

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn Badis-
Mostaganem
Faculté des Science
de la Nature et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن باديس
مستغانم
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE
MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

Kerabchi Meriem

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité: biochimie appliquée

THÈME

**Comparaison des paramètres anthropométriques et
biochimiques avant et après le changement thérapeutique
chez les diabétiques de type 2**

Soutenu publiquement le 16 juillet 2019

DEVANT LE JURY

Président	Mme Ait Chaaban.O	MCB U.Mostaganem
Encadreur	M Ait Saada.D	MCA U.Mostaganem
Examineur	M Bekada Djamel Eddine	MCB U.Mostaganem

*Thème réalisé au centre des diabétiques Salamandre et laboratoire
d'analyse« Adnan »Mostaganem*

Année universitaire : 2018/2019

Remerciements

Je remercie tout d'abord Allah, le tout puissant qui ma donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce modeste mémoire. ce travail ne serait pas aussi plus riche et n'aurait pas pu voir le jour sans l'aide et l'encadrement du Dr Ait Saada D ; je le remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité tout le long de la réalisation de l'étude.

Je suis très consciente de l'honneur que m'ont fait « Mme Ait Chabane.O » à titre de présidente du jury et « M.Bekada.D » en qualité d'examineur pour expertiser et évaluer mon projet de fin d'études.

Mes remerciements s'adressent aussi au Dr Slimane Nassima exerçant au centre de diabétologie Mostaganem pour son aide pratique et son soutien moral et ses encouragements.

J'associe également ma sincère gratitude à monsieur « Adnan » de m'avoir accepté au sein de son laboratoire et aussi « M. Bidai Karim » pharmacien biologiste pour ses aides et ses encouragements. Mes remerciements s'adressent enfin à tous nos professeurs pour leurs générosités et la grande patience dont ils ont fait preuve tout le long de mon cursus universitaire malgré leurs multiples charges académiques et professionnelles.

Résumé

Le diabète de type 2 est une maladie complexe dont la prévalence est en constante augmentation en raison des changements de mode de vie et du vieillissement de la population.

Le but escompté à travers cette étude pratique, est de suivre en fonction du sexe l'évolution de quelques paramètres anthropométriques et biochimiques avant et après le changement thérapeutique chez les diabétiques de type 2 âgés de 40 à 80 ans, et subissent une monothérapie (au sulfamide et à la metformine) et une bithérapie associant sulfamide et metformine.

L'IMC demeure stable avant et après le changement thérapeutique chez les deux sexes.

Le changement de thérapie a diminué significativement le niveau de la glycémie chez les patients diabétiques, ainsi que le taux d'HbA1c chez les deux sexes et sous les différentes classes thérapeutiques. Concernant les teneurs plasmatiques en triglycérides, en cholestérol et en LDL, les résultats n'ont pas varié significativement ($p>0.05$) selon le sexe et le changement médicamenteux. Par ailleurs le changement thérapeutique ne semble pas affecter le bon cholestérol dont les valeurs enregistrées chez les malades avant et après la nouvelle thérapie. Enfin, pour les paramètres protéiques, les taux plasmatiques en urée et créatinine enregistrent une diminution significative après le changement thérapeutique et chez les deux sexes.

Mots clés : diabète de type 2, sulfamide, metformine, anthropométriques, biochimique, changement thérapeutique.

Abstract

Type 2 diabetes is a complex disease whose prevalence is constantly increasing due to lifestyle changes and an aging population.

The aim of this practical study is to monitor the evolution of some anthropometric and biochemical parameters before and after therapeutic change in type 2 diabetics aged 40 to 80 years, and undergo monotherapy (with sulfamide and metformin) and dual therapy combining sulfamide and metformin, according to gender.

BMI remains stable before and after therapeutic change in both sexes.

The change in therapy significantly decreased blood glucose levels in diabetic patients, as well as HbA1c levels in both sexes and under different therapeutic classes. Concerning plasma levels of triglycerides, cholesterol and LDL, the results did not vary significantly ($p>0.05$) according to sex and drug change. Moreover, the therapeutic change does not seem to affect good cholesterol, including the values recorded in patients before and after the new therapy. Finally, for protein parameters, plasma levels of urea and creatinine decrease significantly after therapeutic changes and in both sexes.

Keywords: type 2 diabetes, sulfonamide, metformin, anthropometrics, biochemistry, therapeutic change.

ملخص

داء السكري من النوع 2 هو مرض معقد يتزايد انتشاره باستمرار بسبب التغيرات في نمط الحياة وشيخوخة السكان. تهدف هذه الدراسة العملية إلى متابعة تطور بعض المعايير البيوكيميائية والأثروبومترية، حسب الجنس، قبل وبعد التغيير العلاجي في مرضى السكري من النوع 2 الذين تتراوح أعمارهم بين 40 و 80 عامًا، والخضوع للعلاج الأحادي (في السلفوناميد والميتفورمين) والعلاج المزدوج الذي يجمع السلفونيل يوريا والميتفورمين. يبقى مؤشر كتلة الجسم مستقرًا قبل وبعد التغيير العلاجي في كلا الجنسين.

أدى التغيير في العلاج إلى انخفاض كبير في مستوى السكر في الدم لدى مرضى السكري، وكذلك مستوى HbA1c في كلا الجنسين وفي الفصول العلاجية المختلفة. فيما يتعلق بمستويات الدهون الثلاثية في الدم والكوليسترول والكوليسترول في الدم، فإن النتائج لم تتغير بشكل كبير ($p < 0.05$) حسب الجنس وتغيير الدواء. علاوة على ذلك، لا يبدو أن التغيير العلاجي يؤثر على الكوليسترول الجيد الذي سجلت قيمته لدى المرضى قبل وبعد العلاج الجديد. أخيرًا، بالنسبة لمعلومات البروتين، تسجل مستويات بلازما اليوريا والكرياتينين انخفاضًا كبيرًا بعد التغيير العلاجي وفي كلا الجنسين.

الكلمات المفتاحية: داء السكري من النوع الثاني، السلفوناميد، الميتفورمين، القياسات البشرية، الكيمياء الحيوية، التغيير العلاجي.

Table des matières

Liste d'abréviation	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction	

Etude bibliographique

Chapitre I diabète de type 2

1. Définition.....	1
2.Étiopathogénie du diabète de type 2 :.....	1
3. Epidémiologie :	2
3.1Epidémiologie en Algérie :.....	2
4. Physiopathologie :	3
4.1. Anomalies de l'insulinosécrétion :.....	3
4.2. Résistance à l'action de l'insuline :	3
4.3. Augmentation de la production hépatique de glucose :.....	4
5. Signes et symptômes :	4
5.1. Les signes et les symptômes du diabète de type 2:.....	4
5.2. Complications:.....	5
5.2.1. Complications aiguës.....	5
5.2.2. Les complications chroniques	6
6. Facteurs de risques	8
6.1. Facteurs de risques du diabète de type 2	8
6.2. Facteurs de risques génétiques	8
6.3.Facteurs de risques liés au mode de vie et aux comportements alimentaires.....	9
6.4. Inactivité physique.....	9
6.5. Obésité.....	9
6.6. Tabac	10
6.7. Facteurs de risques liés à l'état métabolique	10
6.7.1Diabète gestationnel.....	10
6.7.2.Syndrome métabolique.....	11
6.8. Autres types de facteurs de risques.....	12
7. Prise en charge thérapeutiques des diabétiques :.....	12
8. Traitement du diabète de type 2 :	12
8.1. Traitements médicamenteux:.....	13
8. Thérapie du diabète type 2 :	13
8.1. Traitement insulino- sensibilisateurs : Les biguanides (metformine) :	15
8.2. Traitements insulino-sécréteurs :.....	15
8.2.1. Insulinosécréteurs à risque d'hypoglycémie :.....	15
8.2.2. Insulinosécréteurs sans risque d'hypoglycémie : le système des incrétines.....	16
8.3. Inhibiteurs des alpha-glucosidases :	17
8.4. L'insulinothérapie dans le DT2	17
8.5. Nouvelles approches de traitements	17
8.5.1. Traitement du diabète de type 2. Où en sommes-nous des voies agissant sur le glucagon	17

Chapitre II hémoglobine glyquée

1. Définition et nomenclature:	18
2. Mécanisme de la formation de l'HémoglobineA1c :.....	18
3. Normes et objectifs de l'hémoglobine glyquée chez les diabétiques de type 2:	20
4. Intérêt du dosage de l'HémoglobineA1c :.....	20
5. variations pathologiques de l'HémoglobineA1c :	21
5.1. Variations physiopathologiques:	21
5.2. Présence d'une hémoglobinopathie	22
5.3. Anomalies quantitatives d'Hémoglobine.....	22

Etude expérimentale

Chapitre III méthodologie

1. But :	24
2. Critères d'inclusion :	24
2.1. Interrogatoire :	24
2.2. Examens physiques :	24
2.3. Examens complémentaires :.....	24
3. Techniques de prélèvement des échantillons de sang :	25
4. Protocoles expérimentaux :	25
5. Mesures et contrôles :.....	25
5.1. Paramètres anthropométriques :	25
5.2. Analyses biochimiques :.....	26
5.2.1. Dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1) :.....	26
5.2.2. Dosage du bilan biochimique :.....	26
Traitement statistiques :.....	26

Chapitre IV Résultats

1.Effet du changement thérapeutiques en fonction du sexe chez lesdiabétiques de type 2.28	
Tbaleau 01.....	29
2. Efficacité thérapeutiques	30
Tableau 02.....	31
Discussion.....	32
Conclusion	
References	
Annexes	
resume	

Liste des tableaux et des figures

Liste des figures :

Figure 1 : Etiopathogénie de diabète de type2.....	01
Figure 2 : Les trois principales anomalies métaboliques.....	03
Figure 3 : Physiopathologie du diabète de type 2.....	04
Figure 4 : Mécanisme d'action des médicaments antidiabétiques.....	15
Figure 5 Structure 3D de l'hémoglobine glyquée.....	20

Liste des tableaux :

Tableau 01. Efficacité du traitement selon les classes d'antidiabétiques oraux prescrits chez le diabète de type 2.....	29
Tableau 02. Effets du changement thérapeutiques (traitement confondu) sur les variations des paramètres biochimiques chez les diabétiques de type 2 selon le sexe.....	31

Liste des abréviations

Sul : sulfamide.

Met : metformine.

LDL : lipoprotéine de basse densité.

HDL : lipoprotéine de haute densité.

Chol : cholestérol

TG : triglycéride .

DT2 : diabète de type 2.

ADO : antidiabétiques oraux

Introduction

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

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

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

Durant les décennies précédentes, le diabète de type 2 était relativement rare dans les pays en développement dont la prévalence se situait au dessous de 1% en Chine en 1980. Cependant, des taux plus élevés ont été observés chez les populations asiatiques indiennes et chinoises à Maurice, ainsi que chez les immigrants asiatiques des pays occidentaux qui ont prédisaient fortement l'épidémie potentielle de DT2 qui est maintenant apparue en Chine continentale et en Inde (**Chen et al., 2011**).

Les estimations de l'OMS font état de 250 000 000 diabétiques dans le monde d'ici 2050, dont 90 % des cas surtout des diabétiques de type 2

Le diabète de type 2 est la forme de diabète la plus répandue, représentant actuellement elle seule, autour de 80 % de l'ensemble des diabètes. C'est aussi le diabète dont l'augmentation de la prévalence est la plus importante. A l'origine de cette augmentation, sont incriminés les changements de comportements alimentaires ainsi que la diminution de l'exercice physique, entraînant le développement de l'obésité. (**Chevenne, Fonfrède, 2001**).

