



DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire de fin d'études

Présenté par

MEBRECK Khedidja et BENKERDAGH Fatima zohra

Pour l'obtention du diplôme de

Master en BIOLOGIE

Spécialité: Biochimie Appliquée

Thème

**Effet du jeun de ramadan sur l'évolution de
certains paramètres biologiques chez les femmes
diabétiques atteintes de maladies cardiovasculaires**

Soutenue le 15/09/2020

Devant le Jury

Président	Mme AIT CHABANE O	MCB	U. Mostaganem
Encadreur	M. AIT SAADA D	MCA	U. Mostaganem
Examineur	M. BEKADA D	MCB	U. Mostaganem

*Thème réalisé à l'établissement hospitalier dans le service de médecine interne AIN TADLESS -
Mostaganem*

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements

Nous formulons notre profonde gratitude à Allah, le tout puissant qui nous a donné la volonté et le courage pour la concrétisation de ce modeste travail.

Nous avons le plaisir de remercier tous les enseignants qui ont contribué à notre formation depuis l'école primaire jusqu'à ce jour

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

Aux membres de jury qui vont évaluer notre modeste travail : M. BEKADA D. E à titre d'examineur et Mme AIT CHABANE O à titre de présidente du jury.

Un grand remerciement pour le Directeur des Ressources Humaines d'EPH d'Ain Tedeles qui nous a donné l'opportunité de faire un stage bénéfique et sans oublier le médecin biologiste CHAIBDRA.S et ses laborantins.

A tous ceux qui nous ont aidés à réaliser ce projet.



Dédicaces

Je dédie mon travail :

*A celui qui ne se lassait jamais pour aménager tous ses efforts
pour que je sois quelqu'un dans la vie
Pour lui, l'instruction est le socle fondamental de ses enfants.
A mon père.*

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

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

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

khedidja





Dédicaces

*Avec l'aide de Dieu le tout puissant clément et miséricordieux, j'ai pu
accomplir ce travail je dédie :*

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

A mes frères, Bilal, Adal, djaouad et ma sœur ; souad.

A mon chéré Jules Yahia qui est bien plus que deux épaules pour moi.

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

A ma très chère amie, Samiha et mon binôme, Khadidja et toute sa famille.

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

Fatima zohra





Résumé :

La plupart des diabétiques notamment de sexe féminin meurent des suites de complications cardiovasculaires. L'hyperglycémie chronique provoque souvent la formation de radicaux libres impliqués dans l'oxydation de LDL qui contribue au vieillissement prématuré des artères et accélère le processus d'athérosclérose. L'athérosclérose est à l'origine de la plupart des événements cardiovasculaires, tels que l'accident vasculaire cérébral (AVC) et l'infarctus (crise cardiaque). Notre travail a été réalisé au sein du service de médecine interne relevant de l'hôpital de Ain Tadeles-Mostaganem et avait pour objectif de suivre l'effet du jeun de ramadan sur les variations de quelques paramètres biologiques chez les femmes diabétiques atteintes de complications cardiovasculaires. L'étude a été réalisées chez 20 patientes, âgées de 58 à 86 ans, souffrant de diabète de type 2 présentant des complications cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, AVC, et des maladies vasculaires périphériques). Les mesures et contrôles ont été effectuées chez les malade au jour avant le jeun de Ramadan et au jour du mois de Ramadan et ont concerné: IMC, glycémie, insulïnémie, HbA1c, triglycérides, cholestérol, LDL, VLDL, protéïnémie, créatinémie et urémie. Les résultats ont subi une analyse de la variance en bloc et une comparaison des moyennes.

Le jeun de Ramadan semble améliorer chez les patientes le niveau d'hémoglobine glycosylée (HbA1c) ainsi que le profil lipidique incluant surtout les taux plasmatique en triglycérides, cholestérol, LDL-c et HDL-c.

Mots clés : diabète de type 2, maladies cardiovasculaire, jeun de ramadan, paramètres biologiques.

Abstarct:

Most diabetics, especially female diabetics, die from cardiovascular complications. Chronic hyperglycemia often causes the formation of free radicals involved in LDL oxidation, which contributes to premature aging of the arteries and accelerates the process of atherosclerosis. Atherosclerosis is the cause of most cardiovascular events, such as stroke and heart attack. Our work was carried out in the internal medicine department of the hospital of Ain Tadeles-Mostaganem and aimed at monitoring the effect of fasting during Ramadan on variations in some biological parameters in diabetic women with cardiovascular complications. The study was conducted in 20 patients, aged 58 to 86 years, suffering from type 2 diabetes with cardiovascular complications (heart failure, stroke, and peripheral vascular disease). Measurements and controls were performed on the day before fasting and on the day of Ramadan and included: BMI, blood glucose, insulin, HbA1c, triglycerides, cholesterol, LDL, VLDL, protein, creatinemia and uremia. The results underwent a block analysis of variance and a comparison of means.

Fasting in Ramadan appears to improve patients' glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels as well as lipid profile, including especially plasma levels of triglycerides, cholesterol, LDL-c and HDL-c.

Key words: type 2 diabetes, cardiovascular disease, Ramadan fasting, biological parameters.

Liste des abréviations :

ACD : Acidocétose diabétique

AGEs: Advanced glycation endproducts

Apo B: Apolipoprotéine

ATP: Adenosine Triphosphate

AVC : Accident vasculaire cérébrale

CARDS : Collaborative Atorvastatin Diabetes Study

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

DOM-TOM : Départements d'outre-mer et territoires d'outre-mer

DT2 : Diabète type 2

ENTRED : Echantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques

FID : Fédération Internationale du Diabète

FO : Fond d'œil

GLUT2 : Glucose transporter

HBA1c : hémoglobine glyquée A1C

HDL : Lipoprotéine de haute densité

HTA : Hypertension artérielle

IDL : Lipoprotéine de densité intermédiaire

IDM : Infarctus du myocarde

IFG : Impaired fasting glucose (glycémie à jeun anormale)

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale

IGT : Impaired Glucose Tolerance (Intolérance au glucose)

LDL: lipoprotéine de base densité

MENA: Middle East and North Africa

NAD⁺ : Nicotinamide adénine dinucléotide oxydé

NADH : Nicotinamide adénine dinucléotide réduit

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphite réduit

OMS : Organisation mondiale de la santé

PI3-kinase: Phosphatidylinositol 3-kinase

RAGE : Récepteur des AGE

ROS : Espèce réactive de l'oxygène

TG : Triglycérides

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

VLDL : Lipoprotéines de très basse densité

Liste des figures

Figure 01. Anatomie du pancréas.....	06
Figure 02. Structure de l'insuline.....	07
Figure 03. Répartition mondiale du diabète selon la FID.....	09
Figure 04. Les différentes lipoprotéines.....	20
Figure 05. Répartition des principales causes de mortalité en France.....	21
Figure 6. Structure d'une artère.....	22
Figure 07. Processus de développement de la plaque athéroscléreuse sous l'influence de l'hyperglycémie.....	24
Figure 08. Structure de la paroi de cœur.....	26
Figure 09. Complication cardiovasculaires chez les diabétiques	38
Figure10. Bilan biochimique en fonction de l'âge chez les patientes diabétiques accusant des complications cardiovasculaires	38

Liste des tableaux

Tableaux 01. Caractéristiques des lipoprotéines.....	20
Tableaux 02. Résultats de l'écho doppler de scanner cérébrale effectué chez les patientes diabétiques de type 2.....	37
Tableaux 03. Effet du jeun de ramadan sur le bilan biochimique chez les femmes diabétiques atteintes de complications cardiovasculaires.....	39

Table des matières

Remerciements

Dédicaces

Résumé

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 01

Partie 1 : Etude bibliographique :

Chapitre I : Diabète de type 2

1. Généralité.....	05
1.1. Pancréas.....	05
1.1.1. Anatomie du pancréas	05
1.1.2. Physiologie de pancréas.....	05
1.1.3. Histologie de la glande pancréatique endocrine.....	05
1.2. L'insuline.....	06
1.2.1. Structure de l'insuline.....	06
1.2.2. Mode d'action de l'insuline.....	07
1.3. Le diabète.....	08
1.3.1. Les types du diabète.....	08
1.3.1.1. Diabète de type 1.....	08
1.3.1.2. Diabète de type 2.....	08
1.3.1.3. Diabète gestationnel.....	08
1.3.1.4. Intolérance au glucose.....	08
2.Épidémiologie.....	08
2.1. Spécificités du diabète chez les sujets âgés.....	09
3. Diabète de type 2.....	10
3.1. Physiopathologie du DT2.....	10
3.2. Critère de diagnostic.....	10
3.3. Facteur de risque de diabète.....	11

3.3.1. Hérité	11
3.3.2. Obésité	11
3.3.3. Âge	11
3.3.4. Sédentarité	11
3.3.5. Tabac	12
3.4. Association HTA-diabète	12
3.5. Prise en charge thérapeutique	12
3.5.1. Traitement hygiéno-diététique associé à un exercice physique	12
3.5.2. Traitement médicamenteux	13
3.6. Processus métaboliques activés au cours des complications diabétiques	13
3.6.1. Voie des polyols	13
3.6.2. Glycation non enzymatique des protéines	14
3.7. Complications de diabète	14
3.7.1. Complications aiguës	14
3.7.1.1. Coma acidocétosique	14
3.7.1.2. Coma hyperosmolaire	15
3.7.1.3. Coma acidolactique	15
3.7.1.4. Coma hypoglycémique	15
3.7.2. Complications chroniques	16
3.7.2.1. Micro-angiopathies	16
3.7.2.1.1. Neuropathie diabétique	16
3.7.2.1.2. Néphropathie diabétique	16
3.7.2.1.3. Rétinopathie diabétique	16
3.7.2.2. Macro-angiopathies	17
4. Adaptations hormonales et métaboliques chez le diabétique de type 2 durant le jeun de Ramadan	17

Chapitre II : Maladies cardiovasculaires

1. Rappels sur les lipoprotéines	20
2. Maladies cardio-vasculaires	21
2.1. Athérosclérose	21
2.1.1. Structure de la paroi d'une artère	22
2.1.2. Physiopathologie de l'athérosclérose	22
2.1.2.1. Glycation des protéines	22
2.1.2.2. Initiation de la lésion	23

2.1.2.3. Formation des cellules spumeuses.....	24
2.1.2.4. Formation de la chape fibreuse.....	24
2.2. Complications de l'athérosclérose.....	24
2.2.1. Infarctus du myocarde.....	25
2.2.1.1. Structure de la paroi du cœur.....	25
2.2.1.2. Physiopathologie.....	26
2.2.2. Accident vasculaire cérébral.....	27
2.2.3. Complications vasculaires périphériques.....	28
2.3. Pied diabétique.....	28
3. Echo-doppler.....	29
4. Scanner.....	29

Partie 2 : Matériel et méthodes :

1. Objectifs.....	31
2. Population et lieu de l'étude.....	31
3. Prélèvement sanguin.....	33
4. Mesures et contrôles.....	33
4.1. Glycémie.....	33
4.2. Triglycérides.....	33
4.3. Cholestérol total.....	34
4.4. Cholestérol –HDL.....	34
4.5. Cholestérol LDL.....	35
5. Traitement statistique.....	35

Partie 3 : Résultats et discussion :

1. Résultats.....	37
1.1. Résultats d'écho doppler et de scanner cérébrale.....	37
1.2. Bilan biochimique en fonction de l'âge.....	38
1.3. Effet du jeun de ramadan sur le bilan biochimique.....	38
2. Discussion.....	40
Conclusion générale.....	46
Références bibliographiques.....	49
Annexes.....	56

Introduction

Le diabète de type 2 est l'affection métabolique la plus répandue dans le monde. Sa prévalence s'accroît de manière exponentielle et, selon les prévisions de l'OMS, plus de 300 millions d'individus seront diabétiques en 2025 **(Féry et Paquot , 2005) .**

L'hyperglycémie chronique est considérée aujourd'hui comme un facteur de risque cardiovasculaire. Par ailleurs, la mortalité des diabétiques est principalement due aux complications vasculaires impliquant la micro angiopathie (rétinopathie, néphropathie et pied diabétique) et la macroangiopathie (athérosclérose, syndrome coronariens, accidents vasculaires cérébraux(AVC),....). **(Guerin-Dubourg, 2014) .**

Le jeûne du mois de Ramadan constitue l'un des cinq fondements de l'Islam. Il s'agit d'un jeûne intermittent qui se prolonge tous les jours de l'aube au coucher du soleil durant un mois par an lunaire. Il y a environ 2,8 milliard de musulmans qui observent le jeûne à travers le monde. Ce jeûne sacré a des répercussions importantes sur le rythme de vie touchant essentiellement les habitudes alimentaires, le sommeil et les horaires de travail. Ces changements ont des conséquences biologiques et physiologiques sur l'organisme humain **(Msolli et Boudia 2019)**

Cette étude a pour objectif d'observer l'effet du jeûne de Ramadan sur les variations de certains paramètres biologiques notamment lipidiques chez les femmes diabétiques de type 2 atteints de complications cardiovasculaires.

Ce travail est structuré en trois parties :

- Une étude bibliographique traitant du diabète de type 2, le jeun de ramadan et des complications cardiovasculaires.

- La méthodologie, décrivant le matériel et les méthodes utilisées dans l'étude expérimentale ;
- La discussion des résultats obtenue achevée par une conclusion, recommandations et perspectives de recherche développement à entreprendre à l'avenir.

Partie 1 :

Etude bibliographique

Chapitre I : Diabète de type 2

1. Généralité :

1.1. Pancréas :

1.1.1. Anatomie du pancréas :

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

1.1.2. Physiologie de pancréas :

Le pancréas assure deux fonctions : une fonction endocrine et une fonction exocrine. La fonction exocrine est représentée par les enzymes digestives qui sont responsables de la digestion des aliments ingérés, tandis que la fonction endocrine, par la sécrétion d'hormones telles que l'insuline ou le glucagon, modulent tous les autres aspects de la nutrition cellulaire (absorption, stockage et métabolisme des nutriments). Le pancréas endocrine est constitué par les îlots de Langerhans, ou îlots endocriniens, éparpillés dans le tissu glandulaire du pancréas exocrine. Ces îlots n'occupent que très peu de place, seulement 2 à 3 % de la masse totale. (**Klein, 2009**).

