

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn Badis Mostaganem

Faculté Des Sciences de La Nature et de La Vie

Département de Biologie



UNIVERSITÉ
Abdelhamid Ibn Badis
MOSTAGANEM



UNIVERSITÉ
Abdelhamid Ibn Badis
MOSTAGANEM

Mémoire

Présenté pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN SCIENCE BIOLOGIQUE

Spécialité : Biochimie Appliquée

Par

Mlle **TAHIR Kaouter Imene**

Thème :

Anémie et diabète de type 2

Soutenue le **26 / Juin / 2023** devant le jury composé de :

Président	Dr. REBAI .Ouafa	MCA	Université de Mostaganem
Encadreur	Dr. AIT SAADA .Djamal	MCA	Université de Mostaganem
Examinateur	Dr. ZERYOUH .Ilhem	MCB	Université de Mostaganem

Année Universitaire : 2022/2023



UNIVERSITE
Abdelhamid Ibn Badis
MOSTAGANEM

République Algérienne Démocratique et Populaire
Université Abdelhamid Ibn Badis Mostaganem
Faculté Des Sciences de La Nature et de La Vie
Département de Biologie



UNIVERSITE
Abdelhamid Ibn Badis
MOSTAGANEM

Mémoire

Présenté pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN SCIENCE BIOLOGIQUE

Spécialité : Biochimie Appliquée

Par

Mlle TAHIR Kaouter Imene

Thème :

Anémie et diabète de type 2

Soutenu le 26 / Juin / 2023 devant le jury composé de :

Président	Dr. REBAI Ouafa	MCA	Université de Mostaganem
Encadreur	Dr. AIT SAADA .Djamal	MCA	Université de Mostaganem
Examineur	Dr. ZERYOUH .Ilhem	MCB	Université de Mostaganem

Année Universitaire : 2022/2023



Remerciements

Je remercie tout d'abord "Allah" le tout puissant pour m'avoir donné la santé

La patience et la volonté afin de réaliser ce modeste mémoire.

*Je tiens à remercier sincèrement **M^r AIT SAADA** ; J'ai eu l'honneur d'être parmi vos étudiants et de bénéficier de votre riche enseignement.*

Vos qualités pédagogiques et humaines sont pour moi un modèle.

Votre gentillesse, et votre disponibilité permanente ont toujours suscité mon admiration.

Mes remerciements s'adressent également à :

*- **Mme REBAI Ouafa** MCA d'avoir accepté de présider le jury de soutenance ;*

*- **M^{me} ZERYOUH Ilhem** MCB d'avoir accepté de juger ce modeste mémoire ;*

Mes remerciements vont droit éventuellement à tout le personnel exerçant au « Laboratoire d'analyses médicales du Dr S. HAMROUCHE » sise à Mostaganem qui ont contribué énormément au succès de mon stage.

Je suis très reconnaissant envers mes parents dont l'amour et le soutien constants me gardent motivée et confiante devant toutes les difficultés de la vie à sарmenter. Mes réussites couronnées de succès sont dus au fait qu'ils ont toujours cru en moi.

Un grand merci à mes frères et sœur, qui me gardent les pieds sur terre, et me soutiennent toujours à la réalisation de mes rêves.

Enfin, que tous ceux qui, de loin ou de près, ont participé à l'aboutissement de ce travail trouvent ici l'expression de ma sincère gratitude.



Dédicaces

Je dédie entièrement ce travail à mon cher père TAHAR et à mon adorable mère MANSOURIA, mes piliers, mes exemples, mes premiers supporteurs et ma plus grande force. Merci pour votre présence, votre soutien, votre aide, et surtout votre amour, merci de n'avoir jamais douté de moi ; Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon respect, ma considération et mes profonds sentiments envers vous.

Tout ce que j'espère, c'est que vous soyez fiers de moi aujourd'hui.

À la meilleure des sœurs IKRAM et à mes cher frères ABDELNOUR et ADEM, qui font de mon univers une merveille, je leurs souhaite beaucoup de bonheur et de réussite

Un grand merci à l'ensemble de ma famille. Qui m'ont apporté beaucoup de soutien sur ce mémoire ainsi pour leur amour.

À travers ses lignes je ne peux pas vous décrire tous mes sentiments d'amour, le seul mot que je peux dire est merci à toute personne qui a contribué à la réalisation de ce mémoire.

À tous ceux qui m'aiment... je les remercie tous.

(TAHIR Kaouter Imene)

Liste des abréviations :

ADA: Anemia diabetes association.
ADN: Acide Désoxyribonucléique.
ADOPT: A diabetes outcome progression trial.
AGJ: Anomalie glycémie a jeun.
ARA: Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2.
ARN: Acide ribonucléique.
ATP : Acide adénosine tri-phosphorique.
APS: Antigène prostatique spécifique.
B9:Acide folique.
B12: Cobalamine.
CCMH : Concentration corpusculaire moyenne en HB.
CDA: Cédoacétose.
CRP: Protéine C reactive.
CST: Coefficient de saturation de la transferrine.
CTF: Capacité totale de fixation de la transferrine.
DCYTb: Duodenal cytochrome b reductase.
DG: Diabète gestational.
DMT1: Divalent metal transporter 1.
DQB, DQA: Genes d'HLA.
DRB: Gène de complexe majeur d'histocompatibilité.
DT1: Diabète type 01.
DT2: Diabète type 02.
EDTA : Acide éthylène diamine tétra-acétique.
EPO: Erythropoïétine.
FID: Syndrome métabolique pour la prédiction de l'insulinorésistance.
FNS : Numération formule sanguine.
FT: Ferritine.
FPN: Ferroportine.
G6PD: Glucose 6 phosphate déshydrogénase.
GAD: Anti-glutamate décarboxylase.
GAI: Gastrite auto immune.
GAJ: Glycémie à jeun.
GLUT-1 : Transporteur de glucose classe 1.
GLP1: Analogue du peptide de type glucagon 1.
GR : Globule rouge.
HAS: Haute autorité de santé.
HB : Hémoglobine.
HBA1C: Hémoglobine glyquée.
HCL: Acide chlorhydrique.
HCP1:Hème carrier protein 1.
HFE: Hémochromatose.
HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale.
HIF: Hypoxia inducible factors.

HLA: Human Leukocyte Antigen.
HT : Hématocrite.
HO-1: Hème oxygénase.
HPLC: Haute performance liquid chromatography.
IA: anti-insuline.
IDA: Iron deficiency anemia.
IDP : Indice de distribution plaquettaire.
IDR : Intradermoréaction à la tuberculine.
IEC: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.
IG: Intolérance au glucose.
IMC: Indice de masse corporelle.
K: Potassium.
L: Lymphocyte.
LADA: Latent auto-immune diabetes in adults.
M: Monocyte.
MODY: Maturity onset diabetes of the young.
NADH: Nicotinamide adénine dinucléotide.
Nramp 2: Natural resistance associated macrophage protein.
OMS : L'Organisation mondiale de la Santé.
PB : Polynucléaire basophiles.
PE : Polynucléaire éosinophiles.
PN : Polynucléaire neutrophiles.
RET: Réticulocytes.
SGLT: Les inhibiteurs de Co-transporteur sodium glucose de type 2.
SHBG: Sex hormone binding globine.
SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise.
SRRA: Système rénine angiotensine aldostérone.
TCMH : Taux corpusculaire moyenne en HB.
TF: Transferrine.
THT: Tétrahydrothiophène.
UKPDS: United Kingdom prospective diabete study.
VGM: Volume globulaire moyen.
VPM: Volume plaquettaire moyen.
WHO: World Health Organization.

Liste des tableaux :

Tableau 01. Répartition du fer de l'organisme	04
Tableau 02. Prévalence et nombre estimatifs de diabétiques	20
Tableau 03. Caractéristiques générales de la population	44
Tableau 04. Normes d'HB et GR chez l'homme, femme, enfant.....	46
Tableau 05. Dosages d'échantillon et réactifs de GAJ.....	47
Tableau 06. Normes de GAJ chez l'homme ; femme ; enfant.	47
Tableau 07. Répartition des patients anémiques selon le type de diabète.....	49
Tableau 08. Répartition des patients anémiques et diabétiques en fonction de l'âge..	49
Tableau 09. Répartition des malades en fonction du sexe.....	50
Tableau 10. Répartition des diabétiques selon le type d'anémie.....	51
Tableau 11. Distribution des patients selon la thérapie à la metformine.....	51
Tableau 12. Evaluation des paramètres hématologiques chez les diabétiques souffrant d'une anémie en fonction de l'âge et du sexe.....	52
Tableau 13. Evaluation des paramètres glycémiques chez les diabétiques souffrant d'une anémie en fonction de l'âge et du sexe.....	54
Tableau 14. Matrice de corrélation entre les paramètres hématologiques et glycémiques chez les diabétiques souffrent d'une anémie.....	55

Liste des figures :

Figure 1. Mécanisme d'absorption du complexe fer-transferrine par endocytose.....	05
Figure 2. Hémostasie du fer en dehors de la grossesse	08
Figure 3. Voie d'acquisition du fer par les précurseurs érythropoïtiques de la moelle osseuses	09
Figure 4 . Les deux principaux types de diabète	22
Figure 5. Complication de diabète type 02	26
Figure 6. Effet du diabète sur l'anémie	28
Figure 7. Progression de l'athérosclérose dans l'artère.....	29
Figure 8. Néphropathie a l'état sain et diabétique	30
Figure 9. Rétinopathie a l'état sain et diabétique	31
Figure 10. Traitement du diabète type 02 selon l'autorité de santé	32
Figure 11. Mécanisme de l'anémie au cour de la gastrite auto-immune.....	37
Figure 12. Hémoglobine Glyquée et relation HBA1C/glycémie selon la durée de résidence des hématies	40
Figure 13. Répartition des patients anémiques en fonction du type de diabète.....	49
Figure 14. Répartition des patients anémiques et diabétiques en fonction de l'âge....	50
Figure 15. Proportion des sujets malades de diabète et d'anémie en fonction de sexe.	50
Figure 16 . Proportion des diabétiques de la population de l'étude selon le type d'anémie.....	51
Figure 17. Proportion des patients suivant ou non une thérapie à la metformine.....	52
Figure 18. Effet de l'âge sur les variations des taux d'HB chez les patients diabétiques souffrent d'anémie	53
Figure 19. Variations en fonction du sexe des taux d'HB chez les patients diabétiques souffrent d'anémie.....	53
Figure 20. Evaluation de la GAJ chez les diabétiques souffrent d'une anémie en fonction de l'âge.....	54
Figure 21. Evaluation de l' HBA1C chez les diabétiques souffrent d'une anémie en fonction de l'âge.....	55

Table des matières :

Remerciements	
Dédicaces	
Liste des sigles et abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Résumé	
Introduction.....	01

Partie 01 : Etude bibliographique

Chapitre I : Métabolisme du fer.

1. Définition	03
2. Rôle biologique	03
3. Absorption et biodisponibilité.....	04
4. Stockage de fer	05
5. Redistribution et pertes.....	06
6. Répartition du fer dans l'organisme.....	06
6.1. Fer héminique	06
6.1.1.1. Hémoglobine	06
6.1.1.2. Myoglobine.....	07
6.2. Fer non héminique.....	07
6.2.1.1. Forme de réserve	07
6.2.1.1.1. Ferritine ou aproferritine	07
6.2.1.1.2. Hémosidérine.....	07
6.2.1.2. Forme de transport.....	07
6.2.1.2.1.1. Transferine	07
6.2.1.2.1.2. Ferritine plasmatique.....	08
7. Hémostasie du fer	08
8. Métabolisme du fer dans l'organisme.....	08

Chapitre II : L'anémie ferriprive.

1. Définition de l'anémie ferriprive.....	10
2. Epidémiologie.....	10
3. Etiologie.....	11
3.1. Augmentation des pertes.....	11
3.2. Insuffisances des entrées	11
4. Physiopathologie.....	12
4.1. Diminution des réserves	12
4.2. Diminution de fer sérique.....	12
4.3. Retentissement sur l'érythropoïèse.....	12
5. Principales causes d'anémie ferriprive.....	12
6. Diagnostics	13
6.1. Diagnostique clinique	13
6.2. Diagnostique de laboratoire	13
6.2.1.1. Bilan minimal.....	14

6.2.1.2. Préconisations à adapter selon le contexte clinico-biologique ...	16
7. Traitements	17
7.1. Corriger l'anémie par carence en fer	17
7.1.1.1. Le fer par voie orale	17
7.1.1.2. Le fer en perfusion	17
7.1.1.3. Transfusion de concentrés globulaire	17
7.2. Traitement de la cause d'anémie par carence en fer	17
7.3. Suivi médical pendant le traitement d'anémie par carence en fer	18

Chapitre III: Généralités sur le diabète de type 2.

1. Définition de diabète	19
2. Epidémiologie	19
3. Classes étiologiques de diabète sucré.....	20
3.1. Diabète type 1.....	20
3.2. Diabète type 2.....	21
3.3. Diabète gestationnel.....	22
3.4. LADA (latent auto-immune diabetes in adults).....	22
3.5. Diabètes secondaire par atteinte génétique.....	23
3.5.1.1. MODY (maturity onset diabetes of the young).....	23
3.5.1.2. Diabètes mitochondriale	23
3.6. Diabètes secondaire à la prise des médicaments	23
3.7. Diabète secondaire à certaines maladies	23
4. Diagnostique et suivi.....	24
4.1. Glycémie à jeun	24
4.2. Hémoglobine glyquée HBA1C.....	25
5. Complications	26
5.1. Complications Métaboliques aiguës.....	26
5.1.1.1. Acidocétose diabétiques.....	26
5.1.1.2. Syndrome d'hyperglycémie hyper-osmolaire SHH.....	27
5.1.1.3. Pieds diabétiques	27
5.1.1.4. Anémies	27
5.2. Complications chroniques	28
5.2.1.1. Complications chroniques macro-vasculaires.....	29
5.2.1.2. Complications chroniques micro vasculaires	30
6. Facteurs de risques.....	31
7. Traitement	32
7.1. Traitement non pharmacologique.....	32
7.2. Traitement pharmacologique.....	33
7.2.1.1. Traitement pharmacologique du diabète de type 1.....	33
7.2.1.2. Traitement pharmacologique du diabète de type 2.....	33

Chapitre IV : Relation entre anémie et diabète.

1. Etiologie de l'anémie chez le diabétique.....	35
2. Causes des anémies chez les patients diabétiques.....	36
2.1. Anémie dues aux pathologies associées au diabète.....	36
2.1.1.1. Hypogonadisme et diabète type 2	36
2.1.1.2. Anémie et gastrite auto-immune (maladie de Biermer et diabète type 1)	36

2.1.1.3. Anémie, maladie cœliaque et diabète type 1	37
2.2. Anémie dues aux complications du diabète	38
2.3. Anémie médicamenteuses.....	38
2.3.1.1. Metformine et carence en vitamine B12.....	38
2.3.1.2. Hémolysse et sulfonylurées.....	38
2.3.1.3. Anémie et thiazolidinediones.....	39
2.3.1.4. Anémie et bloquants du SRAA.....	39
2.3.1.5. Anémie et antiagrégants plaquettaires.....	40
3. Anémie et interprétation de l'HBA1C.....	40

Partie 02 : Méthodologie expérimentale

1. Objectifs.....	43
2. Critères d'inclusion	43
3. Lieu et période du déroulement de l'étude.....	43
4. Population de l'étude.....	44
5. Prélèvements de sang	44
5.1. Principe	44
5.2. Matériel utilisée.....	44
5.3. Déroulement de prélèvements.....	44
6. Techniques de dosages des paramètres biologiques	45
6.1. Préparation de sérum.....	45
6.2. Formule de numération sanguine	45
6.3. Hémoglobine glyquée.....	46
6.4. Dosage de la glycémie a jeun	47
7. Traitement statistique des données.....	48

Partie 03 : Résultats et discussion

1. Résultats.....	49
1.1. Distribution des patients atteint anémie et diabète selon le type de diabète...	49
1.2. Répartitions des patients anémiques et diabétiques selon les tranches d'âges.	49
1.3. Répartitions des patients anémiques qui souffrent de diabète selon le sexe...	50
1.4. Répartitions des diabétiques selon le type d'anémie.....	50
1.5. Distribution des patients selon la thérapie à la metformines.....	51
1.6. Effets de l'âge et du sexe sur les variations de quelques paramètres hématologiques chez les diabétiques de type 02 souffrant d'anémie.....	52
1.7. Effets de l'âge et du sexe sur les variations de quelques paramètres glycémiques chez les diabétiques de type 02 souffrant d'anémie	53
1.8. Corrélation entre les paramètres hématologiques et glycémiques des patients	55
2. Discussion.....	56
Conclusion générale	60
Références bibliographiques	61

Résumé :

L'anémie ferriprive due à la carence martiale et le Diabète type 2 qui se déclenchent à cause d'un régime hypercalorique, l'obésité et les changements de mode de vie dominés par la sédentarité sont des problèmes majeurs de santé publique à l'échelle nationale et internationale.

Cette étude avait pour objectifs de suivre les effets de l'âge et du sexe sur les variations de certains paramètres hématologiques et glycémiques chez les DT2 sous thérapie à la metformine. L'expérimentation a été entreprise sur une population de 351 cas anémiques et diabétique à la fois admise au niveau du Laboratoire d'analyses médicales Dr.S.HAMROUCHE, Mostaganem durant l'année 2023 sur une période de six mois. Le profil médical de l'ensemble des patients a été déterminé par dosage de la glycémie à jeun, d'HbA1C et par numération de la formule sanguine.

L'étude a montré que :

- La tranche d'âge des cas anémiques la plus touchée par le DT2 est celle comprise entre 16 à 69 ans ; avec une prédominance féminine de 60.97%.
- 51 % des patients souffrent d'une carence en HB, suivis à 42% de la population des malades qui ont présenté une carence combinée de GR et d'HB et seulement 7% de la population de l'étude ont présenté une anémie à l'origine d'un faible taux plasmatique des GR avec un taux d'HB normale .
- Plus de 88% des cas étudiés sont sous la monothérapie à la metformine.

L'ensemble des résultats obtenus ont montré qu'il existe une relation bidirectionnelle entre l'anémie, le DT2 et l'administration de metformine qui peut engendrer une mal absorption de vitamine B12 et augmenter le risque d'une anémie sévère chez les patient.

Mots clés : anémie, diabète type 2, metformine, HbA1c, glycémie, globules rouges, hémoglobine.

ملخص :

فقر الدم الناجم عن نقص الحديد و مرض السكري من النوع الثاني الذي يسببه إتباع نظام غذائي عالي السعرات الحرارية و السمنة إضافة إلى تغيرات نمط الحياة التي يهيمن عليها الخمول البدني هي مشاكل الصحة العامة الوطنية والدولية الرئيسية .

وكان الهدف من هذه الدراسة رصد آثار السن ونوع الجنس على اختلاف بعض التحاليل الغليكوزيلاتية و تعداد الدم الكامل عند مرضى السكري النوع الثاني تحت العلاج الميتفورمين. أجريت التجربة على عدد من السكان بلغ مجموعه 351 حالة من حالات الإصابة بالإصابة والسكري التي سجلت لدى مخبر الدكتور س. حمروش لتحاليل الطبية بمستغانم خلال عام 2023 على مدى ستة أشهر. وقد حدد الوضع الطبي لجميع المرضى من خلال : تعداد الدم الكامل ، الهيموغلوبين الغليكوزيلاتي و جلوكوز الدم الصائم .

أظهرت هذه الدراسة ما يلي :

- الفئة العمرية لحالات فقر الدم الأكثر تضررا من السكري النوع الثاني هي تلك التي تتراوح من ستة عشر إلى ستة و تسعون سنة مع غلبة الإناث بنسبة ستون فاصل سنة و تسعون بالمائة .
 - واحد و خمسون بالمائة من المرضى يعاون من نقص الهيموغلوبين يليه اثنين و أربعين بالمائة يعانون من نقص كريات الدم الحمراء و سبعة بالمائة فقط ممن لديهم انخفاض في كرات الدم الحمراء مع مستويات هيموغلوبين طبيعية .
 - أكثر من ثمانية و ثمانون بالمائة من الحالات تستهلك الميتفورمين بانتظام .
- تظهر جميع نتائجنا أن هناك علاقة ثنائية الاتجاه بين مرض فقر الدم و السكري النوع الثاني و يرافق وصف دواء الميتفورمين انخفاض في مستويات فيتامين ب اثنا عشر بسبب سوء امتصاص ما قد يؤدي حتما إلى أنيميا حادة .

الكلمات المفتاحية :

أنيميا، سكري النوع الثاني، الميتفورمين، الهيموغلوبين الغليكوزيلاتي،تعداد الدم الكامل، جلوكوز الدم الصائم

Abstract :

Iron-deficiency anemia due to martial-deficiency and Type 2 Diabetes triggered by a high-calorie diet, obesity and lifestyle changes dominated by inactivity are major public health problems nationally and internationally.

The objective of this study was to monitor the effects of age and gender on changes in selected hematological and glycaemic parameters in T2DM on metformin therapy. The experiment was carried out on a population of 351 anemic and diabetic cases admitted to the Medical Analysis Laboratory Dr. S. HAMROUCHE, Mostaganem during the year 2023 over a period of six months. The medical profile of all patients was determined by fasting plasma glucose, HBA1C and complete blood count.

This study shows that:

- The age group of anemic cases most affected by DM2 is 16 to 69 years with a female predominance of 60.97%.
- Fifty-one % of patients have HB deficiency followed by 42% have red blood cell and HB deficiency and only 7% have a decrease in red blood cell with a normal HB level.
- More than 88% of cases use metformine regularly.

Overall, our results show that there is a bidirectional relationship between anemia and DM2 and metformine administration is associated with a decrease in vitamin B12 levels due to malabsorption, putting the patient at risk of severe anemia.

Key words:

Anemia, type 2 diabetes, metformine, Hba1c, complete blood count, fasting blood glucose.

Introduction

Introduction:

Le diabète sucré est l'une des maladies les plus répandues dans le monde et c'est aussi l'une des principales causes de morbidité et de mortalité (**Alzahrani et al., 2023**).

La Glycémie à jeun qui ne doit pas dépasser 1 g/l et le test de l'hémoglobine A1C (HbA1c) avec Un taux normal < 5,7 %, sont utilisés pour évaluer les niveaux de glucose dans le sang (**Gunton et Mcelduff, 2000**). Comme l'HbA1c mesure le sucre lié à une forme d'hémoglobine, les anomalies de l'hémoglobine peuvent théoriquement fausser le taux d'HbA1c ainsi que l'indice glycémique (**Sinha et al., 2012**).