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

Cette étude consiste à suivre l'efficacité des traitements médicamenteux aux antidiabétiques oraux en monothérapie ou en bithérapie sur les variations de certains paramètres biologiques chez les diabétiques de type 2 en fonction du sexe.

Le manuscrit est scindé en 3 parties. Une première partie a porté sur l'étude bibliographique comportant l'essentiel des connaissances et informations sur la thérapie chez le diabétique de type 2.

La deuxième partie décrit le matériel et les méthodes utilisés dans l'étude expérimentale. Enfin une 3^{ème} partie a été consacrée à la discussion des résultats obtenus, achevée par des perspectives de recherche développement à entreprendre dans le futur proche dans le domaine d'investigation porté sur la maladie du diabète de type 2.

Chapitre I : Diabète de type 2

1. Définition

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

Le diabète de type 2 se définit par une glycémie supérieure à 1,26 g/l (7 mmol/l) après un jeûne de 8 heures lors de deux examens différents ou supérieure à 2 g/l (ou 11,1 mmol/l) deux heures après l'ingestion contrôlée de sucre

Le diabète de type 2, plus fréquent que celui de type 1, touche essentiellement les personnes de plus de 40 ans. Cette maladie est grave par ses complications, notamment sur le cœur, les vaisseaux sanguins, les reins et les nerfs (Hug ; 2017).

2.Étiopathogénie du diabète de type 2 :

Le diabète de type 2 résulte de l'association de facteurs génétiques et de facteurs liés au mode de vie qui vont donner une obésité responsable d'une insulino-résistance. Cette dernière va induire un déficit en insuline favorisé par d'autres facteurs génétiques (figure 1).

Il en résulte une hyperglycémie qui à son tour va aggraver le déficit en insuline et l'insulino-résistance (Bidai ; 2012)

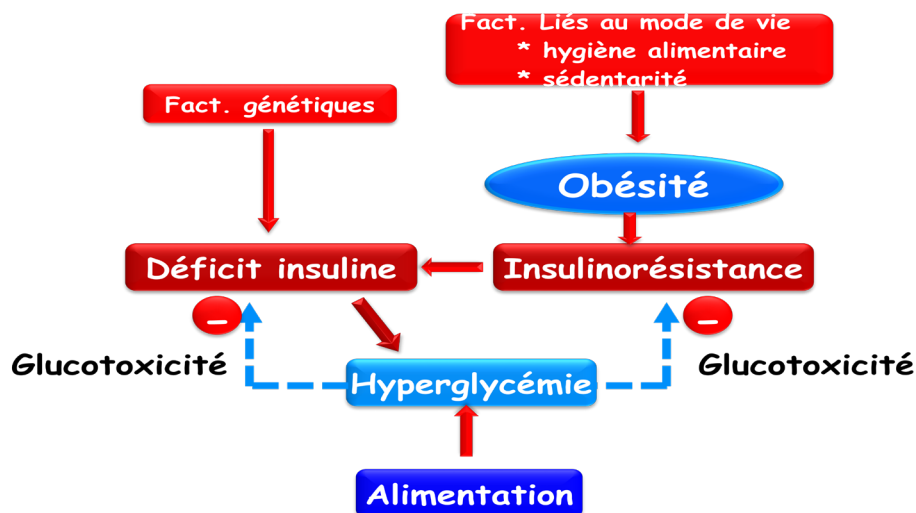


Figure 1 : Etiopathogénie de diabète de type2 (Bidai ; 2012)

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

3. Epidémiologie :

À l'échelle mondiale, on estime que 422 millions d'adultes vivaient avec le diabète en 2014, comparé à 108 millions en 1980. Ce premier rapport mondial de l'OMS sur le diabète souligne l'énorme ampleur du problème du diabète ainsi que la possibilité d'inverser les tendances actuelles (**OMS,2016**).

2 à 5 % en Europe, 6 à 8 % au U.S.A (jusqu'à 16% dans des populations d'origine mexicaine) ,30 à 40 % dans de petits groupes ethniques à très haut risque. En France: de 3 à 4 % (soit 2 à 2,5 millions d'habitants)

Le diabète de type 2 est un problème de santé mondial. La mortalité liée au diabète est très forte et peut représenter selon les continents de 28% à 76% des causes de décès chez les individus de moins de 60 ans. Sa prévalence est fortement associée à l'ethnie mais son développement accéléré s'est effectué, dans la plupart des pays, en parallèle avec les changements culturels et sociaux rapides (l'urbanisation croissante, les changements alimentaires, la réduction de l'activité physique) et avec le vieillissement démographique. (**OMS, 2016**)

3.1Epidémiologie en Algérie :

En Algérie, le diabète pose un vrai problème de santé publique de par sa prévalence et le poids de ses complications chroniques dominées par les complications cardiovasculaires, le pied diabétique, l'insuffisance rénale chronique et la rétinopathie. Selon une enquête de l'institut national de santé publique, le diabète occupe la quatrième place dans les maladies chroniques non transmissibles selon ENS 1990.

Avant les années 2000, les enquêtes réalisées à l'Est et à l'Ouest du pays montraient une prévalence du diabète type 2 située entre 6,4 et 8,2% chez les sujets âgés de 30 à 64 ans. L'étude STEPS OMS réalisée en 2003 dans 2 wilayas pilotes (Sétif et Mostaganem) chez les sujets de 25 à 64 ans a montré une prévalence de 8.9%(**Bouziane et Touhami, 2006**).

4. Physiopathologie :

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

Chacune de ces altérations est actuellement bien caractérisée. Leur part relative est éminemment variable selon les patients ce qui souligne l'extrême hétérogénéité physiopathologique des DNID. Les mécanismes d'action des traitements classiquement utilisés dans le DNID sont précisés à la lumière de ces données pathogéniques. Des attitudes et une stratégie thérapeutique nouvelles découlent des bases métaboliques de l'hyperglycémie (Figure 2) (Sacoun, 2011).

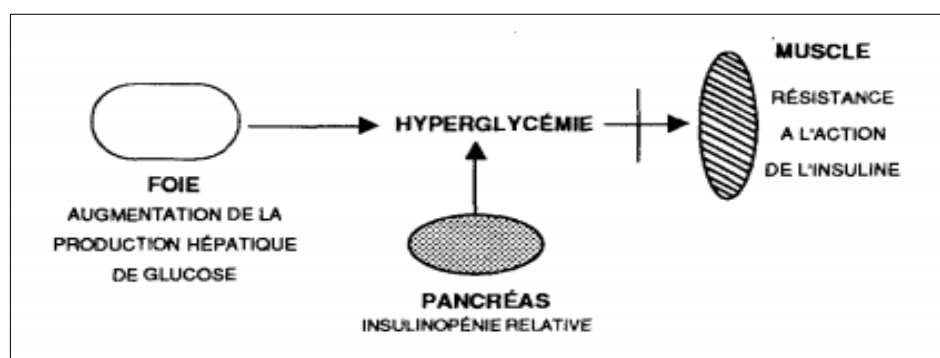


Figure 2 : Les trois principales anomalies métaboliques (Sacoun, 2011).

4.1. Anomalies de l'insulinosécrétion :

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

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

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

4.3. Augmentation de la production hépatique de glucose :

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

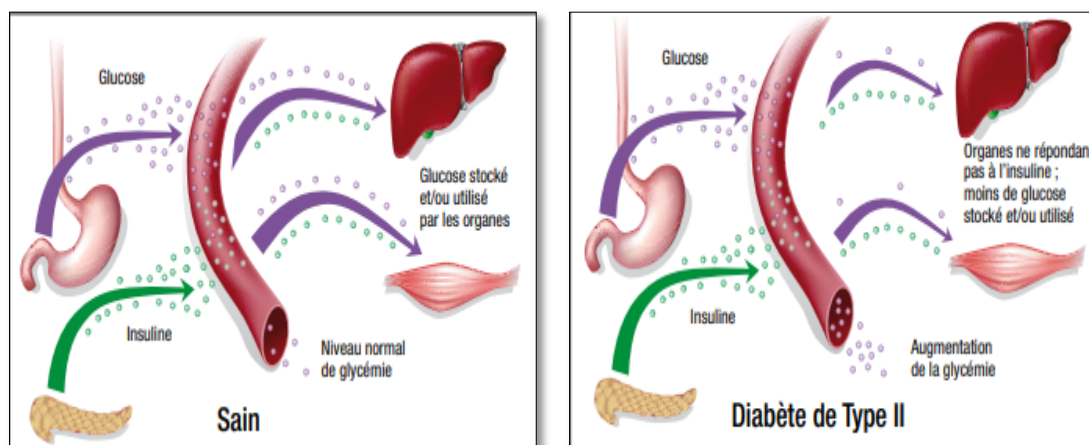


Figure 3 : Physiopathologie du diabète de type 2 (Broussolle, et al ;1990)

5. Signes et symptômes :

5.1. Les signes et les symptômes le diabète de type 2:

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

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

5.2. Complications:

5.2.1. Complications aigue

Dans le cas du diabète de type 2, il existe 4 complications métaboliques: la céto-acidose diabétique, le coma hyperosmolaire du diabète, l'hyperglycémie, l'acidose lactique(**Ghanassia ,2012**).

La céto-acidose diabétique est due à une carence en insuline. Apanage du D1, elle peut survenir los d'un D2 d'évolution longue, lorsque la gluco-toxicité a finalement causé une dysfonction de plus de 90% des cellules béta du pancréas. Exceptionnellement révélatrice, elle témoigne en revanche d'une insulino-requérance du D2 et implique une mise sous insulinothérapie. N'oublions pas que cette décompensation a fréquemment un facteur déclenchant qu'il faut rechercher et traiter.(**Ghanassia ,2012**)

Le coma hyperosmolaire du diabète survient dans des circonstances bien particulières.

Il s'agit la plupart du temps d'un sujet âgé peu autonome dont la sensation de soif est affectée. La physiopathologie est proche de celle de la céto-acidose (déshydratation et perte énergétique), mais il n'y a pas de cétogenèse du fait de l'insulino sécrétion persistant qui empêche la lipolyse. De survenue progressive, cette complication potentiellement mortelle du fait du terrain, doit pouvoir être prévenue, sa prévention faisant davantage appel à des principes de gériatrie qu'à des principes de diabétologie. Bien entendu, il ne faut pas oublier le facteur déclenchant(**Ghanassia ;2012**).

L'hypoglycémie est une complication iatrogène. Elle peut être due à l'action des sulfamides hypoglycémiant (il faudra alors rechercher un surdosage et/ou un défaut d'élimination à cause d'une insuffisance rénale, par exemple) ou à une insulinothérapie excessive par rapport aux besoins en insuline. Au fait, avez-vous recherché le facteur déclenchant(**Ghanassia ;2012**)

L'acidose lactique ne devrait plus jamais se voire. Elle est au D2 ce que la crise aigue thyrotoxisque ou le coma myxoedémateux sont au dysthyroïdes. Cette complication gravissime au pronostic désastreux est, en effet, une complication iatrogène survenant lors d'un traitement par biguanides.

Elle survient dans certains cas précis bien connus (et qui sont une indication à l'arrêt des biguanides).dont le plus classique est l'injection de produit de contraste iodé. Seule la prévention se révèle ici efficace, elle vise à éviter le facteur déclenchant(**Ghanassia ;2012**).