1.1.3. Histologie de la glande pancréatique endocrine :

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

- les cellules B ou β (70 %) en position centrale sécrétant l'insuline ;
- les cellules A ou α (20 %) plus volumineuses et sécrètent le glucagon. La plus grande partie se trouve en périphérie ;

- les cellules D ou δ (10 %) responsables de la synthèse de somatostatine et contractant des connexions à la fois avec les cellules à insuline et les cellules à glucagon ;
- les cellules F ou PP (1 à 2 %) engagées en périphériques. Elles stimulent les sécrétions pancréatiques exocrines et les enzymes gastriques, et diminuent les sécrétions biliaires et la motricité intestinale (Romli, 2015)

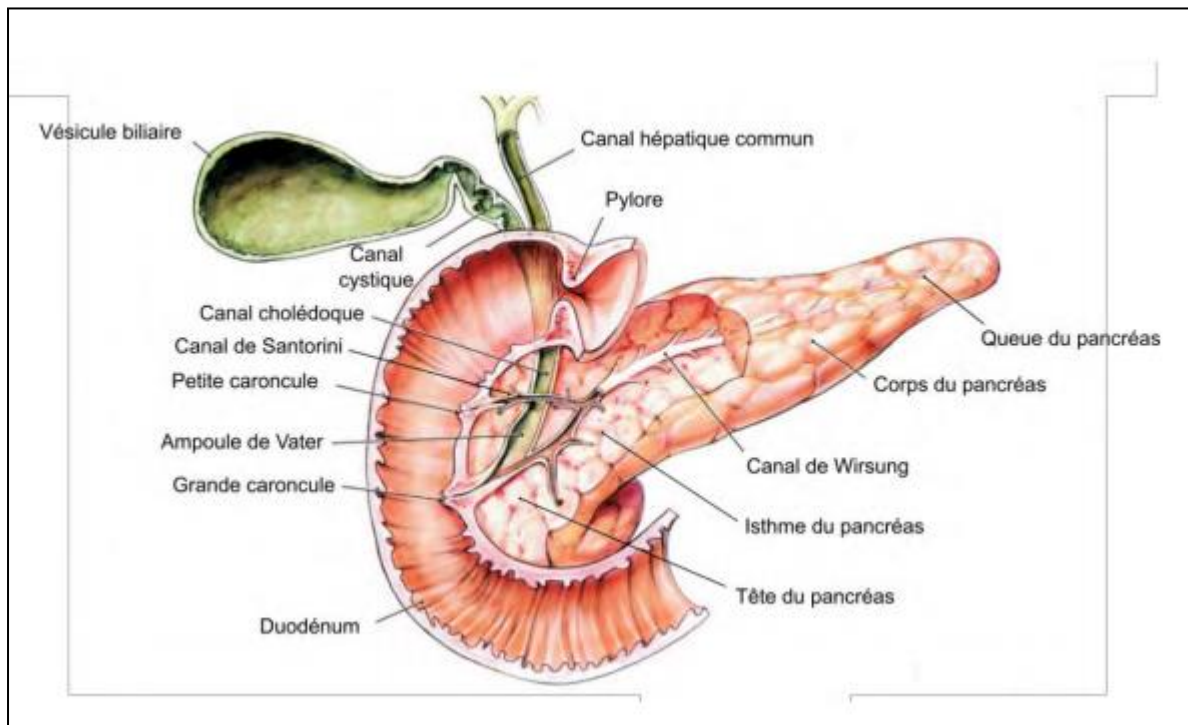


Figure 01. Anatomie du pancréas (Müller, 2016).

1.2. Insuline :

1.2.1. Structure de l'insuline :

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

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

1.2.2. Mode d'action de l'insuline :

Le glucose induit donc la sécrétion d'insuline. Il pénètre tout d'abord dans la cellule β à l'aide d'un transporteur spécifique, le GLUT2 (glucose transporter), puis est phosphorylé en glucose-6-phosphate en théorie par 2 enzymes : une hexokinase à haute affinité et une glucokinase à basse affinité. Cependant, l'activité de l'hexokinase, en subissant une forte inhibition par le glucose-6-phosphate, est très faible dans la cellule β , contrairement à celle de la glucokinase. Le glucose-6-phosphate alors obtenu est utilisé en grande majorité par la voie de la glycolyse et de la respiration oxydative. Ce métabolisme est à l'origine notamment d'ATP, ce qui va conduire à l'inactivation des canaux K^+ / ATP . Celle-ci va alors entraîner une dépolarisation membranaire et donc une ouverture des canaux calciques voltage-dépendants. Il y a donc une augmentation massive de calcium intracytosolique, qui comme cela a été vu précédemment, va induire l'exocytose des vésicules contenant l'insuline (Klein, 2009).

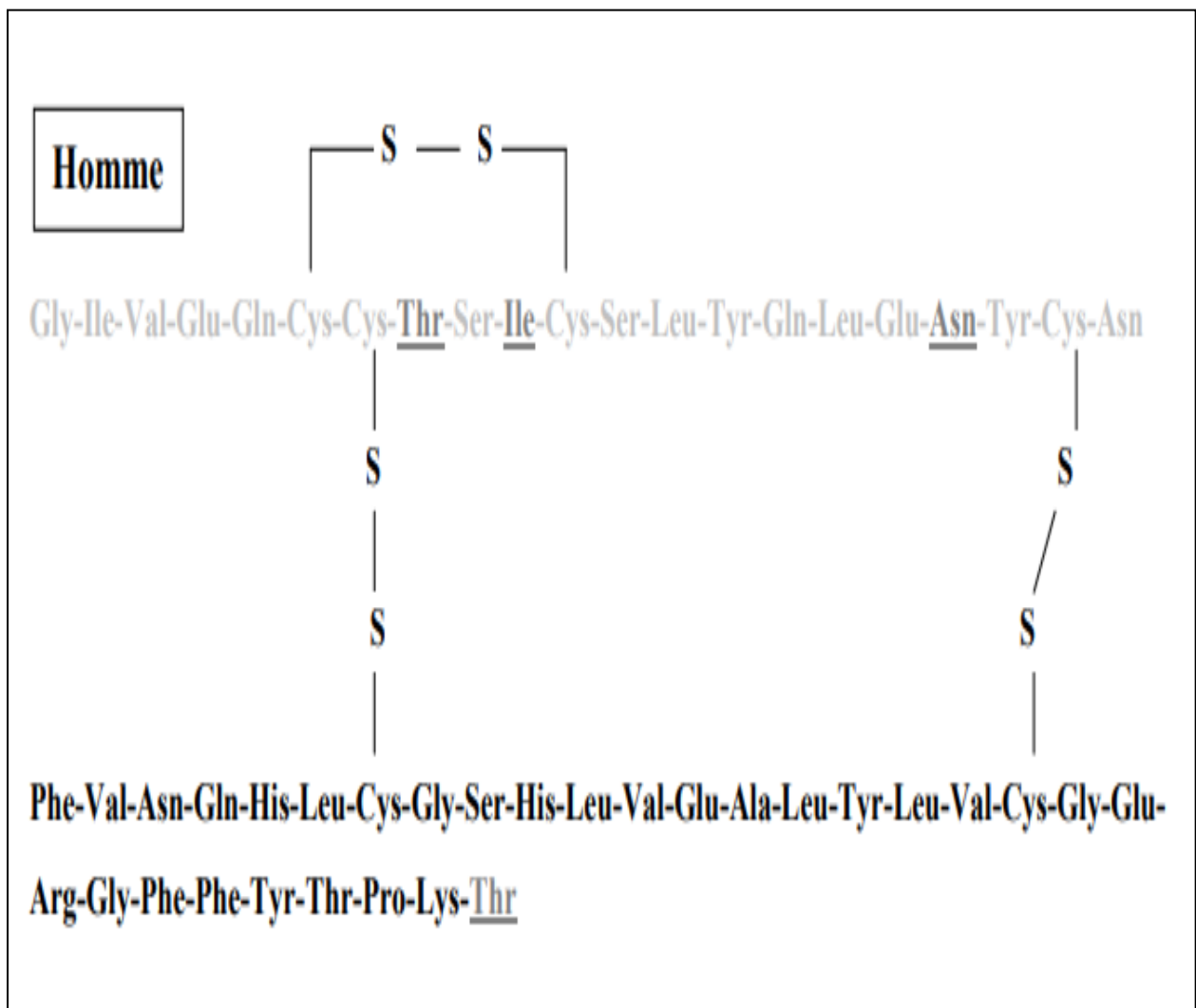


Figure 02. Structure de l'insuline (Klein, 2009).

1.3. Le diabète :

Le diabète est défini comme une affection métabolique, caractérisée par une hyperglycémie (taux de sucre dans le sang trop élevé) liée à une déficience, soit de la sécrétion, soit de l'action de l'insuline, ou des deux. (Guérin-Dubourg, 2014).

1.3.1. Types du diabète :

1.3.1.1. Diabète de type 1 :

Est une affection auto-immune, caractérisée par la destruction des cellules β du pancréas. Le manque d'insuline qui en découle rend l'administration de cette hormone indispensable. Cette affection apparaît généralement pendant la jeunesse et le diagnostic est souvent posé suite à la présence de symptômes sévères. (Wens al., 2007).

1.3.1.2. Diabète de type 2 :

Est le plus souvent attribuable à une insulino-résistance accompagnée d'une carence insulinoïque relative ou à une anomalie de la sécrétion d'insuline associant une insulino-résistance. La cétose n'est pas aussi courante.

1.3.1.3. Diabète gestationnel :

résulte d'une intolérance au glucose qui se manifeste ou est dépistée pour la première fois pendant la grossesse (Punthakeet al., 2018).

1.3.1.4. Intolérance au glucose :

(IGT en anglais) et la glycémie à jeun anormale (IFG) sont des situations dans lesquelles la glycémie augmente en restant en deçà des critères diagnostiques du diabète. Elles accroissent le risque cardio-vasculaire et le risque de développer le diabète (Wens et al., 2007).

2. Épidémiologie :

la FID a estimé que 415 millions d'individus vivent avec le diabète dans le monde ce qui correspond à 8,8 % de la population adulte âgée de 20 à 79 ans , ces chiffres atteindraient respectivement 642 millions et 10 % en 2040, soit 227 millions de diabétiques en plus (un saut de 55 % environ). L'Afrique (+141 %), la région MENA (+ 101%), l'Asie Sud-Est (+ 79%), l'Amérique centrale et du Sud (+ 65%), le Pacifique occidental (+ 40%) et l'Amérique du Nord (+ 37%) seront les régions les plus concernées par la hausse en nombre de diabétiques (figure 03) (Romli, 2015)

La prévalence du DT2 est en forte augmentation dans les pays occidentaux et en France. Les données de l'Assurance maladie à partir du remboursement des médicaments antidiabétiques montrent que la prévalence du diabète traité est passée de 3,8 % en 2005 à 4,4 % en 2009 en France, soit un taux de croissance annuel moyen de 5,4 % . La prévalence du diabète traité augmente fortement avec l'âge, passant de 0,4 % avant 44 ans à 9,3 % après 45 ans, culminant à 14,8 % chez les sujets de plus de 75 ans. On note par ailleurs une prédominance masculine dans les DOM-TOM. (Bonnet, 2013)

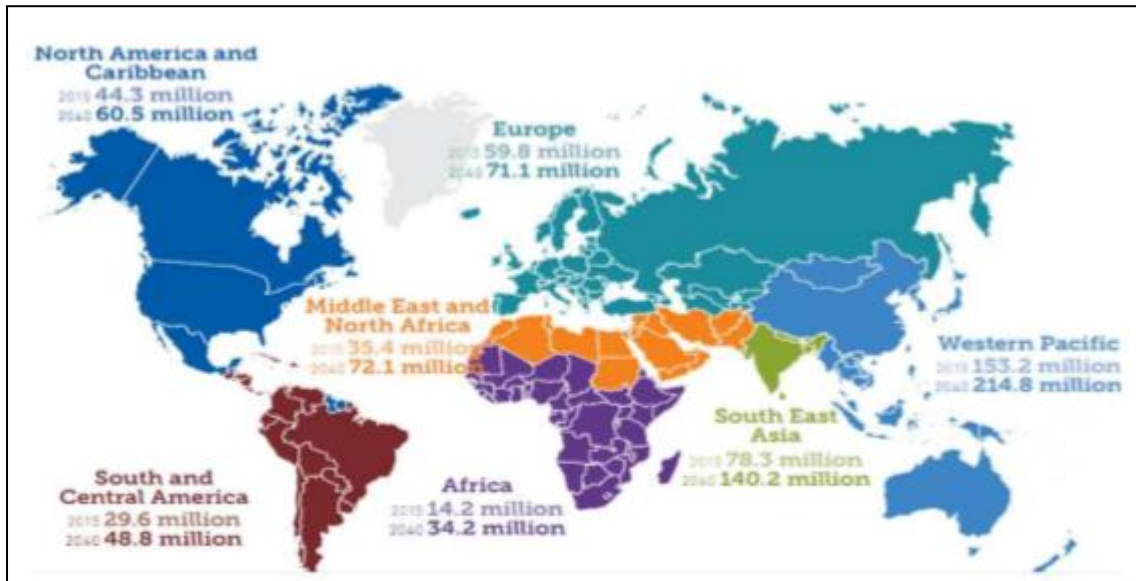


Figure 03. Répartition mondiale du diabète selon la Fédération Internationale du Diabète (Romli , 2015)

2.1. Spécificités du diabète chez les sujets âgés :

L'une des spécificités des sujets âgés diabétiques est qu'ils sont soumis de façon plus importante aux complications du diabète, aux complications sans rapport avec le diabète liées à l'âge (démence, chutes, insuffisance cardiaque, dépression) et aux complications iatrogéniques. Les complications du diabète sont plus fréquentes chez les sujets âgés. En France, dans l'étude ENTRED 2007, 16,7 % des patients diabétiques avaient un antécédent d'angor ou d'infarctus du myocarde .Ce chiffre était de 20,7 % pour les plus 65 ans et atteignait 26,3 % pour les plus de 80 ans. Les antécédents d'accident vasculaire concernaient 6,6 % des plus de 65 ans et 9,3 % des plus de 80 ans. Ce même constat est fait pour les complications microvasculaires, dont la fréquence a été estimée à partir des traitements. (Bucher, 2018).

3. Diabète de type 2 (DT2) :

Le diabète de type 2 est une maladie chronique définie comme une affection métabolique qui apparaît lorsque le pancréas ne produit plus suffisamment d'insuline ou que l'organisme n'utilise plus correctement celle qu'il produit (**Racine, 2015**).

Par conséquent le glucose qui est dans le sang ne peut pas être transporté à l'intérieur des cellules. Au fil de temps l'excès de glucose dans le sang vas conduire à une détérioration du pancréas dont la production de l'insuline diminue et complique encore la pris en charge du taux de glucose sanguin (**Baptiste,2019**)

3.1. Physiopathologie du DT2 :

Le DT2 ou diabète de type 2 est lié à des altérations de l'insulinosécrétion favorisées par une insulino-résistance plus ancienne. L'insulino-résistance correspond à une diminution de l'action de l'insuline dans les tissus cibles (muscles squelettiques, foie, tissu adipeux). Elle s'explique par des anomalies de la signalisation moléculaire de l'insuline après liaison à son récepteur membranaire. Elle précède l'apparition du diabète de type 2 et est associée au risque d'hyperglycémie.

L'insulino-résistance induit une augmentation des contraintes pour les cellules β des îlots de Langerhans et précipite ainsi la survenue d'une défaillance de la fonction insulinosécrétrice. L'hyperglycémie n'apparaît que si les cellules β sont devenues incapables de répondre à l'augmentation de la demande par une sécrétion accrue. Dans ce cas, les cellules β s'épuisent, diminuent leur niveau de sécrétion et entrent en apoptose et la glycémie s'élève (**Bonnet, 2013**).

3.2. Critère de diagnostic

D'après les recommandations de l'OMS, les critères diagnostics du diabète établis par l'ADA sont les suivants :

- glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l (à 2 reprises) représentant le seuil critique d'apparition de la micro-angiopathie diabétique (rétinopathie),
- ou glycémie aléatoire ≥ 2 g/l indiquant le signe clinique d'hyperglycémie,
- ou glycémie ≥ 2 g/l, 2 heures après une charge orale de 75g de glucose (**Baudry, 2014**)

3.3. Facteur de risque de diabète :

3.3.1. Héritéité :

L'historique familial a permis de mettre en exergue le caractère héréditaire du diabète de type 2. En effet, la majorité des patients ont un parent au premier degré atteint de la maladie et ce risque « héréditaire » augmente avec le nombre de parents affectés

En plus de l'héritéité, il est important de noter l'importance de l'environnement nutritionnel in utero. En effet, une hyperglycémie maternelle pendant la grossesse 89 ou un petit poids de naissance 42 sont des facteurs favorisant l'apparition de diabète de type 2 à l'âge adulte. **(Klein, 2009).**

3.3.2. Obésité :

Les mécanismes responsables de l'insulinorésistance associée à l'obésité sont multiples, les acides gras libres, dont les taux sont élevés dans l'obésité, s'accumulent dans les myocytes où ils interfèrent avec la signalisation de l'insuline en réduisant l'activité de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-kinase), molécule reconnue comme essentielle pour assurer la pénétration intracellulaire du glucose par translocation des transporteurs GLUT4. De la même manière, le contenu du foie en triglycérides est inversement corrélé avec l'insulinosensibilité hépatique. **(Fery et Paquot, 2005).**

3.3.3. Âge :

Chez l'homme, le diabète de type 2 survient le plus souvent entre 55 et 75 ans 97. Chez les carnivores domestiques, il apparaît aussi chez les adultes vieillissants (6 ans et plus).