L'anémie ferriprive (IDA) est une affection dans laquelle le fer s'épuise graduellement en raison d'un apport alimentaire inadéquat, d'une hémorragie ou d'une absorption intestinale insuffisante du fer. En conséquence, la production de protéines contenant du fer comme l'hémoglobine (Hb) est entravée (**Bindayel, 2021**). Plus de 2 milliards de personnes dans le monde souffrent de l'IDA, qui reste la principale cause d'anémie (**Camaschella, 2015**).

Une étude antérieure a découvert un lien entre l'IDA et l'augmentation du taux glycémiques, ce qui peut se refléter dans le diagnostic et la surveillance du diabète. Une GAJ et l'HbA1c faussement élevée peut induire en erreur et entraîner un stress psychologique et un traitement inutile à base de metformine. L'utilisation à long terme de ce dernier a été associée à un déficit biochimique en B12 et à une anémie.

Notre étude a pour but de déterminer les relations entre le diabète de type 02 et l'anémie ferriprive. Plus précisément, elle vise à déterminer si une faible HB s'accompagne d'un fort taux glycémique chez les patients atteints d'IDA et si la gravité de l'anémie affecte cette relation bidirectionnelle.

Ce manuscrit est subdivisé en trois parties :

- Une première partie, comportant la synthèse bibliographique rapportant des généralités sur le diabète et l'anémie ferriprive ainsi que le métabolisme de fer et la relation entre anémie et diabète.
- La deuxième partie fait une description très exhaustive du matériel et des méthodes utilisées afin d'aboutir les objectifs assignés dans cette étude expérimentale.

Introduction :

- Et la troisième partie rapporte la critique et la discussion des résultats obtenus ainsi que la conclusion et les perspectives de recherche à entreprendre dans un future proche.

Partie 01: Etude bibliographique

Chapitre I : Métabolisme de fer.

Chapitre I : Métabolisme de fer.

Le fer ne représente que 0,005% du poids du corps dans l'organisme soit 3,5g pour une personne de 70kg et a cependant un rôle essentiel dans de nombreuses fonctions biologiques (**Bouhdjila, 2016**).

1. Définition:

Le fer est un véritable paradoxe, étant d'une part indispensable à notre organisme et pouvant de l'autre lui être nocif. Il s'agit donc d'empêcher aussi bien un «trop peu» qu'un «trop» de fer. Contrairement à ce que dit le titre de cet article, il n'existe au sens strict pas de métabolisme du fer qui en assure le bon équilibre. Une surcharge en fer ne peut de même pas être corrigée par une élimination naturelle plus importante. L'homéostasie du fer repose bien plutôt sur un contrôle très précis de sa résorption intestinale, de son exploitation pour l'érythropoïèse, de son recyclage à partir des érythrocytes et de ses réserves dans les hépatocytes et macrophages. L'anémie ferriprive, l'hémochromatose et l'anémie secondaire sont des exemples d'une perturbation de l'équilibre ou de l'exploitation du fer (**Demarmels, 2009**).

La découverte de plusieurs facteurs clés (dont surtout l'hepcidine et la ferroportine) et de mécanismes régulateurs inconnus jusqu'ici a très nettement élargi tout récemment notre compréhension du voyage hypercomplexe et délicat du fer dans notre organisme, même s'il reste encore quelques points à éclaircir (**Demarmels, 2009**).

2. Rôle biologique:

L'organisme humain gère avec parcimonie son potentiel martial: lorsqu'un globule rouge est hors circuit, le fer contenu dans l'hémoglobine est récupéré et recyclé. Le fer est un élément indispensable à la survie de tout organisme vivant. Il catalyse plusieurs réactions biochimiques fondamentales. Il se retrouve dans l'hémoglobine, la myoglobine. Les cytochromes, la catalase et la tryptophane pyrrolase. Son rôle central est le transport de l'oxygène vers les tissus grâce à la molécule d'hémoglobine (**Bothwell et Charlton, 1979**).

À ceci se greffe son rôle important dans le transfert des électrons via les cytochromes (enzymes contenant du fer) au niveau de la chaîne respiratoire. Dans l'organisme, 70% du fer est de type héminique et 30% de type non héminique (non incorporé dans la structure de l'hème). Le fer héminique est essentiellement réparti dans

l'hémoglobine (65% soit 2000 à 2500 mg), la myoglobine et les cytochromes (3 à 5%). Il se retrouve aussi dans certaines enzymes hémoprotéiques telles la catalase et les peroxydases (03%) (**Herberg et al., 1988**).

Le fer non héminique est essentiellement stocké sous forme de réserves dans le complexe de stockage ferritine — hémosidérine. Cependant, une partie du fer non héminique rentre dans la composition de plusieurs organites telles le NADH et plusieurs enzymes (la xanthine oxydase, les aldéhydes et aiphaglycérophosphate oxydases, phenylalanine hydroxylase, ribonucleotide réductase, succinil déshydrogénase, proline et lysine hydroxylases) (**Ngnié, 2005**). (**Tableau 01**) résume la répartition du fer dans l'organisme.

Tableau 01. Répartition du fer de l'organisme (**Herberg et al.,1988**).

Type de fer		Répartition en poids (mg)	Répartition en %
Fer héminique	Hémoglobine	2000 à 2500	65
	Myoglobine	150 à 200	3 à 5
Fer non héminique	Enzymes non héminiques	8 à 15	0,3
	Transferrine	3 à 4	0,1
	Fer de réserve	300 à 1200	30

Le fer non héminique se retrouve dans les enzymes affectés à la respiration mitochondriale et au transport d'électrons. D'autres enzymes contenant du fer telles les cytochromes P450 interviennent dans la biosynthèse des hormones stéroïdes et des acides biliaires, la détoxification du foie et l'action de certains neurotransmetteurs tels la dopamine et la sérotonine (**Dawson et al.,1996**).

3. Absorption et biodisponibilité :

Apporté par l'alimentation (entre 10 et 20 mg par jour), l'absorption de fer est ajustée aux besoins de l'organisme (1 à 2 mg par jour en situation non pathologique). Le fer est absorbé au niveau du pôle apical des entérocytes duodénaux sous deux formes (**Pourcelot, 2015**):

- Le fer héminique via le transporteur Heme Carrier Protein 1 (HCP1). Forme de fer apporté par un régime alimentaire carné, son absorption sous cette forme est la plus efficace. Le fer héminique est ensuite libéré du noyau protoporphyrrique par l'action de l'Hème Oxygénase 1 (HO-1) pour donner la forme inorganique utilisable par la cellule.

- Le fer non lié à un cofacteur organique. Apporté par les céréales et les légumineuses, son transport est réalisé par le Divalent Metal Transporter 1 (DMT1) après réduction de la forme fer III en fer II par la Duodenal cytochrome b reductase (Dcytb) (Anderson *et al.*, 2013) (Figure 01) .

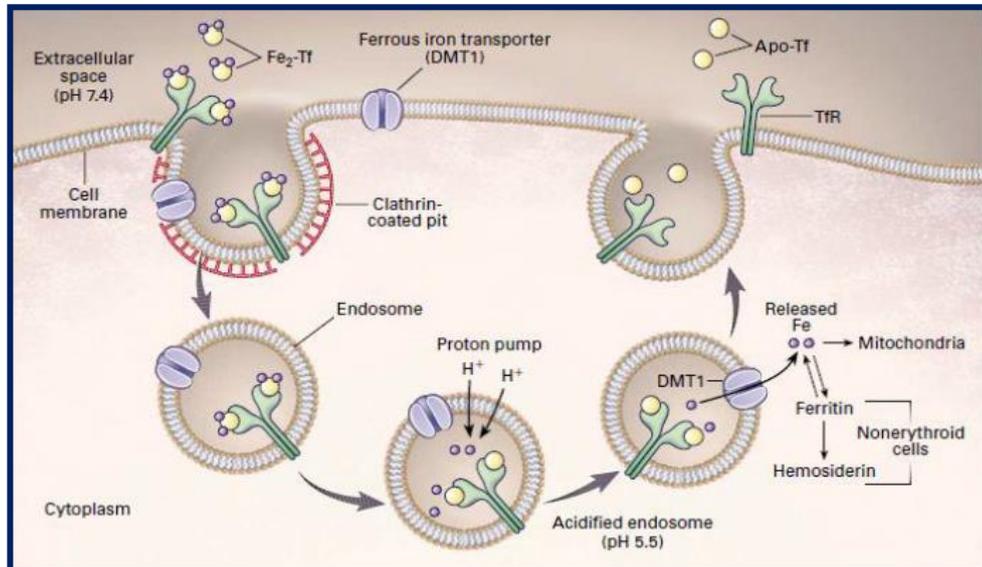


Figure 01. Mécanisme d'absorption du complexe fer-transferrine par endocytose (Andrews, 1999).

Le fer est le métal de transition le plus abondant au niveau intracellulaire, avec le zinc aux propriétés et rôles distincts, et de nombreuses réactions anaboliques l'utilisent (Breuer *et al.*, 2008). Il peut être stocké dans la ferritine (Ft) de l'entérocyte, mais la majeure partie est transférée dans la circulation sanguine après passage du pôle basal de l'entérocyte via l'unique exporteur spécifique connu à ce jour et nommé ferroportine (FPN). Le fer est réoxydé en Fe^{3+} par l'héphaestine, une ferroxidase cuivre dépendante, avant de se lier à la transferrine (Tf), glycoprotéine de transport du fer dans le sang (Figure 01). Cette interaction fer-Tf est réversible et permet la fixation maximale de deux atomes de fer ferrique par transferrine (Pourcelot, 2015).

4. Stockage de fer :

La concentration sérique de fer varie entre 30 et 40 (mg/kg) en fonction de l'âge et du sexe; le fer stocké varie entre 0 et 15 mg/kg en fonction du sexe et du statut en fer (Dawson *et al.*, 1996). 60% du fer absorbé est stocké dans le foie et 40% dans les muscles et les réticulocytes. En moyenne 95% du fer hépatique se retrouve dans les hépatocytes sous forme de ferritine et 5% sous forme d'hemosidérine dans les cellules de Kupffer. Le

fer stocké est libéré en cas de besoin grâce à l'action combinée de l'acide ascorbique et de la flavine mono-nucléotide (Carol et Crowley, 1984).

5. Redistribution et pertes :

Les pertes basales de fer par l'organisme sont estimées à 14 ($\mu\text{g}/\text{kg}$) de poids corporel/jour (Green et al., 1968). Cette estimation est faite par mesure de la demi-vie du radio-isotope Fe^{55} administré par voie intraveineuse (Layrisse, 1969). Les pertes de fer par la transpiration sont négligeables se font essentiellement par les fécès, la peau, Les urines, les pertes menstruelles, Le tractus gastro-intestinal et les sécrétions vaginales (Carol et Crowley, 1984 ; Demeayer, 1991).

Dans l'organisme, il existe un équilibre dynamique entre l'absorption et le niveau de carence martiale. Cet équilibre est régulé par l'absorption (apport et biodisponibilité), les pertes et les réserves (Carol et Crowley, 1984 ; Demeayer, 1991). Toutefois, certaines perturbations physiologiques (menstruations, hémorragie interne...) contribuent à des pertes en fer importantes (Carol et Crowiey, 1984).

Le recyclage du fer se fait par destruction des érythrocytes (qui contiennent 80% du fer fonctionnel) par les macrophages du réticulum endoplasmique (la durée de vie d'un érythrocyte est de 120 jours). En moyenne 85% du fer libéré est redistribué à l'organisme sous forme de ferritine ou lié à la transferrine qui ramène le fer dans les précurseurs des globules rouges au niveau de la moelle osseuse ou d'autres tissus (Dawson et al, 1996).

6. Répartition de fer dans l'organisme :

Le fer se répartit entre plusieurs compartiments (fonctionnel, de transport, de réserve) sous deux formes : le fer héminique et le fer non héminique (Brogolio, 2010).

6.1. Fer héminique :

Il est retrouvé dans le compartiment fonctionnel. C'est le plus important, il représente 65% du fer de l'organisme et entre dans la composition de plusieurs protéines (Brogolio, 2010):

6.1.1.1. Hémoglobine :

Molécule à 4 chaînes protéiques (2 alpha et 2 bêta) liées chacune à une molécule d'hème, renfermant un atome de fer. Principal transporteur d'oxygène pour l'organisme (Lederer, 1988). Il y a en tout environ 3 grammes de Fer dans l'hémoglobine totale d'un homme d'environ 70 kilogrammes (Brogolio, 2010).

6.1.1.2. Myoglobine :

Est une protéine musculaire qui s'associe à une molécule d'hème. Elle sert au transport de l'oxygène et à sa mise en réserve dans les muscles et le restituer aux mitochondries (**Lepporrier, 1999**). Il y a en tout environ 0,3g de fer porté par la myoglobine.

De nombreuses enzymes cellulaires : qui interviennent dans le métabolisme oxydatif tel que les catalases, les cytochromes (intervenant dans la chaîne respiratoire) ... toutes ces enzymes représentent approximativement 0,3g de fer (**Brogolio, 2010**).

6.2. Fer non hémique :

Il existe sous plusieurs formes : forme de réserve et de transport (**Brogolio, 2010**).

6.2.1.1. Forme de réserve :

Elles représentent 25% du fer total soit environ 1g (**Lederer, 1988**). Le fer est localisé dans le système réticulo-endothélial, c'est-à-dire dans le foie, la rate, la moelle osseuse et les muscles squelettiques (**Brogolio, 2010**).

6.2.1.1.1.1. Ferritine ou aproferritine :

Protéine fixant le fer, rapidement mobilisable, soluble, c'est une des principales réserves en fer de l'organisme. Sa synthèse augmente quand la quantité de fer dans le compartiment circulant augmente (**Atul et al., 2003**).

6.2.1.1.1.2. Hémosidérine :

C'est une forme dénaturée de la ferritine, insoluble, elle contient une quantité plus importante de fer mais elle est plus difficilement mobilisable (**Brogolio, 2010**).

6.2.1.2. Forme de transport :

6.2.1.2.1.1. Transferine :

C'est le compartiment de transfert entre le compartiment fonctionnel et le compartiment de réserve. Beaucoup plus petit, il représente environ 0,1% du fer total soit 4(mg). Elle transporte le fer sérique (Fe³⁺) aux cellules sans qu'il soit consommé lors des échanges. Sa synthèse est hépatique, elle est diminuée quand la synthèse de ferritine est l'incorporation du fer dans celle-ci augmente (**Atul et al., 2003**).

6.2.1.2.1.2. Ferritine plasmatique :

Forme modifiée de la ferritine tissulaire. Elle est dosée au laboratoire pour avoir une idée des réserves (**Brogolio, 2010**).

7. Hémostase de fer :

L'homéostasie se définit comme un processus physiologique permettant de maintenir certaines constantes, de respecter un équilibre programmé (**Broglio, 2010**) (**Figure 02**).

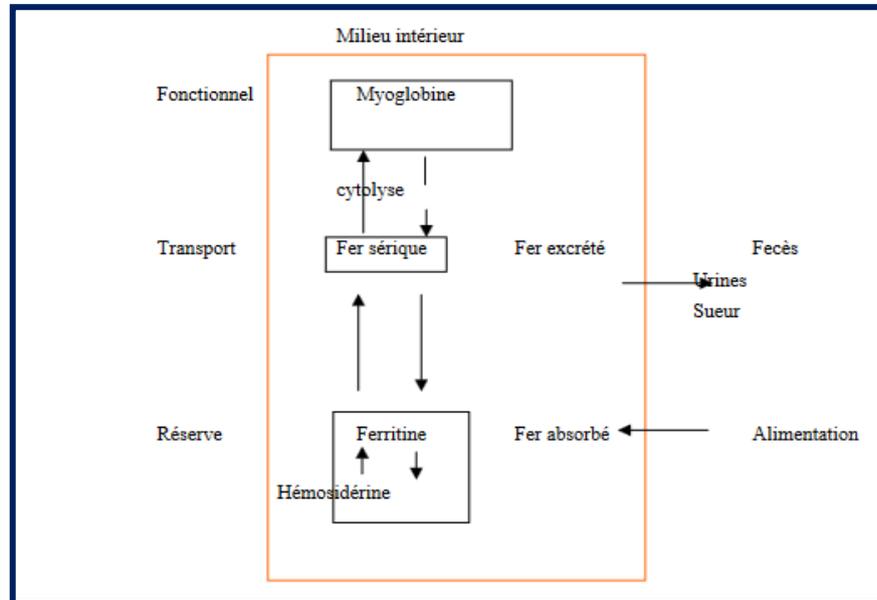


Figure 02. Hémostase du fer en dehors de la grossesse (**Gerhardt, 1996**).

Le fer absorbé par les aliments s'installe dans le compartiment de réserve sous forme de ferritine ou d'hémosidérine. Il est alors fonctionnel pour l'organisme sous forme de myoglobine par l'intermédiaire du fer sérique pour le transport. C'est aussi sous cette forme de transport qu'il est excrété à travers la sueur, les urines et les fecès (**Broglio, 2010**).

8. Métabolisme de fer dans l'organisme :

Le Fe^{3+} est véhiculé dans le plasma associé à la transferrine et internalisé dans les cellules par interaction avec des récepteurs membranaires spécifiques. La majorité du fer plasmatique est utilisé pour la synthèse d'hémoglobine dans les précurseurs érythropoïétiques de la moelle osseuse, le fer de l'hémoglobine étant recyclé après dégradation des globules rouges sénescents par les macrophages et catabolisme de l'hème par l'hème oxygénase (**Beaumont et Girot, 2010**).

Le Fe^{2+} traverse les membranes grâce à des transporteurs comme « natural resistance associated macrophage protein » (Nramp)2/DMT1 au pôle apical des entérocytes ou la ferroportine au pôle basolatéral (**Beaumont et Girot, 2010**) (**Figure 02**).

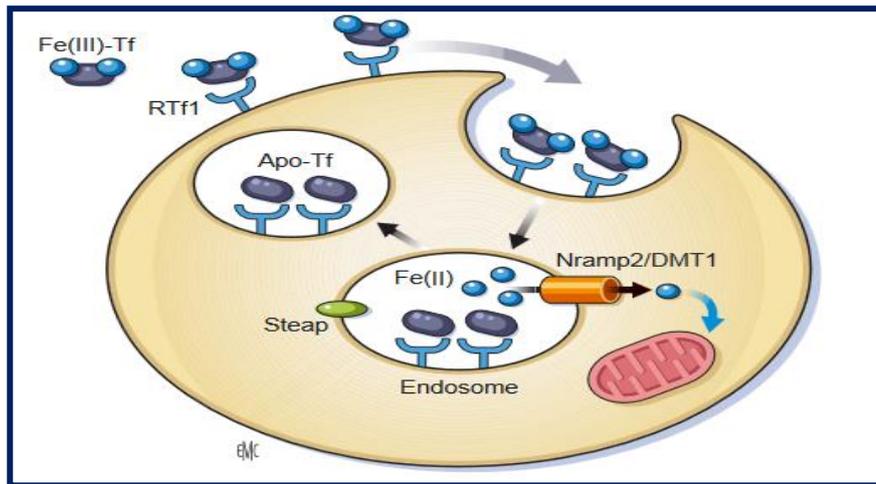


Figure 03. Voie d'acquisition du fer par les précurseurs érythropoïétiques de la moelle osseuse (**Beaumont et Girot, 2010**).

Un certain nombre de protéines régule ces flux de fer à travers les membranes, comme HFE qui interagit avec les récepteurs à la transferrine au niveau des cellules de la crypte dans le duodénum et régule l'absorption intestinale du fer, ou la frataxine qui joue un rôle dans le passage du fer mitochondrial. Enfin, des protéines avec une activité ferroxidase cuivre-dépendante comme l'héphaestine ou la céruloplasmine, sont impliquées dans le passage du fer du milieu intracellulaire vers le plasma (**Beaumont et Girot, 2010**).

Le fer intracellulaire se répartit entre le compartiment de réserve, associé à la ferritine, et la mitochondrie où il participe à la synthèse de l'hème. Le niveau d'expression des protéines de transport et de stockage du fer dépend de régulations post-transcriptionnelles fer-dépendantes (**Beaumont et Girot, 2010**).

Chapitre II : L'anémie ferriprive.

Chapitre II : L'anémie ferriprive.

1. Définition:

L'anémie ferriprive, ou carence martiale est le type le plus commun d'anémie. C'est une anémie microcytaire hypochrome (les GR sont de petite taille et apparaissent pâles). En raison de la réduction des stocks de fer, la moelle osseuse produit alors de moins en moins de globules rouges. Dans ce cas, non seulement le nombre de globules rouges produits diminue, mais ils sont également de taille réduite (**Guezati et Hennache, 2021**).

La carence en fer est l'une des plus fréquentes causes d'anémie. Son origine la plus fréquente est un saignement d'origine digestive chez l'adulte, ou saignement menstruel chez la femme. Cette carence peut, également, être due à une alimentation trop pauvre en fer au cours de périodes où le besoin en fer est accru, comme chez les nourrissons, les jeunes enfants, les adolescentes et les femmes enceintes. La réduction de l'absorption du fer dans le tube digestif, peut être provoquée par divers troubles dont la maladie cœliaque qui est le plus fréquent (**Braunstein, 2021**).

2. Epidémiologie :

Selon les informations fournies par l'OMS, l'anémie toucherait plus de 1,5 milliards de personnes dans le monde. En pourcentage, cela représente près du quart de la population mondiale. Ces données chiffrées ont été récoltées par l'OMS entre 1993 et 2005 (**Guezati et Hennache, 2021**).

La prévalence est nettement plus élevée chez les enfants et les femmes non enceintes. En effet, près de 45% des enfants en bas-âge (avant 6 ans), ainsi que plus de 30% des femmes non enceintes sont anémiques. Chez les hommes, en revanche, l'anémie ne touche que 12 hommes sur 100 environ. Pour obtenir ces chiffres, l'OMS a mesuré la concentration d'Hb dans le sang, par catégories de personnes : les enfants en bas-âge, les femmes non enceintes, les femmes enceintes, les hommes et les personnes âgées (**Guezati et Hennache, 2021**).

Ces critères ont été définis en 1992 par un comité d'experts de l'OMS. Ce comité a défini les différents seuils en-dessous desquels on considérerait qu'une personne était anémique. Les seuils sont différents selon la classe physiologique (**Guezati et Hennache, 2021**).