5.2.2. Les complications chroniques

a) Rétinopathie diabétique

Est une complication chronique de l'hyperglycémie : elle n'est jamais présente fréquemment au diagnostic du diabète de type 2. Elle a pu être précédée par des années d'hyperglycémie modérée et ignorée. Sa prévalence augmente avec la durée du diabète, et avec le mauvais contrôle glycémique. C'est la première cause de cécité en France chez les moins de 50 ans(**Jacques,2007**)

Les signes fonctionnels (baisse de l'activité visuelle (BAV) sont tardif c'est une complication dont on peut éviter les stades tardif, symptomatique par:

- Un examen ophtalmologique au diagnostic et à la surveillance annuels. L'optimisation
- du control glycémique.
- Un traitement (photo coagulation) si la rétinopathie et proliférant pré-proliférant de façon sévère. La menace de la rétinopathie est la prolifération de néo-vaisseaux.
- La maculopathie, qu'n'est pas systématique associée à larétinopathie sévère, est un œdème musculaire avec un retentissement fictionnel (BAV) souvent important(**Jacques,2007**)

b) Néphropathie diabétique

C'est une atteinte glomérulaire s'accompagnant d'une élévation de la pression intra glomérulaire ,secondaire à la souffrance endothéliale décrite dans la partie traitement de physiopathologie des complication ,à savoir une vasoplégie prédominant sur les artères afférents et des glomérules moins à l'abri de la pression artérielle systémique (**Jacques,2007**).

Sous l'augmentation de la pression intra glomérulaire, les glomérules se dilatent (les reins des diabétiques sont gros) et filtrent mieux à court terme (les diabétiques ont initialement une hyper filtration). Les glomérules réagissent, sur l'échelle de plusieurs années, par l'épaississement de leur membrane basale et par la prolifération des cellules mésangiales.Mais, progressivement, les qualités fonctionnelles du filtre glomérulaire s'altèrent: il laisse passer de plus d'albumine, elle-même toxique pour les segments distaux du néphron. Les glomérules se sclérosent et la filtration glomérulaire, jusque-là élevée, s'abaisse(**Jacques,2007**)

c) Neuropathie diabétique

La neuropathie diabétique est une complication plutôt tardive, au moins cliniquement. Il est rare qu'elle précédé la rétinopathie. Dans le diabète de type 2, comme pour la plupart des complications, elle peut cependant être découverte précocement après

le diagnostic, en raison de la fréquente et longue phase silencieuse d'hyperglycémie. Sa prévalence est très variable selon les études, et croit avec la durée du diabète, de 10 à 60%. On peut retenir qu'elle concerne 50% des diabétiques après 20 ans d'évolution de la maladie. À exposition identique à l'hyperglycémie, la présence et l'exposition de la neuropathie sont très variables. Des facteurs favorisant ont été identifiés, dont parmi eux (Jacques, 2007)

- Une grande taille.
- Le tabagisme.
- L'Age (la fréquence est très grande au de la de 65ans).
- La présence d'une artérite du membre inférieur.
- Des carences nutritionnelles, vitaminique (Jacques, 2007).

d) Macro angiopathie

L'atteinte vasculaire concerne également les artères musculaires de calibre supérieur à 200 micron, elle est qualifiée de macro angiopathie et se distingue dans le diabète par sa prévalence (athérosclérose accélérée), sa plus grande fréquence et sa sévérité (par exemple, les infarctus du myocarde sont plus souvent mortelles) de plus, la paroi artérielle subit un vieillissement accéléré, avec calcification diffuse du média (Jacques, 2007)

À la radiographie standard les artères sont alors visible spontanément, en rail. La prévention cardiovasculaire est le problème majeur des diabètes de type 2, trois quarts d'entre eux mourront d'une cause cardiovasculaire, la moitié d'un infarctus du myocarde. Le risque cardiovasculaire est multiplié par 2 à 3 par le diabète, indépendamment des autres facteurs de risque fréquemment associés à l'HTA. Chez la femme, il est multiplié par 4 à 5. En effet, le diabète réduit considérablement le bénéfice du genre féminin face au risque cardiovasculaire (Jacques, 2007).

- Le risque associé au diabète varie selon le lit artériel
- Risque coronarien multiplié par 2 à 3.
- Risque d'accident vasculaire ischémique multiplié par 1.5 à 2.
- Risque d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs multipliés par 5 à 10.
- La mortalité des infarctus du myocarde est supérieure dans le diabète (risque de décès multiplié par 2).

Le processus de l'athérosclérose, sont potentialisés par l'hyperglycémie qui entraîne

une souffrance endothéliale liée à l'afflux de substrats glucidique dans la cellule et au stress oxydant généré (Jacques,2007).

e) Le pied diabétique

Le pied diabétique est un état pathologique atteignant le pied directement en rapport avec la maladie diabétique sous-jacente, caractérisé, par l'association complexe, des troubles circulatoires périphériques, neuropathie périphérique, perte de la sensibilité normale.

L'ensemble de ces troubles aboutit à des ulcérations, diminution de l'hydratation (sécheresse),fissures, et par conséquence l'augmentation du risque d'infection surtout bactérienne(Darbellay,2011).

Les facteurs déclenchant une infection du pied diabétique les plus fréquents sont:

- Des chaussures inadaptées aux déformations du pied.
- Une hyperpression répétitive lors de la marche.
- Des ongles blessants.
- La présence de corps étrangers dans la chaussure, des soins inadaptés.
- La marche pieds nus(Jacques et al ;2015).

6. Facteurs de risques

6.1. Facteurs de risques du diabète de type 2

Plusieurs facteurs de risque de développer un diabète de type 2 sont actuellement identifiés. L'interaction entre certains de ces facteurs d'ordre endogène, biologique et/ou exogènes (facteurs environnementaux), ne fait qu'accélérer la prédisposition des individus.

6.2. Facteurs de risques génétiques

Les facteurs de risque génétiques s'apprécient par une histoire familiale positive et l'appartenance à une ethnie à risque élevée notamment les indiens Pima, les Américains d'origine africaine, les Hispaniques et les Asiatiques des îles pacifique .Les études menées sur les jumeaux ont été d'un grand intérêt pour prouver le rôle des facteurs génétiques. En effet la probabilité que les deux jumeaux soient atteints de diabète de type 2 était au moins deux fois plus élevée dans le cas des jumeaux monozygotes (vrais jumeaux) par rapport aux jumeaux dizygotes (faux jumeaux) (Portha et al .,2003) .

La concordance s'élève à 90 %. Le risque de devenir soi-même diabétique, si l'un des parents est diabétique de type 2, est d'environ 40 %. Cette fréquence varie au sein de

différents groupes ethniques vivant dans un environnement socio-géographique identique **(Girandin , 2007)**

6.3.Facteurs de risques liés au mode de vie et aux comportements alimentaires

L'accroissement rapide de la prévalence et de l'incidence du diabète de type 2 chez les populations qui ont vécu une transition rapide vers un mode nutritionnel à l'occidentale est l'un des plus importants arguments en faveur du rôle majeur que peut jouer l'alimentation dans l'étiologie du diabète de type 2 **(Buyschaert, 2011)**

Actuellement, le poids moyen de la population croît régulièrement. La situation de l'adolescent rivé au moniteur de son jeu vidéo, nourri de friandises et de boissons sucrés en est la caricature, et conduit à l'apparition d'intolérances au glucose ou d'authentiques DT2 non MODY chez des adolescents. Cette évolution conduira à un abaissement de l'âge d'apparition du DT2 au cours des prochaines décennies **(Pan et al, 1997)**

Dès les années 1980, les grandes études de cohorte ont montré que la nutrition de la mère est un déterminant essentiel de la future santé métabolique et cardiovasculaire de sa descendance. La « dysnutrition » dans ses deux formes opposées de malnutrition par dénutrition et par surcharge prédispose paradoxalement la génération suivante au diabète, à l'obésité et aux accidents ischémiques coronariens **(Grant, 2006)**

6.4. Inactivité physique

L'urbanisation, la mécanisation du travail ainsi que celle des transports et la nature des loisirs conduisent à une sédentarité croissante. La réduction de l'activité physique est responsable d'une diminution du captage du glucose par les muscles et du renforcement du phénomène de l'insulinorésistance. Associée à la disparition des défenses de thermorégulation, cette situation réalise un environnement bien éloigné de celui des campagnards chez qui le mode de vie repose sur l'effort physique. Il en résulte que la prévalence du DT2 est plus élevée chez les habitants des zones urbaines par rapport à ceux des zones rurales **(Pan et al, 1997).**

6.5. Obésité

Plus d'une personne sur deux des diabétiques de type 2 sont en surcharge pondérale.

En effet la relation directe entre l'Indice de Masse Corporelle (IMC) et la résistance à l'insuline a été généralement établie. Le tour de taille qui reflète l'obésité viscérale est également un facteur prédictif du risque de développer un diabète **(Girandin, 2007).**

L'OMS admet qu'un IMC dépassant 25 kg/m² expose l'individu tôt ou tard au diabète de type 2. Les vulnérables sont à risque accru de développer aussi une maladie coronarienne, l'hypertension, l'hypercholestérolémie ce qui augmenterait leurs taux de mortalités (Hsu WC et al., 2015). Cette limite a été réduite à 23 kg/m² chez les populations à haut risque diabétique tel que les Américains d'origine asiatique.

Les mécanismes impliqués dans la pathogénèse de l'obésité résident dans l'installation de l'insulinorésistance favorisé par les sécrétions des adipocytes viscéraux : cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6, IL-1²), résistine, acides gras libres, augmentation de la production de leptine et diminution de la sécrétion d'adiponectine. L'infiltration du tissu adipeux avec macrophages pourrait être la raison de l'évolution de son état sécrétoire (Langenberg, 2014).

Les acides gras libres diminuent le captage musculaire du glucose et augmentent sa production par le foie. Le risque absolu élevé de développer un diabète de type 2 associé à l'obésité, elle-même appuyée par le risque génétique souligne l'importance des approches universelles ne se limitant pas seulement au mode de vie (Langenberg, 2014).

6.6. Tabac

Le tabagisme est un facteur de risque pour de nombreuses maladies et l'un des principales causes de décès évitables dans le monde. Beaucoup d'études ont signalé une association positive entre le tabagisme actif ou passif et le diabète de type 2. Suite à la propagation des habitudes de fumer, le taux de diabète ne cesse d'augmenter chez les adultes qu'il s'agit d'hommes ou de femmes (Wipfli, 2009). Les gros fumeurs (plus d'une boîte de cigarettes par jour) sont plus prédisposés à contracter la maladie dans les deux à trois ans qui succède à l'arrêt du tabac. La prise de poids après arrêt, les effets directs des composés nicotiques et les fumées sont tous incriminés dans l'atteinte au fonctionnement des cellules bêta. La réduction de la sensibilité à l'insuline due à l'augmentation des marqueurs inflammatoires suite aux bronchites et aux infections pulmonaires est aussi prouvée (Timon, 2014).

6.7. Facteurs de risques liés à l'état métabolique

6.7.1 Diabète gestationnel

La parenté physiopathologique entre le diabète gestationnel (DG) et le diabète de type 2 est actuellement établie. Un antécédent de diabète gestationnel augmente 7 fois le risque de diabète de type 2, jusqu'à 5 fois le syndrome métabolique et de 1,7 fois les

maladies cardiovasculaires. Le DT2 peut apparaître dès le post-partum comme il peut être retardé durant 25 ans (**Leperq et al .,2000**).

Les femmes ayant donné naissance à un enfant de poids de naissance élevé sont classiquement identifiées comme ayant un risque élevé de développement de diabète.