La corrélation entre l'âge et l'apparition du diabète peut s'expliquer par le fait qu'avec l'âge, physiologiquement, il y a une réduction progressive de la sécrétion d'insuline, mais aussi une réduction de la masse maigre utilisatrice de glucose 96 et peut-être une diminution de la sensibilité à l'insuline 34. Ces modifications peuvent favoriser la conversion d'un état prédiabétique préexistant en diabète déclaré. **(Klein, 2009).**

3.3.4. Sédentarité :

La sédentarité a été définie comme un facteur de risque de diabète sur les résultats d'études épidémiologiques et d'études d'interventions en prévention primaire chez les sujets intolérants au glucose. Ces dernières montraient une réduction significative de l'incidence du diabète dans les groupes de patients pratiquant une activité physique régulière (2h30/semaine)

ou traités par l'association régime + activité physique par rapport aux groupes de patients ne suivant pas un programme d'activité physique intensif (HAS, 2014).

3.3.5. Tabac :

Plusieurs études suggèrent que le tabagisme pourrait contribuer à la survenue d'une insulino-résistance, trait physiopathologique caractéristique du syndrome métabolique et du diabète de type 2. Chez des sujets non diabétiques, les chiffres d'insulinémie observés au décours d'une charge orale en glucose sont plus importants chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. L'altération de la sensibilité à l'insuline chez les sujets présentant une intoxication tabagique chronique a été validée par la méthode de référence du clamp hyperinsulinémique, et le degré d'insulino-résistance semble positivement corrélé au nombre quotidien de cigarettes consommées. (Gourdy, 2009).

3.4. Association HTA-diabète :

Très fréquemment, l'HTA est associée au diabète et parfois précède le diagnostic de celui-ci. Elle participe largement aux risques cardio-vasculaires et néphrologiques très élevés du patient diabétique. L'HTA et le diabète interagissent pour accélérer le vieillissement artériel

Dans le cadre du diabète de type 2, l'étiologie de l'augmentation de pression artérielle est principalement l'excès de poids, l'hyperinsulinisme, l'insulino-résistance avec activation du système sympathique, stimulation du système rénineangiotensine, rétention hydrosodée et lésions endothéliales au niveau de la microcirculation (Krzyszinski et Weekers, 2005).

Cette association HTA-diabète est responsable d'une majoration du risque cardiovasculaire avec survenue des événements morbides cardiovasculaires et accélération de l'altération de la fonction rénale. Le présent travail, se fixe comme objectif d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques de l'association HTA-DT2 (Diyane et al., 2013).

3.5. Prise en charge thérapeutique :

3.5.1. Traitement hygiéno-diététique associé à un exercice physique :

Le traitement initial du DT2 repose sur l'évaluation et la modification réaliste des habitudes de vie (alimentation et activité physique).

L'objectif de la prise en charge diététique est de limiter la charge calorique alimentaire en cas de surpoids, aussi de suivre une alimentation équilibrée et variée suivant les règles de la

pyramide alimentaire (alimentation saine) en relation spécifique entre hydrates de carbone, graisse et protéines (**Johan et al., 2007**)

L'activité physique en plus de participer à la perte de poids, augmente la sensibilité à l'insuline et permet de diminuer la graisse abdominale même en l'absence de perte de poids (**Braillard, 2017**)

3.5.2. Traitement médicamenteux

Il existe cinq classes d'antidiabétiques oraux :

- Les biguanides, qui favorisent l'action de l'insuline en diminuant la production de glucose dans le foie.
- Les sulfamides hypoglycémiants (sulfonylurées), qui stimulent la production d'insuline
- Les glinides (également appelés méglitinides), qui agissent comme les sulfonylurées.
- Les glitazones (également appelés thiazolidinediones), qui réduisent la résistance à l'insuline .
- Les inhibiteurs des alphas glucosidase, qui freinent l'absorption du glucose par l'intestin.

Les biguanides et les sulfamides hypoglycémiants sont les plus utilisés dans le traitement de DT2 (**Johan et al., 2007**).

L'insuline a été longtemps le seul médicament antidiabétique utilisé en injection généralement par voie sous cutanée. Dans le cas du DT2 l'insulinothérapie est donnée en association avec d'autres antidiabétiques oraux, en cas d'obésité morbide et en cas de carence insulinaire (**Fagherazi, 2002**). Elle est basée sur la réalisation d'une auto surveillance glycémique rigoureuse, de façon à atteindre les objectifs d'HbAc sans exposer le patient à un risque excessif d'hypoglycémie (**Sheen et Mathieu., 2012**).

3.6. Processus métaboliques activés au cours des complications diabétiques :

La relation entre l'hyperglycémie et le déclenchement des complications diabétiques est généralement expliquée par un accroissement du flux dans la voie des polyols et une production accrue des produits terminaux de la glycation (AGEs = «advanced glycation endproducts... (**Defraigne, 2005**).

3.6.1. Voie des polyols :

La voie des polyols est une voie métabolique transformant le glucose en sorbitol grâce à l'aldose réductase, puis le sorbitol en fructose par la sorbitol-déshydrogénase. En cas

d'hyperglycémie chronique, une part substantielle du glucose est détournée vers cette voie métabolique, avec des conséquences néfastes au niveau cellulaire. La première d'entre elles est l'accumulation de sorbitol, substance qui diffuse peu à travers les membranes cellulaires, à l'origine d'une élévation de la pression osmotique intracellulaire. Une autre conséquence est la perturbation des potentiels cellulaires d'oxydoréduction. En effet, la réduction du glucose en sorbitol est couplée à l'oxydation du NADPH en NAD⁺, et l'oxydation du sorbitol en fructose s'accompagne d'une réduction du NAD⁺ en NADH. Ce déséquilibre des potentiels redox est à l'origine de perturbations électrophysiologiques au niveau de la rétine et des nerfs périphériques, ainsi que d'anomalies de la contractilité des muscles striés squelettiques et du myocarde (**Andrès et Bicklé, 1999**)

3.6.2. Glycation non enzymatique des protéines :

La glycation non enzymatique désigne la fixation lente et irréversible de glucose sur les groupements aminés libres des protéines. Dans l'HbA_{1c}, la réaction est caractérisée par la fixation de glucose à l'extrémité N-terminale des chaînes b de l'hémoglobine A. L'hémoglobine A, qui représente plus de 95% de l'hémoglobine adulte, subit une réaction non enzymatique de glycation pour former l'hémoglobine A₁ dont la quantité est proportionnelle au niveau de glycémie et à la durée de vie des globules rouges. La glycation non enzymatique est un processus physiologique lent, en plusieurs étapes, affectant les protéines de l'organisme. (**Procopiou, 2006**)

3.7. Complications de diabète :

Le diabète est une maladie chronique qui s'accompagne d'un risque vasculaire et d'une morbidité élevés, ainsi que d'une altération de la qualité de vie. Les complications liées au diabète sont nombreuses, elles touchent principalement le cœur, les yeux, les reins et les nerfs. Le risque de décès pour maladie cardiovasculaire est deux à trois fois plus élevé chez les diabétiques que chez les non diabétiques (**Druet et al., 2010**)

3.7.1. Complications aigüe :

3.7.1.1. Coma acidocétosique :

L'acidocétose diabétique (ACD) résulte d'un déficit partiel ou complet en insuline, combiné à une augmentation des hormones de contre-régulation, catécholamines, glucagon, cortisol et hormone de croissance (**Tenoutasse et al., 2010**).

La chute de l'insulinémie lors du jeûne, entraîne la mise en route de la voie catabolique, permettant à l'organisme de puiser dans ses réserves : le muscle, cardiaque en particulier,

utilise les acides gras provenant du tissu adipeux et les corps cétoniques produits par leur métabolisme hépatique. Le système nerveux, le cerveau principalement, a besoin de glucose. Mais, les réserves hépatiques en glycogène ne pouvant satisfaire que la moitié de la consommation quotidienne de glucose par le cerveau, l'essentiel des besoins est assuré par la néoglucogénèse hépatique. (Grimaldi, 2000).

3.7.1.2. Coma hyperosmolaire :

L'hyperglycémie induit une hyper-osmolarité extra-cellulaire qui entraîne un passage de l'eau et du potassium du compartiment intra-cellulaire vers le compartiment extra-cellulaire. L'hypervolémie qui en résulte provoque une augmentation transitoire du flux sanguin et du filtrat glomérulaire. L'absence de réabsorption du glucose par le tubule rénal au-delà de sa capacité maximale de réabsorption est responsable d'une glycosurie, avec diurèse osmotique, et d'une fuite urinaire d'ions plasmatiques dont le potassium et le phosphore (Radermacher et D'Orio, 2005).

3.7.1.3. Coma acidolactique :

L'acidose lactique provient du catabolisme anaérobie du glucose, survenant de façon physiologique dans les tissus glucoconsommateurs. Dans les tissus dépourvus d'enzymes mitochondriaux du cycle de Krebs, la production d'acide lactique est la seule issue métabolique du glucose : cellules sanguines, muqueuse intestinale, rétine et peau. Normalement, le rapport lactate / pyruvate est de 10. Le lactate diffuse librement vers le milieu extra-cellulaire et est repris dans la néoglucogénèse hépatique et rénale (cycle de Cori). La lactatémie (normale = approximativement 1 mmol/l) résulte de l'équilibre entre la libération périphérique et la captation hépatique d'acide lactique. L'augmentation de la lactatémie, conséquence d'une élévation du rapport NADH/NAD peut donc résulter d'une hyperproduction d'acide lactique et/ou d'un blocage de la captation hépatique (Grimaldi, 2000).

3.7.1.4. Coma hypoglycémique :

La régulation de la glycémie est contrôlée par le système neuroendocrinien. Le système nerveux central ne peut stocker ni produire du glucose. Le glucose est quant à lui une source énergétique indispensable pour la cellule nerveuse, ce qui signifie que toute hypoglycémie peut entraîner des troubles des fonctions cérébrales (Menon et Ribeiro, 2011)

3.7.2. Complications chroniques :

3.7.2.1. Micro-angiopathies :

3.7.2.1.1. Neuropathie diabétique :

La neuropathie diabétique est caractérisée par une perte neuronale progressive, une démyélination et une régénération nerveuse altérée avec, à terme, une altération des fibres nerveuses, affectant à la fois le système nerveux autonome et somatique. Des ulcérations neuropathiques et une douleur constante sont les conséquences de la neuropathie diabétique. La polyneuropathie symétrique distale est la principale cause d'ulcération plantaire. Les dommages au niveau des nerfs périphériques impliquent la sensibilité, la motricité et les nerfs autonomes altérant la capacité des patients à sentir la douleur, la pression, le toucher ou même la température. Les neuropathies motrices affectent les petits muscles du pied et sont la cause de faiblesse, atrophie et difformité alors que les neuropathies autonomes réduisent la transpiration du pied et augmente ainsi sa température, prédisposant aux infections et aux ulcérations. La neuroarthropathie de Charcot est le résultat d'une dislocation osseuse alors que la dysfonction autonome est impliquée avec une perfusion anormale des os du pied (**Ribot, 2015**).

3.7.2.1.2. Néphropathie diabétique :

L'hyperglycémie conduit à une vasodilatation préférentielle de l'artériole afférente qui, cliniquement, se traduit par une hyperfiltration glomérulaire. Plus tard dans l'évolution de la ND, une fois le stade de la protéinurie atteint, s'installent des mécanismes auto-entretenus de dégradation de la fonction rénale, avec une réduction progressive de la masse néphronique à nouveau responsable d'une hypertension glomérulaire dans les néphrons résiduels. L'axe rénine-angiotensine joue un rôle central dans le contrôle de la pression intraglomérulaire par l'effet vasoconstricteur préférentiel qu'exerce l'angiotensine II sur le tonus de l'artériole efférente (**Weekers et Krzesinski, 2005**).

3.7.2.1.3. Rétinopathie diabétique :

Les premières lésions histologiques de la rétinopathie diabétique sont l'épaississement de la membrane basale, la perte des péricytes, puis la perte des cellules endothéliales des capillaires rétiens aboutissant à leur obstruction. À proximité des petits territoires de nonperfusion capillaire ainsi créés, des microanévrismes se développent sur les capillaires de voisinage. La RD inclut également une dégénérescence neuronale rétinienne précoce, pouvant précéder l'apparition de lésions vasculaires au fond d'œil (FO), mise en évidence par des examens électrophysiologiques et participant à la dysfonction rétinienne. (**Adenis, 2018**)

3.7.2.2. Macro-angiopathies :

La macro-angiopathie diabétique (maladies coronaire, ischémie cérébrale, artériopathie des membres inférieurs) est considérée comme une forme évoluée de l'athérosclérose.

Les mécanismes physiopathologiques impliqués sont dominés par la glycation des protéines avec la production accrue de produits de la glycation avancée, dont le rôle délétère sur l'endothélium, l'état d'hypercoagulabilité et les anomalies lipidiques (augmentation de la triglycéridémie, diminution du HDL-cholestérol, présence de petites LDL denses plus athérogènes **(Delattre et al., 2003)**).

4. Adaptations hormonales et métaboliques chez le diabétique de type 2 durant le jeun de Ramadan:

Le Ramadan est le 9ème mois du calendrier lunaire. Le mot Ramadan est employé indifféremment pour désigner le mois saint pour les musulmans et le jeûne qui constitue l'un des cinq piliers de l'Islam. Le mois de Ramadan se décale chaque année et passe progressivement d'une saison à une autre. Il débute après l'apparition du 1er croissant lunaire de la nouvelle lune, soit le soir du 29ème jour du mois précédent le Ramadan si le croissant est visible. Sinon, il débute après le 30ème jour de ce mois. Il se termine de la même façon avec l'observation du croissant lunaire. Ainsi, selon les pays, la durée du Ramadan varie en fonction de l'observation de la lune. Il dure entre 29 et 30 jours maximum, en fonction du lieu géographique et de la saison, le jeûne quotidien peut durer quelques heures ou atteindre près de 20 heures **(Tiboura, 2017)**

Le jeûne pendant le Ramadan peut fournir des avantages durables. En effet, c'est une occasion pour un meilleur mode de vie, facilitant la perte de poids et la cessation du tabagisme. Pour les patients diabétiques qui choisissent de jeûner, le Ramadan peut aider à renforcer l'alliance thérapeutique entre le patient et le médecin et l'opportunité d'améliorer la gestion du diabète, en mettant l'accent sur les soins, la réglementation des médicaments et le calendrier des repas **(Bencharif, 2017)**.

L'organisme a besoin toutes les 6 heures des vitamines, nutriments et minéraux nécessaires au bon fonctionnement cellulaire, et aussi de glucose comme combustible pour créer de l'énergie et de la chaleur. Lors d'un jeûne, Les réserves en glucose, stockées sous forme de glycogène par le foie, sont faibles et s'épuisent rapidement entraînant une chute de la glycémie. Les hypoglycémies responsables de la sensation de faim, vont pousser le cerveau à émettre un signal, permettant la libération progressive d'hormones, cortisol et adrénaline, provoquant une augmentation de la sécrétion de glucagon et une baisse parallèle de celle d'insuline. L'insuline,

l'hormone digestive la plus sécrétée, permet l'entrée du glucose dans les cellules pour être consommé et transformé en énergie, à l'inverse du glucagon qui permet la mobilisation des réserves pour fabriquer du glucose. **(Druais, 2015)**

Quand les réserves en glucose et glycogène sont épuisées, la plupart des cellules et organes puisent dans les réserves en graisses des tissus adipeux. Néanmoins, les tissus glucodépendants, comme le cerveau ou la moelle osseuse, ne s'accommodent pas et mettent en jeu une voie métabolique annexe, la néoglucogénèse permettant la fabrication de glucose à partir d'acides gras (issus des réserves en graisse) et d'acides aminés (issus des protéines). **(Druais, 2015)**

Chapitre II :

Les maladies cardio-vasculaires

1. Rappels sur les Lipoprotéines :

Le diabète de type 2 se caractérise par des anomalies quantitatives et qualitatives des lipoprotéines qui concourent au développement de la macroangiopathie. Ces anomalies sont en fait préexistantes au diabète et sont détectables dès la phase prédiabétique d'insulinorésistance. Leur déterminisme est complexe mais fait intervenir de façon majeure tant l'hyperglycémie que l'insulinorésistance. On décrit principalement une hypertriglycéridémie, tenant à l'augmentation du taux de VLDL et d'IDL, et une diminution du HDL-cholestérol (HDL2) (**Tableau 01**). Les particules de LDL deviennent majoritairement petites et denses, tandis que HDL et LDL s'enrichissent en triglycérides, les apoprotéines se gliquent et les LDL s'oxydent (**figure 04**) (**Benhamou, 2002**)



Figure 04. Les différentes lipoprotéines (**Sanchez, 2017**).