L'OMS s'est également intéressée à la répartition mondiale de cette maladie. Selon l'OMS, l'anémie ferriprive est beaucoup plus fréquente dans les pays d'Afrique du sud et de l'Asie. En Europe, ce sont surtout les personnes vivant dans la région orientale du pourtour méditerranéen qui souffrent d'anémie. Pour le reste du monde, environ 1/5 de la population est anémique (Mayo, 2020).

3. Etiologies :

Il s'agit en fait d'une rupture d'équilibre du métabolisme du fer, soit par augmentation des pertes (hémorragie principalement), ou par insuffisance des entrées par diminution des apports ou augmentation des besoins ou déficit d'absorption (Brogolio, 2010).

3.1 Augmentation des pertes :

- **Pertes d'origine digestives:**

Elles sont rares au cours de la grossesse et surviennent essentiellement en dehors de la période d'activité génitale ; ce sont surtout les lésions oeso-gastro-duodénales, les ulcères et les gastrites médicamenteuses (Brogolio, 2010).

- **Pertes gynécologiques :**

Chez la femme enceinte, il s'agit la plupart du temps d'hémorragies minimales et répétées souvent dues à un placenta prævia ou une hémorragie distillante d'un placenta bas inséré (Brogolio, 2010).

- **Autres causes :**

Elles sont beaucoup plus rares, parmi elles on note les épistaxis dans le cadre d'une maladie générale, et les donneurs de sang, qui, à terme, peuvent présenter un déficit en fer (Brogolio, 2010).

3.2 Insuffisance des entrées :

- **Carences d'apport :**

Les carences vraies sont très rares dans les pays développés, on n'en rencontre qu'en cas de régime très déséquilibré. Par contre les carences relatives qui sont dues à une augmentation des besoins sont, quant à elles beaucoup plus fréquentes, car liées à la grossesse. Ces carences sont d'autant plus profondes que les grossesses sont rapprochées et multiples (Brogolio, 2010).

- **Défauts d'absorption :**

Ils sont rencontrés chez les personnes ayant subi une gastrectomie car la sécrétion d'acide n'est plus présente et le temps de contact est diminué du fait de l'ablation d'une

partie du système digestif. Le même principe peut également se retrouver chez les personnes ayant des traitements par antiacides au long cours. Toute maladie inflammatoire du tube digestif peut influencer négativement l'absorption des nutriments et donc du fer. Enfin comme cela a été cité précédemment, la prise de tannins ou autres aliments riches en calcium peuvent former des complexes insolubles contenant du fer ainsi inexploitable par l'organisme (**Broglio, 2010**).

4. Physiopathologie :

La carence en fer de l'organisme va se manifester, selon sa sévérité, en trois étapes successives :

4.1. Diminution des réserves :

C'est le premier stade de la carence, elle induit une augmentation de l'absorption intestinale et une augmentation de la synthèse de la transferrine et des récepteurs à la transferrine. Le fer passe du compartiment de réserve au compartiment circulant maintenant une sidérémie normale. La saturation de la transferrine, pour être inférieure à 16% (**Bernard et al., 1998**), est cependant en légère diminution et la ferritine chute, c'est ce que l'on nomme carence latente.

4.2. Diminution du fer sérique :

Qui traduit l'épuisement des réserves en fer, la sidérémie baisse, la transferrine augmente, le coefficient de saturation totale diminue, le volume globulaire moyen peut commencer à diminuer mais l'érythropoïèse n'est pas encore atteinte (**Broglio, 2010**).

4.3. Retentissement sur l'érythropoïèse :

Apparaît lorsque le fer n'est plus délivré en quantité suffisante aux érythroblastes. La synthèse de l'hémoglobine diminue, et l'activité mitotique des érythroblastes augmentant, il se forme une microcytose (VGM < 80 fl). L'érythropoïèse est limitée par la diminution de synthèse de l'Hb, ce qui provoque bien une anémie peu régénérative voire arégénérative car la carence est centrale (**Broglio, 2010**).

5. Causes d'anémie ferriprive :

Ils existent plusieurs causes de l'anémie ferriprive. La plus répandue dans le monde est le défaut d'apport en fer à cause de la mal nutrition ou le mal conduit de régime végétarien (**Chaib et Neki, 2019**).

Ainsi que les défauts d'absorption comme la maladie cœliaque, la chlorhydrique gastrite (y compris Biermer), la gastrectomie, la duodénalectomie, l'infection à *Helicobacter pylori*, l'obésité postopératoire et la consommation des tannins excessifs (le thé par exemple). Sans oublier les accidents qui arrivent aux femmes, en particulier les pertes gynécologiques y compris les règles physiologiques, le fibrome utérin, le cancer de l'endomètre.... Les pertes digestives conduisent aussi, en grande cause, à l'anémie ferriprive (**Ruivard, 2017**).

6. Diagnostic des anémies :

La présence et la nature d'une anémie peuvent être évidentes dès l'examen clinique. C'est notamment le cas des hémorragies aiguës, saignement chronique. Mais en pratique, le diagnostic d'une anémie est basé essentiellement sur l'analyse de l'hémogramme (**Taiar et Kebour, 2019**).

6.1 Diagnostic clinique :

L'anamnèse et le contexte clinique permettent, la plupart du temps, de déterminer la cause. Une démarche stratégique rigoureuse évite des examens complexes ou inutiles. A l'anamnèse, il faut tenir compte : des habitudes alimentaires, de la consommation des médicaments, des saignements antérieurs, des maladies concomitantes (insuffisance rénale maladie inflammatoire, endocrinopathie, hépatopathie, géophagie saignements, etc....). Les antécédents familiaux d'une maladie héréditaire du globule rouge), l'origine ethnique et des examens préalables déjà effectués (**Taiar et Kebour, 2019**).

L'examen clinique permet d'apprécier la tolérance de l'anémie et oriente souvent le diagnostic : l'existence d'un saignement, la découverte d'un ictère, d'une splénomégalie, de troubles neurologiques, etc. Quelle que soit la cause, les conséquences d'une anémie sont identiques, son symptôme direct est la pâleur cutanomuqueuse par baisse du taux d'HB. Les autres signes cliniques dépendent de la sévérité de l'anémie, sa rapidité d'installation et l'âge du patient et La cause de L'anémie. Lorsque l'anémie est modérée, ces signes se limitent à une lassitude, une tachycardie et un essoufflement à l'effort. Mais, lorsqu'elle est prononcée, tout exercice entraîne des manifestations à type de palpitations, de soufflement, des céphalées pulsatiles, et une sensation d'épuisement (**Atul et al., 2003**).

6.2. Diagnostic de laboratoire :

Même si l'interrogatoire et l'examen clinique orientent vers la présence d'une anémie, voire sa cause, le recours à des examens de laboratoire est essentiel pour un diagnostic précis (Taiar et Kebour, 2019).

6.2.1. Bilan minimal :

Hémoglobine :

C'est une protéine présente dans les globules rouges. Les valeurs normales se situent entre 12 et 16 (g/dl) chez la femme, et 13 et 16,5 (g/dl) chez l'homme. Si l'hémoglobine est anormale, on analyse le VGM (volume globulaire moyen : taille des globules rouges), dont les taux doivent se situer entre 80 et 100 (μm^3) (Taiar et Kebour, 2019).

Leucocytes :

Ce sont les globules blancs. La valeur normale doit se situer entre 4000 et 10 000/ mm^3 . En cas de taux anormaux, on analyse les sous-types de leucocytes afin d'orienter le diagnostic. Parmi eux : les polynucléaires neutrophiles (valeurs normales : entre 1500 et 7000/ mm^3), et les lymphocytes (entre 1500 et 4000/ mm^3) (Taiar et Kebour, 2019).

Numération des globules rouges (GR) :

Le nombre de globules rouges circulants dans un volume donné de sang (mm^3).

Normes :

- Homme : 4.5 - 5.5 x 10⁶ GR / mm^3
- Femme : 4 - 5 x 10⁶ GR / mm^3 (Taiar et Kebour, 2019).

Hématocrite (HT) :

C'est le volume relatif des GR dans un volume de sang total. Le taux normal est :

Chez l'homme : 47 + 7 %

Chez la femme : 42 + 5 %.

Il est généralement calculé par les automates à partir du nombre et du volume des hématies mesurées par impédance (Taiar et Kebour, 2019).

Coefficient de saturation de la transferrine CST :

La saturation en fer de la transferrine correspond au rapport Fer/CFT. Sachant qu'une molécule de transferrine (TF) fixé au maximum deux atomes de fer :
 $\text{CFT (umol/L)} = [\text{TF (g/L)/30 000}] \times 10^6 \times 2 = \text{TE (g/L)} \times 25$ (Taiar et Kebour, 2019).

Ferritinémie :

Valeurs normales :

- Femmes avant la ménopause 10-125 µg/l
- Après la ménopause 20-200 µg/l
- Hommes 20-200 µg/l (**Taiar et Kebour, 2019**).

6.2.2. Préconisations à adapter selon le contexte clinico-biologique :

Réticulocytes :

- Hématies les plus jeunes (1%).
- Valeur normale 50 à 120 000/mm³.
- >120 000 Ret : anémie régénérative.
- <50 000 Ret : anémie à régénérative (**Taiar et Kebour, 2019**).

Transferrine :

Le taux normal de transferrine dans le sang oscille entre 2 et 4 g/L. Les valeurs de référence sont différentes en fonction de l'âge :

- ✓ Nouveau-né : 1,7-2,8 g/l.
- ✓ 1 mois : 1,7-3,3 g/l.
- ✓ 1 ans: 1, 9-3, 5 g/l
- ✓ Adultes: 2-4 g/l.

Coefficient de saturation :

- ✓ Homme : 0,20-0,40
- ✓ Femme : 0,15-0,35 (**Taiar et Kebour, 2019**).

Capacité totale de fixation de la transferrine CTF :

Les valeurs normales sont :

- ✓ Capacité totale de fixation : 45 - 72 µmol /l soit 250 - 400 µg /100 ml
- ✓ Coefficient de saturation chez l'homme : 20 - 40 %
- ✓ Coefficient de saturation chez la femme : 15 - 35 % (**Taiar et Kebour, 2019**).

CRP :

Un taux normal de protéine C réactive doit être inférieur à 6 mg/L (< 6 mg/l) (**Blake et Ridker, 2001**).

Vitamine B12, vitamine B9 (= folates) :

Les résultats du dosage du taux sanguin de la vitamine B9 doivent être compris :

- ✓ Dans le sérum : entre 11 et 34 nmol/l soit entre 5 et 15 µg/l
- ✓ Dans les globules rouges : entre 340 et 1000 nmol/l soit entre 150 et 450 µg/l

Les taux varient en fonction de l'âge :

- ✓ Les nouveau-nés ont des taux trois fois plus élevés.
- ✓ Les enfants de 2 à 6 ans ont des taux deux fois plus élevés.
- ✓ Durant la grossesse, les taux sont diminués de 30 %.
- ✓ L'utilisation de contraceptifs oraux entraîne un taux réduit de 20 % (**Taiar et Kebour, 2019**).

Un déficit en vitamine B12 se manifeste par une augmentation de l'AMM et de l'homocystéine, même si cette dernière se révèle moins importante. Dans la pratique, la carence est définie par un taux de vitamine B12 inférieur à 150 pmol/l (200 pg/ml), avec une zone grise entre 150 et 220 pmol/l (200-300 pg/ml) (**Favrat et al., 2011**).

Haptoglobine :

L'haptoglobine ne traverse pas la barrière placentaire. Les concentrations sont nulles chez le nouveau-né par immaturité hépatique ; puis augmentent régulièrement jusqu'à l'âge adulte.

- ✓ Chez l'adulte les taux doivent varier de 0,30 à 2,00 g/l.
- ✓ Chez l'enfant jusqu'à 6 mois les teneurs varient de 0,30 à 0,80 g/l (**Kamoun et Frejaville, 2002**).

7. Traitements :

En premier lieu, lors d'anémie, il s'agira de traiter les symptômes : arrêter les hémorragies (menstruations, ulcères). Ensuite, on traitera les causes de l'anémie (**Medjdoub et Oularbi, 2020**).

7.1. Corriger l'anémie par carence en fer :

7.1.1 Le fer par voie orale :

Le traitement de l'anémie par carence en fer repose d'abord sur un apport de fer par la prise de comprimés (ou de sirop pour les enfants). Celui-ci doit être poursuivi pendant au

moins trois mois et pris en dehors des repas, pour favoriser une bonne absorption du fer. Ce traitement par fer provoque une coloration noire des selles et peut causer douleurs abdominales (**Medjdoub et Oularbi, 2020**).

Ces effets secondaires peuvent être diminués et l'efficacité du traitement améliorée en appliquant quelques conseils de base (**Medjdoub et Oularbi, 2020**) :

- Prenez le fer accompagné d'un jus d'orange, car le fer est mieux absorbé dans un milieu acide. La vitamine C améliore l'absorption du fer.
- Prenez le traitement en dehors des repas, car l'absorption est diminuée par les phytates (avoine, blé, sont), les poly-phénols (thé, kakis, raisins, sojas, fruits rouges) et le calcium.
- Diminuez, après accord de votre médecin, les doses quotidiennes de fer pour mieux supporter le traitement.

Il est important de savoir qu'une consommation importante de thé gêne l'absorption du fer. Par ailleurs, les compléments en fer sont susceptibles d'interactions avec d'autres médicaments (ex. : traitement contre l'ostéoporose traitement anti-acidité gastrique). Pour connaître les précautions à prendre si vous suivez déjà un autre traitement, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien (**Medjdoub et Oularbi, 2020**).

7.1.2 Le fer en perfusion :

- Une perfusion de fer est parfois indiquée lorsque le traitement par voie orale n'a pas permis de corriger l'anémie ;
- la perte sanguine et de fer est supérieure à la capacité d'absorption de fer par le tube digestif ;
- il existe une maladie inflammatoire intestinale (rectocolite hémorragique) qui diminue l'absorption du fer et majore les effets secondaires lors de la prise de fer par voie orale. (**Medjdoub et Oularbi, 2020**).

7.1.3 Transfusion de concentrés globulaires :

La transfusion de concentrés globulaires est tout à fait inutile dans l'immense majorité des cas. En effet, la constitution très lente de l'anémie autorise une tolérance viscérale très bonne de l'anémie, même sévère jusqu'à des taux d'hémoglobine < 5 g/dl. Elle ne sera nécessaire qu'en cas de mauvaise tolérance clinique (exceptionnel : ischémie myocardique ou souffrance coronarienne chez un sujet âgé) (**Medjdoub et Oularbi, 2020**).

7.2. Traitement de la cause de l'anémie par carence en fer :

Il est toujours indispensable afin d'obtenir la reconstitution complète des réserves en fer de l'organisme et éviter la récurrence de l'anémie ferriprive. Il faut traiter médicalement des ménorragies fonctionnelles. Il faut traiter la lésion muqueuse responsable d'une hémorragie gynécologique ou digestive (**Medjdoub et Oularbi, 2020**).

7.3. Suivi médical pendant le traitement de l'anémie par carence en fer :

Le patient doit présenter une amélioration des symptômes après quelques semaines de traitement par fer. Pour vérifier l'efficacité du traitement de l'anémie par carence en fer, le médecin prescrit des examens sanguins de surveillance prenant en compte deux critères :

- La numération formule sanguine : elle doit se normaliser rapidement. Le taux de réticulocytes (globules rouges jeunes) augmente pour atteindre un taux maximal après 7-10 jours, l'hémoglobine commence à augmenter après 1-2 semaine de traitement et retrouve un taux normal après 6-8 semaines.
- le taux de ferritine : lors d'un traitement par fer per os (comprimés, sirop), la ferritine est contrôlée après 3 mois, après avoir préalablement interrompu le traitement par fer pendant au moins deux semaines. Lors d'un traitement par perfusion, le contrôle de la ferritine a lieu au moins 2 à 3 mois après la dernière injection. Lorsque le taux est normal, on envisage l'arrêt du traitement (**Medjdoub et Oularbi, 2020**).

Chapitre III : Généralités sur le diabète de type 2 .

Chapitre III : Généralités sur le diabète de type 2.

De manière générale, le diabète est reconnu comme étant une maladie chronique grave qui nécessite un suivi rigoureux et une implication des professionnels de la santé. Cette condition de santé amène un fardeau important dans plusieurs volets de la vie des personnes qui en sont atteintes. En effet, le diabète est une maladie chronique ayant des effets négatifs en raison des nombreux facteurs de co-morbidités qui peuvent en découler (**Hutchinson et al., 2016**).

1. Définition de diabète :

Le diabète est une maladie chronique grave qui se déclare lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline, ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. L'insuline est une hormone qui régule la glycémie. L'hyperglycémie, glycémie élevée, est un effet courant du diabète non contrôlé et, au fil du temps, entraîne de graves dommages à de nombreux systèmes de l'organisme, en particulier les nerfs et les vaisseaux sanguins (**Who , 2023**).

La comité d'experts National Diabètes Data Group fixa également à 1,10 (g/l) la limite supérieure de la normalité de la glycémie à jeun. Ainsi furent définis trois états :

- la normalité (glycémie à jeun inférieure à 1,10 (g/L)) ;
- l'anomalie de la glycémie à jeun (glycémie supérieure ou égale à 1,10 (g/L) et inférieure à 1,26 (g/L)) ;
- le diabète sucré si la glycémie à jeun était supérieure ou égale à 1,26 (g/L) (**Monnier et Colette, 2014**).

2. Epidémiologie :

Le diabète est une affection chronique, progressant de façon alarmante. En effet, la Fédération internationale du diabète (FID) a recensé en « 2017 » très exactement 425 millions de personnes atteintes à travers le monde, et prévoit que le chiffre atteindra 522 millions en « 2030 » (**Taiar et Kebour, 2019**).

Les études épidémiologiques menées à travers le monde montrent qu'en 2014, 8,5 % des adultes âgés de 18 ans et plus étaient atteints de diabète (**Tableau 02**). En 2019, le diabète était la cause directe de 1,5 million de décès et 48 % de l'ensemble des décès dus au diabète sont survenus avant l'âge de 70 ans. 460 000 autres décès par maladie rénale ont

été causés par le diabète et l'hyperglycémie est à l'origine d'environ 20 % des décès imputables à des maladies cardiovasculaires (**Global burden of disease collaborative network , 2020**) .

Tableau 02. Prévalence et nombre estimatifs de diabétiques (adultes de 18 ans ou plus) (**Who, 2023**).

Régions OMS	Prévalence (%)		Nombre (millions)	
	1980	2014	1980	2014
Région africaine	3.1%	7.1%	4	25
Région des Amériques	5%	8.3%	18	62
Région de la Méditerranée orientale	5.9%	13.7%	6	43
Région européenne	5.3%	7.3%	33	64
Région de l'Asie du Sud-Est	4.1%	8.6%	17	96
Région du Pacifique occidental	4.4%	8.4%	29	131
Total*	4.7%	8.5%	108	422

Entre 2000 et 2019, les taux de mortalité standardisés selon l'âge due au diabète ont augmenté de 3 %. Dans les pays à revenu intermédiaire de la tranche inférieure, le taux de mortalité prématurée due au diabète a augmenté de 13 % (**Who, 2023**).

En revanche, la probabilité de mourir de l'un des quatre principaux types de maladies non transmissibles (maladies cardiovasculaires, cancers, affections respiratoires chroniques ou diabète) entre 30 ans et 70 ans a baissé de 22 % à l'échelle mondiale entre 2000 et 2019 (**Who , 2023**).

Si des mesures préventives ne sont pas prises, ce nombre pourrait atteindre 5 millions de diabétiques d'ici 2030, précise le ministère de la Santé, selon l'agence APS ; cependant chez la population âgée de plus de 35 ans, un diabétique sur deux est méconnu (**Global burden of disease collaborative network, 2020**).

3. Classes étiologiques de diabète sucré :

3.1. Diabète type 01 :

Correspond à la destruction de la cellule beta aboutissant habituellement à une carence absolue en insuline. Il est divisé en 2 sous types (**Figure 04**) (**Drouin et al., 1999**) :

- Le diabète de type 1 auto-immun :

Au cours duquel la destruction des cellules beta par un processus auto-immun est authentifiée par la présence d'anticorps anti cellules d'îlots, anti-insuline, anti-glutamate décarboxylase (GAD), anti-tyrosine phosphatase IA-2 et IA 2 b. Cette forme est fortement associée aux gènes DQA et DQB du système HLA et influencée par les gènes DRB. Ici, la destruction des cellules beta peut être rapide (enfants et adolescents) ou plus lente (adultes). D'autres affections auto-immunes peuvent être associées (maladie de Basedow, thyroïdite de Hashimoto, maladie d'Addison, vitiligo, maladie de Biermer). Survenant généralement chez le sujet jeune (enfants, adolescents), le diabète de type auto-immun peut apparaître à tous les âges, y compris après 70 ans (**Drouin et al., 1999**).

- Le diabète de type 1 idiopathique :

Correspond à une minorité de sujets. Certains présentent une insulino-pénie permanente avec céto-acidose d'origine inconnue ; cette forme à forte composante héréditaire est plus fréquente chez les sujets d'origine africaine ou asiatique. Chez les Africains, une forme voisine se caractérise par une céto-acidose révélatrice après laquelle l'insulinothérapie n'est pas indispensable (**Drouin et al., 1999**).

3.2. Diabète type 02 :

Le diabète de type 2 est caractérisé par une résistance à l'insuline et une carence relative de la sécrétion d'insuline. Son apparition est lente : il peut évoluer avec un degré d'hyperglycémie suffisant pour engendrer des atteintes organiques et fonctionnelles dans de nombreux tissus mais sans symptôme clinique et donc sans diagnostic pendant plusieurs années (**Figure 04**) (**Monnier, 2010**). Il est par ailleurs a rappelé :

- Le rôle majeur de l'obésité et de la graisse abdominale dans la genèse de l'insulinorésistance,
- La prédisposition familiale probablement d'origine génétique,
- Le risque élevé de complications macro et microvasculaires,
- L'augmentation du risque de développer un diabète de type 2 avec l'âge, l'obésité, la sédentarité et sa survenue plus fréquente chez les femmes ayant présenté un diabète gestationnel et les sujets hypertendus ou dyslipidémiques (**Drouin et al., 1999**).