Les enfants ayant connus un retard de croissance intra-utérin court aussi le risque du diabète de type 2 .Le développement dans ces conditions est un reflet d'une grossesse dans un environnement défavorable où le fœtus s'adapte au manque de nutriments par une altération du développement de son pancréas et des voies de signalisation de l'insuline Le rôle de l'environnement intra-utérin a été avancé pour expliquer l'abaissement de l'âge au diagnostic de DT2 . De même, des complications périnatales associées à la macrosomie foetale et le risque ultérieur accru d'obésité et de diabète ont été liées à l'hyperglycémie vécue en diabète gestationnelle (**Leperq et al .,2000**).

6.7.2.Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique est une association de plusieurs anomalies métaboliques manifesté par une hyperglycémie, une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un taux élevé en triglycérides avec un faible taux de C-HDL et une obésité abdominale (**Zimmet, 2005**) Selon la Fédération Internationale du Diabète (FID), ce groupe de facteurs constitue le moteur de la double épidémie mondiale de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires.

Depuis la première définition officielle de l'Organisation Mondiale de la Santé établie en 1999, d'autres définitions ont été proposées. Parmi celles-ci, les plus largement acceptées ont été formulées par l'European Group for the Study of InsulinResistance en 1999, la US National Cholestérol Education Program AdultTreatment Panel III en 2004 et la FID en 2006.

La plus part de ces définitions, retiennent l'insulinorésistance ou l'obésité comme critère fondamentales plus 2 autres facteurs de risque pour l'établissement du diagnostic. En effet, la physiopathologie de la forme la plus fréquente du syndrome métabolique est sans doute la résistance à l'insuline tributaire de l'obésité abdominale.

Le risque de développer le diabète est multiplié par 6. En s'inscrivant dans ce cadre, le pré-diabète (intolérance au glucose) devrait renseigner sur un état critique avant le diagnostic du diabète de type 2 (**Zimmet, 2005**)

6.8. Autres types de facteurs de risques

Beaucoup d'autres facteurs de risques peuvent être mentionnés : les infections transmissibles, l'âge adulte avancé, la corticothérapie, le traitement antirétroviral du VIH/SIDA, etc... (Holland et al., 2006)

A titre indicatif, dans certains pays en développement notamment africains, où les infections transmissibles persistent comme problèmes majeurs de santé publique, les liens entre infections et diabète ne peuvent être ignorés. L'association du diabète à la tuberculose est la plus documentée. Etant, aussi un facteur d'insulinorésistance, l'infection peut donc entraîner une hyperglycémie transitoire, accélérer la progression vers le diabète avéré des sujets prédisposés ou décompenser des diabètes établis. (Holland et al, 2006)

7. Prise en charge thérapeutiques des diabétiques :

1. L'éducation du patient basée sur :

- La Modification de l'hygiène de vie (alimentation et activité physique)
- Les Compétences d'auto-soins et adaptation à la maladie, ainsi que le soutien psychologique

2. le suivi des glycémies qui constate à :

- Définir les cibles de glycémies idéales ;
- Négocier un plan d'auto-surveillance ;
- Gérer les hypoglycémies ;
- Adapter le traitement pharmacologique.

3. La prévention et gestion des complications du diabète dont surtout :

- Rétinopathie
- Néphropathie
- Neuropathie
- Pied diabétique

4. Etude contrôle du risque cardio-vasculaire comportant notamment

- Le dépistage et la prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires

8. Traitement du diabète de type 2 :

La prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 doit être précoce et globale.

Les objectifs généraux du traitement sont d'obtenir une normo-glycémie mais aussi de prendre en charge l'ensemble des facteurs de risque cardio-vasculaire qui sont souvent associés au diabète.

Le traitement vise en outre à réduire l'obésité et la sédentarité

La prise en charge doit :

- -être adaptée à chaque patient en étant modulée selon l'âge physiologique, les comorbidités, la sévérité et l'ancienneté du diabète ;
- s'appuyer sur la participation active du patient afin d'obtenir une modification à long terme des habitudes de vie en particulier sur le plan alimentaire et de l'activité physique
- faire appel à la complémentarité des différents professionnels de santé

8.1. Traitements médicamenteux:

Le traitement pharmacologique actuel de l'hyperglycémie du diabétique de type 2 repose sur :

→ Une stimulation de la sécrétion d'insuline par des sulfamides hypoglycémiantes (sulfonylurées) ou des glinides.

→ Une diminution de la production hépatique de glucose par les Biguanide (metformine).

→ Une augmentation de l'action de l'insuline (diminution de l'insulinorésistance) par les glitazones (ou thiazolidinediones) ou metformine.

→ Un ralentissement de l'absorption intestinale de glucides alimentaires par l'acarbose.

→ Une administration d'insuline (insulinothérapie) en cas d'échec d'antidiabétiques oraux [67] (Grimaldi et al ; 2004).

8. Thérapie du diabète type 2 :

Bien que le traitement pharmacologique soit indispensable dans la prise en charge de la majorité des états diabétiques, la plupart des recommandations reconnaissent que les mesures hygiéno diététiques restent l'une des bases de la thérapeutique du diabète, qu'il s'agisse d'un type 1 ou d'un type 2 (Monnier., 2019). Il est indispensable de faire retrouver au patient un poids « idéal » avec un régime hypo énergétique. La répartition glucidique doit être surveillée (très souvent, 3 repas d'apports glucidiques équivalents sont réalisés) (Comité d'experts en diabétologie., 2015).

Selon **Schlienger, (2016)** ; la diététique et l'activité physique sont des traitements à part entière du diabète de type 2, qui agissent sur les principaux mécanismes physiopathologiques. Prescrits à la phase initiale du diabète sous couvert d'une éducation thérapeutique du patient, ces traitements ont une efficacité prouvée, et permettent souvent de différer la mise en route d'un traitement pharmacologique. Contrairement aux molécules hypoglycémiantes, la diétothérapie et l'activité physique, dont l'action est synergique, ont des effets bénéfiques à la fois sur l'équilibre glycémique et sur la morbi-mortalité cardiovasculaire et globale. Toutes deux améliorent l'insulino-sensibilité et le profil lipidique, et réduisent l'hyperglycémie postprandiale. La diétothérapie est particulièrement indiquée pour lutter contre le surpoids et l'obésité, alors que l'activité physique réduit l'adiposité viscérale. Au total, le bénéfice sur l'HbA1c est de l'ordre de -0,6 % avec l'un et l'autre de ces traitements lorsqu'ils sont prescrits de façon adéquate. Ils sont à poursuivre tout au long de l'histoire du diabète, quels que soient les traitements médicamenteux ou les complications.

Les médicaments antidiabétiques sont : soit des médicaments insulinosécréteurs qui stimulent la sécrétion d'insuline par les cellules β -pancréatiques (sulfamides hypoglycémiantes, glinides, agonistes des récepteurs du GLP-1 et inhibiteurs de DPP-4) ; soit des médicaments visant à limiter les apports en glucose, en diminuant sa production hépatique (metformine) ou en inhibant l'absorption intestinale des glucides (inhibiteurs des α -glucosidases). Ces médicaments ADO sont tous indiqués dans la prise en charge du diabète de type 2, parallèlement à la mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces. (**Barau et al., 2016**). Ils peuvent être associés entre eux, mais il ne faut pas associer deux molécules d'une même classe; leur mode d'action découle de la physiopathologie du D2 puisqu'ils agissent en dehors des IAG, sur les 2 troubles métaboliques impliqués (IR et troubles d'insulinosécrétion) (**Fischer et al., 2017**). La metformine est le médicament de première intention en monothérapie, l'association de la metformine à un sulfamide étant la bithérapie à privilégier en cas d'échec. La survenue d'hypoglycémies avec les sulfamides hypoglycémiantes et le répaglinide constitue l'effet indésirable principal à prendre en compte. L'autosurveillance glycémique peut permettre de prévenir et détecter d'éventuelles hypoglycémies chez les patients traités par ces molécules (**Barau et al., 2016**).

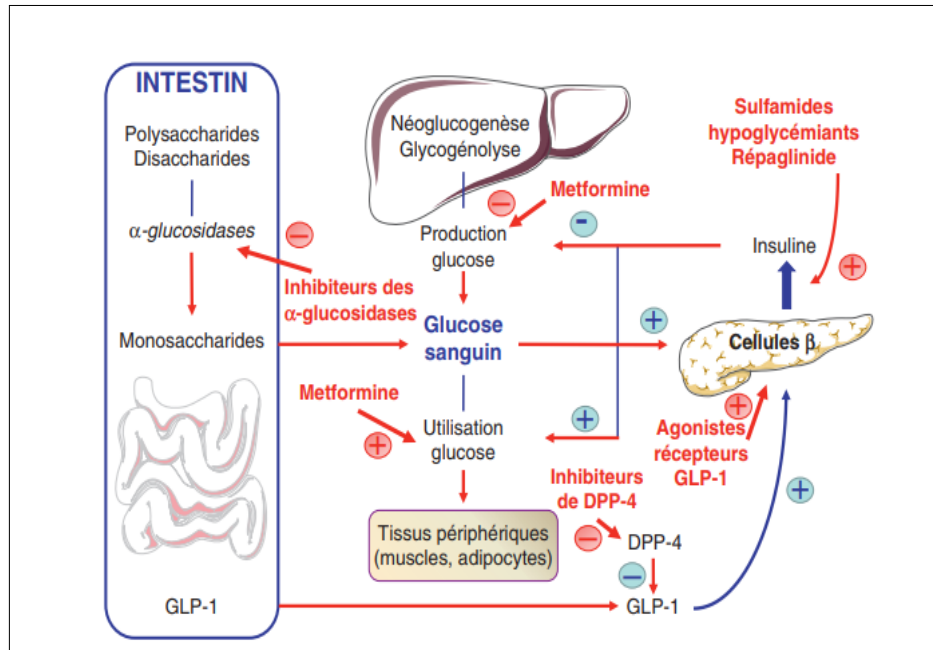


Figure 5 : Mécanisme d'action des médicaments antidiabétiques (Barau *et al.*, 2016).

8.1. Traitement insulino- sensibilisateurs : Les biguanides (metformine) :

Les biguanides utilisés comme hypoglycémifiants sont originaires d'une plante herbacée, la galéga (*Galega officinalis*), cette plante contient un alcaloïde à la structure guanidique, la galéguine, capable d'abaisser la glycémie. C'est donc à partir de cette molécule qu'a été obtenue la metformine (Faure., 2017). Son site d'activité est essentiellement le foie, la metformine inhibe la production hépatique de glucose en freinant le complexe 1 de la chaîne respiratoire mitochondriale (figure 5) (Wémeau et al., 2014). Elle augmente l'activité de l'AMPK (*AMP-dependent Protein Kinase*), une enzyme clef de la régulation du métabolisme énergétique. L'activation de l'AMPK entraîne, d'une part, une diminution de la production hépatique de glucose par l'inhibition de la néoglucogenèse et, d'autre part, la capture et l'utilisation périphérique du glucose par les muscles squelettiques (Barau *et al.*, 2016).