Tableau 01. Caractéristiques des lipoprotéines (**Sanchez, 2017**).

	Taille	Composition	Densité	Rôle	Potentiel Athéromateux
Chylomicrons	Très Elevée	Triglycérides 85% Cholestérol 10% Apoprotéine 2%	Très Faible	Transport des TG exogènes vers les tissus	
VLDL	Elevée	Triglycérides 60% Cholestérol 20% Apoprotéine 10%	Faible	Issus du métabolisme hépatique	
IDL	Moyenne	Triglycérides 60% Cholestérol 15% Apoprotéine 10%	Moyenne	Lipoprotéine intermédiaire entre LDL et VLDL	
LDL	Faible	Triglycérides 10% Cholestérol 50% Apoprotéine 25%	Elevée	Transport du CH aux tissus	Athérogène
HDL	Très faible	Triglycérides 10% Cholestérol 22% Apoprotéine 50%	Très Elevée	Transport du CH au foie	Protecteur

2. Les maladies cardio-vasculaires :

Les maladies cardiovasculaires constituent un ensemble de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins, dont les principales sont l'athérosclérose, qui est une maladie des artères, à l'origine de la plupart des accidents cardiovasculaires graves (Giral, 1998).

La macro-angiopathie diabétique (maladie coronaire, ischémie cérébrale, artériopathie des membres inférieurs) est considéré comme une forme évaluée de l'athérosclérose (Delattre et al., 2003).

Les maladies cardio-vasculaires sont responsables chaque année du décès de plus de 17 millions de personnes, soit 30 % de la mortalité dans le monde, selon l'Organisation Mondiale de la Santé, dont les ¾ ont lieu dans les pays à faible et moyen revenus. 25 millions de décès sont prévus en 2020.

En France, elles arrivent en deuxième position derrière le cancer, et sont responsables du tiers de la mortalité totale (figure 05) (Aouba et al., 2011)

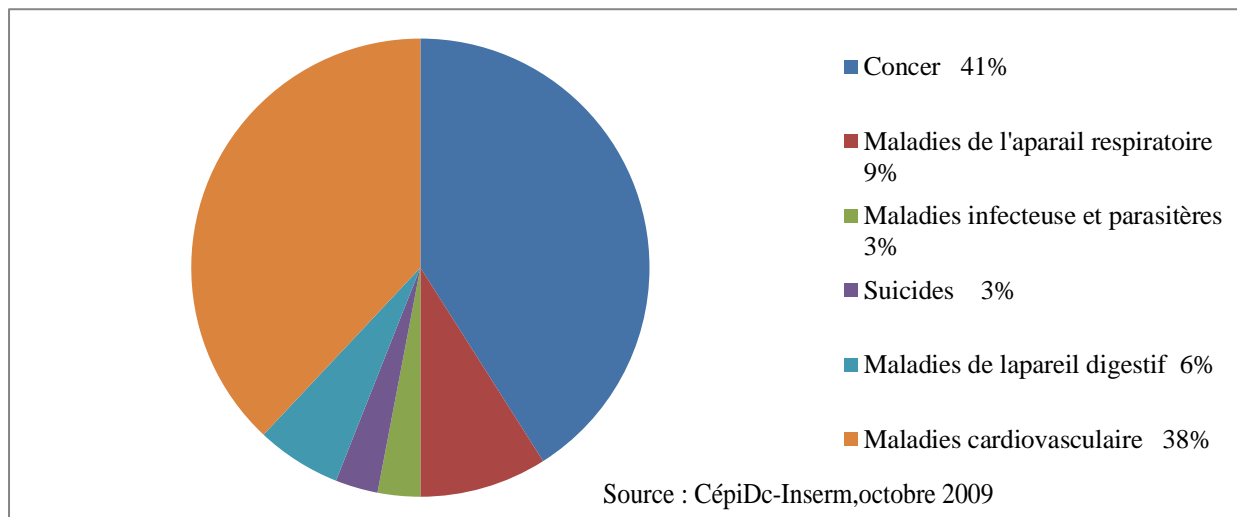


Figure 05. Répartition des principales causes de mortalité en France.

2.1. L'athérosclérose :

L'athérosclérose est la première cause de mortalité dans les pays industrialisés. Cette pathologie des artères, qui peut être considérée comme une inflammation chronique de l'intima des vaisseaux, naît de l'interaction entre les lipoprotéines circulantes, oxydées au contact de l'endothélium vasculaire, des monocytes-macrophages, des lymphocytes et des éléments de la paroi artérielle (Bonnet, 2001).

2.1.1. Structure de la paroi d'une artère :

La paroi des artères est constituée de trois tuniques histologiquement distinctes, entourant un espace central appelé lumière (Manuelle, 2008).

L'intima est directement au contact du flux sanguin et comprend l'endothélium et une sous-couche appelée sous-endothélium.

La couche sous-endothéliale, constituée de tissu conjonctif, est le lieu de formation de la plaque d'athérome. On y retrouve différentes molécules : le collagène, des protéines élastiques comme l'élastine ou de structure comme les laminines, des fibres musculaires lisses, de nombreuses cellules du système immunitaire, des fibroblastes qui sécrètent des glycoprotéines et des protéoglycanes (Maxime, 2016)

La média : correspondant à la tunique moyenne, la média est essentiellement formée de fibres élastiques et de cellules musculaires lisses dont les proportions varient en fonction du type de vaisseau ; ainsi, selon le cas, la média constitue le support de l'élasticité ou de la vasomotricité

L'adventice : correspondant à la tunique externe, l'adventice est formée de tissu conjonctif. Outre son rôle de protection, elle permet la fixation du vaisseau aux structures environnant (figure 06) (Manuelle, 2008)

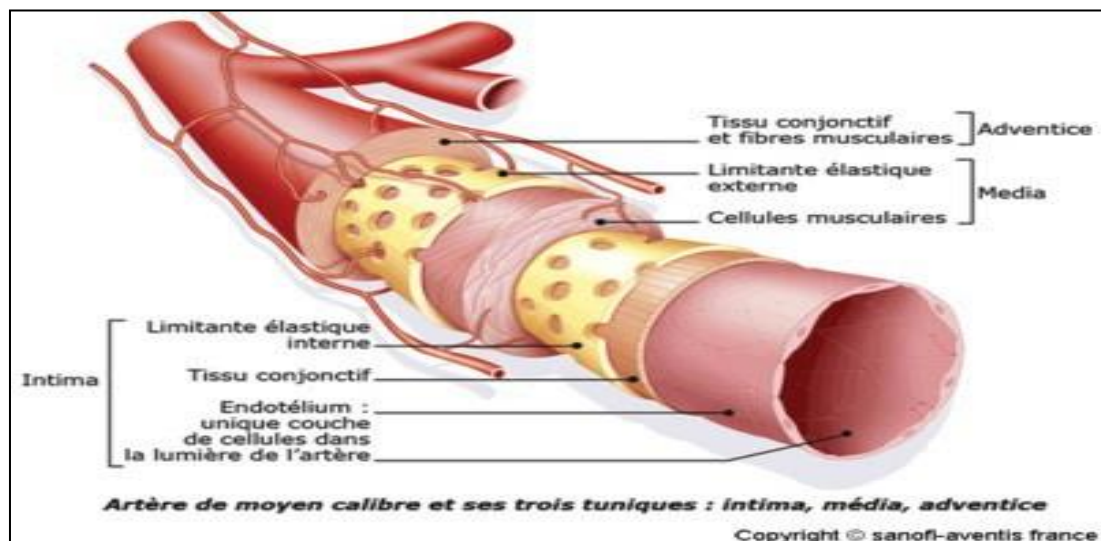


Figure 06. Structure d'une artère (Ramaël, 2016).

2.1.2. Physiopathologie de l'athérosclérose :

2.1.2.1. Glycation des protéines :

L'hyperglycémie chronique accélère la formation des AGE par une réaction non enzymatique intra ou extracellulaire qui affecte les protéines, les lipides et les acides nucléiques. Leur formation est évaluée par le dosage sanguin de l'hémoglobine A1c (HbA1c) (Renard, 2004).

Les produits terminaux de glycation vont être reconnus par des récepteurs membranaires présents au niveau de nombreuses cellules de l'organisme.

Le RAGE est le récepteur le plus connu. C'est un récepteur transmembranaire et multiligands de 45 kDa appartenant à la superfamille des immunoglobulines. On le retrouve à la surface de différentes cellules : les cellules endothéliales, les lymphocytes, les monocytes, les fibroblastes, les polynucléaires neutrophiles, les neurones, les cellules musculaires lisses, les péricytes des capillaires... (**Maxime, 2016**).

La liaison au RAGE provoque la formation de radicaux libres qui ont un effet délétère, mais jouent aussi le rôle de messenger intracellulaire, modifiant les fonctions des cellules ; en particulier au niveau des cellules endothéliales la fixation des AGE sur le récepteur RAGE provoque une augmentation de la perméabilité vasculaire (**Bonnefont-Rousselot et al., 2004**). De nombreux radicaux libres sont impliqués dans l'oxydation des LDL (**figure 07**) (**Delattre et al., 2003**).

2.1.2.2. Initiation de la lésion :

Les lipoprotéines peuvent traverser la paroi des vaisseaux sanguins afin d'aller interagir avec les cellules. Lors de leur migration, les lipoprotéines peuvent demeurer prisonnières de protéoglycans sécrétés par les cellules endothéliales au niveau de l'intima des artères. L'apo B de ces lipoprotéines s'associe alors intimement à ces protéoglycans et les particules sont prisonnières de l'espace subendothélial. Cette accumulation se produit principalement à des sites privilégiés où l'on retrouve des conditions hémodynamiques et mécaniques particulières (pression et turbulences menant à l'érosion de la paroi du vaisseau sanguin).

Les cellules endothéliales produisent des ROS qui peuvent venir attaquer l'apo B des lipoprotéines prisonnières de l'intima ou les lipoprotéines qui ne font que traverser la paroi artérielle. La molécule d'apo B ainsi modifiée sera reconnue par le système immunitaire comme étant une substance étrangère (**Hogue, 2004**).

Elle active les cellules endothéliales qui expriment des molécules d'adhésion et sécrète des facteurs chimiotactiques responsables du recrutement des monocytes et lymphocytes T circulants qui migrent dans le sous-endothélium. (**Baudin, 2009**)

2.1.2.3. Formation des cellules spumeuses :

Les monocytes se différencient en macrophages qui expriment des récepteurs « scavenger » qui permettent l'internalisation des lipoprotéines oxydées ce qui aboutit à la formation de cellules spumeuses. (Baudin, 2009)

2.1.2.4. Formation de la chape fibreuse :

La libération de cytokines et de facteurs de croissance par les leucocytes activés et les différentes cellules de la paroi artérielle amplifie le processus, contribue à augmenter la quantité de lipides d'origine extracellulaire « le cholestérol et ses esters principalement » et induit la migration à partir de la media, et la prolifération des cellules musculaire lisse. Celles-ci vont s'accumuler dans l'intima et encapsuler progressivement le centre nécrotique (Delattreet al., 2003).

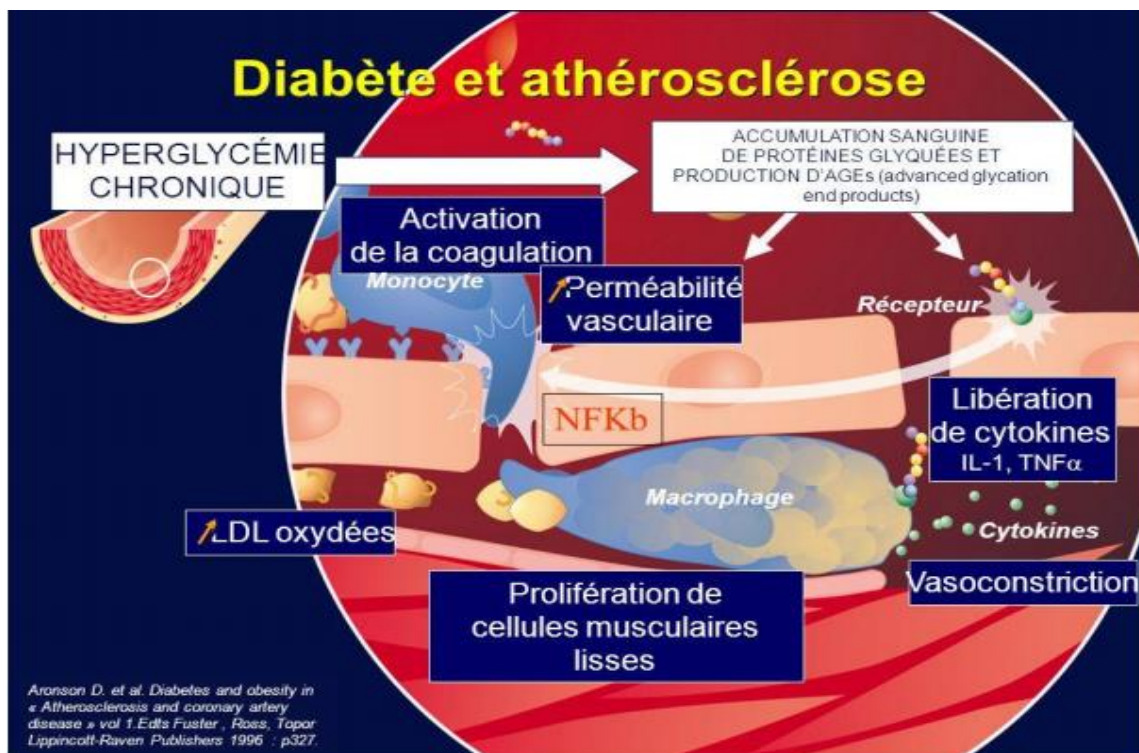


Figure 07. Processus de développement de la plaque athéroscléreuse sous l'influence de l'hyperglycémie (Blanc-Bisson, 2018)

2.2. Complications de l'athérosclérose :

Les complications de l'athérosclérose ont également un certain nombre de particularités cliniques chez le diabétique en dehors de leur gravité même, marquée par une mortalité globalement double de celle du non diabétique (Coulibaly, 2010).

Le risque de développer une coronaropathie ou une insuffisance cardiaque est plus élevé chez les diabétiques. A terme, lorsque les plaques obstruent presque complètement les artères (athérosclérose), il y a un risque élevé d'infarctus. Environ les deux tiers des personnes atteintes de diabète de type 2 meurent de maladies cardiaques ou d'un AVC. Le risque relatif pour les diabétiques de développer une complication coronarienne se situe entre 2 et 4 fois. Ce taux est plus élevé chez les femmes. La fragilisation de l'os suite à une mauvaise irrigation, prédispose 5 fois le diabétique aux fractures. **(Romli, 2016)**

2.2.1. Infarctus du myocarde :

2.2.1.1. Structure de la paroi du cœur :

La paroi du cœur se compose de trois couches tissulaires portant les noms d'endocarde, de myocarde et d'épicarde .