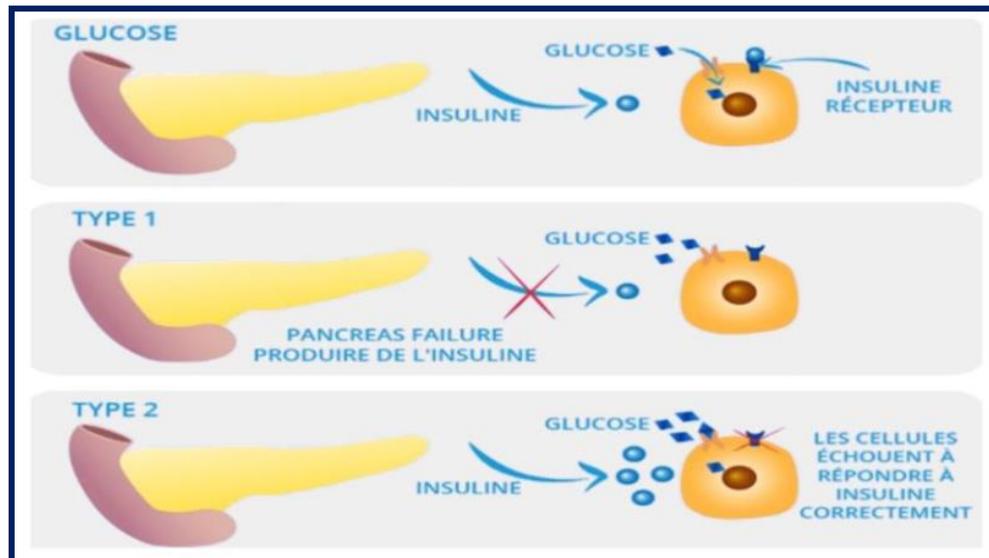


Figure 04. Les deux principaux types de diabète (Thomas, 2019).

3.3. Diabète gestationnel :

Le diabète gestationnel (DG) est défini par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum. Cette définition englobe en fait deux entités différentes qu'il convient de distinguer (Taiar et Kebour, 2019):

- Un diabète patent, le plus souvent de type 2 (DT2), préexistant à la grossesse et découvert seulement à l'occasion de celle-ci, et qui persistera après l'accouchement.
- Une anomalie de la tolérance glucidique réellement apparue en cours de grossesse, généralement en deuxième partie, et disparaissant, au moins temporairement, en post-partum.

La fréquence du diabète gestationnel est très variable à travers le monde et est estimée entre 4 à 6 % des grossesses. Son diagnostic est généralement fait entre 24 et 28^{ème} semaines (6^{ème} mois) (Taiar et Kebour, 2019).

3.4. LADA (latent auto-immune diabetes in adults) :

Le LADA est une forme de diabète auto-immune, apparaît chez les adultes qui sont marquées par des auto-anticorps circulants contre les cellules β . Ces patients n'ont pas besoin d'insuline au moment du diagnostic (Buzzetti et al., 2017).

Les caractéristiques biochimiques, génétiques et phénotypiques du DT1 et du DT2 peuvent être observées dans ce groupe hétérogène de malades. Au moment du diagnostic du diabète, il est impossible de différencier le LADA du diabète phénotypique du type 2 à moins que les autos anticorps des îlots ne soient mesurés (**Taiar et Kebour, 2019**).

3.5. Diabète secondaire par atteint génétique :

3.5.1. MODY(maturity onset diabetes of the young):

Le MODY est une forme de diabète rare différente du DT1. Il commence généralement dans un âge précoce avant l'âge de 25 ans chez des individus de poids normal. Bien que ses caractéristiques correspondent habituellement à celles du DT1, ce dernier ressemble davantage au DT2 (**Gardner et Tai, 2012**).

Ce diabète est caractérisé par une anomalie de la sécrétion de l'insuline due à une mutation génétique. Cette pathologie est fortement héréditaire, les risques de la transmettre à son enfant sont de 50 % lorsqu'on en est porteur. Les patients ayant le diabète MODY sont traités, soit par des médicaments antidiabétiques oraux, soit par l'insuline (**Taiar et Kebour, 2019**).

3.5.2. Diabète mitochondrial :

Syndrome de développement précoce, lié à une mutation ponctuelle au niveau de l'ADN mitochondrial, avec le remplacement d'une adénine par une guanine au niveau de l'ARN de transfert de la leucine (**Taiar et Kebour, 2019**).

Ce diabète est typiquement de transmission maternelle. En effet, il pourra toucher dans une famille des hommes ou des femmes mais ne sera transmis que par les femmes. Sa prévalence varie de 0,5 à 2,8 % selon les populations en cause (**Taiar et Kebour, 2019**).

3.6. Diabète secondaire à la prise des médicaments :

Certains médicaments peuvent augmenter les risques de diabète, de façon temporaire ou permanente, tels que : les glucocorticoïdes, des médicaments pour traiter des troubles du cholestérol (statines), des médicaments pour traiter l'hypertension (thiazides), des médicaments hormonaux, des médicaments pour traiter certains problèmes de santé mentale et des médicaments antiépileptiques (**Pelletier, 2019**).

3.7. Diabète secondaire à certain maladies :

Le diabète peut se déclarer chez les personnes vivantes avec certaines maladies ou conditions de santé, telles que :

- Maladies pancréatiques (pancréatite, néoplasie, mucoviscidose, etc.)
- Endocrinopathies (hyperthyroïdie, glucagonome, syndrome de Cushing, etc.).
- Des infections virales (rubéole congénitale, cytomégalovirus, etc.)
- Syndromes génétiques (syndrome de Down, syndrome de Turner, etc.)(**Philippe, 2014**).
- Corticoïdes, β bloquants noncardio-sélectifs ; Diurétiques ; hypokaliémies ; Progestatifs ; Sympathicomimétiques(Salbutamol) ; Anti-protéases (traitement du SIDA) (**Taiar et Kebour, 2019**).

4. Diagnostique et suivi :

4.1. Glycémie jeun :

Le diagnostic du diabète repose sur la mesure de la glycémie (taux de sucre dans le sang), pour cela trois méthodes sont possibles et, en l'absence d'hyperglycémie sans équivoque, chacune doit être confirmée un autre jour par la répétition d'une de ces trois méthodes. Le patient sera considéré comme diabétique dans les situations suivant (**American Diabetes Association, 2008**) :

- Glycémie à jeun (absence d'apport calorique depuis au moins 8 heures) supérieure ou égale à 126 (mg/ dl) ou 7(mmol/ l).
- Glycémie à un moment quelconque de la journée en présence des signes cliniques d'hyperglycémie (polyurie, polydipsie, perte de poids inexplicée souvent associée à une polyphagie) supérieure ou égale à 200 (mg/ dl) ou 11,1 (mmol/ l).
- Glycémie à la 2ème heure d'une HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale selon les recommandant ions de l'OMS en utilisant une charge orale en glucose anhydre égale à 75g dissout dans de l'eau) supérieure ou égale à 200 (mg/ dl) ou 11,1 (mmol/ l).

Les valeurs normales de glycémies sont inférieures à 100 (mg/dl) à jeun et inférieures à 140 (mg/ dl) à la deuxième heure d'une HPGO. Aussi existe t -il un groupe intermédiaire de sujets dont les niveaux de glucose sanguin, bien que ne répondant pas aux critères diagnostiques du diabète, sont néanmoins trop élevés pour être considérés comme normaux (**Guérin, 2014**):

- Si la glycémie à jeun est comprise entre 100 et 125 mg/ dl (ou entre 5,6 et 6,9 mmol/ l) on parlera d'anomalie de la glycémie à jeun (AGJ).
- Si à la 2ème heure d'une HGPO la glycémie est comprise entre 140 et 199 mg/ dl (ou entre 7,8 et 11,1 mmol/ l) on parlera d'intolérance au glucose (IG).

L'IG et l'AGJ ne sont pas des entités cliniques en elles-mêmes mais des facteurs de risque d'un futur diabète e ou de maladies cardiovasculaires (**American Diabetes Association, 2008**).

4.2.Hémoglobine glyquée (HBA1C) :

Le dosage de l'hémoglobine glyquée permet d'obtenir une estimation de la glycémie moyenne au cours des deux à trois derniers mois de suivi d'un patient. Sa valeur est généralement exprimée en pourcentage et permet la surveillance de l'équilibre glycémique des patients diabétiques. Il s'agit principalement d'un élément de suivi de l'équilibre glycémique, mais un niveau supérieur ou égal à 6,5% d'HbA1c, déterminé par HPLC (chromatographie en phase liquide à haute performance), à deux reprises, a récemment été intégré aux critères diagnostiques du diabète par l'ADA (**American Diabetes Association, 2008**).

L'hémoglobine glyquée est issue de la glycation de l'hémoglobine sanguine au cours d'épisodes d'hyperglycémie prolongée. La glycation est une réaction non enzymatique au cours de laquelle le glucose se lie aux protéines de manière irréversible. Le degré de glycation des protéines dépend de l'exposition au glucose et donc du niveau d'hyperglycémie associé à la durée d'exposition des protéines au glucose. Le dosage de l'HbA1c est le reflet de l'équilibre glycémique sur une période de 4 à 8 semaines. Une corrélation a été établie entre le taux moyen de glycémie et le pourcentage d'HbA1c (**Procopiou, 2006 ; Gillery, 2014**).

Un bon contrôle de la glycémie est représenté par une valeur d'HbA1c peu élevée, et celle-ci est attendue dans la prévention de l'apparition des complications microvasculaires et macrovasculaires du diabète. Une augmentation relative de 30% des complications microvasculaires du diabète a été observée pour chaque pourcent d'élévation de l'HbA1c (**Kowall et Rathmann, 2013**).

Cette mesure, marqueur rétrospectif de la glycémie moyenne des deux derniers mois permet d'évaluer l'efficacité des traitements pour ainsi les réadapter en fonctions des objectifs thérapeutiques fixés. Une HbA1c supérieure à 7,5% constitue également un facteur de risque de complication cardiovasculaire (Procopiou, 2006).

5. Complications :

Les personnes atteintes de diabète sont exposées à un risque de développer divers problèmes de santé invalidants et potentiellement mortels. Une glycémie en permanence élevée peut être à l'origine de maladies graves touchant le système cardiovasculaire, les yeux, les reins et les nerfs (Figure 05). En outre, les personnes atteintes de diabète sont d'avantage exposées aux infections (Bezzaich et Benguettat, 2017).

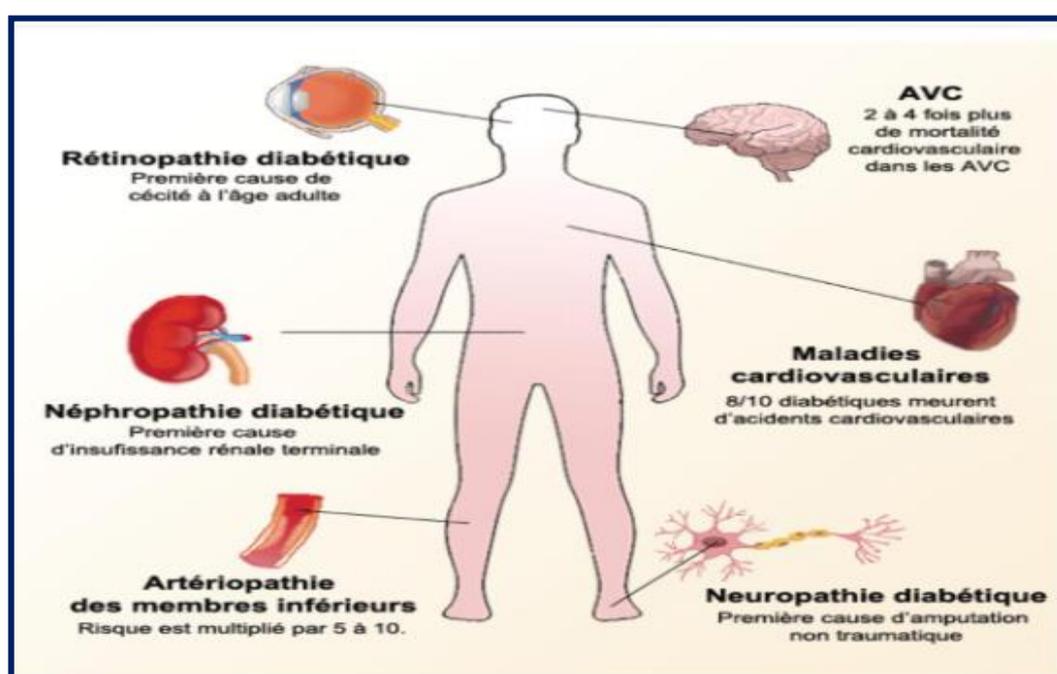


Figure 05. Complications du diabète de type 2 (Bianze, 2021).

5.1. Complications métaboliques aiguës :

5.1.1 Acidocétose diabétique :

L'acidocétose diabétique résulte le plus souvent d'une carence absolue en insuline, fréquemment associée à hypersécrétion d'hormones hyperglycémiantes et de cétoènes (principalement le glucagon). Le terme de cédoacitose (CDA) semble plus approprié pour désigner ce syndrome, la perturbation métabolique initiale et prédominante étant la cétose (Ayed et al., 2015).

La présentation classique est celle d'une triade associant hyperglycémie, acidose métabolique et forte concentration de corps cétoniques. Elle est une cause fréquente d'hospitalisation des patients diabétiques, que ceux-ci soient insulinodépendants ou non (Ayed *et al.*, 2015).

5.1.2 Syndrome d'hyperglycémie hyper-osmolaire SHH :

L'hyperosmolarité est un syndrome dont la fréquence d'observation est faible de 0,12 à 2 % des admissions d'adultes (Long *et al.*, 1991 ; Palevsky *et al.*, 1996). Elle est plus souvent observée chez les sujets âgés, atteignant 5 % au-delà de 65 ans (Borra *et al.*, 1995 ; Ayus *et Arieff* , 2015). L'osmolarité plasmatique est un paramètre très finement régulé, et, dans la plupart des cas, l'hyperosmolarité n'apparaît que lorsque les apports d'eau sont insuffisants. La conséquence essentielle d'une hyperosmolarité est la déshydratation intracellulaire. Le risque neurologique est au premier plan du tableau clinique constitué, mais aussi lors de la réhydratation qui doit être conduite avec prudence. Les deux mécanismes les plus fréquemment incriminés dans la constitution d'une hyperosmolarité sont l'hyperglycémie et l'hypernatrémie (Boillot *et al.*, 1999).

5.1.3 Pieds diabétiques :

Le pied diabétique est l'une des complications les plus redoutables du diabète. Les patients vont moins percevoir les petites blessures au niveau des pieds : ampoule, ongle mal coupé, corne aux points d'appui (Guezati *et Hennache*, 2021). Or, ces lésions cutanées, si l'on n'y prend pas garde, peuvent s'infecter et dégénérer en gangrène si le pied est mal vascularisé (Helouard, 2021). Le principal risque est l'amputation, dans 15 % des cas, le pied diabétique se solde par une amputation (Pelletier *et Borgne*, 2019).

5.1.4 Anémie :

L'anémie est le trouble sanguin le plus fréquent chez les patients atteints de DT2, (Flayou *et al.*, 2015). Les diabétiques atteints d'anémie présentent un risque accru d'hypertension, de cardiopathies ischémiques, d'accidents vasculaires cérébraux et de maladies rénales chroniques comparativement aux patients ayant un taux normal d'Hb. La possibilité de développer l'anémie augmente avec l'âge (Muhammad *et al.*, 2020).

Les facteurs suggérés comme la raison de l'apparition précoce de l'anémie chez les patients diabétiques comprend l'inflammation systémique, l'inhibition de la libération de l'EPO. Une altération du métabolisme du fer, une hyperglycémie et une

dénervation du rein, sont causées par la perte de l'EPO appropriée (**Figure 06**) (**Aldallal et Jena, 2018**).

La prévalence de l'anémie chez les patients diabétiques est estimée de 14 à 48%. Elle est deux fois plus fréquente chez les diabétiques que chez les non diabétiques (**Sruthi et al., 2020**).

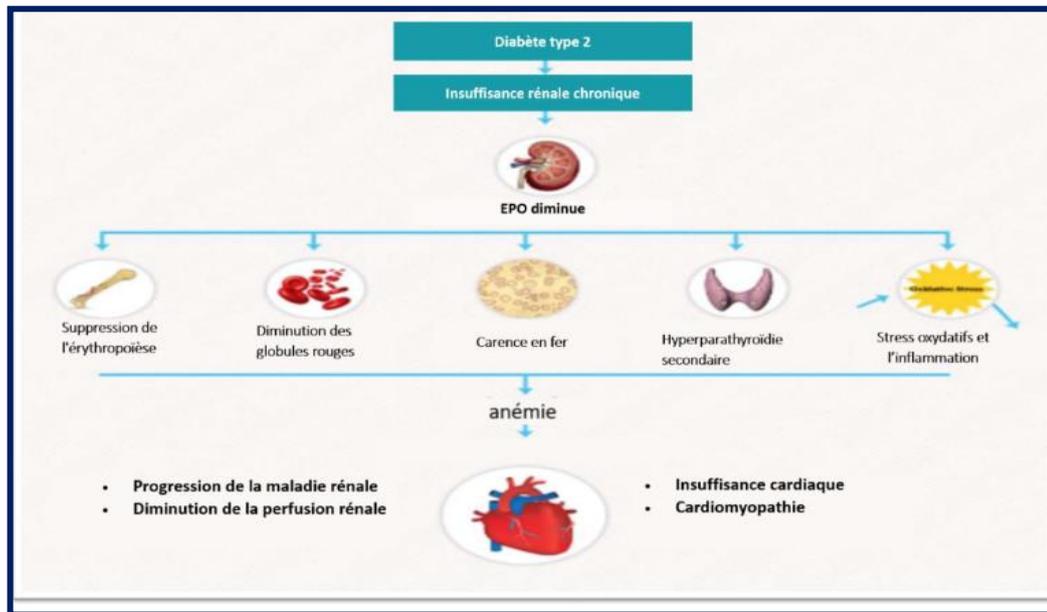


Figure 06. Effet du diabète sur l'anémie (**Justus, 2020**).

5.2. Complications chroniques :

5.2.1 Complications chroniques macro-vasculaire :

Athérosclérose :

C'est une sclérose de l'ensemble de la paroi artérielle, pure (sans athérome), non focale, apparaissant généralement de manière précoce. L'athérosclérose est devenue la première cause de décès des diabétiques de plus de 40 ans. Elle concerne le cœur le cerveau et les membres inférieurs avec l'artérite (**Benberkane et Sahnoune, 2013**).

Athérome :

L'athérome d'installation lentement progressive, caractérisé par l'accumulation de lipides et d'éléments fibreux dans les artères de gros et de moyen calibre (**Figure 07**). Cette évolution peut aboutir à des manifestations ischémiques chroniques entrecoupées d'épisodes aigus athérotrombotiques (**Benberkane et Sahnoune, 2013**).

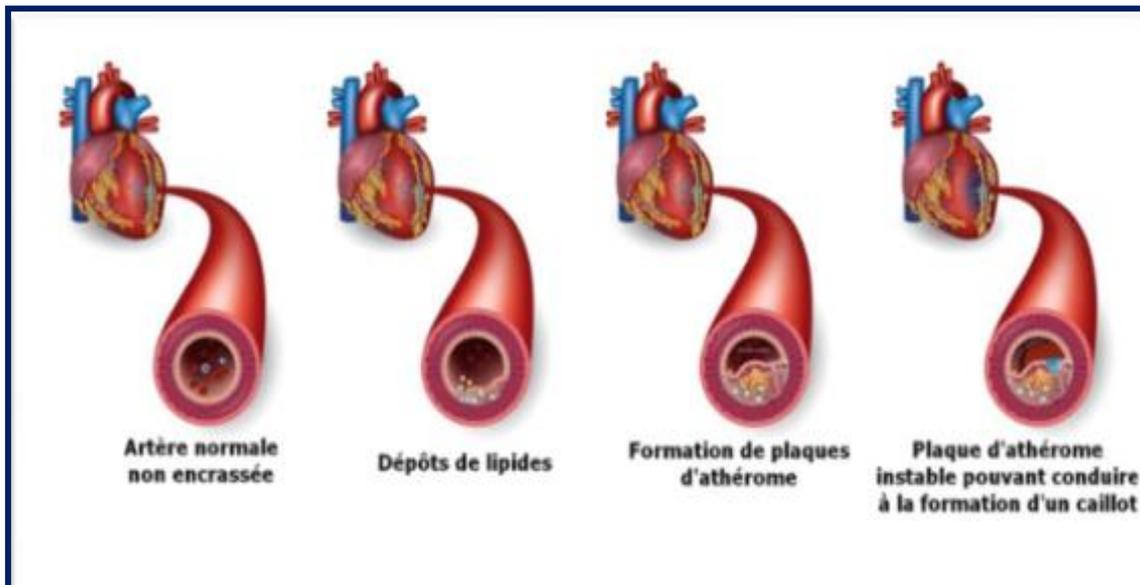


Figure 07. Progression de l'athérosclérose dans l'artère (Glover-bondeau, 2020).

5.2.2 Complications chroniques micro-vasculaires :

Neuropathie périphérique :

La neuropathie est la complication la plus fréquente et la plus précoce du diabète sucré. Ils s'agit d'une démyélinisation segmentaire des axones associée à des dépôts lipidiques sur les cellules de Schwann entourant les axones. Sa manifestation la plus commune est la polynévrite : atteinte bilatérale et symétrique au départ distale puis qui remonte progressivement au niveau proximal des membres, touchant quasi exclusivement les membres inférieurs. Elle débute par des paresthésies et des dysesthésies qui évoluent par une symptomatologie douloureuse notamment la nuit et qui cèdent en général au cours de l'exercice physique. On observe fréquemment une disparition des réflexes ostéo-tendineux, une altération des sensibilités profondes et superficielles, les troubles moteurs étant exceptionnels. La polynévrite diabétique peut être compliquée par des troubles trophiques, notamment le mal perforant plantaire. Il s'agit d'une ulcération cutanée au niveau des points de pression du pied, en général non douloureuse du fait de la neuropathie. La présence d'une infection à ce niveau est susceptible de la faire évoluer en lésions destructives articulaires et osseuses s'accompagnant d'une déformation du pied. La neuropathie peut également se manifester par des atteintes végétatives : vasomotrices, génito-urinaires et digestives. Sa prévention passe essentiellement par le maintien d'un bon équilibre glycémique (Guérin-Dubourg, 2014).

Néphropathie :

La néphropathie diabétique est définie classiquement, soit par la présence d'une protéinurie permanente, soit par l'association d'une protéinurie permanente et d'une altération de la fonction rénale (**Figure 08**) (**Bezzaich et Benguettat ,2017**).