8.2. Traitements insulino-sécréteurs :

8.2.1. Insulinosécréteurs à risque d'hypoglycémie :

- **Les sulfamides hypoglycémifiants :** Les sulfamides agissent sur un récepteur membranaire spécifique (SUR-1 : *sulfonylurea receptor*) qui est la sous-unité régulatrice d'un canal potassique ATP-dépendant présent dans les cellules ² et impliqué dans la relation fonctionnelle entre le message glucose et la sécrétion

d'insuline (**Wémeau *et al.*, 2014**). Leur mode d'action consiste à stimuler l'insulinosécrétion en amplifiant la réponse sécrétoire à une glycémie donnée (fixation sur les récepteurs des canaux K⁺ de la cellule beta pendant 20heures) ; cela signifie que la présence d'un pancréas fonctionnel est indispensable à leurs action et qu'ils deviennent inutiles en cas de déficit sévère d'insulinosécrétion (**Fischer *et al.*, 2017**)

- **Les glinides** : L'action des glinides, molécules plus récentes, est très proche de celle des sulfamides. Le seul représentant de la classe actuellement sur le marché est le répaglinide (**Faure., 2017**). Il n'appartient pas à la famille des sulfamides mais il se fixe également sur la protéine SUR, sur un site distinct de celui des sulfamides. Il entraîne la fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants de la membrane des cellules ². La dépolarisation cellulaire qui en résulte est à l'origine de la sécrétion d'insuline (**Barau *et al.*, 2016**).

8.2.2. Insulinosécréteurs sans risque d'hypoglycémie : le système des incrétines

- **Les inhibiteurs des DPP-4** : Ce sont des molécules inhibitrices de l'enzyme DPP-4 qui inactive le GLP-1. Ces médicaments ont l'avantage de n'entraîner ni prise de poids ni hypoglycémie (**figure 5**). Leur utilisation requiert toutefois des précautions en cas d'insuffisance rénale. Des études récentes ont montré que cette molécule(en monothérapie) est efficace et bien tolérée chez les patients diabétiques de type 2 naïfs de tout antidiabétique et âgés de plus de 65 ans. Les gliptines sont aussi disponibles en association avec la metformine. Elles sont utilisées en deuxième intention et en bithérapie avec la metformine chez les patients ne répondant pas à une monothérapie. Une utilisation en trithérapie, avec la metformine et les sulfamides, est possible. Les gliptines peuvent aussi être associées à l'insuline (**Archambeaud et Fougere., 2017**).
- **Les agonistes du GLP-1** : Les agonistes du récepteur du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) utilisés dans le traitement du diabète de type 2 (DT2) regroupent plusieurs types de molécules. Des différences pharmacologiques majeures existent entre ces molécules en fonction de leur demi-vie, de leur mode de diffusion et de leur mécanisme de protection contre la dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4), enzyme qui inactive le GLP-1. Dans l'ensemble, toutes ces molécules contrôlent la glycémie, mais par des mécanismes physiologiques différents qui conduisent à une réponse insulinique variable (**Burcelin &**

Bertolini., 2013). Elles stimulent la sécrétion d'insuline en activant le récepteur GLP-1 des cellules ² pancréatiques d'une façon dépendante de la glycémie et présentent une stabilité accrue voire une résistance vis-à-vis de l'action des DPP-4 (**Barau *et al.*, 2016**). Ces molécules ont également des disparités d'action sur le cerveau, la vidange gastrique, la protection contre l'apoptose, le stress cellulaire et le système cardiovasculaire. Ces spécificités font que leur utilisation ciblée pourrait être l'un des moyens de mieux personnaliser le traitement du DT2 (**Burcelin & Bertolini., 2013**).

8.3. Inhibiteurs des alpha-glucosidases :

L'acarbose qui est un pseudo-tétrasaccharide d'origine microbienne qui inhibe de façon compétitive et réversible la liaison des oligosaccharides aux alphaglucohydrolases intestinales (**Faure., 2017**) a été le premier inhibiteur des alpha-glucosidases intestinales commercialisé pour le traitement du DT2 (**Scheen., 2015**).

Ces médicaments agissent spécifiquement dans le tractus intestinal, en inhibant les enzymes alpha-glucosidases qui coupent les disaccharides en monosaccharides. Par cet effet, les inhibiteurs des alpha-glucosidases réduisent l'hyperglycémie post-prandiale, tout en épargnant la sécrétion insulinaire en réponse au repas. D'une façon générale, l'efficacité en termes de réduction du taux d'HbA1c est cependant assez limitée (**Scheen., 2015**).

8.4. L'insulinothérapie dans le DT2

En règle générale on passe à l'insulinothérapie quand l'HbA1c reste entre 7 et 8 % (bientôt nouvelle unité 53 à 64 millimoles d'HbA1c par mole d'HbA1c totale) sous traitement antidiabétique oral aux doses maximales tolérées. Les objectifs généraux visent à ramener la glycémie post prandiale en dessous de 1,6 g/L (9 mmol/L) en tenant compte du contexte clinique, ramener HbA1c en dessous de 7%, ramener la glycémie préprandiale en dessous de 1,26 g/L (**Lagrange., 2014**).

8.5. Nouvelles approches de traitements

8.5.1. Traitement du diabète de type 2. Où en sommes-nous des voies agissant sur le glucagon ?

Le rôle du glucagon dans la physiopathologie des diabètes, et surtout du diabète de type 2 (DT2), a été longtemps sous-estimé. Réduire les effets du glucagon, en particulier

sur le foie, peut constituer une voie thérapeutique majeure, du DT2 surtout, dans lequel les taux de glucagon sont supranormaux et non freinés en postprandial. Des antagonistes du glucagon et de son récepteur (anticorps monoclonaux, oligonucléotides antisens, et petites molécules) constituent une approche thérapeutique innovante prometteuse du DT2. Ils normalisent l'hyperglycémie chez les animaux diabétiques, sans induire d'hypoglycémie. Une étude clinique récente (Phase 2b) menée avec un agoniste du récepteur du glucagon, le LY2409021, vient, pour la première fois, de montrer les possibilités thérapeutiques offertes par certains représentants de cette classe dans le traitement des diabétiques de type 2. La sécurité du LY2409021 reste incertaine, effets hépatiques, pression artérielle, lipides, selon des données plus récentes, ainsi que le risque d'un développement hyperplasique non contrôlé des cellules des îlots de Langerhans. Cette classe doit impérativement faire l'objet d'études de sécurité à long terme (**Halimi et Girard., 2018**).

Chapitre II : Hémoglobine glyquée

1. Définition et nomenclature:

L'hémoglobine est un tétramère formée de quatre chaînes polypeptidiques appelées globines et de quatre groupes hèmes. Cette protéine à pigment rouge se trouve dans les érythrocytes ou globules rouges. Elle a pour principale fonction le transport de l'oxygène et du gaz carbonique dans le sang. Chaque molécule d'hémoglobine peut fixer quatre molécules d'oxygène.

L'hémoglobine est formée de 2 dimères de globines. Chez la plupart des individus adultes, l'hémoglobine (Hémoglobine) A représente plus de 97% de la totalité de l'hémoglobine. L'hémoglobine A2 ($\pm 2, '2$) représente 1,5 à 3% de l'hémoglobine totale. L'hémoglobine F ($\pm 2, ^32$) est habituellement inférieure à 1%.

On appelle « hémoglobine glyquée » une hémoglobine sur laquelle s'est fixée une molécule de glucose (processus de glycation). Cette molécule de glucose reste liée à l'hémoglobine pendant toute la durée de vie du globule rouge soit trois mois en temps normal.

En fonction du taux de sucre dans le sang, du glucose se fixe de façon proportionnelle au taux de sucre sur l'hémoglobine. Cette hémoglobine liée avec le glucose est appelée hémoglobine glyquée ou glycosylée ou HémoglobineA1c.

On abrège « hémoglobine glyquée » en HémoglobineA1c. L'hémoglobine glyquée est un paramètre biologique à surveiller chez les diabétiques. Son taux sanguin évolue en fonction de la pathologie et de la méthodologie utilisée pour la mesurer.

La quantité de HémoglobineA1c est proportionnelle au niveau de glycémie et à la durée de vie des globules rouges. L'accumulation d'HémoglobineA1c dans les globules rouges reflète donc le taux moyen de glucose auquel ces cellules ont été exposées pendant leur existence, soit environ 3 mois. La contribution de chacun de ces 120 jours sur la valeur de l'HémoglobineA1c est différente, la glycémie moyenne des 30 jours précédant le dosage contribue à 50% du résultat alors que celle des jours 90 à 120 contribue seulement à 10%.

Il est donc raisonnable de doser l'HémoglobineA1c tous les 3 mois. L'HémoglobineA1c est donc un reflet cumulatif de la glycémie moyenne des quatre à six semaines (jusqu'à trois mois) qui précèdent le dosage et est utilisé en pratique courante pour évaluer de façon rétrospective l'efficacité du traitement (**Gariani ,2011**).

2. Mécanisme de la formation de l'HémoglobineA1c :

L'hémoglobine glyquée est le produit de la fixation non enzymatique, lente et irréversible d'ose sur les fonctions amines de la globine. Plus exactement, la fixation d'une unité de glucose sur la valine N-terminale d'une chaîne de globine de l'HémoglobineA (hémoglobine n'ayant pas subi le phénomène de glycation). L'HémoglobineA peut également fixer des unités de glucose sur des résidus lysine qui se trouvent sur les quatre chaînes de globine entrant dans la structure de l'hémoglobine. C'est pour cette raison qu'il n'y a pas identité entre l'HémoglobineA1c et l'hémoglobine glyquée. Cette dernière regroupe toutes les formes d'hémoglobine ayant subi la glycation, quel que soit le site de cette réaction. Dans ces conditions, l'HémoglobineA1c n'apparaît que comme une forme particulière, bien que prépondérante, des hémoglobines glyquées (**Colette et Monnier, 2014**).

Les hémoglobines normales sont constituées d'un hème, de 2 chaînes alpha et de 2 chaînes non alpha, à savoir 2 chaînes β pour l'HémoglobineA, 2 chaînes delta pour l'HémoglobineA2 et 2 chaînes gamma pour l'HémoglobineF. Les hémoglobines HémoglobineA1a, HémoglobineA1b et HémoglobineA1c résultent d'une modification post-traductionnelle. HémoglobineA0, composant principal de l'HémoglobineA, est glyquée sur des sites qui n'entraînent pas de modification de son pHi, les différents produits de glycation de l'HémoglobineA1 sur l'extrémité N-terminale des chaînes beta s'accompagnent d'une modification de leur pHi : il s'agit des HémoglobineA1a1, HémoglobineA1a2, HémoglobineA1b, HémoglobineA1c et HémoglobineA1d. Avant de donner la fonction cétoamine stable caractéristique de l'HémoglobineA1c, il se forme une fonction aldimine (base de Schiff) conduisant à une Hémoglobine pré-A1c, labile et minoritaire, qui ne doit pas être évaluée en même temps que l'HémoglobineA1c (**Marchetti, 2009**).

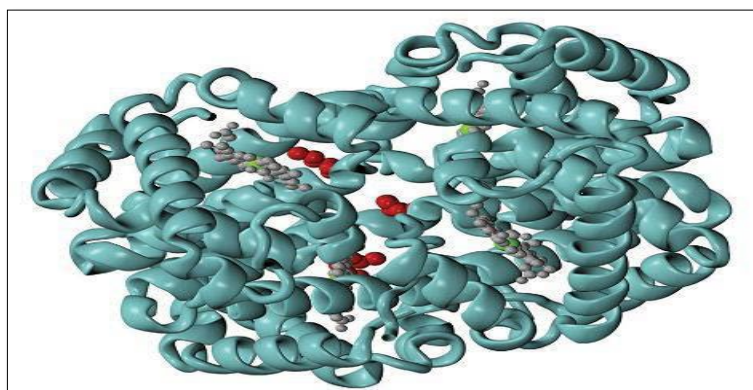


Figure 4 Structure 3D de l'hémoglobine glyquée(Marchetti, 2009)**3. Normes et objectifs de l'hémoglobine glyquée chez les diabétiques de type 2:**

Pour une personne donnée, les objectifs glycémiques sont individualisés, fixés par le médecin et réévalués avec le temps.