L'endocarde : Constituant la tunique interne de la paroi cardiaque, il est formé d'un endothélium. Ce tissu endothélial forme un « revêtement » lisse qui s'oppose à l'apparition de turbulences lors du passage du sang

Le myocarde : Constituant la tunique moyenne de la paroi cardiaque, il est formé de tissu musculaire spécifique dont les cellules s'organisent en « rubans » nommés travée myocardique. Ces enfilades cellulaires s'insèrent sur le squelette fibreux (situé autour des valves cardiaques) entre les travées myocardique, on rencontre du tissu conjonctif riche en capillaires sanguins et en fibres nerveuses (sympathique et parasympathique appartenant au système nerveux végétatif) **(Manuelle, 2008)**

Le myocarde est vascularisé par les artères coronaires. Lorsque celles-ci se bouchent (caillot, thrombose ou spasme), le myocarde ne reçoit plus de sang et manque d'oxygène **(Daigle, 2006)**.

L'épicarde : Constituant la tunique externe de la paroi cardiaque, l'épicarde correspond à l'un des feuilletts constitutifs du péricarde séreux. Il est constitué d'un endothélium reposant sur une mince couche d tissu conjonctif. Il est séparé du myocarde par une couche sous-épicardique formée de tissu adipeux et renfermant des fibres nerveuses (appartenant au système nerveux végétatif) ainsi que les vaisseaux coronaires (les artères, les veines coronaires et leurs subdivisions) (figure 08) **(Manuelle,2008)**.

2.2.1.2. Physiopathologie :

L'infarctus du myocarde constitue une urgence cardiologique absolue dont l'incidence reste encore élevée avec 120 000 cas par an en France.

Selon des données OMS, sur 50 millions de décès annuels dans le monde, les cardiopathies ischémiques sont la première cause de décès avec 7.2 millions de décès d'origine coronaire.

L'infarctus du myocarde (IDM) est une nécrose ischémique du myocarde dont l'étendue dépasse 2 cm². Il correspond généralement à une thrombose occlusive brutale d'une artère coronaire (**Machecourt, 2002**).

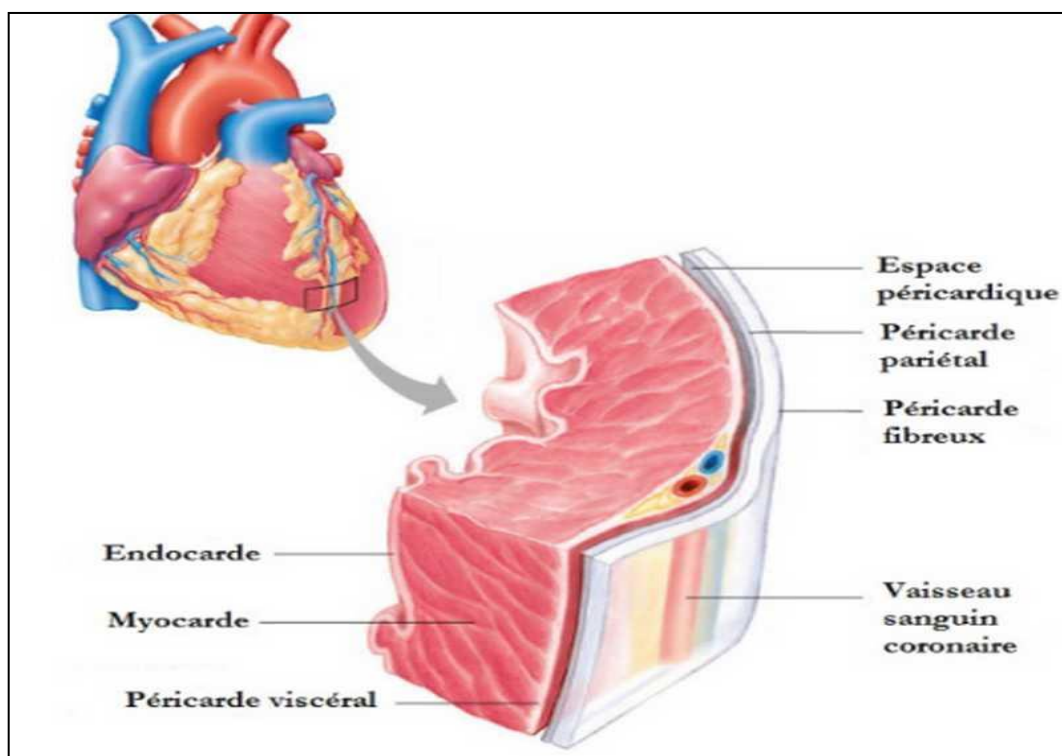


Figure 08. Structure de la paroi de cœur (**Benslimene et benmeddah, 2018**)

Cette occlusion coronaire aiguë par un thrombus survient le plus souvent sur une plaque d'athérome devenue instable à la suite d'une érosion, d'une ulcération, d'une fissuration ou d'une rupture. L'obstruction brutale d'une artère coronaire entraîne un déséquilibre entre les besoins tissulaires et l'apport d'oxygène véhiculé par sang artériel. Cela provoque une ischémie myocardique réversible si elle est traitée correctement et dans un court délai. Au delà de 30 minutes, le processus de nécrose myocardique devient irréversible, les cellules libèrent des marqueurs biologiques pouvant être suivis en laboratoire médical.

Les zones nécrosées vont donner naissance à des zones fibreuses non contractiles et à un remodelage cardiaque causant une inefficacité du myocarde. (Sanchez, 2017).

2.2.2. Accident vasculaire cérébral :

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est un déficit neurologique soudain, d'origine vasculaire, causé par un infarctus ou une hémorragie au niveau du cerveau (Mansouri, 2012)

Il se produit lorsque les vaisseaux sanguins transportant oxygène et nutriments au cerveau éclatent ou se bloquent par un caillot de sang ou par d'autres particules détruisant le tissu affecté. Le blocage ou la rupture des vaisseaux entraînent un arrêt du transport du sang dans une ou à plusieurs parties du cerveau. Privées d'oxygène, les cellules nerveuses dans la partie affectée du cerveau ne peuvent fonctionner et meurent après quelques minutes de leur privation.

Lorsque les cellules nerveuses ne fonctionnent pas, la partie du corps contrôlée par ces cellules ne peut plus fonctionner. Et parce que les cellules nerveuses sont irremplaçables, les handicaps causés par les accidents vasculaires cérébraux sont souvent permanents (Daigle, 2006).

L'athérosclérose carotidienne est l'une des causes principales d'AVC ischémique (Déglise, 2013).

L'accident ischémique est la cause la plus fréquente d'AVC avec 80% des cas. Il touche chaque année environ 130 000 nouveaux patients en France, avec une prévalence estimée à 400.000 patients. Les AVC sont l'une des principales causes de mortalité en France, davantage chez la femme que chez l'homme.

Selon l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM), il représente la troisième cause de mortalité en France, La deuxième cause de démence (après la maladie d'Alzheimer) et La première cause de handicap acquis de l'adulte (Mansouri, 2012).

Il existe principalement deux mécanismes par lesquels une lésion carotidienne peut engendrer un AVC ischémique. Il peut s'agir soit d'un problème hémodynamique, surtout dans les sténoses significatives > 70%, soit d'un événement embolique, notamment dans le cadre d'une plaque instable. , mais une combinaison des deux est aussi possible, due à

un manque de clairance d'embolies carotidiennes en raison d'un flux insuffisant sur une sténose importante (Déglise, 2013).

2.2.3. Complications vasculaires périphériques :

Les diabétiques ont un risque accru de développer une maladie vasculaire périphérique. Dans les jambes, les pieds et les orteils, les artères durcissent et se rétrécissent. La circulation sanguine se trouve alors très réduite, ce qui prépare le terrain ischémique. Le risque relatif pour l'artérite des membres inférieurs se situe entre 5 et 10 avec une prédisposition masculine plus prononcée (Romli, 2016).

Les maladies vasculaires périphériques sont provoquées par la formation d'une plaque athéroscléreuse dans les artères extérieures au cœur. Il existe deux catégories de maladies vasculaires périphériques : les maladies des vaisseaux sanguins périphériques et les atteintes des vaisseaux lymphatiques. Cette maladie, qui nuit à la circulation normale du sang dans les membres, n'est pas rare parmi les fumeurs et les diabétiques. D'autre part, le risque d'AVC et de cardiopathies ischémiques est plus élevé chez les patients atteints de maladies vasculaires périphériques (Daigle, 2006).

2.3. Pied diabétique :

Les microtraumatismes d'origine mécanique ou sur des zones d'hyperpression passent inaperçus ou sont négligés en raison de l'absence de douleurs, suite à la neuropathie sensitive. L'artériopathie compromet la cicatrisation. La neuropathie réduit la réponse inflammatoire, et contribue à la déformation de l'architecture du pied ; des callosités, phlyctènes et ulcérations se développent ; ces lésions sont des portes d'entrée à l'infection. L'hyperglycémie entrave le fonctionnement des neutrophiles, et l'artériopathie compromet l'apport d'antibiotiques à la lésion. En raison de l'hyperkératose plantaire dure, l'infection se propage vers l'espace intermétatarsien où la résistance tissulaire est moindre ; en cas d'évolution défavorable, l'infection peut perforer le dos du pied (mal perforant : figure 2), atteindre l'os (ostéomyélite), se propager dans les tissus (dermo-hypodermite), puis infiltrer le système vasculaire (bactériémie) et se disséminer (endocardite, infection d'implant, spondylodiscite) (Darbellay, 2011).

3. Echo-doppler :

Analyse le profil lésionnel de l'aorte jusqu'aux artères jambières. L'échographie couplée au doppler pulsé couleur analyse la structure de la paroi Artérielle : épaissement et calcifications pariétales (Coulibaly, 2010).

Le couplage écho-doppler permet à la fois d'observer l'image échographique des structures tissulaires, en particulier vasculaires, et d'« écouter la vitesse d'un flux circulant dans un secteur précisé de la coupe échographique. Le doppler couleur est un codage couleur des vitesses des flux détectés sur l'ensemble de la coupe observée. (Adenis, 2018).

5. Scanner :

Le Scanner est utile pour l'exploration des gros vaisseaux, la réalisation des coupes fines avec injection de produit de contraste, et l'observation de la structure de la paroi aortique et permet aussi de visualiser une thrombose pariétale. (Coulibaly, 2010).

Partie 2 :
Matériel et méthodes

1. Objectifs :

L'étude a pour objectif de suivre l'effet du jeun de ramadan sur les variations de quelques paramètres biologiques chez les femmes diabétiques atteintes de complications cardiovasculaires.

2. Population et lieu de l'étude :

2.1. Sujets de l'étude :

L'étude a été portée sur 20 patientes âgées de 58 à 86 ans, souffrant de diabète de type 2 et présentant des complications cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, AVC, et des maladies vasculaires périphériques).

2.2 Critères d'inclusion :

Les critères d'inclusion des patientes impliquées dans l'étude étaient les suivants :

- ✓ Il s'agissait de tout diabétique type 2 de sexe féminin hospitalisée en vue d'une consultation au niveau du service de médecine interne de l'hôpital.
- ✓ Les patientes doivent être âgées de plus 45 ans.
- ✓ Les sujets de l'étude doivent avoir un dossier médical contenant toutes les données cliniques nécessaires à l'étude.

2.3. Critères d'exclusion :

Il a été exclu de l'étude toute personne :

- ✓ Ayant un diabète de type 1 ;
- ✓ Dont le dossier médical ne contient pas les résultats des échos Doppler artériels et veineux pour les membres inférieurs ou l'échocardiographie Doppler ou les résultats du scanner cérébrale.

2.4. Lieu de l'étude :

L'étude expérimentale a été réalisée au sein du service de médecine interne sise au niveau de l'EPH de Ain Tadeles-Mostaganem.

Le secteur sanitaire d'Ain-Tedeles supportant 282 lits à été crée de puis mars 1986. Construit pour servir les habitants de la région qui compte plus de 27000 habitants. Il a été mis à la disposition surtout dei 4 daïras dont (Ain-Tedeles, Kheir Edine, Bougirate et Massera).

L'hôpital d'Ain-Tedeles est un lieu public ou la population vient se soigner. Aussi ce lieu est ouvert 24h/24h 7j/7j car un incident peut arriver à tout moment

L'EPH d'Ain Tadless contient plusieurs services médicaux : Service de réanimation, service de pédiatrie, service d'urgences médicales et chirurgicales, service de gynéco-obstétrique, service de médecine interne, service de chirurgie générale, service de traumatologie, service de la gastroentérologie et des services médicaux techniques comme le service de radiologie, le laboratoire d'analyse, la pharmacie, le cabinet dentaire, et le service d'épidémiologie.

Le service de médecine interne contient quatre unités (unité de médecine interne qui reçoit les diabétiques et les malades d'HTA, unité de cardiopathie, unité d'infection (qui reçoit surtout les maladies contagieuses comme la TBC et l'Hépatite) et l'unité d'hémodialyse. Ce service reçoit aussi des patients qui ont des problèmes respiratoires et les AVC. Il se trouve au bloc du 3eme étage, composé de 64 lits et géré avec une équipe médicale, para médicale, et administrative composée de femmes et d'hommes. Il est sous la responsabilité d'un médecin chef et d'un chef de service et son personnel est composé:

- d'un médecin généraliste en cardiologue ;
- de deux surveillants médicaux et d'un chef de service ;
- de six infirmiers(es) d'état, de deux techniciens de santé et dix aides-infirmiers ;
- et de deux femmes de charges.



3. Prélèvement sanguin :

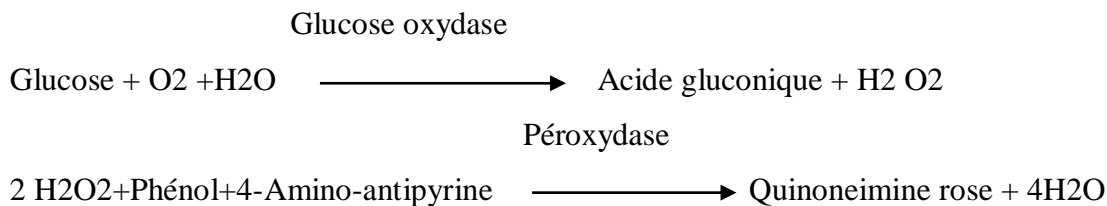
- On prélève généralement le sang dans une veine du bras.
- On entoure le bras d'un garrot ou d'une bande élastique pour exercer une pression dans la région et faire saillir la veine.
- On nettoie et désinfecte la peau.
- On insère une aiguille dans une veine et on prélève une petite quantité de sang.
- Le prélèvement est recueilli dans un tube héparinés (héparinate de lithium) dont l'étiquette porte le nom de la personne et d'autres renseignements qui l'identifient.
- On enlève ensuite le garrot et on retire l'aiguille.
- On applique une pression dans la région où on a inséré l'aiguille jusqu'à ce que le saignement cesse.
- Il se peut qu'on mette un pansement adhésif.
- On envoie le prélèvement au laboratoire à des fins d'analyses ultérieures par des appareils appropriées.