La néphropathie diabétique évolue en plusieurs phases dont la durée s'étale sur 10 à 20 ans :

- Une phase cliniquement asymptomatique comportant une hyper-filtration glomérulaire puis de micro-albuminurie.
- Une phase de protéinurie avec hypertension artérielle, rétention sodée et altération modérée de la fonction rénale.
- Enfin, une phase d'insuffisance rénale chronique à marche rapide (**Bezzaich et Benguettat, 2017**).

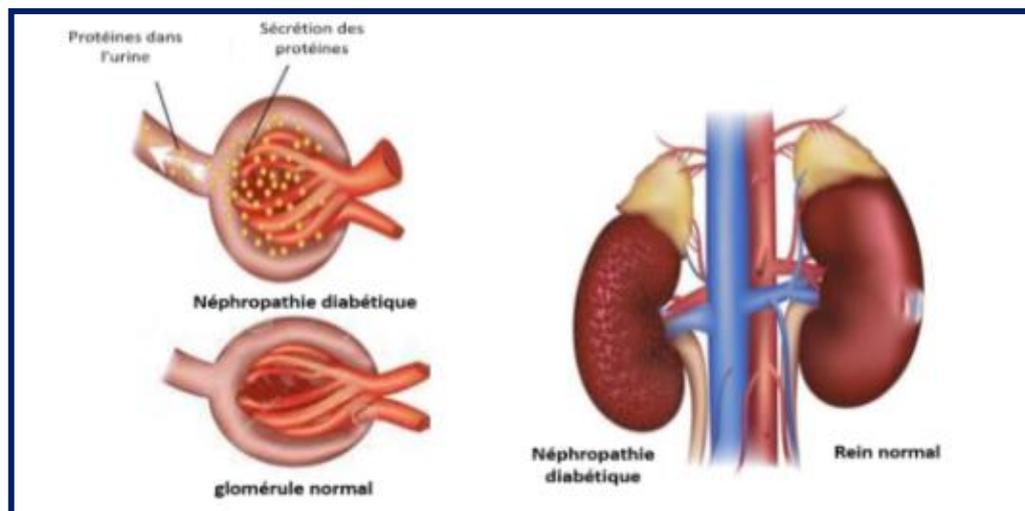


Figure 08. Néphropathie à l'état sain et diabétique (**Bianze, 2021**).

Rétinopathie :

La rétinopathie est une complication fréquente qui touche plus de 50% des diabétiques après 15 ans d'évolution du diabète. Fortement liée à l'hyperglycémie et la durée du diabète, elle se traduit par diverses lésions observables lors d'un examen du fond d'œil : micro-anévrysmes réiniens, hémorragies réiniennes punctiformes, exsudats et oedèmes réiniens, et oedème-maculaire. Elle est responsable, à terme, de cécité (**Figure 09**) (**Monnier et Thuan , 2007**).

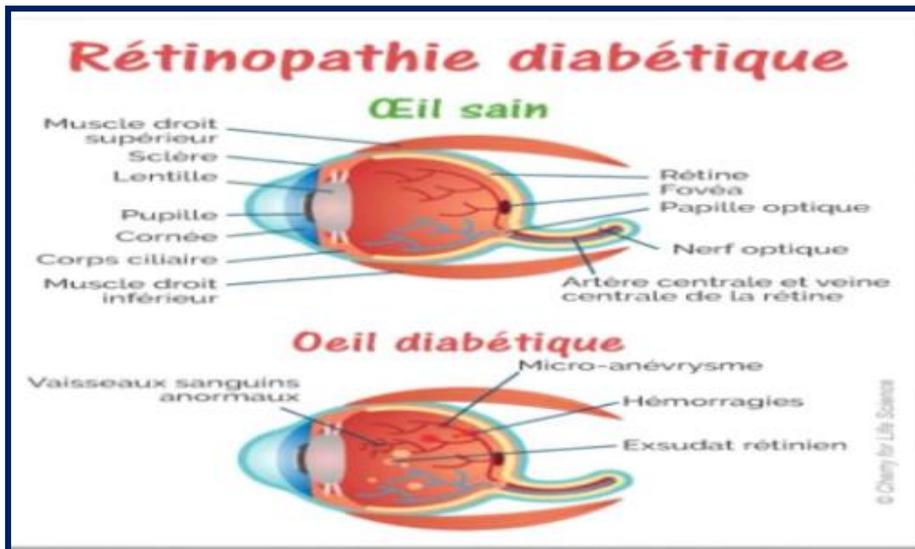


Figure 09. Rétinopathie à l'état sain et diabétique (Charline, 2019).

6. Facteurs de risques :

Les causes du diabète sont nombreuses et, dans bien des cas, c'est la combinaison de plusieurs facteurs qui déclenche l'apparition de la maladie. En voici des exemples (Ouedjed, 2017) :

- Le sexe : les hommes sont plus vulnérables que les femmes.
- L'âge : le risque augmente à mesure que l'on vieillit.
- Le surplus de poids.
- Le tour de taille élevé, soit la graisse accumulée autour de l'abdomen.
- Le niveau d'activité physique.
- Les habitudes alimentaires.
- L'hypertension artérielle.
- Des glycémies anormalement élevées dans le passé pour les femmes, avoir donné naissance à un bébé de plus de 4,1 kg.
- L'hérédité.
- L'origine ethnique : autochtone, africaine, asiatique, latino-américaine, etc.
- Le niveau de scolarité.
- Intervention chirurgicale touchant la glande thyroïde.
- Vitiligo.
- Anémie pernicieuse.
- Leucotrichie (blanchissement prématuré des cheveux et des poils).
- Maladies auto-immunes (par exemple, diabète de type 1).
- Antécédents familiaux confirmés.

- Pour le goitre multi-nodaire toxique : âge avancé, goitre simple de longue date, affections immunologiques, virales ou génétiques
- Pour la thyroïdite subaiguë : femmes âgées généralement de 40 à 50 ans
- Tabagisme
- Stress
- Hormones et médicaments.

7. Traitements :

La prise en charge du diabète doit reposer sur quatre piliers : traitement non pharmacologique, traitement pharmacologique (si nécessaire), contrôle glycémique et examens médicaux réguliers. L'escalade thérapeutique est indiquée dans la (**Figure 10**) (**Dardari, 2020**).

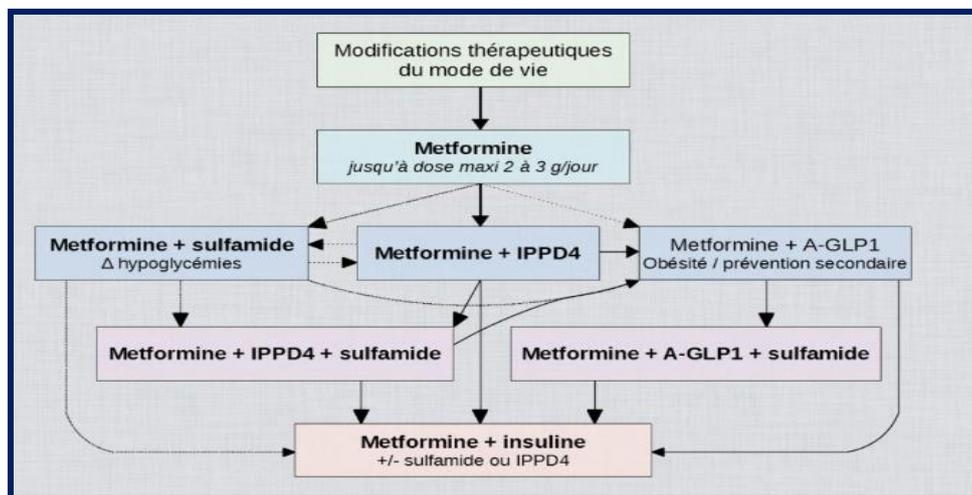


Figure 10. Traitement du diabète de type 2 selon la haute autorité de santé (**Haute Autorité de Santé, 2007 et 2013**).

7.1 Traitement non pharmacologique :

Un mode de vie sain joue un rôle essentiel dans la prévention du diabète et de ses complications (**Ravertog , 2005**) . Il est recommandé aux patients diabétiques d'avoir une alimentation équilibrée et variée, incluant une source de glucides à chaque repas (en tenant compte de l'index glycémique des aliments), et d'éviter les apports excessifs de graisses ainsi que la consommation d'alcool (**American diabetes association, 2004**). Ils doivent également avoir un accès facile à la nourriture pour pallier d'éventuelles hypoglycémies (dues à un traitement hypoglycémiant) (**Dardari, 2020**).

L'activité physique chez les patients diabétiques est fondamentale, non seulement pour contrôler la glycémie, mais aussi pour réduire les facteurs de risque cardiovasculaire, contrôler le poids, améliorer le bien-être et la santé mentale (**American diabetes association, 2014**) . Il doit être adapté à l'âge et au handicap du patient. En général, l'OMS recommande 150 minutes par semaine d'activité physique d'intensité modérée ou 75 minutes par semaine d'activité physique soutenue (**Haute Autorité de Santé, 2007**).

Le tabagisme est le principal facteur de risque de maladies cardiovasculaires, de décès prématuré et de complications microvasculaires, c'est pourquoi les patients diabétiques ne doivent pas consommer de tabac (**American diabetes association, 2004**).

7.2 Traitement pharmacologique :

7.2.1 Traitement pharmacologique diabète type 01 :

Les personnes atteintes de diabète de type 1 ont besoin d'un traitement à l'insuline pour survivre (**World health organization, 2010**). Il existe différents types d'insuline en fonction du début de son effet, du moment de son intensité maximale et de sa durée (**Haute autorité de santé, 2013**) :

- a) Insuline à action rapide : l'action débute environ 15 minutes après l'injection, avec un pic à 1 heure et des effets pendant 2 à 4 heures.
- b) Insuline à action intermédiaire : son action débute entre 2 à 4 heures après l'injection, son pic est atteint en 4 à 12 heures, et elle est efficace pendant 12 à 18 heures.
- c) Insuline à action prolongée : elle atteint la circulation sanguine dans les quelques heures suivant l'injection ; son action dure 24 heures ou plus, sans pic.
- d) Combinaisons d'action intermédiaire ou longue avec action rapide.

7.2.2 Traitement pharmacologique diabète type 02 :

Le diabète de type 2 ne peut être traité que par des changements dans l'alimentation et du mode de vie. Lorsque les objectifs glycémiques ne sont pas atteints, il convient de débiter un traitement pharmacologique par la metformine, un médicament hypotenseur oral du groupe des biguanides (**American diabetes association, 2014**).

Les recommandations françaises de la Haute Autorité de Santé (HAS) définissent cette étape comme une « monothérapie » (**Haute Autorité de Santé, 2013**). Selon ces recommandations, les praticiens doivent ajouter un autre médicament (« bithérapie ») si le patient n'atteint pas les objectifs glycémiques ; à ce stade, une association de metformine et de sulfonylurée est conseillée. Lorsque les taux glycémiques continuent d'augmenter, en plus de la metformine et des sulfonylurées, un médicament de troisième type est délivré. Il s'agit d'un hypoglycémiant oral (inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, les gliptines, ou les glifozines), ou d'un médicament injectable (insuline ou Analogues du peptide de type glucagon-1 [GLP-1]). Dans la dernière étape, les patients sont traités avec une combinaison d'insuline à action intermédiaire ou longue et d'insuline à action rapide (**Dardari, 2020**).

Chapitre IV : Relation entre anémie et diabète.

Chapitre IV : Relation entre anémie et diabète.

L'anémie est une complication fréquente du diabète sucré, et on estime que le risque d'anémie chez les patients diabétiques est deux à trois fois plus élevée que chez les patients non diabétiques (**Sahay et al., 2017**) .

À l'échelle mondiale, la prévalence de l'anémie et du diabète sucré concomitants (type 1 et type 2) varie de 14 % à 45 % dans différentes populations ethniques du monde (**Thomas et al., 2006**) . L'ampleur de l'anémie chez les patients atteints de DMT2 varie selon les études et les régions, allant de 7,7% aux États-Unis à 67% en Inde (**Abdulahman et Haridas, 2017 ; Panda et Ambade, 2019**).

1. Etiologie de l'anémie dans le diabète :

L'étiologie de l'anémie dans le diabète est multifactorielle et comprend les carences nutritionnelles, l'inflammation, les maladies auto-immunes concomitantes, l'âge avancé, l'indice de masse corporelle (IMC), la durée plus longue du diabète, les maladies vasculaires périphériques, les médicaments spécifiques et les changements hormonaux en plus des maladies rénales (**Bolen et al., 2007 ; Abate et al., 2013**).

Diverses études ont révélé que le développement de l'anémie chez les patients atteints de T2DM est significativement associé au sexe , à l'âge , à la situation matrimoniale , au niveau de scolarité , à l'IMC, à l'hypertension, aux maladies hématologiques , au contrôle glycémique, aux troubles gastro-intestinaux et aux maladies rénales chroniques (**Shams et Osmani , 2015**) .

La durée du diabète et les complications micro-vasculaires du diabète telles que la néphropathie diabétique, la neuropathie et la rétinopathie ont toutes été associées de façon significative à l'anémie chez les patients atteints de T2DM. Des médicaments spécifiques comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et l'insuline ont également été associés de façon significative à l'anémie chez les patients atteints de DMD2 (**Hosseini et al., 2014**) .

L'anémie contribue au développement et à la progression des complications micro et macro-vasculaires du diabète, ce qui a un impact négatif sur la qualité de vie et un fardeau supplémentaire sur la santé des patients (**Bekele et al., 2019**) .

2. Causes des anémies chez les patients diabétiques :

Elles peuvent être dues aux pathologies associées au diabète et ses complications ou une anémie iatrogène.

2.1. Anémie dues aux pathologies associées aux diabètes :

2.1.1. Hypogonadisme et diabète type 2 :

L'hypogonadisme est fréquent dans le DT2, avec une relation dite bidirectionnelle. L'hypogonadisme est cause de diminution de la masse musculaire et d'augmentation de la masse grasse, toutes deux réversibles sous traitement par testostérone. L'estimation de la fréquence de l'hypogonadisme dans le DT2 est variable, elle concernerait 30 à 60 % des patients **(Bekele et al., 2019)**.

On sait cependant que l'interprétation des dosages de testostérone est compliquée chez les diabétiques car la résistance à l'insuline est associée à une diminution de la hormone-binding globulin (SHBG). La testostéronémie totale est donc habituellement basse chez les patients DT2, et on connaît les difficultés de la mesure de la testostérone libre ou bioactive. Il est donc conseillé pour le diagnostic de déficit gonadique chez les patients DT2, d'estimer la testostérone libre par l'indice de testostérone après dosage de la testostérone totale et de la SHBG. Même si cet indice n'est pas exemple de critique **(Sahay et al., 2017)**.

L'hypogonadisme s'accompagne d'une anémie normochrome normocytaire, réversible sous traitement par testostérone ; l'hématocrite est d'ailleurs un paramètre important de la surveillance du traitement par testostérone, des polyglobulies ayant été décrites sous testostérone, elles doivent conduire à réduire la dose du traitement substitutif **(Bekele et al., 2019)**.

Le mécanisme d'action de la testostérone sur l'érythropoïèse reste incertain : il présente toutefois un effet démontré rénal de promotion de la sécrétion de l'érythropoïétine, et un effet direct sur l'hepcidine et donc sur la biodisponibilité du fer. Le dépistage de l'hypogonadisme chez les patients DT2 anémiques nous semble devoir être proposé dès qu'il existe d'autres signes, en particulier une diminution de la libido **(Bekele et al., 2019)**.

2.1.2. Anémie et gastrite auto-immune (maladie de Biermer et diabète type 1) :

La gastrite auto-immune (GAI) fait partie des maladies auto-immunes fréquemment associées au DT1. Elle ne nous semble pas totalement synonyme de maladie de Biermer, qui sous-entend souvent l'existence d'une anémie mégalo-blastique par carence en vitamine B12. Le trait principal de la GAI est la présence d'auto-anticorps anti-cellules pariétales

gastriques, plus précisément dirigés contre la pompe à proton gastrique H^+/K^+ . Cette pompe à proton est très spécifique des cellules pariétales gastriques chargées de la sécrétion acide gastrique et de la sécrétion du facteur intrinsèque (Thomas et al., 2006) , on la trouve aussi en petite quantité dans la médullaire rénale (Abdulahman et Haridas, 2017) .

La GAI est 3 à 5 fois plus fréquente chez les patients DT1 et/ou ayant une thyroïdite auto-immune que dans la population générale. Une étude belge suggérait une prévalence des auto anticorps de 15 à 25 % chez les DT1 adultes, et une prévalence de la gastrite atrophique de 2 à 5 % (Ashkar et al., 2005). Il est en effet commun à toutes les maladies auto-immunes associées au diabète une fréquence des auto-anticorps bien supérieure à celle des maladies cliniques. L'une des conséquences de la GAI est la diminution de la sécrétion acide gastrique (Bekele et al., 2019).

La gastrite auto-immune atteint le corps et le fundus gastriques, respecte l'antré. Les cellules pariétales sont la cible principale de l'attaque auto-immune. Leur perte induit un défaut de sécrétion acide et de facteur intrinsèque .L'acide chlorhydrique (HCl) est nécessaire pour la réduction du fer ferrique (Fe^{+++}) en fer ferreux (Fe^{++}), seul absorbable. La transcobalamine sécrétée par les glandes salivaires protège la vitamine B12 de l'acide gastrique, elle sera détruite dans le duodénum, permettant ainsi la liaison de la vitamine B12 au facteur intrinsèque (Figure 11) (Bekele et al., 2019).

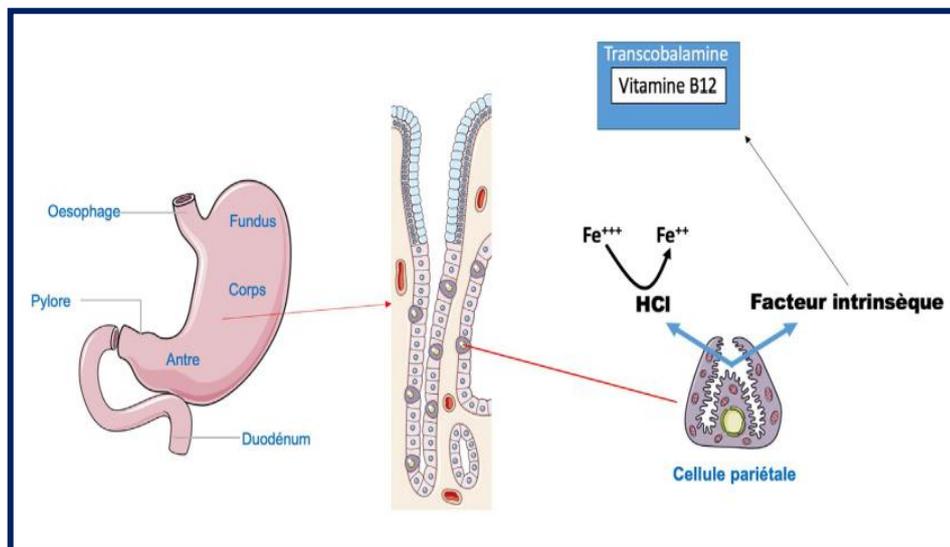


Figure 11. Mécanismes de l'anémie au cours de la gastrite auto-immune (Larger et al., 2022).

2.1.3. Anémie, maladie cœliaque et diabète type 1 :

L'anémie ferriprive est l'un des modes de révélation classique de la maladie cœliaque de l'adulte. La maladie cœliaque est souvent pauci-symptomatique, et en

particulier la diarrhée est souvent absente chez l'adulte. Il faut donc savoir inclure la recherche d'une maladie cœliaque (par la recherche d'anticorps anti-transglutaminase) devant toute anémie ferriprive chez les DT1, même lorsqu'une autre cause paraît évidente (métrorragies, etc.). La réalisation d'une fibroscopie gastrique avec biopsies duodénales confirmera le diagnostic d'atrophie villositaire qui, si elle est présente, doit conduire à un régime sans gluten, pour la prévention de la malabsorption et des complications hématologiques, lymphome en particulier (**Bekele et al., 2019**).

2.2. Anémie dues aux complications de diabète :

Les complications graves de l'anémie précoce chez les patients diabétiques comprennent une neuropathie symptomatique sévère conduisant à une dénervation sympathique efférente du rein et une possible atteinte de l'interstitielle rénale et une incapacité à produire une érythropoïétine appropriée, une inflammation systémique et une inhibition de la libération d'érythropoïétine (**Craig et al., 2005 ; Adejumo et al., 2012**).

Un des mécanismes qui engendre la néphropathie diabétique due à cause des médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) (**Kassebaum, 2015**).

Ainsi que les anémies hémolytiques déclenchées par les cétoacidoses dans le contexte du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), plusieurs fois observées, en particulier dans le contexte du DT2 cétosique du sujet africain (Ranil et al., 2010 ; Heb et al., 2015).

2.3. Anémie médicamenteuse :

2.3.1. Metformine et carence en vitamine B 12 :

Il est maintenant bien établi que la metformine interfère avec l'absorption de la vitamine B12. le risque de carence en B12 est proportionnel à la dose cumulée (**Gauthier et al., 2011**).

Une analyse récente portant sur plusieurs études randomisées, dont l'« United Kingdom Prospective Diabetes Study » (UKPDS) et « A Diabetes Outcome Progression Trial » (ADOPT) a montré que, comparativement aux sulfonylurées, la metformine était associée à une augmentation du risque d'anémie d'un facteur 2 (étude ADOPT), et d'un facteur 3 - voire plus - comparativement au régime seul dans l'UKPDS. Dans l'UKPDS, la baisse d'hématocrite sous metformine était observée à 3 ans, mais n'était plus apparente à 6

et 9 ans (un effet du déclin a été observé chez tous les patients de la fonction rénale) **(Porter et al., 2019)** .

La carence en vitamine B12 associée à la metformine pourrait aussi agir en synergie avec l'hyperglycémie chronique dans le déterminisme de la neuropathie et de la démence **(Donnelly et al., 2020)**.

Il est ainsi difficile de faire des recommandations concernant la surveillance de la concentration sanguine de vitamine B12 chez les patients traités par metformine. Il importe probablement d'être vigilant chez les patients recevant en plus de la metformine des traitements associés à une malabsorption de la vitamine B12, en particulier les inhibiteurs de la pompe à proton fréquemment co-prescrits avec la metformine **(Larger et al., 2021)**.

