59. Shanks, N. J., Ansari, M. et al-Kalai, D. 1994."Road traffic accidents in Saudi Arabia. " *Public Health.*; 108(1): 27-34.
60. Stratton IM., Kohner EM., Aldington SJ., Turner RC.2000,UKPDS 50 : Risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis : *Diabetologia*, 44. P : 713-22.

Référence Bibliographiques

61. Temizhan A, Donderici O, Ouz D, Demirbas B.1999. Is there any effect of Ramadan fasting on acute coronary heart disease events? *Int. J. Cardiol.* ;70(2):149–53.
62. Tucker, K. L. et Buranapin, S.2001. "Nutrition and aging in developing countries." *J Nutr* ; 131(9): 2417S-2423S.
63. UKPDS.1998. "Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group" *BMJ* ; 317(7160): 703-713.
64. Uusitupa, M., Schwab, U., Makimattila, S., Karhapaa, P., Sarkkinen, E., Maliranta, H., Agren, J. et Penttila, I.1994. "Effects of two high-fat diets with different fatty acid compositions on glucose and lipid metabolism in healthy young women. " *Am J Clin Nutr.*; 59(6): 1310-1316.
65. Uysal AR, Erdoğan MF, Sahin G, Kamel N, Erdoğan G. 1998.Clinical and metabolic effects of fasting in 41 type 2 diabetic patients during Ramadan. *Diabetes Care.*;21(11):2033–4.
66. Vessby, B., Uusitupa, M., Hermansen, K, Riccardi, G, Rivellese, A. A., Tapsell, L. C, Nalsen, C, Berglund, L., Louheranta, A., Rasmussen, B. M., Calvert, G. D., Maffetone, A., Pedersen, E., Gustafsson, I. B. et Storlien, L. H. 2001."Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWUStudy" *Diabetologia.*; 44(3): 312-319.
67. Wing, R. R, Goldstein, M. G., Acton, K. J., Birch, L. L., Jakicic, J. M., Sallis, J. F., Jr., Smith-West, D., Jeffery, R. W. et Surwit, R. S. 2001."Behavioral science research in diabetes: lifestyle changes related to obesity, eating behavior, and physical activity." *Diabetes Care.*; 24(1): 117-123.
68. Wing, R. R. et Hill, J. O.2001. "Successful weight loss maintenance." *Annu Rev Nutr.*21: 323-341.
69. Zajjari Y ;Benyahia M ; Montasser Ibrahim D ; Kassouati J ;Maoujoud O ;El Guendouz F et Oualim Z ;2012. La néphropathie non diabétique chez les patients diabétiques de type 2 à l'hôpital militaire Mohammed V de Rabat (Maroc). *Rev ; La Santé de la Méditerranée orientale* ;18 .621p

Annexes

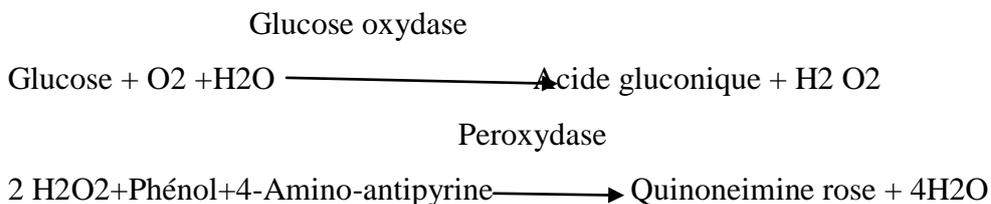
Annexes

Méthodes de dosage des différents paramètres biochimiques :

Annexe 01 : Dosage de glycémie

Principe :

Détermination enzymatique du glucose selon les réactions suivantes :



Mode opératoire :

Longueur d'onde : 505 nm (492-550)

Température : 37° C (20-25°C)

Cuve : 1 cm d'épaisseur

Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur le blanc réactif

	Tube 1 : Blanc	Tube 2 : Etalon	Tube 3 : Echantillon
Standard	-	10 μ	-
Echantillon	-	-	10 μ
Réactif de travail	1ml	1ml	1ml

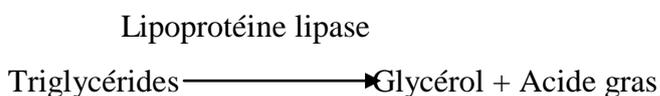
Mélanger, lire les DO après une incubation de 10 minutes à 37 °C ou 30 mn à 20-25 °C. La coloration est stable 30 minutes.