4. Mesures et contrôles :

4.1. Glycémie (Annexe 1) :

Principe :

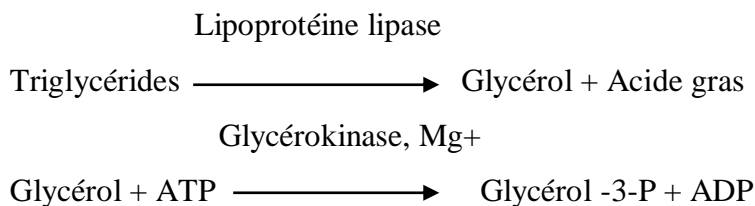
Le glucose sanguin présent dans l'échantillon donne, selon les réactions décrites ci-dessous, un complexe coloré quantifiable par spectrophotométrie à 550 nm:

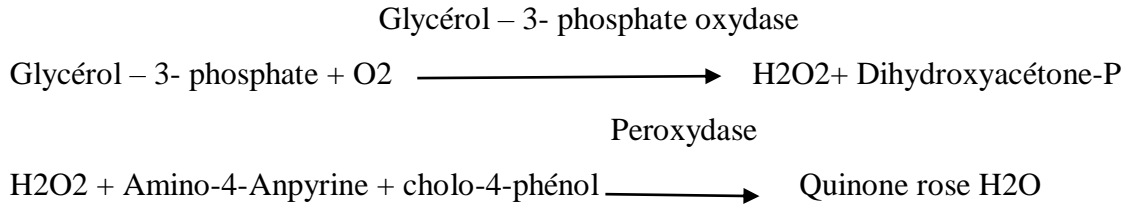


4.2. Triglycérides (Annexe 2) :

Principe :

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

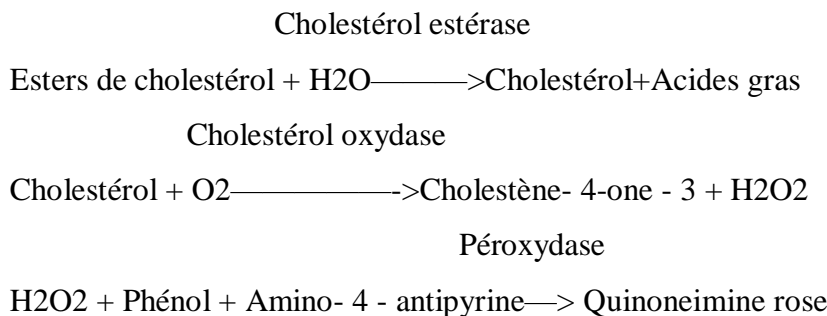




4.3. Cholestérol total(Annexe 3) :

Principe

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



4.4. Cholestérol -HDL (Annexe 4) :

Principe:

Les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et de faible densité (LDL) du sérum ou plasma se précipitent avec le phosphotungstate en présence d'ions magnésium. Après centrifugation, le surnageant contient uniquement les lipoprotéines de haute densité (HDL).

La fraction de cholestérol HDL est déterminée comme suit :

$$[\text{HDL-Cholesterol}] = \frac{\text{DO dosage} \times n}{\text{DO étalon}}$$

DO étalon

$n = 5,17 \text{ mmol/l}$ ou $n = 2 \text{ g/l}$

Multiplier le résultat obtenu par 1,1 pour tenir compte de la dilution effectuée lors de la précipitation : on obtient la concentration du cholestérol lié aux HDL.

4.5. Cholestérol LDL (Annexe 5) :

Le taux direct du LDL cholestérol se déduit des dosages ci-dessus, selon la formule de (Fridewald) :

- ✓ Pour des concentrations exprimées en g/l :

$$\text{LDL} = \text{cholesterol total} - (\text{HDL} + \text{TG}/5)$$

- ✓ Pour des concentrations exprimées en mmol :

$$\text{LDL} = \text{cholesterol total} - (\text{HDL} + \text{TG}/2,2)$$

5. Traitement statistique :

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

Partie 3:
Résultats et discussion

1. Résultats :

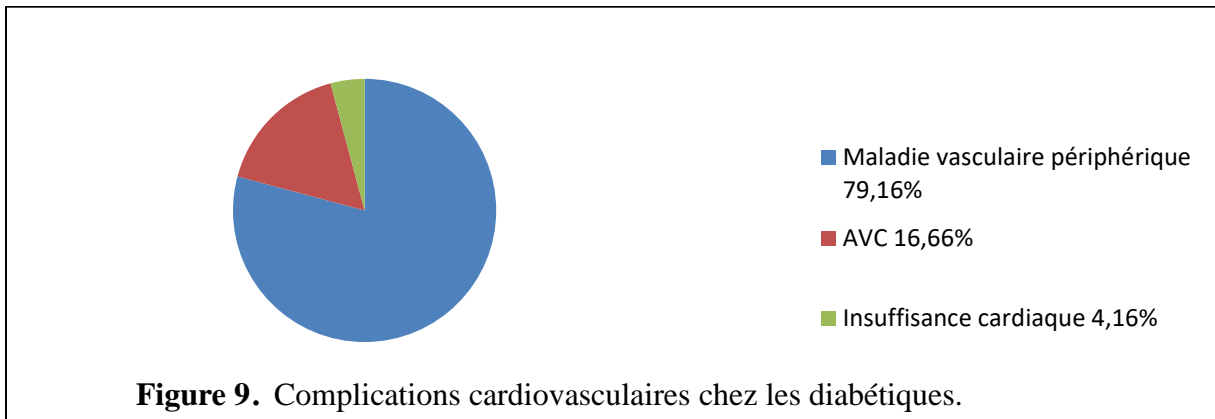
1.1. Résultats d'écho doppler et de scanner cérébrale :

L'ensemble des patientes diabétiques de type 2 impliquées dans l'étude ont présenté des complications cardiovasculaires révélées par l'écho doppler artériel et veineux des membres inférieurs, ainsi que l'échocardiographie doppler et le scanner cérébrale (**Tableau 2**).

Tableau 2. Résultats de l'écho doppler de scanner cérébrale effectué chez les patientes diabétiques de type 2.

Numéro de la Patiente	Résultats d'écho doppler artériel et veineux des membres inférieurs
1	-Infiltration artérielle modérée. -Artériopathies diabétique distale. - Le réseau veineux femoro poplité est libre. -Mal perforant de l'avant pied droit.
2	-Thrombose de l'artère tibiale postérieure droite.
3	-Thrombose de l'artère fémorale superficielle gauche. -Lit d'aval gauche perméable mal réinjecté -Les axes artériels du membre inférieur droite sont très infiltrés mais restent perméable.
4	Thrombose de l'artère tibiale postérieure droite.
5	-Sténose serrée au niveau de l'artère carotide interne droite. -Les axes artériels des troncs supra-aortiques sont infiltrés. -Risque thromboembolique élevé.
Numéro de la Patiente	Résultats d'échocardiographie doppler
6	-Ventricule gauche non dilatée, hypertrophique concentrique modérée de bonne fonction systolique. -Oreillette gauche dilatée, vide d'échos. -Aorte ascendante non dilatée. -Sigmoides aortiques fibreuses sans dysfonction significative. -IM minime. -Pression de remplissage gauche élevé.
Numéro de la Patiente	Résultat de scanner cérébrale
7	Séquelles d'AVC : -probablement du territoire jonctionnel postérieur : artère cérébrale moyenne et artère cérébrale postérieure : droites.
8	-Lésion ischémique récente occipitale de l'artère cérébrale postérieure.
9	Foyer d'AVC ischémique occipital gauche et atrophie cortico-sous –corticale et leucoaraiose peri-ventriculaire (suspicion de la maladie d'alzheimer)
10	AVC ischémique aigu frontal superficiel, et profond droit, de : 68/38 mm : du territoire jonctionnel antérieur droit. -Aspect d'une leucoaraiose et encéphalopathie hypertensive. -Ventricule gauche non dilaté, hypertrophie concentrique modéré de bonne fonction systolique. -Oreillette gauche dilatée systolique. -Oreillette gauche dilatée –vide.

79.16% des patientes ont présenté une maladie vasculaire périphérique ; alors que 16.66% de la population incluse dans l'étude ont accusé un accident vasculaire cérébral et 4.16% ont montré une insuffisance cardiaque (**figure 9**).



1.2. Bilan biochimique en fonction de l'âge :

Le bilan biochimique en fonction de l'âge chez les patientes diabétiques accusant des complications cardiovasculaires à montrer :

- des niveaux de glycémie élevés à l'âge de 61, 70, 78 et 86 ans.
- des valeurs de cholestérolémie très rehaussées surtout à l'âge 70, 72 et 82 ans.
- des teneurs LDL remarquablement élevées surtout à 70 et 80 ans.
- des concentrations en triglycérides plasmatiques notablement augmentée chez les malades de l'étude âgés de 61 et 78 ans.

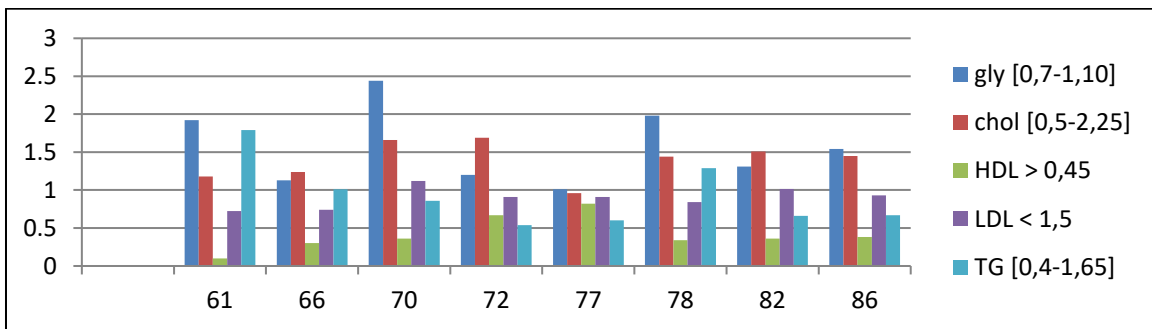


Figure 10. Bilan biochimique en fonction de l'âge chez les patientes diabétiques accusant des complications cardiovasculaires.

1.3. Effet du jeun de ramadan sur le bilan biochimique :

Les valeurs de l'IMC mesurées chez les patientes diabétiques présentant des complications cardiovasculaires n'ont pas connu des changements significatifs durant et avant la période de jeun de ramadan ($P > 0,05$) ; 29.24 vs 29.21 kg/m².

Aussi, durant les deux périodes de l'étude, aucune fluctuation statistiquement significative ($p > 0,05$) n'a été notée dans l'homéostasie glucidique chez les malades ; 1.68 vs 1.68 g/l.

Cependant, les niveaux d'hémoglobine glycosylée (HbA1c) ont diminué d'une manière significative ($P < 0,05$) chez les sujets inclus dans l'étude pendant le Ramadan (06,12%) par rapport à la période d'avant le jeun de Ramadan (07,68%).

Par ailleurs, le taux d'insulinémie a diminué significativement ($p < 0,05$) à la deuxième semaine de Ramadan (10.23 UI/ml) par comparaison à la période d'avant le jeun de Ramadan (12.25 UI/ml).

L'évaluation du profil lipidique a révélé une augmentation significative ($P < 0,01$) du taux de HDL-c pendant le Ramadan (00,83 g/l) par rapport à la période d'avant le Ramadan (00,53 g/l). Néanmoins, aucun changement significatif ($p > 0.05$) n'a été constaté chez les diabétiques, durant les deux périodes de l'étude dans les niveaux de cholestérol total, d'LDL-c, de VLDL-c et en triglycérides; 01.89 vs 1.87 g/l ; 00.79 vs 00.73 g/l ; 00.26 vs 00.25 g/l et 01.32 vs 01.29 g/l, respectivement.

Enfin, la protéinémie, la créatinémie et l'urémie chez les patientes n'ont pas été affectées par le jeun de ramadan dont les valeurs sont restées nettement identiques par comparaison à la période standard sans jeun ; 82.52 vs 82.34 g/l ; 08.07 vs 08.45 g/l et 00.31 vs 00.29 g/l (**Tableau 3**).

Tableau 3. Effet du jeun de ramadan sur le bilan biochimique chez les femmes diabétiques atteintes de complications cardiovasculaires.

Mesures	75 Jours avant le Ramadan	15 ^{ème} Jour de Ramadan	Effet de la période de jeun	Normes
IMC (kg/m ²)	29.24±03.32	29.21±03.28	P>0.05	<27
Glycémie (g/l)	01.68±00.72	01.68±00.65	P>0.05	0.7 à 1.10
HbA1c (%)	07.68	06.12	P<0.05	4.2 à 6.0
Insuline (UI/ml)	12.25±00.85	10.23±00.78	P<0.05	10
Triglycérides (g/l)	01.32±00.63	01.29±00.54	P>0.05	<1.50
Cholestérol (g/l)	01.89±00.45	01.87±00.63	P>0.05	<2.00
HDL-c (g/l)	00.53±00.23	00.83±00.12	P<0.01	> 0.45
LDL-c (g/l)	00.79±00.25	00.73±00.19	P>0.05	<1.50
VLDL-C (g/l)	00.26±00.12	00.25±00.09	P>0.05	-
Protéines (g/l)	82.52±07.32	82.34±09.23	P>0.05	65 à 75
Créatinine (g/l)	08.07±09.23	08.45±04.52	P>0.05	4.5 à 12
Urée (g/l)	00.31±00.08	00.29±00.12	P>0.05	0.15 à 0.45

Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes plus ou moins écarts types, avec un nombre de répétitions n égal à 20 malades ; a,b,c,d,e : Groupes homogènes de comparaison des moyennes deux à deux selon le test de Newman et Keuls.

2. Discussion :

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

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

Les IMC chez les diabétiques n'ont présenté aucun changement avant et pendant le ramadan. L'IMC moyen des sujets, s'est situé grossièrement dans la zone de surpoids. Toutefois, l'abstinence alimentaire de jeûne, l'équilibre des repas et la surveillance pondérale fréquente lors des consultations a amélioré légèrement le poids des patientes au cours du mois de Ramadan.

En ce que concerne la glycémie qui n'a connue aucune variation significative ($p < 0.01$) durant et avant la période de jeun de Ramadan chez les malades, elle a été contrôlée de façon régulière et précise chez les 20 patientes de l'étude du fait qu'elle est le véritable indicateur de diagnostic et d'appréciation de l'évolution de leur diabète.

Selon certains auteurs, le niveau de contrôle glycémique des patients pendant le jeun du mois de Ramadan dépend notamment des prises de médicaments mais aussi en partie du suivi médical des patients avant, pendant et après le mois ainsi que du niveau antérieur du contrôle glycémique (**Bouguerra et al., 2003**).

Le dosage de l'HbA1c est un élément plus pertinent pour la surveillance de l'équilibre glycémique chez le diabétique que la glycémie. Les valeurs enregistrées durant le jeun ont été nettement améliorées chez les diabétiques comparativement à la période d'avant le ramadan. Ce résultat montre bien que la majorité des patientes ont présenté durant la période de jeun de ramadan un diabète équilibré résultant assurément, de la bonne prescription médicamenteuse par le clinicien, du respect hygiéno-diététiques et du suivi correct du traitement thérapeutique.

Deux études randomisées réalisées par le **DCCT (1993)** et l'**UKPDS (1998)** ont clairement montré le lien entre l'augmentation de l'HbA1c et l'augmentation exponentielle du risque de complications. Ces mêmes études ont établi que l'abaissement du taux d'hémoglobine glyquée permettait de réduire remarquablement les complications liées au diabète.

L'effet du jeun du Ramadan a montré des améliorations des valeurs du bilan biochimique en HbA1c chez les femmes diabétiques. A ce propos, il apparaît qu'à chaque diminution de 1% de l'HbA1c, il y a 35% de diminution du risque des complications micro vasculaires (**Al-Arouj et al, 2005**).

A notre avis cette amélioration des valeurs d'HbA1c et de l'homéostasie glucidique chez les patientes durant la période de jeun est certainement liée à la diminution du nombre de repas.

D'après (**khaled et al., 2013**), les valeurs de glucose et de HbA1c dépendent particulièrement de la composition du régime alimentaire entrepris par les malades.