2.3.2. Hémolyse et sulfonylurées :

La littérature comporte quelques très rares cas rapportés d'hémolyse chez des patients traités par sulfonylurées, souvent dans le contexte d'un déficit en G6PD. Il a été observé un cas (non publié) d'hémolyse chronique sous gliclazide et réversible à l'arrêt de ce médicament **(Larger et al., 2021)**.

2.3.3. Anémie et thiazolidinediones :

La survenue d'anémies chez les patients traités par thiazolidinedione a été très bien documentée dans de multiples publications, mais n'est plus d'actualité puisque ces médicaments ne sont plus disponibles en France. Le mécanisme de ces anémies semble plutôt central, par dysérythropoïèse, plutôt que par hémodilution comme cela a parfois été rapporté **(Larger et al., 2021)**.

2.3.4. Anémie et bloquants de SRAA :

L'angiotensine 2 est directement impliquée dans l'érythropoïèse, possiblement par interférence avec les facteurs sensibles à l'hypoxie (hypoxia-inducible factors [HIF]), ou par stimulation directe de l'érythropoïétine. Dès lors, il n'est pas étonnant que les traitements qui interfèrent avec le SRAA –inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) – soient associés à une baisse de l'hématocrite et à une augmentation du risque d'anémie chez les patients diabétiques **(Brière et al., 2021)**. Il est intéressant de noter dans ce contexte que les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) pourraient contrebalancer ce risque en augmentant l'hématocrite par des voies directement liées à leur mécanisme d'action **(Marathias et al., 2020)**.

2.3.5. Anémie et antiagrégants plaquettaires :

Dans une étude menée sur plus de 4000 patients diabétiques, il a été observé un excès d'anémie chez les malades recevant un antiagrégant plaquettaire (Brière et al., 2021). Aucune association de carence en fer n'a été remarquée, suggérant que le mécanisme de ces anémies n'impliquait pas de saignement chronique, digestif ou autre. La cause pourrait être indirecte, due aux inhibiteurs de la pompe à proton, très fréquemment co-prescrits avec les antiagrégants plaquettaires et source par eux-mêmes d'anémies (Sarzynski et al., 2011).

3. Anémie et interprétation de l'HbA1c :

La réaction de glycation non enzymatique des protéines dépend de trois facteurs : temps de la réaction, température de la réaction, et concentration moyenne de glucose pendant le temps de la réaction (Figure 12). Comme les deux premiers paramètres sont censés être constants pour l'hémoglobine (durée de séjour constante, autour de 120 jours, des globules rouges dans le compartiment sanguin et température corporelle constante), la glycation de l'hémoglobine, en particulier l'HbA1c, est un reflet de la glycémie moyenne pendant les 60 derniers jours (Larger et al., 2021).

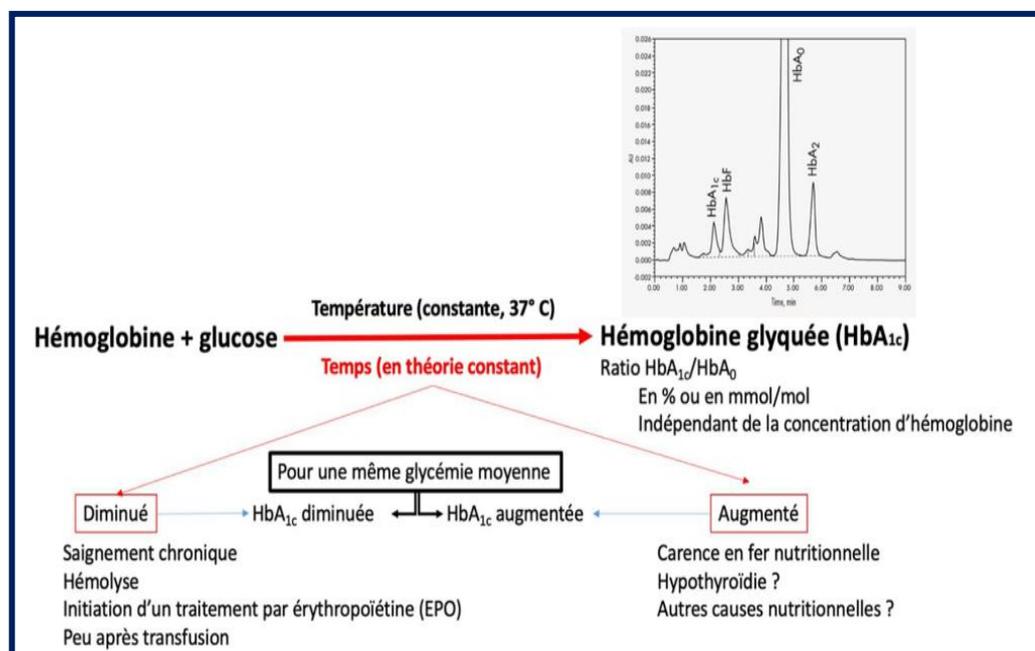


Figure 12. Hémoglobine glyquée et relation glycémie/HbA1c selon la durée de résidence des hématies. (Larger et al., 2022).

On comprend ainsi que tout ce qui altère le temps de séjour des hématies dans le compartiment sanguin va affecter la relation entre glycémie moyenne et HbA1c : à glycémie égale, toute réduction du temps de séjour diminuera l'HbA1c, et toute

augmentation de cette durée sera associée à une augmentation de l'HbA1c (**Larger et al., 2021**) .

Le cas de la cirrhose est illustratif, marqué par une diminution du temps de séjour des globules rouges, pas obligatoirement associée à une anémie, secondaire à un hypersplénisme et/ou à des saignements digestifs (varices œsophagiennes, gastrite d'hypertension portale). Ainsi, toutes les causes de saignement chronique (ou aigu, si l'HbA1c est mesurée après transfusion), ou d'hémolyse, sont associées à une sous-estimation de la moyenne des glycémies par le dosage de l'HbA1c. La carence en fer nutritionnelle, l'hypothyroïdie (**Kim et al., 2010**) , et peut être d'autres anémies nutritionnelles, semble, à l'inverse, associée à une surestimation de la moyenne des glycémies, possiblement par augmentation du temps de séjour des globules rouges dans le compartiment sanguin (**Larger et al., 2012**) .

On peut ainsi aussi comprendre pourquoi la relation entre HbA1c et glycémie moyenne est perturbée à l'initiation d'un traitement par érythropoïétine (EPO) (**Rasche et al., 2017**) ou dans toute situation où la proportion de réticulocytes et d'hématies « jeunes » est augmentée, après le début d'une supplémentation martiale, par exemple, ou à l'initiation d'un traitement par inhibiteurs de SGLT2 qui augmentent l'érythropoïèse (**Ghanim et al., 2020**) .

Partie 02: Méthodologie expérimentale

Partie 02 : Méthodologie expérimentale

1. Objectifs :

Cette étude vise à évaluer la prévalence de diabète de type 2 chez les patients anémique et sa corrélation avec la variabilité biologique du bilan glucidique.

Plusieurs hypothèses ont été posées dans cette étude :

Hypothèse 01 : Les anémies ont des effets variables sur l'HbA1c, il importe d'en tenir compte.

Hypothèse 02 : Une anémie peut être iatrogène, les médicaments bloquants du système rénine-angiotensine-aldostérone font baisser l'hématocrite, et la metformine a des effets sur la vitamine B12.

Hypothèse 03 : L'anémie survient fréquemment chez les diabétiques de type 2 ayant une insuffisance rénale chronique mais non plus le contraire

La réponse à ces hypothèses peut être :

- a) Oui, des fluctuations inattendue du taux d'HbA1c sont observée chez les patients anémique.
- b) Oui, l'effet de metformine sur vitamine B12 cause l'anémie et cette dernière engendre le diabète.
- c) Non, pas forcément, la diminution d'hémoglobine suite a une carence de fer peut induire le diabète puisque les globules rouge sont des transporteurs et des consommateurs de glucose.

2. Lieu de l'étude :

L'étude a été réalisée au niveau du laboratoire d'analyses médicales Dr S.HAMROUCHE ep CHERFAOUI située dans la cité 120 logement EDIMCO Tidjdit-Mostaganem (Algérie).

3. Population de l'étude :

La population étudiée est constituée de 351 cas dont 149 hommes et 202 femmes souffrant à la fois de diabète et d'anémie. L'âge des patients de sexe masculin a varié de 15 à 84 ans ; alors que pour les malades de sexe opposé il a fluctué entre 16 et 98 ans (**Tableau 03**).

Les critères d'inclusion retenus ont concerné tous les diabétiques soit de type 1 ou 2 accusant une anémie et présentant un taux anormal d'HBA1C ou une augmentation hors

norme dans les mesures de glycémie a jeun. Les malades ayant une insuffisance rénale ont été exclus de l'étude.

Tableau 03. Caractéristiques générales de la population étudiée.

Population (351)	Effectifs	Age (ans)
Masculin	149	15 à 84
Féminin	202	16 à 98

4. Prélèvement sanguin:

4.1. Principe :

Le prélèvement de sang veineux consiste à ponctionner une veine périphérique dans le but de récolter des échantillons de sang. Le prélèvement peut se faire en fonction de la qualité de la veine et de l'âge du patient à l'aide d'une aiguille standard ou d'une unité de prélèvement sur un capital veineux affaibli ou un adaptateur dans le cas d'un prélèvement sur une voie veineuse en place (cathéter, robinet...); soit l'une des aiguilles dans le cas d'un prélèvement sur veine normale.

4.2. Matériel utilisée :

- Tubes :
 - FNS et HBA1C prélevé dans un tube EDTA généralement violet foncé ;
 - Glycémie à jeun prélevé dans un tube héparine généralement vert.
- Système de prélèvement sanguin : aiguille ; cathéter ...
- Compresses.
- Garrot.
- Désinfectant.
- Gants.
- Sparadrap.

5. Déroulement des prélèvements :

Le prélèvement de sang a été effectué chez chaque patient conformément à ce qui suit :

- Identification et étiquetage des tubes de prélèvement.
- Recueil et vérification des informations administratives, physiopathologiques et thérapeutiques : consommation des metformine.
- Choix de site de ponction et le matériel de prélèvement : matériel de ponction, tubes ...

- Préparation de matériel de ponction puis posage de garrot 8 à 10 cm au-dessus de la veine pendant une durée inférieure à 1 minute et désinfection par la suite du site de ponction.
- Réalisation de la ponction veineuse en respectant l'ordre des tubes de prélèvement (héparine puis EDTA).
- Compression du site de ponction et posage d'un pansement.
- Élimination du matériel de ponction.
- Transmission des tubes pour analyses au laboratoire.

Le prélèvement sanguin a été réalisé chez des patients à jeun qui n'ont consommé ni liquide, ni solide depuis 12 heures (café, alcool, tabac y compris) dans le cas d'analyse de glycémie. Pour les dosages de l'HbA1C et de FNS le jeun n'a pas été nécessaire.

6. Dosages des paramètres biologiques :

6.1. Préparation de sérum :

Les tubes héparines sont placés dans une centrifugeuse **ABBOTT-75003530** à vitesse de 4-5 mille Tr/min pendant 5 min afin d'éliminer les éléments figurés du sang et obtenir un sérum (Le tube EDTA ne doit pas être centrifugé).

6.2. Formule de numération sanguine :

Principe :

L'automate d'hématologie, Modèle **MINDRAY BC 2800** est un compteur au format de table, entièrement automatique, utilisant la méthode Coulter qui consiste à compter les cellules passant au travers d'un orifice et à mesurer le contenu en hémoglobine des globules rouges par photométrie. Il englobe :

- Les numérations des éléments figurés : GR, GB, Plaquettes ;
- Le dosage de l'Hémoglobine ;
- La mesure de l'Hématocrite.

Calcul des constantes érythrocytaires :

- Taux Hémoglobine sanguin Hb.
- Hématocrite Ht.
- Volume Globulaire Moyen VGM.
- Concentration Corpusculaire Moyenne en Hb CCMH.
- Taux Corpusculaire Moyen en Hb TCMH.
- Indice de Distribution des Rouges IDR.

Calcul des constantes plaquettaires :

- Thrombocrite THT.
- Volume Plaquettaire Moyen VPM.
- Indice de Distribution Plaquettaire IDP.

Etablissement de la formule leucocytaire :

- PN, PE, PB, L, M.

Mode opératoire :

- Entrer l'ID d'échantillon dans l'appareil **MINDRAY BC 2800**.
- Mettre le tube sous l'aiguille afin qu'elle puisse absorber le sang (20 µl).
- Appuyez sur le bouton de démarrage.
- Le résultat apparaît après une minute à l'écran.

Normes :

Tableau 04. Normes d'HB et GR chez l'homme, femme, enfant.

	Homme	Femme	Enfant
HB (g/dl)	13-18	11.5-16	14-23
GR (10 ⁶ /mm ³)	4.5-6.8	4.2-4.4	3.6-5.2

6.3. Hémoglobine glyquée :

Principe :

L'automate **HLC-723G8** est destiné au dosage des hémoglobines F (HbF) (%) et A2 (HbA2) (%) par rapport à la quantité totale d'hémoglobine dans le sang à des fins de diagnostic in vitro. Ce dosage est basé sur le principe de la chromatographie liquide à haute performance ou HPLC (High Performance Liquid Chromatography) par échange de cations.

Mode opératoire :

Pour lancer une analyse, il vous suffit de placer le tube primaire sur un rack et de le positionner sur le chargeur d'échantillons. L'analyseur perce un trou dans le bouchon et dose les fractions HbF et HbA2 toutes les 6 minutes. En Outre les fractions HbF et HbA2, les fractions HbD, HbS, et HbC sont également détectées.

Normes :

Un taux d'hémoglobine glyquée sain est inférieur à 7 % (valeurs normales est de 4,1 à 5,5 %).

6.4. Dosage de glycémie a jeun :

Principe :

Le glucose est dosé dans l'automate **TARGA bt3000** en utilisant la séquence glucose oxydase – peroxydase – chromogène :



L'eau oxygénée formée est dosée selon la réaction de TRINDER :



L'intensité de la coloration (quinonéimine), mesurée à 505 nm, est proportionnelle à la quantité de glucose présente dans l'échantillon.

Mode opératoire :

Tableau 05. Dosages d'échantillon et réactifs de GAJ.

	Dosage
Echantillon	100 µl
Réactif	500 µl

Mélanger par méthode : Point final, cinétique, temps fixe, vitesse initiale non linéaire ;

Les résultats s'affichent dans l'écran lié à un ordinateur

Normes :

Tableau 06. Normes de GAJ chez l'homme ; femme et enfant.

	g/l
Enfant	0.59-1.01
Femme	0.74-1.06
Homme	0.76-1.10

7. Traitement statistique :

Les résultats ont été exprimés en valeurs moyennes et écarts types correspondants. Les données ont été traitées statistiquement par une analyse de variance bi-factorielle en bloc complétée par une comparaison des moyennes deux à deux selon le test de Newman et Keuls. La signification des facteurs étudiés a été démontrée aux deux seuils de probabilité : à $p < 0.05$ et à $p < 0.01$. Le logiciel de traitement statistique utilisé est le STAT BOX 6.4 (Version démonstration).

Partie 03: Résultats et discussion

1. Résultats :

1.1. Distribution des patients atteints d'anémie et diabète selon le type de diabète :

L'effectif total de la population de l'étude est de 351 diabétiques dont 79 patients diabétiques de type 1 et 272 cas de diabétiques de type 2. Cette population anémique est donc représentée à 77% par des malades de diabète de type 2 et à seulement 23% par des diabétiques de type 1 (Tableau 07 et Figure 13).

Tableau 07. Répartition des patients anémiques selon le type de diabète

Type de diabète	Diabète de type 1	Diabète de type 2
Nombre de patient	79	272

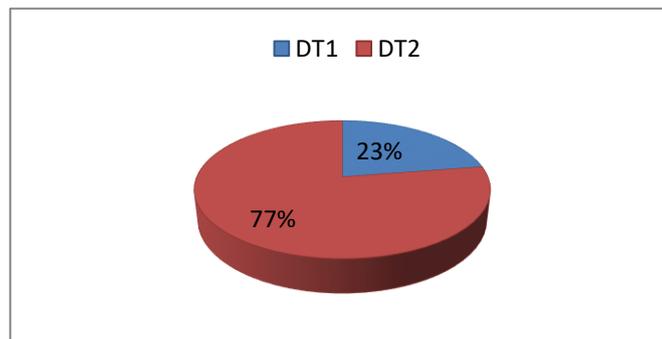


Figure 13. Représentation de la population anémique en fonction du type de diabète.

1.2. Répartitions des patients anémiques et diabétiques selon les tranches d'âges :

La tranche d'âge variable de 16 à 69 ans est majoritairement la plus touchée à 61.25% par le diabète combiné à une anémie, suivie de la tranche d'âge 70 à 100 ans avec 36.18% des cas. Les patients âgés entre 2 et 20 ans sont les moins représentés ; avec seulement 1.13% des cas (Tableau 08 et Figure 14).

Tableau 08. Répartition des patients anémiques et diabétiques en fonction de l'âge.

Tranches d'âge (ans)	Nombre de patients
[2;20[4
[16-69[215
[70-100[127

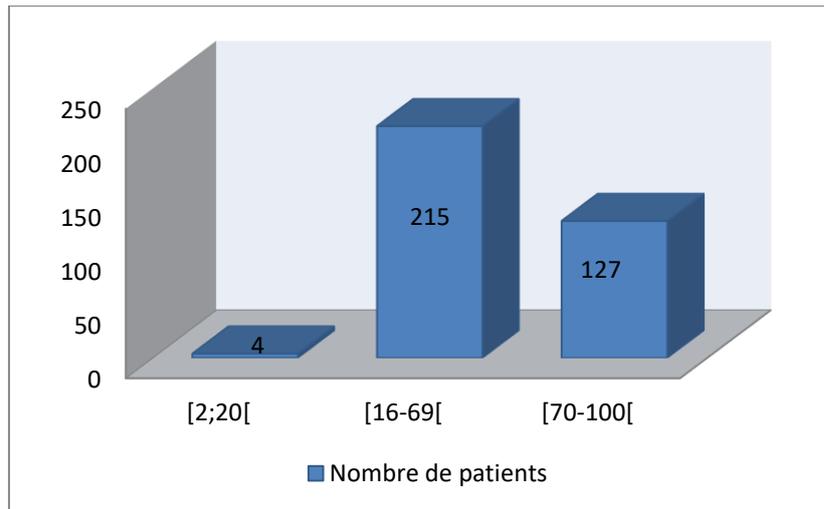


Figure 14. Répartition de la population anémique et diabétique en fonction de l'âge.

1.3. Répartitions des patients anémiques qui souffrent de diabète selon le sexe :

La proportion des sujets de sexe masculins touchés par le diabète combiné à une anémie est plus faible que leurs équivalent de sexe féminin ; 39.03 % avec 137 patients hommes vs 60.97% avec 149 femmes (**Tableau 09 et Figure 15**).

Tableau 09. Répartition des malades en fonction du sexe.

Sexe	Nombre de patients
Masculin	137
Féminin	209

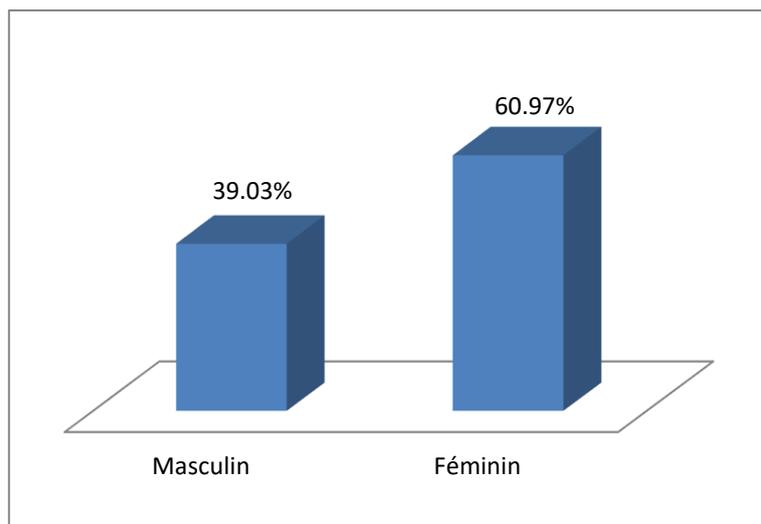


Figure 15. Proportion des sujets malades de diabète et d'anémie en fonction du sexe.

1.4. Répartition des diabétiques selon le type d'anémie.

51% des diabétiques dont environ 179 patients sont touchés par une anémie induite par une carence en hémoglobine. La carence en hémoglobine concomitante à une carence en globules rouges à touché 42% de la population de l'étude représentée par 147 malades diabétiques. Enfin, le nombre de diabétique ayant accusé une anémie suite à un déficit en globules rouges à représenté la plus faible partie de la population étudiée ; estimée à seulement 7% et représentée avec un nombre de malades de 24 (**Tableau 10 et Figure 16**).

Tableau 10. Répartition des diabétiques selon le type d'anémie.

Type d'anémie	Nombre de patients
Carence d'HB	179
Carence de GR	24
Carence d'HB et de GR	147

HB : Hémoglobine ; GR : Globule Rouges

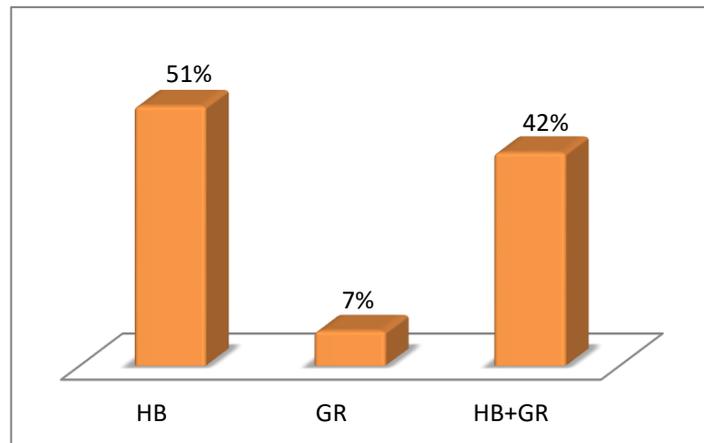


Figure 16. Proportion des diabétiques de la population de l'étude selon le type d'anémie.