Annexe 02 : Dosage des triglycérides :

La détermination des lipides et par la méthode enzymatique :

Principe :

Les triglycérides présents dans l'échantillon donnent, selon les réactions décrites ci-dessous, un complexe coloré quantifiable par spectrophotométrie :



Annexes

Glycérokinase, Mg⁺



Glycérol – 3- phosphate oxydase



Péroxydase



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

Mode opératoire :

1. Centrifuger le sang pendant 10 minutes à 4000 tours/min pour séparer le plasma.
2. Préparer 3 tubes à essais selon le tableau suivant :

	Tube 1 : Blanc	Tube 2 : Etalon	Tube 3 : Echantillon
Standard	-	10 μ	-
Echantillon	-	-	10 μ
Réactif de travail	1ml	1ml	1ml

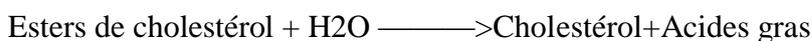
Annexe 03 : Dosage du cholestérol total :

Principe :

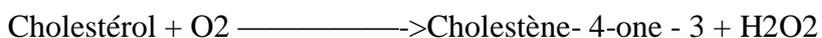
Le cholestérol est mesuré après hydrolyse enzymatique puis oxydation. L'indicateur quinoneimine est formé à partir du peroxyde d'hydrogène et de l' amino 4 antipyrine en présence de phenol et de peroxydase.

Détermination enzymatique selon les réactions suivantes :

Cholestérol estérase



Cholestérol oxydase



Péroxydase



Annexes

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

Mode opératoire :

1-Centrifuger le sang pendant 10 minutes à 400 tours/min pour séparer le plasma des cellules sanguines.

2- Préparer 3 tubes à essais selon le tableau suivant :

	Tube 1 : Blanc	Tube 2 : Etalon	Tube 3 : Echantillon
Standard	-	10 μ	-
Echantillon	-	-	10 μ
Réactif de travail	1ml	1ml	1ml

Annexe 04 : Dosage de l'Urée :

Principe

L'urée est dosée en cinétique selon la réaction suivante :

Uréase



Les ions ammonium, en présence de salicylate et d'hypochlorite de sodium réagissent en formant un composé de couleur verte (Dicarboxylindophenol) dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en urée.

Mode opératoire :

Longueur d'onde : 590 nm (578 Hg)

Température :25-30-37°C

Cuve : 1 cm d'épaisseur

Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur le blanc réactif.

Annexes

	Tube 1 : Blanc	Tube 2 : Etalon	Tube 3 : Echantillon
Standard	-	10 μ	-
Echantillon	-	-	10 μ
Réactif de travail	1ml	1ml	1ml

Annexe 05 : Dosage de la Créatinine :

Méthode cinétique colorimétrique sans déproteïnisation. La créatinine forme en milieu alcalin un complexe coloré en jaune orange avec l'acide picrique. La vitesse de formation de ce complexe est proportionnelle à la concentration de créatinine (**Henry, 1984**).

Mode opératoire :

Longueur d'onde :420 nm (490 - 510)

Température :25 - 30 ou 37 °C

Cuve :1 cm d'épaisseur

Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur l'air ou l'eau distillée

	Tube 1 : Blanc	Tube 2 : Etalon	Tube 3 : Echantillon
Standard	-	10 μ	-
Echantillon	-	-	10 μ
Réactif de travail	1ml	1ml	1ml