Concernant les paramètres lipidiques, une augmentation significative ($p < 0.01$) du taux de cholestérol HDL (qui est bénéfique pour le système cardiovasculaire) pendant le Ramadan a été constatée chez les femmes diabétiques par rapport à la période normale, sans jeun. Les cliniciens trouvent que l'augmentation plasmatique d'HDL constitue un défi et les patients doivent surtout s'enquérir des conseils diététiques qui peuvent les aider à le faire augmenter sensiblement (**Crawford et al., 2006**). Les mesures diététiques et les agents pharmacologiques ne suffisent souvent pas à atteindre le niveau cible d'HDL-c qui est de 40 mg /dl chez les patients ayant un faible taux de HDL-c (**Devroey et al., 2004**). Les autres moyens non pharmacologiques qui visent à augmenter les niveaux de HDL-c chez les diabétiques sont principalement la perte de poids, l'activité physique, le contrôle glycémique et le sevrage tabagique. Il n'y a pas de lignes directement spécifique sur la thérapie diététique de HDL-c ; toutefois, l'American Heart Association (AHA) a publié des recommandations diététiques et de style de vie en 2006 (**AHA,2006**). Ces lignes directrices recommandent un régime alimentaire faible en gras, gras saturés, gras trans et cholestérol en plus de minimiser le sodium, les sucres et les prises d'alcool. L'**AHA (2006)** et les **DASH (Dietary Approaches to stop Hypertension) (2007)** recommandent la consommation de poissons gras. Dans une analyse de régression multiple, le cholestérol HDL a été positivement associée au rythme cardiaque et à la consommation de graisse et négativement avec la perte de poids et plus avec la pression artérielle systolique (**Mansi et al., 2007**).

Pour les autres paramètres lipidiques étudiés, les résultats trouvés dans cette étude n'ont montré aucun changement significatif dans les taux du cholestérol total qu'est une composante biologique importante dans l'athérosclérose et un processus pathogénique qui progresse avec l'âge (**Khatib et Shafagoj., 2004**). Les valeurs plasmatiques d'LDL-c et de triglycérides ont

accusées des diminutions non significatives ($p < 0.05$) pendant le Ramadan comparativement à la période d'avant le jeun. La mesure de la concentration des TG sanguine est importante dans le diagnostic et le suivi de l'hyperlipidémie considéré comme étant un facteur de risque vasculaire important chez les diabétiques (**Khatib et Shafagoj., 2004**). Par ailleurs, le taux de VLDL est resté stable chez les malades pendant les deux périodes de l'étude ($p > 0,05$). L'ensemble de ces paramètres biologiques mesurés chez les femmes diabétiques durant le jeun semblent stables et s'inscrivent bien dans les intervalles des normes admises.

Nos résultats montrent clairement que la protéinémie est assez équilibrée chez nos patientes durant le jeun ce qui montre qu'elles sont bien adaptées à une telle situation de restriction alimentaire, en respectant durant le ramadan de la prise d'un régime alimentaire contrôlé et de l'observance d'une médication adéquate et à temps.

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

Par ailleurs, le taux de l'urée ($0,31 \pm 0,08$ mg/l) et d'indice de l'activité glomérulaire, ont bien dévoilé que les diabétiques ne présentent aucune complication rénale.

Les complications associées au diabète de type 2 à long terme sont nombreuses et peuvent être sévères à savoir : l'infarctus du myocarde, les maladies vasculaires périphérique, l'accident vasculaire cérébral (AVC), l'insuffisance cardiaque, etc. La majorité des complications liées au diabète peuvent être évitées, diminuées ou retardées si le diabète est dépisté et traité précocement et correctement pour une réduction du risque d'évènement par un contrôle glycémique et l'hypertension artérielle et par une maîtrise des dyslipidémies. Dans une étude **CARDS (2004)**, les patients diabétiques sous 10mg d'atorvastatine, hypolipémiant inhibiteur de l'HMG CoA-reductase, ont une diminution de 37% des évènements cardiovasculaires et de 27% de la mortalité. (**Tiboura, 2017**)

Conclusion générale

Conclusion :

Le diabète favorise le développement de plaques d'athérosclérose au niveau des grosses artères. Le vieillissement accéléré des artères coronaires détermine ainsi une mortalité prématurée chez les diabétiques, en particulier chez les femmes. L'excédant de sucre et des paramètres lipidiques dont (cholestérolémie, triglycérides et LDL-c) dans le sang lors d'un diabète mal contrôlé, favorisent la coagulation sanguine et l'apparition de complications métaboliques chez les patients. Cette situation augmente le risque d'obstruction d'un vaisseau sanguin au niveau notamment du cœur, du cerveau (AVC) et des pieds (gangrène). Environ les deux tiers des personnes atteintes de diabète de type 2 meurent d'une maladie cardiaque ou d'un accident vasculaire cérébral. Le risque relatif pour les diabétiques de développer des complications coronariennes est de 2 à 4 fois. Ce taux est plus élevé particulièrement chez les femmes.

Nos résultats montrent que les femmes diabétiques incluses dans l'étude présentent des perturbations marquantes par rapport aux normes admises dans les paramètres biochimiques notamment lipidiques marqués par une augmentation des taux de cholestérol, de triglycérides et d'LDL-cholestérol et une diminution du niveau d'HDL-cholestérol plasmatique.

Apparemment, le jeun de ramadan n'a exercé aucun effet néfaste sur la santé des diabétiques. Au contraire, il a permis d'améliorer relativement les valeurs plasmatiques d'HbAc1, ainsi que le profil lipidique dont Triglycérides, cholestérol et surtout les d' HDL-c ; les valeurs du bon cholestérol (HDL-c) ont augmenté significativement ($p < 0.01$) chez les patientes pendant le Ramadan par rapport à la période d'avant le Ramadan.

Le jeûne du Ramadan semble possible dans plusieurs situations de maladie chronique, mais nécessite des ajustements de traitement et un investissement accru du patient et de son

médecin. Si le jeûne est contre-indiqué, il est du devoir du médecin d'informer clairement le patient des risques encourus. Le rôle du médecin de premier recours est d'aider le patient à assurer la sécurité du jeûne, y compris si celui-ci le pratique contre avis médical. Mais avant tout, le jeûne est une opportunité à saisir par le médecin afin de poursuivre l'éducation thérapeutique du patient et pour améliorer la prise en charge de sa maladie chronique.

La diminution durant le jeun de ramadan de la valeur absolue de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) témoin de l'équilibre global du diabète peut avoir des conséquences avantageuses sur le taux de mortalité lié aux risques cardiovasculaires.

Il est DONC conseillé aux diabétiques, d'avoir pour objectif de faire baisser le taux d'HbA1c si possible en dessous du seuil de 6.5% et ceci en agissant sur leur hygiène de vie même durant le jeun de Ramadan et ceci par : l'adoption d'exercice régulier d'activités physiques, la gestion saine du poids (IMC) < 27), une alimentation saine pour le cœur en diminuant les lipides et les glucides dans l'apport caloriques quotidien, le contrôle optimal des facteurs de risque cardio-vasculaire comme (l'HTA, la prise de tabac , ainsi que d'alcool), le respect des traitements médicamenteux et l'application d'un suivi médical fréquent.

Références Bibliographiques

Références bibliographiques :

- 1. Adenis J. P., Angioi-Duprez K., Aptel F., Arndt C., Grange J. D., Bacin F., ... & Bourcier T. 2018.** Rétinopathie diabétique in : *Ophthalmologie*.4^{ème} édition, Elsevier, paris, 217-229p
- 2. Al-Arouj M., Bouguerra R., Buse J., Hafez S., Hassanein M., Ibrahim M.A. et al. 2005.** Recommendations for Management of Diabetes During Ramadan. *Diabetes care*, 28(9), p.2305-1.
- 3. American heart association (AHA).2006.** Diet and lifestyle recommendations revision2006. *Circulation* ; 114:82-96.
- 4. Andrès E., & Bicklé, J. F. 1999.** Microangiopathie diabétique: de la physiopathologie au traitement. *Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition.*, 1 : 4-10.
- 5. Aouba A., Eb, M., Rey, G., Pavillon G., & Jouglà É. 2011.** Données sur la mortalité en France: principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000.*Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire.*, 22 : 249-255
- 6. Baudin B et Paul J. L. 2009.** Physiopathologie de l'athérosclérose et marqueurs précoces. *Revue francophone des laboratoires.*, 409 : 41-50.
- 7. Baudry V. 2014.** Évaluation des pratiques des patients diabétiques pendant le jeûne du Ramadan dans les dispensaires Sud de Mayotte, thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en médecine, université Victor segalen, Bordeaux, 111p
- 8. Bencharif M. 2013.** Etude multicentrique des effets du jeûne du Ramadan chez une population de diabétiques, Thèse en vue de l'obtention du diplôme de doctorat en sciences, université frères Mentouri, Constantine, 188p.
- 9. Benhamou D. P. Y. 2002.** Risque cardio-vasculaire et diabète (233d).
- 10. Benslimene S et Benmeddah M F. 2018.** Modélisation d'un stimulateur cardiaque, mémoire de fin d'étude pour l'obtention le diplôme de master en génie biomédical, faculté de technologie, Saïda, Algérie, 72 p
- 11. Blanc-Bisson C. 2018.** Autofluorescence cutanée prédictive de macroangiopathie dans le diabète de type 1 après 7 ans de suivi d'une cohorte de 243 patients.
- 12. Boeri D., Derchi LE., Martinoli C., Simoni G., Sampietro L., Storace D., Ponte L., Calvi C., Repetto M., Robaudo C., Maiello M. 1998.** Intrarenal arteriosclerosis and impairment of kidney function in NIDDM subjects. *Diabetologia* .,41(1):121–124.

13. **Bonnet F. 2013.**Diabète de type 2: données épidémiologiques et physiopathologiques, critères diagnostiques. Service Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition, CHU, Rennes, France.
14. **Bonnet J. 2001.** L'athérosclérose, médecine/sciences.,5 : 17,559-567
15. **Bouguerra R, Belkadhi A, Jabrane J et al. 2003.** Metabolic effects of the month of Ramadan fasting on type 2 diabetes. East Mediterr Health J., 9: 1099-1108
16. **Bucher S. 2018.** Diabète de type II et sujets de plus de 65 ans non institutionnalisés: prise en charge par les médecins généralistes en conditions de vie réelle-Suivi de cohorte, thèse de doctorat, université Paris-Saclay, Français, 169 p.
17. **Consoli S.M., Barthélémy L., Idtaleb L., Le Pape G., Fraysse M., Dugardin N. et al. 2016.** Perception et vécu émotionnel de la maladie et de ses traitements par des patients ayant un diabète de type 2 et en population générale. Médecine des Maladies Métaboliques ., 10(4) : 358-563
18. **Coulibaly I. 2010.** Etude des facteurs de risque cardiovasculaires chez les patients diabétiques à Bamako, thèse pour l'obtention du doctorat en médecin, université de Bamako, Mali, 79 P.
19. **Crawford P, Paden SL, Park MK. 2006.** Clinical inquiries: What is the dietary treatment for low HDL cholesterol?. J Fam Pract ., 55: 1076-1078.
20. **Daigle, J. M. 2006.** Les maladies du cœur et les maladies vasculaires cérébrales: Prévalence, morbidité et mortalité au Québec. Institut national de santé publique Québec, Direction planification, recherche et innovation, Unité connaissance-surveillance.
21. **Darbellay P., Uçkay I., Dominguez D., Mugnai D., Filtri L., Lew D., & Assal M. 2011.** Traitement du pied diabétique infecté: une approche multidisciplinaire par excellence. Revue médicale suisse .,292 : 894.
22. **Defraigne J. O. 2005.** Un mecanisme physiopathologique central a l'origine des complications du diabete?. Revue medicale de liege., 60(5-6, May-Jun) : 472-478.
23. **Déglise S., Dubuis C., Mosimann P., Engelberger S., Saucy F., Hirt L., ... & Corpataux J. M. 2013.** Prise en charge des sténoses carotidiennes. Rev Med Suisse., 9 : 1305-1311.
24. **Delpech R. 2015.** Etat des lieux passé et actuel de l'insuline (thérapies et procédés) et perspectives d'évolution, thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, université Paul Sabatier, Toulouse, 87 p
25. **Delattre, J., Durand, G., & Jardillier J. C. 2003.** Biochimie pathologique: aspects moléculaires et cellulaires, Ed Flammarion médecine-sciences, paris, 317p

- 26. Devroey D, De Swaef N, Coigniez P, Vandevoorde J, Kartounian J, Betz W. 2004.** Correlations between lipid levels and age, gender, glycemia, obesity, diabetes, and smoking. *Endocr Res* ., 30: 83-93.
- 27. Diyane K., El Ansari N., El Mghari G., Anzid K., & Cherkaoui M. 2013.** Caractéristiques de l'association diabète type 2 et hypertension artérielle chez le sujet âgé de 65 ans et plus. *Pan African Medical Journal*, 14(1).
- 28. Druais F. 2015.** L'impact du jeûne du ramadan chez des patients diabétiques de type 2, thèse pour l'obtention du doctorat en médecine, U.F.R. de médecine et de pharmacie de Rouen, France, 78p.
- 29. Druet, C., Roudier, C., Romon, I., Assogba, F., Bourdel-Marchasson, I., Eschwege, E. R. F., ... & Weill, A. 2013.** Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques, Entred 2007-2010. Caractéristiques, état de santé, prise en charge et poids économique des personnes diabétiques. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire.
- 30. Fagherazzi-Pagel H. 2002.** Actualités sur le diabète de type 2: dossier de synthèse documentaire, Institut de l'Information Scientifique et Technique, 70 p
- 31. Fery F., & Paquot N. 2005.** Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Revue Médicale de Liège.*, 60(5-6) : 361-368.
- 32. Khaled M B., Menadi N., Boumediene A., Ktob A., Halfaoui S., Boukhatmi F. 2013.** Rôle de l'éducation nutritionnelle dans la prise en charge du diabétique de type 2 pendant le Ramadan. *Diabetes & Metabolism.*, 39(1): 1262-1263.
- 33. Khatib FA, Shafagoj Y A. 2004.** Metabolic alterations as a result of Ramadan fasting in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients in relation to food intake. *Saudi Med J.*, 25(12):1858-1863
- 34. Klein M. 2009.** Relations entre le diabète sucré de type 2 et l'amyloïdose chez le chat étude bibliographique, Thèse d'état en vitrine .Univ Paul-Sabatier, Toulouse, France, 117p
- 35. Krzesinski J. M., & Weekers L. 2005.** Hypertension et diabète. *Revue medicale de Liege*, 60(5-6, May-Jun), 572-577.
- 36. Giral P. 1998.** Athérome: anatomie pathologique, physiopathologie, épidémiologie et facteurs de risque, prévention. *La revue du praticien (Paris)* ., 48(1) : 99-106.
- 37. Gourdy P. 2009.** Le tabac, un facteur de risque... de diabète. *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition.*, 13(2) : 65-69.
- 38. Grimaldi A. 2000.** Diabétologie. Questions d'internat. University of Paris-VI.