1.5. Distribution des patients selon la thérapie à la metformines :

La majorité de la population diabétique étudiée souffrant d'anémie sont sous la thérapie à la metformine ; avec un nombre de 308 malades et un pourcentage de 86% de la population. Par contre, le reste des malades au nombre de 43 sujets ne suivant pas une thérapie à la metformine semble être très restreint et ont représenté 12% de la population (**Tableau 11 et Figure17**).

Tableau 11. Distribution des patients selon la thérapie à la metformines

Nombre de malades ayant suivi un traitement à la Metformine	Nombre de malades n'ayant pas suivi un traitement à la Metformine
308	43

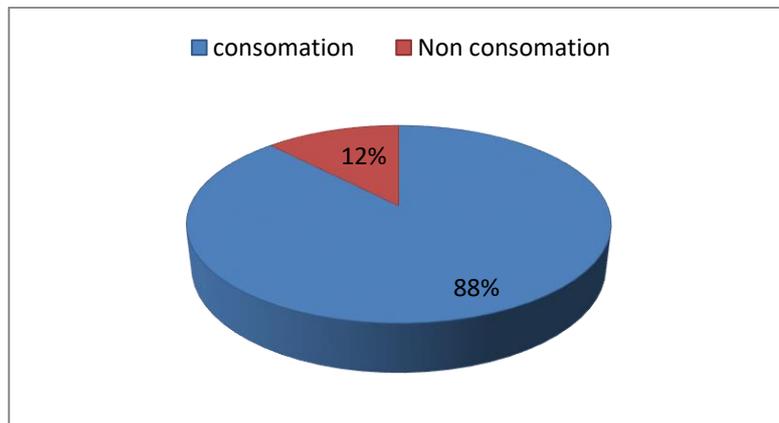


Figure 17. Proportion des patients suivant ou non une thérapie à la metformines

1.6. Effets de l'âge et du sexe sur les variations de quelques paramètres hématologiques chez les diabétiques de type 02 souffrant d'anémies:

Le bilan hématologique relevé chez diabétiques de type 2 anémiques en fonction du sexe et de l'âge est mentionné dans le (Tableau).

Tableau 12 . Evaluation des paramètres hématologiques chez les diabétiques souffrant d'une anémie en fonction de l'âge et du sexe.

Mesure	Inter. F1*F2 (n=26)				F1 Effet âge (n=52)		F2 Effet Sexe (n=52)		Effets des facteurs étudiés		
	Tranches d'âges				40 à 60 ans	Plus de 60 ans	Hommes	Femmes	F1	F2	Int. F1*F2
	40 à 60 ans		Plus de 60 ans								
	Sexe										
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes							
HB (g /dl)	10.62 ± 1.90	9.98 ± 1.31	11.67 ± 0.92	10.49 ± 1.07	10.30 ^b ± 1.62	11.08 ^a ± 0.99	11.14 ^a ± 1.48	10.23 ^b ± 1.18	p<0.05	P<0.01	P>0.05
GR (/mm3)	3730769 ± 698076.7	3681154 ± 403144.9	3864231 ± 426335.8	3731154 ± 373914.1	3705962 ± 564400.1	3797692 ± 397031.8	3797500 ± 572692.9	3706154 ± 384973.6	P>0.05	P>0.05	P>0.05

Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes et écarts types correspondants avec un nombre n de répétitions ; F1 : facteur étudié (age) ; F2 : facteur étudié (sexe) ; Int. : interaction des deux facteurs étudiés ; p>0.05 : effet non significatif du facteur étudié ; p<0.05 : effet significatif du facteur étudié ; P<0.01 : effet hautement significatif du facteur étudié ; a,b, c... : groupes homogènes de comparaison des moyennes deux à deux selon le test de Newman et Keuls.

Les hommes ont accusé un niveau d'hémoglobine très élevé comparativement aux femmes diabétiques souffrant d'anémie ($p < 0.01$) ; 11.14 vs 10.23 g/dl. Par ailleurs, en fonction de l'âge les patients âgés de plus de 60 ans ont présenté de fortes valeurs par comparaison à ceux âgés entre 40 et 60 ans ($p < 0.05$) ; 11.08 vs 10.30, en moyenne (**Figure 18 et Figure 19**)

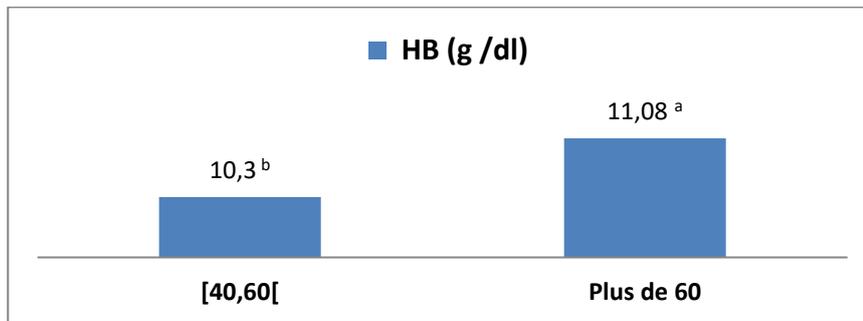


Figure 18. Effet de l'âge sur les variations des taux d'HB chez les patients diabétiques souffrant d'anémies.

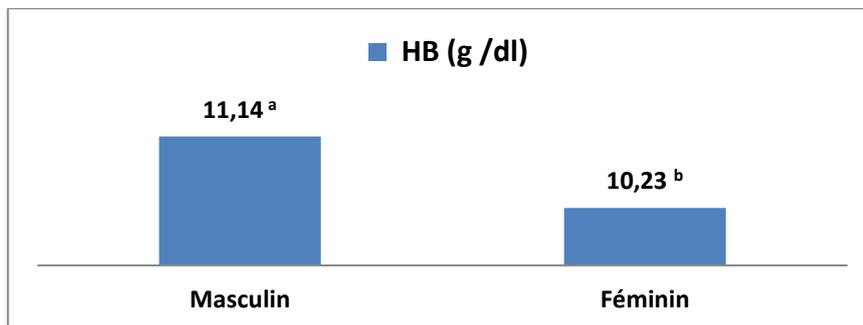


Figure 19. Variations en fonction du sexe des taux d'HB chez les patients diabétiques souffrant d'anémies.

Cependant, le nombre de globules rouges enregistré quel que soit l'âge et le sexe n'a pas connu de grandes variations ($p > 0.05$) chez les malades ; 3681154 à 3797692/ mm³.

1.7. Effets de l'âge et du sexe sur les variations de quelques paramètres glycémiques chez les diabétiques de type 02 souffrant d'anémies:

Aucune différence significative en glycémie à jeun et en hémoglobine glyquée n'a été observée entre les hommes et les femmes diabétiques souffrant d'anémie ($p > 0.05$) ; avec

Partie 03 : Résultats et discussion

des valeurs qui ont variés respectivement de 1.83 à 1.95 g/l et de 8.03 à 08.38%, en moyenne (**Tableau 13**).

Tableau 13. Evaluation des paramètres glycémiques chez les diabétiques souffrant d'une anémie en fonction de l'âge et du sexe.

Mesure	Inter. F1*F2 (n=26)				F1 Effet âge (n=52)		F2 Effet Sexe (n=52)		Effets des facteurs étudiés		
	Tranches d'âges				40 à 60 ans	Plus de 60 ans	Hommes	Femmes	F1	F2	Int. F1* F2
	40 à 60 ans		Plus de 60 ans								
	Sexe										
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes							
GAJ (g/l)	01.96 ± 00.40	1.99 ± 0.22	1.70 ± 0.17	1.89 ± 0.21	1.98 ^a ± 0.32	1.79 ^b ± 0.19	1.83 ± 0.31	1.94 ± 0.22	P<0.01	P>0.05	P>0.05
HBA1C (%)	8.41 ± 1.21	8.53 ± 0.70	7.65 ± 0.52	8.22 ± 0.62	8.47 ^a ± 0.98	7.93 ^b ± 0.57	8.03 ± 0.92	8.38 ± 0.65	P<0.01	P>0.05	P>0.05

Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes et écarts types correspondants avec un nombre n de répétitions ; GAJ : glycémie à jeun ; HBA1C : hémoglobine glyquée ; F1 : facteur étudié (age) ; F2 : facteur étudié (sexe) ; Int. : interaction des deux facteurs étudiés ; p>0.05 : effet non significatif du facteur étudié ; p<0.05 : effet significatif du facteur étudié ; P<0.01 : effet hautement significatif du facteur étudié ; a,b, c... : groupes homogènes de comparaison des moyennes deux à deux selon le test de Newman et Keuls.

Toutefois, en fonction de l'âge, entre 40 et 60 ans la glycémie relevée chez les patients était remarquablement plus élevée ($p<0.01$) que chez ceux âgés de plus de 60 ans ; 1.98 vs 1.79 g/l. Par ailleurs, les malades âgés entre 40 et 60 ans ont présenté un niveau d'HbA1c notablement supérieur ($p<0.01$) à ceux âgés de plus de 60 ans ; 8.47 vs 7.93% (**Figure 20 et Figure 21**).

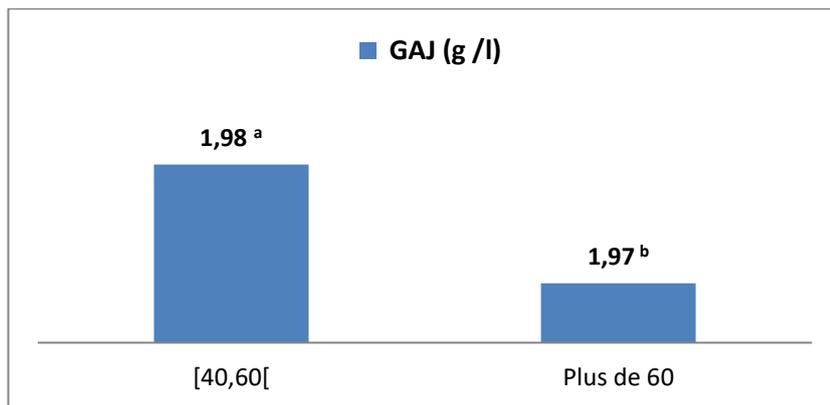


Figure 20 . Evaluation de la GAJ chez les diabétiques souffrant d'une anémie en fonction de l'âge.

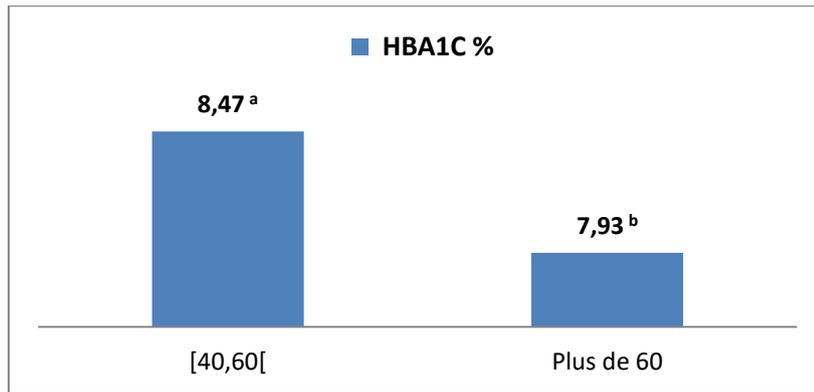


Figure 21. Evaluation de l'HbA1c chez les diabétiques souffrant d'une anémie en fonction de l'âge.

1.8. Corrélation entre les paramètres hématologiques et glycémiques des patients :

Il semble, à travers cette étude que le taux d'hémoglobine est corrélé négativement et significativement ($P < 0.01$) avec les niveaux plasmatiques en hémoglobine glyquée ainsi qu'en glycémie ; -0.97 et - 0.95, respectivement. De plus, des corrélations négatives et moins significatives ($p < 0.05$) ont été recensées chez les patients entre le nombre des globules rouges et d'HbA1c d'une part (-0.70) et de glycémie en d'autre part (-0.68) (**Tableau 14**).

Tableau 14. Matrice de corrélation entre les paramètres hématologiques et glycémiques chez les diabétiques souffrant d'une anémie.

HB				
GR	0,75			
GAJ	-0,95	-0,68		
HBA1C	-0,97	-0,70	0,98	
	HB	GR	GAJ	HBA1C

HB : hémoglobine ; GR : globules rouges ; GAJ : glycémie à jeun ; HbA1c : hémoglobine glyquée.

2. Discussion :

L'étude de la distribution de diabète chez les patients anémiques a montré que le DT2 avec 77 % était plus dominant dans la population de l'étude par rapport au DT1 qui a enregistré un taux de 23%. Ces résultats concordent avec les travaux de (**Arsene et al., 2015**) qui ont rapporté des pourcentages de 33 % pour le DT1 et 67 % pour le DT2. Une autre étude réalisée au niveau de CHU de Fès sur 75 diabétiques présentant une anémie dont 44 femmes (58,67 %) et 31 hommes (41,33 %) a montré aussi que parmi les patients, 77,34 % avaient un diabète de type 2 et 22,66 % un diabète de type 1 ; l'âge moyen des patients était de 50,69 ans et la durée d'évolution moyenne de leur diabète était de 11,27 ans (**Belmahi et al., 2016**).

Il est bien établi que l'anémie est l'anomalie hématologique couramment rencontrée chez le diabétique. Sa principale étiologie semble être carencielles (anémie ferriprive) capable de s'aggraver en anémie rénale néphropathique (**Arsene et al., 2015**).

Cette étude a montré que les femmes anémiques étaient les plus touchées par le diabète que les hommes ; avec une fréquence de 59.54 vs 40.46%. A ce propos, selon l'Organisation mondiale de la santé, de nos jours l'anémie peut atteindre 25% de la population mondiale dont les causes les plus fréquentes sont les carences nutritionnelles, en particulier les carences en folate et en vitamine B12 (**World health organisation, 2023**).

Par ailleurs, il s'est avéré que 61.25 % de la population diabétique souffrant d'une anémie sont âgés entre 16 et 69 ans ; alors que 36,18 % des patients inclus dans l'étude sont âgés entre 70 et 100 ans, et 1,13 % ont présenté un âge compris entre 2 et 20 ans. Ces réponses corroborent les résultats rapportés dans une étude menée pendant deux mois en 2020, au Pakistan, visant à évaluer la prévalence de l'anémie chez les adultes diabétiques.

Partie 03 : Résultats et discussion

Parmi les 277 patients de l'étude, dont les hommes ont été représentés à 43,7 % et les femmes à 56,3 % trois groupes d'âge de la population de l'étude ont été recensés: (6%) d'âge jeune, (58,5%) d'âge moyen et (35,4%) d'âge avancés.

En outre, il apparaît que la principale cause de l'anémie chez les diabétiques impliqués dans l'étude est due à 50,99% à une carence en HB ; avec 179 cas. En revanche, 6,83% de la population de l'étude avec 24 cas d'anémie ont été induites par une diminution des niveaux de GR ; alors que 147 des sujets représentant un taux de 42,18% l'anémie a fait suite à un déficit combiné en HB et en GR simultanément. Par ailleurs, les malades de sexe féminin ont présenté comparativement aux patients de sexe opposé un faible taux d'HB notamment à l'âge compris entre 40 et 60 ans. En outre d'une manière générale le nombre des globules rouges enregistré chez les diabétiques souffrant d'anémie est relativement faible à la normale ; mais ne semble pas varier chez les patients quel que soit l'âge et le sexe. Une étude similaire portée sur 45 diabétiques a suggéré que les anomalies du métabolisme du fer ont été principalement l'anémie retrouvée chez plus de 46 % des sujets. Parmi cette population de l'étude 15,6 % ont présenté une ferritinémie élevée en faveur d'une anémie chronique, 17,7% des patients ont accusé une anémie carencielle et 11,1% ont observé une association d'anémie de type inflammatoire et carencielle (**Naifar et al., 2013**).

La metformine est l'antidiabétique oral de première ligne le plus largement utilisé dans le traitement du diabète type 2 (**Coll, 2020**). Le traitement avec ce médicament a été associé à un déficit en vitamine B12 et une augmentation de l'homocystéine et de l'acide méthylmalonique qui peut être neurotoxiques ; Ces altérations sont expliquées par une diminution de l'absorption digestive de vitamine B12 (**Coll, 2020**), avec des conséquences potentielles telles l'anémie, la neuropathie, et la démence (**Helali, 2020**). Une

étude hollandaise visant à mesurer l'évolution des taux sériques de vitamine B12 associée au traitement par metformine versus placebo chez 390 diabétiques de type 2 a même mis en évidence après un suivi moyen de 4,3 ans, une diminution du taux sérique de vitamine B12 de l'ordre de 19% (**Helali, 2020**).

88 % de la population de l'étude était sous la thérapie à la metformine dès l'apparition du diabète avant même que les patients soient déclarés anémiques. Chez ces patients, le glucose est transporté dans les globules rouges par une protéine appelée GLUT1, qui se trouve sur la membrane cellulaire à raison de plus de 200 000 molécules par cellule (**Montel-Hagen et al., 2008**). Le GLUT1 permet au glucose de passer du plasma sanguin aux globules rouges, où il peut être métabolisé par un processus appelé glycolyse pour produire de l'ATP. L'ATP produit par glycolyse est ensuite utilisé pour alimenter les différents processus de la cellule, y compris le pompage des ions à travers la membrane cellulaire pour maintenir sa forme et sa fonction. L'efflux de glucose dans les globules rouges est beaucoup plus élevé que l'afflux. Les quantités élevées de globules rouges dans le sang (environ 45%) fournissant par leur système d'efflux efficace de plus de 1000 mmol de glucose/l cellules/min soutiennent l'apport de glucose vers les cellules périphériques ainsi que l'apport en oxygène (**Fuhrmann, 2020**).

La baisse anormale du nombre des globules rouges considérés comme étant de meilleurs transporteurs et consommateurs de glucose est à l'origine de l'apparition de l'anémie chez les patients de l'étude. Cette baisse peut même provoquer le diabète de type 2 et perturber la relation entre la glycémie moyenne et la concentration d'HbA1c dont il importe d'en tenir compte dans l'interprétation des résultats de dosage (**Larger et al., 2021**). Aucune différence significative en glycémie à jeun et en hémoglobine glyquée n'a été observée entre les hommes et les femmes diabétiques souffrant d'anémie ($p > 0.05$);

Partie 03 : Résultats et discussion

1.83 à 1.95 g/l et de 8.03 à 08.38%, en moyenne, respectivement. Quoique ces valeurs ne s'avèrent pas s'inscrivent dans le cadre des normes admises ; inférieur à 1.2g/l pour la glycémie est inférieur à 7% pour l'HbA1c (**American diabetes association, 2014**). Les patients âgés entre 40 et 60 ans ont dévoilé néanmoins une glycémie et un taux d'HbA1c notablement très élevés à la normale.

Enfin l'étude a montré que la diminution chez les patients du niveau sanguin en hémoglobine et en globules rouges s'est traduite d'une nette élévation des concentrations plasmatiques en glucose, ainsi qu'en HbA1c. A ce propos, il est bien prouvé, dans le cas d'un mauvais diagnostic que la prescription aux personnes anémiques de metformine au lieu d'une alimentation équilibrée et une activité physique régulière peut accentuer les signes de diabète de type 2 résultant de l'action du médicament qui agit en réduisant drastiquement l'absorption digestive et intestinale de la vitamine B12 (essentielle à la formation des globules rouges), du fer (constituant de l'hémoglobine) ainsi que de l'acide folique (indispensable à la confection des globules rouges) (**Fuhrmann, 2020**).

Conclusion générale

Conclusion générale :

Au terme de cette étude et à travers les résultats obtenus il a été prouvé qu'il existe une relation étroite entre l'anémie et le DT2.

L'anémie semble induire une augmentation des taux glycémique et d'HAb1c chez particulièrement les diabétiques sous thérapie à la metformine.

La prise régulière de ce médicament peut engendrer chez ces patients des carences en vitamine B12 suite à une malabsorption intestinale susceptible de provoquer une diminution du nombre de GR et d'HB pouvant évoluer vers une anémie sévère grave.

A coté du suivi d'une activité physique régulière, d'une alimentation saine et d'un changement médicamenteux en cas ou le traitement à la metformines n'atteint pas ses objectifs, une surveillance périodique de l'analyse de sang, et le suivi à la lettre des conseils du médecin lors d'une prise médicamenteuse sont autant de recommandations que le diabétique souffrant d'anémie doit prendre en compte pour une meilleure prise en charge de sa maladie.

L'étude de la prévalence du risque de diabète chez les patients anémiques dans le monde et en Algérie mérite davantage investigation qu'il faut entreprendre en perspective pour mieux cerner la meilleure efficacité thérapeutique notamment aux hypoglycémiantes à entreprendre chez les malades.