Le taux d'hémoglobine glyquée chez une personne non diabétique est compris entre 4 et 6 %.

La HAS (Haute Autorité de Santé) a donné comme recommandations :

- Pour un diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué : inférieur à 6,5 %.
- Pour un diabète de type 2 traité par antidiabétiques oraux : inf 6,5 % (ou 7 % selon le traitement).
- Pour un diabète de type 2 traité par insuline : inf 7 %.
- Pour un diabète de type 2 d'un sujet très âgé : inf 8 %.
- Pour un diabète de type 2 d'un sujet âgé malade : inf 9 %.
- Pour un diabète de type 2 avec antécédents cardio-vasculaires : inf 8 %.

Ces chiffres, qui ne sont que des indications, varient en fonction de l'âge, du type de diabète, du traitement et des complications et pathologies éventuelles.

On considère qu'un diabète est bien équilibré quand l'HémoglobineA1c est inférieure à 6,5 %. Le diabète est moyennement équilibré si l'HémoglobineA1c est compris entre 6,5 % et 7,5 %. Il est mal équilibré si HémoglobineA1c est au-delà de 8 % (HAS, 2016).

4. Intérêt du dosage de l'HémoglobineA1c :

Les critères de diagnostic du diabète sucre établis par FOMS en 1985 ont été revus par un comité d'experts en 1997. Du fait de l'abaissement du seuil de glycémie à jeun à 7 mmol/L (1,26 g/L) pour le diagnostic, le nombre de diabétiques va probablement connaître une augmentation rapide au cours des prochaines années. Les complications liées et l'hyperglycémie chronique représentent 93 % du coût du diabète. De l'avis de cliniciens, l'insuline et le peptide C, dont l'interprétation ne peut se faire qu'avec la valeur de la glycémie, n'ont aucun intérêt dans la surveillance du diabétique. Hémoglobine glyquée (HémoglobineA1c), marqueur de la glycation & long terme, représente un indicateur objectif et sans complaisance des moyennes glycémiques. Les résultats du Diabète Control and Complications Trial Research Group (DCCT) ont montré sans équivoque un lien entre l'hyperglycémie chronique objectivée par l'HémoglobineA1c et les

complications micro-angiopathiques. Actuellement, l'HémoglobineA1c est un paramètre indispensable au diabétologue qui fixe avec son patient un chiffre optimum pour la surveillance de l'équilibre glycémique.

La détermination du taux d'hémoglobine glyquée (HémoglobineA1c) est un indicateur précieux pour le suivi thérapeutique des patients diabétiques de type 1 ou de type 2. Les recommandations professionnelles, notamment celles de l'Afssaps, en font un paramètre essentiel concernant l'adaptation thérapeutique et permettent de guider les décisions cliniques.

5. variations pathologiques de l'HbA1c :

5.1. Variations physiopathologiques:

Lorsque la durée de vie du globule rouge est inférieure à 120 jours, la glycation ayant lieu au cours de toute la vie du globule rouge dès les stades érythropoïétiques (phénomène cumulatif), celle-ci se fera sur une plus courte durée donc l'HémoglobineA1c sera

diminuée. Toute situation d'hémolyse (auto-immune, mécanique, toxique, médicamenteuse), toute hémorragie ou spoliation sanguine importante entraîne par conséquent une diminution du taux d'HémoglobineA1c.

De même, une transfusion récente ou la prise de traitement stimulant l'érythropoïèse rajeunit la population de globule rouge et entraîne une diminution de l'HémoglobineA1c. Un allongement de la durée de vie des globules rouges (splénectomie) augmente l'HémoglobineA1c. Ces situations peuvent fausser le dosage quel que soit la méthode employée. **(Darbellay,2011).**

Voici quelques exemples de patients pour lesquels une vigilance sera requise lors de l'interprétation du résultat d'HémoglobineA1c :

➤ **Chez la femme enceinte :**

Au premier trimestre, les valeurs d'HémoglobineA1c ont tendance à être plus basses, ce qui peut être expliqué par l'hémodilution et une plus faible valeur de glycémie à jeun (phase d'anabolisme pour le développement foetal avec augmentation de l'insulinémie et de l'insulinosensibilité). Au deuxième et troisième trimestre, les valeurs d'HémoglobineA1c sont plus élevées.

➤ **Chez le patient insuffisant rénal :**

Cette situation est fréquente chez le patient diabétique (néphropathie diabétique). Trois situations peuvent avoir une influence sur la valeur de l'HémoglobineA1c :

- ✓ -La durée de vie du globule rouge est réduite en cas d'hémodialyse.
- ✓ -La prise d'un traitement par l'EPO provoque un rajeunissement de la population érythrocytaire.

Dans ces deux situations, la valeur de l'HémoglobineA1c sera sous-estimée.

La présence d'une Hémoglobinecarbamyliée (fixation de cyanate en position aminoterminal des chaînes et de l'Hémoglobine) peut surestimer le résultat. **(Darbellay,2011)**.

➤ **Chez les patients ayant une pathologie hépatique**

En cas de cirrhose : une hémolyse, une augmentation de la séquestration splénique des globules rouges ou encore une modification de l'érythropoïèse peuvent modifier la durée de vie des globules rouges.

En cas d'hépatite C, les résultats d'HémoglobineA1c peuvent être sous estimés chez les patients traités par ribavirine qui peut provoquer une anémie régénérative **(Fonfrede, 2006)**

5.2. Présence d'une hémoglobinopathie

L'Hémoglobine est soit qualitativement soit quantitativement anormale. L'hémoglobinopathie peut entraîner une hémolyse (variable et difficile à quantifier) et/ou une stimulation anormale de la production d'Hémoglobine. De même, une modification de la glycation et la formation éventuelle de produits glyqués différents peuvent se produire.

La présence de variantes de l'Hémoglobine peut être à l'origine de résultats sur ou sous-estimés selon la technique utilisée, les rendant difficilement interprétables. Il est par conséquent important d'identifier la présence d'une Hémoglobine anormale chez un patient. Plus de 800 variant de l'Hémoglobine ont été décrits par exemple la présence d'une Hémoglobine C ou S. **(Fonfrede, 2006)**

5.3. Anomalies quantitatives d'Hémoglobine

Augmentation de l'Hémoglobine F (au cours de myélome, lymphome, thalassémie) : elle peut entraîner une sous-estimation du taux d'HémoglobineA1c avec les techniques de l'hémoglobine F immunologiques (pas de reconnaissance par les anticorps des chaînes et qui mesurent strictement l'HémoglobineA1c par rapport à l'Hémoglobine totale). Par contre, les taux d'HémoglobineA1c obtenus par chromatographie resteront interprétables (si la durée de vie des globules rouges n'est pas affectée)**(Fonfrede, 2006)**.

Les bêta-thalassémies qui s'accompagnent d'une augmentation du taux d'HémoglobineF et d'HémoglobineA2 circulantes et d'une hémolyse chronique. Dans ce cas la valeur d'HémoglobineA1c ne peut pas être interprétée.

Toute interprétation du dosage doit être prudente dans ces situations, il peut être utile d'utiliser le dosage des fructosamines (protéines circulantes ayant subies un réarrangement d'Amadori dû à la glycation). **(Gillery et al. 2000)**

Méthodologie

1. But :

Notre étude vise à :

Suivre l'effet thérapeutique aux antidiabétiques oraux sur les variations des paramètres biochimiques et lipidiques chez les diabétiques de type 2 selon le sexe (traitement confondus).

Déterminer l'efficacité du traitement thérapeutique aux différents antidiabétiques oraux chez les diabétiques de type 2.

2. Critères d'inclusion :

Les patients inclus dans l'étude ont concerné les sujets diabétiques de type 2 âgés de 40 ans à 80 ans (femmes et hommes) qui bénéficient d'un bilan sanguin complet (glycémique et lipidique), ainsi que d'un dosage régulier de l'hémoglobine glyquée.

2.1. Interrogatoire :

L'interrogatoire a été orienté en vue de relever des données en rapport direct avec le diabète (date et mode de découverte, durée d'évolution), les données sociodémographiques (âge, sexe), les facteurs de risque (surcharge pondérale, sédentarité, hérédité diabétique), et les habitudes alimentaires (régime, café, tabac).

2.2. Examens physiques :

Les examens physiques ont concerné la prise des différents signes physiques apparents chez le malade dont (tension artérielle, température, poids, taille...ect).

2.3. Examens complémentaires :

Les examens complémentaires ont été effectués :

- Chaque 3 mois et ont concerné :
 - Bilan glycémique : glycémie, HbA1c
- Au moins une fois par an incluant :
 - Bilan rénal : urée, créa.
 - Bilan lipidique : Chol, Hdl, Ldl, Tg.
 - Bilan cardiologique.

- Examen des yeux et de la rétine.
- et examen des pieds.

3. Techniques de prélèvement des échantillons de sang :

Le prélèvement se fait au niveau de la veine superficielle du pli du coude et la technique à été réalisé comme suit :

- Préparer un tube EDTA,
- Enlever la seringue de son emballage et préparer un coton sec;
- Le bras étant en position basse, placer le garrot au dessus du pli de coude;
- Faire serrer le poing et effectuer une ponction franche;
- Aspirer la quantité de sang nécessaire après un petit trajet sous cutané;
- Faire desserrer le poing, de faire le garrot, enlever l'aiguille et appliquer un coton sec et un sparadrap;
- Enfin transverse le contenu de la seringue dans le tube et agiter lentement ;

4. Protocoles expérimentaux :

Notre étude a été réalisée au sein de centre des diabétiques de Mostaganem, et au laboratoire d'analyses médicales ADNEN sise au centre ville de Mostaganem – Algérie.

○ Protocole 1 :

La première expérimentation a été réalisée sur un échantillon de 30 patients (15 femmes et 15 hommes), atteints du diabète de type 2, sans distinction de la thérapie administrée (mono ou bithérapie) .

○ Protocole 2 :

La seconde expérimentation a porté sur un échantillon de 30 patients de sexe confondu, atteints du diabète de type 2 repatisés :

- 10 sujets sur thérapie aux sulfamides
- 10 sujets sous mono traitement à la mètformine
- et 10 sujets sous béthérapie associent sulfamide et a la mètformine

5. Mesures et contrôles :

5.1. Paramètres anthropométriques :

Les paramètres anthropométriques ont concerné

- ❖ Taille : exprimée en mètre;
- ❖ Poids : des individus en kg
- ❖ Indice de masse corporelle(IMC) : définie comme étant le rapport poids/taille² (kg/m²)

5.2. Analyses biochimiques :

5.2.1. Dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1) :

Le dosage de HbA1 a été effectué par chromatographie liquide haute performance (CLHP), avec l'analyseur HLC-723GX selon les étapes suivantes :

- ❖ Utiliser directement les échantillons de sang total prélevés sur anticoagulant;
- ❖ Vérifier que tout les tubes soient bouchés et contiennent au minimum 1 mL de sang.
- ❖ Placer les tubes des prélèvements avec bouchons et les sangs de contrôle si nécessaire, sur les portoirs spécifiques à ces techniques (numérotés de F1 à F10), en prenant soin de laisser le code-barres de chaque tube en face de sa fenêtre de lecture;
- ❖ Pour un échantillon dont le volume est inférieur à 1 ml, déposer au moins 100 μ L de sang total dans un tube conique pour contrôle, le boucher et le placer sur un support de maintien des tubes de contrôle sur un portoir;
- ❖ Placer une barrette de dilution neuve sur chaque portoir;
- ❖ Les résultats son exprimés en %.