- 39. 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, thèse Présentée pour l'obtention du titre de Docteur, université de la Réunion, France ,171p
- 40. Gundesli Dagtekin S. 2008.** Ramadan et diabète. Thèse pour obtenir le grade de Docteur en Médecine, Faculté de médecine de Nancy, Université Henry Poincaré, Nancy 1. 144 p
- 41. Haute Autorité de Santé. 2014.** Actualisation du référentiel de pratiques de l'EPS – Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète, Paris, 98 p
- 42. Hogue J.2004.** contribution de la protéine de transfert des esters de cholestérol à l'hétérogénéité des particules LDL dans l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, Mémoire dans le cadre du programme de maîtrise en médecine expérimentale pour l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.), Faculté des études supérieures de l'Université Laval, Québec, 94p
- 43. Jean-Baptiste M. W. Y. 2019.** Fréquence de diabète sucrée, thèse pour l'obtention du doctorat en médecin, université de Lubumbashi, Congo, 76 p.
- 44. Machecourt J. 2002.** L'infarctus du myocarde (132c).
- 45. Mansouri L. 2012.** Connaissances et perceptions de la notion de facteurs de risque cardio-vasculaire chez les patients en médecine générale. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecin, université Paris Diderot, paris, 122p
- 46. Mansi KM. 2007.** Study the effects of Ramadan fasting on the serum glucoses and lipid profile among healthy Jordanian students. *Am J Appl Sci .*, 4: 565-569.
- 47. Manuelle C. 2008.** Les 5 fonctions vitales du corps humain: anatomo-physiopathologie. Ed Lamarre, France, 327p.
- 48. Maxime F. 2016.** La glycation, un mécanisme associé au diabète et au vieillissement, thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie, université de Limoges, France, 150 p
- 49. Menon E et Ribeiro C. 2011.** Les comas diabétiques, *médecine/sciences*, 17 : 559-67
- 50. Msolli, Boudia W, Trabelsi I, Sriha Belguith A. 2019,** Effets du jeûne de Ramadan sur les paramètres biologiques et sur l'action des antiagrégants plaquettaire chez des patients à risque cardiovasculaire, *Journal : La Tunisie Médicale* 39 p
- 51. Müller D. 2016.** Conséquences traductionnelles de la perte de 4E-BP1 dans l'adénocarcinome pancréatique, thèse en vue de l'obtention de doctorat, université de Paul Sabatier, Toulouse, 222 p
- 52. Paquot N et Scheen A.J. 2003.** Prévention cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2, *Revue Médicale de Liège.*, 58 : 5 : 271-274

- 53. Procopiou M. 2006.** HbA1c: review and recent developments. *Rev Médicale Suisse*. May 31; 2(68):1473–1474, 1476–1479.
- 54. Puel J., Valensi P., Vanzetto G., Lassmann-Vague V., Monin J. L., Moulin P., ... & Van Belle E. 2004.** Identification de l'ischémie myocardique chez le diabétique. *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux*, 97(4).
- 55. Punthakee Z., Goldenberg R., & Katz, P. 2018.** Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique. *Can J Diabetes*, 42, S10-S15.
- 56. Racine G. 2015.** Présentation d'une classe thérapeutique innovante dans le traitement du diabète de type 2: les inhibiteurs de la DPP-4, thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie, université Paul Sabatier, Toulouse, 207 p
- 57. Radermacher L., & D'Orio V. 2005.** Urgences médicales en diabétologie: L'acidocétose et le coma hyperosmolaire. *Revue Médicale de Liège.*, 60(5-6, May-Jun) : 466-471.
- 58. Ramaël B. 2016.** Caractérisation in situ des propriétés mécaniques des parois vasculaires par une technique non invasive, Thèse présentée pour l'obtention du grade de Docteur, université de technologie Compiègne, 149p
- 59. Rammal H. 2014.** Comparaison de la capacité de différenciation en cellules endothéliales, de deux types de cellules souches mésenchymateuses issues de la gelée de Wharton et de la moelle osseuse, thèse pour l'obtention du doctorat, université de Lorraine, France, 175p.
- 60. Renard C., Fredenrich A., & Van Obberghen E. 2004.** L'athérosclérose accélérée chez les patients diabétiques. *Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition.*, 8(3) : 131-136.
- 61. Ribot J. 2015.** Impact du diabète de type 2 sur la fonctionnalité et le potentiel angiogénique des cellules souches mésenchymateuses, thèse pour l'obtention du doctorat, université Paris Est, France, 175p.
- 62. Romli H. 2016.** Prise en charge et traitement du diabète de type 2, thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie, université Mohamed V, Rabat, 228 p.
- 63. Sanchez C. 2017.** Athérosclérose: pathologies associées, prévention et traitements, thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie, Université de Bordeaux, France, 114 p.
- 64. Scheen, A., & Van Gaal, L. F. 2005.** Le diabète de type 2 au cœur du syndrome métabolique: plaidoyer pour une prise en charge globale. *Revue Médicale de Liège*, 60(5-6), 566-71.
- 65. Scheen A., & Mathieu C. 2012.** Prise en charge de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2: une approche centrée sur le patient. *Revue Médicale de Liège* ., 67(12) : 623-631.
- 66. Tenoutasse S., Mouraux T., & Dorchy H. 2010.** L'acidocétose diabétique: diagnostic, prise en charge, prévention. *Rev Med Brux.*, 31 : 71-76.

- 67. Tiboura G. 2017.** Dyslipidémie du sujet diabétique de type 2 pendant le Ramadan : Etude prospective dans la région de Sidi-Bel-Abbès, Thèse en vue de l'obtention du Diplôme de Doctorat en Sciences, Université Djillali Liabes, Sidi-Bel-Abbès-Algérie, 186 p
- 68. Tsinalis D., Binet I., 2006.** Appreciation de la fonction rénale : Créatinémie, Urée et filtration glomérulaire. Forum. Med. Suisse., 6: 414-419.
- 69. Weekers L., & Krzesinski J. M. 2005.** La néphropathie diabétique. Revue medicale de Liege., 60(5-6, May-Jun) : 479-486.
- 70. Wens J., Sunaert P., Nobels F., Feyen L., Van Crombruggen P., Bastiaens H., & Van Royen P. 2007.** Diabète sucré de type 2. Societé Scientifique de Médecine Générale.

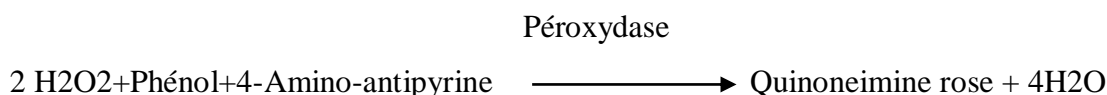
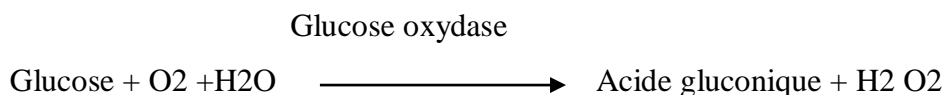
Annexes

Méthodes de dosage des différents paramètres biologique

Annexe 01 : Dosage de glycémie

Principe :

Détermination enzymatique du glucose selon les réactions suivantes :



Mode opératoire :

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

Température : 37° C (20-25°C)

Cuve : 1 cm d'épaisseur

Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur le blanc réactif

	Tube1 : Blanc	Tube2 : Etalon	Tube3 : Echantillon
Standard	-	10 μ	-
Echantillon	-	-	10 μ
Réactif de travail	1ml	1ml	1ml

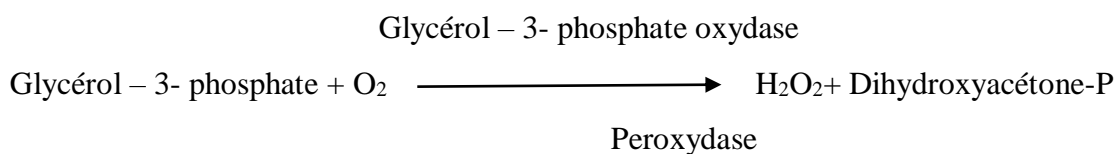
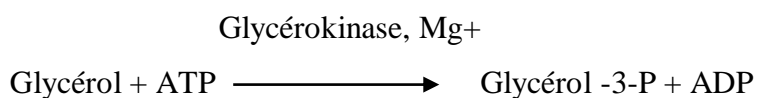
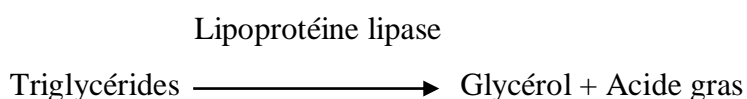
Mélanger, lire les DO après une incubation de 10 minutes à 37 °C ou 30 mn à 20-25 °C. La coloration est stable 30 minutes.

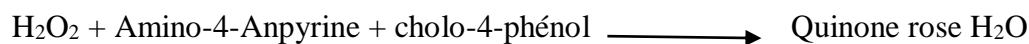
Annexe 02 : Dosage des triglycérides :

La détermination des lipides et par la méthode enzymatique :

Principe :

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



**Mode opératoire :**

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

	Tube1 : Blanc	Tube2 : Etalon	Tube3 : Echantillon
Standard	-	10 μ	-
Echantillon	-	-	10 μ
Réactif de travail	1ml	1ml	1ml

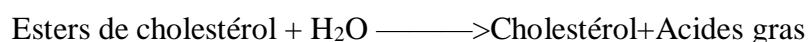
3. Mélanger et lire les DO après incubation des 3 tubes pendant 5min à 37°C ou 10 min à 20-25°C.
4. Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur le blanc réactif et faire la lecture à une longueur d'onde de 505 nm.
5. La coloration est stable pendant 30 minutes.

Annexe 03 : Dosage du cholestérol total :**Principe :**

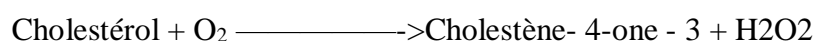
Le cholestérol est mesuré après hydrolyse enzymatique puis oxydation. L'indicateur quinoneimine est formé à partir du peroxyde d'hydrogène et de l' amino 4 antipyrine en présence de phenol et de peroxydase.

Détermination enzymatique selon les réactions suivantes :

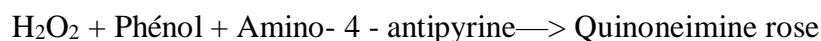
Cholestérol estérase



Cholestérol oxydase



Péroxydase



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

Mode opératoire :

- 1-Centrifuger le sang pendant 10 minutes à 400 tours/min pour séparer le plasma des cellules sanguines.
- 2- Préparer 3 tubes à essais selon le tableau suivant :

	Tube1 : Blanc	Tube2 : Etalon	Tube3 : Echantillon
Standard	-	10 μ	-
Echantillon	-	-	10 μ
Réactif de travail	1ml	1ml	1ml

3-Mélanger et lire les densités optiques après incubation des 3 tubes pendant 5 min à 37 °C ou 10 min à 20- 25°C.

4- Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur le blanc réactif et faire la lecture à une longueur d'onde de 500 nm.

5- La coloration est stable pendant 30 minutes.

Annexe 04 : Dosage du Cholestérol –HDL :

Principe:

Les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et faible densité (LDL) du sérum ou plasma se précipitent avec le phosphotungstate en présence d'ions magnésium. Après centrifugation, le surnageant contient les lipoprotéines de haute densité (HDL). La fraction de cholestérol HDL est déterminée en employant le réactif de l'enzyme cholestérol total 1, 2.

Mode opératoire :

Précipitation :

1-Diluer, dans une solution de NaCl (9 g/l), les sérums dont le taux est supérieur à 3,5 mmol/l de triglycérides.

2- Préparer le réactif précipitant en mélangeant 4 volumes d'acide phosphotungstique avec un volume de chlorure de magnésium.

3- Mélanger 500 μ l du sérum avec 50 μ l du réactif précipitant.

4- Attendre 10 min puis centrifuger pendant 15 min à 5000 t/ min.

Dosage de la fraction cholestérol- HDL :

1- Séparer le surnageant limpide du précipité dans les 2 heures qui suivent la centrifugation.

2- Reconstituer le réactif « cholestérol enzymatique » utilisé dans le dosage du cholestérol total précédant.

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

	Tube 1 : Blanc	Tube 2 : Etalon	Tube 3 : Dosage
Eau distillée	10 μ l		-
Etalon cholestérol	-	10 μ l	-

Surnageant	-	-	10µl
Réactif cholestérol enzymatique	1ml	1ml	2ml

4- Mélanger puis incuber les tubes pendant 5 min à 37°C.

5-Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur le blanc réactif et faire la lecture à une longueur d'onde de 500 nm.

Calcul de la concentration du cholestérol-HDL :

$$[\text{HDL-Cholesterol}] = \frac{\text{DO dosage} \times n}{\text{DO étalon}}$$

DO étalon

$$n = 5,17 \text{ mmol/l} \quad n = 2 \text{ g/l}$$

Multiplier le résultat obtenu par 1,1 pour tenir compte de la dilution effectuée lors de la précipitation : on obtient la concentration du cholestérol lié aux HDL.

Annexe 05 : Cholestérol LDL :

Le taux direct du LDL cholestérol se déduit des dosages ci-dessus, selon la formule de (Fridewald) :

Pour des concentrations exprimées en g/l :

$$\text{LDL} = \text{cholesterol total} - (\text{HDL} + \text{TG}/5)$$

Pour des concentrations exprimées en mmol :

$$\text{LDL} = \text{cholesterol total} - (\text{HDL} + \text{TG}/2,2)$$

Annexe 06 : Dosage de protéines :

Les protéines sériques forment un complexe bleu-violet avec les sels de cuivre en milieu alcalin. (réaction du type BIURET).

Mode opératoire

Longueur d'onde : 546 nm

Température : T laboratoire

Cuve : 1 cm d'épaisseur

Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur le blanc réactif.

	Tube1 : Blanc	Tube2 : Etalon	Tube3 : Echantillon
Standard	-	20µl	-
Echantillon	-	-	20µl

Réactif de travail	1ml	1ml	1ml
--------------------	-----	-----	-----

Mélanger et lire les densités optiques après une incubation de 5 minutes à température ambiante.

La stabilité de la coloration est de 30 minutes

Annexe 07 : Dosage de la Créatinine :

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

Mode opératoire :

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

Température :25 - 30 ou 37 °C

Cuve :1 cm d'épaisseur

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

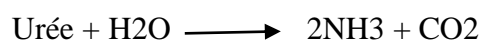
	Blanc	Etalon	Echantillon
Réactif de travail	-	-	1000 µl
Eau distillée	10 µl	-	-
Etalon	-	10 µl	-
Echantillon	-	-	100µl

Annexe 08 : Dosage de l'Urée :

Principe

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

Uréase



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

Mode opératoire :

Longueur d'onde : 590 nm (578 Hg)

Température :25-30-37°C

Cuve : 1 cm d'épaisseur

Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur le blanc réactif.

	Tube1 : Blanc	Tube2 : Etalon	Tube3 : Echantillon
Standard	-	10µl	-
Echantillon	-	-	10µl
Réactif de travail	1ml	1ml	1ml

Mélanger, incuber 5 min. à 37° C ou 10 min. à 20-25°C. Ajouter ensuite.

Réactif 04	1ml	1ml	1ml
------------	-----	-----	-----

Mélanger, incuber 5 min, à 37°C ou 10 min. à 20° - 25°C. Lire contre le blanc.

Stabilité de la coloration 2 heures à l'abri de la lumière

Annexe 09 : Statut anthropométrique :

Lors de la consultation, chez les patients étudiés, nous avons :

- effectué des mesures du poids corporel en kilogramme et la taille des patients en mètre.
- calculé l'indice de la masse corporelle (IMC ou BMI, body mass index) : $IMC = \text{Poids (Kg)} / \text{Taille}^2(\text{m})$
- estimé le degré d'obésité et évalué les risques de morbidité qui lui sont associés.

Annexe 10 : Dosage de L'hémoglobine glyquée (HbA1c)

Le dosage de l'HbA1c sur les analyseurs COBAS INTEGRA utilise des anticorps monoclonaux fixés à des particules de latex. Les anticorps se lient à la partie N-terminale de la chaîne β de l'HbA1c (Wolf et al., 1984).

Glycopeptides + (latex + anticorps) \longrightarrow Glycopeptides liés Les anticorps encore libres sont agglutinés à l'aide d'un polymère synthétique présentant plusieurs répliques de la partie N-terminale de la chaîne β de l'HbA1c. La variation de la turbidité est inversement proportionnelle à la quantité de glycoprotéines liées et est mesurée par turbidimétrie à 552 nm (Wolf et al., 1984).

(Latex + anticorps) + agglutinateur \longrightarrow (latex + anticorps agglutinés)

Un polypeptide synthétique comprenant la partie N-terminale de l'HbA1c est utilisé pour la calibration. L'intervalle de référence HbA1c selon l'IFCC est de 3,00 à 5,00 %.