Références bibliographiques

Références bibliographiques:

- Abate, A. Birhan, W. Alemu, A (2013). Association of anemia and renal function test among diabetes mellitus patients attending Fenote Selam Hospital, West Gojam, Northwest Ethiopia: a cross-sectional study. *BMC Hematology*. 13(1): 6 10.1186/2052-1839-13-6 .
- Abdulrahman, H. and Haridas, N (2017). Anemia in type 2 diabetes patients with and without nephropathy in Anand-Gujarat, India. *International Journal of Advanced Research*. 5(6): 367–374. 10.21474/IJAR01/4421 Available from: 10.21474/IJAR01/4421.
- Adejumo, B. Dimkpa, U. Ewenighi, C. Onifade, A. Mokogwu, A. Erhabor, T. et al (2012). Incidence and risk of anemia in type-2 diabetic patients in the absence of renal impairment. *Health*. 4: 304–308. 10.4236/health.2012.46050.
- AlDallal, S. M., & Jena, N. (2018). Prevalence of Anemia in Type 2 Diabetic Patients. *Journal of hematology*, 7(2), 57–61. <https://doi.org/10.14740/jh411w>
- Alzahrani, BA, Salamatullah, HK, Alsharm, FS, Baljoon, JM, Abukhodair, AO, Ahmed, ME, Malaikah, H, Radi, S (2023). The effect of different types of anemia on HbA1c levels in non-diabetics. *BMC Endocr Disord*. 28;23(1):24. doi: 10.1186/s12902-023-01280-y. PMID: 36709277; PMCID: PMC9883954.
- American Diabetes Association (2004), “Physical activity/exercise and diabetes”, *Diabetes care*, 27(suppl 1), p. s 58-s 62.
- American Diabetes Association (2008). Standards of medical care in diabetes--2008. *Diabetes Care*; 31 Suppl 1: S12–54.
- American Diabetes Association (2004), “Standards of medical care in diabetes-2014”, *Diabetes Care*. 37 Suppl 1, p. s 14-80.
- Anderson, S.A., Nizzi, C.P., Chang, Y.I., Deck, K.M., Schmidt, P.J., Galy, B., Damnersawad, A., Broman, A.T., Kendzioriski, C., Hentze, M.W., et al. (2013). The IRP1- HIF-2alpha axis coordinates iron and oxygen sensing with erythropoiesis and iron absorption. *Cell metabolism* 17, 282-290.
- Andrews, P.A. (1999). The care of patients undergoing hemodialysis. *The New England journal of medicine* 340, 735; author reply 736-737.
- Arsene, KT, Richie, KK, Jean-jacques, MM, *et al* (2015). Evaluation of the anemic state of type 2 diabetics, case of the city of Lubumbashi. *Medical Tunisia*, vol. 93, p. 11.
- Ashkar, T. Ohmit, SE. McCullough, PA. Crook, ED. Brown, WW. Grimm, R. et al (2005). Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney

Références bibliographiques

insufficiency: The Kidney Early Evaluation Program. *Kidney International*; 67(4): 1483–1488. 10.1111/j.1523-1755.2005.00226.x

- Atul, B. Mehta, A (2003). Victor Haffbrand I. *Hématologie*. Paris, De Boeck Université.
- Ayed, S. Bouguerba, A. Ahmed, P. *et al* (2015) . Les pièges de l'acidocétose diabétique. *Réanimation* 24, 668–687 (2015). <https://doi.org/10.1007/s13546-015-1113-z>
- Ayus, JC. Arieff, AI (2015). Abnormalities of water metabolism in the elderly. *Semin Nephrol* ; 16 : 277-88.
- Barbieri, J. Fontela, PC. Winkelmann, ER. Zimmermann, CEP. Sandri, YP. Mallet, EKV. *et al* (2015). Anemia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Anemia* (Hindawi Publishing Corporation). 2015: 1– Available from: 10.1155/2015/354737.
- Beaumont, C. Girot, R. (2010). *Métabolisme du fer : physiologie et pathologie*. *EMC - Hématologie*, 5(2), 1–16. doi:10.1016/s1155-1984(10)49948
- Bekele, A. Teji Roba, K. Egata, G. Gebremichael, B (2019). Anemia and associated factors among type-2 diabetes mellitus patients attending public hospitals in Harari Region, Eastern Ethiopia. *PLoS One*. 5;14(12):e0225725. doi: 10.1371/journal.pone.0225725. PMID: 31805098; PMCID: PMC6894806.
- Belmahi, N. *et al* (2016). "Les particularités d'anémie chez le diabétique." *Annales d'Endocrinologie*. Vol. 77. No. 4. Elsevier Masson.
- Bernard, J. Lévy, JP. Varet, B. Claudel, JP. Rain, JD. Sultan, Y (1998). *Hématologie*. Masson 1998; 33-36.
- Benberkane, L. & Sahnoune, Z. (2013). Contrôle Glycémique Des Patients Diabétiques De Type 2 Sous Traitement De Metformine [Mémoire de Master, Université Abderrahmane Mira - Bejaia].
- Bezzaich, S. Benguettat, N. (2017). Etude Comparative De Quelques Paramètres Biologiques Et Physiologiques De La Néphropathie Diabétique [Mémoire de Master, Université Abdelhamid Ibn Badis - Mostaganem].
- Bianze, N. (2021). 8 Important Complications of Diabetes You Need to Know. *MedicDrive*. https://www.medicdrive.org/diabetes/complications-of-diabetes/?fbclid=IwAR3ph1Q5y_tsXU0KKAy0JrNXcDV0tSzaJe3GwmMiX89JfAIC659rsxTTOxk

Références bibliographiques

- Bindayel, IA (2021). Influence of iron deficiency anemia on glycated hemoglobin levels in non-diabetic Saudi women. *J Int Med Res.* 2021;49(2):300060521990157. doi: 10.1177/0300060521990157.
- Blake, GJ, Ridker, PM (2001). Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res.* 2001 Oct 26;89(9):763-71. doi: 10.1161/hh2101.099270. PMID: 11679405.
- Braunstein, E. M. (2021). Anémie aplasique. *Manuels MSD pour le grand public.* <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/accueil/troubles-du-sang/an%C3%A9mie/aplasie-m%C3%A9dullaire>
- Brogolio, A (2010). Anémie ferriprive pendant la grossesse : Comment la diagnostiquer correctement et éviter une supplémentation inappropriée ? . Mémoire. Université Henri Poincaré, Nancy.
- Boillot A, Caps T, Blasco G et Grelier R (1999) . Hyperosmolarité. Conférences d'actualisation. (éd) Elsevier, Paris et SFAR: 539-554.
- Bolen, S. Wilson, L. Vassy, J. Feldman, L. Yeh, J. Marinopoulos, S. et al (2007). Comparative effectiveness and safety of oral diabetes medications for adults with type 2 diabetes Comparative effectiveness review No. 8. (Prepared by Johns Hopkins Evidence-based practice Center under contract No. 290-02-0018). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. Available from: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/healthInfo.cfm?infotype=all&reptype=allfinal>.
- Borra, SI. Beredo, R. Kleinfeld, M (1995) . Hyponatremia in the aging: causes, manifestations and outcome. *J Natl Med Assoc* 1995; 87 : 220-4.
- Bothwell, TH. Charlton, RW (1979). Current problems of iron overload. *Recent Results Cancer Res. J* 1979;69:87-95.
- Bouhdjila, A. (2016). LA CARENCE MARTIALE CHEZ L'ENFANT DE ZERO A CINQ ANS DANS LA VILLE DE BATNA PREVALENCE, CONSEQUENCES ET PRISE EN CHARGE [Thèse de doctorat, Université Hadj-Lakhdar- Batna].
- Breuer, W., Shvartsman, M., and Cabantchik, Z.I. (2008). Intracellular labile iron. *The international journal of biochemistry & cell biology* 40, 350-354.
- Brière M, Diedisheim M, Dehghani L, et al (2021). Anaemia and its risk factors and association with treatments in patients with diabetes: a cross-sectional study. *Diabetes Metab* 2021; 47:101164.
- Buzzetti, R, Zampetti, S, Maddaloni, E (2017). Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol* ; 13(11):674-86.

Références bibliographiques

- Camaschella, C (2015). Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* ; 372(19):1832–1843. doi: 10.1056/NEJMra1401038.
- Carol, J, Crowley, Mf (1984) . Nutrition: Principles and application in health promotion. 2 Edition Library Congress 1984:42-57.
- Chaib,I et Neki, O (2019). Impact des facteurs de risque de l'anémie ferriprive chez les femmes enceintes. Mémoire en master biochimie appliquée. Université Frères Mentouri, Constantine.
- Charline, D. (2019). Rétinopathie diabétique. Santé sur le net. <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/ophtalmologie/retinopathie-diabetique-symptomes- traitement/>
- Coll,A (2020) "Faut-il doser et substituer la vitamine B12 chez les patients sous métformine?" <https://www.revmed.ch> 1 page. Consulté le 28 Janvier 2023.
- Craig, KJ. Williams, JD. Riley, SG. Smith, H. Owens DR (2005). Worthing D., et al. Anemia and diabetes in the absence of nephropathy. *Diabetes Care*. 2005; 28(5): 1118–1123. Available from: 10.2337/diacare.28.5.1118
- Dardari, D (2020). An overview of Charcot’s neuroarthropathy. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*, 2020, vol. 22, p. 100239.
- Dawson, K, John, L, Domingo, J (1996) . Iron metabolism: A comprehensive review. *Nutr Rev* 1996 ;(54) 295-317.
- Demarmels-Biasiutti, F. (2009). Régulation du métabolisme de fer. *Forum Med Suisse*. 9(36): 630-632.
- Demeayer, EM (1991). Prévenir et combattre l’anémie ferriprive. OMS 1991. Geneva.
- Diabetes Mellitus (2021). . *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, 8(3), 1855-1861.
- Donnelly, LA. Dennis, JM. Coleman, RL. et al (2020). Risk of anemia with metformin use in type 2 diabetes: a MASTERMIND study. *Diabetes Care* 2020; 43:2493–9.
- Drouin, P, Blicke, JF, Charbonnel, B, Eschwege, E, Guillausseau, PJ, Plouin, PF, Daninos, JM, Balarac, N, Sauvanet, JP (1999).. Diagnostic et classification du diabète sucré: les nouveaux critères [Diagnosis and classification of diabetes mellitus: the new criteria]. *Diabetes Metab*. 1999 Mar;25(1):72-83. French. PMID: 10335427.
- Favrat, B., Vaucher, P., Herzig, L. *et al* (2011). Oral vitamin B12 for patients suspected of subtle cobalamin deficiency: a multicentre pragmatic randomised controlled trial. *BMC Fam Pract* 12, 2 (2011). <https://doi.org/10.1186/1471-2296-12-2>

Références bibliographiques

- Flayou, K., Raoundi, O., El, J., Ouzeddoune, N., Rhou, H., Bayahia, R., & Benamar, L. (2015). Anémie chez le diabétique : prévalence et facteurs de risque. *Néphrologie & Thérapeutique*, 11(5), 361. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2015.07.306>
- Fuhrmann, GF (2020). The Kinetics of Glucose Transport in Human Red Blood Cells Depend on Their Metabolic State. *J Biomed Res Environ Sci*. 2020 Nov 23; 1(7): 334-342. doi: 10.37871/jbres1164, Article ID: JBRES1164
- Gardner, DS, Tai ES (2012). Clinical features and treatment of maturity onset diabetes of the young (MODY). *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2012;5:101-8. doi: 10.2147/DMSO.S23353. Epub 2012 May 1. PMID: 22654519; PMCID: PMC3363133.
- Gauthier, C, Radu, A, Gonfroy, C, et al (2011). Baisse de la concentration de cobalamine chez les patients diabétiques de type 2 traités par metformine. *Diabetes Metab* ;37 (Suppl.1):A345 [Abstract PO46].
- Gerhardt M.F; Couteaud C.; Trivin F. Fer et homéostasie martiale- *Gazette Médicale*, 1996, p27.
- Gerrard, G et al (2004). Clinical effects and P-glycoprotein inhibition in patients with acute myeloid leukemia treated with zosuquidar trihydrochloride, daunorubicin and cytarabine. *Haematologica* 2004;89(7):782-790; <https://doi.org/10.3324/%x>.
- Gillery, P (2014). Assays of HbA1c and Amadori products in human biology. *Ann Pharm Fr* 2014; 72: 330–6.
- Ghanim, H, Abuaysheh, S, Hejna, J, et al (2020). Dapagliflozin suppresses hepcidin and increases erythropoiesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:e1056–63.
- Global Burden of Disease Collaborative Network (2020). Global Burden of Disease Study 2019. Results. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2020 (<https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>).
- Glover-Bondeau, A. (2020). Erythropoïétine (EPO) : définition, effets recherchés, risques. *Journal des femmes santé*. <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2678435-erythropoietine-epo-definition-effets-recherches-risques-dangers-humaine-recombinante/>
- Green, R, Chariton, R, Sefiel, H, Bothwell, T, Mayet, F, Adams, B, Finch, C, Layrisse, M (1968). Body iron excretion in man: a collaborative study. *Am J Med*. 1968 Sep;45(3):336-n1).

Références bibliographiques

- Guazati,L et Hennache, N (2021). Diabète et anémie: Etude sur la relation entre les deux pathologies. Mémoire en master biochimie appliquée. Université Frères Mentouri, Constantine.
- Gunton, JE, McElduff, A (2000) . Hemoglobinopathies and HbA(1c) measurement. Diabetes Care. 2000; 23(8):1197–1198. doi: 10.2337/diacare.23.8.1197.
- Guérin-Dubourg, A (2014). Étude des modifications structurales et fonctionnelles de l'albumine dans le diabète de type 2 : identification de biomarqueurs de glycoxydation et de facteurs de risque de complications vasculaires. Médecine humaine et pathologie. Université de la Réunion. Français.
- Haute Autorité de Santé (2007) ., Diabète de type 1 de l'adulte. Guide affection de longue durée. Saint Denis La Plaine, HAS, 2007.
- Haute Autorité de Santé (2013) ., Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 : Recommandation de bonne pratique, 2013.
- He-B, B., Xu, M., Wei, L., Gu, YJ., Han, JF., Liu, YX (2015) ., et al. Relationship between Anemia and Chronic Complications in Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Arch Iran Med. 2015; 18(5): 277–283. doi: 0151805/AIM.005.
- Helali, A (2020). Metformine et déficit en vitamine B12. Centre National de Pharmacovigilance et de Matéiovigilance. <https://www.cnpm.org.dz/index.php/ev%C3%A9nements/295-metformine-et-d%C3%A9ficit-en-vitamine-b12.html>
- Helouard, S. (2021). Pied diabétique : symptômes, complications, traitement. Journal des femmes santé. <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sante-du-quotidien/2691671-pied-diabetique-symptomes-complications-traitement-amputation-grade/>
- Hercberg, S, Duggan, S (1988). Evaluation of iron status in tropical populations: choice of epidemiological indicators. Ann Trop Paediatr. 1988 Sep; (3):196-7.
- Hosseini, MS., Rostami, Z., Saadat, A., Saadatmand, SM., Naeimi, E (2014). Anemia and Microvascular Complications in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Nephro Urol Mon. 2014; 6(4). 10.5812/numonthly.19976
- Hutchinson, A. F., Graco , M. , Rasekaba , T. M ., Parikh, S., Berlowitz , D. J., & Lim, W. K.(2015). Relationship between health-related quality of life, comorbidities and acute healthcare utilisation, in adults with chronic conditions. Health And Quality Of Life Outcomes, 13, 69-69. doi .org 10.1186/ s12955-0 15-0260-

Références bibliographiques

- Justus, R. N. N. (2020). Diabetes and Anemia: Are They Related? TheDiabetesCouncil.Com.<https://www.thediabetescouncil.com/diabetes-and-anemia-are-they-related/>
- Kamoun, P., Frejaville, JP(2002) ., Guide des examens de laboratoire. Haptoglobine sérique – 4e édition Flammarion, 2002 : pp. 1375-1376.
- Kassebaum, N.J(2015). Global Burden of Disease (GBD) 2013 Anemia Collaborators. The global burden of anemia. Hematol Oncol Clin North Am ; 30: 247–308. 10.1016/j.hoc.2015.11.002
- Kim, MK, Kwon, HS, Baek, KH, et al (2010).. Effects of thyroid hormone on A1C and glycated albumin levels in nondiabetic subjects with overt hypothyroidism. Diabetes Care 2010;33:2546–8.
- Kowall, B, Rathmann, W (2013). HbA1c for diagnosis of type 2 diabetes. Is there an optimal cut point to assess high risk of diabetes complications, and how well does the 6.5% cut off perform? Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther ; : 477.
- Larger, E, Lemoine, AY, Gonfroy-Leymarie, C, Borie-Swinburne C (2012). HbA 1c pour le diagnostic et le suivi du diabète: le point de vue du diabétologue. Rev Francoph des Lab (RFL) 2012;42:23–6.
- Larger, E., Brière, M., Pachéco, A., Alexandre-Heymann, L., Paul, M., Tiercelin, C., & Dubois-Laforgue, D. (2021). *Anémie et diabète. Médecine Des Maladies Métaboliques*. doi:10.1016/j.mmm.2021.05.003
- Layrisse, M, Cook, JD, Martinez Torres, C, Roche, M, Kuhn, 1M, Waiker, RB (1969), food iron absorption: A comparison of vegetable and animal foods. Blood 1969;33:430-33
- Lederer J (1988). Le fer aux confins de la vie, Maloine.
- Lepporrier M(1999). Hématologie, Paris Doin.
- Long, CA, Marin, P, Bayer, AJ, Shetty, HGM, Pathy, MSJ 1991). Hyponatremia in an adult in patient population. Postgrad Med J ; 67 : 643-5.
- Marathias, KP, Lambadiari, VA, Markakis, KP, et al (2020). Competing effects of renin angiotensin system blockade and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on erythropoietin secretion in diabetes. Am J Nephrol 2020;51:349–56.
- Mayo Clinic (2020), journal suisse pour les pharmaciens, édition de 2020. Anémie : causes, symptômes & traitements.

Références bibliographiques

- Medjdoub, A et Oularbi, A (2020). Etude bibliographique sur l'anémie ferriprive. Mémoire en master biochimie appliquée. UNIVERSITE DJILALI BOUNAAMA, KHEMIS MILIANA.
- Monnier, L, Thuan, JF(2007). [Type 1 diabetes of the child and the adult. Type 2 diabetes of the adult. Complications of diabetes]. Rev Prat 2007; 57: 653–64.
- Monnier, L (2010). Diabétologie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2010.
- Monnier, L, Colette, C., (2014). Définitions et classifications des états diabétiques. Diabétologie. In: Elsevier Masson SAS.
- Montel-Hagen, A., Kinet, S., Manel, N., Mongellaz, C., Prohaska, R., Battini, J.-L., Taylor, N. (2008). GLUT1 érythrocytaire. Médecine/sciences, 24(4), 434–436. doi:10.1051/medsci/2008244434
- Muhammad, K, Mohsin, S, Pirzada, S, Qasmi, SA, Kanpurwala MA. (2020). Frequency of Anemia Among the Patients of Type 2 Diabetes Attending Outpatient Clinic of Mirpurkhas, Sindh. RADS Journal of Biological Research & Applied Sciences, 11(2), 89–95. <https://doi.org/10.37962/jbas.v11i2.298>
- Naifar, M., et al (2013). "P1077 Statut martial chez les diabetiques." Diabetes & Metabolism 39 : A49.
- Naifar, M., Chaabouni, K., Bouaziz, Z., et al (2013). P1077 Statut martial chez les diabetiques. Diabetes & Metabolism, 2013, vol. 39, p. A49.
- Nambam B, Aggarwal S, Jain A (2010). Latent autoimmune diabetes in adults: A distinct but heterogeneous clinical entity. World J Diabetes. 2010;1(4):111-5.
- Ngnié Téta, I. (2005). Facteurs de risque de l'anémie chez les femmes et les enfants au Bénin et au Mali [Thèse de doctorat, Université de Montréal- Montréal].
- Emmanuel Pourcelot. (2015). Homéostasie cellulaire du fer dans les cellules leucémiques myéloïdes. Hématologie. Université Grenoble Alpes. Français.
- Ouadjed, K. (2017). Etude Épidémiologique sur l'Effet de Diabète type 2 dans l'évolution de la Maladie d'Alzheimer [Mémoire de Master, Université Abdelhamid Ibn Badis - Mostaganem].
- Palevsky PM, Bhagrath R, Greenberg A (1996). Hyponatremia in hospitalized patients. Am Intern Med 1996 ; 124 : 197-203.
- Panda A.K. and Ambade R.A (2019). Prevalence of anemia and its correlation with HBA1c of patients in type-II diabetes mellitus: a pilot study. Natl J Physiol Pharm Pharmacol. 2018; 8(10): 409–413. Pelletier, A., le Borgne, J. (2019). Pied diabétique :

Références bibliographiques

une complication grave du diabète. Doctissimo. <https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/diabete/articles/9039-diabete-pied-amputation-eviter.htm>

- Pelletier A. 2019. Diabète de type 2 et hérédité : Quels sont les liens ? Doctissimo. - 2019.
- Philippe, 2014. Étude des formes monogéniques de diabète de type 2 et d'obésité par le séquençage de nouvelle génération [Thèse de doctorat sciences de la vie et de la santé, Université Lille 2 Droit et Santé- Lille].
- Porter KM, Ward M, Hughes CF, et al (2019). Hyperglycemia and metformin use are associated with B vitamin deficiency and cognitive dysfunction in older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:4837–47.
- Procopiou M (2006) . *Rev Médicale Suisse* 2006; 2: 1473–4, 1476–9.
- Ranil P.K., Raman R., Rachepalli S.R., Pal S.S., Kulothungan V., Lakshmipathy P., et al (2010). Anemia and diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India*. 2010; 58: 91–94.
- Rasche FM, Ebert T, Beckmann J, et al (2017). Influence of erythropoiesis-stimulating agents on HbA1c and fructosamine in patients with haemodialysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2017;125:384–91.
- Raverot G (2005)., Diabète sucré de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. La collection Hippocrate : Endocrinologie Métabolisme Réanimation-urgences.
- Ruivard M, 2017. Anémie ferriprive chez l'adulte : diagnostic et traitement. *Nutrition clinique et métabolisme*. Volume 31, pages 104-106.
- Sahay M., Kalra S., Badani R., Bantwal G., Bhoraskar A., Das A.K., et al (2017). Diabetes and Anemia: International Diabetes Federation (IDF)—Southeast Asian Region (SEAR) position statement. *Diabetes Metab Syndr*. 11: S685–S695. 10.1016/j.dsx.2017.04.026
- Sarzynski E, Puttarajappa C, Xie Y, et al (2011). Association between proton pump inhibitor use and anemia: a retrospective cohort study. *Dig Dis Sci* 2011;56:2349–53.
- Shams N. and Osmani MH (2015). Newly diagnosed anemia in admitted diabetics, frequency, etiology and associated factors. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015; 25(4): 242–246. doi: 04.2015/JCPSP.242246
- Sinha N, Mishra TK, Singh T, Gupta N (2012). Effect of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c levels. *Ann Lab Med*. 2012;32(1):17–22. doi: 10.3343/alm.2012.32.1.17.

Références bibliographiques

- Sruthi, S.M., Thomas, M., Ravi, V. & Lalithamrutha, T. (2020). Study on Importance of Anaemia as a Risk Factor for Diabetic Retinopathy in Type 2
- Statistics Methodology. 2010, World Health Organization, Oslo.
- Taïar, Y. & Kebour, A. (2019). *Impact De L'anémie Ferriprive Sur Les Valeurs De L'hémoglobine Glyquée Chez Les Diabétiques De Type 2 Et Intérêt De La Fructosamine*. [Mémoire de Fin d'Étude, Université Saad Dahleb - Blida].
- Thomas, L., MD. (2019). Le diabète dans les étudiants universitaires a lié à la dépression et à la défaillance. News-Medical.Net. <https://www.news-medical.net/news/20190827/3934/French.aspx>
- Thomas M.C., Tsalamandris C., MacIsaac R.J., and Jerums G (2006). The epidemiology of hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis*. 2006; 48(4): 537–545. 10.1053/j.ajkd.2006.06.011
- WHO. (2023). **Animé**. Geneva: World Health Organization. https://www.who.int/fr/health-topics/anaemia#tab=tab_1
- WHO. (2023). Diabète. Geneva: World Health Organization. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>