5.2.2. Dosage du bilan biochimique :

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

Les dosages de la glycémie, Cholestérol, HDL; LDL; Triglycérides; Urée; Créatinine ont été effectué par l'analyseur Cobas c111.Les résultats ont été exprimés en g/l pour tous les paramètres sauf la créatinine en mg/l.

Traitement statistiques :

Les résultats ont subi un traitement statistique d'analyse de la varience bi factorielle en bloc, suivie d'une comparaison des moyennes deux à deux selon le test de Newman et Keuls.Les données ont été traiteés,par un logiciel de statistique à savoir le STAT Box

6.4. Les résultats ont été exprimés en valeurs moyennes et écarts types correspondants. Les effets des facteurs étudiés ont été montrés aux deux seuils de probabilités de $p < 0.05$ et $p < 0.01$.

1. Résultats

1.1. Effet du changement thérapeutiques en fonction du sexe chez les diabétiques de type 2

Le changement thérapeutique des anti diabétiques oraux a diminué significativement ($p < 0.01$) le niveau de glycémie chez les patients ; 1.26 vs 1.69 g/l avant le changement médicamenteux .Cependant ,les résultats observés en fonction du sexe s'avèrent comparables ($p > 0.05$) ; 1.51 g/l chez les femmes et 1.46 g/l chez les hommes .

Quant à l'HbA1c le changement thérapeutique n'a pas fait abaisser remarquablement ($p > 0.05$) les niveaux plasmatiques chez les patients dont les teneurs ont varié de 7.28 à 8.04%, en moyenne.

Par ailleurs, le changement de la médication en fonction du sexe n'à occasionné aucun changement ($p > 0.05$) des valeurs d'indices de masse corporelle chez les patients ayant varié de 26.99 à 27.71 kg/m² en moyenne.

Concernant les teneurs plasmatiques en triglycérides, en cholestérol et en LDL, les résultats n'ont pas varié significativement ($p > 0.05$) selon le sexe et le changement médicamenteux d'antidiabétiques oraux préconisés par les médecins soignent chez les diabétiques de type 2 impliqués dans l'étude.

En outre, le changement thérapeutique ne semble pas affect le bon cholestérol dont les valeurs enregistrées chez les malades avant et après la nouvelle thérapie aux antidiabétiques oraux sont restées stables ($p > 0.05$) ; 0.56 vs 0.49 g/l , en moyenne .

Néanmoins, les sujets de sexe masculin ont présenté des teneurs (0.59 g/l) significativement plus élevés a leur équivalent de sexe opposé (0.46 g/l).

Quel que soit la thérapie administrée les concentrations d'urée sanguin ont été similaires chez les diabétiques ($p > 0.05$) ; 8.71 à 8.98, en moyenne. Toute fois, les valeurs décelées chez les femmes sont nettement plus faibles que chez les hommes diabétiques ($p < 0.01$) ; 7.88 vs 9.87 g/l, en moyenne.

La créatinine, enfin, n'a pas varié significativement chez l'ensemble des sujets expérimentaux impliqués dans l'étude ($p > 0.05$) ; 0.39 à 0.41 g/l en moyenne. Cependant les teneurs en créatinine enregistrées chez les patientes avant le changement thérapeutiques sont notablement ($p < 0.01$) plus faibles par comparaison a la nouvelle thérapie prescrit, 0.35 vs 0.44 g/l ,en moyenne (tableau 01).

1.2. Efficacité thérapeutiques

Le changement thérapeutique n'a pas fait varier les IMC chez les patients mis sous différents antidiabétiques oraux ($p > 0.05$) ; 26.37 à 28.38 kg/m², en moyenne .

Les nouvelles thérapies adoptées chez les patients ont nettement amélioré ($p < 0.01$) la glycémie, ainsi que les valeurs d'HbA1c par comparaison à l'ancien traitement médicamenteux prescrit, ($p < 0.01$) ; 1.35 vs 1.84 g/l et 7.33 vs 8.16 % ; respectivement.

Cependant, le changement de la thérapie, n'a pas occasionné d'énormes variations dans les paramètres lipidiques mesurées dont triglycérides, cholestérol, HDL et LDL qui s'avèrent stables ($p > 0.05$) chez les patients.

Par ailleurs, les nouvelles thérapies, par comparaison aux anciennes thérapies aux antidiabétiques oraux ne semblent pas affecter remarquablement ($p > 0.05$) les teneurs en urée et créatinine plasmatiques chez les patients ; 0.35 à 0.54 g/l et 7.65 à 9.03 mg/l, en moyenne, respectivement.

En fonction de la thérapie entrepris ,soit en monothérapie à la metformine ,ou en sulfamides, ou en bithérapie associant ces deux médicaments en même temps ,l'IMC, ainsi que les teneurs plasmatiques en glucose ,HbA1c,cholesterol,LDL, urée et créatinine restent invariables et ne connaissent pas de grandes fluctuations chez les malades diabétiques inclus dans l'étude.

Toute fois, la monothérapie au sulfamide a mieux contrôlé ($p < 0.01$) les niveaux plasmatiques d'HDL (0.55g/l) chez les diabétiques que la monothérapie à la metformine (0.40 g/l) et la bithérapie mixte (0.45 g/l).

Enfin les traitements à la metformine et mixte ont induit de faibles triglyceridemie chez les patients par comparaison à ceux sous thérapie aux sulfamides, 1.35 vs 1.08 vs 1.77 g/l,en moyenne respectivement(tableau 02).

Tableau 02 : Efficacité du traitement selon les classes d'antidiabétiques oraux administrés chez le diabète de type 2.

Mesures	Avant le changement thérapeutique (n=10)			Après le changement thérapeutique (n=10)			Effet du changement thérapeutique (n=30)		Type de thérapie (n=30)			F1	F2	Int (F1*F2)	Normes
	Sul.	Met.	Mixte.	Sul.	Met.	Mixte.	Avant.	Après.	Sul.	Met.	Mixte.				
IMC (Kg/m2)	28,28 ± 4,81	27,40 ± 5,53	27,16 ± 3,76	28,38 ± 4,43	26,37 ± 5,80	27,55 ± 3,78	27,62 ± 4,59	27,43 ± 4,58	28,33 ± 4,50	26,89 ± 5,51	27,36 ± 3,67	p>0,05	p>0,05	p>0,05	d25%
HbA1c (%)	8,80 ± 1,36	7,35 ± 1,01	8,31 ± 1,12	7,21 ± 1,36	7,02 ± 1,01	7,76 ± 1,12	8,16 ^a ± 1,13	7,33 ^b ± 1,14	8,01 ± 1,44	7,19 ± 0,91	8,04 ± 1,02	p<0,05	p>0,05	p>0,05	0.77-1.10
Glycémie (g/l)	1,99 ± 0,54	1,56 ± 0,53	1,97 ± 0,73	1,31 ± 0,30	1,14 ± 0,35	1,60 ± 0,51	1,84 ^a ± 0,59	1,35 ^b ± 0,39	1,65 ± 0,43	1,35 ± 0,44	1,78 ± 0,61	p<0,01	p>0,05	p>0,05	4.2-6.2
Cholestérol (g/l)	2,05 ± 0,49	1,64 ± 0,28	1,60 ± 0,38	1,78 ± 0,50	1,55 ± 0,31	1,58 ± 0,45	1,76 ± 0,38	1,64 ± 0,41	1,91 ^a ± 0,48	1,60 ^a ± 0,29	1,59 ^a ± 0,41	p>0,05	p<0,05	p>0,05	<2.40
HDL (g/l)	0,56 ± 0,17	0,40 ± 0,10	0,42 ± 0,11	0,53 ± 0,16	0,40 ± 0,11	0,47 ± 0,11	0,46 ± 0,13	0,47 ± 0,12	0,55 ^a ± 0,16	0,40 ^b ± 0,10	0,45 ^b ± 0,11	p>0,05	p<0,01	p>0,05	0.40-0.70
LDL (g/l)	1,30 ± 0,49	1,10 ± 0,41	0,98 ± 0,42	0,99 ± 0,46	1,08 ± 0,40	0,44 ± 0,33	1,13 ± 0,43	1,00 ± 0,39	1,15 ± 0,46	1,09 ± 0,39	0,96 ± 0,37	p>0,05	p>0,05	p>0,05	<1.6
Triglycéride (g/l)	1,79 ± 0,63	1,39 ± 0,40	1,13 ± 0,55	1,74 ± 0,73	1,30 ± 0,31	1,03 ± 0,51	1,44 ± 0,52	1,36 ± 0,53	1,77 ^a ± 0,66	1,35 ^b ± 0,35	1,08 ^b ± 0,52	p>0,05	p<0,01	p>0,05	0.30-1.40
Urée (g/l)	0,36 ± 0,21	0,45 ± 0,15	0,35 ± 0,10	0,39 ± 0,22	0,49 ± 0,14	0,54 ± 0,16	0,39 ± 0,15	0,47 ± 0,17	0,38 ± 0,21	0,47 ± 0,14	0,44 ± 0,13	p>0,05	p>0,05	p>0,05	0.15-0.50
Créa (Mg/l)	8,58 ± 4,39	7,68 ± 3,28	6,91 ± 3,43	9,03 ± 4,55	7,55 ± 1,57	7,65 ± 1,17	7,72 ± 3,60	8,08 ± 2,76	8,80 ± 4,35	7,61 ± 2,50	7,28 ± 2,49	p>0,05	p>0,05	p>0,05	F : 8-5 H : 6-12

Sul :sulfamide ;Met :metformine ;mixte :traitement mixte (sulfamides+metformines) ;LDL : lipoprotéine de basse densité ;HDL : lipoprotéine de haute densité;Int : interaction ;F1 :effet du ,traitement médicamenteux ;F2 :effet du type de thérapie administrée ;Int :(F1*F2) :interaction des deux facteurs étudiés(F1*F2);Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes suivies des écarts types correspondants avec le nombre de répétitions n ; 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...ect :groupes homogènes de comparaison des moyennes deux à deux selon le test de Newman et bruts.

Tableau 01 : Effets thérapeutiques (traitement confondu) sur les variations des paramètres biochimiques chez les diabétiques de type 2 selon le sexe

Mesures	Avant le changement thérapeutique (n=15)		Après le changement thérapeutique (n=30)		Effet de changement thérapeutique (n=30)		Effet sexe (n=30)		F1	F2	Int F1*F2	Normes
	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Avant changement de traitement	Après changement de traitement	Femmes	Hommes				
IMC (Kg/m2)	27,54 ± 2,92	27,3 ± 2,50	27,71 ± 3,43	26,99 ± 2,29	27,42 ± 2,67	27,35 ± 2,86	27,625 ± 3,13	27,14 ± 2,36	P>0,05	P>0,05	P>0,05	
HbA1c (%)	7,68 ± 1,61	8,04 ± 1,60	7,28 ± 1,26	7,43 ± 1,35	7,86 ± 1,42	7,35 ± 1,45	7,48 ± 1,58	7,74 ± 1,28	P>0,05	P>0,05	P>0,05	0.77-1.10
Glycémie (g/l)	1,83 ^a ± 0,54	1,55 ^a ± 0,44	1,18 ^b ± 0,22	1,37 ^b ± 0,28	1,69 ^a ± 0,48	1,28 ^b ± 0,25	1,51 ± 0,40	1,46 ± 0,36	p<0,01	P>0,05	p<0,05	4.2-6.2
Cholestérol (g/l)	1,67 ± 0,29	1,62 ± 0,27	1,50 ± 0,30	1,54 ± 0,19	1,65 ± 0,27	1,52 ± 0,25	1,59 ± 0,29	1,58 ± 0,23	P>0,05	P>0,05	P>0,05	<2.40
Hdl (g/l)	0,17 ± 0,47	0,33 ± 0,65	0,13 ± 0,45	0,16 ± 0,54	0,56 ± 0,26	0,49 ± 0,14	0,46 ^b ± 0,15	0,59 ^a ± 0,25	P>0,05	p<0,05	P>0,05	0.40-0.70
Ldl (g/l)	1,04 ± 0,24	1,05 ± 0,22	1,06 ± 0,35	0,97 ± 0,34	1,05 ± 0,23	1,01 ± 0,34	1,05 ± 0,29	1,01 ± 0,29	P>0,05	P>0,05	P>0,05	<1.6
Triglycéride (g/l)	1,41 ± 0,42	1,21 ± 0,21	1,22 ± 0,36	1,04 ± 0,24	1,31 ± 0,33	1,13 ± 0,30	1,31 ± 0,39	1,12 ± 0,22	P>0,05	P>0,05	P>0,05	0.30-1.40
Urée (g/l)	7,97 ± 1,74	10,00 ± 1,53	7,80 ± 1,93	9,74 ± 2,47	8,98 ± 1,61	8,77 ± 2,18	7,88 ^b ± 1,81	9,87 ^a ± 2,01	P>0,05	P<0,05	P>0,05	0.15-0.50
Créa (Mg/l)	0,33 ± 0,14	0,38 ± 0,12	0,48 ± 0,17	0,39 ± 0,14	0,35 ^b ± 0,13	0,44 ^a ± 0,16	0,41 ± 0,15	0,39 ± 0,13	P<0,05	P>0,05	P>0,05	F : 8-5 H : 6-12

Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes ;suivies des écarts types correspondants avec n le nombre de répétitions;F1 :effet du facteur étudié(traitement médicamenteux),F2 :facteur étudié sexe ;Int(F1*F2) :interaction des deux facteurs étudiés (F1*F2) ; LDL: lipoprotéine de basse densité ;HDL : lipoprotéine de haute densité ;p>0.05 : Effet non significatif du facteur étudié ; p<0.05 :Effet significatif du facteur ; p<0.01 effet hautement significatif du facteur étudié ;a,b,c...ect :groupes homogènes de comparaison des moyennes deux à deux selon le test de Newman et bruts.

Discussion

Au cours de l'étude, les résultats ont montré que l'indice de masse corporelle chez les diabétiques ne change pas après la modification thérapeutique chez les deux sexes, donc la médication du diabète de type 2 n'a aucun effet sur l'IMC. Selon (**Musaiger - Mannai et al., 2004**) l'IMC a une relation surtout avec le mode de vie (alimentation, l'activité physique...) des patients.

D'une façon globale nos patients n'ont pas accusé de surpoids inquietant peuvent nuire à leur état de santé et accentuer les multiples complications liées au diabète. A ce propos, il apparaît que le surpoids est le facteur de risque le plus représenté à (71,65 %), favorisé surtout par le vieillissement des populations et les changements du mode de vie (alimentation, urbanisation, et la réduction de l'activité physique). Il y a donc une assez forte relation entre la prise de poids et le risque de développer le diabète de type 2. Une étude similaire menée au Bahreïn révèle cette forte association obésité et diabète de type 2 (**Musaiger - Mannai et al., 2004**).

Par ailleurs La fréquence de l'obésité chez les diabétiques expose plus les malades aux complications cardiovasculaires. Ceci souligne l'importance de la réduction pondérale pour améliorer le profil métabolique et donc réduire le risque cardiovasculaire du diabète de type 2 (**Khaldouni ; et al. ; 2014**).

Durant l'expérimentation, le changement thérapeutique de la prise d'antidiabétiques oraux a réglé le taux de glycémie chez les patients ; et selon nos résultats la glycémie est bien équilibrée chez les deux sexes.

En effet, chez un individu sain, le contrôle de la glycémie se fait par l'insuline, une hormone sécrétée par le pancréas. L'insuline permet l'entrée du sucre dans les cellules pour qu'il soit utilisé comme carburant, particulièrement dans les muscles et le foie. Chez une personne atteinte de diabète de type 2, l'organisme devient incapable de réguler la glycémie, c'est-à-dire le taux de glucose dans le sang. C'est alors que la glycémie s'élève (on parle d'hyperglycémie). À long terme, si la glycémie n'est pas abaissée par des traitements, cela peut causer de graves problèmes de santé, dont en particulier les problèmes cardiovasculaires. (**passerport santé**).

Les résultats soulignent l'efficacité et la bonne tolérance du changement médicamenteux sur le contrôle glycémique post-prandial et même sur l'équilibre glycémique global.

Le changement thérapeutique n'a pas fait abaisser le taux d'HbA1c chez les patients diabétiques, dont les valeurs s'avèrent mal équilibrées.

Au fait, un Taux normal d'hémoglobine glyquée doit s'inscrire entre 4 et 6 % de l'hémoglobine totale. Chez une personne diabétique dont le diabète est contrôlé, ce taux doit être de l'ordre de 6,5 % (**Maitrejean, 2008**). D'après (**Maitrejean, 2008**) la quantité d'HbA1c est directement proportionnelle à la quantité de glucose présent dans le sang et que la molécule de glucose reste intimement liée à l'hémoglobine pendant toute la durée de vie du globule rouge (environ 3 mois). Ainsi, la mesure de l'HbA1c reflète la glycémie moyenne d'une personne au cours de cette période. Cependant, d'après (**Annabelle ;2017**) un taux d'hémoglobine glyquée élevé peut s'observer après plusieurs périodes d'hyperglycémie au cours des 120 derniers jours .

Apparemment, le traitement à la metformine a efficacement amélioré la stabilité de la glycémie chez les patients en traitement à ceux mis sous monothérapie au sulfamides et sous traitement mixte. Il est bien établi que La metformine améliore l'efficacité de l'insuline, en particulier au niveau des muscles et du foie (qui constituent les réserves de sucre). La metformine est très utilisée comme premier traitement chez les diabétiques de type 2 (en particulier ceux en surpoids), lorsque les modifications des habitudes alimentaires et l'activité physique ne sont pas parvenues à contrôler le taux sanguin de sucre. Elle est utilisée depuis des années et a fait ses preuves, tant pour réduire le taux de sucre dans le sang que pour prévenir les complications cardiovasculaires du diabète de type 2.

Concernant les teneurs plasmatiques en triglycérides en cholestérol et en LDL les résultats enregistrés chez les patients restent stables et dans les normes avant et après le changement thérapeutique chez les deux sexes. En outre le niveau d'HDL est nettement amélioré après le changement thérapeutique chez les malades.

Au cours de diabète, les anomalies du métabolisme lipidique apparaissent en première ligne ; il est bien établi que la dyslipidémie touche les diabétiques (**Noriega-cisneros et al., 2012**) et celle-ci est caractérisée par une surproduction des triglycérides et une augmentation du cholestérol total (**Bruno ,2007**). La dyslipidémie constitue un important facteur de risque des maladies cardiovasculaires. Le terme dyslipidémie exprime bien cette réalité, car il ne s'agit pas uniquement d'une augmentation des lipides dans le sang, mais aussi de la production de particules de lipides différentes dans leur composition et nocives pour votre organisme (**Bergeron ;.2007**). Il est reconnu que les diabétiques présentent un risque nettement accru de maladies cardiovasculaires telles que l'angine, l'infarctus, l'accident vasculaire cérébral ou la maladie vasculaire périphérique. Ces complications du diabète qui touchent les grosses artères sont la conséquence particulière de cette dyslipidémie (**Bergeron ;.2007**)

Ainsi, il semble que les antidiabétiques oraux administrés par les patients soit en monothérapie à la metformine ou en bithérapie associant sulfamides et metformine

arrives à contrôler remarquablement l'essentiels des paramètres lipidiques en l'occurrence (LDL,cholesterol,HDL,et triglycérides).en revanche ,le traitement aux sulfamides à engendré de médiocres résultats chez les malades quelque soit le sexe.Selon (.....)Les sulfamides hypoglycémiantes sont proposées le plus souvent en association avec des médicaments améliorant la sensibilité à l'insuline (metformine) lorsque le diabète n'est pas suffisamment pas équilibré avec un seul médicament au plan de la glycémie et des paramètres lipidiques.

La monothérapie et la bithérapie agir semblent efficacement sur les taux du bon cholestérol (HDL) et de triglycéride qui sont améliorés significativement après le changement thérapeutique.

Malgré,les variations significatives ($p < 0.01$)restent dans les normes signe d'une fonction rénale normal chez la population de l'étude. Constatées en fonction du sexe,les valeurs ,plasmatiques d'urée et créatinine. Mais souvent le diabète peut endommager les vaisseaux sanguins des reins, entraînant un dysfonctionnement rénal.D'après (**Canaudet al.,2014**),l'augmentation de la créatininémie est le meilleur témoin d'une diminution du débit de filtration glomérulaire, et donc d'une insuffisance rénale.

Conclusion

A l'issue de cette étude expérimentale, il ressort que les personnes atteintes de diabète de type 2 sous traitement aux sulfamides, metformine ou sous bithérapie associant sulfamide et metformine ne présentent pas une perte de poids avant et après le changement thérapeutique.

Il est à signaler qu'il a été observé une nette stabilité de la glycémie chez les patients quel que soit le sexe après le changement thérapeutique, mais ce changement n'a pas amélioré le taux d'HbA1c.

Dans une telle situation il est conseillé aux médecins traitants de revoir la posologie de traitement dont l'efficacité de la dose des médicaments prescrits en monothérapie ou en bithérapie ne semble pas assurer une bonne homéostasie glucidique chez les malades.

En ce qui concerne les paramètres lipidiques il s'avère que le changement thérapeutique a amélioré nettement ($p < 0.01$) les niveaux plasmatiques d'HDL et de triglycérides, alors que les teneurs en LDL et en cholestérol sanguin sont restées stables et dans les normes admises chez les diabétiques. La thérapie administrée s'avère au mieux contrôler la dyslipidémie à l'origine de graves complications macro et micro angiopathiques chez les diabétiques de type 2.

Par ailleurs, pour l'urée et créa les valeurs enregistrées chez les deux sexes après le changement thérapeutique témoignent d'une bonne fonction rénale chez les patients de l'étude.

Les patients diabétiques présentent toutefois un risque des complications aiguës et chroniques, et aucun traitement semble réellement permettre de guérir définitivement le diabète, pour prévenir ces complications il est conseillé aux malades de suivre un régime alimentaire, pratiquer une activité physique et le plus important c'est de ne pas négliger la suivie des analyses biologiques et le traitement prescrit par le clinicien. Le diabétique doit faire l'objet d'un dosage de taux de glycémie d'HbA1c et d'autres paramètres biochimiques ainsi que le suivie de l'IMC.

En perspective, il serait intéressant de reconduire cette étude en vue de connaître les effets des changements thérapeutiques sur l'homéostasie glucidique ainsi que les variations des paramètres lipidiques et les conséquences sur des appartenances des complications chroniques et aiguës chez particulièrement les personnes âgées diabétiques.

E : Traitements :

1. 1-régime:
2. 2-Insulinothérapie :
3. 3-Anti diabétique oraux
4. 4-Traitement initial de D2